

Klasifikace léčiv

Mechanismy účinku léčiv

Základy farmakokinetiky

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Doporučená studijní literatura

Martínková, Věra a kol.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů (2007) (Grada)

František, Perlík. Základy farmakologie. Klinická a speciální farmakologie. 1. vyd. Praha: Galén a Univerzita Karlova v Praze (Karolinum), 2005.

!!!! Přednášky k předmětu Farmakologie I !!!!!

Lincová, Dagmar - Farghali, Hassan et al.: Základní a aplikovaná farmakologie (2007)

Dostálek, Miroslav a kol.: Farmakokinetika (2006)

Rang, H.P. a kol. Rang and Dale's pharmacology (2011)

Katzung, B. Basic and Clinical Pharmacology (2011)

Farmakologie

farmakon = lék, léčivo

logos = věda

Základní farmakologické pojmy

Farmakologie

- Farmakologie je vědní obor zabývající se účinky látek (farmak) na živé organismy a jejich osudem v organismu
- vědní obor, studující interakci látek a organismu na všech úrovních složitosti (molekulární, buněčné, orgánové, celého organismu)
- cílem studia je určení, zda a jak je možno látku použít jako léčivo

Farmakologie

farmakon = lék

Definice

- věda o léčivech, která se zabývá interakcemi mezi látkami (xenobiotiky) a živým organismem na všech jeho úrovních
farmakologie # farmacie

Základní farmakologické pojmy

Rozdělení farmakologie

- obecná, speciální farmakologie („teoretická“)
- experimentální (preklinická) farmakologie
- klinická farmakologie
 - klinická farmakokinetika (TDM)
 - farmakoepidemiologie, farmakovigilance
 - farmakoekonomika
 - farmakogenetika

Základní farmakologické pojmy

Obecná farmakologie

studuje obecně platné zákonitosti, jimiž se řídí interakce organismu a farmaka - tj. jeho osud v organismu, mechanismy působení, vzájemné vztahy účinků několika farmak apod.

Základní farmakologické pojmy

Speciální farmakologie

Zabývá se jednotlivými lékovými skupinami a konkrétními léčivými, které ovlivňují jednotlivé fyziologické systémy

Farmakologie

Farmakodynamika

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

Farmakokinetika

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

Podobory Farmakologie

- molekulární farmakologie
- experimentální (preklinická) farmakologie
- klinická farmakologie
 - klinická farmakokinetika (TDM)
 - farmakoepidemiologie
 - farmakoekonomika
 - farmakogenetika
 - farmakovigilance

Farmakologie – základní terminologie

Léčivo, léčivá látka – látky přírodní či syntetické s farmakolog., imunolog. nebo metabolismus ovlivňujícím účinkem, které jsou určeny k terapii, prevenci, diagnostice a ovlivnění fyziologických fčí

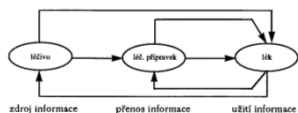
– určena k tomu, aby byla součástí léčivého přípravku

Pomocná látka – bez vlastního léčebného účinku

- ulehčuje výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci LP

Léčivý přípravek – LL upravené do LF v obalu a s označením

Lék – LL a LP podané nemocnému



DŮVODY PODÁVÁNÍ LÉČIV:

Základní farmakologické pojmy

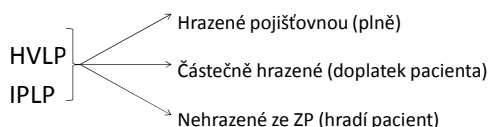
- ▶ TERAPEUTICKÉ
- ▶ DIAGNOSTICKÉ
- ▶ PREVENTIVNÍ

definice LČ:

látka nebo směs látek určených k podání člověku nebo zvířeti k léčení, mírnění, prevenci nebo diagnóze choroby, popřípadě tělesné abnormality nebo jejich symptomů a dále k obnovení, úpravě nebo ovlivňování fyziologických funkcí.

Léčivé přípravky

- hromadně vyráběné (farmaceutický průmysl)
„HVLV“
- individuálně připravované (lékárny)
„IPLP“



Léčivé přípravky

Hrazené pojišťovnou (plně)
Částečně hrazené (doplatek pacienta)
Nehrazené ze ZP (hradí pacient)

vázané na
lékařský předpis

„volně prodejné“ (OTC)

v lékárnách i
mimo lékárny
(obchody,
benzinky atd...)

pouze v lékárnách

bez lékařského
předpisu s omezením

tzv. „**vyhrazená léčiva**“ (od r. 1998): Zák. 378/2007 Sb. o léčivech,
vyhl. 106/2008 Sb., o správné praxi prodejců vyhrazených léčivých
přípravků a o odborném kurzu prodejců vyhr. léčivých přípravků

Farmakologie – základní terminologie

Droga – konzervované (obvykle sušením) celé rostliny,
jejich části nebo produkty jejich metabolismu

Proléčivo – farmakologicky neaktivní molekula, ze
které v organismu vzniká farmakologicky aktivní
metabolit

Názvy léčiv

Chemický název – systematické pojmenování podle platných pravidel IUPAC

Generický název – mezinárodně používané označení látky, upravené místním jazykovým zvyklostem uváděné např. v učebnicích farmakologie

Mezinárodní nechráněné názvy (INN) – používané v odborné literatuře a na obalech léků

Lékopisný název – shodný nebo podobný INN, ale v latině. Uveden v lékopise.

Firemní názvy – registrované obchodní názvy

„GENERIKA“

- ▶ označení dlouhodobě zavedených - používaných léčiv
- ▶ léky vyráběné po skončení patentové ochrany jiným než prvním výrobcem, tzn. firmou, jež se nepodílela na vývoji takového LČ, účinné látky
- ▶ neměla by se lišit silou ani účinkem od originálu
- ▶ možnost registrace ve zkráceném řízení
- ▶ zpravidla nižší cena

OBSOLETNÍ LÉČIVO

- Označení léčiva, jež se v terapii přestalo/ přestává používat (pro nově objevené skutečnosti, např. NÚ) nebo je nahrazeno novějším, bezpečnějším léčivem

- **„GENERICKÁ PRESKRIPCE“**
předepisování léčiv formou generického názvu - lépe INN názvu – s uvedením síly LP

► lékárník by vybral konkrétní HVLP

- **„GENERICKÁ SUBSTITUCE“**
výdej LP se stejnou účinnou látkou, ve stejné síle a stejné lékové formě (záměna lékárníkem při dispenzaci – se souhlasem pacienta)

Dávky

Rozdělení vzhledem k farmakologickému efektu

- Podprahová dávka
- Terapeutická dávka
- Efektivní dávka, letální dávka, toxická dávka – **ED50, LD50, TD50**
- **Terapeutický index = TD50/ED50**
(LD50/ED50 = LD5/ED95 = TD5/ED95)
- **Terapeutická šíře** – rozdíl mezi terapeutickou a toxickou dávkou léčiva

Základní farmakologické pojmy

Obecná farmakologie

Farmakokinetika

zkoumá osud léčiva v organismu:
Absorpce, distribuce, metabolismus,
exkrece;

„co dělá organismus s léčivem“

Farmakodynamika

zkoumá mechanismy působení léčiva na
organismus

„co dělá léčivo s organismem“

Klasifikace léčiv

Třídění podle ATC skupiny

Léčiva se řadí do skupin podle svého klinického účinku, ačkoli mechanismus působení může být odlišný

ATC kód je alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo.

Klasifikace léčiv

Třídění podle ATC skupiny

kódové označení každé skupiny

např. N – nervový systém

N01 – Anestetika

N02 – Analgetika

....

N02A – Analgetika opioidní

N02AA – Přírodní opiové alkaloidy

N02AA01 – Morfin

N02AA59 - Kodein

Klasifikace léčiv

• Třídění podle chemické struktury

– Arylalkylaminy

– Fenanthreny

– Alkylaminoethery

– Barbituráty

– Benzodiazepiny

– Sulfonamidy (chemoterapeutika, antidiabetika)...

Klasifikace léčiv

- Třídění podle charakteru složky
 - Hlavní účinná látka (remedium cardinale)
 - Vedlejší účinná látka (remedium adjuvans)
 - Pomocná látka (vehiculum)
- Třídění podle původu
 - Léčiva přírodního původu (digoxin, morfin, kokain, kolchicin, heparin...)
 - Léčiva polosyntetická (oxykodon, hydromorfon, irinotekan)
 - Léčiva syntetická (enalapril, acebutolol, cisplatina..)

Klasifikace léčiv

- Třídění podle způsobu přípravy

hromadně vyráběná	HVLP
individuálně připravovaná	IPLP
- Třídění podle způsobu výdeje
 - Vázaná na lékařský předpis
 - Vázaná na lékařský předpis s modrým pruhem (OPL)
 - Volně prodejná, vyhrazená (tzv. OTC)

Účinek a jeho mechanismus
na molekulární úrovni

receptor--- efektor
nereceptorové mechanismy působení

Kvantitativní aspekty interakce léčiva s receptorem:



- R = receptor
- A = léčivo
- RA = komplex receptoru s léčivem
- efektory = molekuly, které přenášejí interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity (např. adenylylcykláza)

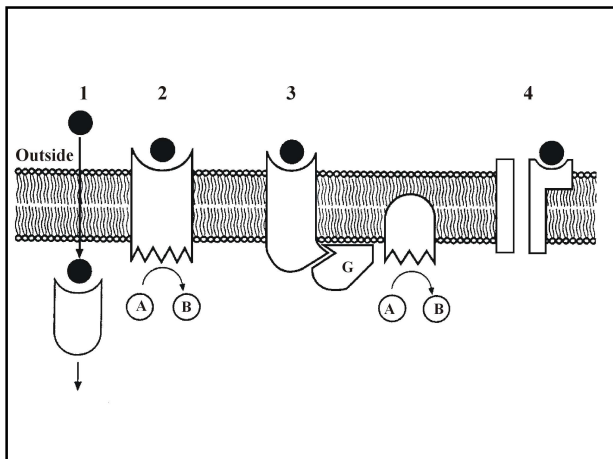
Druhy receptorů

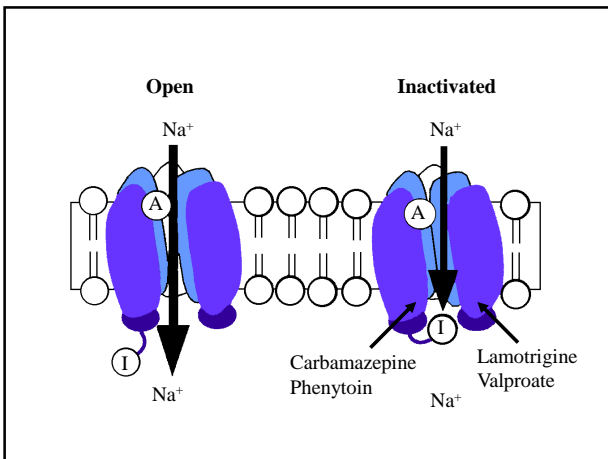
podle konfigurace:

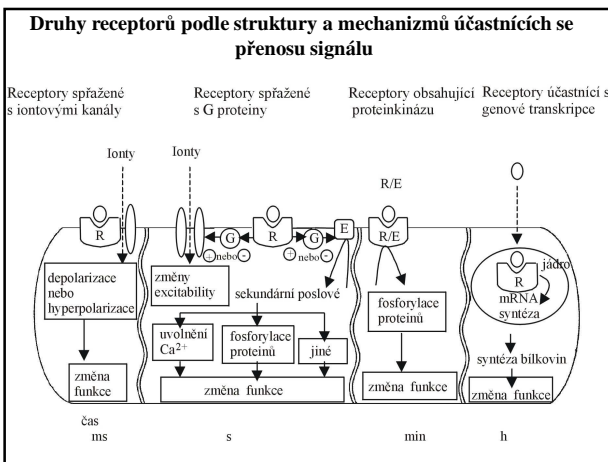
- intracelulární receptory
- transmembránové proteiny/enzymy
- transmembránové proteiny, kde receptor je spojen s efektoem pomocí G-proteinu
- iontové kanály

podle funkce:

- regulační proteiny (cílové pro neuromediátory a hormony)
- transportní proteiny (plazmatické bílkoviny)
- strukturální proteiny
- proteiny enzymů







Regulační mechanismy ovlivňující počty a funkce receptorů:

up - regulace

down - regulace

Receptorová terorie účinku léčiv

- Receptor jako fyziologický regulátor
- Selektivita působení (mj. vztah struktura-účinek)

Receptor

schopen vázat specifické molekuly a vyvolat po této vazbě biologickou odpověď

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

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 jak antagonisté.

TYPY RECEPTOROVÝCH LIGANDŮ

agonista

antagonista

má afinitu

má afinitu,

a vnitřní aktivitu

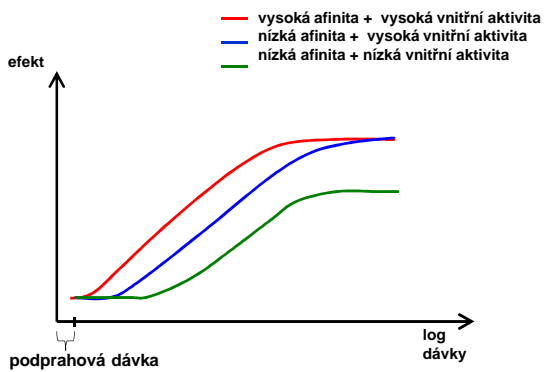
Nemá vnitřní aktivitu

TYPY RECEPTOROVÝCH LIGANDŮ

agonista

antagonista — kompetitivní

— nekompetitivní



Nereceptorové mechanismy působení

A) Interakce s proteinovými makromolekulami, které nejsou receptory pro fyziologické regulační molekuly - „cílová místa“

- substrátová inhibice enzymů
- antibiotika, chemoterapeutika
- blok transportního mechanismu
- blok iontového kanálu (Na^+)
- vazba látek na buněčné komponenty

Nereceptorové mechanismy působení

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

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

Obecná farmakologie

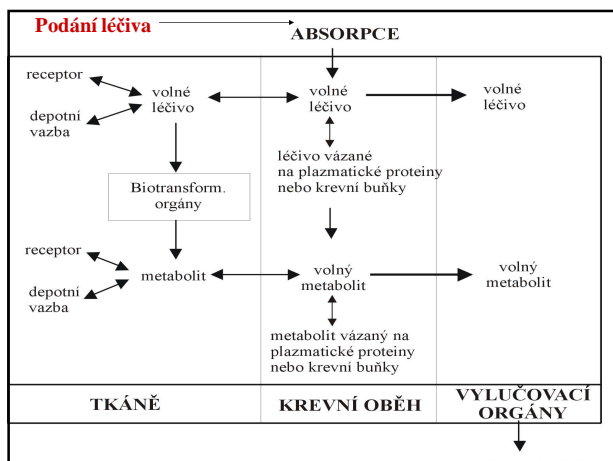
- **farmakodynamika** - účinky léčiv a jejich mechanismy

- **farmakokinetika** - osud léčiv v organismu v čase po podání (vstřebání, distribuce, metabolismus, exkrece), tj.

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“



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

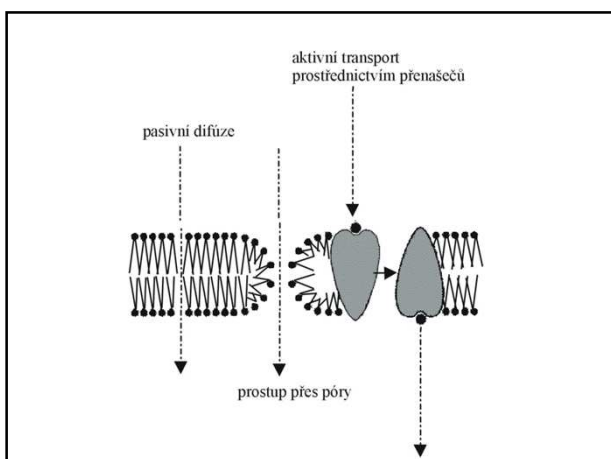
vazba na krevní buňky

vazba ve tkáních

prokrvení tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň



ABSORPCE –

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

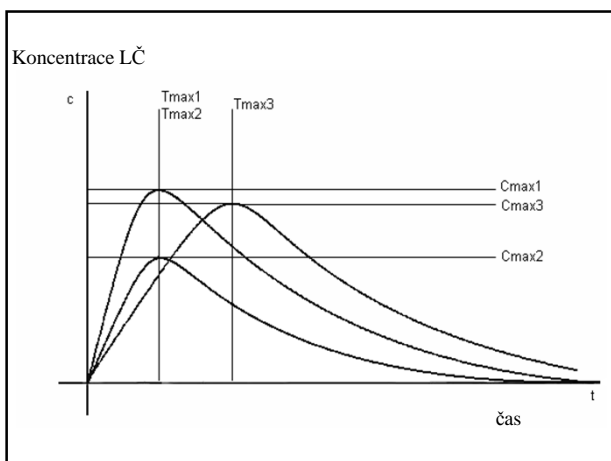
Účinek místní – na kůži, sliznice anebo do tělních dutin
 – absorpce je nevýhodou – možné NÚ – např. lokální anestetika typu kokainu, lokální kortikoidy.

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)



F - biologická dostupnost (rozsah absorpce)

jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace

nitrožilní - 100% = 1

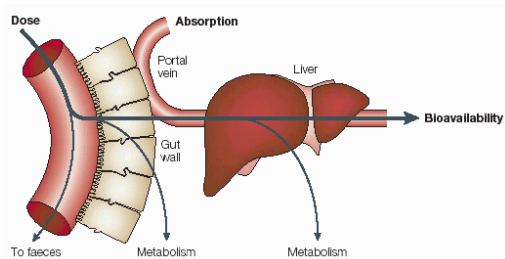
extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).

pokud je 0-20% = 0-0,2 - nemá cenu dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty).

LOKÁLNÍ PODÁNÍ X CELKOVÉ PODÁNÍ

- vnitřní podání – střešní 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

efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace



- **Efekt prvního průchodu játry = „first-pass effect“**

- β-sympatolytika
- námelové alkaloidy
- morfin, pethidin
- nitroglycerin
- Salicyláty

- **enterohepatální cirkulace**

- digoxin
- námelové alkaloidy

Distribuce

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

rychlost - která závisí na:

- vazbě,
- průniku před biomembránu
- průtoku krve orgánem

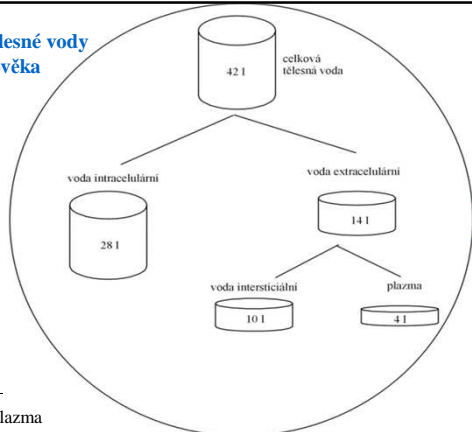
stav - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

Distribuční objem-V_d – hypotetický

poměr mezi množstvím léčiva v organismu
a dosaženou plazmatickou koncentrací

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

Objemy tělesné vody u 70 kg člověka

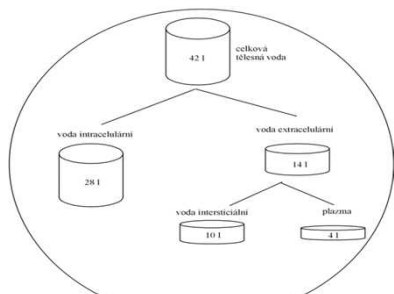


$$V_d = \frac{D}{C_{\text{plazma}}}$$

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.



ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

Biotransformace - metabolismus

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

Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

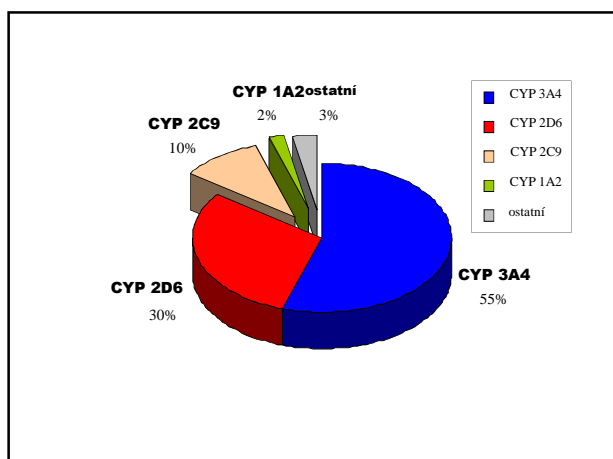
enalapril-enalaprilát
kodein-morfin
bromhexin - ambroxol

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)



INHIBITORY CYP 450

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

INDUKTORY CYP 450

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

Fáze eliminace

léčivo je eliminováno rychlostí, která je určená

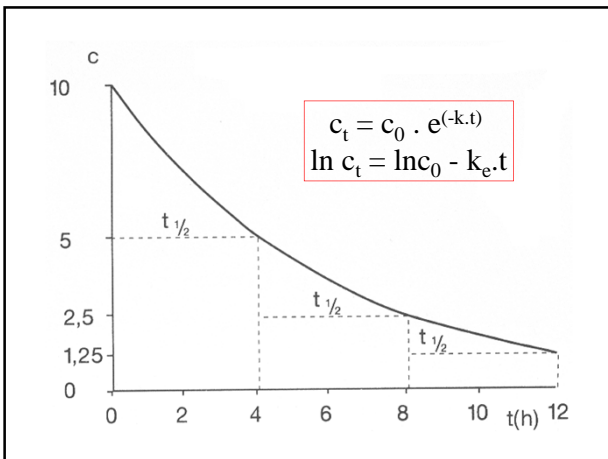
$$\text{eliminační konstantou } k_e = \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$$

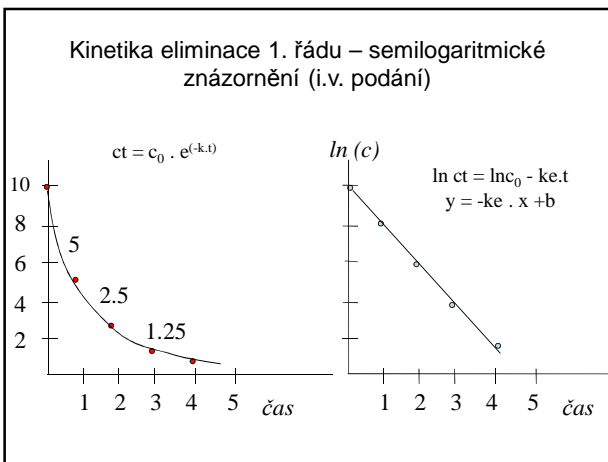
biologickým poločasem - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů.

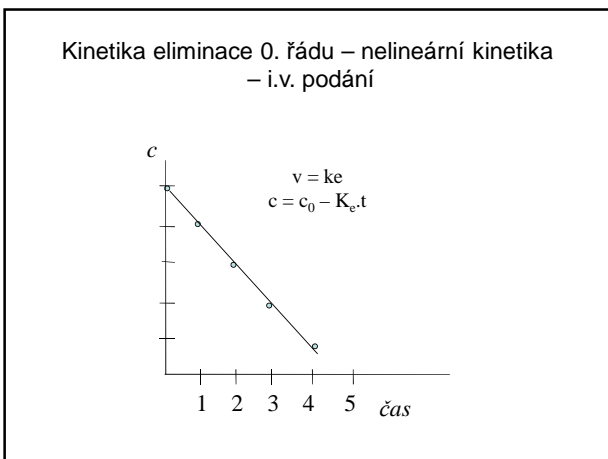
$$t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$$

$$\text{clearance } Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$$

= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l · h⁻¹]







Exkrece

ledvinami
játry
plícemi
mlékem

žluč, sliny, kůže, vlasy,.....

Ledviny

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

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
- tubulární reabsorpce

acidifikace
acetazolamid (inhibitor KA)
chlorid amonný

alkalizace
hydrogenuhličitan sodný

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.
entarohepatální cirkulace

Clearance Cl

primární farmakokinetický parametr

objem plazmy který je za jednotku času úplně očištěn od léčiva

je vhodná pro výpočet udržovací dávky při opakovaném podávání.

Je součtem clearance ledvinné, jaterní, plicní...

Biologická ekvivalence

základní farmakokinetické parametry
v intervalu 80 až 125 % hodnoty
"standardu" (originálního léku).
