

Základní pojmy:

- definice farmakologie (obecná, speciální)
- farmakoterapie (kauzální, substituční, symptomatická, patogenetická, placebo)
- farmakologie vs. farmacie
- farmakokinetika, farmakodynamika
- farmakoekonomika, farmakovigilance, farmakogenetika, farmakoepidemiologie
- léčivo, léčivý přípravek, léčivá látka, pomocná látka
- názvy léčiv: chemický, INN a generický, lékopisný, firemní

Mechanismy účinků léčiv:

- a) Nespecifický mechanismus účinku: vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky
- b) Specifický mechanismus účinku: interakce s makromolekulami organismu
 1. Nereceptorový (vazba na jinou molekulu než receptor, např. transportér, protonovou pumpu, enzym, apod.)
 2. Receptorový (vazba na receptor spojená s ovlivněním postreceptorových dějů)
 - Typy receptorů: ionotropní, metabotropní = spřažené s G-proteinem, receptory s enzymovou aktivitou, receptory regulující genovou transkripci
 - Typy ligandů (agonista, parciální agonista, antagonist: kompetitivní, nekompetitivní)
 - Vlastnosti ligandů (afinita k receptoru, vnitřní aktivita)

Klasifikace léčiv:

- HVLP a IPLP
- ATC systém – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
- Léčivo officinální, neoficinální, obsolentní
- Složení léčivého přípravku:
 - o *remedium cardinale*
 - o *remedium adjuvans*
 - o *remedium corrigens*
 - o *remedium constituens nebo vehiculum*

Základy farmakokinetiky

Farmakokinetické děje = absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece (ADME)

Absorpce

- průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve
- parametry: **absorpční konstanta k_a** – udává rychlost absorpce
biologická dostupnost F – udává, kolik % podané dávky se dostane do krve
 C_{max} = max. koncentrace v plazmě po jednorázovém podání
 T_{max} – udává dobu do dosažení C_{max}

Distribuce

- průnik léčiva z krve do periferie a zpět
- dynamická rovnováha
- parametr: **distribuční objem V_d** – ukazuje schopnost léčiva pronikat do tkání
 čím je větší, tím více se léčivo koncentruje v periferní tkáni a méně je v krvi

Biotransformace

- „metabolismus“ léčiv
- 1. fáze: enzymy cytochromu P450, hydrolázy, reduktázy
- 2. fáze: konjugace s acetátem, sulfátem, glukuronovou kys., žluč. kyselinami, glutathionem

Exkrece: ledviny (moč – do M_w albuminu), játra (žluč, stolice), plíce (vzduch, těkavé látky)...

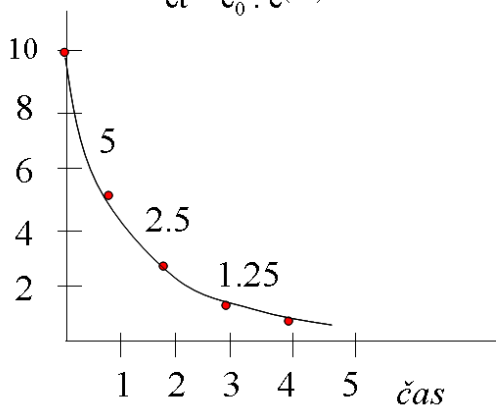
Eliminace = biotransformace + exkrece

Základní 2 typy eliminace:

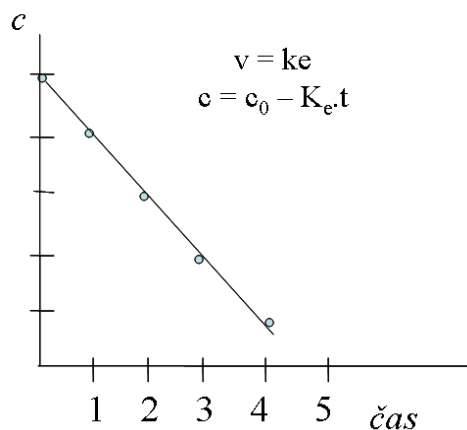
– dle tzv. **lineární kinetiky** (1. řádu)

Koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

$$ct = c_0 \cdot e^{-(k_e \cdot t)}$$



– dle tzv. **nelineární kinetiky** (0. řádu)



Parametry lineární kinetiky:
 k_e – eliminační konstanta
 Cl - clearance

Základní farmakokinetické parametry (+ výpočty)

C_{max} = dosažená max. koncentrace v plazmě

T_{max} = doba k dosažení C_{max}

k_a = absorpční konstanta; relativní rychlost absorpce

k_e = eliminační konstanta = $\ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$; relativní rychlost eliminace (% za hod)

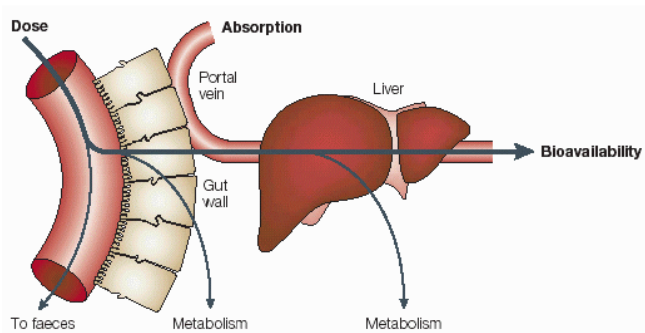
$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$; doba, za kterou klesne koncentrace v plazmě na 1/2 původní koncentrace

$V_d = F \cdot D / AUC \cdot k_e$; distribuční objem; vyjadřuje schopnost léčiva pronikat do tkání

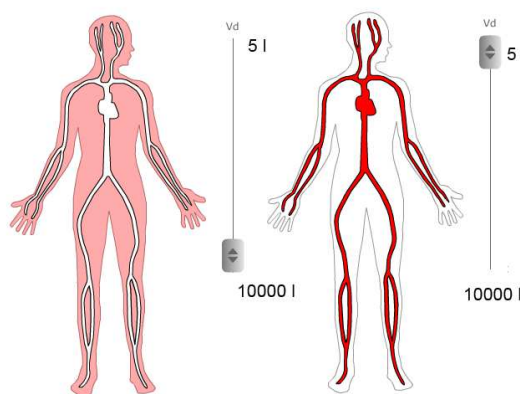
$Cl = Cl_{ren} + Cl_{hep} + Cl_{pl} \dots + Cl_i$; clearance = vyjadřuje eliminační schopnost, kolik ml plazmy se za určitou časovou jednotku očistí od léčiva

$AUC = D / Cl = C_0 / K_e = D / k_e \cdot V_d$; plocha pod koncentrační křivkou, vyjadřuje „expozici léčivem“ v čase

Absorpce a biologická dostupnost



Distribuční objem a koncentrace léčiva ve tkáních



Přehled aplikačních způsobů

Systémová aplikace = léčivo se dostává do krevního oběhu → působí na celý organismus

- Enterální aplikace: p.o. a p.r.
- Parenterální aplikace: injekce a infuze

Lokální aplikace = léčivo se nevstřebává do krevního oběhu → působí jen v místě podání

- Zevní aplikace: na kůži, sliznice, oko, ucho...
- Vnitřní aplikace: léčivo podáno do GIT, ale z GIT se nevstřebává

Systémová aplikace – enterální

1. Perorální (per os, p.o.) – nástup účinku závisí na fyz-chem vlastnostech LL a PL, někdy ↓ biolog. dostupnost: first-pass efekt

2. Perrektální (per rectum) – nevyvolává nauzeu, ↓ biologická dostupnost než p.o. – malá plocha střevní stěny, kratší nástup účinku než p.o. – *plexus venosus rectalis* ústí přímo do dolní duté žíly („obchází játra“)

Systémová aplikace – parenterální

1. Neinjekční aplikace

- a) orální – vstřebávání sliznicí úst (bukálně, sublingválně), lipofilní látky – rychlá absorpce, př. nitroglycerin
- b) inhalační – plyny, páry těkavých roztoků nebo velmi drobné částice, terapie onem. dýchacích cest
- c) transdermální – lékové formy vyšších generací, řízené uvolňování (tzv. TTS), př. Evra (HAK), nikotinová náplast, opioidní analgetika
- d) transnazální – velké prokrvení nosní sliznice, ale lokální dráždivost nebo možnost narušení funkce cílů, př. kalcitonin, antimigrenika
- e) vaginální – př. Nuvaring (HAK)

2. Injekční aplikace

- a) injekce – malý objem kapaliny, i.v. aplikace – rychlý nástup účinku, i.m., s.c. – depo ve tkáni, postupná absorpce do krevního oběhu
- b) infuze – větší objemy kapaliny, parenterální výživa, minerály, glukóza, ATB, cytostatika atd.

Faktory ovlivňující účinek léčiv

a) Faktory vztahující se k léčivému přípravku

- fyzikální a chemické vlastnosti léčiva – např. lipofilita látky, optická izomerie
- léková forma – určuje biologickou dostupnost
- interakce s potravou – změna farmakokinetiky a/nebo farmakodynamiky léčiva

b) Faktory vztahující se k nemocnému

- věk – specifika dětí a seniorů (viz níže *)
- pohlaví – cyklické změny u žen, klimakterium, těhotenství a laktace
- tělesná hmotnost a konstituce – odlišnosti v kinetice i dynamice léčiv u obézních, kachektických, osob s vysokým podílem svaloviny...
- cirkadiánní rytmy – chronofarmakologie, vliv denní nebo roční doby
- patologický stav – vliv na kinetiku i dynamiku léčiva
- genetické faktory (genotyp, fenotyp) – genetický polymorfismus

c) Faktory vztahující se k léčivému přípravku i k pacientovi

- dávka – jednotlivá, denní, terapeutická, maximální, toxická, letální, terapeutický index a šíře
- opakované podávání léčiva – kumulace, tolerance, tachyfylaxe, senzitivace
- kombinace a interakce léčiv
- pozdní účinky léčiv – teratogenita, mutagenita, kancerogenita

*** Specifika farmakoterapie v dětství:**

- Postupné zrání jaterních a renálních funkcí
- Vysoká propustnost hematoencefalické bariéry
- Specifická skupina – nedonošení novorozenci (nezralost)
- Vysoké množství vody v těle (odlišná biodistribuce)
- Děti 0-15 let: výpočet dávky podle povrchu těla, doporučené dávky léčiv pro děti v Českém lékopisu
- Těhotenství a kojení: přestup léčiv placentou a do mateřského mléka

Specifika farmakoterapie ve stáří:

- Změny kinetiky i dynamiky
- Multimorbidita, léková polypragmázie
- Poškození funkcí ledvin a jater
- Nízké množství vody v těle (odlišná biodistribuce)
- Úprava dávkování (dávky odlišné od dospělých)
- Beersova kritéria – pravidla pro volbu léčiv pro seniory, seznam nevhodných léčiv

Nežádoucí účinky léčiv

Normální (normerní) reakce vs. nežádoucí reakce na léčbu

Typy NÚ:

- A (augmented, adverse) – přímo závisí na dávce
- B (bizarre) – na dávce nezávislé, vyvolány nesnášenlivostí u konkrétního pacienta
- C (continuous) – po dlouhodobém podávání přípravku
- D (delayed) – projeví se po delší době
- E (end of use) – projeví se po vysazení léčby

Interakce léčiv

- Žádoucí vs. nežádoucí
- Farmaceutické: na úrovni léčivého přípravku, mimo organismus
- Farmakokinetické: střet látek v organismu, na úrovni metabolismu – enzymová indukce/inhibice, na úrovni exkrece – kompetice o exkreční mechanismus
- Farmakodynamické: na úrovni receptoru nebo postreceptorového děje

Výzkum a vývoj nových léčiv

Fáze vývoje:

- 1) molekulové modelování vztahu receptor-ligand (*in silico* analýzy), syntéza a výběr nadějných chemických látek
- 2) **preklinické hodnocení**
 - *in vitro*: buněčné linie, izolované orgány...
 - *in vivo*: pokusná zvířata, zvířecí modely onemocnění
 - součástí také studie toxicity (teratogenita, kancerogenita, mutagenita, reprodukční toxicita)
 - stanovení LD₅₀
- 3) **klinické hodnocení**
 - I. fáze – zdraví dobrovolníci
 - II. fáze – pilotní pokus s nemocnými
 - III. fáze – rozšířená studie s nemocnými, srovnání s dostupnou léčbou, placebem
při úspěchu následuje registrace léčiva
 - IV. fáze – poregistrační hodnocení
 - pojem placebo, zaslepení studie, randomizace, informovaný souhlas
 - hlášení nežádoucích účinků a farmakovigilance

Registrace léčiv

- bez registrace nesmí léčivo na trh – s určitými výjimkami, kt. povoluje MZČR
- vyžaduje podrobnou dokumentaci z předklinického a klinického hodnocení, např. také návrh obalu a PIL apod.
- generika – pouze průkaz bioekvivalence s existujícím přípravkem
- registrační řízení provádí SÚKL – odborné posouzení žádosti o registraci
- držitel registrace, rozhodnutí o registraci
- Národní procedura – pro ČR
- Evropská procedura – pro státy EU
- Vzájemné uznávání – zjednodušená procedura mezi státy EU