

## **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 (normální) 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 LD<sub>50</sub>
  
- 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