

Obecná farmakologie

Farmakologie

- Pharmacon = léčivo
- Logos = věda
 - Studium účinků léčiv na organismus (žádoucí, nežádoucí, toxické)
- Obecná farmakologie x speciální farmakologie
- Farmakodynamika
- Farmakokinetika
- Klinická farmakologie
- Farmakognozie?

Farmakologie

- Farmakovigilance – sledování léčivých přípravků v každodenní klinické praxi (léková bdělost)
 - Nežádoucí účinek
 - Nežádoucí příhoda
- Farmakoekonomika – posouzení dopadu farmakoterapie na zdravotní systém z různých úhlů pohledu
- Farmakogenetika a farmakogenomika

Léčivo, léčivý přípravek, lék

- Léčivá látka = vlastní účinná složka léčiva různého původu
- Léčivý přípravek = výsledek postupu farmaceutické technologie, obsahuje léčivou látku(y) a látky pomocné
- Léčivo = léčivá látka, směs nebo léčivý přípravek určený k podávání lidem nebo zvířatům za účelem příznivého ovlivnění zdravotního stavu
- Lék?
- Paracelsus (1493 – 1541) – *dosis facit venenum*

MUNI
MED



Druhy léčivých přípravků

- Originální léčivý přípravek
- Generické léčivo
- Biosimilars
- Orphan léčivo
- Obsolentní léčivo

Klasifikace léčiv

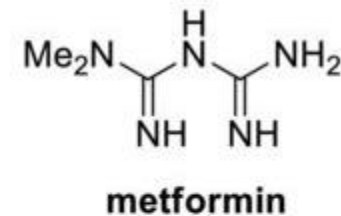
- Podle chemické struktury (př. benzodiazepiny)
- Podle charakteru složky
- Podle původu
- Podle přípravy
- Podle způsobu výdeje
- Podle ATC skupiny

ATC klasifikace (anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv)

Hlavní skupiny (1. úroveň)

- | | |
|--|---|
| A Trávicí ústrojí a metabolismus | L Antineoplastika a imunomodulující léčiva |
| B Krev a krve tvorné orgány | M Muskuloskeletální systém |
| C Kardiovaskulární systém | N Nervová soustava |
| D Dermatologika | P Antiparazitika, insekticidy, repelenty |
| G Urogenitální systém a pohlavní hormony | R Dýchací ústrojí |
| H Systémové hormonální přípravky
(kromě pohlavních hormonů a inzulínu) | S Smyslové orgány |
| J protinfekční léčiva pro systémové použití | V Různé |

- 2. úroveň:** terapeutická skupina (dvojčíslí).
3. úroveň: farmakologická podskupina; (písmeno).
4. úroveň: chemická podskupina (písmeno).
5. úroveň: konkrétní účinná látka (dvojčíslí)



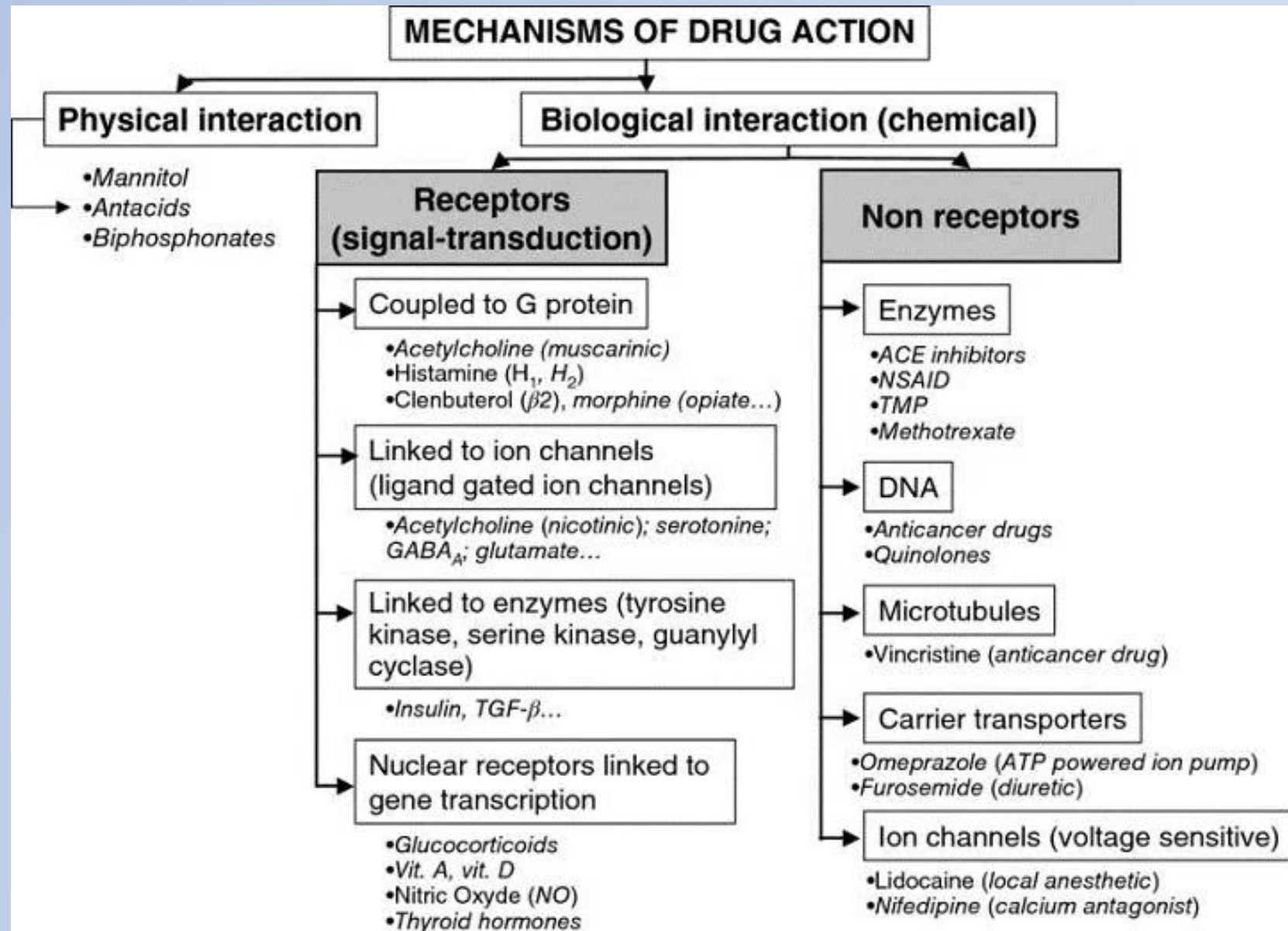
Např. perorální antidiabetikum **metformin** má podle ATC klasifikace kód **A10BA02**

- | | |
|----------------|--|
| A | Trávicí ústrojí a metabolismus (1. úroveň, anatomická hlavní skupina) |
| A10 | Léčiva používaná v terapii diabetu (2. úroveň, terapeutická podskupina) |
| A10B | Léčiva snižující hladinu glukosy v krvi (3. úroveň, farmakologická podskupina) |
| A10BA | Biguanidy (4. úroveň, chemická podskupina) |
| A10BA02 | metformin (5. úroveň, konkrétní léčivá látka) |

Farmakodynamika

Účinek léčiva:

- **Nespecifický**
- **Specifický**

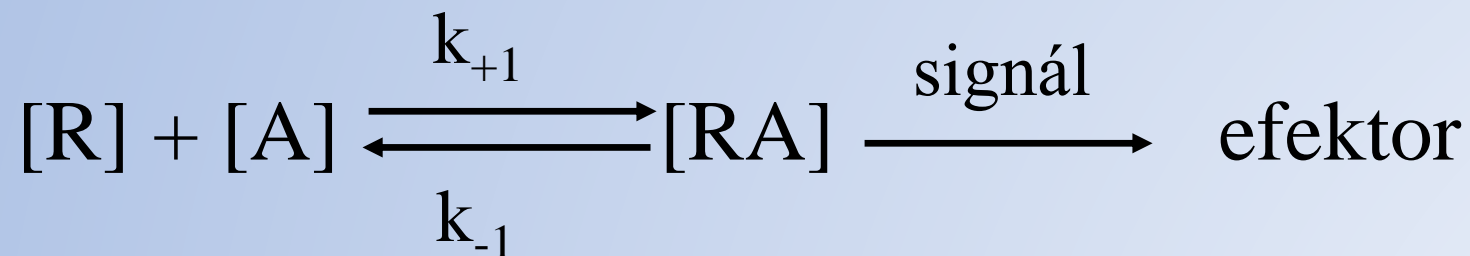


Nespecifický mechanismus účinku léčiv

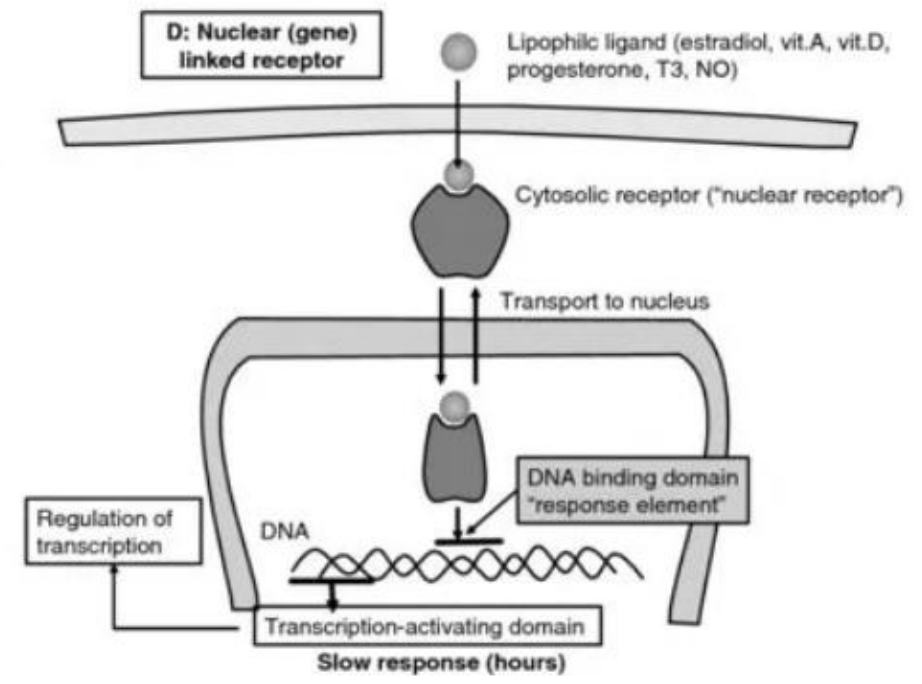
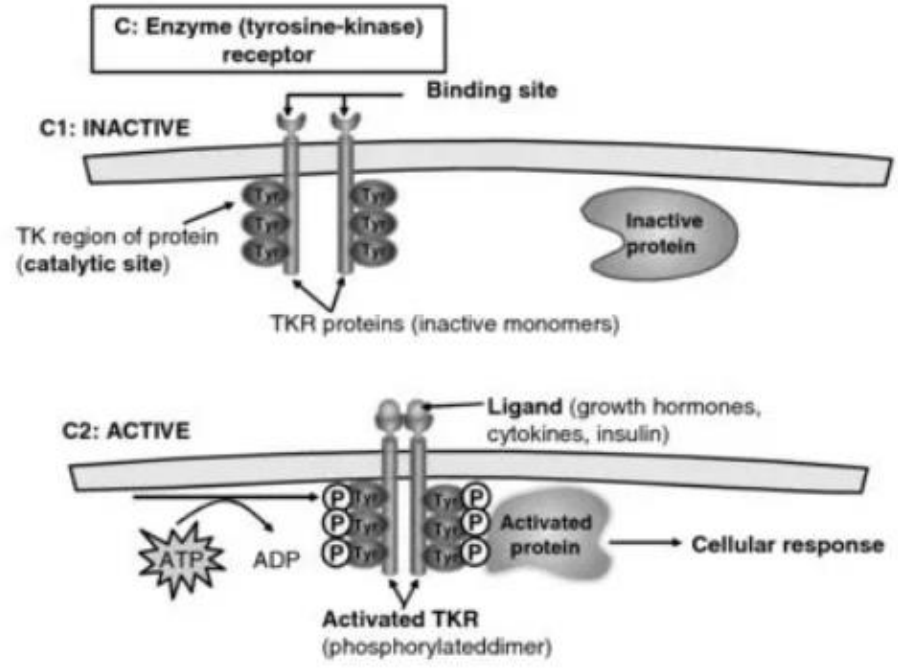
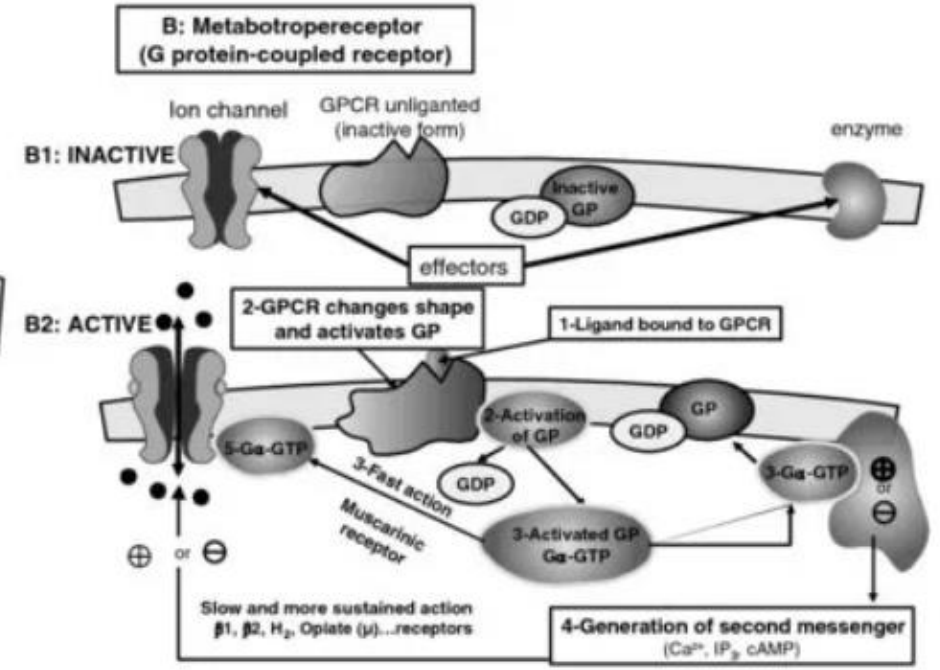
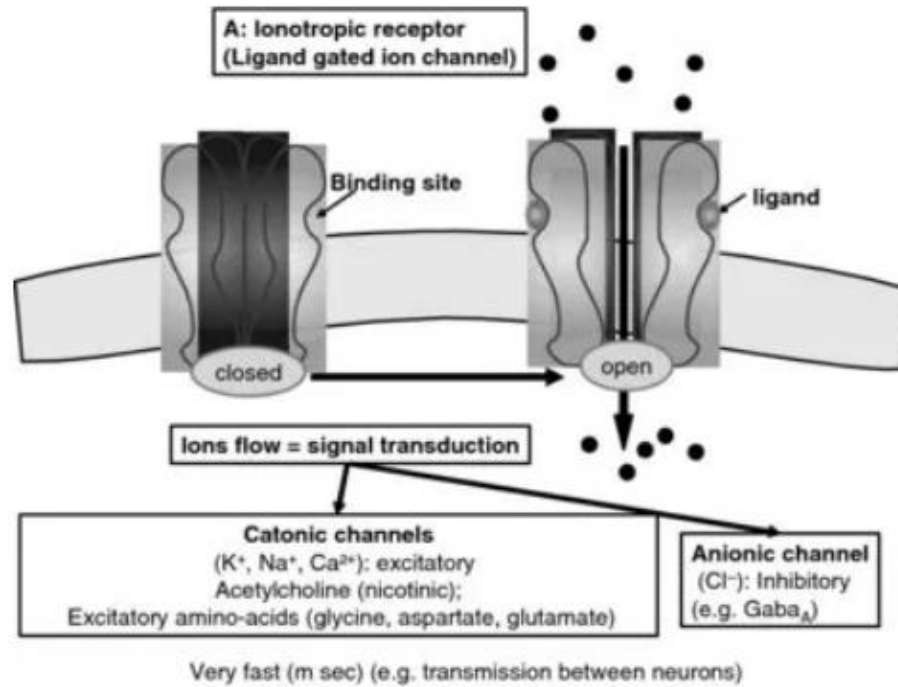
- **Osmoticky působící látky** (osmotická diuretika, osmotická a salinická projímadla, některé krevní náhrady)
- **Acidobazická rovnováha** (antacida, látky upravující pH a moči)
- **Denaturace proteinů** (adstringencia)
- **Adsorpce látek** (adsorbencia)
- **Látky s oxidačně-redukčními vlastnostmi** (dezinficiencia a antiseptika)
- **Tvorba komplexů** (antidota)
- **Povrchově aktivní látky** (antiseptika, dezinficiencia)

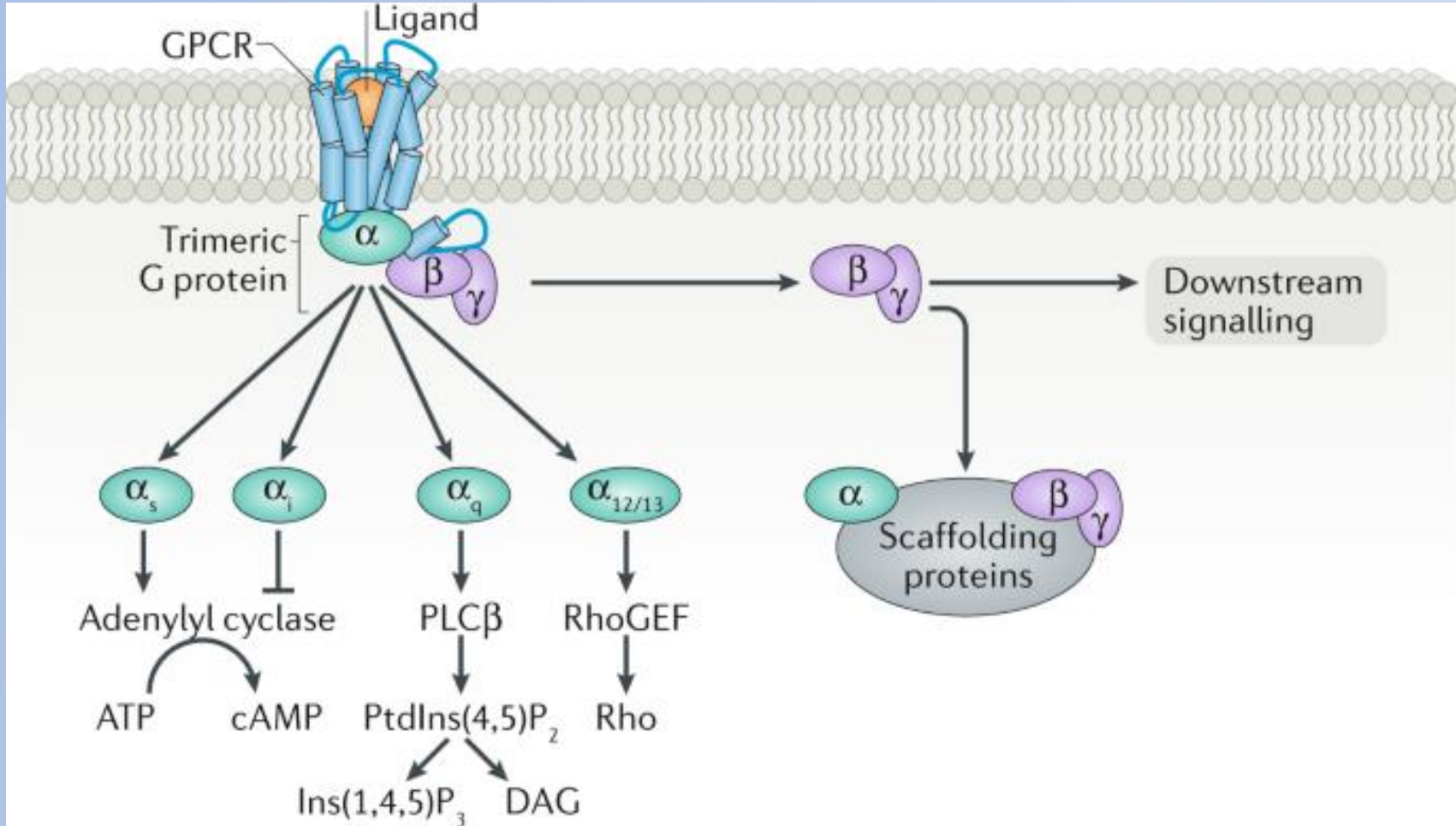
Specifický účinek léčiv je zprostředkován receptory

- Kvantitativní aspekty interakce léčivo – receptor
- Ovlivnění buněčné odpovědi
- Druhy receptorů



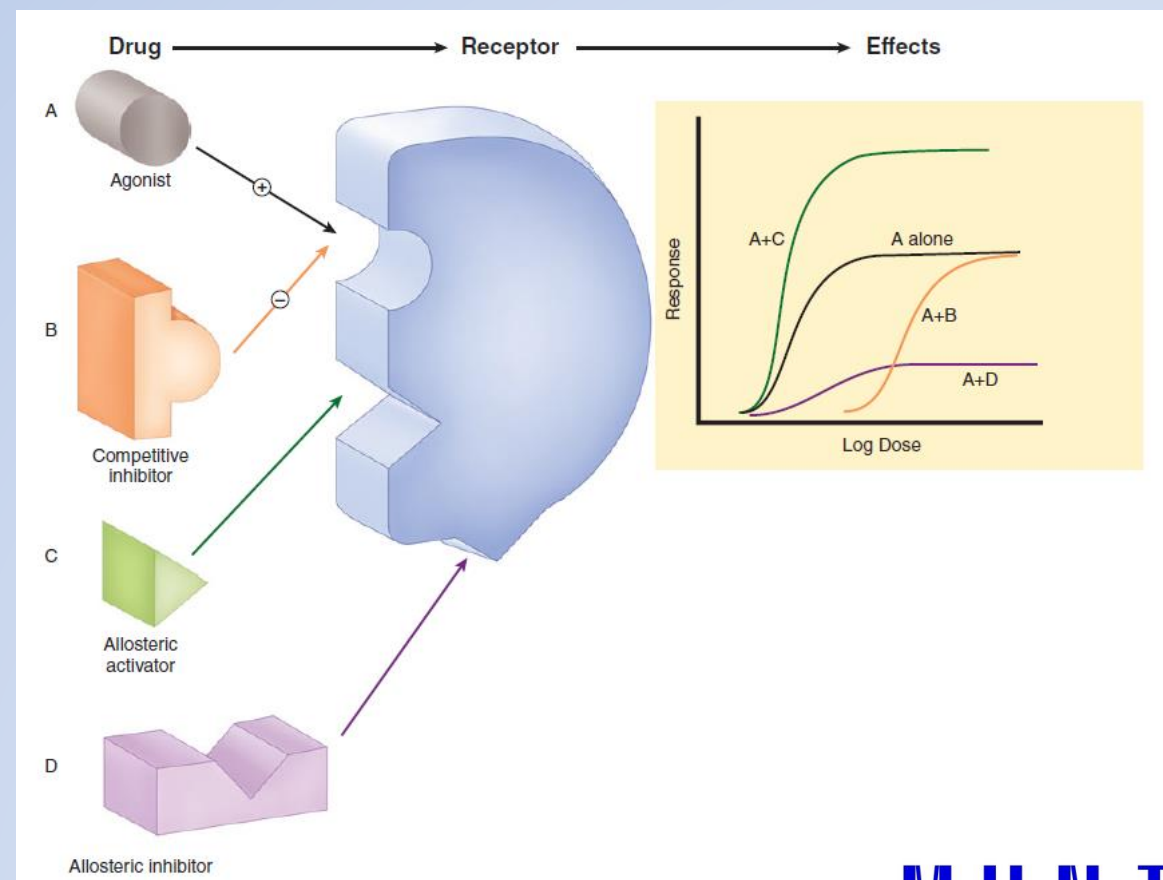
asociace / disociace

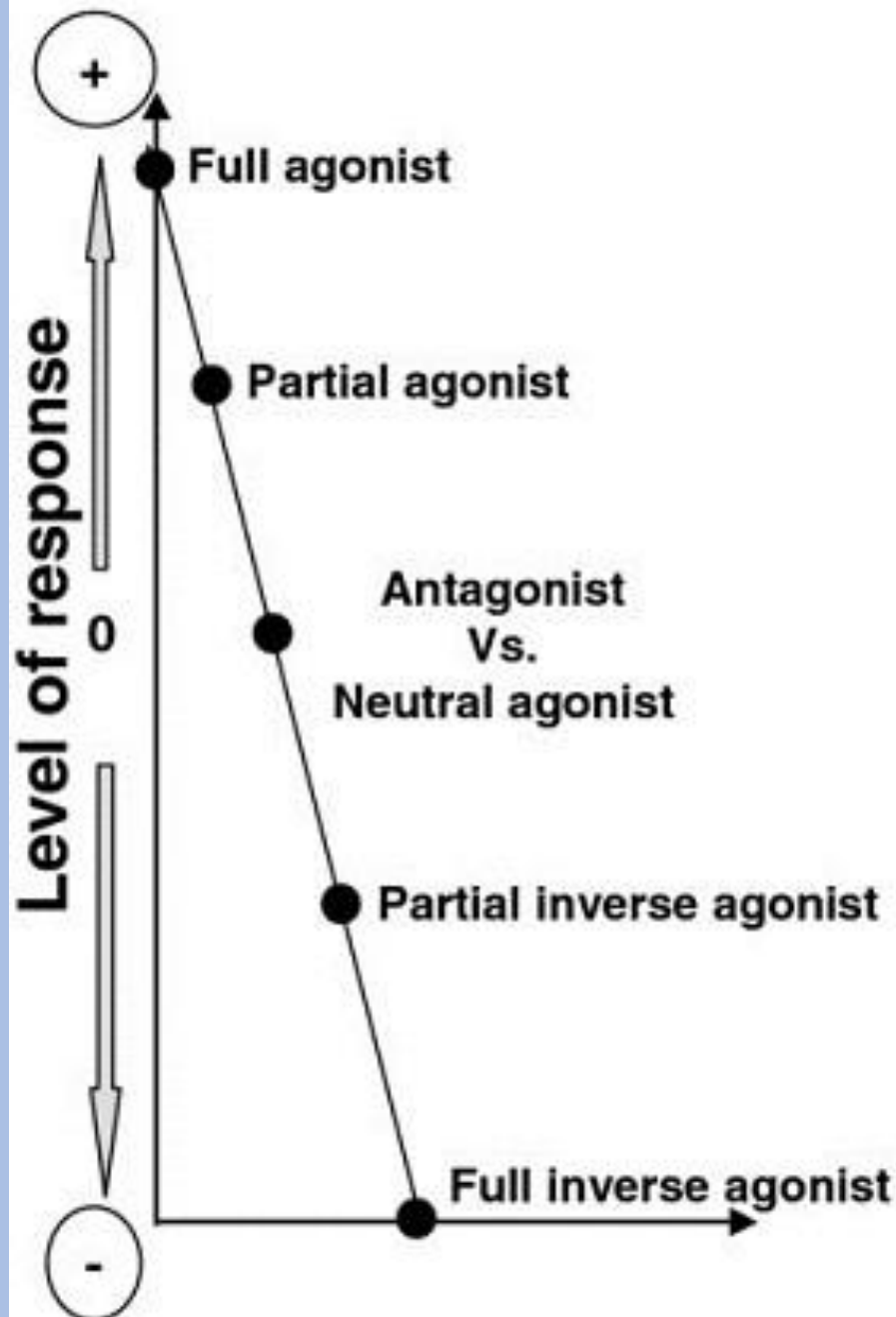




Léčiva jako ligandy receptorů

- Afinita = schopnost léčiva vázat se na určitý receptor
- Vnitřní aktivita = schopnost látky vyvolat biologickou odpověď po vazbě na receptor, 0-1
- Agonista = po vazbě vyvolává biologický účinek
- Plná agonista = po vazbě na receptor vyvolá maximální biologickou odpověď
- Parciální agonista = účinek nikdy nedosáhne maxima
- Antagonista = kompetice s agonisty





Classical receptor theory (graded model)

High efficacy

Intermediate efficacy

Antagonist:
Efficacy = 0
(no intrinsic activity)

Not expected

Two-state model

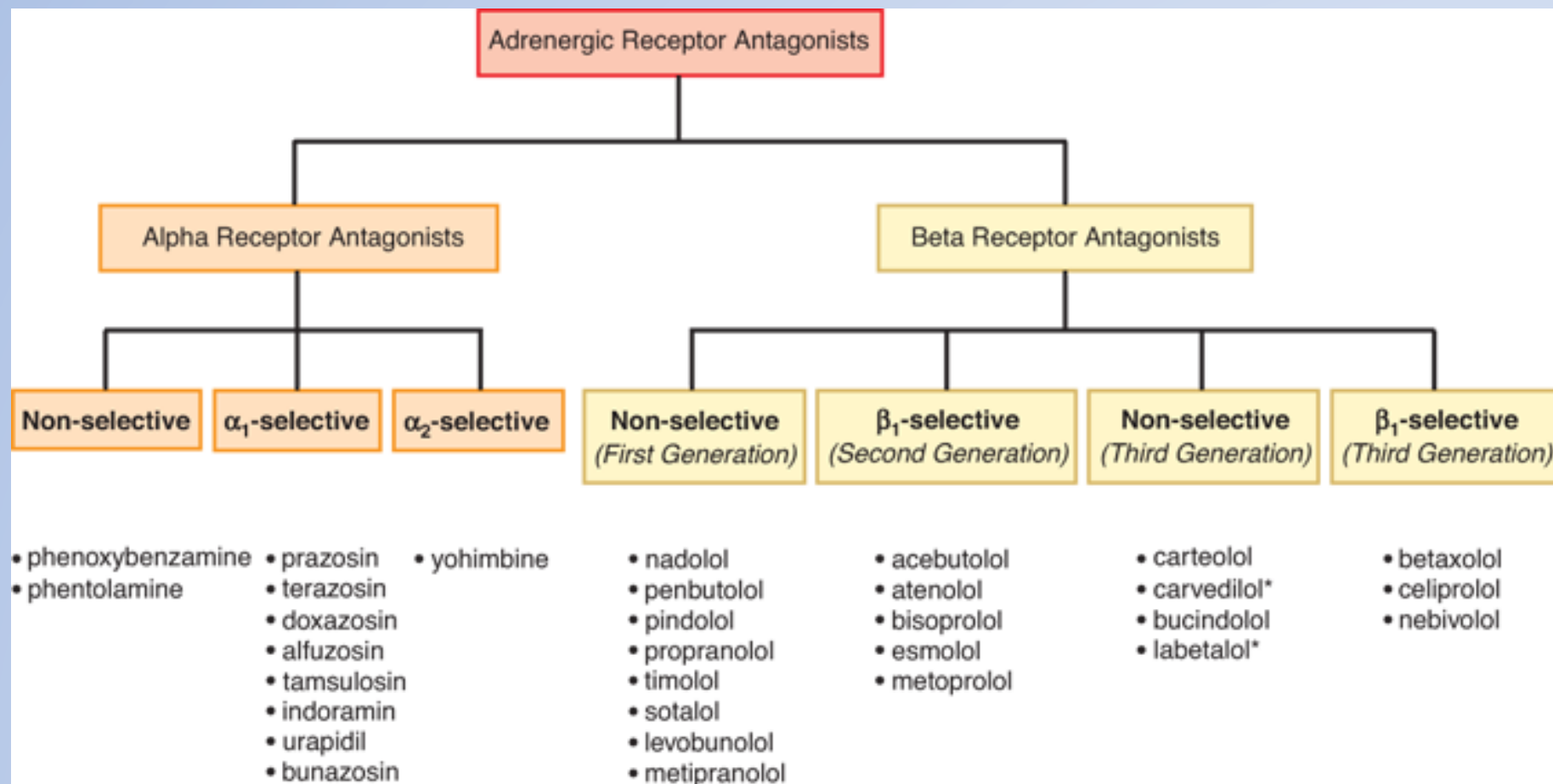
Drug showing selectivity for the active state of receptor

Neutral agonist:
Drug binding equally to both states of receptors

Drug having selectivity for the resting state of the receptor and reducing the constitutive activity of the receptor

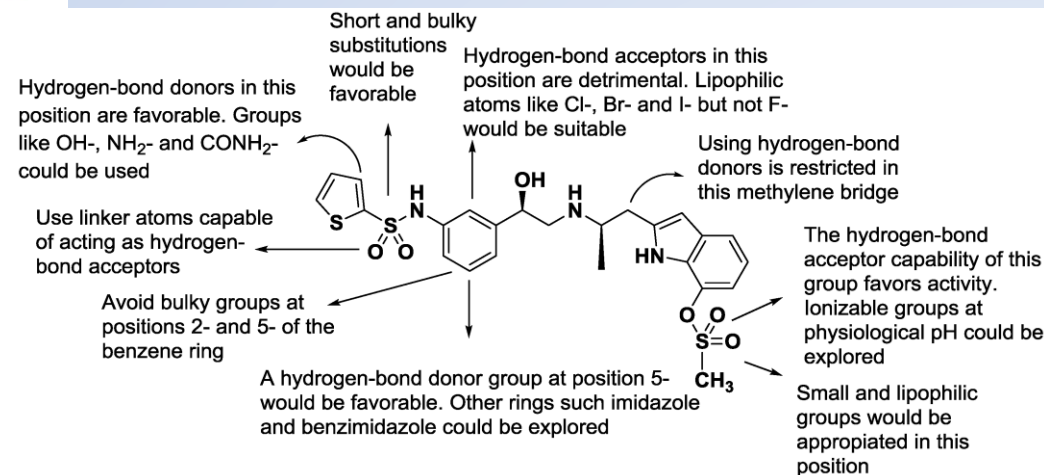
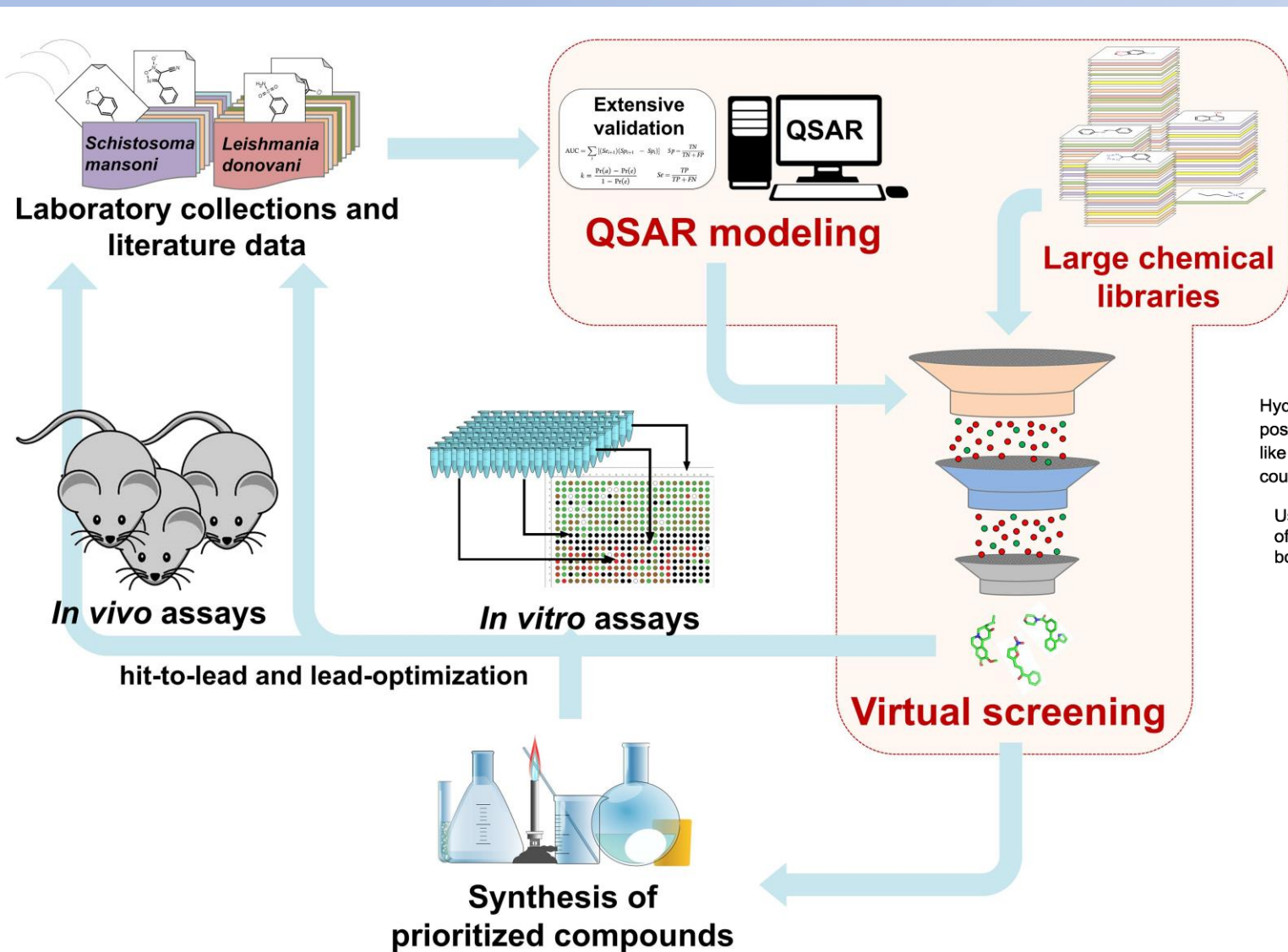
Selektivita účinku léčiv

- Chemická struktura receptoru = schopnost léčiva vázat se preferenčně s vysokou afinitou pouze na určitý typ/podtyp receptoru



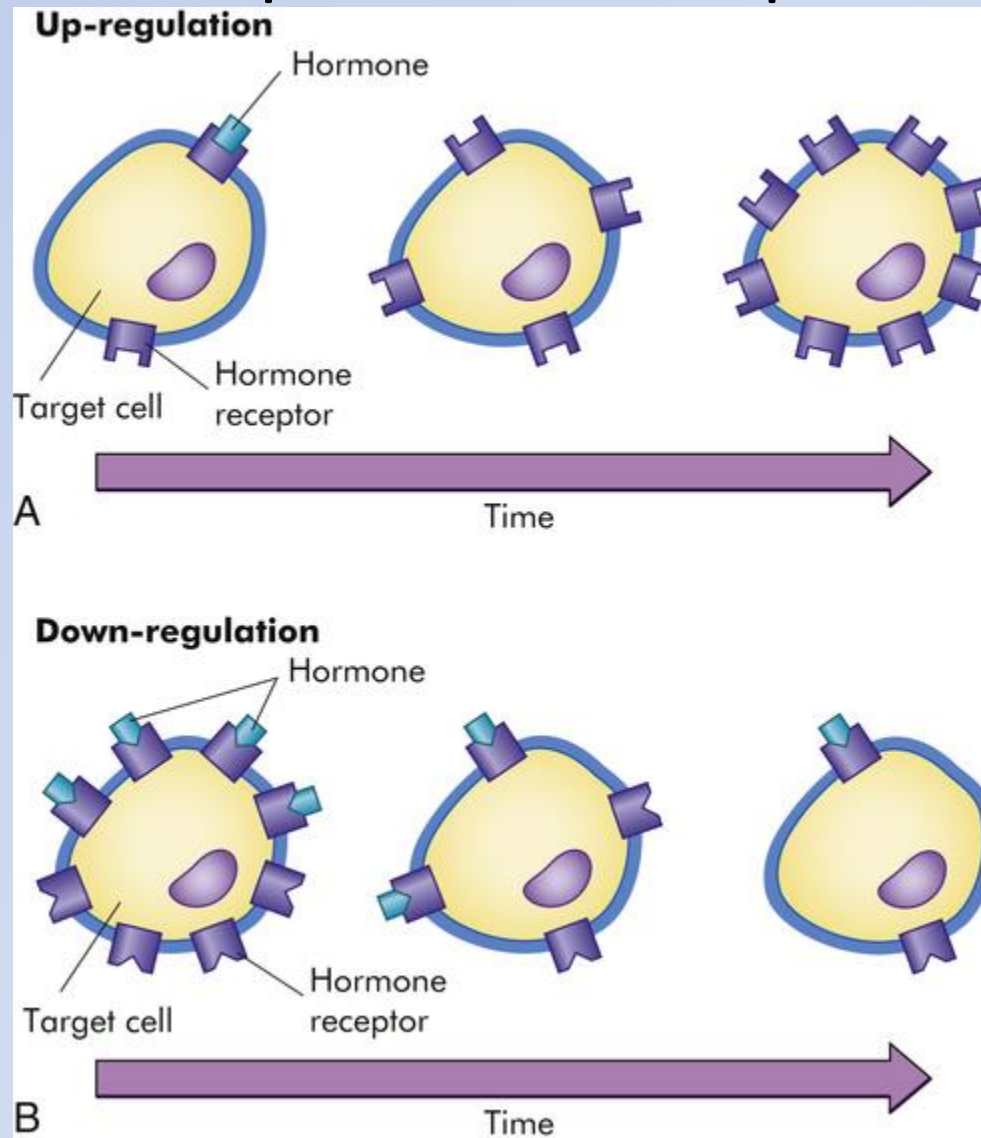
Source: L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ed.
www.accesspharmacy.com
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Vztah struktura – účinek (QSAR)



Regulace účinku léčiv na základě počtu receptorů

- Upregulace
- Downregulace



Desenzitizace, internalizace a downregulace receptorů

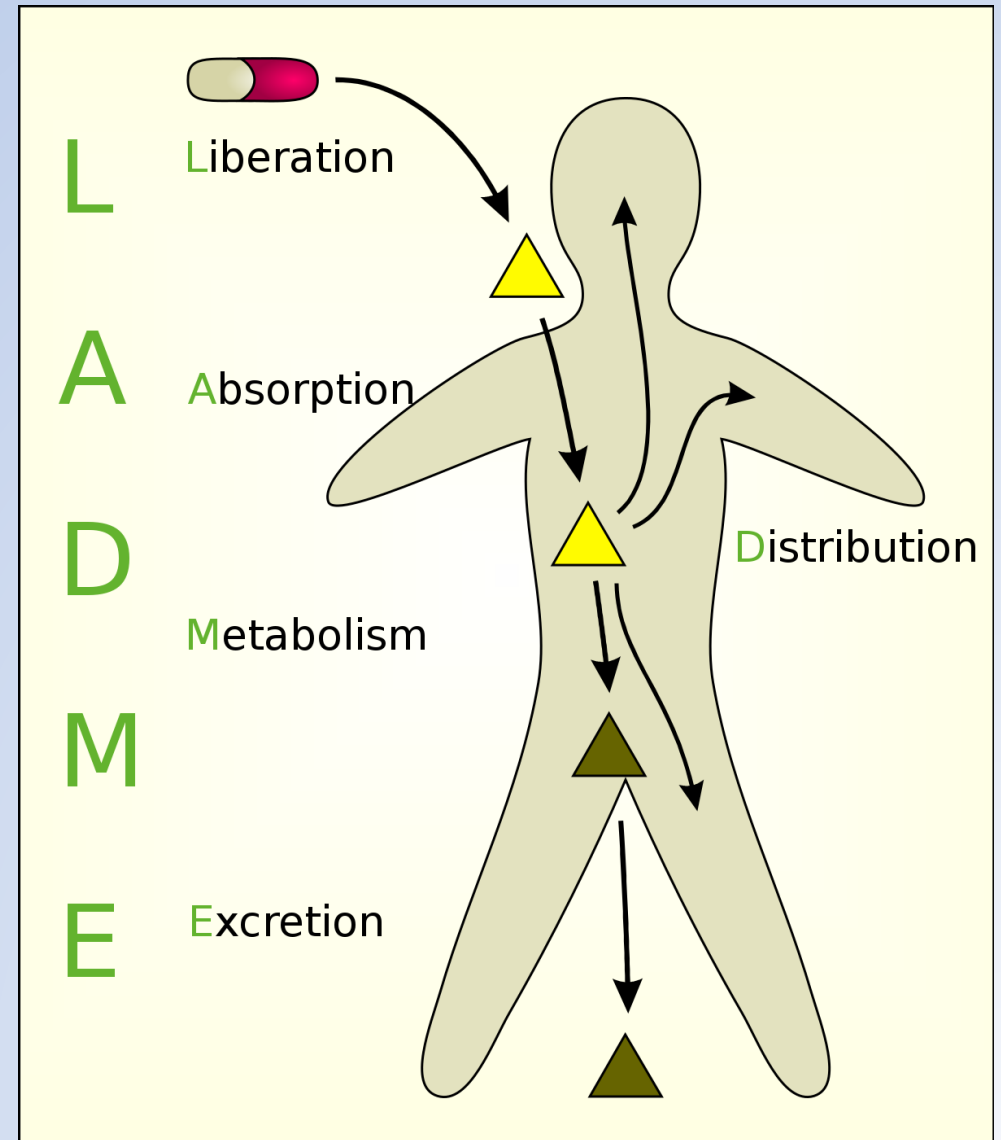
- **Tachyfylaxe** = rychlé snížení až vymizení účinku léčiva při jeho opakovaném podání v krátkých intervalech. Poměrně rychlé obnovení účinku.
- **Tolerance** = pomalé a postupné snižování účinku léčiva při opakovaném nebo kontinuálním podání. Tolerance na terapeutický účinek versus tolerance na nežádoucí účinek.
 - Benzodiazepiny
 - Nitráty
 - Agonisté β 2-adrenergických receptorů

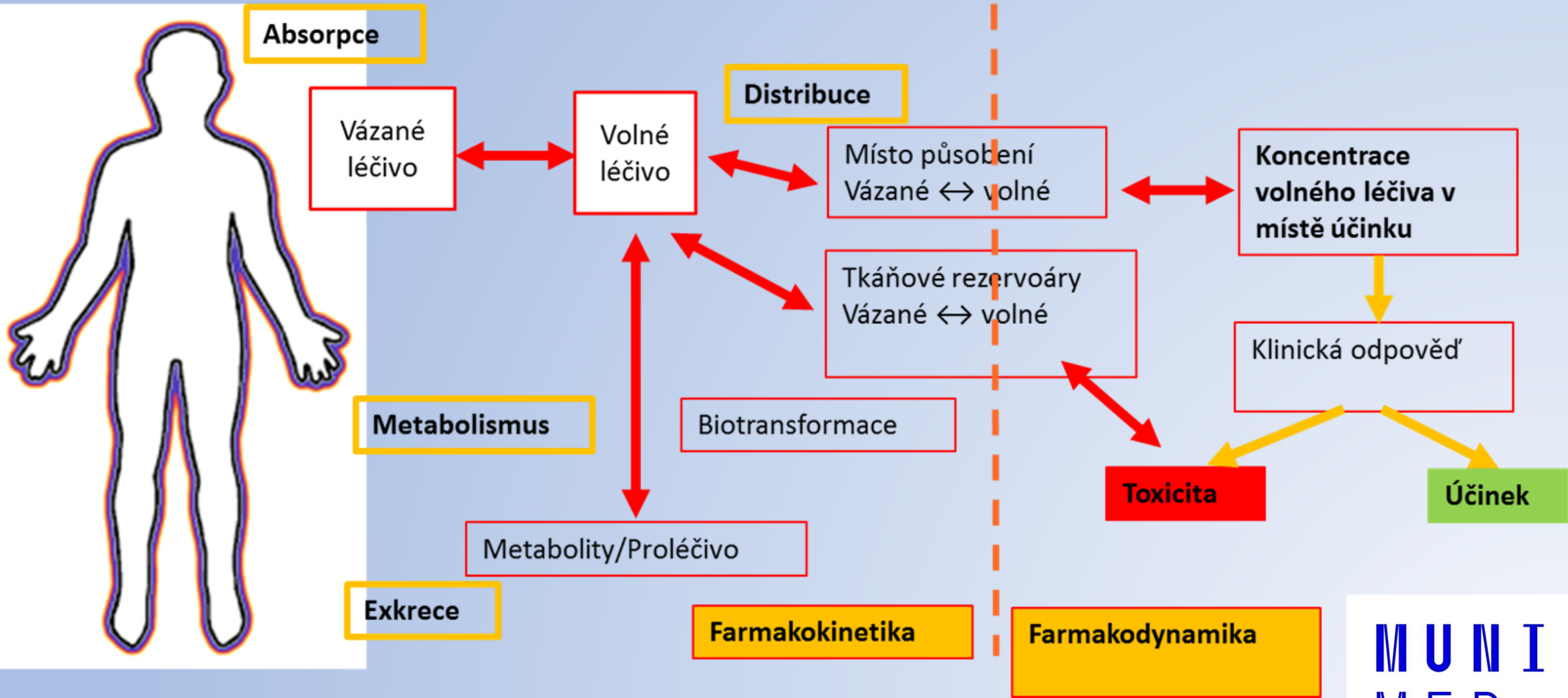
Hypersenzitivita receptorů

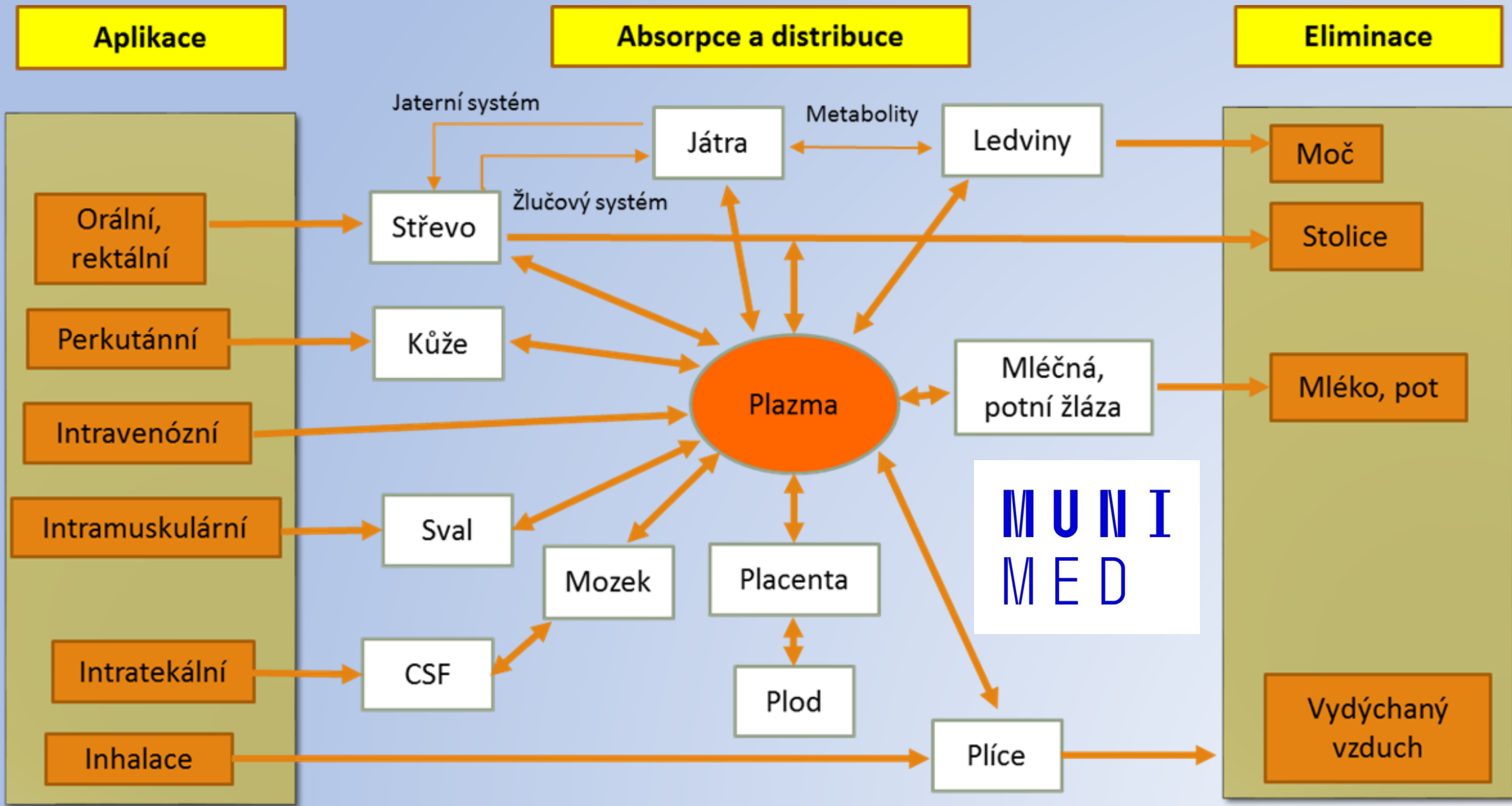
- Senzitizace (obvykle po dlouhodobé blokádě antagonistou)
- Humorální kumulace versus funkční kumulace
- Rebound fenomén

Farmakokinetika

- *Pharmacokinetics* = studium dějů probíhajících od okamžiku podání až po jeho eliminaci z organismu
- ADME = absorpce – distribuce - metabolisme - exkrece

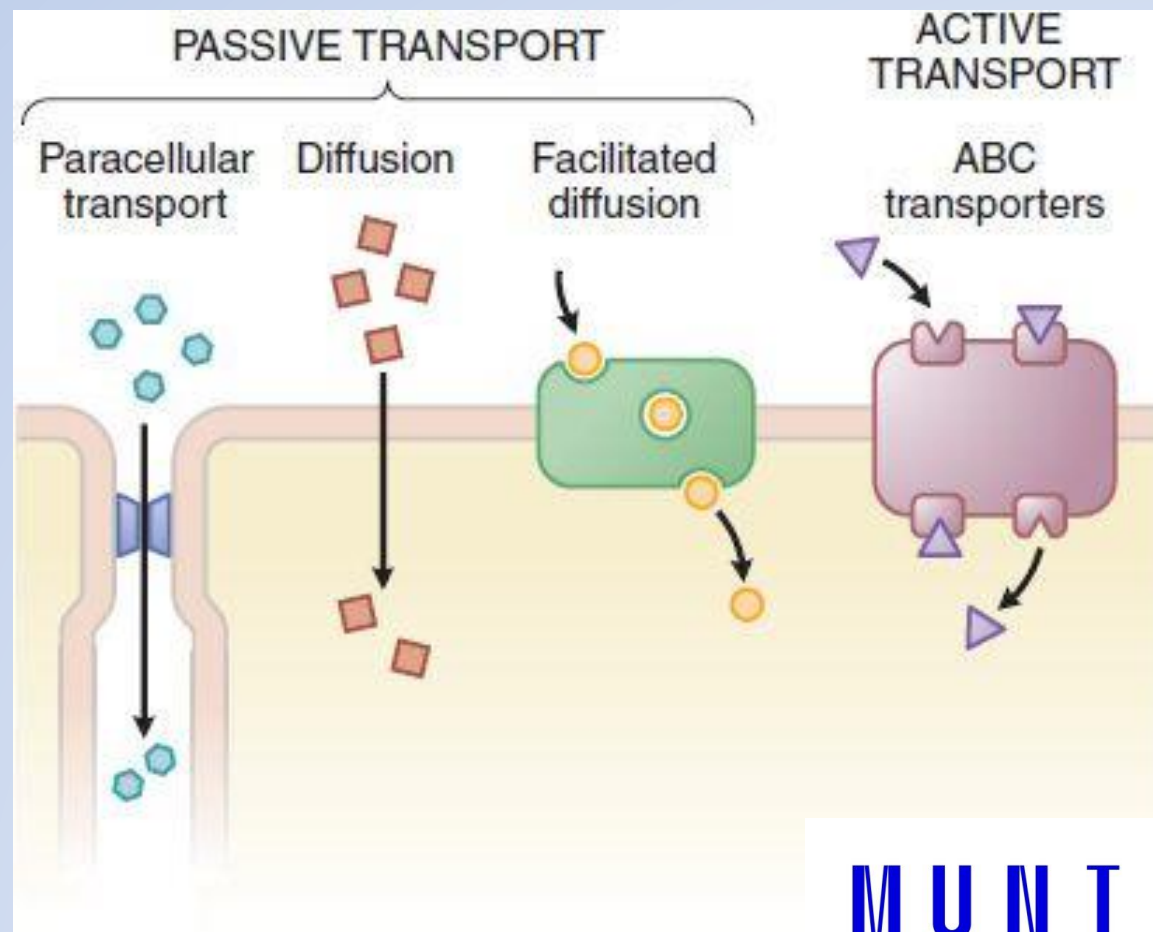






Obecné principy chování léčiva v organismu

- Transport léčiva tělními tekutinami
- Difuze léčiva
- Prostup biologickými membránami (transcelulární versus paracelulární)
 - Filtrace
 - Difuze (prostá, usnadněná)
 - Transport prostřednictvím aktivních mechanismů
 - Vezikulární transport
- Typ membrány (epitelové, endotel, HEB)

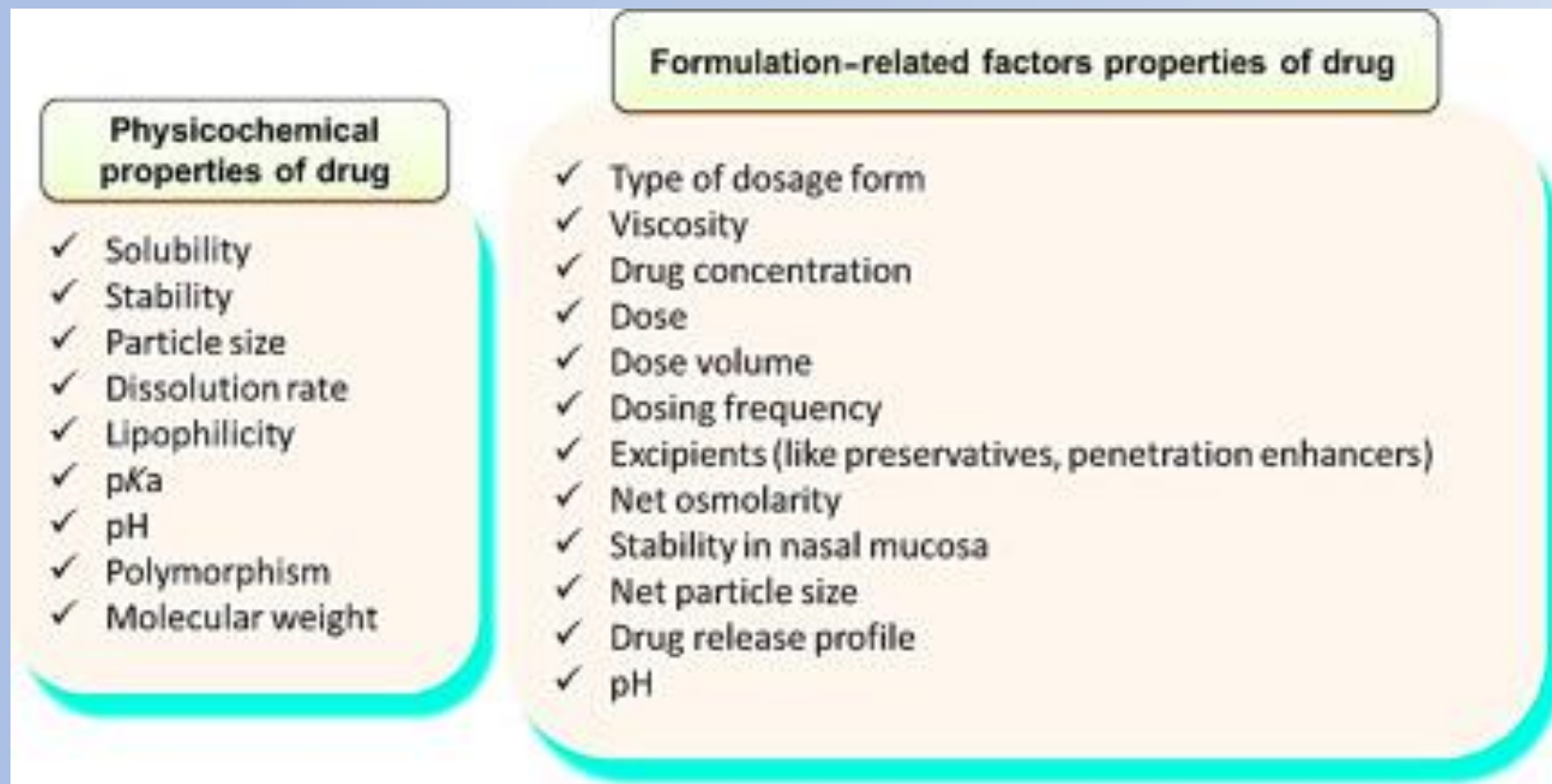


Vazba léčiva na plazmatické bílkoviny

- Volná versus vázaná frakce
- Albumin, α 1-kyselý glykoprotein, lipoproteiny
- Oddálení nástupu účinku
- Snížení intenzity účinku
- Prodloužená eliminace léčiva
- Interakce na úrovni vazby na plazmatické proteiny
- Příklad salicylátů a warfarinu, warfarin a sulfonamidy – vytěsnění warfarinu
- Dále - Vazba některých lipofilních léčiv v erytrocytech, vazba léčiv v tkáních

Absorpce léčiva

- Průnik léčiva z místa podání do systémové cirkulace (systémový účinek versus účinek místní)



- Chemické faktory
- Fyzikální faktory
- Fyziologické faktory
- Léková forma
- Cesta vstupu
- Vliv potravy
- Lékové interakce

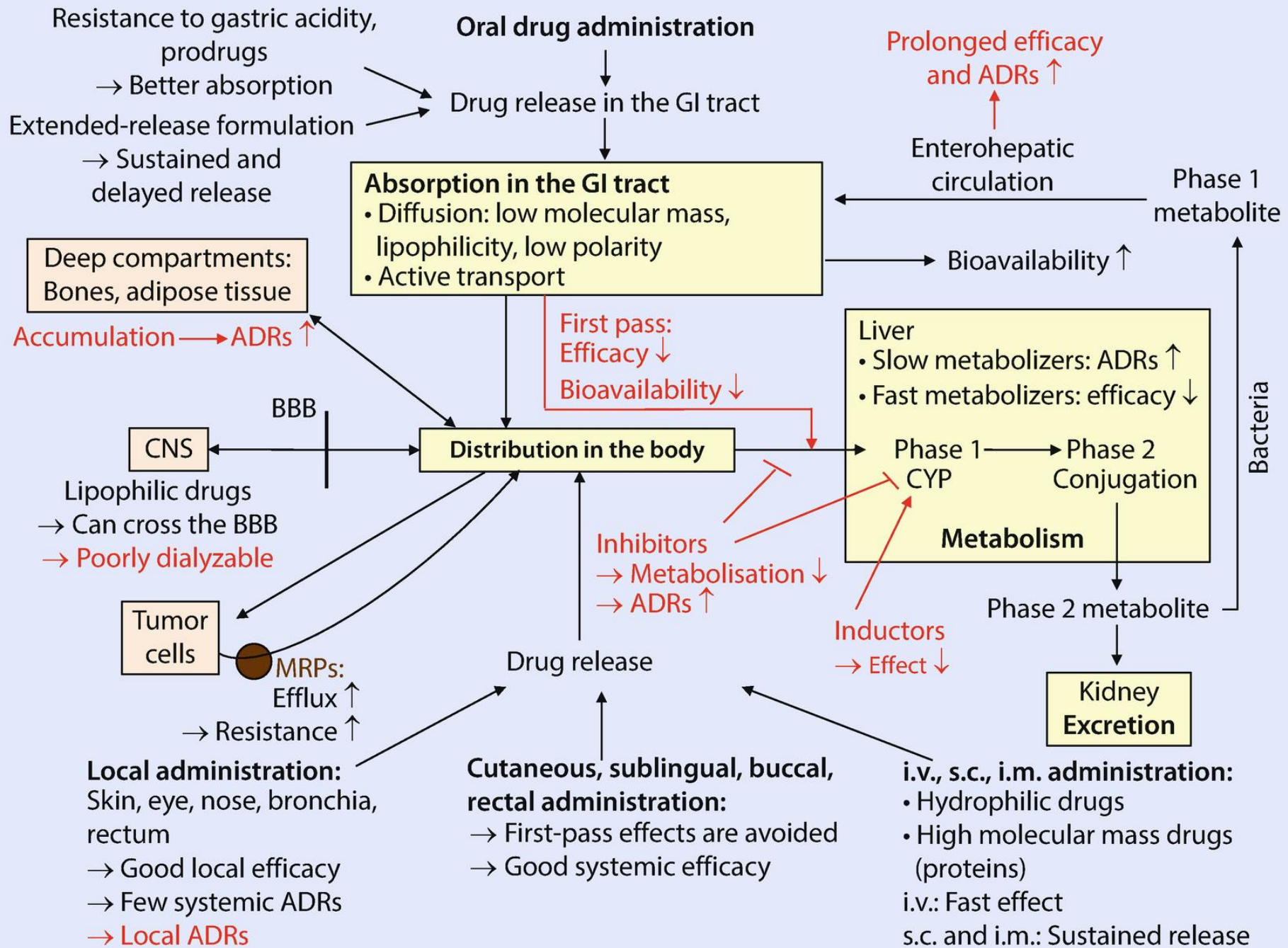
- Parametry c_{\max} , T_{\max} , F

Cesta vstupu – způsob podání léčiva

- Perorální – co ovlivňuje biologickou dostupnost léčiv?
- Rektální
- Sublingvální a bukální
- Intravenózní a intraarteriální
- Intramuskulární
- Subkutánní
- Epidurální a intratékální
- Inhalační
- Intranazální
- Transdermální

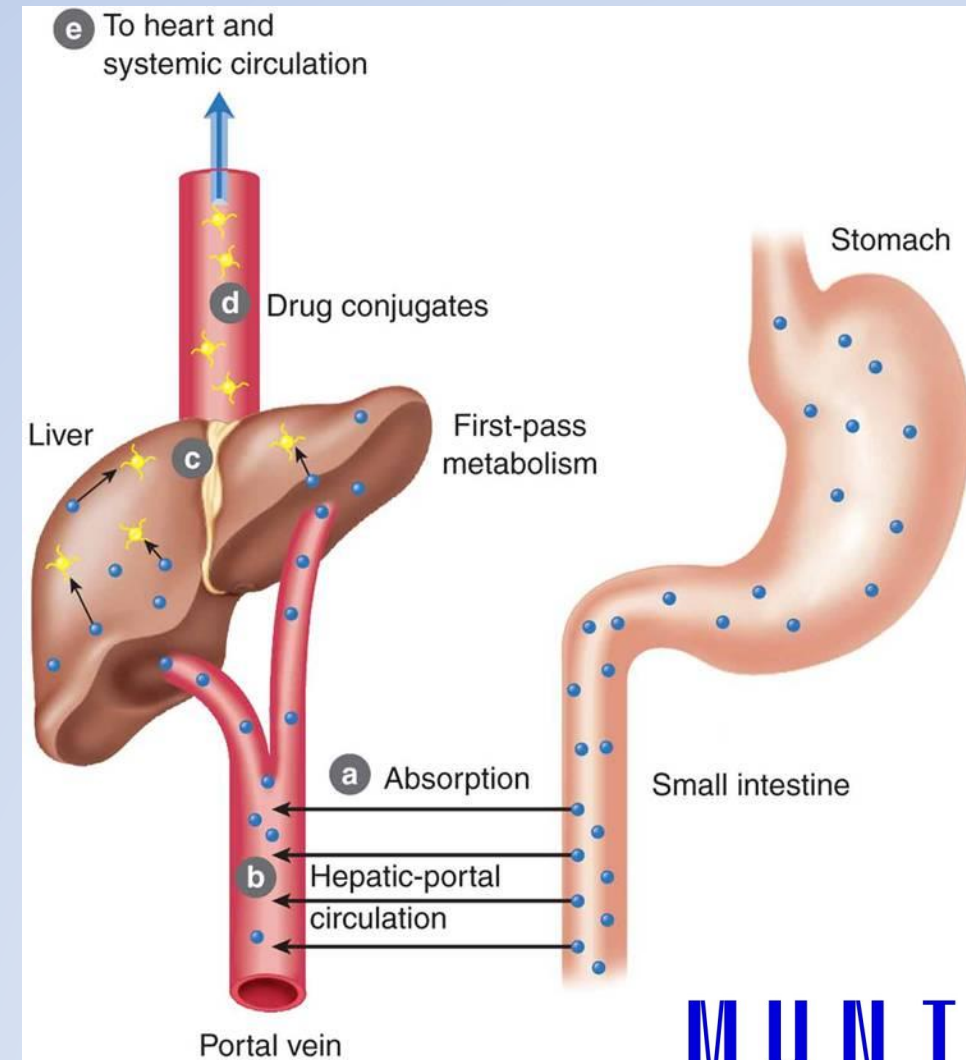
TABLE 3-3 Routes of administration, bioavailability, and general characteristics.

Route	Bioavailability (%)	Characteristics
Intravenous (IV)	100 (by definition)	Most rapid onset
Intramuscular (IM)	75 to \leq 100	Large volumes often feasible; may be painful
Subcutaneous (SC)	75 to \leq 100	Smaller volumes than IM; may be painful
Oral (PO)	5 to $<$ 100	Most convenient; first-pass effect may be significant
Rectal (PR)	30 to $<$ 100	Less first-pass effect than oral
Inhalation	5 to $<$ 100	Often very rapid onset
Transdermal	80 to \leq 100	Usually very slow absorption; used for lack of first-pass effect; prolonged duration of action



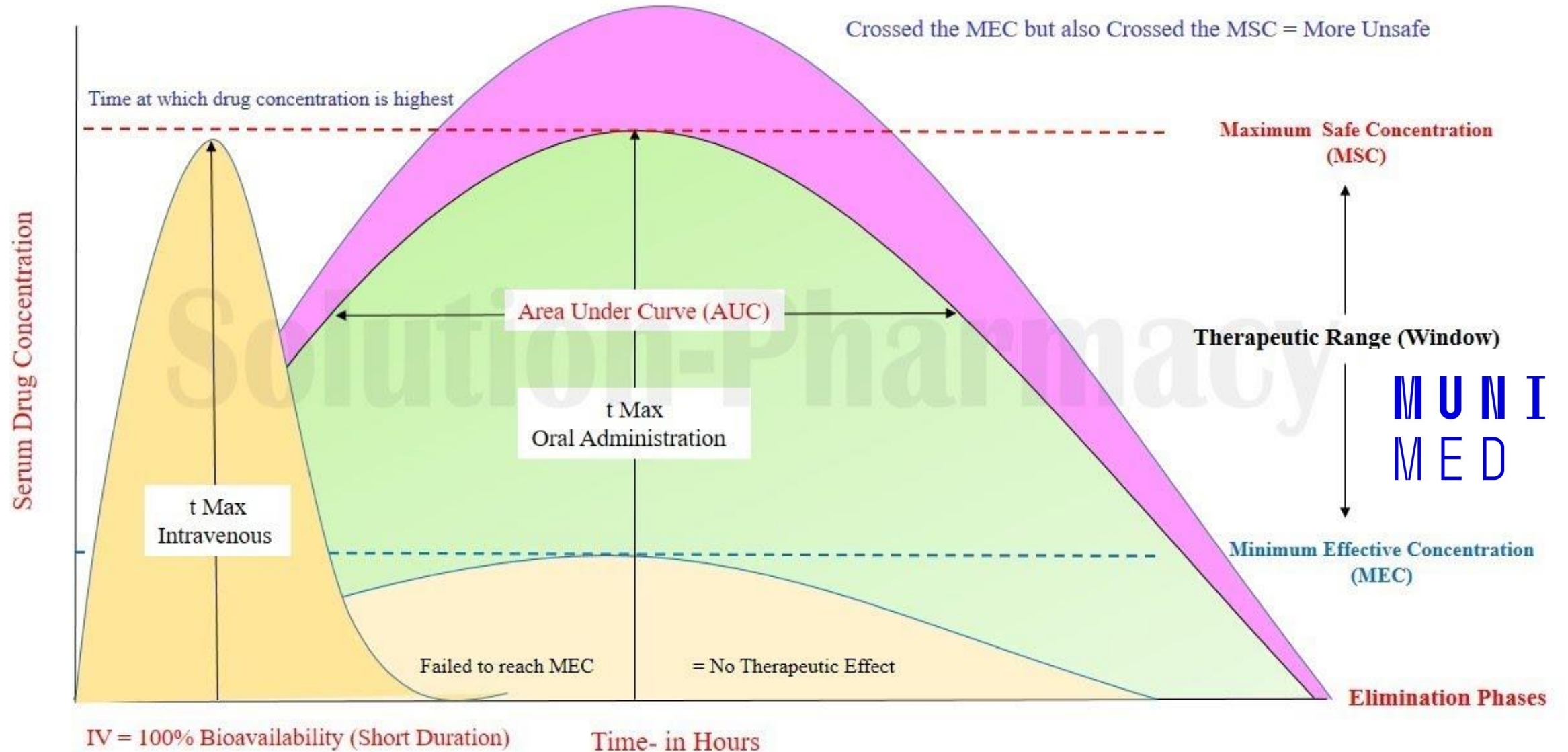
Biologická dostupnost

- Enterální versus parenterální podání léčiva
- Účinek prvního průchodu – first-pass effect (betablokátory, morfin, salbutamol, námelové alkaloidy, atd.)



What is Bioavailability

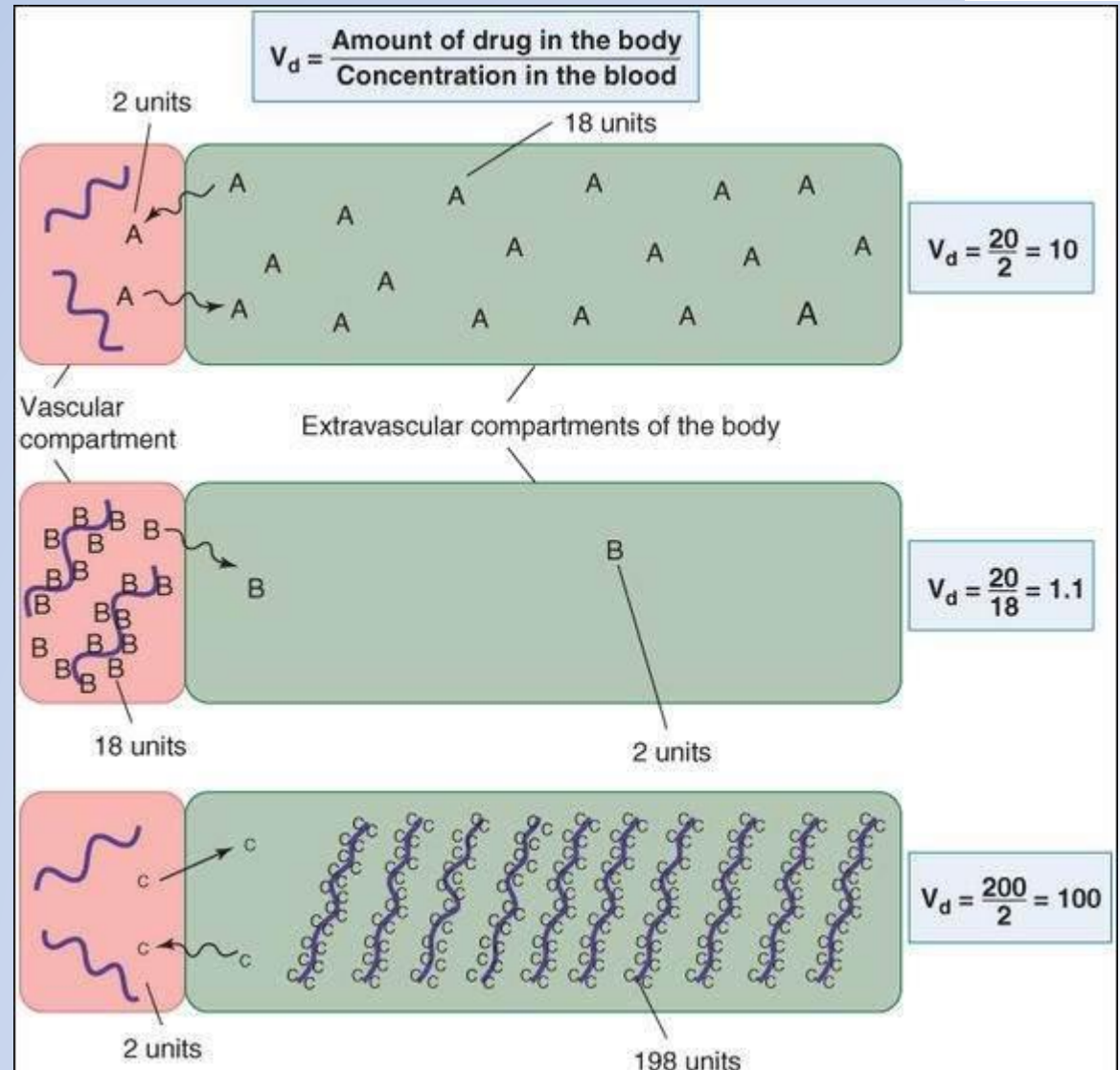
$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC Oral Administration}}{\text{AUC Intravenous Administration}}$$



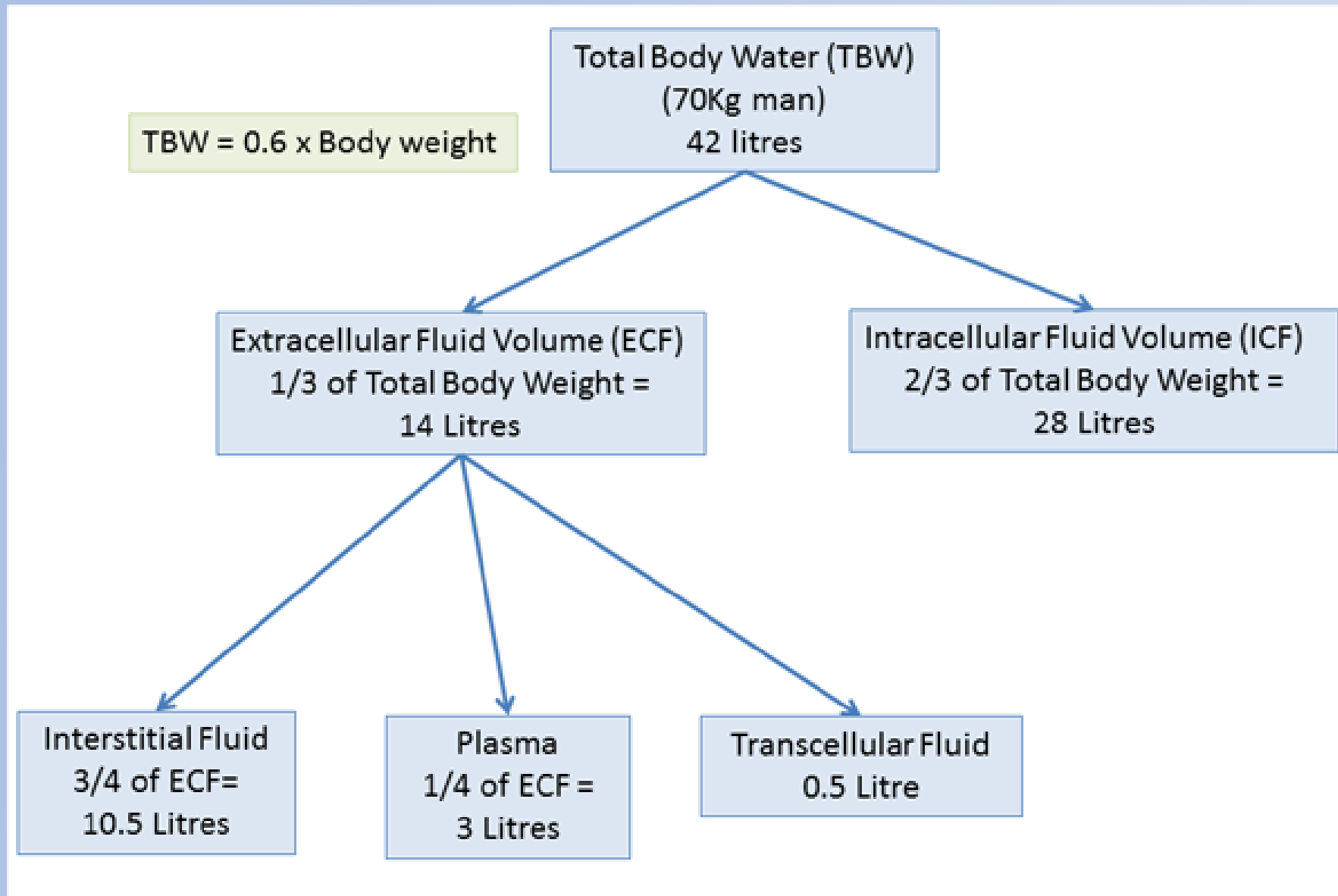
Distribuce a distribuční objem

- Transport mezi krví a tkáněmi
- Parametr zdánlivý distribuční objem V_d
 - Distribuce léčiva v organismu
 - Stanovení počáteční dávky
 - Stanovení dalších parametrů (př. hemodialýza)

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



Tělní kompartmenty



Distribuce léčiv - faktory

- Rozpustnost v tucích/vodě
- Velikost molekuly
- Poměr frakcí léčiva v krvi a tkáních
- Ionizovatelnost
- Afinity k cíli (krev, proteiny membránové/intracelulární)

- CNS – HEB (nepropustná pro polární látky, ionty a makromolekuly; význam vazby na plazmatické bílkoviny), změna propustnosti (novorozenci, infekce)
- Transplacentární distribuce – volná/usnadněná difuze, aktivní transport i endocytóza, nejlépe lipofilní léčiva s malou M_r

Eliminace – metabolismus a exkrece léčiv

- Přeměna xenobiotik na různých místech organismu (dutina ústní, krev, orgány, zejména játra, GIT, plíce, ledviny a mozek, ale i Ery, placenta, aorta, srdce, nosní sliznice)
 - Význam prvního průchodu
 - *Detoxikace*
 - *Lékové interakce – inhibice versus indukce*
- Pojem *biotransformace*
- Význam proléčiv
- Eliminace - vyloučení

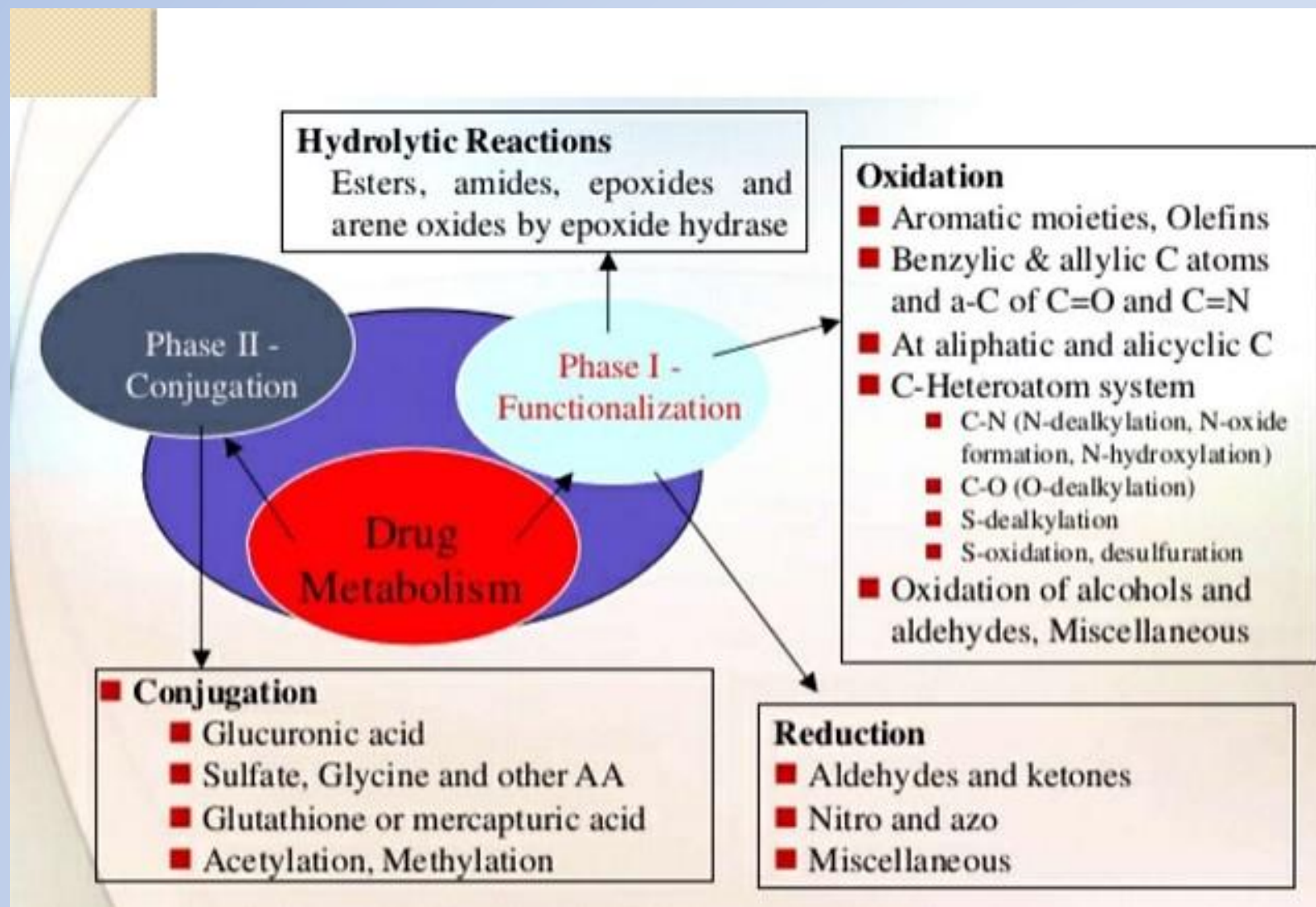
Fáze eliminace léčiv

• I. Fáze

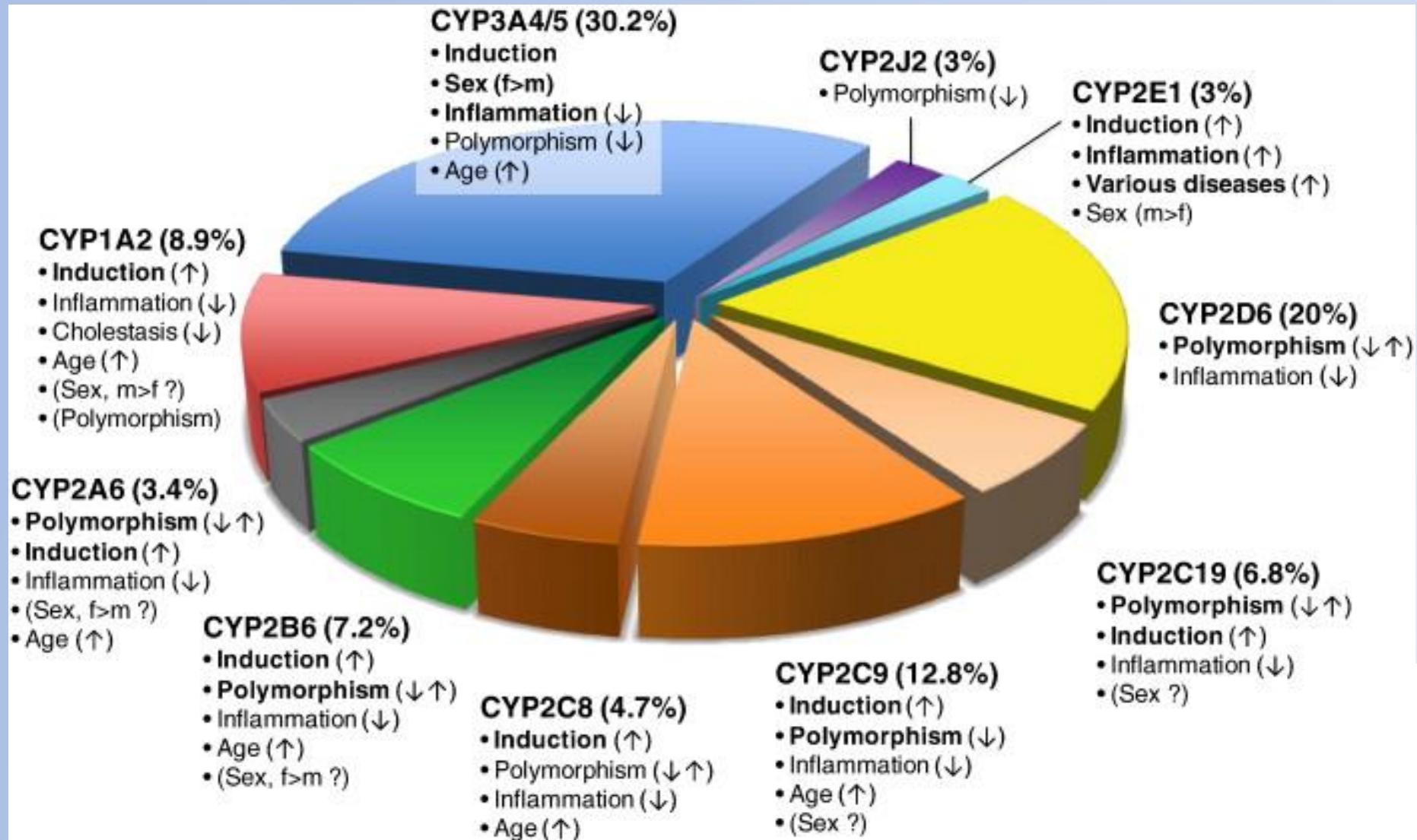
- Vytvoření volné polární skupiny (-OH, -SH, -NH₂, -COOH)

• II. Fáze

- Připojení polární molekuly – konjugátu – konjugace
- Sulfatace, glukuronidace, glutathionová konjugace)



Cytochromy P450



Cytochromy P450

inhibitory

X

induktory

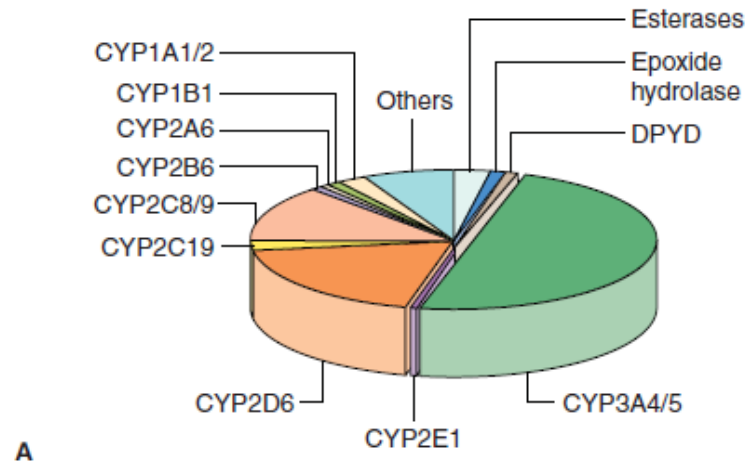


TABLE 4–2 Human liver P450s (CYPs), and some of the drugs metabolized (substrates), inducers, and selective inhibitors.

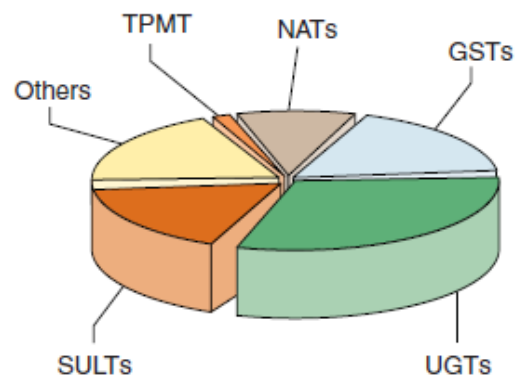
CYP	Substrates	Inducers	Inhibitors
1A2	Acetaminophen, antipyrine, caffeine, clomipramine, phenacetin, tacrine, tamoxifen, theophylline, warfarin	Smoking, charcoal-broiled foods, cruciferous vegetables, omeprazole	Galangin, furafylline, fluvoxamine
2A6	Coumarin, tobacco nitrosamines, nicotine (to cotinine and 2'-hydroxynicotine)	Rifampin, phenobarbital	Tranlycypromine, menthofuran, methoxsalen
2B6	Artemisinin, bupropion, cyclophosphamide, efavirenz, ifosfamide, ketamine, S-mephobarbital, S-mephenytoin (N-demethylation to nirvanol), methadone, nevirapine, propofol, selegiline, sertraline, ticlopidine	Phenobarbital, cyclophosphamide	Ticlopidine, clopidogrel
2C8	Taxol, all-trans-retinoic acid	Rifampin, barbiturates	Trimethoprim
2C9	Celecoxib, flurbiprofen, hexobarbital, ibuprofen, losartan, phenytoin, tolbutamide, trimethadione, sulfaphenazole, S-warfarin, ticrynafen	Barbiturates, rifampin	Tienilic acid, sulfaphenazole
2C18	Tolbutamide, phenytoin	Phenobarbital	
2C19	Diazepam, S-mephenytoin, naproxen, nirvanol, omeprazole, propranolol	Barbiturates, rifampin	N3-benzylnirvanol, N3-benzylphenobarbital, fluconazole
2D6	Bufuralol, bupranolol, clomipramine, clozapine, codeine, debrisoquin, dextromethorphan, encainide, flecainide, fluoxetine, guanoxan, haloperidol, hydrocodone, 4-methoxy-amphetamine, metoprolol, mexiletine, oxycodone, paroxetine, phenformin, propafenone, propoxyphene, risperidone, selegiline (deprenyl), sparteine, tamoxifen, thioridazine, timolol, tricyclic antidepressants	Unknown	Quinidine, paroxetine
2E1	Acetaminophen, chlorzoxazone, enflurane, halothane, ethanol (a minor pathway)	Ethanol, isoniazid	4-Methylpyrazole, disulfiram
3A4 ¹	Acetaminophen, alfentanil, amiodarone, astemizole, cisapride, cocaine, cortisol, cyclosporine, dapsone, diazepam, dihydroergotamine, dihydropyridines, diltiazem, erythromycin, ethinyl estradiol, gestodene, indinavir, lidocaine, lovastatin, macrolides, methadone, miconazole, midazolam, mifepristone, nifedipine, paclitaxel, progesterone, quinidine, rapamycin, ritonavir, saquinavir, spironolactone, sulfamethoxazole, sufentanil, tacrolimus, tamoxifen, terfenadine, testosterone, tetrahydrocannabinol, triazolam, troleandomycin, verapamil	Barbiturates, carbamazepine, glucocorticoids, pioglitazone, phenytoin, rifampin, St. John's wort	Azamulin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice (furanocoumarins), itraconazole, ketoconazole, ritonavir, troleandomycin

¹CYP3A5 has similar substrate and inhibitor profiles, but except for a few drugs is generally less active than CYP3A4.

Fáze I a II eliminace léčiv



A



B

FIGURE 4-4 Relative contributions of various cytochrome P450 isoforms (A) and different phase II pathways (B) to metabolism of drugs in clinical use. Many drugs are metabolized by two or more of these pathways. Note that two pathways, CYP3A4/5 and UGT, are involved in the metabolism of more than 75% of drugs in use. DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; GST, glutathione-S-transferase; NAT, *N*-acetyltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase. (Reproduced, with permission, from Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. McGraw-Hill Medical, 2006.)

TABLE 4-3 Phase II reactions.

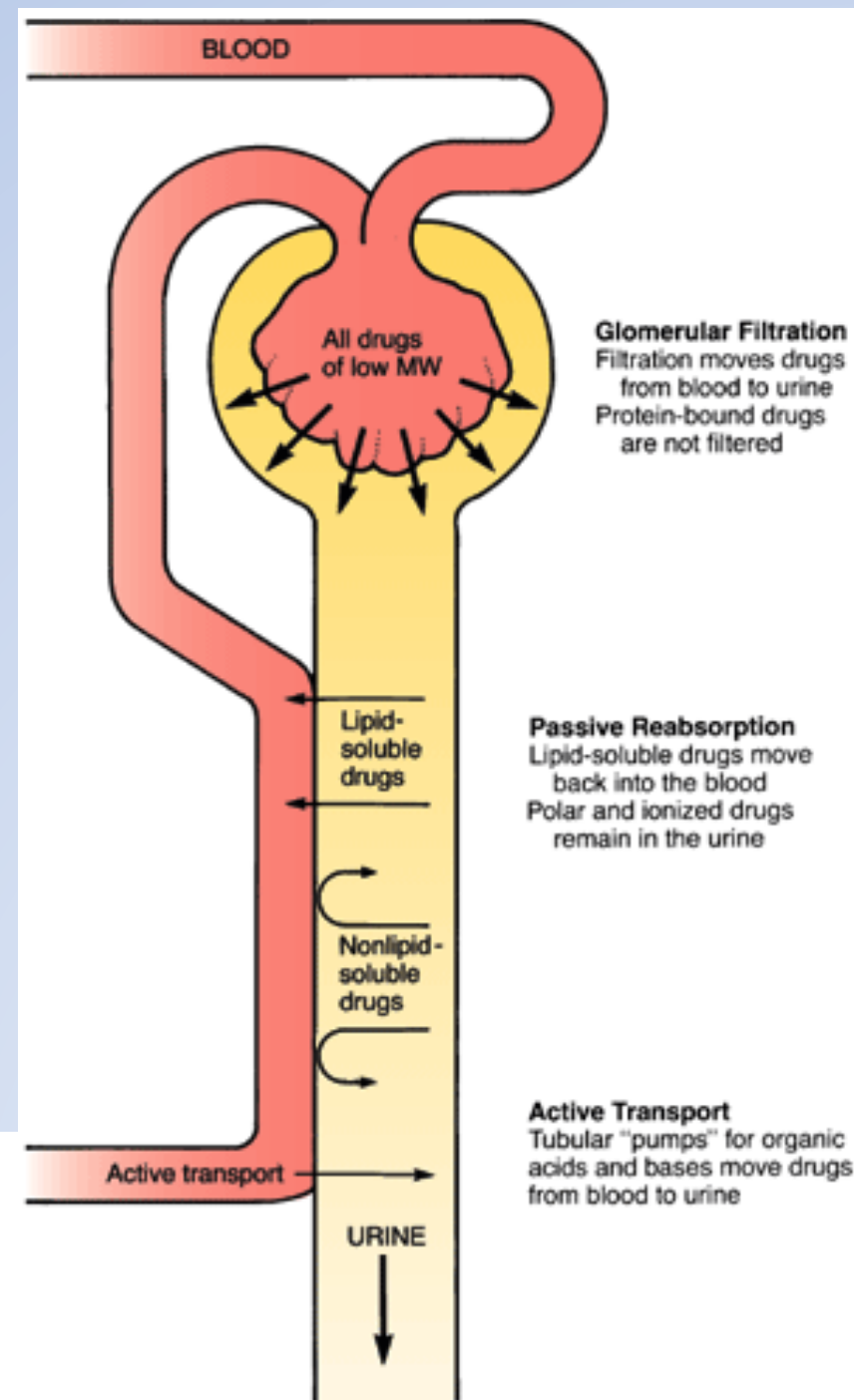
Type of Conjugation	Endogenous Reactant	Transferase (Location)	Types of Substrates	Examples
Glucuronidation	UDP glucuronic acid	UDP glucuronosyltransferase (microsomes)	Phenols, alcohols, carboxylic acids, hydroxylamines, sulfonamides	Nitrophenol, morphine, acetaminophen, diazepam, <i>N</i> -hydroxydapsone, sulfathiazole, meprobamate, digitoxin, digoxin
Acetylation	Acetyl-CoA	<i>N</i> -Acetyltransferase (cytosol)	Amines	Sulfonamides, isoniazid, clonazepam, dapsone, mescaline
Glutathione conjugation	Glutathione (GSH)	GSH-S-transferase (cytosol, microsomes)	Epoxides, arene oxides, nitro groups, hydroxylamines	Acetaminophen, ethacrynic acid, bromobenzene
Glycine conjugation	Glycine	Acyl-CoA glycinetransferase (mitochondria)	Acyl-CoA derivatives of carboxylic acids	Salicylic acid, benzoic acid, nicotinic acid, cinnamic acid, cholic acid, deoxycholic acid
Sulfation	Phosphoadenosyl phosphosulfate	Sulfotransferase (cytosol)	Phenols, alcohols, aromatic amines	Estrone, aniline, phenol, 3-hydroxycoumarin, acetaminophen, methyl dopa
Methylation	<i>S</i> -Adenosylmethionine	Transmethylases (cytosol)	Catecholamines, phenols, amines	Dopamine, epinephrine, pyridine, histamine, thiouracil
Water conjugation	Water	Epoxide hydrolase (microsomes) (cytosol)	Arene oxides, <i>cis</i> -disubstituted and monosubstituted oxiranes Alkene oxides, fatty acid epoxides	Benzopyrene 7,8-epoxide, styrene 1,2-oxide, carbamazepine epoxide Leukotriene A ₄

Faktory ovlivňující metabolismus léčiv

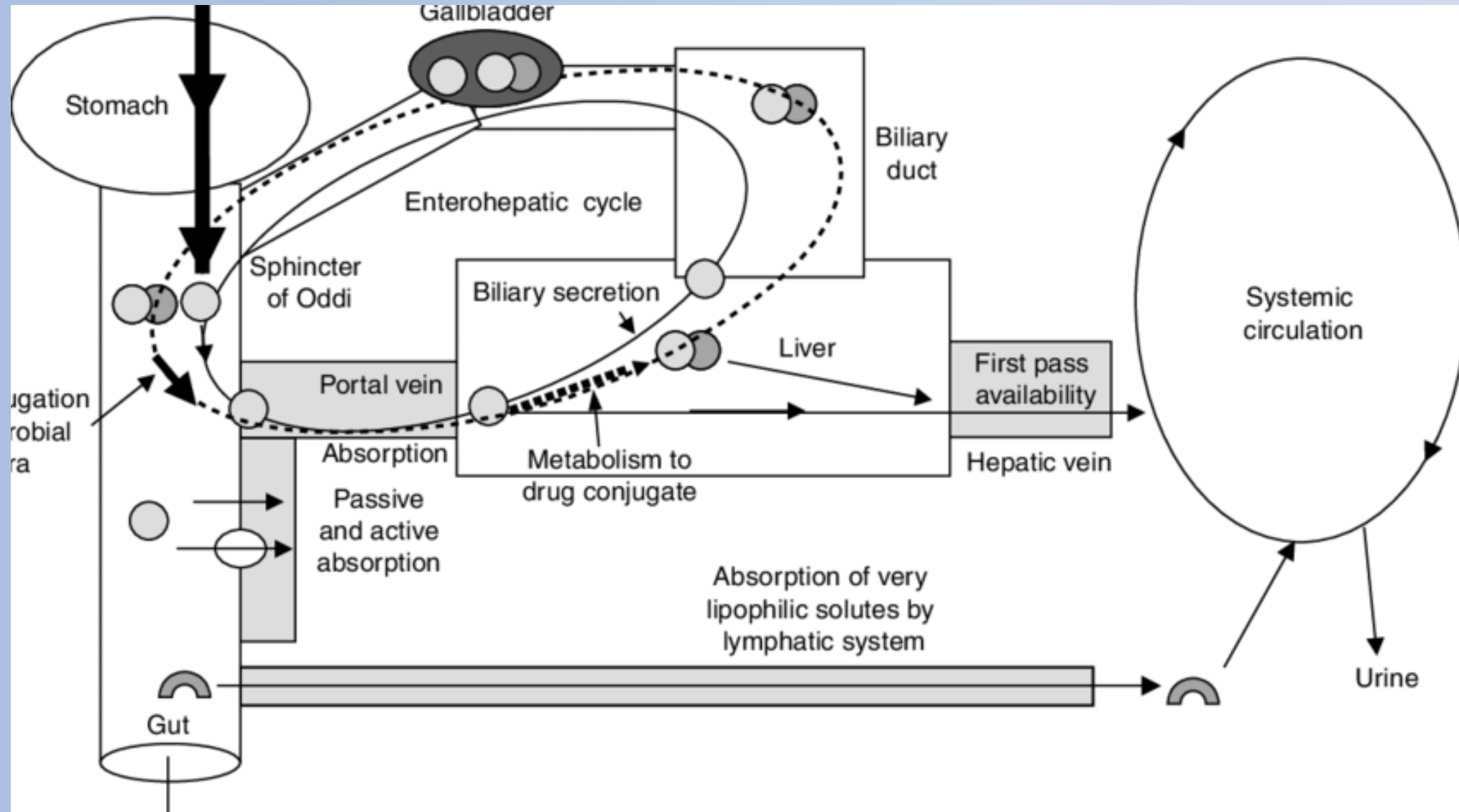
- Farmakogenetika, genový polymorfismus
 - *CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C, UGT1A1...*
- Věk
- Pohlaví
- Zdravotní stav
- Současné podání dalších léčiv

Exkrece léčiv ledvinami

- léčiva rozpustná ve vodě a polární látky, hydrofilní metabolity lipofilních léčiv
- Glomerulární filtrace a fyziologické konsekvence
- Tubulární sekrece
- Tubulární reabsorpce
- Vliv pH moči
- Snížená funkce ledvin



Hepatobiliární exkrece léčiv



Eliminace léčiv

- Eliminační konstanta

$$k_E = \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$$

- Biologický poločas

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

- Clearance (objem plazmy, který se zcela očistí od léčiva za jednotku času)

Eliminace léčiv

Parameters derived from noncompartmental analysis		
C_{max}	Maximum concentration	
T_{max}	Time of maximum concentration	
AUC	Area under the concentration time curve	
Model parameters		
CL	Clearance (rate at which drug is eliminated)	
F	Bioavailability (proportion of drug absorbed as a percent of total administered)	
K_a	Absorption rate constant (rate of drug absorption)	
Q	Intercompartmental clearance (distribution between peripheral (organs, tissues) and central (circulatory) body compartments)	
V_c, V_p	Volume of distribution in central (c) and peripheral (p) compartments	

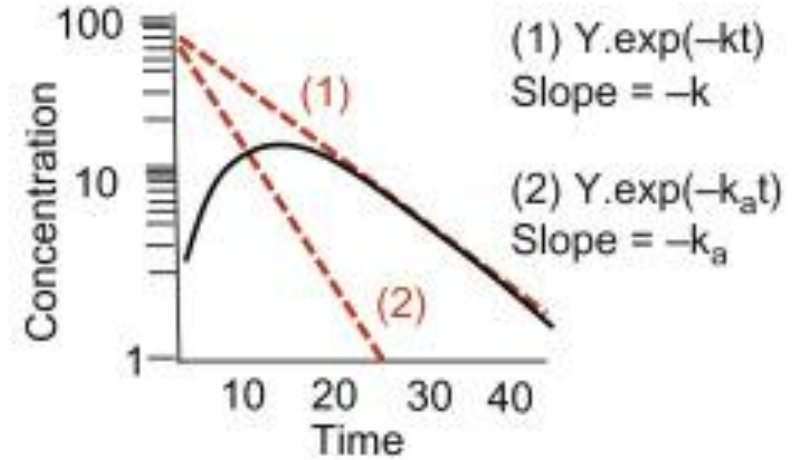
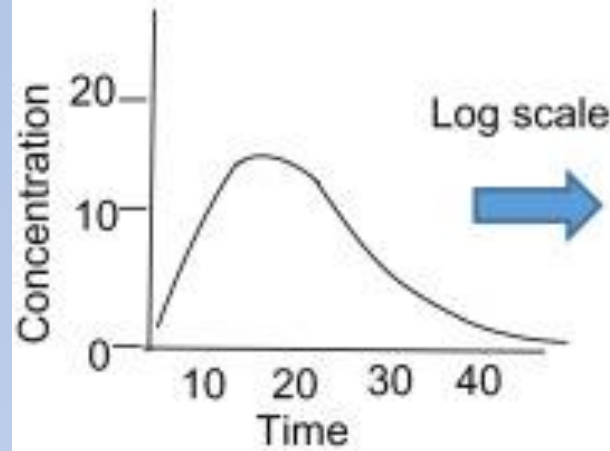
Clearance

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Elimination rate}}{\text{Concentration}}$$

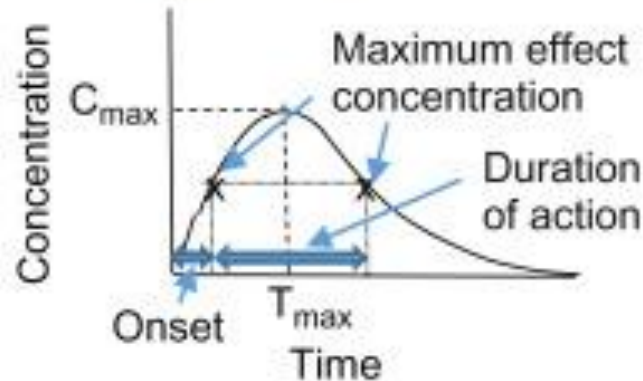
Elimination rate in mg/hr
Plasma drug concentration in mg/L
Clearance in L/hr



(A) Absorption



(B) T_{max} and C_{max}



$$T_{max} = \frac{1}{k_a - k} \ln \frac{k_a}{k}$$

$$C_{max} = \frac{F \times \text{Dose}}{V_D} \exp(-k \times t_{max})$$

(C) Total body clearance

$$Cl = \frac{0.693 \times V_D}{t_{1/2}}$$

$$Cl = V_D \times k$$

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}} \times F$$

(D) Concentration

$$C = F \times \frac{\text{Dose}}{V_D} \frac{k_a}{k_a - k} \{ \exp(-kt) - \exp(-k_a t) \}$$

Clearance

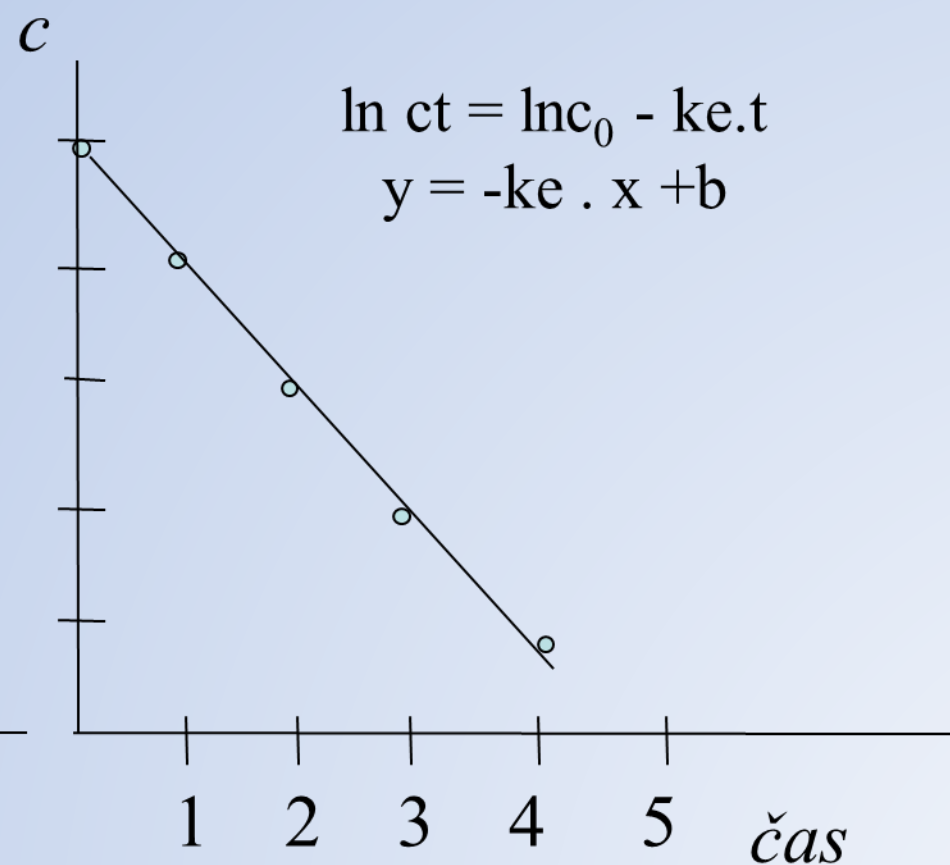
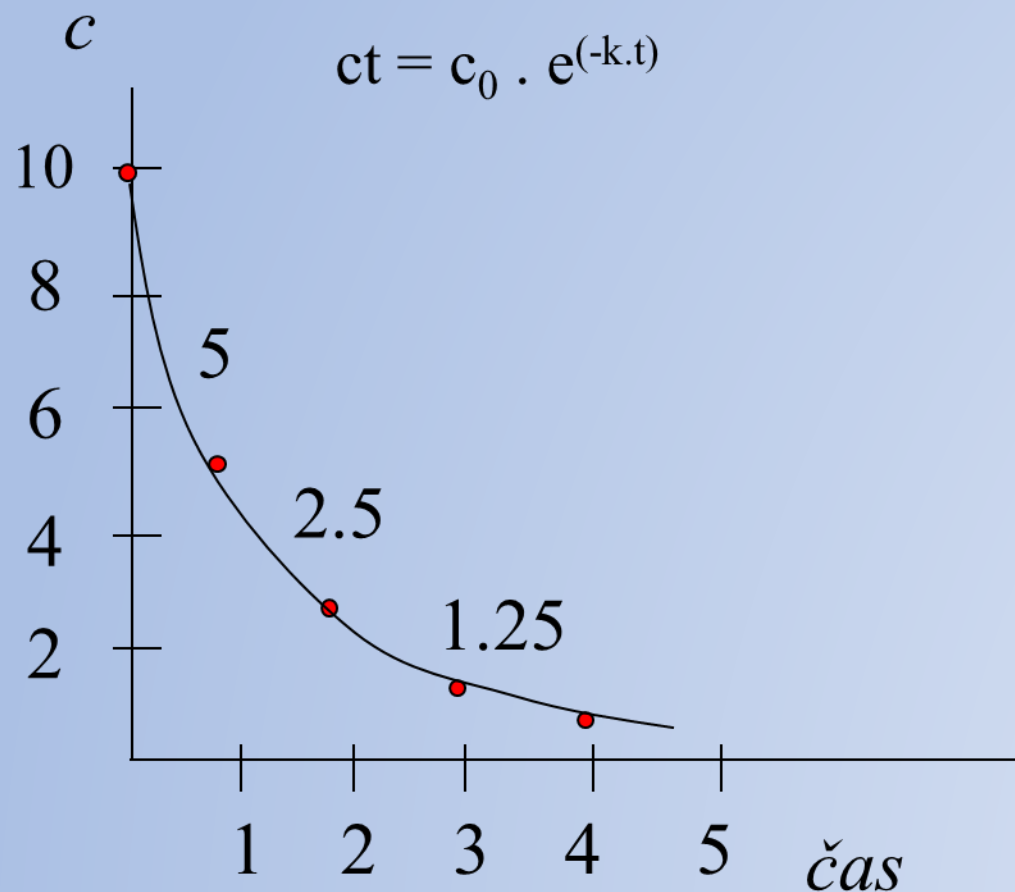
Name	Equation	Units	Comments
Clearance	$C_x = \frac{[U]_x \dot{V}}{[P]_x}$	mL/min	x is any substance
Clearance ratio	Clearance ratio = $\frac{C_x}{C_{\text{inulin}}}$	None	Also means fractional excretion of x
Renal plasma flow	$RPF = \frac{[U]_{PAH} \dot{V}}{[RA]_{PAH} - [RV]_{PAH}}$	mL/min	
Effective renal plasma flow	Effective RPF = $\frac{[U]_{PAH} \dot{V}}{[P]_{PAH}}$	mL/min	Underestimates RPF by 10%; equals C_{PAH}
Renal blood flow	$RBF = \frac{RPF}{1 - Hct}$	mL/min	1 minus Hct is fraction of blood volume that is plasma
Glomerular filtration rate	$GFR = \frac{[U]_{\text{inulin}} \dot{V}}{[P]_{\text{inulin}}}$	mL/min	Equals C_{inulin}
Filtration fraction	$FF = \frac{GFR}{RPF}$	None	
Filtered load	Filtered load = $GFR \times [P]_x$	mg/min	
Excretion rate	Excretion = $\dot{V} \times [U]_x$	mg/min	
Reabsorption or secretion rate	Reabsorption or secretion = Filtered load - Excretion	mg/min	If <i>positive</i> , net reabsorption If <i>negative</i> , net secretion
Free-water clearance	$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{\text{osm}}$	mL/min	If <i>positive</i> , free water is excreted If <i>negative</i> , free water is reabsorbed

$$C = \frac{[U]_x \times \dot{V}}{[P]_x}$$

where

C	= Clearance (mL/min)
[U] _x	= Urine concentration of substance X (mg/mL)
\dot{V}	= Urine flow rate per minute (mL/min)
[P] _x	= Plasma concentration of substance X (mg/mL)

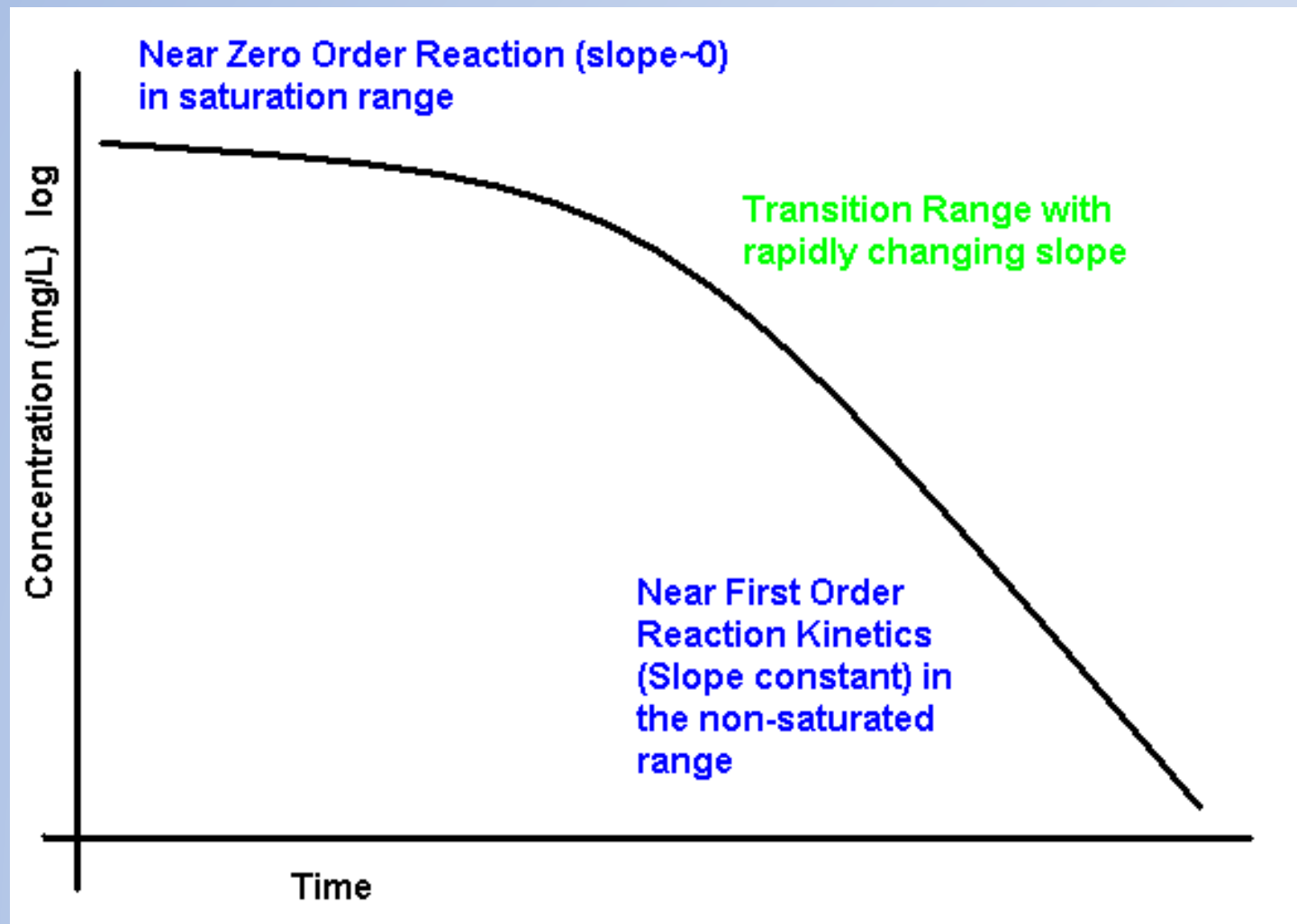
Eliminace 1. a 0. řádu



Rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací léčiva

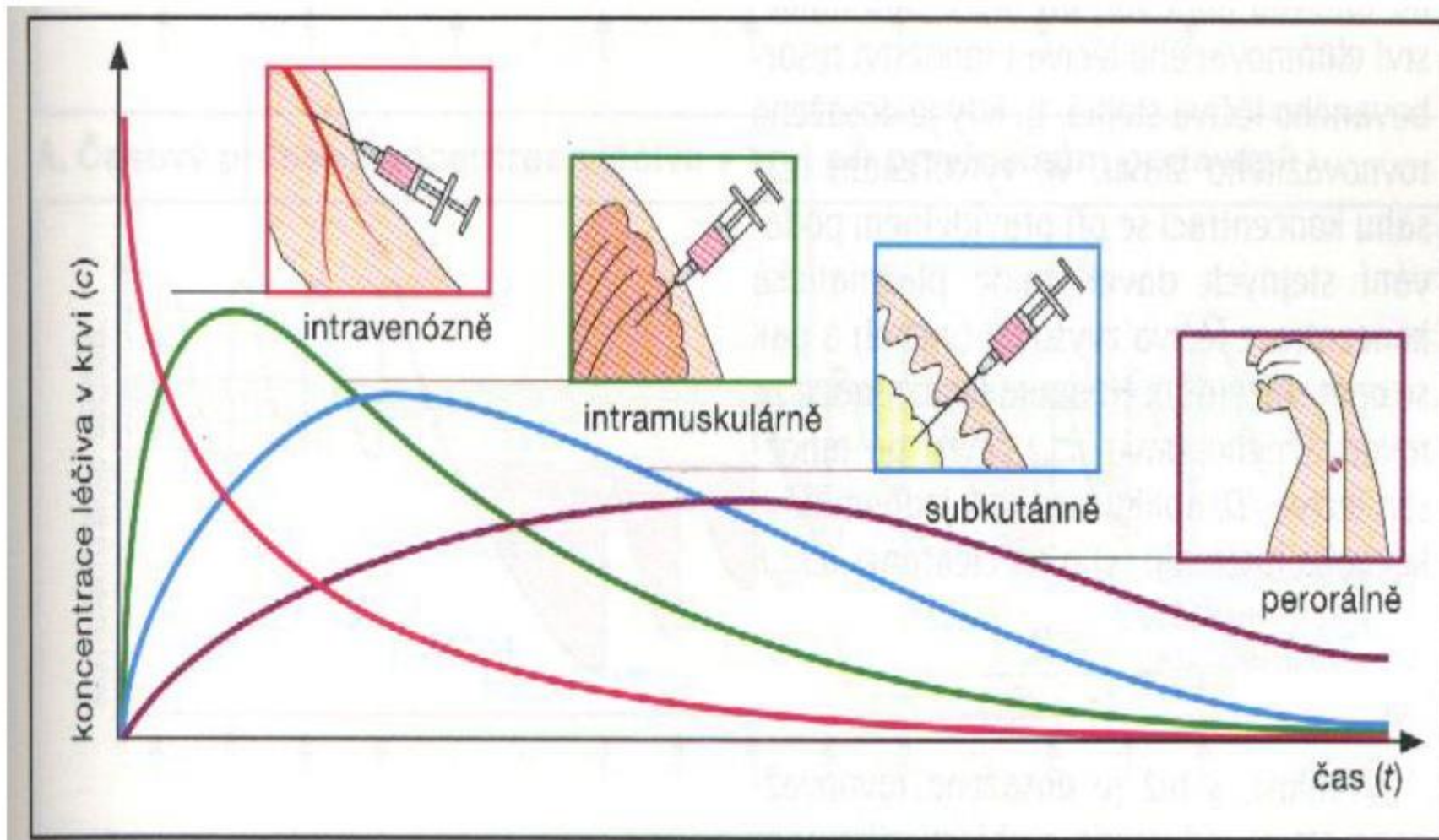
Rychlost eliminace se nemění s klesající koncentrací léčiva

Nelineární eliminace léčiva



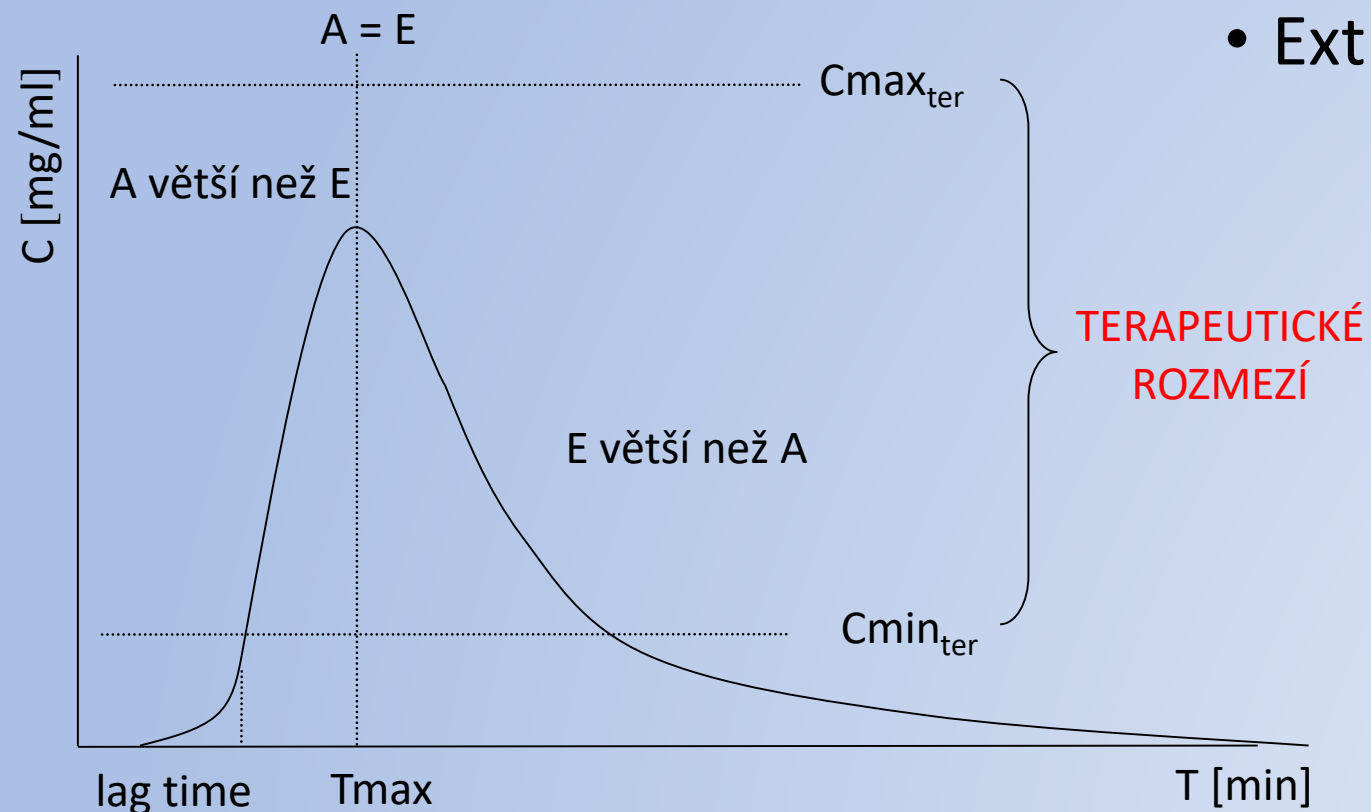
Jednorázové podání

Průběh hladin léčiv v krvi v závislosti na přírodní cestě léčiva: **jednorázové podání**



Jednorázové podání léčiva

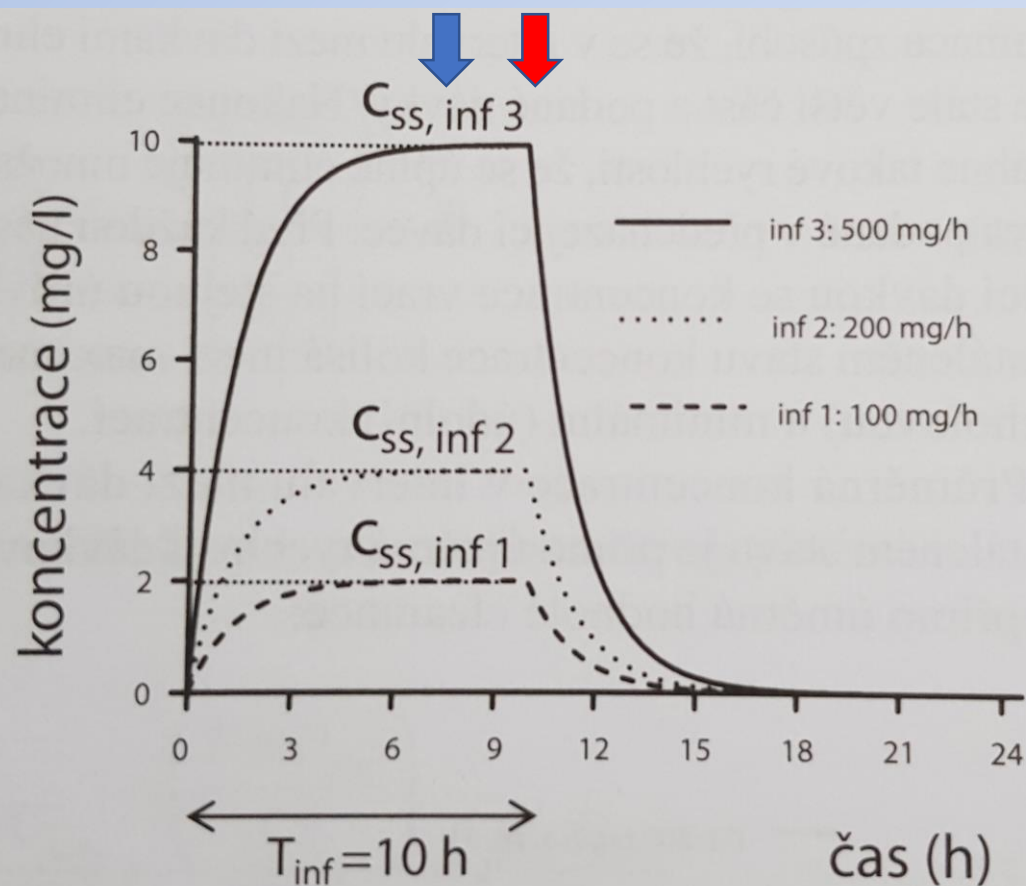
- Extravaskulární podání



Kontinuální podávání léčiva

- Nitrožilní
- Transdermální
- Implantát

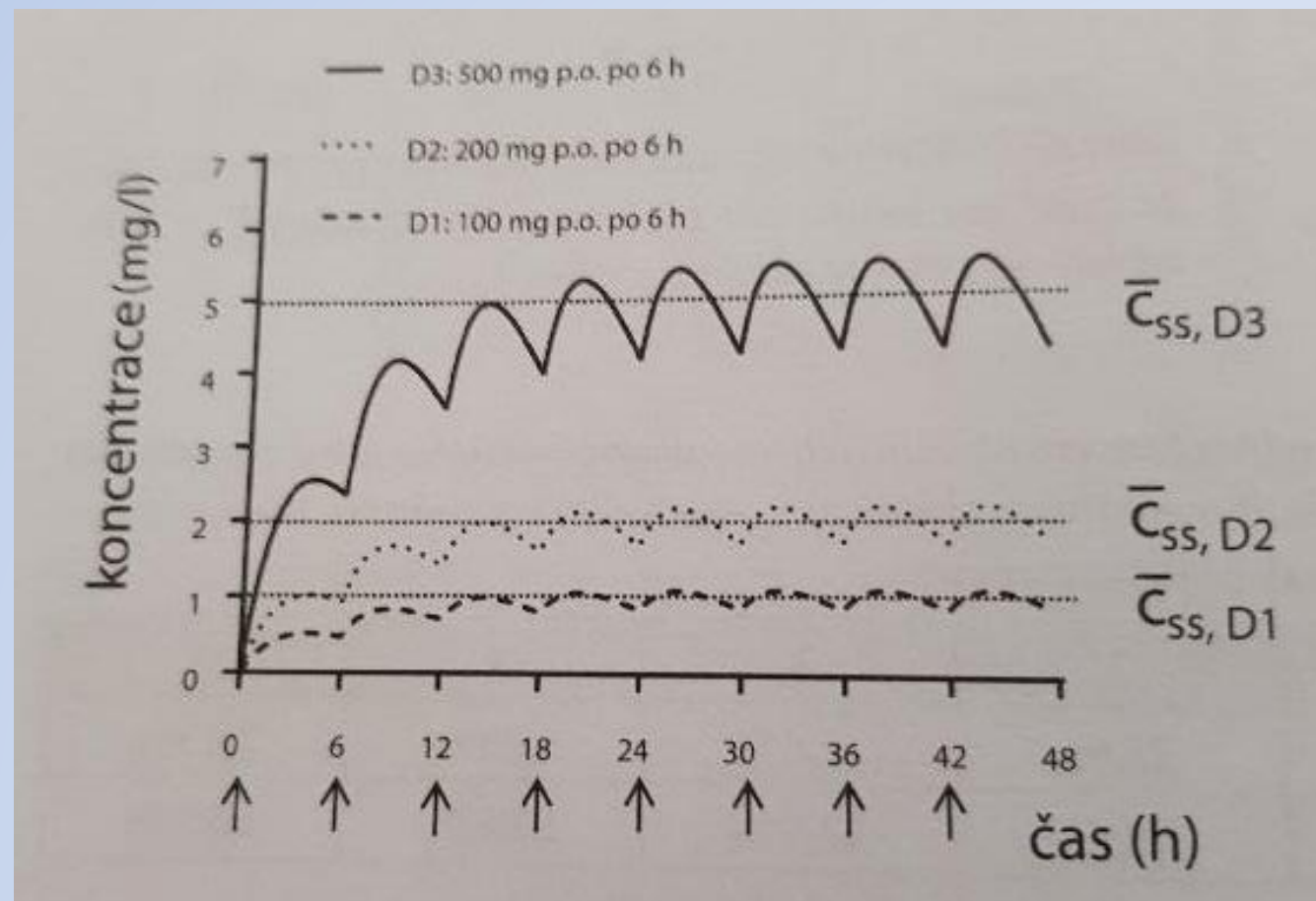
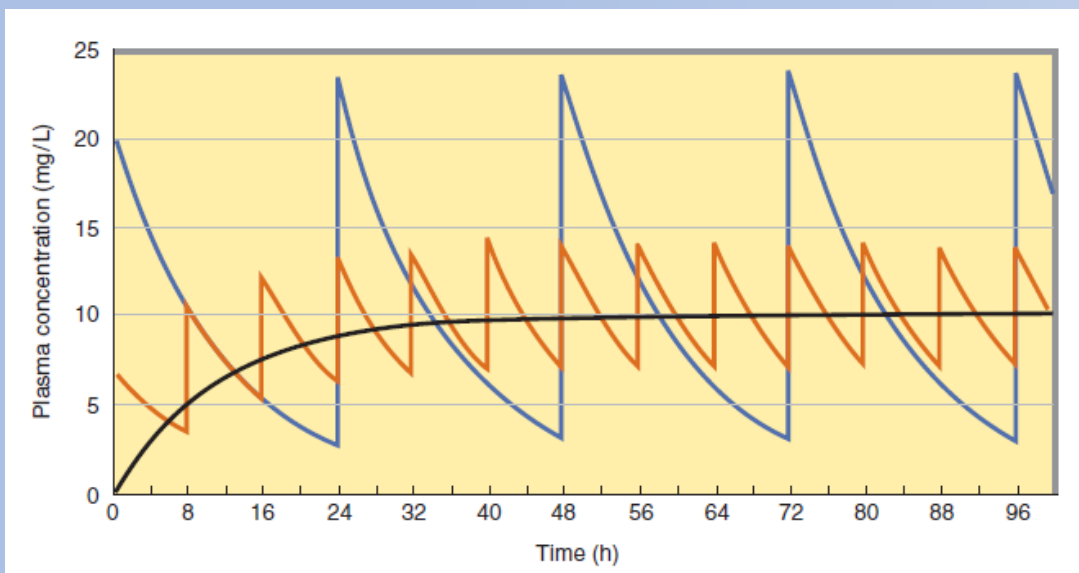
- Fáze plató = c_{ss}
- $E = D$



Obr. 3.27 Křivky koncentrace-čas léčiva podaného v i.v. infuzích rychlostmi 100, 200 a 500 mg/h. Trvání infuze $T_{inf} = 10$ h, biologický poločas eliminace léčiva, $t_{1/2} = 1$ h

Opakované podání léčiva

- Intra- versus extravaskulární podání léčiva



Faktory ovlivňující účinek léčiva

- Interindividuální variabilita = rozdíly koncentrací léčiva v plazmě u různých jedinců
- ! Terapeutický index a bezpečnost léčiva
- Individualizace dávkování

- Počet endogenních ligandů a receptorů
- Lokální změny koncentrace léčiva
- Věk, pohlaví, hmotnost, podíl tělesného tuku, genetické predispozice
- Zdravotní stav, kouření, strava...

ED50 (efektivní dávka) – TC50 (toxická dávka) – LD50 (letální dávka) – TD50/ED50 (terapeutický index)

Nežádoucí účinky léčiv

- Narůstají s počtem užívaných léčiv
- A – závislé na dávce (příměsi pyrogenů, bakterií, farmakokinetická variabilita)
- B – imunologické (alergie, pseudoalergické reakce = farmakogenetické odchylky)
 - Typ 1 – časná reakce (tvorba IgE a jeho vazba na bazofily a žírné buňky)
 - Typ 2 – cytotoxická reakce (vazba na Ery a tvorba IgM a IgG)
 - Typ 3 – tvorba imunokomplexů (léčivo a IgG a vazba na cévní stěnu)
 - Typ 4 – opožděná (senzibilizované T-lymfocyty – zánět)

Nežádoucí účinky léčiv

- C – při chronickém podávání (tolerance, závislost)
- D – opožděná
 - Kancerogenita a genotoxicita
 - Hormonální změny
 - Imunosuprese
 - Reprodukční a vývojová toxicita
 - Kumulace léčiva (např. v mateřském mléce)
- E – po vysazení – rebound fenomén, abstinenční syndrom

Interakce léčiv

- Co jsou lékové interakce a čeho se týkají?
 - Současné užívání několika léčiv (změna síly a trvání účinku, vzájemné ovlivňování účinků, včetně nežádoucích)
 - Léčivo X léčivý přípravek
 - Léčivo X doplněk stravy
 - Léčivo X léčivé rostliny
 - Léčivo X potraviny

Interakce léčiv

Tabulka 1. Mechanismy farmakokinetických interakcí léků

Typ	Mechanismus	Příklad
absorpce	změna pH v GIT	omeprazol - ketokonazol
	adsorpce, chelace	živočišné uhlí; antacida nebo mléko – TTC nebo chinolony
	změna GIT motility	metoklopramid - paracetamol
distribuce léků v organismu	vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny	teoreticky všechny léky s vazbou na plazmatické bílkoviny, praktický význam mají např. některé interakce warfarinu nebo interakce methotrexát + co-trimoxazol
	indukce nebo inhibice transportních proteinů (střevo, hematoencefalická bariéra)	ketokonazol nebo itraconazol s loperamidem
metabolismus léčiv	indukce nebo inhibice first-pass effect	sporný klinický význam
	indukce enzymů	karbamazepin – warfarin
	inhibice enzymů	diltiazem nebo verapamil se simvastatinem
exkrece močí	změna pH moči	alkalizací moči se zvýší vylučování slabých kyselin (např. kyselina acetylsalicylová)
	inhibice aktivního transportu v tubulech	probenecid - PNC i cefalosporiny (historický význam)
	změna průtoku krve glomeruly	snad NSA – lithium
exkrece hepatobiliární	inhibice enterohepatálního cyklu	tímto se vysvětluje údajné selhání kontraceptiv způsobené antibiotiky (které však nebylo prokázáno)
	inhibice transportních proteinů v játrech	bosentan – glibenklamid

Interakce léčiv

Tabulka 2. Aditivní, synergické nebo sumační interakce (podle^{10/})

Léky	Výsledek interakce
antipsychotika a jiné léky s parasimpatolytickým účinkem (viz tabulka anticholinergika)	zvýšení antimuskarinového účinku: úžeh ve vlhkém a horkém prostředí, paralytický ileus, retence moči při BHP, dekompenzace glaukomu, toxická psychóza
antihypertenziva a léky působící hypotenzi (např. fenothiaziny, sildenafil)	zvýšení antihypertenzního působení, ortostatický kolaps
léky tlumící CNS s jinými tlumivými látkami: alkohol, antihistaminika, benzodiazepiny, opioidy, aj.	snížení psychomotorických funkcí (vč. schopnosti řízení motorových vozidel), snížení pozornosti, ospalost, snížení dechového objemu, koma, smrt
léky prodlužující QT interval s ostatními takovými léky	potenciace prodloužení QT intervalu a vzniku komorové arytmie torsade de pointes s vysokou mortalitou
methotrexát + co-trimoxazol	potenciace útlumu kostní dřeně
kombinace léků s nefrotoxickým nebo hepatotoxickým účinkem	potenciace nefrotoxického nebo hepatotoxického účinku
KCl + ACE-inhibitory + antagonisté angiotenzinu II	hyperkalémie

Specifická období života a poruchy eliminačních orgánů

- Těhotenství a kojení
- Novorozenecké období
- Dětský věk
- Senioři
- Poruchy hemodynamiky
- Onemocnění ledvin
- Jaterní onemocnění

Těhotenství a kojení

- Teratogenita
 - A – bez rizika, studie u těhotných
 - B – bez rizika, studie na zvířatech, studie u žen nebyly provedeny
 - C – teratogenní/embryocidní u zvířat, chybí studie u žen
 - D – doklady o riziku pro lidský plod
 - X – riziko podání převažuje nad prospěchem
- Barbituráty, benzodiazepiny, cytostatika, inhibitory ACE, kyselina salicylová, NSA, tetracykliny, tyreostatika, warfarin
- Kojení: některá prokinetika a antidepresiva

Novorozenecké období

- Snížená vazba na plazmatické bílkoviny
 - Velký objem extracelulární tekutiny
 - Neočekávané odpovědi na léčivo
 - Nedostatečně vyvinuté biotransformační/eliminační systémy
 - Nedostatečně vyvinuta HEB
-
- Enterální aplikace – nespolehlivá a obtížně predikovatelná
 - Intramuskulární aplikace – vysoká závislost na perfuzi
 - Rektální – OK
 - Endotracheální
 - Transdermální
 - Intravenózní – 100% biologická dostupnost

Dětský věk

- Negativní účinky léčiv na procesy probíhající v dětském věku (zuby)
- Grey baby syndrom – chloramfenikol
- Chrupavky – chinolony
- Reyův syndrom – salicyláty

- Parenterální aplikace – vliv hydratace kůže
- Perorální aplikace – kolísání pH v žaludku, důraz na optimální formu
- Dávka pro dítě – dávka pro dospělého \times $(BSA/1,7)$; $BSA = (7 \times \text{věk} + 45) / 100$ (m²)

- Vyšší vyzrállost parasympatického systému – paradoxní reakce (barbituráty, benzodiazepiny)

Senioři

- Úbytek adaptačních schopností a funkčních rezerv
- Často souběh několika onemocnění
- Prodloužení eliminace lipofilních léčiv (snížení GIT motility, zvýšení podílu tělesného tuku)
- Vyšší koncentrace hydrofilních léčiv v plazmě
- Změny metabolisme a eliminace (snížení průtoku krve játry a ledvinami, snížení GF až o 50 %)

- Polypragmázie
- START/STOPP

Poruchy hemodynamiky

- Transport léčiva v oběhové soustavě
- Změny v perfuzi jednotlivých orgánů – změny ve vstřebávání léčiv
- I.v. aplikace léčiv – ale je vždy možná?
- Centralizace oběhu
- Změny v distribučních objemech
- Snížení clearance při snížení minutového výdeje

Onemocnění ledvin a jater

- Ledviny

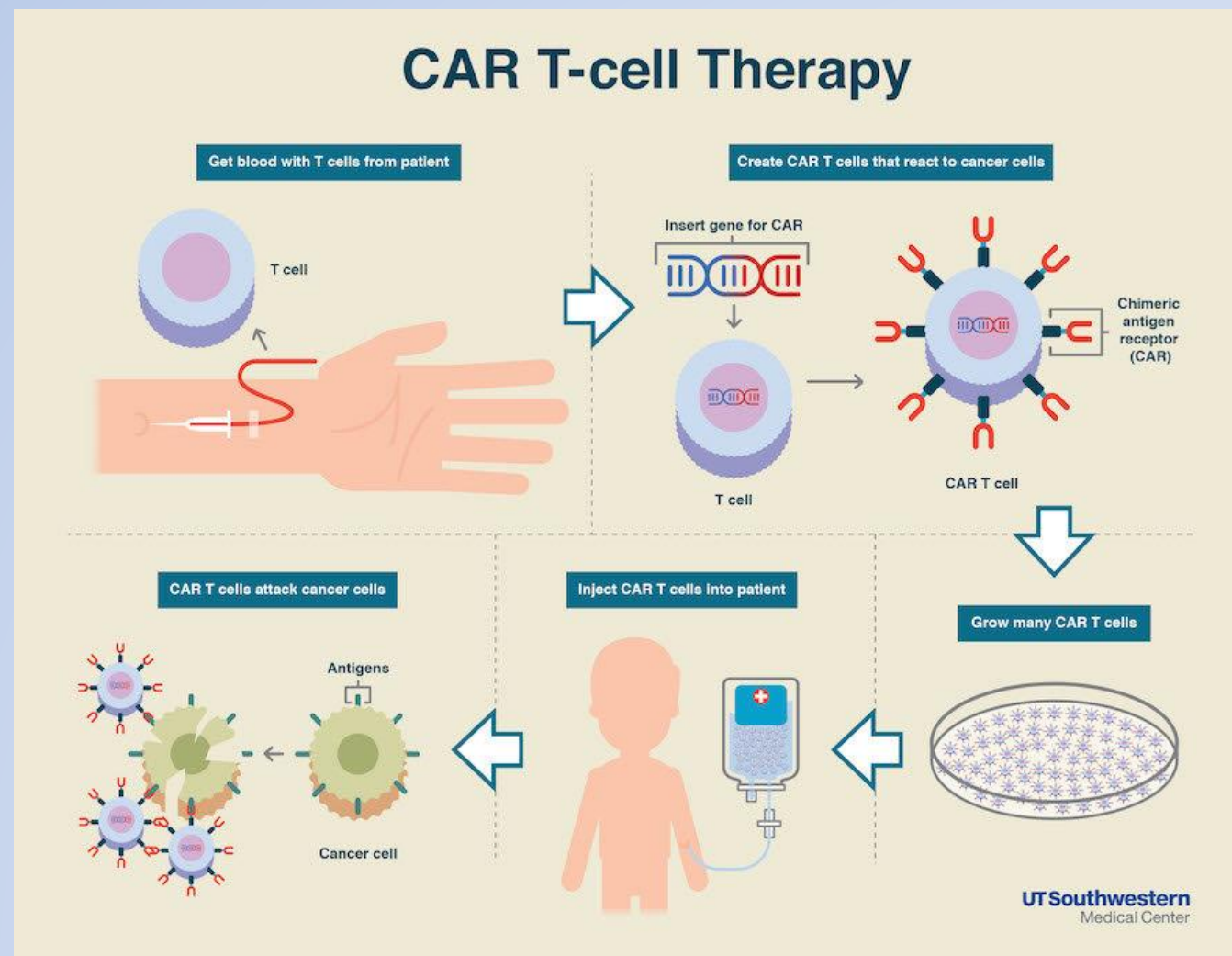
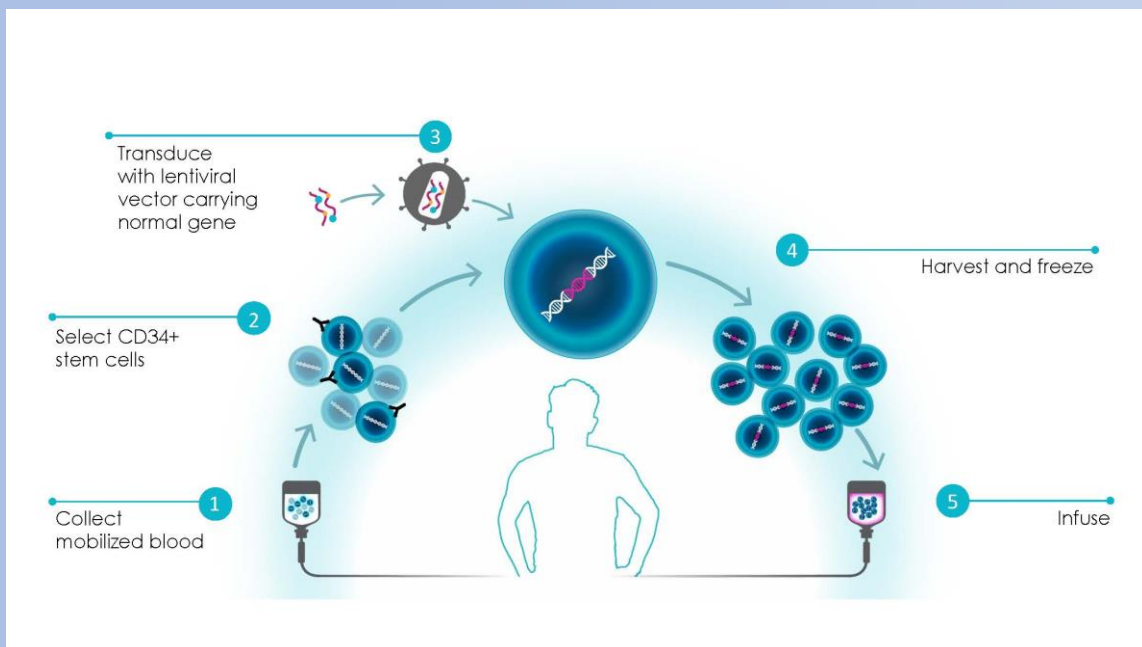
- Změna farmakokinetických parametrů – GF, tubulární sekrece a reabsorpce
- Redukce dávky

- Játra

- Zvýšení biodostupnosti léčiv
- Léčiva s hepatální eliminací – ovlivnění clearance – zvýšení biodostupnosti
- Poruchy syntézy proteinů krevní plazmy, hemokoagulační poruchy

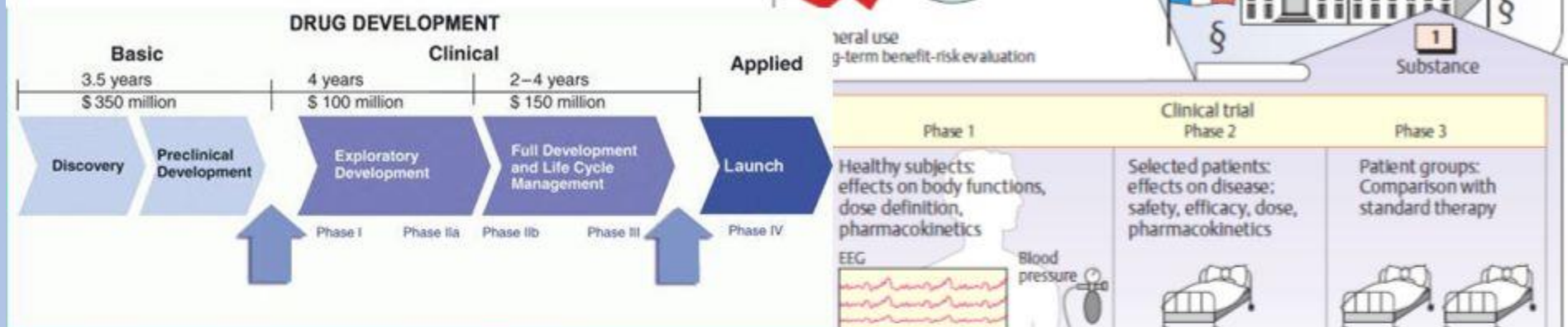
Inovativní léčebné postupy

- Genová terapie
- Buněčná terapie

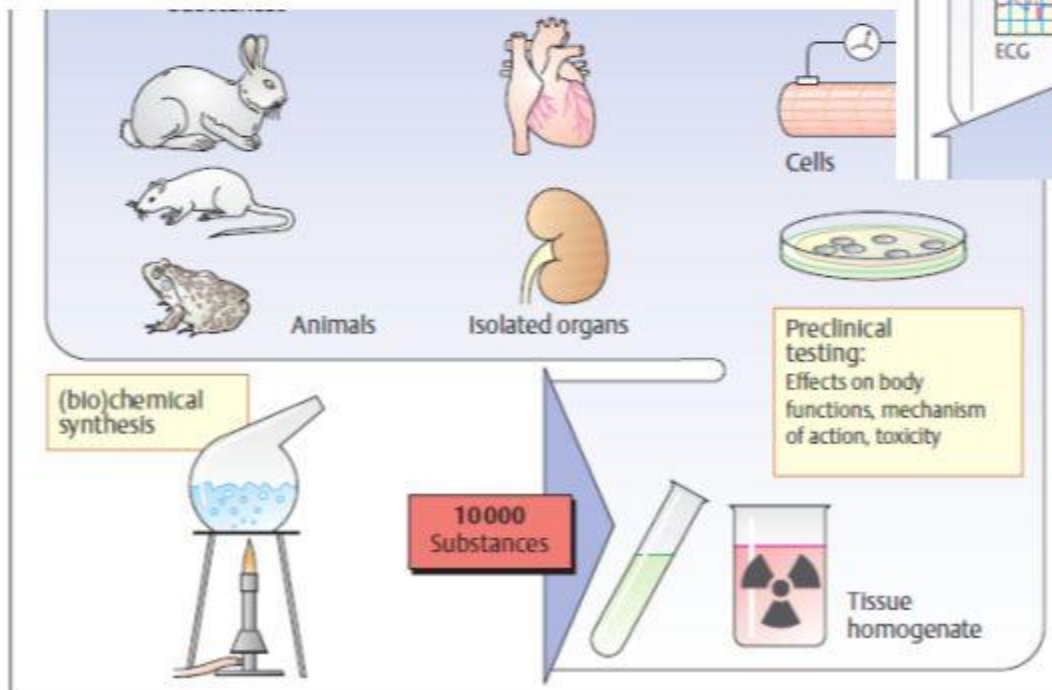


Vývoj nového léčiva

Drug development



Mattisson DR, Mattison Faye AC Blickpunkt der Mann 2008; 6 (1): 21-25 ©



0,8 – 1 mld. USD

Registrace léčiv

SÚKL (378/2007 Sb.)

EMA

FDA

**MUNI
MED**

Děkuji vám za pozornost

- Zdroje obrázků:
 - Volně dostupné obrázky na google.com
 - Katzung, Trevor: Basic and clinical pharmacology, 14th Edition, McGraw-Hill (2017)
 - Švihovec a kol.: Farmakologie, Grada (2018)