

# Farmakologie

## Farmakodynamika

- co dělá léčivo s organismem
- studuje mechanismy účinku jednotlivých látek

## Farmakokinetika

- co dělá organizmus s léčivem
- sleduje osud léčiva v organismu (absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece)

# Farmakologie

## Léčivo

- látky nebo jejich směsi, které jsou určeny k podání člověku nebo zvířeti k léčení chorob

## Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech

### Léčivý přípravek

- látka nebo kombinace látek, která má preventivní či léčebné účinky, nebo kterou lze použít k ovlivnění fyziologických funkcí či diagnostickým účelům u lidí a zvířat
- zahrnuje ze zákona i desinf. přípravky, imunologické přípravky, krevní deriváty radiofarmaka, některé léčivé čaje.

**Lék** – nemá oporu v souč. právním systému, v zákonech není definován.

# Dávky

Podprahová dávka

Terapeutická dávka

Efektivní dávka **ED50**

Toxická dávka **LD50**

Letální dávka **TD50**

**Terapeutický index** =  $LD50/ED50 = LD5/ED95 = TD5/ED95$



# Účinek léčiva

## Účinek a jeho mechanismus na molekulární úrovni

**receptor--- efektor**

**nereceptorové mechanismy  
působení**

# Druhy receptorů

## *podle konfigurace:*

- intracelulární receptory
- transmembránové proteiny/enzymy
- transmembránové proteiny, kde receptor je spojen s
- efektem pomocí G-proteinu
- iontové kanály

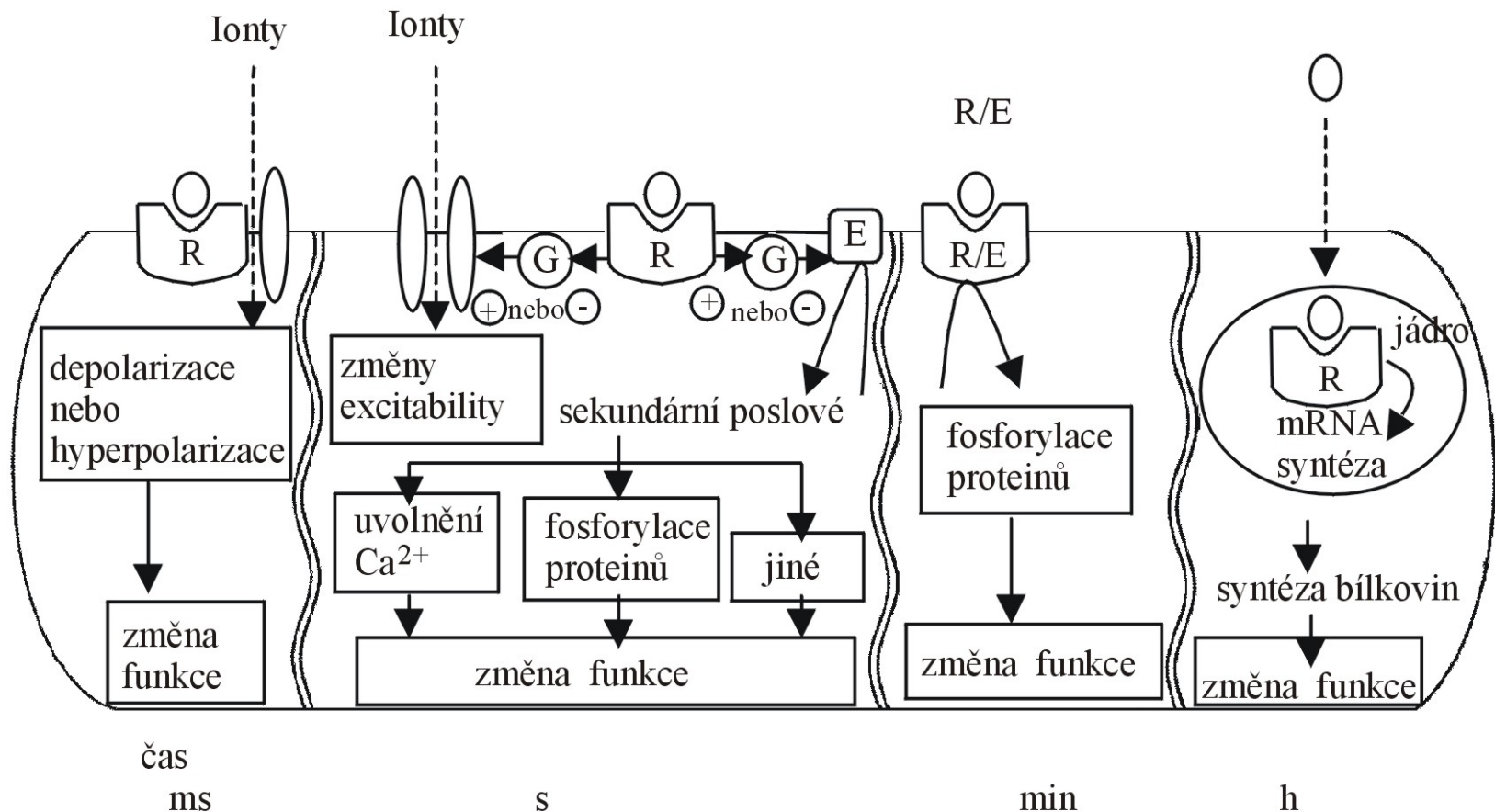
# Druhy receptorů

Receptory spřažené  
s iontovými kanály

Receptory spřažené  
s G proteiny

Receptory obsahující  
proteinkinázu

Receptory účastnící se  
genové transkripce





# Receptorové ligandy

## Afinita

- schopnost látky vázat se na určitý receptor

## Vnitřní aktivita < 0 - 1 >

- vyjadřuje schopnost látky vyvolat biologickou odpověď po vazbě na specifický receptor
- lze ji charakterizovat maximálním možným účinkem

# Receptorové ligandy

## Agonista receptoru

- váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek
- agonista s vnitřní aktivitou = 1 je ozn. „plný agonista“

## Antagonista receptoru

- váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek
- mají vysokou afinitu a nízkou (0) vnitřní aktivitu

## Parciální agonista

- vnitřní aktivita  $< 0 - 1 >$
- váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek, který nikdy nedosáhne svého maxima; mohou mít velmi vysokou afinitu k receptoru
- při souč. podání s plnými agonisty fungují jako antagonisté

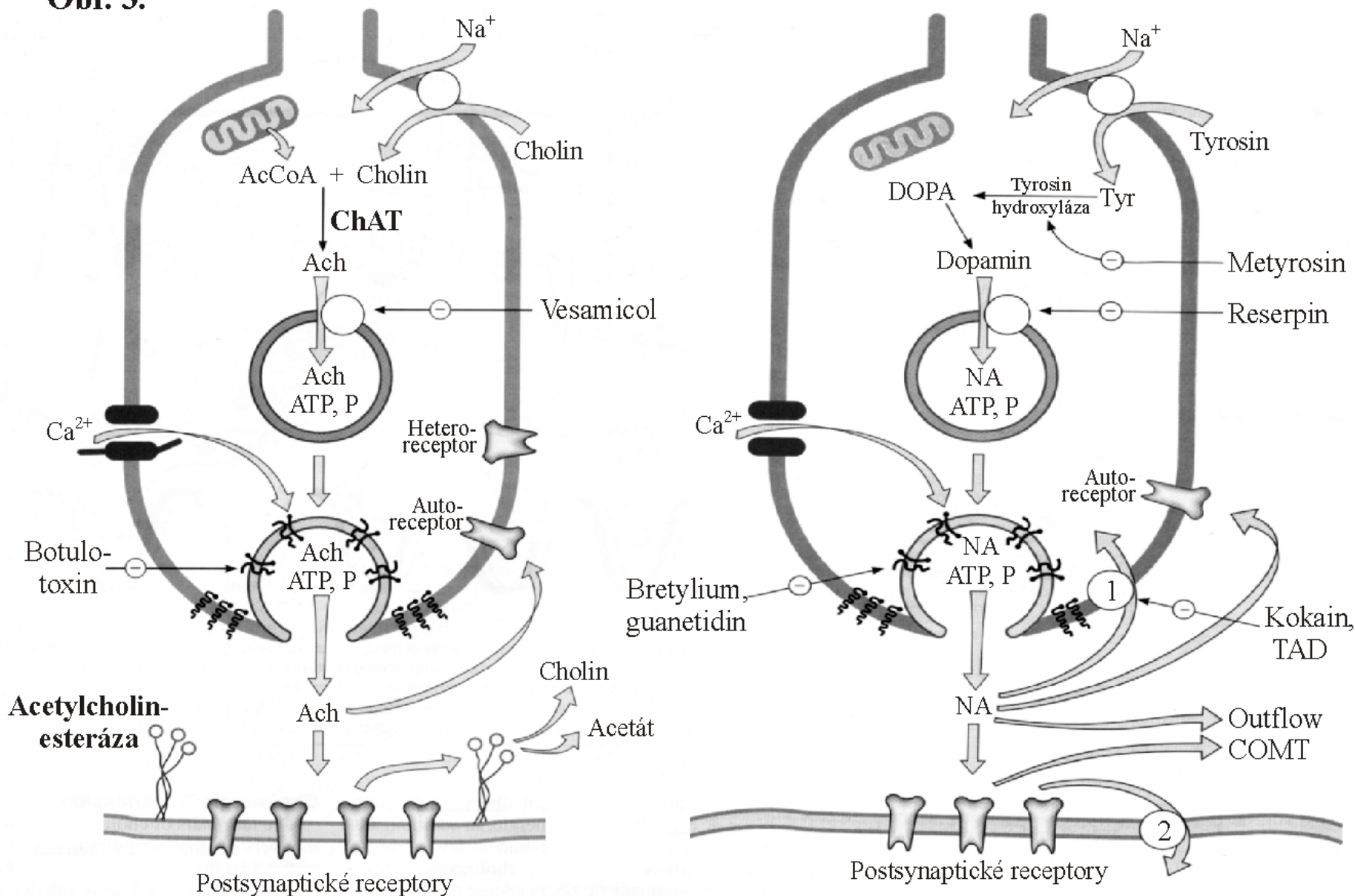


# **Regulační mechanismy ovlivňující počty a funkce receptorů:**

**up - regulace**

**down - regulace**

**Obr. 3.**



Použité zkratky - Ach - acetylcholin, ChAT - cholin acetyltransferáza, AcCoA- acetyl koenzymA, ATP - adenosin trifosfát, P - substance P, NA - noradrenalin, COMT -katechol-O-metyltransferáza, 1 - uptake 1 = reuptake, 2 - uptake 2, TAD - tricyklická antidepresiva

# Nereceptorové mechanismy působení

B) Látky působící svými obecnými fyz.-chem. vlastnostmi

- celková anestetika
- osmotická laxativa, diuretika
- detergenty
- radionuklidy
- mechanické krytí povrchu...



# Základy farmakokinetiky

## Farmakokinetika

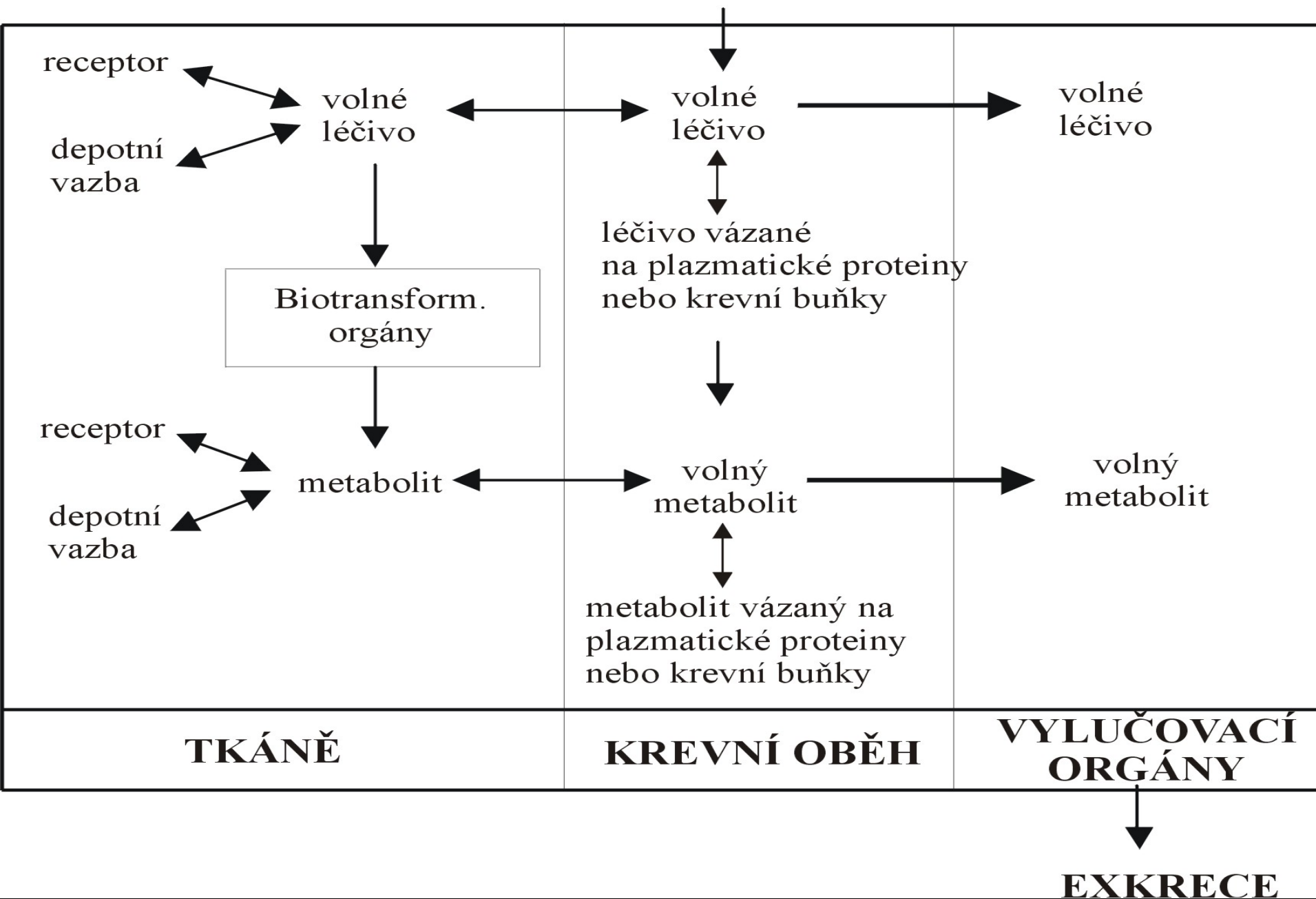
- zabývá se studiem procesů  
absorpce,  
distribuce,  
biotransformace a  
exkrece léčiv

a jejich vztahem k farmakologickým  
(terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv.

**„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“**

**Podání léčiva**

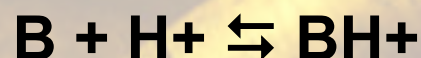
**ABSORPCE**



# Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

## fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, 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

## prokrvení tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň



# ABSORPCE

## vnitřní podání

– střevní desinf., ATB s lok. účinkem

## vnější podání

– na kůži, sliznice

## enterální podání

- (do trávicího ústrojí):

- per os
- per rectum

## parenterální podání

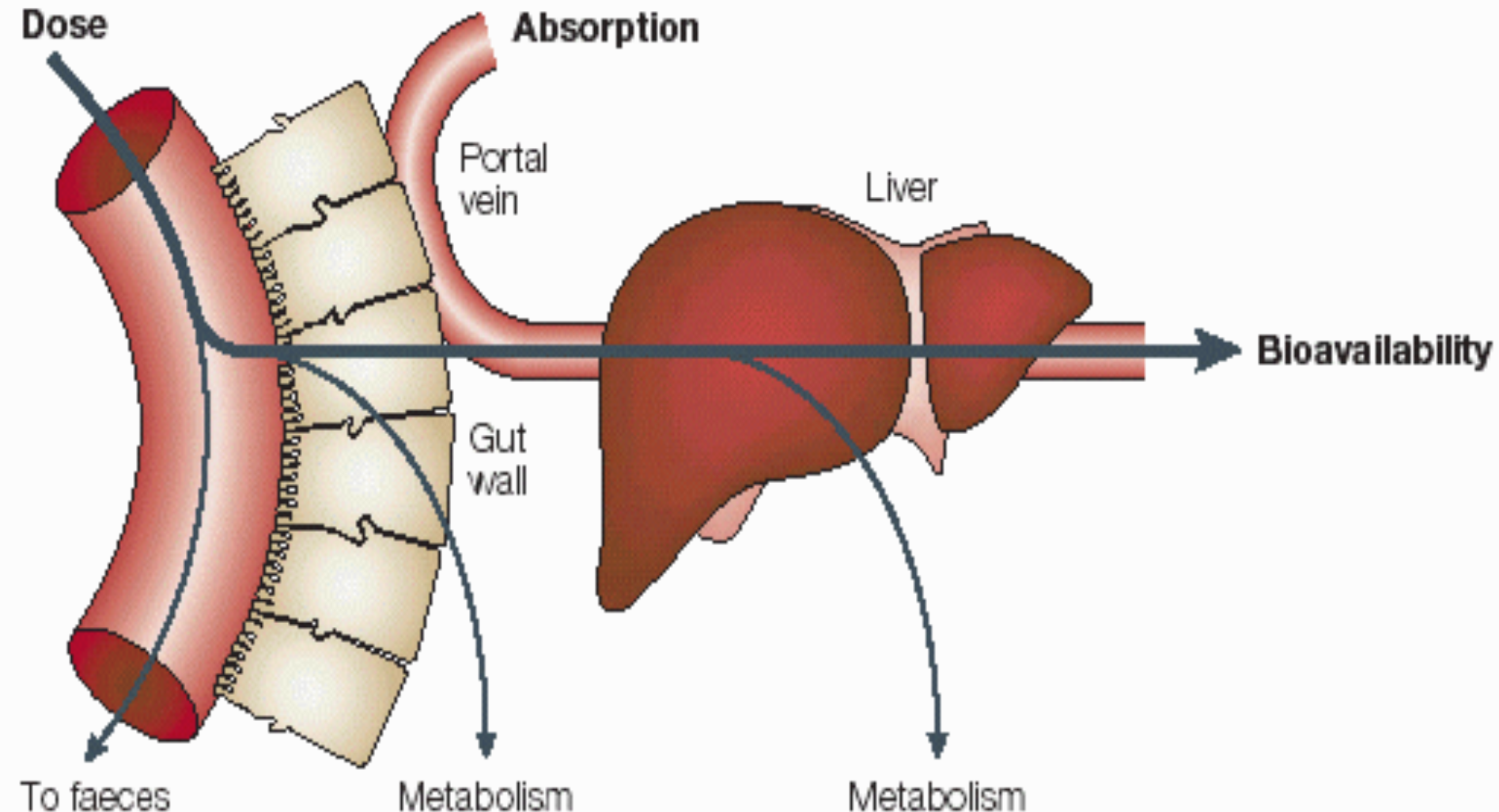
- injekční
- inhalační
- sublinguální
- bukální
- intranazální
- transdermální

# Absorpce

**F-** biologická dostupnost (rozsah)

- **jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace**
- nitrožilní -  $100\% = 1$
- extravaskulární podání -  $0-100\%$  (resp.  $0-1$ ).
- pokud je  $0-20\% = 0-0,2$  - nemá cenu dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty)

# Efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace





# 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

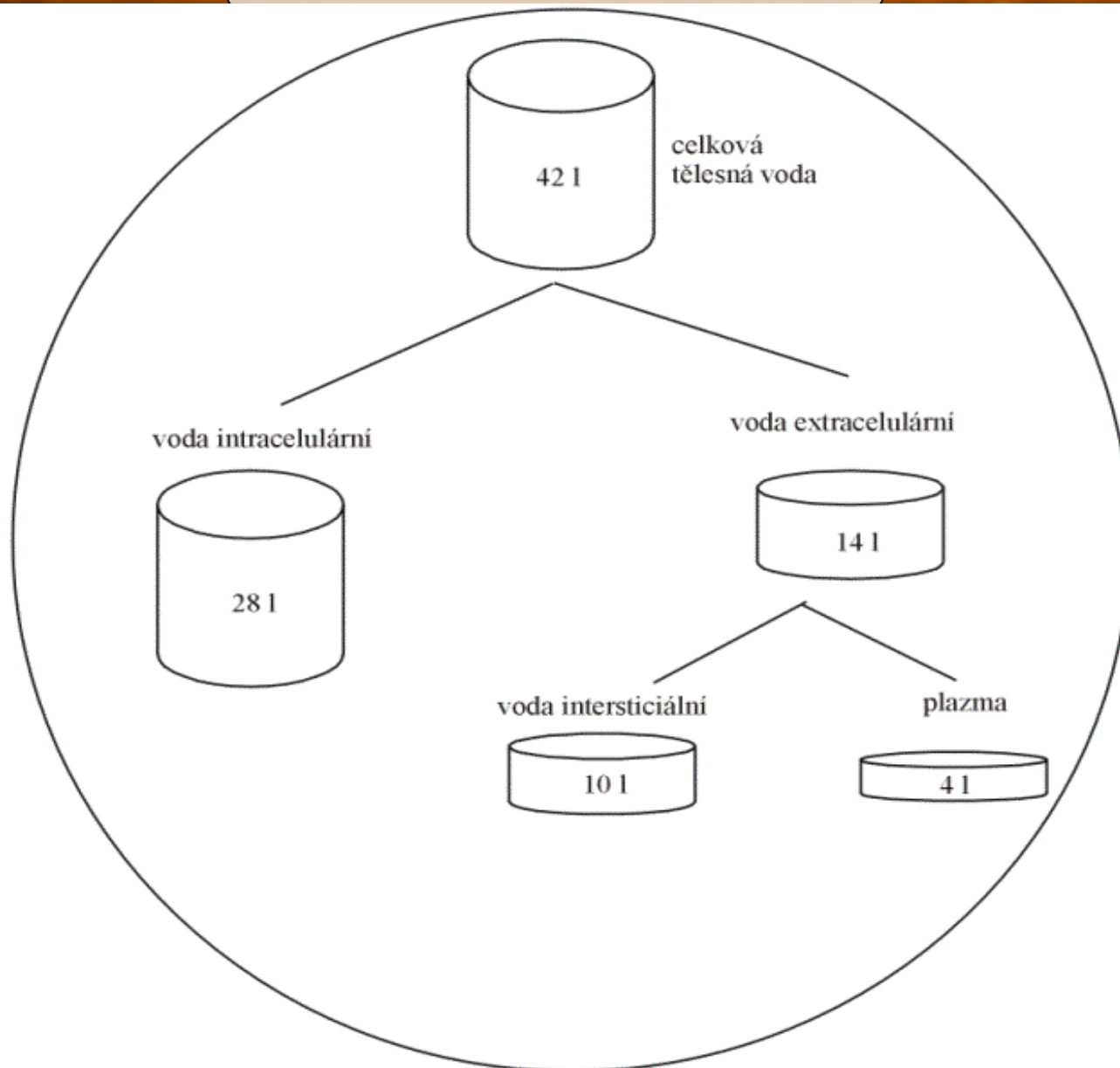
tkáních

**Distribuční objem-V<sub>d</sub>** – hypotetický

$$V_d = \frac{D}{c_{\text{plazma}}}$$

poměr mezi množstvím léčiva v organismu a dosaženou plazmatickou koncentrací

# DISTRIBUCE



# DISTRIBUCE

$V_d$  = **objem hypotetický**,  
výsledná hodnota  $V_d$  může být i 50000 litrů  
(antimalarika). Co nám tedy tento údaj řekne:

**Můžeme zjistit kam se léčivo v organismu dostává.**

**Můžeme stanovit počáteční „nárazovou“ dávku léčiva.**

**Můžeme stanovit úspěšnost hemodialýzy a hemoperfuze.**



# ELIMINACE

## 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

# ELIMINACE

**1. Fáze:** oxidace, hydrolýza -je zachována určitá liposolubilita

**Cytochromy P450**, dehydrogenázy

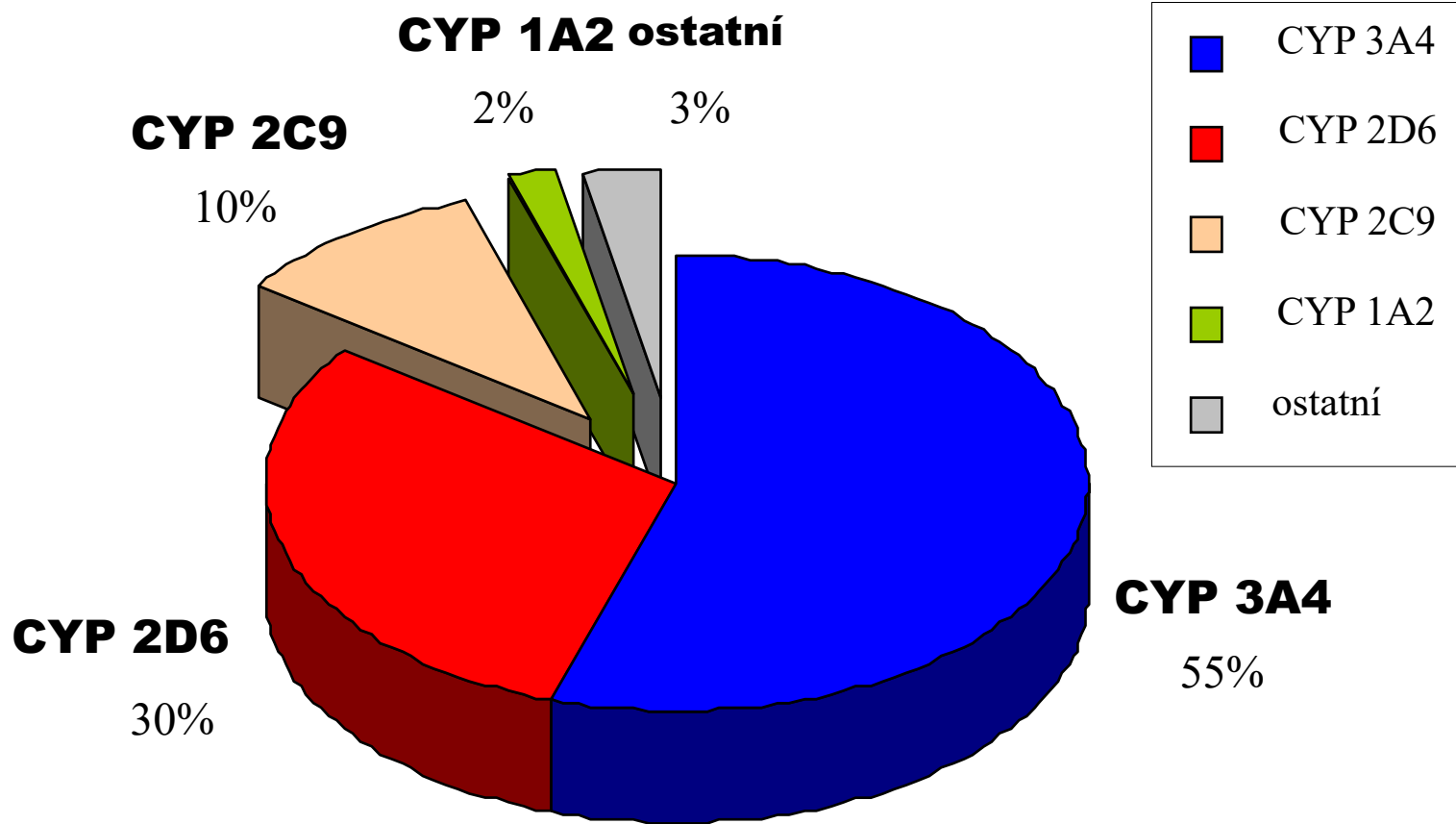
**2. Fáze:** konjugace - látky se stávají rozpustné ve vodě.

Metabolit - účinný („více/méně“)

- neúčinný

- toxický (změněné FKL vlastnosti)

# ELIMINACE





# INHIBITORY X INDUKTORY CYP450

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

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

# ELIMINACE

- léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena **eliminační konstantou**  $k_e = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1$
- **biologickým poločasem** - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů.  $t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$
- **clearance**  $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$   
= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l . h<sup>-1</sup>]

# ELIMINACE

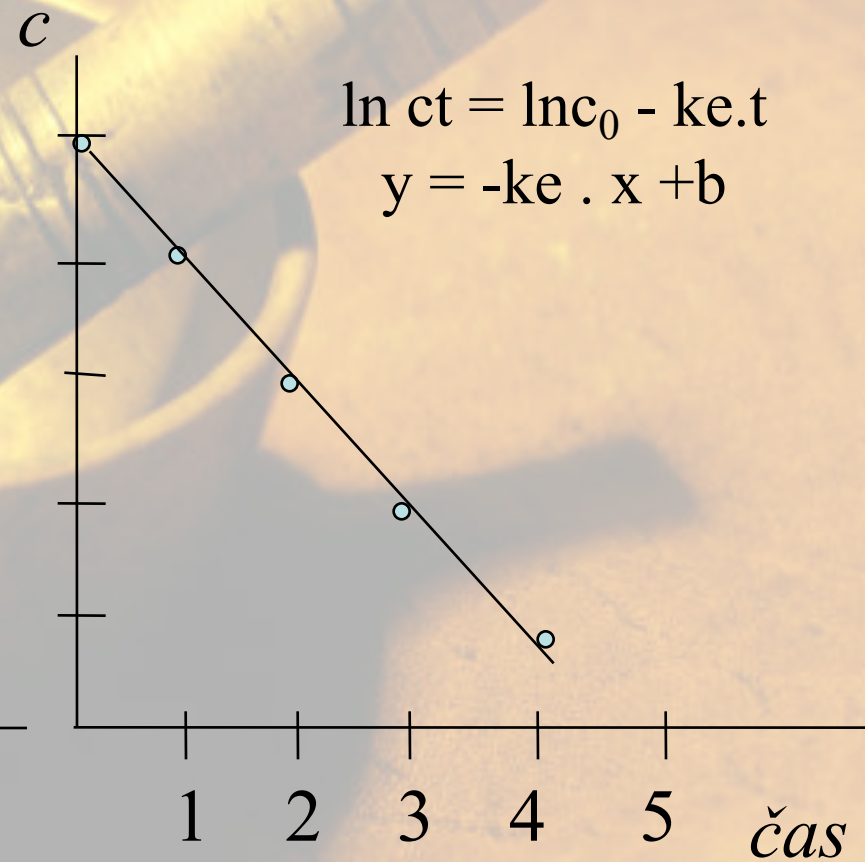
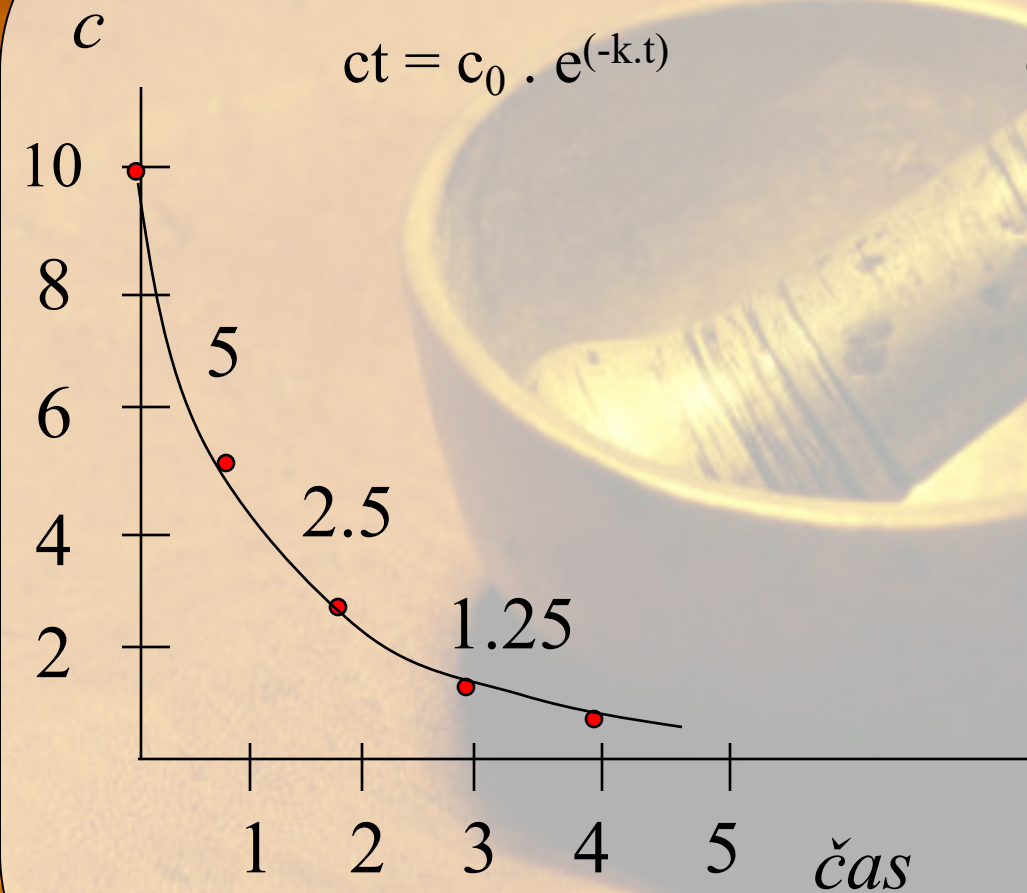
- léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena **eliminační konstantou**  $k_e = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1$
- **biologickým poločasem** - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů.  $t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$
- **clearance**  $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$   
= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l . h<sup>-1</sup>]



# ELIMINACE

- eliminace podle 1. řádu  
= rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě (lineární kinetika)
- eliminace podle 0. řádu  
= rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění (nelineární kinetika)

# Kinetika eliminace 1. řádu x 0. řádu



# EXKRECE

ledvinami  
játry  
plícemi  
mlékem

žluč, sliny, kůže, vlasy,.....

## **Ledviny**

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



# EXKRECE

## Ledviny

- $MW < 60.000\text{ D}$  ( $MW$  albuminu =  $68.000\text{ D}$ )
- tubulární sekrece
- tubulární reabsorpce

## acidifikace

- acetazolamid (inhibitor KA)
- chlorid amonný

## alkalizace

- hydrogenuhličitan sodný

# EXKRECE

## Játra

- exkrece žluči-biliární clearance
- entarohepatální cirkulace

# Faktory ovlivňující účinek léčiva

- „interindividuální“ rozdíly – hypo/hyperreaktivita
  - rozdíly v koncentraci endogenních ligandů
  - rozdíly v počtu a funkci receptorů
  - změny koncentrace léčiva v místě receptorů
  - hmotnost, věk, pohlaví, genetické predispozice
  - patologický stav
  - exogenní faktory: strava, kouření....



# Interakce léčiv

- jsou pravděpodobné u léčiv:
  - měnících aktivitu jaterních enzymů
  - látek eliminovaných kinetikou 0. řádu
  - chronicky aplikovaných
  - užívaných současně s jinými léčivy
- farmakodynamické: synergický, aditivní, indiferentní, antagonistický
- farmakokinetické: na úrovni absorpce, distribuce, eliminace, exkrece

# NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

## **Incidence:**

- 10 – 20% u hospitalizovaných pacientů
- 0,5 – 0,9% - letální NÚ

## **Rozdělení:**

Typ A – závislé na dávce

Typ B – na dávce nezávislé

Typ C - při chronickém podávání

Typ D - opožděné reakce

Typ E - po vysazení

# Typ A – závislé na dávce

## **farmaceutická varianta:**

- nedostatečně čisté přípravky – příměsi pyrogenů, bakterií apod.
- expirované léčivé přípravky

## **farmakokinetická varianta**

- choroby jater (hepatitis, cirhóza, portální hypertenze)
- snížená produkce krevních albuminů při cirhóze
- choroby ledvin (akumulace léčiv vylučovaných glom. filtrací nebo tubul. sekrecí)
- choroby srdeční (snížené prokrvení jater a ledvin, zhoršená absorpce z GIT pro snížené prokrvení a edém střevní sliznice)



## Typ B – nezávislé na dávce

**= imunologické**

- hypersenzitivity (alergie) - Typ I-IV
- pseudoalergické reakce - klinické projevy jako u hypersenzitivit, ale imunologicky nelze nic prokázat
  - při příští aplikaci se reakce na stejné léčivo nemusí opakovat
- farmakogenetické odchylky

# Typ B – nezávislé na dávce

## Alergické reakce

### Typ 1 – časná reakce

- Ag vede k tvorbě IgE → vazba na bazofily a žírné buňky
- při dalším setkání vazba Ag na IgE → degranulace buněk → histamin, serotonin

→ kožní projevy, bronchospazmus, edém, hypotenze, šok

### Typ 2 – cytotoxická reakce

- Ag se váže na povrch buněk (ery) a vyvolává tvorbu IgG a IgM protilátek
- při opakovaném kontaktu dojde ke zničení bu navázaným Ag

→ hemolytická anemie, lupus erythematodes



# Typ B – nezávislé na dávce

## Alergické reakce

### Typ 3 – imunokomplexy

- komplex léčivo + IgG se váže na cévní stěnu → zánět
- vaskulitida, nefritida

### Typ 4 – opožděná reakce

- léčivo reaguje se senzibilizovanými T-lymfocyty → lymfokiny → zánět
- kontaktní dermatitida



## Typ C – při chronickém podávání

- tolerance
- závislost
- specifické pro různé látky  
*kortikosteroidy* – atrofie kůry nadledvin  
*fenacetin* – zánět ledvin

## Typ D – opožděné

- karcinogenní
- hormonální zásahy v graviditě
- genová toxicita (vazba na DNA)  
*cyklofosamid* → ca žlučníku  
imunosuprese  
*imunosupresiva* → ca jater, žlučových cest
- zasahující do reprodukce  
snížení fertility  
vývojová toxicita = teratogenní účinky  
kumulace léčiv v mléce kojící matky

## Typ E – po vysazení

- „rebound“ fenomén  
po ukončení aplikace dojde k zhoršení  
původních obtíží  
*anxiolytika* → úzkost  
*antihypertenze* → hypertenze
- abstinenční syndrom u látek  
vyvolávajících závislost