

Klinická farmakologie a farmacie

2024

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 38 | 2024

PŮVODNÍ PRÁCE

Hodnotenie liekových interakcií u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetes mellitus 2. typu pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V PRAXI

Importance and safety of magnesium supplementation in pregnancy.
To supplement or not?

Současné trendy v terapii bolesti u popálených pacientů.
Opioidní, neopioidní a nefarmakologické ovlivnění bolesti

Biologické účinky pomocných látek používaných u intravenózně
podávaných léčiv

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vazebné síly: typy interakcí léčiv s molekulovými cíli v organismu

SDĚLENÍ Z PRAXE

Role studijního koordinátora v klinickém výzkumu ve zdravotnických zařízeních –
popelka mezi experty v klinických studiích?

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE

- 92** Zuzana Mačeková, Veronika Tomášová, Katarína Pajerová, Peter Takáč, Ondrej Šimandl, Eva Kmoníčková, Ivan Vaňo, Mária Göböová

Hodnotenie liekových interakcií u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetes mellitus 2. typu pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V PRAXI

- 100** Kristína Podolská, Dana Mazánková, Mária Göböová

**Importance and safety of magnesium supplementation in pregnancy.
To supplement or not?**

- 107** Júlia Bartková, Dušana Selecká, Anna Příbojová, Dominika Miklišová, Bohumil Bakalář, Břetislav Lipový

**Současné trendy v terapii bolesti u popálených pacientů.
Opioidní, neopioidní a nefarmakologické ovlivnění bolesti**

- 112** Jitka Rychlíčková, Lenka Součková

Biologické účinky pomocných látek používaných u intravenózně podávaných léčiv



FACEBOOK

[https://www.facebook.com/
SolenMedicalEducation/](https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/)

@SolenMedicalEducation



X

[https://twitter.com/
MedicalSolen](https://twitter.com/MedicalSolen)

@MedicalSolen



LINKEDIN

[https://www.linkedin.com/
company/solen-medical-education/](https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/)

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

118 Marta Kučerová

Vazebné síly: typy interakcí léčiv s molekulovými cíli v organismu

SDĚLENÍ Z PRAXE

124 Šárka Selvekerová, Michaela Hanáková, Regina Demlová, Kateřina Nebeská, Helena Krist, Martin Dušek, Naděžda Puškařová, Pavla Nevolová, Petra Brandejsová, Hana Doležalová, Karin Cvikliková, Johana Krempová, Lenka Součková

Role studijního koordinátora v klinickém výzkumu ve zdravotnických zařízeních – popelka mezi experty v klinických studiích?**KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 38, 2024, ČÍSLO 3 TIRÁŽ****Šéfredaktor:** doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, PhD., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., Brno

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, PhD., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz**Redaktorka:**

JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201**Citační zkratka:****Klin. farmakol. farm.****Registrace MK ČR pod číslem E 7223****ISSN 1803-5353 (online)****Časopis je indexován v:**Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa.
Články prochází dvojíto recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze

s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Hodnotenie liekových interakcií u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetes mellitus 2. typu pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru

Zuzana Mačková¹, Veronika Tomášová², Katarína Pajerová³, Peter Takáč⁴, Ondrej Šimandl^{5, 6}, Eva Kmoníčková⁵, Ivan Vaňo⁷, Mária Göböová⁷

¹Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice

²Lekárň Benú, Košice

³Nemocničná lekáreň, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra

⁴Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice

⁵Ústav farmakologie, 2. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁶EUC Léárna Praha, Poliklinika Malešice, Praha

⁷Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra

Úvod: Podávanie kombinovaného lieku nirmatrelvir/ritonavir súbežne s kardiovaskulárnymi liekmi má množstvo liekových interakcií, ktoré môžu viesť k zlyhaniu farmakoterapie chronických ochorení. Pred indikáciou tohto lieku je preto nevyhnutné vyhodnotiť riziko interakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť pri aktuálnej chronickej farmakoterapii.

Ciel: Identifikácia liekových interakcií nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi užívanými na liečbu kardiovaskulárných ochorení a diabetes mellitus 2. typu v chronickej farmakoterapii, zhodnotenie rizika potenciálnych liekových interakcií a sumarizácia klinicky významných interakcií a tým prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie.

Metodika: Štúdia prebiehala vo verejných lekárnach a na Infekčnej klinike Fakultnej nemocnice Nitra. Celkovo bolo 150 posudzovaných liekov v kombinácii s nirmatrelvirom/ritonavírom. Liekové interakcie sme overovali pomocou údajov v SmPC a liekových databáz Lexicomp a Liverpool COVID-19 drug interactions checker.

Výsledky: Z celkového počtu posudzovaných liekov (N = 150) až 31,3 % vykazovalo interakcie rôznej závažnosti. Kardiovaskulárne lieky tvorili 35 % a antidiabetiká 4,7 %. 25 % liekových interakcií kardiovaskulárných liekov vyžadovalo úpravu dávky alebo monitorovanie NÚL. 7,7 % bolo závažných interakcií, pri ktorých je daný liek kontraindikovaný, 67,3 % z posudzovaných liekov nevykazovalo žiadne klinicky významné interakcie. Pri 42,9 % antidiabetík je potrebné monitorovať klinický stav pre možný výskyt NÚL.

Záver: Podávanie nirmatrelviru/ritonaviru je limitované vysokou prevalenciou liekových interakcií. Táto práca sumarizuje všetky klinicky významné interakcie a má prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Kľúčové slová: nirmatrelvir/ritonavir, interakcie liekov, kardiovaskulárne lieky, diabetes 2. typu, lekárenská starostlivosť.

Evaluation of drug-drug interactions in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes while receiving nirmatrelvir/ritonavir

Introduction: Co-administration of the nirmatrelvir/ritonavir with cardiovascular medications has a number of drug interactions that can lead to failure of pharmacotherapy for chronic diseases. It is therefore essential to evaluate the risk of interactions that may occur with current chronic pharmacotherapy before indicating this drug.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):92-99

<https://doi.org/10.36290/far.2024.015>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 9. 2024

PharmDr. Zuzana Mačková, PhD.

zuzana.mackova@urlf.sk

Aim: To identify drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir with medication for cardiovascular disease and type 2 diabetes in chronic pharmacotherapy, to assess the risk of potential drug-drug interactions, and to summarize clinically relevant interactions and thereby contribute to the reduction of the risk of adverse effects of pharmacotherapy.

Methods: The study was performed in public pharmacies and at the Infectious Diseases Clinic of the University Hospital Nitra. A total of 150 drugs in combination with nirmatrelvir/ritonavir were assessed. Drug interactions were validated using SmPC data and the Lexicomp and Liverpool COVID-19 drug interactions checker databases.

Results: Of the total number of drugs assessed (N=150), 31.3% showed interactions of variably different severity. 35% of the drugs were cardiovascular and 4.7% antidiabetic drugs. Of the drug interactions, 25% required dose adjustment or monitoring of therapy, 7.7% were severe interactions in which the drug was contraindicated, and 67.3% showed no interactions. For 42.9% of antidiabetic drugs, patients' clinical status needs to be monitored for the possible occurrence of drug adverse events.

Conclusion: Administration of nirmatrelvir/ritonavir is limited by the high prevalence of drug-drug interactions. This paper summarizes all clinically relevant interactions and is intended to contribute to reducing the risk of adverse drug therapy effects due to interactions.

Key words: nirmatrelvir/ritonavir, drug interactions, cardiovascular medication, type 2 diabetes, pharmaceutical care.

Úvod

Prebiehajúca pandémia ochorenia COVID-19 spôsobená vírusom SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) predstavuje vážne ohrozenie verejného zdravia miliónov ľudí v krajinách po celom svete (1). V posledných rokoch sme boli svedkami rozvoja ochorenia COVID-19, čo spolu s vysokou prevalenciou kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu viedlo k neočakávaným zmenám zdravotného stavu jednotlivcov a obrovskej záťaži zdravotných systémov po celom svete. Kardiovaskulárne ochorenia, ako aj diabetes mellitus 2. typu, resp. ich vzájomná kombinácia vyúsťujúca do klinického stavu označovaného ako metabolický syndróm, sú významným rizikovým faktorom pre zhoršenie priebehu ochorenia COVID-19 do závažnej formy vyžadujúcej hospitalizáciu a následnú intenzívnu starostlivosť (2–4). Navyše sa preukázal negatívny vplyv metabolického syndrómu na kognitívne funkcie starších pacientov (5–7) na podklade prebiehajúceho chronického zápalu. Tento zápal môže ďalej komplikovať liečbu pacientov predovšetkým v skorých štádiách infekcie COVID-19 v domácom prostredí. Kardiovaskulárne ochorenia a diabetes mellitus 2. typu vyžadujú dlhodobú chronickú farmakoterapiu a práve pacienti s týmito ochoreniami sú ohrození polypragmáciou a následne zvýšeným rizikom liekových interakcií s antivirotikami indikovanými ambulantným aj hospitalizovaným pacientom s ochorením COVID-19.

Nirmatrelvir/ritonavir sa indikuje na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, ktorých stav nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom

a u ktorých je prítomný aspoň jeden rizikový faktor progresie do závažného priebehu COVID-19 (Tab. 1). V indikovaných prípadoch sa môže podať aj hospitalizovaným pacientom. Jeho účinnosť proti vírusu SARS-CoV-2 sa preukázala viacerými štúdiami (8–10). Tento liek môže indikovať všeobecný lekár pre dospelých alebo lekár v inom špecializačnom odbore. Liečba sa má podľa Metodického usmernenia MZ SR (2023) začať čím skôr, do 5 dní od nástupu prvých príznakov. V Českej republike sú indikačné kritériá pre preskripciu a úhradu tohto lieku obdobné.

Antivirotickú účinnosť kombinovaného lieku zabezpečuje prítomnosť dvoch liečiv – nirmatrelviru a ritonaviru. Nirmatrelvir je

peptidomimetický inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), ktorý zabráňuje replikácii vírusu (11, 12). Ritonavir je HIV-1 proteázový inhibítor, ktorý priamo neovplyvňuje SARS-CoV-2 vírus, ale pôsobí ako silný inhibítor CYP3A4, čím blokuje metabolizmus nirmatrelviru a potenciuje jeho antivirotickú účinnosť (11, 13). Ritonavir inhibuje CYP3A4, 2D6 a P-glykoproteín a tým zvyšuje plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmovými systémami. Práve inhibícia CYP ritonavírom je podkladom pre vznik početných liekových interakcií, ktoré môžu viesť k zlyhaniu farmakoterapie chronických ochorení. Pred indikáciou kombinovaného lieku je nevyhnutné vyhodnotiť riziko liekových inter-

Tab. 1. Rizikové faktory pre rozvoj závažného priebehu ochorenia COVID-19 (Metodické usmernenie MZ SR č. Z023313, 2023)

Rizikové faktory pre rozvoj závažného priebehu ochorenia COVID-19	
Vek > 60 rokov	Obezita a BMI > 35 kg/m ²
Pacienti s artériovou hypertenziou v štádiu pokročilých orgánových komplikácií	Pacienti s chronickým ochorením pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti
Pacienti s renálnym zlyhaním (CKD G3)	Pacienti s DM 1. typu alebo DM 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami
Pacienti s chronickým ochorením pečene v štádiu cirhózy alebo pokročilej fibrózy a prejavmi hepatálnej insuficiencie okrem prípadov vysoko pokročilej fibrózy pečene so stupňom fibrózy F4	Pacienti s ťažkou formou Parkinsonovej choroby a inými neurologickými ochoreniami s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19
Pacienti s chronickým srdcovocievnyim ochorením v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti	Imunokompromitovaní pacienti so závažnou poruchou imunity alebo pacienti s rizikom závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára (napr. pacienti s Downovým syndrómom a obezitou, pacienti na aktívnej hematooonkologickej liečbe, pacienti po orgánových transplantáciách alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, pacienti so zle kontrolovanou infekciou HIV, pacienti na imunosupresívnej liečbe)

CKD G3 – mierne až stredne znížená glomerulárna filtrácia (štádium G3a) a stredne až výrazne znížená glomerulárna filtrácia (štádium G3b)

akcií, ktoré sa môžu vyskytnúť pri aktuálnej chronickej farmakoterapii. SmPC nezahŕňa všetky potenciálne rizikové lieky vykazujúce liekové interakcie. Klinická prax si vyžaduje doplnenie ďalších údajov o bezpečnosti farmakoterapie COVID-19 pri kombinácii s chronicky užívanými liekmi (14). Celkový manažment farmakoterapie pacienta predchádza nežiaducim účinkom liekových interakcií. V našej práci sme sa zamerali na riziko a riešenie potenciálnych interakcií nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi na kardiovaskulárne ochorenia a s perorálnymi antidiabetikami.

Vplyv na enzýmové systémy CYP odznieva približne 72 hodín od poslednej dávky daného lieku, keď dochádza k obnoveniu pečenných systémov (11). Ak je nutné prerušiť chronickú farmakoterapiu počas podávania nirmatrelviru/ritonaviru, liek sa do terapie opäť môže nasadiť až po uplynutí tohto času.

Cieľ práce

- Analýza farmakoterapie dospelých pacientov s akútnym ochorením COVID-19 z hľadiska výskytu liekových interakcií medzi liekom nirmatrelvir/ritonavir a liekmi užívanými v chronickej farmakoterapii hypertenzie, dyslipidémie, diabetes mellitus 2. typu.
- Zhodnotenie rizika potenciálnych interakcií a vytvorenie prehľadu potenciálnych interakcií kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém a perorálnymi antidiabetikami.
- Vypracovať súhrn potenciálnych interakcií z rôznych zdrojov kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém a antidiabetikami.
- Sumarizáciou všetkých klinicky významných interakcií prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Metodika práce

Štúdia prebiehala od 1. 9. 2023 do 31. 12. 2023 v ôsmich verejných lekárnach a na Infekčnej klinike vo Fakultnej nemocnici Nitra. Liekové interakcie sme analyzovali na základe údajov v SmPC; licencovanej liekovej databáze Lexicomp a voľne dostupnej liekovej

databáze tzv. Liverpool COVID-19 drug interactions checker (LDICH) (15).

Do štúdie bolo zaradených celkovo 108 pacientov vo veku od 39 do 85 rokov, s priemerným vekom 71,45 rokov ($\pm$ SD 72,5 rokov), s chronickou farmakoterapiou kardiovaskulárnych ochorení a/alebo diabetes mellitus 2. typu, ktorým bol súčasne indikovaný liek nirmatrelvir/ritonavir na liečbu ochorenia COVID-19. Respondenti s neúplnou liekovou anamnézou boli vylúčení (N = 34). Demografické údaje a liekovú anamnézu sme získali z dispenzačných záznamov lekárenských softvérov (WinLSS a NRSYS) verejných lekární a z nemocničného informačného systému Xanta, ktoré poskytovali lekárenskú a ústavnú starostlivosť zaradeným respondentom.

Výsledky

V štúdiu sme posudzovali celkovo 150 liečiv, ktoré sa súčasne užívali s nirmatrelvirom/ritonavírom. Z toho 31,3 % (N = 47) vykazovalo liekové interakcie rôznej závažnosti (potenciálne slabá lieková interakcia, stredne závažná alebo závažná lieková interakcia) a 68,7 % nevykazovalo žiadne interakcie. Tretinu všetkých interagujúcich liekov (35 %; N = 52) tvorili lieky na kardiovaskulárne ochorenia a 4,7 % perorálne antidiabetiká.

Zo všetkých posudzovaných liekov uvedených v tejto práci sme mali možnosť overiť potenciálne liekové interakcie s nirmatrelvirom/ritonavírom pri 11,3 % (N = 17) liečiv podľa údajov SmPC a 98,7 % (N = 148) podľa uvedených liekových databáz.

Z liekov používaných na terapiu kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu sme celkovo identifikovali 25 % potenciálnych liekových interakcií (N = 13), ktoré si vyžadovali úpravu dávkovania a/alebo monitorovanie NÚL (Tab. 2). Závažné interakcie (7,7 %; N = 4), pri ktorých sa vyžaduje vysadenie interagujúceho lieku alebo použitie alternatívneho antivirovika, uvádza Tabuľka 3. Z kardiovaskulárnych liekov 67,3 % (N = 33) nevykazovalo žiadne liekové interakcie s nirmatrelvirom/ritonavírom (Tab. 4). Dve liečivá (3,8 %), molsidomín a trimetazidín, sa v uvedených databázach nenachádzali. Z perorálnych antidiabetík tri liečivá vykazovali potenciálnu liekovú interakciu s nirmatrelvirom/ritonavírom (Tab. 2).

Diskusia

Výskyt liekových interakcií u dospelých pacientov s chronickou farmakoterapiou kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu pri súčasnom podávaní nirmatrelviru/ritonaviru je častý a môže spôsobiť významné farmakoterapeutické problémy (12, 16–18). U našich pacientov sme identifikovali interakcie tohto lieku s kardiovaskulárnymi liekmi v 35 %, zväčša pri liekoch z ATC skupín kardiaká a antitrombotiká. Výsledky sú porovnateľné s publikovanou štúdiou (16), v ktorej bol výskyt týchto liekových interakcií na úrovni 38,4 %. Napriek krátkemu podávaniu nirmatrelviru/ritonaviru je riziko liekových interakcií vysoké z hľadiska ovplyvnenia účinnosti liečby základného ochorenia aj ochorenia COVID-19. V tejto skupine liekov 7,7 % liekových interakcií patrí medzi klinicky závažné, ktoré vyžadujú vysadenie interagujúceho lieku alebo použitie alternatívneho antivirovika (Tab. 3).

Rivaroxaban je podľa SmPC a liekových databáz silne interagujúci liek, preto sa jeho súbežné užívanie s nirmatrelvirom/ritonavírom neodporúča a je potrebné zvoliť vhodnejšie antivirovikum. Publikovaná prehľadová práca odporúča vysadiť rivaroxaban 24 – 36 hodín pred nasadením tohto kombinovaného lieku alebo podanie alternatívneho antikoagulancia (napr. enoxaparínu). Rivaroxaban sa môže znovu nasadiť najskôr 3 dni po ukončení terapie nirmatrelvirom/ritonavírom (19). Podľa autorov dvoch súčasných štúdií zníženie dávky rivaroxabanu na 10 mg/deň postačuje na udržanie počas terapie týmto liekom a výrazne sa tak zníži riziko krvácania (19, 20).

V prípade podávania antiarytmík (*propafenón*, *amiodarón*, *flekainid*, *donedarón*, *chinidín*) aj malé zmeny plazmatických koncentrácií liečiva môžu spôsobiť závažné arytmie (19). Súbežné podávanie týchto liečiv s nirmatrelvirom/ritonavírom je preto kontraindikované podľa všetkých dostupných údajov (SmPC, liekové databázy LDICH a Lexicomp). *Amiodarón* má biologický polčas 20 – 100 dní, čo neumožňuje prerušiť jeho podávanie a nasadiť uvedený kombinovaný liek. V prípade *ivabradínu* je biologický polčas 2 – 11 hodín. V oboch prípadoch je nutné zvážiť iné antivirovikum (19).

Tab. 2. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta

MONITOROVACIA TABUĽKA				
POTENCIÁLNE LIEKOVÉ INTERAKCIE, PRI KTORÝCH SA ODPORÚČA MONITOROVAŤ KLINICKÝ STAV PACIENTA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SmPC Paxlovidu ¹	LDICH ²	Lexicomp ³	
Antidiabetiká				
Giklazid	Neuvádza	Pri 5-dňovom podávaní N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	Ponechať FT bez zmeny, resp. monitorovať glykémiu
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní hrozí potenciálne ↓ koncentrácie gliklazidu		² Monitorovať glykémiu a v prípade potreby ↑ dávku gliklazidu
Glimepirid	Neuvádza	Pri 5-dňovom podávaní N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	Ponechať FT bez zmeny, resp. monitorovať glykémiu
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní hrozí potenciálne ↓ koncentrácie glimepiridu		² Monitorovať glykémiu a v prípade potreby ↑ dávky glimepiridu
Glipizid	Neuvádza	Pri 5-dňovej terapii N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	Ponechať FT bez zmeny, resp. monitorovať glykémiu
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní hrozí potenciálne ↓ koncentrácie glipizidu		² Monitorovať glykémiu a v prípade potreby ↑ dávku glipizidu
Vhodná alternatíva perorálnych antidiabetík – t.j. liečivá bez známej interakcie ²⁾ : akarbóza, alogliptín, dapagliflozín, dulaglutid, emagliflozín, exenatid, inzulín, linagliptín, liraglutid, metformín, semaglutid, tirzepatid, vildagliptín.				
Pri 5-dňovej liečbe N/R sú vhodné aj ďalšie liečivá: kanagliflozín, gliklazid, glimepirid, glipizid, pioglitazón, rosiglitazón, tolbutamid.				
Antiagreganciá, antitrombotiká				
Dabigatran	↑ koncentrácia dabigatranu, čo vedie k ↑ riziku krvácania	Súčasné podávanie ↑ c _{max} a AUC dabigatranu, čo predstavuje ↑ riziko krvácania	Starostlivo monitorovať terapiu pre možné ↑ sérových koncentrácií dabigatranu a výskyt NÚL	² ↓ dávky podľa klinického stavu; pri dg. AFIB: ■ pri počiatočnej dávke 2 x 150 mg, ↓ dávku na 2 x 110 mg (pri renálnej insuf. 2 x 75 mg) ■ pri počiatočnej dávke: 2 x 110 mg: 1) ďalej ↓ dávku dabigatranu, resp. 2) prechod na KAS (pri nízkom riziku VAT), 3) zvážiť prechod na LMWH (pri vysokom riziku) ³ Vyhnuť sa súčasnému podávaniu v prípade zhoršených obličkových funkcií (CrCl 30 ml/min pri AFIB; CrCl menej ako 50 ml/min pri ostatných indikáciách) ↓ dávku dabigatranu, resp. zvážiť alternatívne liečivá Návrat k dabigatranu: najskôr 3 dni po ukončení liečby N/R
Warfarín	Potenciálne ↓ koncentrácie warfarínu, ktoré môžu viesť k ↓ antikoagulačného účinku	Ritonavir ↑, resp. ↓ koncentrácie warfarínu. Pozn. warfarín je zmesou dvoch enantiomérov, ktoré sa metabolizujú rôznou cestou): R-warfarín (cez CYP1A2 a 3A4). S-warfarín (CYP2C9). Ritonavir inhibuje CYP3A4 zároveň však indukuje CYP 1A2 a CYP2C9. Môže dôjsť k zmenám v účinnosti warfarínu	Monitorovať terapiu pre možné zmeny sérových koncentrácií warfarínu	^{1, 2, 3} Warfarín nevysadzovať. Odporúča sa monitorovať antikoagulačné parametre (INR)
Vhodná alternatíva warfarínu a dabigatranu – t.j. liečivá bez známej interakcie ²⁾ : argatrobán, ASA, dalteparín, enoxaparín, fondaparín, heparín, prasugrel, tiklopidín, streptokináza, tinzaparín, (pri 5-dňovom užívaní N/R aj dipyridamol).				
Klopidogrel	Neuvádza	Potenciálne ↓ účinku klopidogrelu, ↓ AUC a c _{max} aktívneho metabolitu klopidogrelu pri súčasnom podávaní N/R	N/R môže ↓ sérovú koncentráciu klopidogrelu, čím ↓ jeho protidoštičkové účinky	Pri krátkodobom užívaní N/R je možné tolerovať ↓ účinku klopidogrelu (napr. u pacientov, u ktorých je nasadený klopidogrel pre intoleranciu KAS, alebo ak sa užíva mimo kritického obdobia po zavedení koronárneho stentu – t.j. po šiestich týždňoch od zavedenia stentu)
		Nepodávať N/R u vysokorizikových pacientov, napr. 6 týždňov po zavedení koronárneho stentu!		Nepodávať N/R u vysokorizikových pacientov (napr. 6 týždňov po zavedení stentu), je potrebné zvážiť prechod na prasugrel alebo zvoliť iné antivirotikum
Vhodná alternatíva klopidogrelu – t.j. liečivá bez známej interakcie ²⁾ : prasugrel.				
Kardiaká				
Izosorbid mononitrát	Neuvádza	Podávanie N/R 5 dní: inhibítory CYP3A4 môžu ↓ produkciu NO z izosorbid mononitrátu		Vzhľadom na krátkodobé podanie N/R nie je potrebná úprava dávky
		N/R inhibuje CYP3A4 → môže ↓ produkciu NO a ↓ klinický efekt izosorbidu		² Odporúča sa monitorovať klinický efekt izosorbid mononitrátu ² Odporúča sa monitorovať klinický efekt izosorbid mononitrátu
Diuretiká				
Indapamid	Neuvádza	Indapamid je extenzívne metabolizovaný CYP. Pri súčasnom užívaní N/R môže dôjsť k ↑ plazmatických koncentrácií indapamidu	Bez INT	² Úprava dávky nie je potrebná. Sledovať príznaky hypotenzie, v prípade výskytu dočasne pozastaviť užívanie indapamidu
Vhodná alternatíva indapamidu – t.j. liečivá bez známej interakcie ²⁾ : ambrisentán, amilorid, benazepril, bendroflumetiazid, bumetanid, kandesartan, kaptopril, chlortalidón, cilazapril, klonidín, dopamín, enalapril, epoprostenol, eprosartan, fosinopril, furosemid, glycerol trinitrát, hydralazín, hydrochlorotiazid, iloprost, lisinopril, metyldopa, metolazón, moxonidín, nikorandil, perindopril, perindopril, quinalapril, ramipril, selexipag, nitroprusid sodný, spironolaktón, telmisartan, trandolapril, xipamid.				

Tab. 2. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračování

Blokátory kalciového kanála				
Amlodipín	Ritonavir je silný inhibitor CYP3A4, očakáva sa ↑ plazmatickej koncentrácie amlodipínu	Amlodipín je metabolizovaný CYP3A4, preto sa predpokladá ↑ plazmatických koncentrácií pri súčasnom podávaní s ritonavírom	Očakáva sa ↑ plazmatickej koncentrácie amlodipínu a prehĺbenie hypotenzie a toxicity liečiva	² Odporúča sa monitorovať terapeutické a nežiaduce účinky (monitorovať krvný tlak a výskyt závrátov a edému). Podľa potreby ↓ dávku na 50 %, resp. dočasne prerušiť liečbu amlodipínom. Návrat k pôvodnej dávke, resp. opätovné nasadenie amlodipínu sa odporúča najskôr o 3 dni po ukončení liečby N/R
Nitrendipín	Neuvádza	Nitrendipín je metabolizovaný cestou CYP3A4. Súčasné podávanie s ritonavírom môže ↑ koncentrácie nitrendipínu	Ritonavir je silný inhibitor CYP3A4, môže ↑ sérové koncentrácie nitrendipínu a prehĺbiť hypotenziu a ↑ toxicitu liečiva	² Monitorovanie hypotenzie, závrátov, edémov. V prípade potreby dočasne pozastaviť užívanie, opäť sa môže nasadiť 3 dni po ukončení liečby N/R

Pozn.: Aj ostatné liečivá zo skupiny blokátorov kalciového kanála (diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nitrendipín, verapamil) vykazujú interakčný potenciál vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru, pri ich užívaní je potrebné monitorovať klinický stav pacienta.¹

Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém				
Irbesartan	Neuvádza	Irbesartan je metabolizovaný glukuronidáciou a oxidáciou predovšetkým cestou CYP2C9. Ritonavir je slabý induktor CYP2C9 a môže znížiť expozíciu irbesartanom	Bez INT	² Nie je potrebná úprava dávky
Valsartan	Neuvádza	Valsartan je substrátom pečenejých transportných systémov: OATP1B1 a MRP2. Plazmatické koncentrácie valsartanu sa môžu ↑ v dôsledku inhibície týchto transportérov ritonavírom	Bez INT	² Odporúča sa monitorovať krvný tlak pacienta pre potenciálne prehĺbenie hypotenzie. Redukcia dávky pre krátkosť podávania ritonaviru nie je nutná. V prípade výskytu výraznej hypotenzie sa odporúča valsartan vysadiť

Vhodná alternatíva valsartanu – t.j. liečivá bez známej interakcie^{2a}: ambrisentan, amilorid, benazepril, bendroflumetiazid, bumetanid, kandesartan, kaptopril, chlortalidón, cilazapril, klonidín, dopamín, enalapril, epoprostenol, eprosartan, fosinopril, furosemid, glyceroltrinitrát, hydralazín, hydrochlorothiazid, eloprost, lisinopril, metyldopa, metolazón, moxonidín, nicorandil, olmesartan, perindopril, quinapril, ramipril, selexipag, nitroprusid sodný, spironolaktón, telmisartan, trandolapril, xipamid. Pri 5-dňovom podaní N/R možno použiť i: azilsartan, minoxidil, treprostinil.

Hypolipidemiká				
Atorvastatín	Odporúča sa používať naj↓ možné dávky atorvastatínu/rosuvastatínu	Atorvastatín je metabolizovaný CYP3A4, predpokladá sa ↑ jeho plazmatických koncentrácií pri súčasnom podávaní s N/R	N/R môže ↑ sérovú koncentráciu atorvastatínu a tým aj ↑ výskyt NÚL (rabdomyolýza, myalgia, myopatia)	^{1, 2} Odporúča sa prerušiť podávanie atorvastatínu pred začatím užívania N/R. Znova je možné nasadiť 3 dni po ukončení terapie antivirotikom. V prípade, že je podávanie nevyhnutné, odporúča sa redukovať dávku na 10 mg/deň. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný 3 dni po ukončení liečby antivirotikom
Rosuvastatín	Pri súčasnom podávaní s ritonavírom môže dôjsť k ↑ účinku rosvastatínu, pravdepodobne z dôvodu INT na úrovni inhibície transportérov	Metabolizmus rosvastatínu nezávisí od CYP3A4, avšak bolo pozorované ↑ expozície pri súčasnom užívaní s ritonavírom, pravdepodobne z dôvodu interakcie na úrovni inhibície transportérov	N/R môže ↑ sérovú koncentráciu rosvastatínu a tým ↑ riziko NÚL (rabdomyolýza, myalgia, myopatia)	^{1, 2, 3} Vynechanie rosvastatínu počas liečby N/R, alebo ak je užívanie rosvastatínu potrebné, je nevyhnutná redukcia dávky na 10 mg/deň

Vhodná alternatíva atorvastatínu a rosvastatínu – t.j. liečivá bez známej interakcie^{2b}: alirokumab, benzaifibrát, klofibrát, evolokumab, fenofibrát, rybí olej, fluvastatín, ikosapentetyl, inkisiran, ω-3 masné kyseliny, pitavastatín, pravastatín. Pri 5-dňovom podávaní N/R možno kombinovať s kyselinou bempedoovou.

Pozn.: V prípade, že je indikovaná terapia inhibítormi HMG-CoA-redukutázy, odporúčajú sa liečivá pravastatín a fluvastatín, pretože ich metabolizmus nezávisí od CYP3A4 a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú.¹

Ezetimib	Neuvádza	Indukciou UGTs ritonavírom môže dôjsť k ↓ plazmatických koncentrácií ezetimibu (metabolizuje sa glukuronidáciou cez UGTs 1A1 a 1A3, menej významne UGTs 2B15 a 2B7)	Bez INT	² Vzhľadom na to, že indukcia glukuronidácie dosiahne maximálny efekt po niekoľkých dňoch, nie je potrebná úprava dávky ² Krátkodobé podávanie N/R nevyžaduje úpravu dávky
-----------------	----------	---	---------	---

AFIB – atriálna fibrilácia, AUC – plocha pod krivkou, C_{max} – maximálna plazmatická koncentrácia, CrCl – klírens kreatinínu, CYP – cytochróm P450, FT – farmakoterapia, INR – medzinárodný normalizovaný pomer, INT – interakcia, KAS – kyselina acetylsalicylová, LDICH – Liverpool COVID-19 drug interactions checker, LMWH – nízkomolekulárne heparíny, MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2, NO – oxid dusnatý, N/R – kombinácia nirmatrelviru/ritonaviru, NÚL – nežiaduci účinok liekov, OATP1B1 – transportér organických aniónov 1B1, SmPC – súhrn charakteristických vlastností lieku, TH – terapia, UGTs – uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferáza, VAT – venózy/arteriálny trombembolizmus

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹; Liverpool COVID-19 drug interactions checker²; Lexicomp³.

	Bez liekových interakcií
	Potenciálne slabá lieková interakcia (menej závažné s nízkou pravdepodobnosťou)
	Stredne závažná lieková interakcia, pri ktorej sa odporúča starostlivé monitorovanie pacienta
	Závažná lieková interakcia, pri ktorej sa odporúča liečivu vyhnúť a/alebo kontraindikácia

Tab. 3. Závažné liekové interakcie alebo kontraindikácie, pri ktorých sa vyžadujú zásadné intervencie, zmena farmakoterapie

INTERVENČNÁ TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SmPC Paxlovidu ¹	LDICH ²	Lexicomp ³	
Antiangreganciá, antitrombotiká				
Rivaroxaban	Inhibícia CYP3A4 a P-gp vedie k ↑ plazmatickým koncentráciám a ↑ farmakodynamickým účinkom rivaroxabanu, → ↑ riziko krvácania	Neužívať súčasne! Inhibícia CYP3A4 a P-gp – ↑ plazmatické koncentrácie rivaroxabanu a ↑ riziko krvácania	Neužívať súčasne! Inhibícia CYP3A4 a P-gp – ↑ plazmatické koncentrácie rivaroxabanu a ↑ riziko krvácania	¹ Podľa SmPC sa neodporúča súbežné používanie N/R u pacientov užívajúcich rivaroxaban. Odporúča sa prerušiť podávanie rivaroxabanu a zvážiť iné antivirotikum ² Zvážiť iné antivirotikum Pri AFIB prechod na edoxaban 30 mg. Pri vysokom riziku venózneho/arteriálneho tromboembolizmu – zvážiť prechod na LMWH, pri nízkom riziku prechod na KAS, ■ možno aj redukovať dávku na 10mg pri normálnych obličkových funkciách ■ u geriatrických pacientov sa odporúča vyhnúť podávaniu rivaroxabanu napriek normálnym obličkovým funkciami, ³ Súčasne užívanie sa neodporúča
Vhodná alternatíva rivaroxabanu – t. j. liečivá bez známej interakcie s N/R ^{2b} : argatroban, KAS, dalteparín, enoxaparín, fondaparín, heparín, prasugrel, tiklopidín, streptokináza, tinzaparín, (pri 5-dňovom užívaní N/R aj dipyrídamol).				
Kardiaká				
Ivabradín	Súbežné používanie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu možnej bradykardie alebo porúch vodivosti	Neužívať súčasne! Podávanie ivabradínu je KI so silnými inhibítormi CYP3A4. Vysoké riziko bradykardie	Súčasné podávanie je kontraindikované pre možné zvýšenie sérových koncentrácií ivabradínu a vysoké riziko rozvoja bradykardie a hypotenzie	^{1, 2, 3} Použiť alternatívne antivirotikum
Propafenón	Súčasné používanie ritonaviru pravdepodobne vedie k ↑ plazmatických koncentrácií amiodarónu, dronedarónu, flekainidu, propafenónu a chinidínu = kontraindikácia	Neužívať súčasne! Propafenón je metabolizovaný CYP2D6 a menej CYP1A2 a 3A4. Súčasné podávanie s ritonavírom môže ↑ plazmatické koncentrácie propafenónu a ↑ riziko arytmie	Súčasné podávanie je KI z dôvodu ↑ plazmatických koncentrácií propafenónu a vysokého rizika výskytu arytmií	^{1, 2, 3} Použiť alternatívne antivirotikum
Hypolipidemiká				
Simvastatín	Očakáva sa, že inhibítory HMG-CoA reduktázy vysoko závislé od metabolizmu CYP3A4 (lovastatín, simvastatín) budú mať výrazne ↑ plazmatické koncentrácie, keď sa užívajú súbežne s ritonavírom. To môže predurčovať pacientov k myopatiám vrátane rabdomyolýzy. Kombinácia týchto liekov je KI	Neužívať súčasne! Simvastatín je metabolizovaný CYP3A4. Súčasné podávanie môže výrazne ↑ plazmatické koncentrácie simvastatínu a významne sa ↑ výskyt závažných NÚL vrátane myopatie a rabdomyolýzy	Súčasné podávanie je kontraindikované pre možné ↑ sérových koncentrácií simvastatínu	^{2, 3} Ukončiť podávanie simvastatínu aspoň 12 hod. pred začatím liečby N/R. Návrat k podávaniu simvastatínu je možný 3 – 5 dní po ukončení terapie N/R (pre významnú interindividuálnu variabilitu v inhibícii CYP3A4)
Vhodná alternatíva simvastatínu – t. j. liečivá bez známej interakcie ^{2b} : alirokumab, benzaifibrát, klofibrát, evolokumab, fenofibrát, rybí olej, fluvastatín, ikosapentetyl, inklisiran, ω-3 mastné kyseliny, pitavastatín, parvastatín. Pri 5-dňovom podávaní N/R možno kombinovať s kyselinou bempedoovou.				

AFIB – atriálna fibrilácia, CYP – cytochróm P 450, HMG-CoA – hydroxymetylglutaryl koenzým A, KAS – kyselina acetylsalicylová, KI – kontraindikácia, LDICH – Liverpool COVID-19 drug interactions checker, LMWH – nízkomolekulárne heparíny, NÚL – nežiaduci účinok lieku, N/R – kombinácia nirmatrelviru/ritonaviru, P-gp – P-glykoproteín, SmPC – súhrn charakteristických vlastností lieku

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹; Liverpool COVID-19 drug interactions checker²; Lexicomp³

Cielený manažment liekových interakcií pri súbežnom užívaní antikoagulantov a nirmatrelviru/ritonaviru je efektívny nástroj na predchádzanie farmakoterapeutickým problémom (21). Odporúčané riešenia interakcií warfarínu, dabigatranu, rivaroxabanu sa zhodujú v oboch používaných liekových databázach. Z hľadiska

bezpečnosti sa odporúča monitorovať INR pri liečbe warfarínom ďalšie 2 týždne po ukončení liečby nirmatrelvirom/ritonavírom (19).

Statíny sa z viacerých dôvodov stávajú najširšie indikovanými liekmi v klinickej praxi. V našom súbore užívalo nirmatrelvir/ritonavir spolu so statínom 41,2 % pacientov,

čo je porovnateľné s publikovanými prácami (22, 23). V štúdiách sa uvádza ich priaznivý vplyv na priebeh ochorenia COVID-19, a preto autori odporúčajú v tejto liečbe pokračovať, resp. iniciovať liečbu statínom (24, 25). Liečba atorvastatínom a rosuvastatínom si vyžaduje úpravu dávkovania (19, 24). Prerušenie liečby

Tab. 4. Liečivá, ktoré nevykazujú potenciálne liekové interakcie podľa databáz na hodnotenie liekových interakcií^{2,3}

SUMÁRNA TABUĽKA LIEČIV*, KTORÉ NEVYKAZUJÚ LIEKOVÉ INTERAKCIE S NIRMATRELVIROM/RITONAVIROM ^{2,3}	
Antidiabetiká a inzulín	linagliptín, inzulín, metformín ^{2,3} akarbóza, dapagliflozín, empagliflozín, exenatid, dulaglutid, liraglutid, semaglutid, sitagliptín, vildagliptín ²
Antiangreganciá, antitrombotiká	kyselina acetylsalicylová, dalteparín, nadroparín, prasugrel, tiklopidín ^{2,3} , sulodexid ³
Antihypertenzíva	moxonidín ² , rilmenidín ³
Náhrady krvi a plazmatické bielkoviny	albumín ²
Antianemiká	železo, vitamín B12
Diuretiká	hydrochlorotiazid, furosemid, spironolaktón ^{2,3} , amilorid, chlortalidón ³
Periférne vazodilatanciá	naftydofuryl ³
Vazoprotektíva	diosmín, hesperidín ³
Betablokátory	bisoprolol, betaxolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol ^{2,3}
Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém	enalapril, fosinopril, kaptopril, quinapril, trandolapril ² , perindopril, quinapril, ramipril ^{2,3} , kandesartan, telmisartan ^{2,3}
Hypolipidemiká	fenofibrát ^{2,3}

Poznámka: *Ide o liečivá, pri ktorých chýba informácia o potenciálnom výskyte liekových interakcií v SmPC Paxlovidu v časti Liekové interakcie¹.

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹; Liverpool COVID-19 drug interactions checker²; Lexicomp³.

statínmi zníži riziko toxicity v dôsledku liekových interakcií bez dopadu na klinický stav pacienta (18). Citovaná štúdia uvádza, že statíny, kortikosteroidy a blokátory kalciového kanála sú najčastejšie interagujúce skupiny liekov s nirmatrelvirom/ritonavírom (23). Odporúča sa monitorovať najmä starších pacientov s polypragmáciou (26). Pri chronickom užívaní simvastatínu je podľa SmPC i podľa použitých liekových databáz súběžná liečba týmto kombinovaným liekom kontraindikovaná. Toto odporúčanie je v súlade aj so závermi publikovaných štúdií, ktoré preukázali, že krátkodobé prerušenie liečby simvastatínom nemá negatívny vplyv na pacienta. Navyše, benefit dočasného prerušenia podávania simvastatínu jednoznačne prevyšuje nad rizikami spojenými s výskytom liekových interakcií a s nimi spojených NÚL (17, 18).

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu je nirmatrelvir/ritonavir liekom prvej voľby pre vysoké riziko progresie závažnej formy ochorenia COVID-19 s následnou hospitalizáciou (3, 4). Pacienti zaradení v našom súbore užívali perorálne antidiabetiká, ako gliklazid, glimepirid, glipizid, pri ktorých sa v súlade s odporúčaniami SmPC, liekových databáz aj prehľadovej štúdie odporúča kontrola glykémie v dôsledku indukcie CYP2C9 ritonavírom (27). V prípade užívania metformínu sa odporúča monitorovať pacientov pre zvýšené riziko rozvoja laktátovej acidózy, a to hlavne pacientov s renálnou a hepatálnou insuficienciou (27).

Záver

Pre vysoký interakčný potenciál nirmatrelviru/ritonaviru je potrebné rozšíriť

informácie o liekových interakciách uvedených v SmPC. V rôznych krajinách už boli vypracované a publikované odporúčania pre manažment týchto liekových interakcií s cieľom predchádzať farmakoterapeutickým problémom u pacientov s chronickou farmakoterapiou. V našich podmienkach doposiaľ nebolo publikované obdobné usmernenie, ktoré by slúžilo ako jednoduchý nástroj na rýchlu orientáciu v klinickej praxi predpisujúcim lekárom, farmaceutom a ďalším zdravotníckym pracovníkom.

Včasná identifikácia rizikových kombinácií liekov pritom môže efektívne predchádzať zlyhaniu chronickej farmakoterapie pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetes mellitus 2. typu, na druhej strane zaručiť efektívnu antivirotickú liečbu ochorenia COVID-19 u týchto pacientov.

LITERATÚRA

- Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. The AAPS Journal. 2021;23(1):14.
- Rico-Martin S, Calderón-García JF, Basilio-Fernández B, et al. Metabolic syndrome and its components in patients with COVID-19: Severe acute respiratory syndrome (SARS) and mortality. A systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Dev Dis. 2021;8(12):162.
- Raeisi T, Mozaffari H, Sepehri N, et al. The negative impact of obesity on occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. Eating and weight disorders – Studies on anorexia, bulimia and obesity. 2022;27(3):893-911.
- Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. Endocrinol Diab Metab. 2022;5(3):e00338.
- Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. PLoS One. 2018;13(3):e0194990.
- Macekova Z, Fazekas T, Stanko P, et al. Cognitive Screening

within advanced pharmaceutical care in elderly patients with suspected metabolic syndrome. Int J Gerontol. 2022;16:355-360.

- Macekova Z, Fazekas T, Krivosova M, et al. Identification of the link between suspected metabolic syndrome and cognitive impairment within pharmaceutical care in adults over 75 years of age. Healthcare. 2023;11(5):718.
- Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Diseases 2019 and Mortality in High-Risk Patients. Clinical Infectious Diseases. 2022;76(3):e342-e349.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalised Adults with COVID-19. N J Eng Med 2022;386(15):1397-1408.
- Dormuth CR, Kim JD, Fisher A. Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. JAMA Network Open. 2023;6(10):e2336678.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Paxlovid. [on-line]. [cited 2024 January 12]. Available from: <https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bez-penos-liekov/vakciny/vakciny-proti-covid-19/paxlovid-doku->

menty?page_id=5792.

- Săndulescu O, Apostolescu CG, Preotescu LL, et al. Therapeutic developments for SARS-CoV-2 infection – Molecular mechanisms of action of antivirals and strategies for mitigating resistance in emerging variants in clinical practice. Front Microbiol. 2023;14:1132501.
- Saravolatz L, Depcinski S, Sharma M. Oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. Clin Infect Dis. 2023;76(1):165-171.
- Gazdíkova K. Možnosti ambulantnej liečby infekcie COVID-19. Via pract. 2022;19(6):252-261.
- Liverpool COVID-19 Interactions. COVID-19 Drug Interactions. 2024. [cited 2024 January 12]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- Cantudo-Cuenca MD, Gutiérrez-Pizarra A, Pinilla-Fernández, et al. Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain. Scientific reports. 2021;11(1):12414.
- Larsen CS. Drug-drug interaction with oral antivirals for early treatment of COVID-19 - Authors' reply. Int J Infect Dis. 2023;126:181.

18. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Prescribing Nirmatrelvir-Ritonavir: how to recognize and manage drug-drug interactions. *Ann Intern Med.* 2022;175:744-746.
19. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(20):1912-1924.
20. Wang Z, Chun Young Chan E. Physiologically-based pharmacokinetic modeling-guided dose management of oral anticoagulants when initiating nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19 treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(4):803-807.
21. Vazquez SR, Wilson AS, Witt DM. Management of potential drug-drug interactions with nirmatrelvir-ritonavir and oral anticoagulants: a case series. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(4):583-586.
22. Ross SB, Bortolussi-Courval É, Hanula R, et al. Drug Interactions With Nirmatrelvir-Ritonavir in Older Adults Using Multiple Medications. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2220184.
23. Gerhart J, Draica F, Benigno M, et al. Real world evidence of the top 100 prescribed drugs in the USA and their potential for drug interactions with nirmatrelvir; ritonavir. *The AAPS J.* 2023;25:73.
24. Vuorio A, Kovanen PT, Raal F. Cholesterol-lowering drugs for high-risk hypercholesterolemia patients with COVID-19 while on Paxlovid therapy. *Future Virol.* 2022. doi: 10.2217/fvl-2022-0060.
25. Talasaz AH, Sadeghipour P, Aghakouchakzadeh M, et al. Investigating Lipid-Modulating Agents for Prevention or Treatment of COVID-19. *JAAC.* 2021;78(16):1635-1654.
26. Haque OI, Mahar S, Hussain S, et al. Pharmacokinetic interaction between verapamil and ritonavir boosted nirmatrelvir: implications for the management of COVID-19 in patients with hypertension. *BMJ Case Rep.* 2023;16:e252677.
27. Shini Rubina SK, Anuba PA, Swetha B, et al. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102451.

Importance and safety of magnesium supplementation in pregnancy. To supplement or not?

Kristína Podolská¹, Dana Mazánková¹, Mária Göböová²

¹Department of Applied Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Internal Medicine, Teaching Hospital Nitra, Slovak Republic

Magnesium (Mg^{2+}) is an essential mineral that participates in different and important biochemical reactions in the maternal body and in the foetus. Magnesium deficiency during pregnancy should not be underestimated. Requirements for magnesium are increased during pregnancy. The hypomagnesaemia observed in animal models provides the ability to evaluate to what extent the deficiency can influence human offspring later in life. This article summarizes the importance of magnesium in pregnancy, changes in magnesium pharmacokinetics, and consequences of maternal and foetal magnesium deficiency. The article aims to answer whether it is necessary to supplement with magnesium during pregnancy and, if so, to what extent.

Key words: magnesium, pregnancy, hypomagnesaemia, maternal magnesium deficiency, foetal hypomagnesaemia.

Význam a bezpečnosť suplementácie magnéziom v období tehotenstva. Suplementovať alebo nie?

Magnézium (Mg^{2+}) je esenciálny minerál, ktorý sa podieľa na rôznych dôležitých biochemických reakciách v tele matky a plodu. Magnéziová deficiencia v tehotenstve by nemala byť podceňovaná. Počas tehotenstva sú zvýšené požiadavky na príjem magnézia. Hypomagneziémia pozorovaná na zvieracích modeloch umožňuje vyhodnotiť, do akej miery môže nedostatok magnézia ovplyvniť zdravie plodu u ľudí neskoršie v živote. Tento článok sumarizuje dôležitosť magnézia v tehotenstve, zmeny vo farmakokinetike magnézia a dôsledky magnéziovej deficiencie u matky a plodu. Cieľom článku je zodpovedať otázku, či je v tehotenstve potrebná suplementácia magnéziom a ak áno, v akom rozsahu.

Kľúčové slová: magnézium, tehotenstvo, hypomagneziémia, deficiencia magnézia u matky, fetálna hypomagneziémia.

Introduction

Magnesium is an essential mineral and, during pregnancy, there is an increased need for magnesium; however, the intake tends to be lower than the recommended daily dose (1, 2). The maternal serum magnesium values during trimesters may fluctuate slightly, with a slightly more significant change observed when approaching the third trimester (3). Serum magnesium levels in the sequence of trimesters slowly decrease, but increase after labour (4). Generally, in most of the population,

magnesium is stored in the bones, muscles, and non-muscular soft tissue (5), and the same can be applied to the maternal pregnant body. According to animal data, the foetus is fully dependent on the provision of minerals (6). In human observations, foetal magnesium is received from maternal source by placental transport (7). Some magnesium-rich foods can be beneficial for providing a higher supply of magnesium (8). Moreover, magnesium supplementation during pregnancy may have perinatal benefits (9). A study conducted between

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):100-106

<https://doi.org/10.36290/far.2024.016>

Článek přijat redakcí: 11. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 16. 9. 2024

PharmDr. Kristína Podolská

podolskakristina.sk@gmail.com

the years 2017 and 2018 found that US women had approximately 22% less dietary intake of magnesium than is the Recommended Dietary Allowance in relation to magnesium intake in pregnancy (10). The concentration of magnesium present in the umbilical cord blood is higher than maternal magnesium levels, the placenta is involved in the active transport of magnesium, and according to Jouanne et al. (2021), 50% of the dietary magnesium is absorbed (4).

Recommended daily dietary allowance for pregnant women

Magnesium is an important cation (11). Magnesium is also available as a supplement (12), while having significant importance as an electrolyte (13, 14) and also being an essential biogenic element (15). *The recommended dietary allowance in pregnancy is 350 to 400 mg/day* (2). It has been estimated that approximately 10% higher supply of magnesium is needed during pregnancy compared to non-pregnant women (2). Pregnant women can find magnesium-rich food in certain vegetables, fruits, (16) and in dairy or some fish products (17). Low levels of magnesium have been linked to various negative health consequences in the general population (18).

Magnesium formulations, types of salts, and their absorption

Magnesium can be present in different pharmaceutical dosage forms (19). There are different organic and inorganic forms of magnesium and their properties (15). **Table 1** shows magnesium forms (20), their bioavailability, and absorption. Bioavailability is influenced by solubility. Convenient solubility at the point of absorption is crucial for good bioavailability (21).

Magnesium as an electrolyte, mechanism and cellular physiology

Electrolyte and fluid balance are of significant importance in preserving homeostasis (23). Electrolytes are necessary for keeping electrical neutrality in the cells (24). Magnesium is part of neurotransmitter activity and provides muscle and neurological functioning (24). Mg^{2+} is a versatile ion present in the main metabolic and biochemical pathways of the cell (25). Magnesium maintains normal cellular and organ functions (8).

Tab. 1. Overview of organic and inorganic magnesium salts with a focus on their solubility, bioavailability, and other-related information

Magnesium salts	Type of magnesium salt	Absorption and bioavailability of magnesium salts
magnesium citrate	OS	■ according to a small study, it is among the most bioavailable forms²⁰ ■ it is well soluble²¹ ■ it is absorbed more completely, more bioavailable²²
magnesium oxide	IS	■ it has lower solubility in GIT and lower bioavailability²¹ ■ it is absorbed less completely and less bioavailable²²
magnesium chloride	IS	■ well absorbed in GIT²⁰ ■ lower solubility in GIT²¹ ■ absorbed more completely, more bioavailable²²
magnesium lactate	OS	■ easily absorbed in GIT²⁰ ■ absorbed more completely, more bioavailable²²
magnesium malate	OS	■ very well absorbed in GIT ²⁰
magnesium taurate	OS	■ insufficient data
magnesium L-threonate	OS	■ easily absorbed ²⁰
magnesium sulfate	IS	■ absorbed less completely, less bioavailable ²²
magnesium glycinate	OS	■ easily absorbed²⁰ ■ good solubility and good bioavailability²¹
magnesium orotate	OS	■ easily absorbed²⁰ good solubility and bioavailability²¹ ■ dihydrate magnesium orotate showed the highest absorption in an <i>in vitro</i> simulated small intestinal environment and excellent <i>in vitro</i> dissolution parameters²¹
magnesium carbonate	IS	■ lower solubility in GIT and lower bioavailability ²¹
magnesium aspartate	OS	■ good solubility and better bioavailability ²¹

Note: Insufficient data: more detailed information that could provide a closer explanation in terms of solubility and bioavailability is not available.

IS – inorganic salt, OS – organic salt, GIT – the gastrointestinal tract

Magnesium pharmacokinetics in pregnancy

Magnesium is primarily absorbed in the small intestine (14) and preserved as a bone mineral (5). Absorption can be decreased by nausea and vomiting (26, 27). During pregnancy, gastric pH is increased (26), intestinal motility is lowered, and blood flow in the intestinal area is increased (26). In terms of magnesium distribution, one-third of serum magnesium is bound to albumin in the general population (28), and it can be influenced by other distribution factors (29). Magnesium distribution is available and described in the case of parenterally administered magnesium sulphate in pregnancy (30). However, sufficient information about magnesium pharmacokinetics after oral administration has been available mainly in healthy male adults (31). Magnesium metabolism and balance are dependent on intestinal absorption, bone turnover, and renal excretion (5, 32); intestinal absorption is not dose-dependent, but it is dependent on magnesium status (5). Serum magnesium concentration is affected by renal magnesium reabsorption (32). Pregnancy leads to changes in the hepatic enzyme activities (33). Maternal endocrinological and nutritional status

influence changes in bone mineral content (34). For magnesium elimination, the kidneys are the principal organ that influences magnesium homeostasis (35). Progesterone can produce an increase in renal plasma flow and glomerular filtration rate (36). In pregnancy, there is increased renal output of magnesium (37).

Magnesium pharmacodynamics

Magnesium plays a role in hundreds of reactions within the metabolism, as well as in the excitability of cardiac cells, neural activity, neurotransmitter release, muscle contractions, receptor binding, and others; furthermore, it has a role in bone mineralization, in mitochondrial function, and in ATP (adenosine triphosphate) creation (11, 38, 39).

Aetiology of magnesium deficiency in pregnant women

Various factors can contribute to the aetiology of magnesium deficiency besides pregnancy itself. For this purpose, **Table 2** was created. The table does not summarise all possible aetiologies, and the information was derived from magnesium deficiency in the general population or from sources relevant to pregnancy data.

Tab. 2. Overview of the aetiology of magnesium deficiency in pregnancy or in the preconception period

Aetiology	General population and pregnant women	Detailed information
genetic aetiology	G G G G	hypercalciuric hypomagnesaemias ⁴⁰ Gitelman-like hypomagnesaemias ⁴⁰ mitochondrial hypomagnesaemias ⁴⁰ other genetic hypomagnesaemias ⁴⁰
aetiology of use of addictive substances	G	addictive substance use (heroin, morphine, cocaine, nicotine, alcohol, caffeine, or other addictive substances) ⁴¹
nutritional deficiency or overnutrition	G G P G G	unmet nutritional or dietary requirements ¹⁴ parenteral nutrition ^{14, 42} malnutrition ³ starvation ⁴² diet high in fat or sugar ⁴³
gastrointestinal aetiology	G G, P G, P G G G G	fistulas ¹⁴ , vomiting ¹⁴ diarrhoea ^{3, 14, 42} malabsorption ^{3, 14} acute pancreatitis ^{14, 42} (Note: can also be classified into section- transfer from the extra-cellular to the intracellular compartment) gastric bypass surgery ⁴² liver disorders ⁴³
renal losses	G G G	■ familial: genetic aetiology ¹⁴ ■ acquired: from therapeutic agents ¹⁴ ■ other acquired tubular dysfunctions and diseases ^{42, 44}
endocrine aetiology	G, P G G G G, P G, P	hypercalcaemia ^{3, 14, 44} (reduced NaCl reabsorption) ■ primary hyperparathyroidism ⁴⁴ ■ malignant hypercalcaemia ⁴⁴ hyperthyroidism ⁴⁴ hyperaldosteronism (reduced NaCl reabsorption) ^{3, 44} osmotic polyuria – poorly controlled diabetes mellitus ^{3, 44}
transfer from the extracellular to the intracellular compartment	G G G G G G G	treatment of diabetic ketoacidosis with insulin ⁴² refeeding syndrome ^{14, 42, 44} correction of metabolic acidosis ^{42, 44} ethanol withdrawal syndrome ⁴² hungry bone syndrome ⁴² – a state of profound hypocalcaemia ¹⁴ catecholamine excess ⁴⁴ significant blood transfusion ⁴⁴
use of therapeutic agents	G G G, P G G G, P G G G G G G	proton pump inhibitors ^{14, 42} aminoglycoside antibiotics ^{14, 42, 44} loop and thiazide diuretics ^{3, 14, 42, 44} monoclonal antibodies – cetuximab and others ⁴² amphotericin B ^{14, 42} cytotoxic drugs: cisplatin ^{3, 14, 42, 44} certain antitubercular drugs ⁴⁴ beta-adrenergic agonists: theophylline, salbutamol ⁴⁴ digitalis ⁴² antacids ⁴³ laxatives ⁴³
pregnancy and puerperal aetiology	P	excessive lactation ³
other factors	G G G G G G G G	stress ⁴⁵ sweating ⁴³ , exercise ⁴³ oestrogen therapy ⁴³ low salt intake ⁴³ low selenium intake ⁴³ vitamin B6 deficiency ⁴³ vitamin D hypervitaminosis or hypovitaminosis ⁴³

Note: endocrine aetiology can overlap with renal aetiology.
Sign: G indicates that information was mainly retrieved from available information from the general population.
Sign: P indicates causes of hypomagnesaemia relevant to pregnancy data.

Assessment of magnesium status in pregnancy

To evaluate magnesium status, serum magnesium concentration (5) can be used, or other methods such as measuring magnesium concentration in erythrocytes, saliva, and urine. Laboratory tests and clinical assessment

are recommended for overall evaluation (22). According to Morton, A., (2018), serum magnesium concentrations in the preconception time range from 0.62 to 0.95 (mmol/l), and in the first, second, and third trimesters, their values are 0.65–0.9 (mmol/l), 0.62–0.9 (mmol/l), and 0.45–0.9 (mmol/l), respectively (3).

Maternal hypomagnesaemia and clinical manifestations

The deficiency, depending on the rate and factors contributing to magnesium loss (11), can manifest as nonspecific (11) and can be similar to other electrolyte imbalances (11), but can also manifest specifically.

VAŠE VNITŘNÍ SÍLA NA KAŽDÝ DEN



JEDINÝ LÉK S ÚČINNOU KOMBINACÍ HOŘČÍKU A VITAMÍNU B6, KTERÝ
ZVYŠUJE VSTŘEBATELNOST HOŘČÍKU A JEHO PRŮNIK DO BUŇKY^{1,2}

svalové křeče,
mravenčení²

silný až velmi
silný stres²

přechodná
vyčerpanost²

lehčí poruchy
spánku²

nervozita,
podrážděnost²

známky úzkosti
jako např. křeče trávicího traktu nebo bušení
srdce (bez srdečních poruch)²

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

MAGNE B, 470 mg/5 mg obalené tablety

LÉČIVÉ LÁTKY: Magnesium lactas dihydricus 470 mg, pyridoxini hydrochloridum 5 mg v 1 obalené tabletě. **INDIKACE:** Nedostatek hořčíku. Příznaky signalizující nedostatek hořčíku: nervozita, podrážděnost, mírná úzkost, přechodná vyčerpanost, lehčí poruchy spánku, známky úzkosti jako např. křeče trávicího traktu nebo bušení srdce (bez srdečních poruch); svalové křeče; mravenčení. Nedojde-li ke zlepšení po 1 měsíci, není prospěšné v léčbě pokračovat. **DÁVKOVÁNÍ:** Pro dospělé, dospívající a děti od 6 let. Dospělí: 6 tbl. denně. Děti: od 6 let (20 kg těl. hm.) 4–6 tbl. denně. V těhotenství nemá denní dávka přesáhnout 2 tbl. Při středně těžké poruše funkce ledvin je třeba provést úpravu dávky na základě vyšetření hladiny hořčíku v plazmě. Při těžké poruše funkce ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/s je podávání přípravku kontraindikováno. Léčba má být přerušena, jakmile se sérové hladiny hořčíku vrátí do normálu. Denní dávku je vhodné rozdělit do 2–3 dílčích dávek (ráno, v poledne a večer), nejlépe během jídla. Tablety je třeba vždy zapít velkou sklenicí vody. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé nebo pomocné látky obsažené v přípravku. Těžká ledvinová nedostatečnost s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min. Současné užívání s levodopou bez podávání periferních inhibitorů dopa-dekarboxylázy. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** V případě současného nedostatku vápníku je třeba nejprve korigovat deficit hořčíku a pak teprve podávat vápník. U středně těžké poruchy funkce ledvin je třeba podávat opatrně – riziko hypermagnezemie. Při užívání vysokých dávek pyridoxinu po dlouhou dobu se může objevit senzorická axonální neuropatie. Obsahuje sacharózu. Pac. se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat. **INTERAKCE:** Kontraindikace u pac. užívajících samotnou levodopu (tj. bez perif. inhibitorů dopa-dekarboxylázy) – pyridoxin snižuje nebo inhibuje aktivitu levodopy. Současné podávání s léky na bázi soli fosforu a vápníku se nedoporučuje – tyto sloučeniny inhibují střev. absorpci hořčíku. Magne B, se má užívat aspoň 3 h po podání p. o. tetracyklinu. Kombinace s chinidinovými preparáty se nedoporučuje, neboť vede ke zvýš. plazm. chinidinu a riziku předávkování. Chinolony se podávají nejméně 2 h před nebo 6 h po podání přípravku na bázi hořčíku, aby se předešlo narušení jejich vstřebávání. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** V těhotenství se má podávat jen v nutných případech a v nižších dávkách. V době kojení nejvýše 4 tbl. za den. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Hypersenzitivita, průjem, bolest břicha, kož. reakce vč. urtikárie, pruritu, ekzému, erytému. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Léčba: Rehydratace, forsirovaná diuréza. V případě nedostatečnosti ledvin hemodialýza nebo peritoneální dialýza. **VELIKOST BALENÍ:** 50, 60 nebo 100 obalených tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 25 °C. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 39/024/91-S/C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 6. 11. 2023. **Přípravek je volně prodejný a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před vydejem či podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Reference:

- 1.) SÚKL [online][cit.22.02.2024]: www.sukl.cz
- 2.) SPC léku MAGNE B6 [online]. SÚKL [cit.22.02.2024]: www.sukl.cz
- 3.) Nicholas Hall's global CHC database, DB6, MAT Q4 2023 (value data)

Určeno pro odbornou veřejnost
MAT-CZ-2400734 – 1.0/08/2024

Opella.

Generála Píky 430/26, Dejvice,
160 00 Praha 6, Česká republika

Tel.: (+420) 233 086 111
E-mail: cz-info@sanofi.com

Tab. 3. List of possible consequences of lowered maternal magnesium levels manifested in maternal body systems

Anatomical maternal body systems	Clinical manifestation	Frequency of clinical manifestations
exocrine or integumentary systems	skin aging ⁴⁶	
skeletal system	risk for osteoporosis ¹⁴	
muscular system	muscle spasms and cramps, tingling, numbness ¹¹ , tetany ¹⁴	frequently mentioned
nervous system	agitation, change in behaviour, tremor ¹¹ , headache ¹⁴ , depression ⁵ , anxiety ⁴³ , vertigo ^{32, 43} , fatigue ¹⁴	frequently mentioned
respiratory system	worsened lung functions in respiratory diseases ¹¹ asthma ³²	
gastrointestinal and excretory systems	change in appetite, nausea ¹¹	
endocrine system (metabolic)	hypokalaemia ^{5, 11} and hypocalcaemia ^{5, 11} altered glucose homeostasis ¹⁴	frequently mentioned (more prevalent in inpatient care)
circulatory and cardiovascular systems	different types of cardiac arrhythmia ¹¹ hypertension ¹⁴ ECG changes ^{5, 11} atherosclerotic vascular disease ³² myocardial infarction ³²	frequently mentioned
immune and lymphatic systems	depressed activity of innate and adaptive immune system ⁴⁷	
renal and urinary systems	nephrolithiasis ¹⁴	
reproductive system	narrowing of human uterine arteries ⁴⁸ may worsen uteroplacental perfusion ⁴⁸	

Note: In the case of muscular and nervous systems, the clinical manifestation may overlap between these two anatomical systems. Frequency was derived from data of non-pregnant patients and can vary from asymptomatic to life-threatening^{5, 11, 14, 32}.

For this purpose, **Table 3** was developed. The table does not represent all possible clinical manifestations. The frequency of clinical manifestations was derived from the general population of adult patients (5, 11, 14, 32).

Hypermagnesaemia in pregnancy

Hypermagnesaemia belongs to uncommon medical conditions (11), usually having iatrogenic causes. Other causes are worsening kidney function, bowel disorders, and age-related conditions (11). In pregnancy, hypermagnesaemia may occur in pre-eclamptic women after magnesium therapy (2). Overtreatment with magnesium can result in magnesium toxicity (5, 16). Hypermagnesaemia is absent in normal renal magnesium excretory processes (14).

Magnesium use may lower the risk of pregnancy complications

Magnesium therapy with off-label usage is used in adult non-pregnant patients with migraine (38), status asthmaticus (38), and arrhythmias (38). In pregnancy, magnesium can be indicated in the case of eclampsia or preeclampsia (38), where it is capable of preventing seizures or lowering the strength of seizures (38). In a study by Zarean et al. (2017), it was also confirmed that, in the oral magnesium supplement group, there was a decrease in preeclampsia rates (9). Magnesium supplementation can lower the risk of induced high blood

pressure (49). The use of magnesium in the setting of preterm labour belongs to off-label indications (38). Magnesium supplementation can be helpful in preventing leg cramps (9) and in women with gestational diabetes mellitus (1).

Foetal hypomagnesaemia and overview of increased risk for foetal complications

A foetus is dependent on maternal magnesium levels (50). **Table 4** describes possible foetal complications that can arise due to lowered maternal magnesium levels or magnesium restrictions. Some of the conditions mentioned in the table are the subject of further research. The summary of foetal complications was obtained from sources describing hypomagnesaemia primarily from animal data, as well as from human data or theoretical data.

Magnesium safety in pregnancy and relationship with pharmaceutical dosage form

Magnesium supplementation seems to be safe for maternal and infant health (55), but patient compliance is required. Severe side effects may occur in patients with renal insufficiency (56). Oral administration of magnesium is recommended as a prophylactic strategy for pregnant patients without clinical symptoms; if clinical symptoms are present, it is advisable to increase the dosing, and the health care professional should consider each patient individually

taking into account the cause of deficiency and the health status of the pregnant patient (56). In more severe cases, parenteral administration of magnesium is possible (56). Magnesium sulphate is used in obstetric practice, where the benefits should outweigh the potential risks (54). During MgSO₄ therapy, magnesium levels should be carefully checked (56) and safe practice procedures and monitoring should be followed (54, 56). The only indication for intravenous administration of magnesium sulphate in obstetrics is prophylaxis of seizures in pre-eclampsia and eclampsia (56, 57, 58).

The use of magnesium sulphate for inhibition of preterm birth is, according to FDA 2013 (U.S. Food and Drug Administration), off-label usage, and it is not recommended to use magnesium sulphate injection for more than 5–7 days to stop preterm birth (56, 59), because it can cause low calcium levels (59), osteopenia or pathologic fractures in the foetus (56). Parenteral administration of magnesium sulphate can contribute to increase in maternal magnesium levels above normative levels, if not monitored, which can possibly lead to neonatal complications (60). The safety of the magnesium unfolds based on oral and parenteral administration during pregnancy. Allen et al. (2023), Calda (2013), and FDA report that magnesium sulphate was changed to safety class D (59) and is not recommended for use in the setting of preterm birth for longer than 5 to 7 days (38, 56). Therefore, there is an

Tab. 4. Increased risk for foetal complications caused by lowered maternal magnesium levels or due to magnesium restrictions

Anatomical foetal body systems	Increased risk for foetal complications by magnesium deficiency
exocrine or integumentary systems	insufficient data
skeletal system	insufficient data
muscular system	insufficient data
nervous system	anxiety in the offspring in adulthood ² decrease in foetal neuroprotection ^{2,51} worsened cognitive outcomes ²
respiratory system	insufficient data
gastrointestinal and excretory systems	insufficient data
endocrine system	IUGR ² /foetal growth restriction ⁵⁰ problems in foetal development ² increase in body fat ² induced insulin resistance and impaired glucose tolerance ² small for gestational age ² /foetal growth retardation ⁹ lower birth weight ⁹
circulatory and cardiovascular systems	foetal anaemia ⁵²
immune and lymphatic systems	insufficient data
renal and urinary systems	insufficient data
reproductive system	insufficient data
other foetal complications	foetal programming theory of diseases later in life ² increased risk for metabolic syndrome later in life ² premature birth ^{1, 2, 9, 49, 53} epigenetic dysregulation ² foetal malformation ⁵² placental dysfunction ⁹ worsened placental development ⁵⁰ worsened foetal growth ⁵⁰ foetal loss ⁵⁰ increased ROS production between maternal-foetal units ⁵⁴ indirect decrease in antioxidant defence ⁵⁴

Note: Insufficient data: more detailed information that could provide a closer explanation is not available. IUGR (intrauterine growth restriction) and SGA (small for gestational age) pathologies may overlap with those of other conditions that can be influenced by nutrition.¹

increased risk that intravenous administration can lead to the development of foetal skeletal demineralization and hypocalcaemia which can occur after the fifth day of administration (38, 56). These limitations are not related to the oral form (56).

Recommendations whether to supplement or not

Approximately half of the women in the United Kingdom and the United States of America between 19 and 50 years old do not

meet the requirements for magnesium intake (61), and during pregnancy, a 10% higher supply of magnesium is required (2). Normomagnesaemia may not rule out magnesium deficiency (4). Maternal hypomagnesaemia has clinical symptoms, but may also occur without clinical symptoms (56). Oral form of magnesium is safer than parenteral administration, which has limitations and belongs in the hands of healthcare specialists (56). In non-pregnant patients, hypomagnesaemia can manifest with the highest frequency at the cardiovascular level, but

symptoms can also be observed in the nervous and muscular systems (5); we suppose this to be similar in the case of pregnant patients. In obstetrics and gynaecology, magnesium is used as a vasodilator and muscle relaxant, and its effect on the cardiovascular system is used to regulate blood pressure and in addition also to lower the levels of prostaglandins (62). However, a study by Makrides et al. (2014), explains that there is not enough high-quality evidence for confirmation that dietary magnesium supplementation during pregnancy is beneficial (63). To sum up, maternal hypomagnesaemia can increase the risk for pregnancy complications and, in certain cases, lead to foetal hypomagnesaemia, which can have a far-reaching impact on the future health of the offspring.

Conclusion

Magnesium has a crucial role in normal cellular and organ functioning and in the metabolic and biochemical pathways of the cells of maternal and foetal organisms. During pregnancy, there is an increased need for magnesium. The maternal serum magnesium values during trimesters may fluctuate slightly, but more significantly so when approaching the third trimester. Maternal hypermagnesaemia during pregnancy is a rather rare medical condition, and maternal hypomagnesaemia can be caused by pregnancy-related or pregnancy-unrelated factors. Lowered maternal magnesium levels or magnesium restriction can lead to foetal complications; however, there is still limited data. If required, magnesium supplementation seems to be safe for maternal and foetal health with appropriately adjusted doses in the form of oral administration. Parenteral magnesium administration belongs in the hands of healthcare specialists and requires careful monitoring.

REFERENCES

- Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydazhieva GT et al. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev.* 2016;74(9):549-557.
- Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(10):3647-3657.
- Morton A. Hypomagnesaemia and pregnancy. *Obstet Med.* 2018;11(2):67-72.
- Jouanne M, Oddoux S, Noël A et al. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. *Nutrients.* 2021;13(2):692.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
- Hidirolou M, Knipfel JE. Maternal-Fetal Relationships of Copper, Manganese, and Sulfur in Ruminants. A Review. *J Dairy Sci.* 1981;64(8):1637-1647.
- Djanas D, Farnas H, Sriyanti R, et al. Differences Post Delivery of Term Pregnancy Mean Maternal Serum Magnesium Level with Low Versus Normal Birth Weight. *BSM.* 2022; 6(5):1708-1714.
- Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients.* 2018; 10(12):1863.
- Zarean E, Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res.* 2017;6:109.
- Adams JB, Sorenson JC, Pollard EL, et al. Evidence-Based Recommendations for an Optimal Prenatal Supplement for Women in the U.S., Part Two: Minerals. *Nutrients.* 2021;13(6):1849.
- Al Alawi AM, Majoni SW, Falhammar H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018:9041694.
- Magnesium [online]. Boston: Harvard T.H. Chan, School of Public Health. [cited 2023 July 5] Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/magnesium/>.
- Lewis III JL. Hypomagnesemia (Low Level of Magnesium in the Blood). In: *msdmanuals.com.* [online]. 2023 Sept [cited 2023 July 5]. Available from: <https://www.msdmanuals.com>.

com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/electrolyte-balance/hypomagnesemia-low-level-of-magnesium-in-the-blood.

14. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte – A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(4):56.

15. Grofik M, Cibulka M, Mináriková D, et al. Terapeutické využitie magnézia v neurológii. *Neurol prax*. 2020;21(2):109-113.

16. Fiorentini D, Cappadone C, Farrugia G, et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136.

17. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326.

18. West H. Magnesium Supplements: All You Need to Know. In: *healthline.com*. [online]. 2019 March 7 [cited 2023 July 8]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-supplements>.

19. Databáza-účinná látka horčík-magnézium [online]. Bratislava: ADC ČÍSLENÍK. [cited 2023 July 11] Available from: <https://www.adc.sk/hladaj?q=magn%C3%A9zium&na-i=&w=&x=&p=>.

20. Hill A. 10 Types of Magnesium (and What to Use Each For). In: *healthline.com*. [online]. 2019 November 21 [cited 2023 July 11] Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-types>.

21. Šimunková V, Mináriková D, Cibulka M, et al. Testovanie biologickej dostupnosti magnézia v komerčných prípravkoch. *Súč Klin Pr*. 2021;1:11-17.

22. Magnesium – Fact Sheet for Health Professionals [online]. Rockville Pike: National Institutes of Health. [cited 2023 July] Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>.

23. Balci AK, Koksall O, Kose A, et al. General characteristics of patients with electrolyte imbalance admitted to emergency department. *World J Emerg Med*. 2013;4(2):113-116.

24. Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolytes. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2023 July 24 [cited 2023 July 26] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/>.

25. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.

26. Feghali M, Venkataraman R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):512-519.

27. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;3(5):65.

28. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium After Administration of Magnesium Salts to Humans. *Am J Ther*. 2001;8(5):345-357.

29. Slíva J, Votava M. Farmakokinetika. In: *Farmakologie. Pra-*

ha: Triton, 2011. p 17-23.

30. Brookfield K, Su F, Drover D, et al. Pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):S102.

31. Bøgebjerg Dolberg MK, Nielsen LP, Dahl R. Pharmacokinetic Profile of Oral Magnesium Hydroxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(3):264-269.

32. Seo JW, Park TJ. Magnesium Metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 2008;6(2):86-95.

33. Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy: Hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(6):689-699.

34. Prentice A. Micronutrients and the Bone Mineral Content of the Mother, Fetus and Newborn. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1693S-1699S.

35. Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homeostasis. *AIMS Public Health*. 2016;3(2):329-340.

36. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-214.

37. Orlova S, Dikke G, Pickering G, et al. Risk factors and comorbidities associated with magnesium deficiency in pregnant women and women with hormone-related conditions: analysis of a large real-world dataset. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):76.

38. Allen MJ, Sharma S. Magnesium. In: *ncbi.nlm.nih.gov*. [online] 2023 February 20 [cited 2023 July 29] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519036/>

39. Liu M, Jeong E-M, Liu H, et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI Insight*. 2019;4(1):e123182.

40. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(7):1123-1135.

41. Nechifor M. Magnesium in addiction – a general view. *Magnes Res*. 2018;31(3):90-98.

42. Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, et al. Hypomagnesemia. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 30 Nov 2023 [cited 2023 August 5] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>

43. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668.

44. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(2):47-66.

45. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020;12(12):3672.

46. Killilea DW, Maier JAM. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnes Res*. 2008;21(2):77-82.

47. Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, et al. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;115:37-44.

48. Nelson SH, Suresh MS. Magnesium sulfate-induced relaxation of uterine arteries from pregnant and nonpregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164 (5 Pt 1):1344-1350.

49. Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804-809.

50. Schlegel RN, Cuffe JSM, Moritz KM, et al. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*. 2015;36(7):750-758.

51. De Silva DA, Synnes AR, von Dadelszen P, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection to prevent Cerebral Palsy (MAG-CP). Implementation of a national guideline in Canada. *Implement Sci*. 2018;13(1):8.

52. Hurley LS. Magnesium Deficiency in Pregnancy and its Effects on the Fetus. *Magnesium-Bulletin*. 1981;1a.

53. Tonick S, Muneyirci-Delale O. Magnesium in Women's Health and Gynecology. *Open J Obstet Gynecol*. 2016;6(5):325-333.

54. Marín R, Abad C, Rojas D, et al. Magnesium salts in pregnancy. *JTEMIN*. 2023;4(3):100071.

55. Bullarbo M, Mattson H, Broman AK, et al. Magnesium Supplementation and Blood Pressure in Pregnancy: A Double-Blind Randomized Multicenter Study. *J Pregnancy*. 2018;2018:4843159.

56. Calda P. Suplementace magnézia v porodnictví a gynekologii. *Actual Gyn*. 2013;5:81-90.

57. Barbosa FT, Barbosa LT, Jucá MJ, et al. Applications of Magnesium Sulfate in Obstetrics and Anesthesia. *Rev Bras Anestesiol*. 2010;60(1):104-110.

58. Grissinger M. Preventing Magnesium Toxicity in Obstetrics. *PT*. 2009;34(8):403.

59. The Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies [online]. Silver Spring: FDA-U.S Food & Drug Administration. [cited 2023 August 6] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-prolonged-use-magnesium-sulfate-stop-pre-term>.

60. Abbassi-Ghanavati M, Alexander JM, McIntire DD, et al. Neonatal Effects of Magnesium Sulfate Given to the Mother. *Am J Perinatol*. 2012;29(10):795-799.

61. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 2020;78(10):813-826.

62. Vašková A. Magnézium v gynekológii. *Súč Klin Pr*. 2017;1:8-12.

63. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, et al. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD000937.

Současné trendy v terapii bolesti u popálených pacientů. Opioidní, neopioidní a nefarmakologické ovlivnění bolesti

Júlia Bartková^{1, 2, 3}, Dušana Selecká⁴, Anna Příbojová², Dominika Miklišová⁵,
Bohumil Bakalář⁶, Břetislav Lipový³

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie, Fakultní nemocnice, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Klinika popáleninové medicíny FNKV a 3. LF UK, Praha

⁴Kožní oddělení, Šumperk Hospital, Šumperk

⁵Klinika traumatologie, lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Urazová nemocnice

⁶Kliniky anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Jedním z klíčových úkolů v terapii popálených pacientů je efektivní zvládnání bolesti. Bolest spojenou s tepelným poškozením charakterizuje její komplexní charakter, tj. akutní, neuropatické, zánětlivé a nociceptivní vlastnosti. Jelikož bolest jako taková je spojena s celou řadou dalších negativních vjemů (zejména se strachem a úzkostí), vede nedostatečná kontrola bolestivých podnětů k poklesu „compliance“ pacientů a může zavinit delší hojení s jasným dopadem na kvalitu života nemocného.

Lékem volby u rozsáhle popálených jsou opioidy. Jejich podávání ale musí brát v úvahu několik klíčových faktorů, mezi které patří stav vědomí nemocného, individuální vnímání bolesti, přidružené choroby a komplikace a chirurgický léčebný plán nebo délka hospitalizace. Ta může přesáhnout 5 a více měsíců. Během této doby se po opakovaném nebo kontinuálním podávání opioidů jejich účinnost výrazně snižuje. Jejich podávání je také zatíženo řadou nežádoucích účinků. Proto se doporučuje jejich kombinace s dalšími skupinami léků, jako jsou ketamin, nesteroidní antiflogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), paracetamol, pregabalín, anxiolytika a nefarmakologické postupy typu psychologické podpory, hypnózy, meditace, aromaterapie, virtuální reality a vhodné rehabilitace. Důležitá je také psychosociální podpora rodiny nemocného.

Klíčová slova: bolest, popáleniny, opioidy, analgetika.

Current trends in pain therapy in burn patients

Opioid, non-opioid and non-pharmacological effects on pain

One of the primary difficulties in treating burn patients lies in efficacious pain management. Pain arising from thermal injury is amalgamated with a multifaceted composition, encompassing acute, neuropathic, inflammatory, and nociceptive traits. Inadequate management of painful stimuli leads to reduced patients' "compliance" and can prolong recovery times with a detrimental impact on the patient's quality of life, given pain's known association with negative perceptions such as fear and anxiety. Opioids are the preferred drug for treating extensive burns. However, administration must consider several crucial factors such as the patient's consciousness state, pain perception, associated diseases and complications, and the surgical treatment plan or hospital stay length, which may exceed five months or longer. The efficiency

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):107-111

<https://doi.org/10.36290/far.2024.017>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 28. 5. 2024

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH

jul.bartkova@gmail.com

of opioids significantly declines after repeated or constant administration during this period. In addition, administering opioids results in several adverse effects. Therefore, it is advisable to integrate them with additional drug regimens like ketamine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol, pregabalin, anxiolytics, as well as non-pharmacological methods such as psychological support, hypnosis, meditation, aromatherapy, virtual reality, and appropriate rehabilitation. Psychosocial family support plays a crucial role as well.

Key words: pain, burns, opioids, analgesics.

Úvod

Popáleniny, obzvláště ty rozsáhlé, bývají iniciálně příčinou popáleninového šoku, což vyvolá rozsáhlé adaptivní a maladaptivní změny metabolismu a imunitních funkcí pacienta. Prolongovaný charakter akutní fáze onemocnění a množství sekundárních inzultů, kterým je pacient vystaven, jsou zdroji dalších a dalších podnětů udržujících v běhu extrémní katabolismus a vyhrcoenou zánětlivou aktivitu. Jedním z klíčových faktorů podílejících se na zhoršování dané situace je bolest. Je to ale současně i jedna z věcí, kterou dokážeme vhodnou terapií příznivě ovlivnit.

Různé interakce na anatomické, fyziologické a psychologické úrovni představují výzvu, která dává bolesti u popálených mnohdy nepředvídatelný charakter. Komplexní charakter nepříznivého somatického vjemu je způsoben kombinací několika typů bolesti, poškozením nervových zakončení v kůži, atrofickou odpovědí somatosenzorické korové oblasti na ztrátu signálů z kožních receptorů, probíhajícími desynapsami v centrálním, autonomním a periferním nervovém systému při zánětu mediované polyneuropatii a složitým léčebným procesem vedoucím finálně ke tvorbě a maturaci jizev. Primární úlohu sehrává nocicepce, která je propojena s neuropatickými, somatogenními a psychogenními dráhami (1). Hyperalgie a alldynie, které jsou způsobeny zvýšenou citlivostí zbylých receptorů v postižených plochách a intaktních tkáních, hrají rovněž klíčovou úlohu (2).

Jsou popsány různé typy popáleninové bolesti, které se liší svým přístupem – klidová, procedurální a průlomová. Klidová bolest (background pain) je takřka všudypřítomná. Bolest spojenou se zákroky nebo jinými lékařskými výkony označujeme jako procedurální (procedural pain). Průlomovou bolest (breakthrough pain) můžeme charakterizovat jako krátkodobou exacerbaci klidové bolesti,

která je spojena například s pohyby pacienta nebo s přítomností kontraktur (3).

Bolestivé procedury spojené se zasahováním do postižené oblasti a jejich časté opakování v rámci chirurgické léčby – výměna primárního a sekundárního krytí, chirurgická terapie (nekrektomie, transplantace) a rehabilitace přispívají k subakutnímu a chronickému charakteru bolesti.

Nedostatečná léčba bolesti může vést ke zpomalení hojení, výskytu akutní stresové poruchy (Acute Stress Disorder, ASD), posttraumatické stresové poruchy (Post-traumatic Stress Disorder, PTSD), depresi, prodloužené hospitalizaci a k rozvoji závislosti na opioidních analgetikách (4, 5). Terapie opiáty v kombinaci s dalšími formami non-opioidní analgezie je vhodná a výhodná. To bylo potvrzeno studií, kde podání paracetamolu nebo ibuprofenu společně s opioidní terapií v prvních 24 hodinách od přijetí významně snížilo pravděpodobnost vzniku závislosti na opioidních látkách (6). Důležitost vhodné terapie je podtržena tím, že pacienti, kteří nemají efektivně kontrolovanou bolest během prvních léčebných zákroků, pocítují vyšší nepohodlí a bolest při následujících ošetřeních (7). Tento prodloužený bolestivý stav souvisí s úzkostí, která může negativně ovlivnit léčbu a snížit spolupráci pacienta (8).

Farmakologické intervence (Opioidy, non-opioidy, anxiolytika a antikonvulziva)

Opioidní léky

Sufentanil vykazuje rychlý nástup účinku díky svým lipofilním vlastnostem, které usnadňují přechod hematoencefalickou bariérou (9). Používá se zejména k managementu procedurální bolesti jako analgetická složka při indukci a udržování doplňované celkové anestezie. V porovnání s fentanylem v ekvipotentních

dávkách méně tlumí dechové centrum (10), což jej činí výhodným i pro použití u spontánně ventilujících pacientů, například při zvládání klidové bolesti na monitorovaném lůžku jednotky intenzivní péče. Dávkování sufentanilu závisí na věku, tělesné hmotnosti, fyzické kondici, komorbiditách a možných lékových interakcích. Nejnižší dávka 0,5 µg/kg vykazuje analgetický účinek 50 minut. U starších pacientů se doporučuje používat dávky na dolní hranici doporučení (11).

Fentanyl, alfentanil a remifentanyl, další rychle účinkující opioidy lze podobně jako sufentanil použít v kontinuálním intravenózním podání po dobu trvání chirurgických zákroků a převazů. Fentanyl lze rovněž užít u průlomové bolesti intranasálně (3).

Tramadol je opioidní agonista, který zároveň inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Proto při náhlém vysazení mohou nastat abstinenční příznaky související nejen s opioidními receptory, ale také s noradrenalinem a serotoninem. Multimodální formu terapie podporuje studie, ve které spolu s houbou, kterou si pacient před převazem zvolil, bylo pozorováno významné snížení bolesti a úzkosti ve srovnání se samotným podáním tramadolu (12). Tramadol ve formě injekčního/infuzního roztoku je možné podat intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. Lze jej použít také v rámci Patient Controlled Analgesia (PCA), kdy pacient sám stiskem tlačítka ovládá pumpu dávkující dané léčivo v případě potřeby (zejména u průlomové bolesti). Specifickou kontraindikací pro použití PCA u popálených pacientů je popálená plocha v oblasti ruky potřebná pro ovládání pump (13). Dávkování tramadolu je individuální podle intenzity bolesti a citlivosti pacienta. Maximální jednotlivá dávka je 100 mg, maximální denní dávka je 400 mg. U dospělých a dětí nad 14 let se podává 50–100 mg 3–4x denně (14).

Morfin je přírodní opiový alkaloid se silným analgetickým efektem. Efekt morfinu byl testován na zvířecích modelech, kde byl potvrzen nejen jeho antinociceptivní efekt, ale také signifikantní opioidem-indukovaná hyperalgezie. Morfin také nebyl dostatečně efektivní v potlačení mechanické alldynie a jen částečně snižoval nárůst citlivosti na bolest po popálení (15). Morfin lze podat intramuskulárně, subkutánně, subdurálně nebo intravenózně, a to ve formě bolusu, infuze nebo PCA. Dávkování závisí na intenzitě bolesti, věku, tělesné hmotnosti, komorbiditách a toleranci pacienta. Morfin je možné podat i perorálně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním při dlouhodobé léčbě silné a velmi silné, především klidové bolesti. Výhoda u perorálního podání spočívá v nižším riziku předávkování v porovnání s intravenózním podáním (3).

Nalbufin je derivátem morfinu s kappa-agonistickými a mí-antagonistickými vlastnostmi. Uplatňuje se u něj stropový efekt, proto nezpůsobuje respirační depresi. Využívá se jako premedikace i při pooperačním managementu bolesti zejména pediatrických pacientů. Jeho analgetický účinek je srovnatelný s morfinem, ale na rozdíl od morfinu má nalbufin lepší bezpečnostní profil a méně nežádoucích účinků – zejména nižší výskyt pruritu, nauzey nebo zvracení (16). Nalbufin se podává intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně ve formě injekčního roztoku. U dospělých je nalbufin ordinován v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta a charakteru a intenzitě bolesti, typicky 0,1–0,3 mg/kg tělesné váhy (10–20 mg u pacienta s hmotností 70 kg). U dětí je doporučené dávkování 0,1–0,2 mg/kg tělesné hmotnosti. Interval mezi jednotlivými dávkami je 3 až 6 hodin u dospělých i dětí. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg u dospělých a 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících (17).

Oliceridin je selektivní agonista μ -receptoru, který byl schválen pro léčbu akutní bolesti. V době psaní tohoto článku probíhá čtvrtá fáze klinické studie, která zkoumá jeho účinnost v léčbě popálenin s nižším výskytem nežádoucích účinků než u jiných forem opioidů (18).

Piritramid (Dipidolor) je derivátem difenylpropylaminu a řadí se mezi dlouhodobě působící opioidní léčivé přípravky se schop-

ností zvýšit práh bolesti až po dobu 6 hodin po intravenózním podání (19). Analgetický efekt je dosažen aktivací opioidních μ -receptorů na úrovni míchy, thalamu a mozkové kůry. Přípravek se aplikuje výhradně parenterálně a k jeho biotransformaci na inaktivní metabolity dochází především v játrech. Nežádoucí účinky jsou srovnatelné s morfinem. Standardní dávka pro dospělé pacienty při intramuskulární nebo subkutánní aplikaci je 15–30 mg, v případě pediatrického pacienta 0,05–0,2 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Při nutnosti urychlit nástup účinku a bezprostředně po popáleninovém úrazu se přistoupí k intravenóznímu podání. Dospělému se pomalou aplikací (10 mg/1 min) podá jednotlivá dávka o velikosti 7,5–22,5 mg, u dětí 0,05–0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Opakovat jednotlivé dávky je možné každých 6–8 hodin, v případě všech aplikačních přístupů (20). U novorozenců, kojenců a dětí mladších 4 let je nutné počítat s prodlouženým eliminačním poločasem a sníženou clearancí. Snížená zahajovací dávka se doporučuje u skupiny pacientů s poruchou funkce jater, ledvin a u pacientů starších, oslabených nebo kachektických. Při zvyšování dávek nebo při současném podávání jiných léků ze skupiny opioidních analgetik je nutné sledovat respirační funkce z hlediska možného rizika jejich deprese.

Non-opioidní analgetika

Kanabinoidy

Kanabinoidy se váží na kanabinoidní receptory, které se nachází mimo jiné ve frontálně-limbické části mozku, s přímým účinkem na amygdalu a na regulaci bolesti (21). Kanabinoidům se připisují účinky anxiolytické, antiemetické, antipruritické a analgetické. V současnosti probíhá několik studií s cílem snížit užívání opioidů u dospělých po traumatickém úrazu v kombinaci s non-opioidními léčivy. V jedné ze studií byl u vzorku pacientů použit dronabinol na léčbu akutní bolesti. Dronabinol je syntetickou variantou tetrahydrokanabinolu a kromě antiemetických a apetit stimulačních účinků má i mírné analgetické účinky. Randomizovaný vzorek pacientů ve věku od 18 do 65 let užíval celkovou denní dávku 5 mg až 30 mg rozdělenou do dvou až tří dávek v průběhu dne.

V porovnání s kontrolní skupinou léčenou standardními analgetiky byl zaznamenán signifikantní pokles v užívání opioidů (22). Využití kanabinoidů ve zdravotnictví ale zůstává limitované z důvodu legálních restrikcí a jejich místo v managementu bolesti u popálených pacientů je i nadále předmětem dalšího zkoumání.

Paracetamol

Paracetamol se řadí mezi analgetika-antipyretika. Jeho mechanismem účinku je inhibice cyklooxygenázy, čímž snižuje tvorbu prostaglandinů. Vyrábí se ve formě tablet, rektálních čípků a infuzních roztoků, což umožňuje perorální, rektální a intravenózní podání léčiva. Vysoké dávky jsou hepatotoxické. Samotné podání paracetamolu je často nedostatečné, výhodnější je ho kombinovat s dalšími analgetiky. V popáleninových centrech se paracetamol využívá v rámci multimodální analgoterapie pro lepší management bolesti a snížení podaného množství opioidů.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

NSAID jsou indikované při léčbě bolesti pro svoje analgetické účinky. Stejně jako paracetamol, i NSAID inhibují enzym cyklooxygenázu. Mezi zástupce se řadí léčiva jako ibuprofen nebo naproxen. Ibuprofen je možné podat perorálně i intravenózně. Nesteroidní antiflogistika mají řadu nežádoucích účinků souvisejících s inhibicí tvorby prostacyklinu, tj. zejména vznik žaludečních vředů, renální insuficience, provokace astmatu a bronchospazmu, kardiovaskulární příhody a dysfunkce krevních destiček. I přes nežádoucí účinky je ale jejich podání stále výhodné; působí synergicky s opioidy, čímž snižují jejich spotřebu o 20–30 % u pacientů s akutní bolestí (22).

Anxiolytika

Anxiolytika lze využít jako koanalgetika, tedy léky, které přímo netlumí bolest, ale svým mechanismem zvyšují účinnost analgetik a vedou k lepšímu zvládnutí bolesti. Úzkost je často průvodní emocí u bolesti a vede ke snížení prahu bolestivosti. Pacienti, kteří dostali kombinaci analgetik a anxiolytik, popsali svou bolest méně intenzivně než pacienti, kteří dostávali místo anxiolytik placebo. To umožňuje snížení potřebné dávky opioidů (23).

Dlouhodobá nebo kontinuální kombinace intravenózních anxiolytik s opioidy se však nedoporučuje. Podle výsledků na potkaních modelech s popáleninami midazolam zvyšoval toleranci k morfinu (24).

Gabapentiny

Jednou z indikací gabapentinoidů (gabapentin, pregabalin) je neuropatická bolest. Jejich mechanismus účinku spočívá ve vazbě na napěťově řízené kalciové kanály v centrálním nervovém systému, čímž přímo sníží centrální senzibilizaci bolesti, a nepřímo inhibují N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptory (25). Několik studií prokázalo, že gabapentiny snižují vnímání bolesti a redukují spotřebu opioidů (26, 27). Vzhledem k jejich nežádoucím účinkům se však jejich použití v léčbě akutní bolesti považuje za nevýhodné.

Nefarmakologické možnosti ovlivnění bolesti

V poslední době nabývají na významu nefarmakologické možnosti terapie u pacientů s popáleninami. Několik studií potvrzuje pozitivní účinky těchto terapií, které působí na různé části mozku zodpovědné za udržení pozornosti a vnímání bolestivých podnětů. Tyto metody dokážou snížit intenzitu bolesti u pacientů s popáleninami během léčebných a rehabilitačních procedur, zároveň urychlují proces hojení ran a zlepšují celkovou spokojenost pacientů (28). Navíc nemají nežádoucí účinky jako farmakoterapie.

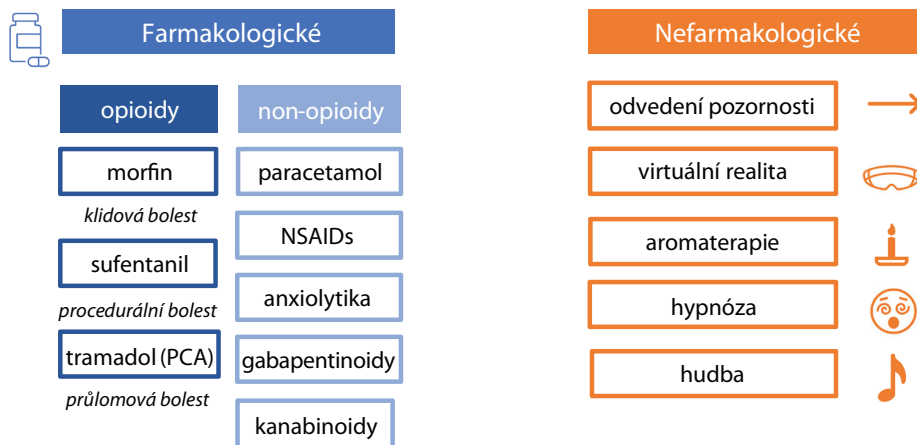
Odvedení pozornosti

Základním přístupem k nemocnému při vědomí má být důkladné vysvětlení plánované procedury, ujištění o šetrném přístupu a odvedení jeho pozornosti ideálně tím, že pacienta necháme mluvit o tématu, které je mu blízké.

Virtuální realita (VR)

Metoda VR zahrnuje počítačový simulační systém, který umožňuje uživatelům autenticky prožít virtuální svět včetně multisenzorických vnímání. Audiovizuální efekty působí jako účinná distrakce během bolestivých léčebných procedur. VR také umožňuje pacientům pracovat na dovednostech potřebných pro každodenní život, což přispívá k jeho roz-

Schéma 1. Přehled metod ovlivnění bolesti uvedených v článku u popálených pacientů



šířenému využití v rámci multidisciplinární medicínské praxe. Studie prokázaly sníženou bolestivost při použití VR při ošetření ran a rehabilitaci, a zároveň se ukázalo, že VR snižuje úzkost a pozitivně ovlivňuje celkovou psychickou pohodu pacienta (28). Má také výrazný efekt při potlačení fantomových bolestí (29). Limitací této metody jsou kognitivní schopnosti pacienta, zejména u pediatrických nebo starších pacientů, které nemusí být plně dostačující. Má-li pacient projevy silné kinetózy při použití brýlí VR, prožitek bolesti se naopak zhoršuje (30).

Hypnóza

Hypnóza, metoda fungující na principu aktivace předního cingulárního kortexu, patří mezi nejstarší adjuvantní možnosti kontroly bolesti. Ovlivnění tohoto procesu může vést ke změně vnímání bolestivých podnětů. Použití hypnózy v kombinaci s konvenční farmakologickou léčbou prokazatelně vede k redukci úzkosti, rozvoji PTSD a insomnie u pacientů s popáleninami (31, 32).

Aromaterapie

Aromaterapie v podobě topické nebo inhalační formy prokázala, že značně snižuje bolest u dětských pacientů (33).

Hudba

Hudba odvádí pozornost od nežádoucích tělesných prožitků, zbavuje úzkosti a uklidňuje (34).

Dotazníkové šetření změřené na využití analgesie při ambulantních převazech v různých popáleninových centrech v USA prokázalo, že jako premedikace byly používá-

ny v 81 % orální opioidy, nejčastěji oxykodon (48 %), hydromorfon (31,3 %), kodein (16,8 %) a další. Jako léčbu bolesti pak nemocní dostávali ve 32 % i.v. opioidy (fentanyl 23,7 %, morfin 23,7 %), 45 % pak i anxiolytika (z toho benzodiazepiny ve 44,3 %). 68 % pracovišť uvedlo používání procedurálních nefarmakologických možností u bdělých pacientů – hudba (46 %), filmy/TV (44 %), hry (24 %), relaxace/imagery training (31 %) a VR (10 %) (35).

Studie s cílem tvorby guidelines zaměřujících se na pediatrickou populaci doporučují nefarmakologické možnosti spolu s dávkou analgetika v závislosti na individuálních potřebách pacienta. Jako first-line kombinace se doporučuje ketamin a dexmedetomidin, dalšími možnostmi jsou ketamin-propofol, propofol-remifentanil, propofol-fentanyl, ketamin-midazolam (36).

Systematická review staršího data, která se věnovala farmakologickým i nefarmakologickým formám terapie bolesti během převazů, potvrzuje možné pozitivní účinky multimodální terapie s použitím různých forem distrakce. Závěrem nelze poukázat na jednu konkrétní formu, která by vynikala svou účinností, a to zejména kvůli limitacím primárních studií (nedostatečný počet pacientů, nízká kvalita). Z toho vyvstává potřeba kvalitnějších dat a větších studií (37).

Závěr

V léčbě bolesti u pacientů s popáleninami představuje zlatý standard použití opioidů. Dlouhodobá administrace těchto léků po dobu několika týdnů až měsíců však může vést k rozvoji tolerance, opioidy indukované hyperalgie, nadměrnému

chronickému užívání až vzniku závislosti. Pro zajištění efektivního managementu bolesti je nezbytné minimalizovat dávky opioidů, kombinovat je s non-opioidní formou farmakoterapie a vyhnout se monoterapii.

Léčba musí být individualizovaná, zohledňující odlišnou toleranci každého pacienta a proměnlivou reakci na stejné dávky – tzv. farmakogenetický polymorfismus. To souvisí s možnou změnou farmakokinetiky léků

u popáleninových úrazů, zejména v počátečních fázích léčby, kdy dochází k neustálým změnám cirkulujícího objemu v důsledku reakce na popáleninový šok a objemovou resuscitací.

LITERATURA

- Romanowski KS, Carson J, Pape K, et al. American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps. *J Burn Care Res.* 2020;41(6):1129-1151.
- Yabanoğlu H, Yağmurdur MC, Taşkıntuna N, et al. Early period psychiatric disorders following burn trauma and the importance of surgical factors in the etiology. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012;18:436-440.
- Emery MA, Eitan S. Drug-specific differences in the ability of opioids to manage burn pain. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* 2020;46(3):503-513.
- Kim DE, Pruskowski KA, Ainsworth CR, et al. A Review of Adjunctive Therapies for Burn Injury Pain During the Opioid Crisis. *J Burn Care Res.* 2019;40(6):983-995.
- Nelson S, Conroy C, Logan D. The biopsychosocial model of pain in the context of pediatric burn injuries. *Eur J Pain* 2019;23:421-434.
- DeJesus J, Shah NR, Franco-Mesa C, et al. Risk factors for opioid use disorder after severe burns in adults. *Am J Surg.* 2023;225(2):400-407.
- Naderi F, Aghayi A, Mohammadzadeh M. Comparing the effect of music on pain threshold, anxiety, behavioral responses to pain and the hemodynamic parameters during dressing change in burn patients. *Q Horiz Med Sci.* 2014;20(1):63-68.
- De Young AC, Hendrikz J, Kenardy JA, et al. Prospective evaluation of parent distress following pediatric burns and identification of risk factors for young child and parent post-traumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(1):9-17.
- Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology.* 1991;74(1):34-42.
- Zhang J, Chen L, Sun Y, et al. Comparative effects of fentanyl versus sufentanil on cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in elderly patients undergoing open surgery. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(12):1791-1800.
- Souhrn údajů o přípravku Sufentanil Torrex 5 mikrogramů/ml injekční roztok [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Aug 16]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Zhang XH, Gao XX, Wu WW, et al. Impact of orally administered tramadol combined with self-selected music on adult outpatients with burns undergoing dressing change: A randomized controlled trial. *Burns.* 2020;46(4):850-859.
- Pastino A, Lakra A. Patient-Controlled Analgesia. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [on-line]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551610/>.
- Souhrn údajů o přípravku Talgit 50 mg tvrdé tobolky [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Aug 16]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Emery MA, Shawn Bates ML, Wellman PJ, et al. Hydrocodone is More Effective than Morphine or Oxycodone in Suppressing the Development of Burn-Induced Mechanical Allodynia. *Pain Med.* 2017;18(11):2170-2180.
- Zeng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety : meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2015;5:10927.
- Souhrn údajů o přípravku Nalbuphin Orpha 10 mg/ml injekční roztok [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Hill DM, DeBoer E. State and Future Science of Opioids and Potential of Biased-ligand Technology in the Management of Acute Pain After Burn Injury. *J Burn Care Res.* 2023;44(3):524-534.
- Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. "Piritramid : Eine kritische Übersicht" [Piritramid: A critical review]. 2017;31(4):345-352. doi: 10.1007/s00482-017-0197-y.
- Souhrn údajů o přípravku Dipidolor 7,5 mg/ml injekční roztok [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Oct 4]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Lee MC, Ploner M, Wiech K, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain.* 2013;154(1):124-134.
- Swartwood C, Salottolo K, Madayag R, et al. Efficacy of Dronabinol for Acute Pain Management in Adults with Traumatic Injury: Study Protocol of A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2020;10(3):161.
- Griggs C, Goverman J, Bittner EA, et al. Sedation and Pain Management in Burn Patients. *Clin Plast Surg.* 2017;44(3):535-540.
- Wardhan R, Fahy BG. Regional Anesthesia and Acute Pain Management for Adult Patients with Burns. *J Burn Care Res.* 2023;44(4):791-799.
- de Castro RJ, Leal PC, Sakata RK. Pain management in burn patients. *Braz Anesthesiol.* 2013;63(1):149-153.
- Gray P, Kirby J, Smith MT, et al. Pregabalin in severe burn injury pain: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Pain.* 2011;152(6):1279-1288.
- Chiang LJ, Lai PC, Huang YT. Effectiveness and Adverse Events of Gabapentinoids as Analgesics for Patients with Burn Injuries: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(15):5042.
- Lan X, Tan Z, Zhou T, et al. Use of Virtual Reality in Burn Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;104(3):502-513.
- Vasantachart AY, Yeo E, Chau B. Virtual and Augmented Reality-based Treatments for Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci.* 2022;19(10-12):48-57. PMID: 36591552; PMCID: PMC9776775.
- Smith V, Warty RR, Sursas JA, et al. The Effectiveness of Virtual Reality in Managing Acute Pain and Anxiety for Medical Inpatients: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e17980. doi: 10.2196/17980. PMID: 33136055; PMCID: PMC7669439.
- Ginandes C, Brooks P, Sando W, et al. Can medical hypnosis accelerate post-surgical wound healing? Results of a clinical trial. *Am J Clin Hypn.* 2003;45:333-351.
- Frenay MC, Faymonville ME, Devlieger S, et al. Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy. *Burns* 2001;27:793-799.
- Barkhordari Ahmadi F, Sezavar M, Kashani I, et al. The effect of aromatherapy on pain, itching, state anxiety levels and respiratory distress in children with Burns: a systematic review. *Int J Pediatr.* 2020;8(10):11189-11196.
- Kemper KJ, Danhauer SC. Music as therapy. *South Med J.* 2005;98(3):282-288.
- Voss JK, Lozenski J, Hansen JK, et al. Sedation and Analgesia for Adult Outpatient Burn Dressing Change: A Survey of American Burn Association Centers. *J Burn Care Res.* 2020;41(2):322-327.
- Shiferaw A, Mola S, Gashaw A, Sintayehu A. Evidence-based practical guideline for procedural pain management and sedation for burn pediatrics patients undergoing wound care procedures. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;83:104756.
- Wardhana A, Rachadian Ramadan M, Sugiarto A, et al. Analgesia for Dressing Changes in Burns: A Systematic Review. *Jurnal Plastik Rekonstruksi.* 2018;5(1):170-187.

Biologické účinky pomocných látek používaných u intravenózně podávaných léčiv

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Lenka Součková^{1,2}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Léčivé přípravky pro intravenózní podání často obsahují kromě farmakologicky účinné látky i pomocné látky, které zajišťují rozpustnost, stabilitu a správné pH léčiva. Tradičně se předpokládá, že pomocné látky jsou biologicky inertní, avšak tento předpoklad není vždy naplněn. Některé pomocné látky mohou způsobovat hypersenzitivní reakce, indukovanou orgánovou toxicitu, diskomfort při aplikaci či vykazovat vlastní biologické účinky.

Regulace těchto látek se liší podle jejich známých účinků, a tak ne vždy je kvantitativní obsah těchto látek specifikován. Tento článek se zaměřuje na tři často používané pomocné látky v intravenózních lékových formách – propylenglykol, polysorbát 80 a sulfobutylether- β -cyklodextrin (SBECD).

V článku analyzujeme farmakologické profily těchto látek, jejich potenciální toxicitu a možnosti prevence nežádoucích účinků, s důrazem na jejich použití u kriticky nemocných dospělých pacientů, kde intravenózní podání léků je často jedinou možností. Tento přístup je zásadní pro minimalizaci rizik spojených s použitím těchto pomocných látek v intenzivní medicíně.

Klíčová slova: pomocné látky, nežádoucí účinky, propylenglykol, polysorbát 80, sulfobutylether- β -cyklodextrin.

Biological effects of excipients used in intravenously administered drugs

Medicinal products for intravenous administration often contain excipients, in addition to the pharmacologically active substance, that ensure the solubility, stability and correct pH of the drug.

Excipients are assumed to be biologically inert, but this assumption is not always met. Some excipients may cause hypersensitivity reactions, organ toxicity, discomfort on administration or show own biological effects

The regulatory framework for these substances varies according to their known effects, thus the quantitative content of these substances is not always compulsory to be specified. This article focuses on three frequently used excipients in intravenous drug dosage forms – propylene glycol, polysorbate 80 and sulfobutyl ether- β -cyclodextrin (SBECD).

In this article, we discuss the pharmacological profiles of these agents, their potential toxicity, and options for preventing adverse effects, with an emphasis on their use in critically ill adults where intravenous drug administration is often the only option. This approach is essential to minimise the risks associated with the use of these excipients in critically ill.

Key words: excipients, adverse reactions, propylene glycol, polysorbate 80, sulfobutyl ether- β -cyclodextrin.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(3):112-117

<https://doi.org/10.36290/far.2024.018>

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 9. 2024

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

Úvod

Léčivé přípravky jsou zpravidla tvořeny léčivou látkou, tedy samotnou farmakologicky účinnou látkou, a látkami pomocnými, jejichž charakter odráží typ lékové formy. U lékových forem pro intravenózní podání se obvykle jedná o látky zlepšující rozpustnost léčiva ve vodném prostředí, látky upravující pH a osmolaritu, stabilizátory a konzervanty. Pro pomocné látky je charakteristické, že nemají žádné léčebné účinky, diskutabilní ovšem zůstává požadavek na jejich biologicky indiferentní povahu. V praxi tento požadavek často nebývá naplněn a i pomocné látky se stávají nositeli určitého efektu – příkladem mohou být hypersenzitivní reakce (1), indukovaná orgánová toxicita (2–5), diskomfort při aplikaci (6) či vlastní biologický účinek.

To částečně reflektují i lékové agentury. Podílejí se na sledování bezpečnostních rizik pomocných látek, definují tzv. pomocné látky se známým účinkem a požadují striktní uvádění obsahu těchto pomocných látek (7–9). Výrobce je povinen uvádět přesný kvantitativní obsah konkrétní pomocné látky se známým účinkem v příbalovém letáku a na obalu přípravku (8). Bohužel v praxi se setkáváme s tím, že tento požadavek není všemi výrobci dodržován. V ostatních případech, u pomocných látek bez známého účinku, stačí uvedení použité látky v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a příbalovém letáku bez jejího kvantitativního určení.

V tomto sdělení se zaměříme na tři pomocné látky používané v lékových formách pro intravenózní podání – propylenglykol, polysorbát 80 a sulfolbutylether- β -cyklo-dextrin (SBECD), a to z pohledu příkladů léčivých přípravků obsahujících tyto pomocné látky, z pohledu farmakologického profilu těchto látek, včetně potenciální toxicity, možností jejího rozpoznání a prevence. Zaměříme se především na léčiva používaná v intenzivní medicíně a u kriticky nemocných, kde intravenózní formy léčiv představují preferovanou a mnohdy také jedinou přípustnou formu podání léčiv. U této skupiny pacientů lze pochopitelně očekávat zvýšenou expozici zmíněným pomocným látkám, riziko kumulace při poruše exkrečních funkcí.

Propylenglykol

Propylenglykol (1,2-propandiol) je pomocná látka zvyšující rozpustnost hydrofobních léčiv ve vodném prostředí a je zařazena na seznamu pomocných látek se známým účinkem (7). Nacházíme ji v řadě léčiv pro parenterální, perorální či topické podání. V poslední době se ale o propylenglykolu hovoří především v kontextu pneumotoxicity elektronických cigaret a jejich náplní (e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury, EVALI) (10).

Výběr léčivých přípravků s významným obsahem propylenglykolu dostupných v ČR a používaných v intenzivní medicíně nabízí Tabulka 1, v zahraničí je s propylenglykolem a jeho potenciální toxicitou spojován zejména léčivý přípravek s lorazepamem (11, 12).

Propylenglykol je nízkomolekulární (molekulová hmotnost 76 daltonů), vysoce osmoticky aktivní látka. Zčásti je metabolizován v játrech cestou alkohol-dehydrogenázy a aldehyd-dehydrogenázy za vzniku pyruvátu, acetalu a laktátu (11, 12). Z 12–45 % je v nezměněné formě vylučován renálně; clearance propylenglykolu klesá se stoupající dávkou, což ukazuje na saturabilní sekreci v proximálním tubulu (12–14). U dospělých se biologický poločas pohybuje kolem 2 hodin (v rozmezí 1,4–3,3 hodiny) (13, 14).

Doporučená maximální dávka propylenglykolu se vyvíjela postupem času a na základě zpřesňujících se informací z preklinických studií, jednotlivých kazuistik pacientů a dat z klinické praxe (15). Ačkoli Světová zdravotnická organizace doporučila jako maximální denní dávku propylenglykolu 25 mg/kg (v tomto případě jako přísady do potravin), bezpečnostní limit denního příjmu propylenglykolu jako pomocné látky u léčiv byl stanoven až v roce 2017, doporu-

čení Evropské lékové agentury uvádí dávky až 500 mg/kg/den propylenglykolu jak pro perorální, tak pro parenterální podání jako bezpečné pro dospělé a děti od 5 let i dlouhodobě (14, 16, 17). Přestože studie na zvířatech opakovaně prokázaly, že propylenglykol má nízkou toxicitu a vykazuje pouze určitou hematologickou toxicitu v dávkách $\geq 5\,000$ mg/kg/den, u lidí byly sice vzácné, ale potenciálně až život ohrožující nežádoucí účinky popsány (15). Wilson a kol. odhadují incidenci toxicity propylenglykolu na $< 5\%$ (12). V ČR je riziko jistě nižší díky nedostupnosti intravenózního lorazepamu.

Obraz toxicity propylenglykolu je velmi variabilní – od běžných metabolických abnormalit až po klinickou manifestaci a zhoršení stavu pacienta (hyperosmolalita, laktátová acidóza, metabolická acidóza se zvýšeným anion gapem, hemolýza, hypotenze, arytmie, akutní selhání ledvin, multiorgánová dysfunkce) (12, 14). Konkrétní kazuistiky nabízí ve své práci např. Wilson a kol. nebo Smedley a kol. (5, 12). Korelace plazmatických koncentrací propylenglykolu a tíže stavu nebyla prokázána, ač vyšší hladiny propylenglykolu se pochopitelně jeví rizikovější. Plazmatická koncentrace ale koreluje se sérovou osmolalitou, z níž lze plazmatickou koncentraci propylenglykolu zpětně odhadnout (12, 14).

Za rizikový faktor projevu toxicity propylenglykolu lze na základě dostupné literatury považovat kontinuální infuzi benzodiazepinů (lorazepamu, diazepam), ev. velké množství bolusů v průběhu dne; a to především u pacientů se současnou hepatální dysfunkcí anebo aktivním abúzem alkoholu, protože etanol a propylenglykol sdílí své metabolické cesty (12, 18). Další rizikovou skupinou mohou být pacienti indikovaní pro podání vysokodávkového kotrimoxazolu (např. při dávce

Tab. 1. Obsah propylenglykolu ve vybraných přípravcích pro parenterální podání používaných v intenzivní medicíně

Léčivo	Léčivý přípravek pro i. v. podání	Obsah propylenglykolu
sulfametoxazol/trimetoprim	Biseptol® (400 mg/80 mg/5 ml)	2 100 mg
diazepam	Apaurin® (10 mg/2 ml)	828 mg
urapidil	Ebrantil® (25 mg/5 ml), Urapidil Kalceks® (25 mg/5 ml), Tachyben IV® (25 mg/5 ml)	500 mg
glycerol trinitrát	Perlinganit® (10 mg/10 ml) Nitropohl® (10 mg/10 ml)	obsah není uveden neobsahuje propylenglykol
fenytoin	Epanutin® (250 mg/5 ml)	2 072 mg
digoxin	Digoxin Zentiva (0,5 mg/2 ml)	830 mg

15 mg/kg/den trimetoprimu se pro 80 kg pacienta denní dávka propylenglykolu dostává téměř na 400 mg/kg/den). Riziko dále roste, pokud pacient dostává další léčivé přípravky s obsahem propylenglykolu. S ohledem na farmakokinetiku propylenglykolu se jako riziková jeví i závažná renální insuficience, akutní renální selhání s potenciálem kumulace nebo lékové interakce na úrovni kompetitivní inhibice alkoholdehydrogenázy (18).

U pacienta s nevysvětlenou hyperosmolalitou, laktátovou acidózou, akutní renálním selháním nebo suspektní sepsí, ale s negativními hemokulturami, je na místě v rámci diferenciální diagnostiky zvážit i toxicitu propylenglykolu, ev. přehodnotit stávající farmakoterapii z pohledu celkově podané dávky propylenglykolu jako pomocné látky (14). V rámci prevence se nabízí monitoring sérové osmolality u pacientů s vyšším denním příjmem propylenglykolu (nad 500 mg/kg/den) (3). Propylenglykol je rovněž zdroj sacharidů a je třeba jeho příjem započítávat do celkové netukové energie u pacientů v cílené ketóze (19).

Polysorbát 80 (Tween 80)

Polysorbát 80 je povrchově aktivní látka používaná jako emulgátor, rozpouštědlo, stabilizátor nebo látka zabraňující adsorpci a precipitaci proteinů. Na seznam Pomocných látek se známým účinkem povinně uváděných na obalech se dostal až v roce 2024 (9). Informace v doprovodné dokumentaci léčivých přípravků se tudíž stále ještě většinou omezují pouze na uvedení jeho přítomnosti. Příklady přípravků s jeho obsahem používané v intenzivní medicíně uvádí Tabulka 2, nicméně v nižším či vyšším množství bychom jej našli ve stovkách dalších přípravků, včetně vakcín (významný obsah je v zahraniční literatuře uváděn v přípravcích s obsahem docetaxelu, kabazitaxelu, nebo doxerkalciferolu, analog erythropoetinu, fosaprepitantu) (20, 21).

Chemicky je polysorbát 80 směsí esterů mastných kyselin a polyoxyethylen-sorbitanu, kdy minimálně 58 % této směsi tvoří kyselina olejová (molekulová hmotnost 1 310 daltonů) (21). Po parenterálním podání polysorbát 80 rychle podléhá hydrolyze, uvolněné mastné kyseliny pak procházejí beta-oxidací. Polyoxyethylen-sorbitan je vylučován pře-

Tab. 2. Obsah polysorbátu 80 ve vybraných přípravcích pro parenterální podání a používaných v intenzivní medicíně

Léčivo	Léčivý přípravek pro i. v. podání	Obsah polysorbátu 80
amiodaron	Cordarone® (150 mg/3 ml)	obsah není uveden* (v zahraničí registrované přípravky obsahují 2 mg polysorbátu 80 na každý 1 mg amiodaronu pro parenterální podání) (20)
anidulafungin	Anidulafungin Accord® (100 mg), Anidulafungin Teva® (100 mg), Ecalta® (100 mg)	obsah není uveden* (v zahraničí registrované přípravky uvádějí 250 mg polysorbátu 80 na 100 mg anidulafunginu) (49)
mykofenolát-mofetil	Cellcept® (500 mg)	obsah není uveden* (v zahraničí registrované přípravky uvádějí 25 mg polysorbátu 80 na 500 mg mykofenolát mofetilu) (50)
vit. K	Kanavit® (10 mg/ml)	obsah není uveden*

*polysorbát 80 se na seznam Pomocných látek povinně uváděných na obalech dostal až s poslední aktualizací 17. 4. 2024; doprovodná dokumentace přípravků tedy ještě nemusela být aktualizována v době přípravy tohoto článku

vážně renálně (20). Z klinických studií vyplývá krátký biologický poločas kolem jedné hodiny (21, 22). Distribuční objem polysorbátu 80 pak přibližně odpovídá objemu krve (21, 22). Tím, že v krvi pravděpodobně vytváří velké micely, ev. komplexy s proteiny, centrální kompartment neopouští a je pravděpodobné, že může ovlivňovat farmakokinetiku dalších léčiv (21, 23). Jako emulgátor může polysorbát 80 ovlivňovat fluiditu buněčných membrán a zvyšovat jejich propustnost (21, 24). Tento efekt je dáván do souvislosti s některými nežádoucími účinky.

Podle doporučení WHO je přijatelný orální denní příjem polysorbátu 80 u dospělých 25 mg/kg (25). EMA upřesňuje podání polysorbátu v jednotlivé dávce 10 mg/kg a celkové maximální dávce 35 mg/kg u dospělého pacienta (9, 26). Za maximální tolerovanou dávku polysorbátu 80 lze u dospělých pacientů považovat 300 mg, jedná se ale o odhad vycházející z klinické praxe, kdy právě dávka polysorbátu 80 podaná s amiodaronem, a v tomto případě typicky bez premedikace antihistaminikem či glukokortikoidem, bývá dobře tolerovaná (20). Postupně ale přibývá dat, která naznačují, že polysorbát 80 není fyziologicky inertní sloučeninou a s ním spojené reakce (např. hypersenzitivita, reakce v místě vpichu, hepatotoxicita, hypotenze, arytmie) mohou být mylně přisuzovány samotnému léčivu (20, 21, 27, 28).

Rhodes a kol. se jako první zmiňuje o roli polysorbátu 80 v amiodaronem indukovaném poškození jater; podobných kazuistických sdělení s časem přibývá (20, 24, 27, 29, 30). A je to právě krátký biologický poločas, který může být jedním z vysvětlení rychlé úpravy jaterního poškození po ukončení podání

parenterálního amiodaronu (v porovnání s poločasem samotného amiodaronu, případně vlivem základního onemocnění a také tolerancí perorálních forem bez obsahu emulgátoru) (24). Podrobnější obraz hepatotoxicity spojené s podáním intravenózního amiodaronu při současné dobré toleranci perorálního amiodaronu nabízí Bravo a kol. (30). U všech pacientů byl pozorován významný vzestup ALT (alanin-aminotransferázy) i AST (aspartát-aminotransferázy), dominantním znakem byla i hyperbilirubinémie a centrilobulární nekróza. Průměrně byl amiodaron podáván intravenózně po dobu třech dnů před změnou laboratorního obrazu (30). Bravo a kol. diskutují i další možné mechanismy hepatotoxicity – vedle emulgačního účinku polysorbátu 80 zmiňují výši plazmatické/jaterní koncentrace amiodaronu, podíl inhibice izoenzymů cytochromu P450 a P-glykoproteinu jak amiodaronem a jeho metabolitem, tak polysorbátem 80, a možné lékové interakce; zmiňují i vliv hypotenze (30). Hypotenze po podání polysorbátu 80 byla velmi dobře prokázána v preklinických testech a po podání amiodaronu s polysorbátem 80 jako emulgátorem v klinické praxi (31–33). Po podání amiodaronu v přípravku bez polysorbátu 80 žádný podobný efekt pozorován nebyl (32, 33).

V souvislosti s použitím polysorbátu 80 jako pomocné látky, byly pozorovány anafylaktoidní reakce neimunologického původu, kdy polysorbát specifické IgE protilátky nebyly identifikovány v enzymatickém imunosorbentním testu a imunoblotových vyšetřeních, což potvrzuje neimunologický charakter anafylaktoidní reakce (34). SÚKL doporučuje uvádět upozornění v SmPC léci-

vých přípravků obsahující polysorbát 80 jako pomocnou látku, riziko prodloužení intervalu QT a vzniku torsade de pointes (9). Zvláště pak u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého intervalu QT zvážit týkající se rizika souběžného užívání dalších přípravků, které prodlužují interval QT/QTc. Jednou z možností minimalizace rizika hypotenze a arytmií je snížení rychlosti podání injekce/infuze léčivého přípravku s obsahem polysorbátu 80.

Sledování nežádoucích účinků polysorbátu 80, ev. zhodnocení jeho podílu na změně stavu pacienta je jistě na místě. S nutností uvádět obsah emulgátoru v jednotlivých přípravcích bychom mohli získat lepší představu o charakteru nežádoucích účinků, jejich frekvenci nebo potenciální dávkové závislosti. Současně je třeba vnímat podíl polysorbátu 80 na farmakodynamické odpovědi na amiodaron a umět si vysvětlit odlišnou reakci při použití bezpolysorbátové formule, která by se na trh mohla dostat např. v rámci řešení výpadků.

Sulfobutylether- β -cyklodextrin (SBECD)

SBECD je v léčivých přípravcích používán jako pomocná látka usnadňující rozpouštění. Cyklodextriny obecně vznikají propojením monosacharidových jednotek do kónické struktury s hydrofobními skupinami orientovanými dovnitř. To je podstatou jejich solubilizačního účinku pro lipofilní léčiva (35). SBECD je chemicky modifikovaný přirozený β -cyklodextrin, jehož hydroxylové skupiny byly polysubstituovány butylsulfonovými jednotkami, má tak vyšší molekulovou hmotnost (2 163 daltonů) a náboj.

SBECD není metabolizován a v nezměněné formě je zcela eliminován renálně s clearance odpovídající rychlosti glomerulární filtrace; po intravenózním podání nebyl SBECD detekován ve stolici. SBECD se neváže na plazmatické proteiny a distribuční objem odpovídá objemu extracelulární tekutiny (tj. kolem 0,2 l/kg), a to napříč různými populacemi: zdraví dobrovolníci, pacienti se středně závažným a závažným stupněm renální insuficience, pacienti s různými metodami náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) (36–38). Logicky lze na základě výše uvedeného očekávat rozdílnou clearance a celko-

vou expozici v jednotlivých výše uvedených skupinách. Zatímco u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin se biologický poločas pohybuje kolem 1,5–2 hodin, u pacientů s těžkou renální insuficiencí se prodlužuje k 10 hodinám, u intermitentně dialyzovaných pacientů v období mezi dialýzami stoupá až k 80 hodinám (36, 37, 39). Na druhé straně je SBECD dobře dialyzovatelný při použití high-flux filtrů (37, 38). U pacientů na kontinuální dialýze se biologický poločas pohybuje kolem 6–7 hodin, v průběhu intermitentní dialýzy je kratší a liší se dle konkrétního nastavení a typu vybavení (37, 38, 40). Navzdory účinné eliminaci SBECD cestou RRT je třeba u těchto pacientů stále očekávat významně vyšší expozici v porovnání s jednotlivci s normální funkcí ledvin (40).

V tuto chvíli se neřadí na seznam pomocných látek se známým účinkem. Příklady léčivých přípravků s jeho obsahem v ČR uvádí Tabulka 3 (41). V zahraničí bývá součástí například léčivých přípravků s amiodaronem, aripiprazolem, ziprasidonem, karbamazepinem, itraconazolem pro intravenózní podání (35, 42). EMA vydala v roce 2014 doporučení na použití cyklodextrinů jako pomocných látek u léčivých přípravků, kde uvádí jako maximální denní dávku pro SBECD 300 mg/kg (43).

Hlavní obavou spojenou s SBECD je dávkově závislá nefrotoxicita. Obava je podložena skutečností, že chemicky nemodifikované α - a β -cyklodextriny podléhají tubulární reabsorpci a kumulaci v renálních tubulárních buňkách, kde interferují s cholesterolem a narušují integritu buněk (36). Nicméně právě díky své chemické modifikaci SBECD nepodléhá tubulární resorpci a zůstává koncentrovaný v moči. Díky tomu by měl být oslaben jeho nefrotoxický potenciál (36).

Nejrizikovějším léčivem je s ohledem na dávkování, množství SBECD a předpokládanou délku terapie vorikonazol. Pro 80 kg pacienta odpovídá standardní denní dávka vorikonazolu 960 mg resp. 640 mg, tedy 15,3 g, resp. 10,2 g SBECD (192 mg/kg/den,

resp. 128 mg/kg/den). A právě s vorikonazolem je publikováno nejvíce studií zaměřených na sledování nefrotoxicity SBECD (38, 44–47). Nicméně ani systematické review z roku 2015, zahrnující většinu dat publikovaných na toto téma dodnes, nepotvrdilo vyšší výskyt nefrotoxicity u intravenózní formy vorikonazolu oproti perorální u pacientů s renální insuficiencí (35). Limitem dat je nepochybně omezená délka podávání SBECD pacientům se sníženou funkcí ledvin reflektující doporučení výrobce (přechod na perorální formu vorikonazolu při poklesu clearance kreatininu pod 50 ml/min). Pouze Yasu a kol. nabízí klinická data k dlouhodobějšímu (medián 27 dní) podání intravenózního vorikonazolu. Odhadují, že kumulativní dávka více než 400 mg/kg vorikonazolu resp. 6400 mg SBECD může přispět k rozvoji renální dysfunkce (48). To by odpovídalo přibližně 50 dnům léčby. Vezmeme-li v potaz 5,5× vyšší expozici SBECD u pacientů s těžkou renální insuficiencí, mechanistickým výpočtem dosáhneme podobné expozice po přibližně 9 dnech terapie.

Výrobce vorikonazolu doporučuje pečlivé zhodnocení benefitů a rizik před použitím SBECD u pacientů s clearance kreatininu pod 50 ml/min a výše uvedený přehled může posloužit k lepšímu zhodnocení oněch rizik. I přes své limity (data se týkají převážně kombinace s vorikonazolem, typicky jde o krátkodobou expozici) publikovaná data toxicitu SBECD u lidí spolehlivě neprokazují a stávají se tak cenným vodítkem pro situace, kdy přechod na formu bez obsahu SBECD není možný.

Závěr

Pomocné látky jsou nezbytnou součástí intravenózně podávaných léčiv, neboť zajišťují stabilitu, rozpustnost a biologickou dostupnost účinné látky. Přestože jsou tyto látky obecně považovány za inertní, rostoucí počet studií poukazuje na jejich potenciální biologické účinky, které mohou mít klinický význam. Zvláštní riziko mohou představovat v intenzivní péči, kdy se často setkáváme s je-

Tab. 3. Obsah SBECD ve vybraných přípravcích pro parenterální podání a používaných v intenzivní medicíně

Léčivo	Léčivý přípravek pro i. v. podání	Obsah SBECD
vorikonazol	Vfend® (200 mg)	3 200 mg
posakonazol	Noxafil® (300 mg)	6 680 mg
remdesivir	Veklury (100 mg)	3 000 mg

jich extenzivním přívodem v krátkém časovém horizontu, nebo naopak s prodlouženým podáním a rizikem jejich kumulace. V takové situaci může i přes jejich bezpečnost dojít k projevu jejich biologických účinků.

Mezi nejčastěji zmiňované účinky patří změny farmakokinetiky léčiv, aktivace imunitního systému, ovlivnění buněčné toxicity a interakce s biologickými membránami. Některé pomocné látky mohou také způsobovat aler-

gické reakce nebo jiné orgánové toxicity, jako hepatotoxicita, dermatotoxicita či mohou negativně ovlivňovat kardiovaskulární systém. Vzhledem k těmto potenciálním rizikům je nutné věnovat zvýšenou pozornost výběru a hodnocení pomocných látek při vývoji nových intravenózních formulací, ale i použití stávajících léčivých přípravků.

Budoucí výzkum by měl být zaměřen na podrobnější zmapování těchto účinků a na

identifikaci bezpečných profilů pomocných látek, aby byla zajištěna co nejvyšší účinnost a bezpečnost intravenózně podávaných léčiv. Vigilance ve smyslu biologických efektů pomocných látek je jednou z klíčových iniciativ pro zajišťování bezpečné farmakoterapie, nikoli jen farmakovigilance zaměřená na farmakologicky účinné látky, jak je tomu doposud například při hodnocení generik a biosimilars.

LITERATURA

- Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, et al. Hidden Dangers: Recognizing Excipients as Potential Causes of Drug and Vaccine Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):2968-2982.
- Demey HE, Daelemans RA, Verpooten GA, et al. Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. *Intensive Care Med*. 1988;14(3):221-226.
- Neale BW, Mesler EL, Young M, et al. Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient with normal renal function: a proposed mechanism and monitoring recommendations. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1732-1736.
- Golden TR, Solnick V, Wadea R, et al. Pentobarbital-induced lactic acidosis following status epilepticus barbiturate coma. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223482.
- Smedley LW, Rios D, Barthol CA, et al. Iatrogenic Propylene Glycol Intoxication Due to High-Dose Pentobarbital for Refractory Intracranial Hypertension: A Case Report. *J Pharm Pract*. 2020;33(6):895-898.
- Shi GH, Pisupati K, Parker JG, et al. Subcutaneous Injection Site Pain of Formulation Matrices. *Pharm Res*. 2021;38(5):779-793.
- European Medicines Agency [on-line]. Annex to the European Commission guideline on „Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>.
- European Medicines Agency [on-line]. Excipients labelling. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/product-information-requirements-excipients-labelling>.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv [on-line]. Pomocné látky povinně uváděné na obalech a odpovídající text v příbalové informaci – aktualizovaná verze přílohy pro ČR. Available from: <https://www.sukl.cz/leciva/pomocne-latky-povinne-uvadene-na-obalech-a-odpovidajici-text>.
- Cao DJ, Aldy K, Hsu S, et al. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):295-310.
- Medications Containing Propylene Glycol and Risk of Anion Gap Metabolic Acidosis [on-line]. Available from: <https://www.ebmconsult.com/articles/medications-containing-propylene-glycol-risk-anion-gap-metabolic-acidosis>.
- Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, et al. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest*. 2005;128(3):1674-1681.
- Speth PA, Vree TB, Neilen NF, et al. Propylene glycol pharmacokinetics and effects after intravenous infusion in humans. *Ther Drug Monit*. 1987;9(3):255-258.
- Zar T, Graeber C, Perazella MA. Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. *Semin Dial*. 2007;20(3):217-219.
- Lewis AS, Boomhower SR, Marsh CM, et al. Considerations for deriving a safe intake of propylene glycol. *Food Chem Toxicol*. 2024;186:114460.
- European Medicines Agency [on-line]. Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- World Health Organization [on-line]. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications: seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June - 4 July 1973. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41072/WHO_TRS_539.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Nelsen JL, Haas CE, Habtemariam B, et al. A prospective evaluation of propylene glycol clearance and accumulation during continuous-infusion lorazepam in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2008;23(3):184-194.
- Abu-Sawwa R, Busque K, Cokley J. Parenteral medication considerations for the ketogenic diet. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2023;80(19):1357-1363.
- Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, et al. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children (Basel)*. 2019;7(1):1.
- Schwartzberg LS, Navari RM. Safety of Polysorbate 80 in the Oncology Setting. *Adv Ther*. 2018;35(6):754-767.
- ten Tije AJ, Loos WJ, Verweij J, et al. Disposition of polyoxyethylated excipients in humans: Implications for drug safety and formulation approaches. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003;74(5):509-510.
- Loos WJ, Baker SD, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics of unbound docetaxel: role of polysorbate 80 and serum proteins. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(4):364-371.
- Kicker JS, Haizlip JA, Buck ML. Hepatotoxicity After Continuous Amiodarone Infusion in a Postoperative Cardiac Infant. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(2):189-195.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436) as food additives. *EFSA Journal*. 2015;13(7):4152.
- European Medicines Agency [on-line]. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-polysorbates-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf.
- Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut*. 1993;34(4):565-566.
- Boccia R, Geller RB, Clendenin N, et al. Hypersensitivity and infusion-site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: a retrospective study. *Future Oncol*. 2019;15(3):297-303.
- Rizzoli E, Incasa E, Gamberini S, et al. Acute toxic hepatitis after amiodarone intravenous loading. *Am J Emerg Med*. 2007;25(9):1082.e1-4.
- Bravo AER, Drewe J, Schlienger RG, et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Critical Care Medicine*. 2005;33(1):128.
- Pouliot M, Bussiere J, Coppi A, et al. Polysorbate 80-Induced Anaphylactoid Reaction and the Effects on Cardiovascular Function: Dose Threshold and Species Comparison. *Int J Toxicol*. 2022;41(2):99-107.
- Pannone L, D'Angelo G, Gulletta S, et al. Amiodarone in ventricular arrhythmias: still a valuable resource? *RCM*. 2021;22(4):1383-1392.
- Lindquist DE, Rowe AS, Heidele E, et al. Evaluation of the Hemodynamic Effects of Intravenous Amiodarone Formulations During the Maintenance Phase Infusion. *Ann Pharmacother*. 2015;49(12):1317-1321.
- Stone CA, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1533-1540.e8.
- Turner RB, Martello JL, Malhotra A. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;46(4):362-366.
- Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, et al. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci*. 2010;99(8):3291-3301.
- Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):1207-1212.
- Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2015;19(1):32.
- Hoover RK, Alcorn H, Lawrence L, et al. Clinical Pharmacokinetics of Sulfobutylether-β-Cyclodextrin in Patients With Varying Degrees of Renal Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):814-822.
- Hafner V, Czock D, Burhenne J, et al. Pharmacokinetics of Sulfobutylether-Beta-Cyclodextrin and Voriconazole in Patients with End-Stage Renal Failure during Treatment with Two Hemodialysis Systems and Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2596-2602.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv [on-line]. Databáze léků SÚKL. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
- Stella VJ, Rajewski RA. Sulfobutylether-β-cyclodextrin. *Int J Pharm*. 2020;583:19396.
- European Medicines Agency [on-line]. Background review for cyclodextrins used as excipients. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-and-package-leaflet-medicinal-products-human-use-draft-report_en.pdf.

44. Kim SH, Kwon JC, Park C, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfobutylether β -cyclodextrin in haematological patients with renal impairment. *Mycoses*. 2016;59(10):644-651.
45. Lilly CM, Welch VL, Mayer T, et al. Evaluation of intravenous voriconazole in patients with compromised renal function. *BMC Infect Dis*. 2013;13:14.
46. Oude Lashof AML, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Safety and Tolerability of Voriconazole in Patients with Baseline Renal Insufficiency and Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3133-3137.
47. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al. Administration of Voriconazole in Patients With Renal Dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(7):913-921.
48. Yasu T, Konuma T, Kuroda S, et al. Effect of Cumulative Intravenous Voriconazole Dose on Renal Function in Hematological Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9):e00507-18.
49. Food and Drug Administration [on-line]. ERAXIS® (anidulafungin) for injection, for intravenous use. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021632027_S029lbl.pdf.
50. Food and Drug Administration [on-line]. CELLCEPT Intravenous (mycophenolate mofetil) for injection, for intravenous use. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050722s049s051,050723s049s051,050758s047s049lbl.pdf.

Vazebné síly: typy interakcí léčiv s molekulovými cíli v organismu

Marta Kučerová

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Hradec Králové

Mechanismus účinku většiny léčiv je založen na jejich interakci s molekulovými cíli v organismu, tj. biologickými makromolekulami, jako jsou proteiny nebo nukleové kyseliny. Mezi faktory ovlivňující sílu navázání molekuly léčiva na jeho biologický cíl patří celkový počet interakcí, jejich charakter a z něj vyplývající energie vazby. Hodnota energie vazby je zásadním parametrem pro odhad síly interakce. Základní typy těchto intermolekulárních interakcí jsou v přehledovém článku definovány, schematicky znázorněny a doplněny údaji o energii vazby. Dále jsou uvedeny další aspekty navazování léčiv na molekulové cíle, např. solvatace molekul ve vodném prostředí nebo vzdálenost interagujících chemických funkčních skupin. Znalost struktur molekulárních cílů i díky úspěchu současných modelů nám umožňuje tyto interakce využívat pro návrh nových léčiv.

Klíčová slova: kovalentní vazba, iontová vazba, vodíková vazba, halogenová vazba, van der Waalsovy interakce, hydrofobní interakce.

Binding forces: types of drug interactions with molecular targets in organism

The mechanism of action of most drugs is based on their interaction with molecular targets in the organism, *i.e.*, biological macromolecules such as proteins or nucleic acids. Factors influencing the strength of binding of a drug molecule to its biological target include the total number of interactions, their character, and the resulting binding energy. The value of binding energy is an essential parameter for estimating the strength of the interaction. The basic types of these intermolecular interactions are defined, schematically illustrated, and supported with data on binding energy in this review article. Other aspects of drug binding to molecular targets are also presented, *e.g.*, the solvation of molecules in aqueous environment or the distance of interacting chemical functional groups. Knowledge of the structures of molecular targets and the progress of current models allows us to use these interactions to design new drugs.

Key words: covalent bond, ionic bond, hydrogen bond, halogen bond, van der Waals interactions, hydrophobic interactions.

Úvod

Léčiva můžeme rozdělit podle principu jejich působení na strukturně nespecifická a strukturně specifická. **Strukturně nespecifická léčiva** představují menší skupinu látek působící na základě svých fyzikálně-chemických vlastností. Příkladem jsou osmoticky působící diuretika a laxativa, antacida působící díky svému bazickému charakteru atd.

Strukturně specifická léčiva zahrnují většinu léčiv a nejčastěji se jedná o inhibitory/aktivátory enzymů, antagonisty/agonisty receptorů či modulátory membránových kanálů ad. (1). Pro jejich interakci s cílovou strukturou (mechanismus účinku) je nezbytný jistý tvar molekuly, velikost molekuly a přítomnost farmakoforu v molekule. **Farmakofor** lze definovat jako specifické rozmístění nezbytných chemických

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):118-122
<https://doi.org/10.36290/far.2024.019>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 10. 2024

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.
kucerom@faf.cuni.cz

funkčních skupin nebo chemických strukturálních rysů v molekule, které jsou zodpovědné za navazování na chemické funkční skupiny biologického cíle a následně vyvolání požadované odpovědi organismu. Fyzikálně-chemické vlastnosti strukturně specifických léčiv ovlivňují pouze jejich farmakokinetiku. Tyto vlastnosti (rozpuštěnost ve vodě, rozpustnost v tucích ad.) musí také splňovat určité parametry, aby se léčivo dostalo v dostatečné koncentraci na místo svého působení (2). Síla vazby léčiva s cílovou biomakromolekulou v organismu (nejčastěji proteiny, příp. nukleové kyseliny) je dána typem chemické interakce a její energií. Volná Gibbsova energie, která se uvolní při navázání léčiva na biomolekulární cíl (ΔG), je logaritmicky závislá na vazebné konstantě interakce K podle vzorce $\Delta G = -1,4 \log K$ (3).

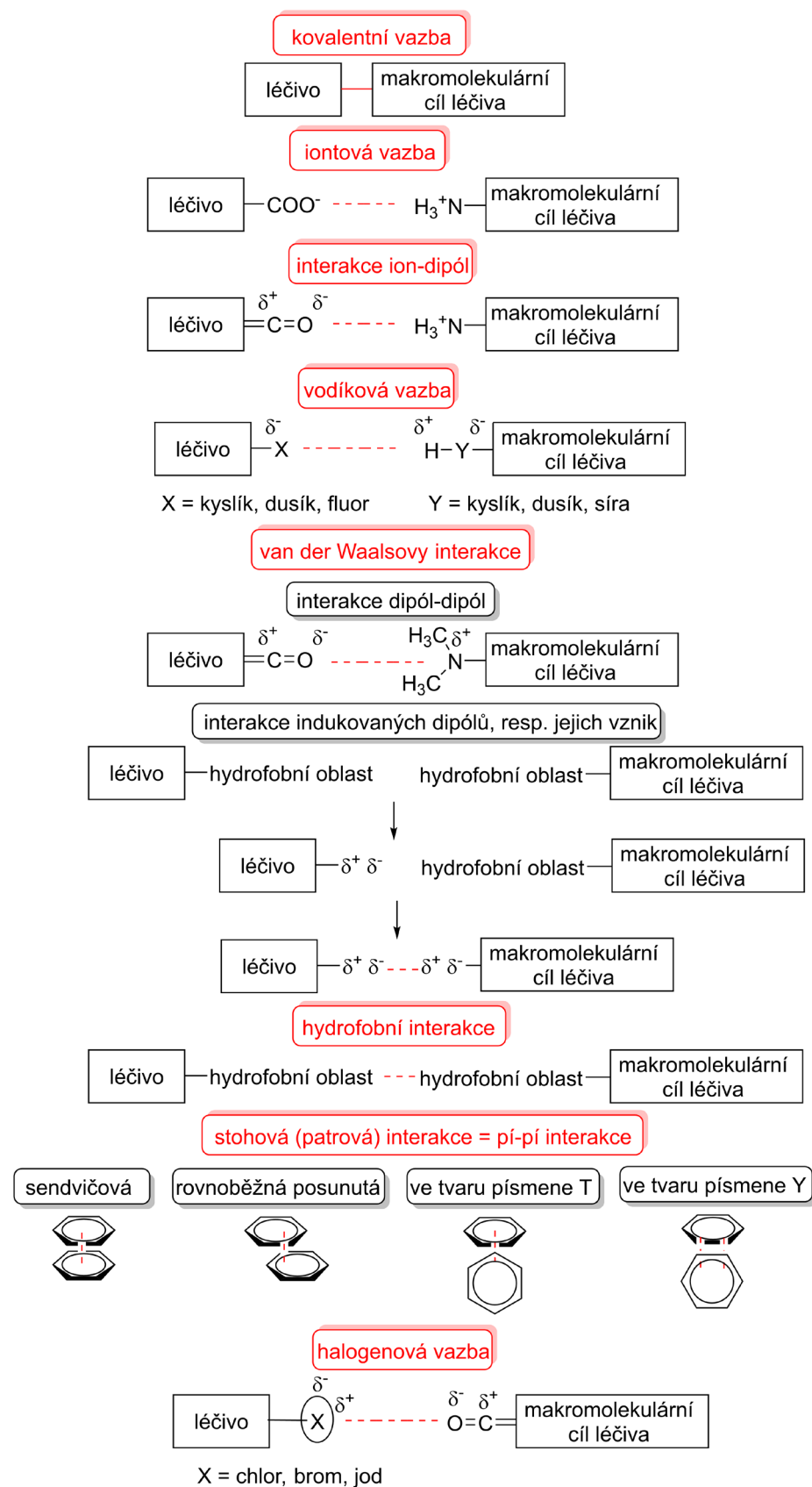
Intermolekulární interakce léčiv s biologickými cíli

Vazebné interakce mezi léčivem a jeho cílovou strukturou (Obr. 1) lze rozdělit a seřadit podle energie vazby ve vakuu následovně (4–9):

- kovalentní vazba 200–400 kJ/mol
- iontová vazba 150–400 kJ/mol
- interakce ion-dipól 40–60 kJ/mol
- vodíková vazba 10–40 kJ/mol
- van der Waalsovy interakce
 - interakce dipól-dipól (Keesomovy síly) 5–25 kJ/mol
 - interakce dipól-indukovaný dipól (Debyeovy síly)
 - interakce indukovaných dipólů (Londonyovy síly) 0,05–4 kJ/mol
- hydrofobní interakce 10–12 kJ/mol
- stohové (patrové) interakce (π - π interakce) 2–8 kJ/mol
- halogenová vazba 2 kJ/mol

Kovalentní vazba je nejsilnější interakcí, při které dochází ke sdílení páru elektronů jednoho atomu léčiva a jednoho atomu vazebného místa. Podmínkou vzniku kovalentní vazby mezi léčivem a jeho biologickým cílem je přítomnost reaktivní funkční skupiny (angl. chemical warhead) v molekule léčiva. Kovalentní navázání může být reverzibilní nebo ireverzibilní. V případě ireverzibilní kovalentní vazby může obnovení funkce cílové struktury záviset na resyntéze biomakromolekuly a takové léči-

Obr. 1. Schématické znázornění jednotlivých typů vazeb: kovalentní vazba plnou červenou čarou a nekovalentní interakce přerušovanou červenou čarou (uspořádání nábojů může být i obrácené v léčivu a jeho makromolekulárním cíli tak, aby se vždy přitahovaly kladný a záporný náboj, nakresleno v programu ChemDraw 22.2.0 64-bit)



vo může v některých případech zajišťovat delší biologický poločas. Nejznámějšími příklady léčiv působících kovalentním mechanismem

jsou protinádorová léčiva ze skupiny alkylací, antimetabolitů a některé inhibitory kináz, dále např. beta-laktamová antibiotika, inhi-

bitory protonové pumpy či warfarin (10, 11). Jako příklad kovalentního inhibitoru kinázy-receptoru pro epidermální růstový faktor (EGF) z 3. generace je uveden osimertinib indikovaný k léčbě specifických případů nemalobuněčného karcinomu plic. Na obr. 2 je patrná kovalentní vazba s cysteinem 797, dále vodíkové vazby s několika aminokyselinami (přerušovanou čarou v 2D zobrazení) a hydrofobní interakce indolového bicyklu s valinem 726 (aren-H přerušovanou čarou).

Ostatní, energeticky mnohem slabší vazebné síly označujeme jako **nekovalentní interakce**. Pro vyvolání biologické odpovědi by rozhodně nebyla dostačující jediná interakce. Léčivo se obvykle navazuje přibližně dvěma až pěti takovými interakcemi, čímž se pevnost vazby léčiva k biologickému cíli zvyšuje (5).

Iontová vazba je reverzibilní nekovalentní interakce založená na přitahování opačně nabitých funkčních skupin v molekule léčiva a v biologickém cíli zprostředkovaná elektrostatickými silami. Síla interakce je nepřímo úměrná vzdálenosti funkčních skupin a projevuje se výrazněji v hydrofobním prostředí (4). Ve vodném prostředí je zeslabená solvatací. Iontovou interakci poskytuje např. ionizovaná karboxylová kyselina ibuprofenu s argininem ve vazebném místě membránového proteinu cyklooxygenázy (Arg121 u PDB ID: 4PH9 nebo Arg120 u PDB ID: 4RS0). Dalším podtypem může být **ion-dipólová interakce**,

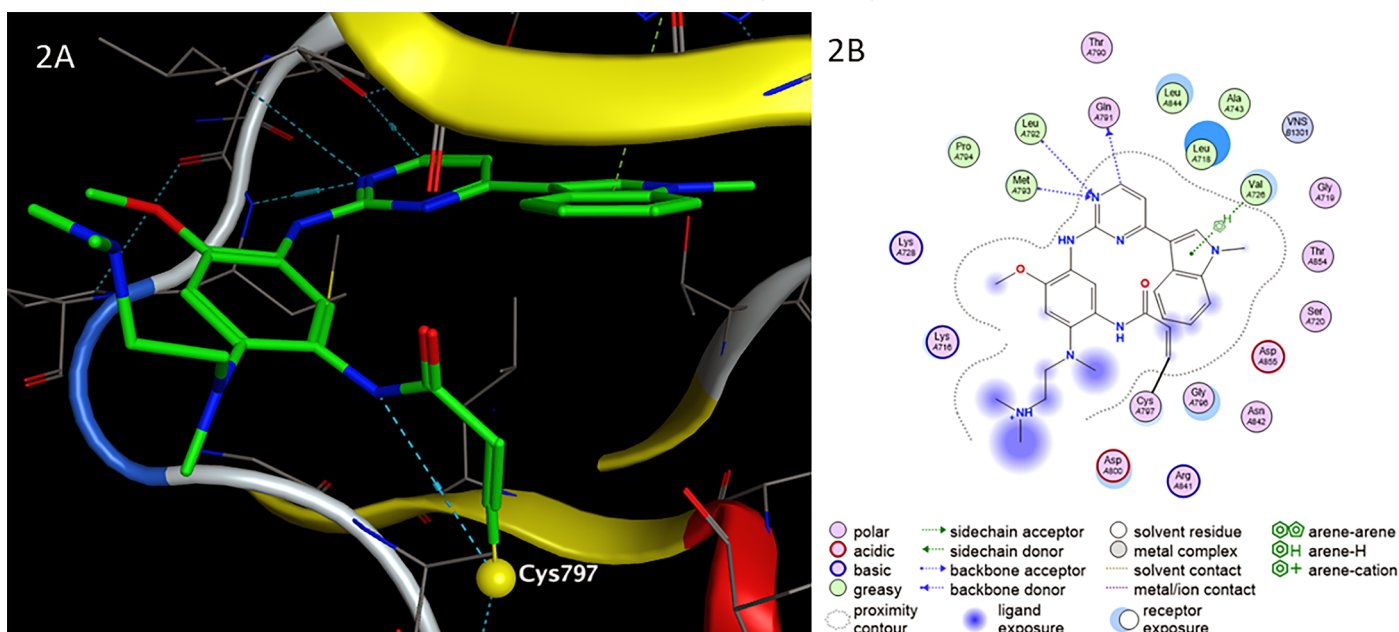
ce, která je o něco slabší a je umožněna díky elektrostatickému náboji jedné molekuly a opačně nabitému permanentnímu dipólu v jiné molekule. U této skupiny interakcí lze zmínit také **kation- π interakce** probíhající mezi kladně nabitou molekulou a elektronově bohatým mrakem na aromatických jádrech např. benzenu (5).

Vodíková vazba (vodíkový můstek) je definována jako silná elektrostatická interakce mezi elektronově deficitním vodíkem a elektronově bohatým heteroatomem. Donorem vodíkové vazby je tedy vodík s kladným dipólovým momentem, který vzniká díky jeho vazbě na elektronově bohatý atom, a tedy odhalením kladně nabitého jádra pro další interakce. Typickým příkladem donorů jsou vodíky v hydroxy- nebo aminoskupinách. Akceptorem vodíkové vazby jsou elektro-negativní atomy např. kyslík, dusík nebo fluor, resp. jejich volný elektronový pár. Pro hydroxy- a aminoskupiny je typické, že vodík této skupiny může fungovat jako donor vodíkové vazby a kyslík nebo dusík může fungovat jako akceptor jiné vodíkové vazby (angl. hydrogen bond flip-flop). U vodíkové vazby současně dochází i k částečnému překryvu interagujících atomů stejně jako je tomu u kovalentní vazby. Je to patrné z porovnání délky kovalentní vazby (0,10–0,15 nm) s délkou vodíkové vazby 0,15–0,22 nm podle zdroje (5) nebo 0,26–0,32 nm podle zdroje (12). Silnější

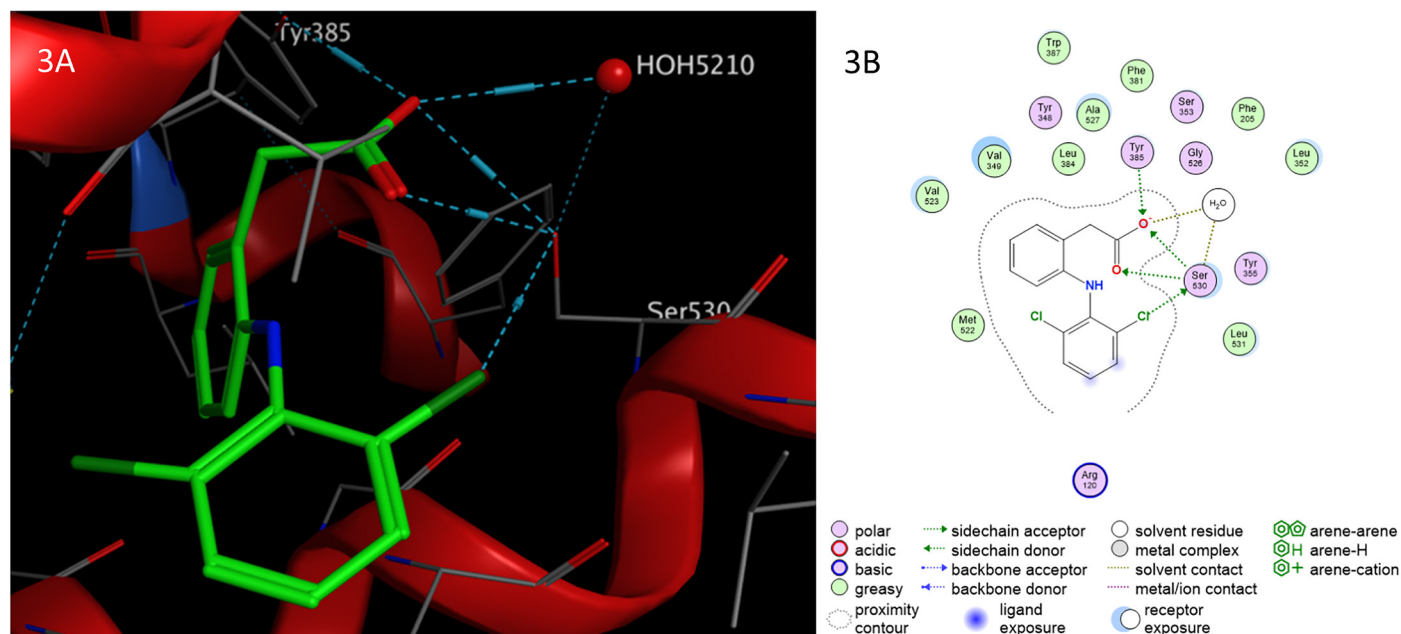
vodíková vazba vzniká v případě, že k sobě vazby interagujících skupin přistupují pod optimálním úhlem 180° (5). Vodíková vazba je rovněž zodpovědná za intramolekulární vazby v sekundární, terciární a kvartérní struktuře proteinů a nukleových kyselin. Je nutné dodat, že v roce 2023 byla českými vědci publikována výpočetně-experimentální studie, která navrhla Mezinárodní unii pro čistou a užitnou chemii (IUPAC) redefinici vodíkové vazby ve smyslu rozšíření definice také na interakce hydridového vodíku, kde má vodík částečný záporný náboj ($X'-H^{\delta-}\cdots Y^{\delta+}$ a dihydrogenová vazba $X'-H^{\delta-}\cdots H^{\delta+}-Z$) (13).

Pojmosloví v oblasti van der Waalových sil není v odborné literatuře jednotné, proto je zde uvedena definice IUPAC. Podle ní tyto síly zahrnují interakce dipól-dipól (Keesomovy síly), interakce dipól-indukovaný dipól (Debyeovy indukční síly) a elektrostatické interakce mezi indukovanými dipóly, tj. Londonovy disperzní síly (14–16). **Dipól-dipólové interakce** jsou založené na interakcích částečně kladné a částečně negativně nabitých oblastí v molekulách a jejich správné orientaci. Dipólové momenty permanentně přítomné v molekulách jsou dané vazbou mezi atomy s rozdílnou elektronegativitou. Pro interakce mezi indukovanými dipóly je nutná blízká přítomnost nepolárních oblastí dvou molekul. Vznik přechodného dipólu je způsoben pohybem elektronů v molekulách,

Obr. 2. Krystalografická struktura osimertinibu (zeleně) navázaného kovalentně na cystein (síra cysteinu žlutou kuličkou) receptoru pro EGF (PDB ID: 7K1H) v trojrozměrném zobrazení (2A) a dvojrozměrném zobrazení s legendou (2B). Obrázky zpracovány v programu MOE 2020.0901



Obr. 3. Krystalografická struktura komplexu diklofenaku (zeleně) navázaného ve vazebném místě cyklooxygenázy (PDB ID: 1PXX) v trojrozměrném zobrazení (3A) a dvojrozměrném zobrazení s legendou (3B). Obrázky zpracovány v programu MOE 2020.0901



jenž může vyvolat vznik dočasně opačného dipólového momentu v interagující molekule. Je dán schopností apolárních molekul se polarizovat (5) a je tedy častější u větších atomů nebo konjugovaných systémů.

Hydrofobní interakce jsou IUPAC definovány jako tendence uhlovodíků (tzn. hydrofobních molekul) vytvářet agregáty ve vodném prostředí (14). Jedná se o interakce alifatických nebo alicyklických oblastí v molekulách (7). Přestože jsou to slabé interakce, mohou hrát významnou roli vzhledem k tomu, že léčiva jsou převážně lipofilní molekuly (5). Vzdálenost interagujících atomů se pohybuje v rozmezí 0,33–0,42 nm (12).

Dále mohou v navazování léčiv na cíle hrát roli π -elektrony aromatických systémů a interagovat formou stohových (syn. patrových) interakcí známých také jako π - π (pí-pí) interakce (angl. π -stacking) (7). Interagujícími partnery jsou aromatické oblasti molekul, resp. makromolekul (17).

Přirozeně spolu mohou interagovat také oblasti, které obecně přispívají k hydrofobitě léčiv, tzn. aromatické oblasti s alifatickými oblastmi. Závisí na okolní substituci, zda převládá hydrofobní interakce nebo dojde k indukci dipólu vlivem sousedních elektron-odtahujících/dodávajících funkčních skupin, ale nejčastěji se zapojují obě tyto interakce.

Halogenová vazba je vazba atomu halogenu (s výjimkou fluoru) s Lewisovou kyselinou

v optimálním úhlu 180° , pod kterým k sobě interagující partneři přistupují (18) a vzdáleností interagujících atomů zhruba 0,29–0,35 nm (12). Donorem halogenové vazby je tedy molekulový halogen nebo halogen vázaný v organické sloučenině a akceptorem halogenové vazby je elektronově bohatý atom (neutrální atom kyslíku, dusíku nebo síry), alkeny nebo aromatické nenasycené systémy. Halogenová vazba je umožněna díky nerovnoměrné distribuci částečného negativního náboje v atomech halogenu, která způsobuje vytvoření ekvatoriálního záporně nabitého prstence kolem vazby uhlík-halogen, čímž dojde u atomu halogenu na konci této vazby k vytvoření pozitivního elektrostatického potenciálu, tzv. sigma-díře (angl. δ -hole) (19). Obecně stoupá síla halogenové vazby od chloru přes brom k jodu (20). V databázi Protein Data Bank (PDB) (21), která shromažďuje experimentálně zjištěné trojrozměrné struktury makromolekul, včetně komplexů léčiv s různými proteiny, je dohledatelná halogenová vazba např. u diklofenaku (PDB ID: 1PXX, obr. 3) nebo indometacinu (PDB ID: 2OYE a 2OYU) navázaných v cyklooxygenáze či u diazepamu navázaného na lidský sérový albumin (PDB ID: 2BXF) (19). Na obrázku 3 je patrná halogenová vazba chloru (tmavě zeleně) diklofenaku na kyslík serinu 530 ve vazebném místě cyklooxygenázy (PDB ID: 1PXX).

V databázi PDB (<https://www.rcsb.org>) jsou dohledatelné interakce i dalších lé-

čiv. Je možné si je prohlížet v jednoduché zobrazovací aplikaci přímo na webu bez nutnosti dalšího software. V posledních dvou letech přibyla také možnost prohlížet i predikované modely 3D struktur vypočtené počítačem (CSM = Computed Structure Models). Tyto modely jsou předpovídané pomocí strojového učení a umělé inteligence. Představují alternativu pro případ, kdy 3D struktura biomakromolekul není známa, a umožňují vědcům hledání potenciálních léčiv, která by se do nich mohla navazovat. Nicméně úspěšnost hledání léčiv pomocí těchto predikovaných modelů není zatím zcela naplněná (22).

Další roli v navazování mohou hrát příslušné odpuzivé síly mezi shodně nabitými částmi molekul a také solvatace molekul v biologickém systému. **Solvatace** je proces, při kterém dochází k obklopení molekul rozpouštěné látky molekulami rozpouštědla. Ve vodném prostředí se jedná o hydrataci. Pouze hydrofilní části molekul mohou být v organismu solvatovány. Lipofilní nebo hydrofobní části molekul nemohou být solvatovány. Kolem jejich povrchu se vytvářejí uspořádané vrstvy molekul vody. Před interakcí léčiva s molekulárním cílem musí dojít k desolvataci obou interagujících partnerů, což je spojené s nutností dodání desolvatační energie. Při dostatečném přiblížení lipofilních oblastí na straně léčiva

a vazebného cíle se naruší uspořádané vrstvy molekul vody a tím se energie naopak získává. Pokud by desolvatační energie pro léčivo a jeho vazebné místo byla vyšší než energie získaná vznikem komplexu léčivo-molekulární cíl, může být léčivo neúčinné. Všechny tyto faktory musí být při designu léčiv zohledňovány (5).

Závěr

Interakce strukturně specifických léčiv s jejich biologickými cíli jsou nezbytné pro vyvolání biologického účinku. Většina léčiv se navazuje na cílové biologické struktury pomocí několika nekovalentních interakcí, nejčastěji se jedná o vodíkovou vazbu, van der Waalsovy a hydrofobní interakce, příp.

iontovou vazbu. Existují ale i léčiva, která se vážou reverzibilní anebo ireverzibilní kovalentní vazbou. S rozvojem strukturní biologie a různých detekčních metod dochází k získávání nových poznatků a detailů o těchto interakcích a jsou zpřístupňovány nejen odborné lékařské a farmaceutické komunitě, ale i širší veřejnosti.

LITERATURA

- Hartl J, Palát K. Farmaceutická chemie I. Praha: Karolinum. 2016;104.
- Abraham DJ, Myers M, Stewart KD. Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development. 8th ed. Abraham DJ, Myers M, editors: John Wiley & Sons. 2021;6032.
- Davis A, Ward WE. The Handbook of Medicinal Chemistry Principles and Practise. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2015;753.
- Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2013;1500.
- Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry. 6th ed. Oxford: Oxford University Press. 2017;752.
- Clark T, Hennemann M, Murray JS, et al. Halogen bonding: the σ -hole. J Mol Model. 2007;13(2):291-296.
- Atkins P, De Paula J. Fyzikální chemie. 1. ed. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. 2013;944.
- Dimitrijevic BP, Borozan SZ, Stojanovic SD. π - π and cation- π interactions in protein-porphyrin complex crystal structures. RSC Adv. 2012;2(33):12963-12972.
- Řezáč J, Berka K, Horinek D, et al. The Stabilization Energy of the Glu-Lys Salt Bridge in the Protein/Water Environment: Correlated Quantum Chemical ab initio, DFT and Empirical Potential Studies. Collect Czech Chem Commun. 2008; 73(6-7):921-936.
- Singh J, Petter RC, Baillie TA, et al. The resurgence of covalent drugs. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(4):307-317.
- Vasudevan A, Argiriadi MA, Baranczak A, et al. Chapter One – Covalent binders in drug discovery. In: Witty DR, Cox B, editors. Progress in Medicinal Chemistry. 58: Elsevier. 2019;1-62.
- Bissantz C, Kuhn B, Stahl M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. Journal of Medicinal Chemistry. 2010;53(14):5061-5084.
- Civis S, Lamanec M, Spirko V, et al. Hydrogen Bonding with Hydridic Hydrogen-Experimental Low-Temperature IR and Computational Study: Is a Revised Definition of Hydrogen Bonding Appropriate? Journal of the American Chemical Society. 2023;145(15):8550-8559.
- Muller P. Glossary of Terms Used in Physical Organic-Chemistry. Pure Appl Chem. 1994;66(5):1077-1184.
- French RH. Origins and applications of London dispersion forces and Hamaker constants in ceramics. J Am Ceram Soc. 2000;83(9):2117-2146.
- Della Volpe C, Siboni S. From van der Waals equation to acid-base theory of surfaces: A chemical-mathematical journey. Rev Adhes Adhes. 2022;10(1):47-97.
- Headen TF, Howard CA, Skipper NT, Wilkinson MA, Bowron DT, Soper AK. Structure of pi-pi Interactions in Aromatic Liquids. Journal of the American Chemical Society. 2010;132(16):5735-5742.
- Clark T, Hennemann M, Murray JS, Politzer P. Halogen bonding: the sigma-hole. J Mol Model. 2007;13(2):291-296.
- Parisini E, Metrangola P, Pilati T, Resnati G, Terraneo G. Halogen bonding in halocarbon-protein complexes: a structural survey. Chem Soc Rev. 2011;40(5):2267-2278.
- Hobza P. Noncovalent bonds with σ -hole: Halogen, chalcogen and pnictogen bonds. Chemické Listy. 2016;110(5):371-375.
- Burley SK, Bhikadiya C, Bi CX, Bittrich S, Chao HY, Chen L, et al. RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning. Nucleic Acids Res. 2023;51(D1):D488-D508.
- Holcomb M, Chang YT, Goodsell DS, Forli S. Evaluation of AlphaFold2 structures as docking targets. Protein Science. 2023;32(1):8.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**

V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



25 SOLEN
let s vámi

Role studijního koordinátora v klinickém výzkumu ve zdravotnických zařízeních – popelka mezi experty v klinických studiích?

Šárka Selvekerová^{1,2*}, Michaela Hanáková^{2*}, Regina Demlová^{1,2*}, Kateřina Nebeská^{1*}, Helena Krist⁴, Martin Dušek⁵, Naděžda Puškařová^{4,8}, Pavla Nevolová⁵, Petra Brandejsová⁶, Hana Doležalová⁷, Karin Cvikliková⁴, Johana Krempová^{9*}, Lenka Součková^{1,3*}

¹Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno

²Masarykův onkologický ústav, Brno

³Mezinárodní centrum klinických studií, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

⁴Merck Sharp & Dohme

⁵ACRO-CZ

⁶J&J Innovative Medicine

⁷Eli Lilly

⁸Asociace Inovativního Farmaceutického Průmyslu

⁹Oddělení klinických studií Fakultní nemocnice Hradec Králové

Článek se zaměřuje na zmapování současného postavení studijního koordinátora ve zdravotnických zařízeních v České republice. Hlavním cílem je zvýšit povědomí o činnostech, které studijní koordinátoři vykonávají, a identifikovat potřeby jejich vzdělávání. Studie rovněž zkoumá poptávku po formálním vzdělávacím programu, který by podpořil profesní rozvoj této klíčové role v klinickém výzkumu. Výsledky dvou dotazníkových průzkumů, kterých se aktivně zúčastnilo 42 zdravotnických zařízení a 120 studijních koordinátorů, ukazují, že pouze 45 % zařízení má formalizované oddělení klinických studií. Přibližně 40 % studijních koordinátorů je zařazeno do nezdravotnických kategorií, což komplikuje jejich odpovídající pracovní zařazení. Studijním koordinátorům chybí ucelený systém pregraduálního i postgraduálního vzdělávání. Závěry zdůrazňují potřebu formalizace této pracovní pozice včetně vytvoření profesní organizace, která by sjednotila metodické pokyny a posílila institucionální podporu studijních koordinátorů.

Klíčová slova: studijní koordinátor, klinické studie, vzdělávání, zdravotnická zařízení.

The Role of the Clinical Research Coordinator in Healthcare Institutions – A Cinderella Among Clinical Trial Experts?

The article focuses on mapping the current status of clinical research coordinators in healthcare institutions in the Czech Republic. The main objective is to raise awareness of the tasks performed by clinical research coordinators and to identify their educational needs. The study also examines the demand for a formal educational program that would support the professional development of this crucial role in clinical research. The results of two surveys, involving 42 healthcare institutions and 120 clinical research coordinators, show that only 45% of institutions have a formal Clinical Trials Unit. Approximately 40% of clinical research coordinators are classified in non-healthcare categories, complicating their appropriate job classification. Coordinators lack a comprehensive system for both undergraduate and postgraduate education. The conclusions emphasize the need for formalizing this position, including the establishment of a professional organisation to unify guidelines and strengthen institutional support for clinical research coordinators.

Key words: clinical research coordinator, clinical trials, education, healthcare institutions.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

*Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Cit. zkr.: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):124-131

<https://doi.org/10.36290/far.2024.020>

Článek přijat redakcí: 29. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 18. 9. 2024

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

lsouckova@med.muni.cz

Snahou této práce je:

- zmapovat současné postavení studijního koordinátora ve zdravotnických zařízeních,
- zvýšit povědomí o činnostech zastávaných studijním koordinátorem,
- zjistit poptávku po vzdělávání pro roli studijního koordinátora.

Studijní koordinátoři hrají klíčovou roli v realizaci klinických studií, přičemž jejich pracovní náplň a zařazení se výrazně liší napříč zdravotnickými zařízeními v České republice. Jejich role a odpovědnosti stále nejsou jasně definovány a formální uznání jako odborníka v České republice stále chybí, přestože zajišťují důležité úkoly při provádění klinických studií a podílí se na dodržování standardů kvality. Cílem tohoto výzkumu bylo detailně zmapovat rozdíly v institucionálním zařazení, popisu pracovních pozic a vzdělávacích potřebách studijních koordinátorů.

Za tímto účelem byly provedeny dva typy dotazníkového šetření v období 06/2023 – 02/2024. První dotazník, tzv. institucionální, byl rozeslán do 170 zdravotnických zařízení v České republice. Jeho návratnost byla 35,5%. Druhý, tzv. individuální dotazník, obdrželo 200 studijních koordinátorů a návratnost byla 60%. Data z obou dotazníků byla porovnána a agregována tak, abychom získali co nejkomplexnější údaje.

Z dotazníků vyplynulo, že ze 42 zdravotnických zařízení, která jsou zapojena do provádění klinických studií, má pouze 29 zdravotnických zařízení formalizované oddělení klinických studií (OKS). Zejména se jedná o fakultní nemocnice.

Jedním z hlavních zjištění individuálních dotazníků je fakt, že u studijních koordinátorů převažuje zdravotnické vzdělání, a to celkem v 59% případů. Přesto je 40% studijních koordinátorů zařazeno dle katalogu prací do nezdravotnických kategorií, nejčastěji na pozici technickohospodářského pracovníka (THP). Pracovní agenda vystihující nejlépe pracovní pozici studijních koordinátorů byla uváděna s následující četností, s možností volby více odpovědí. Studijní koordinátor/ka (administrativní a koordinátorská činnost) – 51% (102), data manažer/ka (zadávatel dat do databáze zadavatele) – 30,5% (61), start-up koordinátor/ka (agenda přípravy klinických studií a administrativa) – 20 (40%), studijní/

výzkumná sestra (přímá péče o pacienta) – 11,5% (23), manažer klinických studií (vedoucí pracovník) – 9,5% (19). Z dotazníkového šetření vyplynula výrazná potřeba inovativního a přizpůsobeného vzdělávacího programu pro studijní koordinátory.

Výsledky naznačují potřebu vyšší míry začlenění studijních koordinátorů do struktur zdravotnických zařízení a rozvoje specifických vzdělávacích programů, které by lépe reflektovaly jejich klíčovou roli v klinickém výzkumu léčiv nebo zdravotnických prostředků. Důraz na kontinuální profesní vzdělávání a uznání různorodosti rolí by mohl podstatně přispět k zefektivnění realizace klinických hodnocení a zkoušek.

Současný stav

V posledních dekádách dochází k výraznému nárůstu počtu a složitosti klinických hodnocení a zkoušek (dále jen klinické studie), což klade stále vyšší nároky na kvalitu a efektivitu jejich provádění. Realizace klinických studií je stále komplikovanější, náročnější a vysoce kompetitivní (1). Zároveň se zpříšňují i legislativní a regulační požadavky, které jsou nezbytné pro zajištění bezpečnosti pacientů a integrity dat (2, 3). V tomto kontextu představují studijní koordinátoři klíčové články v řetězci klinického výzkumu, neboť zajišťují koordinaci klinických studií, komunikaci s účastníky a management dat (4, 5).

Ačkoli se role studijního koordinátora mezi různými státy liší, ve většině případů zajišťuje studijní koordinátor péči o účastníky klinických studií a komunikaci s nimi, organizaci klinické studie na pracovišti včetně zadávání dat, dohlíží na splnění etických standardů, včetně požadavků správné klinické praxe a požadavků na kvalitu (6, 7), asistuje zkoušejícímu při realizaci klinické studie. Studijní koordinátor svou prací významně přispívá k proveditelnosti klinické studie na daném centru a s tím souvisejícím výsledkům klinického výzkumu. V návaznosti na to, se zasazuje o zlepšení péče o pacienty prostřednictvím medicíny založené na důkazech (8).

Z předchozích průzkumů vyplývá, že studijní koordinátor se v průměru stará o 6 klinických studií současně a 80 účastníků za rok (8–10).

Z výzkumu hodnotícího kvalitu klinických studií jednoznačně vyplynulo, že klinické studie, na jejichž realizaci se podílí studijní koordinátor, jsou kvalitněji zpracované, koherentnější,

s méně nedostatky ve srovnání se studiemi, na kterých se studijní koordinátor nepodílel (11).

Roztříštěnost v názvu, postavení a činnosti studijního koordinátora/sestry

V České republice je situace studijních koordinátorů komplikovaná zejména nejednotností v pojmenování pozic a jejich rozdílným zařazením v rámci zdravotnických zařízení. V dnešní době se můžeme setkat s různým označením pro studijního koordinátora v klinických studiích – studijní sestra, výzkumná sestra, studijní koordinátor, start-up koordinátor, manažer klinických studií, případně nesprávně označovaný data manažer. Pro zjednodušení budeme v tomto článku všeobecně používat označení studijní koordinátor, který bude zastřešovat všechny výše zmíněné role.

Stejně tak jako neexistuje jednotnost v pojmenování pracovní pozice, neexistuje dosud ani harmonizace v postavení studijního koordinátora ve zdravotnickém zařízení. Existují tři základní způsoby vedení klinické studie ve zdravotnickém zařízení, z čehož pak vyplývá způsob zařazení studijního koordinátora:

1. Hlavní zkoušející si organizuje a vede klinickou studii sám. Studijní koordinátoři jsou přímými zaměstnanci soukromých ambulancí nebo klinik a pracují přímo pod vedením zkoušejícího.
2. Studijní koordinátor je zaměstnán soukromou společností či samostatně jako externista (např. jako osoba samostatně výdělečně činná) a je najatý zdravotnickým zařízením k práci na jedné či více klinických studiích.
3. Ve zdravotnickém zařízení je zřízeno oddělení klinických studií (OKS), které administruje právní a finanční zajištění studie. Studijní koordinátor je veden pod OKS. Pokud vyvstane požadavek od zkoušejícího, studijní koordinátor je na danou klinickou studii alokován.

Tento nedostatek a zejména nejednotnost organizovaného prostředí může snížit efektivitu a naopak, zvýšit počet rizik spojených s realizací studií.

Za poslední desetiletí se role studijního koordinátora značně změnila a vyvinula (5). V určitých ohledech můžeme o studijních

koordinátorech mluvit jako o expertních ma-
nažerech klinického výzkumu.

Rozsah jejich činností zdaleka přesahuje ad-
ministrativu klinických studií (12). Jednou z klí-
čových oblastí práce studijního koordinátora je
zadávání dat do elektronických Záznamových
listů pacienta (eCRF). Management klinických
dat představuje v dnešní době vysoce odbor-
nou činnost, a to jak z pohledu obsahového,
tak i technického. Součástí této agendy je i ně-
kolikastupňová kontrola a zodpovídání zpět-
ných dotazů. Navíc je potřeba zdůraznit, že
i v českém prostředí je značná část komunikace
vedena v anglickém jazyce.

Bylo definováno celkem 5 oblastí, které tvo-
ří náplň práce studijního koordinátora (8, 13):

1. klinická práce (zpracování biologických
vzorků včetně uchovávání a zaslání vzor-
ků do centrální laboratoře, zadávání dat
včetně dotazů, podpora nábory, podíl na
udržení pacientů ve studiích – retention),
2. koordinační práce (naplánování návštěv
a jednotlivých vyšetření, kontrola zásob/
objednání hodnocených léčivých příprav-
ků či komparátorů, laboratorních kitů, ad-
ministrativa (včetně investigátorské doku-
mentace), zajištění certifikátů a životopisů
členů studijního týmu),
3. řízení klinické studie (účast na monitorova-
cích návštěvách, komunikace se studijním
týmem a zástupci zadavatele, projektový
management – reporting, sledování ter-
mínů),
4. ochrana účastníků klinické studie (komu-
kace s pacientem, znalost protokolu, eduka-
ce pacienta, hlášení nežádoucích událostí),
5. přispívání k vědecko-výzkumným činnos-
tem (účast na konferencích, odborné kon-
sultace k protokolu, podíl na odborných
publikacích).

Činnosti studijních koordinátorů se liší na-
příč jednotlivými klinikami, studijními centry,
městy, ale i státy. V některých zemích jsou
studijní koordinátoři více zapojeni do dalších
odborných činností např. i do získávání infor-
movaných souhlasů.

Vzdělávání

Základním předpokladem pro výkon prá-
ce studijního koordinátora je znalost Správné
klinické praxe (SKP či GCP), kterou lze získat

na školeních různého rozsahu a formy (14).
Školení bývají organizována Státním ústa-
vem pro kontrolu léčiv (SÚKL), smluvními
výzkumnými organizacemi (CRO), samotnými
farmaceutickými společnostmi nebo např.
zdravotnickými zařízeními, která si obvykle
najmou na tuto činnost externí společnost.
Další možností je kurz „Správné klinické pra-
xe pro zkoušející a členy studijních týmů:
GCP a specifika provádění klinických studií
v českých zdravotnických zařízeních“, který
pořádá Asociace inovativního farmaceutické-
ho průmyslu ve spolupráci (AIFP) s Asociací
smluvních výzkumných organizací (ACRO-
CZ), Karlovou univerzitou a Masarykovou uni-
verzitou (MUNI). Tento kurz je dvoudenní, je
zakořeněn testem a úspěšní absolventi získají
certifikát (15). Školení mohou mít prezenční
nebo distanční/on-line formu a samotným
rozsahem se také liší. Některá je možné ab-
solvovat do 2 hodin, jiná jsou třeba i dvou-
denní. Některá školení jsou ukončena tes-
tem, u jiných účastník získá certifikát o účasti.
Doklady o znalosti SKP (certifikáty) toto čas-
tečně reflektují a podle toho se liší i jejich
platnost. U kratších školení je obvykle certi-
fikát platný 2 roky, u komplexních školení až
3 roky. U zkušených pracovníků v klinickém
výzkumu, je možné se po skončení platnos-
ti certifikátu účastnit kratšího školení, tzv.
refresher kurzu. Bohužel školení SKP určené
pro potřeby studijních koordinátorů, které
by bylo dostupné kdykoli, a ještě v českém
jazyce, zde stále chybí.

V současné době nejsou pro studijního
koordinátora či studijní sestru v oblasti kli-
nického hodnocení definovány požadavky
na odborné vzdělávání mimo zmíněné SKP.

Jediným uceleným vzděláváním, cíleným
na studijní koordinátory, je třídní certifiko-
vaný kurz Koordinátor klinického hodnocení
léčiv, který Národní centrum ošetrovatelství
a nelékařských zdravotnických oborů (NCO
NZO) v Brně nabízí od roku 2013, a jehož teo-
retickou a praktickou částí prošlo již několik
stovek koordinátorů. Individuální stáž dlou-
hodobě nabízí také Masarykův onkologický
ústav (MOÚ). Další možností, kde získat ak-
tuální informace a novinky z oblasti klinických
studií cílené na potřeby studijních koordiná-
torů, je účast na konferenci studijních sester
a koordinátorů, která se každoročně pořádá

ve spolupráci s MOÚ, MUNI, Velkou výzkum-
nou infrastrukturou CZECHIN a pod záštitou
nadačního fondu PharmAround (16).

Ostatní vzdělávací příležitosti v oblasti
klinických studií bývají velmi obecné nebo
zaměřené buď na potřeby zkoušejících, či
naopak na potřeby zástupců zadavatele, ať
už projektových manažerů či monitorů kli-
nických studií.

Celkově v České republice chybí ucelené
komplexní pregraduální vzdělání v oblasti kli-
nického výzkumu určené pro studijní koordi-
nátory. Tento vzdělávací program je přitom
na zahraničních univerzitách dostupný pro
bakaláře nebo magistry, limitací však zůstá-
vá anglický jazyk, nutnost cestování a také
značné finanční náklady. Asociace profesi-
onálů v klinickém výzkumu (ACRP) zajišťuje
odborné přezkoušení studijních koordinátorů
v 15 evropských zemích, Spojených státech
amerických a Asii, bohužel do této iniciativy
Česká republika zapojena není (17).

Chybějící systém vzdělávání tak musí často
zajišťovat sami zaměstnavatelé – zdravotnická
zařízení. Zaškolování nových studijních koor-
dinátorů je proto časově a organizačně velmi
náročné a k jejich plnohodnotnému zapojení
do klinických studií dochází až v řádu měsíců
po nástupu.

V návaznosti na potřebu zvýšit povědomí
o roli studijního koordinátora, zlepšit jejich
postavení a zmapovat jejich potřebu spe-
ciálního vzdělávání, byla ustanovena pracov-
ní skupina složená se zástupců akademické
sféry (CZECHIN) a zástupců průmyslové sféry
ACRO-CZ a AIFP. Tato pracovní skupina vní-
má důležitou roli, avšak současně nelehké
postavení studijních koordinátorů, a tak spo-
lečně vytvořili institucionální a individuální
dotazníky, distribuovali je mezi respondenty
a následně analyzovali odpovědi. Tento do-
tazníkový průzkum slouží jako podkladová
analýza pro další jednání s klíčovými partnery
v oblasti klinických studií. Svým společným
úsilím se jednak pracovní skupina snaží tuto
problematiku zviditelnit, sjednotit postavení
studijního koordinátora, zlepšit možnosti
vzdělávání, vytvořit platformu pro setkávání
a vzájemné sdílení zkušeností, ale především
vytvořit podmínky pro usnadnění práce těch-
to důležitých členů studijního týmu, kteří
ovšem stojí neprávem v pozadí.

Metodika

Výše zmíněnou pracovní skupinou byly vytvořeny dva anonymní dotazníky v Google forms v českém jazyce. Institucionální dotazník byl určen pro zdravotnická zařízení a druhý individuální dotazník byl určen jednotlivcům (studijním koordinátorům). Dotazy byly navrženy a revidovány všemi členy pracovní skupiny, dokud se nedosáhlo společného konsenzu tak, aby se předešlo nedorozumění a jakýmkoli pochybnostem při porozumění otázkám. Oba dotazníky tvoří přílohu č. 1 (institucionální) a č. 2 (individuální) tohoto článku.

Institucionální dotazníky byly e-mailem zaslány na všechna zdravotnická zařízení na seznamu MZ ČR a po dvou týdnech byla zaslána upomínka tam, odkud dosud scházela odpověď.

Individuální dotazník byl distribuován na konferenci studijních sester a koordinátorů v roce 2023, a prostřednictvím QR kódu bylo možné vyplnit dotazník on-line, dále byl zaslán e-mailem s žádostí o jeho rozeslání na další studijní koordinátory.

Sběr dat probíhal v období 9/2023 – 02/2024.

Data byla kontrolována dvěma nezávislými odborníky, jak v individuálních, tak institucionálních dotaznících a byly odstraněny duplicity.

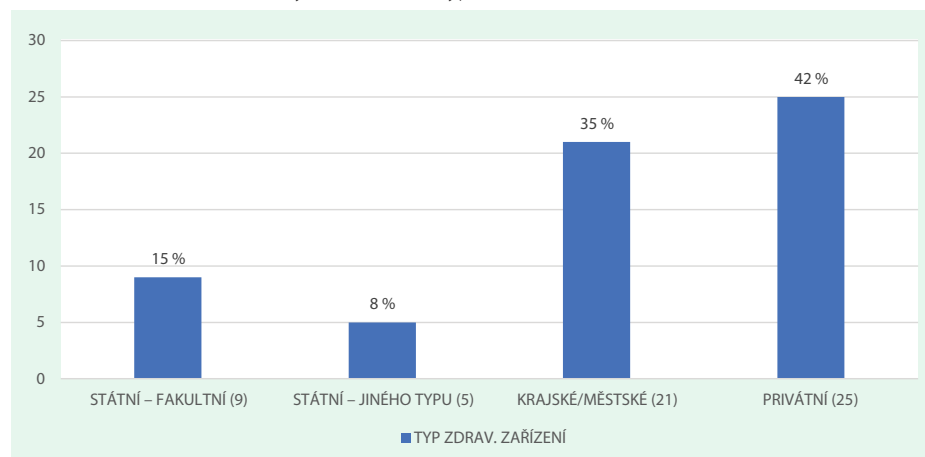
Data byla zpracována prostřednictvím MS Excel pro Windows a SAS 9.4 softwaru. Jednotlivé proměnné byly vyjádřeny číselnou hodnotou a procenty. Výsledky byly diskutovány na uzavřených jednáních pracovní skupiny s cílem zvýšení jejich srozumitelnosti.

Výsledky

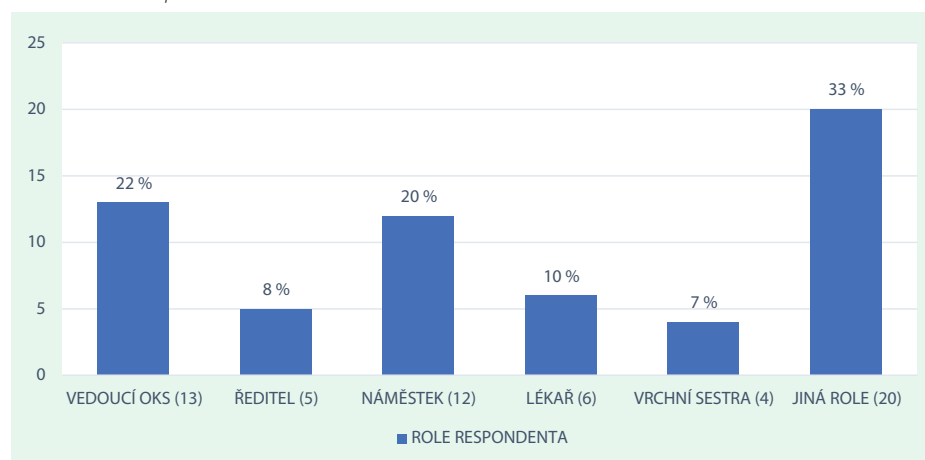
Z celkově 170 oslovených zdravotnických zařízení, vyplnilo institucionální dotazník celkem 60 zdravotnických zařízení (35,3%), z nichž 42 % tvořily privátní nemocnice (25), 35 % krajské či městské nemocnice (21) a 23 % státní nemocnice (14), z nichž bylo 9 fakultních nemocnic, 5 státních nemocnic jiného typu (Graf č. 1).

Institucionální dotazník byl vyplněn ve 22 % vedoucími pracovníky oddělení klinických studií (13), ve 20 % náměstky a náměstkyňmi pro ošetrovatelskou péči (12). V 10 % vyplňovali dotazník lékaři (6), v 8 % ředitel nemocnice (5), v 7 % vrchními sestrami (4). Z 33 % respondentů dotazníku měli jinou roli ve zdravotnickém zařízení (personalista, management nemocnice aj.) (20) (Graf č. 2).

Graf 1. Rozdělení zdravotnických zařízení dle typu dle institucionálního dotazníku



Graf 2. Role respondenta u institucionálního dotazníku



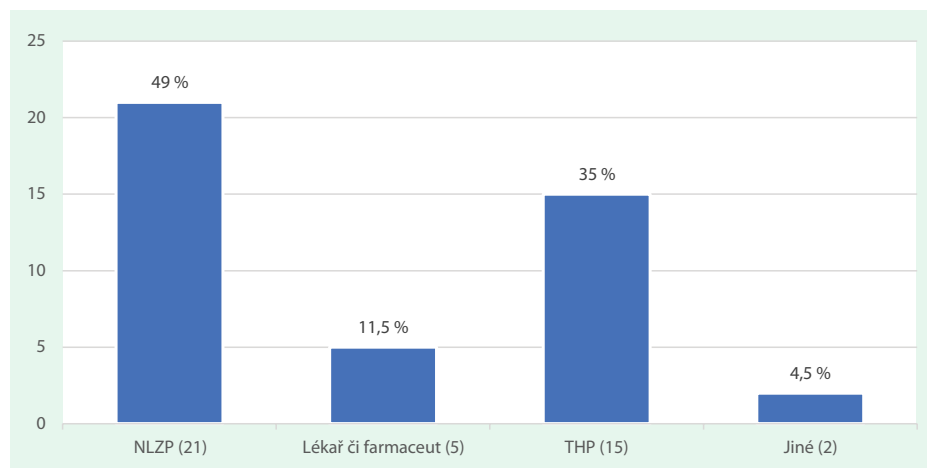
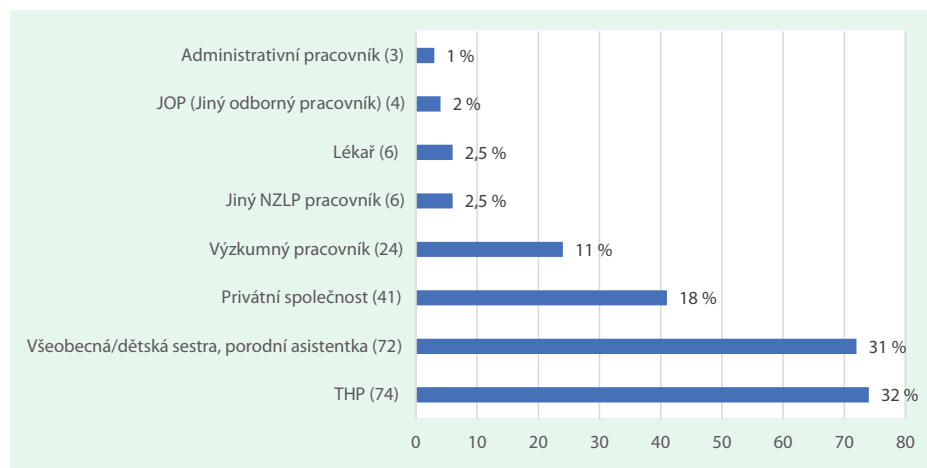
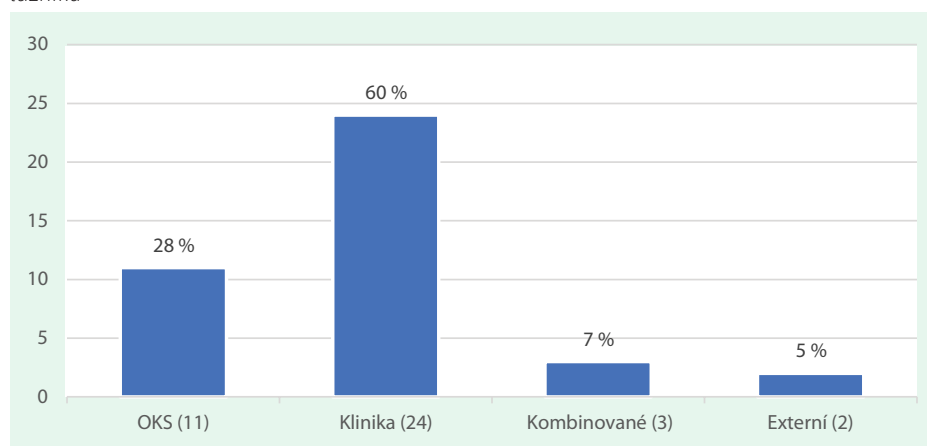
Tab. 1. Rozdělení zdravotnických zařízení, kde je ustanoveno OKS

Soukromé zdravotnické zařízení	Fakultní nemocnice	Státní zdravotnické zařízení jiného typu
Agel	FN Brno	IKEM
CCR Prague	FN Bulovka	MOÚ
G-CENTRUM Olomouc s.r.o.	FN Hradec Králové	Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského v Praze
Gyneko spol. s r. o.	FTN	NÚDZ
Kardiologie Vinohrady s.r.o.	FN KV	Revmatologický ústav Praha
Krajská nemocnice Liberec, a.s.	FN Olomouc	ÚHKT
Krajská zdravotní a.s.	FN Ostrava	
MediTrial s.r.o.	FN Plzeň	
Multiscan s.r.o.	FNUSA	
Oblastní nemocnice Kladno a.s.	VFN	
Ordinace Hradební s.r.o.	FN Motol	
Pratia Czech Republic		

Ze zdravotnických zařízení, která vyplnila dotazník ($n = 60$), klinické studie realizují celkem ve 42 nemocnicích (70%), z nichž oddělení pro klinické studie je zavedeno pouze v 19 (45%), zejména ve fakultních nemocnicích.

Individuální dotazník vyplnilo celkem 120 respondentů z celkem 38 zdravotnických zařízení, z nichž většina (77%) uvádí, že ve zdravotnickém zařízení, kde působí, je ustanoveno oddělení klinických studií. Z individuálního

dotazníku vyplývá, že OKS je zavedeno u 21 poskytovatelů zdravotní péče. Z institucionálního dotazníku vyplývá, že OKS je založeno u 19 poskytovatelů zdravotní péče. Po aggregaci dat z institucionálních a individuálních dotazníků vyplývá, že Oddělení klinických studií je založeno celkem ve 29 zdravotnických zařízeních. Tabulka č. 1 uvádí všechna zdravotnická zařízení, ve kterých se nachází Oddělení klinických studií.

Graf 3. Pozice studijního koordinátora zaměstnaného ve zdravotnickém zařízení dle institucionálního dotazníku**Graf 4.** Pozice studijního koordinátora zaměstnaného ve zdravotnickém zařízení dle individuálního dotazníku**Graf 5.** Zařazení studijního koordinátora ve zdravotnickém zařízení dle institucionálního dotazníku

Zařazení a pozice studijního koordinátora ve zdravotnickém zařízení

Z institucionálního dotazníku vyplynulo, že studijní koordinátor je ve 49 % případů zaměstnaný jako NLZP (sestra, jiný NLZP pracovník) (20), ve 35 % má pozici technickohospodář-

ského pracovníka (THP) (15), zahrnující pozici administrátora či výzkumníka, téměř v 12 % tuto roli zastával lékař či farmaceut (5) a v 5 % případů (2) šlo o jiné než výše uvedené zařazení dle Katalogu prací, což reflektuje Graf č. 3.

Data z individuálního dotazníku ukazují, že ve většině případů jsou studijní koordinátoři

zaměstnaní na pozici THP (32 %) a dále pak jako nelékařští zdravotničtí pracovníci (31 %). Ostatní respondenti jsou vedeni jako výzkumní pracovníci (11 %), nebo pracují na pozici lékaře, který vykonává současně práci studijního koordinátora (2,5 %), nebo se jedná o zaměstnance soukromých společností (18 %).

Z dat z institucionálního dotazníku je patrné, že studijní koordinátor je zařazen v 60 % pod kliniku (24), kde se provádí klinické studie. Pouze ve 28 % je zaměstnancem oddělení klinických studií (14), v 7 % má kombinovaný úvazek pod klinikou a oddělením klinických studií současně (3) a v 5 % si nemocnice najímá externí studijní koordinátory, poskytované soukromými společnostmi (2) (Graf č. 5).

V individuálním dotazníku, studijní koordinátoři uváděli, že jsou v 39 % zaměstnanci klinik, v 38 % zaměstnanci oddělení klinických studií, v 10 % mají kombinované zařazení, ve 13 % jsou zaměstnanci soukromých společností, což je uvedeno v Grafu č. 6.

O přijetí studijního koordinátora rozhoduje ve 42 % případech vedení nemocnice, ve 34 % vedení kliniky, ve 4 procentech samotný zkoušející, lékař a ve 20 % vedoucí oddělení klinických studií.

Z odpovědí institucionálního dotazníku vyplynulo, že v daných zdravotnických zařízeních pracuje celkem 213 studijních koordinátorů bez ohledu na výši úvazku. V případě, že ve zdravotnickém zařízení není ustanovena role studijního koordinátora, jeho práci vykonává ve většině případů přidělená sestra, v ojedinělých případech zajišťují vše zkoušející lékaři sami.

V individuálním dotazníku, studijní koordinátoři uváděli jako nejčastější agendu své práce administraci a koordinaci klinických studií (42 %). U čtvrtiny případů převažuje zadávání dat. V 16 % případů jsou koordinátoři zapojeni do přípravy klinické studie či jsou přímo manažery klinické studie (8 %). U 9 % studijních koordinátorů převažuje péče o pacienty, což zmiňuje Graf č. 7.

Vzdělání studijního koordinátora

Nejčastější forma vzdělání studijního koordinátora dle institucionálního dotazníku, je zdravotnické vzdělání (sestra, farmaceut, laborant, lékař), a to v 59 % případů, ve 21 % případů se jedná o přírodovědné vzdělání,

v 10 % má studijní koordinátor jiné vysokoškolské vzdělání a v dalších 10 % dosáhl jiného středoškolského vzdělání než zdravotnického, znázorněno v Grafu č. 8.

Nejčastější forma vzdělání studijního koordinátora dle individuálního dotazníku je zdravotnické vzdělání (sestra, laborant, farmaceut, lékař), a to v 50 % případů, v 18 % případů se jedná o přírodovědné vzdělání, v 15 % má studijní koordinátor jiné vysokoškolské vzdělání než zdravotnické vzdělání, v 7 % dosáhl jiného středoškolského vzdělání než zdravotnického a ve 10 % má vzdělání ekonomické, zobrazeno v Grafu č. 9.

Z individuálního dotazníku vzešla jasný zájem o další vzdělávání v oboru klinických studií na pozici studijního koordinátora. Graf č. 10. zobrazuje, že 99 % respondentů má zájem o další vzdělávání v oboru klinických studií přizpůsobené roli a potřebám studijních koordinátorů, včetně zavedení vysokoškolského vzdělání v oblasti klinických studií.

Z nejčastějších překážek v oblasti klinického hodnocení zdravotnická zařízení uvádějí nedostatek koordinátorů, nedostatek zkušených uchazečů, nízkou odbornost a neznalost prostředí klinických studií. Dále je zmíněna významná náročnost samotné práce spojená nejen s intenzivní administrativou, ale i zodpovědností, znalost anglického jazyka a obecně vysoká kompetence studijního koordinátora. Z finančních aspektů nemocnice uváděly omezenou kapacitu úvazků na klinikách či na oddělení klinických studií, ale současně zmiňují i nízké platové ohodnocení vycházející ze zařazení studijního koordinátora do neodpovídající kategorie v katalogu prací.

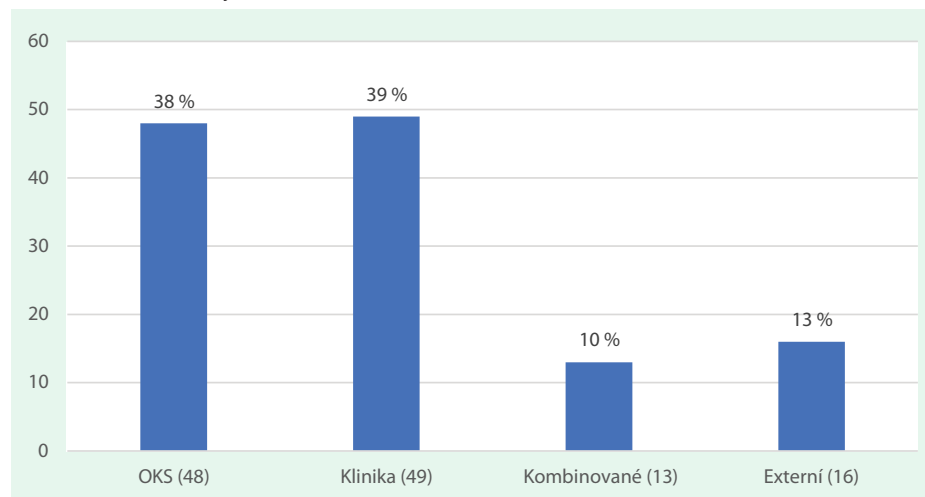
Diskuze

Podle nám dostupných informací se jedná o první dotazníkový průzkum mezi poskytovateli zdravotní péče mapující postavení studijních koordinátorů a jejich zařazení ve zdravotnických zařízeních napříč celou Českou republikou.

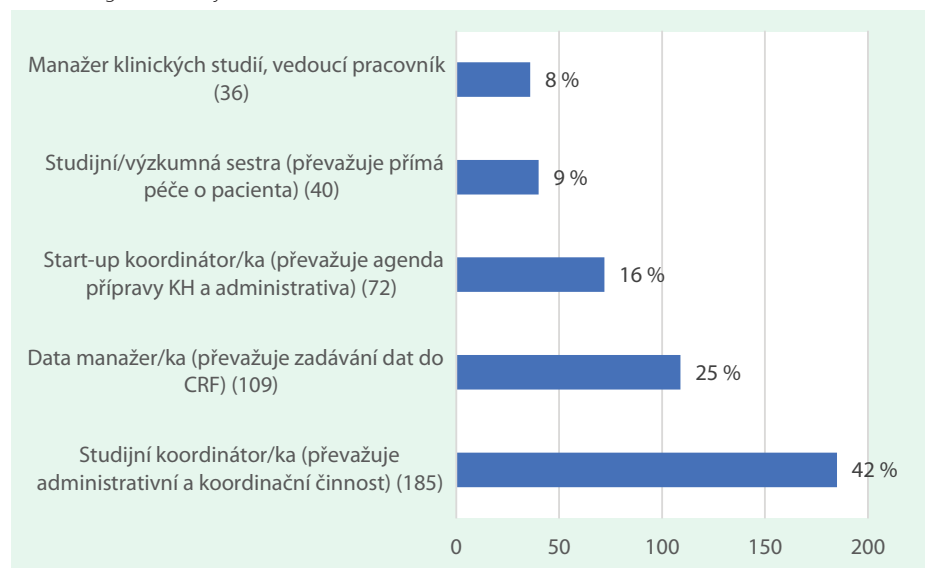
Míra návratnosti odpovědí u individuálního dotazníku, 35,5 %, je porovnatelná s obdobnými dotazníkovými studiemi, které byly provedeny v Itálii (35,9 %) či Švýcarsku (43,4 %) mezi poskytovateli zdravotní péče (18, 19).

Jedním z hlavních zjištění dotazníkového průzkumu mezi zdravotnickými zařízeními je, že oddělení klinických studií je založeno

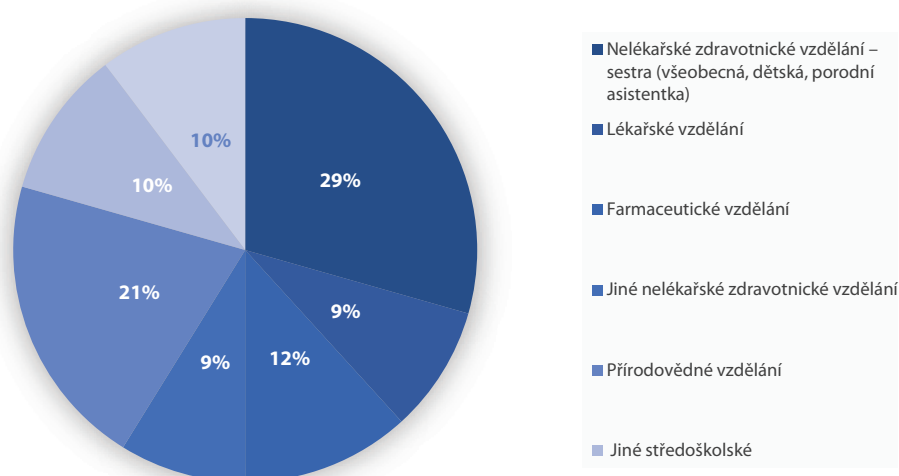
Graf 6. Zařazení studijního koordinátora ve zdravotnickém zařízení dle individuálního dotazníku



Graf 7. Agenda studijního koordinátora dle individuálního dotazníku

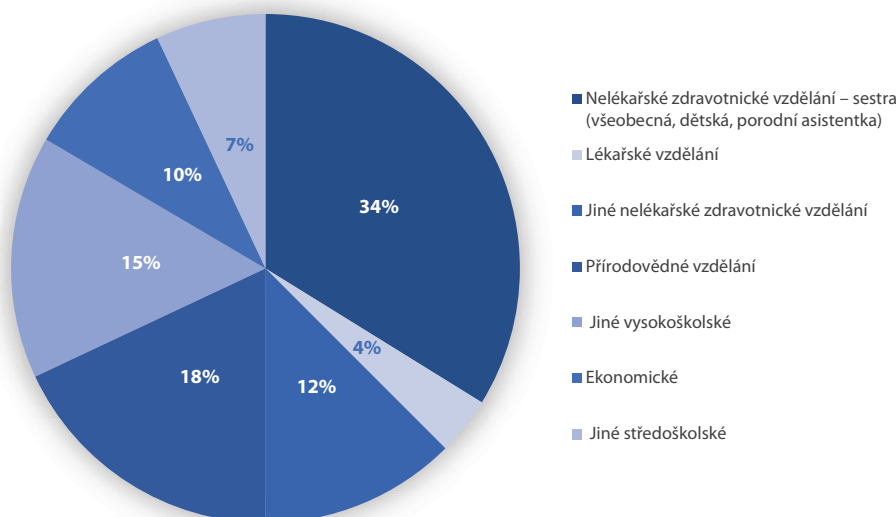
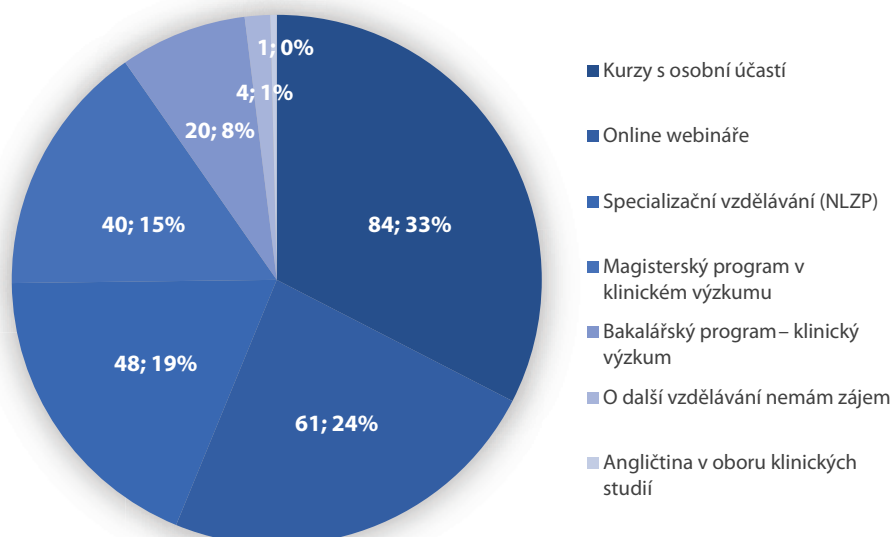


Graf 8. Forma vzdělání studijního koordinátora dle institucionálního dotazníku



pouze u 29 z 42 poskytovatelů zdravotní péče, kteří se věnují realizaci klinických studií, což vnímáme jako velký prostor pro zlepšení. Primárně se jedná o fakultní nemocnice a ně-

kteřá státní zdravotnická zařízení, u 7 z nich, se jedná o soukromá zdravotnická zařízení, která vnímají důležitost, ale i finanční profit z realizace klinických studií.

Graf 9. Forma vzdělání studijního koordinátora dle individuálního dotazníku**Graf 10.** Potřeba dalšího vzdělávání v oboru

Z podobné práce, zaměřené na onkologická centra, jednoznačně vyplynula souvislost mezi přítomností oddělení klinických studií ve zdravotnickém zařízení a vyšším počtem realizovaných klinických studií a současně přítomností studijního koordinátora. V nemocnicích, kde probíhalo více jak padesát klinických studií v dané době, byly přítomní alespoň tři studijní koordinátoři (19).

Studijní koordinátor je přímým zaměstnancem oddělení klinických studií v 38 % případů a v 39 % případů je zaměstnancem kliniky, kde klinická studie probíhá. Současný trend umožňuje optimalizaci distribuce práce mezi koordinátory a dalšími členy studijního týmu. OKS představuje místo, kde mohou studijní koordinátoři sdílet své zkušenosti a prohlubovat své znalosti oproti případům,

kdy je koordinátor zaměstnaný klinikou, často v ojedinelé roli, kde může sdílet své zkušenosti či získat radu či návrhy na zlepšení své praxe od kolegů (20) jen stěží.

Přítomnost studijního koordinátora ve studijním týmu má přitom významný vliv na dodržování etických, regulačních a právních požadavků včetně etických principů (21).

Studijní koordinátor jako klíčový člen studijního týmu je nejčastěji v kontaktu s pacienty, účastníky klinické studie, a tak může jako první odhalit případná rizika, která mohou ohrozit jejich bezpečí či celkové blaho (22).

Rozvoj role studijního koordinátora v České republice však omezuje mnoho faktorů, např. dosud nezavedené povolání v Katalogu prací, a tudíž nejednoznačně uchopené zařazení personalisty ve zdravotnických zařízeních. Dalším

nedostatkem je chybějící vzdělání zaměřené na potřeby a specifika práce studijního koordinátora, stejně tak nejednotnost v popisu základní pracovní náplně, kterou většina studijních koordinátorů zajišťuje. Vysoké nároky, náročnost práce, stresové prostředí a nedostatečná odměna vedou k častým změnám studijních koordinátorů. Vysoká fluktuace na této pozici, která v kombinaci se současně časově velmi náročným zaškolením vede k nedostatku studijních koordinátorů. Velká fluktuace na pozici studijního koordinátora přitom může negativně ovlivnit provedení, kvalitu, ale i výsledky klinické studie.

Studijní koordinátor plní podstatnou roli nejen při ochraně účastníků, ale i jejich edukaci a informovanosti, a tak zajišťují vysoký etický standard v klinických studiích (6).

Jedním z benefitů práce studijního koordinátora je její různorodost a pestrost. Fakt, který potvrdí asi všichni studijní koordinátoři je, že každá studie je jiná a den co den se objeví něco nového, s čím je potřeba si poradit, což přispívá k získávání dalších zkušeností a neustálému zvyšování odbornosti. Tím je také práce studijního koordinátora zajímavá a pestrá. O to důležitější je potřeba vzájemného sdílení zkušeností a vytvoření optimálních podmínek. Řešením může být zmíněná platforma pro sdílení a pravidelné setkávání (20).

Závěr

Systematicky jsme analyzovali současné postavení, ale i potřeby studijních koordinátorů, jak na individuální, tak institucionální úrovni.

Vzhledem k rostoucí důležitosti a reálné potřebě činností studijního koordinátora, doporučujeme, aby tato pozice byla zavedena do katalogu prací, měla tak zajištěnou stabilnější a ukotvenou pracovní pozici ve zdravotnických zařízeních. Zvláště se to týká těch koordinátorů, kteří jsou v současné době zařazeni za nejméně odpovídajících a vhodných podmínek, tedy jako THP. Koordinátoři s nelékařským zdravotnickým vzděláním, kteří v rámci své činnosti v klinických studiích poskytují částečně i odbornou zdravotnickou činnost, by měli být současně zařazeni ideálně dle své kvalifikace, tedy jako NZLP.

Z našich zjištění vyplývá, že dosavadní dostupné vzdělávání v národním jazyce není dostačující a je zájem o vytvoření komplexního vzdělávacího programu.

Doporučujeme, aby bylo zavedeno kontinuační, komplexní, a především přizpůsobené vzdělávání pro studijní koordinátory v oblasti klinického výzkumu.

Porozumění roli a potřebě studijního koordinátora v klinických studiích, zlepšení jeho postavení ve zdravotnických zařízeních a nastavení zásad dobré praxe studijních koordiná-

torů je klíčové pro zvyšování kvality provádění klinických studií v České republice a přispívá k zajištění ochrany účastníků klinických studií a zlepšení jejich compliance.

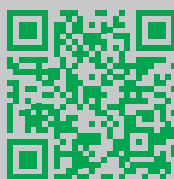
LITERATURA

1. Markey N, Howitt B, El-Mansouri I, et al. Clinical trials are becoming more complex: a machine learning analysis of data from over 16,000 trials. *Sci Rep.* 2024;14:3514. doi:10.1038/s41598-024-53211-z.
2. Gribben J, Macintyre E, Sonneveld P, et al. Reducing Bureaucracy in Clinical Research: A Call for Action. *HemaSphere.* 2020;4(2):e352. doi:10.1097/HS9.0000000000000352.
3. Perez-Gracia JL, Penel N, Calvo E, et al. Streamlining clinical research: an ESMO awareness call to improve sponsoring and monitoring of clinical trials. *Ann Oncol.* 2023;34(1):70-77. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.162.
4. Davis AM, Hull SC, Grady C, et al. The Invisible Hand in Clinical Research: The Study Coordinator's Critical Role in Human Subjects Protection. *J Law Med Ethics J Am Soc Law Med Ethics.* 2002;30(3):411-419.
5. Mora V, Colantuono S, Fanali C, et al. Clinical research coordinators: Key components of an efficient clinical trial unit. *Contemp Clin Trials Commun.* 2023;32:101057. doi:10.1016/j.conctc.2023.101057.
6. Peng Z, Ma Y, Wang J, et al. Awareness of Clinical Research Coordinators Toward Ethics and Protection of Clinical Trial Patients. *Ther Innov Regul Sci.* 2023;57(3):561-569. doi:10.1007/s43441-022-00488-9.
7. Brinkman-Denney S. An international comparison of the clinical trials nurse role. 2013;20(8):32-40. doi: 10.7748/nm2013.12.20.8.32.e1060.
8. Jones CT, Hastings C, Wilson LL. Research nurse manager

- perceptions about research activities performed by non-nurse clinical research coordinators. *Nurs Outlook.* 2015;53(4):474-483. doi:10.1016/j.outlook.2015.02.002.
9. Getz KA. Impact of In-Pharmacy Education on Patients' Knowledge and Attitudes About Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2013;47(3):336-340. doi:10.1177/2168479013478953.
 10. Getz KA. Are CRCs Reaching Their Tipping Point?: Applied Clinical Trials. *Appl Clin Trials.* 2012;21(11):28-30.
 11. Fan J, Liu X, Li Y, et al. Quality problems of clinical trials in China: evidence from quality related studies. *Trials.* 2022;23. doi:10.1186/s13063-022-06281-1.
 12. Behar-Horenstein L, Potter J, Prikhidko A, et al. Training Impact on Novice and Experienced Research Coordinators. *Qual Rep.* 2017;22(12):3118-3138. doi:10.46743/2160-3715/2017.3192.
 13. Castro K, Bevens M, Miller-Davis C, et al. Validating the Clinical Research Nursing Domain of Practice. *Oncol Nurs Forum.* 2011;38(2):E72-E80. doi:10.1188/11.ONF.E72-E80.
 14. DuBois JM, Mozersky JT, Antes AL, et al. Assessing clinical research coordinator knowledge of good clinical practice: An evaluation of the state of the art and a test validation study. *J Clin Transl Sci.* 2020;4(2):141-145. doi:10.1017/cts.2019.440.
 15. Pozvánka na GCP kurz 2023 Medicus academy. Accessed May 21, 2024. Available from: <https://medicus-academy.cz/aktuality/pozvanka-na-gcp-kurz-2023/>.
 16. 6. celostátní setkání studijních sester a koordinátorů klinických hodnocení 2023. *Czecrin.* Accessed April 9, 2024. Available from: <https://czecrin.cz/akce/6-celostatni-setkani-stu->

- dijnich-sester-a-koordinatoru-klinickyh-hodnoceni-2023/.
17. 6. celostátní setkání studijních sester a koordinátorů klinických hodnocení. *Czecrin.* Accessed April 29, 2024. Available from: <https://czecrin.cz/materialy-ke-stazeni/6-celostatni-setkani-studijnich-sester-a-koordinatoru-klinickyh-hodnoceni/>.
 18. Cinefra M, Cagnazzo C, McMahon L, et al. The Critical Role of the Clinical Research Coordinator for Clinical Trials: A Survey in Oncology. *Med Access Point Care.* 2017;1:maapoc.0000015. doi:10.5301/maapoc.0000015.
 19. Caminiti C, Maglietta G, Frau I, et al. Presence and activities of clinical research coordinators at Italian Health Care Institutions: A national cross-sectional survey. *J Clin Transl Sci.* 2022;6(1):e1. doi:10.1017/cts.2021.872.
 20. Croghan IT, Viker SD, Limper AH, et al. Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution. *Contemp Clin Trials.* 2015;45:270-276. doi:10.1016/j.cct.2015.10.001.
 21. Knowledge and attitudes regarding clinical trials and willingness to participate among prostate cancer patients - ScienceDirect. Accessed April 9, 2024. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1551714415300987>.
 22. Shiju R, Thankachan S, Akhil A, et al. A Survey Study on Knowledge and Attitude Toward the Ethics Committee and Research Ethical Practices Among Researchers From Kuwait. *Sci Eng Ethics.* 2023;29(6):37. doi:10.1007/s11948-023-00458-w.

PŘÍLOHU S DOTAZNÍKY NAJDETE KE STAŽENÍ ZDE:



Dotazník pro studijní koordinátory
Role studijního koordinátora

Dotazník je určen pro studijního koordinátora (SK) a koordinátora klinických hodnocení (KKH) v zdravotnických zařízeních (ZV).

1. Jaké je vaše jméno? _____

2. Jaké je vaše příjmení? _____

3. Jaké je vaše telefonní číslo? _____

4. Jaké je vaše e-mailové adresy? _____

5. Jaké je vaše pracovní adresa? _____

6. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

7. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

8. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

9. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

10. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

11. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

12. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

13. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

14. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

15. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

16. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

17. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

18. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

19. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

20. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

21. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

22. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

23. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

24. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

25. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

26. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

27. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

28. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

29. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

30. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

31. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

32. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

33. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

34. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

35. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

36. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

37. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

38. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

39. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

40. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

41. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

42. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

43. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

44. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

45. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

46. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

47. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

48. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

49. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

50. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

51. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

52. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

53. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

54. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

55. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

56. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

57. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

58. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

59. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

60. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

61. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

62. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

63. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

64. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

65. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

66. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

67. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

68. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

69. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

70. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

71. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

72. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

73. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

74. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

75. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

76. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

77. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

78. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

79. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

80. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

81. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

82. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

83. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

84. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

85. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

86. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

87. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

88. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

89. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

90. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

91. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

92. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

93. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

94. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

95. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

96. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

97. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

98. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

99. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

100. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

Dotazník pro studijní koordinátory
Role studijního koordinátora

Dotazník je určen pro studijního koordinátora (SK) a koordinátora klinických hodnocení (KKH) v zdravotnických zařízeních (ZV).

1. Jaké je vaše jméno? _____

2. Jaké je vaše příjmení? _____

3. Jaké je vaše telefonní číslo? _____

4. Jaké je vaše e-mailové adresy? _____

5. Jaké je vaše pracovní adresa? _____

6. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

7. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

8. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

9. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

10. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

11. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

12. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

13. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

14. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

15. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

16. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

17. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

18. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

19. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

20. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

21. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

22. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

23. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

24. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

25. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

26. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

27. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

28. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

29. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

30. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

31. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

32. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

33. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

34. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

35. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

36. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

37. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

38. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

39. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

40. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

41. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

42. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

43. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

44. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

45. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

46. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

47. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

48. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

49. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

50. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

51. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

52. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

53. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

54. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

55. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

56. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

57. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

58. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

59. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

60. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

61. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

62. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

63. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

64. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

65. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

66. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

67. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

68. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

69. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

70. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

71. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

72. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

73. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

74. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

75. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

76. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

77. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

78. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

79. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

80. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

81. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

82. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

83. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

84. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

85. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

86. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

87. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

88. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

89. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

90. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

91. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

92. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

93. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

94. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

95. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

96. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

97. Jaké je vaše pracovní mobilní číslo? _____

98. Jaké je vaše pracovní e-mailové adresy? _____

99. Jaké je vaše pracovní telefonní číslo? _____

100. Jaké je vaše pracovní faxové číslo? _____

