

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Mgr. Petra Amchová, Ph.D., Farmakologický ústav, LFMU

Rozdělení faktorů

Vztahující se k léčivému přípravku



Vztahující se k nemocnému



Vztahující se k léčivému přípravku i k nemocnému



Faktory ovlivňující účinek léčiva

Vztahující se k léčivému přípravku



- fyzikální a chemické vlastnosti léčiva
- léková forma
- způsob podání

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Vztahující se k nemocnému



- věk
- pohlaví
- těhotenství, laktace
- tělesná hmotnost a konstituce
- cirkadiánní rytmy
- patologický stav
- genetické faktory (rasové, teritoriální)

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Vztahující se k léčivému přípravku i k nemocnému

- dávka
- opakované podávání léčiva
- kombinace a interakce léčiv
- pozdní účinky léčiv





Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva

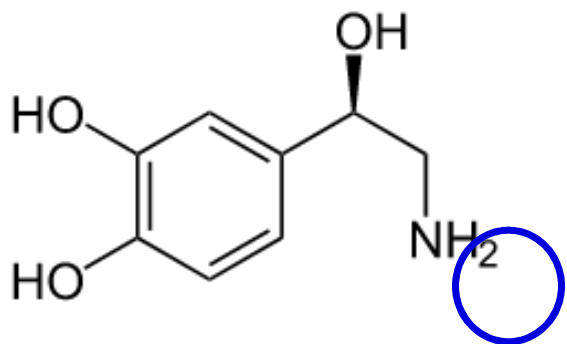
- ✓ **CHEMICKÁ KONFIGURACE** (velikost a tvar molekul)
- ✓ **ROZPUSTNOST V TUCÍCH**
- ✓ **ACIDOBAZICKÉ VLASTNOSTI** (disociační konstanta pK)
- ✓ **STEREOIZOMERIE**

Rozhodují o:

- specifitě (*vazba na konkrétní struktury*)
- prostupu přes membrány ->vhodná léková forma
- farmakokinetických parametrech léčiva (u některých látek)

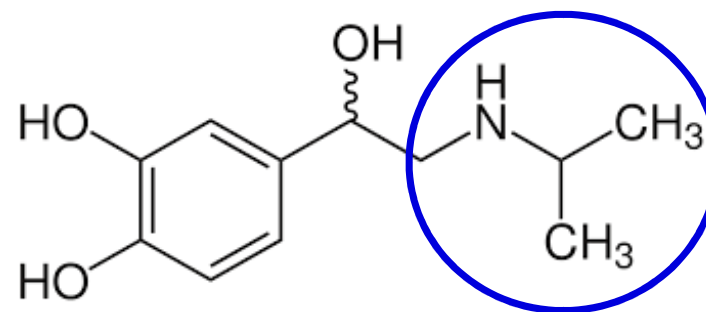


Nepatrná změna v chemické struktuře vede k významné změně v účinku léčiva



noradrenalin

- účinky převážně α -mimetické



isopropylnoradrenalin

účinky převážně β_1 a β_2 mimetické



Chemická konfigurace

velikost a tvar molekuly

Většina terapeuticky používaných léčiv – molekulová hmotnost mezi 100 – 1000 Da

Prostup přes membránu

- malé polární molekuly bez náboje - ANO
- větší nabité molekuly a ionty - POUZE spřažený transport, transportérové systémy, iontové kanály
- velké proteiny - POUZE transportérové systémy závislé na ATP



Rozpustnost v tucích/ve vodě

Látky hydrofilní

- dobře se vstřebávají z GIT
- příliš se **neváží na plazmatické bílkoviny**
- vylučují se většinou ledvinami

Látky lipofilní

- hůře se vstřebávají z GIT, ale dobře kůží nebo sliznicemi
- lepší prostup přes membrány
- procházejí i HEB
- obvykle se více **váží na plazmatické bílkoviny**
- podléhají metabolismu v játrech, aby se staly hydrofilní

Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k samotnému léčivu



Acidobazické vlastnosti

- většina léčiv jsou slabé báze/kyseliny, vyskytují se tedy buď v **ionizované** nebo **neionizované** formě
- membránami lépe pronikají léčiva v **neionizované** formě
- absorpce, distribuce i exkrece jsou závislé na **pH**

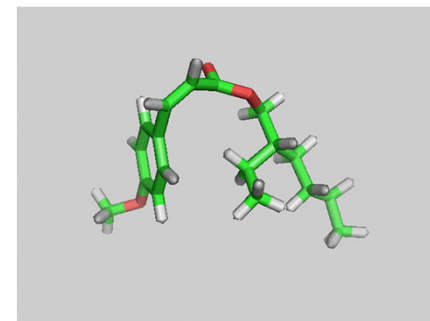
Disociační konstanta pK = hodnota pH, při které je přesně polovina molekul léčiva ionizovaná a polovina neionizovaná

Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k samotnému léčivu

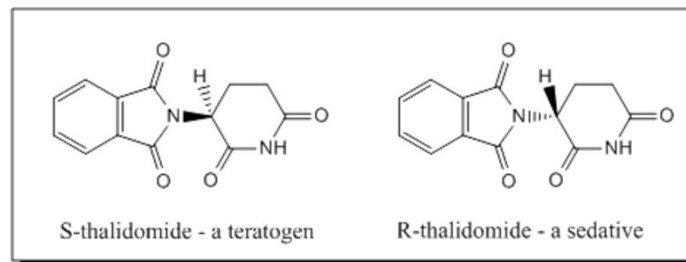


Stereoizomerie (chiralita, optická izomerie)

- tzv. **opticky aktivní C** (chirální uhlík)- výskyt ve formě svých zrcadlových obrazů
- mohou mít rozdílné účinky (žádoucí/nežádoucí): jejich afinita k cílovým strukturám se může lišit
- Ve formě racemátu (směs)/čistých enantiomerů (S, R)



ethylhexyl metoxycinamát (EHMC)



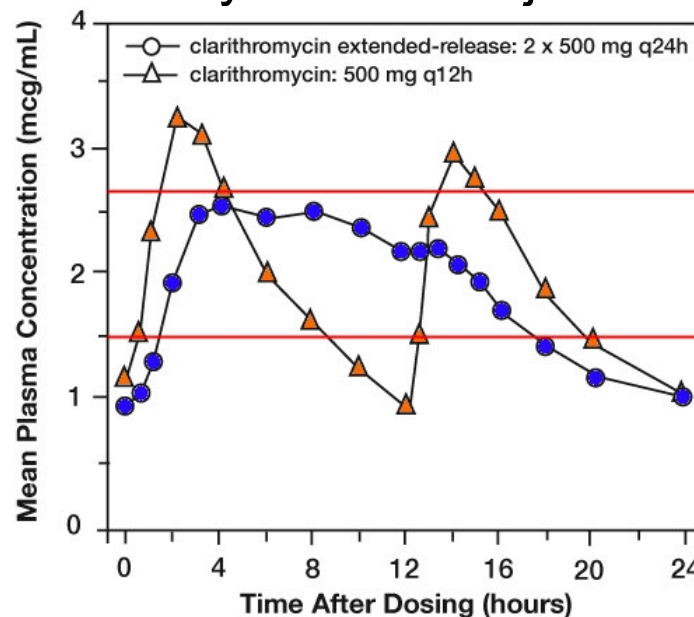
Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k samotnému léčivu



Léková forma, aplikační způsoby

- Farmaceutická dostupnost = jaký podíl z podané dávky je k dispozici pro absorpci
Technologické vlastnosti – např. rozpadavost tablety
- **Biologická dostupnost** = jaký podíl z podané dávky se absorbuje do krevního oběhu

Lékové formy - generace



Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k samotnému léčivu

Současně podávaná potrava

Absorbce

- **zpomalení** - při současném podání léčiva a potravy
- **zvýšení** – léčiva pomalu uvolňující LL
 - léčiva lipofilní, vitaminy rozp.v tucích

Podávání léčiv **na lačno**: 0,5 – 1 h před jídlem, 1 – 3 h po jídle

Snížení biologické dostupnosti

- Tetracykliny + mléčné výrobky
- Fluorochinolony + mléčné výrobky
- Železo + černý čaj

Ovlivnění clearance - změna pH moče

Farmakodynamická interakce

- Warfarin + vitamin K

Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k samotnému léčivu



Věk

Kvantitativní odlišnosti

- hmotnost, povrch těla, obsah vody v těle, odlišná distribuce, metabolická aktivita, renální exkrece, transdermální absorpce

Kvalitativní odlišnosti

- enzymy, konjugační mechanismy, imunitní systém, nezralost HEB, vazba na bílkoviny, HCl

ANTIISTAMINIKA vyvolají sedaci, ospalost, únavu X u dítěte k stimulaci CNS, neklid a křeče

KYS. ACETYLSALICYLOVÁ – rozvoj Reyova syndromu





Pohlaví

Ženy mívají **nižší hmotnost** a vyšší procento **tělesného tuku** než muži -> **rozdíly v kinetice léčiv**

TESTOSTERON je induktorem některých P450 -> **intenzita**

biotransformačních procesů je u mužů **vyšší** než u žen -> ženy mají vyšší citlivost k toxickým účinkům léčiv

ESTROGENY kolísají během menstruačního cyklu, snižují se v

klimaktériu, zvyšují v graviditě -> ovlivnění nejen kinetiky,

ale i dynamiky někt. léčiv (např. vyšší citlivost CNS na psychostimulancia,

olanzapin má u žen nižší clearance)

Těhotenství

- **Zvýšený** obsah tělesné vody až o 8 litrů
- **Zvýšený** objem plazmy
- **Zvýšený** průtok ledvinami a vzestup GFR
- **Hypoalbuminémie** a zvýšená vazba hormonů na plazm. proteiny
- Zpomalená žaludeční a střevní motilita
- Ovlivnění jaterních enzymů

Těhotenství

Přestup léčiva přes placentu

- Molekulová hmotnost (pod 1000 Da volný přístup)
- Vazba na plazmatické proteiny
- Lipofilita /hydrofilita

Kdy žádoucí:

DIGOXIN – léčba supraventrikulární tachykardie plodu

Některá antibiotika - léčba infekce plodu (*Streptococcus agalactiae*)

Těhotenství

Klasifikace léčiv z hlediska teratogenity - FDA

A – léky, které jsou otestované na souboru těhotných žen bez zjištěné teratogenity

B – léky, které jsou otestované na zvířatech bez zjištěné teratogenity

C – léky, které jsou teratogenní u zvířat, u lidí se neví

D – léky, které jsou teratogenní u lidí, **ALE** je možno je podat v kritických stavech pro jejich nenahraditelnost (*imunosupresiva, antiepileptika, cytostatika*)

X – léky, u nichž riziko převažuje nad prospěchem

Nově registrovaná léčiva: **hodnocení je slovní**, je uvedeno v SPC a týká se :

- **reprodukčního potenciálu mužů a žen** (vliv na fertilitu)
- **gravidity**
- **kojení**

Laktace – přestup léčiv do mléka

- Léčiva s nižší MH (<500 Da)
- Léčiva rozpustná v tucích
- Léčiva s menší vazbou na plazmatické bílkoviny
- Léčiva s vyšším pK

– **Mléko je oproti plazmě slabě kyselé (7,0-7,1)**

Slabé kyseliny v plazmě **ionizovány** – přestupují do MM **HŮŘE**

Slabé báze přestupují **SNADNĚJI** (alkaloidy, kofein, metronidazol,

– lithium)

Hmotnost a těl.konstituce



- dávkování bývá vztaženo na hmotnost (mg/kg, mg/kg/věk) ALE není upraveno např. pro osoby kachektické nebo obézní

O kinetice LL rozhoduje množství těl. vody, tuku a svalstva

- Obézní - **zvýšit dávku lipofilních léčiv** vážících se na tukovou tkáň (benzodiazepiny)
- Svalnatý jedinec - **vyšší dávky léčiv** vážících se na sval nebo **ovlivňujících nervosvalovou ploténku** (myorelaxancia)

Cirkadiánní rytmy



CHRONOFARMAKOLOGIE

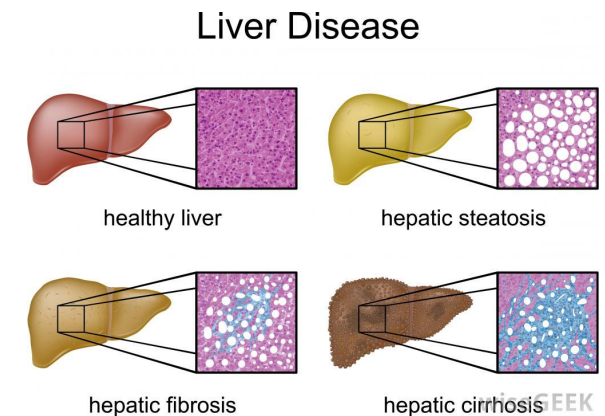
=oblast farmakologie zabývající se souvislostmi mezi účinkem léků, metabolismem léků a časem jejich podání s ohledem na biorytmy
- také studuje biorytmy a patofyziologické děje (horečka v pozdním odpoledni, astmatické záchvaty v noci nebo těsně nad ránem, jaro/podzim-ulcerózní kolitida, fototoxicita v létě)

VNS, KVS, jaterní a renální funkce, hormony jsou pod vlivem cirkadiánních rytmů

Patologický stav, komorbidity



- rozhoduje o volbě léčiva, lékové formy, dávkování léčiva
- může být **podmínkou účinku** – např. horečka a antipyretika
- ovlivňuje **dynamiku i kinetiku** léčiva
- **KI** a relativní KI:
 - β -blokátory a bradykardie
 - parasimpatolytika 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



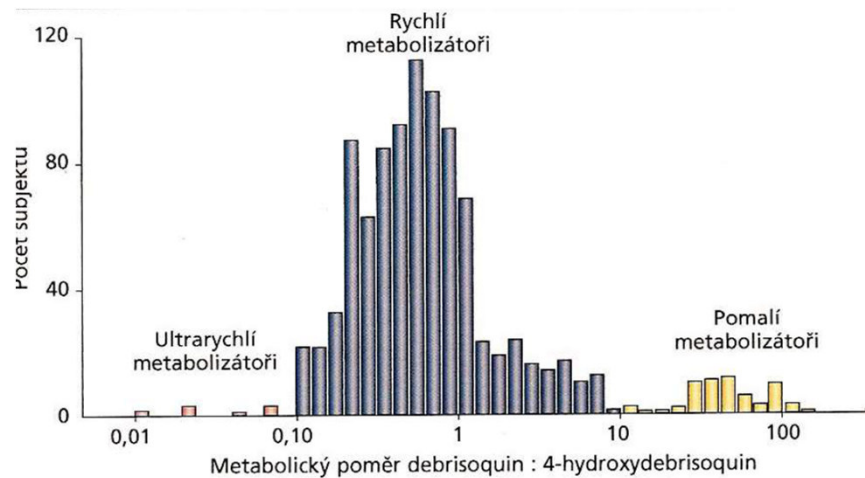


Genetické faktory

- bodové mutace zdrojem kinetické i dynamické **variability**

genetický polymorfismus – mutace zastoupená v populaci s frekvencí 1 % a vyšší

- stanovení genotypu (PCR)
- stanovení fenotypu (podání látky, detekce metabolitů)



Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k nemocnému

Dávka léčiva



DOSIS THERAPEUTICA – singula, pro die **DTS, DTD**

DOSIS MAXIMA – singula, pro die **DMS, DMD**

DOSIS CURATIVA - léčebná dávka

Informace o léčivém přípravku a dávkách:

- **SPC** = Souhrnné informace o LP (Summary of Product Characteristics)
- **Brevíř**
- **Databáze léků SÚKL**
<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- **AISLP -Automatizovaný Informační Systém LP**

Opakované podávání



- zesílení nebo zeslabení odpovědi na léčivo
- léková závislost

Kumulace léčiva – krátké intervaly mezi dávkami, které neodpovídají biol. poločasu

Senzitizace – zvýšená citlivost na léčivo po dlouhodobém užívání

Tolerance – nutnost zvyšovat dávku pro zachování účinku

Tachyfylaxe – zeslabení účinku po dobu setrvávání léčiva v organismu (např. nitroglycerin)

Kombinace léčiv



SYNERGISMUS

Sumace (součet)

- kombinace analgetik, cytostatik,
antihypertenziv

Potenciace (více než součet)

- digoxin a thiazidová diuretika
- některá ATB

ANTAGONISMUS

Na úrovni receptorů

(farmakologický)

Fyziologický

GKK a inzulín

Chemický

Heparin a protamin sulfát

Pozor na LÉKOVÉ INTERAKCE

Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k léčivu i nemocnému



Pozdní účinky léčiv

MUTAGENITA

- změny genetického materiálu (mutace) způsobené mutageny

KANCEROGENITA = KARCINOGENITA

EMBRYOTOXICITA /FETOTOXICITA

- toxický efekt látky, proniká placentární bariérou, projevuje se růstovou retardací, abnormálním vývojem

TERATOGENITA

- vede k VVV

Faktory ovlivňující účinek léčiva vztahující se k léčivu i nemocnému