proLékaře.cz | 24.4.2024

X. SJEZD ČESKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

OLOMOUC, 17. KVĚTNA 2008

Ve dnech 16.–17. května 2008 pořádala Česká farmaceutická společnost ČLS JEP, Sekce lékárenství a společnost Solen II. Kongres praktického lékárenství. V rámci tohoto kongresu se 17. května konal X. sjezd České farmaceutické společnosti ČLS JEP, kde v plenárním zasedání odezněly prezentace s odbornou problematikou jednotlivých sekcí. Výbor České farmaceutické společnosti rozhodl o zveřejnění abstraktů těchto přednášek.

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.
vedoucí redaktor

Sekce syntetických léčiv

BIOLOGICKÁ TERAPEUTIKA

BENEŠ L.
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv
e-mail: benesl@vfu.cz

Rozvoj molekulární biologie, genetiky a dalších oborů, objasnění mechanismu účinku biologicky aktivních látek na molekulární úrovni přispívá k rychle se měnícímu poměru klasických chemických léčiv a léčiv, jejichž chemická struktura není ve většině případů plně strukturálně charakterizována. Tato léčiva patří do skupiny biologických terapeutik (biofarmaceutik, bioléčiv, angl. biopharmaceutics, resp. biological therapeutics) na rozdíl od klasických syntetických léčiv anebo látek izolovaných z biologického materiálu, s plnou strukturální charakterizací a dnes označovaných též jako „malé molekuly“. Mezi bioléčiva jsou zařazována většinou léčiva připravená rekombinantní technikou. Uvedené rozdělení není ideální a spíše by odpovídala charakteru léčiva podstatně rozdílná molekulová hmotnost. Určující zařazení podle způsobu přípravy rekombinantní technikou nedostatečně postihuje například léčiva často dlouho známá a používaná, u kterých byla v posledních letech pro jejich přípravu použita rekombinantní technika, například u insulinu. Z toho důvodu by měly být mezi biologická terapeutika zařazovány nejen známé peptidické hormony, dříve vyráběné např. izolací z biologického materiálu nebo jejich analoga, případně s jiným než původním využitím a často i s jinými účinky. Dalšími biologickými léčivy jsou některé terapeutické enzymy, v řadě případů i jejich inhibitory nebo aktivátory, pokud jsou peptidického typu, jejich rekombinantní modifikace a dále i vakcíny nového typu. Největší skupinu tvoří terapeutické monoklonální protilátky, připravené rekombinantní technikou a označované koncovkou -mab, např. benacizumab, pexelizumab, adalimumab, infliximab a další. Tato léčiva nebo potenciální léčiva jsou terapeuticky používána u celé řady onemocnění, především nádorových. Do praxe jsou též zaváděna léčiva tvořená „klasickým“ nízkomolekulárním léčivem, navázaným na polymerní nosič, i „trojkombinace“, kdy léčivo je navázáno na polymerní nosič a na monoklonální protilátku, případně na fotosenzitizátor, přesně ukazující místo zásahu a koncentraci biologicky aktivní látky v místě účinku. Do praxe jsou rychle zaváděna léčiva s výhodnější dostupností a prodlouženými dávkovacími intervaly, která jsou navázaná na polymer např. na polyethylenglykol, tzv. pegylovaná léčiva i léčiva složená ze sekvencí RNA konkrétního genomu. Do jisté míry sem patří i léčiva vyvinutá na základě nejnovějších chemických a fyzikálních technologií, např. uzavřená do nanočástic nebo s monoklonální protilátkou, navázanou na tyto částice. Významným problémem současnosti se stávají „biologická generika“, v angl. označovaná „biosimilars“ (v USA follow-on protein products), u kterých patentová ochrana již skončila a výrobu zajišťují i firmy, jejichž zkušenosti nejsou vždy adekvátní. Biosimilars vyžadují hlavně z těchto důvodů porovnávací studie klinického charakteru, neboť obvyklé analytické hodnocení u „malých molekul není dosud k dispozici.

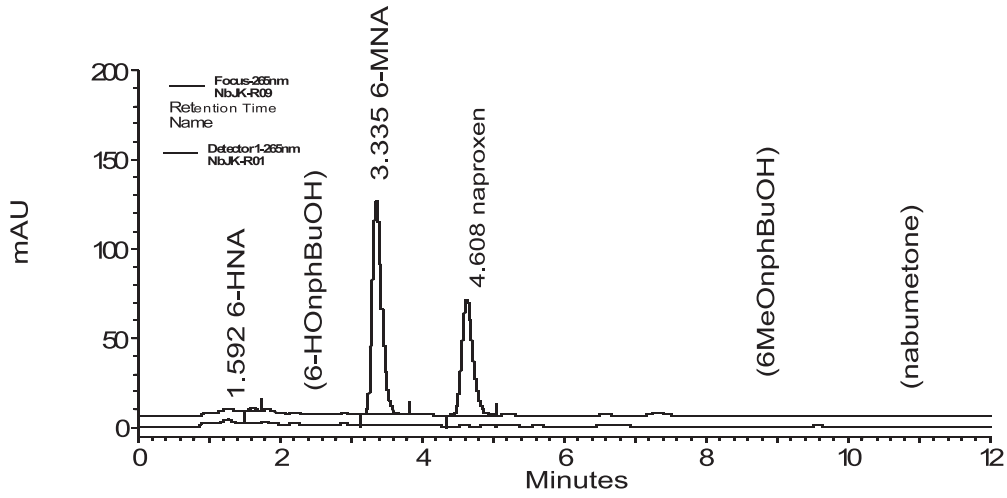
Sekce farmaceutické kontroly a bioanalytiky

BIOANALYTICKÉ HODNOCENÍ LÉČIV

KLIMEŠ J., SOCHOR J., NOBILIS M.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
e-mail: klimes@faf.cuni.cz

Bioanalýza léčiv je v současné době nejdynamičtěji se rozvíjející směr v oblasti farmaceutické analýzy. Je to především z toho důvodu, že na všechny zásadní otázky týkající se osudu léčiva v organismu může

proLékaře.cz | 24.4.2024



Graf 1. Biotransformační studie nabumetonu v plazmě

dát odpověď pouze analytická studie. Nejčastější oblasti využití bioanalytického hodnocení léčiv jsou farmakokinetické studie, metabolické studie, studie biologické dostupnosti, bioekvivalenční studie, řízená terapie, toxikologie a léková toxikománie. Nejčastěji používané metody pro analýzu léčiv a metabolitů v biologickém materiálu jsou instrumentálně-analytické metody a metody imunochemické (imunoanalytické).

Z instrumentálně-analytických metod má dominantní postavení vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC). Je to především z toho důvodu, že svoji podstatou je to metoda separační, umožňující kvalitativní i kvantitativní hodnocení separovaných složek. Významnou předností HPLC v bioanalýze léčiv je její selektivita a citlivost stanovení, a to v závislosti na použitém detektoru. Další velkou výhodou je rychlost analýzy a možnost automatizace, což umožňuje analyzovat velké série biologických vzorků. Při vývoji metody jsou zvoleny takové chromatografické podmínky, kdy pozadí z biologické matrice neinterferuje s chromatografickými píky hodnoceného léčiva a vznikajících metabolitů. V bioanalytických HPLC aplikacích jsou s výhodou využívány selektivní detektory, v poslední době nachází stále širší uplatnění spojení HPLC s hmotnostním detektorem (MS), což je především v důsledku snížení ceny hmotnostních detektorů.

Nejčastěji analyzované biologické vzorky jsou zpravidla tělní tekutiny – nejčastěji plazma, krev, moč. Vlastní HPLC analýze zpravidla předchází vhodně zvolená metoda úpravy vzorku tělní tekutiny. V přednášce jsou uvedeny nejčastěji používané metody úpravy vzorků tělních tekutin s důrazem na extrakce do organických rozpouštědel, extrakce na pevné fázi (SPE) a deproteinační techniky. Jsou diskutovány přednosti a nedostatky jednotlivých metodik. Využití HPLC v bioanalýze léčiv a dalších biologicky aktivních látek je demonstrováno na biotransformačních studiích vybraných léčiv a detekci drog v tělních tekutinách (graf 1).

Sekce přírodních léčiv

ROSTLINNÉ METABOLITY JAKO ANTIDIABETIKA

JAHODÁŘ L.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, Katedra farmaceutické botaniky a ekologie
e-mail: jahodar@faf.cuni.cz

Objevení insulinu ve 20. letech minulého století patří mezi největší události historie humánní medicíny a způsobilo dramatický obrat v terapii diabetes mellitus. Padesátá léta pak přinesla i rozmach syntetických perorálních antidiabetik. Možnosti substituční insulinové terapie ale předcházelo dlouhé období hledání antihyperglykemicky působících látek především přírodního původu. Tyto studie po objevení insulinu a syntetických antidiabetik neskončily a pokračují ve formě vyhledávajícího výzkumu dále. Rozvoj biologických věd umožňuje hledat cestu jak validovat metody hodnocení antidiabetické aktivity a dalšího pozitivního zásahu do metabolické dysbalance diabetika především typu 2. Bohužel dlouhé období experimentů v této oblasti bylo zatíženo chybou nepřesného modelu a aplikovatelnosti výsledků do klinické praxe. Současná molekulární biologie a farmakologie rozšířila tyto poznatky o mechanismy působení. To přináší možnost kategorizovat testované látky, případně zabránit možným interakcím, inkompatibilitám, nežádoucím účinkům, počítat s možným agonismem v účinku. Tento přístup umožnil sledování účinnosti v klinických pokusech. Výsledkem je pokus o kategorizaci popsaných mechanismů antidiabetického působení rostlinných látek:

1) Působení na beta-buňky pankreatu – stimulace biosyntézy a sekrece insulinu, látky modulující vnitrobuněčné sekundární mesengery sekrece insulinu (chinin, forskolin, methylxanthiny, papaverin, epikatechin, kyselina tormentová, panaxany aj.)

2) Zvýšení účinku insulinu působením na receptory, bazální glukózový transport a inhibici IGE (p-polypeptid z plodů *Momordica*, brazilin, kyselina gymnemová, SMCS z cibule a zelí, IAA a trigonelin).

proLékaře.cz | 24.4.2024

3) Ovlivnění aktivity enzymů glykogeneze, glykogenolýzy, glukoneogeneze a glykolýzy (indolové alkaloidy katarantu, pektiny *Coccinia*, galegin a lathyrin bobovitých, chalkonový polymer skořice aj.).

4) Zvýšení periferní utilizace glukosy (kaurenové deriváty z *Xanthium*, glykany z *Aconitum*, *Ganoderma*).

5) Ovlivnění mechanismu resorpce glukosy z trávicího traktu, vliv na uvolňování hormonů GIT ovlivňujících sekreci insulinu a střevní motilitu (galaktomanany z *Ceratonia, Cyamopsis*, *Trigonella*; alkaloid kastanospermin, piperidinový moranolin a jeho polosyntetický glitazon – miglitol; čajové katechiny).

6) Inhibice alfa buněk nebo jiných hyperglykemizujících faktorů (ergotamin, johimbin, estery forbolu, houbové produkty – ganoderany, reserpin).

7) Ligandy nitrojaderných receptorů gama – PPARγ (deriváty karnosolu ze *Salvia* a *Rosmarinus)*.

8) Inhibitory aldosoreduktasy (furanokumariny z *Angelica dahurica*, biflavonoidy z *Ouratea spectabilis*).

9) Inhibitory glykace proteinů (flavonoidy citrusovitých a hluchavkovitých).

10) Profylaxe retinopatie (troxerutin z *Ruscus* a *Fagopyrum*).

11) Inhibice jiných energetických zdrojů (neproteinové aminokyseliny *Blighia sapida*).

12) Fotosenzitizéry (fotosenzitivní látky senzibilizující T-lymfocyty).

Uvedené principy účinku jsou blíže komentovány a podpořeny výsledky experimentů; rostlinné zdroje jsou blíže charakterizovány.

Sekce technologie léků

SOUČASNÉ TRENDY V PERORÁLNÍCH LÉKOVÝCH FORMÁCH

RABIŠKOVÁ M.
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků
e-mail: rabiskovam@vfu.cz

Vývoj nových lékových forem zohledňuje především farmakologický účinek léčivé látky podle požadovaného terapeutického schématu. Vznikají tak na jedné straně přípravky s rychlým nástupem účinku léčiva a na druhé straně lékové formy s jeho řízeným uvolňováním. Tento trend se pochopitelně odráží v perorálních lékových formách, jejichž podání je nejčastější. Nově koncipované perorální lékové formy umožňují na jedné straně velmi rychlý účinek léčiva v řádu jednotek až desítek vteřin, na druhé straně jeho zpoždění, opakování, prodloužení, případně i lokálně specifické působení v určených částech gastrointestinálního traktu podle požadavků na farmakoterapii daného onemocnění. Důvodem k vývoji nových lékových forem jsou kromě farmakoterapeutických požadavků také nežádoucí účinky léčiv a vyšší úroveň compliance pacientů.

Prodlouženým uvolňováním, a tedy i prodlouženým účinkem léčiva se rozumí zabezpečení terapeutické hladiny léčivé látky v krevní plazmě po požadovaný časový interval, tedy po dobu delší, než by vznikla po aplikaci jednotlivé dávky léčiva, danou jeho charakteristickými farmakokinetickými vlastnostmi. Delší působení léčivé látky v biofázi zabezpečuje vhodně navržená léková forma, nejčastěji typu matricové tablety nebo obalených pelet.

Speciální polymerové obaly umožňují i zpožděné uvolňování a opožděný účinek léčiva. Jsou výhodné v případě, že se má léčivá látka absorbovat až ve střevním traktu nebo v jeho určitém místě (např. kolonu) anebo tehdy, když se má oddálit působení léčiva, což je výhodné u některých onemocnění doprovázených nočními záchvaty (astma) a problémy (nespavost s předčasným probouzením) nebo ranními potížemi (artritida, Parkinsonova choroba aj.).

Pulzní uvolnění léčiva z jednoho léčivého přípravku následované pulzním, přerušovaným účinkem je vhodné například při potřebě fyziologické opakované denní aplikace léčiva (insulin) nebo při vývoji tolerance na podanou léčivou látku (nitráty).

Přednáška je přehledem nových lékových forem ovlivňujících svým složením, technologickým zpracováním i jejich kombinací uvolňování a účinek léčivých látek i perorálních lékových forem již ve farmakoterapeutické praxi používaných.

Sekce lékárenství

VEŘEJNÉ LÉKÁRENSTVÍ V ČESKÝCH PODMÍNKÁCH, PATŘÍME DO EVROPY?

GRODZA P.
Lékárna Panacea, Příbor
e-mail: panacea@iol.cz

Současný pohled na české lékárenství je velmi pestrobarevný. Při pohledu zevnitř se vše zdá být celkem normální, ale nestranným pohledem zvenku, ať již z ciziny či zorným pohledem jiné profese má české lékárenství značné nedostatky. Ty pramení z několika příčin. Řada jich je objektivních – nedostačující zákony upravující chod lékárny jako nedílné součásti zdravotnického systému – a řada z nich je subjektivních. To je dáno možností provozovat v České republice lékárnu prakticky komukoliv, kdo sežene peníze, místo a personál. Nezávislých lékárníků – provozovatelů – spíše s časem ubývá, a tím je perspektiva velmi nejasná. Zvláště, když všemocný kapitál začíná mít touhu po opětovné kolektivizaci zdravotnických služeb. Dalším subjektivním problémem lékárníků je velmi nízké zdravotnické povědomí, málo kultivovaná schopnost péče o nemocného pacienta v první linii kontaktu s ním. Je to z části dáno i jednostrannou výchovou mladé generace k tomu, že lékárna je především obchod s léky a pak až léčebnou institucí. Velké rezervy jsou tedy v pregraduální přípravě vzdělávající absolventy ke schopnosti klinicky přemýšlet a adekvátně pacienta léčit a edukovat.

proLékaře.cz | 24.4.2024

Sekce dějin farmacie

KRISTUS JAKO LÉKÁRNÍK

RUSEK V.
České farmaceutické muzeum, Kuks, středisko Univerzity Karlovy, Farmaceutické fakulty
e-mail: vaclav.rusek@faf.cuni.cz

Antické ochránce zdraví a patrony zdravotníků, boha Asklépia a jeho známější dcery Hygieiu a Panakeu, vystřídal v křesťanské éře Bůh otec, ale především jeho syn Kristus jako nebeský léčitel duší a ochránce lékařů a lékárníků, strážců zdraví a léčitelů nemocných živých těl. K ruce mu byli křesťanští světci Pantaleon, Rochus, Šebestián, ale zejména bratři Kosma a Damián. Ti poslední působí v roli symbolických patronů našich

Obr. 1. Kristus jako lékárník

lékařských a lékárnických komor do dneška.

Od 17. do 18. století vystupoval v hlavní roli ochránce lidského zdraví a předobrazu pro zdravotníky sám Kristus. V této pozici byl uctíván především v církevních kruzích a institucích a byl zde také v této době, v kostelech a klášterech, výtvarně znázorňován. Jako příhodné místo k zachycení představy Krista – lékárníka byly především lékárny církevních řádů. Dokladem toho jsou kupříkladu dvě nástropní fresky v lékárně Milosrdných bratří v Kuksu, jedna v původní laboratoři, druhá v oficíně (v současnosti poškozená). Božský lékárník přijímá hold lidských řádových kolegů. Všechny dochované obrazy jsou pozoruhodné nejen z hlediska kulturně historického, ale mají význam i pro ikonografii lékáren. Kristus je totiž znázorňován v roli lékárníka na pozadí lékárenského interiéru, který svědčí o podobě civilních i klášterních lékárenských oficín a jejich stojatkovém vybavení v době vzniku obrazu (obr. 1). Setkáme se tu i s „nebeskými léčivy“, léčivy pro duši. Na výtvarné motivy mělo vliv i katolické nebo protestantské prostředí, v němž obrazy vznikaly. Řada obrazových dokladů doplní toto téma.

Sekce klinické farmacie

USKUTEČŇOVÁNÍ KLINICKÉ FARMACIE V ČESKÝCH NEMOCNICÍCH A VEŘEJNÝCH LÉKÁRNÁCH – PŘEDSTAVY A SKUTEČNOST

ZAJÍCOVÁ M.
Slezská nemocnice v Opavě, lékárna
e-mail: marie.zajicova@nemocnice.opava.cz

Činnost sekce klinické farmacie (KF) v rámci ČFS se rozvíjí hlavně v posledním desetiletí. Dovolte mi zmínit několik jejich významných zakladatelů a zástupců v České republice – především prof. J. Květinu a jeho následovníka kolegu J. Vlčka, také dnes již nežijícího R. Macha. Mezi první aktivní členy sekce patřili také kolegové J. Netočný, P. Mrázek, D. Čupová, J. Suchopár, J. Dudek a další. Každý z nich zanechal po své práci určitou nesmazatelnou stopu. Jako obor je mezi ostatními sekcemi ČFS nejmladší, ale v současnosti je zřetelný vzrůstající význam KF a důležitost nejen na poli teoretickém, ale hlavně ve své snaze prosadit se do každodenní praxe. Moji předchůdci se velmi intenzivně snažili o prosazení KF také ve veřejném lékárenství („holandská cesta“) se správnou představou, že každý lékárník by měl ve vztahu k farmakoterapii pacienta zaujímat klinický postoj, tj. vnímat pacienta v kontextu jeho potíží a chorob. Teprve v souvislostech (polymorbidita, polyfarmakoterapie) je možné správně predikovat účinek léku, jeho možné interakce či nežádoucí účinky. K výuce tohoto uvažování organizuje sekce KF již mnoho let Dny KF (obvykle v červnu) a koncem listopadu Vinobraní KF v Mikulově. Nyní se zdá, že je na čase zaměřit intenzivní pozornost také nemocničním směrem, kde se začínají profilovat kolegové, kteří by rádi zahájili svou práci KF u lůžka pacienta. Tyto ojedinělé snahy mají každá svou anabázi, která se liší a je výrazně ovlivňována řadou faktorů – je to hlavně charakter nemocnice, vstřícnost jejího managementu, kvalita pre- a postgraduální výchovy, ochota lékařů pracovat v týmu spolu s farmaceutem, schopnost vyhodnocovat a dokumentovat svou intervenční činnost a prezentovat ji na správných místech, aby bylo možné doložit přínos práce klinického farmaceuta. K tomuto zmapování situace v našich nemocnicích jsem vypracovala a rozeslala dotazník do 76 nemocničních lékáren. Odepsalo mi 43 lékáren a výsledky mne přiměly k návrhu projektu podle EPF guidelines. Schéma Catwoe (pro český jazyk bylo nutno upravit na KATONO) jsem vypracovala na téma „Koncept návrhu realizace KF v nemocnicích ČR“, je shrnut do tabulek 1 a 2 s mnoha proměnnými a analýzou rizik. Tento můj pomyslný náčrt projektu by mohl být nyní oběma sekcemi diskutován, upravován, znovu zpracováván či

proLékaře.cz | 24.4.2024

Tab. 1. KF v nemocnici – projekt KATONO (CATWOE)

Klienti (Clients) Kvůli komu startuje tento projekt? Kdo jím bude ovlivněn?	hospitalizovaný pacient
Aktéři, herci (Actors) Kdo bude projekt realizovat? Kdo ho dovede k cíli?	nemocniční lékárníci, kliničtí farmaceuti, v týmové spolupráci s lékaři a zdravotnickým personálem na oddělení
Transformační proces (Transformation Process) Co je cílem přeměny? Popis situace před a po projektu.	Cíl – efektivně a bezpečně léčený pacient. Před – klasicky lékařem vedená léčba pacientů. Po – léčba indikovaná lékařem, konzultovaná a kontrolovaná KF.
Okolní „světový názor" (World view) Co je příčina, důvod tohoto projektu? Proč je potřebný?	výsledek změny – účinnost léčby shodná nebo vyšší, větší bezpečnost (vyloučení LI, NÚ), kratší hospitalizace
Nositel projektu (Owners) Kdo rozhodne o jeho nastartování, pokračování nebo ukončení?	ČFS – sekce KF a sekce nem. lékárenství
Okolní omezení, překážky (Enviromental constraints) Jsou zde nějaké překážky, které nám nedovolují projekt vykonat, i s úpravami, variantami? Jsou překážky tak závažné, že nelze projekt nastartovat?	nedostatek vyškoleného personálu, nedostatečná pre- a postgraduální výuka, neochota managementů nemocnic, nedůvěra lékařského personálu

Tab. 2. Analýza rizik

Riziko	**pravděpodobnost** **1. malá, spíše ne** **2. je možná, ale nízká** **3. možná, lze očekávat** **4. téměř jistá**	**efekt na projekt** **1. beze změn** **2. částečně ovlivněn** **3. kompletní přestavba** **4. konec projektu**	**skóre**
nedostatek financí (nemocnice, platové a personální restrikce)	3	3	9
negativní postoje managementu nemocnic	2	2	4
nedostatečná pregraduální připravenost	3	3	9
nedostatečná postgraduální příprava	3	3	9
nedostatečná kvalita dokumentace intervencí	4	3	12
postoje lékařů (začlenění do týmu, vyhodnocení přínosu pro terapii)	2	2	4

zavržen. Jedním z nezbytných kroků k jeho realizaci je velmi úzká spolupráce obou zmiňovaných sekcí – nemocničních lékárníků a klinické farmacie. V tabulce 1 je náčrt projektu a v tabulce 2 jsou analyzována rizika s tím spojená. Způsob vyplnění je pouze prvoplánový a předpokládáme následné podrobné rozpracování s načasováním samotné realizace do blízké budoucnosti.