Podklady pro BLKZF0311p Základy farmakologie – přednáška 1. přednáška

**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

**Mechanizmy účinků léčiv:**

1. Nespecifický mechanizmus účinku: vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky
2. Specifický mechanizmus účinku: interakce s makromolekulami organismu
3. Nereceptorový (vazba na jinou molekulu než receptor, např. transportér, protonovou pumpu, enzym, apod.)
4. 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, antagonista: kompetitivní, nekompetitivní)
* Vlastnosti ligandů (afinita k receptoru, vnitřní aktivita)

**Klasifikace léčiv:**

* HVLP a IPLP
* ATC systém – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
* Léčivo oficinální, neoficinální, obsolentní
* Složení léčivého přípravku:
  + *remedium cardinale*
  + *remedium adjuvans*
  + *remedium corrigens*
  + *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 ka** – udává rychlost absorpce

**biologická dostupnost F** – udává, kolik % podané dávky se dostane do krve

**Cmax** = max. koncentrace v plazmě po jednorázovém podání

**Tmax** – udává dobu do dosažení Cmax

**Distribuce** - průnik léčiva z krve do periferie a zpět

- dynamická rovnováha

- parametr: **distribuční objem Vd** – 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

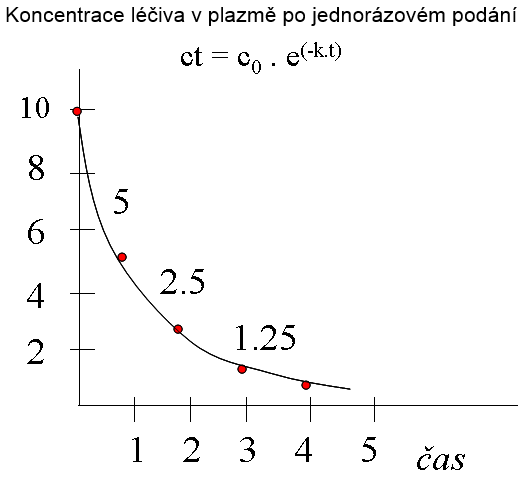
1. fáze: enzymy cytochromu P450, hydrolázy, reduktázy

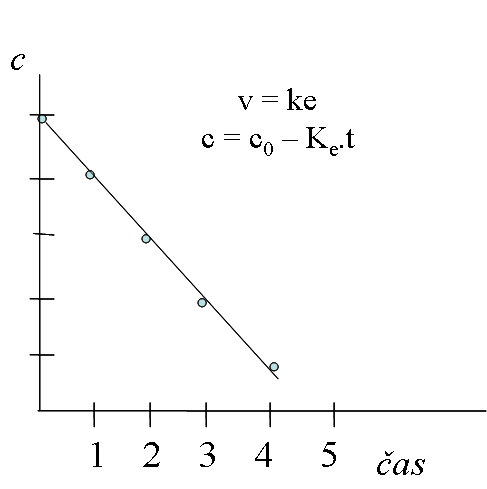
2. fáze: konjugace s acetátem, sulfátem, glukuronovou kys., žluč. kyselinami, glutathionem

**Exkrece**: ledviny (moč – do MW albuminu), játra (žluč, stolice), plíce (vzduch, těkavé látky)…

**Eliminace** = biotransformace + exkrece

Základní 2 typy eliminace:

– dle tzv. **lineární kinetiky** (1. řádu) - dle tzv. **nelineární kinetiky** (0. řádu)



Parametry lineární kinetiky:

ke – eliminační konstanta

Cl - clearance

**Základní farmakokinetické parametry (+ výpočty)**

Cmax = dosažená max. koncentrace v plazmě

Tmax = doba k dosažení Cmax

ka = absorpční konstanta; relativní rychlost absorpce

ke = eliminační konstanta = lnc1-lnc2/t2-t1 ; relativní rychlost eliminace (% za hod)

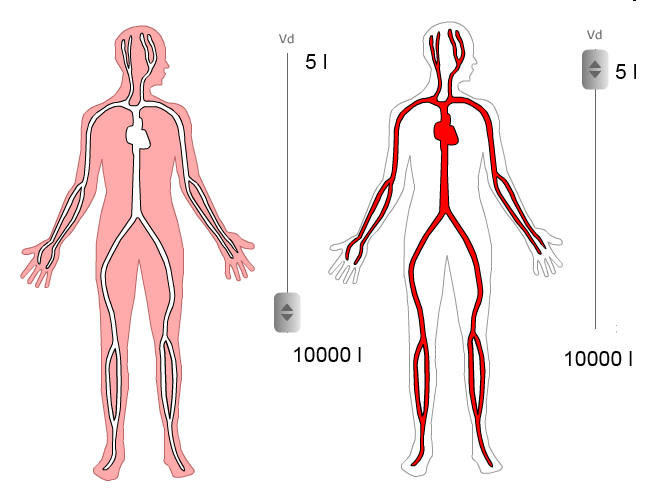
t1/2 = ln2/ke; doba, za kterou klesne koncentrace v plazmě na 1/2 původní koncentrace

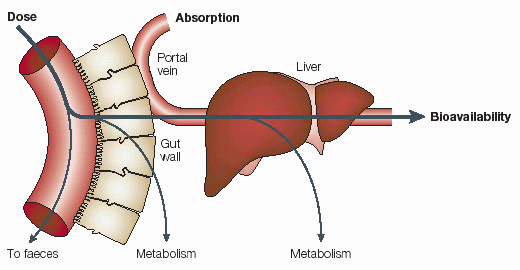
Vd = F.D/AUC.ke; distribuční objem; vyjadřuje schopnost léčiva pronikat do tkání

Cl = Clren + Clhep + Clpl ...+ Cli; clearance = vyjadřuje eliminační schopnost, kolik ml plazmy se za určitou časovou jednotku očistí od léčiva

AUC = D/ Cl = C0 / Ke = D/ ke.Vd; plocha pod koncentrační křivkou, vyjadřuje „expozici léčivem“ v čase

**Absorpce a biologická dostupnost Distribuční objem a koncentrace léčiva ve tkáních**

****



**Faktory ovlivňující účinek léčiv**

1. *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

1. *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

1. *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, senzitizace
* 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 (normergní) 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 organizmus
* Farmakokinetické: střet látek v organizmu, na úrovni metabolizmu – enzymová indukce/inhibice, na úrovni exkrece – kompetice o exkreční mechanizmus
* Farmakodynamické: na úrovni receptoru nebo postreceptorového děje