

- 1) ZÁKLADNÍ FARMAKOLOGICKÉ POJMY
- 2) KLASIFIKACE LÉČIV
- 3) MECHANISMY ÚČINKU LÉČIV
- 4) ZÁKLADY FARMAKOKINETIKY
- 5) FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA
- 6) VÝZKUM A VÝVOJ NOVÝCH LÉČIV
- 7) NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV
- 8) LÉKOVÉ INTERAKCE

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.
jurica@med.muni.cz

Farmakologie

farmakon = lék, léčivo
logos = věda

Základní farmakologické pojmy

Farmakologie

- Farmakologie je vědní obor zabývající se účinky látek (farmak) na živé organismy a jejich osudem v organismu
- vědní obor, studující interakci látek a organismu na všech úrovních složitosti (molekulární, buněčné, orgánové, celého organismu)
- cílem studia je určení, zda a jak je možno látku použít jako léčivo

Základní farmakologické pojmy

Rozdělení farmakologie

- obecná, speciální farmakologie („teoretická“)
- experimentální (preklinická) farmakologie
- klinická farmakologie
 - klinická farmakokinetika (TDM)
 - farmakoepidemiologie, farmakovigilance
 - farmakoekonomika
 - farmakogenetika

Základní farmakologické pojmy

Obecná farmakologie

studuje obecně platné zákonitosti, jimiž se řídí interakce organismu a farmaka - tj. jeho osud v organismu, mechanismy působení, vzájemné vztahy účinků několika farmak apod.

Základní farmakologické pojmy

Obecná farmakologie

→ **Farmakokinetika**
zkoumá osud léčiva v organismu:
Absorpce, distribuce, metabolismus,
exkrece;
„co dělá organismus s léčivem“

→ **Farmakodynamika**
zkoumá mechanismy působení léčiva na
organismus
„co dělá léčivo s organismem“

Základní farmakologické pojmy

Speciální farmakologie

Zabývá se jednotlivými lékovými skupinami a konkrétními léčivy, které ovlivňují jednotlivé fyziologické systémy

Základní farmakologické pojmy

DŮVODY PODÁVÁNÍ LÉČIV:

- ▶ TERAPEUTICKÉ
- ▶ DIAGNOSTICKÉ
- ▶ PREVENTIVNÍ

definice LČ:

látka nebo směs látek určených k podání člověku nebo zvířeti k léčení, mírnění, prevenci nebo diagnóze choroby, popřípadě tělesné abnormality nebo jejich symptomů a dále k obnovení, úpravě nebo ovlivňování fyziologických funkcí.

Základní farmakologické pojmy

Terminologie

Léčivý přípravek

- Léčiva upravená do lékové formy, balena do vhodného obalu, správně označeny.

Zahrnuje ze zákona i desinf. přípravky, imunologické přípravky, krevní deriváty radiofarmaka, některé léčivé čaje..

Lék – nemá oporu v souč. právním systému, v zákonech není definován.

2) Klasifikace léčiv

Třídění podle ATC skupiny

léčiva se řadí do skupin podle svého klinického účinku, ačkoli mechanismus působení může být odlišný

ATC kód je alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo.

Klasifikace léčiv

Třídění podle ATC skupiny

kódové označení každé skupiny

např. N – nervový systém

N01 – Anestetika

N02 – Analgetika

....

N02A – Analgetika opioidní

N02AA – Přírodní opiové alkaloidy

N02AA01 – Morfin

N02AA59 – Kodein

Klasifikace léčiv

• Třídění podle chemické struktury

- Arylalkylaminy
- Fenanthreny
- Alkylaminoethery
- Barbituráty
- Benzodiazepiny
- Sulfonamidy (chemoterapeutika, antidiabetika)...

Klasifikace léčiv

- Třídění podle charakteru složky
 - Hlavní účinná látka (remedium cardinale)
 - Vedlejší účinná látka (remedium adjuvans)
 - Pomocná látka (vehiculum)
- Třídění podle původu
 - Léčiva přírodního původu (digoxin, morfin, kokain, kolchicin, heparin...)
 - Léčiva polosyntetická (oxykodon, hydromorfon, irinotekan)
 - Léčiva syntetická (enalapril, acebutolol, cisplatina..)

Klasifikace léčiv

- Třídění podle způsobu přípravy
 - hromadně vyráběná HVLP
 - individuálně připravovaná IPLP
- Třídění podle způsobu výdeje
 - Vázaná na lékařský předpis
 - Vázaná na lékařský předpis s modrým pruhem (OPL)
 - Volně prodejná, vyhrazená (tzv. OTC)

Klasifikace léčiv

NÁZVY LÉČIV

CHEMICKÝ NÁZEV

- ▶ dle nomenklaturních pravidel IUPAC

GENERICKÝ NÁZEV

- ▶ nechráněný, k jednotné terminologické identifikaci
- ▶ tvořen zkratkovitě dle urč. pravidel z chemického, latinizovaný

INN NÁZEV

- ▶ international nonproprietary name
- ▶ mezinárodní nechráněný název
- ▶ vztahuje se k němu CAS No (Chemical Abstracts Service Number)
- ▶ doporučovaný a evidovaný WHO
- ▶ vedený v seznamech WHO v několika jazycích – latinsky, anglicky,...
- ▶ povinnost uvádět jej na HVLP přebalech pod chráněným názvem

NÁZVY LÉČIV

LÉKOPISNÝ NÁZEV

- ▶ latinský dle platnosti lékopisu
- ▶ shodný s INN
- ▶ uváděný na Rp. k přípravě magistraliter

OBCHODNÍ NÁZEV

- ▶ registrovaný chráněný název ®
- ▶ musí být doplněn INN

Klasifikace léčiv

„GENERIKA“

- ▶ označení dlouhodobě zavedených - používaných léčiv
- ▶ léky vyráběné po skončení patentové ochrany jiným než prvním výrobcem, tzn. firmou, jež se nepodílela na vývoji takového LČ, účinné látky
- ▶ neměla by se lišit silou ani účinkem od originálu
- ▶ možnost registrace ve zkráceném řízení
- ▶ zpravidla nižší cena

Klasifikace léčiv

OBSOLETNÍ LÉČIVO

- Označení léčiva, jež se v terapii přestalo/ přestává používat (pro nově objevené skutečnosti, např. NÚ) nebo je nahrazeno novějším, bezpečnějším léčivem

Klasifikace léčiv

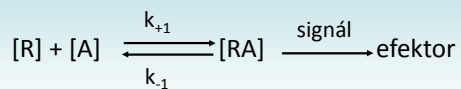
- **„GENERICKÁ PRESKRIPCE“**
předepisování léčiv formou generického názvu - lépe INN názvu – s uvedením síly LP
▶ lékárník by vybral konkrétní HVLP
- **„GENERICKÁ SUBSTITUCE“**
výdej LP se stejnou účinnou látkou, ve stejné síle a stejné lékové formě (záměna lékárníkem při dispenzaci – se souhlasem pacienta)

3) MECHANISMY ÚČINKU LÉČIV

receptor--- efektor
nereceptorové mechanismy působení

Mechanismy účinku léčiv

Interakce léčiva s receptorem:



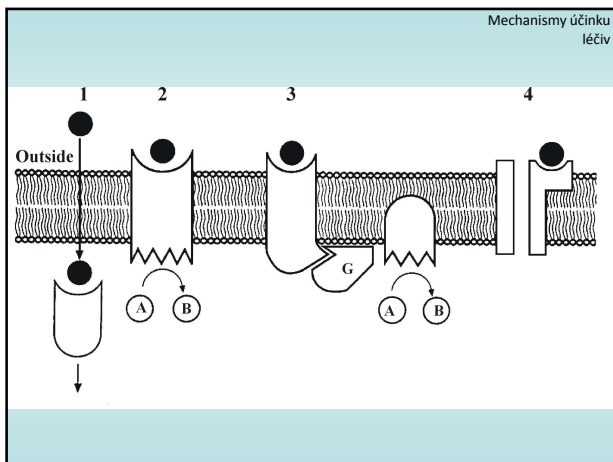
- R = receptor
A = léčivo
RA = komplex receptoru s léčivem
 k_{+1} = konstanta asociace
 k_{-1} = konstanta disociace
efektory = molekuly, které přenášejí interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity (např. adenyllycykláza)

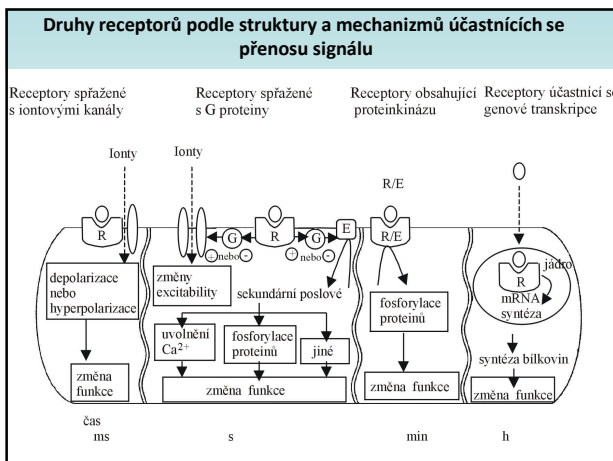
Mechanismy účinku
léčiv

Druhy receptorů

podle konfigurace:

- 1) intracelulární receptory
- 2) transmembránové proteiny/enzymy
- 3) transmembránové proteiny, kde receptor je spojen s efektoem pomocí G-proteinu
- 4) iontové kanály





Mechanismy účinku
léčiv**Regulační mechanismy ovlivňující počty
a funkce receptorů:****up - regulace****down - regulace**

Mechanismy účinku
léčiv**Receptorová terorie účinku léčiv**

- Receptor jako fyziologický regulátor
- Selektivita působení (mj. vztah struktura-účinek)

Receptor

schopen vázat specifické molekuly a vyvolat po této vazbě bioplogickou odpověď

Mechanismy účinku
léčiv**Afinita**

schopnost látky vázat se na určitý receptor

Vnitřní aktivita < 0 - 1 >vyjadřuje schopnost látky vyvolat biologickou odpověď po vazbě na specifický receptor
lze ji charakterizovat maximálním možným účinkem

Mechanismy účinku
léčiv**Agonista receptoru**

váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek
agonista s vnitřní aktivitou = 1 je ozn. „plný agonista“

Antagonista receptoru

váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek
mají vysokou afinitu a nízkou (0) vnitřní aktivitu

Parciální agonista

vnitřní aktivita $< 0 - 1 >$

váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek, který nikdy
nedosáhne svého maxima; mohou mít velmi vysokou afinitu
k receptoru. Při souč. podání s plnými agonisty fungují jak
antagonisté.

Nereceptorové mechanismy působení

A) Interakce s proteinovými makromolekulami,
které nejsou receptory pro fyziologické
regulační molekuly - „cílová místa“

- substrátová inhibice enzymů
- antibiotika, chemoterapeutika
- blok transportního mechanismu
- blok iontového kanálu (Na^+)
- vazba látek na buněčné komponenty

Mechanismy účinku
léčiv**Nereceptorové mechanismy působení**

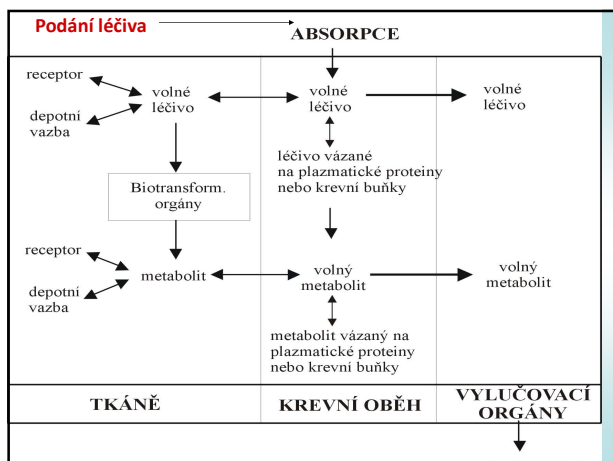
B) Látky působící svými obecnými fyz.-chem.
Vlastnostmi

- celková anestetika
- osmotická laxativa, diuretika
- detergenty
- radionuklidy
- mechanické krytí povrchu...

4) ZÁKLADNÍ PRINCIPY FARMAKOKINETIKY

Farmakokinetika se zabývá studiem procesů absorpce, distribuce, biotransformace a exkrece léčiv a jejich vztahem k farmakologickým (terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv.

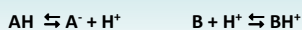
„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“



Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj, pKa



prostup léčiva biologickými membránami

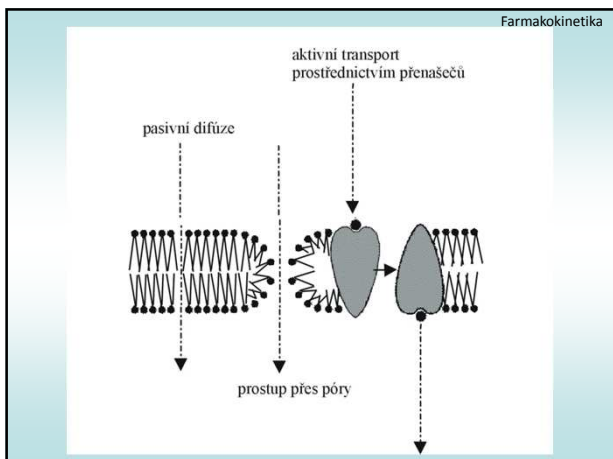
lipofilní – pasivní difuze
hydrofilní – prostup přes póry
aktivní transport

vazba léčiva

plazmatické bílkoviny
vazba na krevní buňky
vazba ve tkáních

prokrvení tkání

- mozek, srdce, játra a ledviny
- tuková tkáň



Farmakokinetika

ABSORPCE –

Absorpce - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový účinek - systémový**.

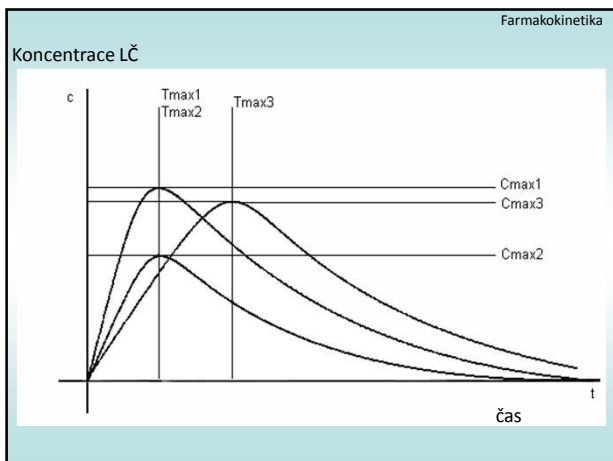
Účinek místní – na kůži, sliznice anebo do tělních dutin
 – absorpce je nevýhodou – možné NÚ – např. lokální anestetika typu kokainu, lokální kortikoidy.

Rychlost a rozsah absorpce

C max - max. koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

T max - čas, kdy léčivo dosáhne max. koncentrace v plazmě (rychlost)

F - biologická dostupnost (rozsah)



Farmakokinetika

F - biologická dostupnost (rozsah absorpce)

jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace

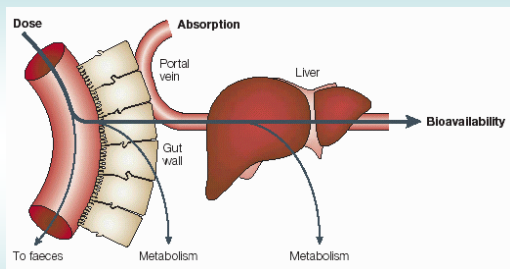
nitrožilní - 100% = 1

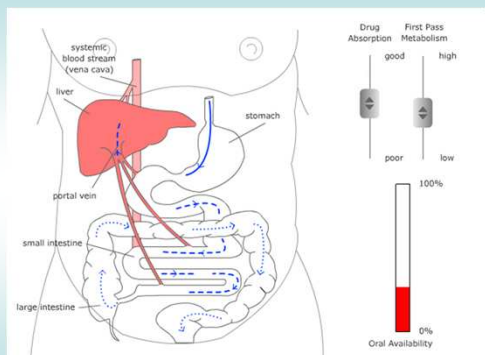
extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).

pokud je 0-20% = 0-0,2 - nemá cenu dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty).

Farmakokinetika

efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace





www.icp.org.nz

Farmakokinetika

- **Efekt prvního průchodu játry = „first-pass effect“**
 - beta-sympatolytika
 - námelové alkaloidy
 - morfin, pethidin
 - nitroglycerin
 - Salicyláty

- **enterohepatální cirkulace**
 - digoxin
 - námelové alkaloidy

Farmakokinetika

Distribuce

průnik léčiva z krve do tkání
dynamický děj, kde nás zajímá:

rychlost - která závisí na:
vazbě,
průniku před biomembránou
průtoku krve orgánem

stav - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

Distribuční objem-V_d – hypotetický poměr mezi množstvím léčiva v organizmu a dosaženou plazmatickou koncentrací

$$V_d = \frac{D}{C_{\text{plazma}}}$$

5 L

Drug concentrated in blood stream

Drug in blood and extracellular space

Drug equally distributed in blood and tissues

Drug moderately concentrated in tissues

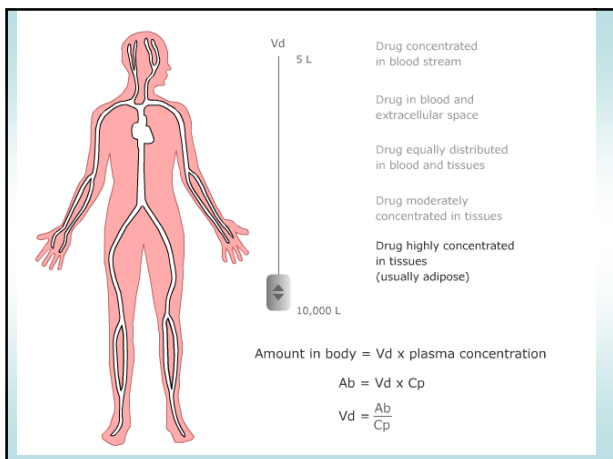
Drug highly concentrated in tissues (usually adipose)

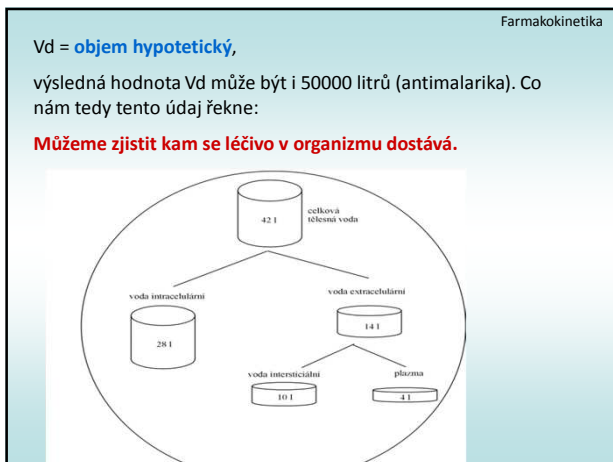
10,000 L

Amount in body = $V_d \times \text{plasma concentration}$

$A_b = V_d \times C_p$

$V_d = \frac{A_b}{C_p}$





Farmakokinetika

ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

Biotransformace - metabolismus
 Procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla.

Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

enalapril - enalaprilát
 kodein - morfin
 bromhexin - ambroxol

Farmakokinetika

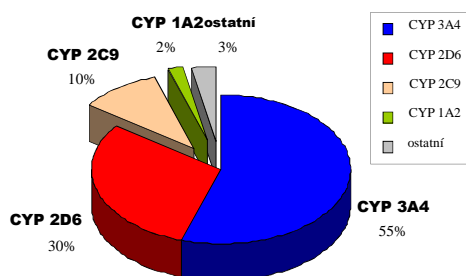
1. Fáze: oxidace, hydrolýza -je zachována určitá liposolubilita

Cytochromy P450, dehydrogenázy

2. Fáze: konjugace - látky se stávají rozpustné ve vodě.

Metabolit - účinný („více/méně“)
 - neúčinný
 - toxický (změněné FKL vlastnosti)

Farmakokinetika



Farmakokinetika

INHIBITORY CYP 450

- antidepresiva (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)
- chinin, chinidin
- chloramfenikol, erytromycin
- ketokonazol, itrakonazol
- grapefruitová šťáva

INDUKTORY CYP 450

dexametazon
 fenobarbital
 rifampicin
 fenytoin
 třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
 jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*)

Farmakokinetika

Fáze eliminace

léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena

eliminační konstantou k_e $= \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$

biologickým poločasem - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů.

$t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$

clearance $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$

= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [$l \cdot h^{-1}$]

Farmakokinetika

Clearance Cl

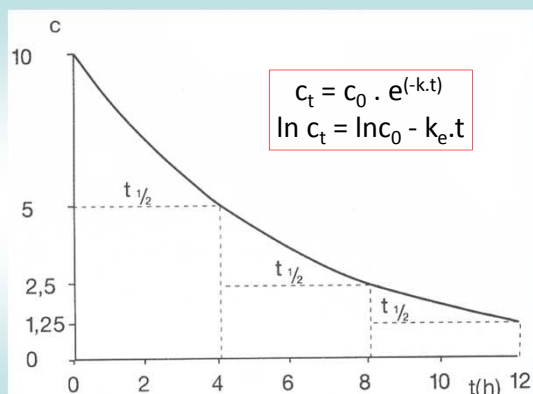
primární farmakokinetický parametr

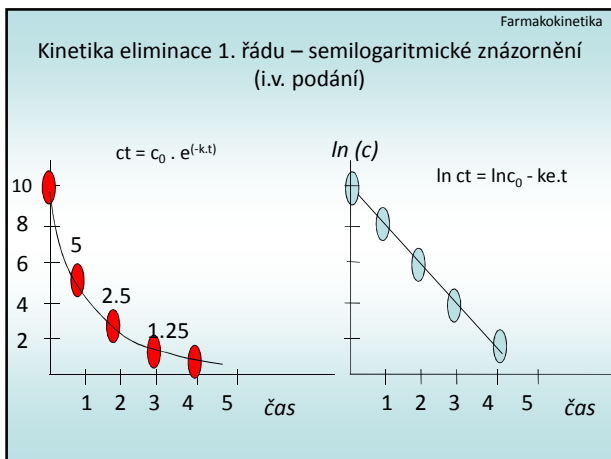
objem plazmy který je za jednotku času úplně očištěn od léčiva

je vhodná pro výpočet udržovací dávky při opakovaném podávání.

Je součtem clearance ledvinné, jaterní, plicní...

Farmakokinetika





Farmakokinetika

Clearance Cl

primární farmakokinetický parametr

objem plazmy který je za jednotku času úplně očištěn od léčiva

je vhodná pro výpočet udržovací dávky při opakovaném podávání.

Je součtem clearance ledvinné, jaterní, plicní...

Farmakokinetika

Exkrece

ledvinami
játry
plícemi

sliny, kůže, mateřské mléko, vlasy (místa depozice nebo vyloučení léčiva)

Ledviny

Exkrece moči - glomerulární filtrace, tubulární sekrece, tubulární reabsorpce.

Farmakokinetika

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
- tubulární reabsorpce

acidifikace

acetazolamid (inhibitor KA)
chlorid amonný

alkalizace

hydrogenuhlíčan sodný

Farmakokinetika

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.
entarohepatální cirkulace

Farmakokinetika

Biologická ekvivalence

základní farmakokinetické parametry
v intervalu 80 až 120 % hodnoty "standardu"
(originálního léku).

5) FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA

1. Faktory se vztahem k léčivu
2. Faktory se vztahem k léčivu i k organismu
3. Faktory se vztahem k organismu

Faktory ovlivňující účinek léčiva

1. Faktory se vztahem k léčivu

A Fyzikálně chemické vlastnosti

B Léková forma

C Současně podaná potrava

Faktory ovlivňující účinek léčiva

A Fyzikálně chemické vlastnosti

- Rozpustnost v tucích a ve vodě
- Velikost a tvar molekuly
- Chemická konfigurace

Vztah chemické struktury a charakteru účinku Faktory ovlivňující účinek léčiva

noradrenalin

účinky převážně
 α mimetické

isopropylnoradrenalin

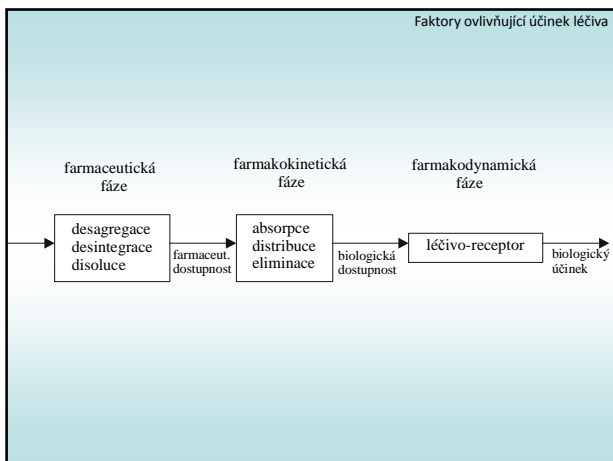
účinky převážně
 β_1 α β_2 mimetické

Faktory ovlivňující účinek léčiva

B Léková forma

Definice :
„konečná forma zpracování léčivé látky a látek pomocných, která svým složením a tvarem je přizpůsobena místu a cíli podání“

rozhoduje o **farmaceutické dostupnosti**

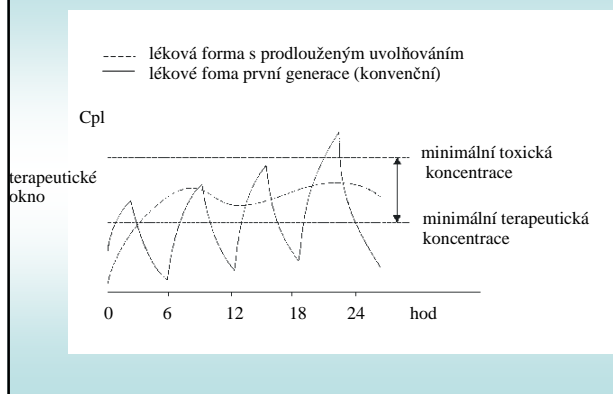


Faktory ovlivňující účinek léčiva

Generace lékových forem

1. generace
2. generace s řízeným nebo říditelným uvolňováním (TTS, Ret....)
3. generace s cílenou distribucí


Plazmatické koncentrace léčiva podávaného v konvenční lékové formě a v lékové formě s prodlouženým uvolňováním.



Faktory ovlivňující účinek léčiva

C Současně podaná potrava

Faktory ovlivňující účinek léčiva



Z á s a d y:**Podávat LP během jídla (platí i pro 1/2 hod odstup)?**ANO, když se  F některých bazických léčiv,

- podléhajících presystémové eliminaci
metoprolol, labetalol, verapamil
- pomalu se uvolňujících z lékové formy:
hydrochlorotiazid, lithium

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Podávat LP před jídlem (nejpozději 1 hod) nebo po jídle (nejdříve 2 hod)?


ANO, zabráníme-li

-  rychlosti absorpce: hypnotika, analgetika, ATB, NSAID
-  F adsorpci na potravu: furosemid, ampicilin

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Rozhodně nepodávat LP s určitým druhem potravin?

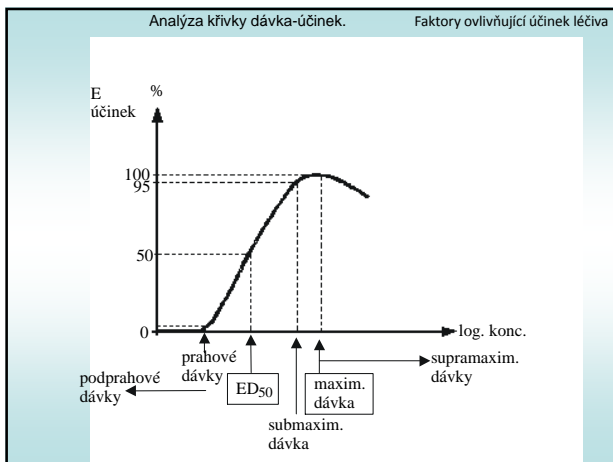
ANO, nepodávat např.

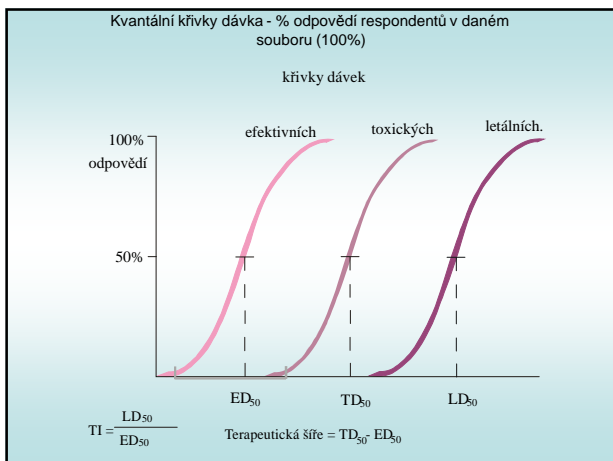
- tetracyklinová antibiotika s mléčnými výrobky a antacidy (vznik nevstřebatelných chelátů s Ca⁺⁺, Fe⁺⁺, Mg⁺⁺)
- flavonoidy z grapefruitového džusu inhibují CYP P450 3A4 =
 F dalších substrátů : felodipin, verapamil, cyklosporin
- potravu s vysokým obsahem vitamínu K (brokolice) s perorálními antikoagulanciemi- antagonisty vit. K (warfarin)

Faktory ovlivňující účinek léčiva

2 Faktory se vztahem k léčivu i k organizmu

- A Dávka
- B Kombinace léčiv
- C Opakované podávání
- D Pozdní účinky





Faktory ovlivňující účinek léčiva

Dávka ve farmakoterapii

dosis pro dosi (singula) - pro jedno podání
 dosis pro die - denní dávka
 dosis curativa - léčebná dávka (kumulativní)

dosis therapeutica
 dosis maxima

dávky pro děti

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Informace o dávkách

SPC-Souhrnné informace o LP
 (Summary of Product Characteristics)
 dostupné v rámci:
 AISLP -Automatizovaný Informační Systém LP
 Databáze SÚKLU (Státní ústav pro kontrolu léčiv)
 Příbalové informace
 Český Lékopis



Faktory ovlivňující účinek léčiva

Kombinace léčiv

účinek se ↑

synergismus
 sumace
 jednostranná : analgetika anodyna + narkotika
 oboustranná : kombinace cytostatik

potenciace
 jednostranná : Ca⁺⁺ + digoxin
 oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Kombinace léčiv

účinek se ↓

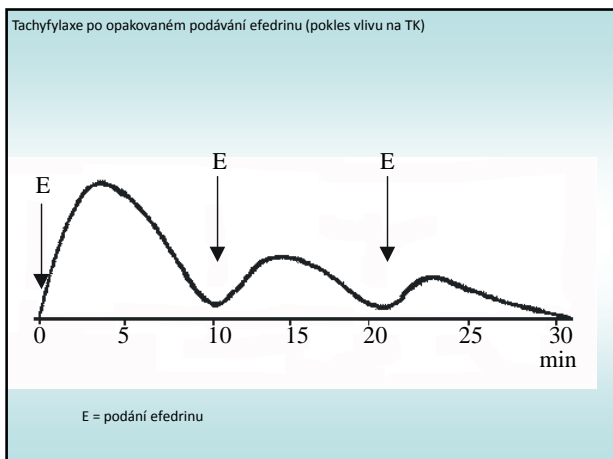
a n t a g o n i z m u s

- farmakologický ACH + atropin
- fyziologický ACH + adrenalin
- chemický heparin+ protamin sulfát

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Opakované podávání

- zesílení účinku – kumulace, senzitivace
- zeslabení účinku – tolerance, tachyfyaxe
- léková závislost- toxikománie



Faktory ovlivňující účinek léčiva

Faktory ve vztahem k organizmu

- Věk
- Pohlaví
- Hmotnost a tělesná konstituce
- Cirkadiální rytmy
- Patologický stav organismu
- Genotyp/fenotyp

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Podávání LP dětem

dítě není miniatura dospělého

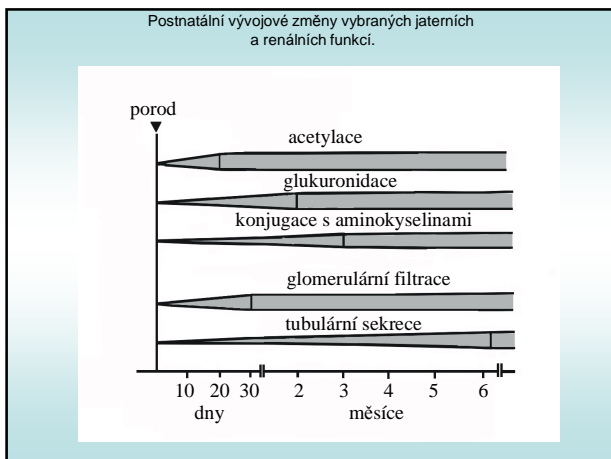
- zvláštnosti farmakokinetiky
- zvláštnosti farmakodynamiky

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Zvláštnosti farmakokinetiky léčiv u dítěte

Zejména u novorozenců (především nedonošených):

- nižší vazba na bílkoviny plazmy
- relativně větší objem extracelulární tekutiny
- nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry
- nezralost enzymatických systémů
- nezralost ledvinných funkcí



Faktory ovlivňující účinek léčiva

- Cirkadiální rytmy

Biorhythmy v tělesných funkcích v závislosti na denní, sezónní nebo roční době --- předmětem studia *chronofarmakologie* a *chronoterapie*.

Příklad: incidence astmatických atak je nejvyšší v časných ranních hodinách, kdy je nízký tonus sympatiku a nízká hladina endogenních glukokortikoidů

Faktory ovlivňující účinek léčiva

- Patologický stav organismu

Vliv postižení ledvin, jater a štítné žlázy na farmakokinetiku

vliv patologického stavu na farmakodynamiku léčiv

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Genotyp/fenotyp

Polymorfismus metabolismu

The diagram illustrates the genetic status of drug metabolism phenotypes. It shows a chromosome with two alleles (wild type and mutant) and a graph of population percentage over time for different metabolic statuses: Extensive metabolism (EM), Intermediate metabolism (IM), Poor metabolism (PM), and Ultrarapid metabolism (UM). The graph shows that EM is the most common phenotype, while UM is the least common.

Chromosome Alleles Genetic status

show hide

- Extensive metabolism (EM)
- Intermediate metabolism (IM)
- Poor metabolism (PM)
- Ultrarapid metabolism (UM)

● — wild type allele
● — mutant allele

Population (%)

time

min effective conc

min effective conc

min effective conc

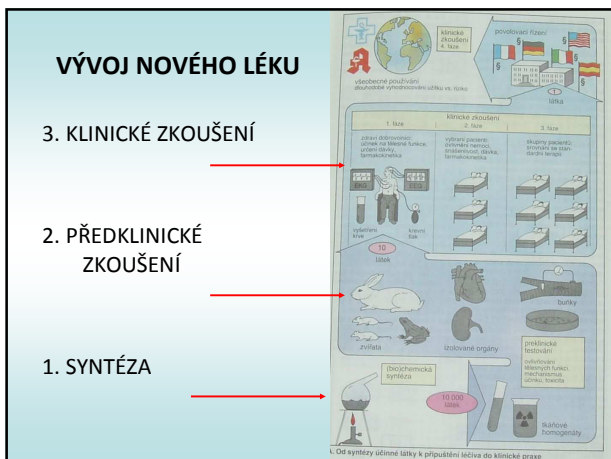
min effective conc

6) VÝZKUM A VÝVOJ NOVÝCH LÉČIV

- Nadnárodní společnosti (Pfizer, Yamanouchi, Janssen, Sanofi, Glaxo, Novartis, Roche, Bristol Meyers Squibb, Merck)
- Výzkum i vývoj finančně náročné (800 milionů dolarů/1 lék)
- Z 10 000 syntetizovaných látek jen 1 na trh
- Vývoj cca 10 let
- Nutná přísné normy a vodítka pro kontrolu nových léčiv – výstrahou je thalidomidová aféra

Thalidomidová aféra

- Thalidomid - Contergan®
- 1950 – 1960 jako hypnosedativum pro těhotné ženy
- Narodilo se 12 000 postižených dětí bez rukou



VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

1. syntéza

- Rostliny (srdeční glykosidy)
- Živočišné tkáně (heparin)
- Mikroorganismy (penicilin)
- Lidské buňky
- Biotechnologie (inzulín)

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

- Modifikace chemické struktury už známého léčiva
- Vyhledávání přírodních látek
- Prověřování už známých chemických sloučenin
- Cílená syntéza látek se strukturou navrženou počítačovým modelováním

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

2. předklinické zkoušení

Informace o účincích nové látky

- **Biochemicko-farmakologické testy**
 - Pokusy na buněčných kulturách
 - Pokusy na izolovaných orgánech
 - Pokusy na zvířatech

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

2. předklinické zkoušení

- **Toxikologické testy**
 - Akutní a chronická toxicita
 - Mutagenita
 - Kancerogenita
 - Teratogenita



VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

2. předklinické zkoušení**Studie na zdravých zvířatech:**

- celkové účinky (křeče, sedace, anestezie, teplota)
- ovlivnění systémů, které nelze studovat izolovaně (KVS, DS, GIT)
- ovlivnění kognitivních funkcí (učení, pozornost, paměť)
- vliv na specializovanější funkce (imunitní systém)

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

2. předklinické zkoušení

Studie na zvířecích patologických modelech:

- Antihypertenziva, antiobezika
- Analgetika
- Antiflogistika

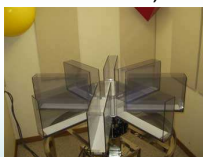


VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

2. předklinické zkoušení

Studie na zvířecích patologických modelech:

Psychofarmaka (model deprese, úzkosti, drogové závislosti, demence)



3. Klinické zkoušení

1. fáze – zdraví dobrovolníci

Účinek na tělesné funkce ČLOVĚKA:

- Určení dávky farmakokinetika (koncentrace v plazmě, eliminace),
- Nutný informovaný souhlas
- Finanční odměna
- 10-20 osob
- V ČR minimálně

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU**3. klinické zkoušení****2. fáze - klinická studie**

- 1. podání pacientovi
- Randomizovaná klinická studie = zkoušené léčivo x standardní terapie x placebo
- Často s tzv. zaslepením – blinding
- Multicentrické
- Sleduje se ovlivnění nemoci, dávka, farmakokinetika u pacientů
- Informovaný souhlas, bez finanční odměny

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU**3. klinické zkoušení****3. fáze - Rozšířená klinická studie**

- Soubor pacientů 100 až 1000
- Srovnání terapeutické účinnosti a bezpečnosti vůči standardní terapii
- V ČR ročně až 300 návrhů, zapojeno 30 000 pacientů
- Koordinuje SÚKL
- Povolení o připuštění nové látky na trh vydává MZ

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU**3. klinické zkoušení****4. fáze - Postregistrační, postmarketingové hodnocení**

- Po uvedení léčiva na trh
- Ověření účinku v široké klinické praxi
- Průměrně 5 let
- Údaje o výskytu NU, interakcích, rozdíly ve věkových skupinách...
- Porovnání se standardní terapií
- Možnost stažení z oběhu

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

Příklady stažení z trhu z poslední doby**rofecoxib (HVLV Vioxx)**

KVS NÚ, AIM

klobutinol (HVLV *Silomat*)

srdeční arytmie

rosiglitazon

7) NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

pojem FARMAKOVIGILANCE

Sledování nežádoucích účinků léčiv v běžné klinické praxi – aktivní kontrola bezpečnosti léčiva

Nežádoucí účinky léčiv

- Nežádoucí příhoda (může ale nemusí být v příčinné souvislosti s podávaným léčivem)
- Nežádoucí účinek (je ve vztahu k podávanému léčivu)
- Očekávaný/neočekávaný
- Závažný
- SÚKL: hlášení závažných neočekávaných nežádoucích účinků léčiva

Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky jsou nežádoucí odpovědi na terapeutické dávky

Doprovázejí účinky farmakoterapeutické.

Nežádoucí účinky léčiv

A – **augmented** – vyvolané stejným mechanismem jako účinky terapeutické.

- B – **bizarre** – „reakce pacienta“ - jsou vyvolány genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie).
- C – **chronic** - jsou vyvolány dlouhodobým užíváním
- D – **delayed** - projevují se po delší době latence.
- E – **end-of-use** - syndrom z vysazení léčby.

Nežádoucí účinky léčiv

A – augmented

způsobeny stejným mechanismem jako účinky terapeutické. Navozeny nevhodným dávkováním nebo změnou farmakokinetiky v důsledku patologického procesu.

- předvídatelné
- přímo závisejí na dávce
- časté, zřídka kdy fatální

- Insulin > hypoglykémie
- Antikoagulanca > krvácení
- betalytika > bronchokonstrikce > astmatický záchvat

Nežádoucí účinky léčiv

B - bizarre

Způsobeny genetickým mechanismem (idiosynkrazie)
nebo imunologickým mechanismem (alergie).

- nepředvídatelné
- nezávisejí na dávce
- méně časté (1:1 000 až 1:10 000)
- vyšší mortalita

Idiosynkrazie - reakce na první dávku, bez předchozí senzibilizace
(suxamethonium u jedinců s atypickou cholinesterázou), polymorfismy.

Alergické reakce - reakce po předchozí senzibilizaci.

Nežádoucí účinky léčiv

C - chronic

- **vyvolány dlouhodobým užíváním léčiva**
- např. analgetika > nefropatie
- prednisolon > iatrogenní Cushingův syndrom
- laxativa > dysfunkce trávn. traktu.

Nežádoucí účinky léčiv

D - delayed

projevují po delší době latence (nebo u dětí léčených pacientů) – mutageneze, teratogeneze a kancerogeneze

společné rysy:

- změnu genetické informace vlivem na DNA
- citlivost dělicí se a rostoucí tkáně
- ireverzibilnost vyvolaných změn
- nespecifičnost a různorodost zevních podnětů schopných

Nežádoucí účinky léčiv

E – end of use

Projeví se při ukončení podávání účinné látky např. jako syndrom z vysazení léčby (*rebound fenomen, withdrawal syndrome*).

up/down-regulace receptorů

- Příklady:
- Tachykardie po vysazení **betalytik**.
- Adrenokortikální insuficience po vysazení **glukokortikoidů**.
- Záchvaty po vysazení **antiepileptik**.

8) LÉKOVÉ INTERAKCE

podáním dvou léčiv se ovlivní účinek jednoho nebo obou léčiv

↑ pravděpodobnost interakcí:

- Vysoce účinná léčiva
- Induktory nebo inhibitory jaterních enzymů
- Při užívání více léčiv najednou
- Pacienti s onemocněním jater nebo ledvin
- Senioři

Lékové interakce

- farmakokinetické
biotransformace, distribuce, absorpce, exkrece
- farmakodynamické
ovlivněn účinek látky
 - synergické
 - antagonistické

Lékové interakce

Farmakokinetické interakce

ABSORPCE

- snížení resorpce

tetracyklin + Ca^{2+}
 antacida s hořčíkem a hliníkem + tetracyklin, Fe
 laxativa + digoxin

Lékové interakce

Farmakokinetické interakce

METABOLISMUS

- urychlení enzymové metabolizace
rifampicin, barbituráty
- zpomalení enzymové metabolizace
cimetidin, alopurinol, ciprofloxacin

Lékové interakce

Genetické faktory

- Odpověď na lék je mezi jednotlivci kvantitativně i kvalitativně různorodá

interindividuální variabilita – polymorfismus

- Genetické faktory ovlivňují FD i FK

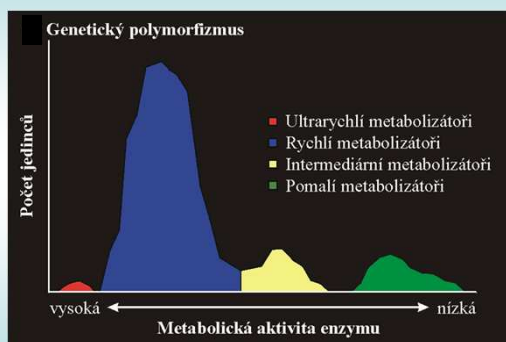
Lékové interakce

Genetické faktory

- **Genetický polymorfismus** = existence několika (přínejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž nejméněčastá má populační frekvenci alespoň 1%
- **Farmakogenetika**
je obor, který je zaměřen na studium geneticky podmíněné variability v odpovědi organismu na léčivo

(Farmakogenomika zkoumá vztah účinku léčiva na úrovni celého genomu, resp. transkriptomu)

Lékové interakce



Monogenní mutace x polygenně podmíněná

Lékové interakce

Farmakokinetické interakce

EXKRECE

- pomocí změny pH moče

Snížení exkrece methotrexátu při podání kys. acetylsalicylové

Farmakokinetické interakce s potravou

Lékové interakce

Potrava může:

- zpomalit absorpci beze změny rozsahu biol. dostupnosti (nevhodné u analgetik, hypnotik...)
- snížit biol. dostupnost
- zvýšit biol. dostupnost

Interakce výživa x léčiva

Lékové interakce



Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

Lékové interakce

- Nápoje
- Potrava
- Potravinové doplňky-fytofarmaka

Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

Nápoje

- Grapefruitová šťáva inhibuje střevní cytochrom CYP3A4 a P glykoprotein (transmembránový přenašeč)
- ovlivnění vstřebávání a metabolizace léčiv zpracovávaných těmito systémy

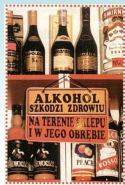


Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

Nápoje

- **Alkohol**
soutěží s léčivem o mikrosomální enzymy – dochází k inhibici metabolizace léčiva a tím k prodloužení a zesílení účinku



Disulfiramová reakce - je způsobena kumulací acetaldehydu v organismu (vlivem lékového útlumu enzymu aldehyddehydrogenázy)
projevy: nauzea, vomitus, návaly horka
spouštěcí reakce: alkohol + *disulfiram*, *metronidazol*, *cefalosporiny*, *někt. antidiabetika*

Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

Nápoje

- **Mléko**
Ca²⁺ ionty s léčivými tvoří špatně vstřebatelné komplexy, což může způsobit až selhání antibiotické terapie (např. při použití tetracyklinových antibiotik)



Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

Potrava

- **Tyramin**



zdroj: sýry, kysané mléč. výrobky, kvasnice, pivo, čokoláda, sója, fazole, banány

rozkládán enzymem MAO-A ve střevě

při současném užití antidepresiv ze skupiny inhibitorů MAO-A se mohou projevit výrazné **sympatomimetické účinky** – hypertenzní krize, arytmie, srdeční selhání


Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

Potrava

- **Vláknina**

způsobuje snížení resorpce
přípravků s Ca, Mg, Fe, Zn z GIT



Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Potrava

- **Vitamin K**

= antagonist warfarinu (antikoagulační léčivo)

sporná „warfarinová dieta“ s omezením zeleniny (aby se omezil příjem vitamínu K)

výsledek: pacient raději nepřijímá vůbec žádnou zeleninu

správný postup: pravidelná kontrola srážlivosti krve a aktuální úprava dávky warfarinu + poučení pacienta – nejíst **extrémní** množství listové a košťálové zeleniny (hlávkový salát, brokolice, květák, růžičková kapusta, špenát), ostatní druhy zeleniny bez omezení

důvod: většina vit. K přítomného v organismu je tvořena střevními bakteriemi, navíc je potvrzena nízká využitelnost vit. K ze zeleniny

Lékové interakce

Ovlivnění účinnosti léčiv dietou Potravinové doplňky-fytofarmaka

- **Třezalka tečkovaná** (obsahové látky)
induktor cytochromu P450- 3A4
dochází k urychlení biotransformace léčiv
př. interakcí s třezalkou: perorální antikoncepce,
digoxin, cyklosporin,
paroxetin