TDM CONFERENCE 2023

Zborník abstraktov

13.04.2023

https://tdmconference.fpharm.uniba.sk/
tdmconference@fpharm.uniba.sk

Zborník abstraktov

Miesto konania:

Farmaceutická fakulta
Univerzita Komenského
Odbojárov 10
832 32 Bratislava

Upozornenie: Autori abstraktov sú plne zodpovední za obsah a citovanú literatúru v abstraktoch.

Zborník abstraktov

Organizátori:

doc. PharmDr. Juraj Piešťanský, PhD.
PharmDr. Ivana Čižmárová
Mgr. Petra Chaľová
PharmDr. Michaela Matušková
PharmDr. Andrea Horniaková
Mgr. Jana Havlíková, MSc., PhD.
PharmDr. Ondrej Štefánik

Upozornenie: Autori abstraktov sú plne zodpovední za obsah a citovanú literatúru v abstraktoch.

Program konferencie

Sekcia	Prednášajúci	Názov prednášky	Časový harmonogram
Otvorenie konferencie			9:00 - 9:10
Plenárna prednáška	PharmDr. Mária Göböová, PhD. Interná klinika FN Nitra	Tri desaťročia TDM na pracovisku v Nitre	40 min
Analytická	MUDr. Peter Sečník, PhD. jr. SK-Lab s.r.o.	TDM v klinickom laboratóriu: Od biologickej vzorky k laboratórnemu výsledku.	20 min
Analytická	Ing. Zuzana Cejpková, CSc. Merck Life Science spol. s.r.o.	Supel Carbon LC - kolony se stacionární fází na bázi porézního grafického uhlíku	15 min
Coffee break			10:25 - 10:40
Analytická	RNDr. Mariana Danková, PhD. Pragolab s.r.o.	Hmotnostná spektrometria - nástroj pre sledovanie terapeutickej hladiny liečiv	20 min
Analytická	prof. RNDr. David Friedecký, PhD. Fakultní nemocnice Olomouc	LC/MS v rutinní TDM v praxi, jeho směřování a využití v dalších oblastech rutinní laboratorní diagnostiky	40 min
Analytická	Ing. Jaroslav Galba, PhD. Amedis spol. s.r.o.	Využitie SCIEX hybridného hmotnostného spektrometra QTRAP v cielenej metabolomickej analýze a TDM	15min
Coffee break			11:55 - 12:10
Analytická	Ing. Jozef Hanes, DrSc. Slovenská akadémia vied	ELISA v prostredí TDM a analýzy biomarkerov	15 min
Analytická	doc. PharmDr. Juraj Piešťanský, PhD. Farmaceutická fakulta UK	Alternatívne metódy v TDM	15 min
Analytická	PharmDr. Ivana Čižmárová Farmaceutická fakulta UK	Kapilárna elektroforéza ako nástroj na terapeutické monitorovanie kolistínu	15 min
Analytická	PharmDr. Andrej Kováč, PhD. Slovenská akadémia vied	Predklinické monitorovanie derivátov kyseliny kynurénovej pri terapii neurozápalu v tauopatiách	15 min
Obedový raut (MMM miestnosť)			13:10 - 14:00
Klinická	PharmDr. Anna Oleárová, PhD. Univerzitná nemocnica Bratislava	TDM v klinickej praxi v krajinách strednej a východnej Európy	20 min
Klinická	MUDr. PharmDr. Zuzana Javorová-Rihová, PhD. Fakultná nemocnica Trnava	Prvé skúsenosti s aplikáciou TDM pri liečbe betalaktámovými antibiotikami	20 min
Klinická	prof. RNDr. David Friedecký, PhD. Fakultní nemocnice Olomouc	Klinické aplikace využití hmotnostní spektrometrie v analýze léků	20 min
Klinická	RNDr. Tomáš Gucký, PhD. Laboratoře AGEL a.s.	Naše zkušenosti s terapeutickým monitorováním biologické léčby	20 min
Coffee break			15:20 - 15:35
Klinická	PharmDr. Michal Kolorz, PhD. Univerzitná nemocnica Martin	Interpretace TDM u pacientů podstupujících hemodialyzační metody	20 min
Klinická	Mgr. Lenka Lašová Fakultná nemocnica s poliklinikou Žilina	Predikcia plazmatických hladín vankomycínu ako súčasť TDM	20 min
Klinická	doc. RNDr. Vítězslav Maier, PhD. Fakultní nemocnice Olomouc	Intoxikace metforminem - skrytá hrozba pro diabetiky?	20 min
Uzavretie konferencie			16:35 - 16:45
Networking (MMM miestnosť)			16:45 - 17:30

Sponzori podujatia:

Zlatí

pragolab

premier research

Strieborní

BERLIN-CHEMIE MENARINI

DÔVERA ZDRAVOTNÁ POISŤOVŇA

30 ROKOV LAMBDA LIFE

Bronzoví

VAŠA LEKÁREŇ

MERCK

AMEDIS Laboratórna a medicínska technika

Villa Labeco

Partneri

phenomenex

Lekárnik odborno-informačný mesačník

ANWELL PRINT

Abstrakty

01

Tri desaťročia TDM na pracovisku v Nitre
Three decades of TDM at the workplace in Nitra

Mária Göböová1, Ivan Vaňo1, Monika Fábriková2

1Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, 2Oddelenie laboratórnej medicíny, Fakultná nemocnica Nitra

PharmDr. Mária Göböová, PhD., 1Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Špitálska 6, 94901 Nitra, maria.goboova@fnnitra.sk

Terapeutické monitorovanie hladín liečiv znamená stanovenie koncentrácie liečiv v sére alebo iných telesných tekutinách (moč, materské mlieko) u pacientov pomocou špeciálnych analytických metód. Terapeutické monitorovanie hladín liečiv (Therapeutic Drug Monitoring – TDM) a následná interpretácia výsledkov patrí k základnému farmakokinetickému servisu v mnohých krajinách. Vývoj špecifických laboratórnych metód umožňuje rozvoj tejto oblasti farmakokinetiky. Základným predpokladom TDM je vzťah medzi účinkom liečiva a jeho koncentráciou. Meranie sérových koncentrácií liečiv je len jedna časť TDM. Súčasťou farmakokinetického servisu je odborná interpretácia nameraných hladín, ktorá prináša kompletný klinický benefit výsledkov TDM. Klinickí farmakológovia a klinickí farmaceuti využívajú pri stanovovaní hladín liečiv poznatky o účinnosti liečiv, ich osude v organizme a o klinickom stave pacienta. Výsledky TDM, princípy farmakokinetiky a farmakodynamikya ich aplikácia optimalizuje farmakoterapiu a umožňuje skvalitniť starostlivosť o individuálneho pacienta. Je súčasťou personalizovanej terapie, ktorá sa v súčasnosti uplatňuje v medicínskych odboroch.
Cieľom TDM je úspešná, kvalitná liečba, minimálne riziko predávkovania alebo poddávkovania liekmi, skrátenie dĺžky terapie a hospitalizácie, v neposlednom rade šetrenie finančných nákladov. Klinický prínos TDM vyžaduje úzku spoluprácu a dobrú komunikáciu medzi lekárom – klinikom, klinickým farmakológom a klinickým farmaceutom.
Za tri desaťročia sme na pracovisku v Nitre stanovili a interpretovali 125 206 hladín liekov.
Medzi najčastejšie monitorované lieky patril v 90. rokoch digoxín, dnes sú to hlavne aminoglykozidové antibiotiká, vankomycín a antiepileptiká. Stanovením TDM sme optimalizovali liečbu hlavne u špecifických skupín pacientov ako sú kriticky chorí pacienti na JIS, starší pacienti, deti, pacienti s obličkovou nedostatočnosťou, pacienti so zvýšeným renálnym klírensom, tehotné ženy a pod.

02

TDM in clinical laboratory: From biological sample to laboratory result.

Peter Sečník

SK-LAB, s.r.o. – klinické laboratórium, Lučenec, Slovenská republika

Korešpondujúci autor: MUDr. Peter Sečník, Ph.D., Júliusa Szabóa 2a, 984 01 Lučenec, SR, peter.secnikjr@sklab.sk

Terapeutické monitorovanie liečiv (TDM) je základným nástrojom pre dosiahnutie cieľovej terapeutickej odozvy a prevenciu toxicity farmakoterapie. V rámci TDM sa využíva stanovenie koncentrácie liečiva, a/alebo jeho významných metabolitov v biologických vzorkách. Tento proces sa štandardne delí na tri fázy – predanalytickú, analytickú a postanalytickú.

Pri nastavovaní postupov predanalytickej a postanalytickej fázy TDM je nevyhnutné zohľadniť viaceré špecifické požiadavky. Pri intravenóznej aplikácii liečiv je potrebné dodržať správnu techniku odberu z dôvodu vyššieho rizika kontaminácie vzorky a následných interferencií. Podmienky skladovania a transportu vzoriek musia reflektovať chemickú povahu liečiva-analytu (prípadne jeho významných metabolitov) a rezultujúcu stabilitu in-vitro. Kľúčové je tiež plánovanie času odberu s ohľadom na farmakokinetické vlastnosti liečiva (napr. polčas eliminácie, čas do dosiahnutia steady state). V neposlednej rade, interpretácia stanovenej koncentrácie liečiva vyžaduje pomerne podrobnú informáciu o mieste a čase odberu, dávke liečiva a spôsobe jeho podania, fyzickej konštitúcii, aktuálnom klinickom stave pacienta, funkčnom stave jeho hlavných orgánových systémov a aplikovaných terapeutických a diagnostických postupoch.

Vzhľadom k uvedenému je pre úspešnú praktickú aplikáciu TDM nevyhnutná tesná spolupráca medzi laboratóriom a personálom klinických oddelení, obzvlášť v prekrývajúcich sa oblastiach procesov predanalytickej a postanalytickej fázy.

03

Supel Carbon LC - kolony se stacionární fází na bázi porézního grafitového uhlíku

Ing. Zuzana Cejpkova, CSc.

Merck Life Science s.r.o.

Porézní grafitový uhlík (PGC) se svou strukturou velmi liší od stacionárních fází na bázi silikagelu, stejně jako od fází na bázi oxidů kovů. PGC má planární strukturu – atomy uhlíku jsou vázány kovalentně na nejbližší 3 atomy a tvoří šestičlenné uhlíkové kruhy, které jsou vrstveny a spojeny van der Waalsovými silami. Kompatibilita se všemi typy mobilních fází umožňuje separaci analytů se širokou škálou polarity. Mnohé polární látky, které se na nepolárních reverzních fázích neseparují a pro jejich analýzu bývá třeba použít např. podmínek HILIC, jsou na PGC dobře separovány. Výhodou je také možnost změny retence bazických látek změnou pH mobilní fáze. PGC je stabilní v celém rozsahu pH (1-14) i za vysokých teplot. Vysoké teplotní odolnosti lze vhodně využít pro zkrácení analýzy. Praktické zkušenosti ukazují také velmi dobré rozlišení izomerů a strukturně podobných látek.
Ačkoli retenční mechanismy PGC nejsou doposud zcela objasněny, je zřejmé, že poskytují této fázi jedinečné vlastnosti. Dobrou ilustrací je stanovení 20 aminokyselin bez nutnosti derivatizace s využitím detekce MS/MS. Podobným příkladem je i účinná separace 11 cukrů s navázanými nukleotidovými aktivátory, což jsou látky vysoce polární s podobnou strukturou a fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Kolona Supel Carbon LC umožňuje selektivní detekci těchto meziproduktů biosyntéz metodou MS/MS a následně jejich spolehlivou identifikaci a kvantifikaci.

PRAGOLAB s.r.o.
Drieňová 34
821 02 Bratislava 2
Slovenská republika

+421 243 428 605
bratislava@pragolab.sk
www.pragolab.sk

ORGANICKÁ ANALÝZA A SEPARAČNÉ TECHNIKY

MIKROSKOPIA A PRÍPRAVA VZORIEK PRE METALOGRAFIU

FYZIKÁLNE A MATERIÁLOVÉ ANALÝZY

kvapalinová chromatografia spotrebný materiál pre metalografiu SEA hmotnostná spektrometria príprava metalografických vzoriek B.E.T. iónová chromatografia super-rezolučné mikroskopy analýza častíc plynová chromatografia widefield mikroskopyreológia | koncentrátory automatické dávkovanie stereomikroskopy extrúzia | technická čistota príprava vzoriek | LIMS konfokálne mikroskopycentrifúgy | ICP-OES GC-MS | HPLC | NMR priemyselné mikroskopyUV-VIS spektrometria separačné techniky mikroskopické kamery atómová spektroskopia spotrebný materiál digitálne mikroskopy temperácia | lyofilizátory CHNSO analýza LIBS | brúsky ICP-MS | analýza povrchov | DVS | AAS TOC analýza metalografia elektrochémia | EDXRF | WDXRF | XRD LC-MS leštičky nanočastice | elementárna analýza | NIR analyzátory IRMS rezačky FTIR/Ramanova spektrometria a mikroskopia | XPS

04

Hmotnostná spektrometria - nástroj pre sledovanie terapeutickej hladiny liečiv

RNDr. Mariana Danková, PhD.

PRAGOLAB s.r.o.

Kvapalinová chromatografia spojená s hmotnostnou spektrometriou (LC-MS/MS, LC-HRMS) v súčasnosti predstavuje kľúčovú inštrumentálnu zložku moderných lekárskych laboratórnych centier ako hlavný nástroj pre monitorovanie terapeutickej hladiny liečiv (Therapeutic Drug Monitoring - TDM). Koncept TDM zahŕňa meranie koncentrácií určitých liečiv v krvi pacientov, po ktorom nasleduje individualizácia dávkovania na základe cirkulujúcej expozície pacientov so zameraním na vopred definovaný rozsah koncentrácií. Tento prístup sa zameriava na zvýšenie pravdepodobnosti dosiahnutia terapeutickej účinnosti pri súčasnom znížení rizika vedľajších účinkov až toxicity. TDM môže prispieť k racionálnej individualizácii kritických liekových terapií, najmä antivirotík, antibiotík, antiepileptík, psychotropných liekov a cielených protirakovinových látok, v kontexte rastúceho úsilia o personalizovanú medicínu. Vývoj nových technológií v oblasti hmotnostnej spektrometrie posúva aj perspektívy vývoja TDM a ich prepojenia s hmotnostnou spektrometriou čo je jednoznačne prezentované počtom vedeckých publikácií. Vybrané príklady klinických aplikácií poskytujú niekoľko pohľadov na to, ako TDM významne profituje z obrovského rozvoja techník LC-MS/MS.

05

LC/MS v rutinní TDM praxi, jeho směřování a využití v dalších oblastech rutinní laboratorní diagnostiky

David Friedecký

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Česko

prof. RNDr. David Friedecký, Ph.D., Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 428/7, 77900 Olomouc, Česko, david.friedecky@fnol.cz

Monitorování hladin léků za pomocí kapalinové chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií je dnes považováno za zlatý standard. Trojité kvadrupóly vykazují vysokou citlivost, rychlost a široký dynamický rozsah, čehož se s výhodou využívá v multikomponentní analýze. V příspěvku budou diskutována celá řada aspektů rutinního TDM s ohledem na velké série vzorků, povahu biologického materiálu, ekonomické rozvahy a dalších. Jednou ze zásadních otázek je pak směřování celé oblasti TDM založené na LC/MS technologii. Naprosto klíčová se pak jeví nová EU direktiva, která zavádí novou povinnost laboratoří splňovat IVD-R, což bude mít dramatický dopad mimo jiné také na rutinní TDM. V závěru pak budou zmíněny další oblasti využití LC/MS v rutinní diagnostice.

06

Využitie SCIEX hybridného hmotnostného spektrometra QTRAP v cielenej metabolomickej analýze a TDM

Michaela Mergová1, Jaroslav Galba2,5,6, Petra Chaľová2,3,, Lenka Minichová2,, Petra Majerová4, Juraj Pieštanský3,4, Andrej Kováč4 and Ľudovít Škultéty2

1Department of Pharmacognosy and Botany, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Odbojárov 10, SK-832 32 Bratislava, Slovakia
2Institute of Virology, Biomedical Research Center Slovak Academy of Science, Dubravska Cesta 9, SK-845 05 Bratislava, Slovakia
3Department of Pharmaceutical Analysis and Nuclear Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Odbojarov 10, SK-832 32 Bratislava, Slovakia
4Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Science, Dubravska Cesta 9, SK-845 10 Bratislava, Slovakia
5AMEDIS spol. s r.o., Mlynská 10, Piešťany, Slovakia
6Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Odbojarov 10, SK-832 32 Bratislava, Slovakia

jaroslav.galba@amedis.sk

Hmotnostná spektrometria v kombinácii so separačnými technikami ako kvapalinová chromatografia a elektroforéza, poskytuje pri stanovení liečiv a endogénnych látok v biologických tekutinách viaceré výhody. Táto kombinácia prináša najmä vyššiu selektivitu a citlivosť, v porovnaní s ostatnými analytickými technikami.
Metabolomika je nová vedná disciplína, ktorá analyzuje a monitoruje zmeny metabolitov – malých molekúl, ktoré sú medziproduktami a produktami metabolizmu. Dôležitá výhoda metabolomics v porovnaní s inými „omics“ je, že metabolizmus je porovnateľný u zvierat aj ľudí. Preto sú zistenia zo zvieracích modelov priamo prenosné na ľudí. Moderné metabolomické metódy sú založené práve na kombinácii HPLC a MS metód.

Čo obsahuje kit Biocrates?
Biocrates' kity sú navrhnuté pre cielené metabolomické profilovanie, ktorým je možné stanoviť vo vzorke od desiatok až po stovky analytov podľa typu kitu. V tomto prípade bol použitý kit p180, ktorý umožňuje stanoviť až 180 biologicky aktívnych látok v šiestich skupinách ako sú napríklad aminokyseliny, biogénne amíny, acylkarnitíny...

Tauopatie predstavujú heterogénnu skupinu progresívnych neurodegeneratívnych porúch charakterizovaných vznikom nerozpustných agregátov (klbiek) proteínu tau. Alzheimerova choroba (AD) je najčastejšou tauopatiou, ktorá sa vyznačuje kognitívnymi deficitmi a poruchou pamäti. Identifikácia nových biomarkerov ochorenia, ktoré môžu pomôcť pri diagnostike, resp. sledovaní progresu či terapie, je veľmi potrebná. Ako animálny model pre AD bol použitý transgénny potkan SHR-72, u ktorého je možné analyzovať zmeny v metabolických profiloch telesných tekutín, súvisiace s patologickými zmenami Tau proteínu v porovnaní s kontrolným potkanom. Uvedená analýza bola prevedená na prístroji QTRAP 5500 od firmy SCIEX.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o., Galvaniho 17/B, 821 04 Bratislava,
tel.: 02/5443 0730, fax: 02/5443 0724, e-mail: slovakia@berlin-chemie.com
Dátum výroby materiálu: apríl 2023. SK_EDU-05-2023_V01_press

07

ELISA in TDM and in the analysis of biomarkers

Jozef Hanes, Petra Majerová

Neuroimunologický ústav, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava

Ing. Jozef Hanes, DrSc., Neuroimunologický ústav, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava Bratislava, jozef.hanes@savba.sk

Celosvetový počet ľudí s demenciou sa odhaduje na 55,2 milióna a do roku 2050 by sa mal počet pacientov strojnásobiť. V súčasnosti existuje terapia iba na niektoré neurodegeneratívne ochorenia, ako je napríklad roztrúsená skleróza. Avšak vo vývoji je niekoľko liečiv, ktoré by v blízkej budúcnosti mohli byť úspešné na terapiu napr. Alzheimerovej choroby, najčastejšej forme demencie, ako aj iných demencií. Okrem vývoja liečiv sa venujú vedecké tímy po celom svete aj identifikácií biomarkerov, ktoré by mohli spoľahlivo monitorovať terapiu týchto ochorení. Na tento účel sa používajú rôzne biomarkery, ako sú a) klinické príznaky, b) neurofyziológia, c) biomarkery v cerebrospinálnej tekutine (CSF), krvi, alebo určitých tkanivách, a d) neurozobrazovacie metódy. Cieľom tejto prezentácie je priblížiť poslucháčom biomarkery a imunochemické metódy na ich stanovenie v CSF a krvi, ktoré sa používajú na diagnostiku a monitorovanie terapie neurodegeneratívnych ochorení.

Práca vznikla s podporou grantu VEGA 2/0123/21, APVV-21-0254 a VEGA 2/0129/21.

08

Alternative methods in TDM

Juraj Piešťanský1,2, Ivana Čižmárová2,3, Michaela Matušková2,3, Andrea Horniaková2,3, Ondrej Štefánik2,3, Petra Chaľová2,3,4, Jana Havlíková2,3

1Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
2Toxikologické a antidopingové centrum, Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
3Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
4Biomedicínske centrum SAV, Virologický ústav, Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

doc. PharmDr. Juraj Piešťanský, PhD., Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, piestansky@fpharm.uniba.sk

Terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM) predstavuje efektívny nástroj optimalizácie liečby pacientov v nemocničnom prostredí. V zahraničí sa pomaly stáva rutinným nástrojom, ktorý je implementovaný do klinického prostredia v prípade širokého spektra používaných liečiv. Konvenčnou analytickou technikou využívanou pre potreby TDM je vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) v spojení s rozličnými typmi detekcie – predovšetkým na báze UV-VIS spektrofotometrie a hmotnostnej spektrometrie. Daný prístup reprezentuje tzv. zlatý štandard v prostredí klinických analýz biologických vzoriek. Je tomu tak predovšetkým z dôvodu robustnosti a citlivosti HPLC prístupov. Modernými trendami v oblasti separačných analytických techník je kladenie dôrazu na rýchlosť analýzy spojenú s vysokou priepustnosťou vzoriek (t.j. schopnosť analýzy čo možno najväčšieho počtu klinických vzoriek za určitú dobu s vysokou mierou robustnosti, presnosti a správnosti), schopnosť detegovať široké spektrum liečiv na požadovaných koncentračných hladinách a nízke nároky na množstvo biologickej vzorky potrebnej k samotnej analýze. Rovnako tak je mimoriadne žiadúca jednoduchosť a minimalizácia predúpravných procesov biologickej vzorky, čím sa jednoznačne zníži miera nepresností vnášaná do finálneho analytického výsledku. V súčasnosti začínajú do popredia vystupovať analytické prístupy založená na technikách kapilárnej elektroforézy (CE), perspektívne sa javia i biosenzory. CE je pomerne jednoduchou, cenovo nenáročnou technikou charakterizovanou vysokou separačnou účinnosťou. Svoje benefity preukázala predovšetkým v prostredí kontroly kvality nielen syntetických, ale i biologických liečiv, zaujímavé je taktiež jej použitie pri identifikácii a kvantifikácii biomarkerov, resp. potenciálnych biomarkerov v rozličných biologických tekutinách. Biosenzory vyžívajúce elektrochemické procesy sú taktiež spriahnuté so širokým spektrom benefitov, pričom dominantou je ich rýchlosť a špecifickosť. Implementácia takýchto techník do prostredia TDM je z klinického hľadiska žiadúca, avšak ich plnohodnotné začlenenie do daného prostredia si bude vyžadovať ešte vyriešenie niektorých kľúčových aspektov spojených predovšetkým s robustnosťou alebo citlivosťou.

Práca vznikla s podporou grantu VEGA 1/0514/22 a APVV-18-0340.

09

Capillary Electrophoresis as a Tool for Therapeutic Monitoring of Colistin

Ivana Čižmárová1,2, Vojtech Parrak3, Ladislav Sopko4, Kristína Nemergutová4, Andrej Kováč3, Peter Mikuš1,2, Juraj Piešťanský2,5

1Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 83232 Bratislava
2Toxikologické a antidopingové centrum, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 83232 Bratislava
3Neuroimunologický ústav, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 84510 Bratislava
4Klinika hematológie a transfuziológie, Nemocnica svätého Cyrila a Metoda, Antolská 11, 85107 Bratislava
5Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 83232 Bratislava

PharmDr. Ivana Čižmárová, Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojárov 10, 83232 Bratislava, ivana.cizmarova@fpharm.uniba.sk

Kolistín je peptidové antibiotikum, ktoré bolo objavené v roku 1947, ale kvôli vysokému riziku neuro- a nefrotoxicity bolo jeho použitie zakázané v 70-tych rokoch minulého storočia. Nárast multirezistentných bakteriálnych kmeňov v posledných desaťročiach znamenal „znovuzrodenie“ kolistínu, ktorý sa momentálne používa ako antibiotikum poslednej voľby u kriticky chorých pacientov na liečbu infekcií spôsobených gram-negatívnymi baktériami. Farmakokinetika kolistínu nie je dostatočne objasnená a predikcia plazmatických hladín u individuálnych pacientov je kvôli jej variabilite a úzkemu terapeutickému oknu liečiva náročná. Práve preto je terapeutické monitorovanie kolistínu žiadúce a vysoko odporúčané. Zámerom tohto príspevku je prezentovať prvú metódu na báze kapilárnej zónovej elektroforézy v spojení s hmotnostnou spektrometriou (CE-MS) na stanovenie plazmatických hladín kolistínu. Táto metóda spája vysokú separačnú účinnosť CE a vysokú citlivosť a selektivitu MS. Toto spojenie vytvára ekologickejšiu a ekonomickejšiu alternatívu k rutinne využívaným LC-MS metódam v klinických laboratóriách. Metóda sa vyznačuje nízkym limitom detekcie (ng.mL-1), nízkou spotrebou vzorky (30 µL) a nenáročnou predúpravou vzorky – precipitáciou proteínov acetonitrilom. Vyvinutá metóda bola validovaná a úspešne použitá na retrospektívne stanovenie plazmatickej hladiny kolistínu v 14 plazmatických vzorkách pacienta hospitalizovaného na JIS Nemocnice svätého Cyrila a Metoda v Bratislave. Priemerná nameraná plazmatická koncentrácia kolistínu sa počas podávania liečiva pohybovala na úrovni 1,69 µg.mL-1. Získané výsledky preukázali potenciál metódy byť v budúcnosti súčasťou rutinného TDM u kriticky chorých pacientov.

LAMBDA LIFE

LIFE SCIENCE | DIAGNOSTIC | LABORATORY EQUIPMENT | CHEMISTRY

Lambda Life a.s.
Levočská 3
851 01
Bratislava Slovak
Republic
www.lambda.sk

RELIABLE PARTNER OF YOUR LABORATORIES FOR MORE THAN 30 YEARS

LAMBDA LIFE

Lambda Life

Lambda Life a.s. has **30 years of experience** in supplying **laboratory and medical equipment, IVD diagnos cs, chemicals and reagents** to research, diagnos c, clinical, analy cal and industrial laboratories.

Professional approach and experience are the basis for gaining the trust of world top brands such as **PROMEGA, MERCK, Siemens Healthineers, Elisabeth Pharmacon** etc in the field of reagents and IVD diagnos cs, **bioMerieux** in the field of medical equipment services, **WATERS** in chromatography and mass spectrometry and **ZEISS** in microscopy.

10

Preclinical monitoring of kynurenic acid analogues in the therapy of neuroinflammation in tauopathies.

Petra Majerová1, Timotej Jankech2, Dominika Olešová1, Andrej Kováč1

1 Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava, Slovenská republika
2 Katedra analytickej chémie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Korešpondenčný autor: PharmDr. Andrej Kovac, Ph.D., Neuroimunologický ústav SAV, Dúbravska cesta 9, 84510, Bratislava, andrej.kovac@savba.sk, +421254788100

Tryptofán-kynurenínová signálna dráha (KD) zohráva dôležitú úlohu pri správnej funkcii organizmu. Koncovým produktom tejto dráhy je významný koenzým NAD+. Tvorbe koenzýmu predchádza niekoľko reakcií, pri ktorých vznikajú metabolity disponujúce rôznym i fyzikálno-chemickými vlastnosťami. Narušenie pomeru kynurenínov v organizme má za následok vznik rôznych neurodegeneratívnych ochorení. Jedným druhom týchto ochorení sú tauopatie, medzi ktoré patrí napríklad Alzheimerova choroba. Pri Alzheimerovej chorobe dochádza ku zmenám koncentrácií koncových metabolitov KD - kyseliny chinolínovej a kyseliny kynurénovej. V našej práci sme vytvorili LC/MS metódu na stanovenie jednotlivých metabolitov KD a potenciálneho liečiva KYNA-1 v plazme a mozgovom tkanive. Pomocou tejto metódy sme kvantitatívne analyzovali zmenu koncentrácií metabolitov KD po chronickom intraperitoneálnom podávaní KYNA-1 modelu pre tauopatie (SHR-24) a popísali sme jeho farmakokinetiku v plazme a mozgovom tkanive v kontrolných zvieratách.

Poďakovanie: APVV-18-0302, APVV-21-0321

11

Terapeutické monitorovanie hladín liečiv v klinickej praxi v krajinách strednej a východnej Európy
Therapeutic Drug Monitoring in clinical practice in Central and Eastern Europe countries

Anna Oleárová1, Michal Bilík2

1 Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Oddelenie klinickej farmakológie, Bratislava
2 Evanjelické lýceum, Bratislava

Korešpondujúci autor: PharmDr. Anna Oleárová, PhD., MPH, MBA, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Oddelenie klinickej farmakológie, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava; e-mail: olearova@ru.unb.sk

Terapeutické monitorovanie hladín liečiv (TDM) je v súčasnosti jednou z kľúčových oblastí dohľadu nad bezpečným, klinicky aj ekonomicky efektívnym a individualizovaným používaním liekov. Samotné stanovenie hladiny liečiva v organizme však nie je v klinickej praxi plnohodnotné bez príslušnej interpretácie špecialistom na farmakokinetiku, zvyčajne klinickým farmaceutom alebo klinickým farmakológom. TDM v súčasnosti zahŕňa stanovenie hladiny liečiva a individualizáciu farmakoterapie vo vzťahu k funkcii eliminačných orgánov; a využíva sa aj na monitorovanie adherencie pacienta k farmakoterapii, účinnosti liekov, a na sledovanie liekových interakcií. Spektrum stanovovaných liečiv je široké, najmä vďaka rozvoju precíznych analytických metód, a tiež kvôli potrebám klinickej praxe. V celom procese TDM je nevyhnutná úzka medziodborová spolupráca medzi klinickými a analyticko-laboratórnymi špecialistami.
Využívanie služieb TDM v Európe je široko rozšírené a zaužívané, nie je však komplexne zdokumentované. V príspevku prezentujeme výsledky pilotného anonymného on-line dotazníkového prieskumu zameraného na využívanie TDM v krajinách strednej a východnej Európy (CEE). Výsledky prieskumu dopĺňame prehľadom vybraných publikácií, ktoré prezentujú výsledky využívania TDM v krajinách CEE.
Do 13-otázkového prieskumu sa zapojilo 23 respondentov z 8 krajín (Slovensko 10, Česká republika 3, Poľsko 3, Maďarsko 3, Bulharsko 1, Srbsko 1, Slovinsko 1 a Rumunsko 1). Všetci respondenti potvrdili, že na ich pracoviskách sa TDM využíva. Na pracoviskách 11 respondentov majú vypracované postupy pre správne využívanie TDM, 7 respondentov uviedlo, že žiadne postupy na pracovisku nemajú a 5 respondenti nevedeli, či takéto postupy majú. Na pracoviskách je za indikovanie TDM vyšetrenia zodpovedný ošetrujúci lekár (n=21), klinický farmakológ (n=10) alebo klinický farmaceut (n=8). Za interpretáciu výsledkov TDM je zodpovedný priamo ošetrujúci lekár (n=16), klinický farmaceut (n=13), klinický farmakológ (n=13), ev. mikrobiológ (n=2). TDM sa na pracoviskách respondentov využíva pri stanovovaní širokej škály liečiv: antibiotík (n=23, z toho betalaktámových n=7), antiepileptík (n=23), imunosupresív (n=23), teofylínu (n=17), digoxínu (n=21), lítia (n=15), opioidov (n=9), biologických liečiv (n=7).
Výsledky pilotného prieskumu, ako aj literárne zdroje naznačujú, že TDM je v krajinách CEE v klinickej praxi etablované, avšak na generalizáciu získaných výsledkov je potrebný ďalší komplexnejší výskum.

12

First experience with the application of TDM in treatment with beta-lactam antibiotics

Zuzana Javorová Rihová1,2, Lucia Krčmárová1, Martina Havriško1,3

1Oddelenie klinickej farmakológie, Fakultná nemocnica Trnava, Trnava
2Ústav farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava
3Katedra laboratórnych vyšetrovacích metód v zdravotníctve, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave, Trnava

MUDr. PharmDr. Zuzana Javorová Rihová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, Fakultná nemocnica Trnava, A. Žarnova 11, 917 02 Trnava, zuzana.javorova@fntt.sk

Betalaktámové antibiotiká (ATB) sú jednou z najčastejšie indikovanou skupinou antibiotík v nemocničnom prostredí. Mnohé odborné štúdie a klinická prax preukazujú, že štandardné dávkovanie týchto antibiotík v súlade so súhrnnou charakteristikou lieku nemusí u niektorých pacientov viesť k dosiahnutiu optimálnej terapeutickej koncentrácie liečiva v sére a cieľovom tkanive. Rizikovou skupinou sú predovšetkým kriticky chorí pacienti a pacienti s infekciou spôsobenou rezistentnými nozokomiálnymi kmeňmi baktérií. Sérová koncentrácia antibiotík u takýchto pacientov môže v dôsledku zmenených a komplikovane odhadnuteľných farmakokinetických a farmakodynamických parametrov liečiv inter- a intraindividuálne výrazne kolísať. Pacienti sú tak vystavení buď riziku poddávkovania antibiotikom so zlyhaním terapie alebo riziku prejavov nežiaducich účinkov v prípade predávkovania. Neefektívna antibiotická liečba zároveň zásadným spôsobom prispieva k vzniku a šíreniu antibiotickej rezistencie. Stanovenie sérovej koncentrácie pomocou metódy HPLC/MS a následná modelácia a optimalizácia dávkovacieho režimu u kriticky chorých pacientov prispieva k racionalizácii terapii betalaktámovými antibiotikmi. Aplikácia TDM pri liečbe nie len betalaktámovými antibiotikami predstavuje moderný a efektívny nástroj personalizovanej medicíny, taktiež prispieva k efektívnemu využívaniu obmedzených zdrojov financií. V prezentácií uvádzame príklady aplikácie TDM betalaktámových antibiotík z praxe.

Kľúčové slová: TDM, betalaktámové antibiotiká, HPLC, MS

VAŠA
LEKÁREŇ

Na Vašu Lekáreň sa môžete spoľahnúť

- podporujeme majiteľov
- oslovujeme pacientov
- vzdelávame zamestnancov
- modernizujeme lekárne
- spájame online a offline
- TOTO je Vaša značka

info@vasalek.sk

13

Klinické aplikace využití hmotnostní spektrometrie v analýze léků

David Friedecký

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Česko

prof. RNDr. David Friedecký, Ph.D., Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 428/7, 77900 Olomouc, Česko, david.friedecky@fnol.cz

V první části příspěvku budou prezentovány alternativní možnosti využití hmotnostní spektrometrie pro vysokoprůstupové monitorování hladin léků. Jedním z nich je průtoková injekční analýza v kombinaci s vysokou selektivitou a citlivostí moderních trojitých kvadrupolů, druhá pak automatizovaná online SPE. Oba přístupy zkracují dobu samotné MS analýzy pod 20s. Lineární iontová past jakožto součást trojitých kvadrupólů poskytuje zajímavý MRM3 mód, který ve vybraných situacích významně posouvá citlivost. Tohoto přístupu bylo využito pro stanovení Dasatinibu. Druhá část příspěvku bude zaměřena na studium metabolizace imatinibu a za použití jak predikčních přístupů, tak tzv. farmakometabolomiky pro hledání nových metabolizací. Za tímto účelem byl studován tyrosinkinasový inhibitor pro léčbu chronické myeloidní leukémie – Imatinib, kde bylo nalezeno více než 100 metabolitů samotného léku.

14

Naše zkušenosti s TDM biologické léčby

Tomáš Gucký, Kristýna Vlková

RNDr. Tomáš Gucký, PhD. Laboratoř farmakologie a toxikologie, Laboratoře AGEL a.s., Revoluční 2214/35, 741 01 Nový Jičín

Terapeutické monitorování biologické léčby se stává klíčovým prvkem racionálně vedené terapie těmito léčivy. Shrnujeme aktuální stav mezinárodních doporučení, analytických přístupů stanovení biologik a protilátek proti nim ve vztahu k našim desetiletým zkušenostem s TDM vybraných biologik, infliximabu a adalimumabu, využívaných v terapii autoimunitních zánětlivých onemocnění. Prezentované kazuistiky pak demonstrují výhody proaktivního přístupu k TDM biologik.

15

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and its interpretation in patients undergoing renal replacement therapy

Michal Kolorz

Univerzitná nemocnica Martin, Martin

PharmDr. Michal Kolorz, Ph.D., Kollárova 2, 03601 Martin, michal.kolorz@unm.sk

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je nepostradatelným nástrojem pro individualizaci terapie léčivy s vysokou mírou interindividuální variability farmakokinetických parametrů. V praxi jsou posuzovány koncentrace léčiva s nejvyšší interpretační hodnotou tedy ve fázi farmakokinetické křivky, kdy je očekávána korelace mezi koncentrací léčiva a terapeutickým cílem. Pro validní interpretaci výsledků TDM je tak nezbytné provádět odběr vzorku v definovaných schématech vzhledem k dávkovacímu intervalu.

U pacientů, jejichž klinický stav vyžaduje použití dialyzační eliminační metody, můžeme očekávat značné odchylky v mnoha farmakokinetických parametrech. Tento fakt je nutné zohlednit nejen při volbě dávky a intervalu podání léčiva, ale také při načasování odběru vzorku pro TDM. Pro správnou interpretaci je taktéž nezbytné vzít v úvahu rozdíly ve farmakokinetice léčiv v intra a interdialyzačním období. Konkrétní modality dialyzačních metod se liší v potenciálu eliminace léčiv. Kvantitativně je clearance léčiva v průběhu eliminační metody ovlivněna jeho farmakokinetickými parametry i vlastnostmi eliminační metody.

Cílem tohoto sdělení je na několika příkladech přiblížit základní principy eliminace léčiv v průběhu hemodialyzačních metod a jejich dopad na interpretační potenciál TDM u této skupiny pacientů.

Supelco®
Analytical Products

MERCK

LC-MS workflow solutions

A comprehensive portfolio for consistent results

Sample Collection

- Full Labware Portfolio
- Pipettes, Pipettors and Tips
- Multiwell Plates
- Microcentrifuge Tubes
- Vials

Sample Preparation

- SPE Cartridges and 96-well Plates
- SPME (BioSPME) 96-well Tips and Needle
- Probes QuEChERS dSPE
- 96-tip (dispersive) dSPE
- SLE Cartridges
- Online SPE Cartridges
- Millex® Filters
- Samplicity® Filtration System

Standardization and Calibration

- Certified Reference
- Materials Standards Search
- Analytical Standards

Chromatographic Analysis

- U/HPLC-MS Columns
- U/HPLC-MS Solvents
- LC-MS Reagents
- TLC-MS
- Milli-Q® Benchtop Lab Water systems

www.SigmaAldrich.com

Merck Life Science spol. s r.o.
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Merck Life Science spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

16

Vancomycin plasma levels prediction as part of TDM

Lenka Lašová

Nemocničná lekáreň Fakultná nemocnica s poliklinikou Žilina, Slovenská republika

Mgr. Lenka Lašová, Nemocničná lekáreň Fakultná nemocnica s poliklinikou, ul. Vojtecha Spanyola 43, 01207 Žilina, Slovenská republika, email: lasova@fnspza.sk

Na optimalizáciu dávkovania vankomycínu sa odporúča terapeutické monitorovanie hladín (TDM). Odber vzorky a stanovenie koncentrácie sú základnými krokmi v tomto procese. Následne je potrebné stanovené koncentrácie správne interpretovať v kontexte všetkých klinických dát. V praxi sa stanovuje prevažne reziduálna plazmatická koncentrácia (cmin). Stanovenie vrcholových koncentrácií (cmax) sa odporúča pri modelovaní farmakokinetiky (predikcii hladín) pomocou farmakokinetického softvéru. Za vhodnejší ukazovateľ účinnosti vankomycínu je predovšetkým u kriticky chorých pacientov považovaný pomer plochy pod krivkou počas 24 hodín k minimálnej inhibičnej koncentrácii patogénu (AUC0–24/MIC). Softvér umožňuje návrh optimálneho dávkovania a odhad AUC0–24 na základe jednej (cmin) alebo dvoch (cmin, cmax) stanovených koncentrácií. Správnosť predikcie môže byť následne potvrdená stanovením koncentrácie. Cieľom prednášky je prezentovať príklady klinicko-farmaceutických konzultácií pri terapii vankomycínom s využitím stanovených koncentrácií a farmakokinetického modelovania.

Kľúčové slová: TDM, vankomycín, dávkovanie, farmakokinetika

17

Metformin intoxication - a hidden threat for diabetics?

Vítězslav Maier

Ústav soudního lékařství a medicínského práva, Fakultní nemocnice Olomouc
a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci,
Hněvotínská 3, Olomouc 779 00, Česká republika

doc. RNDr. Vítězslav Maier, Ph.D., Ústav soudního lékařství a medicínského práva, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc
e-mail: vitezslav.maier@fnol.cz

Metformin je lékem první volby používaným u diabetu 2. typu více než půl století. Metforminem indukovaná laktátová acidóza je nejzávažnějším nežádoucím účinkem metforminu. Metformin vykazuje úzký terapeutický index a jeho farmakokinetický profil může být modifikován komorbiditami (velmi často jde o sníženou funkci ledvin), což může vést ke kumulaci metforminu v organismu, rozvoji laktátové acidózy a následně k intoxikaci i s fatálními následky. Pro rychlé odhalení příčiny vzniku laktátové acidózy především u diabetiků je relevantním a účinným nástrojem stanovení koncentrace metforminu v rámci diferenciální diagnostiky a následně další monitorování koncentrace metforminu v průběhu léčby. Ačkoli není monitorování koncentrace metforminu rutinní záležitostí, zkušenosti našeho pracoviště ukazují, že zejména v případech, kdy je potřebné odhalit příčinu laktátové acidózy a následně kontrolovat jeho rychlou eliminaci z organismu, je možnost rychlého stanovení koncentrace metforminu výhodná. V rámci přednášky budou prezentovány případy z toxikologické praxe, kdy byla příčinou laktátové acidózy u pacientů zvýšená koncentrace metforminu v krvi v důsledku jeho hromadění v organismu.

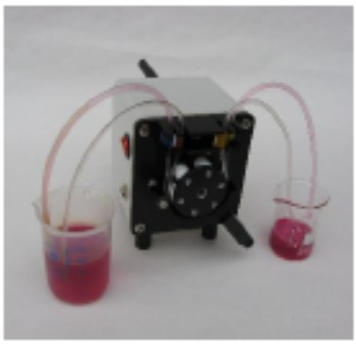
VILLALABECO

Výrobca a dodávateľ laboratórnej techniky ponúka elektroforetické a izotachoforetické analyzátory pre analýzu iónogénnych látok :

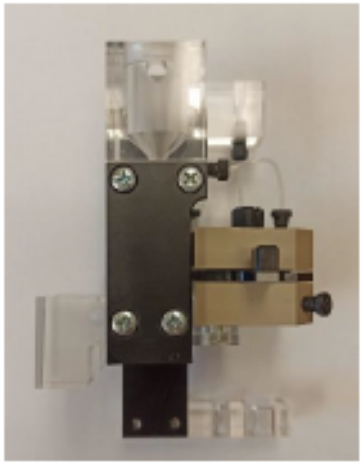
- vo vodách
- v potravinách
- v priemyselných vzorkách, ...

ďalej ponúka za veľmi výhodné ceny :

- VN zdroje pre elektroforézu
- laboratórne váhy
- plastové laboratórne nádoby
- peristaltické čerpadlá
- termostatované skrine
- laboratórne chladničky a mrazničky
- laboratórne inkubátory
- laboratórne sušiarne
- laboratórne homogenizátory
- mikrovlné mineralizátory
- ultrazvukové čističky



Výroba protoypov a náhradných dielov pre rôzne typy chemických prístrojov



VILLA LABECO, s.r.o.
Chapčiakova 1, 052 01 Spišská Nová Ves, SLOVAKIA
tel.: +421 905 259 848 **mail:** info@villalabeco.sk **www.villalabeco.sk**

TDM CONFERENCE 2023

ĎAKUJEME