

# Osud léčiva v organismu

- **Základní farmakokinetické principy**
- **Absorbce, distribuce, metabolismus, eliminace**

# Obecná farmakologie

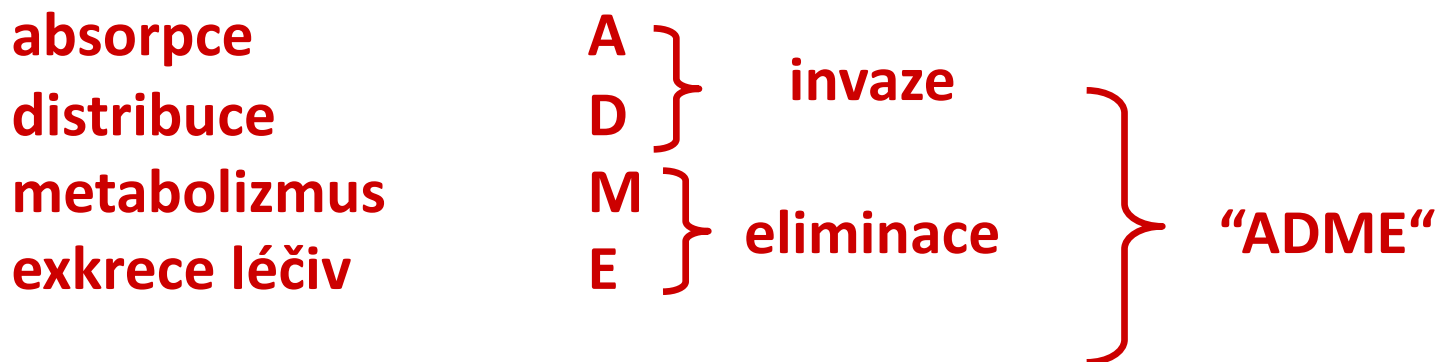
- **farmakodynamika** - účinky léčiv a jejich mechanismy (např. receptory  
– princip: zámek-klíč)
- **farmakokinetika** - osud léčiv v organismu v čase po podání (vstřebání, distribuce, metabolismus, exkrece), tj.

## ***„Okupační teorie“:***

*Velikost účinku navozeného podáním látky je  
přímo úměrná koncentraci  
komplexu látka - receptor*

# Farmakokinetika

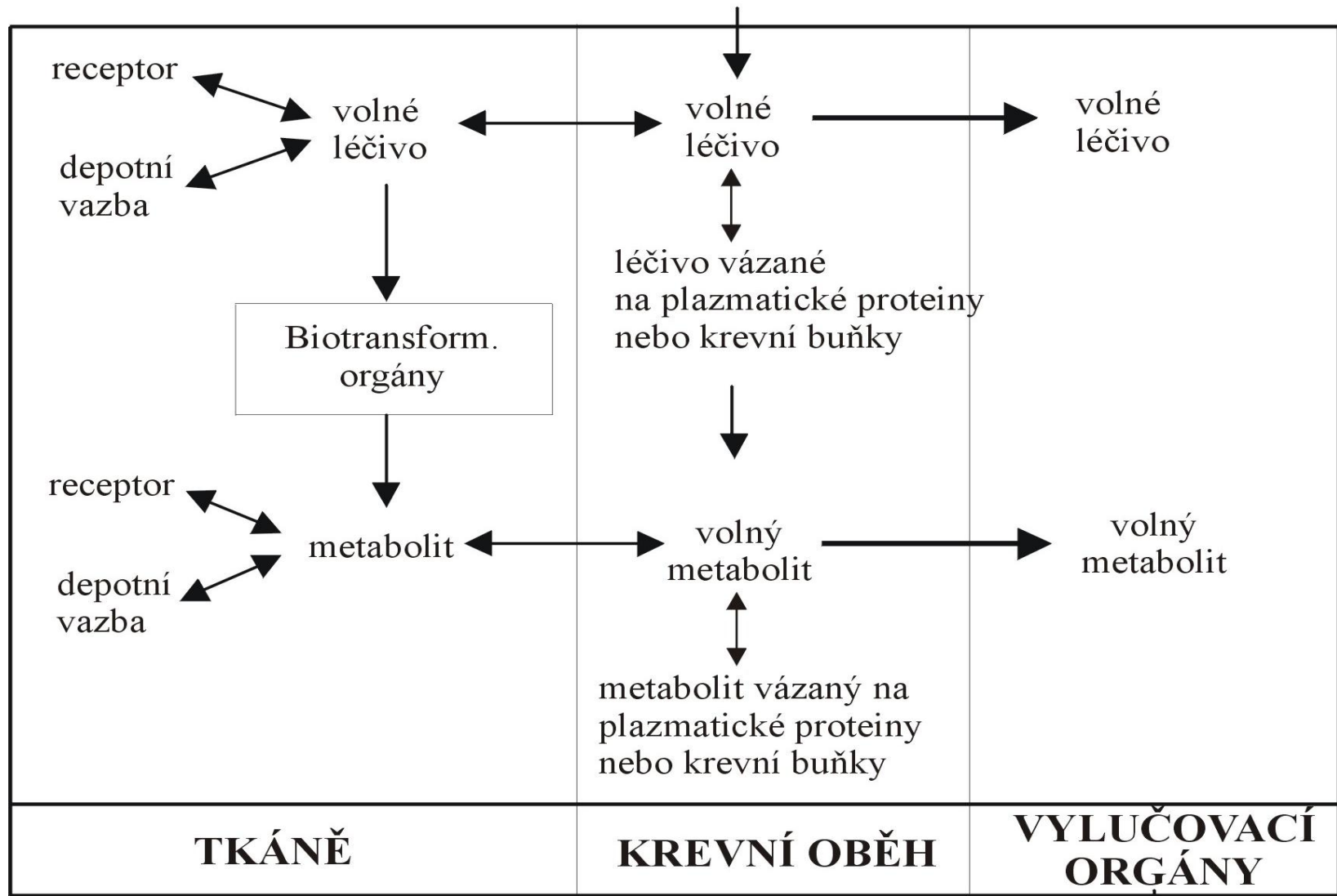
osud léčiv v organismu v čase po podání- farmakokinetické děje:



+ vztah těchto dějů k farmakologickému (terapeutickému, toxickému) účinku léčiv.

# Podání léčiva

## ABSORPCE

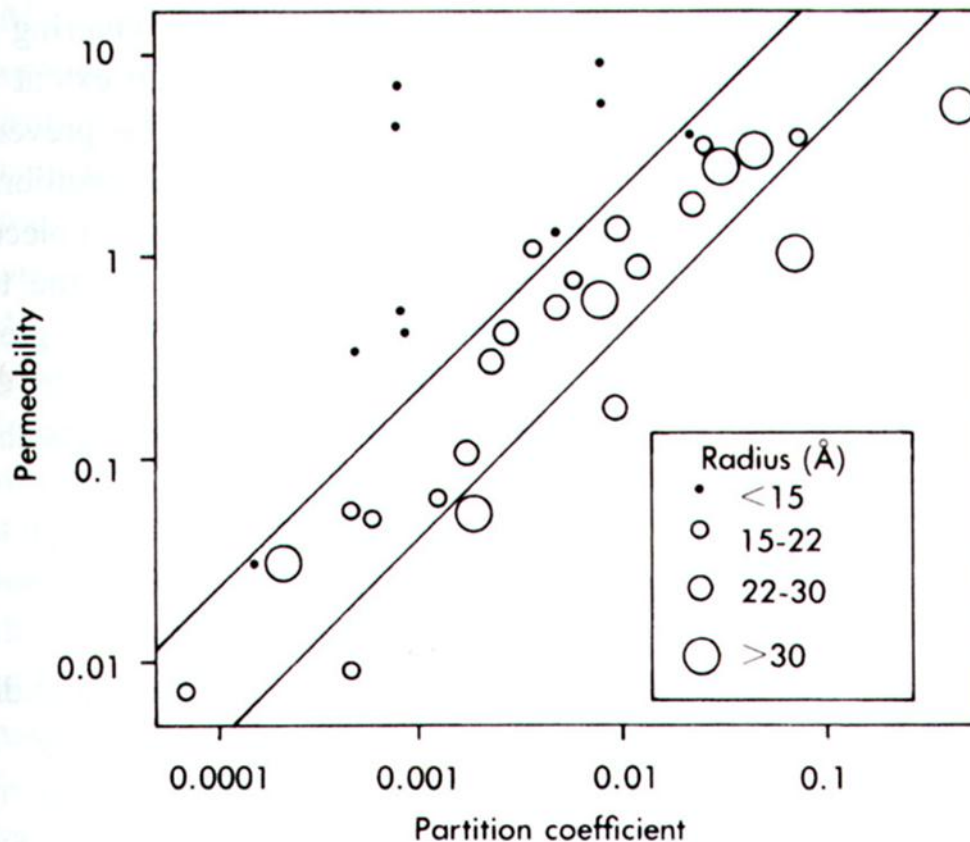
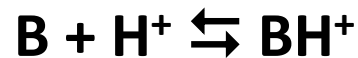


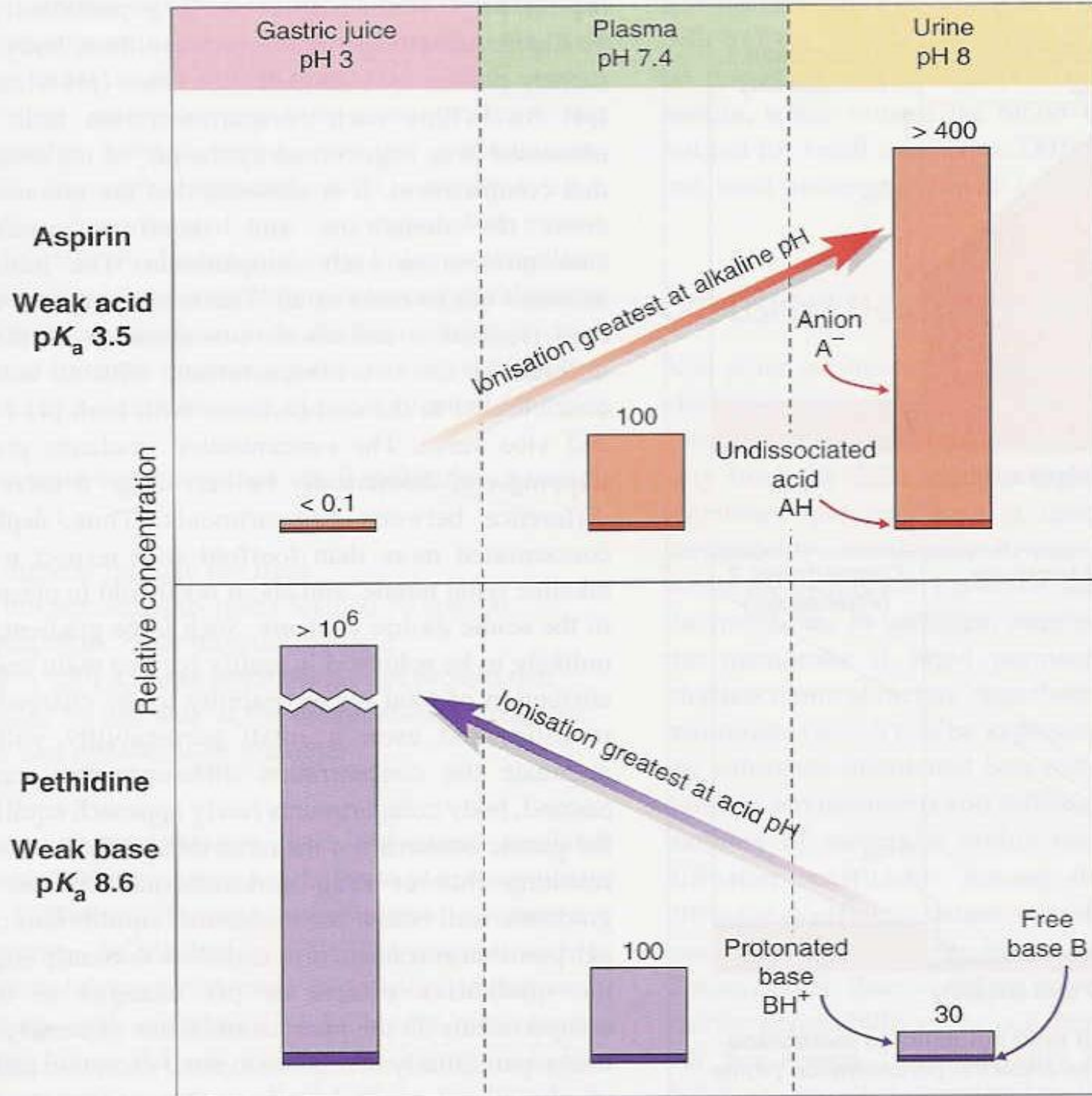
## EXKRECE

# Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

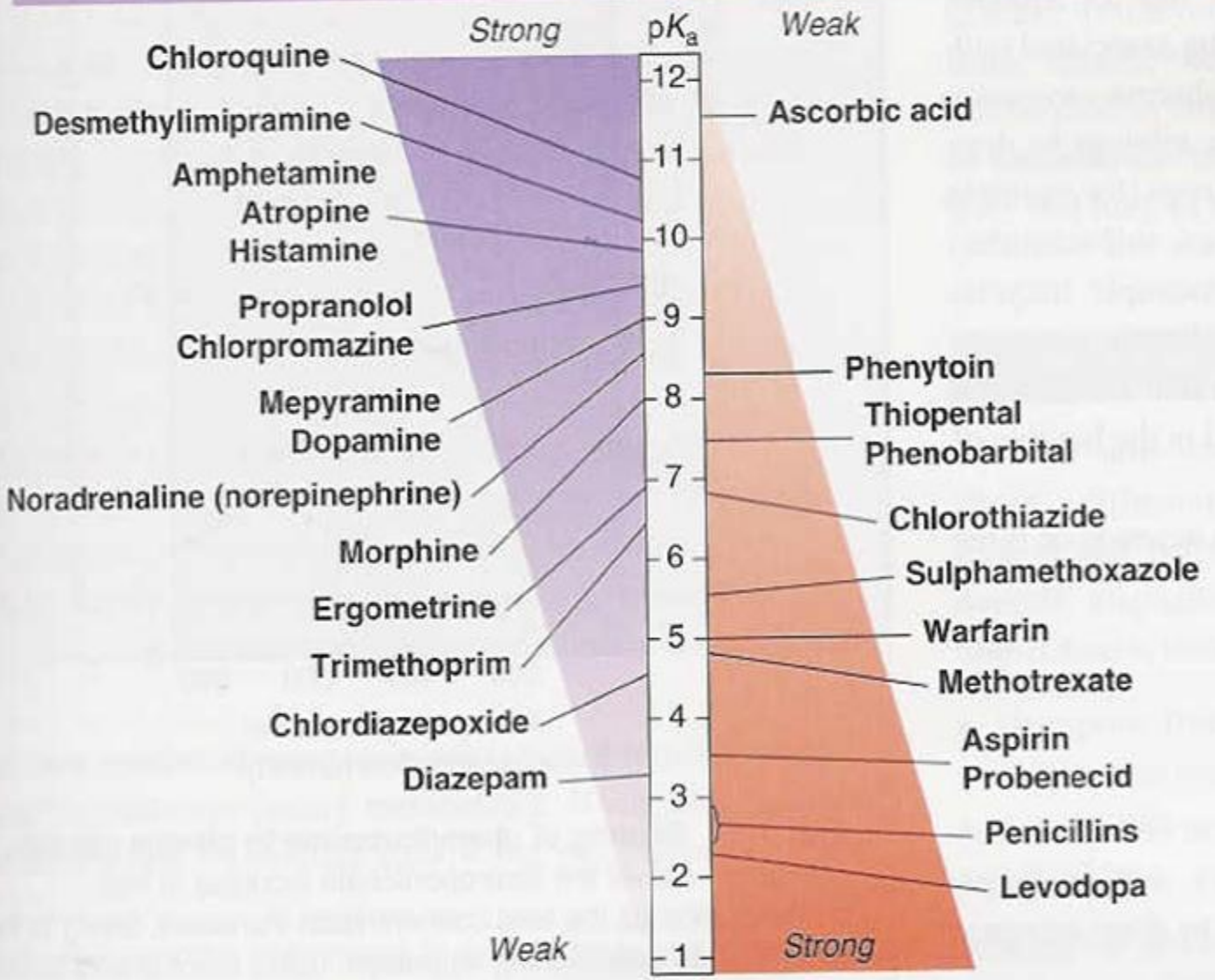
## fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

velikost a tvar molekuly, lipofilita, náboj, pKa





Bases Acids

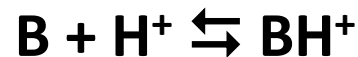




# Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

## fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

velikost a tvar molekuly, lipofilita, náboj, pKa



## prostup léčiva biologickými membránami

lipofilní – pasivní difuze

hydrofilní – prostup přes póry

aktivní transport

## vazba léčiva

plazmatické bílkoviny

vazba na krevní buňky

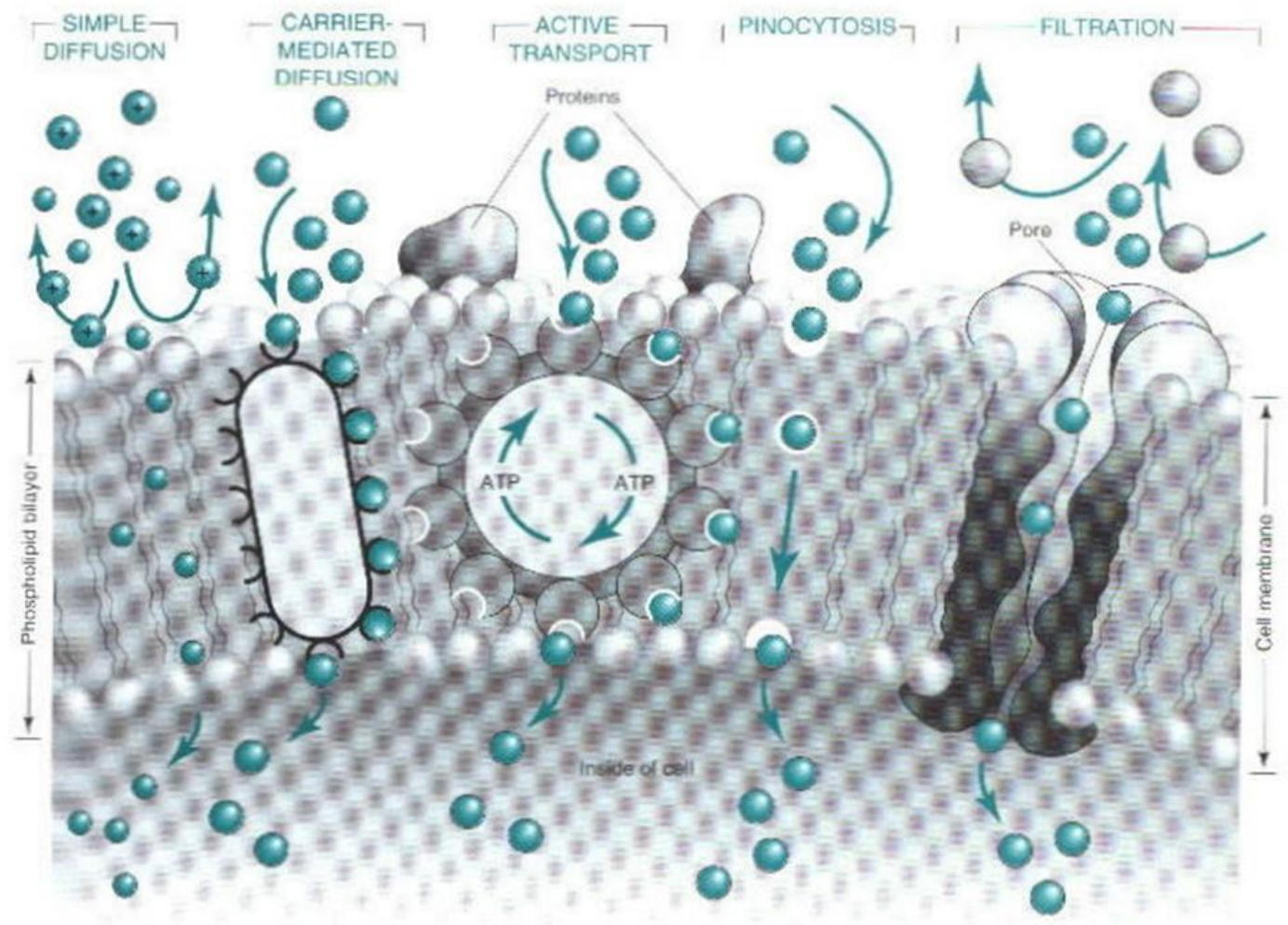
vazba ve tkáních

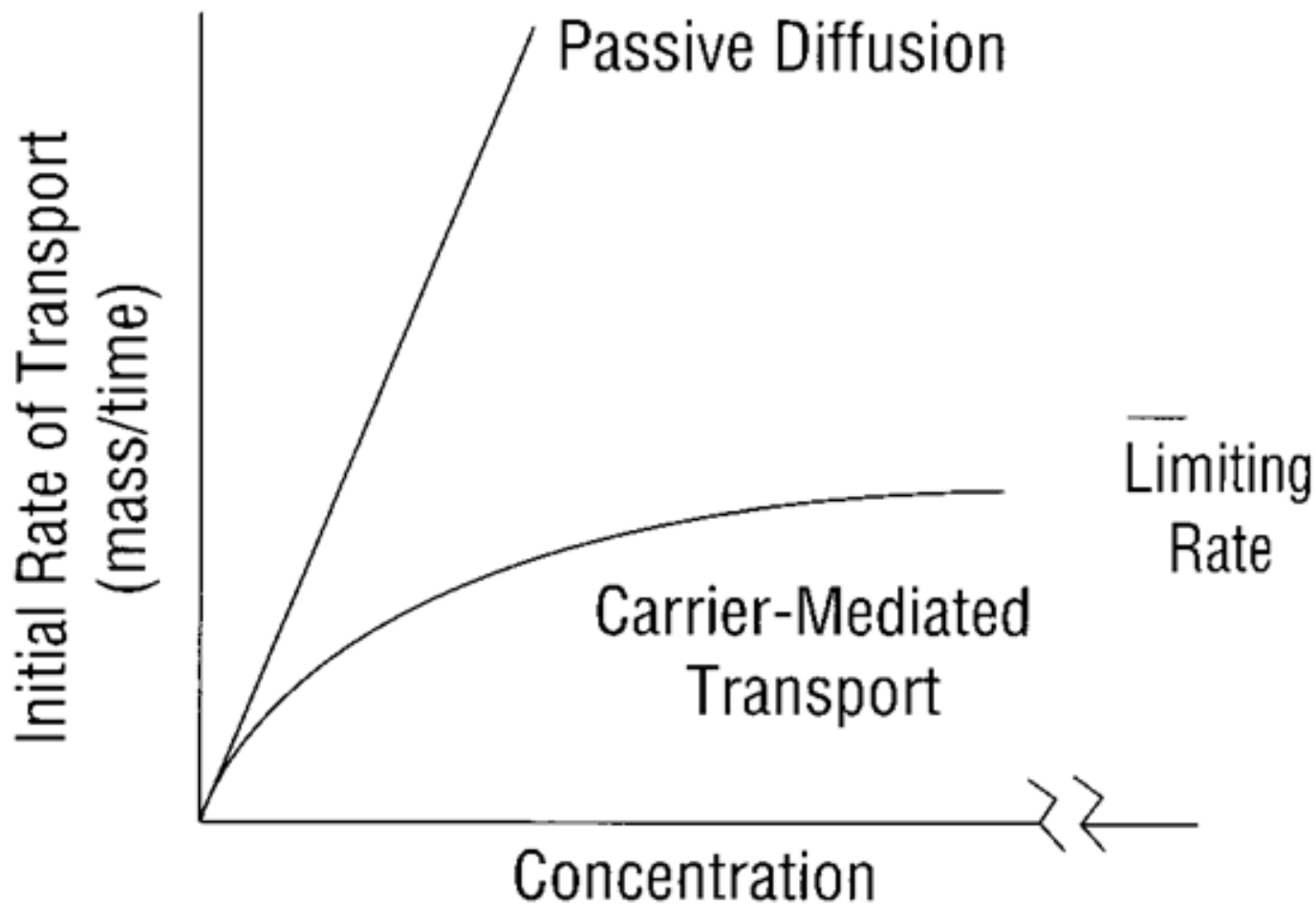
vazba na receptor

## perfuze tkání

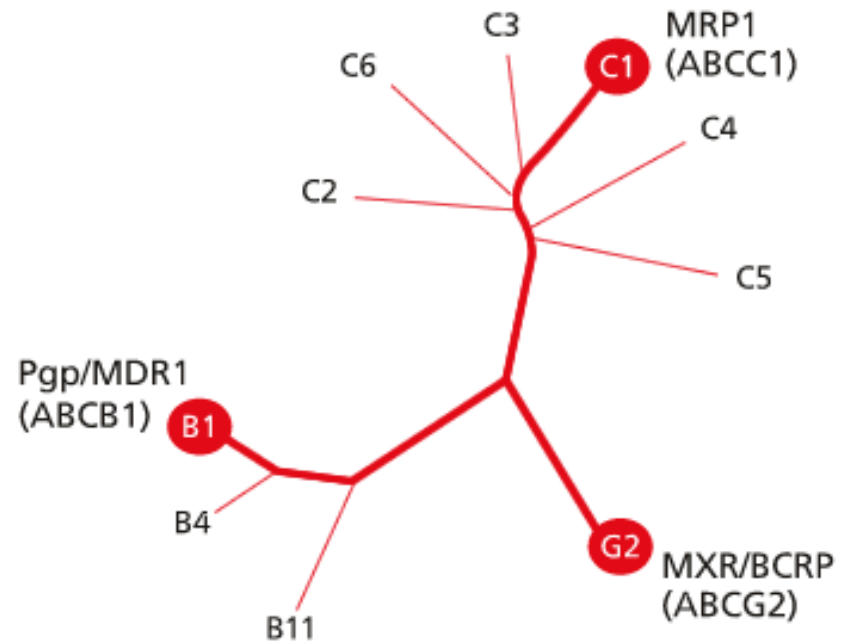
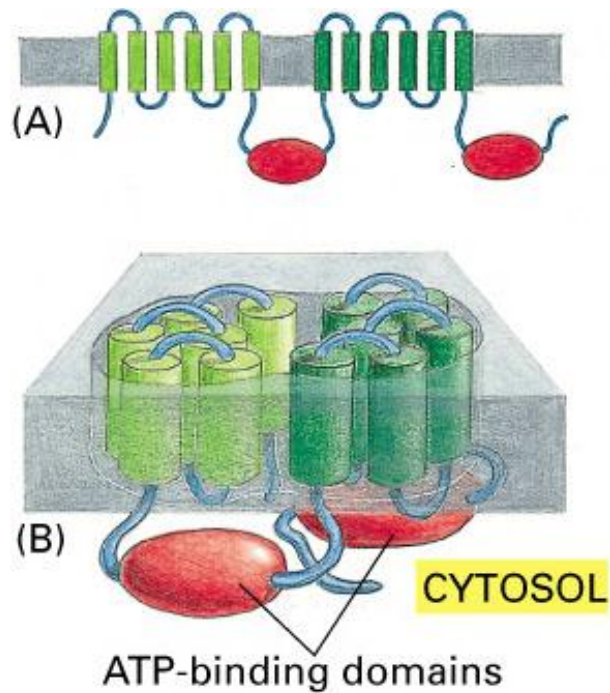
a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň



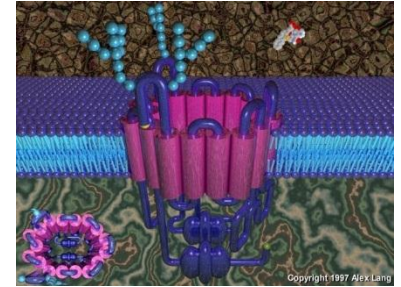


# ABC - ATP-BINDING CASSETTE

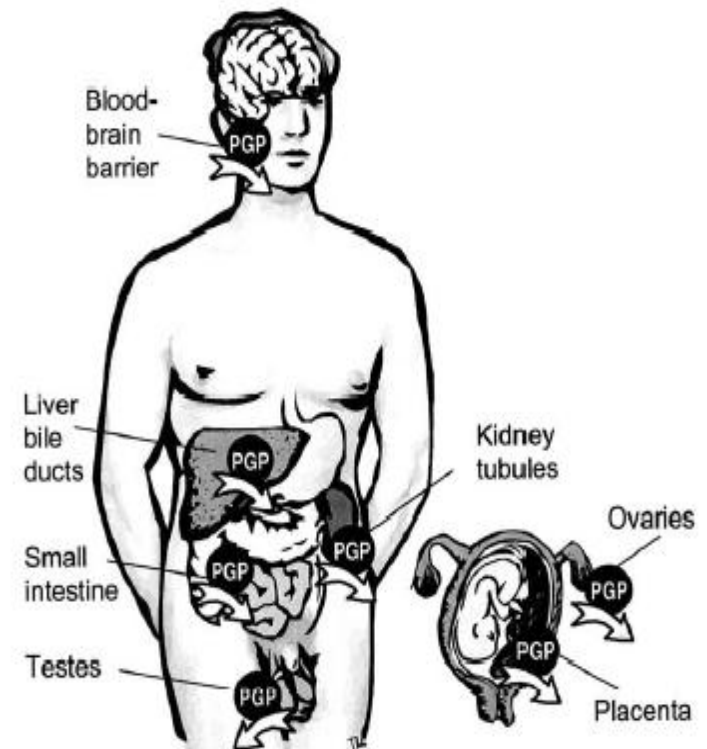


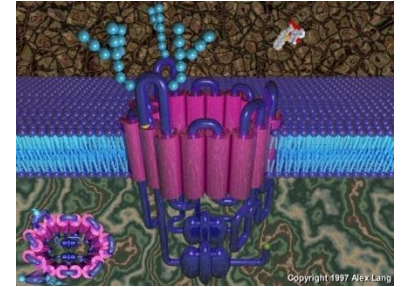
## ABC - ATP-BINDING CASSETTE

- **MDR - multi drug resistance**
- **MRP - multidrug resistance associated protein**
- **MXR/BCRP - mitoxantrone resistance protein / breast cancer resistance protein**
  
- **Pgp - P-glykoproteinová pumpa**

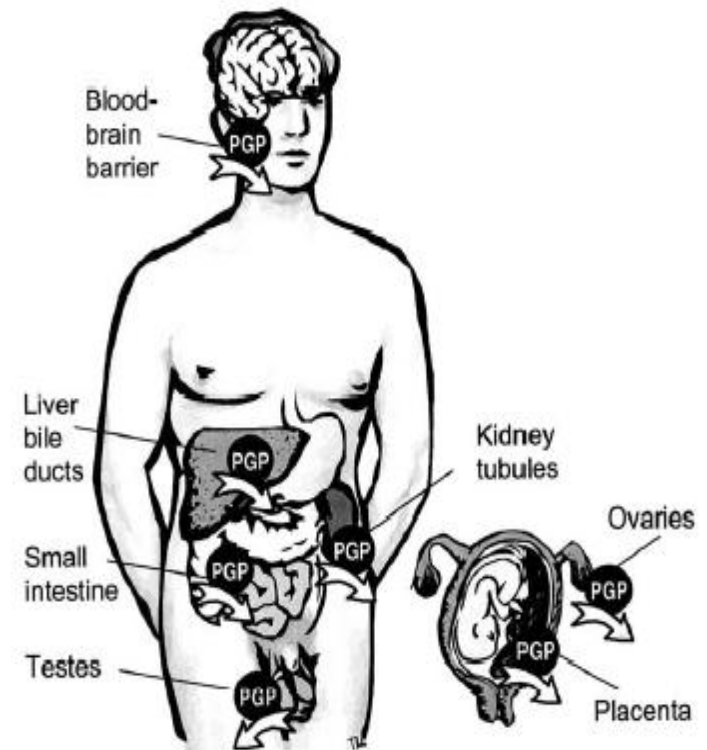


- P-glykoprotein
  - cyklosporiny
  - dipyridamol
  - saquinavir
  - tricyklická antidepresiva
  - verapamil





- P-glykoprotein
  - cyklosporiny
  - dipyridamol
  - saquinavir
  - tricyklická antidepresiva
  - verapamil



- vazba na plazmatické bílkoviny
- vazba na krevní buňky
- vazba ve tkáních
- vazba na receptor



- Kovalentní vazba
  - 200 - 400 kJ/ mol
- Elektrokovalentní, iontová vazba (pro elektrolyty)
  - 20 kJ/ mol
- Dipólová vazba
  - 8 kJ/ mol
- Apolární vazba (van der Waalsovy síly)
  - 2 kJ/ mol

- vazba na plazmatické bílkoviny
- vazba na krevní buňky
- vazba ve tkáních
- vazba na receptor

- většina **kyselých** léčiv (při pH plazmy anionty) se váže na albumin:
  - salicyláty, sulfonamidy, peniciliny
- většina **bazických** léčiv (při pH plazmy kationty) a neutrálních molekul se kromě albuminu významně váže na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein a lipoproteiny:
  - chinidin, digitoxin, tricyklická antidepresiva, cyklosporin A

## léčivo

## % vázaného léčiva

kofein	10
digoxin	23
gentamycin	50
fenytoin	87
digitoxin	95
diazepam	96
warfarin	98
tolbutamid	99

# Léčivo vázané na plazmatické proteiny neúčinkuje!

**Množství vázaného léčiva závisí na**

- 1) konc. volného léčiva
- 2) koncentraci proteinů
- 3) afinitě k vazbě

$$\% \text{ vazby} : \frac{[\text{vázané LČ}]}{[\text{vázané LČ}] + [\text{volné LČ}]} \times 100$$

# vazba ve tkáních

- specifická pro některá léčiva
  - tetracyklinová antibiotika - hydroxyapatit
  - chloramfenikol - kůže
  
  - arzen - ve vlasech

# ABSORPCE - CESTY PODÁNÍ

**Absorpce** - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový účinek - systémový**.

**Účinek místní** – na kůži, sliznice anebo do tělních dutin

– absorpce je nevýhodou – možné NÚ – např. lokální anestetika typu kokainu, lokální kortikoidy.

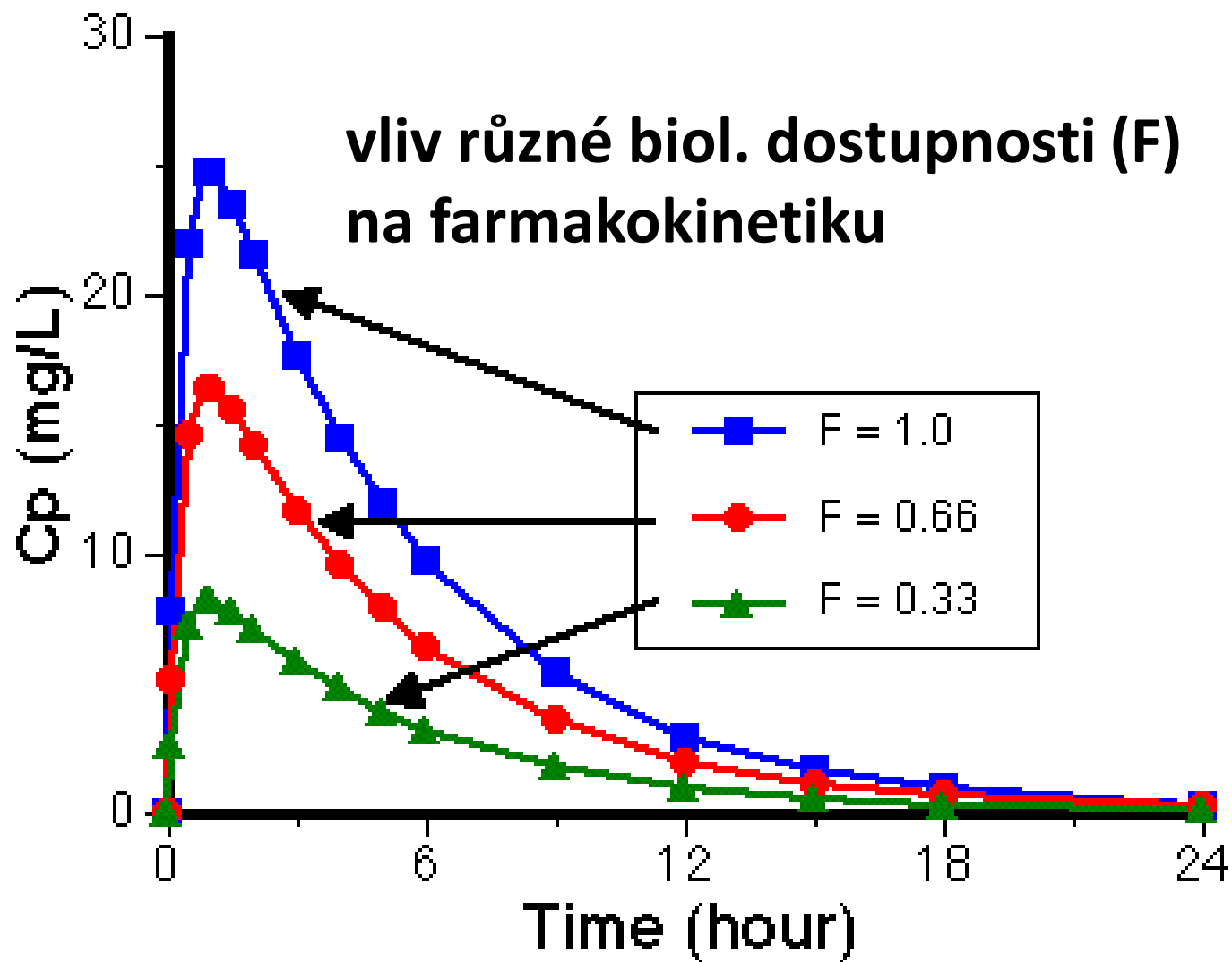
**Rychlost** a **rozsah** absorpce popisovány F-kin. parametry:

**C max** - max. koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

**T max** - čas, kdy léčivo dosáhne max. koncentrace v plazmě (rychlost)

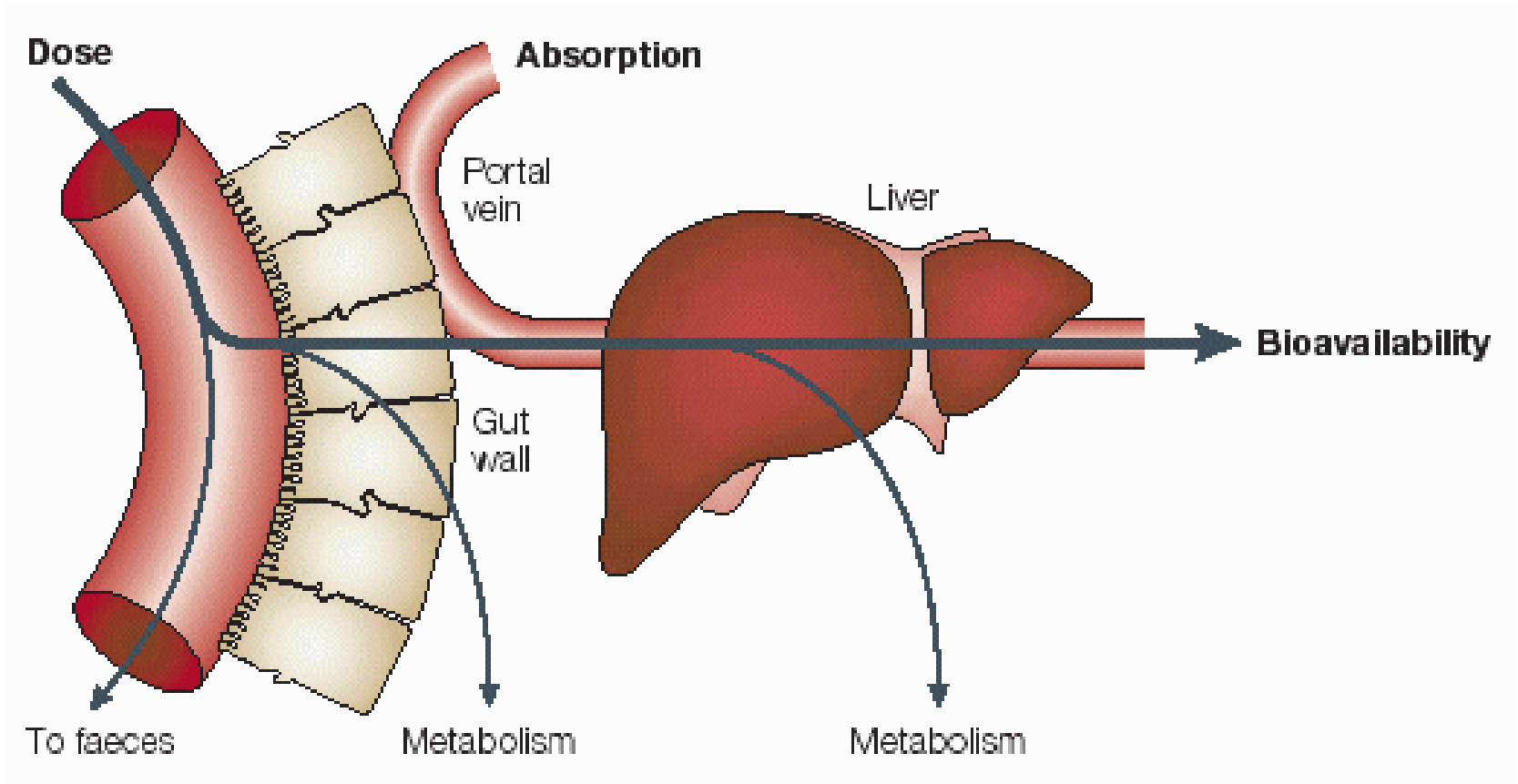
**F** - biologická dostupnost (rozsah)

# vliv různé biol. dostupnosti (F) na farmakokinetiku





# Presystémová eliminace, efekt prvního průchodu játry



# Další faktory ovlivňující proces absorpce

pohlaví, hmotnost, objem plazmy, rychlost  
vyprazdňování žaludku

věk - pH, žluč, enzymy

patofyziologický stav - nemoci jater, zánět

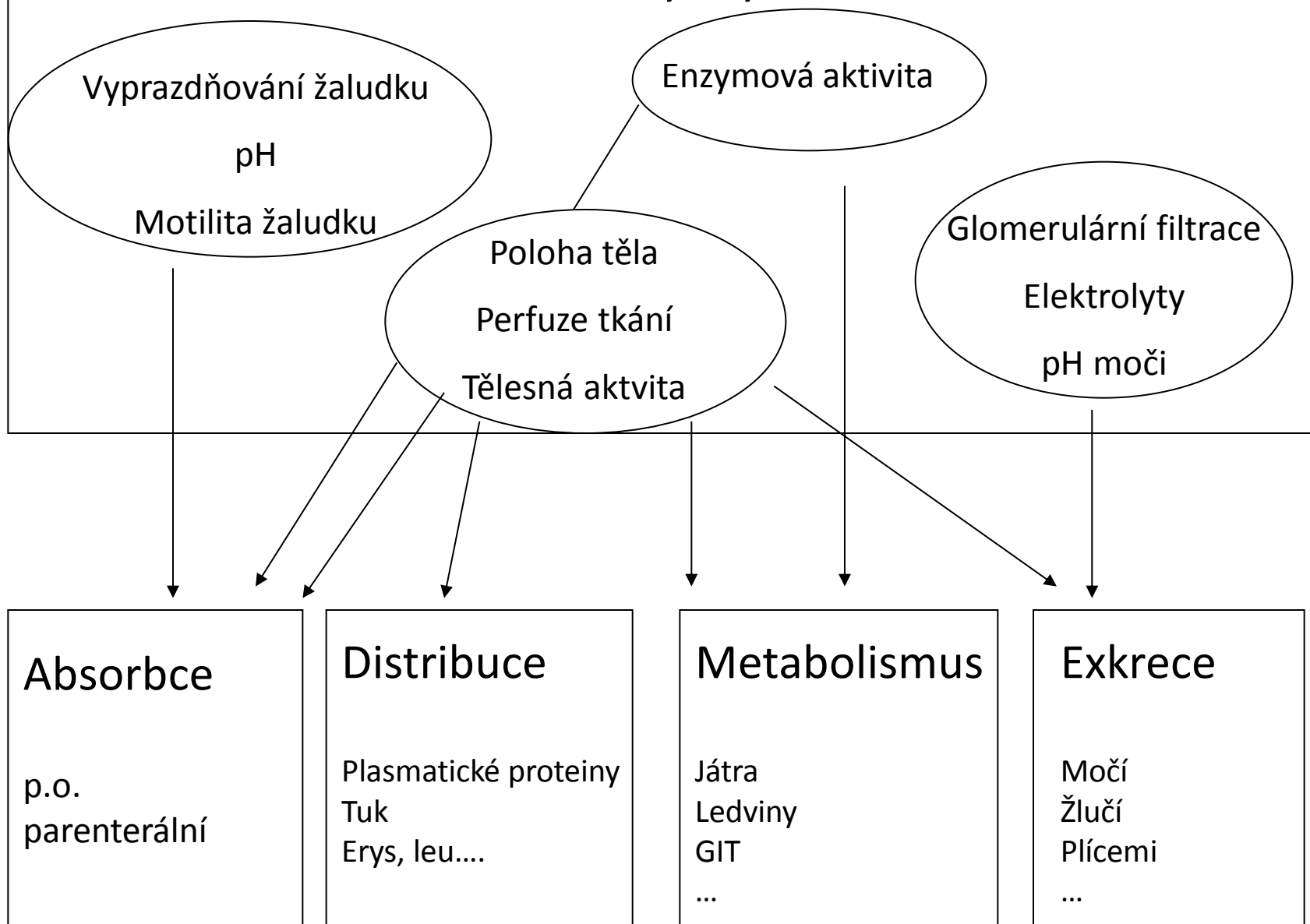
současně podaná potrava - zrychlení/ zpomalení

- chemická inkompatibilita

- funkce GIT

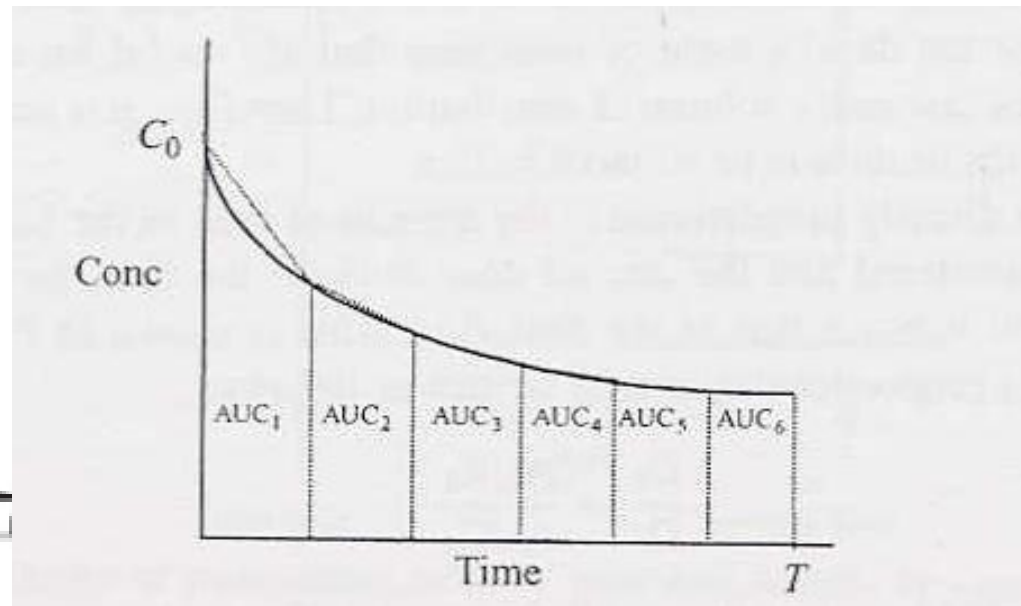
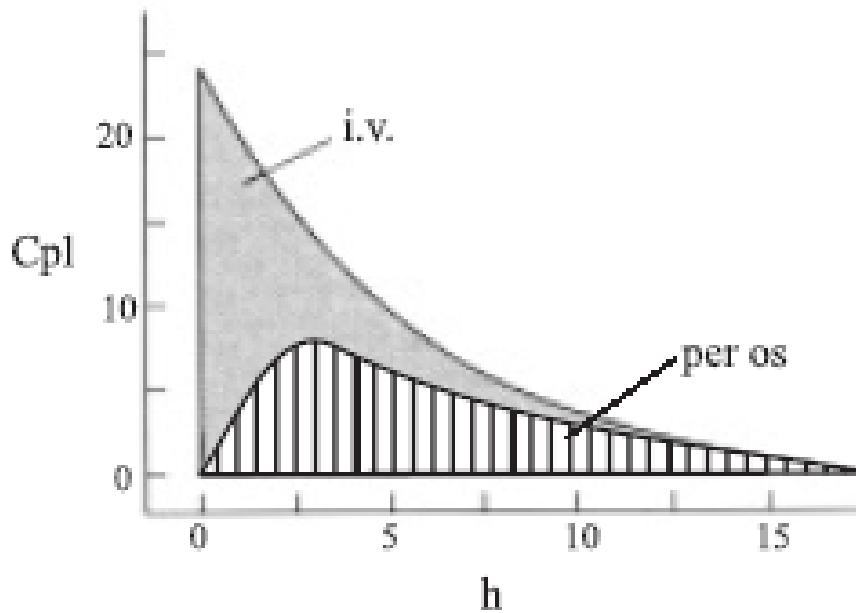
cirkadiánní rytmy

# Cirkadiánní rytmy



# Plocha pod křivkou (AUC)

- Měřítkem biologické dostupnosti je AUC



# Distribuce

průnik léčiva z krve do tkání  
dynamický děj, kde nás zajímá:

**rychlost** - která závisí na:

vazbě,  
průniku přes biomembránu  
průtoku krve orgánem

**stav** - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných  
frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

**Distribuční objem-Vd** – hypotetický

poměr mezi množstvím léčiva v organismu  
a dosaženou plazmatickou koncentrací

$$Vd = \frac{\text{množství léčiva v organismu}}{\text{koncentrace v krvi (plazmě)}}$$

# ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

## Biotransformace - metabolismus

Procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla.

### Enzymatické procesy

- **biodegradace**
- **bioaktivace (prodrug)**
  - enalapril-enalaprilát
  - kodein-morfin
  - bromhexin - ambroxol

lipofilní látky jsou biotransformovány na produkty hydrofilnější, více polární vhodné k vyloučení močí

- biotransformace lipofilních látek neúští vždy ke vzniku neaktivních látek
- I. fáze - detoxikační
- II. fáze - konjugační

## *Fáze I*

- mikrosomální oxidace
- non-mikrosomální oxidace (e.g., alcohol)
- redukce
- hydrolýza
- dehalogenace

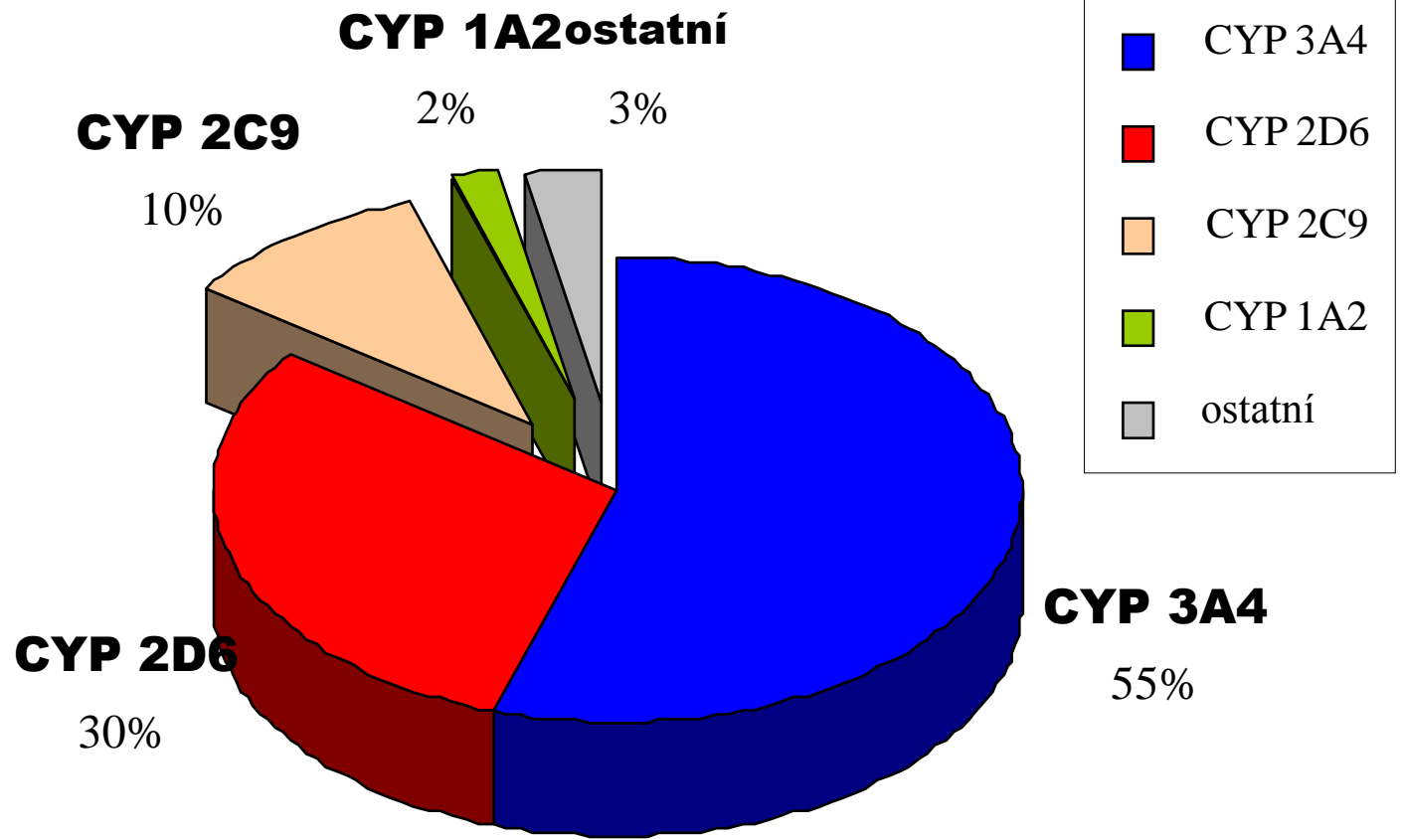


# Ostatní nemikrosomální reakce biotransformace

- hydrolýza v plasmě esterázami (suxametonium cholinesterázou)
- dehydrogenace alkoholů a aldehydů v cytosolické jaterní frakci

(etylalkohol)

- MAO v mitochondriích (tyramin, noradrenalin, dopamin, aminy)
- xantinoxidáza (6-merkaptopurin, produkce kys. močové)
- enzymy pro konkrétní látky (tyrosin-hydroxyláza, dopa-dekarboxyláza, atd.)



# Genetický polymorfismus CYP 450

Chromosome



Alleles



Genetic status

show hide



Extensive metabolism (EM)



Intermediate metabolism (IM)



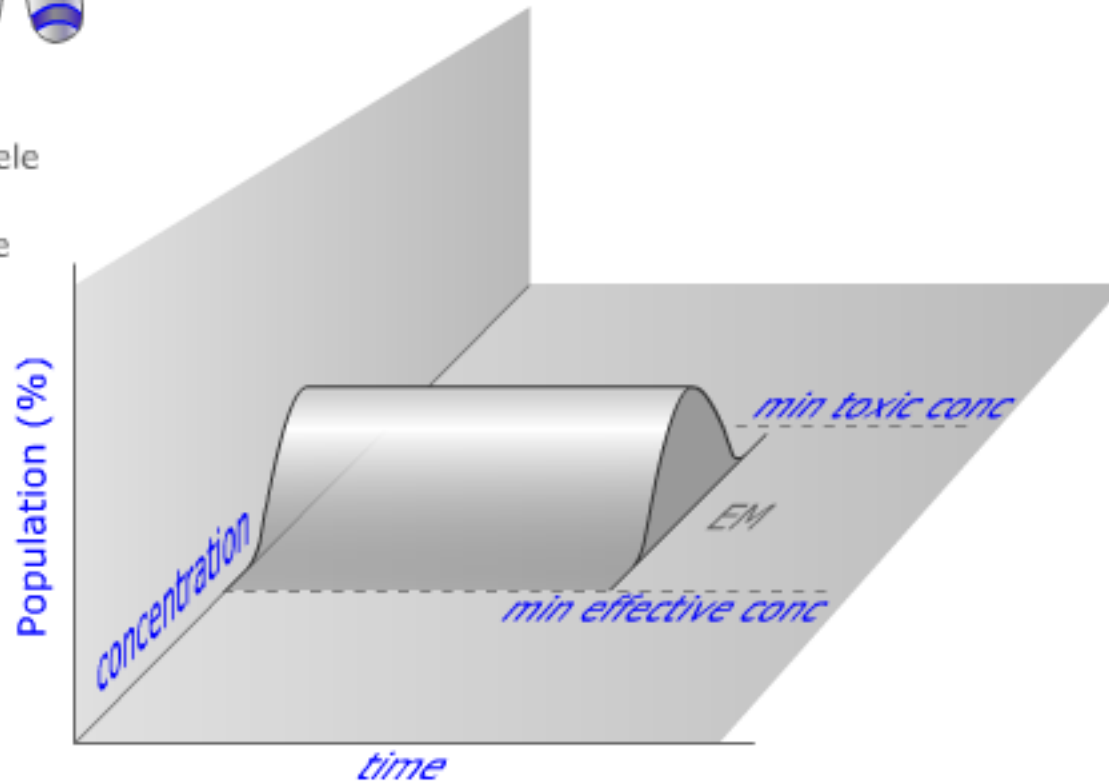
Poor metabolism (PM)



Ultrarapid metabolism (UM)

 — wild type allele

 — mutant allele



Chromosome



Alleles



Genetic status

show hide



Extensive metabolism (EM)



Intermediate metabolism (IM)



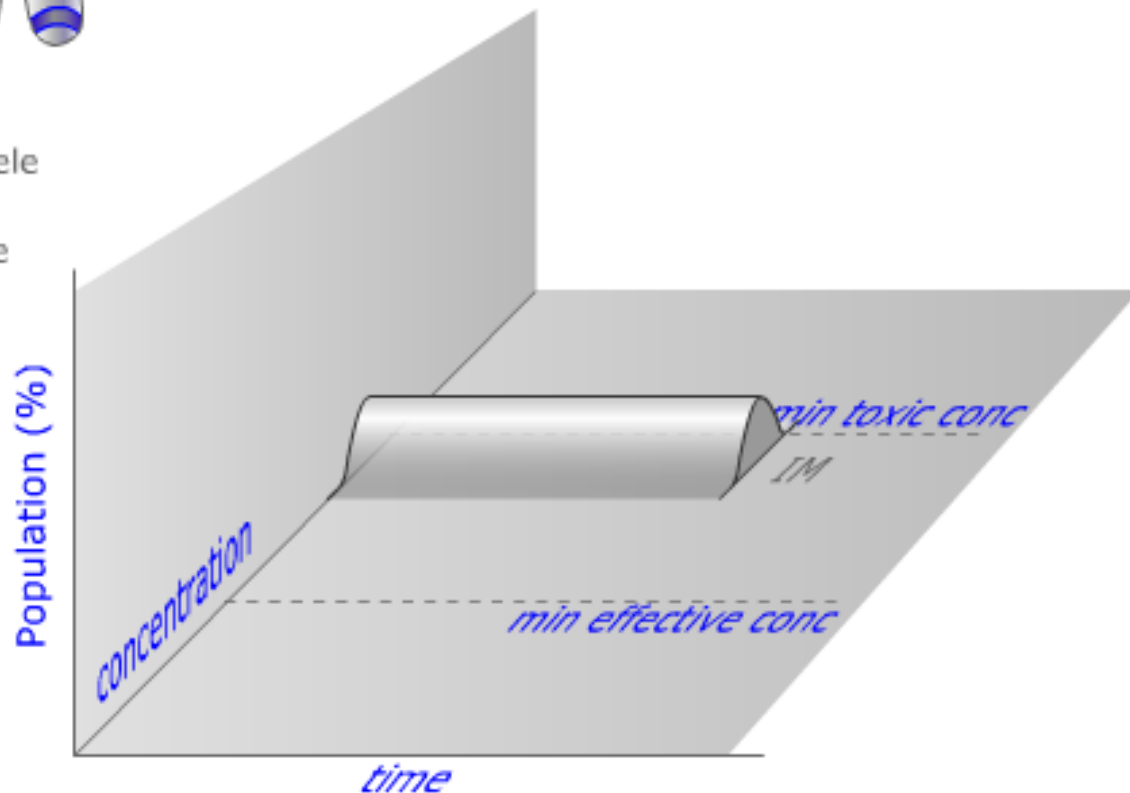
Poor metabolism (PM)



Ultrarapid metabolism (UM)

 — wild type allele

 — mutant allele



Chromosome



Alleles



Genetic status

show hide



Extensive metabolism (EM)



Intermediate metabolism (IM)



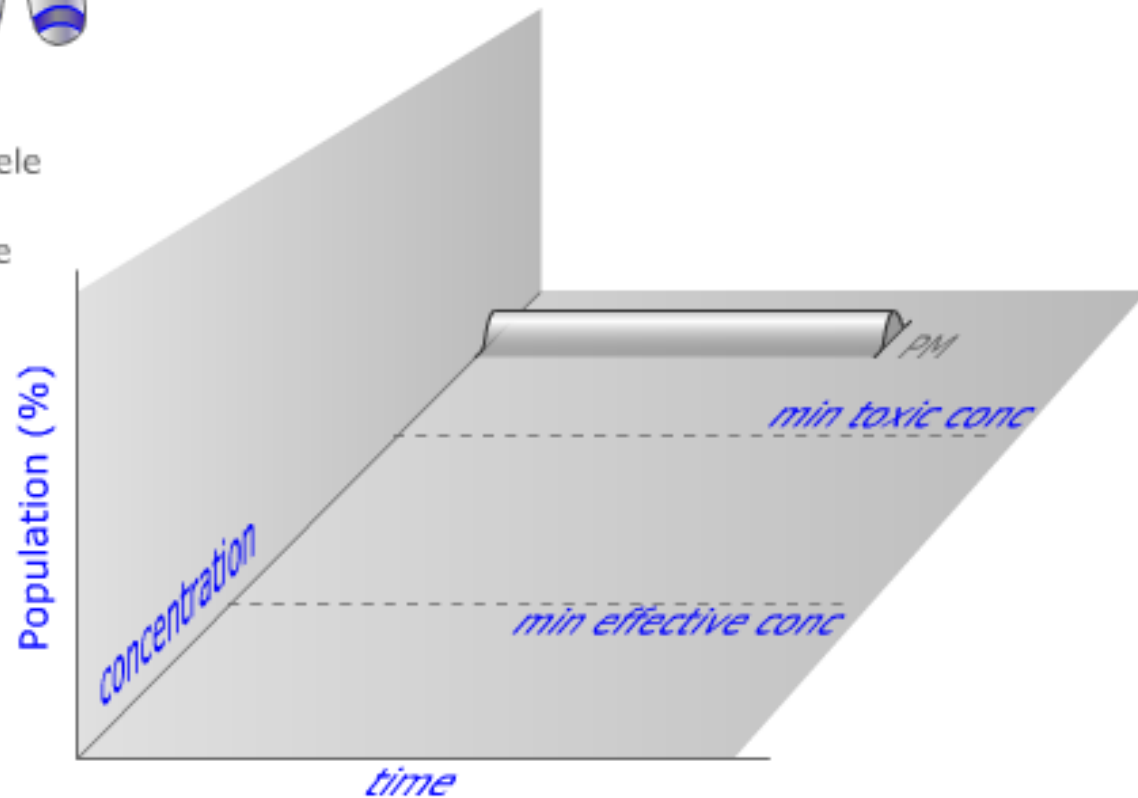
Poor metabolism (PM)



Ultrarapid metabolism (UM)

 — wild type allele

 — mutant allele



Chromosome



Alleles



Genetic status

show hide



Extensive metabolism (EM)



Intermediate metabolism (IM)



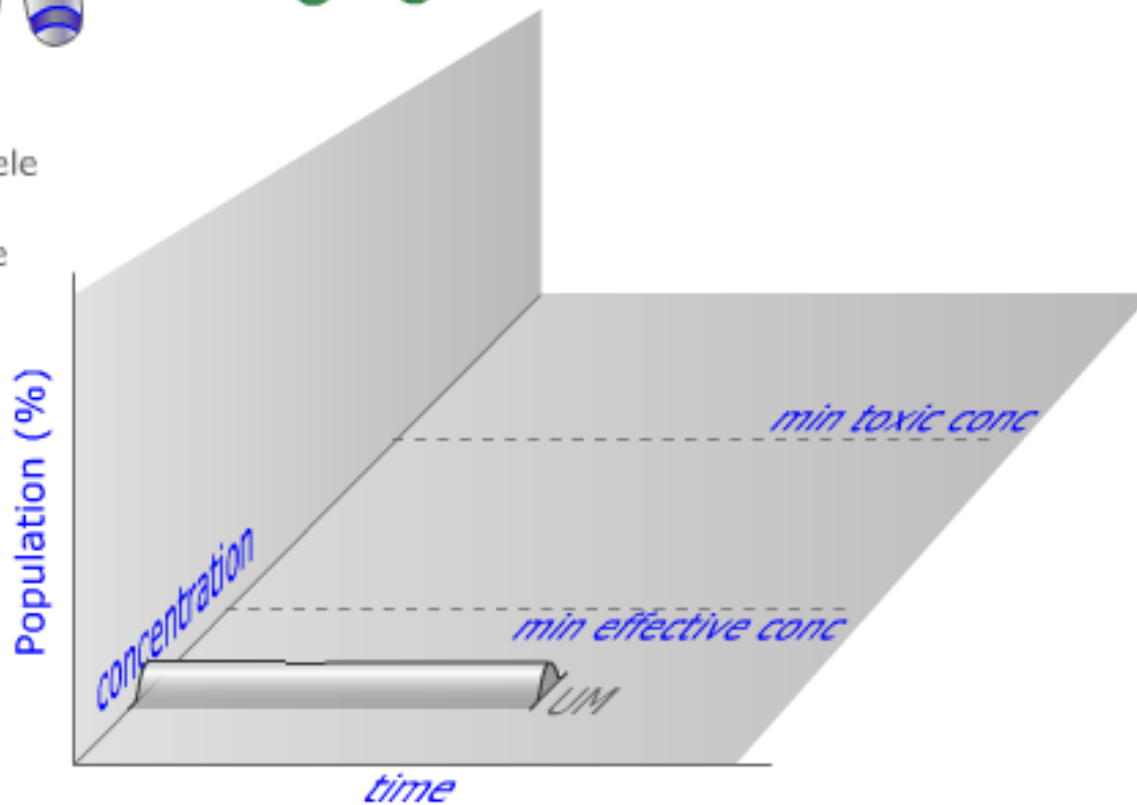
Poor metabolism (PM)



Ultrarapid metabolism (UM)

 — wild type allele

 — mutant allele



Chromosome



Alleles



Genetic status

show hide



Extensive metabolism (EM)



Intermediate metabolism (IM)



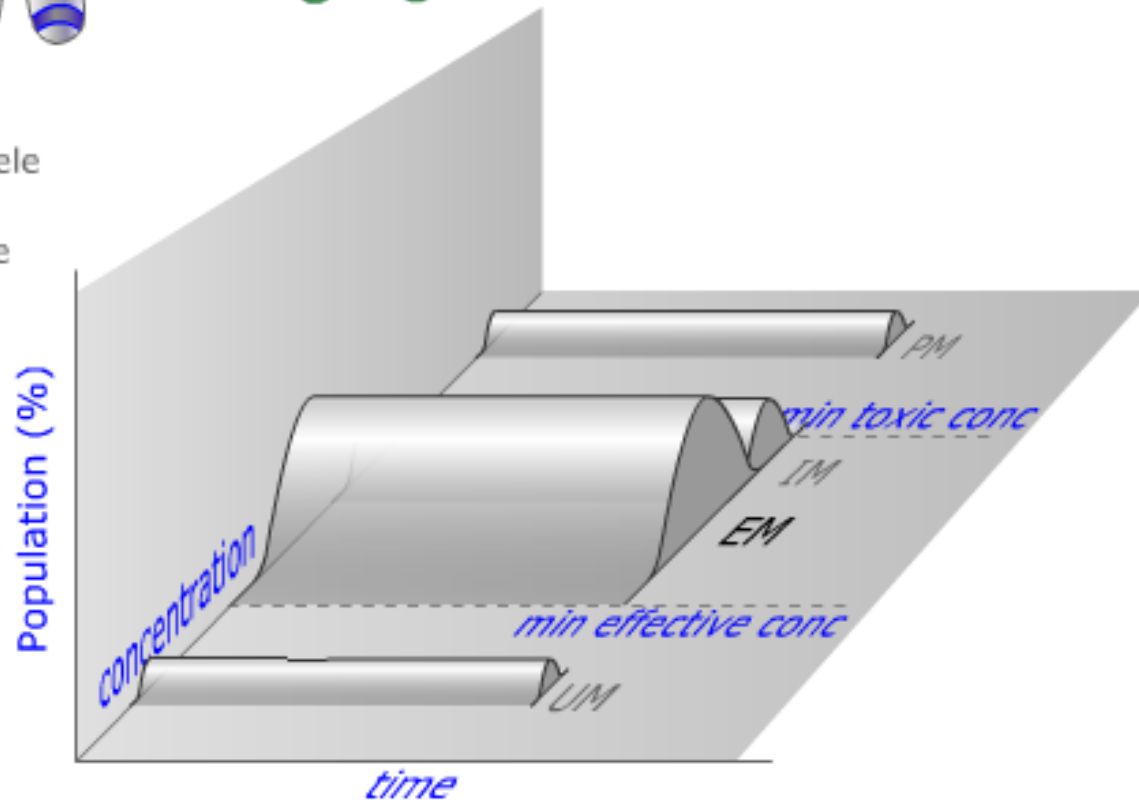
Poor metabolism (PM)



Ultrarapid metabolism (UM)

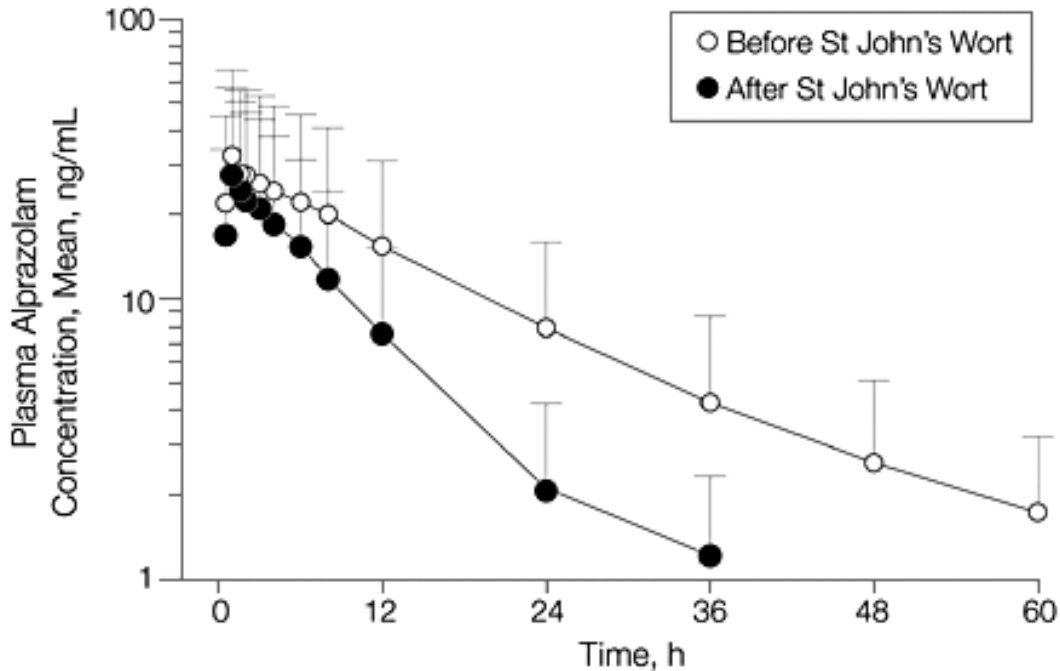
 — wild type allele

 — mutant allele



# INDUKTORY CYP 450

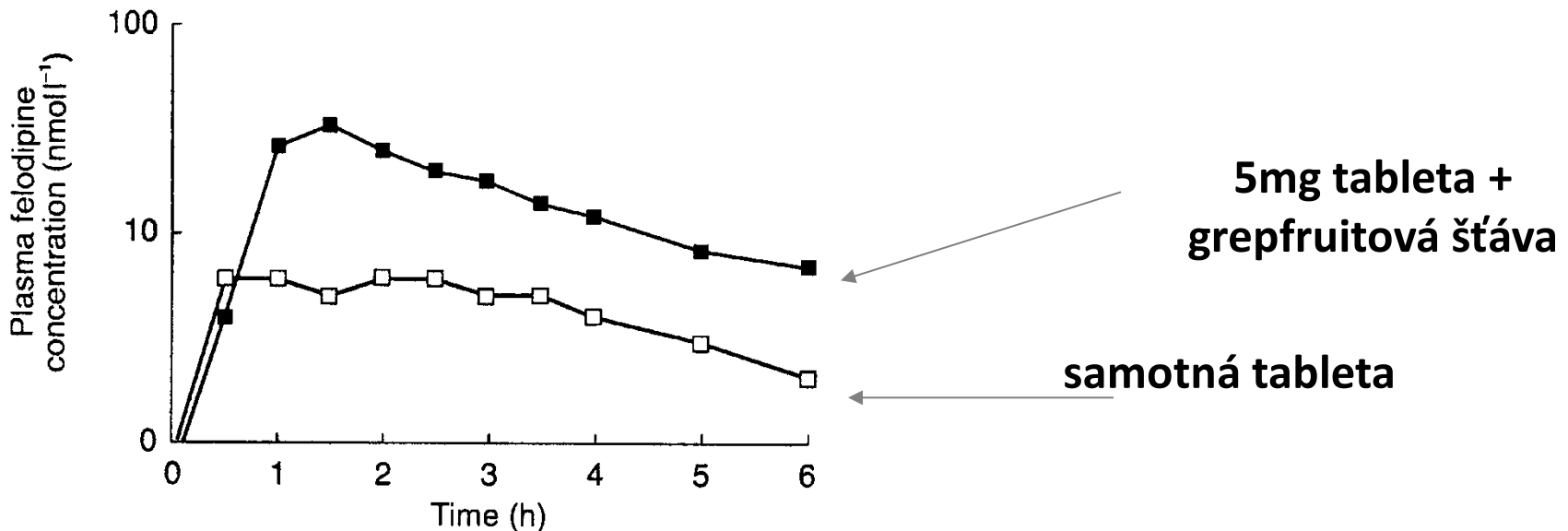
- dexametazon
- fenobarbital
- rifampicin
- fenytoin
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*)





# INHIBITORY CYP 450

- antidepresiva (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)
- chinin, chinidin
- chloramfenikol, erytromycin
- ketokonazol, itrakonazol
- grapefruitová šťáva



## *Fáze II* (konjugace)

- glukuronidace
- acetylace
- metylace
- konjugace se sulfáty
- konjugace s glutathionem
- konjugace s cysteinem
- konjugace s merkaptopurinem

## Místa biotransformace

- kdekoliv, kde jsou přítomny příslušné enzymy: **játra**  
plasma, ledviny, plíce, stěna GIT,

( játra jsou ideálně umístěna pro zachycení léčiv po absorpci z GIT, nebo z krve po parenterální aplikaci a mají patrně pro biotransformaci léčiv nejvýznamnější úlohu )

# Exkrece

ledviny

játra

plíce

sliny, kůže, vlasy, pot, mateřské mléko,.....

# Exkrece

## Ledviny

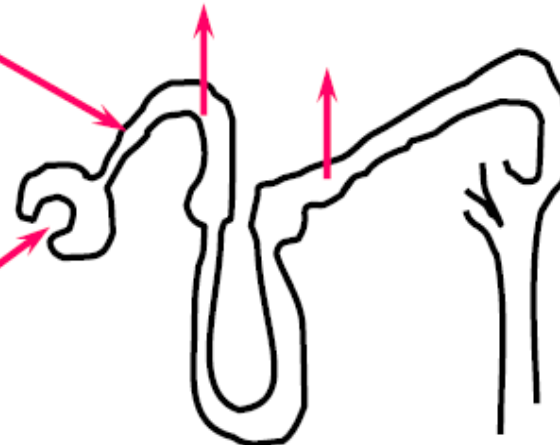
Exkrece moči - glomerulární filtrace, tubulární sekrece, tubulární reabsorpce.

## VYLUČOVÁNÍ

**aktivní tubulární sekrece**

**pasivní tubulární reabsorpce**

**glomerulární filtrace**



# Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)

- tubulární sekrece

– organické kyseliny

- furosemid
- thiazidová diuretika
- peniciliny
- glukuronidy

– organické báze

- morfin

- tubulární reabsorpce

acidifikace

acetazolamid (inhibitor KA)  
chlorid amonný

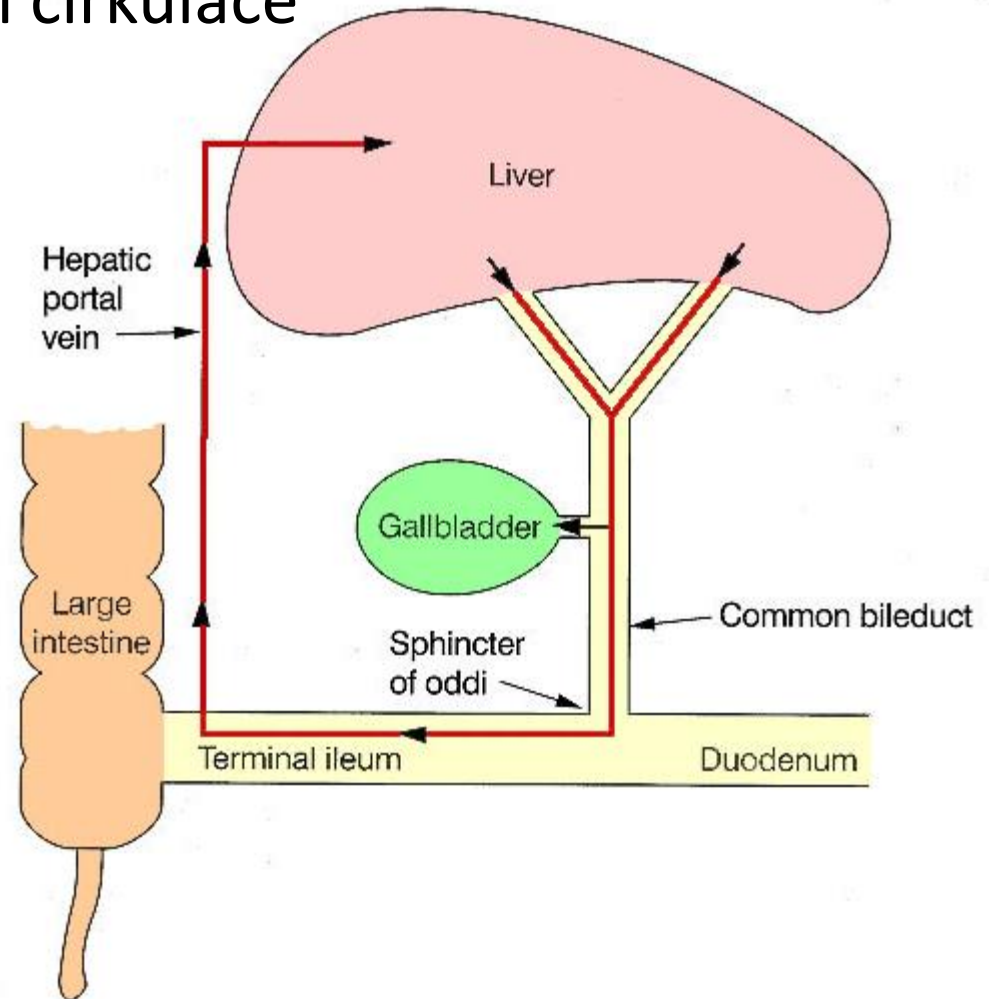
alkalizace

hydrogenuhličitan sodný

# Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.

enterohepatální cirkulace



# ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

→ Kinetika eliminace podle 1. řádu

= rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě  
(lineární kinetika)

→ Kinetika eliminace podle 0. řádu

= rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění (nelineární kinetika)



- **0. řád**

- Rychlost =  $k$

- C vs. t LINEÁRNÍ

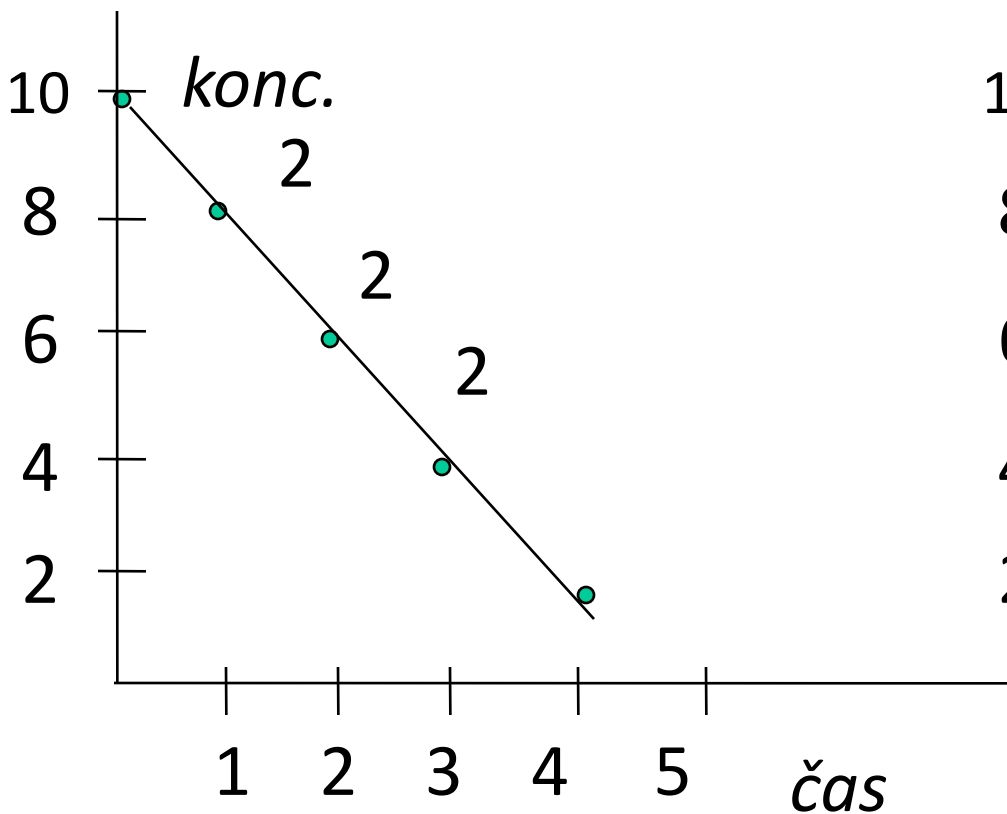
- **1. řád**

- Rychlost =  $k C$

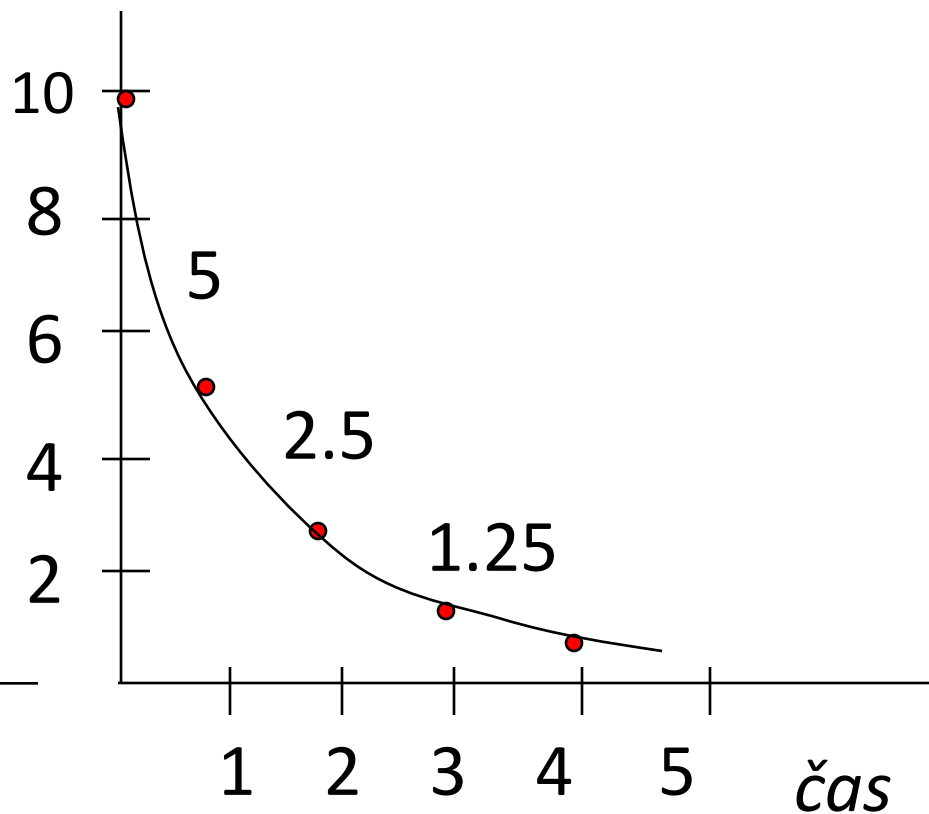
- C vs. t EXPONENCIÁLNÍ

- Log C vs. t lineární

# Kinetika eliminace 0-tého a 1. řádu

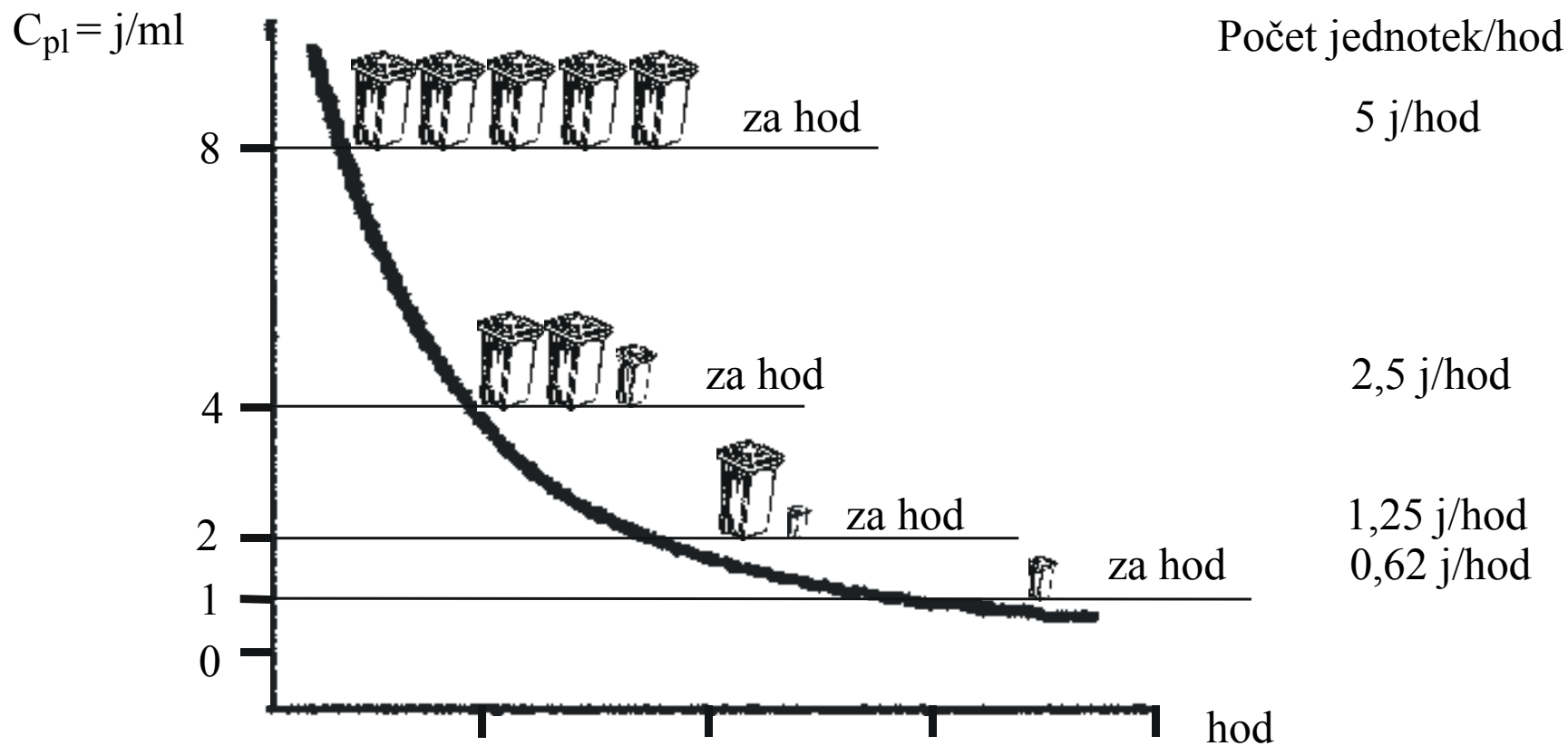


$$v = k_0$$

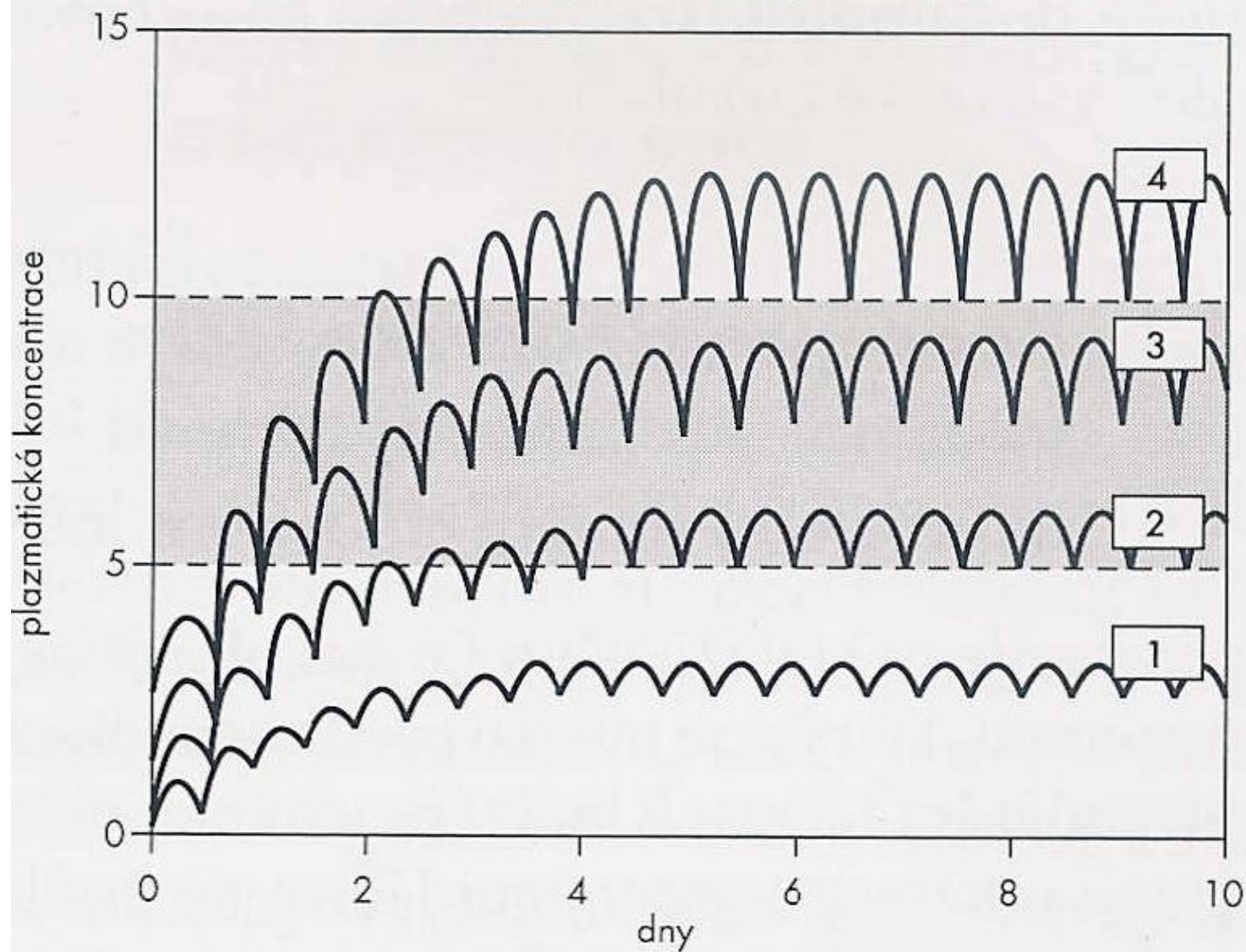


$$v = k_e * D$$

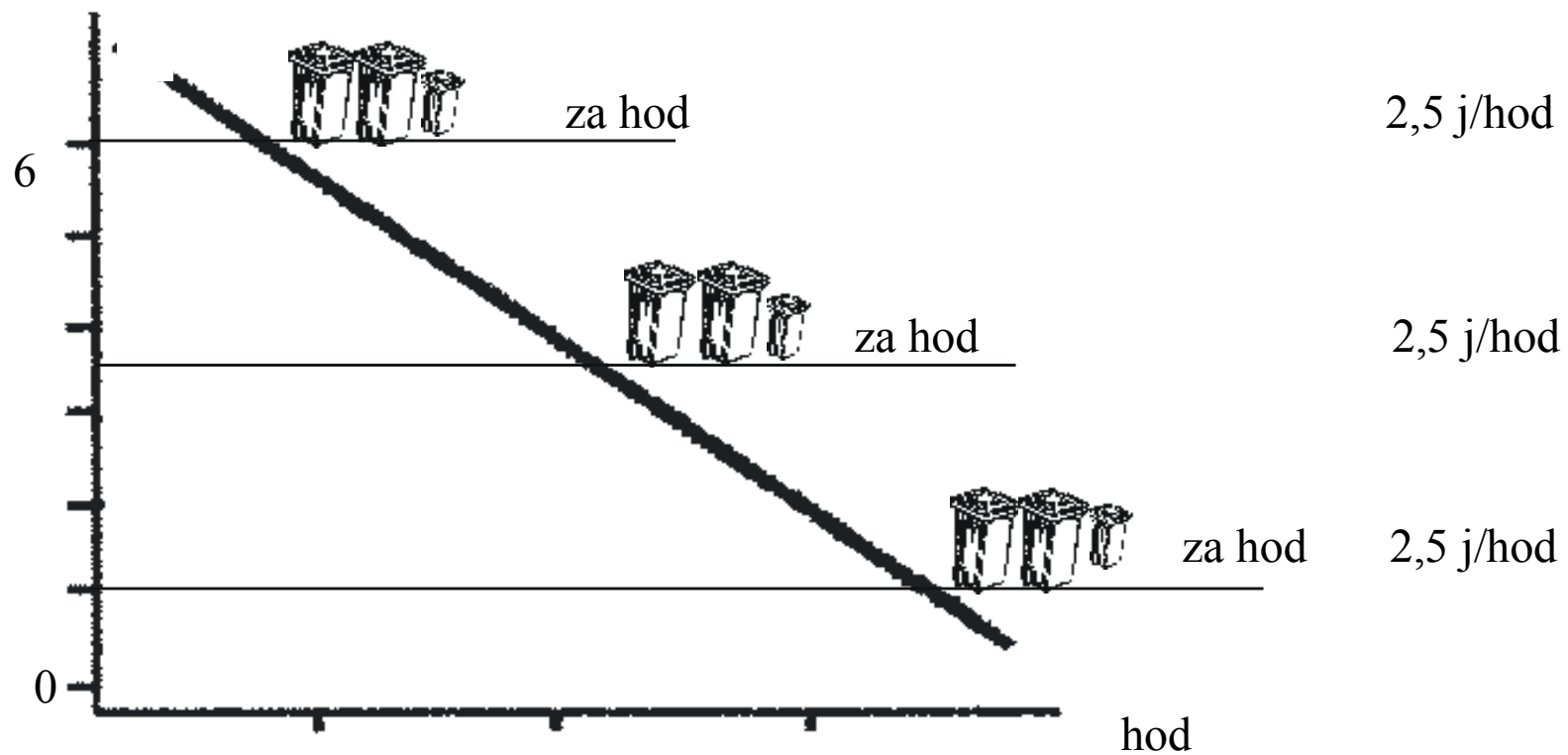
**Eliminace 1. řádu (závisí na  $C_{pl}$  eliminované látky), uplatňuje se u většiny léků**



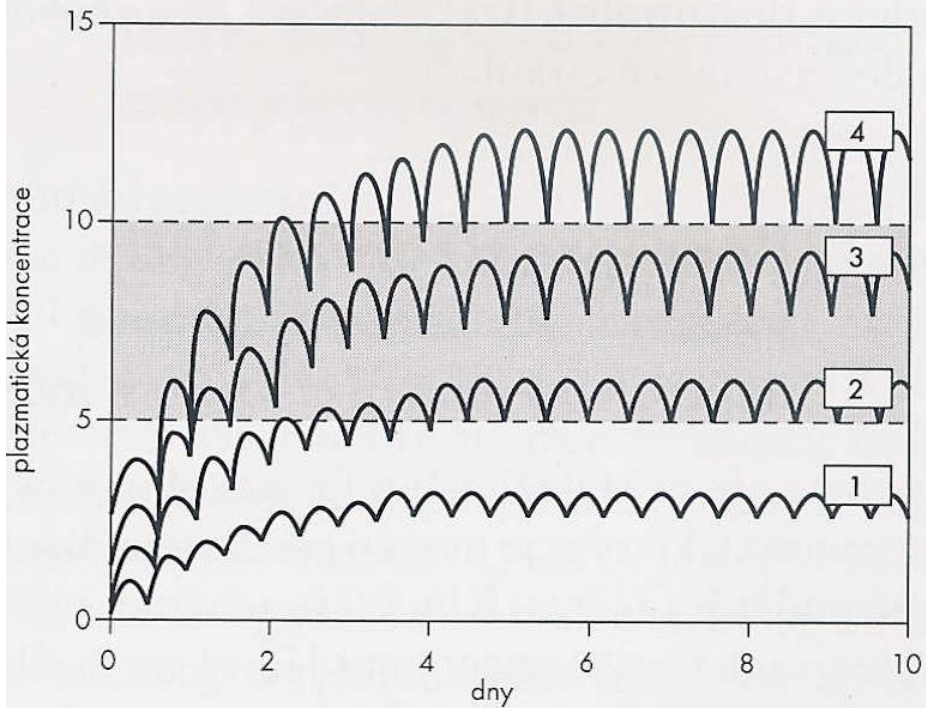
### A. kinetika 1. řádu (lineární)



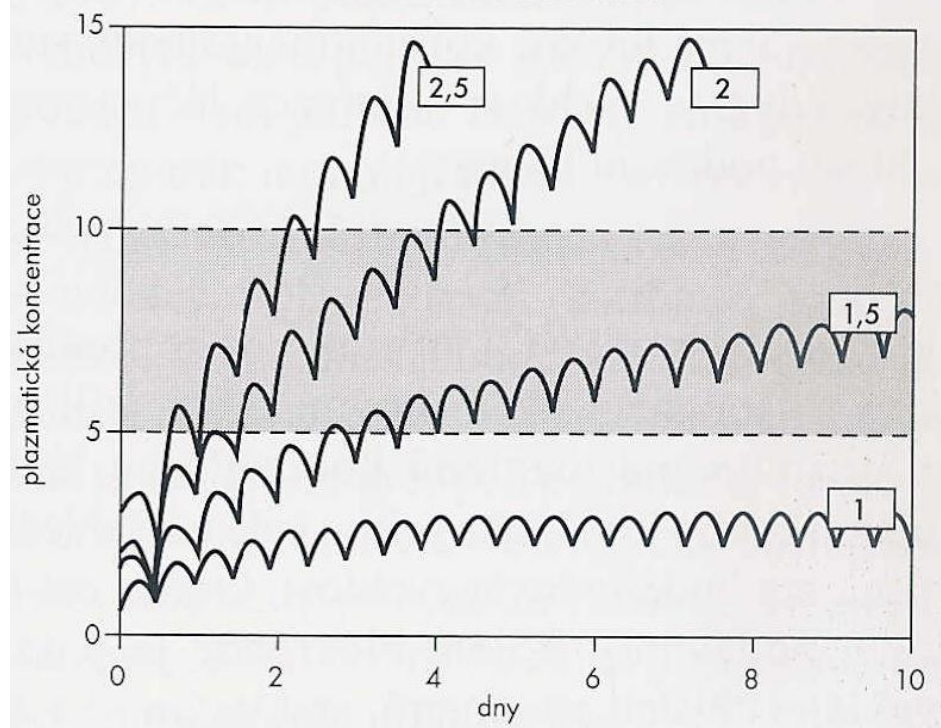
**Eliminace 0. řádu (nezávisí na  $C_p$  eliminované látky) u etanolu a u vyšších dávek fenytoinu, teofylinu a salicylátů.**



**A. kinetika 1. řádu (lineární)**



**B. kinetika saturační**



# Farmakokinetické parametry popisující eliminaci

**Poločas eliminace**  $t_{1/2}$

= čas, za který, klesne aktuální koncentrace  
léčiva v plazmě na polovinu původní  
hodnoty; [h]

# Farmakokinetické parametry popisující eliminaci

**Eliminační konstanta**  $k_e = \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$

= vyjadřuje rychlost eliminace jako podíl z  
léčiva přítomného v těle vyloučený za  
časovou jednotku [ $h^{-1}$ ]



# Farmakokinetické parametry popisující eliminaci

**Clearance**  $Cl_{TOT}$

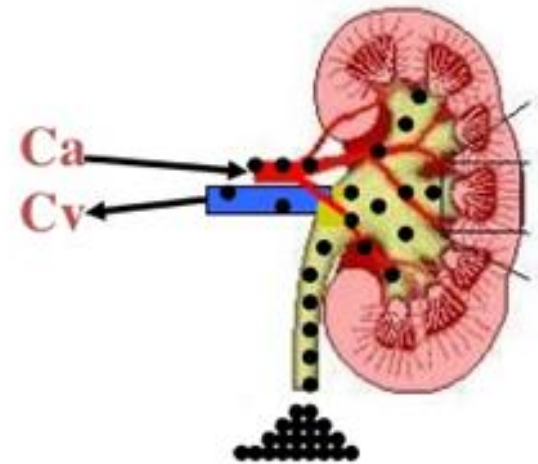
= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za  
jednotku času [ $l \cdot h^{-1}$ ]

# Farmakokinetické parametry popisující eliminaci

**Extrakční poměr**  $E_R$

= podíl léčiva odstraněného při průchodu  
orgánem orgánem

$$E_R = \frac{c_a - c_v}{c_a}$$



## **Bioekvivalence**

**Stejné farmakokinetické parametry po podání  
2 přípravků se stejnou účinnou látkou  
(„stejně“ = 80-125 % hodnot originálu)**

## **Terapeutická ekvivalence**

**Stejné účinky u látek, jež jsou nebo nemusejí být  
bioekvivalentní**

## **Farmaceutická ekvivalence**

**Stejné účinky stejné látky v jiné lékové formě**

# FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

## PRIMÁRNÍ

- biologická dostupnost
- distribuční objem
- clearance

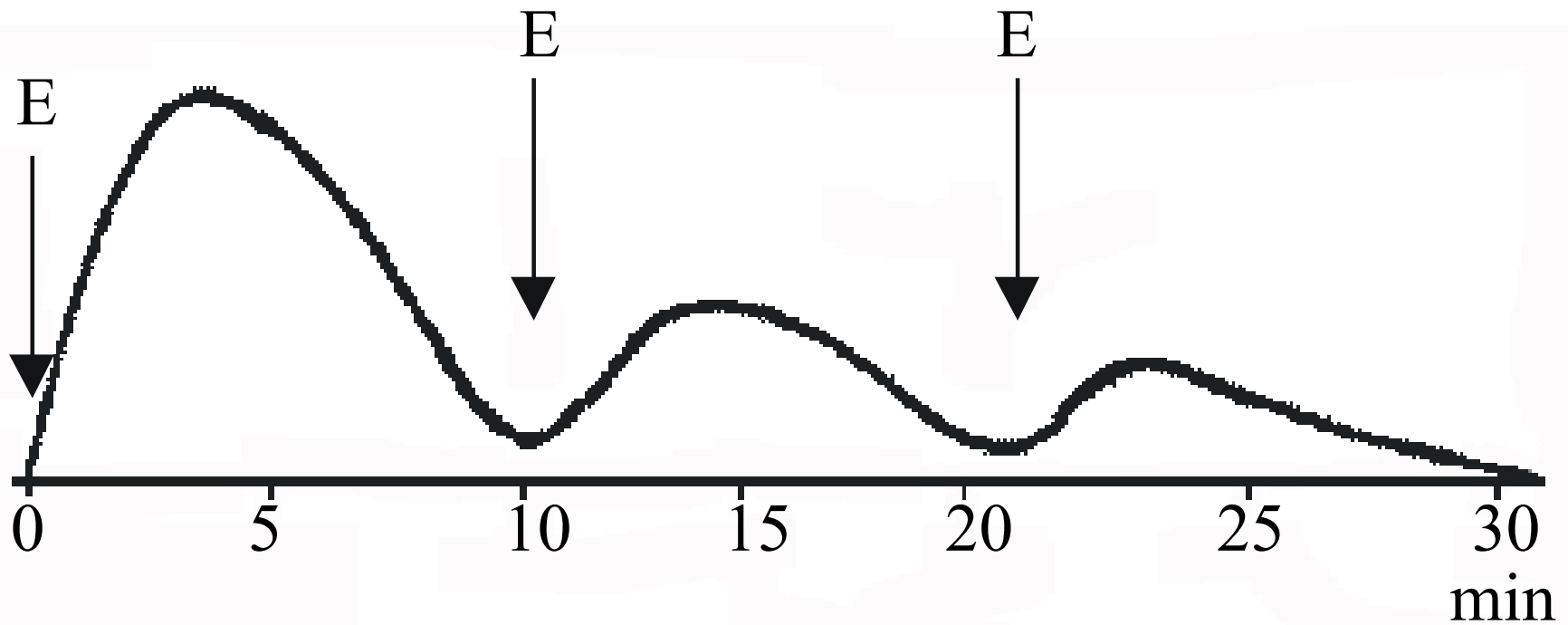
## SEKUNDÁRNÍ

- poločas eliminace
- eliminační konstanta
- AUC (area under the curve)
- kumulační index
- MRT....

# Opakované podávání

- zesílení účinku – kumulace – dávka nasycovací, udržovací  
senzitivace – změna na úrovni receptorů
- zeslabení účinku
  - tolerance - změna receptorového systému
  - změna farmakokinetiky
  - tachyfylaxe
  - resistance - „necitlivost“ k látkám inh. růst nebo způsobujícím smrt buňky  
cytostatika, antiinfektiva, antiseptika
- léková závislost

# Tachyfylaxe po opakovaném podávání efedrinu (pokles vlivu na TK)



**E = podání efedrinu**