

Úvod do studia, obecná farmakologie – základní pojmy. Základy farmakokinetiky. Faktory ovlivňující účinek léčiva, nežádoucí účinky léčiv, interakce léčiv.

Základní pojmy:

- definice farmakologie (obecná, speciální)
- farmakoterapie (kauzální, substituční, symptomatická, patogenetická, placebo)
- farmakologie vs. farmacie
- farmakokinetika, farmakodynamika
- farmakoekonomika, farmakovigilance, farmakogenetika, farmakoepidemiologie
- léčivo, léčivý přípravek, léčivá látka, pomocná látka
- názvy léčiv: chemický, INN a generický, lékopisný, firemní

Mechanismy účinků léčiv:

- a) Nespecifický mechanismus účinku: vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky
- b) Specifický mechanismus účinku: interakce s makromolekulami organismu
 1. Nereceptorový (vazba na jinou molekulu než receptor, např. transportér, protonovou pumpu, enzym, apod.)
 2. Receptorový (vazba na receptor spojená s ovlivněním postreceptorových dějů)
 - Typy receptorů: ionotropní, metabotropní = spřažené s G-proteinem, receptory s enzymovou aktivitou, receptory regulující genovou transkripci
 - Typy ligandů (agonista, parciální agonista, antagonist: kompetitivní, nekompetitivní)
 - Vlastnosti ligandů (afinita k receptoru, vnitřní aktivita)

Klasifikace léčiv:

- HVLP a IPLP
- ATC systém – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
- Léčivo oficiální, neoficiální, obsolentní
- Složení léčivého přípravku:
 - o *remedium cardinale*
 - o *remedium adjuvans*
 - o *remedium corrigens*
 - o *remedium constituens nebo vehiculum*

Základy farmakokinetiky

Farmakokinetické děje = absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece (ADME)

- Absorpce** – průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve
- parametry: **absorpční konstanta k_a** – udává rychlost absorpce
 - biologická dostupnost F** – udává, kolik % podané dávky se dostane do krve
 - C_{max}** = max. koncentrace v plazmě po jednorázovém podání
 - T_{max}** – udává dobu do dosažení C_{max}
- Distribuce** - průnik léčiva z krve do periferie a zpět
- dynamická rovnováha
 - parametr: **distribuční objem V_d** – ukazuje schopnost léčiva pronikat do tkání
 - čím je větší, tím více se léčivo koncentruje v periferní tkáni a méně je v krvi
- Biotransformace** – „metabolismus“ léčiv
1. fáze: enzymy cytochromu P450, hydrolázy, reduktázy
 2. fáze: konjugace s acetátem, sulfátem, glukuronovou kys., žluč. kyselinami, glutathionem

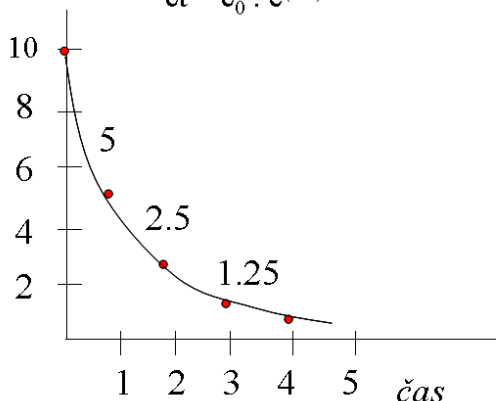
Exkrece: ledviny (moč – do M_w albuminu), játra (žluč, stolice), plíce (vzduch, těkavé látky)...

Eliminace = biotransformace + exkrece
 Základní 2 typy eliminace:

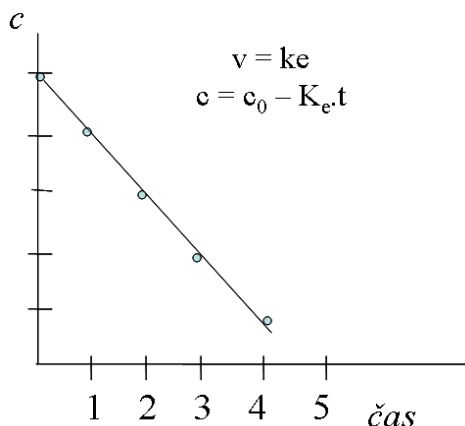
– dle tzv. **lineární kinetiky** (1. řádu)

Koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

$$ct = c_0 \cdot e^{-(k_e \cdot t)}$$



– dle tzv. **nelineární kinetiky** (0. řádu)



Parametry lineární kinetiky:
 k_e – eliminační konstanta
 Cl - clearance

Základní farmakokinetické parametry (+ výpočty)

C_{max} = dosažená max. koncentrace v plazmě

T_{max} = doba k dosažení C_{max}

k_a = absorpční konstanta; relativní rychlost absorpce

k_e = eliminační konstanta = $\ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$; relativní rychlost eliminace (% za hod)

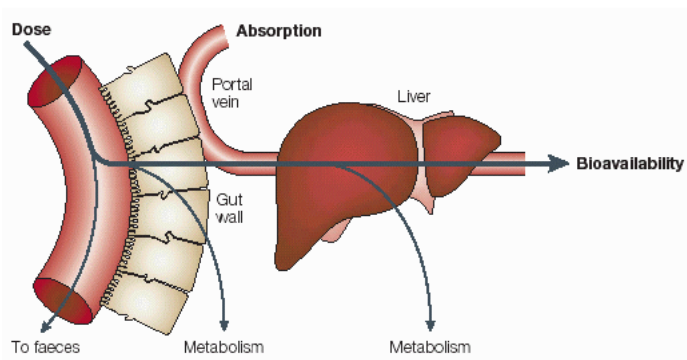
$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$; doba, za kterou klesne koncentrace v plazmě na 1/2 původní koncentrace

$V_d = F \cdot D / AUC \cdot k_e$; distribuční objem; vyjadřuje schopnost léčiva pronikat do tkání

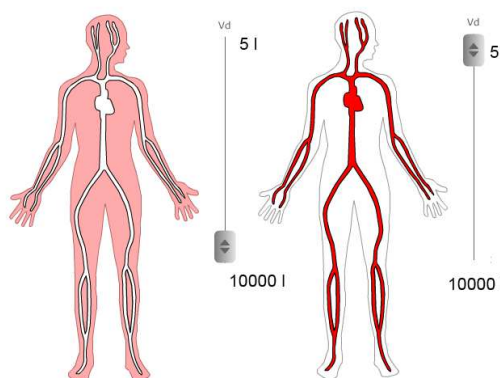
$Cl = Cl_{ren} + Cl_{hep} + Cl_{pl} \dots + Cl_i$; clearance = vyjadřuje eliminační schopnost, kolik ml plazmy se za určitou časovou jednotku očistí od léčiva

$AUC = D / Cl = C_0 / K_e = D / k_e \cdot V_d$; plocha pod koncentrační křivkou, vyjadřuje „expozici léčivem“ v čase

Absorpce a biologická dostupnost



Distribuční objem a koncentrace léčiva ve tkáních



Faktory ovlivňující účinek léčiv

a) Faktory vztahující se k léčivému přípravku

- fyzikální a chemické vlastnosti léčiva – např. lipofilita látky, optická izomerie
- léková forma – určuje biologickou dostupnost
- interakce s potravou – změna farmakokinetiky a/nebo farmakodynamiky léčiva

b) Faktory vztahující se k nemocnému

- věk – specifika dětí a seniorů (viz níže *)
- pohlaví – cyklické změny u žen, klimakterium, těhotenství a laktace
- tělesná hmotnost a konstituce – odlišnosti v kinetice i dynamice léčiv u obézních, kachektických, osob s vysokým podílem svaloviny...
- cirkadiánní rytmy – chronofarmakologie, vliv denní nebo roční doby

- patologický stav – vliv na kinetiku i dynamiku léčiva
 - genetické faktory (genotyp, fenotyp) – genetický polymorfismus
- c) *Faktory vztahující se k léčivému přípravku i k pacientovi*
- dávka – jednotlivá, denní, terapeutická, maximální, toxická, letální, terapeutický index a šíře
 - opakované podávání léčiva – kumulace, tolerance, tachyfylaxe, senzitivace
 - kombinace a interakce léčiv
 - pozdní účinky léčiv – teratogenita, mutagenita, kancerogenita

*** Specifika farmakoterapie v dětství:**

- Postupné zrání jaterních a renálních funkcí
- Vysoká propustnost hematoencefalické bariéry
- Specifická skupina – nedonošení novorozenci (nezralost)
- Vysoké množství vody v těle (odlišná biodistribuce)
- Děti 0-15 let: výpočet dávky podle povrchu těla, doporučené dávky léčiv pro děti v Českém lékopisu
- Těhotenství a kojení: přestup léčiv placentou a do mateřského mléka

Specifika farmakoterapie ve stáří:

- Změny kinetiky i dynamiky
- Multimorbidita, léková polypragmazie
- Poškození funkcí ledvin a jater
- Nízké množství vody v těle (odlišná biodistribuce)
- Úprava dávkování (dávky odlišné od dospělých)
- Beersova kritéria – pravidla pro volbu léčiv pro seniory, seznam nevhodných léčiv

Nežádoucí účinky léčiv

Normální (normální) reakce vs. nežádoucí reakce na léčbu

Typy NÚ:

- A (augmented, adverse) – přímo závisí na dávce
- B (bizarre) – na dávce nezávislé, vyvolány nesnášenlivostí u konkrétního pacienta
- C (continuous) – po dlouhodobém podávání přípravku
- D (delayed) – projeví se po delší době
- E (end of use) – projeví se po vysazení léčby

Interakce léčiv

- Žádoucí vs. nežádoucí
- Farmaceutické: na úrovni léčivého přípravku, mimo organismus
- Farmakokinetické: střet látek v organismu, na úrovni metabolismu – enzymová indukce/inhibice, na úrovni exkrece – kompetice o exkreční mechanismus
- Farmakodynamické: na úrovni receptoru nebo postreceptorového děje