

Faktory ovlivňující účinek léčiv
Nežádoucí účinky
Výzkum a vývoj nových léčiv

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Rozdělení faktorů

Vztahující se k léčivému přípravku



Vztahující se k nemocnému



Vztahující se k léčivému přípravku i k nemocnému





Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva

- ✓ **CHEMICKÁ KONFIGURACE** (velikost a tvar molekul)
- ✓ **ROZPUSTNOST V TUCÍCH**
- ✓ **ACIDOBAZICKÉ VLASTNOSTI** (disociační konstanta pK)
- ✓ **STEREOIZOMERIE**

Rozhodují o:

- specificitě (*vazba na konkrétní struktury*)
- prostupu přes membrány ->vhodná léková forma
- farmakokinetických parametrech léčiva (u některých látek)



Chemická konfigurace

velikost a tvar molekuly

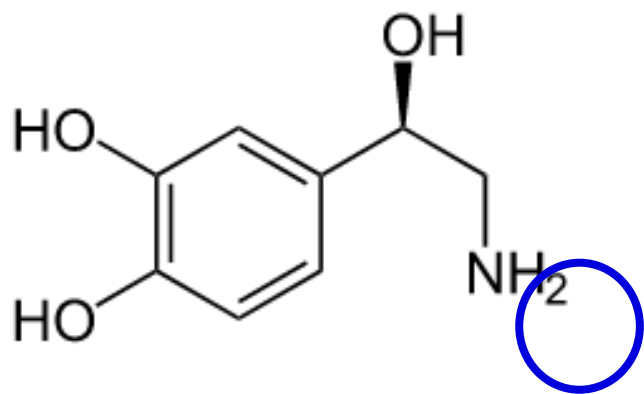
Většina terapeuticky používaných léčiv – molekulová hmotnost mezi 100 – 1000 Da

Prostup přes membránu

- malé polární molekuly bez náboje - ANO
- větší nabité molekuly a ionty - POUZE spřažený transport, transportérové systémy, iontové kanály
- velké proteiny - POUZE transportérové systémy závislé na ATP

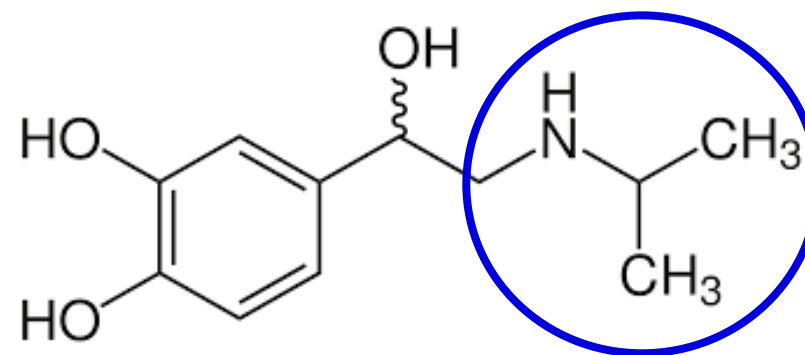


Nepatrná změna v chemické struktuře vede k významné změně v účinku léčiva



noradrenalin

- účinky převážně α -mimetické



isopropylnoradrenalin

účinky převážně β_1 a β_2 mimetické



Rozpustnost v tucích/ve vodě

Látky hydrofilní

- dobře se vstřebávají z GIT
- příliš se **neváží na plazmatické bílkoviny**
- vylučují se většinou ledvinami

Látky lipofilní

- hůře se vstřebávají z GIT, ale dobře kůží nebo sliznicemi
- lepší prostup přes membrány
- procházejí i HEB
- obvykle se více **váží na plazmatické bílkoviny**
- podléhají metabolismu v játrech, aby se staly hydrofilní



Acidobazické vlastnosti

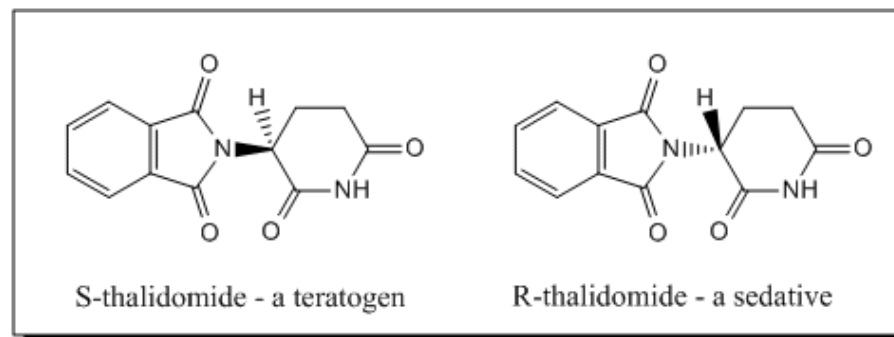
- většina léčiv jsou slabé báze/kyseliny, vyskytují se tedy buď v **ionizované** nebo **neionizované** formě
- membránami lépe pronikají léčiva v **neionizované** formě
- absorpce, distribuce i exkrece jsou závislé na **pH**

Disociační konstanta pK = hodnota pH, při které je přesně polovina molekul léčiva ionizovaná a polovina neionizovaná



Stereoizomerie (chiralita, optická izomerie)

- tzv. **opticky aktivní C** (chirální uhlík)- výskyt ve formě svých zrcadlových obrazů
- mohou mít rozdílné účinky (žádoucí/nežádoucí): jejich afinita k cílovým strukturám se může lišit
- některá léčiva mohou být ve formě racemátu (směs), jiné ve formě čistých enantiomerů (S, R)

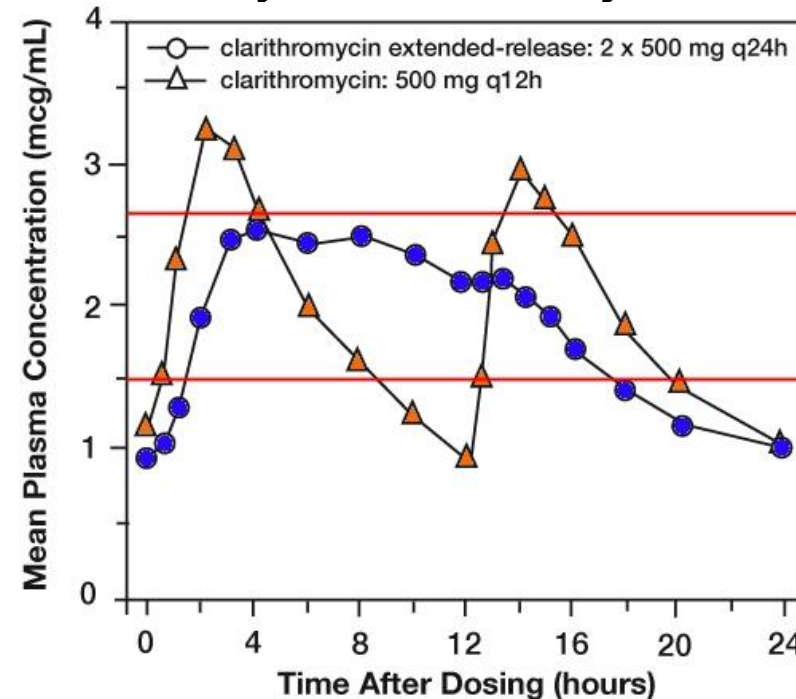




Léková forma, aplikační způsoby

- Farmaceutická dostupnost = jaký podíl z podané dávky je k dispozici pro absorpci
Technologické vlastnosti – např. rozpadavost tablety
- **Biologická dostupnost** = jaký podíl z podané dávky se absorbuje do krevního oběhu

Lékové formy - generace



Věk

Kvantitativní odlišnosti

- hmotnost, povrch těla, obsah vody v těle, odlišná distribuce, metabolická aktivita

Kvalitativní odlišnosti

- enzymy, endokrinní vybavenost, imunitní systém, nezralost HEB

ANTIISTAMINIKA vyvolají sedaci, ospalost, únavu X u dítěte k stimulaci CNS, neklid a křeče

KYS. ACETYLSALICYLOVÁ – rozvoj Reyova syndromu





Pohlaví

Ženy mívají **nižší hmotnost** a vyšší procento **tělesného tuku** než muži -> **rozdíly v kinetice léčiv**

TESTOSTERON je induktorem některých P450 -> **intenzita**

biotransformačních procesů je u mužů **vyšší** než u žen -> **ženy** mají **vyšší citlivost k toxickým účinkům léčiv**

ESTROGENY kolísají během menstruačního cyklu, snižují se v klimaktériu, zvyšují v graviditě -> ovlivnění nejen kinetiky, ale i dynamiky někt. léčiv (např. vyšší citlivost CNS na psychostimulancia, olanzapin má u žen nižší clearance)

Těhotenství

- **Zvýšený** obsah tělesné vody až o 8 litrů
- **Zvýšený** objem plazmy
- **Zvýšený** průtok ledvinami a vzestup GFR
- **Hypoalbuminémie a** zvýšená vazba hormonů na plazm. proteiny
- Zpomalená žaludeční a střevní motilita
- Ovlivnění jaterních enzymů

Těhotenství

Přestup léčiva přes placentu

- Molekulová hmotnost (pod 1000 Da volný prostup)
- Vazba na plazmatické proteiny
- Lipofilita /hydrofilita

Kdy žádoucí:

DIGOXIN – léčba supraventrikulární tachykardie plodu

Některá antibiotika - léčba infekce plodu (*Streptococcus agalactiae*)

Těhotenství

Klasifikace léčiv z hlediska teratogenity - FDA

A – léky, které jsou otestované na souboru těhotných žen bez zjištěné teratogenity

B – léky, které jsou otestované na zvířatech bez zjištěné teratogenity

C – léky, které jsou teratogenní u zvířat, u lidí se neví

D – léky, které jsou teratogenní u lidí, **ALE** je možno je podat v kritických stavech pro jejich nenahraditelnost (*imunosupresiva, antiepileptika, cytostatika*)

X – léky, u nichž riziko převažuje nad prospěchem

Nově registrovaná léčiva: **hodnocení je slovní**, je uvedeno v SPC a týká se :

- **reprodukčního potenciálu mužů a žen** (vliv na fertilitu)
- **gravidity**
- **kojení**

Laktace – přestup léčiv do mléka

- Léčiva s nižší MH (<500 Da)
- Léčiva rozpustná v tucích
- Léčiva s menší vazbou na plazmatické bílkoviny
- Léčiva s vyšším pK

– **Mléko je oproti plazmě slabě kyselé (7,0-7,1)**

Slabé kyseliny v plazmě **ionizovány** – přestupují do MM **HŮŘE**

Slabé báze přestupují **SNADNĚJI** (alkaloidy, kofein, metronidazol,

– lithium)

Hmotnost a těl.konstituce



- dávkování bývá vztaženo na hmotnost (mg/kg, mg/kg/věk) ALE není upraveno např. pro osoby kachektické nebo obézní

O kinetice LL rozhoduje množství těl. vody, tuku a svalstva

- Obézní - **zvýšit dávku lipofilních léčiv** vážících se na tukovou tkáň (benzodiazepiny)
- Svalnatý jedinec - **vyšší dávky léčiv** vážících se na sval nebo ovlivňujících nervosvalovou ploténku (myorelaxancia)

Cirkadiánní rytmy



CHRONOFARMAKOLOGIE

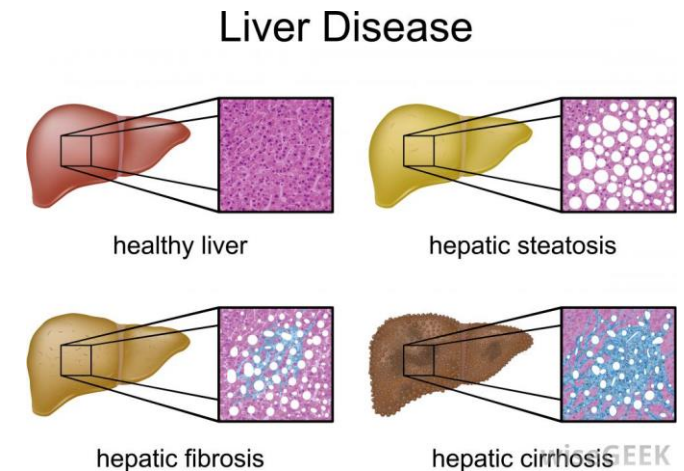
=oblast farmakologie zabývající se souvislostmi mezi účinkem léků, metabolismem léků a časem jejich podání s ohledem na biorytmy
- také studuje biorytmy a patofyziologické děje (horečka v pozdním odpoledni, astmatické záchvaty v noci nebo těsně nad ránem, jaro/podzim-ulcerózní kolitida, fototoxicita v létě)

VNS, KVS, jaterní a renální funkce, hormony jsou pod vlivem cirkadiánních rytmů

Patologický stav, komorbidity



- rozhoduje o volbě léčiva, lékové formy, dávkování léčiva
- může být **podmínkou účinku** – např. horečka a antipyretika
- ovlivňuje **dynamiku i kinetiku** léčiva
- **KI** a relativní KI:
 - β -blokátory a bradykardie, blokády vedení vzruchů v ♥
 - parasymptolytika a glaukom
 - glukokortikoidy a vředová choroba
- ovlivnění **absorpce** – sliznice GIT
- patologie **eliminačních orgánů**:
 - postižení jater, ledvin
 - možnost intoxikace – nutnost úpravy dávkování
 - možnost nedostatečného účinku – proléčiva



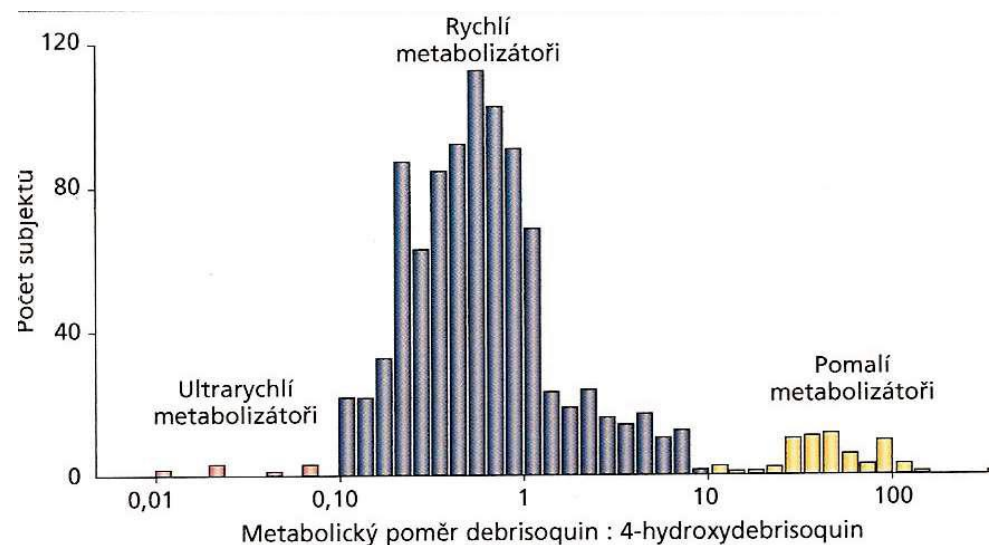


Genetické faktory

- bodové mutace zdrojem kinetické i dynamické **variability**

genetický polymorfismus – mutace zastoupená v populaci s frekvencí 1 % a vyšší

- stanovení genotypu (PCR)
- stanovení fenotypu (podání látky, detekce metabolitů)



Dávka léčiva

DOSIS THERAPEUTICA – singula, pro die **DTS, DTD**

DOSIS MAXIMA – singula, pro die **DMS, DMD**



Opakované podávání



- zesílení nebo zeslabení odpovědi na léčivo
- léková závislost

Kumulace léčiva – krátké intervaly mezi dávkami, které neodpovídají biol. poločas

Senzitizace – zvýšená citlivost na léčivo po dlouhodobém užívání

Tolerance – nutnost zvyšovat dávku pro zachování účinku

Tachyfylaxe – zeslabení účinku po dobu setrvávání léčiva v organismu (např. nitroglycerin)



Kombinace léčiv

SYNERGISMUS

Sumace (součet)

- kombinace analgetik, cytostatik,
antihypertenziv

Potenciace (více než součet)

- digoxin a thiazidová diuretika
- některá ATB

ANTAGONISMUS

Na úrovni receptorů

(farmakologický)

Fyziologický

GKK a inzulín

Chemický

Heparin a protamin sulfát

Pozor na LÉKOVÉ INTERAKCE

Současně podávaná potrava

Absorbce

- **zpomalení** - při současném podání léčiva a potravy
- **Zvýšení** – léčiva pomalu uvolňující LL
 - léčiva lipofilní spolu s vitaminy rozp.v tucích

Podávání léčiv **na lačno**: 0,5 – 1 h před jídlem, 1 – 3 h po jídle

Snížení biologické dostupnosti

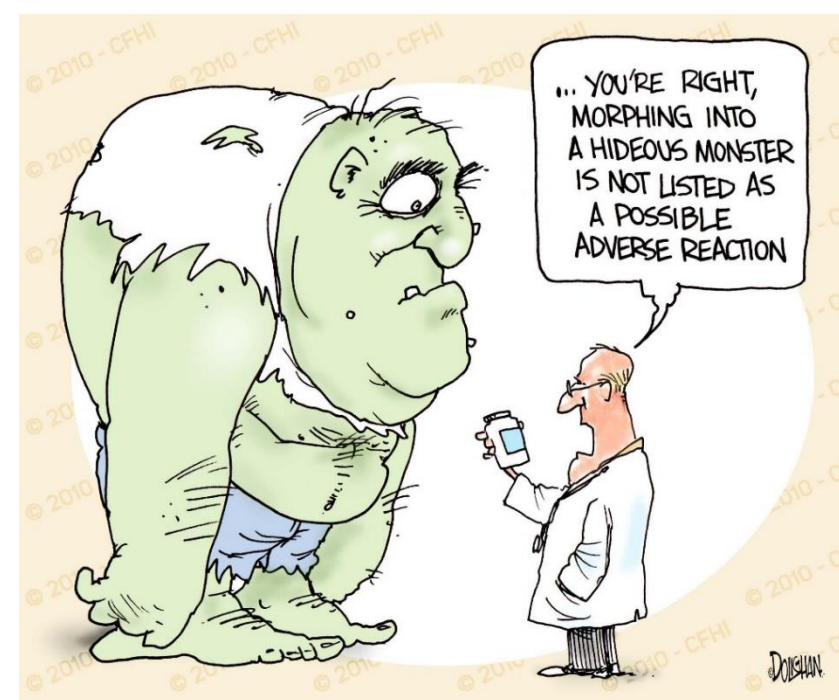
- Tetracykliny + mléčné výrobky
- Fluorochinolony + mléčné výrobky
- Železo + černý čaj

Ovlivnění clearance - změna pH moče

Farmakodynamická interakce

- Warfarin + vitamin K





Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky léčiv

= odezva na léčivý přípravek, která je **nepříznivá a nezamýšlená**

– mohou způsobovat všechna léčiva

přínosy > riziko poškození

– klasifikace NÚ:

- Dle charakteru
- Dle četnosti
- Dle povahy
- ...

Různá klasifikace nežádoucích účinků

dle frekvence výskytu

- Předvídatelné
- Nepředvídatelné

- *závislé na dávce*
- *nezávislé na dávce*

- *známý*
- *dosud nepopsaný*

- **Velmi časté** (více než 1/10 pacientů)
- **Časté** (více než 1/100 pacientů)
- **Méně časté** (1/100 až 1/1 000 pacientů)
- **Vzácné** (1/1 000 až 1/10 000 pacientů)
- **Velmi vzácné** (1 na více než 10 000 pacientů)

dle povahy

- **A – augmented** souvisí s hlavním účinkem, závislé na dávce
- **B – bizarre** často je příčinou genetická změna, nezávisí na dávce
- **C – continuous** dané dlouhodobým užíváním léčiva
- **D – delayed** vyskytují se se zpožděním měsíců i let
- **E – end of use** objevují se po ukončení užívání léčiva

dle charakteru

- **Očekávané x Neočekávané**
- **Závažné** – ohrožující život, vyžadující hospitalizaci, až končící smrtí

NÚ - typ A (augmented)

- Vystupňování účinku léčiva až do toxicity
- 95 % všech NÚ léčiv
- Shodný mechanismus → **předvídatelnost + závislost na dávce**
- **Podání vysoké dávky:**
 - Předávkování antihypertenzivem → hypotenze
 - Předávkování antikoagulanciem → krvácení
- **Omezení eliminační schopnosti organismu:**
 - Předávkování při onemocnění jater (↓ metabolismu, ↓ exkrece)
 - Předávkování při onemocnění ledvin (↓ exkrece)

NÚ - typ B (bizzare)

Nezávislé na dávce a MÚ léčiva → **nepředvídatelnost**

Příčina: **genetické/imunologické pozadí** jednotlivce

Idiosynkrazie = kvalitativně odlišná reakce na léčivo

Mutace v genech pro enzymy, imunologické odlišnosti

Objeví se po **první** dávce léčiva

Alergická reakce:

Po opakovaném podání léku (senzibilizace)

Interakce antigen-protilátka → humorální/buněčná odp.

Přítomnost protilátek v plazmě

Nízká morbidita, ale vysoká mortalita

NÚ – typ C (chronic, continuous)

- Vyvolány **dlouhodobým užíváním** léčiva
- Vznik patologického stavu, navození tolerance, ev. závislosti

Příklady:

- Nesteroidní antiflogistika → nefropatie
- Nesteroidní antiflogistika → gastroduodenální vředy
- Opioidní analgetika → tolerance, závislost

NÚ – typ D (delayed)

- Projevují po delší době latence nebo až u potomků léčených pacientů
- Zásahy do DNA, ireverzibilní změny

Mutageneze = genotoxicita, poškození DNA

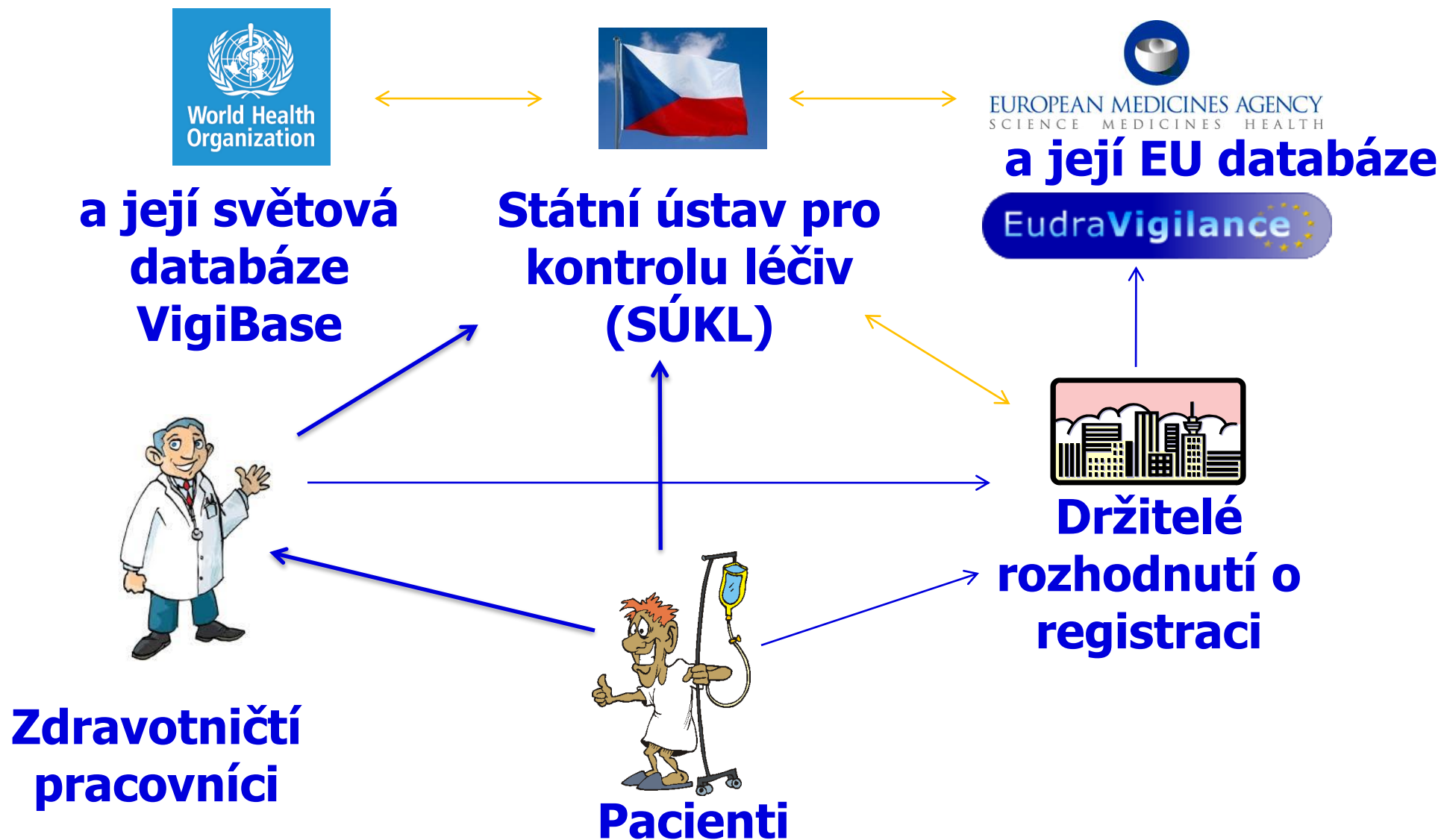
Teratogeneze = poruchy prenatálního vývoje, VVV

Kancerogeneze = vznik nádorového onemocnění

NÚ – typ E (end of use)

- Projeví se při ukončení podávání účinné látky
- **Abstinenční syndrom** – látky vyvolávající závislost
- „**Rebound fenomén**“ – zhoršení pův. obtíží po vysazení léčiva nejčastěji z důvodu změny počtu/aktivity receptorů
 - Betablokátory – hypertenzní krize
 - β 1-sympatomimetika – otok nosní sliznice
 - Antiepileptika – epi záchvat

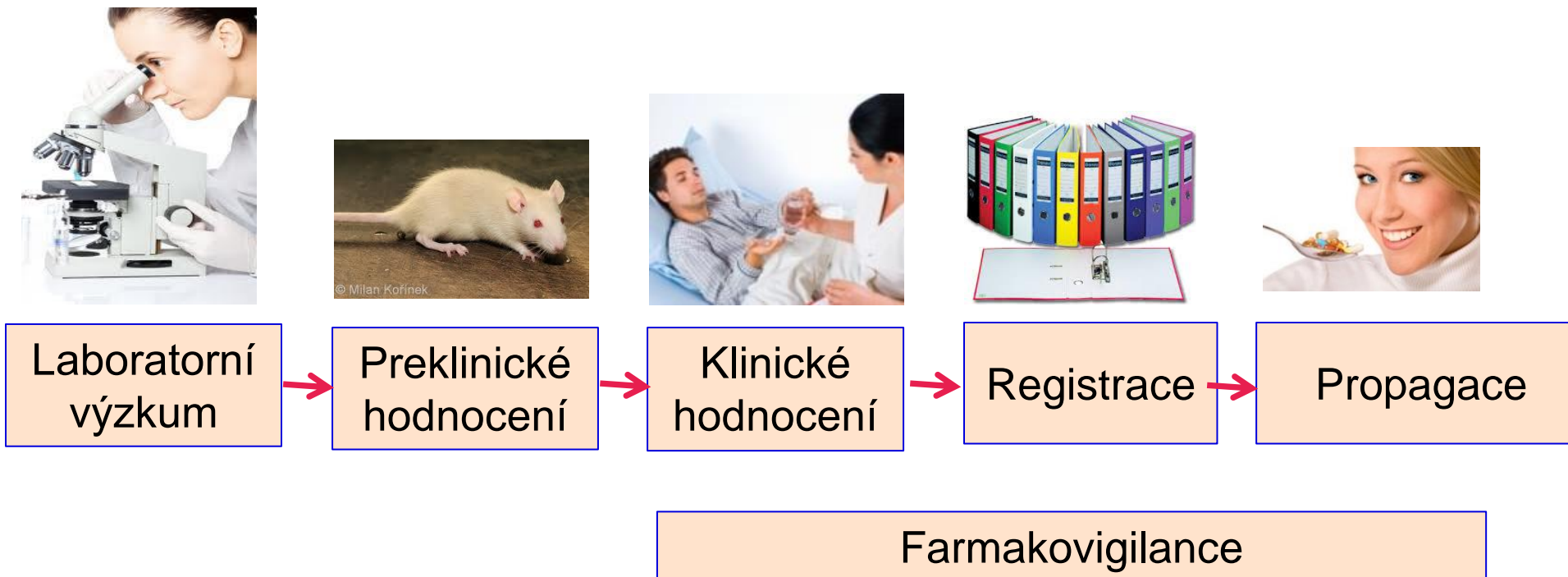
System hlášení nežádoucích účinků



MUNI
MED

Výzkum a vývoj nových léčiv

Životní cyklus léčivého přípravku



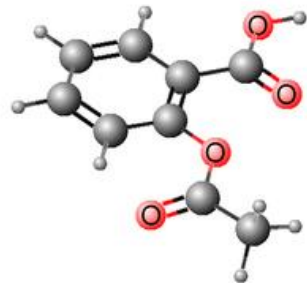
1. Farmaceutický výzkum a vývoj nových léčiv

- Na počátku je nutno vybrat **vhodnou látku** a připravit **vhodnou lékovou formu**.
- Klíčové je odhadnout **účinky** dané látky a její případnou **toxicitu**
- K tomu používáme odborné databáze, literaturu, „in silico“ testování - testování v PC, kdy počítač je např. schopen testovat interakce různých molekul
- Všechny nadějně molekuly procházejí **screeningovými testy**, kterými se dá zjistit např., na který systém v organismu látka působí, jakou bude mít vazbu na různé receptory...



Potenciální léčiva jsou převážně vyhledávána:

- **Syntézou analogů** přirozeně se vyskytujících látek (hormonů, mediátorů...)
- **Modifikací** struktury známých léčiv
- **Náhodným testováním** přirozených látek většinou živočišného nebo rostlinného původu
- Vyhledáváním **nových účinků u již používaných** léčiv



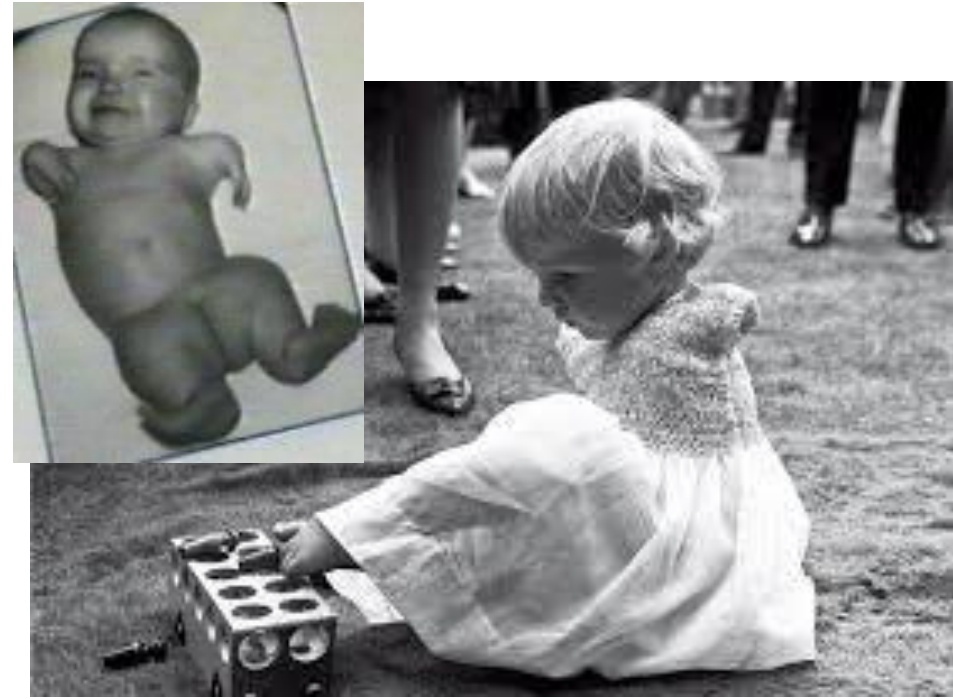
2. Preklinické hodnocení



= testování léčiv **in vitro** a na **zvířatech** s cílem **předpovědět terapeutický účinek a toxicitu potenciálního léčiva pro použití u člověka**

- Akutní toxicita-po jednorázovém podání
- Chronická toxicita – po opakovaném podání
- Toxikokinetika - osud toxinu v organismu
- Bezpečnostní farmakologie – popis nežádoucích účinků (NÚ) na jednotlivé orgánové systémy, odhad možných NÚ u člověka
- Specifické toxikologické testy: karcinogenita, genotoxicita, reprodukční toxicita, lokální toxicita, fototoxicita...

MUNI MED



Talidomid - Contergan

sulfanilamide using diethylene glycol (DEG) as a solvent

3. Klinické hodnocení

= **systematické testování 1 nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost** léčivého přípravku. Je prováděno na subjektech hodnocení za účelem:

1. zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické **účinky**
2. stanovit **nežádoucí účinky**
3. studovat **absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování**

(Zákon o léčivech 378/2007 Sb.)

Na kom je prováděno?

- Subjekt hodnocení - zdravý dobrovolník
- pacient



Kdo ho zadává a provádí?

- Zadavatel (sponzor) - fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení
- Zkoušející - lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě



Informovaný souhlas pacienta

Já, níže podepsaný/á dobrovolně a svobodně souhlasím s účastí v klinickém hodnocení „.....“.
Povaha, cíl, rozsah a doba trvání této klinické studie mi byly řádně a srozumitelně vyšetřujícím lékařem vysvětleny.

Moje účast v této studii nebude nijak ovlivňovat moji další léčbu či pobyt ve zdravotnickém zařízení. Měl/a jsem možnost zeptat se na všechny nevyjasněné otázky. Obdržel/a jsem uspokojivou odpověď a plně rozumím všem informacím, kterých se mi dostalo.

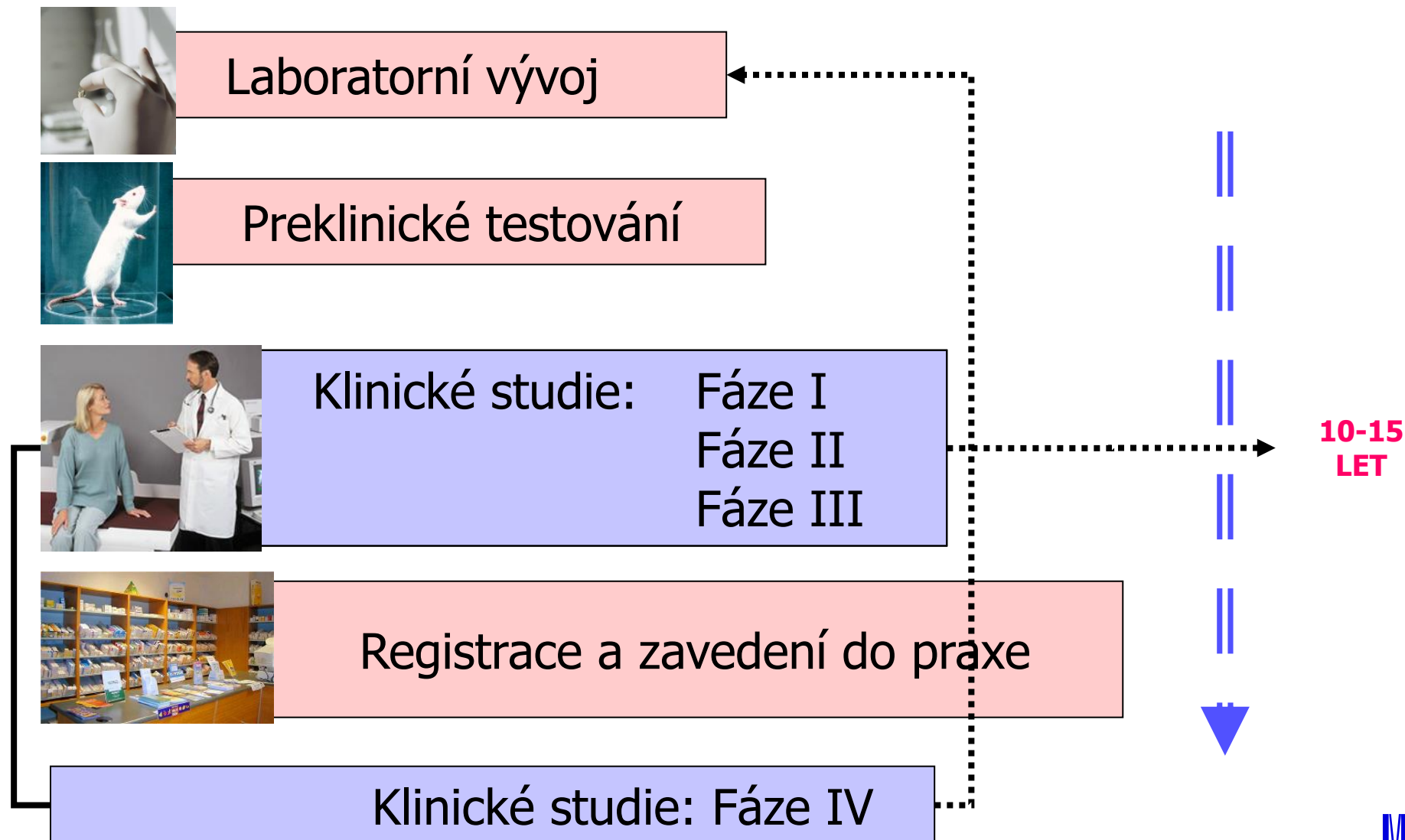
S výsledky provedeného vyšetření bude zacházeno jako s citlivými údaji, na něž se vztahuje povinnost mlčenlivosti a ochrany dle příslušných právních předpisů. V případě, že jich bude použito pro publikační účely, budou zveřejněny anonymně.

Jsem si vědom/a, že z projektu mohu kdykoliv odstoupit, aniž to bude mít jakýkoliv vliv na moji další léčbu.

Jméno pacienta:.....Datum:.....Podpis pacienta:.....

Jméno lékaře zodpovědného za provádění studie:..... Datum:..... Podpis lékaře:.....

Fáze a trvání klinického hodnocení



Fáze klinického hodnocení - I. fáze:

- První podání člověku
- Hodnotí se **bezpečnost, toxicita a farmakokinetika**
- **Zdraví dobrovolníci, případně pacienti** (tam kde jsou léčiva poměrně toxická)
- jednotky až desítky pacientů
- **Navrhuje se dávka** a dávkovací schéma pro 2. fázi
- Hodnotí se mechanismus působení

Fáze klinického hodnocení - II. fáze :

- Pilotní studie
- 1. podání pacientům v předpokládané indikaci
- účinek, NÚ, farmakokinetika po opakovaném podání
- indikace x KI
- informovaný souhlas
- 100 a více pacientů
- bez finanční odměny

Fáze klinického hodnocení - III. fáze:

- srovnává se účinnost a bezpečnost hodnoceného přípravku se **standardem** (nebo placebem) = kontrolovaná klin.studie
- ke konci III. fáze je nutno připravit dokumentaci k registraci (SPC, PIL)
- pacienti – stovky až tisíce
- single/double blind, randomizace, multicentrické hodnocení

Fáze klinického hodnocení - IV. fáze:

- **postregistrační studie**, 5 let od registrace
- Ověřují se účinky a bezpečnost v přípravku v „reálném“ použití na **velkých a různorodých skupinách lidí** (vlivy jako interakce, chyby v užívání, projevení vzácných nežádoucích účinků...)
- Porovnání se standardem
- Možnost stažení z trhu

4. Registrace

= udělení povolení k uvedení léčiva na trh

- Na jedné straně je **SÚKL** = schvalovatel
- Na druhé straně je **budoucí držitel rozhodnutí o registraci**
(většinou výrobce) = žadatel
- Předkládání dokumentů včetně **SPC**



5. Farmakovigilance

- Farmakon (řeck.) = léčivý přípravek
- Vigilare (lat.) = bdít

Dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku

- > detekce
 - > zhodnocení
 - > porozumění
 - > prevence NÚ

Vývoj léku

50 000 – nové látky

5 000 – testy in vitro

500 – testy in vivo

5 – klinické hodnocení

1 – použití v klinické praxi

Náklady na vývoj: cca **800** mil USD

Doba vývoje: **10 – 15 let** nový přípravek,
cca 5 let generikum a „me too“

Úspěšnost: 0,005 - 0,001 %

