

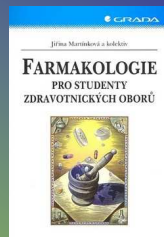
Klasifikace léčiv Mechanismus účinku léčiv Základy farmakokinetiky Interakce léčiv

PharmDr. Jana Kučerová, Ph.D.

Doporučená literatura

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

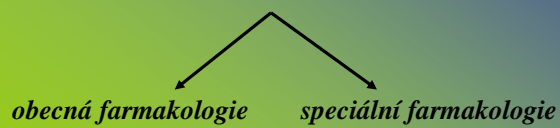
<http://books.google.cz/books?id=7INQpLuETq4C&printsec=frontcover&dq=farmakologie&lr=#PPA4,M1>



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, ...)
- placebo terapie
 - homeopatie, alternativní terapie

Klasifikace léčiv



FARMAKA (léčiva, léčivé látky)

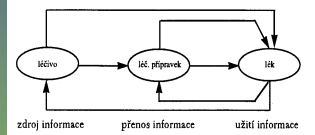
– jakékoliv substance, které svými fyzikálními nebo chemickými účinky vyvolá příznivé změny biologických funkcí organismu

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)

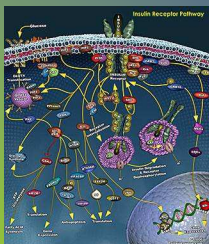
– LL a PL upravené do určité lékové formy

**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*

Mechanismus účinku léčiv



Mechanismus účinku léčiv

Pozorování účinku léčiva na úrovni:

- orgánové
- tkáňové
- buněčné
- receptorové

nespecifický

- fyz.-chem. vlastnosti látky (osmoticky aktivní l., změna pH, cheláty)

specifický

- interakce látek s receptory
- interakce látky s makromolekul. organizmu
(iont.kanály, protonová pumpa, transportní mechanismy)

Receptorové mechanismy účinku

• receptor

- buněčná komponenta (protein), se kterou léč. 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)

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

Mechanismus účinku - nespecifický

Vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky

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

Mechanismus účinku - specifický

Interakce látky s **makromolekulami** organismu

Receptorový

1. 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 $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPázy
srdeční glykosidy

2. Receptorový mechanismus

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

Receptorové ligandy

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

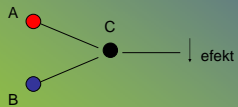
plní agonisté: vnitřní aktivita $\cong 1$

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

antagonisté: vnitřní aktivita $\cong 0$

Antagonismus

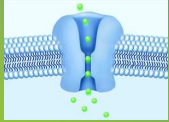
- **Farmakologický**
 - kompetitivní
 - nekompetitivní
 - reverzibilní
 - ireverzibilní
- **Funkční**
 - inzulin x glukagon
- **Chemický**
 - protaminsulfát (+) x heparin (-)



Receptory

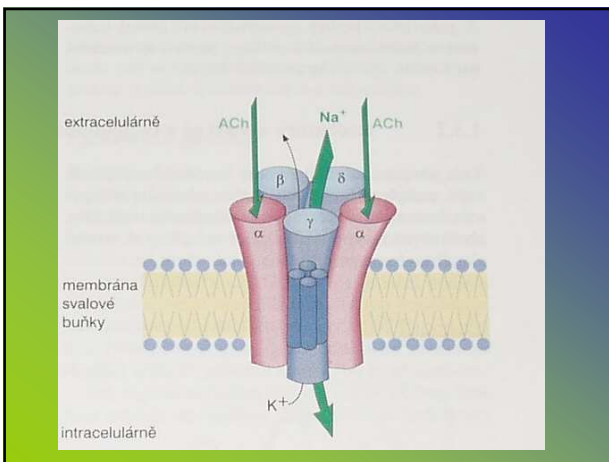
1. Iontové kanály řízené ligandem
2. Receptory spřažené s G-proteinem
3. Receptory s enzymovou aktivitou
4. Receptory regulující transkripci DNA

1. Iontové kanály řízené ligandem



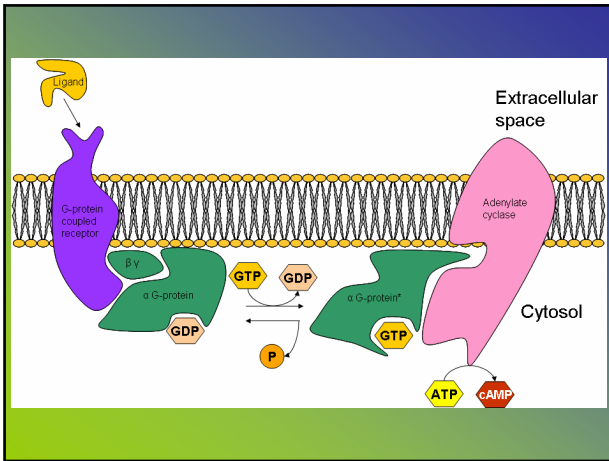
vazba ligandu
↓
otevření kanálu

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

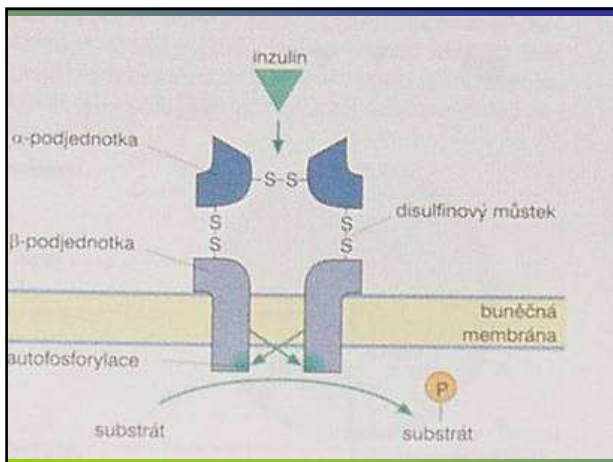
- **první posel** – ligand (léčivo)
- **druhý posel**
 - cAMP
 - cGMP
 - diacylglycerol
 - inositoltrifosfát
- **třetí posel**
 - fosforylace proteinů

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

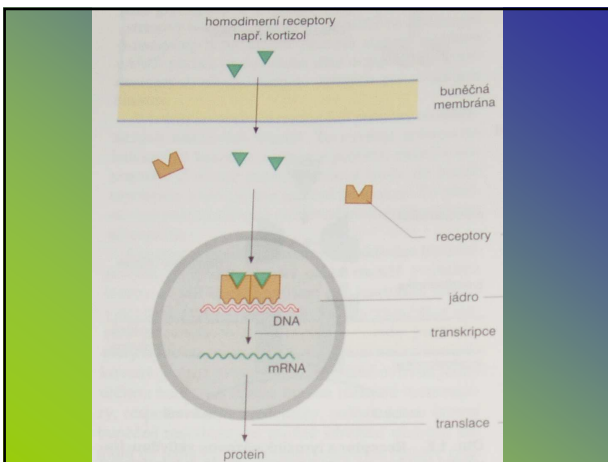


3. RC s enzymovou aktivitou

př: inzulin (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 vazebná 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



slide-effects.ca

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

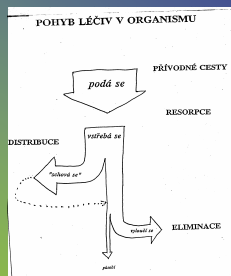
lipofilní – pasivní difuze
hydrofilní – vstup přes póry
aktivní transport

vazba léčiva

plazmatické bílkoviny
vazba na krevní buňky
vazba ve tkáních
vazba na receptor

perfúze tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny
b) tuková tkáň



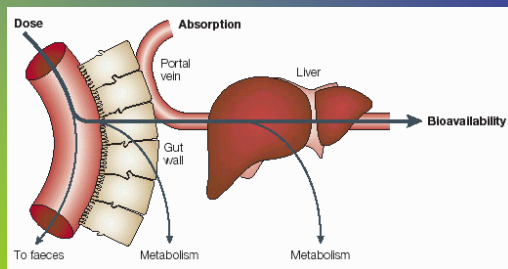
ABSORPCE - CESTY PODÁNÍ

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 biomembránu
průtoku krve orgánem

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

Distribuční objem-Vd – 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, hydrolyza -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

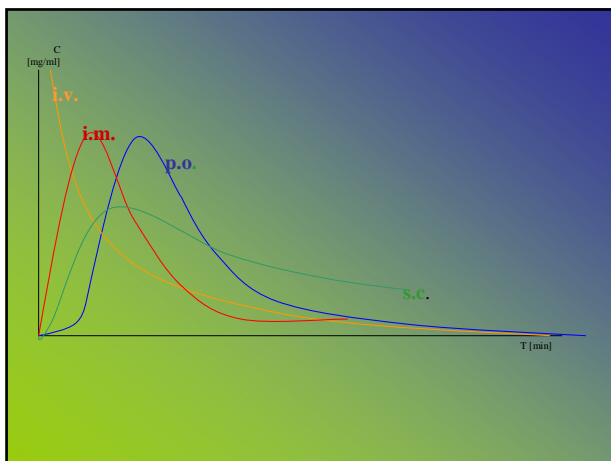
ledvinami
játry
plícemi
mlékem
žluč, sliny, kůže, vlasy,.....

Ledviny

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

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.
entarohepatální cirkulace



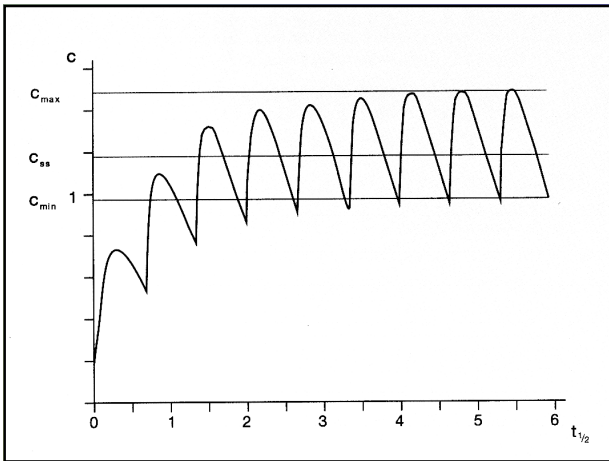
Opakované podání léčiv

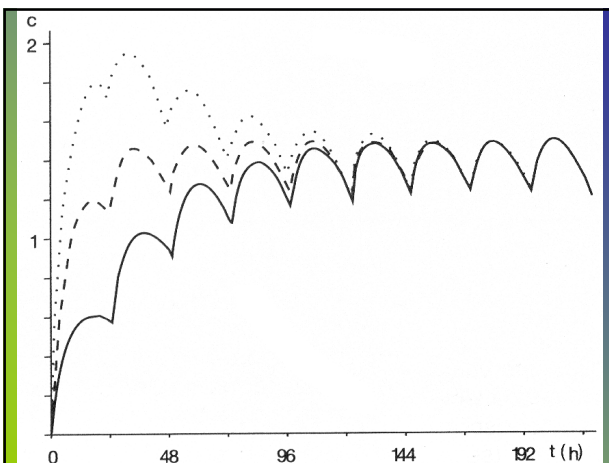
Může být **intra-** (opakované i.v. injekce) i **extravaskulární** (např. per os).

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

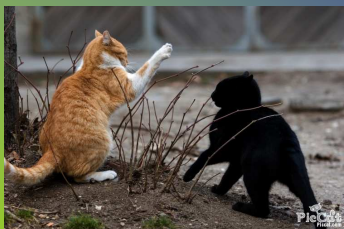
nebo je dosaženo **setrvalého stavu** - rychlost je opět určena biologickým poločasem eliminace - viz výše.







Interakce léčiv



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
