

## INFORMAČNÝ LIST PREDMETU ŠTÁTNEJ SKÚŠKY

|  |  |
|--|--|
| <b>Vysoká škola:</b> Univerzita Komenského v Bratislave  |  |
| <b>Fakulta:</b> Farmaceutická fakulta  |  |
| <b>Kód predmetu:</b><br>FaF/509-PhD/21   | <b>Názov predmetu:</b><br>Analytické monitorovanie hladín liečiv v praxi |
| <b>Počet kreditov:</b> 0   |  |
| <b>Stupeň štúdia:</b> III.   |  |
| <b>Podmienky na absolvovanie predmetu:</b><br>Úspešné absolvovanie skúšky.   |  |
| <b>Výsledky vzdelávania:</b><br>Spoločná identifikácia a kvantifikácia liečiv v biologických systémoch sú nevyhnutnými krokmi k pochopeniu mechanizmov ich pôsobenia v živom organizme. Koncentračné hladiny liečiv sú významným ukazovateľom terapeutického procesu na molekulárnej úrovni, využiteľným v optimalizácii manažmentu liečby jednotlivých pacientov.<br>Terapeutické monitorovanie liečiv – Therapeutic drug monitoring (TDM), sa odporúča a vykonáva v prípade (i) liečiv s úzkou terapeutickou šírkou, (ii) liečiv s dobre definovaným vzťahom medzi koncentráciou liečiva a efektom (terapeutickým, príp. toxickým), (iii) liečiv s veľkými inter-alebo intra-individuálnymi rozdielmi v distribúcii liečiva alebo v jeho klírense. Integrálnymi súčasťami TDM sú (I) odber a spracovanie biologického materiálu, (II) vývoj, validácia a aplikácia analytických metód, a (III) spracovanie a interpretácia výsledkov analýzy. Interpretácia výsledkov TDM vyžaduje náležité znalosti z oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky monitorovaných liečiv a ich prepojenia s klinickými dátami pacienta. Pre úspešnú realizáciu TDM v klinickej praxi je teda nevyhnutné prepojenie teoretických poznatkov a praktických aspektov metód klinickej analýzy a klinickej farmakológie. V širšom kontexte sa monitorovanie hladín biologicky aktívnych látok realizuje tiež v oblasti diagnostiky ochorení, toxikológie, dopingovej kontroly, forenznej analýzy a ďalších praktických oblastiach. Absolvent predmetu nadobudne znalosti týkajúce sa vývoja a aplikácie analytických metód a postupov využiteľných pri riešení úloh vyššie uvedených oblastí farmaceutickej praxe.<br>Doktorand si rozšíri a prehĺbi vedomosti o najnovších poznatkoch z oblasti analytického monitorovania hladín liečiv v praxi v spojitosti s relevantnou analytickou metodológiou a klinickými aspektami analyzovaných látok. Bude vedieť nadobudnuté vedomosti uplatniť v praxi na rôznych úrovniach činnosti v súvislosti s optimalizáciou terapeutických postupov, včasným diagnostikovaním ochorení, hodnotením compliance pacientov, hodnotením intoxikácie či prítomnosti/hladín zakázaných, omamných a psychotropných látok v biologickom systéme v spolupráci s lekármi, klinickými, diagnostickými, toxikologickými, antidopingovými alebo foreznými laboratóriami. |  |
| <b>Stručná osnova predmetu:</b><br>Základné pojmy, princípy, metodické a klinické aspekty, validačné a aplikačné oblasti magisterskej osnovy predmetu sú kontinuálne dopĺňané o aktuálne poznatky a riešenia problémov analytického monitorovania hladín liečiv v praxi.<br>Úvod do problematiky<br># Objasnenie pojmu “terapeutické monitorovanie liečiv”<br># Význam TDM v klinickej praxi (súčasný stav problematiky)<br># Analytické aspekty v TDM<br># Farmakologické aspekty v TDM   |  |

- # Monitorovanie hladín biologicky aktívnych látok pre toxikologickú, dopingovú a forenznú analýzu
- . Skupiny terapeuticky monitorovaných liečiv
  - # Liečivá s úzkou terapeutickou šírkou
  - # Liečivá s dobre definovaným vzťahom medzi koncentráciou liečiva a efektom (terapeutickým, príp. toxickým)
  - # Liečivá s veľkými inter- alebo intra-individuálnymi rozdielmi v distribúcii liečiva alebo v jeho klírense
  - # Rozdelenie skupín liečiv (podľa účinku)
  - # Antibiotiká s nefrotoxickými a ototoxickými účinkami (aminoglykozidy amikacin, gentamicin, netilmicín, tobramycin, polypeptidové antibiotikum vankomycín)
  - # Kardiovaskulárne liečivá (kardioglykozidy: digoxin, antidysrytmiká: chinidín)
  - # Antiepileptiká (karbamazepín, etosuximid, fenobarbital, fenytoín, primidón, kyselina valproová)
  - # Tricyklické antidepresíva (amitriptylín, imipramín, klomipramín)
  - # Antiastmatiká (teofylín)
  - # Imunosupresíva (cyklosporín A, tacrolim, azatioprin, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín)
  - # Cytostatiká (metotrexát)
- . Skupiny ďalších monitorovaných látok
  - # Diagnostické biomarkery - endogénne látky
  - # Nízkomolekulové organické látky (aminokyseliny, karboxylové kyseliny, biogénne amíny, lipidy, atď.)
  - # Anorganické ióny (katióny kovov, anióny)
  - # Biomolekuly (proteíny, napr. enzýmy, protilátky, atď.)
  - # Toxické a zakázané látky (doping, drogy, otravy) a liečivá aplikované bez súhlasu lekára (samoliečba) – exogénne látky
  - # Komerčné liečivá (klenbuterol, ivermektín, atď.)
  - # Experimentálne liečivá (SARMS, atď.)
  - # Nelegálne syntetické preparáty (heroín, atď.)
  - # Prírodné toxíny (amanitin, botulotoxin, atď.)
- . Odber a spracovanie biologického materiálu
  - # Odber vzorky (spôsob, časové intervaly), ustálený stav (steady state), počet odberov, reziduálna a vrcholová koncentrácia vs. toxicita a terapeutický účinok
  - # Spracovanie vzorky (typ vzorky, úprava vzorky pred analýzou, techniky/spôsoby úpravy vzorky – precipitácia proteínov, extrakcia, derivatizácia, štiepenie proteínov, atď.)
  - # Skladovanie vzorky
- . Metódy analýzy biologického materiálu
  - # Vývoj (optimalizácia), validácia a aplikácia analytických metód, výhody a limitácie analytických metód
  - # Spektrálne metódy
  - # Elektrochemické metódy
  - # Separáčne metódy (chromatografické, elektromigračné)
  - # Spojené separáčne a spektrálne alebo elektrochemické metódy
  - # Separáčne metódy s on-line úpravou vzorky
  - # Imunochemické metódy: rádioimunoanalýza (RIA), metódy imunoenzýmové (EIA, EMIT, ELISA, FPIA, MEIA, CMIA)
- . Interpretácia analytických výsledkov
  - # TDM: Interpretácia sérových koncentrácií liečiv v kontexte všetkých klinických dát (súvisiace oblasti: farmakokinetika a farmakodynamika liečiv)

- # Diagnostika ochorení: korelácie hladín jednotlivých biomarkerov alebo profilov biomarkerov v porovnávacích skupinách (monitoring zmien v súboroch zdraví vs chorí)
- # Toxikologická, antidopingová, forenzná analýza: monitorovanie hladín sledovaných látok, limitné koncentrácie
- . Štatistické hodnotenie analytického výsledku.
- # Validačné parametre podľa použitého validačného protokolu
- # Validačné protokoly: FDA, EMA, ICH
- # Testovanie hypotéz (Studentov t-test, ANOVA)
- # Využitie dát terapeutického monitorovania hladín liečiv:
- # Cieľ: zabezpečiť maximálnu účinnosť liekov, obmedziť riziko toxicity liekov, udržanie koncentrácie liečiv v tzv. "terapeutickom rozsahu"
- # Sledovanie liečby chronicky a kriticky chorých pacientov so zmeneným klírensom liečiv s úzkou terapeutickou šírkou, pacientov s odlišnou farmakokinetikou liečiv (starší, deti)
- # Úprava dávkových režimov
- # Optimalizácia terapie s využitím farmakokinetických programov (populačno-kinetických dát)
- # Určenie compliance pacientov k liečbe
- # Určenie rizík toxicity liečiv (zníženie výskytu toxických reakcií liekov)
- # Zníženie nákladov na liečbu
- # Zníženie potrieb urgentných zákrokov a hospitalizácií
- # Skrátenie dĺžky hospitalizácie
- # Aplikačné oblasti – riešené príklady:
- # TDM tiopurínov v optimalizácii terapie pacientov s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva
- # Monitorovanie hladín karboxylátov v súvislosti s diagnostikou a terapiou onkologických pacientov
- # Monitorovanie hladín zakázaných látok (klenbuterol, SARMS) v súvislosti s dopingovou kontrolou

### **Obsahová náplň štátnicového predmetu:**

#### **Odporúčaná literatúra:**

- Mikuš, P., Piešťanský, J., Dokupilová, S.: Kvapalinová chromatografia, hmotnostná spektrometria a ich kombinácie vo farmaceutickej a biomedicínskej analýze, VEDA, Bratislava, 2018. 365s.
- Mikuš, P., Piešťanský, J.: Kapilárna elektroforéza, hmotnostná spektrometria a ich kombinácie vo farmaceutickej a biomedicínskej analýze, VEDA, 2014. 310 s.
- Mikuš, P., Maráková, K.: HYPHENATED ELECTROPHORETIC TECHNIQUES IN ADVANCED ANALYSIS, Bratislava, KARTPRINT, 2012. 217 s.
- Tekeľ, J., Mikuš, P.: Vybrané kapitoly z analytickej chémie. Analýza látok v biologických systémoch. Bratislava : UK, 2004, 192 s.
- Mikuš, P., Hanko, M., Piešťanský, J., Maráková, K., Dokupilová, S., Mikulová, M.: Analytical chemistry: Instrumental analysis. Bratislava : VEDA, pripravuje sa.
- Havránek, E. a kol.: Laboratórne cvičenia z analytickej chémie III. Fyzikálno-chemické metódy. Bratislava : UK, 2007. 91 s.
- Světlík, J.: Molekulová spektroskopie a optické metody. Bratislava : UK, 2006. 81 s.
- Labuda, J. a kol, Analytická chémie, Bratislava, STU v Bratislave, 2019, 682 s.
- Magulová, L.: Metodický list racionálnej farmakoterapie 15./16., Terapeutické monitorovanie hladín liečiv, Ročník 5, Číslo 1-2, 2001. (plus citovaná literatúra)
- Vedecké publikácie registrované v databáze Web of Science: kľúčové slová: Mikus (author), Comenius (Address), amino acids, biogenic amines, thiopurines (Topic)

**Jazyk, ktorého znalosť je potrebná na absolvovanie predmetu:**

slovenský, anglický

**Poznámky:**

Vyučujúci: prof. RNDr. Peter Mikuš, PhD., PharmDr. Juraj Piešťanský, PhD.

**Dátum poslednej zmeny:** 05.04.2022

**Schválil:**