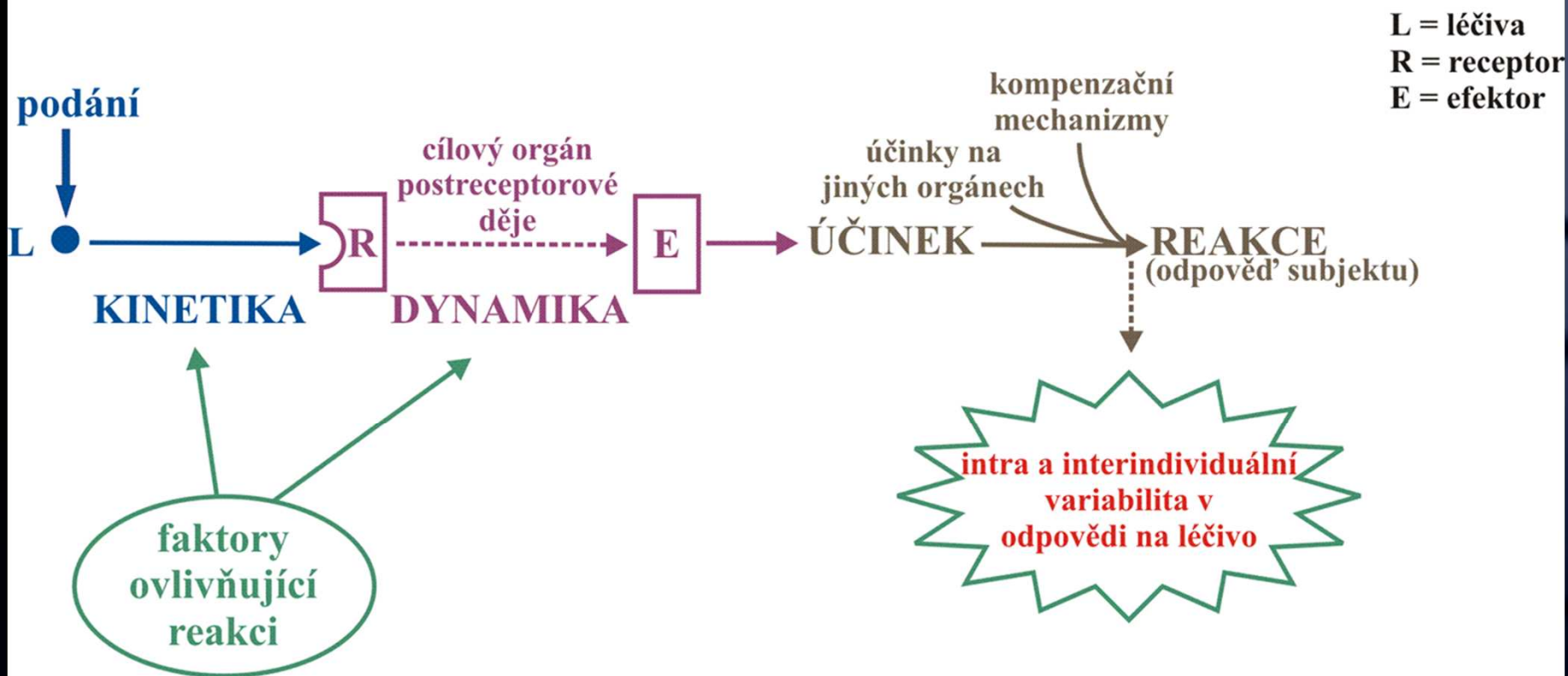


Faktory ovlivňující účinek  
léčiva. Vliv průvodních  
onemocnění na účinek léčiv,  
polypragmazie.

Nežádoucí účinky léčiv.

## Fáze a faktory rozhodující o reakci subjektu na léčivo



# Rozdělení faktorů

- A. Faktory se vztahem k léčivu:
  - Fyzikálně-chemické vlastnosti
  - Léková forma
  - Současně podaná potrava
- B. Faktory se vztahem k léčivu i k organismu:
  - Dávka
  - Kombinace léčiv
  - Opakované podávání
- C. Faktory se vztahem k organismu:
  - Věk
  - Pohlaví
  - Hmotnost a tělesná konstituce
  - Cirkadiální rytmy
  - Patologický stav organismu
  - Genotyp/fenotyp
  - (Rasová skupina/etnikum)

# Rozdělení faktorů

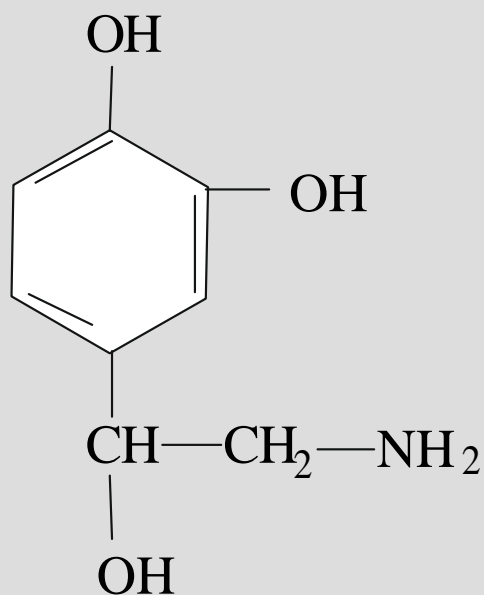
- **A. Faktory se vztahem k léčivu:**
  - I. Fyzikálně-chemické vlastnosti
  - II. Léková forma
  - III. Současně podaná strava

# I. Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

Ovlivnění transportu přes membrány

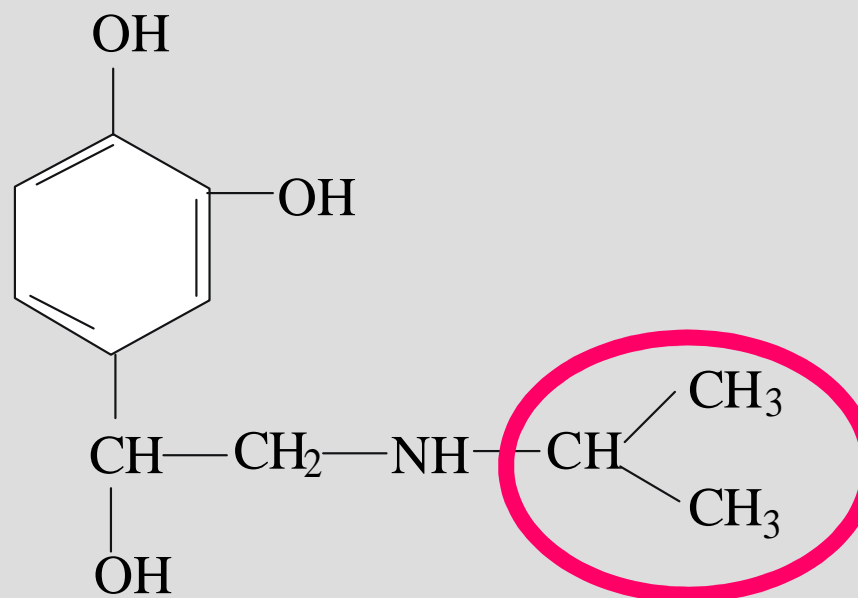
- Chemická konfigurace
- Velikost a tvar molekuly
- Rozpustnost v tucích a ve vodě
- Acidobazické vlastnosti

# Vztah chemické struktury a charakteru účinku



**noradrenalin**

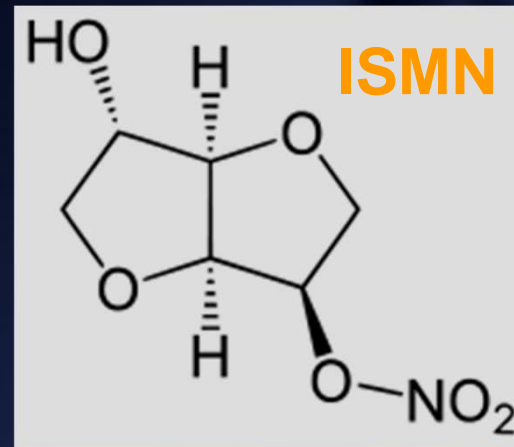
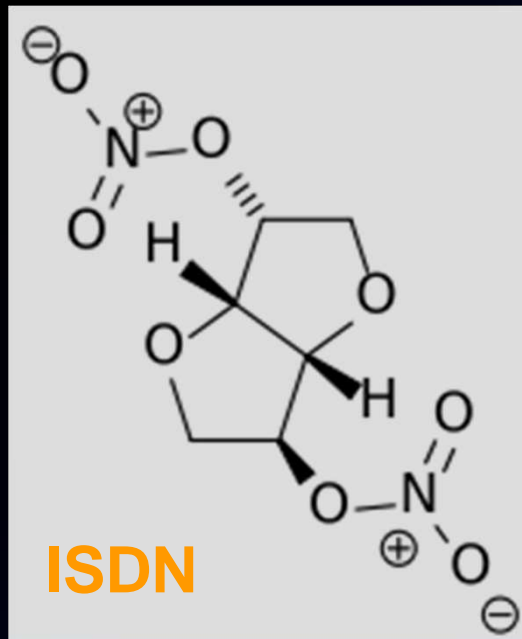
účinky převážně  
 $\alpha$  mimetické



**isopropylnoradrenalin**

účinky převážně  
 $\beta_1$   $\alpha$   $\beta_2$  mimetické

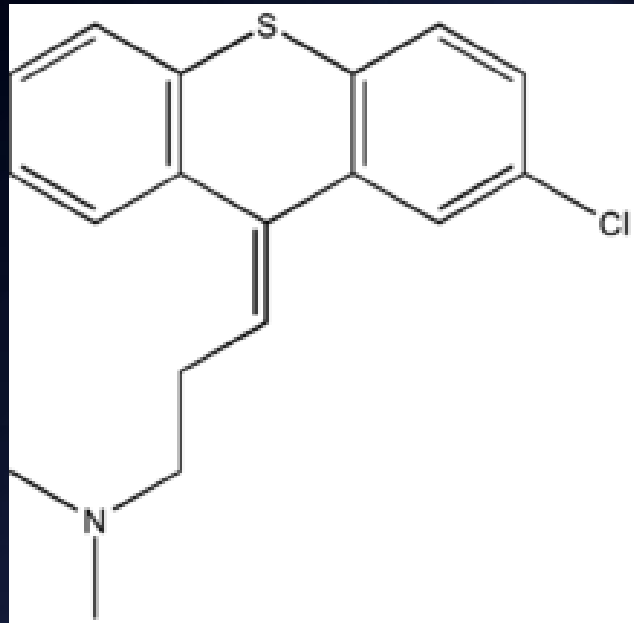
# Vztah chemické struktury k FK



- ISDN více lipofilní než ISMN
  - ISDN lze podat sublinguálně
  - ISMN téměř nepodléhá jaternímu FPE
- 
- Jiný příklad: atenolol x metoprolol

# Stereoizomerie

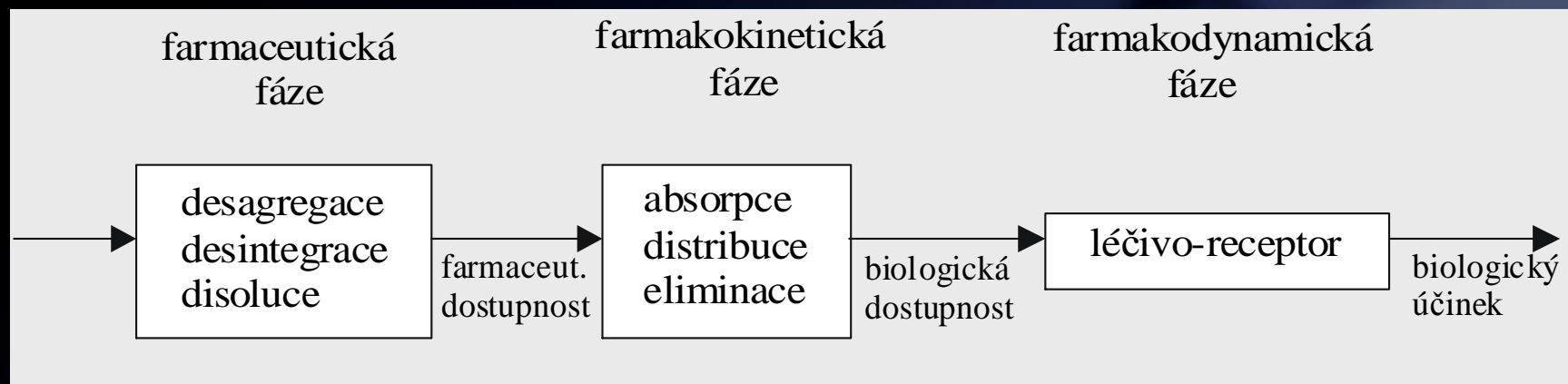
- *Cis-trans* izomerie: pouze *cis* forma chlorprotixenu je účinná





## II. Léková forma

- definice: konečná forma zpracování léčivé látky a látek pomocných, která svým složením a tvarem je přizpůsobena místu a cíli podání
- rozhoduje o farmaceutické dostupnosti, tj. části z dávky léčiva, která se uvolní z lékové formy a je dostupná pro absorpci



# Generace lékových forem

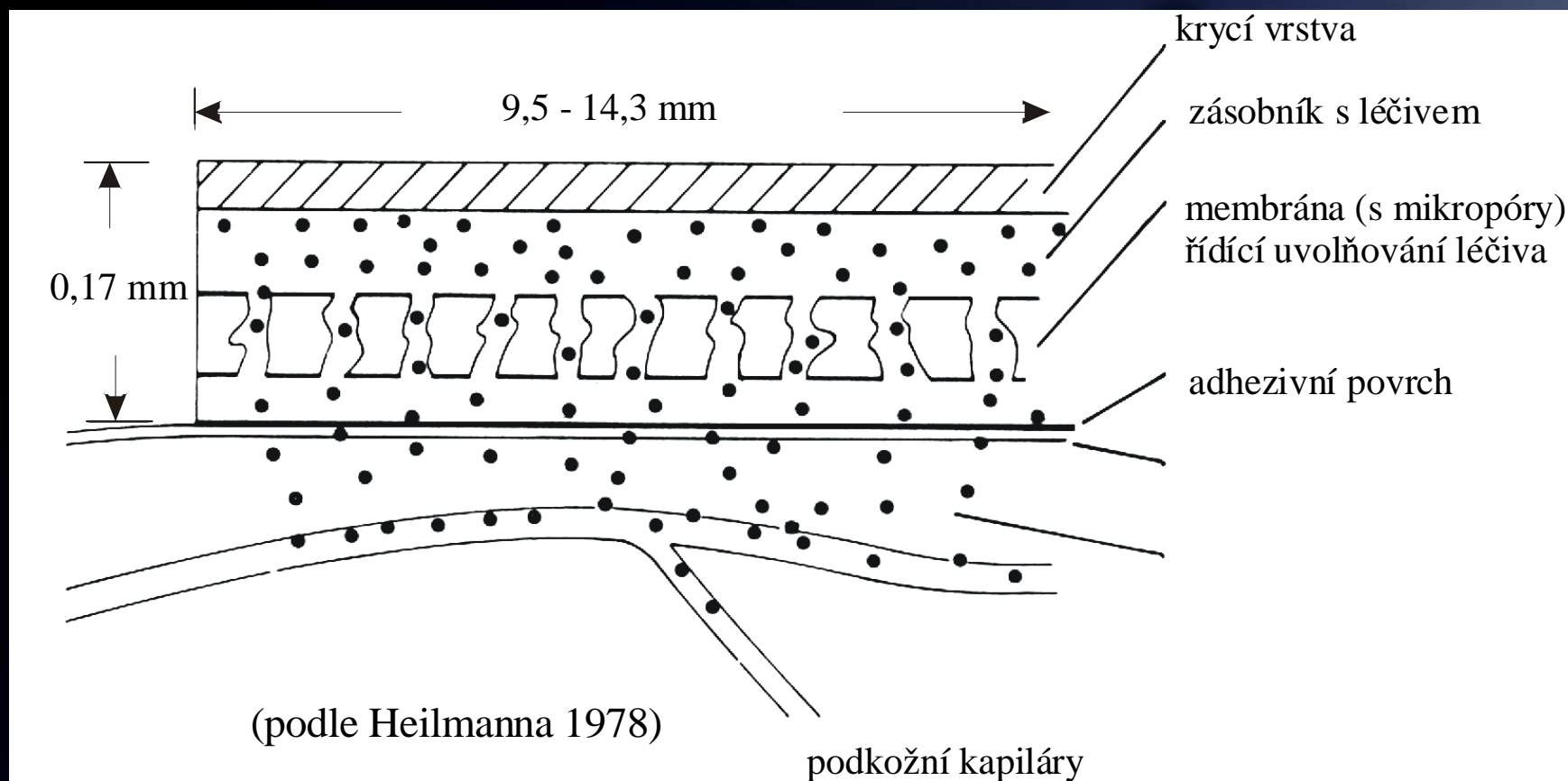
- 1. generace – konvenční LF
- 2. generace s řízeným uvolňováním
  - s prodlouženým uvolňováním (SR,XR...)\*
  - transdermální terapeutický systém
  - gastrointestinální terapeutický systém
- 3. generace s cílenou distribucí

\*SR=sustained release, slow release

LA=long acting, SA=slow acting, XR=extended release

CR=continuous (controlled) release, retard atd.

# Příklad transdermálního terapeut. systému



- Liposomální vers. konvenční léčivo ( např. amfotericin B)
- Stealth liposomy = PEGylované (daunorubicin, doxorubicin)
- Nano-liposomy

# III. Současně podaná potrava

## FD interakce

- neselektivní inhibitory monoaminoxidázy zvyšují biol. dostupnost tyraminu z potravy (rizikové fermentované potraviny, např. některé sýry, červené víno, uzené maso, banány). Hrozí excesivní vyplavení katecholaminů a hypertenzní krize.
- potrava s vysokým obsahem vitamínu K (např. brokolice) snižuje účinek warfarinu (antagonista vitamínu K)

## FK interakce

- nejčastěji vliv na absorpci, ale i metabolismus a exkreci

# Farmakokinetické interakce s potravou

Potrava může:

- zpomalit absorpci beze změny rozsahu biol. dostupnosti (nevhodné u analgetik, hypnotik...)
- snížit biol. dostupnost
- zvýšit biol. dostupnost

# Potrava snižuje biol. dostupnost

LP podávat na lačno, tj. min. 1 hod před jídlom nebo 2 hod po jídle

- vliv pH trávicích šťáv – disoluce, disociace LČ
- kompetice s aktivním transportem (L-DOPA x AMK)
- absorpce na součásti potravy
- tvorba nevstřebatelných komplexů



# Rozhodně nepodávat LP s určitým druhem potravin?

## NE:

- **tetracyklinová** atb s mléčnými výrobky a antacidy (vznik nevstřebatelných chelátů s dvojnásobnými a trojnásobnými kationty)
- flavonoidy z **grapefruitového** džusu inhibují cytochrom P450 3A4 = několika násobně zvyšují biol. dostupnost dalších substrátů : felodipin, verapamil, cyklosporin...
- Zelenina s ↑ obsahem **vitamínu K** snižuje účinek perorálních antikoagulancií (warfarinu)

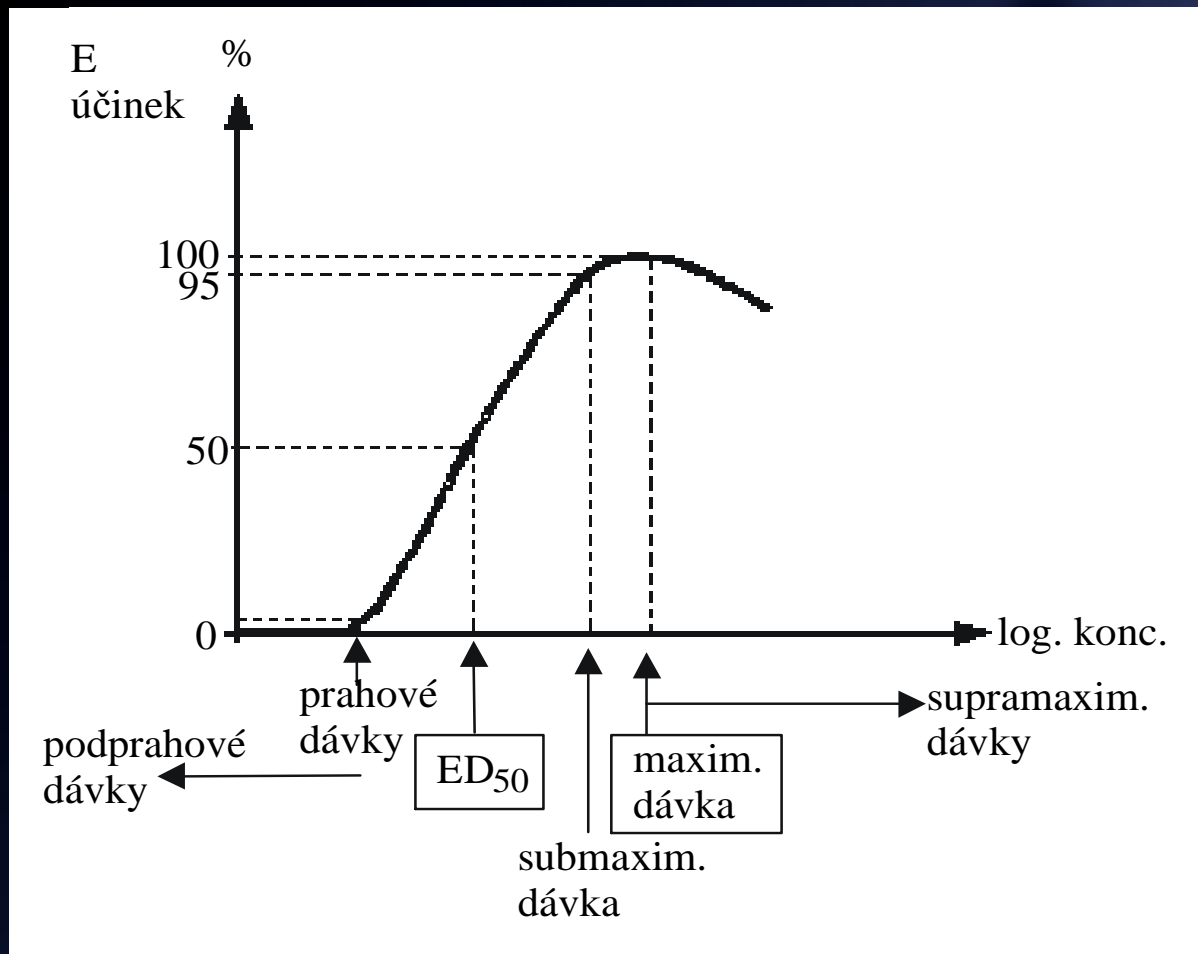
# Rozdělení faktorů

- **B. Faktory se vztahem k léčivu i k organizmu:**
  - I. Dávka
  - II. Kombinace léčiv
  - III. Opakované podávání



# I. Dávka - dosis

- V preklinickém hodnocení
- V klinickém hodnocení fáze I: MTD (maximal tolerated dose)

# Zkouška kvantitativní – křivka dávka-účinkek



# Dávky ve farmakoterapii

- Dosis therapeutica  - pro dosi (singula)  
(terapeutická dávka) - pro die
- Dosis maxima  - pro dosi (singula)  
(maximální dávka) - pro die
- Dosis curativa – léčebná dávka  
(kumulativní)

# Informace o dávkách

- **SPC** = Souhrnné informace o LP  
(Summary of Product Characteristics)

dostupné v rámci:

- **AISLP** -Automatizovaný Informační Systém LP
- Databáze SÚKLu (Státní ústav pro kontrolu léčiv)

- **Příbalové informace**

- **Český Lékopis**

Tabulka  pro dospělé  
pro děti

## II. Kombinace léčiv

Účinek se



### Synergismus

- Sumace: obě léčiva mají stejný (podobný) účinek a při kombinovaném podávání je výsledný účinek součtem účinků, které by léčiva měla při podávání v monoterapii

jednostranná : analgetika anodyna + narkotika

oboustranná : kombinace cytostatik

- Potenciace

jednostranná :  $\text{Ca}^{2+}$  + digoxin

oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika

# Kombinace léčiv

Účinek se 

## Antagonismus

- farmakologický (ACH + atropin)
- fyziologický (ACH + adrenalin)
- chemický (heparin + protamin sulfát)  
(kovy + dimerkaprol, EDTA)



## C. Rozdělení faktorů

- Faktory se vztahem k organizmu:
  - Věk
  - Pohlaví
  - Hmotnost a tělesná konstituce
  - Cirkadiální rytmy
  - Patologický stav organismu
  - Genotyp/fenotyp

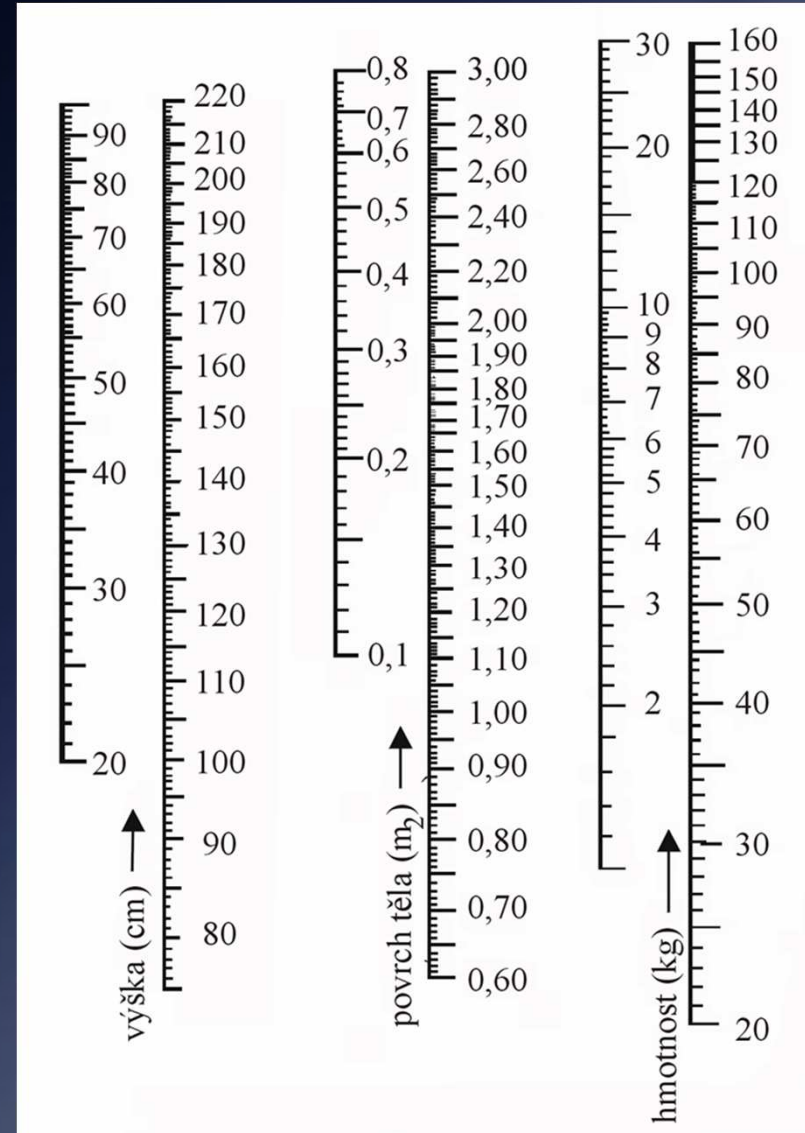
# Věk

## Podávání LP

- dětem
- starým lidem

# Podávání LP dětem

přibližná dávka pro děti =  
povrch těla (m<sup>2</sup>) x dávka pro dosp.  
1,7



# Podávání LP dětem

dítě není miniatura dospělého

- zvláštnosti FD
- zvláštnosti FK

# Zvláštnosti FK léčiv u dítěte

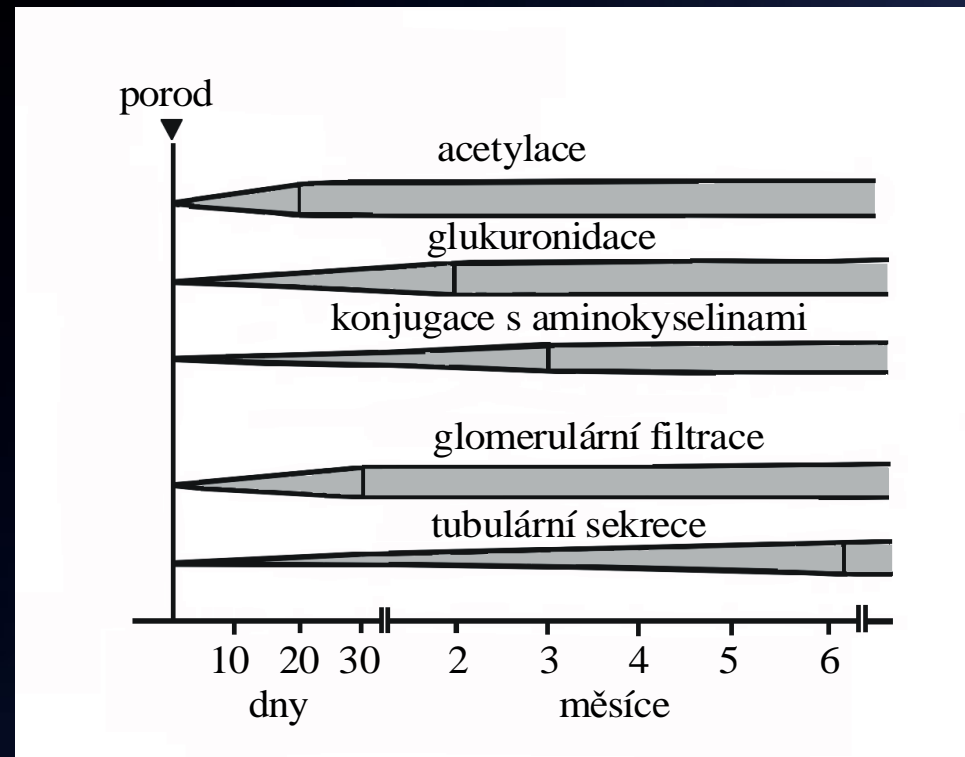
## Zejména u novorozenců (především nedonošených):

- relativně větší objem extracelulární tekutiny
- nižší vazba na bílkoviny plazmy
- nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry
- nezralost enzymatických systémů
- nezralost ledvinných funkcí

# Rozdíly fyziologických charakteristik mezi novorozenci a dospělými osobami

	novorozenci	dospělí
tvorba žaludeční kyseliny (mmol /10 kg /h)	0.15	2
čas vyprazd. žaludku (min)	87	65
celková těl. tekutina (% hmotnosti)	78	60
extracelul. tekutina (% hmotnosti)	44	19
intracelul. tekutina (% hmotnosti)	34	41
tuková tkáň (% hmotnosti)	12	12-25
albumin v séru (g/l)	37	45
GFR (ml/min/m <sup>2</sup> )	11	70

# Postnatální vývojové změny vybraných jaterních a renálních funkcí



- U novorozenců má větš. jaterních enzymů nízkou aktivitu
- Bez úpravy dávkování hrozí léková kumulace a toxicita

# Zvláštnosti farmakodynamiky léčiv u dítěte

## Antihistaminika

- u dospělého sedace (ospalost, únava)
- u dítěte až excitace (křeče)



# Podávání LP starým lidem

- 60 – 74 vyšší věk
- 75 – 89 vlastní stáří
- > 90 dlouhověkost
  
- fyziologické změny
- multimorbidita
- polypragmazie (podávání mnoha léků současně, roste riziko lék. interakcí)
- vyšší incidence a závažnost NÚ

# Změny FK procesů ve stáří

<i>farmkin. proces</i>	<i>fyziol. proces</i>	<i>důsledky</i>
absorpce	↓ sekrece žalud. kyseliny ↑ pH žalud. obsahu ↓ perfúze GIT krví ↓ tvorba trypsinu ↓ motilita GIT	snížená disoluce, snížená rychlost absorpce, oddálený nástup účinku
distribuce složení těla	↓ celková tělesná voda ↓ netuková tkáň ↑ tělesný tuk (Ž > M)	polární léčiva ↓ $V_d$ , nepolární léčiva ↑ $V_d$
vazba na proteiny	↓ albumin ↑ ≈ α1-kyselý GP ↑ ≈ γ-globulin ↓ vazba na erythrocyty	↑ volná frakce kyselých léčiv, ↓ ≈ volná frakce bazických léčiv
metabolizmus	↓ ≈ enzymová indukce ↓ průtok krve játry ↓ velikost jater ≈ acetylace ↓ ≈ glukuronidace ↓ ≈ monooxygenázy	snížená metabolická clearance výraznější ovlivnění dalšími faktory (nutrice, lékové interakce)
exkrece	↓ GFR ↓ průtok krve ledvinami ↓ tubul. sekrece	snížená renální clearance, ↑ biol. poločas

diazepam

warfarin

fenytoin

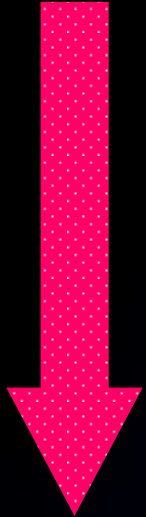
teofylin

digoxin

AMG

Lithium

# Změny FK léčiv ve stáří

- 
- absorpce (pasivní difuze slabě kyselých látek díky hypoaciditě, klesá aktivní transport)
  - vazba na plazmatické bílkoviny
  - eliminace: pokles průtoku krve ledvinami a GFR, průtoku játry a aktivity oxidoredukčních enzymů

=> **prodlužování  $t_{1/2}$**

(např. digoxinu, aminoglykozidových atb)

# Změny FD ve stáří

- Velmi variabilní
- Hypoxie tkání
- Poruchy regulačních mechanismů
- Změna citlivosti cílových struktur  
= **hyperergní a paradoxní reakce**

# Změny FD ve stáří

## Příklady:

- **ATB aminoglykozidy:**  
nižší dávky při poklesu GF (korekce podle CL CR)
- **Antihypertenziva:** ortostatická hypotenze, psychické změny (zmatenost)
- **Antikoagulancia:** krvácení z GIT (pokles absorpce vitamínu K a nižší syntéza protrombinu)
- **NSAID:** v 25% meléna nebo hematemeze
- **Látky anticholinergní:** vyšší toxicita, deprese, zmatenost (klesající množství mediátoru na synapsích v CNS)

# Pohlaví

- Ženy bývají citlivější na účinky některých léčiv např. pro nižší hmotnost, ale i nižší CL (olanzapin)
- Zvláštnosti jsou dány obdobím:
  - menstruace
  - těhotenství
  - laktace
  - menopauzy

# Těhotenství

- zpomalená žaludeční a střevní motilita
  - zvýšený objem plazmy, tělesná voda zvýšena až o 8 litrů
  - hypoalbuminémie, obsazení plazm. proteinů hormony
  - zvýšený průtok ledvinami a vzestup GFR
- 
- ovlivnění mikrosomálních enzymů (stimulace progesteronem, kompetitivní inhibice progesteronem a estradiolem)

# Hmotnost a tělesná konstituce

- V mnoha případech se dávkování léků řídí hmotností nemocného (doporučena je dávka na 1 kg tělesné hmotnosti event. s přihlédnutím k věku)
  - dávkový režim: dávka za časový interval
  - dávka: mg/kg, mg/kg/věk, mg/m<sup>2</sup>
- Často není určeno, jak postupovat u podvyživených nebo naopak obézních nemocných. Je jasné, že tyto stavy jsou spojeny se změnami „složení těla“ ve smyslu množství tělesné vody, tuku a svalů.



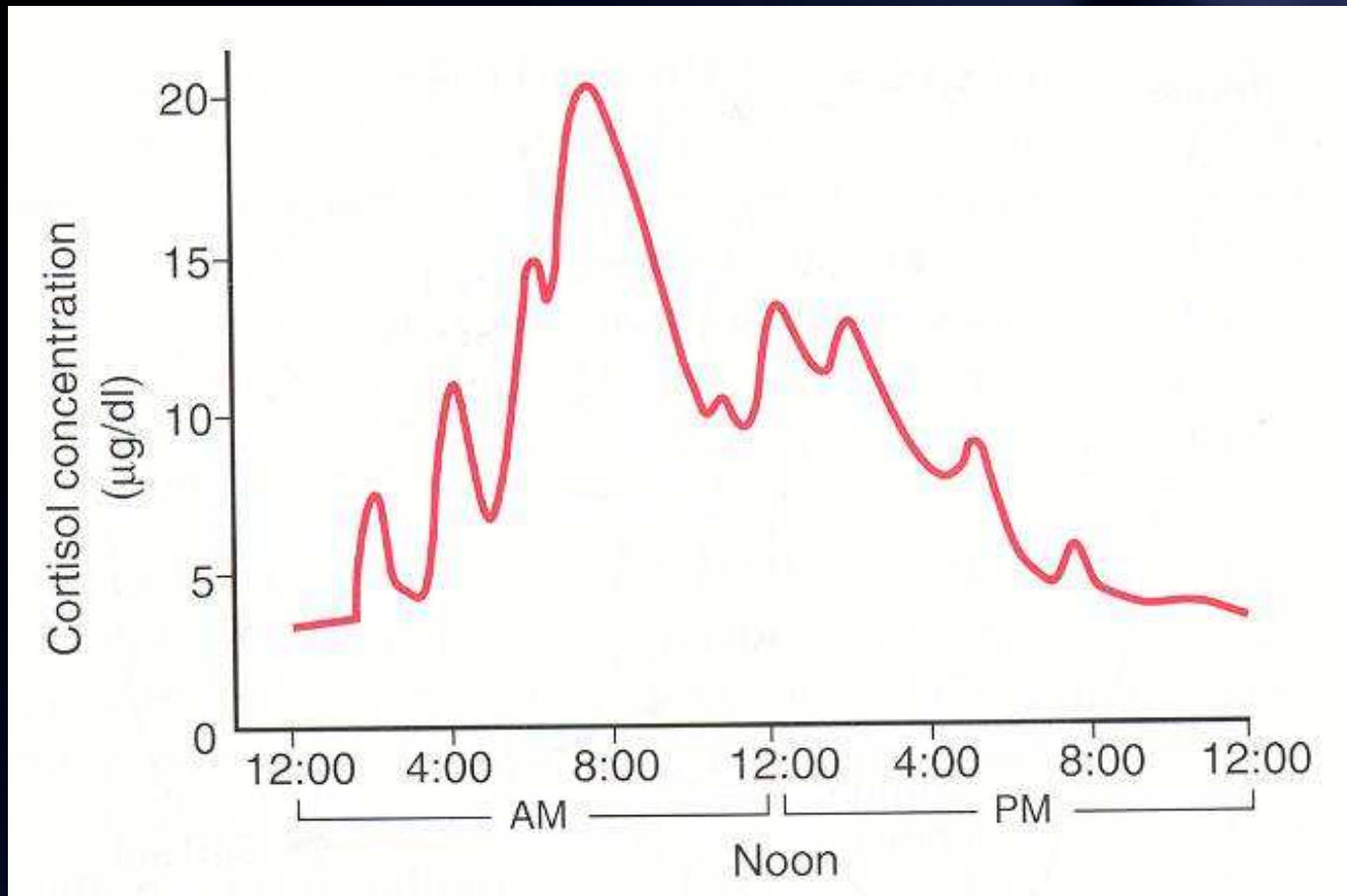
# Vliv hmotnosti tělesné konstituce

- „muskulární typ“ potřebuje větší dávky látek ovlivňujících nervosvalovou ploténku nebo vážících se na sval
- „obézní typ“ potřebuje vyšší dávku látek vážících se na tuk

# Cirkadiální rytmy

- Předmětem studia *chronofarmakologie* a *chronoterapie*
- Biorytmy v tělesných funkcích v závislosti na denní, sezónní nebo roční době
- podstata = diurnální rytmus uvolňování hormonů a aktivity určitých enzymů
- Příklad: incidence astmatických atak je nejvyšší v časných ranních hodinách, kdy je nízký tonus sympatiku a nízká hladina endogenních glukokortikoidů

# Cirkadiální rytmus sekrece kortizolu



# Patologický stav organismu

- Vliv postižení ledvin, jater a štítné žlázy na farmakokinetiku
- Vliv patologického stavu na farmakodynamiku léčiv

# Snížená funkce ledvin

- Nejčastější důvod pro úpravu dávkování léků
- Úprava dávkování dle tabulek – vodítkem je GFR
- Pro větš. léčiv úprava dávky spočívá v prodloužení intervalu (AMG, vankomycin)
- U léčiv s velmi dlouhým  $t_{1/2}$  se podá nižší dávka a interval se zachová (digoxin)

# Vliv onemocnění jater

- Není k dispozici spolehlivé kvantitativní měřítko porušené jat. eliminační schopnosti pro léčiva (analogie  $CL_{cr}$  u ledvinných poruch) → empirický přístup
- Testy na funkci jater (aminotransferázy, albumin, faktory srážení krve) nejsou dobrým vodítkem pro dávkování léků

# U osob s jaterními chorobami

- Pokud možno upřednostnit léčiva eliminovaná převážně renálně (nebo ta jejichž kinetika není jaterní nedostatečností porušena) např. atenolol
- Upřednostnit léčiva účinná přímo – bez aktivace biotransformací v játrech (lisinopril x enalapril)
- Myslet na možnost zvýšené biol. dostupnosti při p.o. podání léčiv s vysokým jaterním first-pass efektem (např. metoprolol)

# U osob s jaterními chorobami

- Myslet na možnost porušené eliminace u léčiv která jsou vyluč. převážně játry (nad 60 - 70%)
- Redukovat dávky u pokročilých jaterní chorob: diazepam, paracetamol, fenobarbital, fenytoin, kys. valproová, mesokain, morfin, teofylin, blokátory kalciových kanálů
- Podávat opatrně: antidiabetika, diuretika, antikoagulancia, antihypertenziva (řídít se dosaženým účinkem)
- Monitorování hladin je vhodné u antiepileptik, teofylinu, cytostatika (nízký TI)



# Další patologické stavy

- Srdeční selhání (centralizace oběhu)
  - možné zpomalení i snížení absorpce po p.o.
  - možné zvýšení biol. dostupnosti látek s výrazným FPE
  - zpomalená absorpce po i.m. podání
- Poruchy GIT (malabsorpce, žaludeční vředy a stavy navozující nauzeu, zvracení)
- Poruchy štítné žlázy (při hyperfunkci je obecně zvýšena intenzita metabolismu) např. hypertyreóza může zesílit účinek warfarinu
- Horečka (↑ SV a GF, urychlení elim. gentamicinu)
- Edémy (↑  $V_d$  gentamicinu)
- Obezita

# Genetické faktory

- Odpověď na lék je mezi jednotlivci kvantitativně i kvalitativně různorodá

**interindividuální variabilita –  
polymorfismus**

- Genetické faktory ovlivňují FD i FK

# Genetické faktory

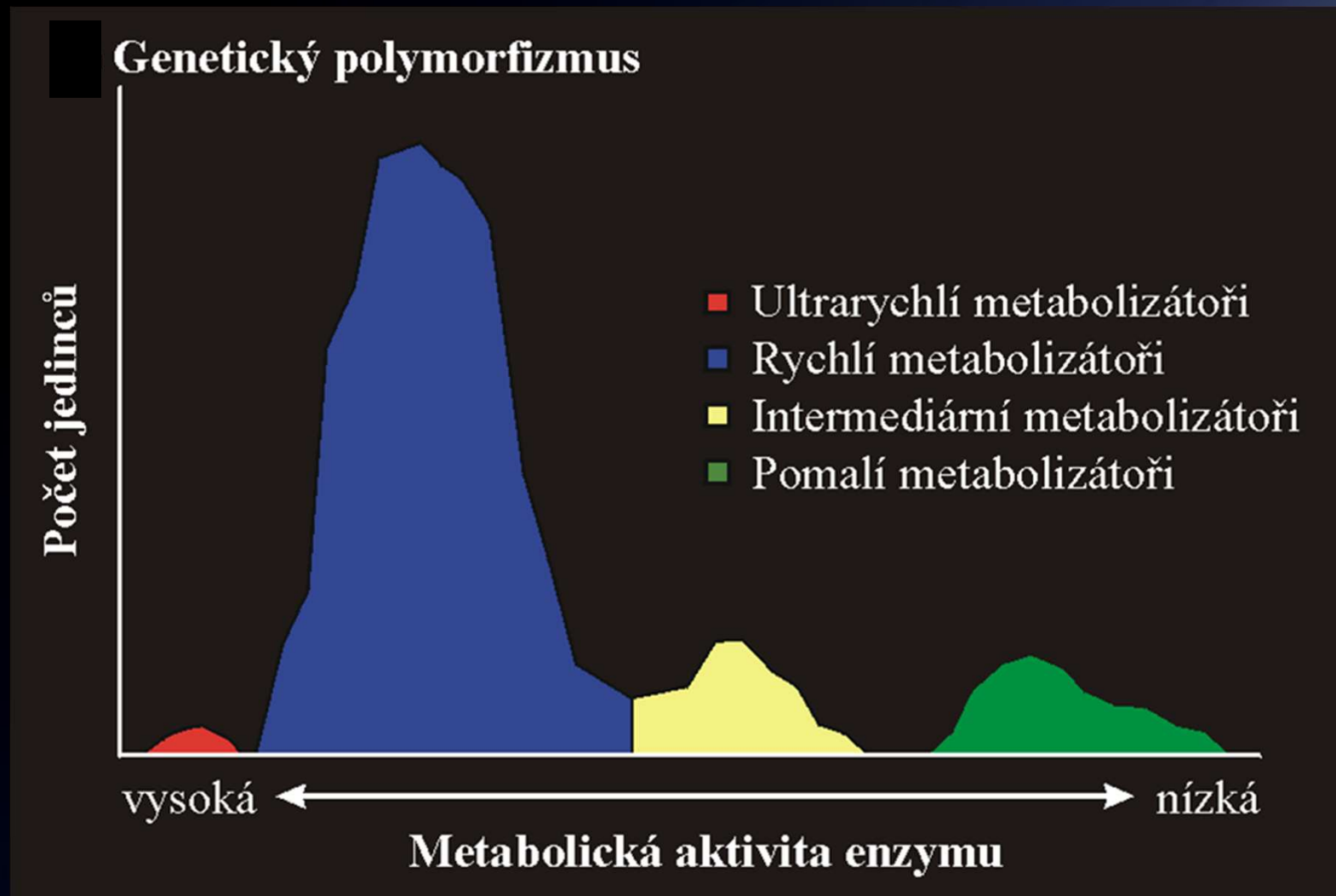
- **Genetický polymorfismus** = existence několika (přínejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž nejméněčastá má populační frekvenci alespoň 1%
- **Farmakogenetika**  
je obor, který je zaměřen na studium geneticky podmíněné variability v odpovědi organismu na léčivo  
  
(**Farmakogenomika** zkoumá vztah účinku léčiva na úrovni celého genomu, resp. transkriptomu)

# Genetické faktory - FK

- **Genetický polymorfismus** enzymů metabolizujících léčiva a transportérů pro léčiva:

*v populaci existuje několik odlišných fenotypů (pomalý, střední, rychlý event. ultrarychlý metabolizátor) s frekvencí výskytu vyšší než 1%, které jsou způsobeny mutací jednoho genu (monogenní závislost)*

- Genetické testy na odchylky v metabolismu a transportu léčiv nejsou v praxi běžně prováděny, i když existují poznatky o velkém vlivu na farmakokinetiku některých léčiv a jsou dostupné rychlé (ale drahé) metody na vyšetření polymorfizmu.



Monogenní mutace x polygenně podmíněná

# Příklady farmakogenetická variability

- Polymorfismus N-acetyltransferázy

- inaktivace léků v játrech: pomalí x rychlí aktivátoři
- isoniazid, prokainamid, hydralazin
- periferní neuropatie (prevence – pyridoxin)

- Polymorfismus thiopurin S-methyltransferázy

- podíl na metabolismu azathioprinu
- k dispozici komerčně vyráběný genetický test pro stanovení výše aktivity, prevence vážných nežádoucích účinků

# Příklady polymorfizmů v genech pro CYP P450

- CYP2D6 a antidepresiva (zvláště klasická): výrazné farmakokinetické rozdíly, obtížně titrovatelná dávka pro pomalejší rozvoj účinku, dlouhodobá farmakoterapie
- CYP2C9 a perorální antidiabetika – deriváty sulfonylmočoviny (např. glimepirid, glipizid a tolbutamid) U heterozygotů CYP2C9\*1/\*3 je celková clearance 50% a homozygotů CYP2C9\*3/\*3 20% ve srovnání s wt
- CYP2C9 a antikoagulancia – (warfarin) U heterozygotů CYP2C9\*1/\*3 je celková clearance 70% a u homozygotů CYP2C9\*3/\*3 40% ve srovnání s wt

# Faktory ovlivňující interindividuální variabilitu farmakokinetiky

Klinickým farmakologům nezbývá než integrovat a kriticky posuzovat poznatky preklinických a klinických studií a při posuzování zdrojů a významu interindividuální variability ve farmakokinetice využívat metody farmakogenetiky a terapeutické monitorování léčiv.



# Nežádoucí účinky léčiv

pojem FARMAKOVIGILANCE

Sledování nežádoucích účinků léčiv v běžné klinické praxi – aktivní kontrola bezpečnosti léčiva

# Nežádoucí účinky léčiv

- Nežádoucí příhoda (může ale nemusí být v příčinné souvislosti s podávaným léčivem)
- Nežádoucí účinek (je ve vztahu k podávanému léčivu)
- Očekávaný/neočekávaný
- Závažný
- SÚKL: hlášení závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiva

# Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky jsou nežádoucí odpovědi na terapeutické dávky

Doprovázejí účinky farmakoterapeutické.

# Nežádoucí účinky léčiv

- A – **augmented** – vyvolané stejným mechanismem jako účinky terapeutické.
- B – **bizzare** – „reakce pacienta“ - jsou vyvolány genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie).
  - C – **chronic** - jsou vyvolány dlouhodobým užíváním
  - D – **delayed** - projevují se po delší době latence.
  - E – **end-of-use** -syndrom z vysazení léčby.

# A – augmented

**způsobeny stejným mechanizmem jako účinky terapeutické.** Navozeny nevhodným dávkováním nebo změnou farmakokinetiky v důsledku patologického procesu.

- předvídatelné
  - přímo závisejí na dávce
  - časté, zřídka fatální
- 
- Insulin > hypoglykémie
  - Antikoagulancia > krvácení
  - betalytika > bronchokonstrikce > astmatický záchvat

## B - bizzare

Způsobeny genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie).

- nepředvídatelné
- nezávisejí na dávce
- méně časté (1:1 000 až 1:10 000)
- vyšší mortalita

**Idiosynkrazie** - reakce na první dávku, bez předchozí senzibilizace (suxamethonium u jedinců s atypickou cholinesterázou), polymorfismy.

**Alergické reakce** - reakce po předchozí senzibilizaci.

# C - chronic

- **vyvolány dlouhodobým užíváním léčiva**
- např. analgetika > nefropatie
- prednisolon > iatrogenní Cushingův syndrom
- laxativa > dysfunkce tráv. traktu.

# D - delayed

projevují po delší době latence (nebo u dětí léčených pacientů) – mutageneze, teratogeneze a kancerogeneze

společné rysy:

- změnu genetické informace vlivem na DNA
- citlivost dělicí se a rostoucí tkáně
- ireverzibilitnost vyvolaných změn
- nespecifičnost a různorodost zevních podnětů schopných



# E – end of use

Projeví se při ukončení podávání účinné látky např. jako syndrom z vysazení léčby (*rebound fenomen, withdrawal syndrome*).

up/down-regulace receptorů

- Příklady:
- Tachykardie po vysazení **betalytik**.
- Adrenokortikální insuficience po vysazení **glukokortikoidů**.
- Záchvaty po vysazení **antiepileptik**.

# Lékové interakce

podáním dvou léčiv se ovlivní účinek jednoho nebo obou léčiv

↑ pravděpodobnost interakcí:

- Vysoce účinné léčiva
- Induktory nebo inhibitory jaterních enzymů
- Při užívání více léčiv najednou
- Pacienti s onemocněním jater nebo ledvin
- Senioři

# Lékové interakce

- farmakokinetické  
biotransformace, distribuce, absorpce, exkrece
- farmakodynamické  
ovlivněn účinek látky
- synergické
- antagonistické

# Farmakokinetické interakce

## ABSORPCE

- snížení resorpce

tetracyklin +  $\text{Ca}^{2+}$

antacida s hořčíkem a hliníkem + tetracyklin, Fe

laxativa + digoxin

# Farmakokinetické interakce

## METABOLISMUS

- urychlení enzymové metabolizace  
rifampicin, barbituráty
- zpomalení enzymové metabolizace  
cimetidin, alopurinol, ciprofloxacin

# Farmakokinetické interakce

## EXKRECE

- pomocí změny pH moče

Snížení exkrece methotrexátu při podání kys. acetylsalicylové