

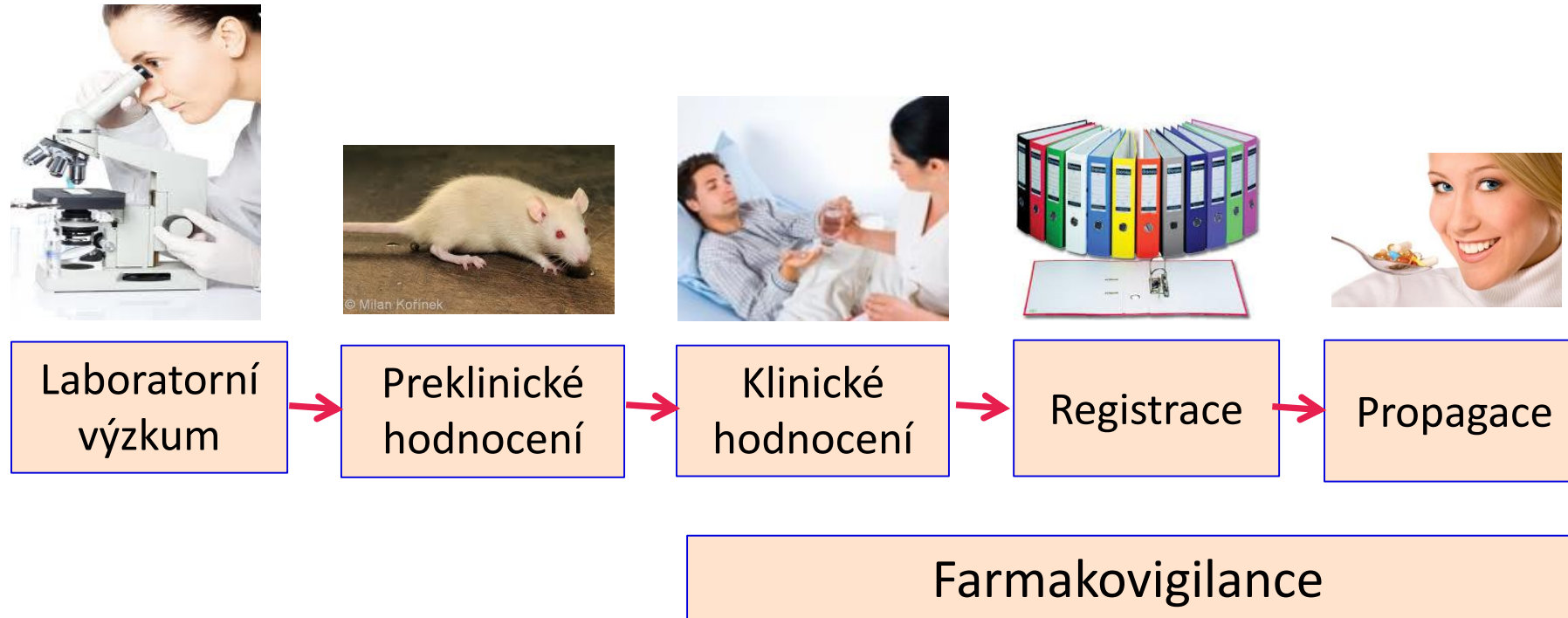
# **Základy farmakologie – 2. přednáška**

# Obsah přednášky

- Výzkum a vývoj nových léčiv
- Faktory ovlivňující účinek léčiv
- Nežádoucí účinky léčiv
- Lékové interakce

# **Výzkum a vývoj nových léčiv**

# Životní cyklus léčivého přípravku



# 1. Laboratorní výzkum a vývoj léčiv



## 1. výběr vhodné nové látky (= potencionálního léčiva):

- syntézou analogů přirozeně se vyskytujících látek (např. hormonů)
- modifikací struktury známých léčiv
- náhodným testováním přirozených látek většinou živočišného nebo rostlinného původu
- vyhledáváním nových účinků u již používaných léčiv

## 2. příprava vhodné lékové formy

→ klíčové je odhadnout účinky dané látky a její případnou toxicitu

## 2. Preklinické hodnocení

- = testování léčiv **in vitro** a na **zvířatech** (**in vivo**)
- nezbytné provést, než je léčivo poprvé podáno člověku
- **cíl:** předpovědět terapeutický účinek a toxicitu látky pro použití u člověka

### In vitro testy

- např. na buněčných a tkáňových kulturách
- nahrazují některé testy na zvířatech

### In vivo testy na zvířatech

- musí se dodržovat Správná laboratorní praxe (GLP)



# 3. Klinické hodnocení léčiv



- testování 1 nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem **ověřit bezpečnost nebo účinnost** léčivého přípravku (Zákon o léčivech 378/2008)
- je prováděno na **subjektech hodnocení** za účelem:
  1. zjistit nebo ověřit klinické či farmakologické **účinky**
  2. stanovit **nežádoucí účinky**
  3. studovat farmakokinetiku léčiva (**absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování**)

# Fáze klinického hodnocení - I. fáze:

- První podání člověku
- Hodnotí se bezpečnost, toxicita, farmakokinetika a mechanismus účinku
- Zdraví dobrovolníci, případně pacienti (tam kde jsou léčiva poměrně toxická) – jednotky až desítky pacientů
- Navrhuje se dávka a dávkovací schéma pro 2. fázi



# Fáze klinického hodnocení - II. fáze:

- Zjišťuje se **optimální dávkování**
- Ověřuje se **účinnost** na dané onemocnění
- Sledují se **nežádoucí účinky** (sledují se ale i v ostatních fázích)
- Pacienti – desítky
- Často více ramen a randomizace

# Fáze klinického hodnocení - III. fáze:

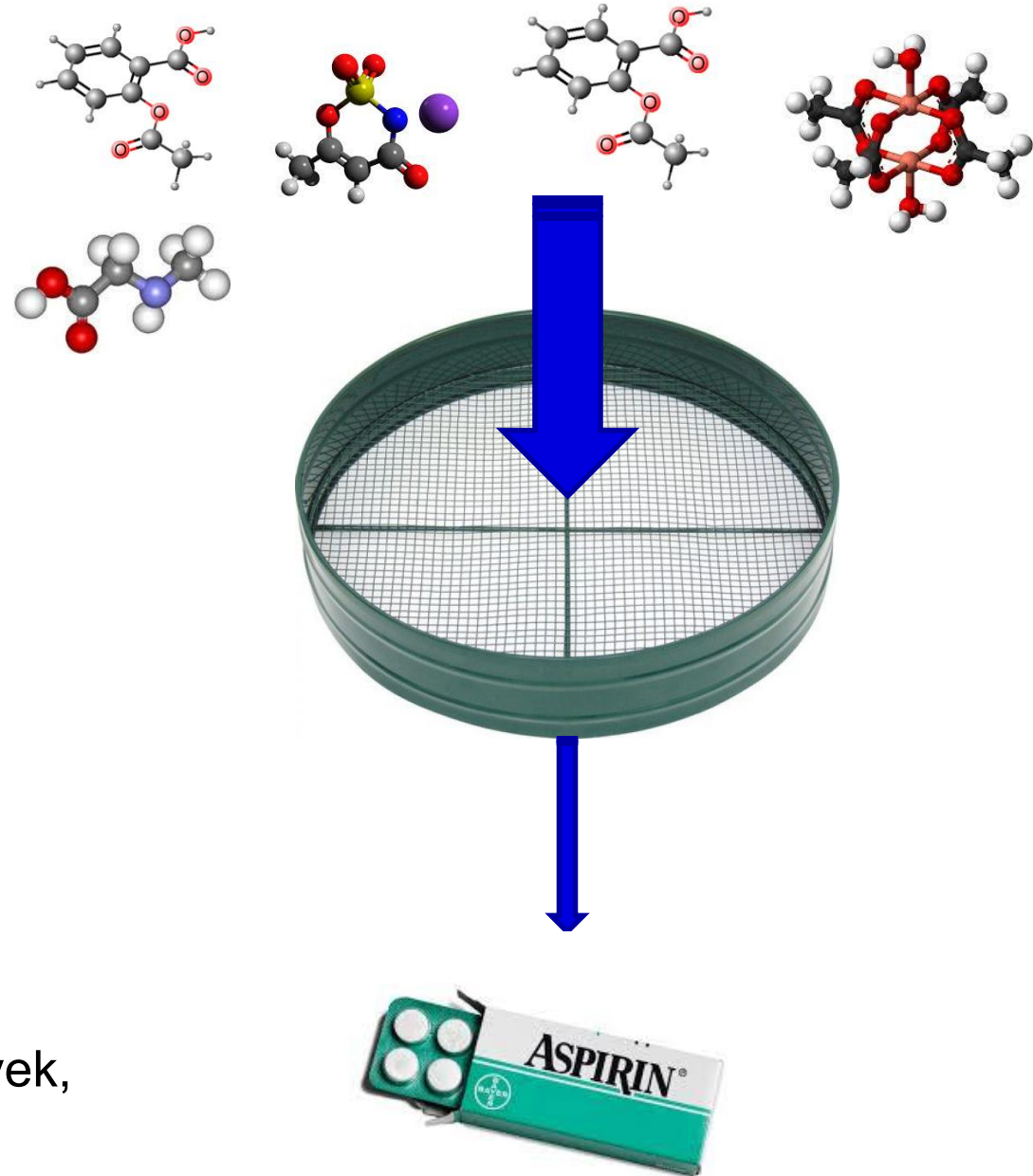
- Srovnává se účinnost a bezpečnost hodnoceného přípravku se **standardem** (nebo placebem)
- Pacienti – stovky až tisíce
- Často více ramen, randomizace, multicentrické hodnocení

# Fáze klinického hodnocení - IV. fáze:

- Jako jediná z fází probíhá až po registraci přípravku = **postregistrační studie**
- Ověřují se účinky a bezpečnost přípravku v „reálném“ použití na **velkých a různorodých skupinách lidí**
- Do hry vstupují vlivy jako interakce, specifické populace, chyby v užívání, projevení vzácných nežádoucích účinků...
- Nejsou povinné. Může je nařídit SÚKL nebo jiná regulační autorita nebo se firma může rozhodnout, že je provede sama.

# Vývoj léku

- 50 000 – nové látky
- 5 000 – testy in vitro
- 500 – testy in vivo
- 5 – klinické hodnocení
- 1 – použití v klinické praxi
- Náklady na vývoj: cca 800 mil USD
- Doba vývoje: 10 – 15 let nový přípravek,
- Úspěšnost: 0,005 - 0,001 %



# 4. Registrace

= udělení povolení k uvedení léčiva na trh



- Na jedné straně je **SÚKL** – Státní úřad pro kontrolu léčiv = **schvalovatel**
- Na druhé straně je **budoucí držitel rozhodnutí o registraci** (většinou výrobce) = **žadatel**

# Farmakovigilance

- Farmakon (řeck.) = léčivý přípravek
- Vigilare (lat.) = bdít
- Dohled nad léčivými přípravky směřující k **zajištění bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru rizika a prospěšnosti** léčivého přípravku



"So I guess this probably counts as an adverse event."

# **Faktory ovlivňující účinek léčiv**

# 1) Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva

- Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva
- Léková forma
- Interakce s potravou

# 2) Faktory se vztahem k vlastnostem organismu

- Věk, pohlaví
- Tělesná hmotnost a konstituce
- Cirkadiánní rytmy
- Patologický stav
- Genetické faktory

# 3) Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva i organismu

- Dávka
- Opakované podávání léčiva
- Kombinace a interakce léčiva
- Pozdní účinky léčiv

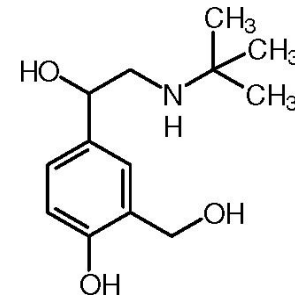


# Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

- Ovlivňují farmakokinetiku i farmakodynamiku

## Změny chemické struktury

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

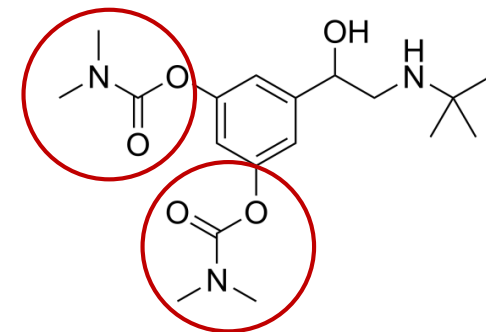


## Lipofilita a hydrofilita

- Lipofilní látky dobře prostupují přes membrány
- Hydrofilní látky se dobře distribuují do tělních tekutin

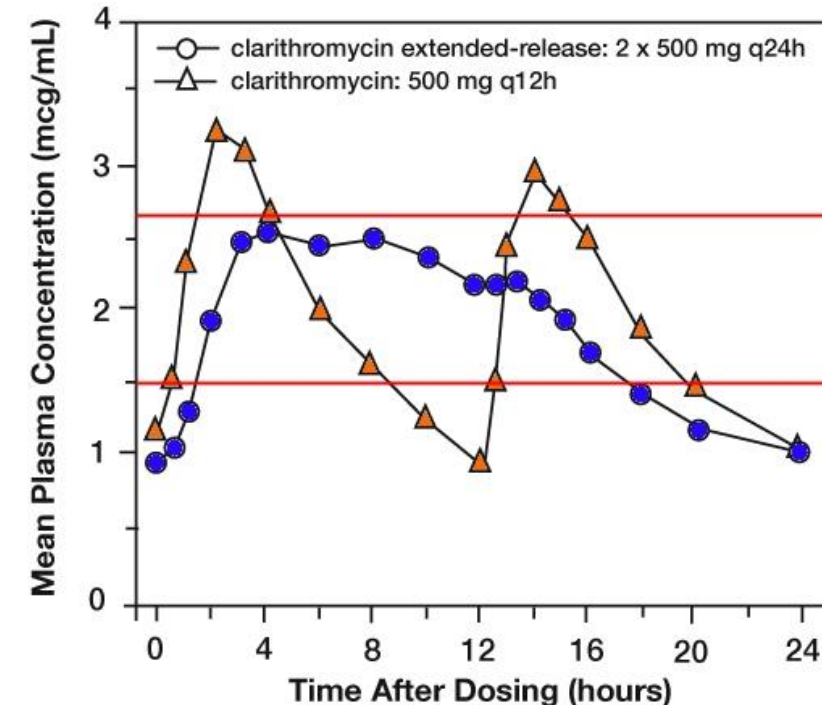
## Optická izomerie molekul

- S- a R- stereoizomerie
- Odlišná afinita i vnitřní aktivita



# Léková forma

- **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
  - Hodnoty  $C_{\max}$  a  $T_{\max}$
- **Lékové formy 2. generace – řízené uvolňování**
  - prodloužené uvolňování
  - zpožděné uvolňování



# Věk nemocného

## Děti

### 1. Farmakokinetika - snazší překonávání bariér, pomalejší eliminace

- Absorpce léčiv - snížená kyselost v GIT
- distribuce léčiv - vyšší propustnost HEB, nižší zastoupení tuku
- Metabolismus – nezralé biotransformační enzymy
- Exkrece léčiv – snížena glomerulární filtrace

### 2. Farmakodynamika – jiný mechanismus nebo síla účinku

# Věk nemocného

**Senioři** – komorbidity, polypragmazie,...

## 1. Farmakokinetika

- A – snížení prokrvení GIT, snížení kyselosti
- D – vyšší zastoupení tuku
- M – snížen jaterní metabolismus
- E – snížena exkrece ledvinami

## 2. Farmakodynamika

- Zvýšená citlivost CNS
- Změny v imunitním systému – alergické reakce
- Častější NÚ

# Pohlaví nemocného

- Odlišná hmotnost, tělesná konstituce, podíl svaloviny a tuků
- Vyšší **citlivost CNS** na neurotropní léčiva v období hormonálních změn – puberta, menstruace, klimakterium
- Období **těhotenství a laktace** u žen
  - Přestup léčiv přes placentu
  - Přestup léčiv do mateřského mléka

# Tělesná hmotnost a konstituce

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

# Patologický stav, komorbidity

- Závažnost patologického stavu rozhoduje o volbě léčiva, lékové formy, dávkování léčiva
- Může být **podmínkou účinku** – např. horečka a antipyretika
- Ovlivňuje **dynamiku i kinetiku** léčiva
- Patologie **eliminačních orgánů**:
  - Možnost intoxikace – nutnost úpravy dávkování
  - Možnost nedostatečného účinku – proléčiva

# Genetické faktory

- Mutace zdrojem farmakokinetické i dynamické variability
- **Genetický polymorfismus** – mutace zastoupená v populaci s frekvencí 1 % a vyšší
- Příklady:
  - idiosynkratická reakce
  - genetický polymorfismus biotransformačních enzymů
    - Pomalí metabolizátoři
    - Intermediární metabolizátoři
    - Rychlí metabolizátoři
    - Ultrarychlí metabolizátoři



# Opakované podávání

- Zesílení nebo zeslabení odpovědi na léčivo
- Léková závislost
- **Kumulace léčiva** – krátké intervaly mezi dávkami, které neodpovídají biolog. poločas
- **Senzitizace** – zvýšená citlivost na léčivo po dlouhodobém užívání (reverzní tolerance)
- **Tolerance** – nutnost zvyšovat dávku pro zachování účinku
  - Indukcí biotransformačních enzymů
  - Up-regulací receptorů (podání antagonistů)
- **Tachyfylaxe** – zeslabení účinku po dobu setrvávání léčiva v organismu (např. nitroglycerin)

# **Nežádoucí účinky léčiv**

# Nežádoucí účinek (NÚ)

= odezva na léčivý přípravek, která je **nepříznivá a nezamýšlená**

– mohou způsobovat všechna léčiva

– **bezpečné léčivo** = přínosy > riziko poškození

– klasifikace NÚ:

- Dle charakteru
- Dle četnosti
- Dle povahy
- ...



# NÚ dle charakteru

## – Očekávaný vs. neočekávaný NÚ

- Dle informací v SPC
- V rozporu s informacemi v SPC (reg.)

## – Závažný NÚ

- Úmrtí pacienta nebo **ohrožení života**
- **Hospitalizace** nebo její prodloužení
- Vznik **vrozené vady** u potomka
- Omezení schopností
- Vyžaduje **intervenci**, aby se předešlo trvalému poškození zdraví

# NÚ dle frekvence výskytu

**Příklad:** hormonální antikoncepce  
Logest (ethinylestradiol + gestoden)

**Časté NÚ:** nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změny nálady, bolest a napětí prsů

**Méně časté NÚ:** zvracení, průjem, retence tekutin (otoky), migréna, snížení libida, hypertrofie prsů, vyrážka, kopřivka

**Vzácné NÚ:** žilní a arteriální tromboembolismus, snížení hmotnosti, zvýšení libida, změny vaginální sekrece, *erythema multiforme*

- **Velmi časté** ( $\geq 1$  z 10)
- **Časté** (1 z 10 až 1 ze 100)
- **Méně časté** (1 ze 100 až 1 z 1000)
- **Vzácné** (1 z 1000 až 1 z 10 000)
- **Velmi vzácné** ( $< 1$  z 10 000)



# Dle povahy NÚ

- A – augmented
- B – bizzare
- C – continous
- D – delayed
- E – end- of- use

# NÚ – typ A

- Vystupňování účinku léčiva až do toxicity
- 95 % všech NÚ léčiv
- Shodný mechanismus → **předvídatelnost + závislost na dávce**
- **Podání vysoké dávky:**
  - Předávkování antihypertenzivem → hypotenze
  - Předávkování antikoagulanciem → krvácení
- **Omezení eliminační schopnosti organismu:**
  - Předávkování při onemocnění jater (↓ metabolismu, ↓ exkrece)
  - Předávkování při onemocnění ledvin (↓ exkrece)

# NÚ – typ B

- Nezávislé na dávce a MÚ léčiva → **nepředvídatelnost**
- Příčina: **genetické/imunologické pozadí** jednotlivce
- **Idiosynkrazie** = kvalitativně odlišná reakce na léčivo
  - Mutace v genech pro enzymy, imunologické odlišnosti
  - Objeví se po první dávce léčiva
- **Alergická reakce:**
  - Po opakovaném podání léku (senzibilizace) → vznik protilátek v plazmě
  - Interakce antigen-protilátka → humorální/buněčná odp.



# NÚ – typ C

- Vyvolány **dlouhodobým užíváním** léčiva
- Vznik patologického stavu, navození tolerance, ev. závislosti
- Příklady:
  - Nesteroidní antiflogistika → nefropatie, gastroduodenální vředy
  - Glukokortikoidy → Cushingův syndrom
  - Dráždivá laxativa → dysfunkce GIT („líné střevo“)

# NÚ – typ D

- Projevují po delší době latence nebo až u potomků léčených pacientů
- Zásahy do DNA, ireverzibilní změny

**Mutageneze** = genotoxicita, poškození DNA

**Teratogeneze** = poruchy prenatálního vývoje, vrozené vady

**Kancerogeneze** = vznik nádorového onemocnění

- **Teratogenní léčiva:** retinoidy, cytostatika, warfarin, ACE inhibitory, tetracykliny, benzodiazepiny, valproát...

Klasifikace rizika dle FDA: **A**, **B**, **C**, **D**, **X**

# NÚ – typ E

– Projeví se při ukončení podávání účinné látky, např:

– **Abstinenční syndrom**

látky vyvolávající závislost (např. opioidy)

– **„Rebound fenomén“**

zhoršení původních obtíží po vysazení léčiva nejčastěji z důvodu změny počtu/aktivity receptorů

- antiepileptika – epi záchvat

# **Lékové interakce**

# Lékové interakce

## – Ovlivnění jednoho léčiva vlivem současného podání jiného léčiva

Léčivo × léčivo

Léčivo × doplněk stravy/složka stravy

Léčivo × aspekt životosprávy

## – Interakce **žádoucí** a **nežádoucí**

## – Vyšší pravděpodobnost:

Polypragmazie, senioři

Onemocnění jater a ledvin

Induktory/inhibitory jaterních enzymů



# Typy lékových interakcí

## – Farmaceutické (technologické)

- Vzájemná reakce dvou LL/LL a PL
- Chemická reakce, změna fyz-chem vlastností, vznik sraženiny...

## – Farmakokinetické

- Ovlivnění ADME

## – Farmakodynamické

- Ovlivnění účinku
- Synergismus a antagonismus



v organismu

# Farmakokinetické interakce

- Mění plazmatické koncentrace léčiva

## Absorpce

- Chem. reakce, fyz-chem interakce v GIT
- Např:  $\text{Ca}^{2+}$  a tetracykliny → nevstřebatelné komplexy → neúčinnost léčby

## Distribuce

- Vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny → zvýšení volné frakce léčiva → NÚ, toxicita
- Např. antidiabetika + nesteroidní antiflogistika → hypoglykémie

# Farmakokinetické interakce

## Metabolismus

- **Inhibitory** → zpomalení metabolismu → **zvýšení** plazmatické koncentrace → NÚ, toxicita
- **Induktory** → zrychlení metabolismu → **snížení** plazmatické koncentrace → neúčinnost léčby
- Inhibice/indukce konjugačních enzymů (II. fáze metabolismu)

## Exkrece

- Vliv **pH moči na vylučování léčiv**
  - Kyselá moč – podpora exkrece léčiv povahy bází
  - Zásaditá moč – podpora exkrece léčiv povahy kyselin
- Ovlivnění **specifických transportérů**



# Farmakodynamické interakce

– V místě mechanismu účinku – enzym, receptor, iontový kanál, orgánový systém...

– **Synergismus = zesílení účinku**

- Antihypertenziva + diuretika
- Benzodiazepiny + ethanol

– **Antagonismus = zeslabení účinku**

- Warfarin + vitamin K
- Vakcinace + glukokortikoidy

M U N I

M E D