

Praktické lékárenství

2019

A

www.solen.cz | Prakt. lékáren. 2019; 15(Suppl A) | ISBN 978-80-7471-265-4 | 2019

ABSTRAKTA

XIII. KONGRES PRAKTICKÉHO LÉKÁRENSTVÍ

12.–13. dubna 2019

Clarion Congress Hotel Olomouc

Pořadatel: Solen, s. r. o., a časopis Praktické lékárenství
Záštita: Česká farmaceutická společnost ČLS JEP, z. s. –
Sekce lékárenství



XIII.
kongres
Praktického
lékárenství

12.–13. 4. 2019
OLOMOUC

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

PROGRAM / pátek 12. dubna

9.00–9.05 ZAHÁJENÍ KONGRESU

9.05–10.00 MEDICAMENTA NOVA

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

- Injekční methotrexát pro léčbu IBD – Falt P.
- Využití inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi v klinické onkologii – Melichar B.

10.00–10.20 DOBRÁ RADA PRO LÉKÁRNÍKY I

- Omega3 nenasycené mastné kyseliny a jejich role v duševním onemocnění

10.20–10.50 PŘESTÁVKA

10.50–11.50 AKTUALITY Z PRÁVA PRO LÉKÁRNÍKY – Mgr. JUDr. Jaroslav Maršík

11.50–12.10 DOBRÁ RADA PRO LÉKÁRNÍKY II

- Některé mýty o statinech, které zhoršují adherenci pacientů k terapii – Soška V.

12.10–13.10 POLEDNÍ PŘESTÁVKA

13.10–14.40 FARMAKOTERAPIE V ALERGOLOGII

doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

- Nosní a inhalační kortikosteroidy – pozice v terapii a potenciální rizika – Nevrlka J.
- Antihistaminika v léčbě alergických onemocnění – Kalabusová B.
- Léky doporučené při akutních alergických reakcích – Macháček P.
- Alergenová imunoterapie – dnes – Čáp P.

14.40–15.25 VARIA

- Mikrobiom a vybraná onemocnění – Ryšávková P.
- SAPOTHECA – alternativa při řešení kožních problémů z tradičních receptur lékárníka – Krchňák Š.

15.25–15.50 PŘESTÁVKA

15.50–17.30 INTERAKCE LÉČIV

PharmDr. Josef Suchopár

- Interakce léků s nápoji a kořením – Suchopár J.
- Vybrané kazuistiky lékových interakcí perorálních antikoagulancií – Prokeš M.
- Novinky v oblasti lékových interakcí – Suchopár J.
- Aktuality: interakce gliflozinů – Prokeš M.

17.30–18.00 FARMACIE VE SVĚTĚ

- Lékárník v nemocniční lékárně v Jižním Súdánu a v uprchlickém táboře v Bangladéši – Havlíček S.

PROGRAM

XIII. KONGRES PRAKTICKÉHO LÉKÁRENSTVÍ / PROGRAM / SOBOTA 13. DUBNA

PROGRAM / sobota 13. dubna

9.00–10.40 POKROKY VE FARMACII

PharmDr. Pavel Grodza

- **Inhibitory kináz v klinické praxi – role etnicity** – Pavlík T.
- **Farmaceutické technologie pro personalizovanou léčbu** – Gajdziok J.
- **Ceramidy a jejich vliv na kožní bariéru** – Opálka L.

10.40–11.00 AKTUALITA PRO LÉKÁRNÍKY

- **Intranazální kortikosteroidy v léčbě alergické rinitidy** – Bystroň J.

11.00–11.20 PŘESTÁVKA

11.20–12.50 OFTALMOLOGIE

prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, MBA, Ph.D.

- **Uveitidy v klinické praxi** – Heissigerová J.
- **Syndrom suchého oka a jeho komplikace** – Skalická P.
- **Možnosti léčby věkem podmíněné makulární degenerace** – Kousal B.
- **Současné možnosti terapie glaukomu** – Hustá E., Fichtl M.

12.50–13.45 POLEDNÍ PŘESTÁVKA

13.45–15.15 LÉČBA METABOLICKÝCH PORUCH

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- **Novinky v léčbě diabetes mellitus 2. typu** – Haluzík M.
- **Terapie vzácných onemocnění v kardiologii** – Havránek Š.
- **PCSK9-inhibitory v léčbě dyslipidemií** – Karásek D.
- **Léčba metabolických poruch při chronickém onemocnění ledvin** – Žamboch K.

15.15 LOSOVÁNÍ ANKETY, ZÁVĚR KONGRESU

SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi



ČASOPISY,
ODBORNÉ PUBLIKACE



ELEKTRONICKÉ
PUBLIKACE



KONGRESY
A SEMINÁŘE



E-LEARNING

Medicamenta nova

garant doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

pátek / 12. dubna 2019 / 9.05–10.00 hod.

Využití inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi v klinické onkologii

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Ikdyž je myšlenka na využití imunitního systému v léčbě nádorových onemocnění stará více než 100 let, stala se imunoterapie součástí rutinní klinické praxe teprve v posledním desetiletí. Vzestup imunoterapie v posledních letech je spojen s příchodem léčiv inhibujících kontrolní body imunitní odpovědi (immune checkpoints). Inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi jsou monoklonální protilátky blokující interakci mezi molekulami regulujícími imunitní odpověď na povrchu lymfocytů a jejich ligandy přítomnými v mikropřítomnosti nádoru. V klinické praxi v současné době inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi cílí na dvě základní interakce, vazbu mezi molekulou CTLA-4 na povrchu lymfocytů a kostimulačními molekulami a vazbu mezi receptorem PD-1 na povrchu lymfocytů a jeho ligandem (PD-L1). Registrovány jsou v tento moment monoklonální protilátka proti CTLA-4 ipilimumab, monoklonální protilátka proti PD-1 nivolumab a pembrolizumab a monoklonální protilátka proti PD-L1 atezolizumab, durvalumab a avelumab. Účinnost těchto léků byla nejprve zkoumána u nádorů zcela primárně rezistentních na chemoterapii, maligního melanomu a karcinomu ledviny. U nemocných s metastatickým maligním melanomem a metastatickým karcinomem ledviny jsou v současné době inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi v podstatě neúčinnějšími léky, přičemž nejvyšší účinnosti je dosaženo při kombinaci protilátky proti CTLA-4 a PD-1. Významná účinnost inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi byla však prokázána u celého spektra dalších nádorových onemocnění, včetně karcinomu plic, karcinomů hlavy a krku, karcinomů vývodných cest močových, karcinomu prsu i dalších maligních onemocnění. Tyto monoklonální protilátky jsou účinné nejen v monoterapii, ale i v kombinaci s chemoterapií nebo s jinými cílenými léky. Nadějně se rovněž jeví výsledky prokazující účinnost monoklonálních protilátek proti kontrolním bodům imunitní odpovědi v adjuvantní léčbě po chirurgickém zákroku a v kombinaci s radioterapií.

Farmakoterapie v alergologii

garant doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

pátek / 12. dubna 2019 / 13.10–14.40 hod.

Nosní a inhalační kortikosteroidy – pozice v terapii a potenciální rizika

MUDr. Jiří Nevrlík

UPIRA, s. r. o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie), Brno

Kortikoidy, resp. glukokortikosteroidy (GKS), jsou předepisovány pro své účinky imunosupresivní, antiproliferativní, protizánětlivé a antialergické. Jejich užívání je obecně spojeno s obavou z nežádoucích účinků různých typů. Toto riziko závisí obecně na délce užívání GKS, velikosti dávky, zvolené molekule a také na cestě podání těchto léků. Topická cesta podání a charakter k ní vhodných a aktuálně používaných molekul umožňuje v případě inhalačních kortikosteroidů (IKS) a nazálních kortikosteroidů (NKS) nejenom cílené podání účinné látky, ale i výraznou redukci rizika potenciálních nežádoucích účinků. Paradoxně se dá až říci, že v případě novějších typů IKS a NKS jde o léky nejenom velmi účinné, ale i velmi bezpečné, a to i v případě dlouhodobého užívání. Cílem prezentace je seznámit posluchače s výsadní

pozicí, kterou mají v souladu s respektovanými guidelines IKS v léčbě průduškového astmatu, resp. NKS v léčbě alergické, ale i nealergické rýmy. Dalším cílem je nastínit problematiku potenciálních nežádoucích účinků terapie těmito topickými formami GKS. Autor při tom bude vycházet z korelace na známá data o nežádoucích účincích systémově podávaných GKS a speciálně pojedná nejdiskutovanější problémy, a sice potenciální rizika IKS ve vztahu k event. adrenální supresi, k poškození kostí a k infekcím a rizika NKS ve vztahu k vzniku katarakty a glaukomu. Zvláštní pozornost bude průběžně věnována možnostem redukce rizika nežádoucích účinků při terapii IKS a NKS.

Antihistaminika v léčbě alergických onemocnění

MUDr. Božena Kalabusová

ALKLIMUN, s. r. o., Přerov

Antihistaminika jsou látky, které blokují účinek histaminu, a tudíž brání rozvoji těch projevů alergické reakce, které jsou vyvolány účinkem histaminu. Hlavním mechanismem působení moderních H1 antihistaminik je reverzibilní blokáda receptoru H1, která brání vazbě tohoto mediátoru a následnému rozvoji jeho tkáňových účinků v místě probíhající reakce. Chemicky jsou H1 antihistaminika stabilní aminy rozpustné v tucích.

Starší antihistaminika se vyznačovala většinou krátkodobým působením a řadou nepříznivých nežádoucích účinků zejména sedativních a parasympatolytických: nauzea, zvracení, suchost v ústech. Mezi starší antihistaminika řadíme bisulepin, dimetinden, ketotifen, prometazon.

V současné době léčíme alergické projevy zejména nesedativními antihistaminiky. Hovoříme o antihistaminicích II. generace a nejnovější antihistaminika označujeme jako antihistaminika s imunomodulačním účinkem. Tyto látky mají sníženou lipofilitu, do CNS pronikají jen velmi omezeně a prakticky neovlivňují žádné receptorové systémy v mozku. Na rozdíl od první generace antihistaminik potlačují nejen časnou fázi alergické reakce, ale mírně ovlivňují i její pozdní fázi. Tlumí syntézu prostanglandinů a leukotrienů a snižují expresi adhezivních molekul na povrchu buněk. Mají prodloužený účinek, většinou stačí 1x denně 1 tbl. Mezi antihistaminika II. generace řadíme cetirizin, loratadin, fexofenadin, rupatadin, bilastin, azelastin, olopatadin. Jako antihistaminika s imunomodulačním účinkem označujeme levocetirizin a desloratadin,

Antihistaminika jsou indikována k léčbě alergické rýmy, alergického zánětu spojivek, alergické kopřivky. Mají nezastupitelnou úlohu při léčení příznaků potravinové, lékové alergie, ulevují od svědění při atopické i kontaktní dermatitidě. Jsou nedílnou součástí pohotovostního balíčku u pacientů s alergií na hmyzí bodnutí. V doporučení pro léčbu průduškového astmatu antihistaminika nejsou, ale až 80 % astmatiků má alergickou rýmu, kterou antihistaminiky léčíme, preferujeme antihistaminika s imunomodulačním účinkem.

Interakce léčiv

garant PharmDr. Josef Suchopár

pátek / 12. dubna 2019 / 15.50–17.30 hod.

Lékové interakce nápojů

PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Každý perorálně podaný lék je nezbytně zapít. Vzniká tak otázka, jakým nápojem a v jakém množství se tak má učinit. Předně je nezbytné konstatovat, že všechny klinické studie, jejichž cílem je průkaz biologické dostupnosti nebo průkaz bioekvivalence léčiva, používají jako nápoj vodu, a to v množství, které je standardizováno na 8 uncí (tj. cca 240 ml).

Jiné nápoje než voda mohou s některými léky až překvapivě významně interagovat. Patrně všem jsou známy interakce grapefruitové šťávy, většina si také uvědomuje, že s některými léky

významně interaguje mléko. Už málokdo ale ví, že obdobně závažné lékové interakce mohou poskytovat pomerančová šťáva, jablečný mošt, brusinková šťáva, černý a zejména zelený čaj, čaj rooibos nebo sycené nápoje typu Coca-cola.

Tyto lékové interakce mají různé mechanismy a vedou k různým důsledkům. Grapefruitová šťáva nebo šťáva z pomela nebo Sevillských pomerančů obsahují látky (např. naringin), které inhibují metabolismus léků na CYP3A4. Proto tyto nápoje interagují se substráty CYP3A4, např. simvastatinem, a to tak významně, že mohou zvýšit expozici simvastatinu až 14násobně. Zelený čaj nebo i pomerančová šťáva či jablečný mošt obsahují látky (např. epigallocatechin-galát, respektive hesperetin), které blokují transportní systém OATP1A2, který zajišťuje vstřebávání léčiv vystupujících jako anionty, např. β -blokátorů nebo inhibitorů tyrosinkináz. Zelený čaj tak snižuje vstřebávání nadololu o 85 %, fexofenadinu o 66 % nebo lapatinibu o 74 %. Pomerančová šťáva stejným mechanismem snižuje vstřebávání aliskirenu o 62 %, fexofenadinu o 69 % nebo celiprololu o 83 %. Vysoce sycené nápoje typu Coca-cola obsahují kyselinu fosforečnou (E338), která okyseluje žaludeční šťávy a současně se eliminuje ledvinami a okyseluje moč a současně Coca-cola zvyšuje vstřebávání léčiv špatně rozpustných při neutrálním pH (např. itraconazol nebo vorikonazol) nebo zpomaluje eliminaci zásaditých léčiv vylučovaných močí (např. methotrexát).

Vybrané kazuistiky lékových interakcí perorálních antikoagulancií

MUDr. Michal Prokeš

DrugAgency, a. s., Praha

Antikoagulační léčba, pokud je správně indikovaná, zachraňuje životy tisícům pacientů, kteří by jinak zemřeli na tromboembolickou komplikaci. Warfarin je lék s úzkým terapeutickým oknem, jeho účinnost podléhá řadě vnitřních i vnějších vlivů včetně lékových interakcí a je třeba ji pravidelně kontrolovat. Přímá orální antikoagulancia jsou bezpečnější, jejich účinek však také může být ovlivněn některými lékovými interakcemi, avšak (na rozdíl od warfarinu) jejich skutečný účinek nelze rutinně měřit. V první kazuistice popisujeme případ warfarinizované pacientky (1), u které přechodem z atorvastatinu na simvastatin došlo k výraznému zvýšení účinku warfarinu, důvodem byl zřejmě genetický polymorfismus CYP2C9*3. Dále popisujeme případ muže (2) dlouhodobě léčeného karbamazepinem, u něhož byla běžně doporučená dávka dabigatranu neúčinná, posléze byla vytitrována účinná dávka dabigatranu 150 mg 3x denně. Týž autor popisuje případ 66leté ženy léčené karbamazepinem, u které bylo podávání dabigatranu v běžných dávkách neúčinné, musela být převedena zpět na warfarin. Ve čtvrté kazuistice popisujeme případ muže léčeného ACE-inhibitorem a dabigatranem (3), u něhož po zahájení podávání spironolaktonu došlo k velké krvácivé příhodě. Nakonec popisujeme případ 80letého muže léčeného dabigatranem 110 mg 2x denně, u kterého zahájení podávání klarithromycinu způsobilo velkou krvácivou příhodu s fatálním zakončením (4). Na závěr je třeba upozornit, že podobné interakce lze očekávat u všech DOAC, neboť jejich interakční potenciál není v zásadě odlišný.

LITERATURA

1. Westergren T et al: Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1292–1295
2. Laureano M et al: *Am J Med* 2016; 129: e247-8 doi: 10.1016/j.amjmed.2016. 06. 017. Epub 2016 Jul 9.
3. Andreev DA et al: *Kardiologiiia* 2013; 53(3): 94–96
4. Křížková J: Klinicky významné lékové interakce antibiotik, in: XXII pracovní den klinické farmacie, 1. 6. 2018, Lékařský dům v Praze.

Novinky v oblasti lékových interakcí

PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Novinek v oblasti lékových interakcí je opravdu mnoho, a to jak po stránce odborných publikací, tak i po stránce fungování zdravotnictví. Jednou z novinek je údaj Vlády ČR, která do důvodové zprávy k návrhu novely zákona, který má umožnit funkce patientského lékového záznamu, uvedla, že pouze náklady spojené s duplicitami představují v ČR ročně stovky milionů Kč. Po jednání vlády

na tiskové konferenci pak bylo panem ministrem uvedeno, že ročně v ČR v důsledku lékových interakcí je hospitalizováno více než 6000 pacientů, a dokonce 200 jich umírá. Další obdobnou novinkou je projekt snížení počtu medical errors, který vyhlásila v únoru 2017 WHO, přičemž ČR se k tomuto projektu nepřipojila, ačkoliv WHO uvádí, že důsledky medical errors činí ve finančním vyjádření kolem 1 %, což vzhledem k rozpočtu ve výši 300 mld. Kč, představuje v ČR roční částku 3 mld. Kč, nehledě na utrpení pacientů.

Z odborné literatury pak k novinkám patří velmi významné zvýšení expozice rosuvastatinu při jeho kombinaci s některými antiviroty proti hepatitidě typu C, např. elbasvir/grazoprevir zvyšuje expozici rosuvastatinu o 449 %, faldaprevir o 1 453 %, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir o 613 %, sofosbuvir/ledipasvir o 1 670 %, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o 1 788 %. Taková zvýšení vyžadují mimořádný přístup, tj. tyto kombinace jsou obvykle kontraindikované, neboť problém nelze vyřešit redukcí dávky. Další novinkou jsou nedávno publikované lékové interakce klopidoogrelu, jehož účinek zvyšuje např. třezalka tečkovaná, jejíž podávání zvyšuje tvorbu aktivního metabolitu klopidoogrelu. Současně se ukazuje, že klopidoogrel může být lékem, který brání metabolismu repaglinidu a dalších substrátů CYP2C8. Další novinkou jsou nové látky obsažené v potravinových doplňcích, např. kyse-lina levomefolinová, které ale mohou zásadním způsobem ovlivnit terapii methotrexátem, což by patrně nikdo u potravinového doplňku nečekal. Poslední novinkou jsou interakce superpotravin a rostlinné medicíny. Např. gvajáva hrušková (*Psidium guajava*) nebo kustovnice čínská (*Lycium barbarum*), případně zástupci tradiční čínské medicíny, jako je dymnivka (*Corydalis decumbens*) nebo rozchodnice růžová (*Rhodolia rosea*).

Aktuality: interakce gliflozinů

MUDr. Michal Prokeš

DrugAgency, a. s., Praha

V současné době prožíváme revoluci v léčbě diabetes mellitus 2. typu (DM2), neboť máme k dispozici léky, které zásadním způsobem příznivě ovlivňují kompenzaci diabetu. Glifloziny, které jsou inhibitory transportéru SGLT2 (a tím vyplavují z organismu 60–70 gramu cukru denně) kromě toho také snižují výskyt kardiovaskulárních komplikací, snižují celkovou mortalitu a zpomalují progresi diabetické nefropatie a zabraňují vzniku akutního poškození ledvin (1). Mechanismus takového působení nebyl dosud zcela objasněn, zřejmě se na něm podílí efekt osmotické diurézy. Při souhře nepříznivých okolností však může tím samým mechanismem dojít akutnímu poškození ledvin, zejména pokud pacient užívá inhibitory renin-angiotenzinového systému (ACE-I nebo ABR), klasická diuretika a NSA. Byla publikována série sedmi kazuistik takových příhod, které byly včas diagnostikovány, léky byly vysazeny a pacienti se zotavili (2). Je však třeba upozornit, že diabetici s DM2 často užívají také metformin, který se může při poškození ledvin v organismu kumulovat a následně způsobit laktátovou acidózu, což je potenciálně fatální příhoda. U většiny pacientů ovšem převažuje nefroprotektivní vliv SGLT2 (3).

LITERATURA

1. Zhang XL et al: Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 20;7(2). pii: e007165. doi: 10.1161/JAHA.117.007165
2. Perlman A et al: Clinical spectrum and mechanism of acute kidney injury in patients with DM on SGLT-2 inhibitors. *IMAJ* 2018; 20: 513-515
3. Ueda P, et al: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365.

Farmacie ve světě

pátek / 12. dubna 2019 / 17.30–18.00 hod.

Lékárník bez hranic v Jižním Súdánu a Bangladéši

PharmDr. Stanislav Havlíček

Lékaři bez hranic

Sdílení zkušeností z poskytování lékárenské péče v jiné společenské kultuře a bez zázemí evropských standardů zásobování.

Poskytování lékárenské péče v krizové situaci vás může připravit na válečný konflikt stejně jako na stoletou vodu. Jak se žije a pomáhá bez elektřiny, bez vody, kanalizace. Jak se pracuje v prostředí, kde je nedostatek úplně všeho, snad s výjimkou lidí. Ve sdělení se pokusím přiblížit průběh mise, ve které má lékárník dohled i nad ošetřením masového hrobu.

Také, že domácí zkušenosti s terapií civilizačních onemocnění nemusí být dostatečné v prostředí nemocí převážně tropických a jak probíhá zavádění standardů lékárenské péče v oblastech spíše nestandardních.

Pokroky ve farmacii

garant PharmDr. Pavel Grodza

sobota / 13. dubna 2019 / 9.00–10.40 hod.

Inhibitory kináz v klinické praxi – vliv etnicity

PharmDr. Tomáš Pavlík

Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha

Od registrace prvního inhibitoru kináz, imatinibu, uplyne v letošním roce již 18 let. Paleta léčiv, ovlivňujících buněčnou signalizaci, se neustále a dynamicky rozšiřuje. Ke konci roku 2018 již bylo zaregistrováno přibližně 50 molekul schopných inhibice různých kináz. Dokonce je odhadováno, že až ¼ farmaceutického výzkumu je soustředěná právě na tuto skupinu léčiv. Jejich využití je dosud především v oblasti onkologie, spektrum indikací se nicméně postupně rozšiřuje i na další lékařské obory (revmatologie, pneumologie, gastroenterologie). S ohledem na skutečnost, že u řady inhibitorů kináz proběhlo uvedení na trh ve zkrácené době (historicky nejrychlejší proces registrace FDA u imatinibu), je nezbytné cílit pozornost na chování těchto látek v širší klinické praxi, především u různých etnicitou determinovaných populací. Existují totiž informace o rozdílu v účinnosti a snášenlivosti terapie inhibitory kináz mezi různými etniky. Ve vztahu k možné etnicitou podmíněné terapeutické variabilitě je důležité si uvědomit, že struktura obyvatelstva ČR se mění. Z údajů Českého statistického úřadu vyplývá dlouhodobě rostoucí počet cizinců žijících na našem území. Jejich počet již přesáhl půl milionu. Dlouhodobě mají nejvyšší zastoupení občané Ukrajiny a Slovenska, třetí v pořadí jsou občané původem z Vietnamu, u kterých lze očekávat odlišnou odezvu na podaná léčiva, inhibitory kináz nevyjímaje. Tyto rozdíly jsou obvykle podmíněny odlišnostmi v genetické výbavě jednotlivých populací. Nejčastěji se jedná o rozdílné zastoupení variantních alel polymorfismu genů, které mají souvislost s farmakokinetikou či s farmakodynamikou inhibitorů kináz. Největší zkušenosti jsou u kavkazské a asijské populace, pro další populace data spíše chybějí. U řady registrovaných léčivých přípravků je již zmínka o vlivu etnicity součástí platných SPC. Obecně se jeví asijská populace jako citlivější k rozvoji NÚ, také je u ní obvykle pozorována lepší terapeutická odpověď. Jasně závěry nicméně přinesou až rozsáhlejší metaanalýzy a studie typu „head-to-head“.

Farmaceutické technologie pro personalizovanou léčbu**doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.**

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta

Veterinární a Farmaceutická Univerzita Brno

V současné době je stále zřejmější, že je z mnoha důvodů nutné farmakoterapii přizpůsobovat konkrétním pacientům podle jejich specifických potřeb. Individualizace léčby je urgentně vyžadována v pediatrické a geriatrické populaci. Dalšími skupinami pacientů, u kterých by bylo žádoucí individualizovat dávkování, jsou pacienti s narušenou funkcí orgánů podílejících se na farmakokinetice léčivé látky a jedinci genetickou výbavou predisponovaní k selhání farmakoterapie či k abnormální reakci na podané léčivo. V těchto případech je vždy potřebná efektivní zpětná vazba mezi flexibilní výrobou léčivých přípravků a klinickou diagnostikou související s odpovědí pacienta na léčbu. Pro uplatnění této zpětné vazby v každodenní praxi je potřeba vyvíjet technologie a lékové formy, které umožní výrobu nebo přizpůsobení léčivých přípravků na zakázku (vyžádání), optimálně v místě péče o pacienta.

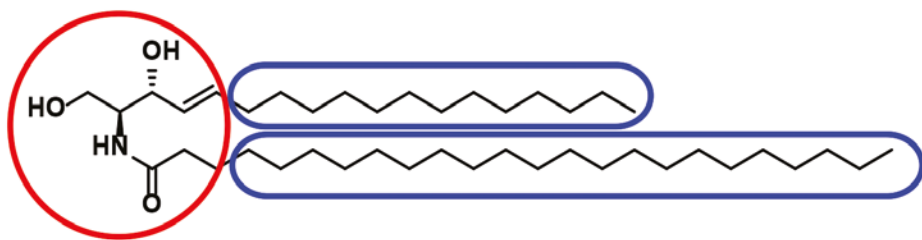
Do popsaného konceptu, respektujícího inter- a intraindividuální rozdíly mezi pacienty, zapadají lékové formy a aplikační zařízení, které mohou zajistit flexibilitu dávkování. Historicky mezi ně patří léčivé přípravky individuálně připravované v lékárnách. V současnosti jsou vyvíjeny nové systémy přívodu léčiv do organismu, jako jsou léčivé přípravky na bázi filmů formulované moderními printing technologiemi. Relativní jednoduchost těchto postupů přípravy a možnost jejich provedení v místě péče o pacienta spolu s klesajícími cenami tiskáren dělá z printingu slibný nástroj pro řešení výzev personalizované medicíny. Další možností je využití vhodných dávkovacích zařízení, jako jsou např. pera na pevné lékové formy či jiné aplikátory pro násobné lékové formy (pelety, minitablety atd.). U dávkovacích zařízení je důležitá snadnost používání a jejich vysoká přesnost, v kombinaci s přijatelnou cenou. Velkou předností uvedeného přístupu je flexibilita – stejný typ dávkovacího zařízení může být použit pro lékové formy obsahující různé léčivé látky nebo různé koncentrace léčiva. Cílem uvedených postupů je vždy zvýšení compliance a adherence pacienta k farmakoterapii s následným zvýšením bezpečnosti a účinnosti léčby. V této oblasti jsou navrhovány různé přístupy, skutečných realizací a klinických studií však není mnoho z důvodu několika limitujících faktorů, jakou jsou finanční aspekty a chybějící právní předpisy a lékopisné články upravující oblast personalizované medicíny.

Ceramidy a jejich vliv na kožní bariéru**PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.**

Skin Barrier Research Group, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Kožní bariéra, která je nepostradatelná pro přežití savců na souši, se nachází v nejsvrchnější vrstvě kůže zvané stratum corneum. Stratum corneum je tvořeno korneocyty (ploché buňky vyplněné keratinem), které jsou obklopeny multilamelární lipidovou matrix zodpovědnou za ochranu před nadměrnými ztrátami vody z těla a ochranu proti průniku toxinů, alergenů nebo bakterií do organismu. Tato ochranná funkce je zajištěna vysoce specifickým složením a uspořádáním lipidů v lipidové matrix stratum corneum, mezi které patří zejména ceramidy, vyšší mastné kyseliny a cholesterol v přibližně ekvimolárním množství, doplněné o další minoritní složky, jako je cholesterol sulfát nebo estery cholesterolu.

Ceramidy se skládají z malé polární hlavičky a dvou dlouhých, nerozvětvených uhlovodíkových řetězců, což umožňuje (na rozdíl od fosfolipidů) tvorbu mnohavrstevných lamel ve stratum corneum. Specifickým druhem ceramidů jsou acylceramidy, které obsahují jeden ultradlouhý řetězec zakončený esterově vázanou kyselinou linolovou a které ve stratum corneum slouží k propojení jednotlivých lamel kratších ceramidů. Do současnosti bylo popsáno několik stovek rozdílných molekul ceramidů, které vytváří velice komplexní lipidové směsi ve stratum corneum. Snížené nebo pozměněné hladiny některých podtříd ceramidů byly pozorovány u kožních onemocnění, jako je atopická dermatitida nebo psoriáza, u kterých topické podání přípravků s obsahem ceramidů nebo pseudoceramidů vede k částečné regeneraci kožní bariéry.



Aktualita pro lékárníky

sobota / 13. dubna 2019 / 10.40–11.00 hod.

Intranazální kortikosteroidy v léčbě alergické rinitidy

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie Fakultní nemocnice Olomouc

V současné době je již jednoznačně přijímán názor, že alergické onemocnění má základ ve specifickém alergickém zánětu, u kterého hrají nejvýznamnější roli žírné buňky, eozinofilní a bazofilní granulocyty, specifické lymfocytární subpopulace lymfocytů T, lymfocyty B, ale i další buňky – epiteliální buňky, antigen-prezentující makrofágy a dendritické buňky a některé další buňky včetně jimi tvořených cytokinů a dalších buněčných produktů. Hlavními mediátory alergického zánětu jsou histamin, leukotrieny, některé chemokiny, anafylatoxiny komplementové kaskády a opět ještě celá řada chemických sloučenin, které u konkrétního pacienta v konkrétní situaci vytvářejí specifický „mediátorový koktejl“, který je pak příčinou konkrétního klinického obrazu onemocnění. Farmakoterapie je zaměřena na neutralizaci těchto mediátorů, na inhibici receptorů pro tyto mediátory nebo na přímé potlačení aktivity buněk alergického zánětu.

K protizánětlivé léčbě – potlačení alergického zánětu – se používají především kortikosteroidy (topické nebo systémové), antihistaminika, antagonisté leukotrienových receptorů, kromony a výjimečně některé další léky, případně biologická léčba. Za kauzální léčbu alergického zánětu můžeme považovat specifickou alergenovou imunoterapii alergenovými vakcínami. K úlevové léčbě se používají slizniční dekongestiva, bronchodilatancia a některé další.

Nejčastějším alergickým onemocněním je alergická rinokonjunktivitida, za nejzávažnější jsou považovány průduškové astma a anafylaktické reakce. Alergická rýma a průduškové astma mají k sobě velmi těsný vztah. Jedná se o společné dýchací cesty a můžeme vysledovat pro obě onemocnění společné spouštěče, společný buněčný a mediátorový základ alergického zánětu, stejné projevy časně i pozdní alergické reakce. Rozdíly jsou dány jen některými specifickými anatomickými strukturami oblasti nosu a průdušek, ze kterých vyplývá specifická charakteristika obou onemocnění. Na základě těchto podobností je založena i léčba obou onemocnění, přičemž základní léčba alergického zánětu – antihistaminika, lokálně a celkově působící kortikosteroidy, antileukotrieny se uplatňuje u obou onemocnění. Na vztah mezi těmito chorobami cíleně ukazuje mezinárodní aktivita – ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Astma). Pravidelně inovované závěry této iniciativy vyúsťují v doporučení jak optimálně léčit alergickou rýmu, aby došlo k zbránění vzniku nebo ke zmírnění průběhu průduškového astmatu. Závěry můžeme shrnout do několika základních bodů:

- Alergická rinitida často předchází astmatu.
- Alergická rinitida, stejně jako astma, je charakterizována globálním zánětem postihujícím celé dýchací cesty.
- Mezi horními a dolními dýchacími cestami je obousměrný vzájemný vliv.
- Systémová cesta – diseminace zánětlivých buněk a mediátorů hraje důležitou úlohu v interakci mezi nosem a plícemi.
- Nekontrolovaná alergická rinitida může vést ke zhoršení současného astmatu.
- Rychlá a účinná léčba horních dýchacích cest (moderní antihistaminika, nosní kortikosteroidy, imunoterapie) má viditelný pozitivní účinek na vývoj astmatu a existující příznaky astmatu.

Oftalmologie

garantka prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, MBA, Ph.D.

sobota / 13. dubna 2019 / 11.20–12.50 hod.

Uveitidy v klinické praxi

**prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA, doc. MUDr. Eva Říhová, CSc.,
MUDr. Michaela Brichová, doc. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.**

Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Uveitida je nespecifický název pro nitrooční zánět duhovky, řasnatého tělíska a/nebo cévnatky. Postihuje především střední věkovou kategorii a prevalence je přibližně 70 případů na 100 000 obyvatel. I přes stále se rozvíjející terapeutické možnosti uveitida představuje deseti procentní podíl na slepotě v rozvinutých zemích. Anatomicky dělíme uveitidu na přední, intermediální, zadní a panuveitidu. Příčinou uveitidy mohou být infekce (20 %) nebo autoimunitní mechanismy (30 %). Téměř u poloviny případů však etiologii nezjistíme. Přibližně u 25 % pacientů se uveitida pojí se systémovým onemocněním typu ankylózní spondylitidy, sarkoidózy, roztroušené sklerózy, systémového lupus erythematoses, granulomatózy s polyangiitidou, apod.

Léčba uveitidy, lokální či systémová, záleží na etiologii. Léčíme specificky proti infekčnímu agens, pokud ho známe; autoimunitní onemocnění ovlivňujeme pomocí imunomodulací či imunosupresiv, důležitou úlohu má v léčbě nitroočních zánětů i biologická léčba. Celková imunitní intervence uveitidy se nerozlišuje podle toho, zda jde o systémové onemocnění nebo o oční projevy samotné. Rozhodujícím kritériem je zrak ohrožující průběh zánětu. Pro účinnou léčbu pacientů, u kterých systémové onemocnění vede k postižení či ohrožení zraku, je naprosto nezbytná fungující mezioborová spolupráce.

Syndrom suchého oka a jeho komplikace

MUDr. Pavlína Skalická

Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

„Suché oko je multifaktoriální onemocnění povrchu oka charakterizované ztrátou homeostázy slzného filmu a doprovázené očními symptomy, v jejichž etiologii hraje roli nestabilita a hyperosmolarita slzného filmu, zánět a poškození povrchu oka a neurosenzorické abnormality.“ Tato nejnovější definice z roku 2017 vystihuje složitost a komplexnost choroby, která se vyznačuje širokou škálou očních příznaků a klinických znaků, na jejímž vzniku se může podílet několik faktorů současně. Dále definice poukazuje na postižení nejenom slzných žláz, spojivky, rohovky, ale i struktur nacházejících se na okrajích víček. Jakmile je narušena souhra všech faktorů, včetně neurosenzorické inervace, přispívajících ke správné produkci, složení a distribuci slz, resp. slzného filmu, potom má tato nerovnováha za následek onemocnění celého povrchu oka. Dle patofyziologie a etiologie dělíme onemocnění na syndrom suchého oka z deficitu vodné složky a z nadměrného odpařování slz, nicméně tato zjednodušená klasifikace nepostihuje situace, při kterých dochází k prolínání a kombinaci obou stavů. Deficit vodné složky je ve vyspělých zemích nejčastěji zapříčiněn zánětlivou infiltrací slzné žlázy u autoimunitních chorob, jako je primární a sekundární Sjögrenův syndrom. Na rozdíl od primárního je sekundární Sjögrenův syndrom asociovaný se systémovými chorobami pojiva, jako např. revmatoidní artritida nebo systémový lupus erythematoses. Dalšími možnými příčinami nedostatku vodné složky jsou věk, některé systémově užívané léky, narušená inervace rohovky po refrakčních zákrocích a nošení kontaktních čoček (KČ), obstrukce vývodů slzných žláz u jizvících konjunktivit. Nadměrné odpařování slz je způsobeno převážně dysfunkcí Meibomových žláz, která je charakterizovaná změnami v lipidové složce a výsledkem je nestabilita slzného filmu. Může mít povahu jizvícího procesu vývodů žláz

nebo v patofyziologii hraje hlavní roli hyperkeratinizace a následná obstrukce vývodů. Nedostatek či nestabilitu slz řešíme jejich pravidelnou substitucí.

Současné možnosti terapie glaukomu

**MUDr. Eva Hustá, MUDr. Marek Fichtl, MUDr. Lucie Rezková,
doc. MUDr. Eva Růžicková, CSc.**

Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Glaukom (zelený zákal) je chronická, progresivní a ireverzibilní optická neuropatie, při níž dochází k charakteristickým změnám na terči zrakového nervu a ve vrstvě nervových vláken, které v pozdějších stadiích vedou k defektům zorného pole. V konečném důsledku dochází k ireverzibilnímu poškození až ztrátě zraku. V celosvětovém měřítku je glaukom, po kataraktě, druhou nejčastější příčinou slepoty. V České republice je pro tuto diagnózu dispenzarizováno přibližně 250 000 pacientů, přičemž četnost výskytu roste s věkem. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku a progresu zeleného zákalu je zvýšený nitrooční tlak, existuje však i skupina onemocnění s nitroočním tlakem v mezích fyziologických hodnot (tj. 10–21 mmHg). Hlavním cílem léčby glaukomu je zamezit progresi onemocnění a zachovat dobrou kvalitu života pacienta. V současné době máme k dispozici léčbu konzervativní (medikamentózní), laserovou a chirurgickou. Všechny metody cílí na snížení nitroočního tlaku. Konzervativní terapie je v převážné většině případů léčbou první volby. V konzervativní léčbě glaukomu jsou vhodné přípravky, které účinně snižují nitrooční tlak, současně zlepšují pulzní a retinální průtok krve a mají neuroprotektivní charakter. Naprostá většina antiglaukomatik je aplikována ve formě očních kapek, v určitých případech jsou podávána celkově i osmotika. Z hlediska mechanismu účinku lze dostupné přípravky rozdělit na „léčiva snižující tvorbu nitrooční tekutiny“ (betablokátory, inhibitory karboanhydrázy, selektivní sympatomimetika) a „léčiva ovlivňující odtok nitrooční tekutiny“ (analoga prostaglandinů a parasymphatomimetika). Léčbu zahajujeme monoterapií, v případě nedostatečné efektivity či špatné tolerance přípravku můžeme zvolit jinou monoterapii, navýšit terapii či zvážit jinou terapeutickou metodu. U mladších pacientů a pacientů s onemocněním povrchu oka je možné s výhodou používat medikaci bez konzervačních látek. U dlouhodobé antiglaukomové léčby by měla být snaha o kapání maximálně ze dvou lahviček. Při užití fixních kombinací lze takto kapat 3–4 účinné látky (maximální lokální terapie). Fixní kombinace snižují zátěž konzervanty a zlepšují compliance. Vícenásobné kombinace antiglaukomatik nebývají efektivní, nevedou k dalšímu očekávanému poklesu nitroočního tlaku a jsou provázené snížením compliance. Vždy je nutné sledování stability zrakových funkcí a rovněž hodnocení kvality života pacienta s tímto typem kombinované léčby. Maximální lokální terapie bývá často posledním krokem před chirurgickou intervencí.

Léčba metabolických poruch

garant doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.
sobota / 13. dubna 2019 / 13.45–15.15 hod.

Terapie vzácných onemocnění v kardiologii

doc. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Mezi vzácná onemocnění v kardiologii patří některé poruchy metabolismu, stádává onemocnění, granulomatózní onemocnění a zánětlivá onemocnění. Jedná se o stavy jak dědičné, tak získané. Do skupiny vzácných chorob mohou být rovněž řazeny i arytmiické syndromy vznikající na podkladě poruchy funkce iontových kanálů či mezibuněčných spojení, která jsou dominantně dědičnými poruchami. Mezi vzácná onemocnění je možné řadit i soubor stavů označovaný jako plicní hypertenze, jejíž etiologie se s výše uvedeným výčtem v některých případech překrývá. Diagnostika vzácných onemocnění v kardiologii je založena zejména na zobrazovacích metodách,

kde dominuje echokardiografie, srdeční magnetická rezonance, výpočetní tomografie a srdeční katetrizace. Svůj význam rovněž hraje endomyokardiální biopsie s následným histologickým, imunohistologickým vyšetřením. V poslední době hraje stále více důležitou roli genetická analýza, kdy je možné stanovit kauzální mutace genů. Tato analýza má význam převážně pro rodinné příslušníky postiženého jedince. Terapie vzácných onemocnění zahrnuje režimová opatření, farmakologickou léčbu a nefarmakologické postupy. Základem farmakologické léčby je symptomatická terapie, často se opírající o postupy terapie chronického srdečního selhání, bolesti. Důležitá je rovněž léčba snižující ostatní kardiovaskulární rizikové faktory. Dále mezi farmakologickou léčbu patří terapie léčící komplikace základního onemocnění, ve smyslu antiarytmické či antikoagulační léčby. U některých jednotek je dnes možná kauzální terapie, kam je možné zařadit např. enzymatickou substituční léčbu. Nefarmakologické metody pak zahrnují postupy implantace přístrojů, metody intervenční kardiologie a elektrofyziologie, chirurgické metody včetně transplantace srdce.

PCSK9-inhibitory v léčbě dyslipidemií

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin typu 9 (PCSK9) představují vysoce účinnou léčbu hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie. Mechanismus jejich působení spočívá ve vazbě na PCSK9 a zablokování jeho účinku. PCSK9 je enzym, který je odpovědný za internalizaci a následnou degradaci LDL receptoru. Tímto účinkem brání jeho recyklaci a opětovné expresi na buněčné membráně. Je-li aktivita PCSK9 inhibována, zvyšuje se recyklace LDL receptorů, stoupá jejich počet na povrchu buněk a klesá plazmatická koncentrace aterogenních lipidů včetně LDL-cholesterolu. V současné době máme pro klinické použití dvě plně humánní monoklonální protilátky proti PCSK9 – evolocumab a alirocumab, které jsou spojeny s minimálním rizikem nežádoucích účinků. Sdělení podává přehled o vlivu této terapie na lipidové spektrum a výskyt kardiovaskulárních příhod, včetně vlastních zkušeností v rámci regionálního MedPed centra pro pacienta s familiární hypercholesterolemií.

Léčba metabolických poruch při chronickém onemocnění ledvin

MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.

Oddělení nefrologie, III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je definováno přítomností jedno nebo více markerů poškození ledvin (např. albuminurie, abnormality močového sedimentu, histologické změny, transplantace ledviny) nebo snížené glomerulární filtrace trvající déle než 3 měsíce. Na podkladě úrovně glomerulární filtrace (GF) jsou CKD klasifikovány do pěti kategorií. CKD provází celá řada komplikací. Jejich incidence je závislá na stupni GF. Častou komplikací je arteriální hypertenze, vyskytující se u pacientů s pokročilou dysfunkcí ledvin až v 80 % případů. Bývá přítomna anémie, acidóza, hyperfosfatemie, hypoalbuminemie, endokrinní abnormality. Téměř vždy je přítomna metabolická porucha v podobě Minerálové a kostní nemoci (MBD), která je definovaná jako laboratorní abnormalita (abnormální metabolismus kalcia, fosforu, parathormonu a vitamínu D), kostní změny nebo přítomnost cévních kalcifikací, které mají vztah k závažným klinickým projevům (ICHs, hypertrofie komory srdeční, angiopatie). Cílem léčby MBD je zabránit progresi hyperplazie přístětiných tělísek, vzniku kalcifikací, progresi aterosklerózy a dysfunkci kardiovaskulárního systému, a snížit úbytek kostní hmoty. Základem léčby zůstává korekce hyperfosfatemie při sníženém vylučování fosforu ledvinami, neboť fosfor je hlavní uremický toxin, který má vztah ke kardiovaskulárnímu riziku při CKD. Nutné je nastavení dietních opatření s omezením fosforu a bílkovin, event. užití fosfátových vazáčů (kalcium

karbonát, sevelamer hydrochlorid, lanthanum karbonát), dále úprava koncentrací vápníku v krvi k cílovým hodnotám dle referenčních rozmezí laboratoře. Současně je potřebná substituce chybějícího aktivního vitamínu D₃, jehož deficit narůstá v závislosti na stupni CKD. Užívají se aktivátory receptoru pro vitamín D (VDRA)- nativní (kalcitriol) nebo syntetické (parikalcitol). Parikalcitol při srovnání s kalcitriolem suprimuje aktivitu příštítných tělísek až o 30 % a zvyšuje kalcio-fosfátový součin jen asi o 10 %. Dalším krokem v terapii MBD jsou kalcimimetika, působící na calcium sensing receptor, který se rovněž podílí na udržení kalciové homeostázy. Mezi kalcimimetika I. typu patří endogenní ligandy Ca a Mg, k II. typu pak cinacalcet hydrochlorid nebo etelcalcetid hydrochlorid. Na základě doporučeného postupu Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu a České nefrologické společnosti by pacienti s MBD měli být vyšetřeni a léčeni na osteologických nebo nefrologických pracovištích.

TIRÁŽ

XIII. KONGRES PRAKTICKÉHO LÉKÁRENSTVÍ

12.–13. dubna 2019 | Clarion Congress Hotel Olomouc

Pořadatel

Solen, s. r. o., a časopis Praktické lékárenství

Záštita

Česká farmaceutická společnost ČLS JEP, z. s. – Sekce lékárenství

Prezident akce

PharmDr. Pavel Grodza

Organizátor

SOLEN, s. r. o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc

Kontaktní osoba: Mgr. Vendula Pávková, 777 714 679, pavkova@solen.cz

Programové zajištění: Mgr. Kateřina Dostálová, 725 003 510, dostalova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: SOLEN, s. r. o., Kristýna Javůrková

Ohodnocení

Účast na akci bude ohodnocena v rámci postgraduálního vzdělávání 30 body pro farmaceuty.



Supplementum A Praktického lékárenství

Citační zkratka: Prakt. lékáren. 2018; 14(Suppl A).

Vydal: Solen, s. r. o., IČ: 25553933

ISSN 1803-5906

ISBN 978-80-7471-265-4



POŘADATELÉ DĚKUJÍ
UVEDENÝM FIRMÁM ZA SPOLUÚČAST
NA FINANČNÍM ZAJIŠTĚNÍ KONGRESU

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



GRADA®



pro+Lékárníky.cz

PARTNEŘI

Alliance Healthcare s.r.o.

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Apatyka servis s.r.o.

FAVEA Plus a.s.

Generica Bohemia spol. s r.o.

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.

KAUMY s. r. o.

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

PhMr.Lucie a Aleš Nedopilovi s.r.o.

PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o.

SERVIER s.r.o.

URSAPHARM spol. s r.o.