

Jiří Slíva, Martin Votava

Farmakologie

TRITON



TRITON
Praha / Kroměříž

Jiří Slíva
Martin Votava

Farmakologie



prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. (editor knižní řady Lékařské repetitorium)

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA (editor www.medicabaze.cz)

MUDr. Stanislav Juhaňák (koordinátor)

V edici Lékařské repetitorium vycházejí v letech 2010/2011 tyto svazky:

Angiologie – MUDr. Karel Roztočil, CSc. (ed.)

Diabetologie – prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Dietologie – prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Endokrinologie – prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc. (ed.)

Hematologie a transfuzní lékařství – prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. (ed.)

Onkologie – prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. (ed.)

Pediatricie – prof. MUDr. Milan Bayer, CSc. (ed.)

Urologie – prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc. (ed.)

Jiří Slíva, Martin Votava

Farmakologie

TRITON

Vyloučení odpovědnosti vydavatele

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace zde uváděné odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Autoři:

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

MUDr. Martin Votava, Ph.D.

Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha

Recenzent:

prof. MUDr. František Perlík, DrSc.

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN

Podpořeno z VZ: MSM 0021620816

© Jiří Slíva, Martin Votava, 2011

© Stanislav Juhaňák – Triton, 2011

Cover © Renata Brtnická, 2011

Vydal Stanislav Juhaňák – Triton,

Vykáňská 5, 100 00 Praha 10,

www.tridistri.cz

ISBN 978-80-7387-500-8

Obsah

Předmluva	11
-----------------	----

Úvod	13
------------	----

I. OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1 Farmakokinetika	17
2 Farmakodynamika	24
3 Farmakogenetika a farmakogenomika	31
4 Farmakoekonomika	33
5 Klinické hodnocení léčiv, registrace léčiv	36
6 Lékové interakce a nežádoucí účinky léčiv	40
7 Zvláštnosti farmakoterapie u těhotných	45
8 Zvláštnosti farmakoterapie při kojení	47
9 Specifika farmakoterapie v dětském věku	52
10 Specifika farmakoterapie ve stáří	56

II. SPECIÁLNÍ FARMAKOLOGIE

11 Vegetativní nervový systém – sympatikus	61
12 Vegetativní nervový systém – parasympatikus	72
13 Antihypertenziva – léčiva ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron	79

14	Blokátory vápníkových kanálů a ostatní antihypertenziva	86
15	Léčba akutní a chronické ischemické choroby srdeční a ostatní vazodilatancia	91
16	Digitalisové alkaloidy a ostatní inotropika	97
17	Antiarytmika	100
18	Protidestičková léčiva a venofarmaka	104
19	Léčiva ovlivňující koagulaci	108
20	Antianemika	117
21	Hypolipidemika a antiobezitika	121
22	Diuretika	127
23	Léčba alergických stavů, antihistaminika	131
24	Léčiva používaná u astma bronchiale a CHOPN	135
25	Antitusika	142
26	Expektorancia, mukolytika a plicní surfaktanty a léčiva využívaná u cystické fibrózy	144
27	Léčiva ovlivňující GIT I: poruchy acidity	149
28	Léčiva ovlivňující GIT II: obstipancia, laxativa, spasmolytika a deflatulencia	154
29	Léčiva ovlivňující GIT III: prokinetika, hepatoprotektiva, látky ovlivňující žluč a žlučové cesty, látky užívané u střevních zánětů, probiotika a prebiotika	159
30	Antiemetika	164
31	Stomatologika	168
32	Neopioidní analgetika a nesteroidní antiflogistika, antimigrenika a léčiva využívaná u dny a jiných onemocnění kloubů	171
33	Opioidní analgetika	185
34	Periferní a centrální myorelaxancia	190

35	Celková anestetika	195
36	Lokální anestetika	204
37	Antiparkinsonika	207
38	Kognitiva a nootropika	214
39	Antiepileptika a léčiva u ostatních neurologických onemocnění ...	220
40	Antidepresiva a „stabilizátory nálady“	230
41	Anxiolytika a hypnotika	242
42	Antipsychotika	248
43	Lékové závislosti	254
44	Léčba intoxikací	265
45	Cytostatika	268
46	Látky ovlivňující imunitní systém	279
47	Pasivní a aktivní imunizace	284
48	Antibakteriální léčiva	287
49	Antimykotika	302
50	Antivirotika	305
51	Antituberkulotika a antileprotika	309
52	Antiparazitika a antimalarika	311
53	Prolaktin, hormony zadního laloku hypofýzy a hypothalamu	314
54	Léčiva používaná v porodnictví a urologii	318
55	Pohlavní hormony, hormonální substituční léčba a hormonální kontraceptiva	328
56	Léčiva ovlivňující štítnou žlázu a příštítná tělíska	343
57	Léčiva ovlivňující kostní metabolismus	348
58	Hormony kůry nadledvin	354
59	Hormony ovlivňující růst	362

60	Hormony pankreatu a antidiabetika	365
61	Infuzní roztoky a parenterální výživa	375
62	Homeopatika	377
63	Léčiva využívaná v oftalmologii	379
64	Kontrastní látky	381
	Rejstřík účinných látek	383

Předmluva

Farmakologie je dynamicky velmi rychle se rozvíjející obor, ve kterém se úzce prolínají poznatky z fyziologie, biochemie či molekulární biologie, a současně obor reflektující klinické aspekty daného onemocnění. Třebaže množství registrovaných léčiv se každým rokem zvyšuje, je třeba si uvědomit i složitou cestu, kterou musí potenciálně účinná nově objevená léčivá látka urazit, než začne být hodnocena v klinických studiích, a dostane se tak až k nemocnému. Ani poté však její životní cyklus nekončí. I po uvedení do běžné klinické praxe je neustále sledována její bezpečnost a v případě objevení jiné látky s lepším účinnostně bezpečnostním profilem je jí zcela nahrazena. Vskutku není mnoho léčivých látek, které jsou běžně užívány po dobu několika desetiletí.

Počátek 21. století lze vnímat jako nebývalý rozmach praktického využití poznatků molekulární biologie. Raketový nástup biologických léčiv znamenal velký přínos v léčbě celé škály onemocnění napříč nejrůznějšími medicínskými obory. Armamentarium léčiv užívaných lékaři s odstupem několika málo let po jejich ukončení studia na vysoké škole se tak výrazně mění a mnohdy je jen velmi složité se v dané oblasti rychle zorientovat. Snahou tohoto textu je tomu alespoň částečně napomoci a poskytnout čtenáři zjednodušený, avšak ucelený pohled na aktuální farmakologii.

Naše velké díky patří panu prof. MUDr. Františkovi Perlíkovi, DrSc., za jeho vstřícné a podnětné komentáře a za cenné připomínky ze strany mediců MUC. Ivy Formanové a MUC. Jiřího Bonaventury.

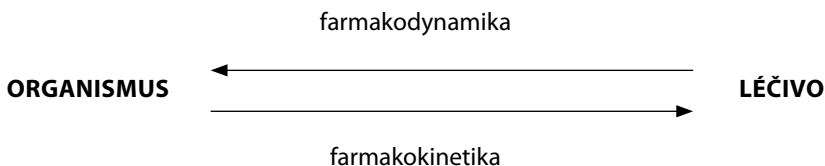
Pevně věříme, že každému zájemci o farmakologii bude tato publikace vycházející v rámci edice Lékařské repetitorium k užitku, byť primárně je určena pro studenty lékařských oborů. Za případné komentáře a náměty předem děkujeme.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., a MUDr. Martin Votava, Ph.D.

Úvod

Farmakologie je velmi dynamicky se rozvíjející obor, který se zabývá interakcí chemické látky (léčiva) s živým organismem, přičemž jednotlivé látky mohou být využity k preventivním, diagnostickým či terapeutickým účelům.

V rámci této nauky o léčivu se rozlišuje několik podoborů, které na interakci léčivé látky a našeho těla nahlíží z různých pohledů. Tato učebnice se zaměřuje především na popis **farmakodynamiky** a **farmakokinetiky**, které jsou na obecné rovině rozebrány hned v úvodních kapitolách. Velmi zjednodušeně lze říci, že farmakokinetika sleduje chování léčiva v organismu („co dělá organismus s léčivem“), zatímco farmakodynamika se zabývá účinky, které léčivo vyvolá („co dělá léčivo s organismem“) – **Obrázek 1**.



Obrázek 1 Vztah mezi léčivem a lidským organismem

Z dalších disciplín zmiňme **farmakoekonomiku** (hodnotí nákladovou efektivitu léčebného postupu), **farmakoepidemiologii** (hodnotí spotřebu a užívání léčiv), **farmakogenetiku** (hodnotí účinek léčiva ve vztahu ke genetické výbavě organismu) a **farmakovigilanci** (sleduje bezpečnost užívaných léčiv).

Obecné definice, proces registrace, dohled a zacházení s léčivou upravuje zákon č. 378/2007 Sb. Pojem léčivo je souborné označení pro léčivou látku (živočišného, rostlinného, mikrobiálního, nerostného či syntetického původu) a léčivý přípravek.

Léčivé přípravky lze rozdělit na hromadně vyráběné (HVLP, též speciality – vyráběny v originálních či generických farmaceutických společnostech) a individuálně připravované (IPLP, též magistraliter – připravovány v lékárnách). HVLP mohou být volně prodejné (tzv. OTC – *over the counter*) nebo vázané na lékařský předpis (tzv. Rx přípravky) s platností 14 dní na běžné přípravky, 5 dnů na antimikrobiální přípravky a 1 den, byl-li vystaven lékařskou službou první pomoci (LSPP) či rychlou zdravotnickou pomocí (RZP).

Každý léčivý přípravek je charakterizován svým obchodním názvem, přičemž více přípravků může obsahovat tutéž účinnou látku (tzv. generický název). V naprosté většině léčivých přípravků jsou obsaženy i látky pomocné (tzv. excipienty, které doplňují účinek a vlastnosti hlavní účinné látky, upravují chuť, barvu, zápach, rozpad či jsou nezbytné pro danou lékovou formu, např. jako pojiva, pufry apod.). Výrobní série HVLP je označována jako šarže přípravku.

I.

OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1

Farmakokinetika

Farmakokinetika se zabývá osudem léčiva a jeho metabolitů v organismu, který je charakterizován absorpcí, distribucí, metabolismem a eliminací. Farmakokinetických principů a výpočtů se využívá k určení vztahu mezi farmakokinetickými procesy a vlastním farmakologickým či toxickým účinkem léčiva, k výpočtu dávky podaného léčiva a dávkovacích intervalů u zdravých jedinců či u jedinců s renální nebo hepatální insuficiencí, nebo k odhalení potenciálních farmakokinetických interakcí.

Absorpce

Absorpce je děj, který popisuje vstřebávání léčiva do organismu (nejčastěji systémové cirkulace) z místa jeho aplikace. Jednou z nejdůležitějších veličin, které ji charakterizují, je **biologická dostupnost (F)**. Biologická dostupnost definuje množství léčiva vyjádřené v procentech, v němž dosáhne systémové cirkulace, a tudíž i často místa svého účinku. K nejdůležitějším parametrům charakterizujícím absorpci se řadí **maximální plazmatická koncentrace**, která se označuje jako c_{\max} , a doba, za kterou je jí dosaženo, se označuje jako t_{\max} . Množství vstřebené látky v čase udává tzv. **plocha pod křivkou, AUC (area under the curve)**. Její vyšší hodnota značí dosažení vyšších koncentrací, delší setrvání v plazmě anebo obojí. Může být stanovena v jednotlivých časových intervalech (AUC_t) po podání anebo jako celková (AUC_{∞}), kdy je všechno léčivo vyloučeno z organismu. Její jednotkou jsou g.s/l, nejčastěji se udává v mg.h/l. Biologická dostupnost se vypočítá jako poměr plochy pod křivkou např. po perorálním podání ve srovnání s plochou pod křivkou po intravenózním podání léčiva, u kterého se teoreticky dosahuje 100% biologické dostupnosti.

Absorpce může být ovlivněna řadou faktorů. Rozhodující je zejména aplikační cesta, která se dělí na enterální (perorální, sublinguální, rektální) a parenterální (transepiteliální/transdermální, inhalační či injekční). Dále

o absorpci rozhoduje léková forma (pevná, polotuhá, tekutá či plynná), množství účinné látky, prokrvení, velikost resorpční plochy a samozřejmě i základní fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva. Významná je ionizace molekul – zatímco ionizované formy jsou výrazně polárnější a hůře pronikají skrze biologické membrány, formy neionizované jsou lipofilnější a pronikají mnohem snadněji. To vysvětluje, proč se např. slabé kyseliny (např. kyselina acetylsalicylová či ibuprofen) vstřebávají již v žaludku – díky nízkému pH jsou mnohem méně disociovány, než by byly v tenkém střevě.

Perorální podání je nejčastější, nejbezpečnější a nejpohodlnější cestou podávání léčiva. Nehodí se však pro všechny účinné látky, některé se nevstřebávají či se rozkládají v gastrointestinálním traktu. V případě perorálního podání se léčivo dostává do portálního oběhu a následně do jater, kde zpravidla bývá ihned metabolizováno. Hovoříme o tzv. **efektu prvního průchodu játry (first pass effect)**. Tento je vysoký např. u glycerol-trinitrátu (nutnost sublinguálního podání), opioidů a řady dalších látek. Absorpce je ovlivněna i věkem. U seniorů je třeba brát v úvahu mnohdy nižší kyselost žaludeční šťávy (tj. vyšší pH), pokles resorpční plochy, zhoršené prokrvení splachniku (např. při ateroskleróze) nebo sníženou motilitu. Obdobně i u nejmenších dětí je pH žaludku vyšší než u dospělých. Peristaltika je zpočátku nepravidelná, posléze vyšší než v dospělosti. Perorálně se podávají většinou pevné lékové formy (tablety, kapsle) a roztoky, při potřebě kontinuálního uvolňování jsou k dispozici retardované lékové formy, ze kterých se účinná látka uvolňuje až 1 den, či enterosolventní lékové formy, kdy se účinná látka uvolní až v duodenu a není negativně ovlivněna kyselým pH žaludku.

Při sublinguálním podání se účinná látka vstřebává již v dutině ústní a obchází se tak portální oběh. Velice rychle je tak dosaženo jejího účinku. Nejčastěji je tohoto využíváno při podávání nitroglycerinu u symptomatické anginy.

Rektální podání se může používat např. u nespolupracujících pacientů či u pacientů v bezvědomí. Často se volí u dětí. Při rektálním podání je menší efekt prvního průchodu játry, avšak absorpce je více variabilní.

Parenterální podání léčiv zahrnuje podání intravenózní, intramuskulární, subkutánní, inhalační či transdermální. Výhodou intravenózního je přesnost podané dávky a rychlost nástupu účinku. Při intramuskulárních injekcích dále záleží na místě, kam je injekce podána, a na prokrvení dané oblasti. Intramuskulárně se mohou podávat i depotní suspenze, z nichž se

účinná látka uvolňuje až několik týdnů. Transdermálně se formou náplastí podávají některá léčiva (např. analgetika, hormonální antikoncepce), která postupně přecházejí do systémového oběhu a není nutno je opakovaně perorálně podávat.

Dalším způsobem podávání je podávání lokální, kdy se látka může aplikovat ve formě mastí či gelů (např. antimykotika, analgetika) či ve formě inhalační (např. antiastmatika). Výhodou je cílený účinek s omezením systémových účinků, nevýhodou je pak omezená účinnost např. u analgetik.

Distribuce

Jakmile se léčivo dostane do organismu, počíná jeho distribuce, kterou popisuje veličina **distribuční objem**, V_d . Jedná se o poměr podané dávky a v plazmě naměřené koncentrace léčiva. Jednotkou je l, případně l/kg. Jedná se o fiktivní objem celkové tělesné tekutiny nutný k tomu, aby účinná látka byla v celém těle ve stejné koncentraci, jaká byla naměřena v krevní plazmě. Velké hodnoty distribučního objemu (mnohonásobně převyšující objem těla) tak svědčí pro distribuci látky do intracelulárního prostoru a malé (jednotky litrů) naopak pro setrvání v krevním řečišti a extracelulárním prostoru. V distribuci léčiva sehrává důležitou roli hematoencefalická bariéra (HEB) – schází pouze v oblasti *area postrema* a *eminentia mediana*, u gravidních žen placenta.

Distribuce léčiva rovněž závisí na složení našeho těla. Organismus seniora má ve srovnání s mladým jedincem nepochybně nižší celkové množství vody (u novorozence 70–75 %, u nedonošence 80–85 % a u seniora 50–60 %) a obvykle více tukové tkáně na úkor svaloviny. Snižuje se proto distribuční objem u látek hydrofilních (digoxin, aminoglykosidy aj.) a naopak se zvyšuje u látek lipofilních (benzodiazepiny, lipofilní beta-blokátory aj.), s čímž souvisí i delší setrvání léčiva v organismu se všemi konsekvencemi. Dalšími faktory ovlivňujícími distribuci jsou permeabilita kapilár, lokální rozdíly v pH, průtok krve tkáněmi, rozpustnost ve vodě či v tucích a propustnost specifických tkáňových bariér.

Každé podané léčivo je z větší či menší části vázáno na bílkoviny plazmy, nejčastěji albumin. Vazba na plazmatické bílkoviny je tak dalším důležitým faktorem, který hraje roli při distribuci léčiva v organismu a lékových interakcích. Hypoalbuminémie tak vede ke zvýšení volné frakce léčiva, a tedy

i k více vyjádřeným účinkům (např. hypoglykemie u perorálních antidiabetik). Vysoká vazba léčiva na plazmatické bílkoviny obvykle zpomaluje a omezuje prostup léčiva extravazálně, oddaluje rychlost nástupu účinku a zmenšuje celkový účinek léčiva nebo zmenšuje i rychlost eliminace v ledvinách. Příkladem léčiva s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny je warfarin či diazepam.

Biotransformace

Třebaže některá léčiva v našem organismu nejsou metabolizována vůbec, a vylučují se tak v nezměněné podobě (např. pregabalin), většina z nich je metabolizována. Biotransformací se obvykle zvyšuje polarita, čímž se snižuje míra distribuce a omezi se proces reabsorpce v ledvinách.

Některé látky jsou do organismu vpravovány ve farmakologicky neúčinné podobě a aktivují se až v místě svého účinku. Tento proces označujeme jako **bioaktivaci** a látky jako tzv. **proléčiva (prodrugs)** – např. inhibitory protonové pumpy, inhibitory ACE, prednison, ciklesonid aj. Opačným procesem je **bioinaktivace** neboli detoxikace.

Ačkoliv většina léčiv je metabolizována v játrech, biotransformace může rovněž probíhat v krevní plazmě, plicích či střevní stěně. Z chemického hlediska rozlišujeme I. a II. fázi biotransformace. V **I. fázi** jde nejčastěji o oxidaci, redukci či hydrolýzu na úrovni cytochromu P450 (lokalizován v endoplazmatickém retikulu), přičemž obvykle vzniká chemicky reaktivnější produkt; ve **II. fázi** probíhá konjugace – nejčastěji s kyselinou glukuronovou, sírovou či octovou, čímž se zvýší rozpustnost ve vodě a látka se snáze vyloučí močí.

Cytochrom P450 má řadu izoform, které jsou odpovědné za metabolismus velké části podaných látek (nejvýznamnější je izoforma 3A4, další izoformy jsou 1A2, 2A6, 2C9, 2D6 a 2E1). Důležité je vědět, že tyto enzymatické struktury mohou být na straně jedné stimulovány (indukovány) a na straně druhé naopak inhibovány. K nejvýznamnějším **induktorům** je řazen rifampicin, karbamazepin, fenytoin, barbituráty či etanol. Z **inhibitorů** zmíníme grapefruitový džus, některá antidepresiva ze skupiny SSRI (fluoxetin, paroxetin či fluvoxamin), verapamil, amiodaron, cimetidin nebo azolová antimykotika. Tyto souvislosti je třeba znát, chceme-li se vyvarovat nežádoucím lékovým interakcím.

Biotransformace může být dále ovlivněna genetickou výbavou jedince, přičemž mohou existovat velmi významné interindividuální rozdíly při me-

tabolismu jednotlivých účinných látek, mohou existovat tzv. rychlí či pomalí metabolizátoři určité látky. Dalším faktorem je věk – jsou značné rozdíly v metabolismu novorozenců a kojenců a zhoršování funkcí jater ve stáří. Metabolismus může pochopitelně ovlivnit probíhající nemoc jater, výživa, pohlaví, těhotenství, tělesná konstituce či ovlivnění funkce jater látkami přijímanými z prostředí.

Exkrece

Léčiva jsou z těla vylučována ve formě mateřské molekuly (např. furosemid, digoxin aj.) nebo v podobě svých metabolitů. Nejdůležitějším eliminačním orgánem jsou ledviny následované zažívacím traktem a plícemi. Látka však může být dále vylučována ostatními tělními tekutinami (pot, mateřské mléko, slzy apod.). Snadněji jsou vylučovány polární sloučeniny (určitou výjimkou jsou látky vylučované plícemi). V ledvinách dochází k vylučování prakticky třemi způsoby: **glomerulární filtrace**, **aktivní tubulární sekrece** (např. penicilin, furosemid, morfin, indometacin aj.) a **pasivní difuze skrze tubulární výstelku** (digoxin, aminoglykosidy aj.). Intenzita glomerulární filtrace závisí na velikosti molekuly, na stavu glomerulů (vyšší může být např. u diabetické nefropatie) a přirozeně i na míře, se kterou je podaná látka vázána na albumin plazmy (vyšší vazba = nižší glomerulární filtrace).

U seniorů je fyziologicky průtok krve ledvinami nižší a snižuje se tak i glomerulární filtrace, a to aniž by docházelo k jakkoliv významnému hromadění dusíkatých látek v organismu; klesá i tubulární sekrece. Je proto třeba zvýšené obezřetnosti při aplikaci látek, které jsou ledvinami primárně vylučovány (riziko nežádoucích účinků).

Vylučování látek z organismu se řídí kinetikou 0. nebo 1. řádu. **Kinetika 0. řádu (nelineární či saturační kinetika)** znamená, že léčivo je z organismu vylučováno za stejnou časovou jednotku vždy ve stejném množství v důsledku saturace eliminačních mechanismů (tj. pokles koncentrace v čase je lineární) – týká se např. fenytoinu, salicylátu či etanolu (u dospělého muže se etanol vylučuje rychlostí 1 g/10 kg/h).

Kinetika 1. řádu (lineární kinetika) znamená, že za stejnou časovou jednotku se z organismu vyloučí stejné procento látky aktuálně přítomné v organismu (tj. pokles koncentrace v čase je exponenciální) – týká se většiny léčiv podaných v terapeuticky účinných dávkách. Z hlediska predikce

plazmatických hladin a dosažení terapeutické odpovědi je jednoznačně výhodnější, je-li léčivo eliminováno kinetikou 1. řádu.

Rychlost eliminace léčiva z organismu charakterizuje **eliminační konstanta** (K_e), jednotkou je h^{-1} . Eliminační konstantu lze získat výpočtem z rychlosti vylučování léčiva v eliminační fázi a je různá pro každé léčivo. **Biologický poločas** ($t_{1/2}$) je doba, za kterou se sníží koncentrace dané látky v organismu o 50 %. To znamená, že kratší poločas má látka s rychlejší eliminací. Velmi krátký poločas v řádech několika sekund má např. adenosin; naopak velmi dlouhý, několik týdnů až měsíců má např. amiodaron.

Biologický poločas lze vyjádřit rovnicí

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_e, \text{ neboli } 0,693 / K_e$$

Parametr clearance udává množství krve, které se za danou časovou jednotku zcela očistí od sledované látky, jednotkou jsou ml/min/kg a dá se vyjádřit rovnicí

$$CL = k_e \times V_D, \text{ neboli } K_e = CL / V_D, \text{ nebo také rovnicí } CL = \text{dávka} / AUC$$

Pokud spojíme oba předchozí vzorce, vyjde nám výpočet biologického poločasu následovně:

$$t_{1/2} = (0,693 \times V_D) / CL$$

Clearance celková se skládá z clearance renální a clearance hepatální. Z celkové clearance lze vypočítat hodnotu ustálené koncentrace léčiva (C_{ss}) při kontinuálním intravenózním či opakovaném perorálním podávání. Plazmatická koncentrace v ustáleném stavu je přímo úměrná rychlosti podané infuze a clearance:

$$C_{ss} = \text{rychlost infuze} / CL$$

Jestliže léčivo podáváme v intervalech kratších než 1,4 biologického poločasu (1,4 je přibližně převrácená hodnota $\ln 2$), dochází k jeho kumulaci, avšak po 4–5 $t_{1/2}$ se plazmatická hladina ustálí (**pravidlo 4–5 biologických poločasů**). Toto platí pro kinetiku 1. řádu, kterou se řídí většina podávaných léčiv.

Terapeutické monitorování koncentrací léčiv se provádí jen u některých léčiv, která mají úzký terapeutický index, či jejich účinnost je velmi silně a klinicky významně závislá na podané dávce. Nejčastěji se monitorují některá antibiotika, antiepileptika, cytostatika či imunosupresiva zejména u nemocných v kritickém stavu, geriatrických pacientů, novorozenců, chronických stavů a u polyfarmacie, kde hrozí nežádoucí farmakokinetické a farmakodynamické interakce léčiv. Pro optimalizaci návrhu farmakoterapie je pak třeba určit vhodně nastavenou dávku včetně dávkovacího intervalu.

2

Farmakodynamika

Farmakodynamika je odvětvím farmakologie, které se zabývá sledováním terapeutických i toxických účinků léčiva na organismus.

Dle mechanismu účinku je možné léčiva dělit na látky působící:

I. Nespecificky prostřednictvím

- osmózy
- ovlivnění acidobazické rovnováhy
- oxido-redukčních vlastností
- adsorpce
- povrchového napětí
- chelatace
- ovlivnění fluidity membrán
- ionizujícího záření

II. Specificky prostřednictvím

- receptorů
- iontových kanálů
- enzymů
- transportních systémů
- ostatních

I. Nespecifické účinky léčiv

1. Látky působící osmotickými vlastnostmi

Jedná se o osmoticky aktivní látky neschopné prostupovat napříč biologickými membránami, které však zůstávají dostupné pro vodu. Ta se po osmotickém gradientu pozvolna dostává do místa koncentrovanějšího roztoku, a to dokud není dosaženo osmotické rovnováhy. Tímto mechanismem působí např. osmotická laxativa (laktulóza, makrogol aj.), osmotická diuretika

(manitol) či roztoky mořské vody určené k dekongesci nosní sliznice (registrovány mohou být i jako zdravotnické prostředky).

2. Látky ovlivňující acidobazickou rovnováhu

Jednoduchým příkladem jsou antacida působící neutralizaci kyseliny chlorovodíkové (např. hydroxid hořečnatý aj.), látky acidifikující moč (např. chlorid amonný) či látky využívané u systémových poruch acidobazické rovnováhy (např. hydrogenuhličitan sodný u metabolické acidózy aj.).

3. Látky působící oxido-redukčními vlastnostmi

Tímto způsobem působí některá antiseptika (např. peroxid vodíku), methylenová modř u methemoglobinemie či některá expektorancia (např. N-acetylcystein působící redukci disulfidických můstků glykoproteinů hlenu).

4. Adsorbencia

Typickým příkladem jsou adsorbencia využívaná u střevních intoxikací. Jedná se o látky s velkým povrchem schopné na sebe vázat (adsorbovat) jiné látky, toxiny či některé patogeny (např. aktivní uhlí, diosmektit, atapulgit).

5. Surfaktanty, detergencia

Jde o povrchově aktivní látky využívané jako antiseptika (např. karbetopen-decinium bromid aj.), ale i některá antibiotika (např. polymyxiny – bazické peptidy působící jako kationická detergens interagující s fosfolipidy bakteriálních membrán).

6. Chelátotvorné látky

Látky vytvářející komplexy (cheláty) s kovy, čímž brání jejich vazbě s endogenními ligandy. Předpokladem pro účinnost chelátů je hydrofilita výsledného komplexu, která je nezbytná pro eliminaci ledvinami (např. dexrazoxan či deferasirox – chelací železa v myokardu omezuje kardiotoxické účinky komplexů železa s antracykliny).

7. Celková anestetika

Ačkoliv přesný mechanismus účinku těchto látek není znám, obecně se předpokládá, že je dán ovlivněním fluidity biologických membrán.

8. Ionizující záření

Radionuklidy (např. ^{131}I , ^{90}Y) se mohou využívat k léčbě některých nádorových a zánětlivých onemocnění či k diagnostickým účelům ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{11}C).

II. Specifické účinky léčiv

1. Receptory

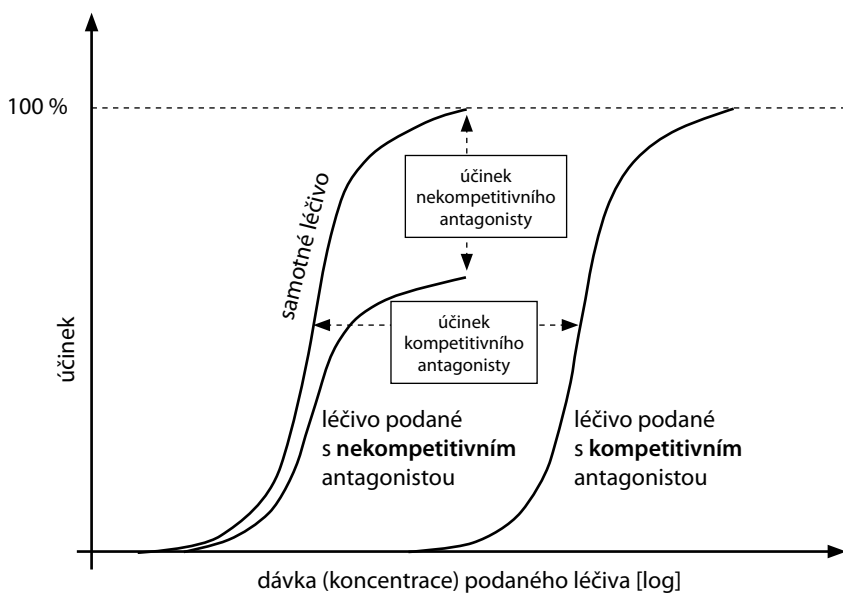
Receptor je specifická buněčná struktura schopná interakce s ligandem lokalizovaná na buněčné membráně, v cytoplazmě či v buněčném jádře. Charakter této interakce je dán jednak schopností ligandu se na daný typ receptoru vázat – hovoříme o tzv. **afinitě**. Afinita se vyjadřuje převrácenou hodnotou disociační konstanty K_d (koncentrace, při které je obsazeno 50 % receptorů). **Vnitřní aktivita** popisuje schopnost látky vyvolat na receptoru změny vedoucí k účinku.

Množství receptorů není stálé a může se měnit v závislosti na jejich aktivaci specifickým ligandem. Při dlouhodobém nedostatku ligandu se může jejich počet zvyšovat (**up-regulace**), v opačném případě naopak snižovat (**down-regulace**).

Látky vázající se na receptor je možné dle výsledného účinku rozdělit na další typy. **Plný agonista** je látka, která vyvolává maximální odpověď při obsazení všech receptorů. **Parciální agonista** vyvolává menší než maximální odpověď, i když jsou všechny receptory obsazeny. Afinita parciálního agonisty se může lišit, může být vyšší i nižší, je tak nezávislá na vnitřní aktivitě. Parciální agonista tak může za přítomnosti plného agonisty působit jako antagonistista.

Zvláštní případem je **inverzní agonista**, který stabilizuje receptor v jeho inaktivní konformaci. Tyto látky v případě vysoké spontánní aktivity receptoru vyvolají protichůdný účinek, tj. po vazbě na receptor vyvolají opačnou odpověď, než jakou by vyvolal plný agonista.

Smíšený agonisté/antagonisté působí stimulačně na jeden typ receptoru a na druhý naopak inhibičně (např. buprenorfin působí jako agonista mí a antagonistista kappa opioidních receptorů). **Duální agonisté** jsou látky působící agonisticky na dvou typech receptorů (např. pramipexol působí stimulačně na receptorech D_2 a D_3) a **duální antagonisté**, látky schopné antagonistického působení na dvou různých receptorech (např. bosentan působí antagonisticky na receptorech ETA a ETB jsou naopak nebo almoxant, jenž inhibuje aktivitu orexinových receptorů OX1R a OX2R).



Obrázek 2 Zjednodušené schéma závislosti účinku na dávce podaného léčiva. Pokud je podaná samotná látka, je tento průběh vyjádřen sigmoideální křivkou (v semilogaritmickém grafu). Pokud je současně podán nekompetitivní antagonist, ani zvýšenou koncentrací původní látky nedosáhneme 100% účinku. Pokud je současně podán antagonist kompetitivní, celá křivka se posune doprava, tj. k maximálnímu účinku se dospěje, pokud se dosáhne zvýšené koncentrace původní látky. Při běžné farmakoterapii se snažíme, aby podané dávky léčiva byly na lineární části této křivky, což umožňuje lépe odhadovat jeho účinek.

Jsou-li v okolí receptoru různé látky, mohou o tento receptor vzájemně soutěžit (= kompetice) a ve svých účincích se antagonistovat. Rozlišujeme tak **kompetitivní antagonismus**, kdy se obě látky vážou na tutéž strukturu, a **nekompetitivní antagonismus**, kdy antagonist přerušuje interakci mezi receptorem a efektem (např. blokátory vápníkových kanálů působí tak, že zamezují vstupu kalcia do buňky, čímž nesespecificky zabraňují kontrakci svalových buněk navozené jinými látkami) – **Obrázek 2**. Vazba látek na danou strukturu enzymu může být reverzibilní či ireverzibilní. Pro úplnost uvedme **antagonismus fyziologický**, kdy je účinek léčiva rušen jiným léčivem působícím na stejnou strukturu, ovšem odlišným mechanismem (např.

účinky histaminu stimulujícího H_2 receptory parietálních buněk žaludeční sliznice jsou antagonizovány inhibitory protonové pumpy), **farmakokinetický antagonismus**, kdy jedno léčivo ovlivňuje farmakokinetické vlastnosti druhého (např. antacida zabraňují vstřebávání tetracyklinů), či **antagonismus chemický** (např. neutralizace). **Alosterický antagonismus** či **agonismus** spočívá ve vzájemném rušení či posílení účinku vazbou na jiné místo téhož receptoru než agonista (např. benzodiazepiny a GABA na GABA-A receptoru).

Dle mechanismu přenosu signálu lze receptory rozdělit do čtyř skupin:

- **Receptory spojené s iontovými kanály** (tzv. ionotropní receptory) – odpověď v řádu milisekund. Jsou typické pro rychle působící neurotransmitery – např. glutamátové, nikotinové či gabaergní.
- **Receptory spřažené s G-proteiny** (metabotropní receptory) – odpověď v řádu sekund. Rozlišujeme tři základní typy G-proteinů: G_s (systém adenylcykláza/cAMP) – např. beta-adrenergní či histaminové H_2 receptory aj., $G_{q/11}$ (systém fosfolipáza C/inositolfosfatidy) – např. alfa-1 adrenergní či histaminové H_1 receptory, a $G_{i/o}$ (systém iontových kanálů) – např. muskarinové M_2 receptory, mí-opioidní receptory aj.
- **Receptory s enzymatickou aktivitou** – odpověď v řádu minut – např. receptor pro atriální natriuretický peptid spřažený s guanylylcyklázovou aktivitou či inzulinový receptor spřažený s tyrozinkinázou.
- **Receptory regulující transkripci, nukleární receptory** – odpověď v řádu hodin až dnů – např. glukokortikoidní či estrogenové receptory.

2. Iontové kanály

Prostřednictvím iontových kanálů působí např. lokální anestetika. Ta jsou po chemické stránce slabými bázemi, které volně difundují skrze buněčnou membránu, aby se zevnitř navázaly na sodíkový kanál a inaktivovaly jej. V případě zánětu, kdy klesá pH, jsou více disociovány. Nemohou tedy pronikat buněčnou membránou a jejich účinek tak může selhávat. Dalším příkladem mohou být blokátory vápníkových kanálů bohatě využívané zejména v kardiologii.

3. Enzymy

Nejčastěji se jedná o kompetitivní inhibitory enzymů. Ireverzibilně působí např. kyselina acetylsalicylová na cyklooxygenázu, organofosfáty na acetyl-

cholinesterázu či disulfiram na acetaldehyddehydrogenázu. Naopak reverzibilně působí např. neostigmin na acetylcholinesterázu, finasterid na 5-alfa reduktázu či metylxantiny na fosfodiesterázu.

4. Transportní systémy

Příkladem budiž cílová struktura pro digoxin, Na^+/K^+ ATP-áza přítomná v buněčné membráně kardiomyocytů, jejíž blokáda vede k pozitivně inotropním účinkům. H^+/K^+ ATP-áza přítomná na luminální straně parietálních buněk je blokována inhibitory protonové pumpy, což vede k potlačení tvorby HCl.

5. Ostatní

- *Tubulin* – cílová struktura pro mitotický jed, kolchicin, jenž inhibicí tvorby tubulinových řetězců tlumí vznik a rekonstrukci cytoskeletu a zabráňuje tak dělení buněk.
- DNA – její transkripce může být ovlivněna cytostatiky působícími jako alkylancia či interkalancia.
- Alfa-dornáza – štěpí mimobuněčnou DNA u osob s cystickou fibrózou.
- *VEGF* (vaskulární endoteliální růstový faktor) – cílová struktura, na kterou přímo či nepřímo působí látky inhibující angiogenezu (např. bevacizumab – u karcinomu střeva, plic, ledvin či prsu, nebo pegaptanib a ranibizumab u makulární degenerace sítnice).
- aj.

Užití jakéhokoliv léčiva může být vedle příznivých a chtěných účinků prováděno rovněž nežádoucími účinky. Pro účely hodnocení bezpečnosti léčiva byl proto zaveden tzv. **terapeutický index (TI)**. Ten je definován jako poměr TD_{50} a ED_{50} (respektive v experimentech jako poměr LD_{50} a ED_{50}), kde TD_{50} znamená *dosis toxica media* (dávka, při které se nežádoucí účinek objeví u 50 % osob), LD_{50} *dosis letalis media* (dávka, při které 50 % zvířat zemře) a ED_{50} *dosis effectiva media*, tj. dávka, která vyvolá chtěný účinek u 50 % osob. Terapeutický index se používá jako parametr bezpečnosti léčiva. Vysoká hodnota znamená, že je velké rozpětí mezi účinnou a letální/toxickou dávkou. Při nízkém TI je možnost překrývání koncentrací terapeutických a toxických. Prakticky tento poměr znamená, že látky s hodnotou TI nižší než 2,0 nelze použít, látky s hodnotou TI nízkou, ale vyšší než 2,0 je třeba terapeuticky monitorovat a látky s hodnotami $\text{TI} > 10$ lze považovat za relativně bezpečné.

Rozdíl mezi TD_{50} , respektive LD_{50} a ED_{50} označujeme jako **terapeutickou šíři**. Jako **terapeutické okno** označujeme rozpětí mezi minimální účinnou terapeutickou koncentrací/dávkou a minimální toxickou koncentrací/dávkou, a tudíž se jedná o klinicky nejvýznamnější index bezpečnosti.

3

Farmakogenetika a farmakogenomika

Farmakogenetika je odvětví farmakologie zabývající se vlivem genetických rozdílů mezi jednotlivci na účinky léků jim podávaných. Tyto genetické rozdíly způsobují, že ne každý jedinec reaguje na totožnou účinnou látku stejným způsobem. Zmíněné rozdíly se označují jako genetické polymorfismy. Obecně je polymorfismus definován jako odchylka v sekvenci DNA, která je přítomna nejméně v 1 % populace, často však bývá rozšířena u mnohem většího počtu jedinců. O genetický polymorfismus se nejedná v případě vzniku genetické choroby (např. celá řada metabolických poruch). V řadě případů polymorfismus vede ke snížené aktivitě například enzymu, receptoru, transportních proteinů, vzácněji naopak může být aktivita větší. Je odhadováno, že u člověka se vyskytuje 11–15 milionů genetických polymorfismů. Přitom více než 90 % těchto rozdílů je tvořeno tzv. SNP (single nucleotide polymorphisms), tedy jednonukleotidovými variacemi v DNA. Farmakogenetika studuje dopad těchto polymorfismů na enzymy aktivující či degradující léky, na receptory určující odpovědi na lék nebo na enzymy určující syntézu substrátu pro daný lék. Mnohem užší oblast, farmakogenomika, se pak zabývá individuální schopností jedince zacházet s léčivem, tj. variacemi v absorpci, aktivaci, distribuci, vylučování nebo interakci s cílovou strukturou (např. s receptorem). Jedním z hlavních úkolů farmakogenetiky, která má bezprostřední praktický význam, je genotypizace enzymu metabolizujících léčiva. Na úrovni cytochromového systému je dnes odhaleno téměř 80 různých polymorfismů. Takřka polovina z tohoto počtu byla odhalena v podskupině CYP 2D6. Tento izoenzym metabolizuje asi 25–30 % léků, například lipofilní beta-blokátory, antiarytmika, antidepresiva či antipsychotika. Podle aktivity výsledného genotypu CYP 2D6 je možné odlišit pomalé metabolizátory se dvěma nefunkčními alelami, střední (s jednou nefunkční alelou), rychlé (s dvěma funkčními alelami) a ultrarychlé metabolizátory (s více kopiemi genu). U pomalých metabolizátorů, tvořících 6–10 % naší populace, dochází ke kumulaci, k prodlouženému účinku léku a častějším

nežádoucím účinkům. Naopak u velmi rychlých metabolizátorů, kterých je v naší populaci asi 5 %, běžnými dávkami nedosáhneme léčebného účinku. Podobná situace je rovněž u CYP 2C9, metabolizujícího například warfarin, losartan nebo nesteroidní antirevmatika. U nejdůležitějšího enzymu CYP 3A4, kterým je metabolizováno asi 55 % všech užívaných léků, nebyly odhaleny funkčně významné polymorfismy. Enzym CYP 2C9 je zodpovědný za biotransformaci asi 10 % léků. Zajišťuje například degradaci warfarinu, nesteroidních antirevmatik, antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey či sartanů. Pomalí metabolizátoři, kteří jsou nositeli některých nefunkčních alel tohoto enzymu, jsou v populaci zastoupeni zhruba 20 % a typicky se u nich pozoruje snížená clearance daného léčiva s jeho prodlouženým účinkem a rizikem vzniku nežádoucích účinků.

Genetický polymorfismus můžeme pozorovat i u transportních membránových proteinů a cílových receptorů. Mezi nejznámější případy patří polymorfismus glykoproteinu P, který se podílí zejména na transportu xenobiotik a ovlivňuje tak metabolismus mnoha léčiv. Polymorfismus cílových receptorů se typicky podílí na vzniku tzv. multifaktoriálních chorob, např. hypertenze či aterosklerózy.

4

Farmakoekonomika

Farmakoekonomika je vědecká disciplína, která hodnotí celkovou hodnotu farmakoterapeutických intervencí, služeb a programů a zkoumá klinické, ekonomické a celospolečenské aspekty intervencí zdravotní péče v prevenci, diagnostice, terapii a zvládnání nemoci. Farmakoekonomika tudíž poskytuje kritické informace pro dosahování optimální alokace zdrojů zdravotní péče. Farmakoekonomika zahrnuje i nefarmaceutické formy terapeutických nebo preventivních strategií, jako jsou např. chirurgické zákroky nebo screenin-gové postupy.

V současné době se zvyšuje ekonomická náročnost zdravotnictví vlivem několika faktorů. S rozvojem výzkumu v medicínské oblasti vstupují do systému zdravotnictví nové, obvykle finančně nákladnější technologie, které jsou dále podpořeny i zlepšením diagnostických metod. Dále zvyšování nároků na bezpečnost a kvalitu přípravků vede k vyšším nákladům při výzkumu, výrobě a distribuci léčiva. Toto vše, spolu se stárnutím populace, vede k dramaticky zvýšeným nárokům na zdravotní péči. Dostupné finanční zdroje, které společnost může vydat na zdravotní péči, se tak využitím farmakoekonomických metod dají účelněji využívat.

Farmakoekonomické analýzy se dnes uplatňují zejména při určování úhrady léčivé látky z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Základním farmakoekonomickým výstupem je stanovení racionální farmakoterapie. Smyslem racionálního výběru léku je plně využít jeho terapeutickou hodnotu a snížit finanční náklady na léčbu využitím cenově přijatelné farmakoterapie tam, kde to je možné. Obecně léčiva a jejich režim podávání by měly být voleny podle charakteru onemocnění a typu pacienta. Výběr léčiva by měl být proveden z hlediska co nejmenšího finančního nákladu při dostatečném účinku. Navíc racionální užití léku zahrnuje motivace pacienta užívat lék a hodnotit jeho účinky. Neméně důležitými obecnými výstupy farmakoekonomických analýz je stanovení kritérií pro popsání a kvantifikaci skutečné terapeutické účinnosti sledovaných léčiv, rozvoj medicíny zalo-

žené na důkazech a rozvoj metod k určení velikosti a strukturování nákladů, expertizní podklady pro stanovení racionálního výběru léčiv. Konkrétními výstupy pak jsou stanovení ceny a úhrady léčiv, tvorba tzv. pozitivních listů (seznam schválených léčivých přípravků zdravotní pojišťovnou, nemocnicí apod.) či spoluúčast na tvorbě standardních léčebných postupů.

Ve farmakoekonomických analýzách se na jedné straně hodnotí náklady, které jsou přímé (např. náklady na léky a zdravotnický materiál, náklady na profesionální výkony, náklady na spotřebovaný čas zdravotnických pracovníků, odpisy použitého přístrojového a jiného vybavení a náklady na nemocniční péči) a nepřímé (např. ztráty plynoucí z nepřítomnosti na pracovišti, snížení produktivity práce). Nedílnou součástí by měly být i náklady nehmotné, které se však velmi těžko objektivizují (např. bolest, strádání pacienta).

Na druhé straně rovnice ve farmakoekonomických analýzách je hodnocení prospěchu (benefitu) určité farmakoterapeutické intervence. Tyto benefity se dají hodnotit podle určitého terapeutického výsledku (např. snížení mortality), ekonomicky (ztráta výtěžku, vliv na DPH) a společensky (např. zvýšení kvality života).

Obecně se při farmakoekonomických analýzách musí přesně definovat následující proměnné: **pacient** – pro koho je daná intervence použita, **léčba** – přesně definovaná farmakoterapeutická intervence, **srovnávací léčba** – alternativní farmakoterapeutická intervence, a **výsledné ukazatele** – nejlépe objektivní a klinicky významné proměnné, které lze měřit.

Analýza minimalizace nákladů (*cost-minimization analysis*) hledá léčebnou intervenci s nejnižšími náklady při prokazatelně stejném přínosu. Může se využívat v případě, že obě léčebné intervence mají stejnou účinnost či je jejich odlišnost zanedbatelná. Příkladem této analýzy může být stanovení definované denní dávky (či obvyklé denní terapeutické dávky) jednotlivých léčivých přípravků ve stejné skupině, generická substituce léčivých přípravků. U složitějších léčebných intervencí je zpravidla obtížné prokázat stejnou klinickou efektivitu.

Analýza nákladové prospěšnosti (*cost-utility analysis*) hodnotí užitečnost (prospěšnost) terapie z hlediska kvality života či preferencí terapie z hlediska pacienta (utilita = zdravotní stav nebo jeho zlepšení hodnocené jednotlivcem nebo společností). Tato analýza porovnává různé nemoci s různými klinickými výsledky, doplňuje měření výsledků terapie o hodnocení zdraví pacientem. Výsledkem jsou QALY („*quality adjusted life years* =

roky života se standardní kvalitou života“). Použití je vhodné u intervencí užitých u nemocí, kde kvalita života je významným výsledkem terapie (např. léčba artritidy, použití cytostatik atd.). Nevýhodou této metody je zhodnocení a posouzení QALY pomocí dostupných tabulek.

Analýza nákladové efektivity (*cost-effectiveness analysis*) je nejčastěji používaný farmakoekonomický model. Srovnává vztah nákladů a efektu léčby vyjádřený nejčastěji objektivními biologickými změnami. Aby bylo biologické hodnocení využitelné ve farmakoekonomických analýzách typu nákladové efektivity, musí biologické hodnocení odrážet změny v průběhu léčby relevantní použité technologii a umožnit kvantitativně vyjádřit míru nebo změnu prospěšnosti (např. přidaná léta života, počet vyléčených pacientů apod.). Nevýhodou je často nedostatek některých dat (nákladů i přínosů), která jsou nutná pro přesné zhodnocení benefitu určité intervence.

Primárně finanční hledisko používá **analýza nákladů a přínosů** (*cost-benefit analysis*). Prospěšnost se hodnotí finančním přínosem pro jednotlivce nebo společnost, který je vyjádřen možností pacienta pracovat.

5

Klinické hodnocení léčiv, registrace léčiv

V dnešní době je výzkum a vývoj nových léčiv procesem velmi složitým a nákladným. Odhady dnes hovoří asi o částce 800 mil. USD na vývoj léčivého přípravku s novou účinnou látkou, přičemž doba vývoje často přesahuje 10 let. Uvádí se, že pouze jedna látka z 5 000–10 000 syntetizovaných je úspěšně zavedena do léčebné praxe. Přesto bylo během posledních desetiletí uvedeno do terapeutické praxe velké množství nových léčiv a vzniklo mnoho dříve neznámých farmakoterapeutických skupin, což má za následek možnost ovlivnit i dříve velmi těžko léčitelná onemocnění.

Vývoj nového léčiva prochází několika fázemi, z nichž každá je nezastupitelná a zásadní pro další testování. Prvním krokem je pochopitelně nalezení vhodné molekuly s potenciálním terapeutickým účinkem. Mezi nejběžnější postupy patří modifikace chemické struktury již známého léčiva, použití přírodních látek, hledání terapeutického uplatnění již známých chemických sloučenin či cílená syntéza nových látek. Poté se musí začít vyvíjet vhodná léková forma, která bude použita v preklinickém testování a později i v testování klinickém.

Než může být nová látka zkoumána v klinických zkouškách u lidí, musí se získat rozsáhlá data o celém spektru jejích účinků a též o možných vedlejších účincích z výzkumu na zvířatech. Kromě průkazu účinnosti v preklinických modelech, které mají pochopitelně omezenou validitu, se preklinické testování snaží odhalit rizika, která by s používáním dané látky mohla být spojena. Preklinické testování tak zahrnuje především testy farmakodynamiky, farmakokinetiky, akutní a chronické toxicity, reprodukční toxicity včetně teratogenicity, testy kancerogenity a mutagenicity a speciální toxikologické testy (např. lokální dráždivost).

Cílem klinického hodnocení je podání důkazů o účinnosti a bezpečnosti léku u člověka. Klinické hodnocení probíhá ve třech fázích před registrací léčiva, čtvrtá fáze je poregistrační. Každé pracoviště, na kterém studie probíhá, musí postupovat v souladu se standardy správné klinické praxe (GCP –

Good Clinical Praxis), což je mezinárodně přijatý soubor pravidel pro navrhování, provádění, zpracování a vyhodnocování dokumentace klinického hodnocení léčiv. Klinické studie provádějí přímo farmaceutické společnosti nebo specializované agentury (CRO – Contract Research Organisation). V klinických studiích, kdy podávání léku ještě není dostatečně prověřeno na velkých souborech pacientů, existuje určité riziko pro pacienta. Toto riziko vyplývá především z charakteru léku a typu studie. Nejčastějším rizikem pro pacienty je, že lék způsobí neočekávané nežádoucí účinky, které mohou být velmi závažné (např. vystupňovaná forma alergické reakce), nebo není pacientem snášen (tolerován). Velkým nebezpečím je také to, že lék nebude účinný nebo že z důvodu neúměrně vysokých rizik bude muset být zastaven jeho další vývoj a používání. Při klinickém hodnocení léčiv nelze některá rizika předem vyloučit. Testovaný lék obvykle není prozkoumán tak, aby byly v dostatečné míře známy všechny jeho vlastnosti při použití u člověka. Na základě výsledků testování léků na zvířatech lze mnohá rizika identifikovat, avšak u některých skupin léků lze údaje získané u zvířat převádět na člověka jen velmi obtížně.

Jak již bylo zmíněno výše, v žádné klinické studii ani později při běžném používání léku nelze zaručit jeho absolutní bezpečnost. V klinických hodnoceních musí být účastníci vždy o předpokládaných rizicích předem informováni.

Fáze I klinického hodnocení představuje první podání člověku. Používají se dávky, u nichž se nepředpokládá toxické působení na lidský organismus, neboť jsou řádově nižší než ty, které způsobovaly u zvířat závažné nežádoucí účinky. Cílem fáze I je zpravidla vyhodnocení bezpečnosti a tolerance nového léčiva a stanovení základních farmakokinetických parametrů. V této fázi je lék podáván zpravidla malému množství zdravých dobrovolníků (desítky) nebo malé skupině nemocných. S ohledem na toxicitu nebo charakter některých léčivých přípravků se tyto látky na dobrovolnících nezkouší – např. cytostatika.

Ve **fázi II** se provádí zpravidla pilotní klinická studie. Cílem této fáze je ověření účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku u menší skupiny pacientů (desítky až stovky) s cílovým onemocněním, stanovení rozsahu dávkování a terapeutického rozmezí a vyhodnocení závislosti účinku a četnosti některých (nejčastějších) nežádoucích účinků na dávce.

Ve **fázi III** se provádí vlastní kontrolovaná klinická studie, jejímž cílem je stanovení bezpečnosti a účinnosti látky na mnohem větším počtu pacientů

(až tisíce) ve srovnání s placebem nebo aktuálně používanou léčbou. Studie této fáze má tedy prokázat přinejmenším srovnatelnost nové účinné látky z hlediska bezpečnosti a účinnosti se soudobým standardem. Základem je provedení randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované klinické studie. Randomizace je náhodné zařazování subjektů (probandů) do skupin – experimentální a kontrolní. Dvojitou zaslepeností se rozumí stav, kdy pacient ani lékař neví, do jaké skupiny byla konkrétní osoba zařazena, a kontrolovaná studie znamená, že nová léčba je s něčím srovnávána. Teprve tento či podobný design studie může poskytnout přesvědčivý důkaz o účinnosti a bezpečnosti daného léčiva. Určité výjimky v provádění těchto studií můžeme vidět např. u vzácných onemocnění, kdy je pro nedostatek pacientů nemožné provést dostatečně velkou klinickou studii. Pro vzácná onemocnění jsou registrovány tzv. **orphan drugs** (sirotčí léky), u kterých platí mírnější pravidla.

Klinické hodnocení fáze IV (poregistrační) probíhá až po registraci léčiva. Cílem je ověření vlastností přípravku v reálném prostředí klinické praxe a u širší populace pacientů. Počet pacientů bývá v této fázi většinou nejvyšší, populace pacientů je oproti předchozím stadiím klinického zkoušení méně selektována. V této fázi se mohou provádět i poregistrační studie bezpečnosti či studie nákladové efektivity.

Výsledky preklinického a klinického testování, kvalita léčiva a další nutné údaje (např. SPC, příbalový leták, systém sledování bezpečnosti) se po ukončené fázi III klinického hodnocení předávají na příslušné úřady, které mohou vydat rozhodnutí o registraci. V ČR provádí registraci léčivých přípravků **Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)**. SÚKL rozhoduje i o cenách léčivých přípravků a jejich úhradách zdravotními pojišťovnami. V současné době jsou však téměř všechny nové účinné látky registrovány v celé Evropské unii najednou, tzv. Centralizovanou registrací, a žádost se tak předkládá **Evropské lékové agentuře (EMA)**. Ve Spojených státech amerických působí **Úřad pro potraviny a léčiva (FDA)**.

Při registraci generického léčivého přípravku, který může být registrován až po vypršení ochranné lhůty (zpravidla 10 let od uvedení na trh přípravku originálního), se sleduje především splnění podmínky vzájemné podobnosti. Generický přípravek musí prokázat, že je v zásadě podobný přípravku již registrovanému. K tomuto se používá zejména studie bioekvivalence, při které se sledují základní farmakokinetické parametry (C_{\max} a AUC) přípravku generického a originálního a tyto se porovnávají. Obecně platí, že 90%

intervalu spolehlivosti těchto parametrů by se měly pohybovat v rozmezí 80–125 %. Důkaz bezpečnosti a účinnosti se zpravidla nevyžaduje. Pro registraci generických přípravků se využívá zejména proces národní registrace a procesy vzájemného uznávání národních registrací mezi členskými státy EU.

V ČR jsou používání a registrace léčivých přípravků regulovány zákonem 378/2007 („zákon o léku“) a zákonem 48/1997 („zákon o veřejném zdravotním pojištění). Mimo to je v platnosti celá řada národních vyhlášek a nařízení Evropské komise. Odborné požadavky na registraci jednotlivých skupin léčivých přípravků jsou zveřejněny na stránkách EMA. Veškeré znalosti o charakteru léčivého přípravku by měly být shrnuty v **Souhrnu údajů o přípravku (SPC)** a v **Příbalové informaci pro pacienty (PIL)**. Podání léčivého přípravku musí být v souladu s SPC, odchylky musí být podávajícím lékařem zdůvodněny.