

MUNI

MED

Faktory ovlivňující účinek léčiva. Vliv průvodních onemocnění na účinek léčiv.

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku předmětu Farmakologie studentů VL a ZL Lékařské fakulty MU. Představuje podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení a seminářů, eventuelně konzultací a diskuzí s vyučujícím.

Tato prezentace je autorským dílem vytvořeným zaměstnanci Masarykovy univerzity. Studenti předmětu ZLFA0621c a ZLFA0621p mají právo pořídit si kopii prezentace pro potřeby vlastního studia. Jakékoliv další šíření prezentace nebo její části bez svolení Masarykovy univerzity je v rozporu se zákonem.

Farmakologický ústav LF MU, Brno
JS 2022

Jana Nováková
jnovak@med.muni.cz
Regina Demlová
demlova@med.muni.cz

= Jsou to faktory ovlivňující
farmakokinetické a farmakodynamické
parametry léčiva

Rozdělení faktorů

- se vztahem k samotnému léčivu
- se vztahem k léčivu i organismu
- se vztahem k organismu

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

- Fyzikálně-chemické vlastnosti
- Léková forma a způsob podání
- Současně podaná potrava

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

- Dávka
- Kombinace léčiv
- Opakované podání
- Pozdní účinky léčiv

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

- **Věk**
- **Pohlaví**
- **Těhotenství a laktace**
- **Hmotnost a tělesná konstituce**
- **Cirkadiánní rytmy**
- **Patologický stav organismu**
- **Genetické faktory (rasové i teritoriální) – genotyp/fenotyp**
- **(Rasová skupina/etnikum)**

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

■ FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI

- ✓ CHEMICKÁ KONFIGURACE (velikost a tvar molekul)
- ✓ ROZPUSTNOST V TUCÍCH
- ✓ ACIDOBAZICKÉ VLASTNOSTI (disociační konstanta pK)
- ✓ STEREOIZOMERIE (u některých látek)
- ✓ LÉKOVÁ FORMA
- ✓ SOUČASNĚ PODANÁ POTRAVA

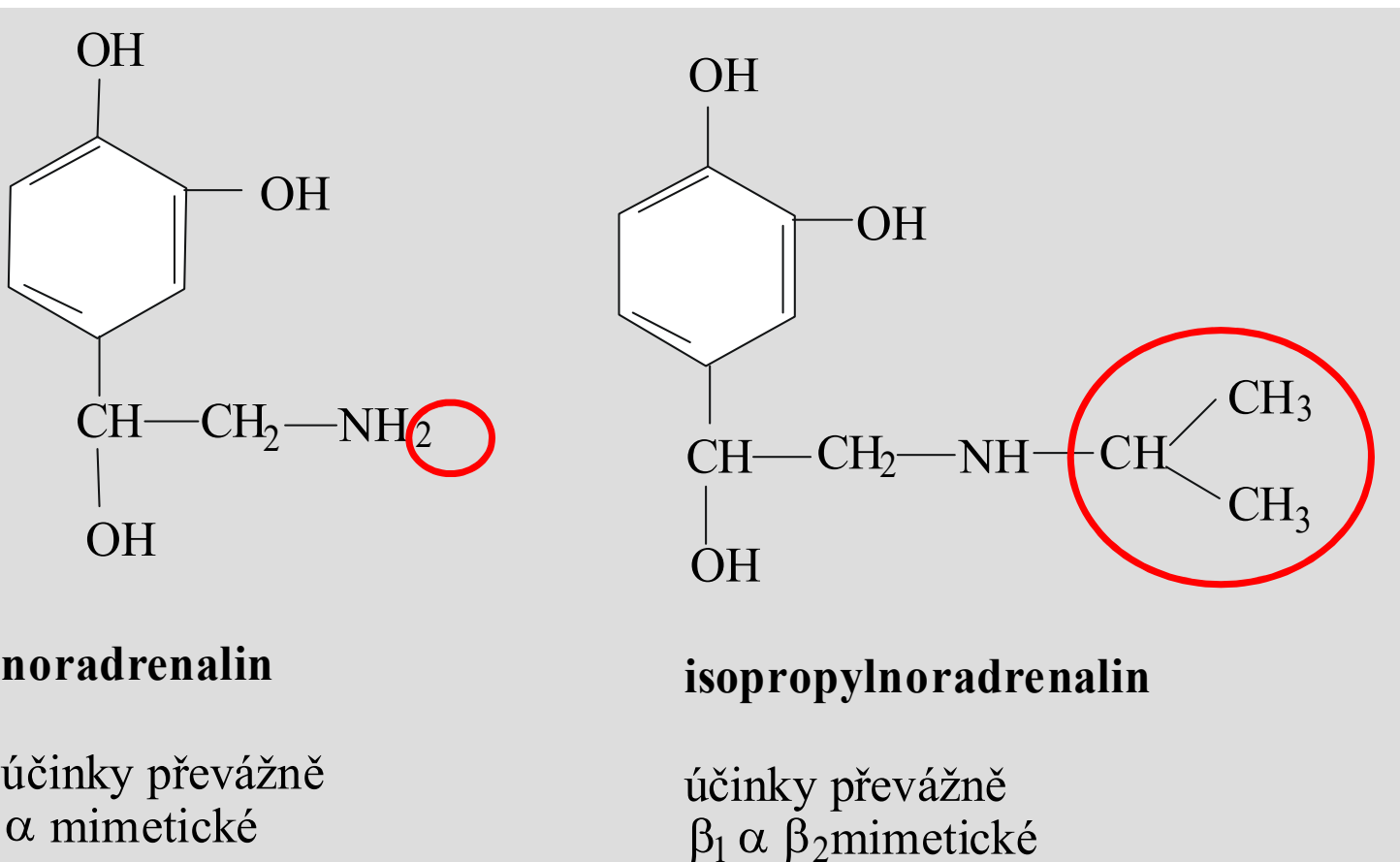
} ovlivnění
transportu
přes
membrány

Rozhodují o

- vlastním farmakologickým účinku a jeho specificitě (*vazba na konkrétní struktury*)
- prostupu přes membrány ⇒ vhodné lékové formě
- o farmakokinetických parametrech léčiva

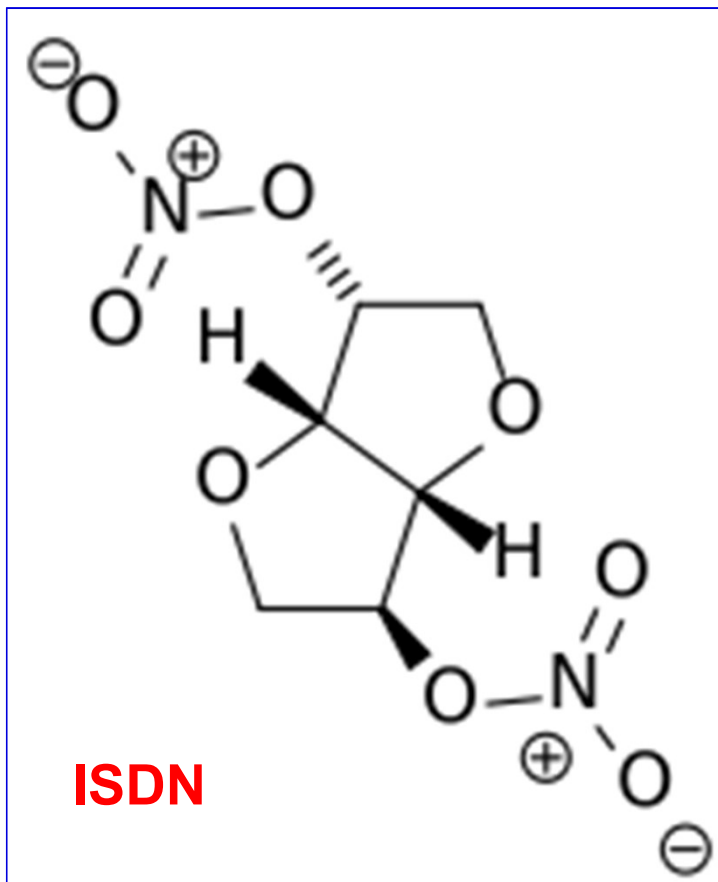
Vztah chemické struktury a charakteru účinku

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

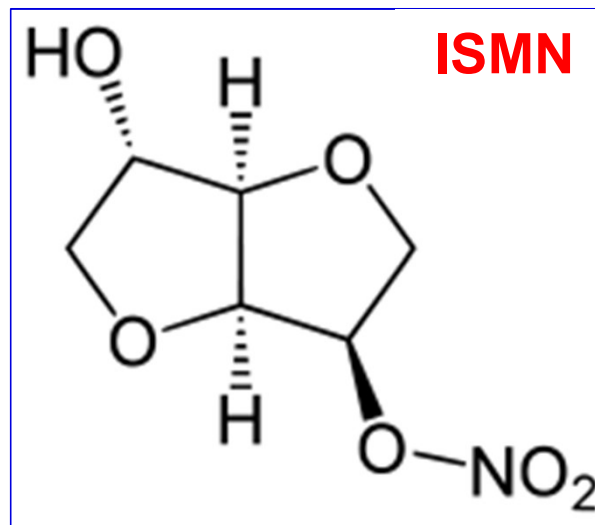


Vztah chemické struktury a charakteru účinku

- vztah chemické struktury k FK



- ISDN více lipofilní než ISMN
- ISDN lze podat sublingválně
- ISMN téměř nepodléhá jaternímu FPE



FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

✓ ROZPUSTNOST V TUCÍCH A VE VODĚ (lipofilita/hydrofilita)

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 se vztahem k samotnému léčivu

✓ ACIDOBAZICKÉ VLASTNOSTI

Většina léčiv jsou slabé báze nebo kyseliny, vyskytují se tedy buď v **ionizované** nebo **neionizované** formě.

Membránami lépe pronikají léčiva v **neionizované** formě ⇒
Absorbce, distribuce i exkrece jsou závislé na **pH**.

Disociační konstanta pK

Je hodnota pH, při které je přesně polovina molekul léčiva ionizovaná a polovina neionizovaná

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

✓ **STEREOIZOMERIE** (chiralita, optická izomerie)

*Některá léčiva mají tzv. **opticky aktivní C** (chirální uhlík) mohou se vyskytovat ve formě svých zrcadlových obrazů – **stereoizomery** (optické izomery)*

Mohou mít rozdílné účinky (žádoucí, nežádoucí), protože jejich afinita k cílovým strukturám se může lišit.

Některá léčiva mohou být ve formě racemátu (směs), jiné ve formě čistých enantiomerů (S, R).

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

✓ STEREOIZOMERIE (chiralita, optická izomerie)

- **Betablokátoři** jsou směsí izomerů
- **H₁ antihistaminikum:** cetirizin – levocetirizin
- **Lokální anestetikum:** bupivakain - levobupivakain

- **thalidomid** je směs dvou optických izomerů:
R-izomer působí proti ranním nevolnostem
S-izomer je silně teratogenní (inhibice neoangiogeneze)

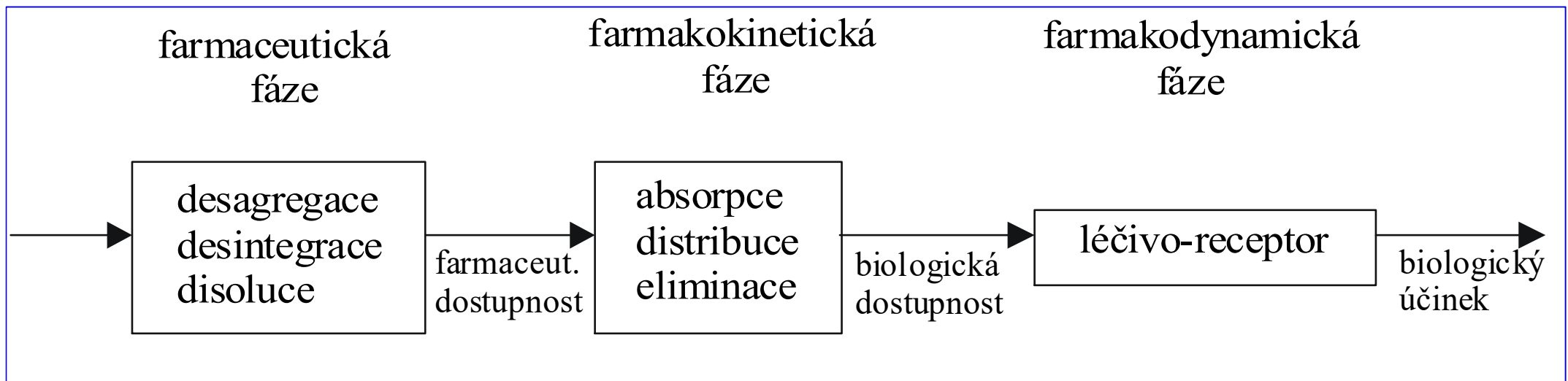
Pouze *cis* forma chlorprothixenu je antipsychoticky aktivní, *trans* forma je neúčinná.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

✓ 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, tj. části z dávky léčiva, která se uvolní z lékové formy a je dostupná pro absorpci

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu



FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

GENERACE LÉKOVÝCH FOREM

1. generace – konvenční LF
2. generace s řízeným uvolňováním
 - s prodlouženým uvolňováním (SR,XR...)*
 - transdermální terapeutický systém
 - gastrointestinální terapeutický systém
3. generace s cílenou distribucí

*SR=sustained release, slow release, LA=long acting, SA=slow acting, XR=extended release,
CR=continuous (controlled) release, retard atd.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

MODERNÍ LÉKOVÉ FORMY

- Liposomální vers. konvenční léčivo (např. amfotericin B)
- Stealth liposomy = PEGylované (daunorubicin, doxorubicin)
- Nano-liposomy

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

✓ SOUČASNĚ PODANÁ POTRAVA

FD interakce

- neselektivní inhibitory monoaminooxidázy zvyšují biol. dostupnost tyraminu z potravy (rizikové fermentované potraviny, např. některé sýry, červené víno, uzené maso, banány). Hrozí excesivní vyplavení katecholaminů a hypertenzní krize.
- potrava s vysokým obsahem vitamínu K (např. brokolice) snižuje účinek warfarinu (antagonista vitamínu K)

FK interakce

- nejčastěji vliv na absorpci, ale i metabolismus a exkreci

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

Farmakokinetické interakce s potravou

Potrava může:

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

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

Potrava snižuje biol. dostupnost

Některé LP podávat nalačno, tj. min. 1 hod před jídlem nebo 2 hod po jídle

- vliv pH trávicích šťáv – disoluce, disociace LČ
- kompetice s aktivním transportem (L-DOPA x AMK)
- absorpce na součásti potravy
- tvorba nevstřebatelných komplexů

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k samotnému léčivu

Rozhodně nepodávat některé LP s určitým druhem potravin!

NE:

- **tetracyklinová** ATB s **mléčnými výrobky a antacidy** (vznik nevstřebatelných chelátů s dvoj- a trojmocnými kationty)
- flavonoidy z **grapefruitového** džusu (ale i z jiných citrusů) inhibují **cytochrom P450 3A4** = několikanásobně zvyšují biol. dostupnost dalších substrátů: felodipin, verapamil, cyklosporin...
- zelenina s obsahem **vitamínu K** snižuje účinek perorálních **antikoagulancií (warfarinu)**

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA

se vztahem k léčivu i organismu

- **Dávka**
- **Kombinace léčiv**
- **Opakované podání léčiva**
- **Pozdní účinky léčiv**

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

Dávky ve farmakoterapii

DOSIS THERAPEUTICA – singula, pro die DTS, DTD

DOSIS MAXIMA – singula, pro die DMS, DMD

DOSIS CURATIVA – léčebná dávka (kumulativní)

Efektivní, toxická a letální dávka: ED_{50} , TD_{50} LD_{50}

Terapeutický index: TD_{50} / ED_{50}

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

Informace o léčivém přípravku a dávkách:

SPC = Souhrnné informace o LP (Summary of Product Characteristics)

Příbalový leták

Brevíř

Databáze léků SÚKL <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

AISLP -Automatizovaný Informační Systém LP

Český lékopis

Tabulka

- pro dospělé

- pro děti

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

✓ KOMBINACE LÉČIV

Účinek se ↑

S y n e r g i s m u s

Sumace: obě léčiva mají stejný (podobný) účinek a při kombinovaném podávání je výsledný účinek **součtem** účinků, které by léčiva měla při podávání v monoterapii

- jednostranná: analgetika anodyna + narkotika
- oboustranná: kombinace cytostatik

Potenciace

- jednostranná: Ca^{2+} + digoxin
- oboustranná: digoxin + thiazidová diuretika

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

✓ KOMBINACE LÉČIV

Účinek se ↓

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

Farmakologický

(ACH + atropin)

Fyziologický

(ACH + adrenalin)

Chemický

(heparin + protamin sulfát)

(kovy + dimerkaprol, EDTA)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

✓ KOMBINACE LÉČIV - SHRNUTÍ

Účinek léčiv v kombinaci může být ovlivněn (jednostranně, oboustranně)

SYNERGISMUS

Sumace (součet)

Kombinace analgetik,
cytostatik, antihypertenziv

Potenciace (více než součet)

Digoxin a thiazidová diuretika
Některá ATB



ANTAGONISMUS

Na úrovni receptorů (farmakologický)

Ach + atropin

Fyziologický

GKK a inzulín

Ach + adrenalin

Chemický

Heparin a protamin sulfát

Pozor na LÉKOVÉ INTERAKCE !

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

✓ KOMBINACE LÉČIV

PROČ SE LÉČIVA KOMBINUJÍ?

- pro léčbu patologických stavů vyvolaných více faktory
- k posílení hlavního účinku (jednotlivé složky stačí v nižších dávkách) sumace, potenciace
(*kombinace ATH, analgetik*)
- k potlačení nežádoucích účinků podávaného léčiva
(*metotrexát + leukovorin; cyklofosfamid + mesna*)
- Reakce léčiva a jeho antidota – antagonismus
(*heparin + protamin sulfát*)

LÉKOVÉ INTERAKCE

(viz přednáška 21.03.2022)

Účinek léčiva může být ovlivněn současným podáním jiného léčiva, ale také potravního doplňku nebo potravy.



LÉKOVÉ INTERAKCE

- **FARMACEUTICKÉ**
- **FARMAKOKINETICKÉ**
- **FARMAKODYNAMICKÉ**

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k léčivu i organismu

✓ POZDNÍ ÚČINKY LÉČIV

NE každý mutagen je karcinogen, ale KAŽDÝ karcinogen je mutagen

MUTAGENITA

změny genetického materiálu (mutace) způsobené mutageny

KANCEROGENITA = KARCINOGENITA

mutace genů vedoucí k nádorovému bujení způs. karcinogeny

EMBRYOTOXICITA/FETOTOXICITA

toxický efekt látky, která proniká placentární bariérou na embryo/fetus;
projevuje se růstovou retardací, abnormálním vývojem a může končit smrtí
embrya/fetu

TERATOGENITA

vývojové anomálie v průběhu gestace, především v období organogeneze; jsou
to odchylky degenerativního charakteru vedoucí k vrozeným vývojovým vadám

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

- **Věk**
- **Pohlaví**
- **Těhotenství a laktace**
- **Hmotnost a tělesná konstituce**
- **Cirkadiánní rytmy** (viz chronofarmakologie)
- **Patologický stav organismu**
- **Genetické faktory** (genotyp/fenotyp - viz farmakogenetika)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ VĚK

Kvantitativní odlišnosti

Hmotnost, povrch těla, obsah vody v těle ⇒ odlišná distribuce, kvantitativní odlišnosti v metabolické aktivitě.

Kvalitativní odlišnosti

Rozdíly v enzymovém vybavení, v endokrinní vybavenosti, v imunitním systému, zralost/nezralost bariér (HEB), **ROZDÍLNÁ TAKÉ FARMAKODYNAMIKA NĚKT. LÉČIV!**

ANTIISTAMINIKA vyvolají u dospělého sedaci, ospalost, únavu, u dítěte naopak stimulaci CNS, neklid až excitace a křeče.

KYS. ACETYLSALICYLOVÁ – rozvoj Reyova syndromu (steatóza jater, encefalopatie) – nedávat do 12 let !!

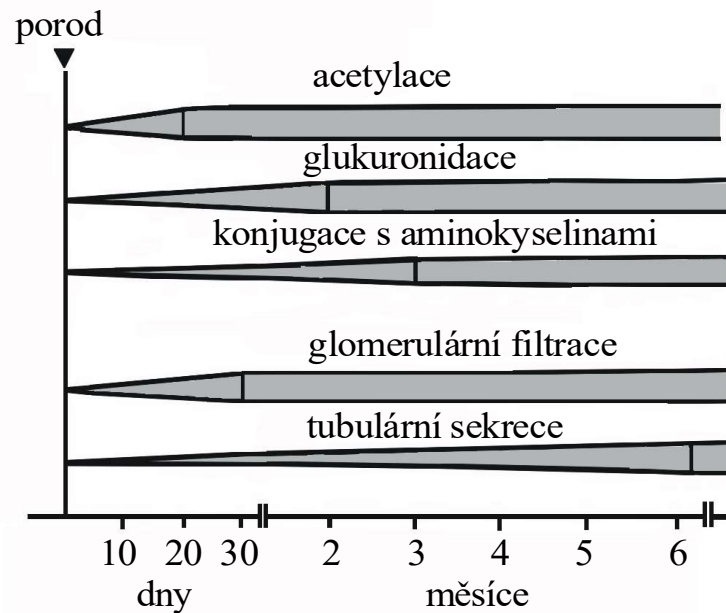
FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE V DĚTSTVÍ:

- relativně větší objem extracelulární tekutiny
- nižší vazba na bílkoviny plazmy
- zvýšená **transdermální absorpce** (pozor na topické podávání kortikoidů)
- **nezralost hl. konjugačních mechanismů** (glukuronidace)
nedostatečná biodegradace chloramfenikolu → Gray baby syndrom → šedavé zbarvení kůže, hypotenze
- **vysoká propustnost HEB** a bariér vůbec
- snížená GF a renální exkrece

Dítě není miniatura dospělého!

Postnatální vývojové změny vybraných jaterních a renálních funkcí



Specifická skupina – **nedonošení novorozenci** (extrémní nezralost a to i cytochromálních enzymů!). Bez úpravy dávkování hrozí kumulace léčiva a toxicita.

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE V DĚTSTVÍ

Nedostatek informací z klinických studií s dětskými subjekty - léčba dítěte určitým lékem v určité diagnóze tzv. OFF LABEL INDIKACE

DÁVKY PRO DĚTI

1. **Jsou** uvedeny přímo v SPC (podle hmotnosti)
2. **Nejsou** uvedeny v SPC \Rightarrow nutno vypočítat:
 - ✓ Metodou extrapolace
(viz. tabulka v lékopise)
 - ✓ Podle velikosti povrchu těla

Výpočet dávky pro děti METODOU EXTRAPOLACE

Tab. č. V: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro děti (Lékopis)

Dávky rozděleny do tří věkových skupin

0 -1 let

1 - 6 let

6 - 15 let

přepočítání dle vzorce

$$d = d_1 + \frac{d_2 - d_1}{n} \cdot n_d$$

d.....dop. ter. dávka léčiva pro zadaný věk

d₁.....dop. ter. dávka léčiva pro spodní
hranici věkového intervalu

d₂.....dop. ter. dávka léčiva pro horní
hranici věkového intervalu

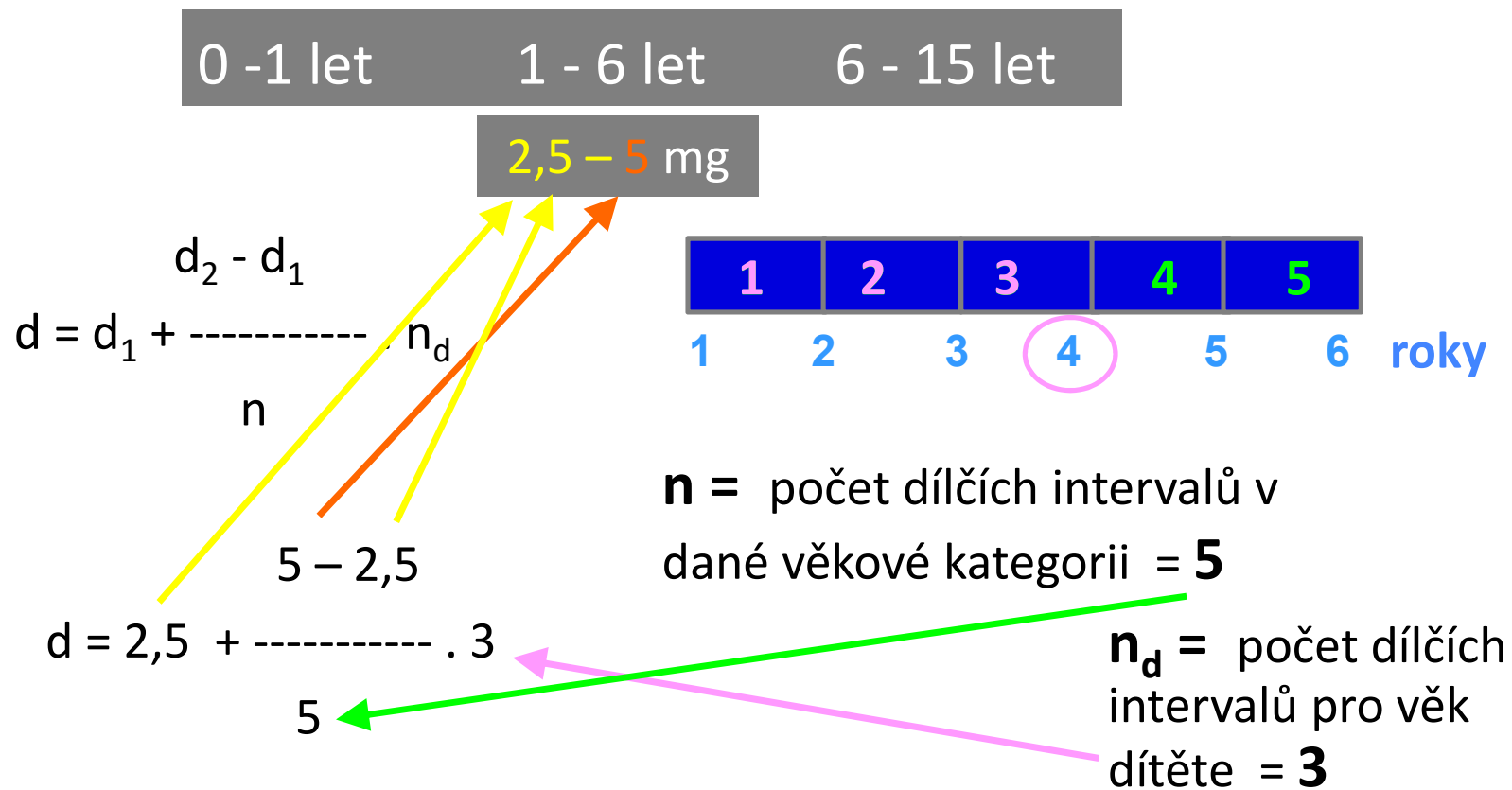
n.....počet dílčích (ročních) intervalů
uvnitř věkového rozmezí

n_d.....počet dílčích (ročních) intervalů od
začátku věkového rozmezí
po věk dítěte, pro něj stanovujeme
dávku

Příklad výpočtu dávky pro děti

Vypočítejte dávku léčiva X pro 4 leté dítě interpolací

⇒ Tab. č. V v Lékopise ⇒



Výpočet dávky pro děti **PODLE VELIKOSTI** **POVRCHU TĚLA**

$$\text{Dávka pro děti} = \frac{\text{povrch těla [m}^2\text{]}}{1,73} \times \text{dávka pro dospělé}$$

Standardizovaný
povrch těla dospělého

Výpočet podle věku

$$\text{Povrch těla [m}^2\text{]} = \frac{7 \cdot \text{věk (roky)} + 45}{100}$$

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ:

- **snížená sekrece HCl v žaludku** ⇒ snížené vstřebávání léčiv charakteru slabých kyselin
- **nižší obsah plazmatických bílkovin** ⇒ nižší vázaná frakce ⇒ vyšší volná frakce léčiva v krvi
- **snížená aktivita biotransformačních jaterních enzymů** cca o třetinu.
- **snížení jaterního průtoku a hmotnosti jater**
- **snížení bioeliminační funkce ledvin** cca o třetinu, snížení GFR ⇒ prodloužení biol.poločasu $t_{1/2}$ ⇒ úprava dávkování
- u některých léčiv potvrzena u seniorů účinnost i nižších dávek – (aminoglykosidy, digoxin)
- **polymorbidita** (více chorob současně)
- **léková polypragmazie** (s více léky roste riziko lékových interakcí)

SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ

EURO- FORTA (Fit for the age), 2018

STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions)
and **START** (Screening Tool to Alert to Right Treatment)

BEERSOVA KRITÉRIA Jsou to pravidla pro volbu léčiv pro seniory,
doplněná seznamem léčiv nevhodných pro seniory – tzv.
„INAPPROPRIATE DRUGS“ (PIMs)

= léky, které přinášejí ve stáří více rizik a možných nežádoucích účinků než v jiných věkových kategoriích, případně existují bezpečnější alternativy.

Podávání těchto léků nemocným seniorům by mělo být omezeno, respektive pečlivě zvažována jejich indikace!

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ POHLAVÍ

- ✓ Ženy mívají obvykle nižší hmotnost (ale i nižší CL → např. olanzapin) a vyšší procento tělesného tuku než muži ⇒ rozdíly v kinetice léčiv
- ✓ Rozdíly v hormonální výbavě obou pohlaví

TESTOSTERON je induktorem některých biotransformačních enzymů cytochromu 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. To může ovlivňovat nejen kinetiku, ale i dynamiku někt. léčiv (např. vyšší citlivost CNS na psychostimulancia, olanzapin má u žen nižší clearance)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ TĚHOTENSTVÍ

Farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiva ovlivňuje v těhotenství:

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

(u některých stimulace progesteronem, u jiných kompetitivní inhibice progesteronem a estradiolem)

PROBLEMATIKA TERATOGENITY LÉČIV

Léčiv s prokázaným teratogenním vlivem není mnoho:

- Kumarinová antikoagulancia (warfarin)
- Vitamín A a jeho deriváty (retinoidy)
- Metotrexát, kyselina valproová, lithium, thalidomid

Léčiva s podezřením na teratogenitu:

- ACE inhibitory
- Benzodiazepiny, barbituráty

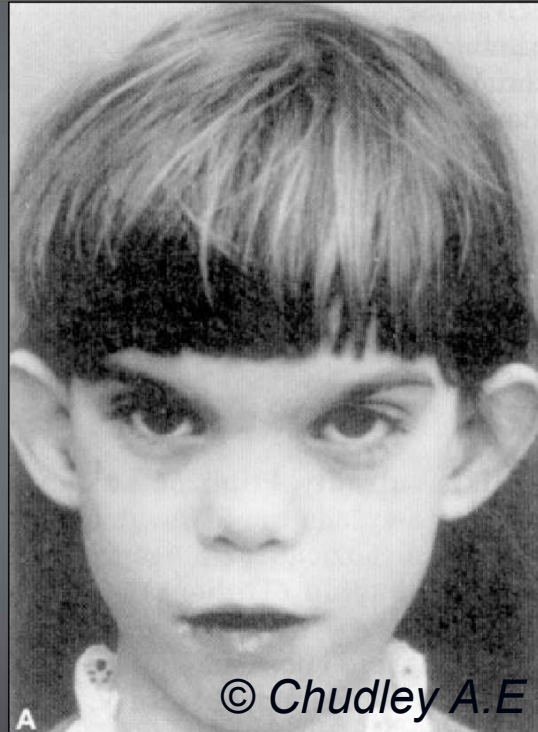
Léčiva nedoporučovaná z důvodu nedostatku informací:

**Léčiva, která jsou již dlouho na trhu a u nichž je
dobře znám mechanismus účinku
jsou vhodnější než nové preparáty**

PROBLEMATIKA TERATOGENITY LÉČIV ANTIKONVULZIVA

Fetální Hydantoinový Syndrom

- vnitřní epikanthy
- hypertelorismus
- ptosa víček
- široký kořen nosu
- IUGR
- mikrocephalie
- hypoplazie nehtů
- vrozené kýly



PROBLEMATIKA TERATOGENITY LÉČIV ANTIKONVULZIVA

Valproátový syndrom

- kraniofaciální abnormality
- srdeční vady
- mentální retardace
- defekty neurální trubice



PROBLEMATIKA TERATOGENITY LÉČIV ANTIKONVULZIVA

Carbamazepin syndrom

- faciální dysmorfie
- zpoždění neurolog. vývoje
- spina bifida
- srdeční vady
- hypoplazie distálních phalang



© *Journal of Medical Genetics*

PROBLEMATIKA TERATOGENITY JINÝCH LÁTEK

ALKOHOL

Fetální alkoholový syndrom



- krátké oční štěrbin
- vysoké filtrum
- plochý kořen nosu
- úzký horní ret

© Chudley A.E

20 - 40g alkoholu denně

PROBLEMATIKA TERATOGENITY LÉČIV

Některé léky jsou nebezpečné na začátku, jiné na konci a jiné v průběhu celého těhotenství.

1. období před početím - **GAMETOGENEZE** (Downův SY)
2. do 17. dne **BLASTOGENEZE** – platí princip „vše nebo nic“.
Bud' blastocysta při poškození odumře nebo poškozenou část nahradí intaktní buňky (buňky nejsou ještě diferencované)
3. do 8. týdne **EMBRYOGENEZE a ORGANOGENEZE**. Tvoří se orgány a orgánové soustavy. Mohou vznikat rozsáhlé malformace (defekty neurální trubice, srdeční a cévní anomálie)
Nejen léčiva, ale i alkohol, virové infekce, hyperpyrexie...
4. od 9. týdne do porodu **FETOGENEZE**
Obvykle vznikají funkční poruchy.
Fetální alkoholový syndrom, deficit inteligence po těžkých kovech, renální insuficience po ACE inhibitorech...

KLASIFIKACE LÉČIV Z HLEDISKA RIZIKA TERATOGENITY

FDA klasifikace (1982 – červen 2015)

Léky rozděleny do skupin A, B, C, D, X

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

KLASIFIKACE LÉČIV Z HLEDISKA RIZIKA TERATOGENITY

Australská klasifikace ADEC

- A** – léky, které byly užívány **velkým počtem** těhotných žen a žen v reprodukčním věku aniž bylo pozorováno jakékoliv zvýšení výskytu malformací nebo jiných škodlivých účinků na plod
- B** – léky, které byly užívány **jen omezeným počtem** těhotných žen a žen v reprodukčním věku aniž bylo pozorováno jakékoliv zvýšení výskytu malformací nebo jiných škodlivých účinků na plod (ještě se dělí na B1, B2, B3)
- C** – léky, které by **vzhledem ke svým farmakologickým účinkům** mohly mít škodlivé účinky na plod nebo novorozence, někdy reverzibilní
- D** – léky, které **způsobily nebo mohly** způsobit, či lze očekávat, že způsobí malformaci nebo ireverzibilní poškození
- X** – léky s vysokým rizikem trvalého poškození plodu

KLASIFIKACE LÉČIV Z HLEDISKA RIZIKA TERATOGENITY

Od 30.6. 2015 platí pro nově registrovaná léčiva, že hodnocení je slovní, je uvedeno v SPC a týká se

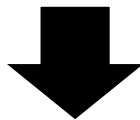
- **reprodukčního potenciálu mužů a žen**
(vliv na fertilitu)
- **gravidity**
- **kojení**

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ LAKTACE

Přestup léčiv do mléka

- léčiva s nižší MH (<500 Da)
- léčiva rozpustná v tucích
- léčiva s menší vazbou na plazmatické bílkoviny
- v závislosti na pK
- **mléko je oproti plazmě slabě kyselé ((6,8)-7,0-7,1)**



slabé kyseliny jsou v plazmě **ionizovány více** a přestupují do mateřského mléka **HŮŘE** než léky slabě zásadité, které přestupují **SNADNĚJI** (alkaloidy, kofein, metronidazol, lithium) - s vyšší hodnotou pK procházejí snadněji, ale není to pravidlo)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ HMOTNOST A TĚLESNÁ KONSTITUCE

- V mnoha případech se dávkování léků řídí hmotností nemocného (doporučena je dávka na 1 kg tělesné hmotnosti event. s přihlédnutím k věku).
 - dávkový režim: dávka za časový interval
 - dávka: mg/kg, mg/kg/věk, mg/m²
- Často není určeno, jak postupovat u podvyživených nebo naopak obézních nemocných. Je jasné, že tyto stavy jsou spojeny se změnami „složení těla“ ve smyslu množství tělesné vody, tuku a svalů.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ HMOTNOST A TĚLESNÁ KONSTITUCE

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

**o kinetice léčiva rozhoduje
množství tělesné vody, tuku a svalstva**

- u obézních lidí je nutné **zvýšit dávku lipofilních léčiv**, vážících se na tukovou tkáň (benzodiazepiny,...)
- svalnatý jedinec (muskulární typ) potřebuje **vyšší dávky léčiv vážících se na sval nebo ovlivňujících nervosvalovou ploténku** (myorelaxancia)

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ PATOLOGICKÝ STAV ORGANISMU

- vliv postižení ledvin, jater a štítné žlázy na farmakokinetiku
- vliv patologického stavu na **farmakodynamiku** léčiv

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ **PATOLOGICKÝ STAV ORGANISMU**

Na farmakokinetiku má vliv především postižení:

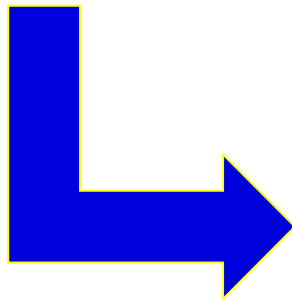
- **LEDVIN**
- **JATER**

ALE také patologie:

- **ŠTÍTNÉ ŽLÁZY** - hyperfunkce zvyšuje metabolismus ⇒ např. zesílení účinku warfarinu
- **SRDEČNÍ SELHÁNÍ** – centralizace krev. oběhu ⇒ zhoršená absorpce i distribuce léčiv po *p.o.* i *i.m.* podání
- **GIT - zvracení, průjem** - omezena absorpce léčiva
- **HOREČKA** urychluje glomerulární filtraci gentamicinu
- **EDÉMY** zvyšují distribuční objem gentamicinu
- **OBEZITA**

SNÍŽENÁ FUNKCE LEDVIN

- je nejčastějším důvodem pro **úpravu dávkování léčiva**
- vodítkem k úpravě je **velikost glomerulární filtrace (GFR)**, která koreluje s mírou postižení ledvin.



Prodloužení intervalu mezi dávkami
(*aminoglykosidy, vankomycin*)

U léčiv s dlouhým biologickým poločasem $t_{1/2}$
se ponechá interval, ale sníží dávka
(*digoxin*)

ONEMOCNĚNÍ JATER

Hodnoty ALT, AST, albumin, ev. faktory srážení krve nejsou v korelaci se stupněm poškození jater z hlediska eliminace léčiva a nejsou dobrým vodítkem pro dávkování léků. Úprava dávkování ⇨

NUTNÝ EMPIRICKÝ PŘÍSTUP!

Změna v eliminaci bude u těch léčiv, která se vylučují játry ze 60-70 %.

U OSOB S JATERNÍMI CHOROBAMI UPŘEDNOSTNIT:

- **léčiva eliminovaná převážně renálně**
- **účinná přímo, bez aktivace jaterní biotransformací**
(nikoliv prodrug léčivo; lisinopril x enalapril)
- **s nízkým first-pass efektem**
(efekt prvního průchodu játry)

U pokročilých jaterních chorob je nutné:

✓ REDUKOVAT DÁVKU

diazepam, paracetamol, fenobarbital, fenytoin, kys. valproová, mezokain, morfin, theofylin, blokátory kalciových kanálů ...

✓ PODÁVAT OPATRNĚ A ŘÍDIT SE KLINICKÝM ÚČINKEM

antidiabetika, diuretika, antikoagulancia, antihypertenziva

✓ U LÉČIV S NÍZKÝM TERAPEUTICKÝM INDEXEM TDM

antiepileptika, theofylin, cytostatika....

✓ NĚKTERÁ LÉČIVA NEPODÁVAT VŮBEC

tetracykliny, ibuprofen...

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ÚČINEK LÉČIVA se vztahem k organismu

✓ GENETICKÉ FAKTORY

Geneticky podmíněné rozdíly v lékové odpovědi jsou dány přítomností polymorfismů v genech kódujících proteiny účastnících se farmakokinetických i farmakodynamických dějů ⇒ **FARMAKOGENETIKA**

Zabývá se otázkami FARMAKOLOGIE

- ✓ jak působí lék na pacienta (farmakodynamika)
 - ✓ jak působí pacient na lék (farmakokinetika)
- z úhlu pohledu genetiky

Studium jednotlivých genů
zapojených do
farmakologických procesů

JAKÁ JE PODSTATA VARIABILITY GENŮ?

Je to existence
několika ALELOVÝCH VARIANT každého genu,
které vznikly během evoluce mutací
a dědí se z rodičů na děti



Tyto rozdílné „variantní“ alely kódují rozdílné „variantní proteiny“
(enzymy, receptory, iontové kanály, strukturní proteiny, membránové transportéry....)

ALELOVÉ VARIANTY VZNIKAJÍ MUTACÍ

1) BODOVÉ MUTACE

- **záměnové** (substituce)
- **posunové** (delece, inserce) - frameshift

Nejčastější mutací je záměna jediného nukleotidu =
= **single nucleotide polymorphism = SNP** (přes 90 %)
= *jednonukleotidový polymorfismus*

2) TANDEMOVÉ REPETICE

- **minisatelity (VNTR)**
(10-60 nukleotidů, vznikají insercí několika kopií)
- **mikrosatelity (STR)**
(2-6 nukleotidů opakující se až 60x)

VÝSKYT alelových variant se liší nejen mezi jednotlivci, ale i mezi populacemi!



**Rozdíly mezi populacemi -
FARMAKOGENETICKÉ klinické studie**

LOKALIZACE MUTACÍ

1. mutace v oblasti kódující části genu (exonu)
2. mutace v regulačních oblastech genu
(obecně 5' úseku genu)
3. mutace v oblasti rozhraní exonu a intronu
4. mutace v nekódujících oblastech genu (intronu)

NÁSLEDKY MUTACÍ

1. Mutace v oblasti kódující části genu (exonu)



změna AK v proteinovém řetězci

- změna aktivity metabolických enzymů, vazebná afinita k substrátu
- změna transportní aktivity membránových proteinů
- změna ve struktuře receptorů, buněčných strukturách
- změna elektrofyzologie iontového kanálu
- změna v proteinech signálních kaskád

NÁSLEDKY MUTACÍ

2. Mutace v regulačních oblastech genu

(promotor nebo obecně 5' úseku genu)



změna genové exprese

- **nedostatek nebo nadbytek kódovaného proteinu**
(enzym, strukturní protein, receptorový nebo kanálový protein...)

NÁSLEDKY MUTACÍ

3. Mutace v oblasti rozhraní exonu a intronu



**chybný sestřih primárního transkriptu
pre-mRNA na mRNA**

- **zkrácení nebo prodloužení proteinového řetězce** ⇒ ztráta nebo omezení funkčnosti kódovaného proteinu, výjimečně nabytí nové funkce

NÁSLEDKY MUTACÍ

4. Mutace v nekódujících oblastech genu



Přímý vliv na proteinový řetězec nemají, přesto mohou mít zprostředkovaný klinický dopad

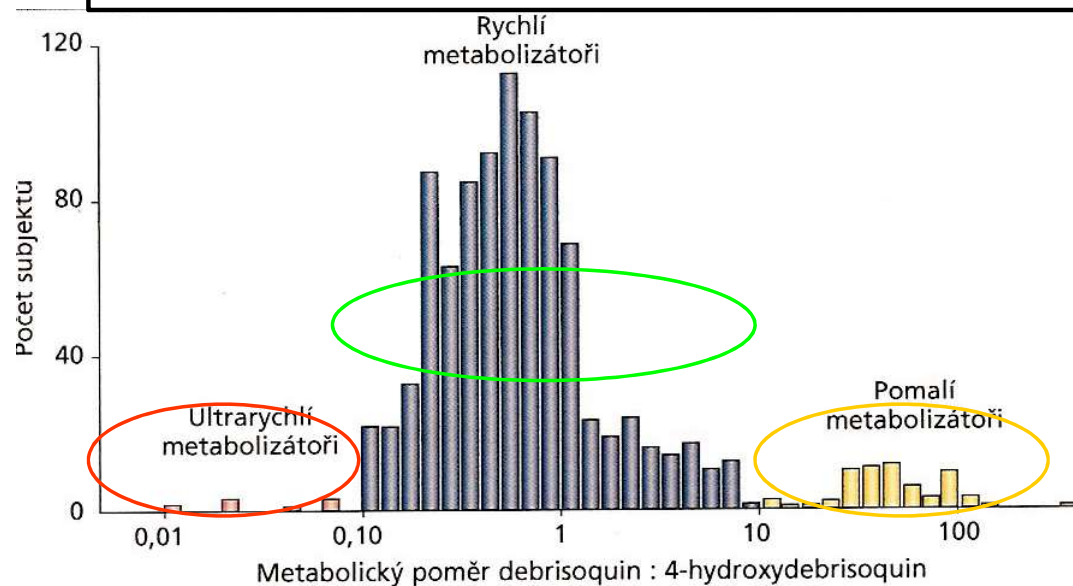
Až 97% genomu člověka jsou tzv. nekódující oblasti. Některé úseky jsou velmi konzervativní a mají regulační funkce („ostrovky genetické stability“).

Rozdílná genetická výbava je zodpovědná za individuální rozdíly ve **farmakokinetice/farmakodynamice:**

- ❖ Účinnost/neúčinnost podávaného léčiva
- ❖ Výskyt závažných nežádoucích účinků

Genový polymorfismus

ROZDĚLENÍ POPULACE PODLE FENOTYPU V CYP2D6



Pomalí metabolizéři (PMs)

Homozygotní nositelé variantních alel snižujících aktivitu enzymu, příp. vedoucích k inaktivaci enzymu

Rychlí metabolizéři (RMs)

Většinová populace, tj. nositelé standardních alel

Ultrarychlí metabolizéři (URMs)

Nositelé duplikovaných a multiduplikovaných genů

CYP2D6

7% populace patří mezi lidi s nízkou aktivitou, kolem 1% s vysokou aktivitou enzymu CYP2D6

Klinické důsledky snížené aktivity CYP2D6

- Desetinásobné zvýšení plazmatické koncentrace **ATOMOXETINU** u dětí při stejné dávce ⇒ vyšší riziko NÚ (terapie hyperaktivity)
- Smrt dítěte léčeného **FLUOXETINEM** (antidepresivum) přičítána předávkování v důsledku polymorfismu v genu CYP2D6)
- Nedostatečný analgetický účinku **TRAMADOLU** (analgetikum) v menší míře se tvoří metabolit, který má ještě větší analgetický účinek než samotná látka tramadol
- Rezistence k analgetickému účinku **KODEINU** (5-10% kodeinu se přeměňuje na morfin demetylací enzymem CYP2D6). Při nedostatečné aktivitě tohoto enzymu – vzniká více glukuronid, který nemá analgetický úč.

CYP2D6

Klinické důsledky zvýšené aktivity CYP2D6

- Vyšší procento metabolizace **KODEINU** na **MORFIN** ⇒ intoxikace
- Riziko recidivy u pacientek s nádorovým onemocněním prsu léčených **TAMOXIFENEM**, který je rychle metabolizován

CYP2D6 genové polymorfismy mohou mít vliv na závažnost otrav amfetaminy, opioidními analgetiky a antidepressivy

(Haufroid V, Hantson P. 2015)

DALŠÍ IZOENZYMY CYTOCHROMU P 450

významné z hlediska přítomnosti genových polymorfismů

CYP2C9

Podílí na metabolismu např. **warfarinu (S-izoforma)**, fenytoinu, nesteroidních antiflogistik, losartanu, karbamazepinu, diklofenaku...

Standardní (wild) alela:

CYP2C9*1

Variantní alely:

- *2 - redukce afinity enzymu k substrátu. Výskyt: 8-13 % Kavkazanů
- *3 - změna substrátové specificity Výskyt: 6-9 % Kavkazanů

N-acetyl transferáza 2 (NAT2)

V genu NAT2 popsáno 7 genových polymorfismů charakteru záměny (substituce).

Nositelé *4 a *12C jsou rychlí metabolizéři

Nositelé ostatních variantních alel pomalí metabolizéři

Klinický důsledek SNÍŽENÉ aktivity NAT2 ⇒ vzrůstá riziko NÚ

- **IZONIAZID** ⇒ periferní neuropatie
- **SULFONAMIDY** ⇒ hypersenzitivní reakce
- **HYDRALAZINY** ⇒ syndrom podobný jako lupus (SLE)

Klinický důsledek ZVÝŠENÉ aktivity NAT2 ⇒

- **AMONAFID** (proléčivo - inhibitor topoizomerázy II) ⇒ rychlí acetylátoři = efektivnější myelosuprese, ale i vyšší riziko leukopenie

TPMT (thiopurin S-methyl transferáza)

TPMT se podílí na metabolismu thiopurinových léčiv (AZATHIOPRIN, MERKAPTOPURIN (6-MP), THIIOGUANINY).

léčba akutní lymfoblastické leukemie, imunosupresivum, léčba IBD... např. Crohnova choroba

Standardní alela: TPMT*1

Variantní alely jsou SNP

TPMT*2: G238C
TPMT*3B: G460A
TPMT*3C: A719G
TPMT*3A: kombinace
G460A + A719G

VÝSKYT VARIANTNÍCH ALEL V POPULACÍCH

Kavkazská - TPMT*3A, TPMT*3C,
TPMT*2

Africká - TPMT*3C

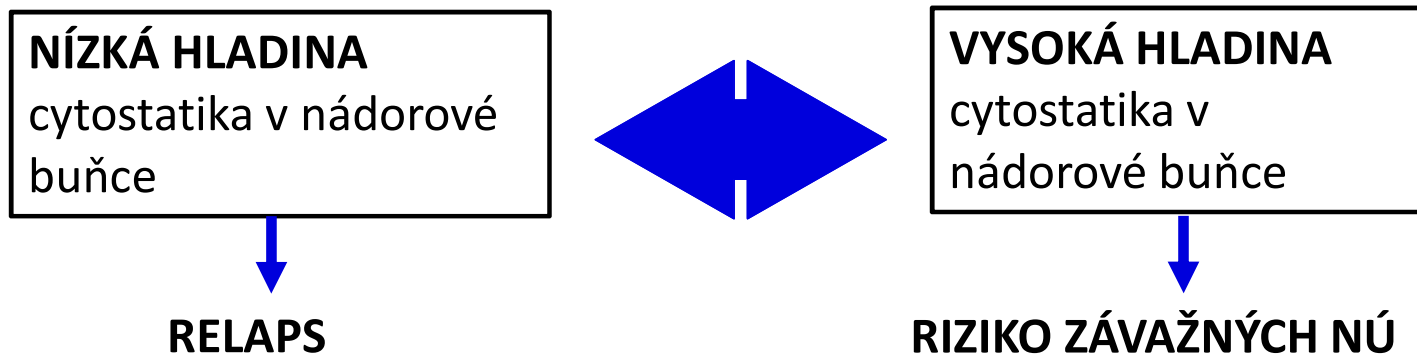
Afro-americká - TPMT*3C,
TPMT*2

Asijská - TPMT*3C

TRANSPORTÉRY

- **ABC transportéry** proteinové a P-glykoproteinové povahy (MDR, P-gp....)
- **SLC transportéry** (SLC2A1, SLCO,...OAT, OATP, OCT,OCTN) (aniontové, kationtové a polypeptidové transportéry)

Pro farmakokinetiku léčiv jsou nejvýznamnější genové polymorfismy v ABC transportérech.



VLIV GENOVÝCH POLYMORFISMŮ NA FARMAKODYNAMIKU

VKORC1 účinnost WARFARINU

= gen kódující C₁ podjednotku transmembránového proteinu - „vitamin K epoxid reduktáza“ – VKOR; v genu jsou známy dva polymorfismy vyskytující se v těsné vazbě

– **C1173T** (v intronu)

– **G1639A** (v promotoru)

⇒ homozygotní nositelé variantních alel **AA** mají až 10,5 x vyšší riziko předávkování warfarinem!



Efekt je ještě potencován přítomností variantních alel v genu pro CYP2C9 nebo lékovými interakcemi.

MUNI
MED

Děkuji za pozornost!
jnovak@med.muni.cz