



Transport a distribuce léčiv v organismu

Tomáš Pruša

Rev. 1.2

Jaká věda se zabývá interakcemi léčiv?

Terminologie I

- **Farmacie**

- Zdravotnické odvětví, které se zabývá léčivy a zahrnuje jejich výzkum, vývoj, přípravu a výrobu, jištění jakosti, distribuci, skladování, výdej, podávání pacientům, účinky a osud v organismu.

- **Farmakologie**

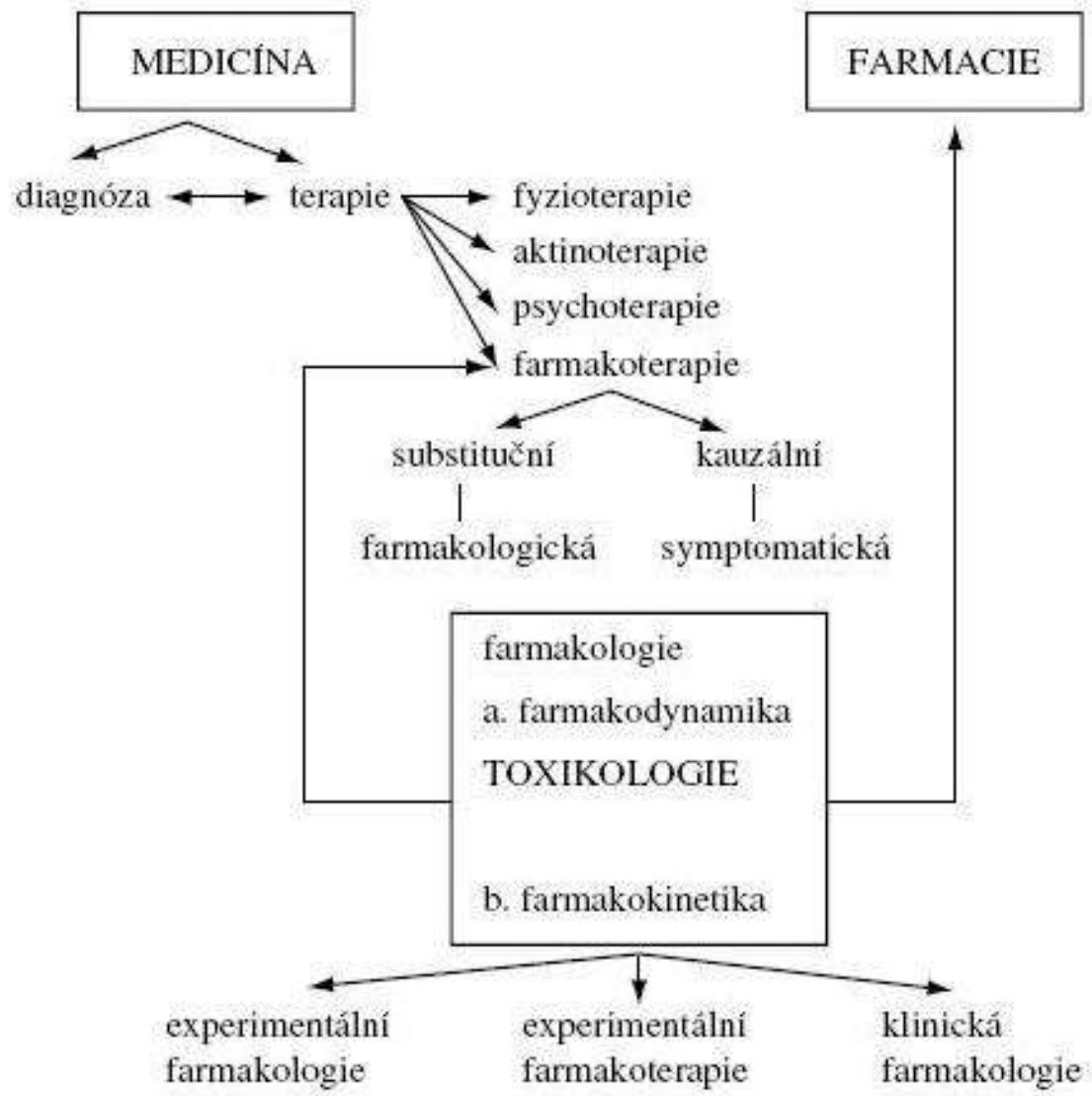
- Vědní obor, který studuje interakce mezi cizorodými látkami a živými organismy.

- **Farmakokinetika**

- Sleduje časový průběh osudu léčiv v organismu.

- **Farmakodynamika**

- Sleduje mechanismus působení léčiv



Terminologie II

- **Farmakoepidemiologie**
 - Upřesňuje terapeutické hodnoty léčiv po jejich uvedení na trh (terapeutická účinnost).
- **Farmakogenetika**
 - Sleduje jednotlivé genetické charakteristiky (polymorfismy, mutace), které podmiňují odlišnou reakci na podané léčivo.
- **Farmakogenomika**
 - Zabývá se vztahem mezi celkovou genetickou informací na úrovni genomu, transkriptomu, proteomu, metabolomu, atd. a individuální reakcí na podané léčivo
- **Farmakoekonomika**
 - Studuje finanční náklady na užívání léčiv.

Terminologie III

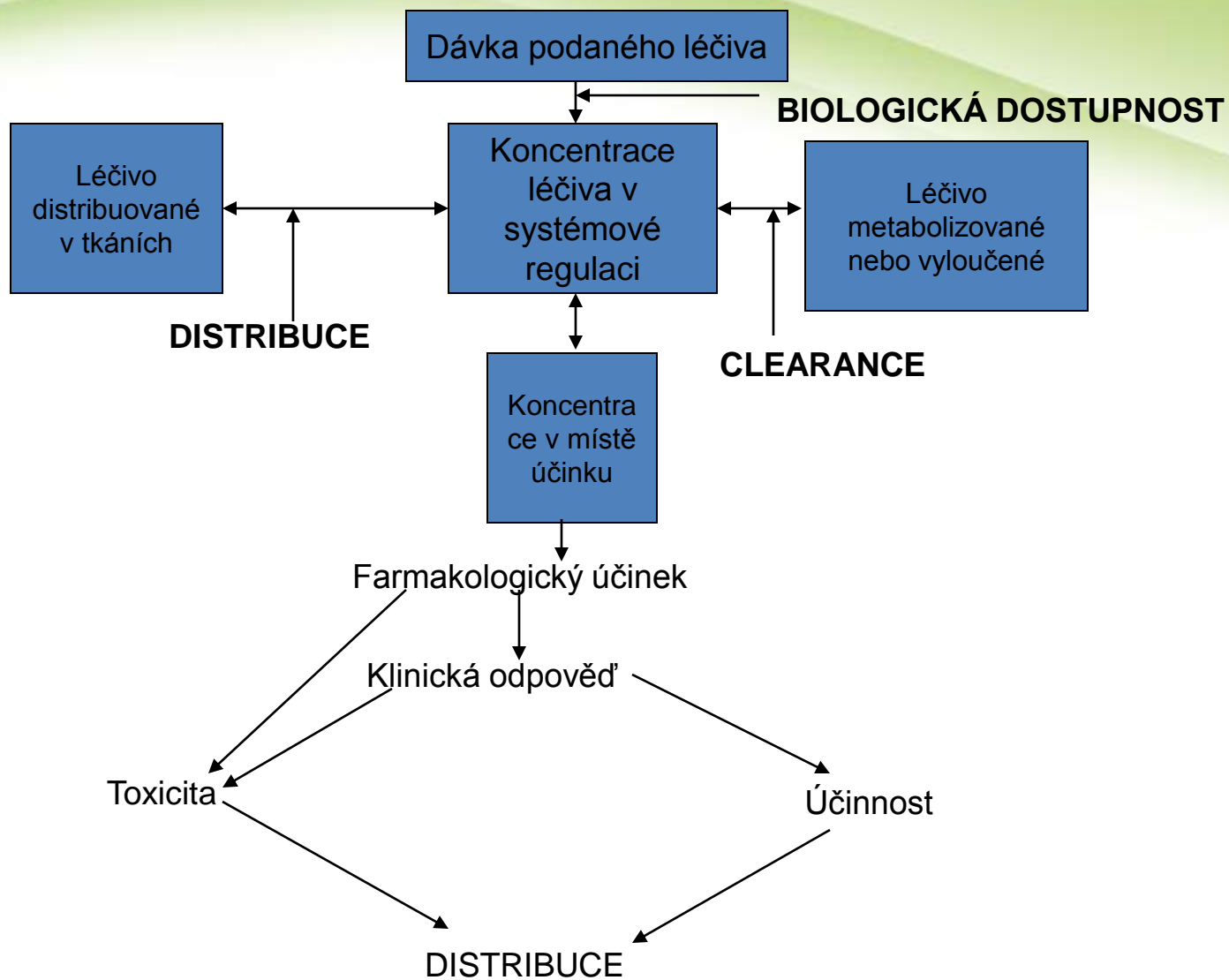
- **Nutrigenetika**

- Jednotlivé genetické charakteristiky (polymorfismy, mutace), které podmiňují odlišnou reakci na příjem daného nutrientu.

- **Nutrigenomika**

- Zkoumání na úrovni celého genomu, transkriptomu, proteomu, metabolomu, atd.
- Zabývá se úlohou složek výživy v expresi genů.

WHO: Dietní faktory ovlivňují významně výskyt více než 2/3 onemocnění.



Interakce

Interakce je vzájemné působení léčiv v organismu.

Mechanismy:

- Vlastní účinek
- Ovlivnění při vstřebávání
- Ovlivnění metabolismu
- Ovlivnění vylučování

Interakce

1. **Farmaceutický typ** (mimo organismus)
 - Reakce mezi jednotlivými složkami v rámci jedné LF
2. **Farmakokinetický typ** (v organismu)
 - Vzájemné ovlivnění léků při distribuci v organismu či eliminaci z organismu
3. **Farmakodynamický typ** (v organismu)
 - Lékové interakce v cílových orgánech na podkladě specifické afinity či na podkladě vnitřní aktivity

Výsledky interakcí

1. Synergismus

- Sumace (součet)

Analgetika-antipyretika (oboustranná)

Fenotiaziny + barbituráty (jednostranná)

- Potenciace (více než pouhý součet)

Thiazidová a kličková diuretika + digitalisová kardiotonika

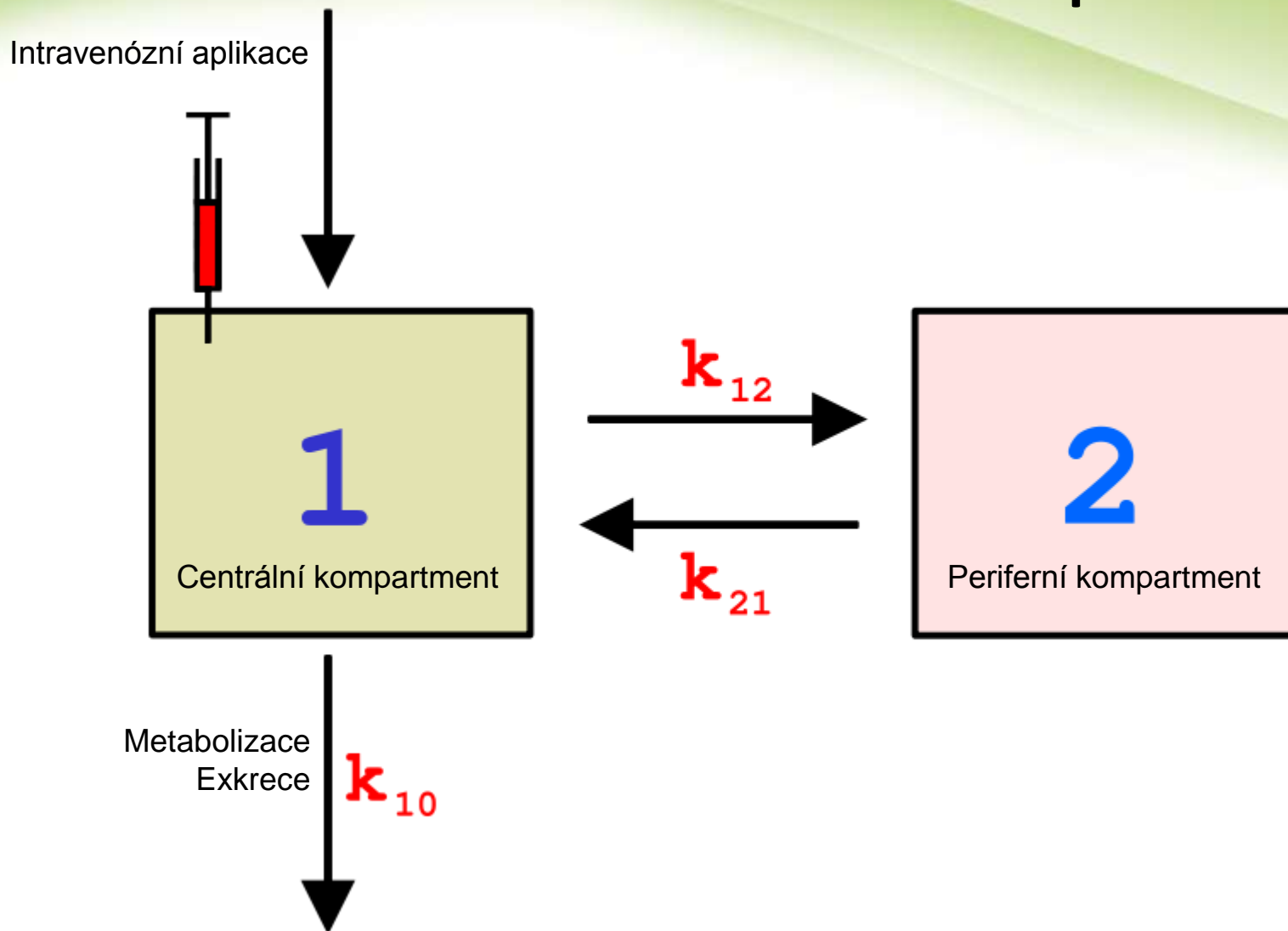
2. Antagonismus

Farmakokinetika

Farmakokinetika

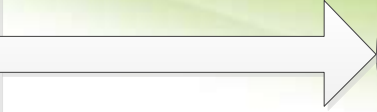
- Vstup (Absorpce)
 - Injekce
 - Absorpce
- Distribuce
- Výstup (Eliminace)
 - Metabolizace (Biotransformace)
 - Vylučování (Exkrece)

Kompartment

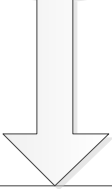


k – rychlostní konstanty

Perorální aplikace



Absorpce

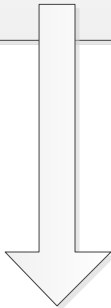


k_{abs}

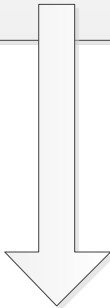
Intravenózní aplikace



Objem V_d



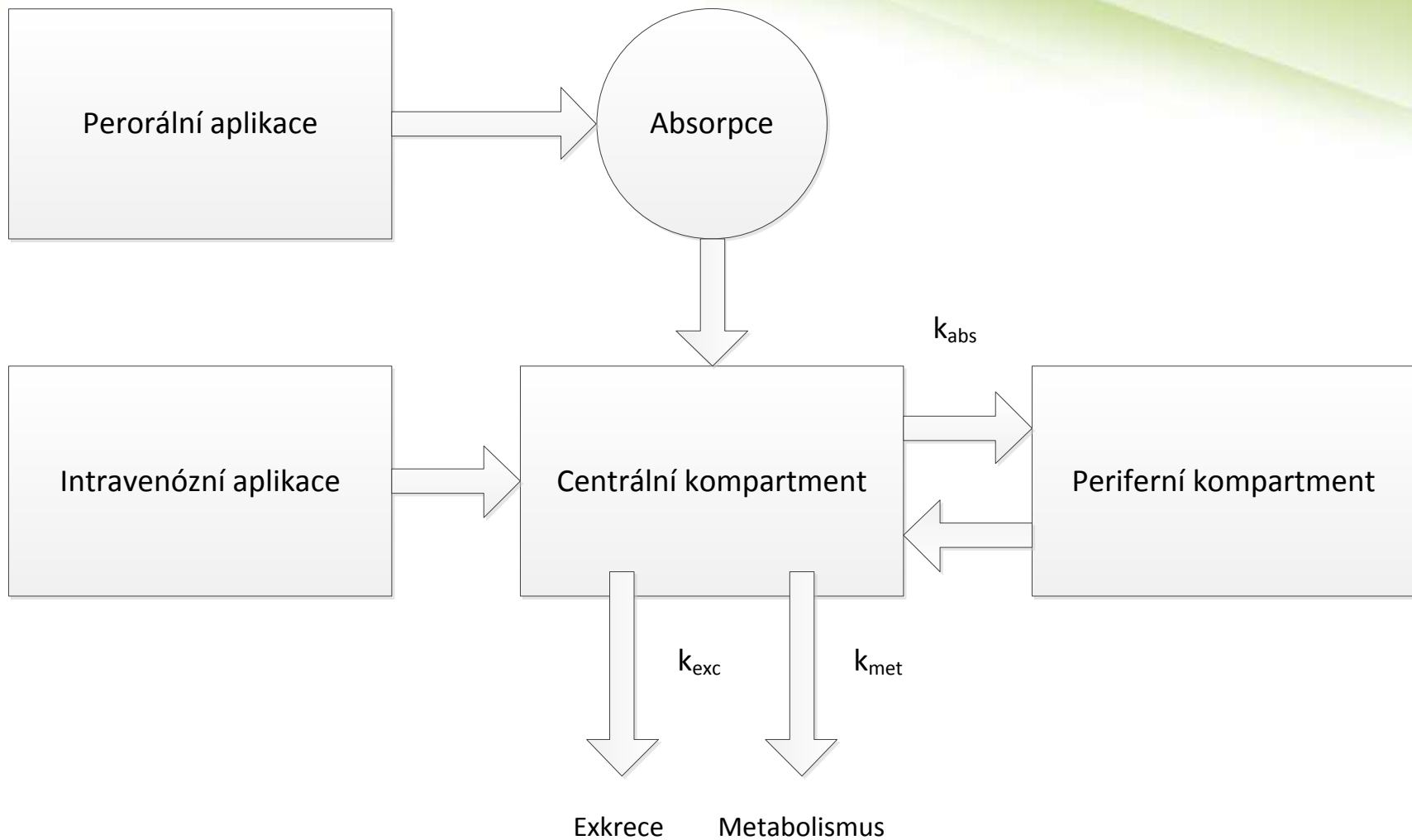
k_{exc}



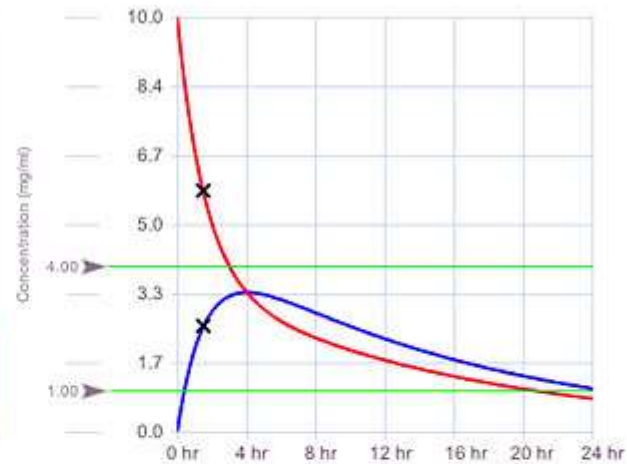
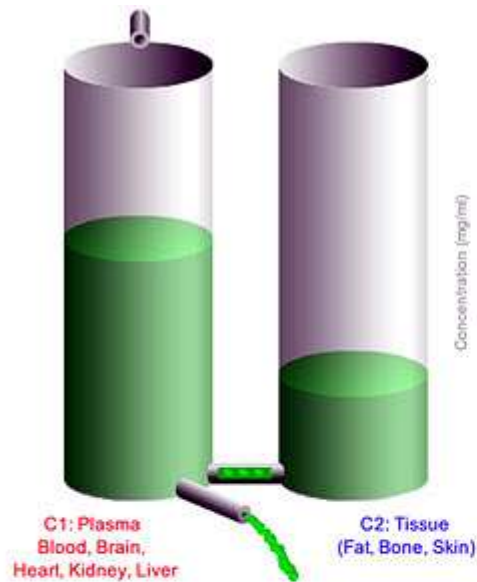
k_{met}

Exkrece

Metabolismus



Kompartiment



Bolus 500 mg

6 hr

Infusion 0 mg/hr

Duration 12 hr

Oral Dose 0 mg

Interval 24 hr

Bioavailability 0.18

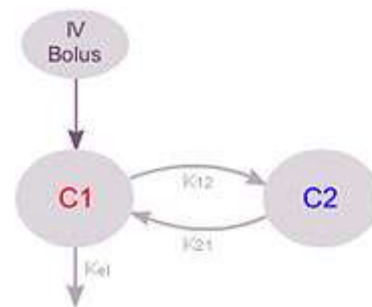
Ka 1.735 /hr

V1 50 L

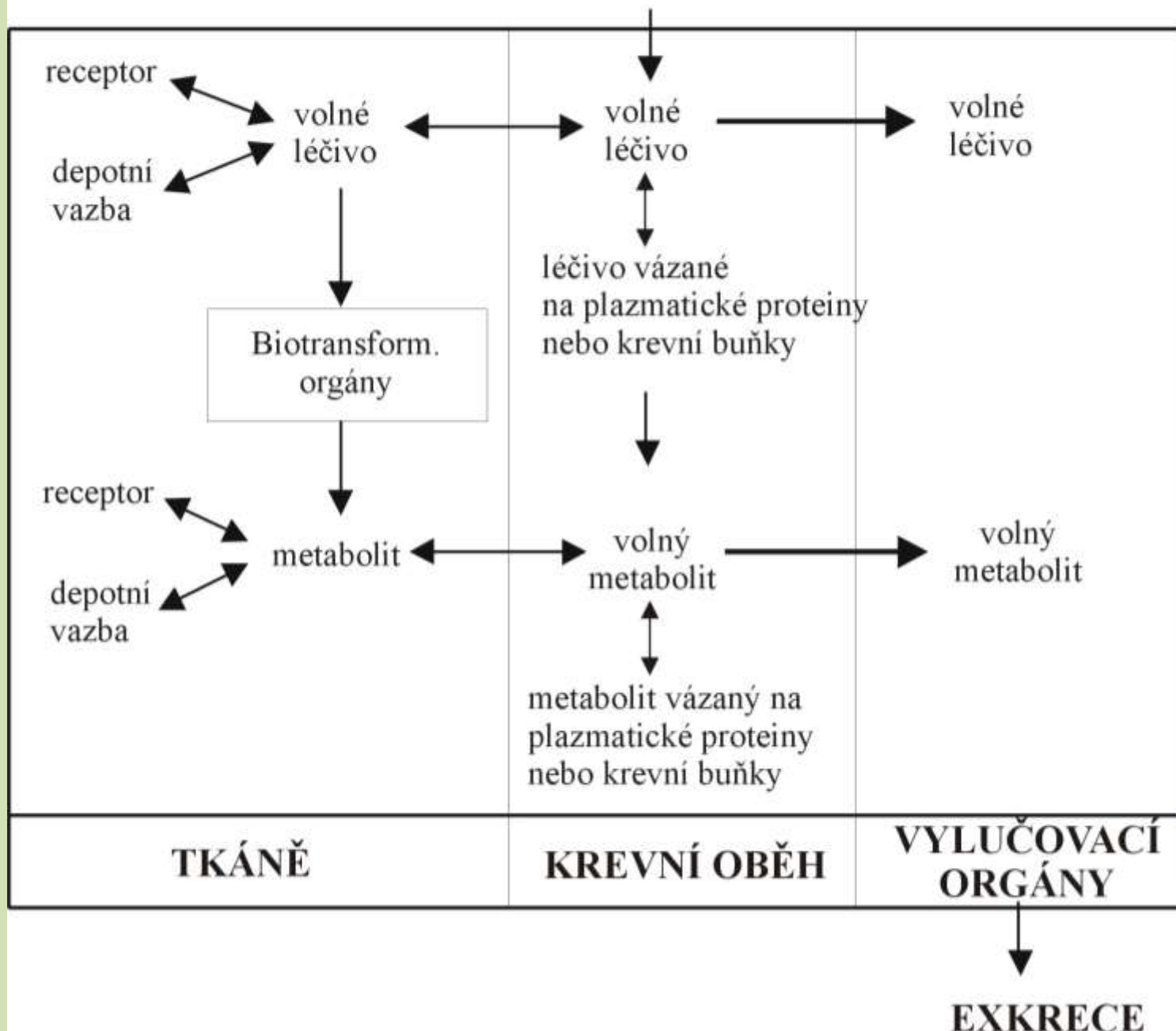
Kel 0.147 /hr

K12 0.28 /hr

K21 0.28 /hr

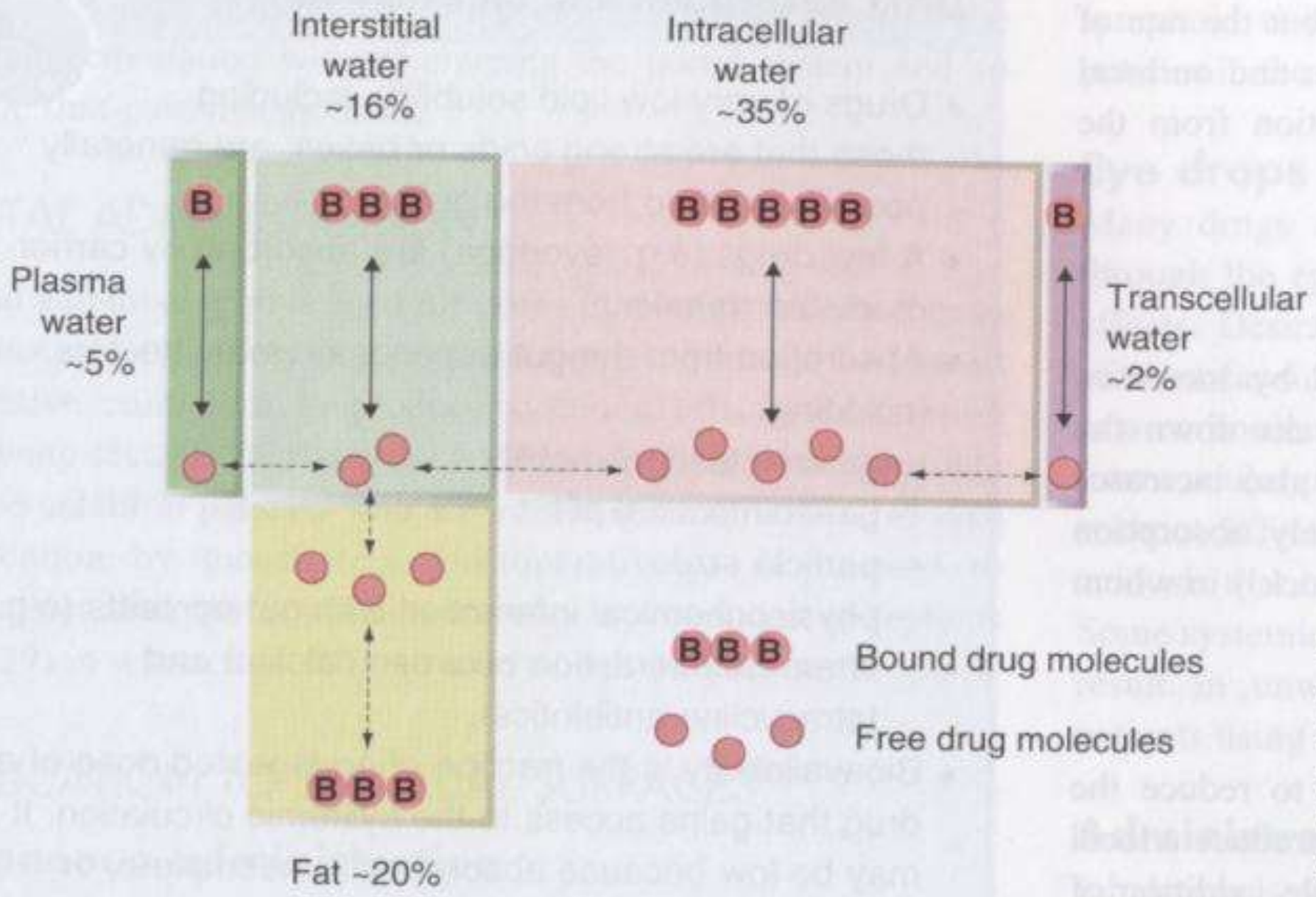


ABSORPCE



Obecné zákonitosti

- Fyzikálně-chemické vlastnosti
 - lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj ...
- Prostup léčiva biologickými membránami
 - lipofilní – pasivní difuze
 - hydrofilní – prostup přes póry
 - aktivní transport
- Vazba léčiva
 - receptor x transportní x depo
- Perfuze tkání
 - mozek, srdce, játra a ledviny
 - tuková tkáň

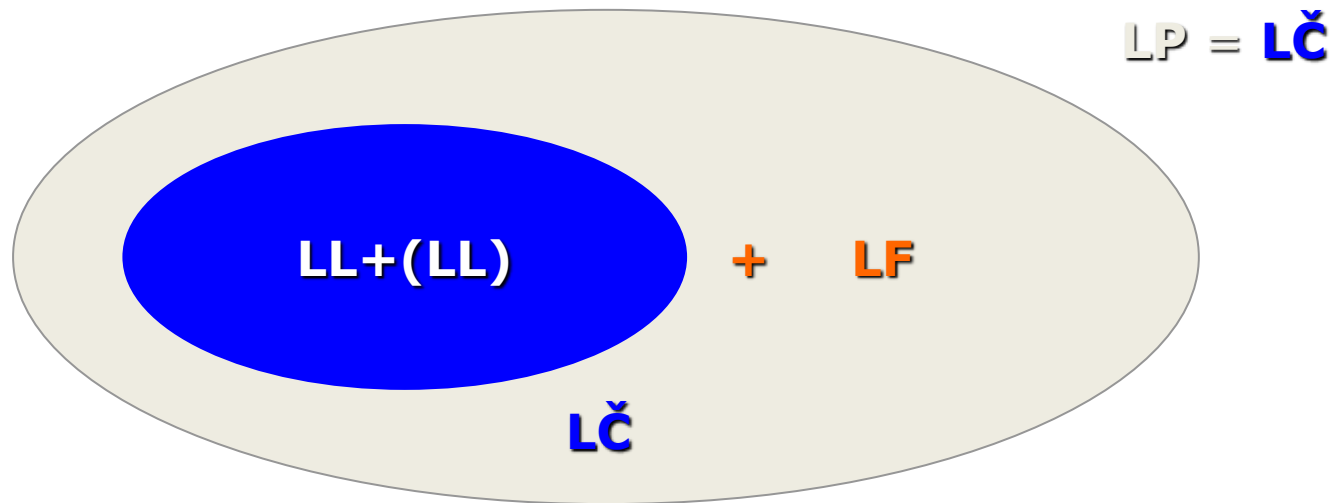


Distribuce léčiv do tělesných tekutin a tkání

| Prostor (oddělení) těla | Objem cca (l/kg) | Převážná distribuce do daného prostoru |
|--------------------------------|-------------------------|---|
| Krevní plazma | 0,04-0,05 | Heparin, warfarin, tolbutamid |
| ETC (včetně plazmy) | 0,2 | Gentamicin |
| Celková tělesná voda | 0,6 | Ethanol |
| Tuková tkáň | 0,2-0,35 | DDT, thiopental |
| Kosti | 0,07 | Fluoridy |

Může léková forma ovlivnit
farmakokinetiku léčiva?

Léková forma



Lékové formy

(dle fyz. vlastností)

- **Plynné**
 - Plyny, aerodisperze
- **Kapalné**
 - Roztoky, emulze, suspenze,
- **Polotuhé**
 - Tvarově nspecifické (gely, krémy, masti, pasty) a tvarově specifické (čípky, globule)
- **Pevné (tuhé)**
 - Tvarově nspecifické (zásyp) a tvarově specifické (tablety, tobolky,...)

Lékové formy

(dle místa podání)

- Systémové
 - Perorální, parenterální, transdermální, rektální, inhalační
- Lokální
 - Topické
(oční, nosní, ušní, rektální, vaginální, na kůži, do dutiny ústní)
 - Inhalační

Absorpce

GIT – Tenké střevo

- Až 200 m²
- pH 4-5 (duodenum) -> 8 (ileum)
- Doba setrvání: 1–6 hodin
- Peyerovy plaky (prostup látek s vyšší mol. hmotností)
- Specifické receptory s endocytózovou akt.

GIT – Tenké střevo

- Prostá difúze, aktivní transport
 - Sacharidy – monosacharidy - duodenum, proximální jejunum (sekundární aktivní transport)
 - Lipidy – micely (žluč. kyseliny + monoacylglyceroly a MK)
 - MK o krátkém řetězci => do krve
 - MK o delším řetězci => resyntéza TAG a tvorba chylomiker => lymfa => krev
 - Proteiny – AMK (sekundární aktivní transport)

GIT – Tlusté střevo

- pH 5–7
- Doba setrvání: až 24 hodin
- Mikroflóra jako ekosystém
 - Anaeroby (anaerobní koky, klostridia, aktinomycety, lakobacily, fusobakterie)
 - Enterobakterie (*Escherichia coli*)
 - Enterokoky
 - *Entamoeba coli*

Absorpce – interakce

- Chemická interakce
 - Antacida
 - Sekvestranty žlučových kyselin
 - Tvorba chelátů
- Ovlivnění motility
- Pohlaví
- Biorytmy

ELIMINACE

Eliminace

- Eliminace znamená vyloučení z organismu.
- Rychlost eliminace je dána funkcí metabolismu i exkrece.
- je popisována farmakokinetickými parametry:
 - eliminační poločas ($T_{1/2}$)
 - systémová clearance (CL, ml.čas⁻¹)

Eliminace

- Metabolizace (Biotransformace)
- Vylučování (Exkrece)

BIOTRANSFORMACE

Biotransformace

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

Výsledky biotransformace

1. výrazně redukovanou farmakologickou aktivitou (pentobarbital) = biodegradace
2. s přibližně stejnou aktivitou (metamfetamin → amfetamin, diazepam → nordiazepam → oxazepam)
3. výrazně potencovanou aktivitou = bioaktivace (proléčiva ~ prodrugs, enalapril → enalaprilát)

Fáze biotransformace

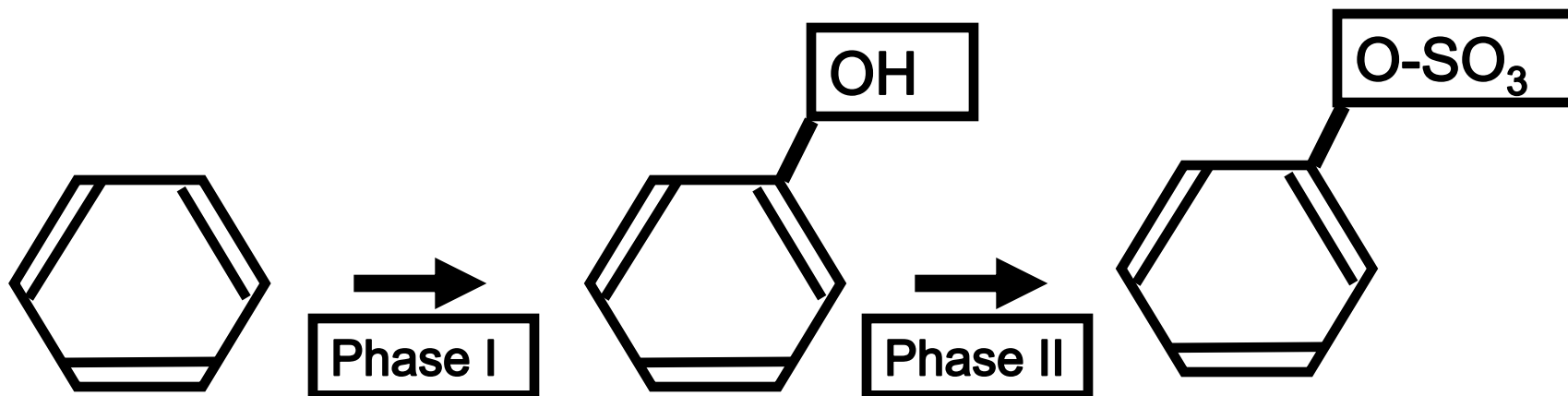
- 1. fáze – nesyntetická
 - zahrnuje oxidace, redukce a hydrolýzu
 - je zachována liposolubilita
- 2. fáze – syntetická, konjugační
 - konjugace – navázání endogenní komponenty
 - některé látky vstupují přímo do II. fáze metabolisme, jiné mohou být exkretovány bez konjugace

1. fáze

- zavedení polární funkční skupiny do molekuly léčiva (-OH, -NH₂, -COOH)
- ve většině případů katalyzovány monooxygenázovým systémem CYP 450
 - OXIDAČNÍ REAKCE:
 - hydroxylace(pentobarbital→hydroxypentob.)
 - O-dealkylace (kodein→morfin)
 - oxidace alif. alkoholů (ethanol→acetaldehyd→k.octová)
 - REDUKČNÍ REAKCE
 - HYDROLYTICKÉ REAKCE

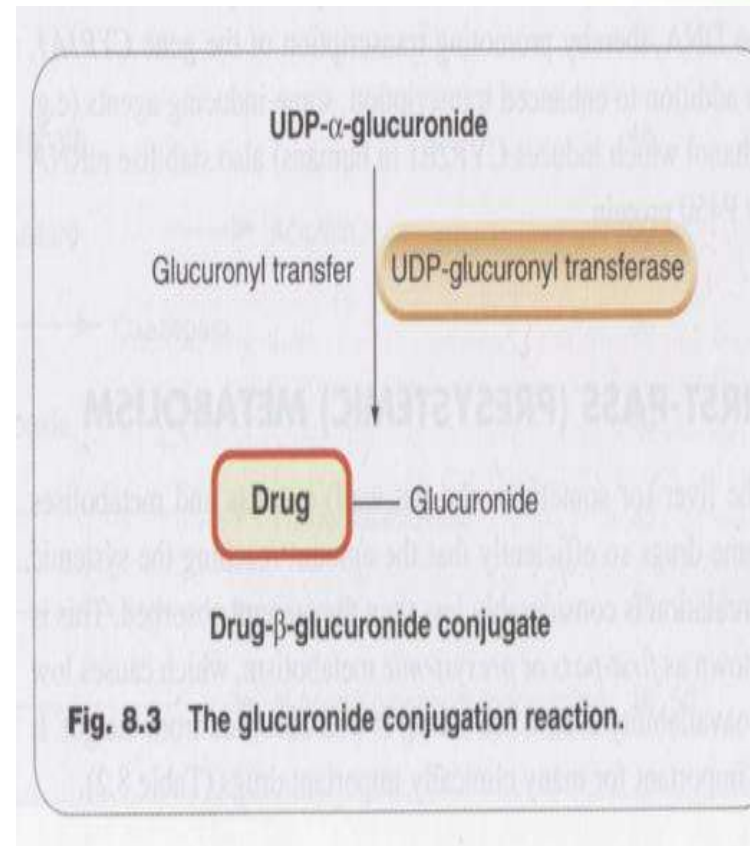
2. fáze

- Konjugace reaktivní skupiny s endogenní molekulou:
 - kyselina glukuronová
 - sulfát
 - glycin
 - acetát
 - glutathion
 - aminokyseliny
- Výsledek:
 - farmakologicky neaktivní hydrofilní metabolitu



Glukuronidová konjugace

- nejčastější metabolická reakce
- substráty obsahují –OH, –NH–, –COOH skupiny
- katalyzuje je *UDP-glukuronyltransferáza* – přítomná v játrech, ledvinách, střevě, plicích
- kofaktorem kys. glukuronová
- metabolity se exkretují do žluči a tenkého střeva odkud se mohou znovu resorbovat



Sulfátová konjugace

- 2. nejdůležitější syntetická reakce
- v cytoplazmě enzym: *sulfotransferáza*
- kofaktorem je 3-fosfoadenosin-5-fosfosulfát (PAPS)
- např. ASA, steroidy, methyldopa

N-acetylace

- enzym *N-acetyltransferáza* – přítomná v cytoplazmě mnoha tkání (játra, střevo, ledviny, plíce, placenta)
- kofaktorem je acetyl-CoA
- polymorfismus: rychlí a pomalí metabolizátoři isoniazidu
- acetylderiváty sulfonamidů → nízká rozpustnost ve vodě → precipitace a krystalurie (prevencí dostatečný příjem tekutin)

Methylace, konjugace s glutathionem, aminokyselinami

- METHYLACE: enzym *methyltransferasa* – v cytosolu a ER mnoha orgánů; kofaktorem S-adenosylmethionin; různé N-, O-, S-methyl deriváty tvořeny různými methyltransferázami (COMT)
- GLUTATHIONOVÁ KONJUGACE: typické pro aromatické sloučeniny; N-acetylcysteinové deriváty → exkrece močí
- AMINOKYSELINOVÁ KONJUGACE: zejm. karboxylové kyseliny; konjugace s glycinem, taurinem, glutaminem, ornithinem

EXKRECE

Exkrece

- Probíhá podle obecných zákonitostí přechodu látek přes biologické membrány.
- Exkretční orgány:
 - Ledviny
 - Žluč
 - Sliznice střev
 - Plíce
 - Mateřské mléko
 - Sliny, slzy, potem

Ledviny

- 4 procesy renální exkrece léků:
 1. glomerulární filtrace
 2. aktivní tubulární sekrece
 3. pasivní tubulární reabsorpce
 4. aktivní tubulární reabsorpce

Glomerulární filtrace

- Určující faktory:
 - velikost molekuly (do 20 000 D)
 - vazba na plazmatické proteiny
 - Albumin (68 000 D) → látky na něj vázané neprojdou

Pasivní tubulární reabsorbce

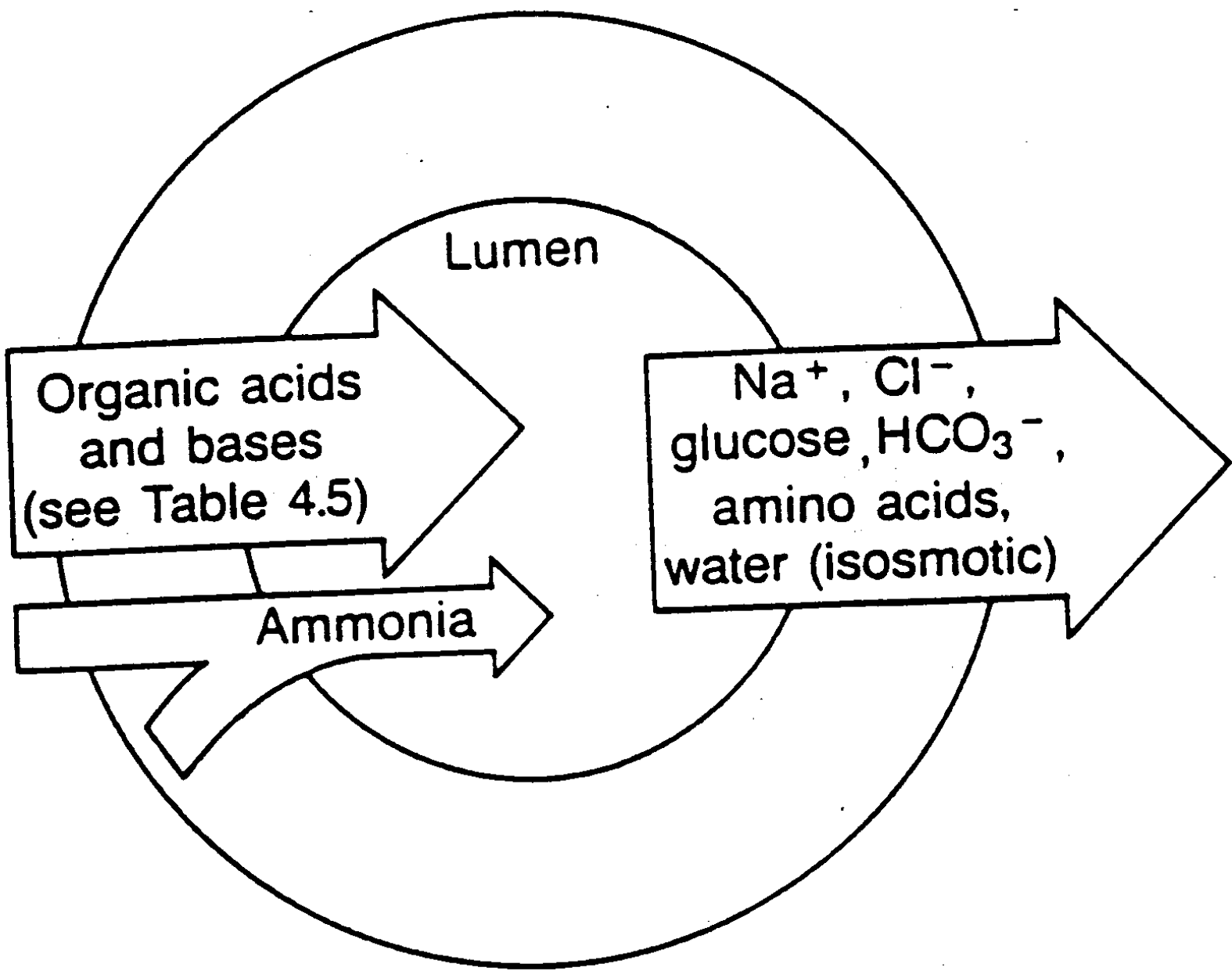
- Vysoce lipofilní léčiva – dobrý prostup, až z 99% **reabsorbována** pasivní difúzí → vylučována ledvinami velmi pomalu
- Vysoce polární léčiva (digoxin, aminoglykosidová atb) prostupují tubuly minimálně → významná renální **exkrece**
- Slabé kyseliny či baze → ionizace a prostupnost tubuly závisí na pH moče (alkalizace moči NaHCO_3 ↑ v elimin. barb., ASA)

Aktivní tubulární sekrece

- 2 nezávislé sekreční systémy:
 - A. pro organické anionty (např. PEN, cefalosporiny, salicyláty...)
 - B. pro organické kationty (např. morfin, dopamin, amilorid, thiamin...)

Aktivní tubulární reabsorbce

- Ionty, aminokyseliny, glukóza
- kyselina močová – podléhá v proximálním tubulu aktivní sekreci i aktivní reabsorpci

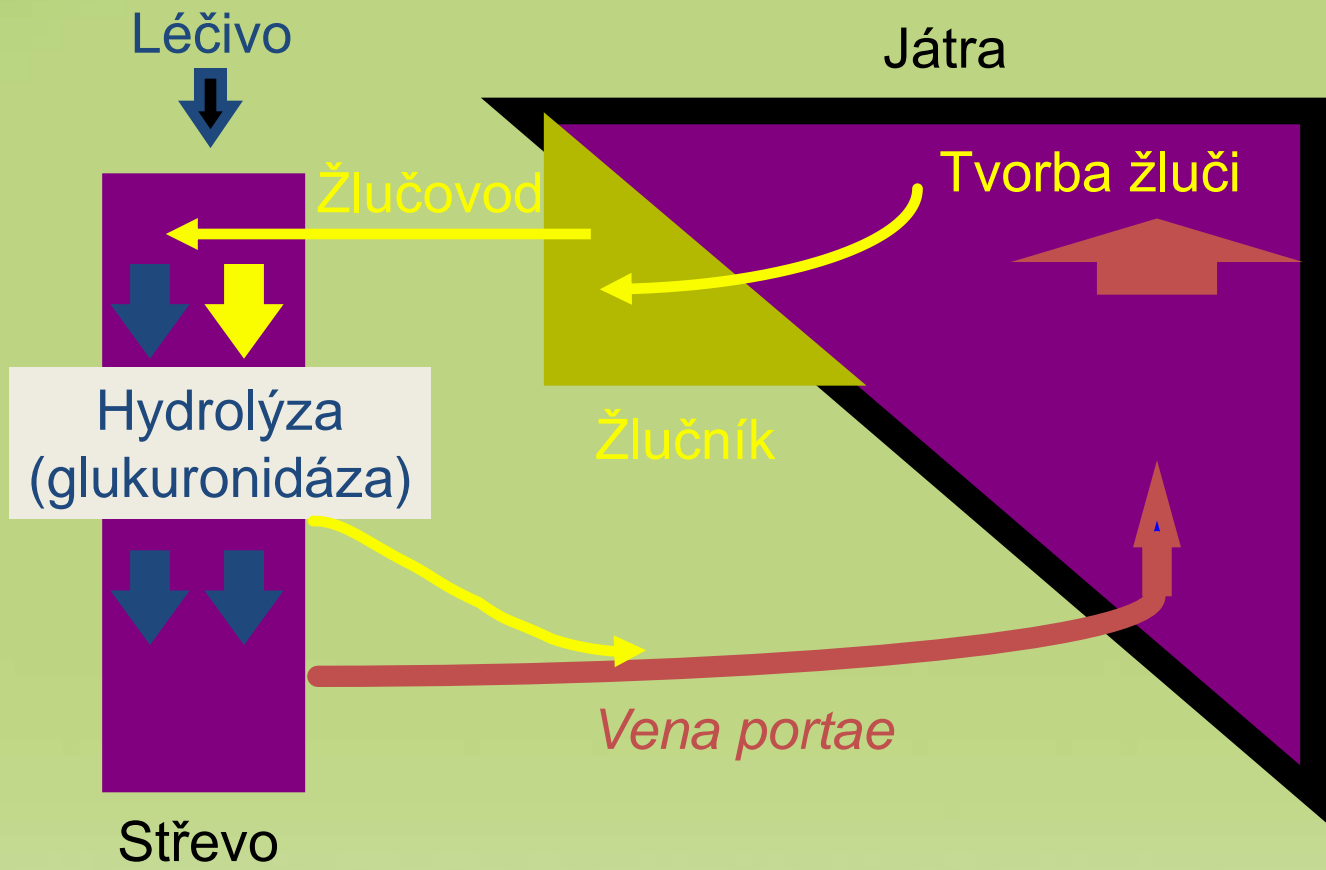


Játra

- Léčiva s menší Mr než albumin snadno dosahují extracelulárního prostoru (endotel jaterních sinusoidů velmi porózní)
- Do hepatocytů pronikají léčiva aktivním transportem a lipidovou difúzí

Enterohepatální oběh

- Některé látky sekretované do žluče se pasivně reabsorbují v tenkém střevě
- Význam - šetření endogenních látek (ŽK, vit. D, B₁₂, k. listovou, estrogeny) a prodlužuje účinek léčiv (morfin, fenytoin, TTC)



Mateřské mléko

- Nejvýznamnější lipidová difúze látek
- pH mateřské mléka cca 7,0 → kumulování slabých bazí (morfin, beta blokátory...)
- Rovněž aktivní transport (ranitidin)
- Kojení může bránit vzniku „abstinenčního syndromu“ u novorozenců matek léčených např. fenobarbitalem

Farmakokinetické parametry

Celková clearance CL

- objem krve nebo plazmy, který se za časovou jednotku úplně očistí od sledované látky všemi eliminačními procesy
- rozměr: objem za čas (l.h^{-1}), (ml.min^{-1})
- $\text{CL} = \text{rychlost eliminace/koncentrace}$
- vyjadřuje schopnost organismu vylučovat léčivo všemi eliminačními orgány a cestami (ledviny, plíce, pot, játra...)

Biologický poločas $T_{1/2}$, eliminální konstanta K_e

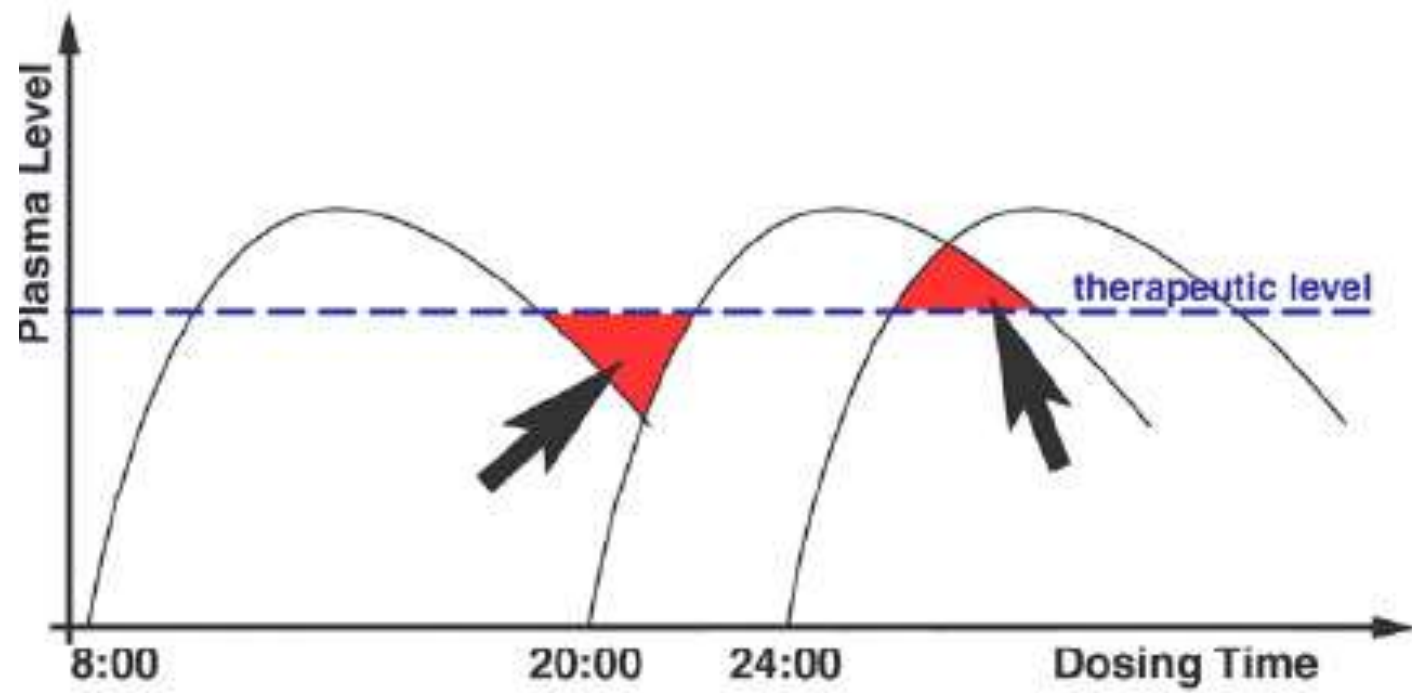
- K_e (rozměr h^{-1} nebo min^{-1}) vyjadřuje rychlost eliminace jako podíl z léčiva přítomného v těle vyloučený za časovou j .
- názornější je K_e pomocí $T_{1/2}$
- biologický poločas (poločas eliminace) $T_{1/2}$, $T_{0,5}$ je doba, za kterou poklesne množství léčiva v těle na $\frac{1}{2}$. Také hladina farmaka v plazmě klesne na $\frac{1}{2}$, u 2-kompartimentového modelu toto platí v eliminální β fázi

Vztah mezi K_e a $T_{1/2}$

- $T_{1/2} = 0,693 / K_e = 0,7 / K_e$
- naopak $K_e = 0,693 / T_{1/2} = 0,7 / T_{1/2}$
- biol. poločas odráží změny dvou hlavních primárních FK parametrů a CL:
$$T_{1/2} = 0,693 \times V_d / CL$$
- **$T_{1/2}$ se tedy prodlužuje v důsledku poklesu CL nebo zvětšení V_d**

Klinický význam $T_{1/2}$

- $T_{1/2}$ vyjadřuje pokles plazmatických hladin v eliminační fázi
- za dobu 4 – 5 biol. poločasů se ↓ hladina o cca 95%, eliminace je téměř skončena
- při opakovaném podání nebo při infúzi stálou rychlostí se c_{ss} dosáhne za dobu 4 - 5 poločasů
- Př. hodnot $T_{1/2}$:
 - dopamin: 2-5 min (podává se v i.v. infúzi)
 - penicilin: 30-60 min
 - digoxin: 36 hod (1,5 dne)
 - amiodaron: cca 1 měsíc



MFO - P450

1. fáze biotransformace

- Hydrolýza
 - Hydrolýza esterů (valacyklovir)
- Redukce
 - Azoredukce (prontosil)
 - Nitroredukce
 - Flavoprotein P450-reduktáza (doxorubicin)
- Oxidace
 - Alkoholdehydrogenáza
 - Monoaminoxidáza (haloperidol)

Monooxidázový systém – MFO – mixed function oxygenase

- na cytosolové straně endoplazmatického retikula
- JATERNÍ MFO:
 1. flavoprotein (NADPH cytochrom P450 reduktasa)
 2. hemoprotein (CYP 450)
 3. lipidové komponenty (fosfatidylcholin)

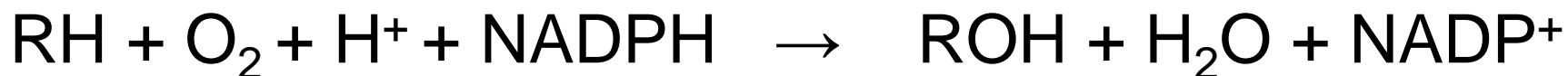
P450

- Hemové enzymy
- Prostetická skupina = hem b (Hb, myoglobin, peroxidázy)
- Celkově známo přes 2000 cytochromů
- Člověk více než 60 genů
- Mikrosomální enzymy jater, GIT, plic, mozku, srdce, placenty, kůže, erytrocytů
- **Zprostředkovávají 1.fázi biotransformace xenobiotik**

P450 - biotransformace

- Endogenní látky
 - Transfer vodíku H
- Xenobiotika
 - Inzerce kyslíku do substrátu
 - Nízká substrátová specifita
 - Indukovatelná metabolismus

2 molekuly kyslíku + xenob. → xenob.-OH + voda



P450 - biotransformace

- katalyzují:
 - vznik oxygenovaného produktu
(monooxygenázová fce)
 - vznik molekuly vody
(oxidázová aktivita)
- oxygenáza se smíšenou funkcí

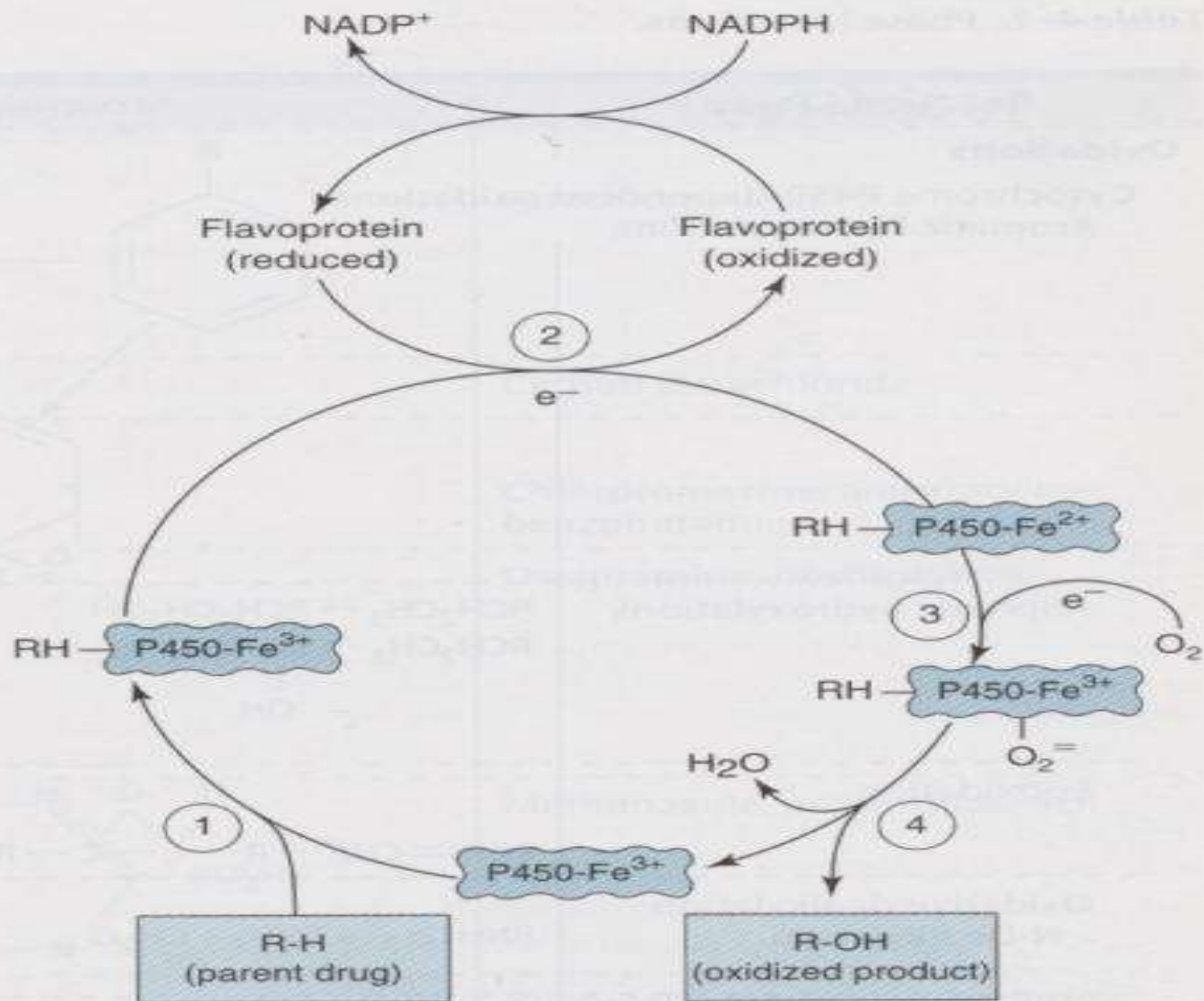
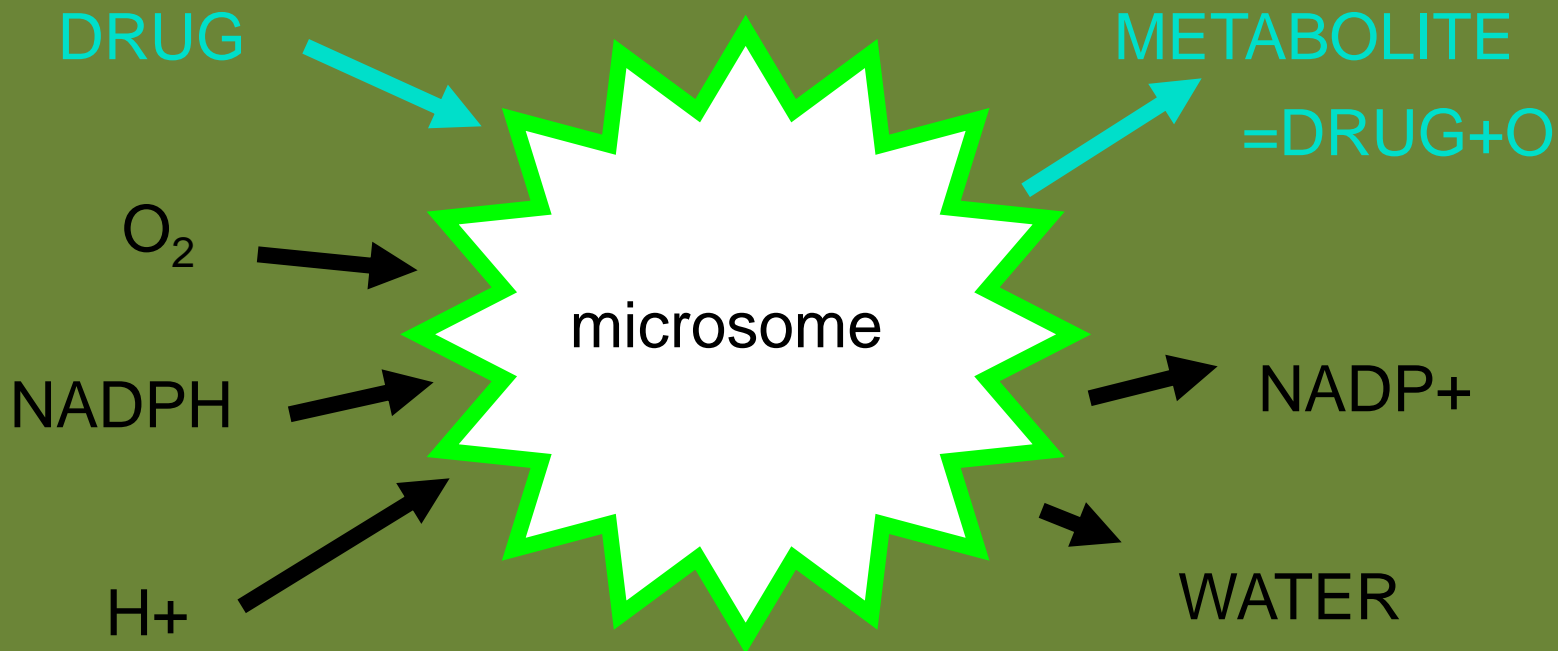


Figure 4-3. Cytochrome P450 cycle in drug oxidations. (R-H, parent drug; R-OH, oxidized metabolite; e⁻, electron.)

Cytochrome P450 dependent mixed function oxidases



There are several different types of mixed function oxidase - different specificity

Rodiny P450

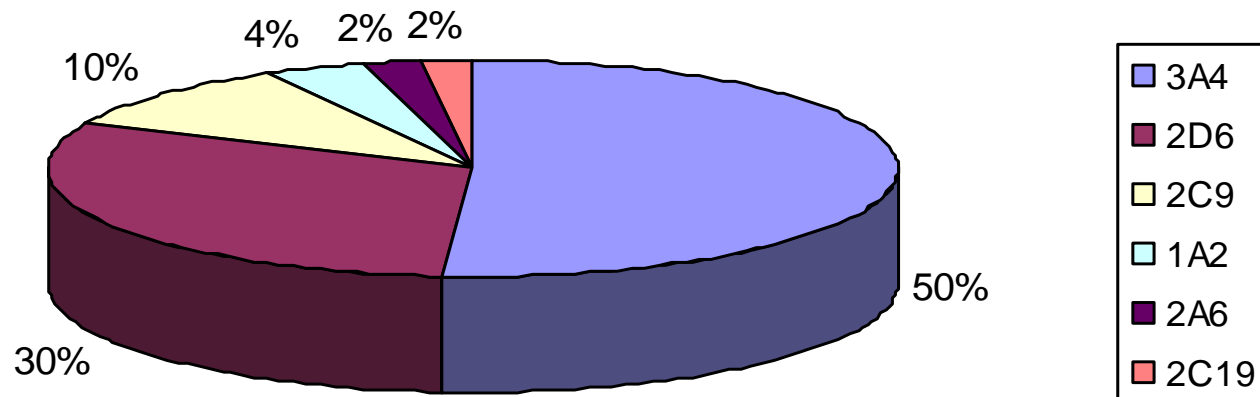
- Superrodina cytochromů = CYP
- Rodina (40% shody primární sekvence) – čísla 1 – 118
- Podrodina (55% shody) – písmena A – Q
- Příklad: vlastní protein – číslo: např. CYP 1A1

Rodiny P450

- CYP1 drug metabolism (3 subfamilies, 3 genes, 1 pseudogene)
- CYP2 drug and steroid metabolism (13 subfamilies, 16 genes, 16 pseudogenes)
- CYP3 drug metabolism (1 subfamily, 4 genes, 2 pseudogenes)
- CYP4 arachidonic acid or fatty acid metabolism (5 subfamilies, 11 genes, 10 pseudogenes)
- CYP5 Thromboxane A2 synthase (1 subfamily, 1 gene)
- CYP7A bile acid biosynthesis 7-alpha hydroxylase of steroid nucleus (1 subfamily member)
- CYP7B brain specific form of 7-alpha hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP8A prostacyclin synthase (1 subfamily member)
- CYP8B bile acid biosynthesis (1 subfamily member)
- CYP11 steroid biosynthesis (2 subfamilies, 3 genes)
- CYP17 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene) 17-alpha hydroxylase
- CYP19 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene) aromatase forms estrogen
- CYP20 Unknown function (1 subfamily, 1 gene)
- CYP21 steroid biosynthesis (1 subfamily, 1 gene, 1 pseudogene)
- CYP24 vitamin D degradation (1 subfamily, 1 gene)
- CYP26A retinoic acid hydroxylase important in development (1 subfamily member)
- CYP26B probable retinoic acid hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP26C probable retinoic acid hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP27A bile acid biosynthesis (1 subfamily member)
- CYP27B Vitamin D3 1-alpha hydroxylase activates vitamin D3 (1 subfamily member)
- CYP27C Unknown function (1 subfamily member)
- CYP39 unknown function (1 subfamily member)
- CYP46 cholesterol 24-hydroxylase (1 subfamily member)
- CYP51 cholesterol biosynthesis (1 subfamily, 1 gene, 3 pseudogenes) lanosterol 14-alpha demethylase

Rodiny P450

- Jednotlivé cytochromy se podílejí na metabolismu xenobiotik různou měrou
- Asi 50% látek, jejichž metabolismus je znám, přeměňuje CYP 3A4



CYP 3A4

- Nejdůležitější jaterní cytochrom:
 - největší zastoupení
 - metabolizuje nejvíce léčiv:
 - cyklosporin A
 - erythromycin
 - ethinylestradiol
 - testosteron
- Indukce → až selhání orálních kontraceptiv

CYP 3A4

- Existují 3 formy CYP 3A (3A4, 3A5, 3A7)
- Místa: játra, ledvina, tlusté střevo, dvanáctník
- Formy se v průběhu vývoje mění, ale celkový obsah CYP 3A4 je stále stejný
- Ve střevě ve styku s požitými látkami → dva substráty mohou kompetovat → koncentrace jednoho z nich může silně vzrůst

Participation of the CYP Enzymes in Metabolism of Some Clinically Important Drugs

| CYP Enzyme | Examples of substrates |
|------------|--|
| 1A1 | Caffeine, Testosterone, R-Warfarin |
| 1A2 | Acetaminophen, Caffeine, Phenacetin, R-Warfarin |
| 2A6 | 17 β -Estradiol, Testosterone |
| 2B6 | Cyclophosphamide, Erythromycin, Testosterone |
| 2C-family | Acetaminophen, Tolbutamide (2C9); Hexobarbital, S-Warfarin (2C9,19); Phenytoin, Testosterone, R-Warfarin, Zidovudine (2C8,9,19); |
| 2E1 | Acetaminophen, Caffeine, Chlorzoxazone, Halothane |
| 2D6 | Acetaminophen, Codeine, Debrisoquine |
| 3A4 | Acetaminophen, Caffeine, Carbamazepine, Codeine, Cortisol, Erythromycin, Cyclophosphamide, S- and R-Warfarin, Phenytoin, Testosterone, Halothane, Zidovudine |

Adapted from: *S. Rendic Drug Metab Rev 34: 83-448, 2002*

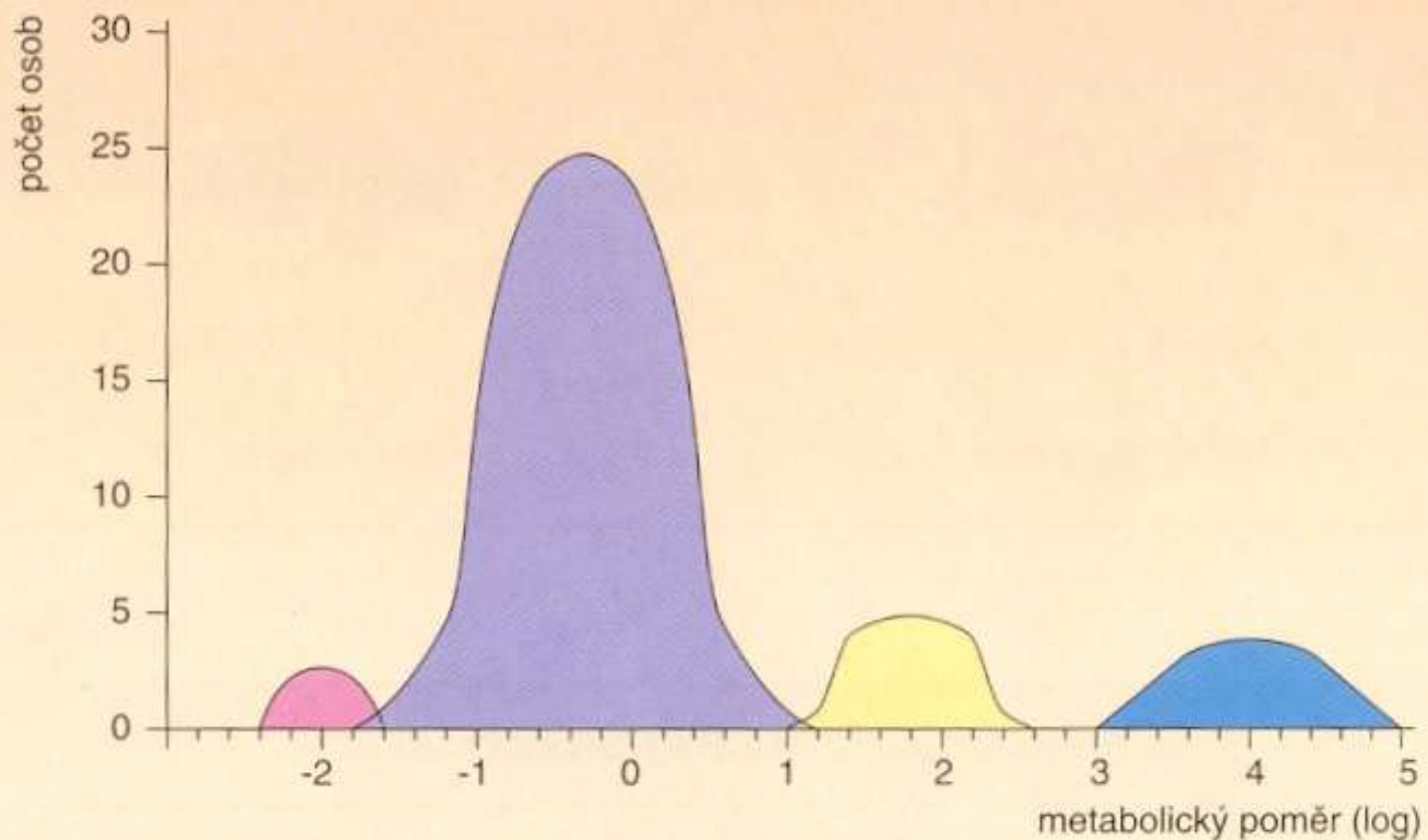
Factors Influencing Activity and Level of CYP Enzymes

| | |
|-----------------------------|---|
| Nutrition | 1A1;1A2; 1B1, 2A6, 2B6, 2C8,9,19; 2D6, 3A4,5 |
| Smoking | 1A1;1A2, 2E1 |
| Alcohol | 2E1 |
| Drugs | 1A1,1A2; 2A6; 2B6; 2C; 2D6; 3A3, 3A4,5 |
| Environment | 1A1,1A2; 2A6; 1B; 2E1; 3A3, 3A4,5 |
| Genetic Polymorphism | 1A; 2A6; 2C9,19; 2D6; 2E1 |

Red indicates enzymes important in drug metabolism

Adapted from: *S. Rendic Drug Metab Rev 34: 83-448, 2002*

DISTRIBUCE FENOTYPŮ CYP2D6 V BÍLÉ POPULACI



- ultrarychlí metabolizátoři (UM)
- rychlí metabolizátoři (EM)
- intermediární metabolizátoři (IM)
- pomalí metabolizátoři (PM)

Ovlivnění biotransformace

Faktory ovlivňující biotransformaci

1. Věk
2. Farmakogenetické aspekty (SNP)
3. Mezdruhové rozdíly (sulfanilamid)
4. Patologické stavy (hepatitis, cirhóza)
5. Pohlaví
6. Potrava
7. Současné podání více léčiv (inhibice, indukce)
8. Intestinální mikroflóra

Onemocnění

- Jaterní onemocnění
 - snižují clearance a prodlužuje biologický poločas.
 - V důsledku multiplicity jaterních enzymů podílejících se na biodegradaci nemusí onemocnění ovlivnit clearance ani biologický poločas.
- Ledvinné onemocnění
 - renální clearance je ovlivněno změnami ve vazbě na bílkoviny, krevním průtoku a počtu funkčních nefronů

Genetická informace

- Látky obsažené v potravě působí přímo či nepřímo na lidský genom a mění tak jeho strukturu či genovou expresi.
- Nutriční vlivy mohou být různě vyjádřeny u jedinců s různou genetickou výbavou (nutrigenetika) nebo nutriční vlivy mohou přímo regulovat expresi genů (nutrigenomika).
- Za určitých okolností může být dieta u některých jedinců významným rizikovým faktorem vzniku řady chorob.

Děkuji za pozornost