

Farmakologie

Pro obory:

Radiologický asistent, Radiologická fyzika

Mgr. Petra Amchová, Ph.D.



Sylabus

1. **PŘEDNÁŠKA** Obecné farmakologické pojmy. Klasifikace léčiv. Základy farmakokinetiky.
2. **PŘEDNÁŠKA** Faktory ovlivňující účinek léčiva. NÚ léčiv. Výzkum a vývoj nových léčiv.
3. **PŘEDNÁŠKA** Farmakodynamika. Vegetativní nervový systém
4. **PŘEDNÁŠKA** Protinádorová terapie. RTG kontrastní látky, radiofarmaka.

1. **CVIČENÍ** (29. 3.) Přehled lékových forem a aplikačních způsobů.
2. **CVIČENÍ** (12. 4.) Informace o léčivech. Farmakokinetické kazuistiky. Výpočty ve farmakologii.
3. **CVIČENÍ** (19. 4.) Farmaka při dysfunkci štítné žlázy
4. **CVIČENÍ** (26. 4.) Zápočtový test.

Doporučená studijní literatura

MÁCHALOVÁ, Alena a kol. **Farmakologie pro studenty bakalářských oborů na LF MU.** 2016. 397 s.
(<http://portal.med.muni.cz/>)

MARTÍNKOVÁ, Jiřina, a kol. **Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů**, 2. zcela přepracované vydání, Grada Publishing a.s., 2018. 520 s. ISBN 8027109299.

Materiály v IS k předmětu Farmakologie

Úvod do studia farmakologie

Základní farmakologické pojmy

Klasifikace léčiv

Mechanismy účinků léčiv

Základy farmakokinetiky



Farmakologie - náplň oboru

farmakon = lék

věda studující interakci látek a léčiv (farmak) s biologickými systémy

farmakologie # farmacie



≠



farmakologie

obecná

speciální

Farmako
dynamika

Farmako
kinetika

Farmako
genetika

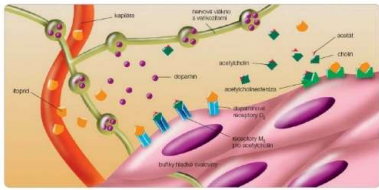
.....

analgetika

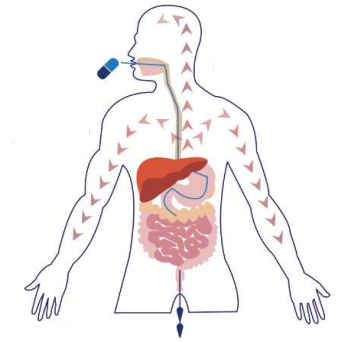
anestetika

antihypertenziva

.....



Dynamika x kinetika



Farmakodynamika

(*dynamos* = řec. síla)

- Studuje **mechanismy účinku** jednotlivých látek
- „*Co dělá léčivo s organismem?*“

Farmakokinetika

(*kinein* = řec. pohybovat)

- Studuje **osud léčiva** v organismu = absorpci, distribuci, biotransformaci, exkreci
- „*Co dělá organismus s léčivem?*“

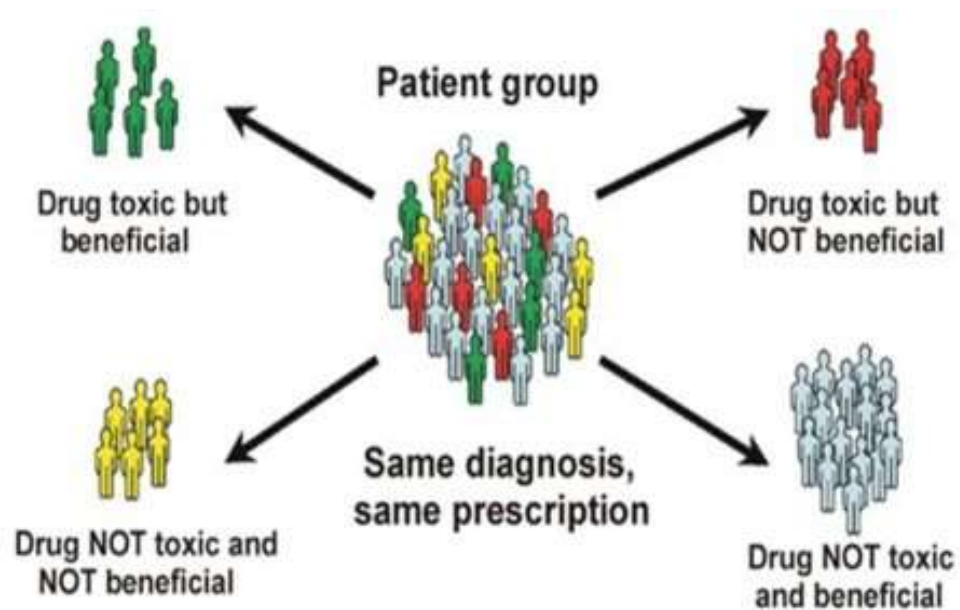
Farmakoeconomika



Farmakovigilance



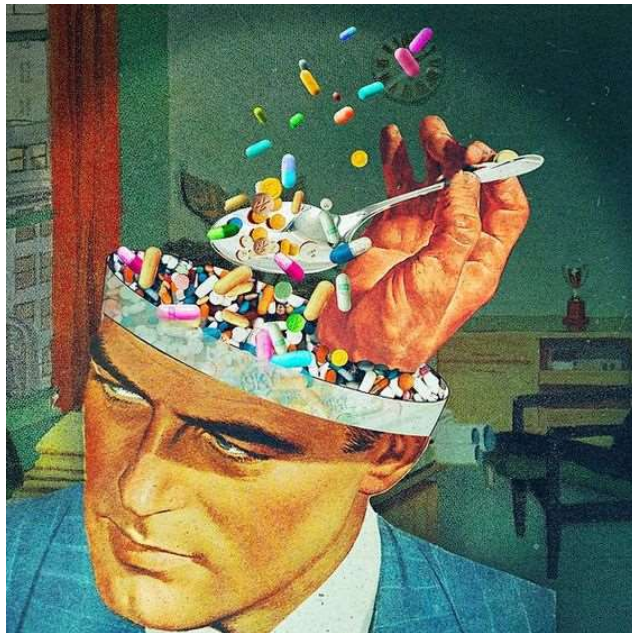
Farmakogenetika



- **farmakogenetika** se zabývá vlivem jednotlivých genetických variant na účinek podané látky
- **farmakogenomika** zkoumá vztah účinku léku na úrovni celého genomu.

Farmakoepidemiologie

- sleduje „chování léčiv“ ve společnosti
- epidemiologickými metodami zjišťuje rizika a prospěšnost terapie



Obecné farmakologické pojmy - terapie

– farmakoterapie

- kauzální
- substituční
- symptomatická
- patogenetická

– psychoterapie

– fyzioterapie

– chirurgická terapie

– placeboterapie

Obecné farmakologické pojmy



Pomocná látka - bez vlastního léčebného účinku - ulehčuje výrobu, přípravu a uchování nebo aplikaci

Základní terminologie

Proléčivo (prodrug) – farmakologicky neaktivní látka, ze které teprve v organismu vzniká farmakologicky aktivní metabolit

- cyklofosfamid, enalapril, valaciklovir...

Droga – konzervované celé léčivé rostliny, jejich části nebo produkty jejich metabolismu, příp. živočišné produkty

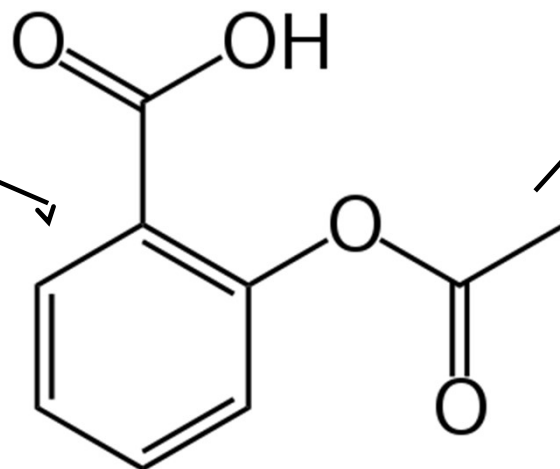
- *Absinthii herba* = nať pelyňku
- *Crataegi folium cum flore* = list a květ hlohu



NÁZVY LÉČIV

**Acylpyrin,
Aspirin**

Firemní (obchodní)
název



kyselina
2-acetyloxybenzoová

Chemický název

„Takovej ten prášek
na ředění krve, co si
ho musím čtvrtit.“

acidum
acetylsalicylicum

Mezinárodní nechráněný název
(INN)

kyselina
acetylsalicylová

Generický název

**Acidum
acetylsalicylicum**

Lékopisný název



Klasifikace léčiv - HVLP x IPLP

HVLP

hromadně vyráběné léčivé přípravky

- obchodní názvy
- vyráběny v šaržích
- delší doba použitelnosti



IPLP

individuálně připravované léčivé přípravky
(magistraliter)

- individualizace složení, dávek a LF
- inkompatibility a chyby při přípravě!



ATC KLASIFIKACE LÉČIV

ATC kód = alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo u dané indikační skupiny

Př.: **N02BA01** kyselina acetylsalicylová

N – nervový systém

02 – analgetika

B – analgetika-antipyretika

A – Acetylsalicylová kyselina a její deriváty

01 – kyselina acetylsalicylová

ATC KLASIFIKACE LÉČIV

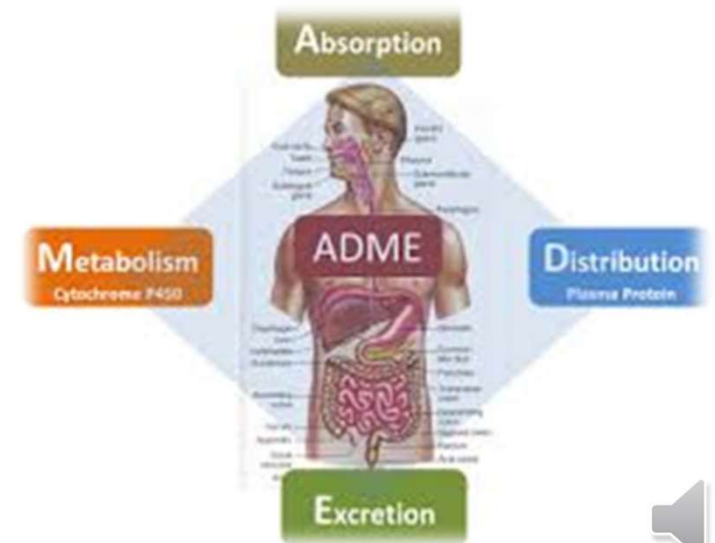
- A – zažívací trakt a metabolismus
- B – krev a krvevorné orgány
- C – kardiovaskulární systém
- D – dermatologika
- G – urogenitální trakt a sexuální hormony
- H – hormony pro celkové použití
- J – antiinfektiva pro celkové použití
- L – cytostatika a imunomodulační látky
- M – muskuloskeletární systém
- N – nervový systém
- P – antiparazitika
- R – respirační systém
- S – smyslové orgány
- V – různé přípravky

Kompletní ATC klasifikace metforminu a jeho kódu

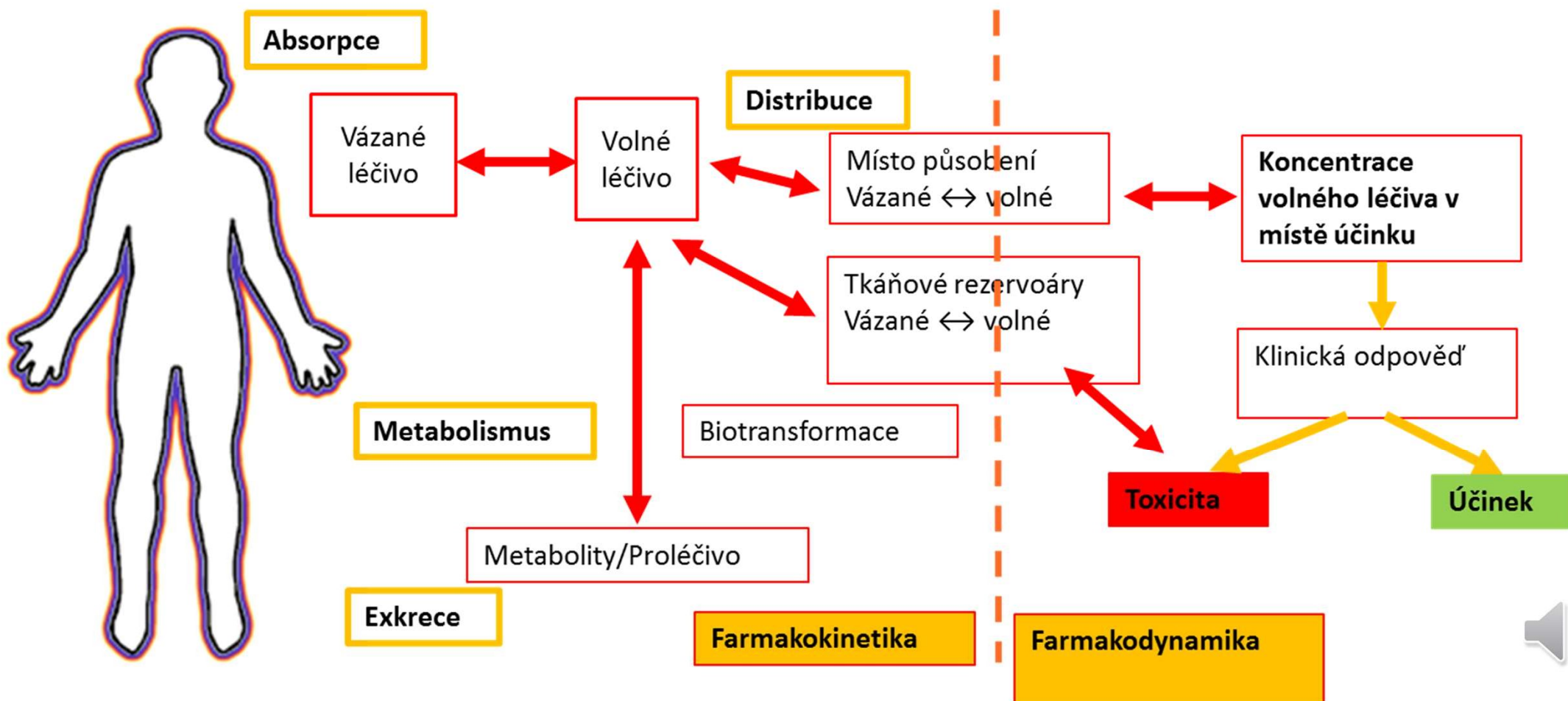
A	Alimentary tract and metabolism (1st level, anatomical main group)
A10	Drugs used in diabetes (2nd level, therapeutic subgroup)
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (3rd level, pharmacological subgroup)
A10BA	Biguanides (4th level, chemical subgroup)
A10BA02	metformin (5th level, chemical substance)

Základy farmakokinetiky

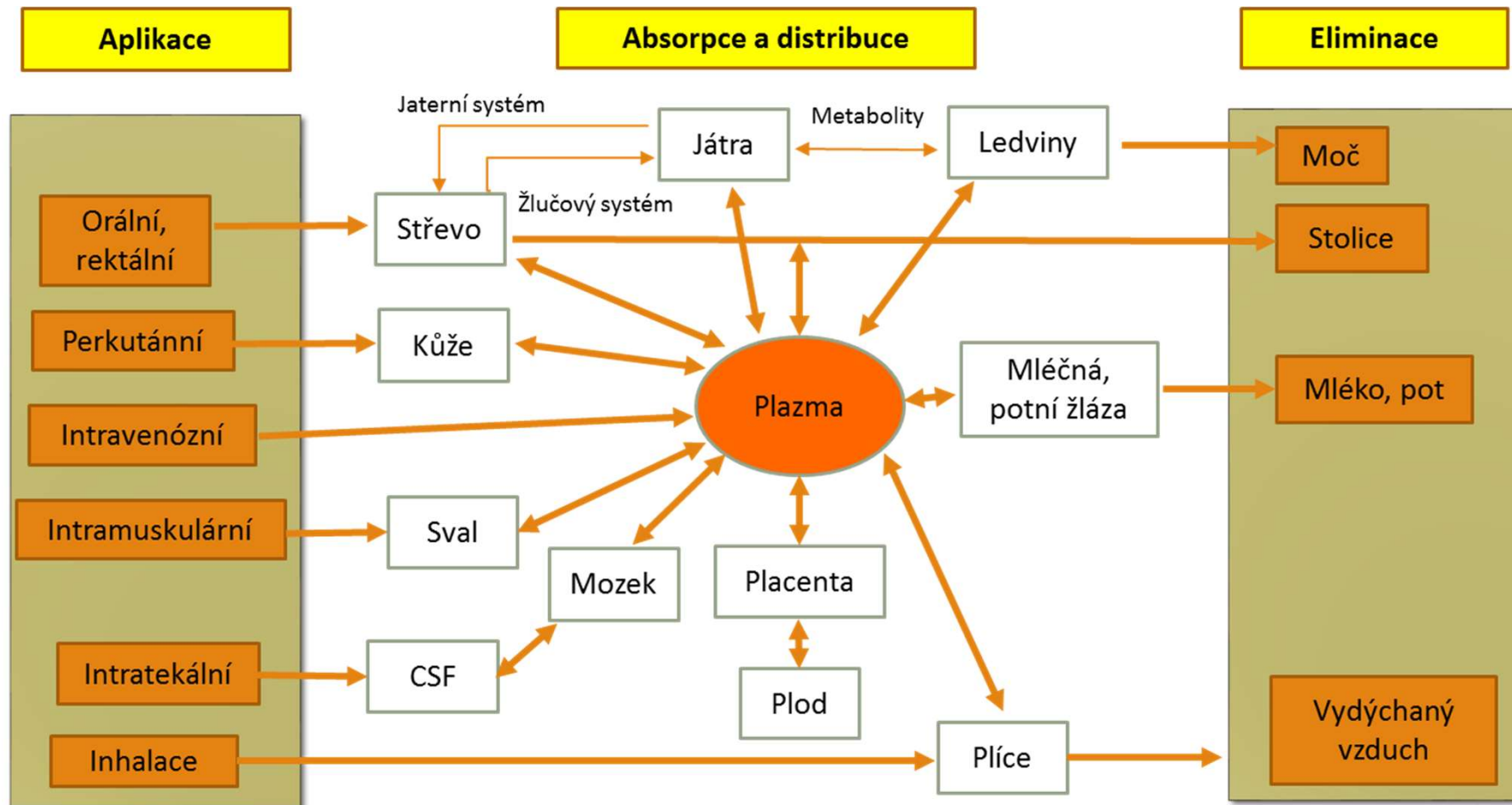
- Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu
- Farmakokinetické parametry
- Průběh plazmatických koncentrací léčiv
- ADME



Vztah **ADME** a koncentrace léčiva v místě účinku



Aplikační a eliminační cesty



Absorpce

= průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do systémové cirkulace

– nutná pro **celkový účinek - systémový**

Účinek místní

– na kůži, sliznice anebo do tělních dutin

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

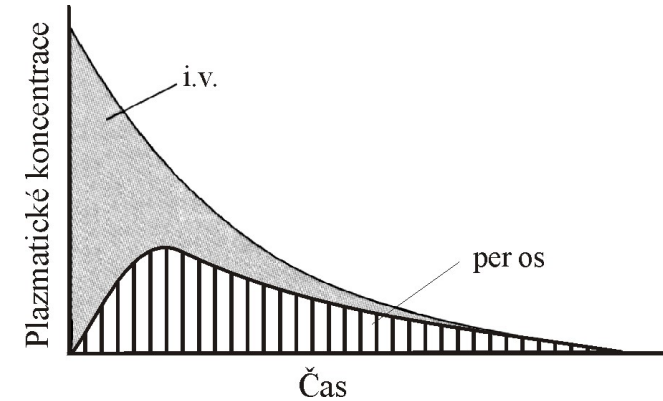
Rychlost a rozsah absorpce:

- **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 absorpce)

Biologická dostupnost

= jaký podíl podané dávky se dostane do systémové cirkulace

- nitrožilní - 100% = 1
 - extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1)
- pokud 0-0,2 – obvykle není racionální dané léčivo touto cestou podávat
- Měřítkem biologické dostupnosti je **plocha pod křivkou** plazmatických koncentrací (AUC - area under the curve-vyjadřuje expozici léčivem v čase)

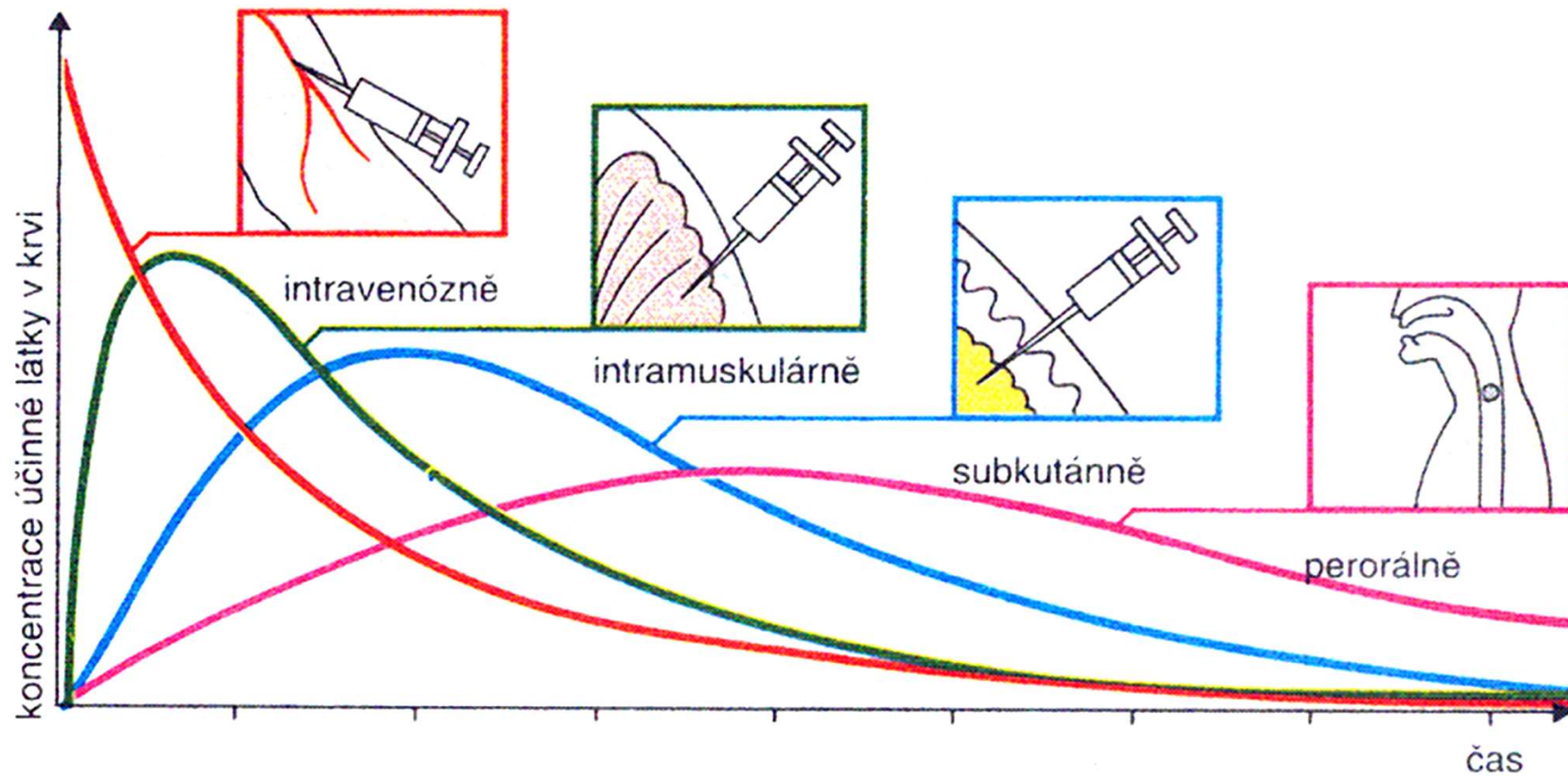


$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

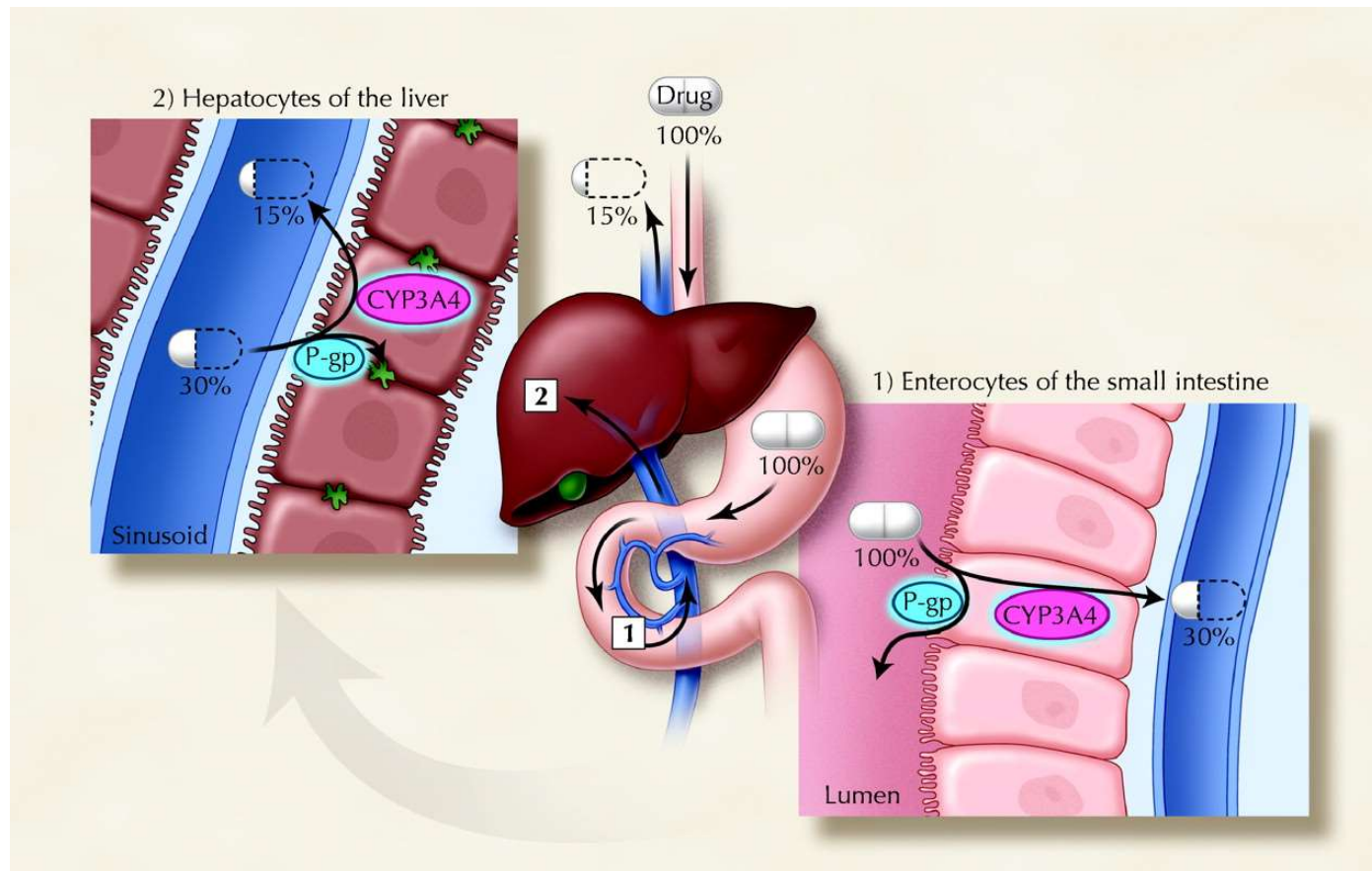
Faktory ovlivňující absorpci

- Cesta podání
- Patofyziologický stav (průjem, zvracení, IBD ...)
- Rozpustnost léčiva
- Koncentrační spád
- Prokrvení v místě podání
- Současná aplikace léčiv (prokinetika, antibiotika, iPP ...)
- Věk

PK – různé formy podání



Presystémová eliminace, first pass effect



Distribuce

= rozdělení látky do kompartmentu tekutin a tkání

závisí na:

- vazbě na bílkoviny (krevní plazma, tkáně) → PŮSOBÍ JEN VOLNÁ LÁTKA!!!
- permeabilitě membrán
- průtoku krve orgány

Distribuční objem V_d

= hypotetický poměr mezi dávkou látky (D) a její koncentrací (C) v krvi/ plazmě

$V_d = D / C$ litr/kg hmotnosti pacienta

Eliminace

➤ Biotransformace (metabolismus)

– chemická přeměna

biodegradace

bioaktivace (prodrug: bromhexin - ambroxol)

➤ Exkrece

– vyloučení přeměněných i chemicky nezměněných látek

– ledviny, játra, plíce, kůže, mléčná žláza

– např. digoxin, gentamicin - téměř 100% nezměněné

Smysl biotransformace

1. deaktivovat

2. vyloučit cizorodé látky

- převést látky **rozpuštěné v tucích** (které mohou projít membránami a tedy být znovu v ledvinách reabsorbovány) **na rozpustné ve vodě**
- převést **méně polární látky na více polární**

Dvě fáze biotransformace:

➤ **Fáze I** **oxidace**

redukce

hydrolýza



vzniklé produkty jsou často reaktivnější
a toxičtější než původní látka

➤ **Fáze II** **konjugace** - vzniknou neaktivní látky

– spojení s kyselinou glukuronovou – („glukuronidace“)

sírovou

octovou

Exkrece

ledvinami

játry

plícemi

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

Clearance (CL)

= objem biologické tekutiny, která se za daný čas zcela očistí od sledované látky

CL = schopnost organismu eliminovat látku

$$\mathbf{CL} = \mathbf{V_d} \cdot \mathbf{k_e} \quad (\text{l/hod, ml/min, ml/s})$$

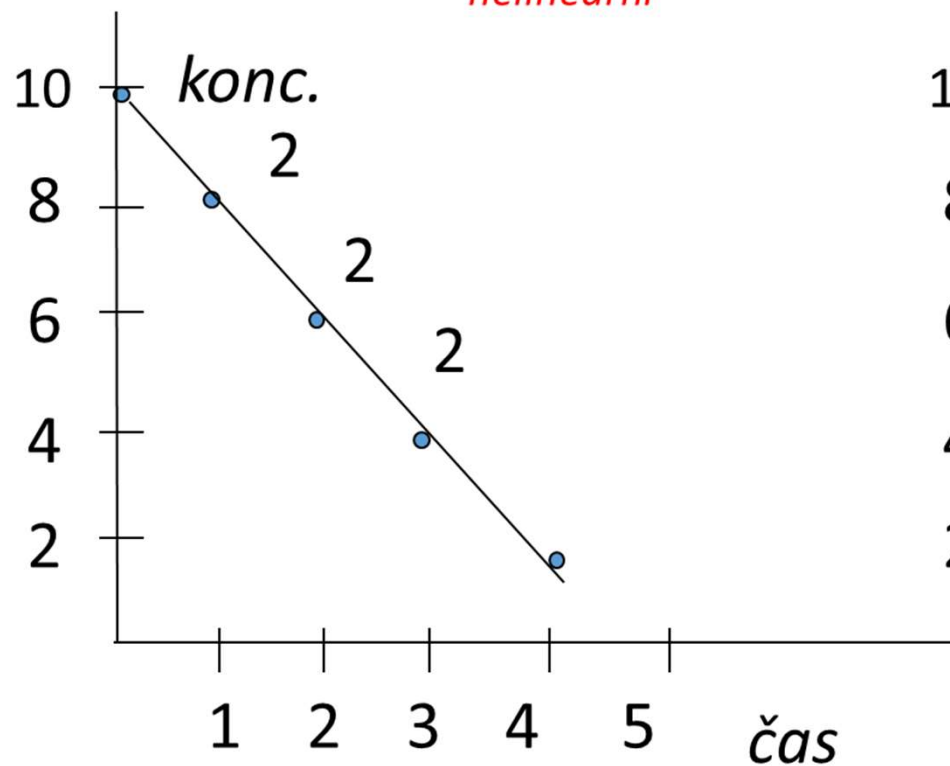
k_e = eliminační konstanta

Specifikace dle

- orgánu eliminace: renální, jaterní, plicní
- povahy eliminace: metabolická, exkretční
- referenční tekutiny: plazma, krev
- $\mathbf{CL_{tot}}$ = systémová clearance

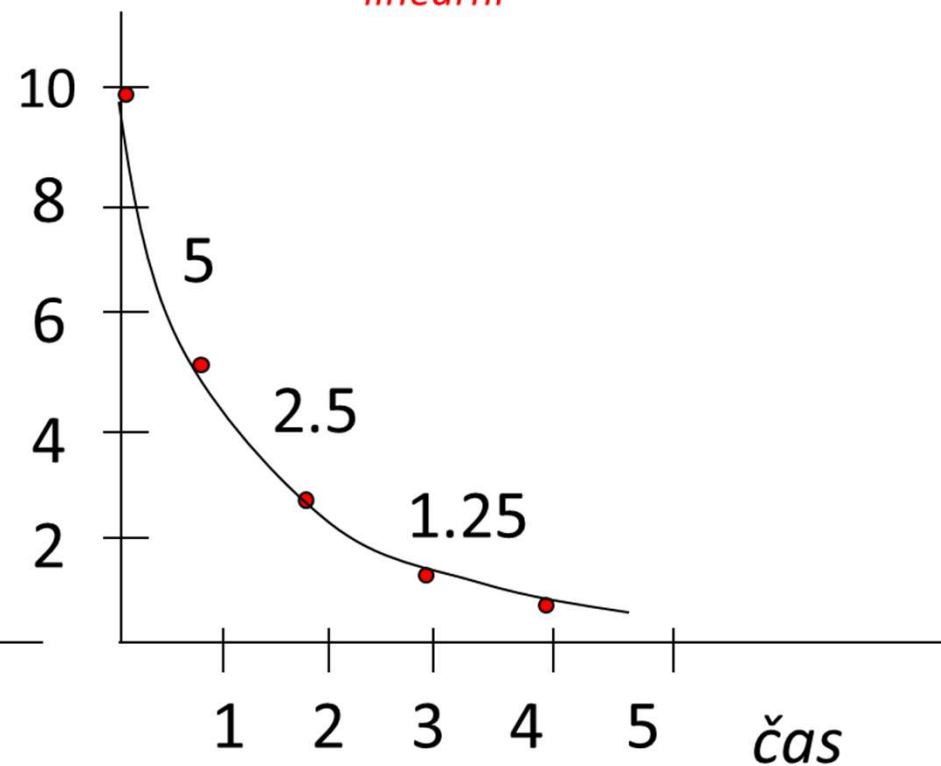
KINETIKA dle 0. řádu

nelineární



KINETIKA dle 1. řádu

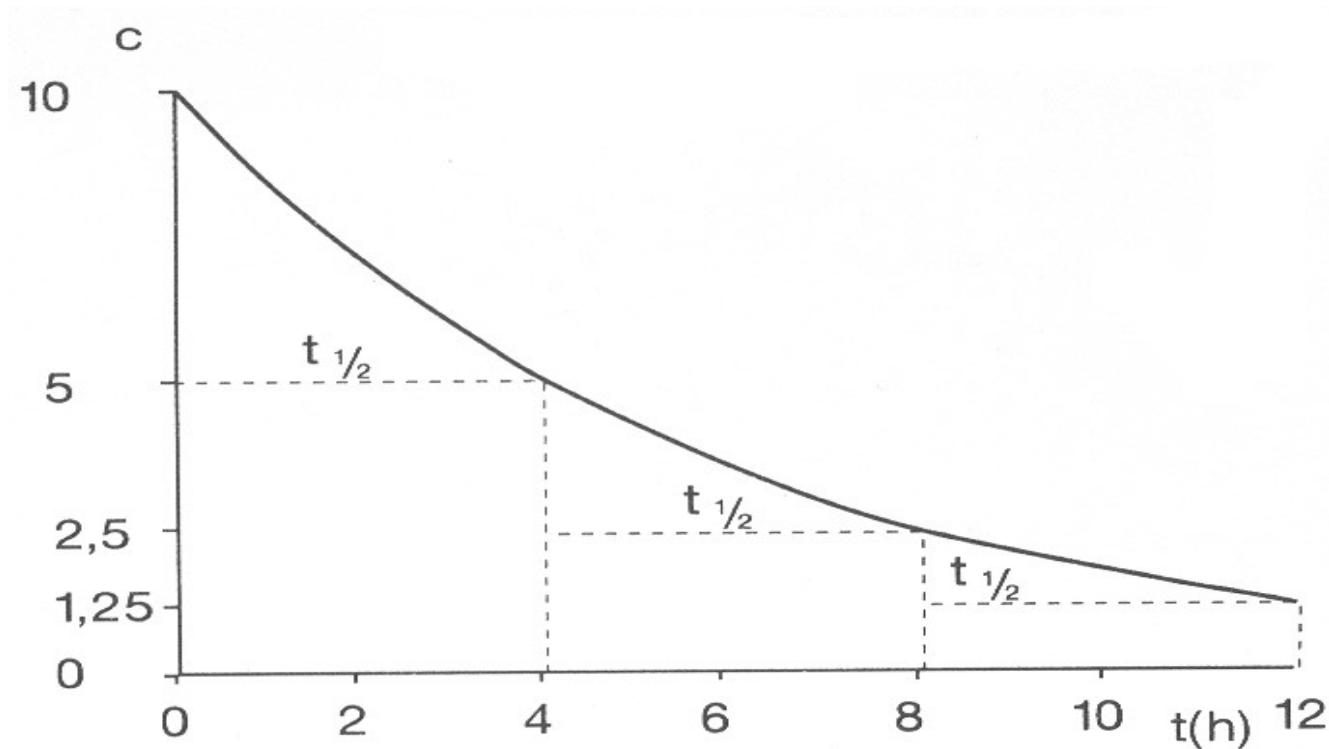
lineární



http://icp.org.nz/icp_t9.html?htmlCond=1

Poločas eliminace ($t_{1/2}$)

= doba za kterou se eliminuje polovina aktuálně přítomné látky v organismu



léčivo je úplně odstraněno za cca 5 biologických poločasů



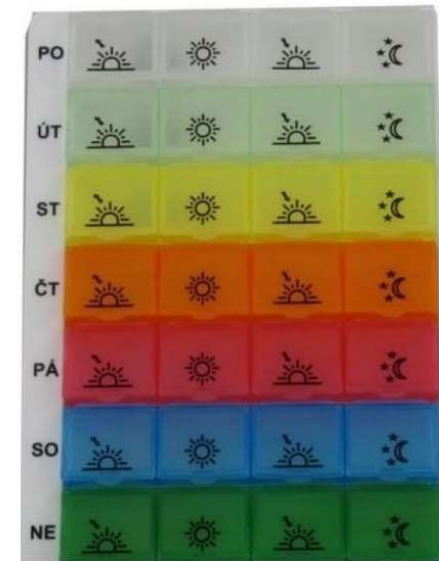
Farmakokinetické interakce

Na úrovni:

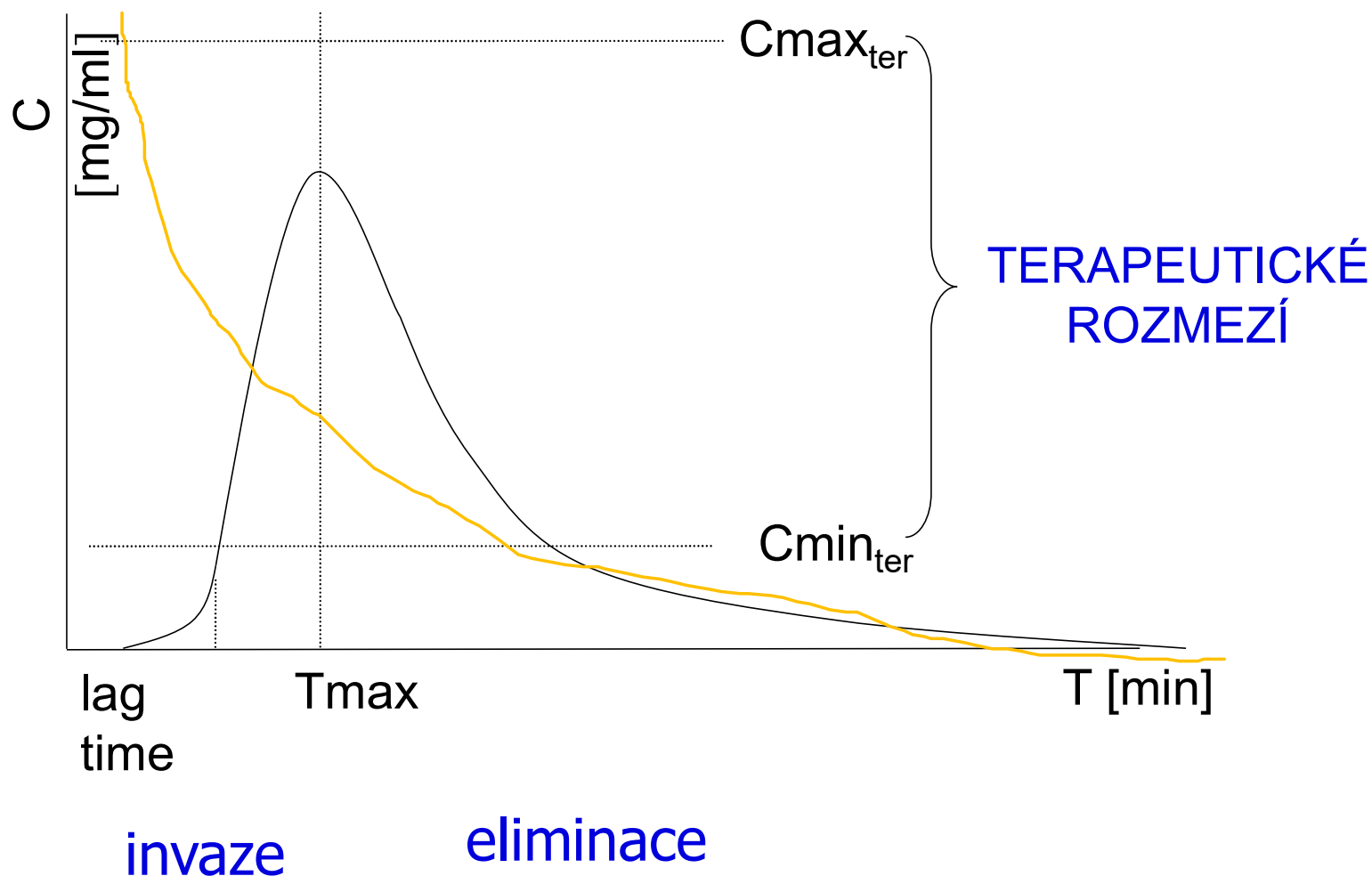
- Absorpce
- Distribuce
- Metabolismu
- Exkrece

Dávkování léčiv

- jednorázové podání léčiva
- kontinuální podávání léčiva
- opakované podání léčiva

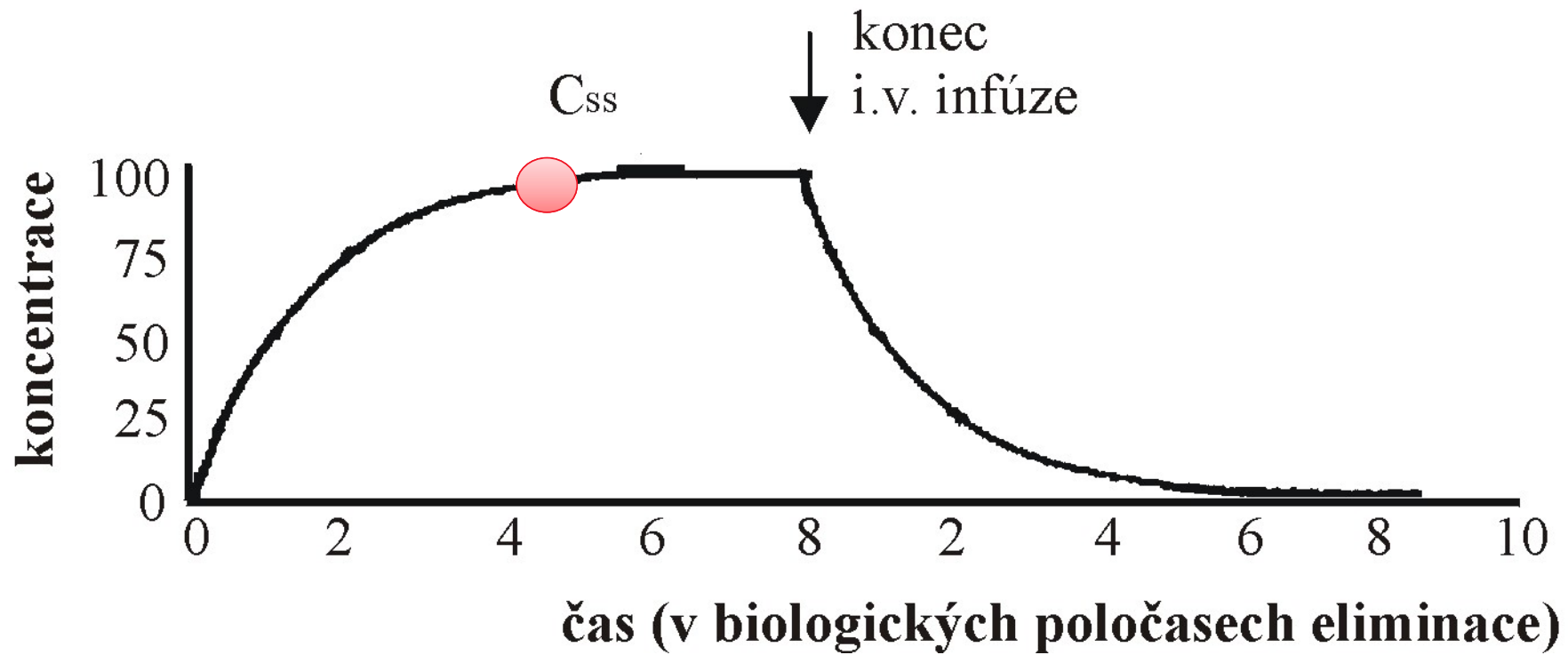


Jednorázové podání



Závislost
plazmatické
koncentrace
na čase po
extravaskulár
ním podání

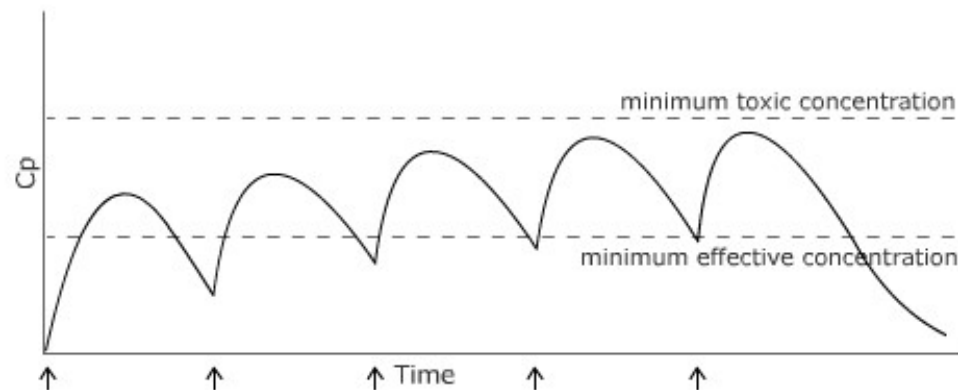
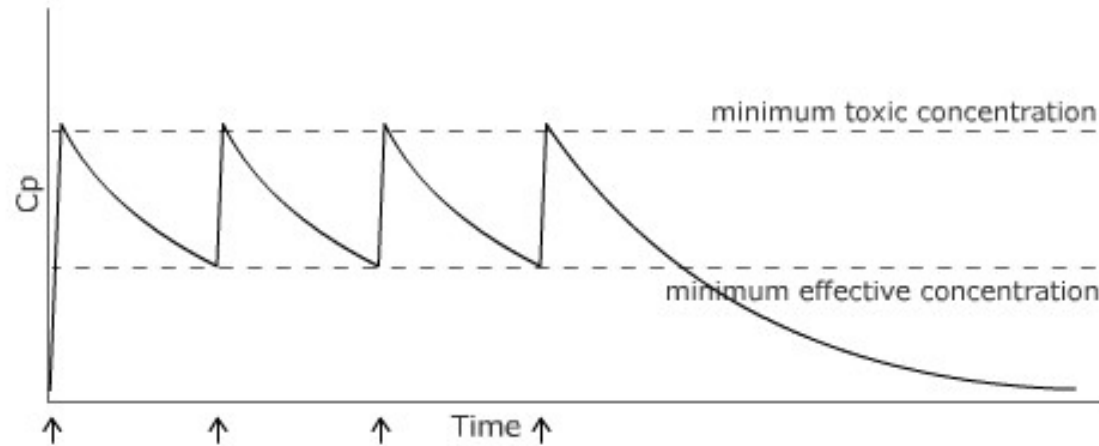
Kontinuální podávání



Opakované podávání

intra- i extravaskulární (např. per os)

rychlost přívodu [mg/min] = $Cl \times C_{ss}$



Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací léčiva (TDM)

- stanovení koncentrací vybraných léčiv v krvi
- farmakokinetická analýza
- interpretace stanovených koncentrací léků
- doporučení individuální úpravy dávky léku potřebné k dosažení terapeutického optima v krvi

Kdy uvažujeme o TDM

- nelze upravovat dávkování na základě pozorovaného účinku
- velká interindividuální a spíše nízká intraindividuální variabilita
- přímá úměra mezi plazmatickou koncentrací a účinkem/toxicitou
- nelineární vztah mezi dávkou a plazmatickou koncentrací
- úzké terapeutické rozmezí hladin léčiva

Obecně platné indikace pro TDM

1. Podezření na předávkování x hyperergie
2. Nedostatečná terapeutická odpověď x non-compliance
3. Jsou pozorované patologické příznaky projevem vlastního onemocnění nebo toxicity léčiva?

Děkuji za pozornost