

Faktory ovlivňující účinek léčiva, nežádoucí účinky léčiv, interakce léčiv. Výzkum a vývoj nových léčiv, klinické hodnocení léčiv, registrace.

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 organizmus
- Farmakokinetické: střet látek v organizmu, 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