

Klasifikace léčiv
Mechanismus účinku léčiv
Základy farmakokinetiky
Interakce léčiv

PharmDr. Jana Kučerová, Ph.D.

Klasifikace léčiv



• **LÉČIVA**

Látky, jejich směsi nebo léčivé přípravky určené k podání lidem nebo zvířatům

• **LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Látky upravené do určité lékové formy, mohou být použité v terapii, prevenci, diagnostice a podobně...

• **LÉČIVÁ LÁTKA**

Jakákoli látka, bez ohledu na původ použitelná v terapii.

Původ:

- * lidský: krevní přípravky z lidské krve
- * zvířecí: hadí jedy, rybí tuk...
- * rostlinný nebo chemický

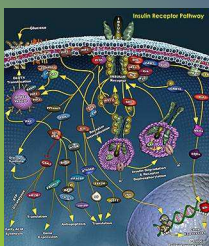


• **POMOCNÉ LÁTKY**

- látky které jsou v použitém množství bez vlastního léčebného účinku
- ulehčují výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci LP

- **remedium cardinale**
- **remedium adjuvans**
- **remedium corrigens**
- **remedium constituens nebo vehiculum**

Mechanismus účinku léčiv



Mechanismus účinku - nespecifický

Vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky

1. Založen na fyzikálně-chemických vlastnostech látky


- působení osmotické
- ovlivnění pH
- vyvolání oxidace nebo redukce
- mechanické krytí povrchu
- navázání látek na velký povrch
- detergentní účinek
- chelátotvorný účinek
- Koagulace proteinů

2. Interakce látky s makromolekulami organismu

- ovlivnění protonové pumpy v žaludku inhibitory protonové pumpy
- zvýšená nabídka substrátu levodopa
- blok selektivních transportních mechanismů antidepresiva

- ovlivnění fce DNA
cytostatika, antivirotika
- ovlivnění iontových kanálů
lokální anestetika
- ovlivnění Na⁺ K⁺ ATPázy
srdeční glykosidy

Mechanismus účinku - specifický



Interakce látky s
makromolekulami
organizmu

- **receptor** = buněčná komponenta, se kterou léčivo reaguje a tím vyvolá odpověď organizmu
- nese specifické vazebné místo pro zcela určitý přenašeč (ligand)
- při vazbě přenašeče změní receptor konformaci nebo funkční stav receptorového proteinu

Ligandy

Agonisté a antagonisté

- Agonisté - vazbou aktivují receptor
- Antagonisté - vazbou blokují receptor
- Parciální agonisté a antagonisté

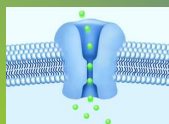
kompetitivní – možnost vytěsnění agonistou
nekompetitivní – nelze překonat agonistou

funkční – působí na rozdílné struktury
chemičtí – rce i mimo organismus

Receptory

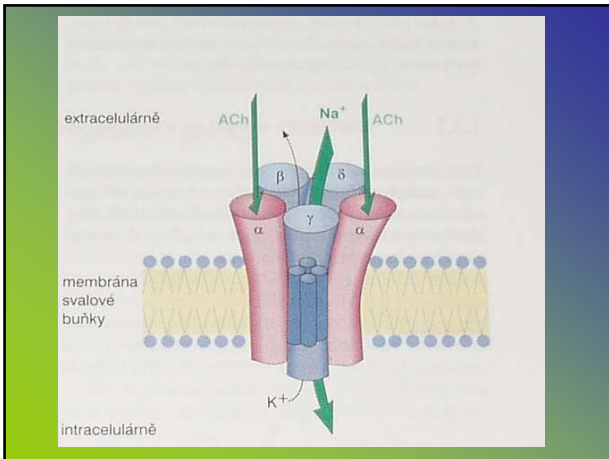
1. Iontové kanály řízené ligandem
2. Receptory spřažené s G-proteinem
3. Receptory s enzymovou aktivitou
4. Receptory regulující transkripci DNA

1. Iontové kanály řízené ligandem



vazba ligandu
↓
otevření kanálu

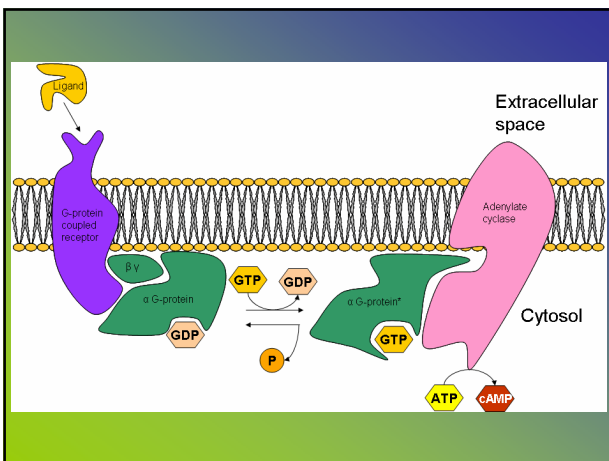
př.: acetylcholin
kys. γ -aminomáselná
glutamát
serotonin



2. RC spřažené s G-proteinem

G-protein = řetězec s podjednotkami α , β , γ

- na α -podjednotku vázán GDP (guanosindifosfát)



2. RC spřažené s G-proteinem

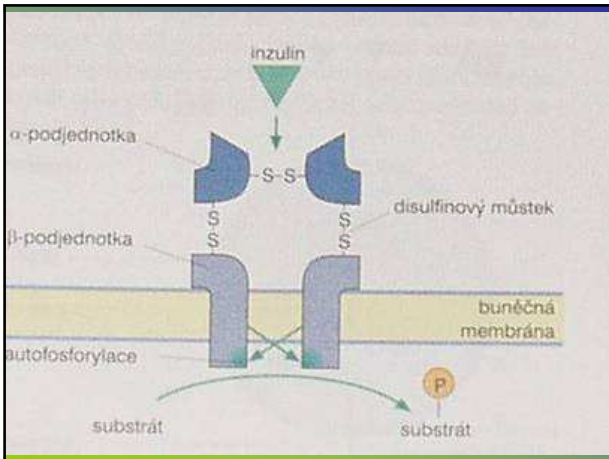
- **první posel** – ligand (léčivo)
- **druhý posel**
 - cAMP
 - cGMP
 - diacylglycerol
 - inositoltrifosfát
- **třetí posel**
 - fosforylace proteinů

2. RC spřažené s G-proteinem

př.: adrenergní
dopaminergní
histaminové
opioidní
cholinergní
prostaglandinové

3. RC s enzymovou aktivitou

ligand změní konformaci podjednotek
↓
aktivace tyrozinkinázy (enzym)
↓
fosforylace podjednotek a jiných enzymů
↓
regulace transportních proteinů, syntézy enzymů

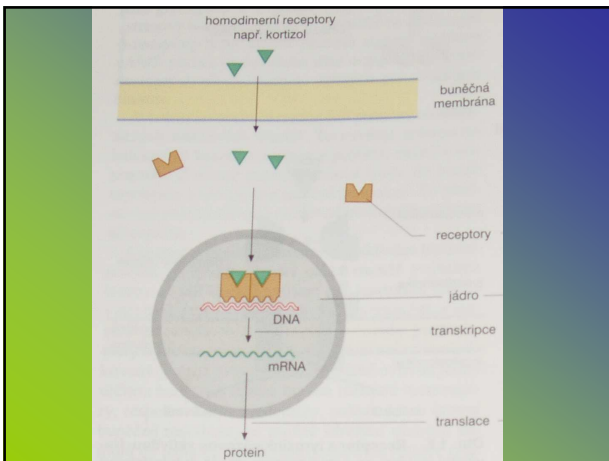


3. RC s enzymovou aktivitou

př: inzulín (regulace transportních mechanismů pro glukózu)
růstové faktory

4. RC regulující syntézu DNA

- v cytosolu nebo v buněčném jádře
- ligandy jsou hydrofobní nebo pronikají pomocí transportního systému
- RC má 2 vazebné místa
- komplex ligand + RC reguluje expresi genů
- účinek nastupuje pomalu



4. RC regulující syntézu DNA

- př.: mineralokortikoidy
- glukokortikoidy
- pohlavní hormony
- vitamín D
- retinoidy
- hormony štítné žlázy

Základy farmakokinetiky



Základní principy farmakokinetiky

Farmakokinetika se zabývá studiem procesů absorpce, distribuce, biotransformace a exkrece léčiv a jejich vztahem k farmakologickým (terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv.

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

Zákonitosti pohybu léčiva v 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

vazba na receptor

perfuze tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň

ABSORPCE - CESTY PODÁNÍ

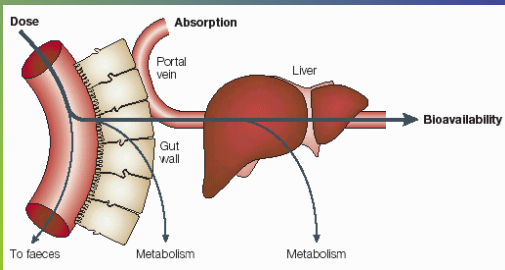
Absorpce - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový účinek - systémový**.

Účinek místní

– na kůži, sliznice anebo do tělních dutin

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

efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace



Distribuce

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

rychlost - která závisí na:

- vazbě,
- průniku před biomembránou
- průtoku krve orgánem

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

Distribuční objem-V_d – hypotetický poměr mezi množstvím léčiva v organismu a dosaženou plazmatickou koncentrací

Eliminace léčiv z organismu

1. 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

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)

2. Exkrece

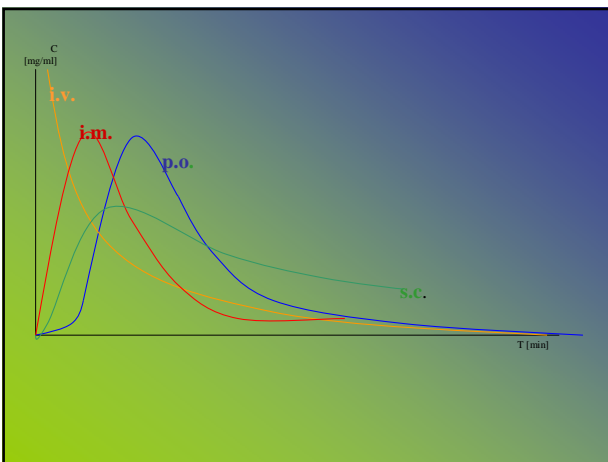
ledvinami
játry
plícemi
mlékem
žluč, sliny, kůže, vlasy,.....

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
 - organické kyseliny
 - furosemid acidifikace
 - thiazidová diuretika acetazolamid (inhibitor KA)
 - peniciliny chlorid amonný
 - glukuronidy
 - organické báze alkalizace
 - morfin hydrogenuhličitan sodný
- tubulární reabsorpce

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.
entarohepatální cirkulace



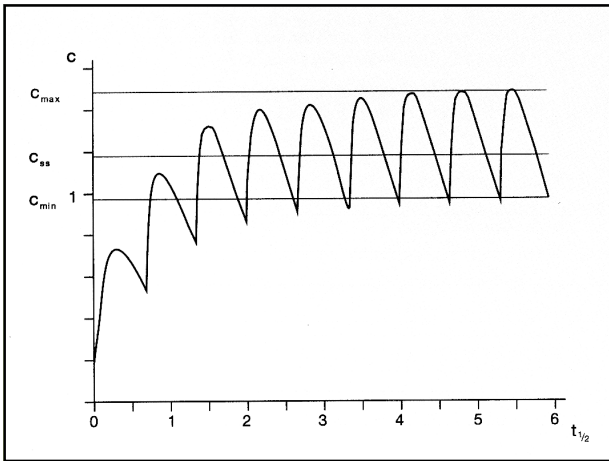
Opakované podání léčiv

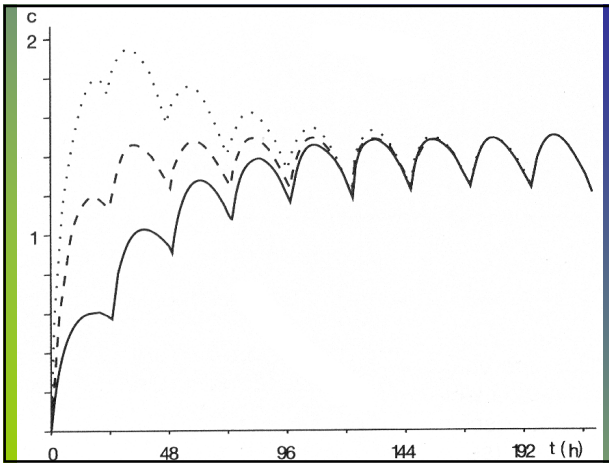
Může být **intra-** (opakované i.v. injekce) i **extravaskulární** (např. per os).

Pokud jsou dávky po sobě podávány tak, že předešlá se nestihne úplně vyloučit z organismu, dochází ke **kumulaci**

nebo je dosaženo **setrvalého stavu** - rychlost je opět určena biologickým poločasem eliminace - viz výše.







Interakce léčiv

A photograph showing an orange and white cat sitting on the left and a black dog sitting on the right, both on a patch of ground with some dry grass. The background is slightly blurred.

při podání více léčiv najednou se mohou jejich účinky vzájemně ovlivňovat

- farmakokinetické
biotransformace, distribuce, absorpce, exkrece
- farmakodynamické
ovlivněn účinek látky
- synergické
- antagonistické

- snížení resorpce
tetracyklin + Ca^{2+}
antacida s hořčíkem a hliníkem + tetracyklin, Fe
laxativa + digoxin
- urychlení enzymové metabolizace
rifampicin, barbituráty
- zpomalení enzymové metabolizace
cimetidin, alopurinol, ciprofloxacin

- exkrece
pomocí změny pH moče
- zvýšení reaktivity nebo citlivosti orgánů
halotan + adrenalin
