



# Faktory ovlivňující účinek léčiv

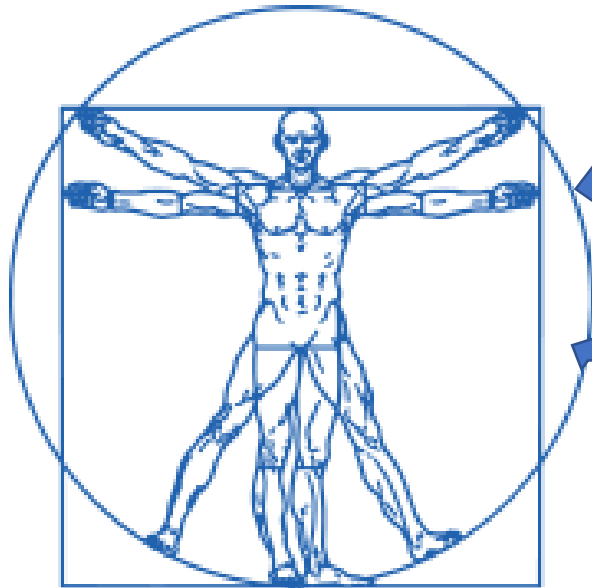
Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.

věk, pohlaví, etnikum

tělesná konstituce

genetické faktory

patologický stav



opakované podávání

kombinace léčiv

dávka

léková forma

fyz-chem vlastnosti

chemické vlastnosti

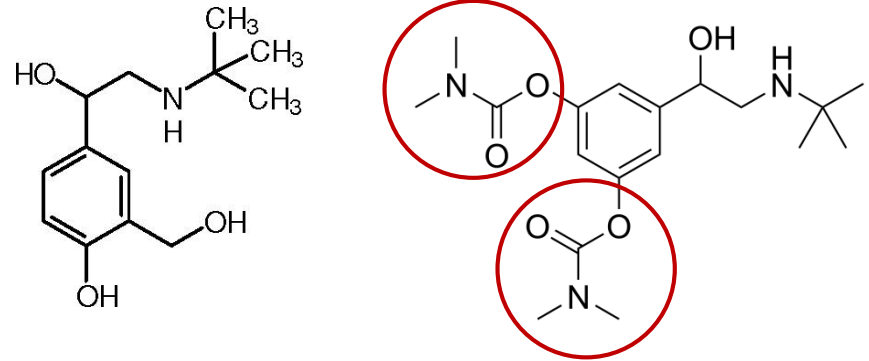


# (Fyzikálně-)chemické vlastnosti léčiva

- Ovlivňují farmakokinetiku i farmakodynamiku

## Změny chemické struktury

- Zesílení, prodloužení účinku, selektivní účinek apod.
- Příklad: salbutamol a bambuterol:



## Lipofilita a hydrofilita

- Rozpustnost léčiva
- Lipofilní látky dobře prostupují přes membrány
- Hydrofilní látky se dobře distribuují do tělních tekutin
- Důležité např. pro vstup přes HEB

## Ionizace (náboj) molekul, $pK_a$

- Ionizované látky neprostupují membránami

# Léková forma, způsob podání

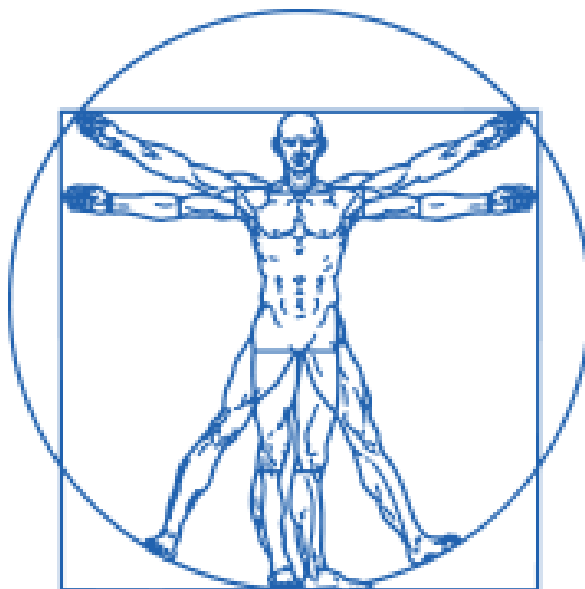
- Viz cvičení č. 3 (24. 10. 2018)
- **Biologická dostupnost**
  - Hodnoty  $C_{\max}$  a  $T_{\max}$  + profil plazmatických hladin
- Lékové formy 2. generace
  - prodloužené uvolňování
  - zpožděné uvolňování
- Lékové formy 3. generace
  - cílená biodistribuce

věk, pohlaví, etnikum

tělesná konstituce

genetické faktory

patologický stav



# Věk: dětské pacienti



- **Odlišnosti ve farmakokinetice**

- A: ↑ absorpce přes kůži
- D: nezralost HEB cca do 2 let,  
↓ tukové tkáně (↓ Vd lipofil. léčiv)
- M: dozrávání glukuronidace v prvních 6 měs.
- E: zprvu ↓ renální funkce, po cca 5 měsících dozrání,  
pak i ↑ exkrece než u dospělých

- **Odlišnosti ve farmakodynamice**

- Jiný charakter nebo síla účinku – KI nebo rel. KI
- ASA – Reyův syndrom (hepatopatie, encefalopatie)
- Tetracykliny – porucha vývoje kostí a zubů
- Antihistaminika 1. generace – paradoxní reakce
- Benzodiazepiny – paradoxní reakce

# Věk: starší pacienti

- Komorbidity – polypragmázie
- **Odlišnosti ve farmakokinetice**
  - A: ↓ prokrvení GIT, ↑ pH žaludku
  - D: ↑ tukové tkáně, ↓ hydratace
  - M: zhoršení jaterních funkcí
  - E: ↓ renálních funkcí
- **Odlišnosti ve farmakodynamice**
  - Jiný charakter nebo síla účinku – KI nebo rel. KI
  - ↑ citlivost CNS, změny v imunitě, křehkost...
  - Zmatenost: starší antidepresiva, anticholinergika, benzodiazepiny, inzulin na noc, jiná antidiabetika (der. sulfonylmočoviny) → riziko pádů
  - Beersova kritéria – léčiva nevhodná ve stáří



# Pohlaví nemocného

- M vs. Ž: Odlišná hmotnost, tělesná konstituce, podíl svaloviny a tuků
- Odlišnosti v **absorpci, eliminaci** – zatím min. klin. význam
- Vyšší **citlivost CNS** na neurotropní léčiva v období hormonálních změn – puberta, menstruace, klimakterium
- Období **těhotenství a laktace** u žen
  - Přestup léčiv přes placentu
  - Přestup léčiv do mateřského mléka





# Teratogenita léčiv

- Prvních 14 dní těhotenství – „vše nebo nic“
- **Organogeneze** (do 55. dne) – abnormality tělesné stavby
- **Růst a vyzrávání** (do 40. týdne) – funkční abnormality
- Příklady:
  - ATB: tetracykliny, sulfonamidy
  - KVS: inhibitory ACE,  $\beta$ -blokátory, sartany
  - Antikoagulancia: warfarin
  - Retinoidy, vitamin A
  - Tyreostatika
  - Antiepileptika – valproát, fenytoin, karbamazepin
  - Glukokortikoidy
  - Cytostatika



# Tělesná hmotnost a konstituce

- Dávkování: dospělý člověk **70 kg**
- Extrémy posuzovat individuálně
- **Sportovci** – vyšší dávky léčiv ovlivňujících kosterní svaly (myorelaxancia)
- **Obézní** – možnost akumulace lipofilních léčiv



## Etnikum, tělesné znaky

- Především odlišná farmakokinetika (hl. M)
- Asiaté – nižší M, potřeba nižších dávek
- Černoši – vyšší M, potřeba vyšších dávek
- Zrzavost – vyšší dávky celkových anestetik, analgetik



# Genetické faktory

- Bodové mutace zdrojem kinetické i dynamické **variability**
- **Genetický polymorfismus** – mutace v populaci > 1 %
- Genetický polymorfismus biotransformačních enzymů:
  - *Pomalí metabolizátoři* – enzym s nízkou/nulovou aktivitou (homozygoti)
  - *Intermediární metabolizátoři* – heterozygoti
  - *Rychlí (extenzivní) metabolizátoři* – homozygoti bez mutace
  - *Ultrarychlí metabolizátoři* – amplifikace genu pro enzym
- Souvislost i s etnikem, tělesnými znaky

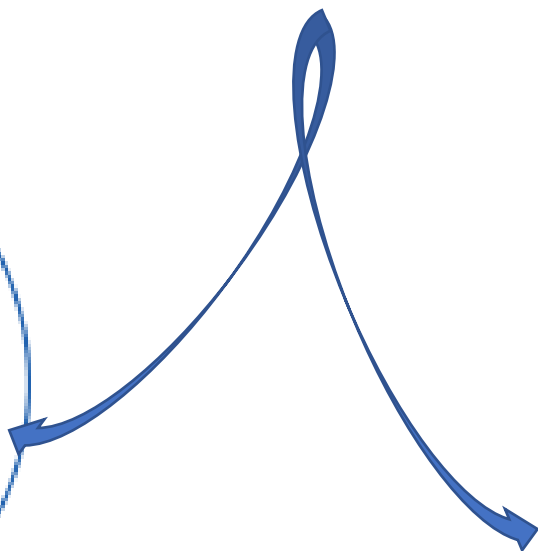
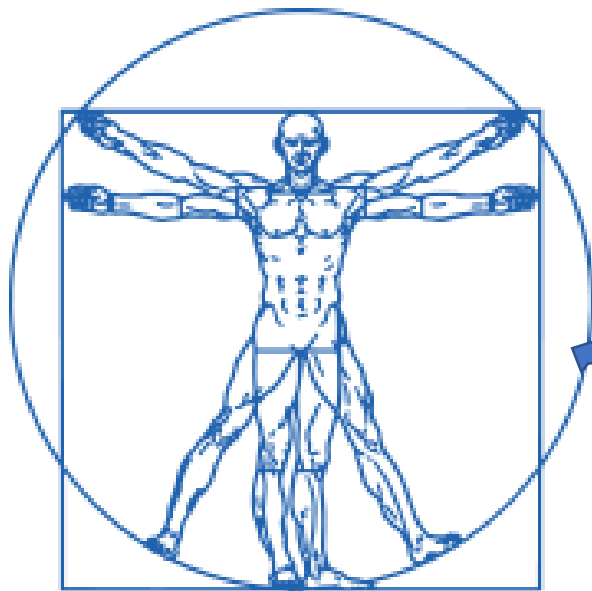
# Patologický stav, komorbidity

- Může být **podmínkou účinku** – horečka
- Ovlivňuje **dynamiku i kinetiku** léčiva
- **KI a rel. KI:**
  - $\beta$ -blokátory a bradykardie
  - Parasympatolytika a glaukom
  - Glukokortikoidy a vředová choroba
- Ovlivnění **absorpce** – sliznice GIT
- Patologie **eliminačních orgánů:**
  - Postižení jater, ledvin
  - Možnost intoxikace – nutnost úpravy dávkování
  - Možnost nedostatečného účinku – proléčiva

opakované podávání

kombinace léčiv

dávka

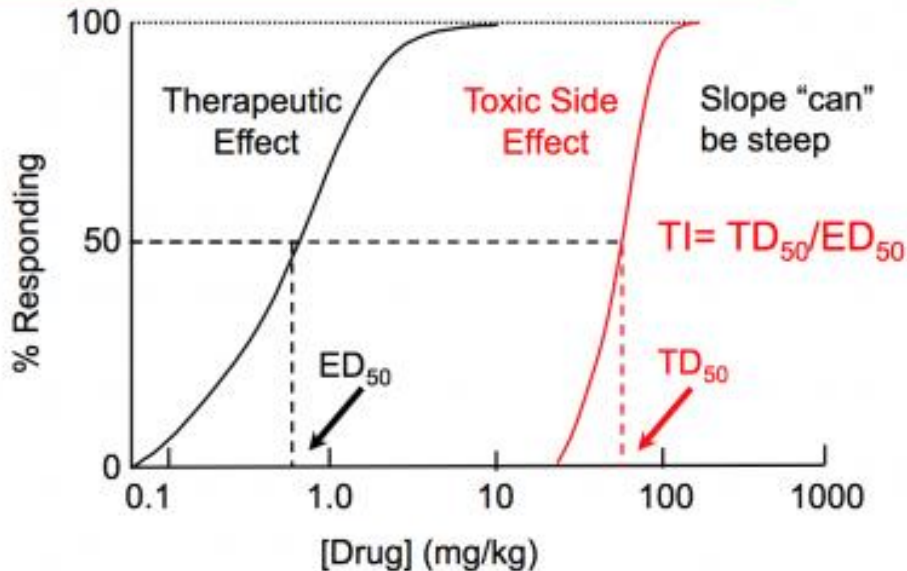


# Dávkování léčiva

- Podprahová dávka
- Prahová dávka
- Nadprahová dávka            terapeutická  
    maximální
  
- Efektivní dávka (ED50)
- Toxická dávka (TD50)
- Letální dávka (LD50 – pouze preklinický experiment)
  
- Terapeutická šíře a terapeutický index

# Kvantální vztah dávky a účinku

## Drug Safety - Therapeutic Index



Závislost kumulativního výskytu reakce na podané dávce u souboru subjektů

**ED<sub>50</sub> = dávka, která s největší pravděpodobností vyvolá u 50 % subjektů odpověď**

Informace o bezpečnosti léčiva:

**Terapeutický index**  $TD_{50}/ED_{50}$

**Terapeutická šíře**  $TD_{50} - ED_{50}$

$TD_5 - ED_{95}$

**TD<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>**

Osa x = log dávky

Osa y = kumulativní výskyt reakce [%]

# Opakované podávání

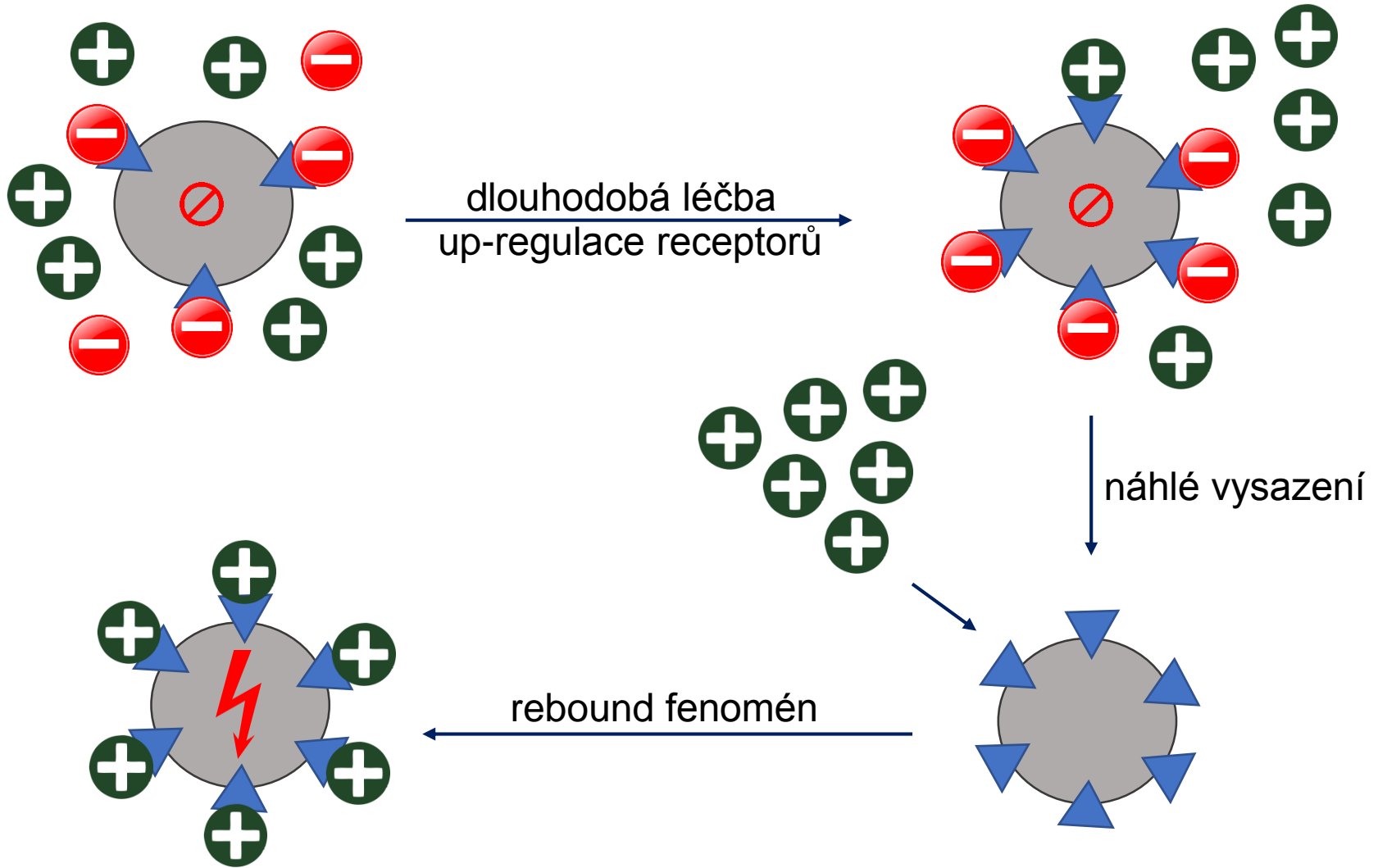
## Down-regulace receptorů

- **Snížení počtu** rcp. jako následek podávání agonistů
- V praxi typické např. u agonistů  $\alpha_1$  receptorů

## Up-regulace receptorů


- **Zvýšení počtu** rcp. jako následek podávání antagonistů
- Nutnost postupného navyšování dávky – tolerance
- Při náhlém vysazení riziko **rebound fenoménu**
- V praxi časté např. u antagonistů  $\beta$  receptorů





## HYPERTENZNÍ KRIZE

 Antagonista =  $\beta$ -blokátor

 Agonista = endogenní ligand

# Opakované podávání

- Zesílení nebo zeslabení odpovědi na léčivo
- Léková závislost
  
- **Kumulace léčiva** – krátké intervaly mezi dávkami, které neodpovídají biolog. poločas
  
- **Tolerance** – nutnost zvyšovat dávku pro zachování účinku
  - Indukce biotransformačních enzymů
  - Up-regulací receptorů (podání antagonistů)

# Kombinace léčiv

- Lékové interakce – přednáška v PS2018
- Interakce léčiv a složek stravy – cvičení v JS2019
- **Synergismus = zesílení účinku**
  - Žádoucí: kombinace antihypertenziv, cytostatik, antiemetik, potencované peniciliny...
  - Nežádoucí: diklofenak a warfarin (kazuistika cv. 2)...
- **Antagonismus = zeslabení účinku**
  - Žádoucí: heparin a protamin-sulfát (antidotum)
  - Nežádoucí: azolová a polyenová antimykotika



**Příští týden: Lékové formy,  
aplikační způsoby (cv)**