

## 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

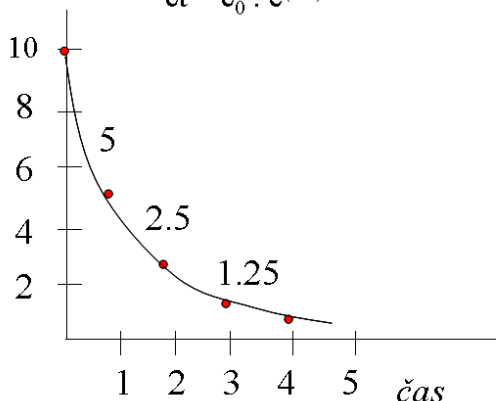
**Exkrece:** ledviny (moč – do  $M_w$  albuminu), játra (žluč, stolice), plíce (vzduch, těkavé látky)...

**Eliminace** = biotransformace + exkrece  
 Základní 2 typy eliminace:

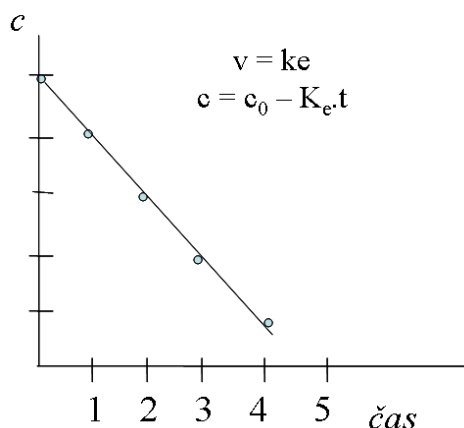
– dle tzv. **lineární kinetiky** (1. řádu)

Koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání

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



– 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)

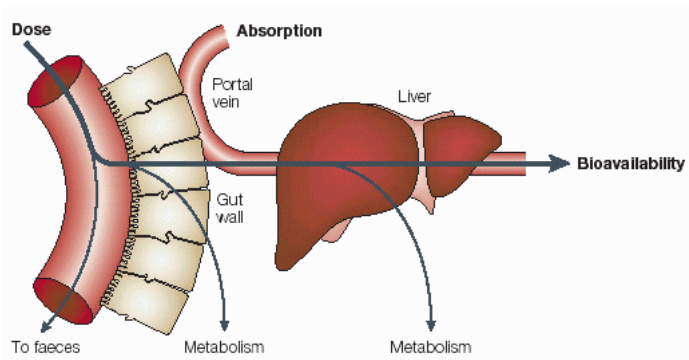
$t_{1/2}$  =  $\ln 2 / k_e$ ; doba, za kterou klesne koncentrace v plazmě na 1/2 původní koncentrace

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

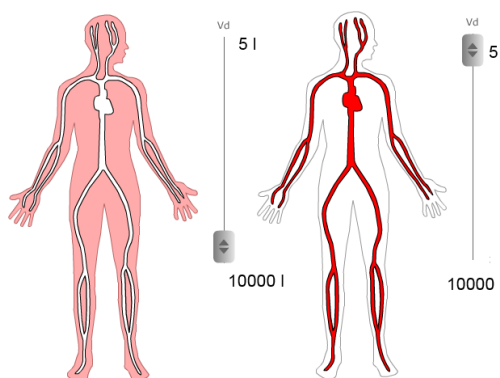
$Cl = Cl_{ren} + Cl_{hep} + Cl_{pl} \dots + Cl_i$ ; clearance = vyjadřuje eliminační schopnost, kolik ml plazmy se za určitou časovou jednotku očistí od léčiva

$AUC = D / Cl = C_0 / K_e = D / k_e \cdot V_d$ ; 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 (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 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