

Farmakologie

Pro obory:

Radiologický asistent, Radiologická fyzika

Mgr.Petra Amchová, Ph.D.

Informace k předmětu

DOCHÁZKA

- Účast ve cvičeních je povinná
- **Omluvená absence – není třeba nahrazovat**
- Důvodem k omluvení není zkouška ani zápočet z jiného předmětu
- Po předchozí domluvě je možnost připojit se na cvičení distančně přes MS Teams

ZÁPOČET

- **docházka**
- zápočtový test: **práce s kazuistikou**

ZKOUŠKA

- Test na PC, 20 otázek, vždy 1 správná odpověď

Sylabus

- 1. PŘEDNÁŠKA** Obecné farmakologické pojmy. Klasifikace léčiv. Farmakodynamika. Základy farmakokinetiky
 - 2. PŘEDNÁŠKA** Faktory ovlivňující účinek léčiva. NÚ léčiv. Výzkum a vývoj nových léčiv
 - 3. PŘEDNÁŠKA** Vegetativní nervový systém. Protinádorová terapie.
 - 4. PŘEDNÁŠKA** RTG kontrastní látky, radiofarmaka
-
- 1. CVIČENÍ** (14. 3.) Přehled lékových forem a aplikačních způsobů
 - 2. CVIČENÍ** (21. 3.) Farmakokinetické výpočty. Kazuistiky
 - 3. CVIČENÍ** (28. 3.) Farmaka při dysfunkci štítné žlázy
 - 4. CVIČENÍ** (4. 4.) Zápočtový test

Doporučená studijní literatura

- **Materiály v IS v IO k předmětu Farmakologie**
- **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.**

Úvod do studia farmakologie

Základní farmakologické pojmy

Klasifikace 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

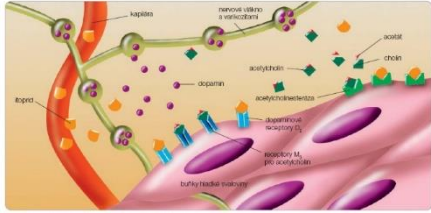
.....

analgetika

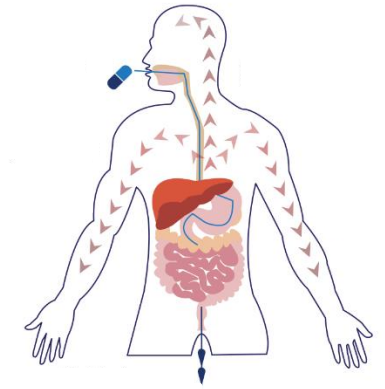
anestetika

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 organizmu = absorpci, distribuci, biotransformaci, exkreci
- „*Co dělá organismus s léčivem?*“

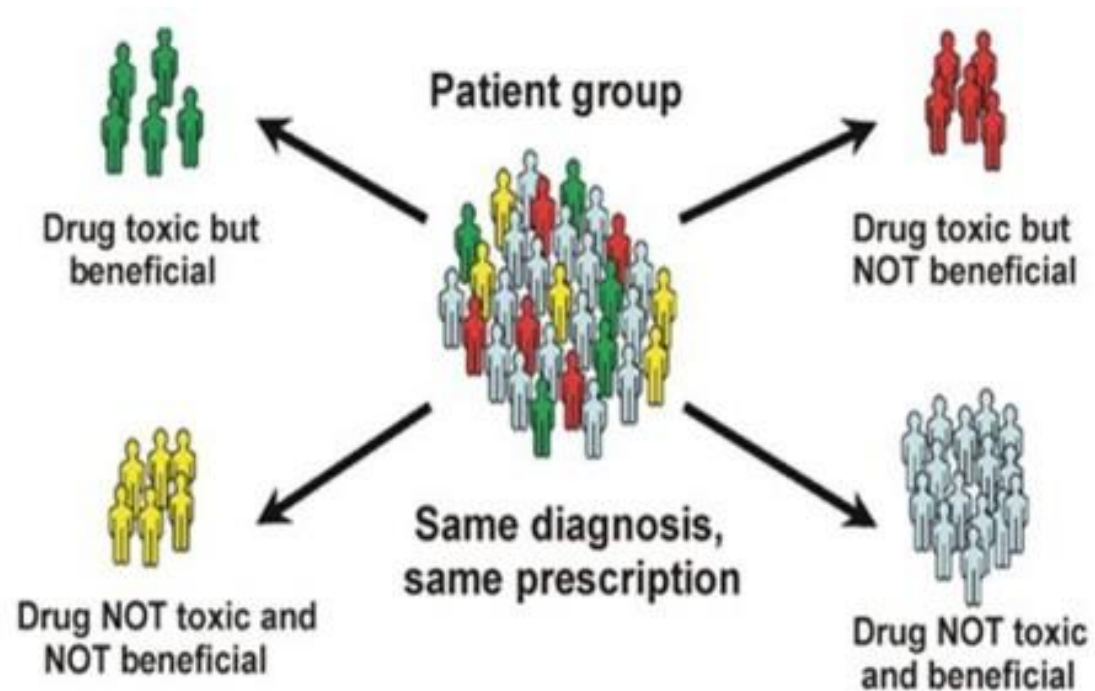
Farmakoeconomika



Farmakovigilance



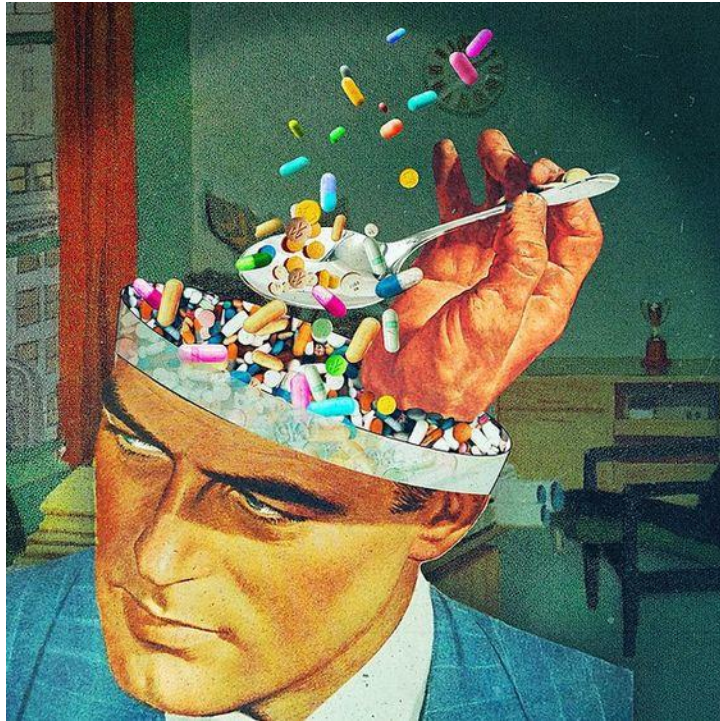
Farmakogenetika



- **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 uchovávání 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

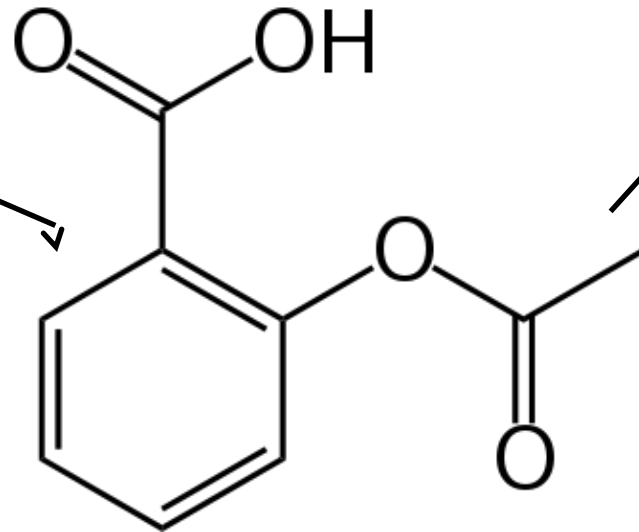
- *Absinthii herba* = nať pelyňku
- *Crataegi folium cum flore* = list a květ hlohu



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

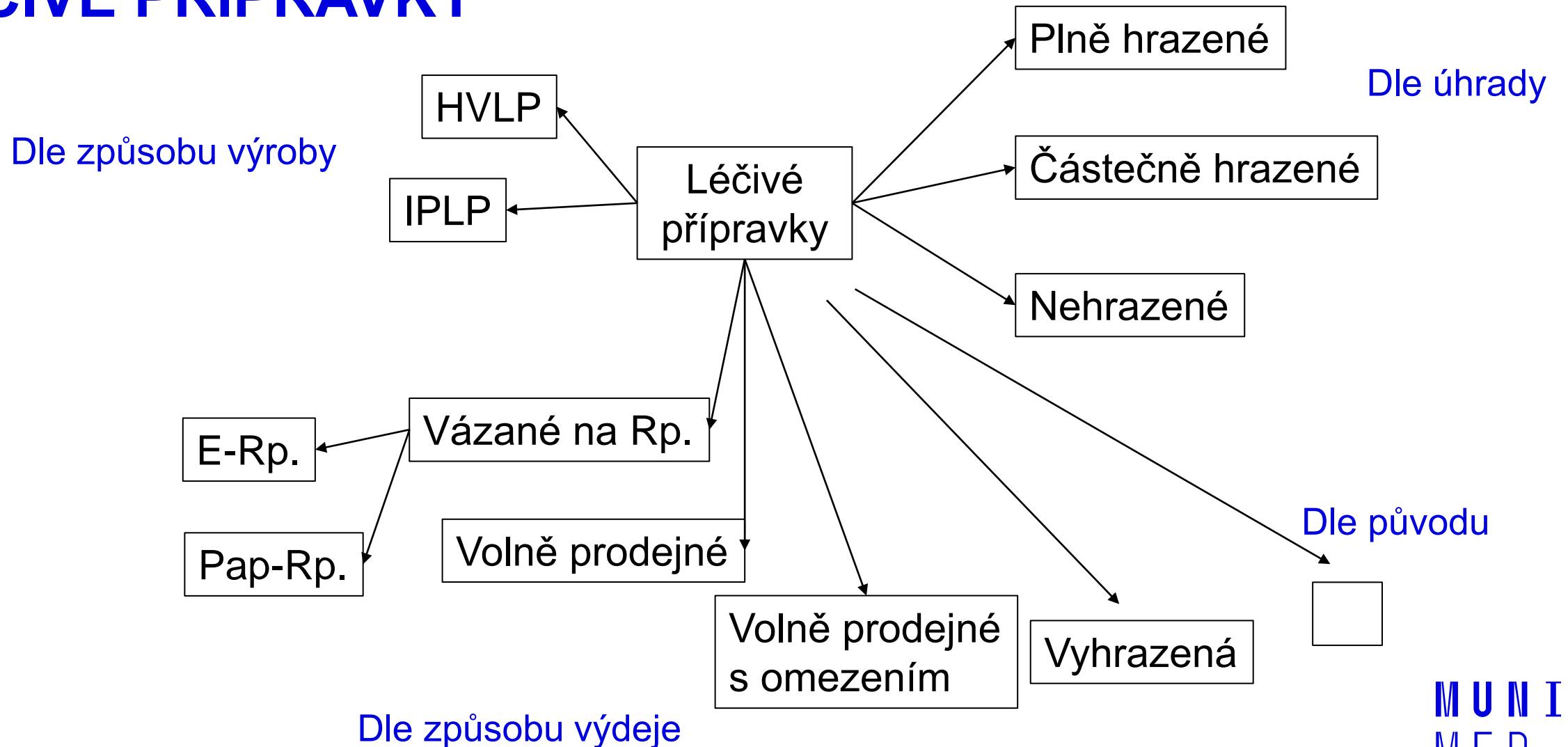
Generický název

Acidum
acetylsalicylicum

Lékopisný název

ZÁKLADNÍ TERMINOLOGIE

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY



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

- A – zažívací trakt a metabolismus
- B – krev a krve tvorné 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

M U N I
M E D

Farmakodynamika

MECHANISMY ÚČINKŮ LÉČIV

Mechanismy účinku léčiv

Léčivo vyvolá farmakologický účinek **INTERAKCÍ S ORGANISMEM**

Nespecifické MÚ



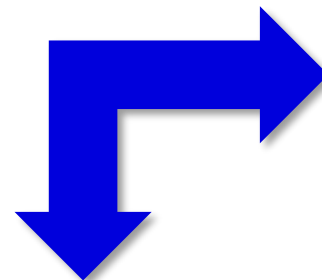
Založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva

Osmóza, adsorbce, tvorba chelátů, precipitace bílkovin, oxidace/redukce, ovlivnění pH...

Specifické MÚ



Založeny na interakci s konkrétní strukturou organismu



RECEPTOROVÉ MÚ

dané vazbou na specifický receptor

NERECEPTOROVÉ MÚ

dané vazbou na specifickou proteinovou molekulu: **enzym, iontový kanál, transportér, ...**

Receptor-efektorový systém

ligand + receptor = farmakon-receptorový komplex

ligand (signální molekula) = specifická molekula schopná se vázat na receptor

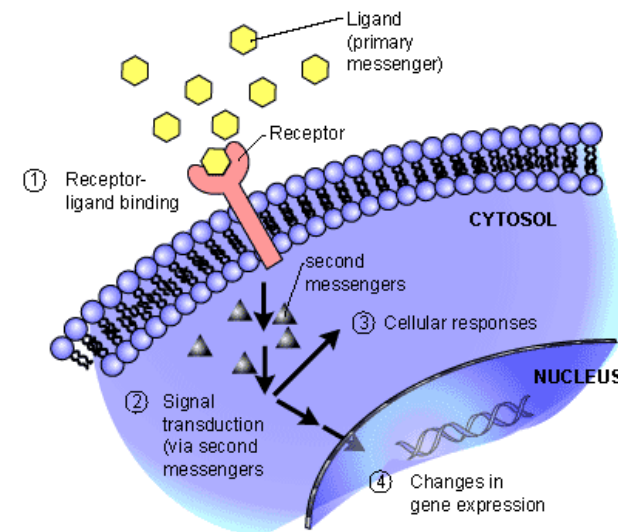
– endogenní x exogenní

receptor = protein, který interaguje s molekulami ligandu

– vazebné místo receptoru

efektor = molekula, která přenáší interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity

např. adenylátcykláza



Receptorové MÚ léčiv

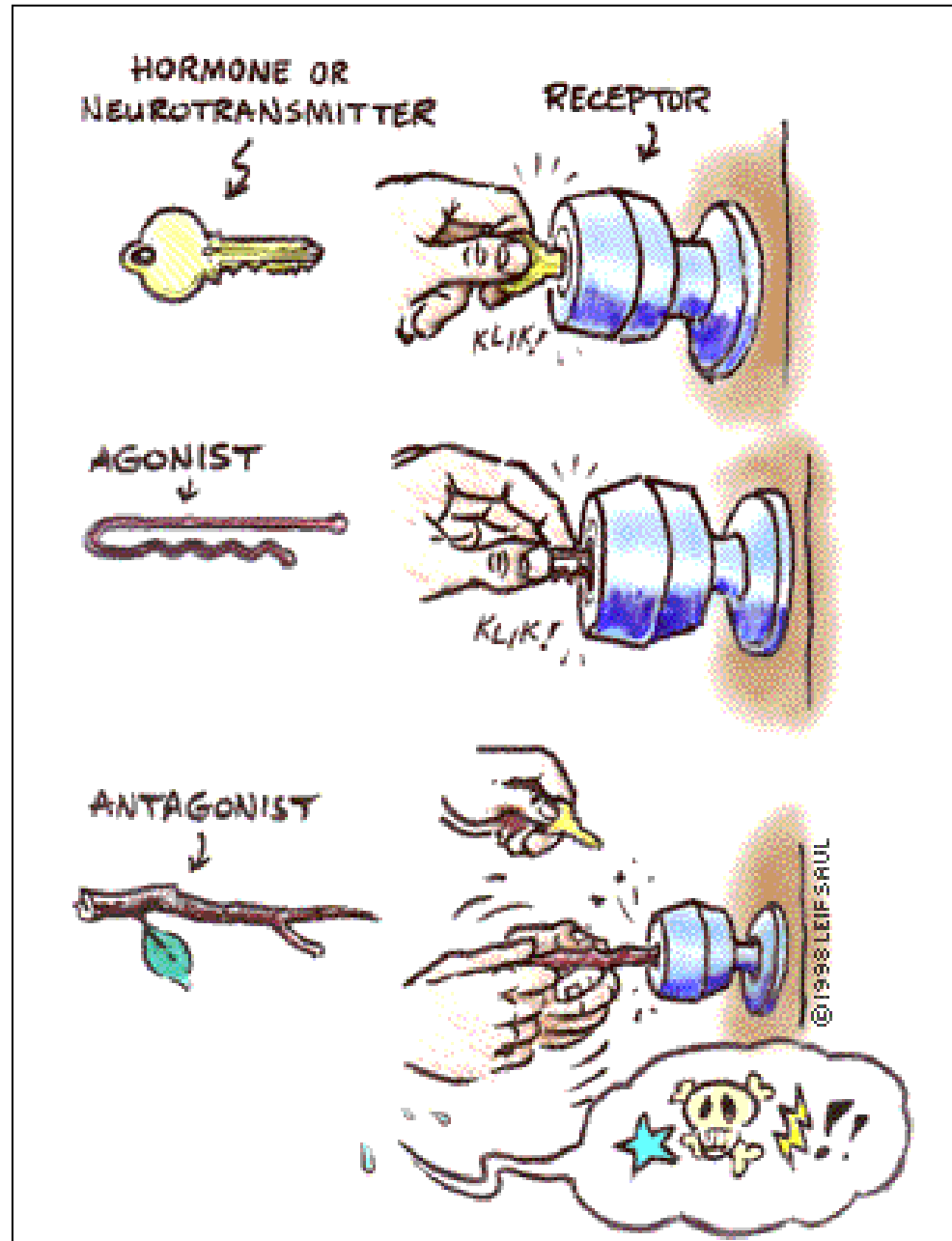
Afinita

- ochota ligandu vázat se na příslušný receptor

Vnitřní aktivita

- schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat účinek
- 0 - 1

Typy ligandů



Typy ligandů

Agonista receptoru

- vnitřní aktivita = 1
„plný agonista“

Parciální agonista

- vnitřní aktivita $0 < x < 1$

Antagonista receptoru

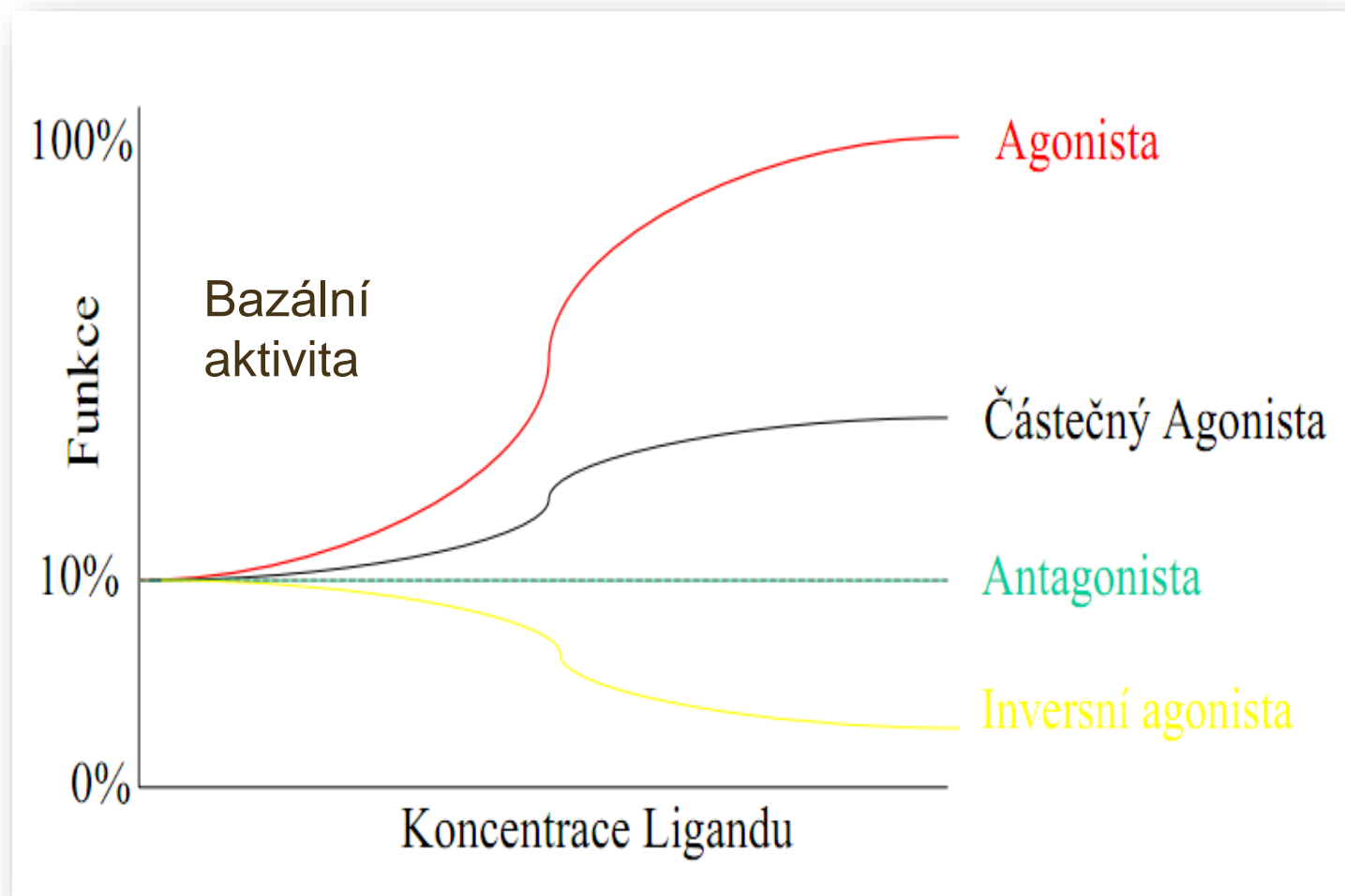
- vnitřní aktivita = 0

Inverzní agonista

- vnitřní aktivita -1

- Alosterický agonista

- Smíšený agonista/antagonista



Antagonizace účinku agonistů

– kompetitivní antagonismus

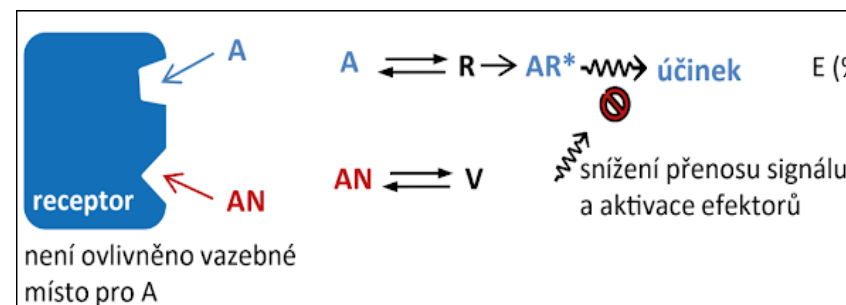
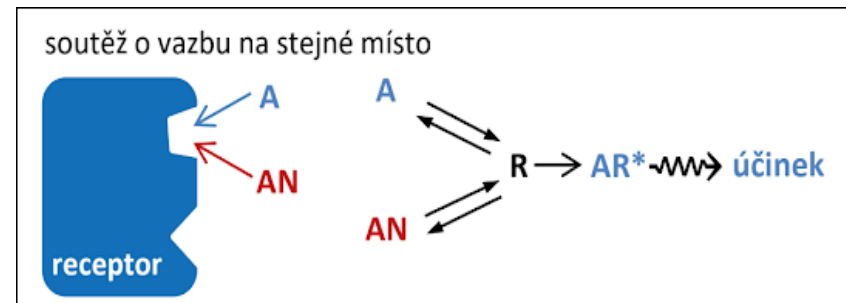
- plný agonista + antagonist

– kompetitivní dualismus

- plný agonista + parciální agonista
přítomen vlastní částečný agonistický účinek
parciálního agonisty

– nekompetitivní (alosterický) antagonismus

- agonista je antagonizován na jiném místě než na kterém působí
snižování dosažitelného maxima účinku



Reverzibilní antagonismus

– reverzibilní vazba antagonisty na vazebné místo R

Ireverzibilní antagonismus

– ireverzibilní / kovalentní vazba antagonisty na vazebné místo R

– R obsazené ireverzibilním antagonistou jsou pro ligand definitivně ztraceny

Rozdělení receptorů

Podle lokalizace

- 1) v buněčné membráně
- 2) v cytoplasmě
- 3) v membránách organel

Podle fyziologických ligandů..

R pro: Ach

biogenní aminy (DA, NA, A, 5-HT)

AMK (GABA, Gly, NMDA)

peptidy (endorfiny, enkefaliny,...)

Podle způsobu transdukce signálů

- 1) **Ionotropní** (např. nikotinový, GABA_A, NMDA receptor)
- 2) **Metabotropní** (katcholaminové, opioidní, muskarinové receptory...)
- 3) **receptory s enzymovou aktivitou** (inzulinový, receptory pro růstový faktor...)
- 4) **regulující gen. transkripci** (steroidní..)

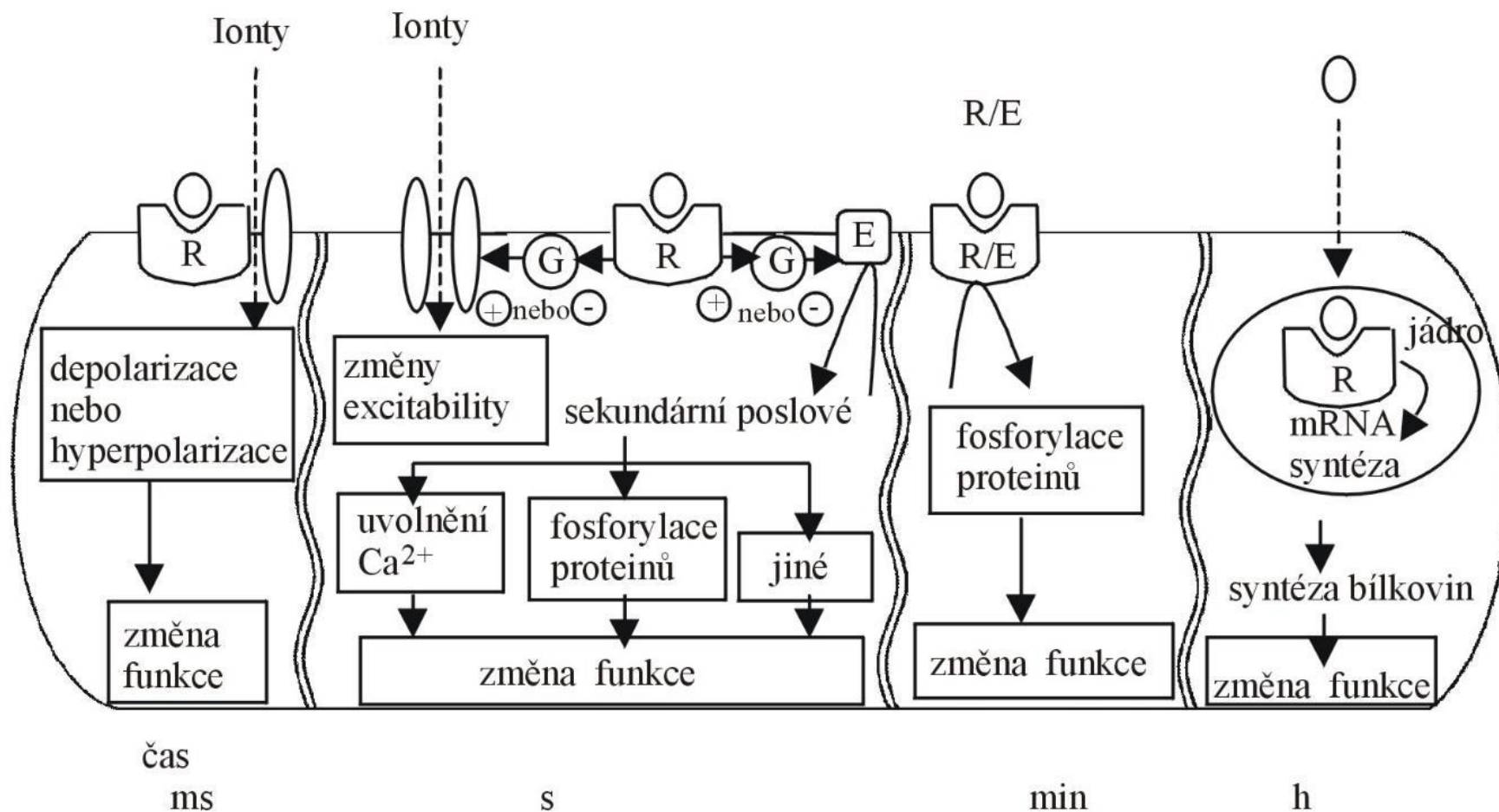
Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastnící se genové transkripce



	Ligandem řízené iontové kanály	Receptory spřažené s G-proteinem	Receptory spřažené s tyrozinkinázou	Receptory kontrolující transkripci genů
Lokalizace	Membrána	Membrána	Membrána	Intracelulární
Efektor	Iontový kanál	Kanál nebo enzym	Enzym	Transkripce genů
Vazba	Přímo	G-protein	Přímo	Přes DNA
Příklady	Nikotinový-cholinergní receptor, GABA receptor	Muskarinové-cholinergní, adrenoreceptory	Inzulin, růstový faktor, receptor cytokinu	Steroidy, receptory thyroidálních hormonů

Desenzitizace receptorů/ down regulace

- snížení citlivosti receptorů po opakovaném působení agonistů

Tachyfylaxe – akutní léková tolerance

- snížená citlivost k účinné látce vyvíjející se rychle (minuty)
- reaktivita se vrací po bioeliminaci dané látky (např. efedrin zvyšuje krevní tlak)

Tolerance - vzniká při opakovaném podávání léčiva (dny – týdny)

- k dosažení původního účinku -) stále ↑ dávky
- reaktivita až určitou dobu po vysazení léčiva (např. benzodiazepiny)

Hypersenzitivita receptorů/ up regulace

- zvýšení citlivosti receptorů po dlouhodobé blokádě receptoru antagonistou

Rebound fenomén

- návrat do původního stavu po vysazení dlouhodobě podávaných léčiv způsobený hypersenzitivitou receptorů k endogenním ligandům
- např. beta-blokátory

RECEPTOROVÁ TEORIE se snaží vysvětlit chování léčiv pomocí „receptorového modelu“

1. Receptory zodpovídají za selektivitu účinku, nikoliv ligand

Stejný ligand vyvolává v různých cílových tkáních různou odpověď

2. Receptory určují kvantitativní vztahy mezi dávkou (koncentrací) léčiva a jejím farmakologickým účinkem

Velikost účinku léčiva je tedy daná jeho afinitou k receptoru a vytvořením dostatečného počtu komplexů léčivo-receptor (L-R). Maximální účinek je limitován počtem receptorů

3. Prostřednictvím receptorů vykazuje svůj farmakologický účinek jak agonista, tak antagonist

AGONISTA svou vazbou na molekulu receptoru mění jeho konformaci a spouští signální kaskádu.

ANTAGONISTA se na receptor váže, nemění jeho konformaci, neumí spustit signální kaskádu, ale zabraňuje vazbě agonisty na tento receptor, což také vede k farmakologickému efektu

M U N I
M E D

Specifické nereceptorové MÚ

SPECIFICKÉ MŮ LÉČIV

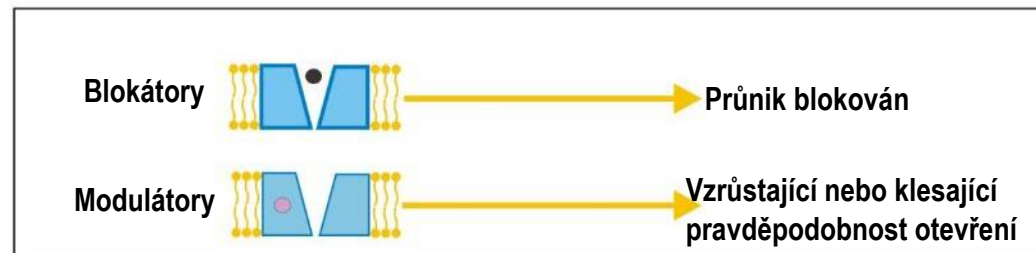
- specifická vazba v organismu
- cílové struktury specifického působení:
proteiny
 - a. receptory
 - b. **iontové kanály**
 - c. **enzymy**
 - d. **transportní proteiny (membránové přenašeče)**
 - e. **jiné proteiny** (cytokiny, růstové fa, strukturální proteiny)

neproteinové struktury

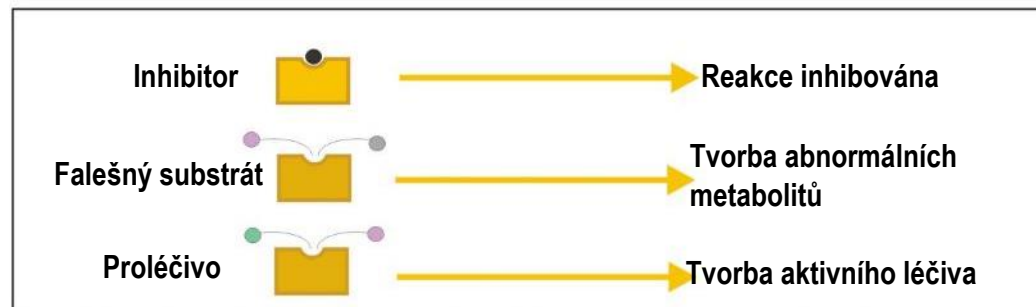
- a. DNA (antivirotika, cytostatika)
- b. soli Ca^{2+} - hydroxyapatit (bisfosfonáty)
- c. tubulin (kolchicin)
- d. ...

SPECIFICKÉ NERECEPTOROVÉ MŮ LÉČIV

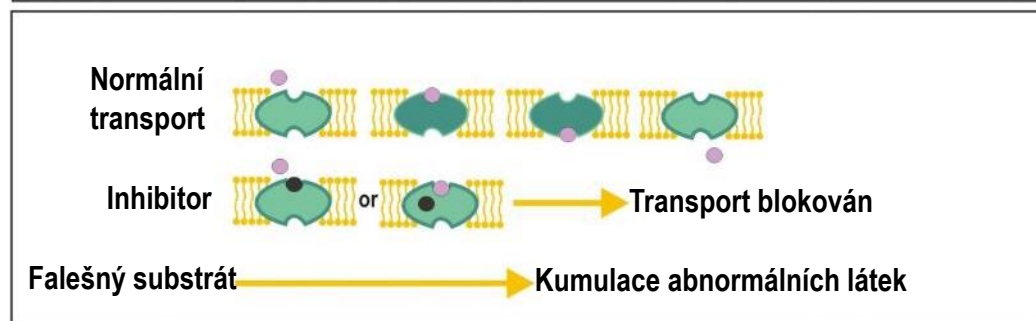
B. IONTOVÝ KANÁL



C. ENZYMY



D. TRANSPORTÉRY



substrát ●
inhibitor ●

● Abnormální produkt
● Proléčivo

Iontové kanály

- napěťově řízená propustnost dle membránového potenciálu
 - transmembránové proteiny obsahující vodní pór přístupný pro kationty nebo anionty
- vazba léčiv alostericky blokuje kanál
 - **sodíkové kanály** – blokáda membrán neuronů (i kardiomyocytů) a tím šíření AP (LA, antiepileptika, antiarytmika)
 - **vápníkové kanály typu L-** blokátory snižují vstup Ca^{2+} do hladkého svalu cév a kardiomyocytů → vazodilatace, zpomalení FS, negativně inotropní působení (verapamil, diltiazem, amlodipin)
 - **draslíkové kanály** – uzavírány perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylmočoviny, meglitinidy)

Enzymy

– kompetitivní reverzibilní:

- COX – ibuprofen; *HMGCoA-reduktáza* – statiny; *acetylcholinesteráza* – fyzostigmin; ACEI – enalapril

– kompetitivní ireverzibilní (kovaletní vazba na –SH, -OH skupiny)

- *acetylcholinesteráza* – organofosfáty; *cyklooxygenáza* – ASA; *aldehyddehydrogenáza* – disulfiram

– aktivátory enzymů

- *guanylátcykláza* – nitráty

– falešné substráty pro vazbu enzymů

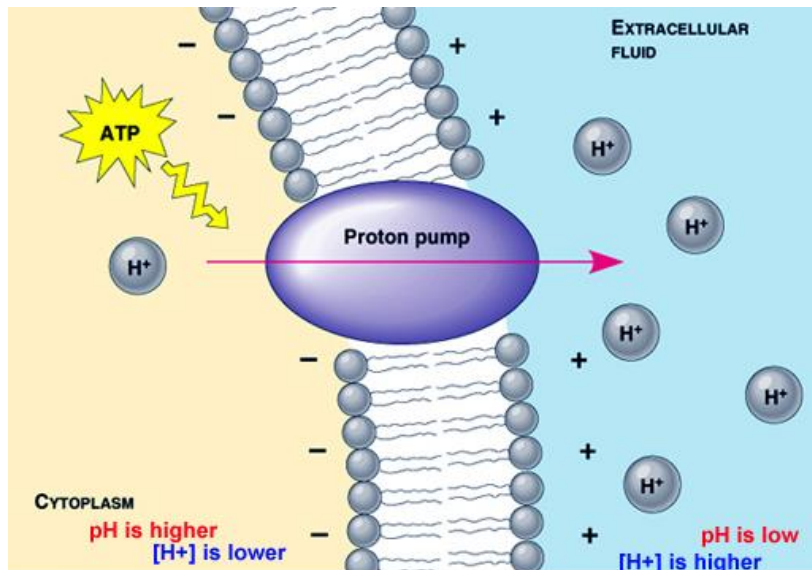
- methyl-DOPA
- antimetabolity – analoga purinových a pyrimidinových nukleotidů a nukleosidů (fluorouracil)

– podávání enzymů

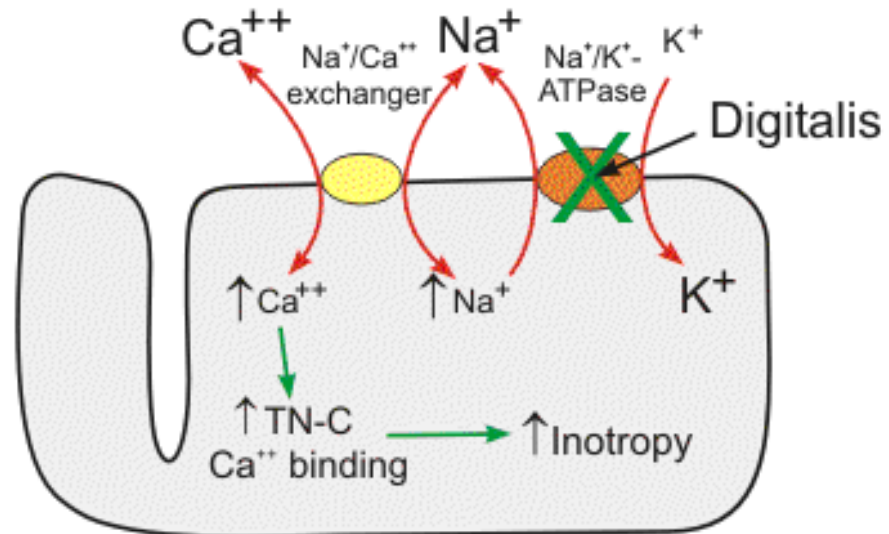
- *asparagináza*

Transportní proteiny

- inhibicí se snižuje transport endogenních látek
 - inhibitory protonové pumpy – omeprazol
 - inhibitory Na^+/K^+ ATPasy – digoxin
 - SSRI – citalopram
 - re-uptake NA – kokain



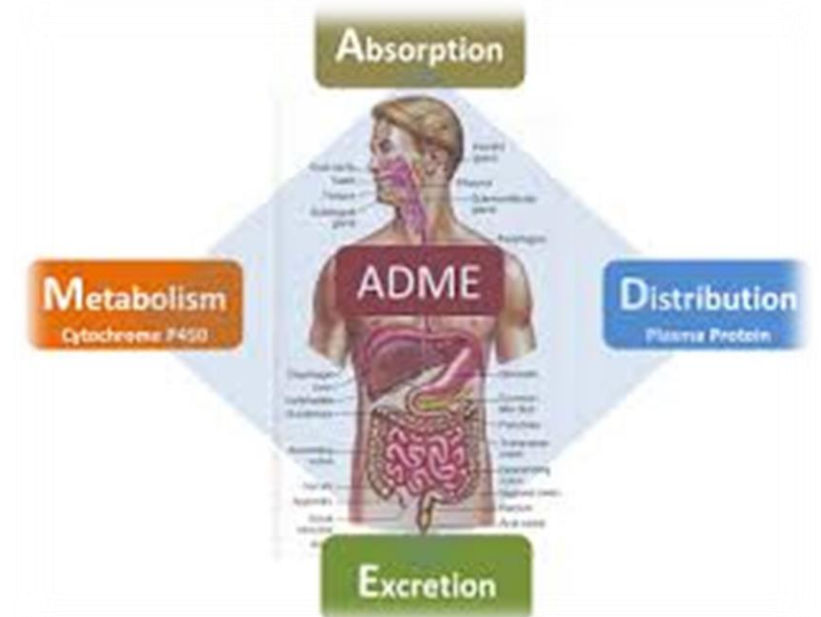
<https://sites.google.com/site/microstudysite/essays-1/proton-ion-pump>



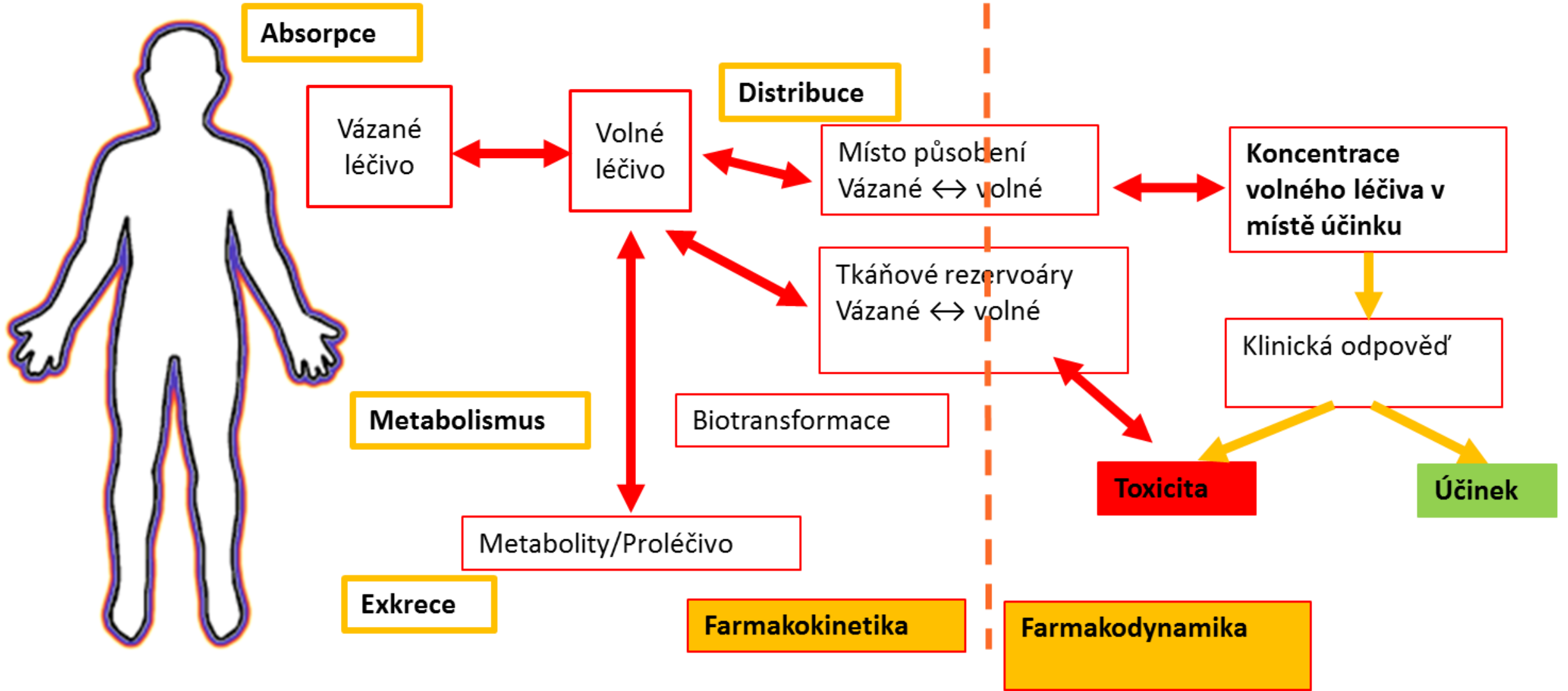
<https://www.cvpharmacology.com/cardiostimulatory/digitalis>

Základy farmakokinetiky

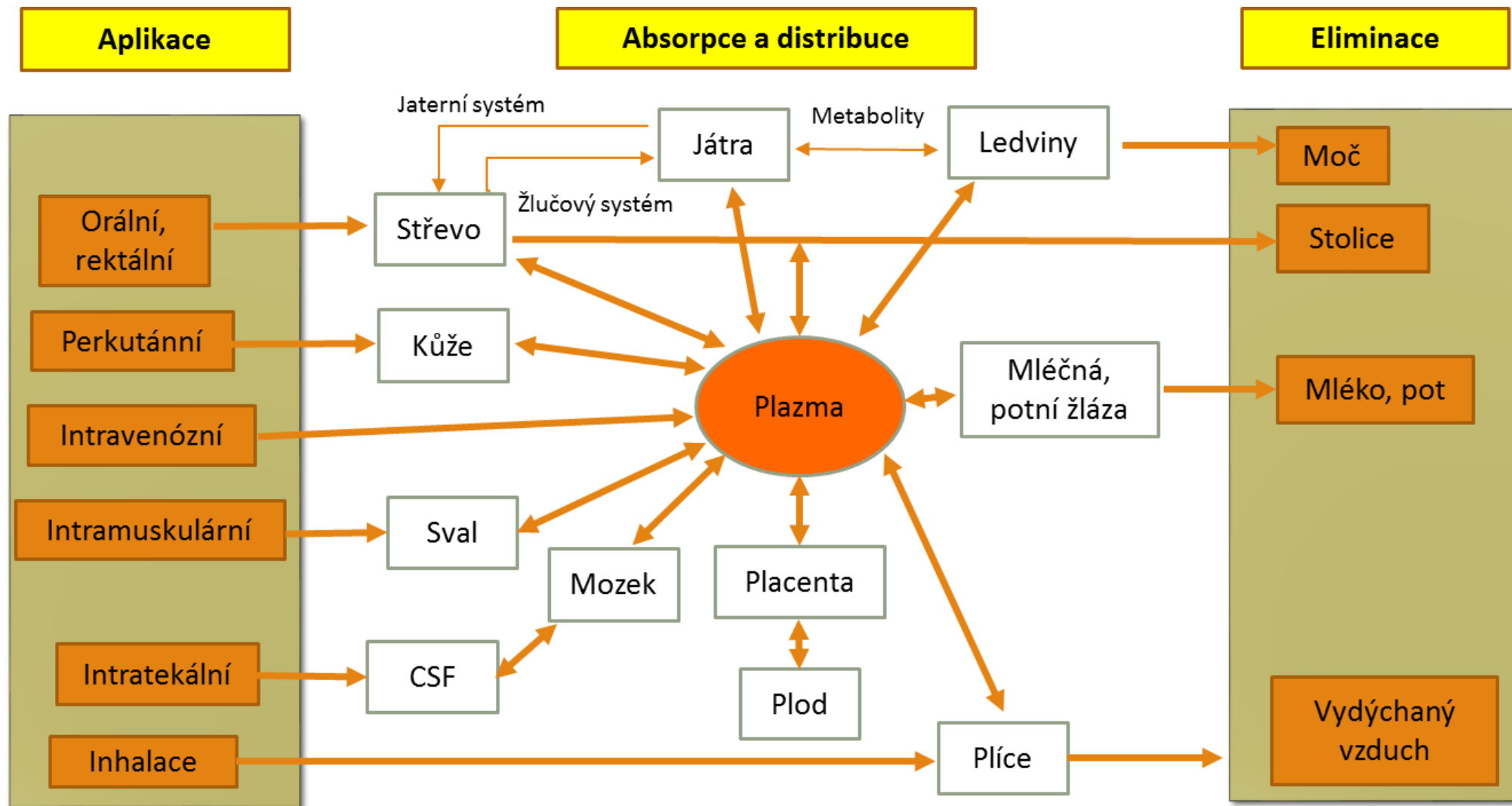
- Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu
- Farmakokinetické parametry
- Průběh plazmatických koncentrací léčiv
- ADME



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

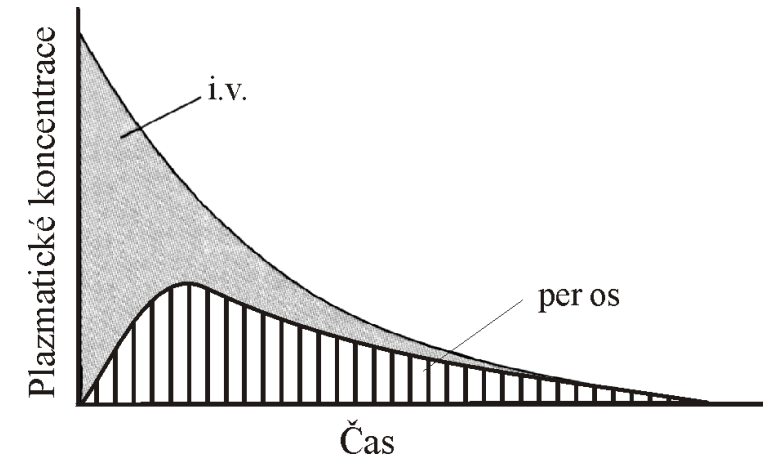
Rychlost a rozsah absorpce:

- **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)

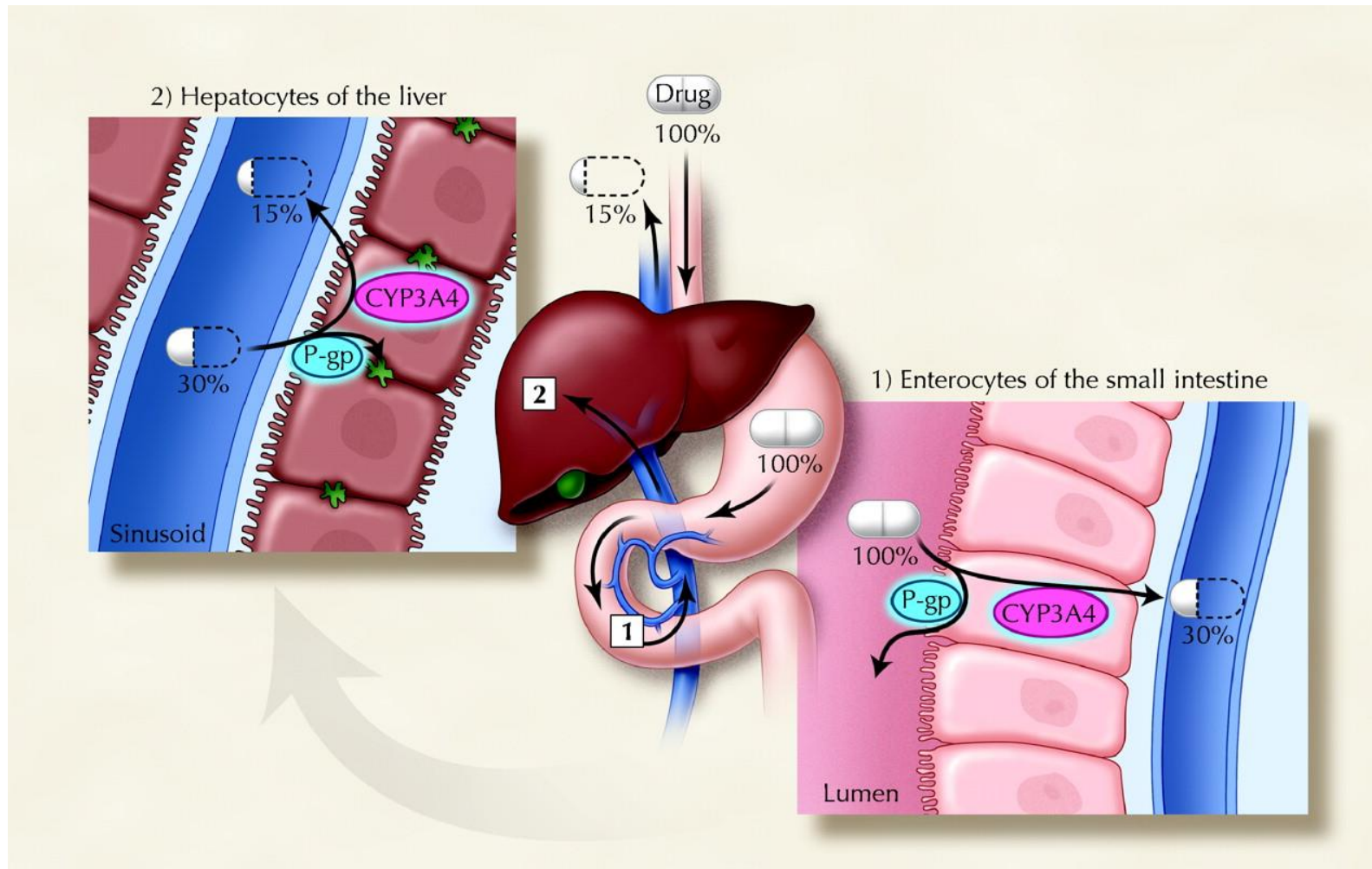


$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

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

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 **rozpustné 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

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

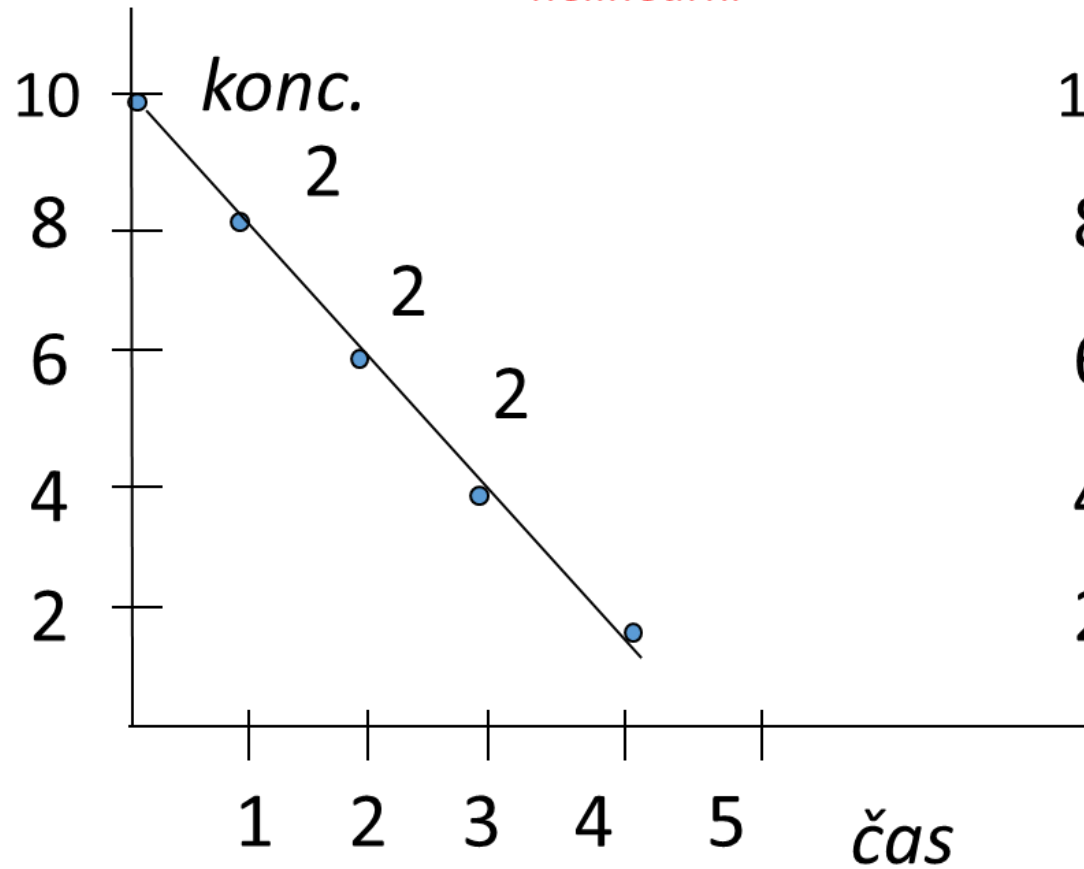
k_e = eliminační konstanta

Specifikace dle

- orgánu eliminace: renální, jaterní, plicní
- povahy eliminace: metabolická, exkrementní
- referenční tekutiny: plazma, krev
- **CL_{tot}** = systémová clearance

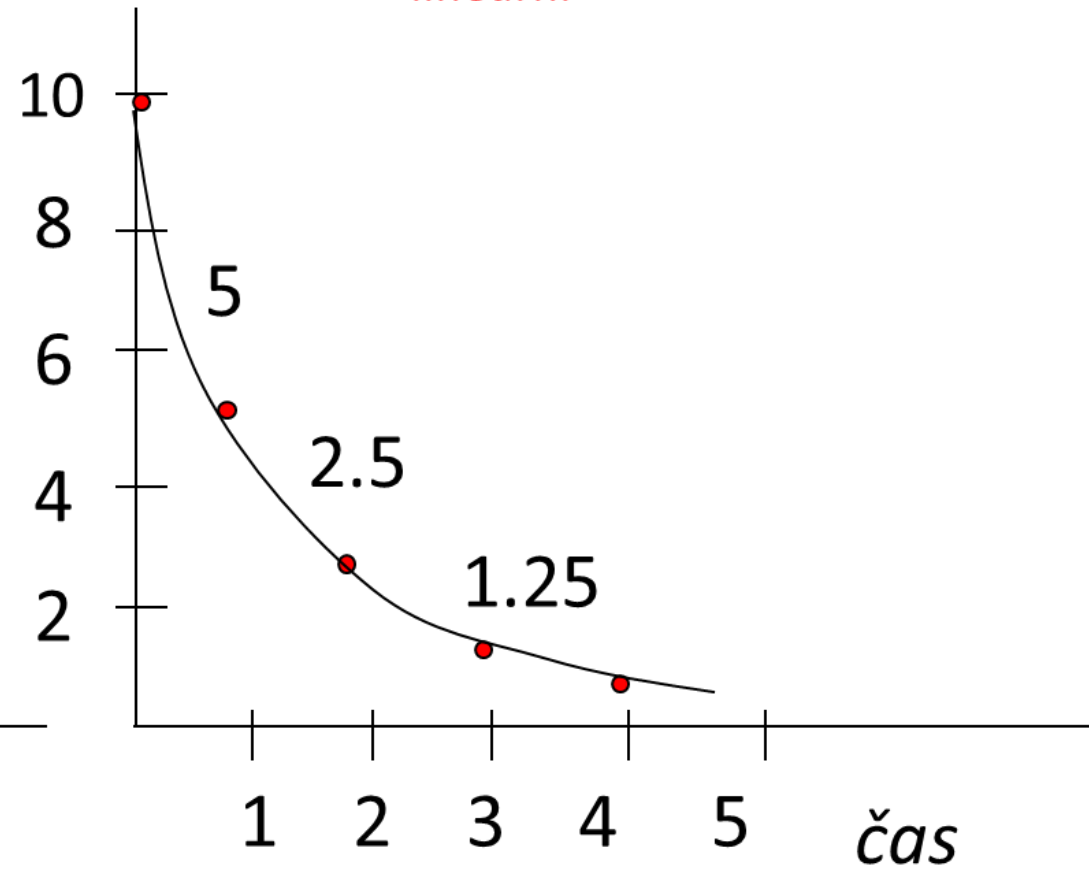
KINETIKA dle 0. řádu

nelineární



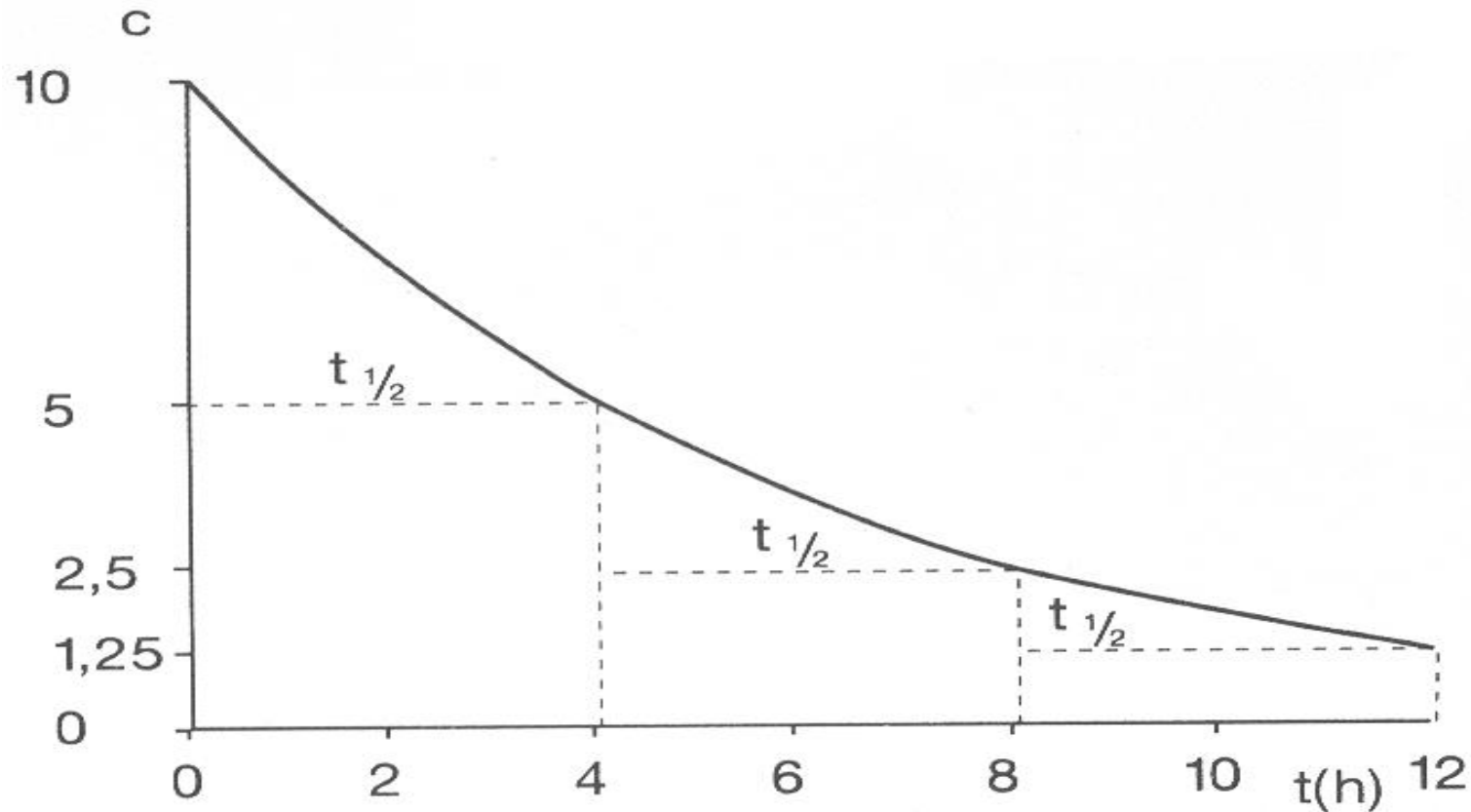
KINETIKA dle 1. řádu

lineární



Poločas eliminace ($t_{1/2}$)

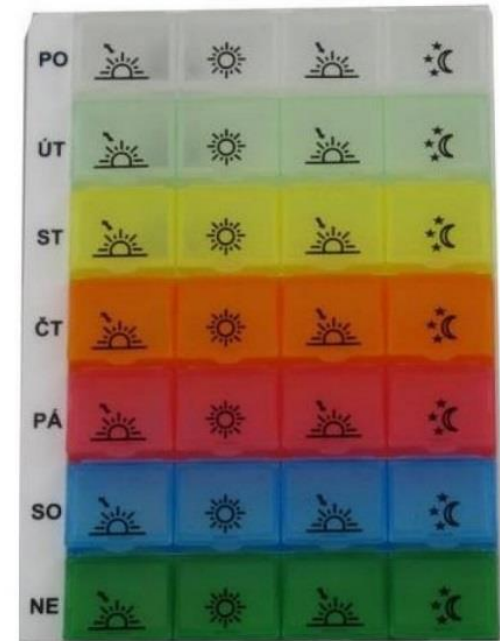
= doba za kterou se eliminuje polovina aktuálně přítomné látky v organismu



léčivo je úplně odstraněno za cca 5 biologických poločasů

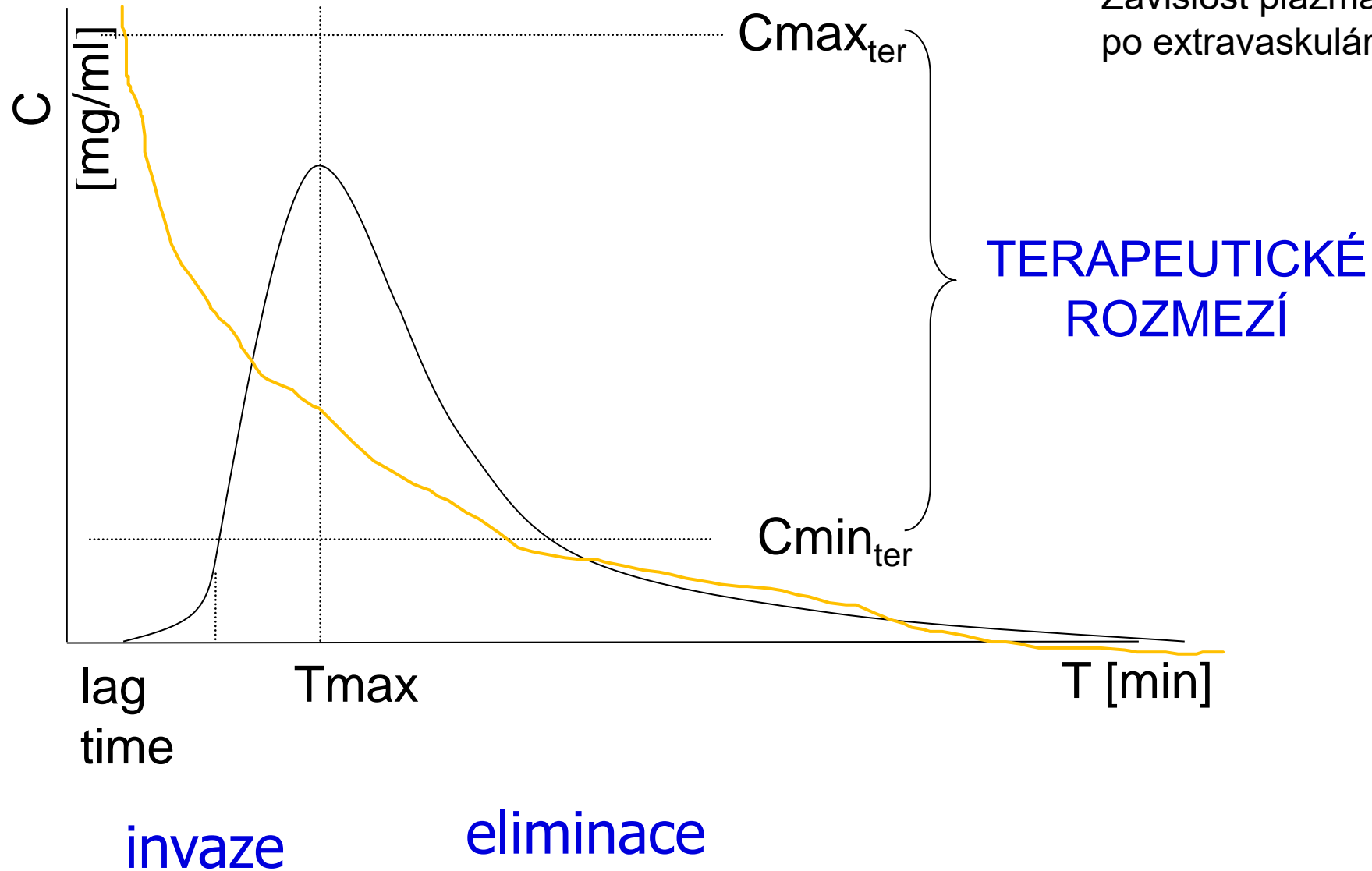
Dávkování léčiv

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

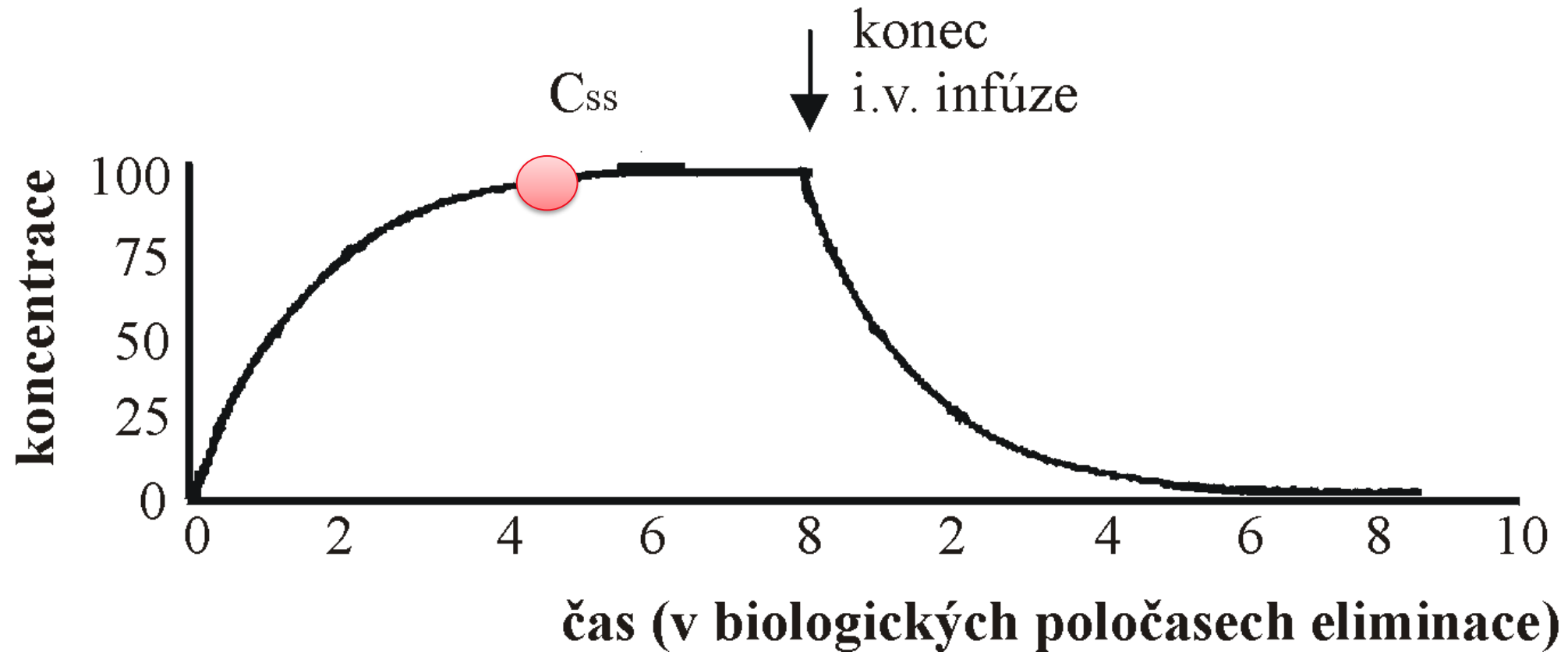


Jednorázové podání

Závislost plazmatické koncentrace na čase po extravaskulárním podání



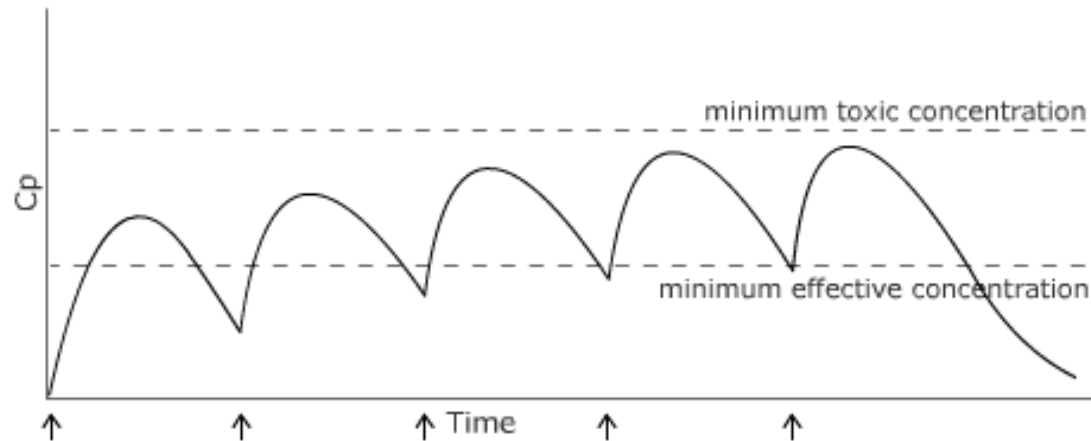
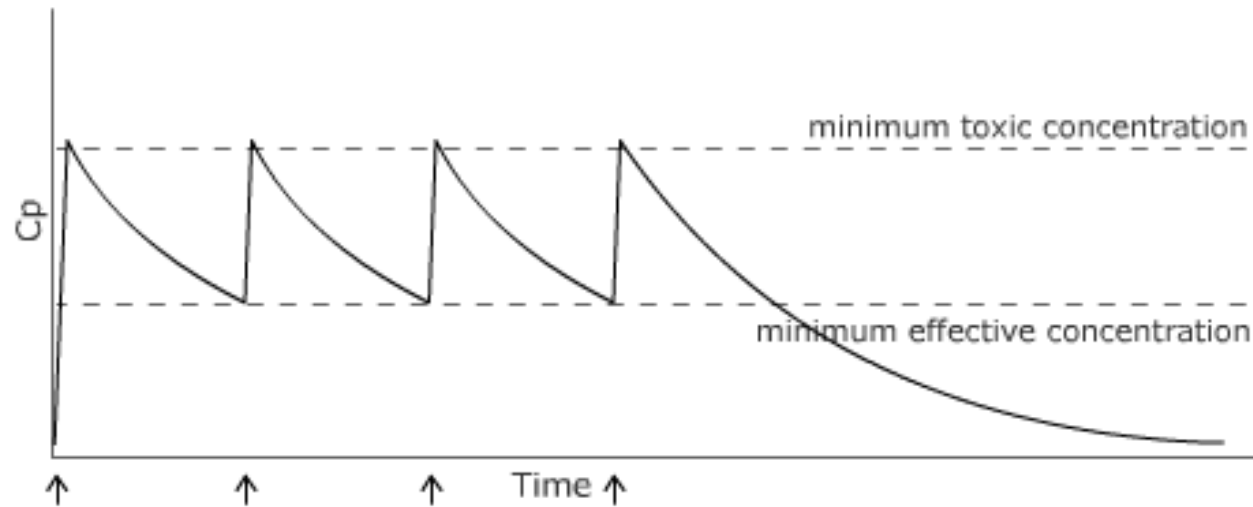
Kontinuální podávání



Opakované podávání

intra- i extravaskulární

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

- pokud 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

Děkuji za pozornost