

- Faktory ovlivňující účinek léčiva
- Nežádoucí účinky léčiv
- Interakce léčiv
- Výzkum a vývoj nových léčiv.

Faktory ovlivňující účinek léčiva

Faktory ovlivňující účinek léčiva

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

1. Faktory se vztahem k léčivu

A Fyzikálně chemické vlastnosti

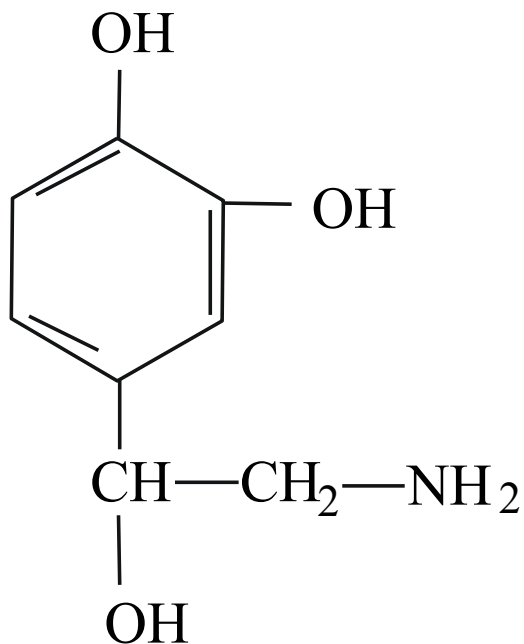
B Léková forma

C Současně podaná potrava

A Fyzikálně chemické vlastnosti

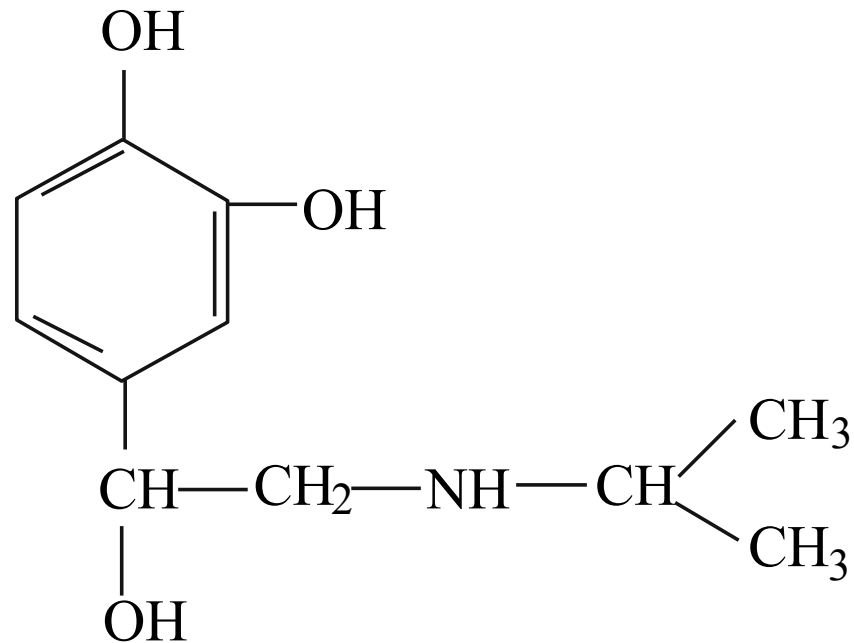
- Rozpustnost v tucích a ve vodě
- Velikost a tvar molekuly
- Chemická konfigurace

Vztah chemické struktury a charakteru účinku



noradrenalin

účinky převážně
 α mimetické



isopropylnoradrenalin

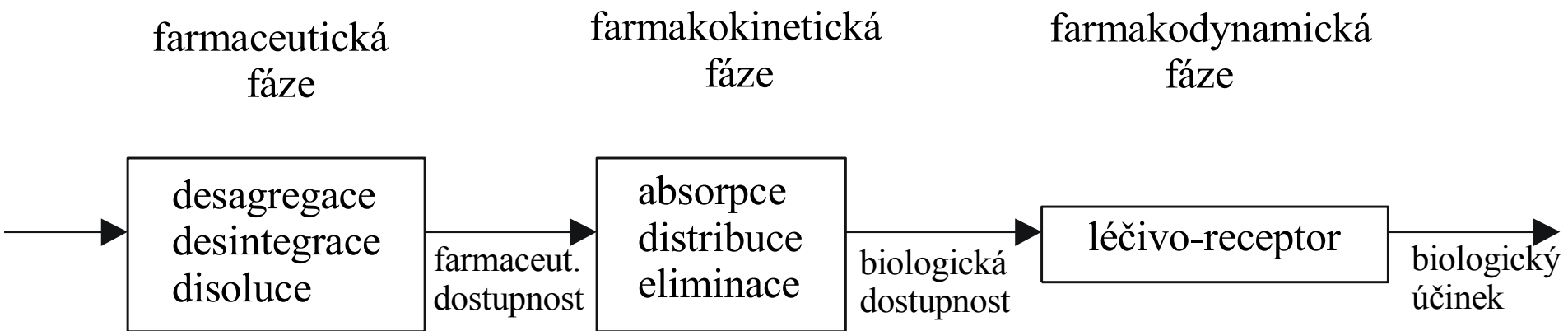
účinky převážně
 β_1 α β_2 mimetické

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**

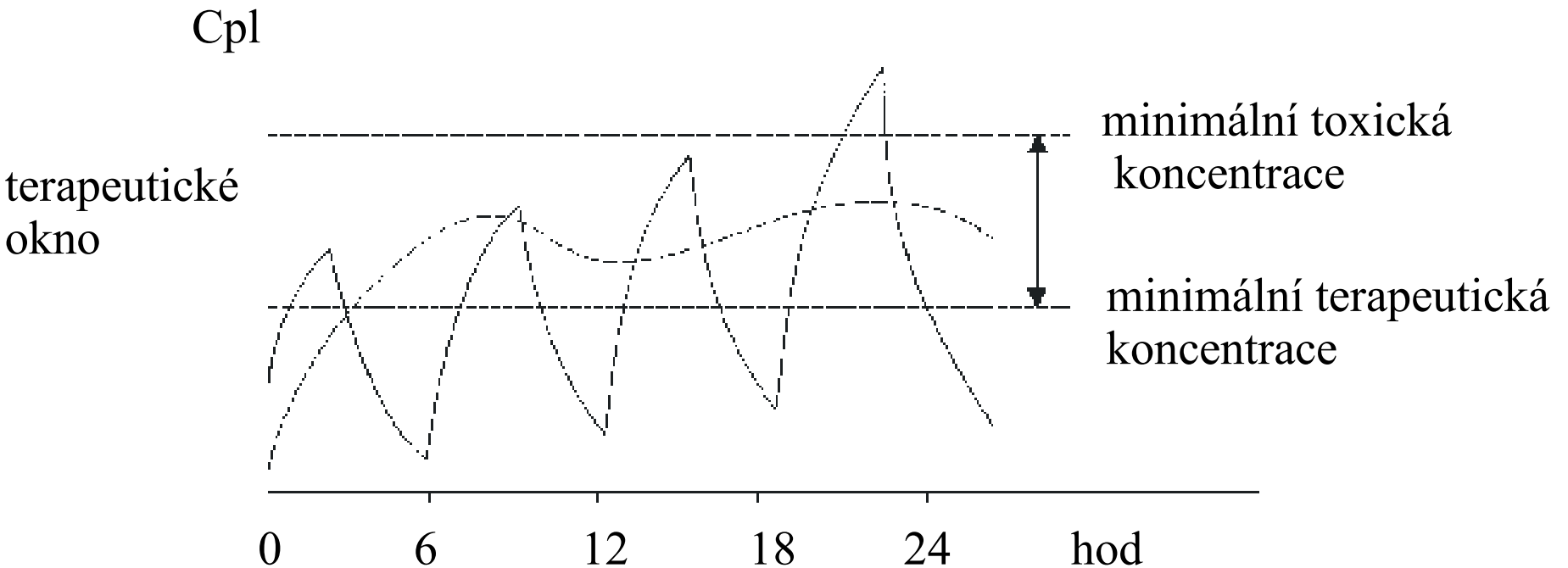


Generace lékových forem

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.

----- léková forma s prodlouženým uvolňováním
——— lékové forma první generace (konvenční)



C Současně podaná potrava

Z á s a d y:



Podávat LP během jídla (platí i pro 1/2 hod odstup)?

ANO, když se ↑ dostupnost některých bazických léčiv,

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

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

ANO, zabráníme-li

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

2 Faktory se vztahem k léčivu i k organizmu

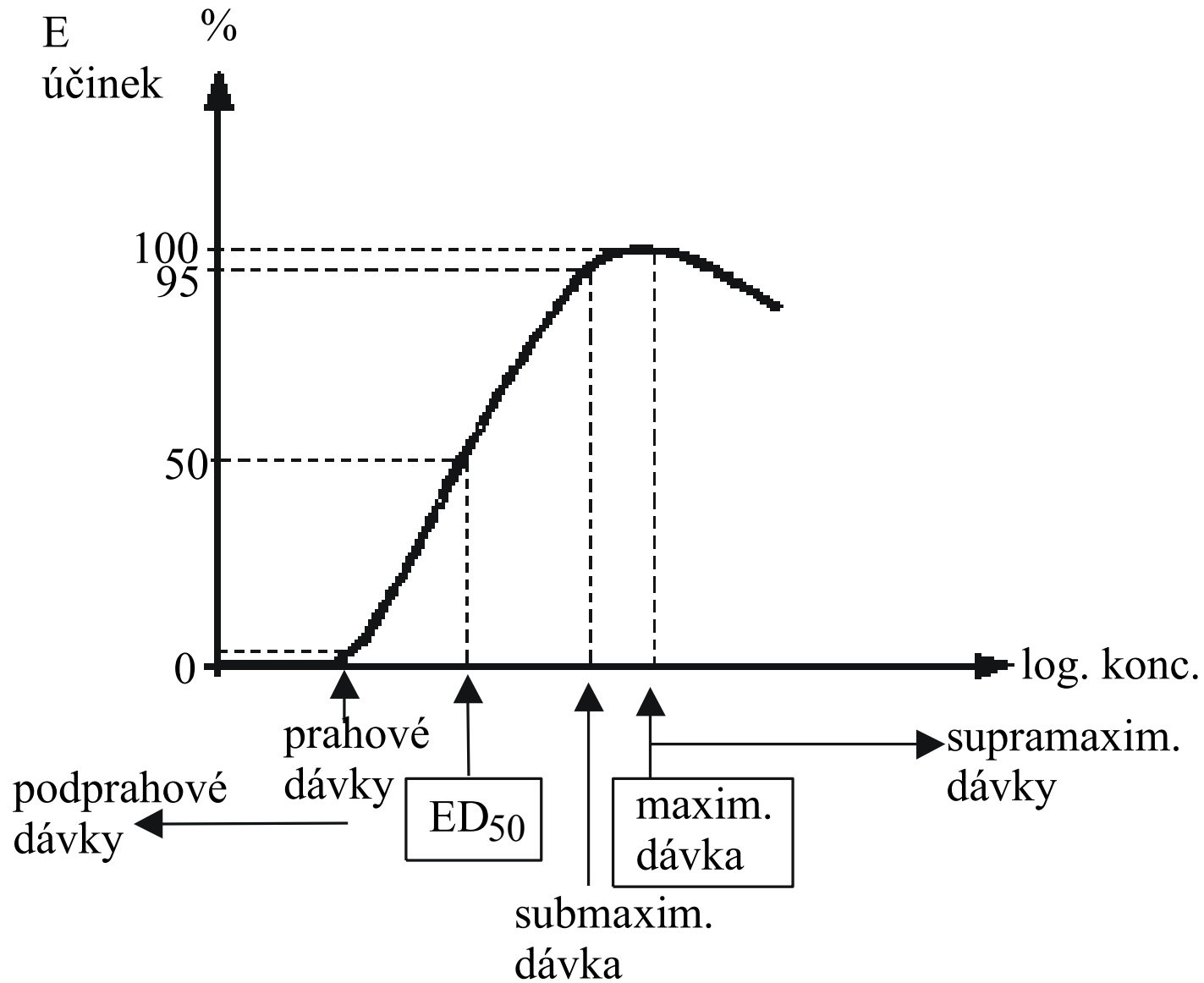
A Dávka

B Kombinace léčiv

C Opakované podávání

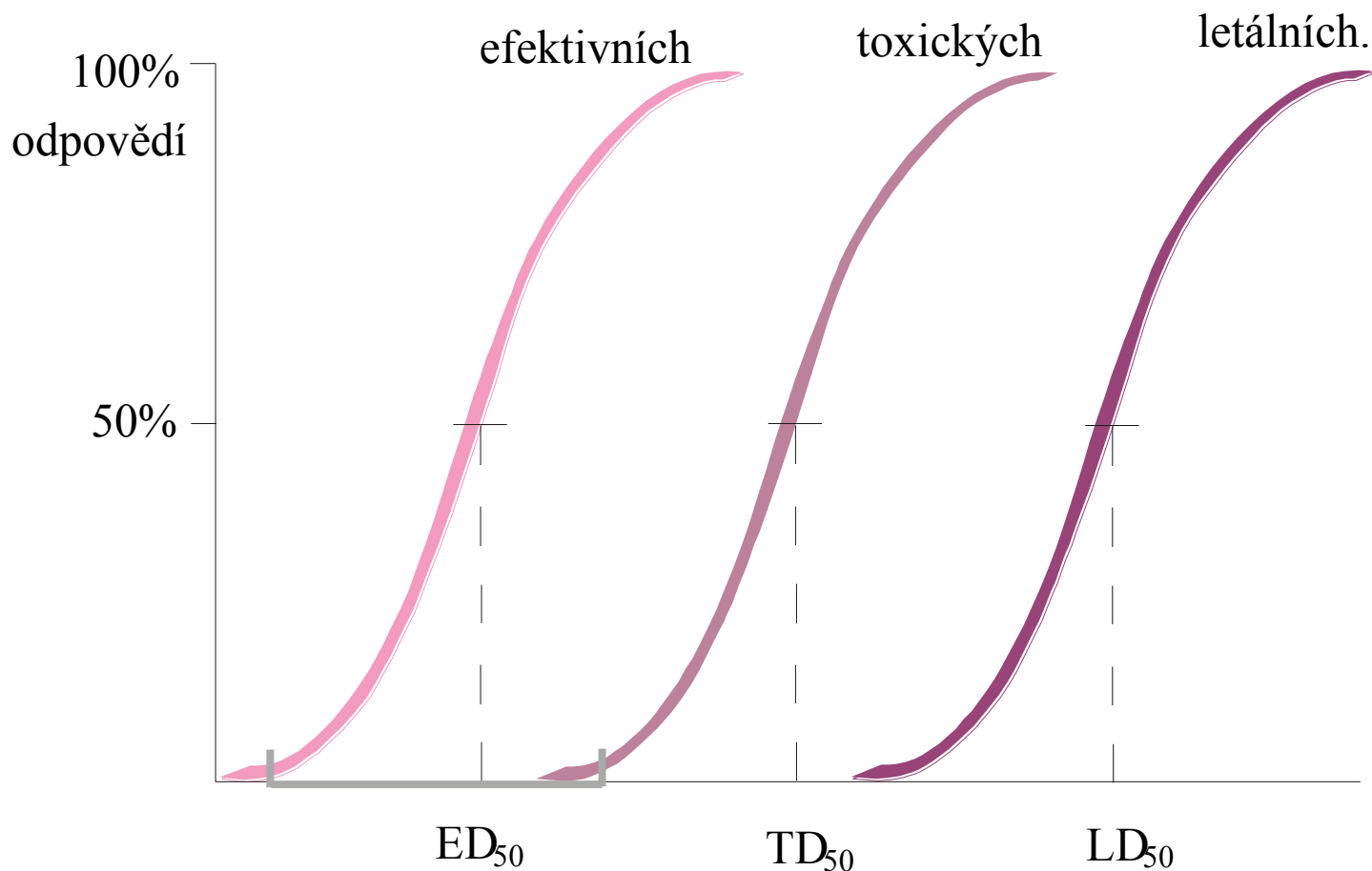
D Pozdní účinky

Analýza křivky dávka-účinek.



Kvantální křivky dávka - % odpovědí respondentů v daném souboru (100%)

křivky dávek



$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

$$\text{Terapeutická šíře} = TD_{50} - ED_{50}$$

Kombinace léčiv

účinek se 

synergismus

- sumace

jednostranná : analgetika anodyna + narkotika

oboustranná : kombinace cytostatik

- potenciace

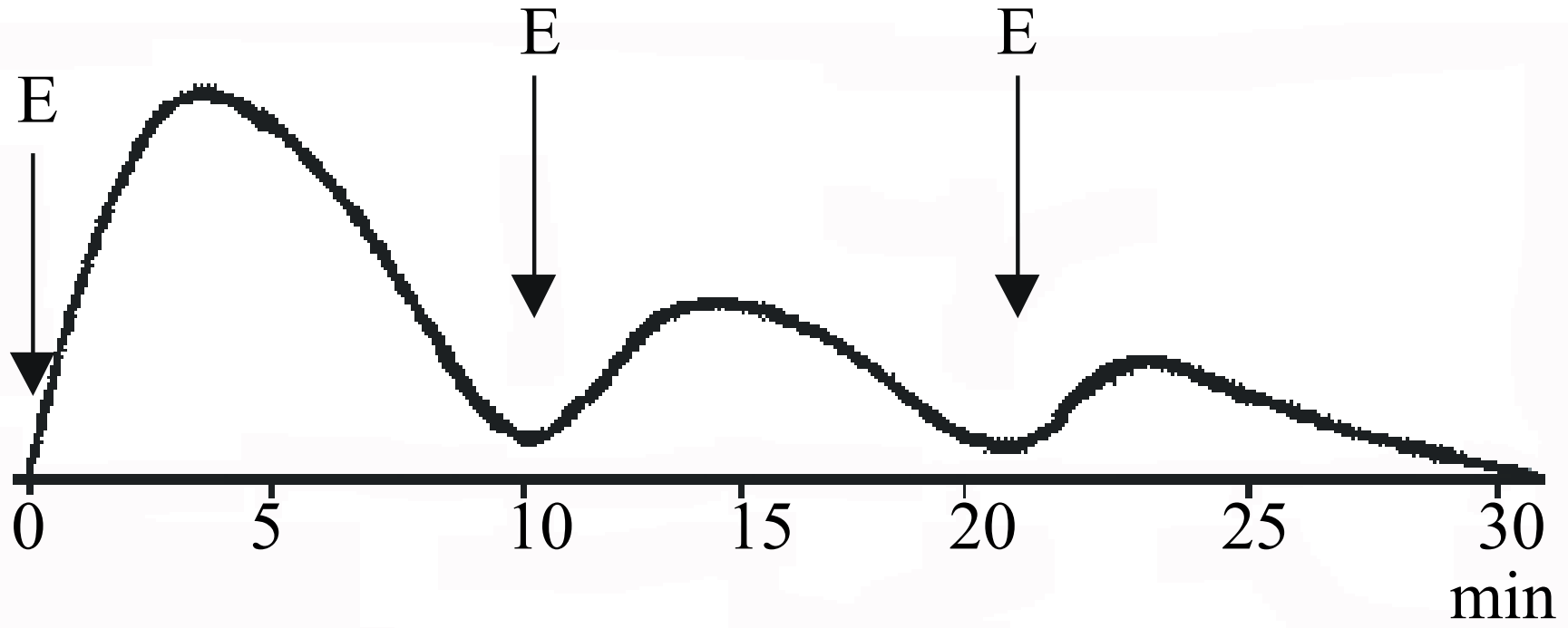
jednostranná : Ca^{++} + digoxin

oboustranná : digoxin + thiazidová diuretika

Opakované podávání

- zesílení účinku – kumulace – dávka nasycovací
senzitizace
- zeslabení účinku – tolerance, tachyfyaxe
- léková závislost

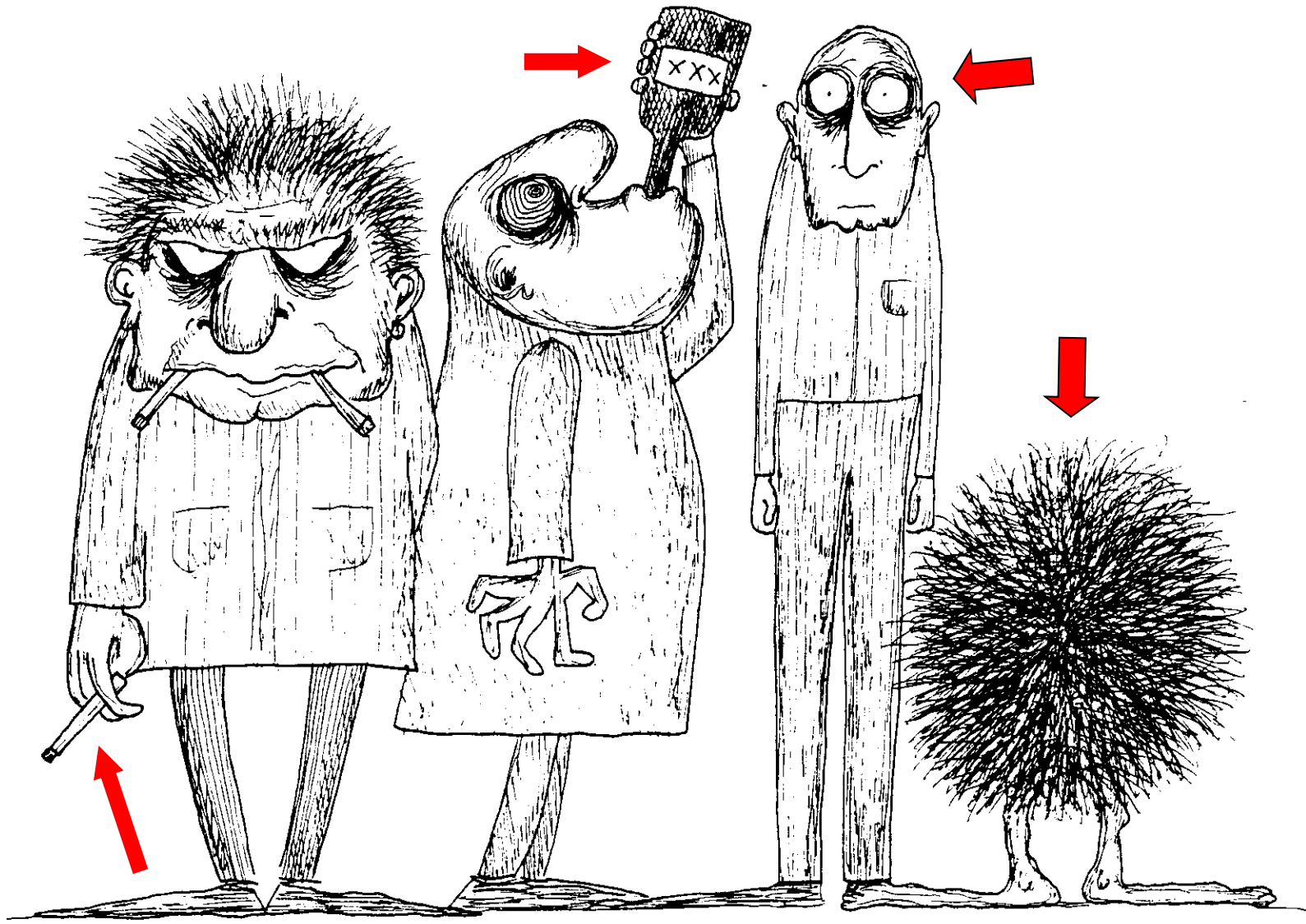
Tachyfylaxe po opakovaném podávání efedrinu (pokles vlivu na TK)



E = podání efedrinu

Faktory ve vztahem k organizmu

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

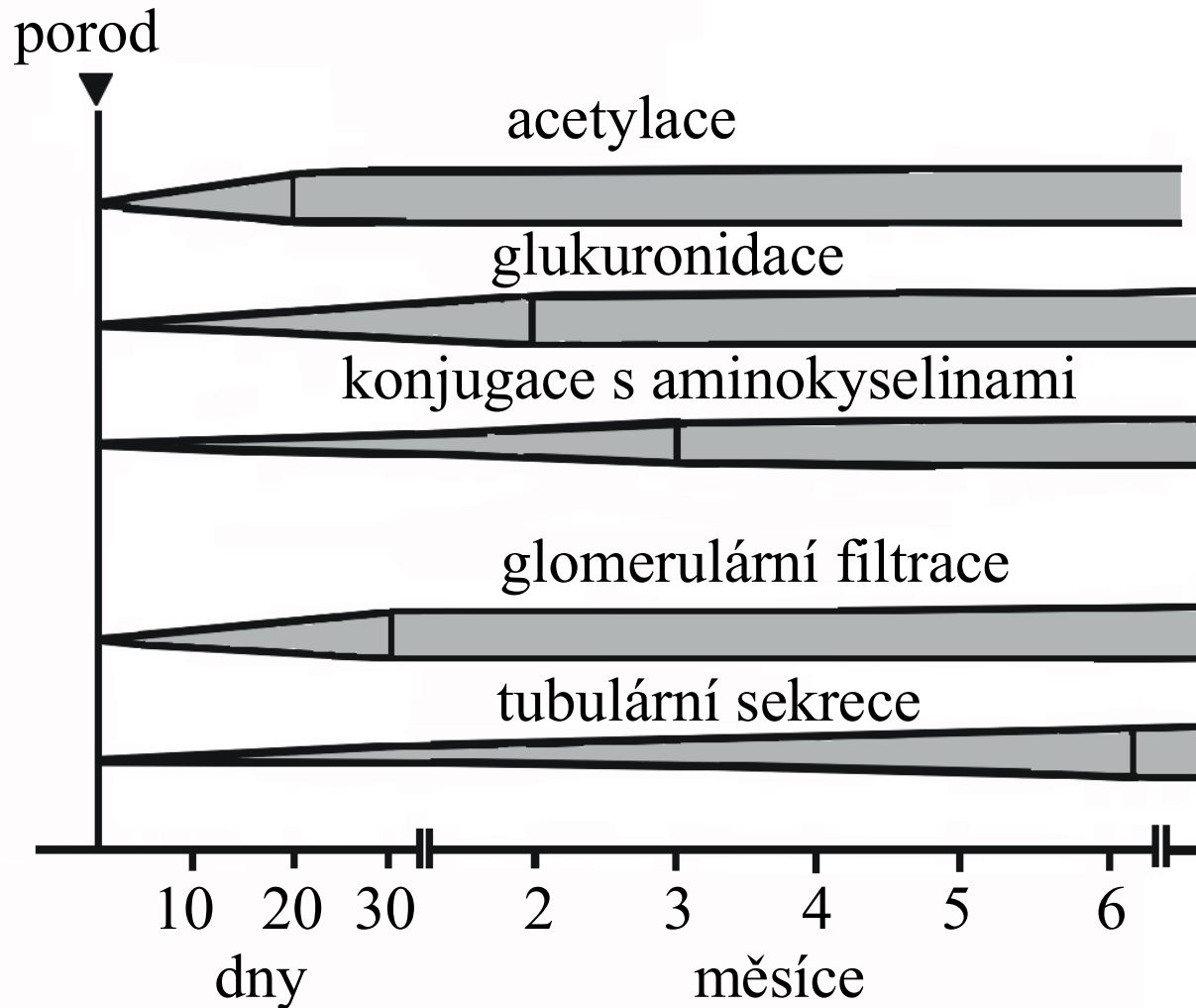


Podávání LP dětem

dítě není miniatura dospělého

- zvláštnosti farmakokinetiky
- zvláštnosti farmakodynamiky

Postnatální vývojové změny vybraných jaterních
a renálních funkcí.



- Cirkadiální rytmy

Biorytmy 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

- Patologický stav organismu

Vliv postižení ledvin, jater a štítné žlázy na farmakokinetiku

vliv patologického stavu na farmakodynamiku
léčiv

Genetické faktory

- **Genetický polymorfismus** = existence několika (přinejmenším 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)

Chromosome



Alleles



Genetic status

show hide



Extensive metabolism (EM)



Intermediate metabolism (IM)



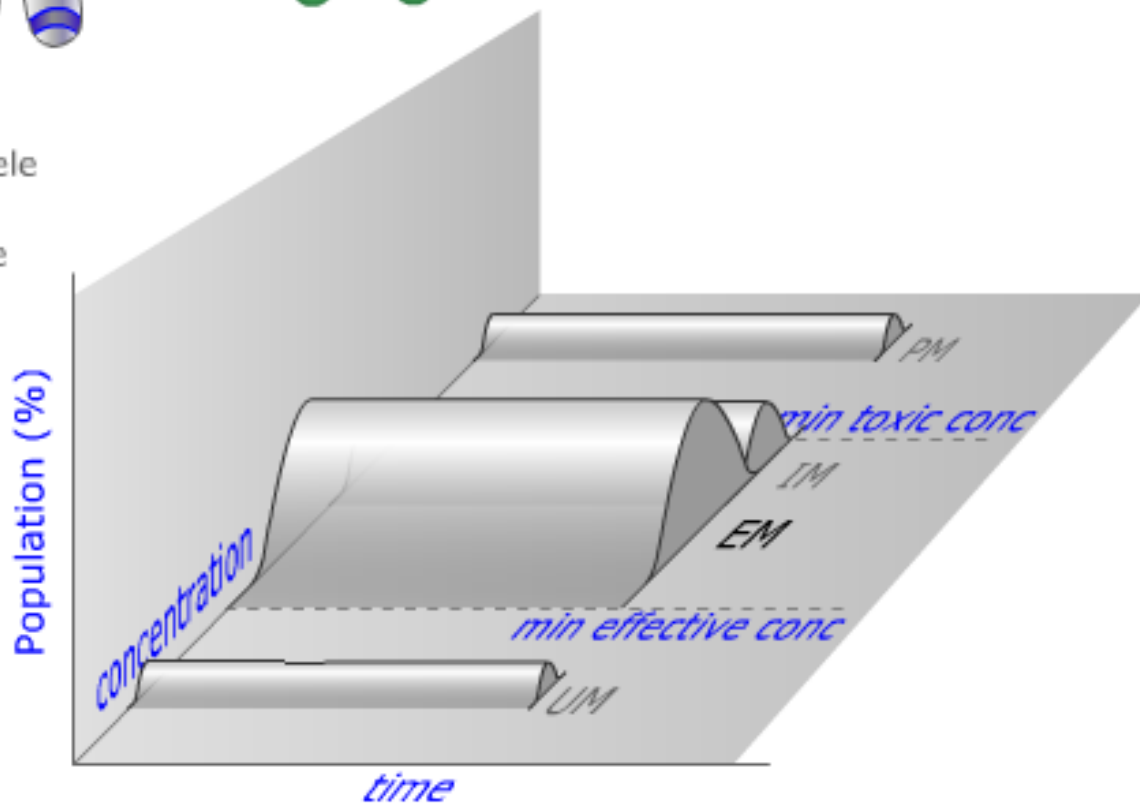
Poor metabolism (PM)



Ultrarapid metabolism (UM)

 — wild type allele

 — mutant allele



Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky léčiv

= nepříznivá nezamýšlená odpověď na podání jakékoliv dávky LP

- nadměrně silný hlavní účinek
- NÚ závislý na hlavním účinku

- incidence **1 – 30 %** léčených pacientů
 - 0,5 – 0,9% - letální NÚ

Intenzita NÚ

- mírné
 - nevyžadují přerušování terapie
- středně závažné
 - změna terapie nebo dávkování
- závažné
 - potenciální ohrožení pacienta
 - vysazení + léčba příznaků
- letální

Legislativní rozdělení NÚ -

Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

- **závažný**
 - SADR – serious adverse reaction
- **neočekávaný**
 - UADR – unexpected adverse drug reaction
- **závažný neočekávaný**
 - USAR – unexpected serious adverse reaction
- **podezření na závažný neočekávaný**
 - SUSAR - suspected unexpected serious adverse reaction
- **nežádoucí příhoda**

(4) Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se pro účely tohoto zákona rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě nebo jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky. Toto vymezení se nevztahuje na transfuzní přípravky. Nežádoucí účinky léčivých přípravků se rozlišují zejména na

- a) závažné nežádoucí účinky, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků,
- b) neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován,
- c) nežádoucí účinky, které se v souvislosti s použitím veterinárního léčivého přípravku vyskytly u člověka, jsou škodlivé a nezamýšlené, a které se projeví u člověka po jeho vystavení veterinárnímu léčivému přípravku.

(5) Nežádoucí příhodou se pro účely tohoto zákona rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, kromě transfuzního přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

(6) Závažnou nežádoucí příhodou se pro účely tohoto zákona rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na způsob dání léčivého přípravku.

Nežádoucí účinky

Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce
farmaceutické, farmakokinetické

Typ B (**B**izzare) – 5% - na dávce nezávislé

Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání

Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce

Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ A

- stejný mechanismus jako hlavní účinek –) **předvídatelný a závislý na dávce**
 - předávkování antidiabetiky → hypoglykémie
- **farmaceutická varianta**
 - nedostatečně čisté přípravky – příměsi pyrogenů, bakterií apod.
 - exspirované LP
- **farmakokinetická varianta**
 - choroby jater nebo ledvin
 - choroby srdeční (↓ prokrvení jater a ledvin, zhoršená absorpce z GIT pro ↓ prokrvení a edém střevní sliznice)
 - ↓ nebo ↑ mtb. při hypertyreóze nebo hypotyreóze
- **interakce léčiv**

Nežádoucí účinky

- Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (**B**izzare) – 5% - na dávce nezávislé
– idiosynkrazie, alergie, pyrogenní reakce
- Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání
- Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce
- Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ B

- genetické polymorfismy (idiosynkrazie) nebo alergie
- pyrogenní reakce
- pseudoalergické reakce
 - klinické projevy jako u hypersenzitivit, ale imunologicky nelze nic prokázat
 - při příští aplikaci se reakce na stejné léčivo nemusí opakovat

B - Alergické reakce

- nežádoucí reakce organismu na opakované podání léku - senzibilizace
 - předchozí expozice cca 7-14dnů
 - interakce antigen-protilátka
 - přítomnost protilátek v plazmě

Typy alergických reakcí

I. časná (anafylaktická) reakce

- IgE: rce antigen-protilátka

II. cytotoxický typ

- IgE a IgM – vyvolají lýzu bb (anémie, trombocytopenie, leukopenie)

III. podmíněná imunokomplexy

- rce antigen-protilátka a tvorba imunokomplexů (séroví nemoc, glomerulonefritida)

IV. reakce pozdní přecitlivělosti

- senzibilizované T-lymf, zánět → po opakovaném podání: kožní rash, kontaktní dermatitida

Nežádoucí účinky

- Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (**B**izzare) – 5% - na dávce nezávislé
- Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání
- Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce
- Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ C

- tolerance
 - závislost
- specifické pro různé látky
- *kortikosteroidy* – atrofie kůry nadledvin
 - *fenacetin* – zánět ledvin

Nežádoucí účinky

- Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (**B**izzare) – 5% - na dávce nezávislé
- Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání
- Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce
- Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ D

- teratogeneze, mutageneze, kancerogenita
 - hormonální zásahy v graviditě
 - snížení fertility
 - výjovová toxicita = teratogenní účinky
 - kumulace léčiv v mléce kojící matky
- imunosuprese
 - *imunosupresiva* → ca jater, žlučových cest
- genová toxicita (vazba na DNA)

Nežádoucí účinky

- Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce
- Typ B (**B**izzare) – 5% - na dávce nezávislé
- Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání
- Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce
- Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ E

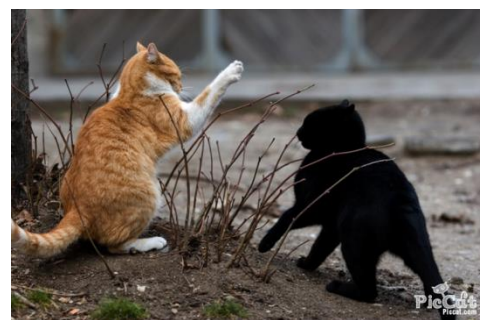
- „rebound“ fenomén
 - po ukončení aplikace dojde k zhoršení původních obtíží
 - *anxiolytika* → úzkost
 - *antihypertenziva* → hypertenze
- abstinenční syndrom u látek vyvolávajících závislost

Nežádoucí účinky - dle frekvence

- velmi časté ≥ 10)
- časté $1/100$ až $<1/10$
- méně časté $1/1000$ až $<1/100$
- vzácné $1/10000$ až $<1/1000$
- velmi vzácné $<1/10000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Interakce léčiv

Interakce léčiv



Žádoucí - např. znamenají zesílení účinku léčiva (viz kombinovaná léčba u cytostatik), nebo potlačují účinky léčiva, který způsobil intoxikaci (detoxifikace, antidota).

Nežádoucí - nežádoucí odpověď nemocného od banální příhody až po život ohrožující komplikace (warfarin).

Interakce léčiv

podáním dvou léčiv se ovlivní účinek jednoho nebo obou léčiv

↑ pravděpodobnost interakcí:

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

Interakce léčiv

- farmaceutické – technologické - fyzikálně chemické a chemické interakce jednotlivých složek
- farmakokinetické
biotransformace, distribuce, absorpce, exkrece
- farmakodynamické
ovlivněn účinek látky
- synergické
- antagonistické



Farmaceutické interakce

Tvorba sraženin při reakci mezi jodidy a bromidy,

Salicylát + Zn^{2+} ionty

Při uvolňování účinné látky z lékové formy v GIT za přítomnosti dalších látek v daném vnitřním prostředí (nevstřebatelné komplexy tetracyklinů s bi- či trivalentními ionty - Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} - obsažených v antacidních směsích).

Interakce Farmakokinetické

- snížení resorpce
tetracyklin + Ca^{2+}
antacida s hořčíkem a hliníkem + tetracyklin, Fe
Fe + třísloviny
- ovlivnění motility GIT (laxativa, anticholinergika)
- kompetice o vazebná/transportní místa
- urychlení enzymové metabolizace
rifampicin, barbituráty
- zpomalení enzymové metabolizace
cimetidin, alopurinol, ciprofloxacin

Interakce Farmakokinetické 2

- exkrece

pomocí změny pH moče (barbituráty + alkalizace)

zvýšení reaktivity nebo citlivosti orgánů

halotan + adrenalin

Farmakodynamické interakce

- **amoxicilin + kys. klavulanová**
ATB + inhibitor penicilinázy
- **estrogen + progesteron**
- **morfin + naloxon**
antagonista
- **rifampicin + isoniazid** (synergismus)
- **Histamin + adrenalin** (antagonismus)
- **Metotrexat + kyselina listová**

Interakce výživa x léčiva



X



Ovlivnění účinnosti léčiv výživou

- a) Nápoje
- b) Potrava
- c) Potravinové doplňky-fytofarmaka

Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

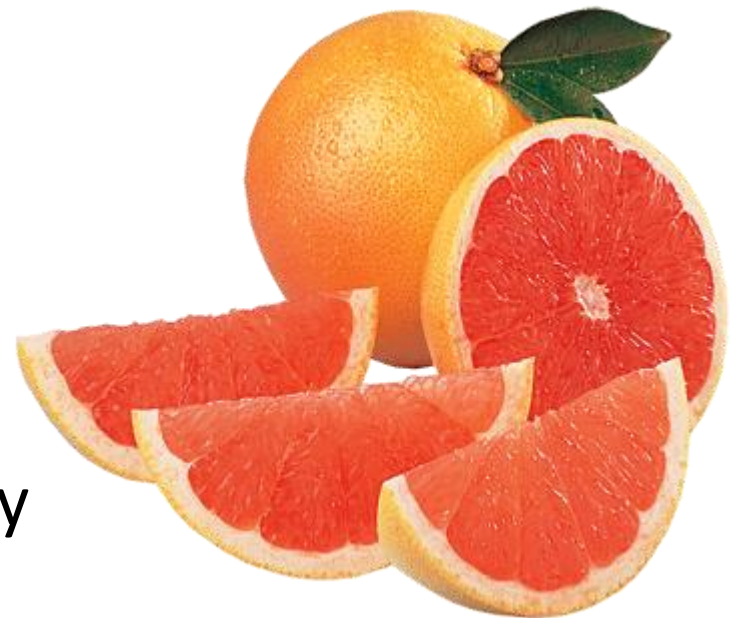
Nápoje

- **Grapefruitová šťáva**

inhibuje střevní cytochrom
CYP3A4 a P-glykoprotein
(transmembránový přenašeč)

ovlivnění vstřebávání a
metabolizace léčiv

zpracovávaných těmito systémy



Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Nápoje

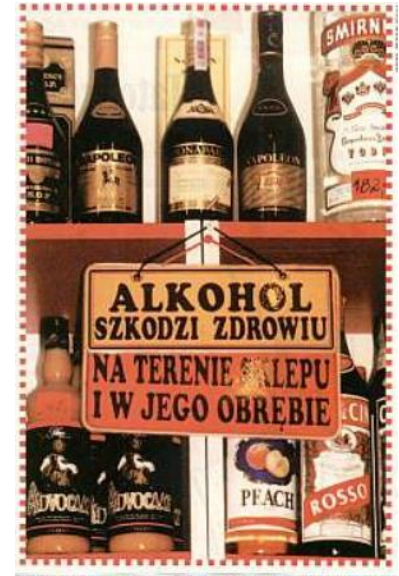
- **Alkohol**

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

spouštěči reakce: alkohol + *disulfiram*, *metronidazol*



Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Nápoje

- **Mléko**

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



Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Potrava

Žádná potrava

některá léčiva přijatá na lačno mohou vyvolat dráždění stěn GIT

např. Zn, vit. C, kys. acetylsalicylová, Fe, ibuprofen

Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Potrava

- **Obvyklá potrava**

u řady léčiv se snižuje absorpce při podání s potravou

např. tetracyklinová antibiotika,
furosemid, ibuprofen, kys.

alendronová, hormony štítné žlázy



Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

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

1. Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Potrava

- **Vláknina**

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



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

Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Potravinové doplňky-fytofarmaka

- **Třezalka tečkovaná** (obsahové látky **hypericin, hyperforin** aj.)
induktor cytochromu P3A4
dochází k urychlení biotransformace
př. interakcí s třezalkou:
perorální antikoncepce,
digoxin, cyklosporin,
paroxetin



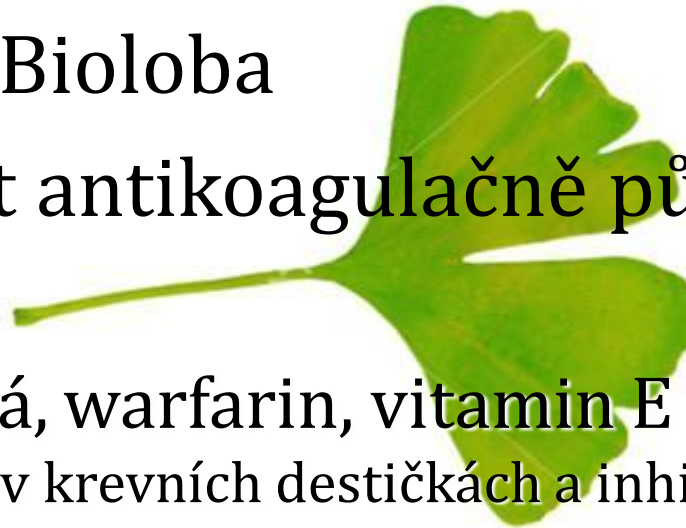
Přípravky obsahující třezalku tečkovanou

- **Alvisan Neo, Čajová směs při redukční dietě,**
- **Esbericum kapseln, Eugastrin, Fytokliman planta,**
- **Species nervinae planta, Stomaran, Třezalková nať,**
- **Třezalkový čaj, Žaludeční čajová směs,**
- **Doppelherz energie-tonikum, Cesradyston 200 cps.,**
- **Deprim tbl., Kira drg., Psychotonin forte cps.,**
- **Turineurin cps., Klosterfrau aktiv kapseln, Novo-Passit sol.**
- **Jarsin**

Ovlivnění účinnosti léčiv dietou

Potravinové doplňky-fytofarmaka

- Extrakty Ginkgo Bioloba
- zvyšuje účinnost antikoagulačně působících látek
- kys. acetylsalicylová, warfarin, vitamin E (snížení aktivity cyclooxygenázy v krevních destičkách a inhibice lipidové peroxidace), česnek (narušuje syntézu tromboxanu a tím funkci trombocytů)



Informace o léčivech.

Český lékopis, AISLP, SÚKL, EMA

Databáze léků
Databáze lékáren
Databáze klinik, hodnocení
Důležitá upozornění
Hlášení pro SÚKL
Spotřeby a jiná hodnocení
Přehledy a seznamy

Elektronické publikace

[Farmakoterapeutické informace](#)
určeny především lékařům a
lékárníkům

[Informační zpravodaj -
nežádoucí účinky léčiv](#)

Kde nás najdete?



Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10
tel.: +420 272 185 111
fax: + 420 271 732 377
e-mail: posta@sukl.cz

[další kontakty](#)

Informace SÚKL pro distributory

Upřesňující informace ke sběru hlášení dodávek distribuovaných léčivých přípravků dle pokynu DIS-13 verze 4 za 1. čtvrtletí 2011.

1 2 3 4 5

SÚKL informuje

Důležité informace

[Sdělení SÚKL za dne 24.02.2011](#)

SÚKL informuje o závadě v jakosti u léčivého přípravku Apo-Enalapril 10 mg, por.tbl.nob. Léčivý přípravek se nestahuje.

[Informace SÚKL pro pacienty a zdravotnické pracovníky](#)

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje o povolení uvedení léčivého přípravku EXTRANEAL v tureckém obalu.

[Informace SÚKL pro pacienty a zdravotnické pracovníky](#)

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje o povolení uvedení léčivých přípravků DIANEAL PD1 a DIANEAL PD4 v tureckém obalu.

[Informace SÚKL pro pacienty a zdravotnické pracovníky](#)

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje o povolení uvedení léčivých přípravků DIANEAL PD1, DIANEAL PD4, EXTRANEAL a NUTRINEAL PD4 v anglicko-francouzském...

[Přehodnocení přínosů a rizik léčivého přípravku Tygacil \(tigecykline\)](#)

Evropská léková agentura (EMA) ukončila přehodnocení přínosů a rizik spojených s podáváním léčivého přípravku Tygacil v rámci prodloužení jeho registrace po pěti...

[Pandemrix – možné riziko narkolepsie](#)

Aktualizace informací z 24.9.2010 - příčinný vztah nebyl prokázán, očekávají se výsledky další studie

[Sdělení SÚKL za dne 18.02.2010](#)

Stažení léčivých přípravků Giovax 50 mg, por.tbl.fim. z úrovně zdravotnických zařízení.

[Informace o výskytu nelegálního léčivého přípravku](#)

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje o výskytu nelegálního léčivého přípravku X3 PRO CLINIC, šampón proti vším

Nejnovější články

24. 02. 2011

[Avízo SÚKL ze dne 24. 2. 2011](#)

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) vykonává pravidelný dozor v oblasti přípravy, výdeje, prodeje a distribuce léčiv a dále v oblasti zacházení a zkoušení...

23. 02. 2011

[EUDRACT, verze 8.0](#)

Spuštění nové verze evropské databáze klinických hodnocení EudraCT - aktualizace textu.

23. 02. 2011

[Jednání CHMP 14. - 17. února 2011](#)

Hlavní body projednávány na setkání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) 14. - 17. února 2011

22. 02. 2011

[Informace SÚKL pro distributory](#)

Upřesňující informace ke sběru hlášení dodávek distribuovaných léčivých přípravků dle pokynu DIS-13 verze 4 za 1. čtvrtletí 2011.

21. 02. 2011

[Důležité upozornění provozovatelům lékáren](#)

Státní ústav pro kontrolu léčiv opakovaně upozorňuje provozovatele lékáren na povinnost poskytovat Ústavu údaje o vydaných léčivých přípravcích.

21. 02. 2011

[Přehodnocení přínosů a rizik léčivého přípravku Tygacil \(tigecykline\)](#)

Evropská léková agentura (EMA) ukončila přehodnocení přínosů a rizik spojených s podáváním léčivého přípravku Tygacil v rámci prodloužení jeho registrace po pěti...

21. 02. 2011

[Pandemrix – možné riziko narkolepsie](#)

Aktualizace informací z 24.9.2010 - příčinný vztah nebyl prokázán, očekávají se výsledky další studie

16. 02. 2011

[Avízo SÚKL ze dne 16. 2. 2011](#)

SÚKL informuje o novinkách v oblasti boje proti padělkům léčiv. Evropský parlament dnes přijal nová pravidla pro lepší ochranu pacientů.

EMA

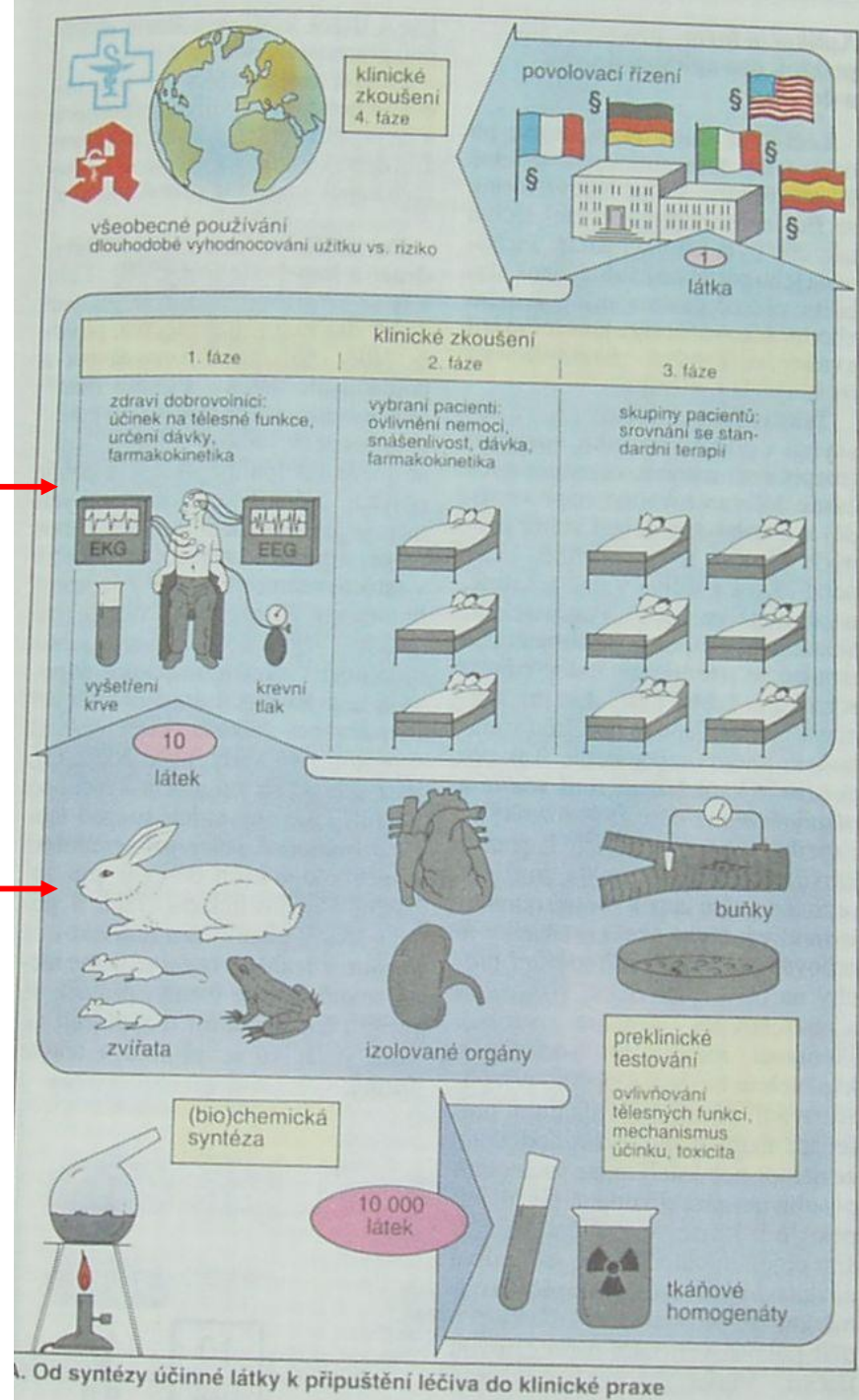
<http://www.ema.europa.eu/ema/>

VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

3. KLINICKÉ ZKOUŠENÍ

2. PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

1. SYNTÉZA



VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

1. syntéza

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



VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

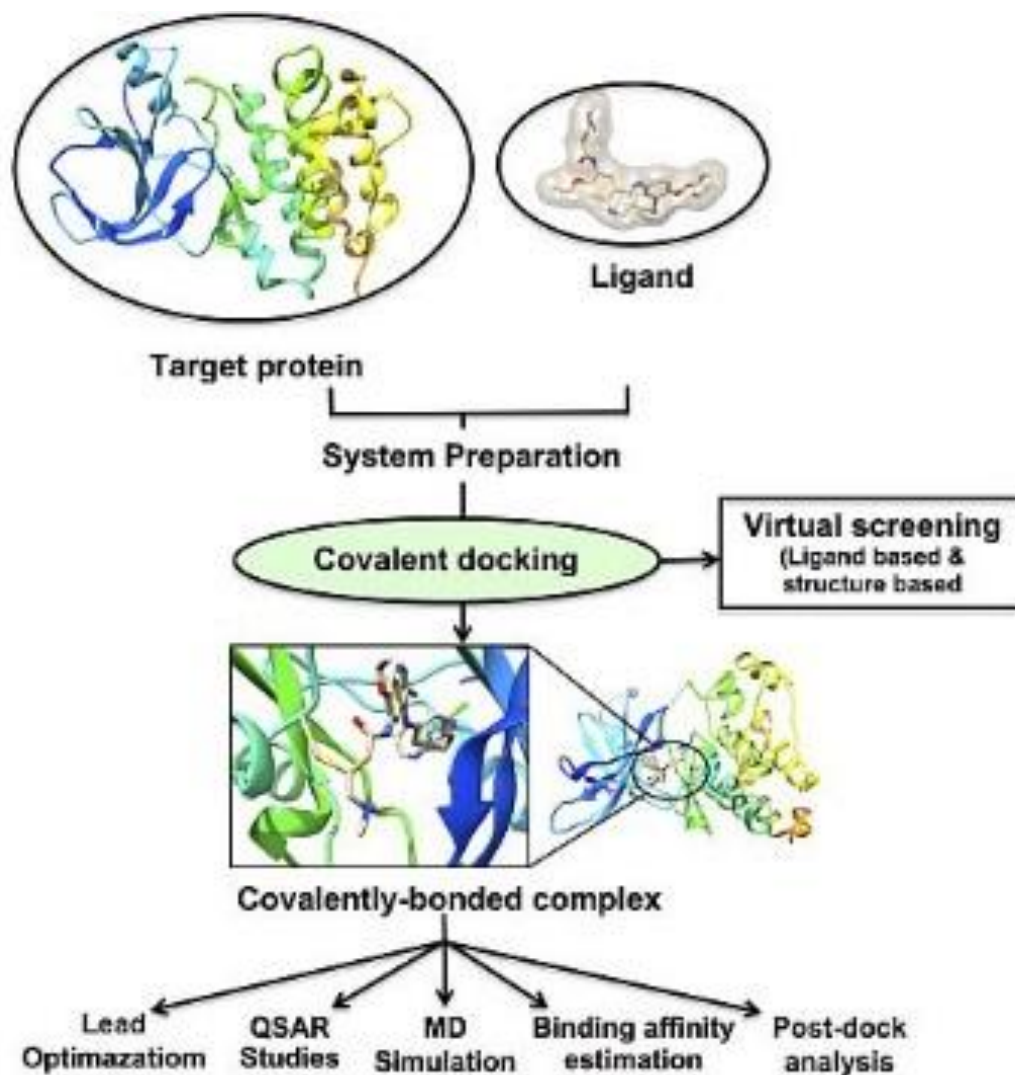
- Modifikace chemické struktury už známého léčiva
- Vyhledávání přírodních látek
- Prověřování už známých chemických sloučenin
- Cílená syntéza látek se strukturou navrženou počítačovým modelováním

1. syntéza

Lékový design pomocí počítačového programů:

Vzájemné vztahy mezi strukturou a aktivitou
látky

- modely, dokování

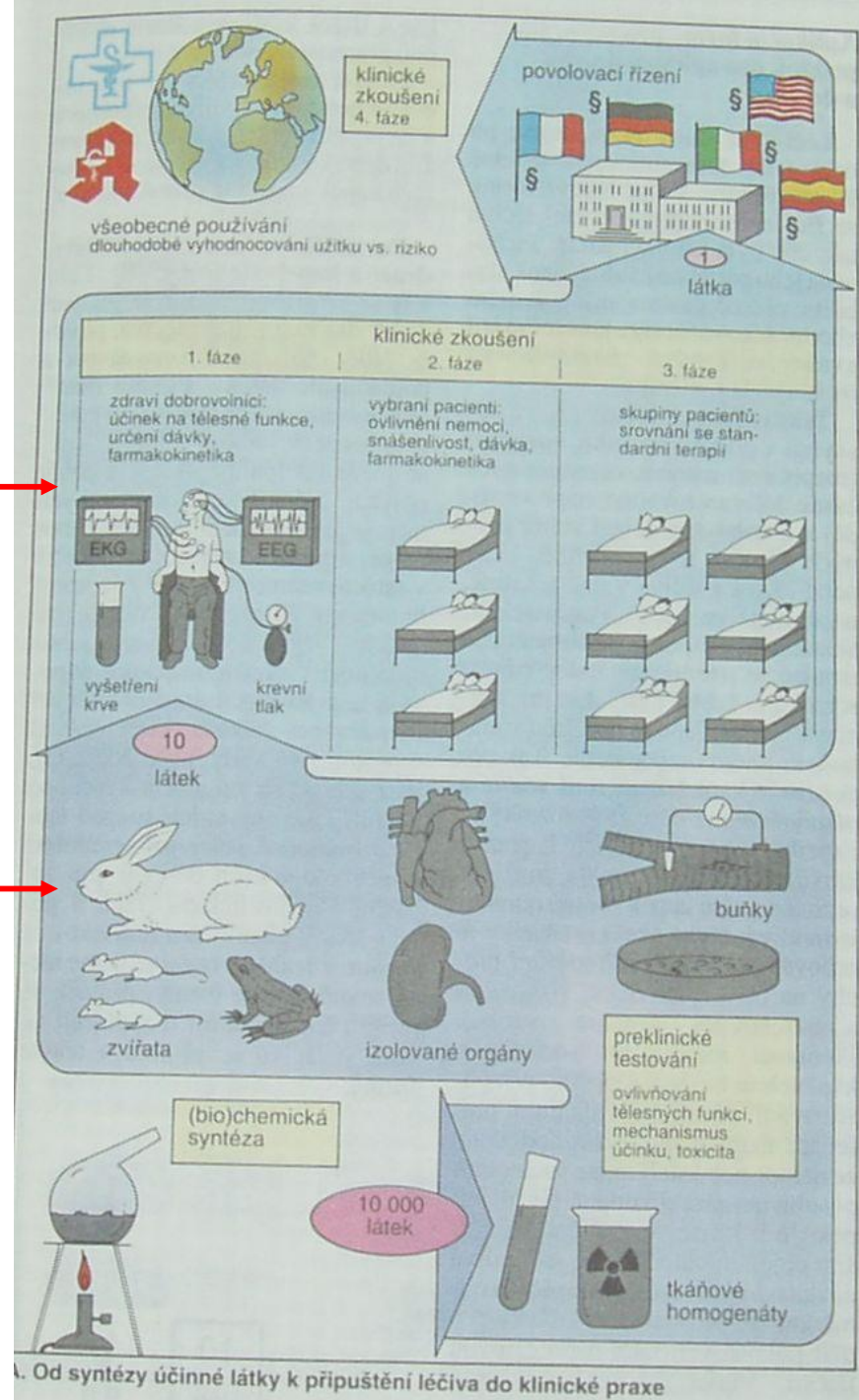


VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

3. KLINICKÉ ZKOUŠENÍ

2. PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

1. SYNTÉZA



2. předklinické zkoušení

Informace o účincích nové látky

- **Biochemicko-farmakologické testy**

Pokusy na buněčných kulturách

Pokusy na izolovaných orgánech

Pokusy na zvířatech

2. předklinické zkoušení

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



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)

2. předklinické zkoušení

Studie na zvířecích patologických modelech:

- Antihypertenziva, antiobezika
- Analgetika
- Antiflogistika



2. předklinické zkoušení

Studie na zvířecích patologických modelech:

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

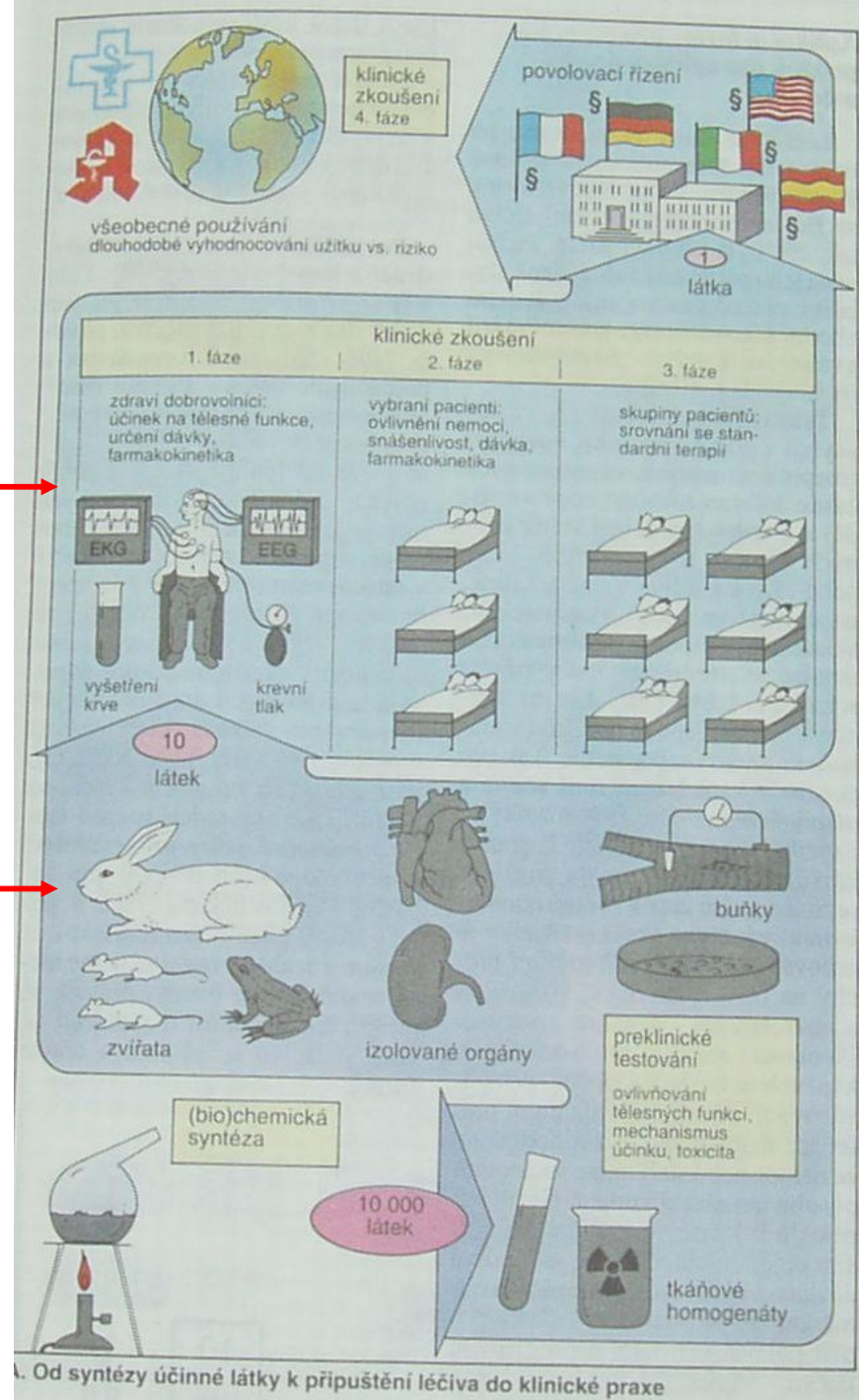


VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

3. KLINICKÉ ZKOUŠENÍ

2. PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

1. SYNTÉZA



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

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

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

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