

- 1) ZÁKLADNÍ FARMAKOLOGICKÉ POJMY
- 2) KLASIFIKACE LÉČIV
- 3) MECHANISMY ÚČINKU LÉČIV
- 4) ZÁKLADY FARMAKOKINETIKY
- 5) PŘEHLED APLIKAČNÍCH ZPŮSOBŮ

Farmakologie

farmakon = lék, léčivo

logos = věda

Farmakologie

- Farmakologie je vědní obor zabývající se účinky látek (farmak) na živé organismy a jejich osudem v organismu
- vědní obor, studující interakci látek a organismu na všech úrovních složitosti (molekulární, buněčné, orgánové, celého organismu)
- cílem studia je určení, zda a jak je možno látku použít jako léčivo

Rozdělení farmakologie

- obecná, speciální farmakologie („teoretická“)
- experimentální (preklinická) farmakologie
- klinická farmakologie
 - klinická farmakokinetika (TDM)
 - farmakoepidemiologie, farmakovigilance
 - farmakoekonomika
 - farmakogenetika

Obecná farmakologie

studuje obecně platné zákonitosti, jimiž se řídí interakce organismu a farmaka - tj. jeho osud v organismu, mechanismy působení, vzájemné vztahy účinků několika farmak apod.

Obecná farmakologie

The diagram consists of a vertical line on the left side. From the top of this line, an arrow points horizontally to the right towards the title 'Farmakokinetika'. From the bottom of the vertical line, another arrow points horizontally to the right towards the title 'Farmakodynamika'. This indicates that both pharmacokinetics and pharmacodynamics are sub-fields of general pharmacology.

Farmakokinetika

zkoumá osud léčiva v organismu:
Absorpce, distribuce, metabolismus,
exkrece;

„co dělá organismus s léčivem“

Farmakodynamika

zkoumá mechanismy působení léčiva na
organismus

„co dělá léčivo s organismem“

Speciální farmakologie

Zabývá se jednotlivými lékovými skupinami a konkrétními léčivy, které ovlivňují jednotlivé fyziologické systémy

DŮVODY PODÁVÁNÍ LÉČIV:

- ▶ TERAPEUTICKÉ
- ▶ DIAGNOSTICKÉ
- ▶ PREVENTIVNÍ

definice LČ:

látka nebo směs látek určených k podání člověku nebo zvířeti k léčení, mírnění, prevenci nebo diagnóze choroby, popřípadě tělesné abnormality nebo jejich symptomů a dále k obnovení, úpravě nebo ovlivňování fyziologických funkcí.

Terminologie

Léčivý přípravek

- Léčiva upravená do lékové formy, balena do vhodného obalu, správně označeny.

Zahrnuje ze zákona i desinf. přípravky, imunologické přípravky, krevní deriváty radiofarmaka, některé léčivé čaje..

Lék – nemá oporu v souč. právním systému, v zákonech není definován.

2) Klasifikace léčiv

Třídění podle ATC skupiny

léčiva se řadí do skupin podle svého klinického účinku, ačkoli mechanismus působení může být odlišný

ATC kód je alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo.

Třídění podle ATC skupiny

kódové označení každé skupiny

např. N – nervový systém

N01 – Anestetika

N02 – Analgetika

....

N02A – Analgetika opioidní

N02AA – Přírodní opiové alkaloidy

N02AA01 – Morfin

N02AA59 - Kodein

- Třídění podle chemické struktury
 - Arylalkylaminy
 - Fenanthreny
 - Alkylaminoethery
 - Barbituráty
 - Benzodiazepiny
 - Sulfonamidy (chemoterapeutika, antidiabetika)...

- Třídění podle charakteru složky
 - Hlavní účinná látka (remedium cardinale)
 - Vedlejší účinná látka (remedium adjuvans)
 - Pomocná látka (vehiculum)
- Třídění podle původu
 - Léčiva přírodního původu (digoxin, morfin, kokain, kolchicin, heparin...)
 - Léčiva polosyntetická (oxykodon, hydromorfon, irinotekan)
 - Léčiva syntetická (enalapril, acebutolol, cisplatina..)

- Třídění podle způsobu přípravy

hromadně vyráběná HVLP

individuálně připravovaná IPLP

- Třídění podle způsobu výdeje

- Vázaná na lékařský předpis
- Vázaná na lékařský předpis s modrým pruhem (OPL)
- Volně prodejná, vyhrazená (tzv. OTC)
- Výdej s omezením

NÁZVY LÉČIV

CHEMICKÝ NÁZEV

- ▶ dle nomenklaturních pravidel IUPAC

GENERICKÝ NÁZEV

- ▶ nechráněný, k jednotné terminologické identifikaci
- ▶ tvořen zkratkovitě dle urč. pravidel z chemického, latinizovaný

INN NÁZEV

- ▶ international nonproprietary name
- ▶ mezinárodní nechráněný název
- ▶ vztahuje se k němu CAS No (Chemical Abstracts Service Number)
- ▶ doporučovaný a evidovaný WHO
- ▶ vedený v seznamech WHO v několika jazycích – latinsky, anglicky,..
- ▶ povinnost uvádět jej na HVLP přebalech pod chráněným názvem

NÁZVY LÉČIV

LÉKOPISNÝ NÁZEV

- ▶ latinský dle platnosti lékopisu
- ▶ shodný s INN
- ▶ uváděný na Rp. k přípravě magistraliter

OBCHODNÍ NÁZEV

- ▶ registrovaný chráněný název ®
- ▶ musí být doplněn INN

„GENERIKA“

- ▶ označení dlouhodobě zavedených - používaných léčiv
- ▶ léky vyráběné po skončení patentové ochrany jiným než prvním výrobcem, tzn. firmou, jež se nepodílela na vývoji takového LČ, účinné látky
- ▶ neměla by se lišit silou ani účinkem od originálu
- ▶ možnost registrace ve zkráceném řízení
- ▶ zpravidla nižší cena

OBSOLENTNÍ LÉČIVO

- Označení léčiva, jež se v terapii přestalo/ přestává používat (pro nově objevené skutečnosti, např. NÚ) nebo je nahrazeno novějším, bezpečnějším léčivem

- **„GENERICKÁ PRESKRIPCE“**

předepisování léčiv formou generického názvu - lépe INN názvu – s uvedením síly LP

▶ lékárník by vybral konkrétní HVLP

- **„GENERICKÁ SUBSTITUCE“**

výdej LP se stejnou účinnou látkou, ve stejné síle a stejné lékové formě

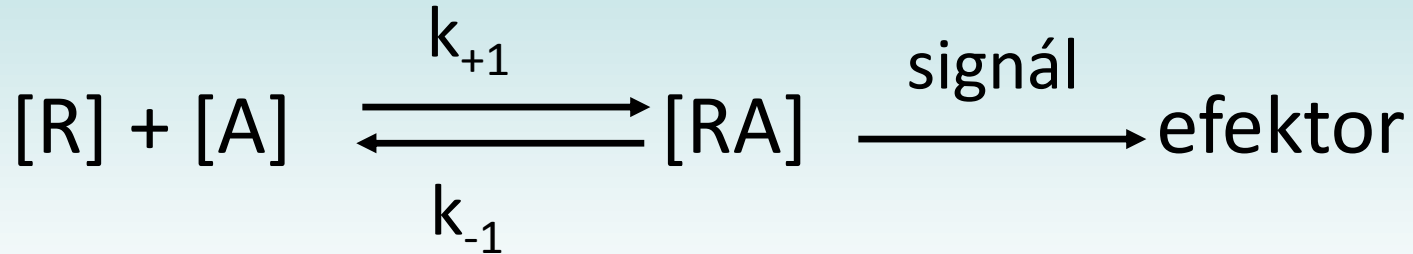
(záměna lékárníkem při dispenzaci – se souhlasem pacienta)

3) MECHANISMY ÚČINKU LÉČIV

receptor--- efektor

nereceptorové mechanismy působení

Interakce léčiva s receptorem:



R = receptor

A = léčivo

RA = komplex receptoru s léčivem

k_{+1} = konstanta asociace

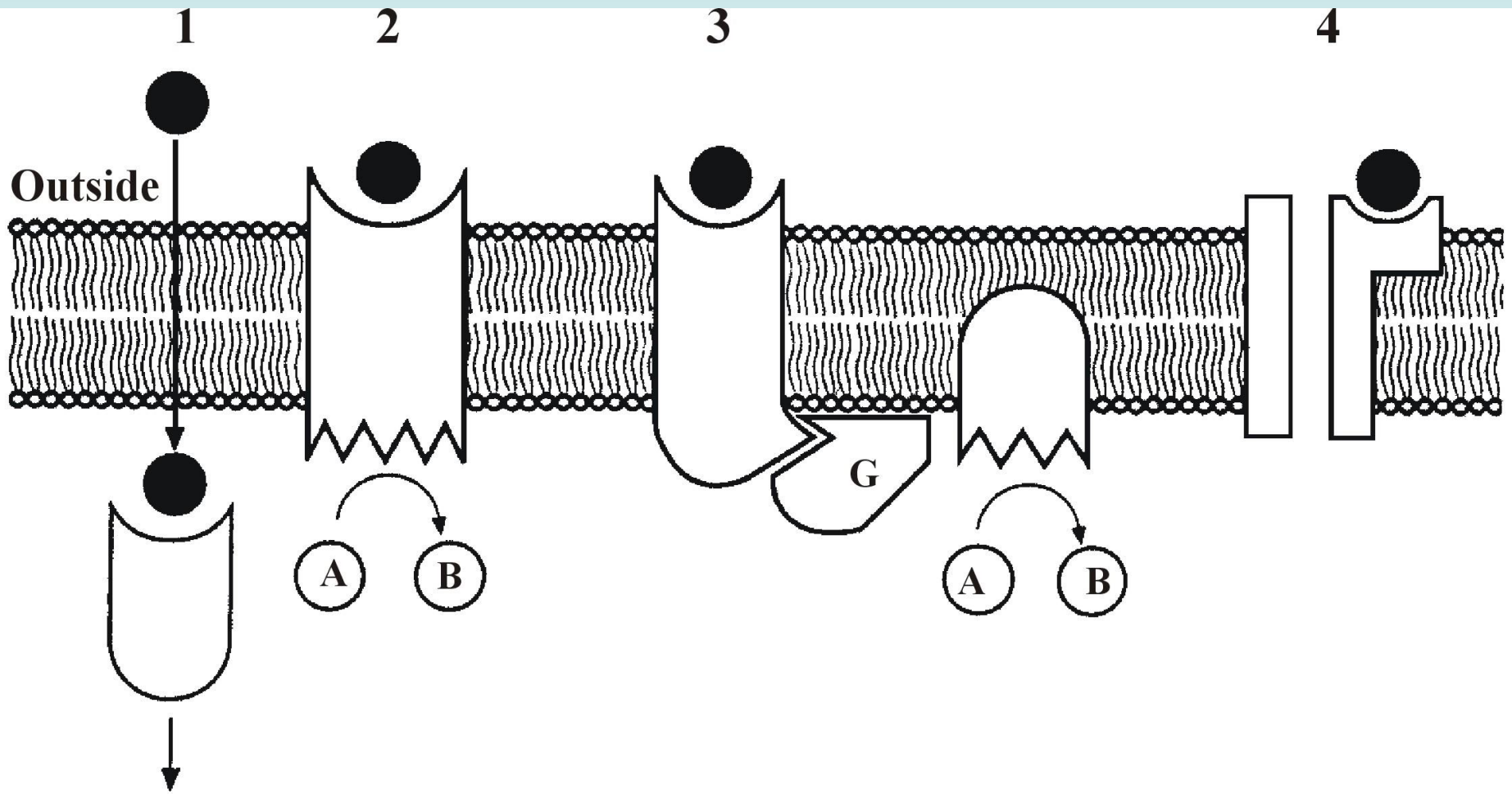
k_{-1} = konstanta disociace

efektory = molekuly, které přenášejí interakci mezi léčivem a receptorem do změn buněčné aktivity (např. adenylylcykláza)

Druhy receptorů

podle konfigurace:

- 1) intracelulární receptory**
- 2) transmembránové proteiny/enzymy**
- 3) transmembránové proteiny, kde receptor je spojen s
efektorem pomocí G-proteinu**
- 4) iontové kanály**



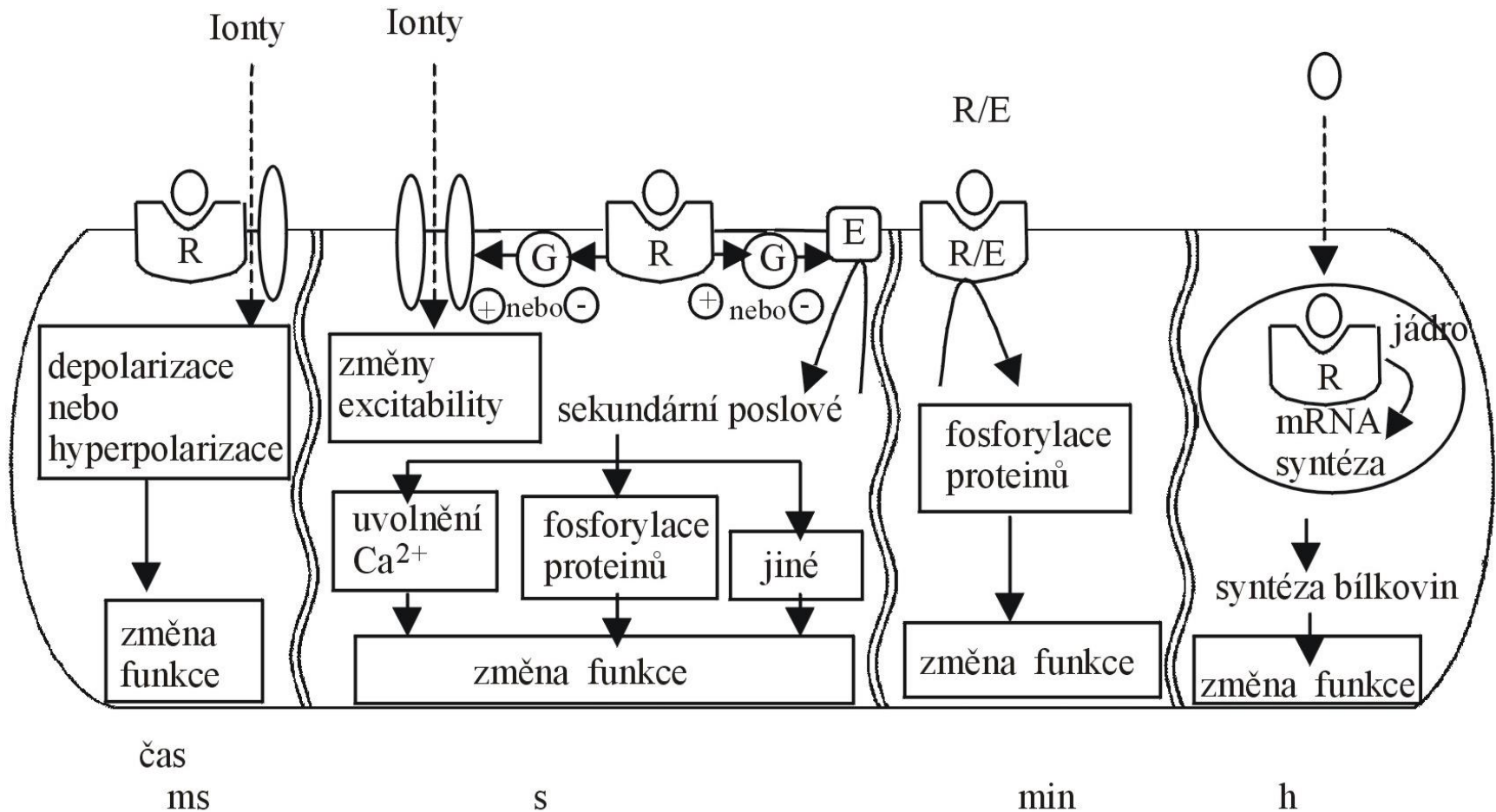
Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastnící se genové transkripce



Regulační mechanismy ovlivňující počty a funkce receptorů:

up - regulace

down - regulace

Receptorová teorie účinku léčiv

- Receptor jako fyziologický regulátor
- Selektivita působení (mj. vztah struktura-účinek)

Receptor

schopen vázat specifické molekuly a vyvolat po této vazbě bioplogickou odpověď

Afinita

schopnost látky vázat se na určitý receptor

Vnitřní aktivita $< 0 - 1 >$

vyjadřuje schopnost látky vyvolat biologickou odpověď po vazbě na specifický receptor
lze ji charakterizovat maximálním možným účinkem

Agonista receptoru

váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek
agonista s vnitřní aktivitou = 1 je ozn. „plný agonista“

Antagonista receptoru

váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek
mají vysokou afinitu a nízkou (0) vnitřní aktivitu

Parciální agonista

vnitřní aktivita $< 0 - 1 >$

váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek, který nikdy nedosáhne svého maxima; mohou mít velmi vysokou afinitu k receptoru. Při souč. podání s plnými agonisty fungují jak antagonisté.

Nerecetorové mechanismy působení

A) Interakce s proteinovými makromolekulami, které nejsou receptory pro fyziologické regulační molekuly - „cílová místa“

- substrátová inhibice enzymů
- antibiotika, chemoterapeutika
- blok transportního mechanismu
- blok iontového kanálu (Na^+)
- vazba látek na buněčné komponenty

Nerecetorové mechanismy působení

B) Látky působící svými obecnými fyz.-chem.

Vlastnostmi

- celková anestetika
- osmotická laxativa, diuretika
- detergenty
- radionuklidy
- mechanické krytí povrchu...

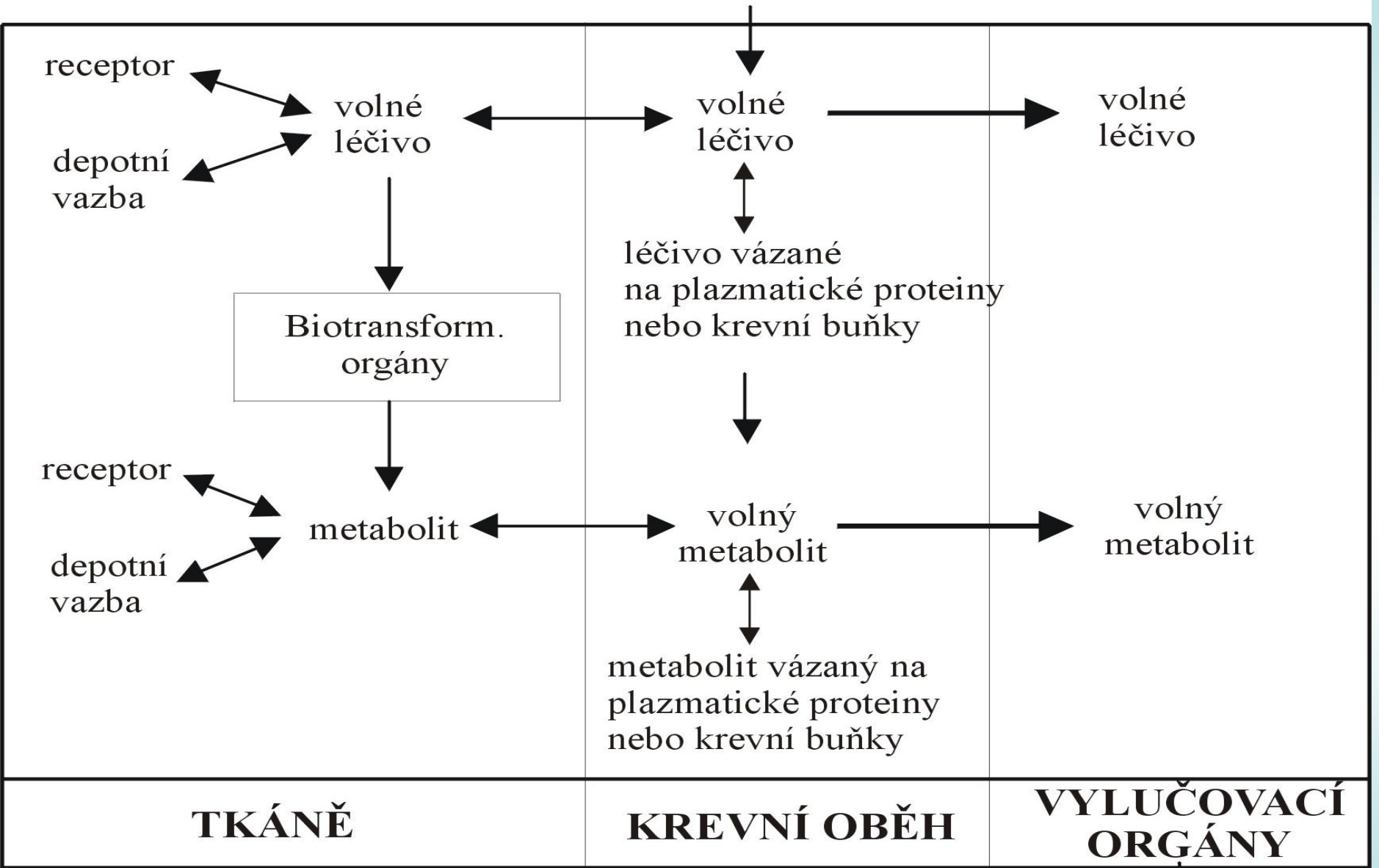
4) ZÁKLADNÍ PRINCIPY FARMAKOKINETIKY

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“

Podání léčiva

ABSORPCE

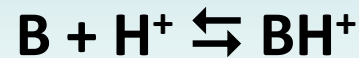


EXKRECE

Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj, pKa



prostup léčiva biologickými membránami

lipofilní – pasivní difuze

hydrofilní – prostup přes póry

aktivní transport

vazba léčiva

plazmatické bílkoviny

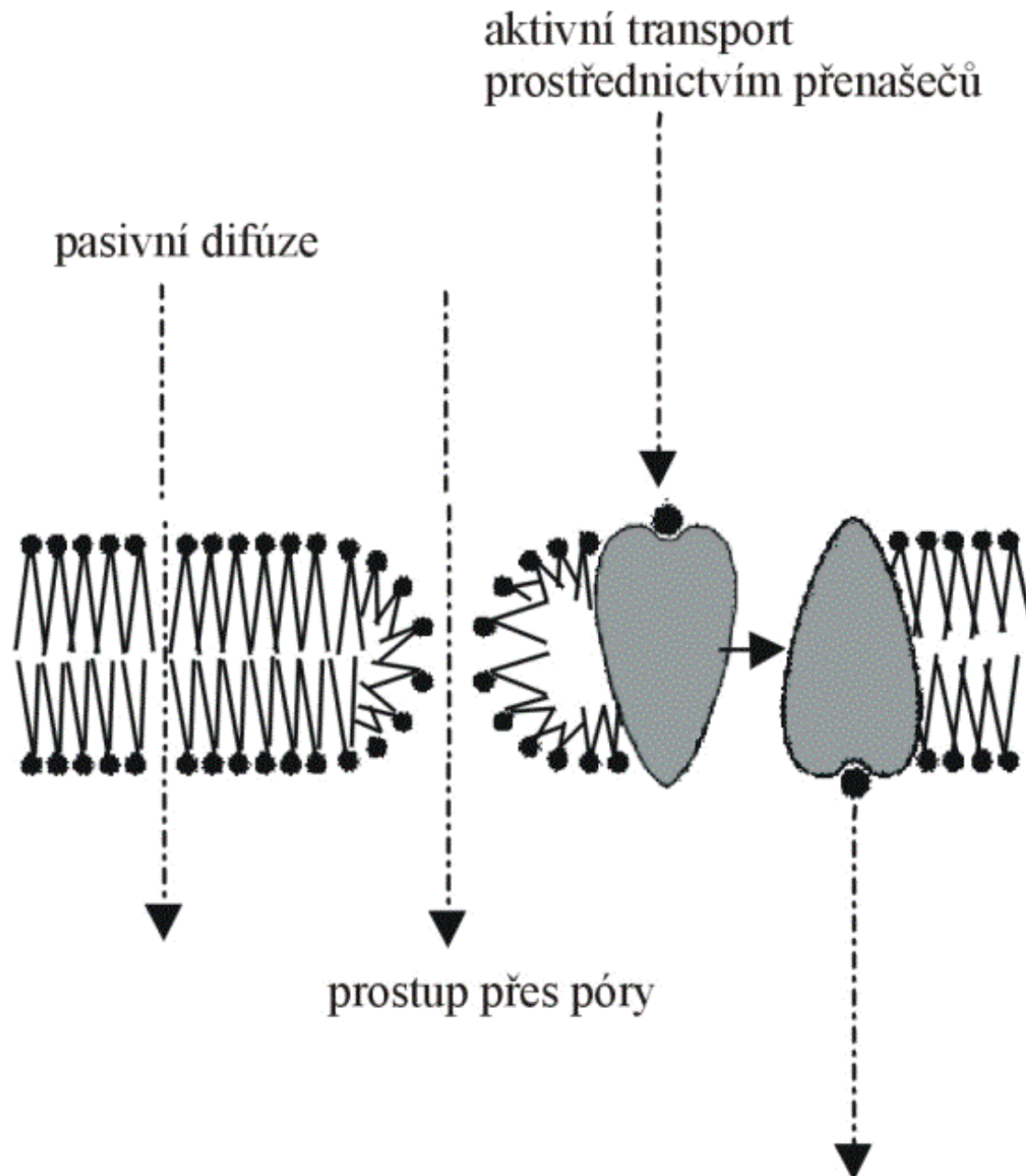
vazba na krevní buňky

vazba ve tkáních

prokrvení tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň



ABSORPCE –

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.

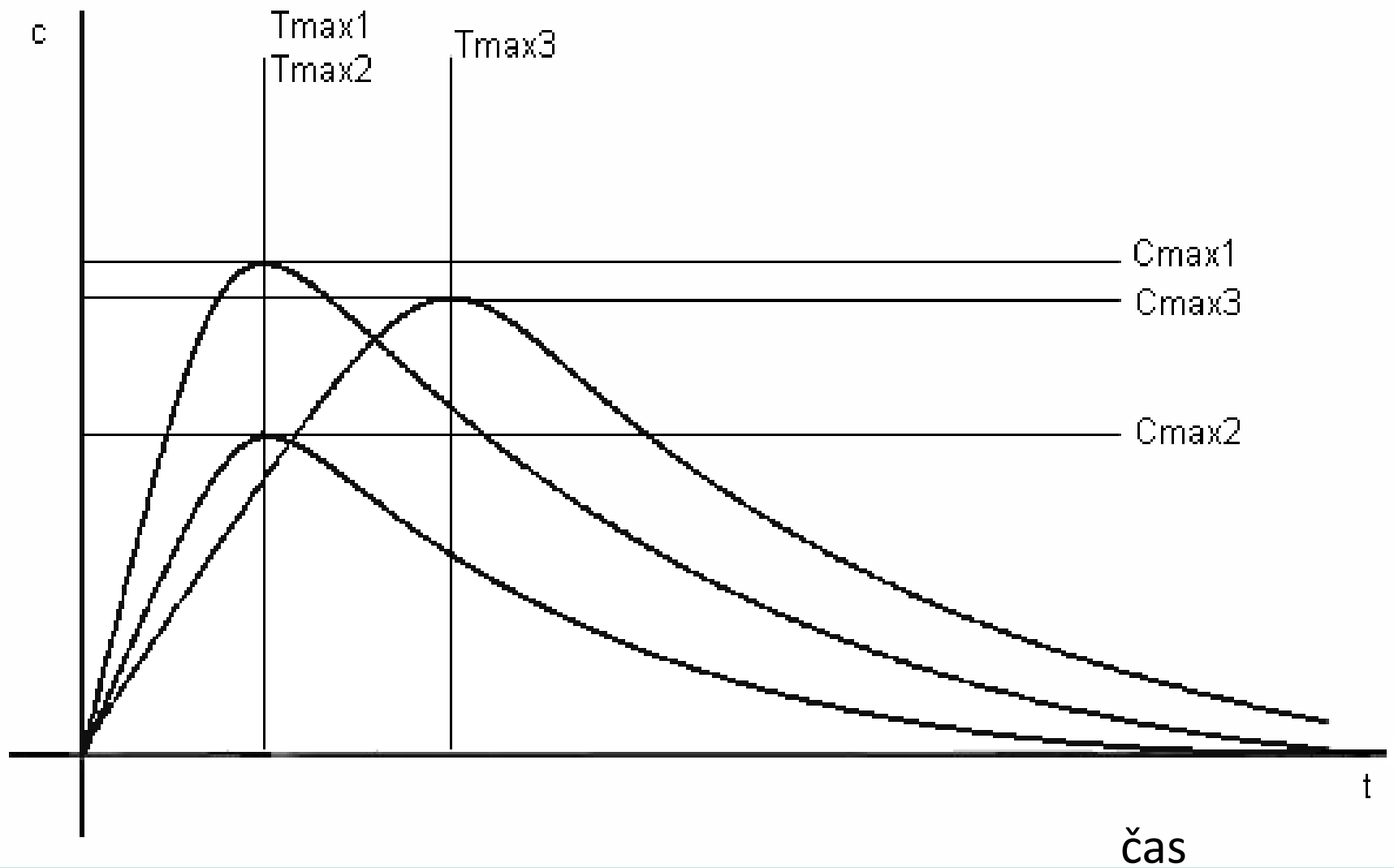
Rychlost a **rozsah** absorpce

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)

Koncentrace LČ



F - biologická dostupnost (rozsah absorpce)

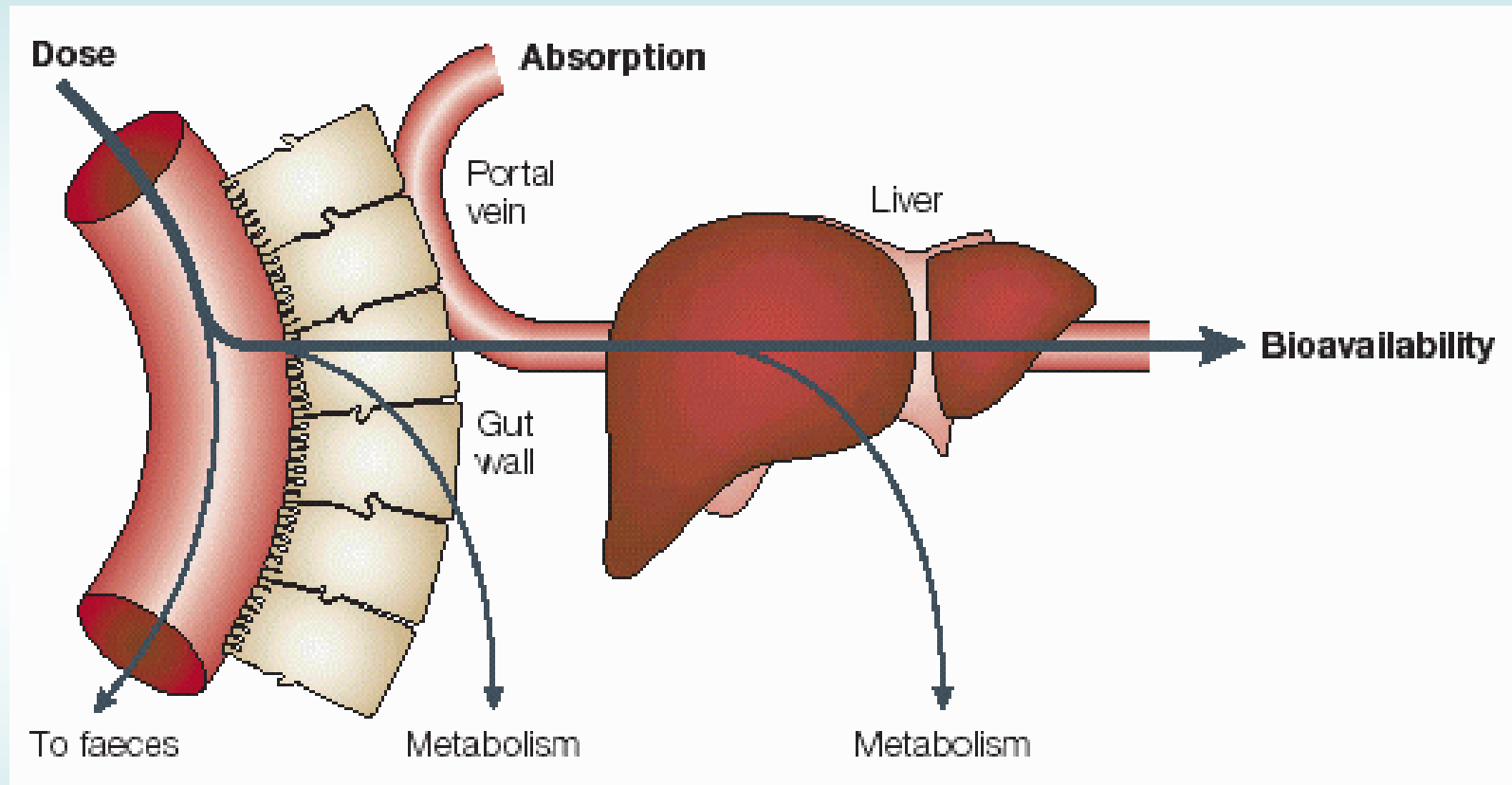
jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace

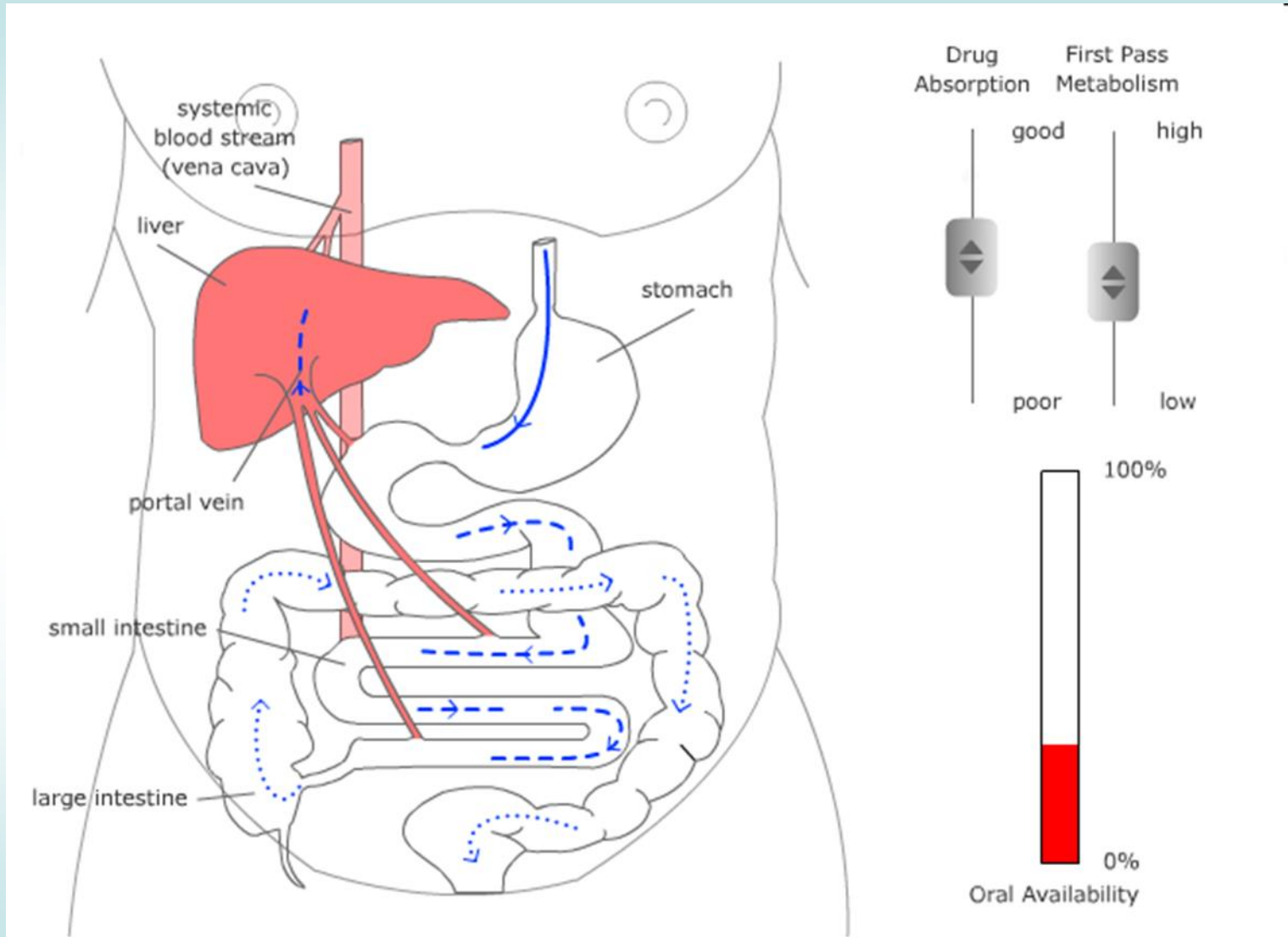
nitrožilní - 100% = 1

extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).

pokud je 0-20% = 0-0,2 - nemá cenu dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty).

efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace





- **Efekt prvního průchodu játry = „first-pass effect“**
 - beta-sympatolytika
 - námelové alkaloidy
 - morfin, pethidin
 - nitroglycerin
 - Salicyláty

- **enterohepatální cirkulace**
 - digoxin
 - námelové alkaloidy

Distribuce

průnik léčiva z krve do tkání
dynamický děj, kde nás zajímá:

rychlost - která závisí na:

vazbě,

průniku před biomembránu

průtoku krve orgánem

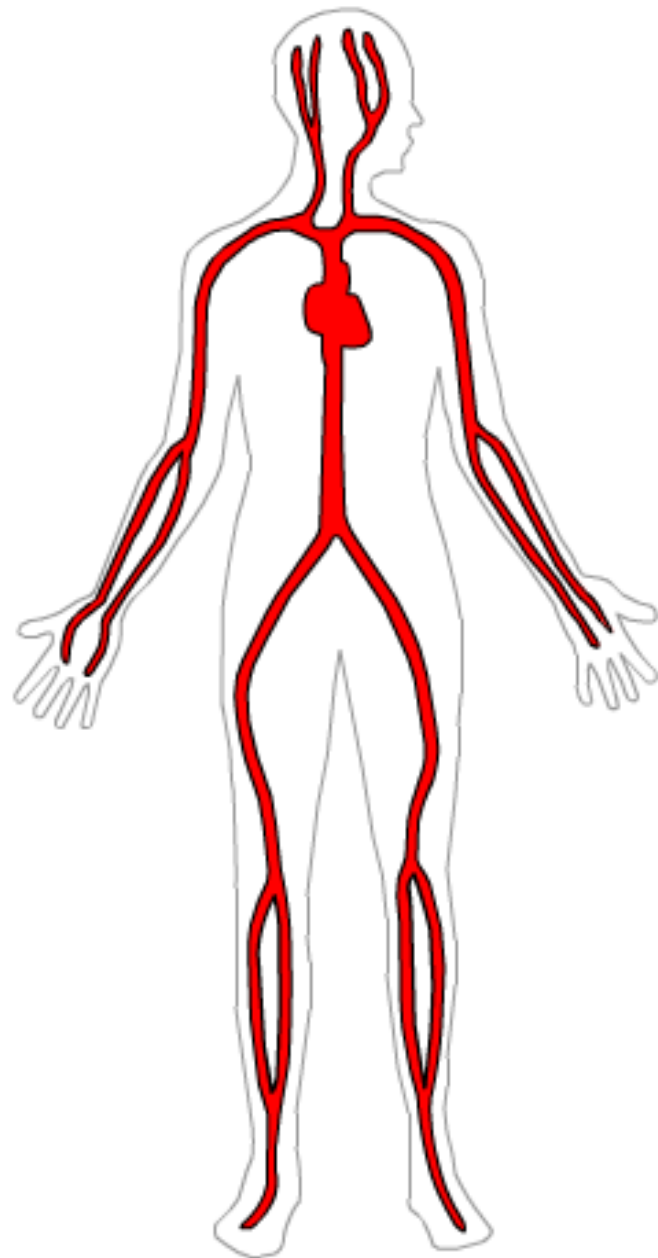
stav - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných
frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

Distribuční objem-V_d – hypotetický

poměr mezi množstvím léčiva v organizmu

a dosaženou plazmatickou koncentrací

$$V_d = \frac{D}{C_{\text{plazma}}}$$



Vd



5 L

Drug concentrated
in blood stream

Drug in blood and
extracellular space

Drug equally distributed
in blood and tissues

Drug moderately
concentrated in tissues

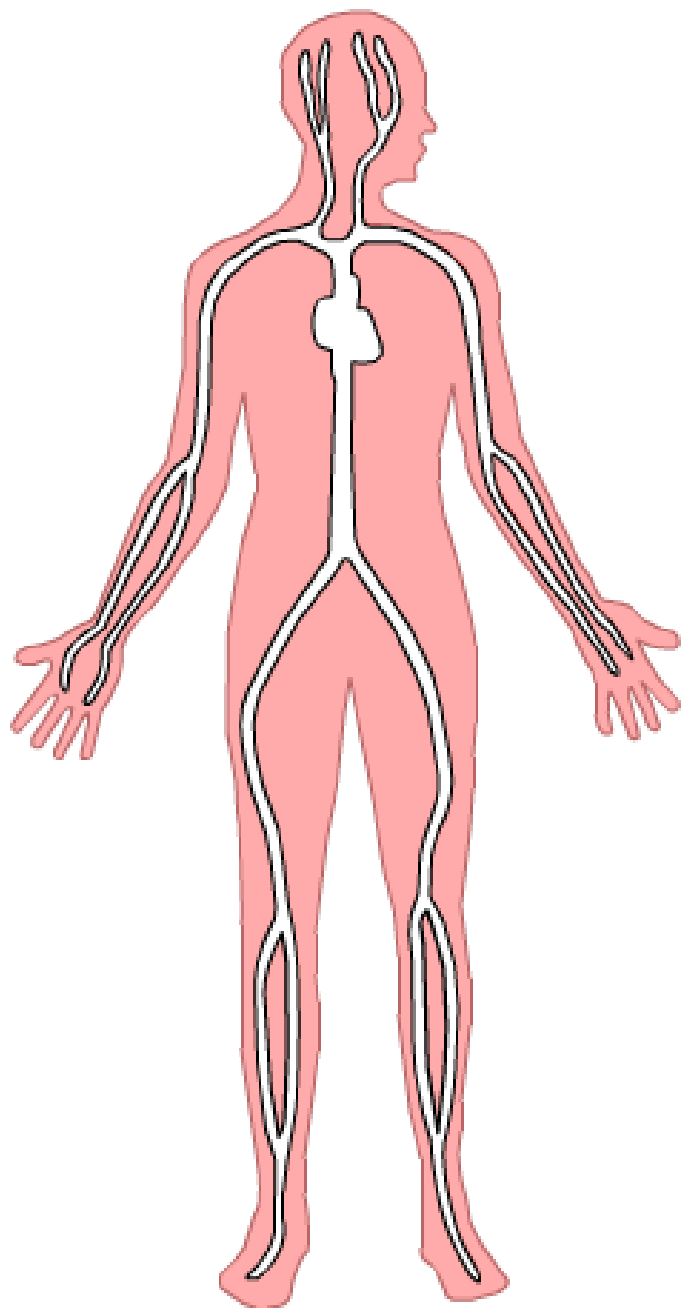
Drug highly concentrated
in tissues
(usually adipose)

10,000 L

Amount in body = Vd x plasma concentration

$$Ab = Vd \times Cp$$

$$Vd = \frac{Ab}{Cp}$$



Vd
5 L

Drug concentrated
in blood stream

Drug in blood and
extracellular space

Drug equally distributed
in blood and tissues

Drug moderately
concentrated in tissues

Drug highly concentrated
in tissues
(usually adipose)



10,000 L

Amount in body = $V_d \times \text{plasma concentration}$

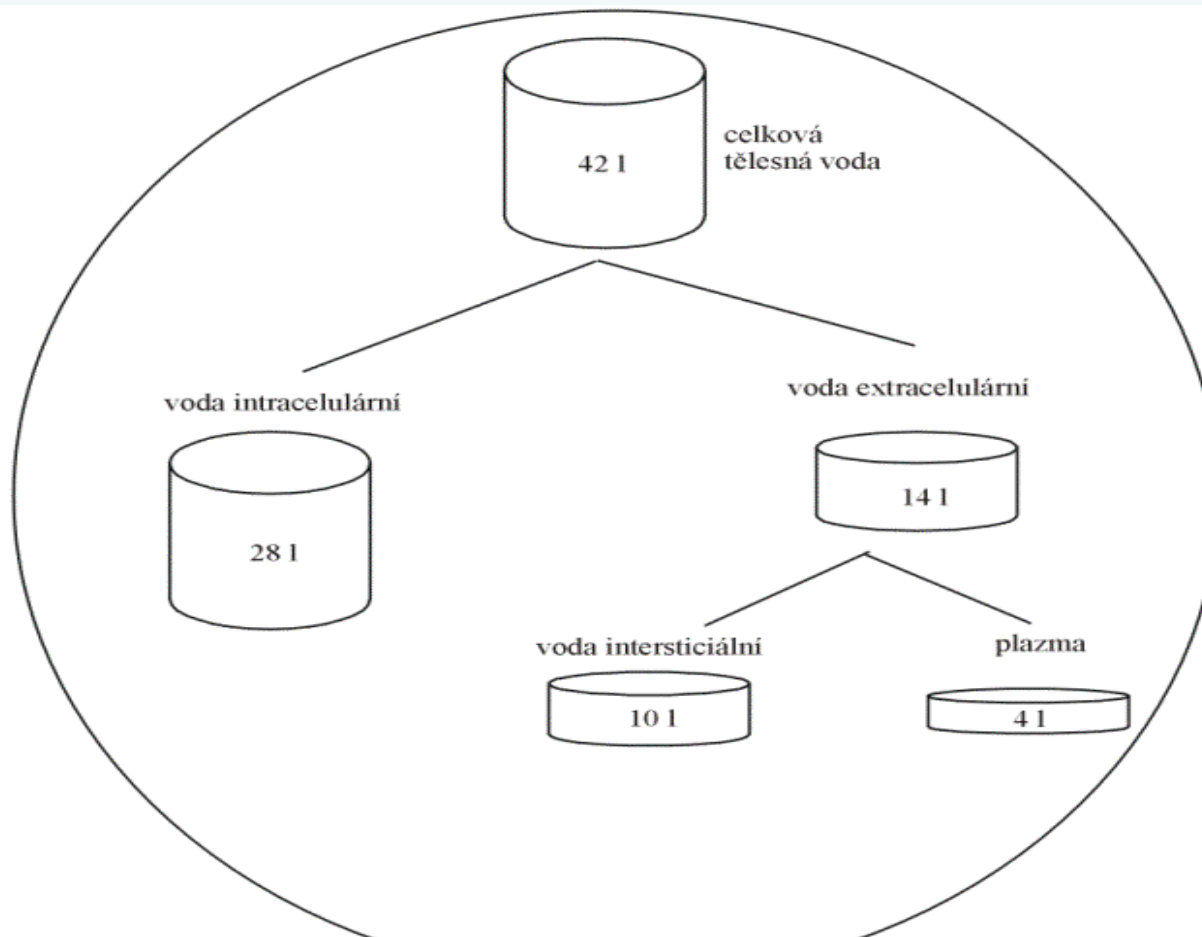
$$Ab = V_d \times C_p$$

$$V_d = \frac{Ab}{C_p}$$

Vd = **objem hypotetický,**

výsledná hodnota Vd může být i 50000 litrů (antimalarika). Co nám tedy tento údaj řekne:

Můžeme zjistit kam se léčivo v organismu dostává.



ELIMINACE LÉČIV Z ORGANISMU

Biotransformace - metabolismus

Procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla.

Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

enalapril-enalaprilát

kodein-morfin

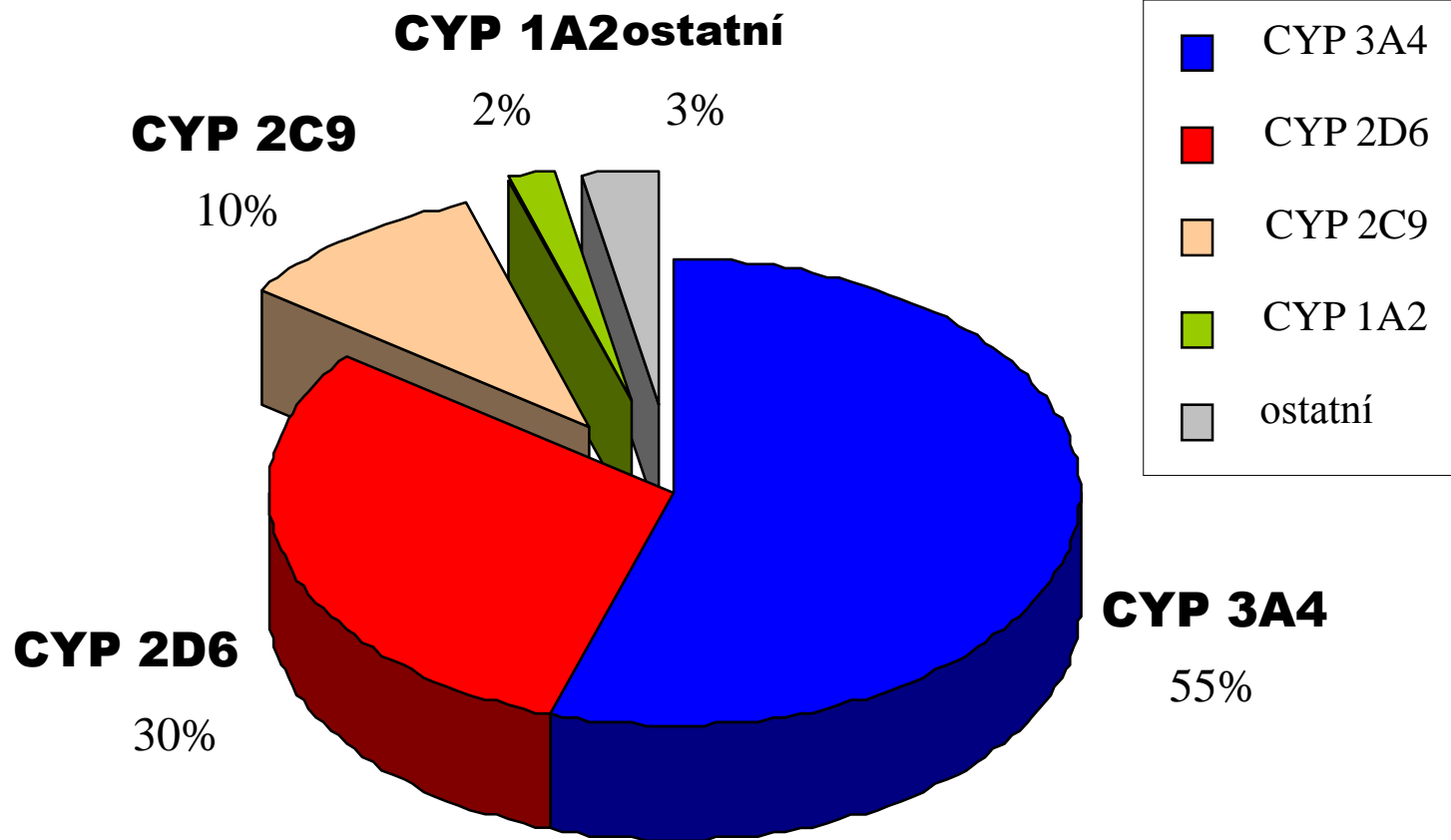
bromhexin - ambroxol

1. Fáze: oxidace, hydrolýza -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)



INHIBITORY CYP 450

- antidepresiva (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)
- chinin, chinidin
- chloramfenikol, erytromycin
- ketokonazol, itrakonazol
- grapefruitová šťáva

INDUKTORY CYP 450

dexametazon

fenobarbital

rifampicin

fenytoin

třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*)

Fáze eliminace

léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena

eliminační konstantou k_e $= \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$

biologickým poločasem - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů.

$$t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$$

clearance $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$

= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l . h⁻¹]

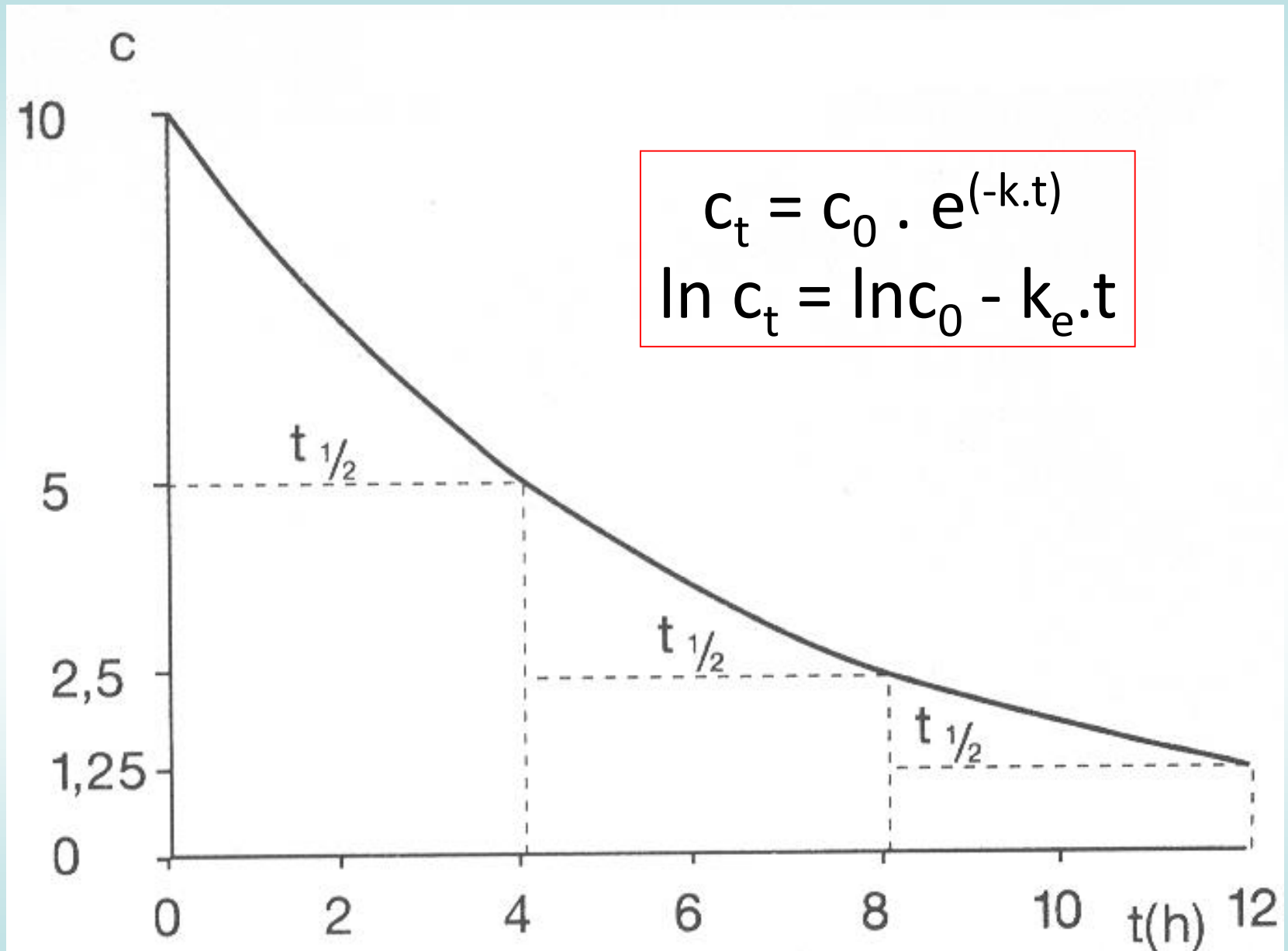
Clearance Cl

primární farmakokinetický parametr

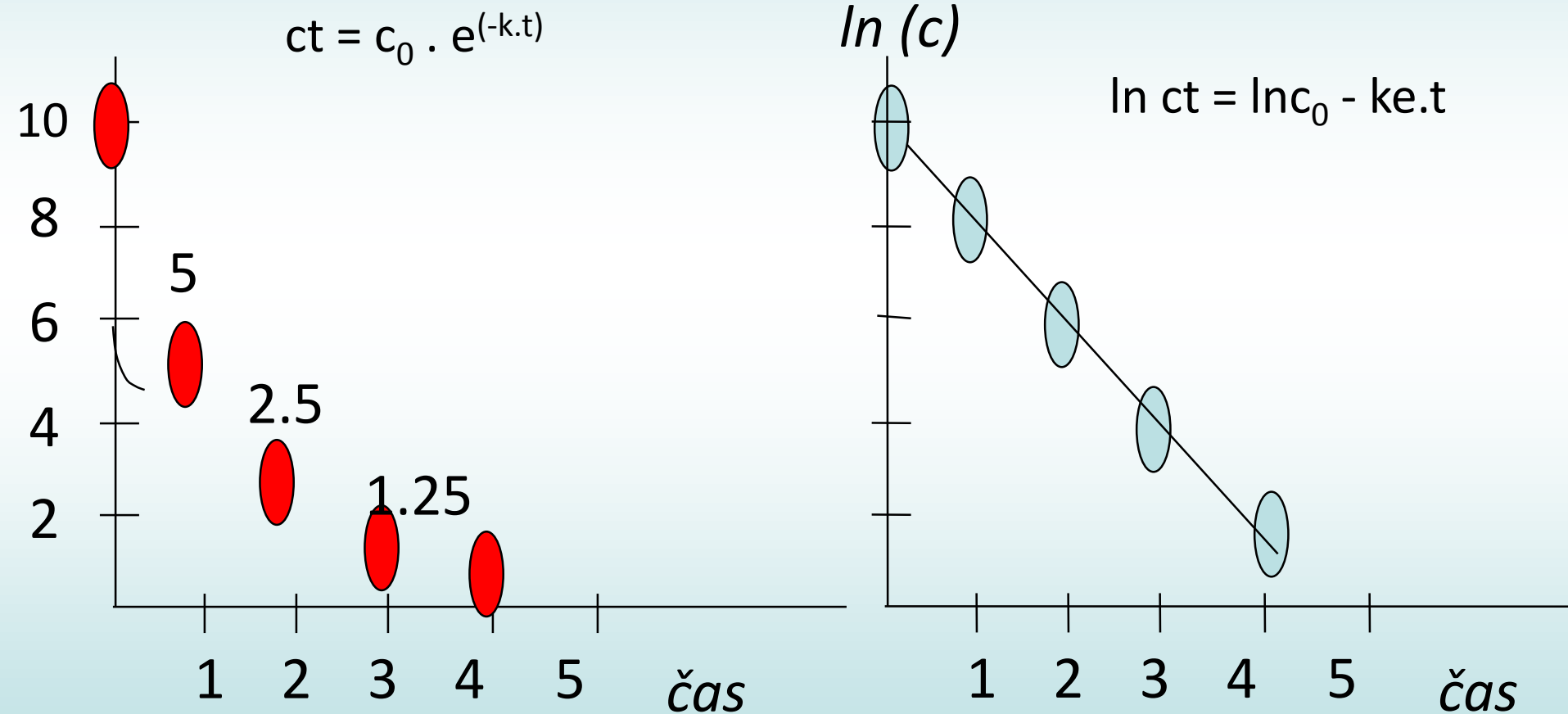
***objem plazmy který je za jednotku času úplně
očištěn od léčiva***

je vhodná pro výpočet udržovací dávky při opakovaném podávání.

Je součtem clearance ledvinné, jaterní, plicní...



Kinetika eliminace 1. řádu – semilogaritmicke znázornění (i.v. podání)



Clearance Cl

primární farmakokinetický parametr

objem plazmy který je za jednotku času úplně očištěn od léčiva

je vhodná pro výpočet udržovací dávky při opakovaném podávání.

Je součtem clearance ledvinné, jaterní, plicní...

Exkrece

ledvinami

játry

plicemi

sliny, kůže, mateřské mléko, vlasy (místa depozice nebo vyloučení léčiva)

Ledviny

Exkrece moči - glomerulární filtrace, tubulární sekrece, tubulární reabsorpce.

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
- tubulární reabsorpce

acidifikace

acetazolamid (inhibitor KA)

chlorid amonný

alkalizace

hydrogenuhličitan sodný

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.

entarohepatální cirkulace

Biologická ekvivalence

základní farmakokinetické parametry
v intervalu 80 až 125 % hodnoty “standardu”
(originálního léku).

**„Látce rozumíte bezpečně teprve
tehdy, když jste schopný ji vysvětlit
vlastní babičce.“**

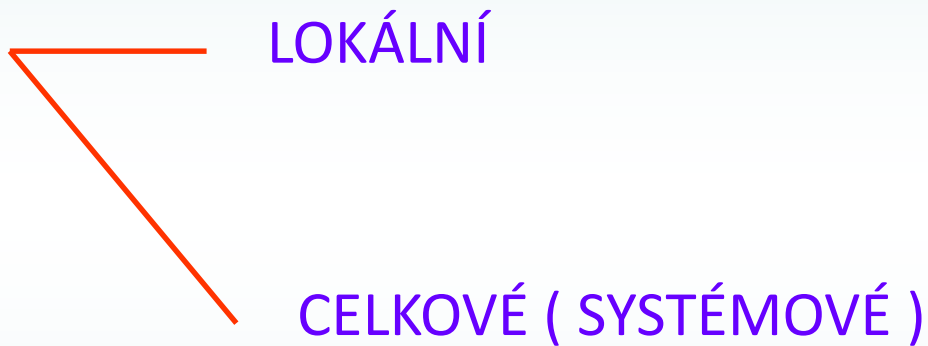
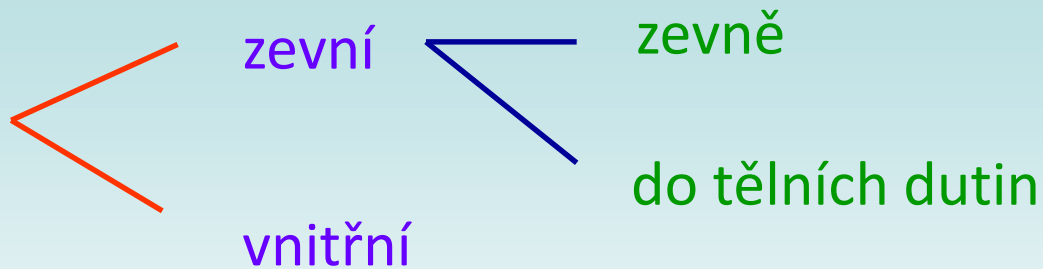


APLIKAČNÍ ZPŮSOBY

APLIKACE LÉČIV



pro účinky



LOKÁLNÍ ÚČINKY

➤ **Zevní** – masti, pasty, gely,.....

➤ **Vnitřní** – nevstřebatelné látky

➤ **Perorální** - antacida

- laxativa

- kloktadla

- ATB – aminoglykosidy

- chemoterapeutika –sulfonamidy

➤ **Perrektální**

➤ **Vaginální globule**

- antiseptika

- chemoterapeutika

SYSTÉMOVÉ ÚČINKY

APLIKAČNÍ CESTY PRO DOSAŽENÍ CELKOVÝCH ÚČINKŮ



ENTERÁLNÍ

- perorální
- perrektální
- duodenální sondou

PARENTERÁLNÍ

- injekční
- inhalační
- transdermální
- sublinguální
- intrabukální
- intravaginální

PERORÁLNÍ PODÁNÍ

- účinek do 30-ti minut
- **pevné lékové formy** - tablety, tobolky,.....
 - dezintegrace
 - desagregace
 - disoluce
- **kapalné lékové formy** – perorální roztoky, kapky,.....
- **first-pass effect** – efekt prvního průchodu

PERREKTÁLNÍ PODÁNÍ

- čípky a klysmata
- účinek do 15 – 20 minut (i.m.)
- vnitřní hemoroidální cévní systém transportuje léčivo do v. portae a do jater *FIRST-PASS EFFECT*
- zevní hemoroidální cévní systém transportuje léčivo přímo do systémového řečiště dolní dutou žílou *NENÍ FIRST PASS EFFECT*
- analgetika, antipyretika, *antiemetika*

INJEKČNÍ PODÁNÍ

- **Intravenózní aplikace** – injekce, infuze
- **Intraarteriální aplikace** – RTG kontrastní látky k zobrazení ateriálního řečiště, vazodilatancia u tepenné embolie, cytostatika
- **Intramuskulární aplikace** – depotní přípravky
- **Subkutánní aplikace** – injekce, implantační tablety
- **Intradermální aplikace** - diagnostika
- **Intrathekální aplikace** – ATB - aminoglykosidy, Cytostatika - metotrexát

INHALAČNÍ PODÁNÍ

- plyny, páry, aerosoly, pevné částice ($<3.0\mu m$)
- velká absorpční plocha
- účinek přibližně jako i.v. podání

- celková anestetika, léčba a prevence AB

SUBLINGUÁLNÍ PODÁNÍ

➤ “pod jazyk“

roztoky, kapky, tablety – lč. rozpustné v tucích
-nitroglycerin

➤ nástup účinku do dvou minut, maximum kolem páté minuty, *odeznění účinku prakticky ihned po vyjmutí tablety*

➤ rychlý průchod do systémového oběhu, *není first-pass effect*

INTRABUKÁLNÍ PODÁNÍ

- do prostoru mezi tvář a dásně
 - podobné vlastnosti jako sublinguální podání
- analgetika (morfin)

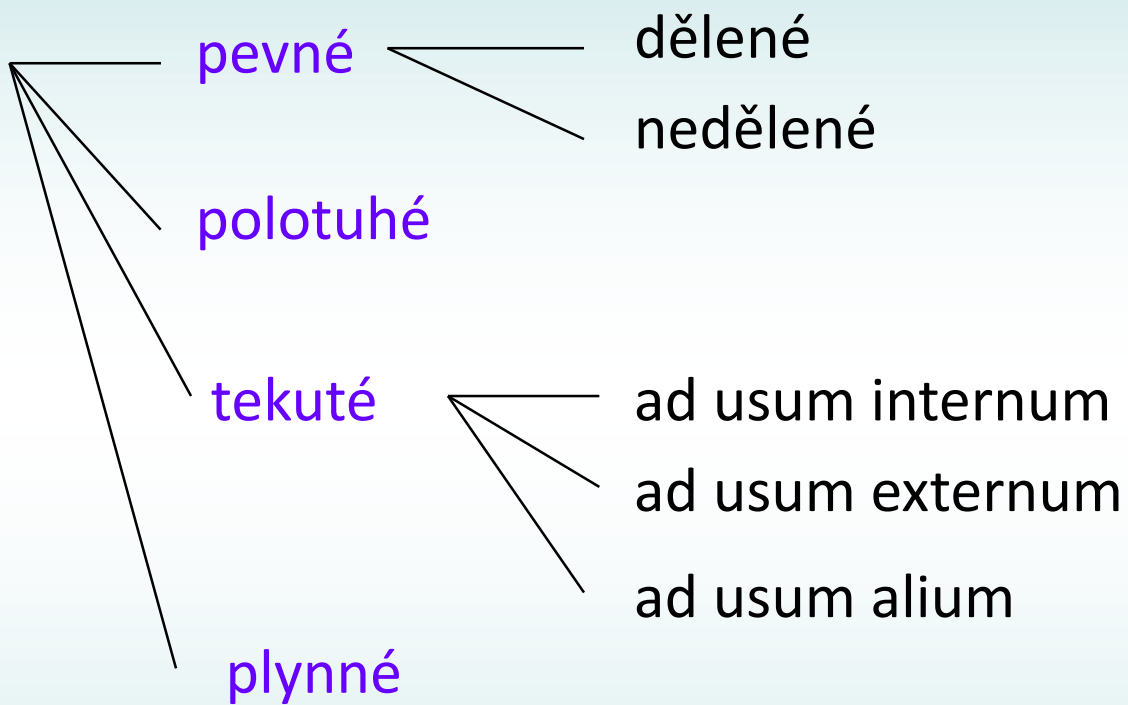
TRANSDERMÁLNÍ PODÁNÍ

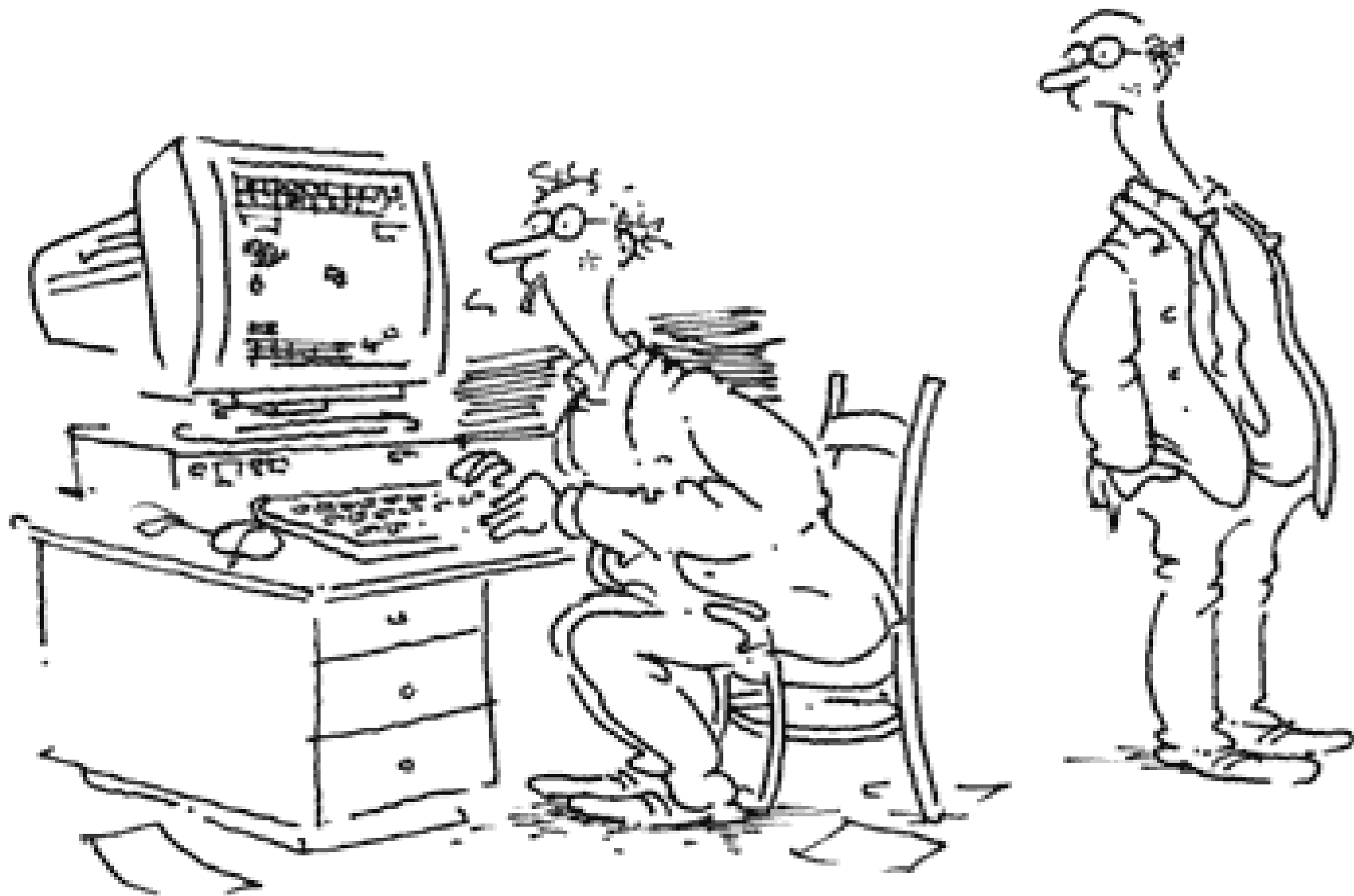
- TTS – transdermální terapeutický systém
- nikotin, nitroglycerin, estradiol, fentanyl, skopolamin
- léčivo proniká přímo do systémového řečiště, obchází portální systém i presystémový metabolismus
- řízené uvolňování – membrána
 - polymerní nosiče

Lékové formy

- Léková forma - konečná podoba léčivého přípravku, v níž je podán pacientovi
 - určuje vlastnosti a tvar léku
 - je přizpůsobena způsobu aplikace
 - určuje chování účinných látek v organismu

Lékové formy





SPRÁVNĚ, CO MOŽNO NEJVÍC INFORMACÍ! ALE NEPŘEKROČIT HRANICI,
ZA KTEROU SE Z PŘEMÍRY INFORMACÍ ZAČNE BLBNOUT.

Děkuji za pozornost