Podklady pro BKZF031p, BLZF0311p Základy farmakologie – přednáška, BRFA011p Farmakologie – přednáška 2. př.

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

**Faktory ovlivňující účinek léčiv**

1. *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
1. *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
1. *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, senzitizace
* 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 polypragmazie
* 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 (normergní) 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 metabolizmu – enzymová indukce/inhibice, na úrovni exkrece – kompetice o exkreční mechanizmus
* 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
1. **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