

Obecná farmakologie:

Základní pojmy, úvod do studia:

- 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: generický, chemický, obchodní, lékopisný
- Český lékopis

Mechanismy účinků léčiv:

Nespecifický mechanismus účinku: vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky

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:

- remedium cardinale
- remedium adjuvans
- remedium corrigens
- remedium constituens nebo vehiculum

Výzkum a vývoj nových léčiv:

Fáze vývoje:

- syntéza léčiva
- preklinické zkoušení (buněčné kultury, pokusná zvířata, zvířecí modely onemocnění)
- klinické zkoušení (1. fáze – zdraví dobrovolníci, 2. fáze - pilotní, 3. fáze – rozšířená klinická studie, registrace léčiva, 4. fáze – poregistrační hodnocení)
- farmakovigilance, hlášení nežádoucích účinků

Propagace léčiv:

Reklama zaměřená na širokou veřejnost vs. reklama zaměřená na odborníky

Zákon č. 40/1995 Sb.o regulaci reklamy

Faktory ovlivňující účinek léčiv:

Faktory vztahující se k léčivému přípravku (chemická konfigurace, léková forma, interakce s potravou)

Faktory vztahující se k pacientovi (věk, pohlaví, tělesná hmotnost, cirkadiánní rytmy, patologický stav, genetické faktory)

Faktory vztahující se k léčivému přípravku i k pacientovi (dávka, vliv opakovaného podání, interakce léčiv v organismu, pozdní účinky léčiv)

Nežádoucí účinky léčiv:

Normální 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 (kancerogeneze)

E (end of use) – projeví se povysazení léčby

Interakce léčiv:

Žádoucí vs. nežádoucí

Farmaceutické: na úrovni léčivého přípravku, mimo organismus

Farmakokinetické: střet látek v organizmu, na úrovni metabolismu: enzymová indukce/inhibice, na úrovni exkrece: kompetice o exkretční mechanismus

Farmakodynamické: na úrovni receptoru nebo postreceptorového děje

Výpočty ve farmakologii:

Hmotnostní zlomek: $w = m/m'$

Hmotnostní koncentrace: $c = m/V$

Směšovací rovnice: $c_1 \cdot m_1 + c_2 \cdot m_2 = c_3 \cdot m_3$

Příklady:

- Kolik g KI navážíme pro přípravu 20 g 2% roztoku?
- Kolika % roztok vznikne rozpuštěním 2,5 g k. salicylové ve 100 g lihu?
- Kolik 20% roztoku glukózy a kolik vody potřebujeme pro přípravu 500 g 6% roztoku?

Specifika farmakoterapie v dětství:

- výpočet dávky podle povrchu těla, doporučené dávky léčiv pro děti v Českém lékopisu
- zranění jaterních a renálních funkcí
- vysoké množství vody v těle (odlišná biodistribuce)
- přestup léčiv placentou a do mateřského mléka

Specifika farmakoterapie ve stáří:

- multimorbidita, léková polypragmázie
- poškození funkcí ledvin a jater
- nízké množství vody v těle (odlišná biodistribuce)

Léková forma = konečná podoba léčivého přípravku, v níž je podáván pacientovi (např. mast, tableta, kapky, zásyp atd.)

Směs léčivých (LL) a pomocných látek (PL), kt. určuje tvar a vlastnosti léčivého přípravku, je přizpůsobena způsobu aplikace a ovlivňuje chování LL v organismu

Generace lékových forem:

1. generace = klasické lékové formy
2. generace = lékové formy s řízeným uvolňováním (retardety)
3. generace = lékové formy s řízenou biodistribucí

Klasifikace lékových forem

Podle konzistence: tekuté, polotuhé, tuhé, plynné (tuhé: tvarově specifické, tvarově nespecifické)

Podle způsobu užití: K vnitřnímu užití (*Ad usum internum*) – Peroralia, Parenteralia

K jinému užití (*Ad usum alium*) – Ocularia, Nasalia, Inhalanda...

Tekuté lékové formy

- Pro vnitřní užití:
 1. Perorální = roztoky, suspenze, emulze k perorálnímu použití, tinktury, kapky, sirupy
 2. Parenterální = injekce, infuze
- Pro zevní užití = oční kapky a vody, ušní kapky, nosní kapky; tekuté přípravky k aplikaci na kůži; tekuté přípravky k aplikaci na sliznice

Polotuhé lékové formy

- Aplikace na kůži nebo na sliznice, místní účinek (dermatologika) nebo celkový účinek (TTS)
- Masti, krémy, gely, pasty, náplasti s léčivy (TTS, Emplastra)

Tuhé lékové formy

- Tvarově specifické: tablety, čípky (rektální), vaginální globulky, tobolky
- Tablety: neobalené, obalené, enterosolventní, šumivé, dispergovatelné v ústech, s řízeným uvolňováním, žvýkací, vaginální
- Tobolky: tvrdé, měkké, enterosolventní, s modifikovaným uvolňováním

Plynné lékové formy = aerodisperze

- Topické = ušní, nosní, orální, sublingvální a kožní spreje
- Inhalační přípravky = tekuté (rozprašování tekutin), prášky k inhalaci (velikost částic určuje místo vstřebávání)
- Pěny = kožní, rektální, vaginální pěny

Aplikační způsoby

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 enteron (řec.) = střevo

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 para enteron (řec.) = mimo střevo

1. **Neinjekční aplikace**

- a) orální – vstřebávání sliznicí úst (bukálně, sublingválně), lipofilní látky – rychlá absorpce (2 min), př. nitroglycerin
- b) inhalační – plyny, páry těkavých roztoků nebo velmi drobné částice, terapie onem. dýchacích cest (astma, CHOPN...)
- 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 cílí, př. kalcitonin, antimigrenika
- e) vaginální – př. Nuvaring (HAK)

2. **Injekční aplikace** = nefyziologická, invazivní

- 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.

Informace o léčivech

PIL = patient information leaflet vs. **SPC** = summary of product characteristics

SÚKL – databáze léčiv on-line zdarma, PIL i SPC, informace o ukončení výroby, závadách v jakosti a stahování LP...

AISLP = automatizovaný informační systém léčivých přípravků (placená databáze)

Breviře, Remedia compendium – souhrny registrovaných LP (placené publikace)

Český lékopis 2009

- Farmaceutické dílo normativního charakteru, závazné
- **Účel: zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv**
- Informace o LP, LL a PL (a lékových formách) a zacházení s nimi při výrobě, přípravě, kontrole, skladování, předepisování a distribuci PRO farmaceuty, lékaře, veterináře, (bio)chemiky a biology, laboranty a osoby, podílející se na přípravě, výrobě, kontrole, hodnocení a skladování léčiv

Evropská část

1. díl: Zkušební metody, přístrojová technika a pomůcky, obalový materiál, obecné články lékových forem, obecné texty (např. o sterilitě), texty o specifických LF a LP (vakcíny, radiofarmaka, homeopatika...)

2. a 3. díl: Monografie (jednotlivé články) LL

Národní část

3. díl: Obecné tabulky, speciální část (LL, PL a LP národně specifické)

Lékopisná monografie – její struktura

Tabulky Národní části

Tab I: Omamné a psychotropní látky

Tab II: Venena = léčiva velmi silně účinná („jedy“), označení: †† (digitoxin, nikotin, homotropin...)

Tab III: Separanda = léčiva silně účinná a žíraviny, označení: † (kodein, papaverin, silné kyseliny, jód...)

Tab IV: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro dospělé

- jednotlivé i denní terapeutické dávky, u velmi silně účinných léčiv i dávka maximální

Tab V: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro děti podle věku (0-1 rok, 1-6 let, 6-15 let)

Tab VI: Doporučené dávky některých léčiv používaných u zvířat

a další...

Základní legislativa oblastí léčiv

Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

+ příslušné **prováděcí vyhlášky**: O předepisování LP, správné lékařské praxi, výrobě a distribuci LP, registraci léčiv, o vyhrazených léčivých přípravcích

Zákon o léčivech stanovuje podmínky pro:

- výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, kontrolu a zneškodňování léčiv

- registraci, předepisování a výdej léčivých přípravků a prodej vyhrazených léčiv
- poregistrační sledování a mezinárodní spolupráci při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků v rámci EU
- povinnosti lékáren při přípravě, úpravě a vydávání LP
- zajišťování farmakovigilance
- kontrolu činnosti a sankce

Zákon o návykových látkách (167/1998 Sb.)

+ prováděcí vyhlášky: O evidenci a dokumentaci NL, tiskopisy, ...

= pravidla pro zacházení s OL a PL, s přípravky obsahujícími návykové látky a s látkami používanými při výrobě nebo zpracování návykových látek, tzv. prekurzory

Předepisování NL: **recept/žádanka s modrým pruhem**

- Podléhá přísné evidenci
- Recept – originál, dva průpisy

Omamné látky §§

Skupina I – opioidy a další látky s vysokým rizikem vzniku závislosti

Skupina II – opioidy a další látky s nižším rizikem vzniku závislosti (např. kodein)

Skupina III – heroin, konopí, pryskyřice z konopí (především pro výzkumné účely)

Psychotropní látky §

Skupina I – lysergid, mezkalin, MDMA...

Skupina II – psychostimulancia s rizikem vzniku psychické závislosti

Skupina III – barbituráty s možným vývojem závislosti (např. amobarbital, pentobarbital...)

Skupina IV – benzodiazepiny, některé barbituráty a další látky s možným vývojem závislosti při delším podávání (např. diazepam, oxazepam, fenobarbital...)

Lékopisné prekurzory (§) = efedrin, pseudoefedrin → LP: výdej s omezením, ergotamin, ergometrin