

Klasifikace léčiv Mechanismy účinku léčiv Základy farmakokinetiky

Mgr. Barbora Říhová, Ph.D.
brihova@med.muni.cz

Doporučená literatura

Jiřina Martínková a kol.
Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů
Grada, 2007, cca 400 Kč

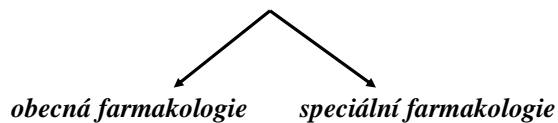
<http://books.google.cz/books?id=7INQpLuETq4C&printsec=frontcover&dq=farmakologie&lr=#PPA4,M1>



Úvod

Farmakologie

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



Oblasti farmakologie

- **Farmakokinetika** – osud léčiva v organismu
- **Farmakodynamika** – mechanismy účinku léčiv

- **Experimentální (preklinická) farmakologie** - molekulární úroveň - zvíře – člověk
- **Molekulární farmakologie** - účinky na molekulární úrovni
- **Farmakogenetika (farmakogenomika)** – vliv genetických polymorfismů na reakci jedince na dané léčivo
- **Klinická farmakologie** – účinek léčiv u subjektů, kterým jsou podána
 - TDM, sledování NÚ, lékových interakcí...
- **Farmakoekonomika**
- **Farmakoepidemiologie**
- **Farmakovigilance**

TERAPIE

- psychoterapie
- fyzioterapie
- chirurgická terapie
- **farmakoterapie**
 - kauzální (ATB)
 - substituční (insulin, T4)
 - symptomatická (analgetika, antipyretika)
 - patogenetická (antiflogistika, antiparkinsonika, antidepressiva, ...)
- placeboterapie
 - homeopatie, alternativní terapie

Klasifikace léčiv

■ FARMAKA (léčiva, léčivé látky)

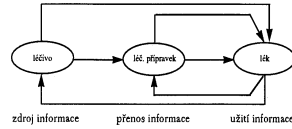
- jakékoliv substance, které svými fyzikálními nebo chemickými účinky vyvolá příznivé změny biologických funkcí organismu

■ původ:

- lidský: krevní přípravky
- zvířecí: hadí jedy, rybí tuk...
- rostlinný
- chemický

■ podání:

- terapeutické
- diagnostické
- preventivní



■ pomocné látky (PL)

- ulehčují výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci LP

■ léčivé přípravky (LP)

- LL a PL upravené do určité lékové formy

Proléčiva (profarmaka, pro-drug)

- neúčinné prekurzory, ze kterých vznikají účinné látky teprve metabolickými pochody v organismu
- modifikace nevhodných vlastností některých léčiv
- levodopa -) dopamin
- valaciklovir -) aciklovir
- famciklovir -) penciklovir

HVLP x IPLP

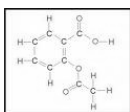
HVLP = hromadně vyráběné léčivé přípravky

IPLP = individuálně připravované léčivé přípravky (magistraliter)

- obchodní názvy
- vyráběny v šaržích
- delší doba použitelnosti
- individualizace z složení, dávek a LF
- inkompatibility a chyby při přípravě!

Názvosloví léčiv

- chemické
 - kyselina 2-acetoxybenzoová
- generické
 - kyselina acetylsalicylová
- mezinárodní nechráněné (INN)
 - acidum acetylsalicylicum
- lékopisné
 - acidum acetylsalicylicum
- obchodní
 - Acylpyrin®, Aspirin®



ATC klasifikace léčiv

- N02BA01 acetylsalicylová kyselina
 - N – nervový systém
 - 02 – analgetika
 - B – analgetika-antipyretika
 - A – acetylsalicylová kyselina a její deriváty
 - 01 – acetylsalicylová kyselina

ATC klasifikace léčiv: hlavní skupiny

- A – zažívací trakt a metabolismus
- B – krev a krevní 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

Mechanismy účinku léčiv (farmakodynamika)

Mechanismus účinku léčiv

Pozorování účinku léčiva na úrovni:

- orgánové
- tkáňové
- buněčné
- receptorové

receptorový

- interakce látek s receptory

nereceptorový

- fyz.-chem. vlastnosti látky
(osmoticky aktivní l., změna pH, cheláty)
- interakce látky s makromolekul.
organismu
(iont.kanály, protonová pumpa, transportní
mechanismy)

Receptorové mechanismy účinku

■ receptor

- buněčná komponenta (protein), se kterou lč. reaguje a tím vyvolá odpověď organismu
- nese specifické vazebné místo pro zcela určitý přenašeč = **ligand**
 - vazba ligandu -> změna konformace R -> aktivace R -> řetězec reakcí vyúsťující v konečný účinek (efekt)

■ efektor

- to, co vykonává funkci vedoucí k účinku léčiva (enzym, iontový kanál,...)

Afinita

- ochota ligandu vázat se na příslušný receptor
- podle počtu receptorů, na které se ligand váže, je afinita:
 - selektivní
 - neselektivní

Vnitřní aktivita

- schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat farmakologický nebo toxikologický účinek
- vyjadřuje se v hodnotách 0 - 1
 - 1 = 100% dosažitelného efektu
- *Přítomnost dostatečného množství příslušných receptorů je pro vyvolání farmakodynamického účinku stejně nezbytná jako dostatečný počet molekul ligandu !!!*



Vztah mezi dávkou a účinkem

- ↑ dávky ligandu = ↑ odpověď
- ↑ dávky nad určitou hodnotu již nevede k dalšímu zvýšení účinku

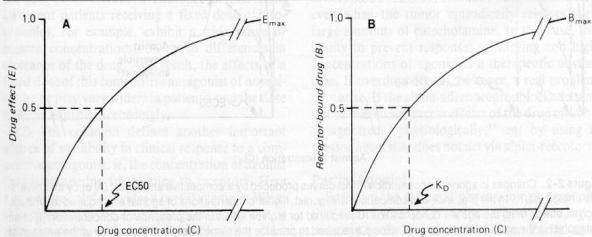


Figure 2-1. Relations between drug concentration and drug effect (A) or receptor-bound drug (B). The drug concentrations at which effect or receptor occupancy is half-maximal are denoted EC₅₀ and K_D, respectively.

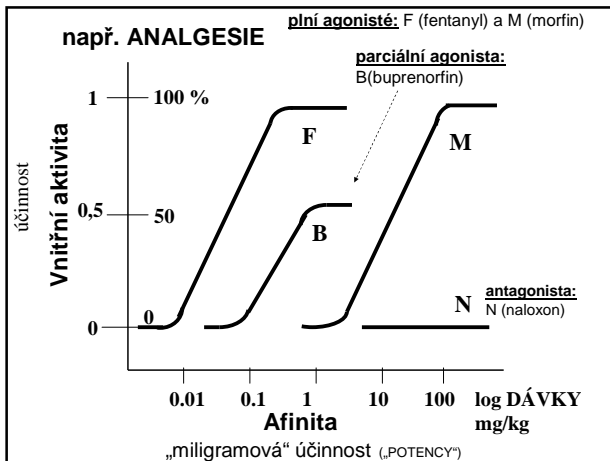
Receptorové ligandy

- **agonisté**
 - vazbou aktivují receptor
- **antagonisté**
 - vazbou blokují receptor

plní agonisté: vnitřní aktivita $\cong 1$

parciální agonisté (dualisté): $0 < \text{vnitřní aktivita} < 1$

antagonisté: vnitřní aktivita $\cong 0$



Antagonismus

- **Farmakologický**
 - kompetitivní
 - nekompetitivní
 - reverzibilní
 - ireverzibilní
- **Funkční**
 - inzulin x glukagon
- **Chemický**
 - protaminsulfát (+) x heparin (-)

```

graph LR
    A((A)) --- C((C))
    B((B)) --- C
    C --- E[efekt]
  
```

Antagonizace účinku agonistů

- **kompetitivní antagonismus**
 - plný agonista + antagonist
- **kompetitivní dualismus**
 - plný agonista + parciální agonista
 - přítomen vlastní částečný agonistický účinek parciálního agonisty
- **nekompetitivní antagonismus**
 - agonista je antagonizován na jiném místě než na kterém působí
 - snižování dosažitelného maxima účinku

Desenzitizace receptorů

- snížení citlivosti receptorů po opakovaném působení **agonistů**
- homologní x heterologní
- **Tachyfyaxe** – akutní léková tolerance
 - snížená citlivost k účinné látce vyvíjející se rychle (minuty)
 - reaktivita se vrací po bioeliminaci dané látky
- **Tolerance** - vzniká při opakovaném podávání léčiva (dny – týdny)
 - k dosažení původního účinku -) stále ↑ dávky
 - reaktivita až určitou dobu po vysazení léčiva

Hypersenzitivita receptorů

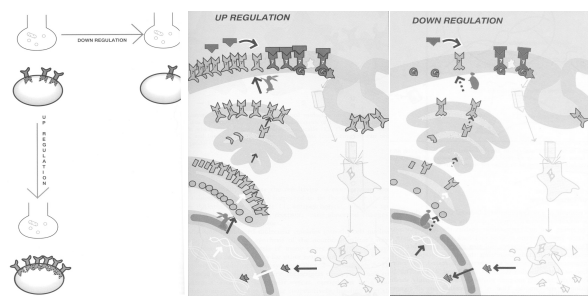
- zvýšení citlivosti receptorů po dlouhodobé blokádě receptoru **antagonistou**

Rebound fenomén

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

Regulace počtu receptorů

deficit x nadbytek mediátorů



Rozdělení receptorů

Podle lokalizace

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

Podle způsobu transdukce signálů

- 1) ionotropní
- 2) metabotropní
- 3) receptory s enzymovou aktivitou
- 4) regulující gen. transkripci

Podle fyziologických ligandů

R pro: Ach

biogenní aminy (DOP, NA, A, 5-HT3)

AMK (GABA, Gly, NMDA)

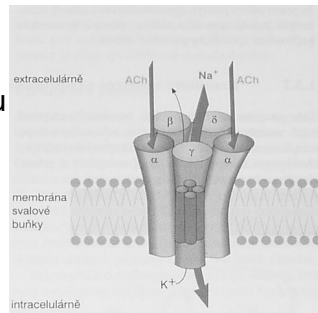
peptidy (endorfiny, enkefaliny,...)

1) Ionotropní receptory = ligandem řízené iontové kanály

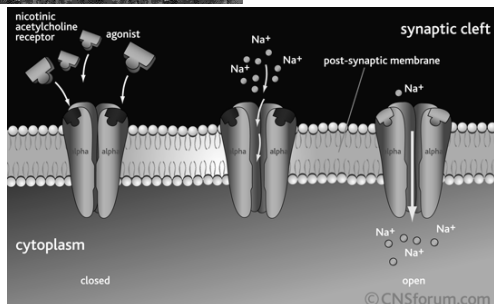
vazba ligandu

otevření iont. kanálu

př.: acetylcholin
GABA-A
glutamat
serotonin

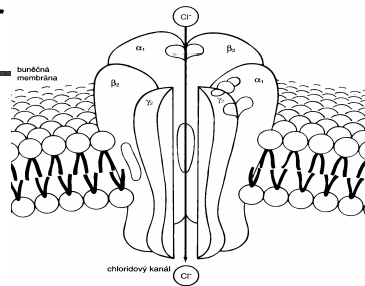


Nikotinový receptor



GABA_A receptor

SCHEMA PENTAMERNÍ STRUKTURY GABA_A RECEPTORU A JEHO VAZEBNÝCH MÍST



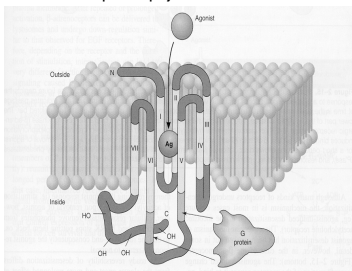
Předpokládané umístění vazebných míst na GABA_A receptoru pro

- GABA	○	- pikrotoxin (chloroethilazol)	○
- ethanol	○	- benzodiazepiny (zopiklon, zolpidem, flumazenil)	○
- barbituráty	○		

Remedia 1998

2) Metabotropní receptory

- = receptory spřažené s G-proteiny
- transmembránový receptorový protein
 - tvořen polypeptidovým řetězcem
 - 7x prostupuje membránou



Receptory:
 muskarinové M
 adrenergní $\alpha_{1,2}$, $\beta_{1,2,3}$
 dopaminergní
 GABA_B
 5-HT₁, 5-HT₂
 peptidových hormonů

Metabotropní receptory

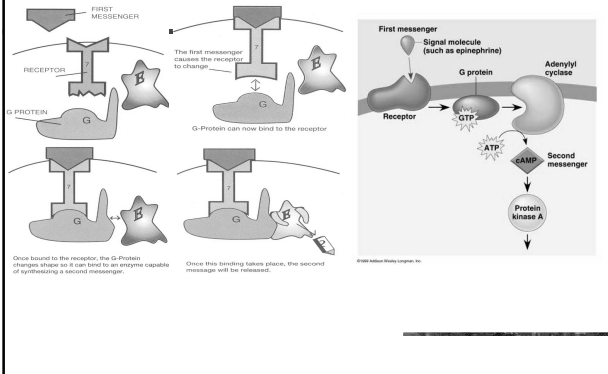
G-protein

- transducent schopný vázat a rozkládat GTP
- 3 podjednotky: α , β , γ

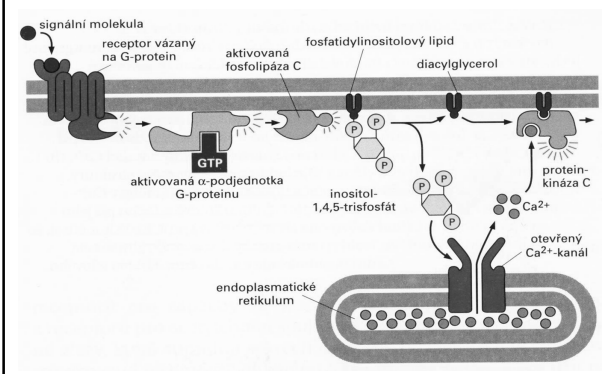
2 hlavní systémy:

- **receptor – adenylylcykláza** (kaskáda cAMP)
 - aktivace: β -mimetika, DOP, His, GLU, ACTH
 - inhibice: M₂, α_2 , D₂, adenosinové A₁, opioidní δ
- **receptor – fosfolipáza C** (IP₃, DAG)
 - hormony, NT

Systém druhých posílů – cAMP, PKA



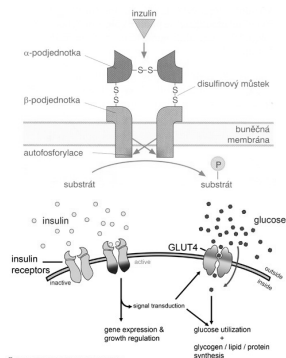
Receptor – fosfolipáza C (IP₃, DAG)



3) Receptory spojené s enzymy

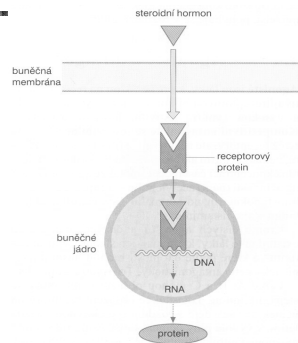
Inzulinový R

- ve všech živočišných bb. (hl. hepatocyty a adipocyty)
- aktivace tyrosinkinázy -)
↑ syntéza a ↓ rozklad glykogenu



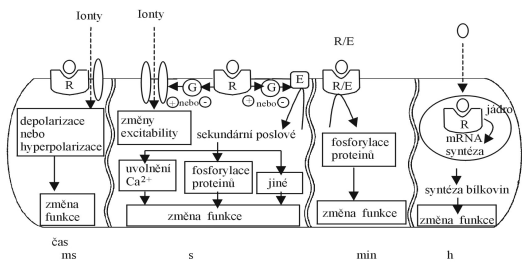
4) Receptory regulující genovou transkripci

- lipofilní hormony pronikají buněčnou membránou do cytosolu a regulují proteosyntézu
- steroidní hormony, T_3 , T_4 , vit. D, retinoidy
- transdukcce trvá hod - dny



Receptory - shrnutí

Receptory spřažené s iontovými kanály Receptory spřažené s G proteiny Receptory obsahující proteinkinázu Receptory účastnící se genové transkripcce



Základy farmakokinetiky

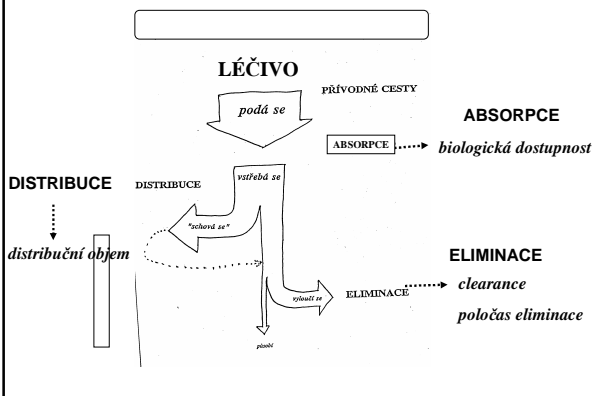
Farmakokinetika

= absorpce,
distribuce,
biotransformace,
exkrece léčiv a jejich vztah k farmakologickým
(terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv

■ „CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

- primární farmakokinetické parametry
 - biologická dostupnost
 - distribuční objem
 - clearance
 - poločas eliminace

POHYB LÉČIVO V ORGANISMU

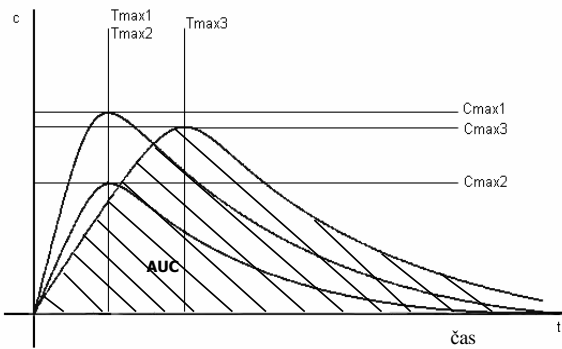


Absorpce

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)
 - jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace
 - extravaskulární podání: 0-100% (resp. 0-1)
 - nitrožilní: 100% = 1

p.o. podání



Distribuce

- rozdělení látky do kompartmentu tekutin a tkání
- závisí na:
 - vazbě na bílkoviny (krevní plazmy, tkání)
 - PŮSOBÍ JEN VOLNÁ LÁTKA!!!
 - permeabilitě membrán
 - průtoku krve orgány

Distribuční objem V_d

= hypotetický poměr mezi i.v. dávkou látky (D) a její koncentrací (C) v krvi nebo 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 – žluč, plíce, kůže, mléčná žláza
- téměř 100% nezměněně např. digoxin, gentamicin

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	} vzniklé produkty jsou často reaktivnější a toxicitější než původní látka
redukce	
hydrolýza	
- **Fáze II konjugace** - vzniknou neaktivní látky
 - spojení s kyselinou
 - glukuronovou – („glukuronidace“) nejčastější
 - sírovou
 - octovou

Clearance (CL)

CL = schopnost organismu eliminovat látku

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

k_e = eliminační konstanta

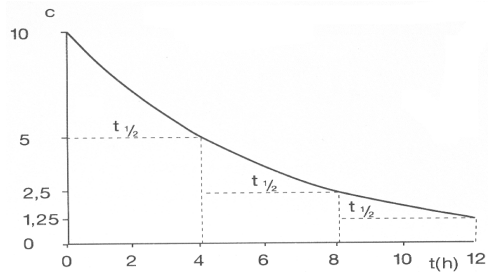
= objem biologické tekutiny, která se za daný čas zcela očistí od sledované látky

Specifikace dle

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

Poločas eliminace ($t_{1/2}$)

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



➤ léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů

Děkuji za pozornost.
