

Název studijního předmětu	Klinická farmakologie pro všeobecné sestry
Téma	
Název kapitoly	Klinické hodnocení léčiv
Autor - autoři	Mgr. Pavlína Štrbová, doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Vlastní opora:

1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Téma: klinické hodnocení léčiv (vše, co si studenti představí pod tímto pojmem)

2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Vysvětlit podstatu procesu klinického hodnocení léčiv
- Popsat jednotlivé fáze klinického hodnocení léčiv
- Vysvětlit pojem bioekvivalence

3. Vlastní obsah kapitoly – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

Klinické hodnocení léčiv

V posledních 35 letech prodělal vývoj nových léčiv intenzivní rozvoj související s rozvojem nových technologií, které umožňují syntetizaci hned několika tisíců nových derivátů základní molekuly. Samotný proces výroby nového léčiva je náročným procesem a to jak z hlediska časového, tak i ekonomického. Než-li bude ovšem možné látku podrobit klinickému hodnocení, je potřebné získat, co nejrozsáhlejší data o spektru jejich účinků a také o možných vedlejších účincích. Všechna tato data jsou získávána v průběhu tzv. preklinického hodnocení léčiv. Preklinické testování zahrnuje zejména testy farmakodynamiky, farmakokinetiky, akutní a chronické toxicity, reprodukční toxicity, teratogenity, kancerogenity, mutagenity a speciální toxikologické testy. Veškeré tyto testy mají vesměs jeden hlavní cíl a to, předpovědět terapeutický účinek a toxicitu potenciálního léčiva pro použití u člověka. Po vyhodnocení všech preklinických testů je možné uvažovat o přípravě vlastního klinického hodnocení.

Klinické hodnocení je prospektivní studie na zdravém dobrovolníku nebo nemocném člověku. Jeho cílem je podání důkazu o účinnosti a bezpečnosti léku u člověka a odhalení rizik souvisejících s jeho podáním. Hodnotí se tedy přínos a možná rizika, přičemž přínos musí být větší než možná rizika. V žádných klinických studiích ani při následném běžném

používání léku nelze zaručit jeho stoprocentní bezpečnost. Tudíž je velice důležité všechny účastníky vlastního klinického hodnocení vždy o všech možných rizicích předem dostatečně informovat. Klinické hodnocení léčiv spadá do kompetencí Státního ústavu pro kontrolu léčiv, jehož úkolem je posuzování žádostí o povolení klinického hodnocení, dohled nad průběhem klinického hodnocení, vydávání stanovisek pro posuzování projektů, nejedná-li se o klinické hodnocení regulované SÚKL a evidence použití neregistrovaných léčivých přípravků.

Proces klinického hodnocení léčiv probíhá ve **4 fázích**:

První podání člověku (first-in-man study)

- léčivo je podáno malé skupině zdravých dobrovolníků
- s touto fází je spojená vysoká rizikovitost
- prováděno pouze na vysoce specializovaných pracovištích

1. fáze

- jsou podávány dávky, u nichž se nepředpokládá toxické působení
- v této fázi je léčivý přípravek podán malé skupině zdravých dobrovolníků (20-80 subjektů)
- jsou hodnoceny základní farmakodynamické a farmakokinetické parametry

2. fáze

- „**pilot trial**“ – pilotní klinická studie
- provádí se zásadně na nemocných respondentech (100-300 subjektů)
- cílem této fáze je ověření bezpečnosti a účinnosti u pacientů s cíleným onemocněním
- definují se možné indikace a kontraindikace

3. fáze

- klinický kontrolovaný pokus
- tato fáze je prováděna na rozsáhlejší skupině subjektů (1000-3000)
- nový léčivý přípravek je srovnáván s přípravkem, který bývá obvykle používán v dané indikaci nebo bývá srovnáván s **placebem**
- tyto klinické studie jsou **randomizované** (výběr subjektů je náhodný)
- dochází zde také k tzv. **zaslepení studie** (subjekt neví který přípravek užívá)
- jsou definovány indikace a kontraindikace a je sestavena příbalová informace
- výsledkem této fáze je žádost o registraci léčivého přípravku

Registrace léčivého přípravku

- žádost o registraci léčivého přípravku podává výrobce, který je povinen předložit veškerou dokumentaci o výsledcích preklinického a klinického hodnocení a také celou dokumentaci týkající se výroby přípravku a jeho kvalitativních parametrech
- registrace všech hromadně vyráběných léčiv podléhá zákonu o léčivech č. 278/2007 Sb. a vyhlášce Ministerstva zdravotnictví.
- registraci léčivých přípravků provádí **SÚKL**, který rozhoduje také o cenách těchto přípravků a jejich úhradách zdravotními pojišťovnami
- v současnosti jsou téměř všechny nové účinné látky registrovány v celé Evropské unii tzv. Centralizovanou registrací a žádost se předkládá **Evropské lékové agentuře (EMA)**
- ve USA působí **Úřad pro potraviny a léčiva (FDA)**
- registrace léčivého přípravku umožňuje podávání přípravku v klinické praxi
- registraci podléhají všechna klasická léčiva, séra a očkovací látky, diagnostické a dezinfekční přípravky

4. fáze (postmarketingová)

- fáze postregistrační (probíhá po registraci léčiva)
- tato fáze trvá minimálně 5 let
- cílem je ověřit vlastnosti přípravku v reálném prostředí klinické praxe a u daleko širší populace pacientů (tisíce až miliony pacientů)
- v této fázi se mohou objevit vzácné nežádoucí účinky a lékové interakce
- upravují se informace o indikacích a kontraindikacích a dochází k optimalizaci dávkování
- v nejhorším případě může dojít i ke stažení léčivého přípravku z trhu

Orphan drugs

- jedná se o látky pro léčbu vzácných onemocnění
- tyto látky mají zjednodušené registrační řízení
- jedná se např. o přípravky na léčbu cystické fibrózy, plicní hypertenze atd.

Etické problémy klinického hodnocení léčiv

Etické problémy biomedicínického výzkumu, do kterého řadíme také klinické hodnocení léčiv, jsou v popředí zájmu lékařské veřejnosti. Principy ochrany pacienta a

zajištění etických principů jsou od roku 1964 shrnuty v oficiálním dokumentu Světové lékařské asociace **Helsinská deklarace**. Pacient vždy musí být adekvátně informován o cílech, metodách, přínosu a rizicích klinického hodnocení a vždy musí podat písemný souhlas s účastí na klinickém hodnocení. Pacient má právo souhlas odvolat bez udání důvodu a do hodnocení odstoupit. V deklaraci je také stanoveno, že musí být předán tzv. plán klinického hodnocení nezávislé komisi, která zhodnotí etickou stránku studie a má také za úkol sledovat průběh klinického hodnocení a dodržování všech podmínek, které byly v plánu stanoveny. Etické komise, nezávislé na SÚKL, musí vyjádřit svůj souhlas se zahájením klinického hodnocení v daném zdravotnickém zařízení.

Bioekvivalence

Shoda dvou léčiv obsahujících stejné množství účinné látky při jejich působení na organismus pacienta. Jedná se o originální a generický léčivý přípravek.

U generických léčiv není požadované provádění rozsáhlých klinických studií, tak jako tomu bylo při vývoji originálního léčiva. Vlastní bezpečnost a účinnost originálního přípravku byla v klinické studii již prokázána a proto není třeba vyžadovat stejně rozsáhlé studie i u generických přípravků. Je ovšem nutné vědecky prokázat bioekvivalenci generického přípravku vůči originálnímu, tedy prokázat shodu ve všech aspektech.

Bioekvivalence se prokazuje bioekvivalenčními studiemi, které probíhají podle přesně definovaných a mezinárodně platných pravidel a dle pravidel správné klinické praxe.

Generický přípravek lze považovat za bioekvivalentní tehdy, pokud při testování stejné dávky za standardních experimentálních podmínek vykazuje srovnatelnou biologickou dostupnost. Biologickou dostupností rozumíme rychlost a rozsah s nímž léčivo vstupuje do krevního oběhu.

4. Shrnutí kapitoly

Proces výroby nových léčiv je procesem velmi složitým, a to jak z hlediska časového, tak i ekonomického. Vždy je nutné získat co nejširší spektrum informací o daném léku než bude k dispozici pacientům. Jedná se o informace týkající se jejich účinků na lidský organismus a to jak účinky žádoucí, tak i možné vedlejší účinky. Veškeré informace o léčivech jsou získávány v rámci preklinického a klinického hodnocení léčiv. Preklinické testování zahrnuje zejména testy farmakodynamiky, farmakokinetiky, akutní a chronické toxicity, reprodukční toxicity, teratogenity, kancerogenity, mutagenity a speciální

toxikologické testy. Klinické hodnocení je prospektivní studie na zdravém dobrovolníku nebo nemocném člověku. Jeho cílem je podání důkazu o účinnosti a bezpečnosti léku u člověka a odhalení rizik souvisejících s jeho podáním. Hodnotí se tedy přínos a možná rizika. Klinické hodnocení léčiv spadá do kompetencí Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Proces klinického hodnocení probíhá ve 4 fázích.

5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Uveďte a popište jednotlivé fáze klinického hodnocení léčiv.
- Která instituce kontroluje a povoluje klinické hodnocení léčiv v ČR?
- Které instituce provádí registraci léčivého přípravku v ČR, Evropě, USA?
- Co předchází vlastnímu klinickému hodnocení léčiv? .
- Vysvětlete pojem bioekvivalence

6. Pojmy k zapamatování

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Bioekvivalence – shoda dvou přípravků (originálního a generického)

Pilot trial – pilotní studie během 2.fáze klinického hodnocení léčiv

7. Literatura

- MARTÍNKOVÁ a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-4157-4
- ŠVIHOVEC, J. et al. Farmakologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8

Název studijního předmětu	Klinická farmakologie pro všeobecné sestry
Téma	
Název kapitoly	Role sester při zajištění účelné farmakoterapie, NMP
Autor - autoři	Mgr. Pavlína Štrbová, doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: zajištění účelné farmakoterapie (vše, co si představují pod tímto pojmem)

2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasnit rozdíly v kompetencích sester v oblasti farmakoterapie v České republice a v zahraničních zemích.
- Objasnit role sester při zajištění účelné farmakoterapie.
- Popsat právní struktury pro NMP (*non-medical prescribing*).

3. Vlastní obsah kapitoly – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

Kompetence a role všeobecných sester při zajištění účelné farmakoterapie

Role všeobecné sestry ve farmakoterapii vychází z obecných ošetrovatelských zásad. Všeobecná sestra dodržuje pravidla a techniky správného podávání léčivých přípravků, zná možné komplikace jednotlivých technik podání, zná hlavní i vedlejší účinky léčiv, je schopna hodnotit a zaznamenávat vliv léčiva na pacienta a ví, proč jsou mu dané léky podávány. Jejím úkolem je také vlastní objednávání léčivých přípravků a měla by dbát na dodržování deklarovaných podmínek skladování a uchovávání léčiv. S léky je v každodenním styku, ať už pracuje v kterémkoliv úseku zdravotní péče. Na znalosti všeobecných sester z oblasti farmakologie jsou kladeny nemalé nároky. Podmínky uchovávání jednotlivých léčiv jsou vždy uvedeny v příbalovém informačním letáku. Požadavky na údaje o podmínkách uchovávání jsou pak součástí pokynů Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Samotná výroba a distribuce léčiv je pak ošetřena legislativou, a to vyhláškou č. 229/2008 Sb. O výrobě a distribuci léčiv.

Za předepsání léku je zodpovědný lékař, ale za správné a bezpečné podání je zodpovědná legálně i profesionálně sestra, jak již bylo výše zmíněno. I v případech, kdy mají pacienti své léky u sebe, je povinností sestry takového pacienta dostatečně a správně poučit o užívání těchto léčiv. Podávání léků nelze chápat jako úkol lékaře, který sestry převzaly na

sebe. Je nutné si uvědomit, že se jedná o činnost primárně ošetrovatelskou. Úloha sestry a její odpovědnost při podávání léků se v průběhu let mění. Dříve byly povinnosti omezeny na podání:

- Správného léku
- Správnému pacientovi
- Ve správné dávce
- Správnou cestou
- Ve správnou denní dobu

Všechna tato pravidla jsou platná i dnes, ovšem role sestry při podávání léčiv by měla být rozhodně širší, protože pouhé správné podání léku nám nezajistí, že léčba bude pro pacienta maximálně přínosná. Sestry by měly být schopné rozeznat chybu v ordinaci a ověřit si její správnost, pokud se jí ordinace zdá nesprávná či neobvyklá. Sestry by se měly společně s lékaři a farmaceuty podílet na systému hodnocení a kontroly účinků dané léčby. Profesionální ošetrovatelská péče předpokládá, že nestačí, aby sestry pouze prováděly výkony. Vždy je nutné u všeho také zejména přemýšlet. Aby sestra mohla plnit roli přemýšlejícího profesionála, musí mít dokonalé znalosti jak o léku, tak i o pacientovi, pro něhož je daný lék určen.

Sestra je oproti ošetrujícímu lékaři s pacientem celé dny v neustálém kontaktu a proto je schopna dříve odhalit nějaké nesrovnalosti či počátky komplikací, ke kterým může dojít v důsledku podání léčiv. Ke znalostem o léku patří hlavní farmakologický účinek, obvyklé dávkování, frekvence a způsob podávání, požadovaný účinek, kontraindikace, potenciální nežádoucí či vedlejší účinky, způsob interakce s ostatními léky. Veškeré tyto znalosti může sestra uplatnit také při edukaci pacientů a může tak pomoci k dosažení dobré compliance. V současnosti jsou sestry výrazně zapojeny do farmakovigilančních systémů především ve Velké Británii a ve Švédsku. V těchto zemích se zvyšuje počet NÚL, které odhalí a nahlásí sestry.

Sestra musí znát:

- hlavní farmakologický účinek
- obvyklé dávkování
- frekvenci podávání

- způsob podávání
- požadovaný účinek
- kontraindikace
- možné nežádoucí i vedlejší účinky
- interakce s ostatními léky

Kompetence všeobecných sester obecně vychází z legislativy upravující činnosti zdravotnických pracovníků. Jedná se o vyhlášku č. 55/2011 ze dne 1. března 2011 o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků.

Postavení, role a kompetence sester v zahraničních zemích se v některých směrech značně odlišují od těch, které mají sestry v České republice.

NMP (non-medical prescribing)

Nelékařské předepisování léčiv (NMP - *non-medical prescribing*) je termín, který se používá k popisu rozšířených kompetencí profesní skupiny ve zdravotnictví, ovšem jiné než té lékařské. Jedná se o profesi farmaceuta, zdravotní sestry, porodní asistentky a jiné příbuzné zdravotnické profese. Legislativa, která umožňuje sestrám a jiným příbuzným zdravotnickým profesím předepisovat léky, však existuje jen v malém počtu zemí. Existuje celkem 22 zemí, které tyto kompetence nelékařského předepisování léčiv dávají právě zdravotním sestrám.

Země umožňující NMP

- Austrálie, Botswana, Kanada, Nový Zéland, Namibie, Irská republika, Jižní Afrika, Švédsko, Uganda, Velká Británie, USA, Keňa, Švýcarsko, Malawi, Etiopie, Ghana, Zimbabwe atd.
- Španělsko, Nizozemsko, Finsko, Jamajka a Hong Kong – usilují o zavedení NMP

4. Shrnutí kapitoly

Kompetence všeobecných sester v České republice vychází z obecných ošetrovatelských zásad a řídí se legislativou upravující činnosti zdravotnických pracovníků. Z této legislativy vyplývá, že všeobecná sestra se na zajištění účelné farmakoterapie podílí

podáváním a aplikací léčivých přípravků pacientům dle ordinací lékaře; přejímá, kontroluje, ukládá a manipuluje s léčivými přípravky, včetně látek návykových; edukuje pacienty či jiné osoby; pozoruje, hodnotí a zaznamenává stav pacienta. V západních zemích však existuje také legislativa opravňující některé nelékařské zdravotnické profese, tedy i všeobecné sestry, k předepisování určitých skupin léčiv.

5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Uveďte příklady právních struktur pro předepisování léčiv sestrami v zahraničních zemích. (kde a za jakých okolností mohou sestry předepisovat?)
- Uveďte kompetence sester při zajištění účelné farmakoterapie. (legislativa, obecné zásady)
- Uveďte příklady ošetrovatelských intervencí, které je možné aplikovat v oblasti zajištění účelné farmakoterapie.
- Rozdělení témat do skupin a následná prezentace. (ošetrovatelský proces a léková terapie, lékové chyby, hlášení NÚL, edukace pacientů + příprava edukačního plánu podle vzoru, NMP – *non-medical prescribing*) – případné poskytnutí studijních materiálů

6. Pojmy k zapamatování

NMP (*non-medical prescribing*) – nelékařské předepisování léčiv

Preskripce – předepisování

7. Literatura

- McCUITION, L. E., VULJOIN-DiMAGGIO, K., WINTON, M. B., YEAGER, J. J. *Pharmacology: A Patient-Centered Nursing Process Approach, 9th Edition.* 2017 by Elsevier Inc. ISBN 978-03-233-9916-6
- ŠVIHOVEC, J. et al. *Farmakologie.* 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8
- BHANBHRO S., DRENNAN M.V., GRANT R., HARRIS R. *Assessing the contribution of prescribing in primary care by nurses and professional allied to medicine: a systematic review of literature.* BMC Health Services Research 2011 11:330

- ARNOLD, G. J. *Clinical Recognition of adverse drug reactions: Obstacles and opportunities for the nursing profession*. J.Nurs Care Qual 1998; 13(2): 45-55"
- MORRISON-GRIFFITHS S, WALLEY TJ, PARK BK, BRECKENRIDGE AM, PIRMOHAMED M. *Reporting of adverse drug reactions by nurses*. Lancet. 2003; 361(9366):1347-8
- GIBSON T. *Nurses and medication error: a discursive fading of the literature*. Nursing Inquiry 2001; 8: 108- 117
- DIANA R. MAGER, CRN, MSN. *Medication Errors and the Home Care Patient*. Home Healthcare Nurse. vol. 25. No. 3. March 2007
- MIKŠOVÁ, Z., a kol. *Kapitoly z ošetrovateľskej péče 1. Ošetrovateľský proces pri perorálnom podávaní liekov* 1. vydání. Praha: Grada publishing, 2006. ISBN 80-247-1442-6

Název studijního předmětu	Klinická farmakologie pro všeobecné sestry
Téma	
Název kapitoly	Užívání léčiv v těhotenství
Autor - autoři	Mgr. Pavlína Štrbová, doc.MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

1. Motivační úvod ke kapitole

Brainstorming

Hlavní téma: léky a těhotenství (vše, co si představují pod tímto pojmem)

2. Studijní cíle, vztahující se k obsahu kapitoly

- Objasnit obecné zásady užívání léčiv v těhotenství.
- Popsat změny ve farmakokinetice léčiv u těhotných žen.
- Popsat změny ve farmakokinetice léčiv feto-placentární jednotky.

3. Vlastní obsah kapitoly – text, možno doplnit odkazem na externí zdroje - video, foto, tabulky, animace, schémata, prezentace

Užívání léčiv v těhotenství

Většina těhotných žen užívá během těhotenství nějakou medikaci. Užívání různých léčiv je dnes u žen fertilního věku zcela běžné, během těhotenství se může spotřeba léčiv ještě zvýšit především díky změnám souvisejícím s těhotenstvím a obtížím, které tyto změny vyvolávají. Spotřeba léčiv mezi těhotnými rok od roku stoupá. V nedávno provedené francouzské studii bylo zjištěno, že 99 ze 100 žen užilo během těhotenství alespoň jeden lék na předpis a každá žena ve sledovaném souboru během těhotenství užila průměrně 13,6 různých léků. Nejčastěji používanými léky byla antibiotika, antiemetika, anxiolytika a analgetika. Nárůst spotřeby léčiv mezi těhotnými ženami může souviset s výskytem tzv. civilizačních onemocnění (alergie, astma, obezita, deprese) u mladých žen, ale i s odkládáním těhotenství do vyššího věku.

Léky v těhotenství bývají obecně podávány ze tří důvodů:

1. těhotná žena je chronicky léčena pro preexistující onemocnění (astma, hypertenze),
2. těhotná žena onemocní chorobou vyskytující se i u netěhotných (nejčastěji infekce), nebo se u ní taková doposud nedignostikovaná nemoc manifestuje (diabetes),
3. je třeba léčit chorobu nebo stav vyskytující se jenom v těhotenství (eklampsie).

V registrační dokumentaci i v příbalových informacích pro pacienty naprosté většiny léčiv je nicméně uvedeno, že v těhotenství je lék kontraindikován. Nepodání léku však může v mnoha případech ohrozit jak matku, tak i plod.

Příkladem může být obyčejná horečka, kdy zvýšení tělesné teploty matky nad 39st.C může působit teratogenně, přičemž naopak aplikace některých léků ze skupiny antipyretik je pro

matku i plod naprosto bezpečná. Také nepodání nebo náhlé vysazení antiepileptika může u těhotné epileptičky vyvolat epileptický záchvat vyvolávající krátkodobou ischemii embrya nebo plodu, jejímž důsledkem je riziko vzniku malformací, nemluvě o možnosti úrazu při ztrátě vědomí a pádu s rizikem poranění plodu v těle matky.

Naproti tomu chybná volba léku nebo nesprávné dávkování může ohrozit průběh těhotenství. Proto je nezbytné znát základní obecné údaje o farmakodynamice a farmakokinetice léčiv u těhotných žen i o jejich bezpečnosti. Samotná léčba jednotlivých nemocí v těhotenství patří samozřejmě do rukou příslušných specialistů.

Problémem ve farmakoterapii u těhotných žen může být snížená **compliance** („spolupráce“ - nazýváme tak správné užívání lékařem předepsaných léků). Důvodem bývá nedostatečná informovanost o užívání léků v těhotenství a z toho vyplývající nadměrný strach z rizika podávání léků. Naopak u některých žen můžeme pozorovat přesvědčení o univerzální bezpečnosti „přírodních“ nebo „alternativních“ léčebných metod. Je třeba je poučit, že homeopatika, různé léčivé čaje, bylinné směsi a podobné volně dostupné přípravky jsou v těhotenství kontraindikovány. Na rozdíl od průmyslově vyráběných chemicky definovaných přípravků nebyl jejich vliv na plod nikdy sledován a často je zcela neodhadnutelný vzhledem k obsahu většího množství biologicky aktivních substancí.

Obecné zásady farmakoterapie v těhotenství

1. nezapomínat, že každá žena ve fertilním věku může být na začátku těhotenství; jestliže je nezbytná léčba teratogenním lékem, je nezbytná spolehlivá kontracepce,
2. pokud možno zcela vyloučit léky v 1. trimestru, kdy je teratogenní riziko největší,
3. informovat pacientku o riziku jak neléčeného onemocnění, tak teratogenního účinku léků, zajistit a kontrolovat compliance,
4. neužívat kombinace léků, používat pokud možno monoterapie,
5. užívat nejmenší ještě účinnou dávku co nejkratší dobu; naopak poddávkování léku většinou znamená, že nedosáhneme žádoucího účinku při zachovaném riziku,
6. pokud možno užívat léky v době, kdy je nauzea a zvracení nejmenší, obvykle večer,
7. pečlivě hodnotit poměr rizika a užítku individuálně u každé těhotné,
8. upozornit těhotnou ženu, že může užívat volně prodejně léčivé přípravky pouze po konzultaci s lékařem.
9. volit léčivo, jehož vlastnosti jsou dobře známy, novým lékům se pokud možno vyhýbat.

V případě chronických onemocnění, kdy nelze léčbu vysadit (epilepsie, diabetes, hypertenze, různá autoimunitní onemocnění) navíc mezi hlavní zásady patří:

1. plánovat těhotenství v době nejlepší kompenzace chronického onemocnění,

2. nezapomínat, že terapie je menší riziko než nedostatečně léčené (nebo neléčené) onemocnění,
3. vyhýbat se zbytečně vysokým sérovým hladinám léků (rozložení celkové denní dávky do více menších dávek nebo užití retardovaných forem s pozvolným uvolňováním aktivní látky),
4. kde je to možné (např. u antiepileptik), využívat terapeutické monitorování hladin léčiv,
5. pokud je to možné, krátkodobě vysadit chronicky užívanou medikaci v období vývoje orgánu, který by mohl být poškozen (např. vysazení lithia, užívaného u afektivních poruch, v období vývoje srdce plodu).

Změny ve farmakokinetice léčiv u těhotných žen

- *Farmakokinetika léčiv v organismu matky*

Absorpce

Perorální léčiva

Nauzea a zvracení, často se vyskytující v prvním trimestru, mohou být příčinou snížení absorpce.

V průběhu gravidity dochází ke snížení žaludeční sekrece HCl až o 40%, což společně se zvýšením mukózní sekrece vede ke vzestupu žaludečního pH. Výsledkem je zpomalené nebo dokonce omezené vstřebávání slabých kyselin.

Zvýšená hladina progesteronu je zodpovědná za zpomalení intestinální motility, následkem čehož je prodloužena pasáž žaludkem a střevem asi o 30-50%, a tedy ke zpomalení vstřebávání, což může být významné v případě potřeby rychlého dosažení účinku léku.

Parenterální léčiva

Absorpce léků po intramuskulárním podání bývá zpomalená z důvodu ztíženého odtoku venózní krve z dolní části těla.

Inhalační léčiva

Někdy dochází k urychlení absorpce inhalovaných léčiv na základě zvýšení respiračního objemu a zvýšení minutové ventilace. Význam by to mohlo mít především u kapalných inhalačních anestetik, jejichž dávkování by mělo být u těhotných redukováno (prokazatelně u halotanu, isofluranu a metoxyfluranu).

Distribuce

Distribuční objem může být v průběhu těhotenství zvětšen až o 50%. Objem celkové tělesné vody se zvyšuje až na 8 l, z čehož připadá 60% na placentu, plod a plodovou tekutinu, 40% na mateřské tkáně. Zvyšuje se srdeční výdej, stoupá průtok krve ledvinami a dělohou.

Důsledkem těchto změn je pokles maximálních sérových koncentrací (C_{max}), zejména u hydrofilních léčiv s malým distribučním objemem.

Vazba na plasmatické bílkoviny je také změněna. V průběhu těhotenství dochází k fyziologické diluční hypoalbuminémii. Steroidy a placentární hormony také obsazují vazebná místa na albuminu a tím dále snižují jeho vazebnou kapacitu pro léčiva. Volná frakce léčiva (nenavázaná na albumin), která je aktivní, je proto větší.

Protože při stanovování hladin léčiv (např. antiepileptik) se obvykle stanovují jen celkové plazmatické koncentrace léků, zjištění nižší hodnoty) může vést k chybné interpretaci s následným zvýšením dávky. Při vyšší koncentraci volné frakce může snadno dojít k předávkování s rizikem toxicity.

Účinek však na druhou stranu může být snížen rychlejším metabolismem volné frakce a tím zvýšením clearance léku. Na rozdíl od albuminu se plazmatická koncentrace kyselého α -1-glykoproteinu v mateřském organismu během těhotenství nemění. U plodu je však jeho hladina nižší, proto je volná frakce léků bazické povahy ve fetálním oběhu vyšší.

Metabolismus

Zvýšená sekrece estrogenu a progesteronu během těhotenství různě ovlivňuje jaterní metabolismus léků. Dochází ke stimulaci aktivity některých isoenzymů cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9) progesteronem, a tím může dojít například ke zvýšenému odbourávání fenytoinu. Na druhé straně kompetitivní inhibicí isoenzymu CYP1A2 a CYP2C19 progesteronem a estradiolem se snižuje jaterní eliminace teofylinu a kofeinu. V průběhu těhotenství je zvýšená i aktivita uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT1A4 a UGT2B7). Aktivita těchto enzymů je však významněji ovlivňována genotypem matky i mnoha vnějšími faktory, jako je kouření nebo přítomnost jiných léků, které je mohou indukovat nebo inhibovat.

Exkrece

U těhotných žen se průtok krve ledvinami zvyšuje o 25-50% a glomerulární filtrace o 50%, což může být provázeno zvýšenou exkrecí léků, které jsou primárně vylučovány v nezměněné podobě močí, např. betalaktamová antibiotika nebo digoxin.

- *Farmakokinetika léčiv v placento-fetální jednotce*

Placenta

Placenta tvoří spojovací článek mezi cirkulacemi matky a plodu. Její hlavní funkcí je přenos živin a kyslíku od matky k plodu a odstraňování odpadních látek z plodu do organismu matky. Hraje důležitou roli v syntéze hormonů, peptidů a steroidů, které jsou velmi významné pro průběh těhotenství. Funguje také jako bariéra k ochraně plodu před xenobiotiky z krve matky, nicméně představa, že placenta tvoří nepropustnou překážku proti většině léků, se ukázala jako nesprávná. Bylo prokázáno, že téměř všechny léky, které jsou užívány během těhotenství, proniknou v určité míře do cirkulace plodu. Na transplacentární výměně se podílí pasivní difúze, facilitovaná difúze, aktivní transport, fagocytóza i pinocytóza.

Hlavním transportním mechanismem je pasivní difúze, při které jsou významnými faktory fyzikálně-chemické vlastnosti léků, jako je rozpustnost v tucích, polarita a molekulární hmotnost, a také stupeň vazby na plasmatické proteiny. Lépe procházejí léky vysoce rozpustné v tucích, neionizované a s nízkou molekulární hmotností, prostupuje pouze jejich volná frakce (nevázaná na plasmatické proteiny). Při pasivní difúzi molekuly prostupují ve směru koncentračního gradientu, tento způsob transportu nevyžaduje dodávání energie, není saturabilní a nedochází zde ke kompetitivní inhibici. Konečným výsledkem je rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Léky s molekulární hmotností nad 500Da často procházejí neúplně, při molekulární hmotnosti větší než 1000Da (např. hepariny, inzulin) procházejí velice omezeně. Jelikož však většina léků má molekulární hmotnost pod 500Da, velikost je pro transport přes placentu limitujícím faktorem jen výjimečně.

Placenta je také orgánem, který se podílí na metabolismu léků, nicméně se ukazuje, že pro většinu léků je placentární metabolismus pouze podružný a není významným faktorem, který by limitoval jejich průnik. V placentě se nacházejí enzymy, uplatňující se při metabolismu léků v reakcích I. i II. fáze, jejichž aktivita v průběhu těhotenství kolísá.

Plod

V průběhu těhotenství klesá koncentrace albuminu u matky, zatímco fetální plazmatický albumin postupně přibývá a v době porodu může být jeho hladina dokonce vyšší než u matky. Fetální a novorozenecký albumin váže některé léky méně než mateřský (např. ampicilin, benzylpenicilin), některé naopak více (salicyláty). Léky méně se vážící na albumin (např. digoxin, ampicilin) lépe překonávají placentární bariéru a dosahují vyšší celkové koncentrace v plodu, než látky s vysokou vazebností, které mají naopak vyšší koncentraci v séru matky. Krev plodu má nižší pH než krev matky, proto slabé báze, které jsou méně ionizovány, pronikají dobře placentou. Při kontaktu s kyslejší fetální krví se více ionizují, což vede ke koncentračnímu gradientu a dalšímu pohybu léku z matky do plodu. Výsledkem je vyšší koncentrace léku u plodu než v mateřském organismu.

Také plod je schopen metabolizovat léky. Enzymatické procesy zahrnují jak fázi I., tak fázi II. již v 7. - 8. týdnu těhotenství. Tyto funkce jsou však nezralé a proto nedostatečné. Důsledkem může být prolongované působení léku na plod. Eliminace léků z plodu je primárně zajištěna zpětnou difúzí do mateřského kompartmentu. Polární metabolity však difundují špatně a hromadí se ve fetálních tkáních. S postupujícím těhotenstvím je větší podíl léků vylučován do plodové vody v souvislosti s dozráváním ledvin plodu.

4. Shrnutí kapitoly

Většina těhotných žen užívá během těhotenství nějakou medikaci. Užívání různých léčiv je dnes u žen fertillního věku zcela běžné, během těhotenství se může spotřeba léčiv ještě zvýšit především díky změnám souvisejícím s těhotenstvím a obtížím, které tyto změny

vyvolávají. Problémem ve farmakoterapii u těhotných žen může být snížená **compliance** („spolupráce“ - nazýváme tak správné užívání lékařem předepsaných léků). Důvodem bývá nedostatečná informovanost o užívání léků v těhotenství a z toho vyplývající nadměrný strach z rizika podávání léků. Proto je vždy na místě těhotnou ženu dostatečně poučit o rizicích, která souvisí s neléčením onemocnění a také dostupnosti léčiv, která s sebou nesou minimální riziko pro vyvíjející se plod. Stejně tak je ale důležité brát na zřetel i změny ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv, ke kterým během těhotenství dochází a je třeba vhodně nastavit dávkování léčiv.

5. Evaluační a autoevaluační a aktivizační prvky dle charakteru obsahu kapitoly - krátké úkoly, - dlouhé úkoly, otázky k zamyšlení

- Vyjmenujte obecné zásady pro užívání léčiv v těhotenství.
- Popište, k jakým změnám dochází ve farmakokinetice léčiv v jednotlivých fázích kinetiky u gravidních žen.
- Popište farmakokinetiku feto-placentární jednotky.

6. Pojmy k zapamatování

feto-placentární jednotka

7. Literatura

- VACHEK J., TESAŘ V., ZAKIYANOV, O., Maxová, K. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení*. 2. Vydání. 2016, Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-497-5
- BINDER T. *Farmakoterapie v graviditě*. Interní Med. 2006; 10: 447–450
- TŮMOVÁ L., HOLCOVÁ L. *Přehled účinků a bezpečnosti užívání přírodních léčiv v průběhu těhotenství a laktace*. Prakt. lékáren. 2014; 10(1): 30–33
- KACÍŘOVÁ I., GRUNDMANN M. *Léky a těhotenství*. Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 137–143