Obecné farmakologické pojmy. Klasifikace léčiv. Mechanismy účinků léčiv. Základy farmakokinetiky.

1. Přednáška

PS 2017

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku předmětu Farmakologie na LF MU. Představuje podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce.

Společná výuka oborů Fyzioterapie, Optometrie, Radiologický asistent, Zdravotní laborant, Lékařská genetika.

Obecné farmakologické 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

Farmakologie

farmakon = lék

Definice

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

Obecná farmakologie

- studuje obecně platné zákonitosti interakcí látka x organizmus

Speciální farmakologie

- zabývá se jednotlivými skupinami léčiv a individuálními látkami

Farmakoterapie

- = použití léčiv pro prevenci, terapii (léčení) nebo diagnostiku nemocí.

kauzální

substituční

symptomatická

patogenetická

placebo

Farmakologie ≠ farmacie

- Farmacie = lékárnictví: zdravotnický obor zabývající se výzkumem, výrobou, distribucí, skladováním, kontrolou a výdejem léčiv vč. poradenství pacientům
- Farmaceutické vědy: ***farmakologie***, farmakognozie, farmaceutická chemie, analýza a kontrola léčiv, farmaceutická technologie, sociální farmacie a lékárenství

Dvě větve farmakologie

Farmakodynamika (*dynamos* = řec. síla)

- Studuje **mechanismy účinku** jednotlivých látek
- *„Co dělá léčivo s organismem?“*
- Z mechanismu účinku **můžeme odvodit** farmakologické účinky na makroúrovni, indikace a kontraindikace, nežádoucí účinky a např. i některé interakce

Farmakokinetika (*kinein* = řec. pohybovat)

- Studuje **osud léčiva** v organizmu = absorpci, distribuci, biotransformaci a exkreci
- *„Co dělá organismus s léčivem?“*
- Ze znalostí farmakokinetiky **můžeme odvodit** praktické důsledky chování látky v organismu, např. správný způsob její aplikace, dávkování, některé interakce apod.

Farmakoekonomika

- Porovnání nákladů a přínosů farmakoterapie

Farmakovigilance

- **dozor nad léčivými přípravky a jejich užíváním**
- **zhodnocení poměru mezi riziky a přínosy léčivého přípravku**
- **poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům**
- povinná hlášení a zprávy z klinických hodnocení, spontánní hlášení nežádoucích účinků, publikovaná světová medicínská literatura…

Farmakogenetika

vliv geneticky podmíněných odchylek na farmakokinetiku a farmakodynamiku

geneticky podmíněné odchylky jsou příčinou **kvantitativně** i **kvalitativně** odlišných reakcí na aplikaci LČ

- **farmakogenetika** se zabývá vlivem jednotlivých genetických variant na účinek podané látky

- **farmakogenomika** zkoumá vztah účinku léku na úrovni celého genomu.

Farmakoepidemiologie

- sleduje „chování léčiv“ ve společnosti a epidemiologickými metodami zjišťuje rizika a prospěšnost terapie.
- chemická podstata léčiva
- interakce léčiva s organismem
- faktory vnějšího prostředí:

  chování zdravotníka

  chování samotného pacienta - compliance

  chování společnosti k léku - marketing, konkurence, způsob úhrady

Základní terminologie

- **Léčivo, léčivá látka** – látka přírodní, semisyntetická nebo syntetická s farmakologickým, imunologickým nebo metabolismus ovlivňujícím účinkem, která je určena k terapii, prevenci, diagnostice chorob nebo k ovlivnění fyziologických funkcí organismu
- **Pomocná látka** – bez vlastního léčebného účinku, umožňuje nebo usnadňuje výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci léčivých přípravků
- **Léčivý přípravek** – LL a PL upravené do lékové formy v náležitém obalu a s označením

- **Lék** – LP podaný nebo vydaný pacientovi

Základní terminologie

Proléčivo (prodrug) – farmakologicky neaktivní látka, ze které teprve v organismu vzniká farmakologicky aktivní metabolit

- cyklofosfamid, enalapril, valaciklovir…

Droga – konzervované celé léčivé rostliny, jejich části nebo produkty jejich metabolismu, příp. živočišné produkty

- *Absinthii herba* = nať pelyňku
- *Crataegi folium cum flore* = list a květ hlohu

návyková látka

Mezinárodní nechráněný název (INN)

– přiděluje WHO, není součástí patentové ochrany, používán v odborné literatuře, na obalech LP (jazyky: ENG, LAT, FR, RU, ESP, ARAB, CHIN)

-azepam	benzodiazepiny (diazepam, oxazepam…)
-kain	lokální anestetika (prokain, lidokain…)
-olol	β-blokátory (atenolol, betaxolol…)
-pril	ACE inhibitory (enalapril, kaptopril...)
-tinib	inhibitory tyrosinkináz (sunitinib, imatinib…)
-vastatin	inhibitory HMG-CoA-reduktázy (simvastatin…)
-vir	antivirotika (aciklovir, ritonavir…)
cef-	cefalosporiny (cefazolin, cefuroxim…)

Klasifikace léčiv

- HVLP, IPLP
- ATC systém – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (Brevíř)
- Léčivo oficinální (lékopis), neoficinální, obsolentní
- Složení léčivého přípravku:
  - *remedium cardinale*
  - *remedium adjuvans*
  - *remedium corrigens*
  - *remedium constituens (vehiculum, basis)*

Mechanizmy účinků léčiv

A) Nespecifický mechanizmus účinku: vychází z fyzikálně-chemických vlastností látky

B) Specifický mechanizmus 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, antagonista: kompetitivní, nekompetitivní)
- Vlastnosti ligandů (afinita k receptoru, vnitřní aktivita)

Základy farmakokinetiky

- zabývá se studiem osudu léčiva v organismu, zaměřeným na časový průběh koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách a tkáních
- farmakokinetické děje:

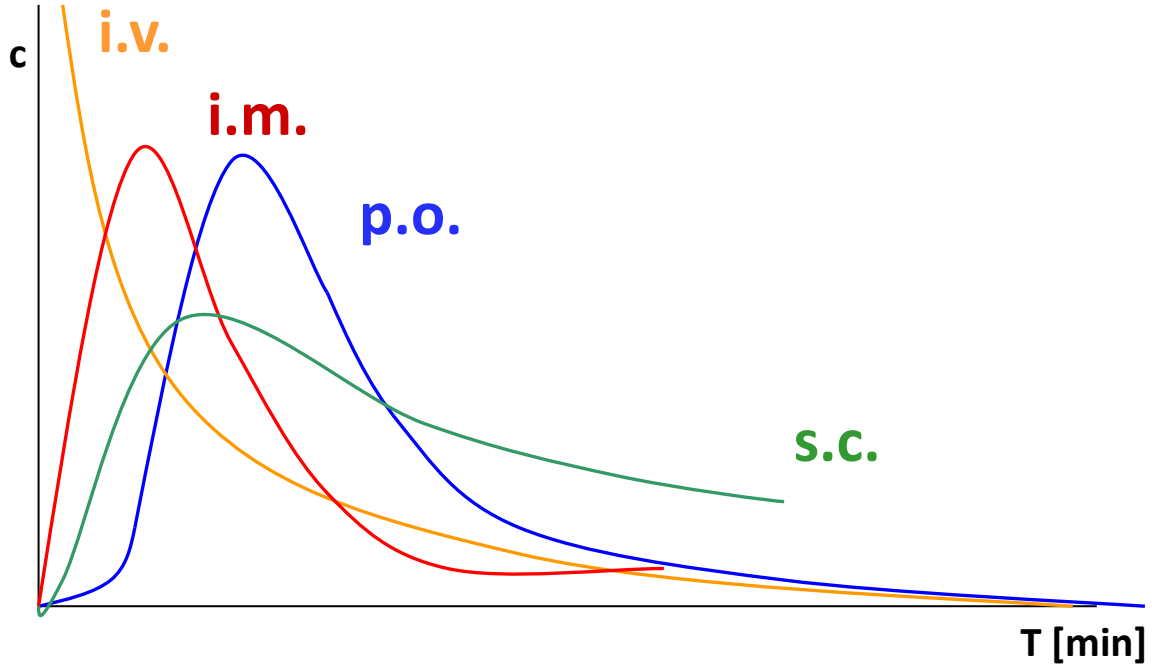
ABSORPCE	**A**	invaze	**„ADME“**
DISTRIBUCE	**D**		
METABOLIZMUS	**M**	eliminace	
EXKRECE	**E**		

+- vztah těchto dějů k farmakologickému (tj. terapeutickému event. toxickému) účinku léčiv

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

Absorbce

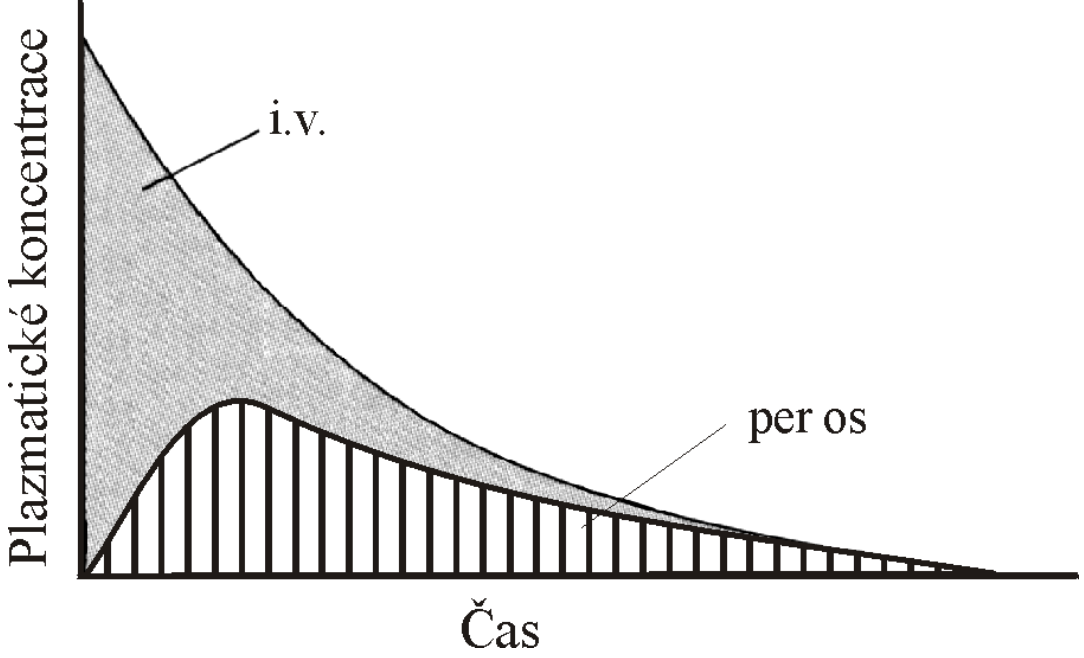
- **absorpční konstanta k_a** – udává rychlost absorpce
- **biologická dostupnost F** – udává, kolik % podané dávky se dostane do krve
- **C_{max}** = max. koncentrace v plazmě po jednorázovém podání
- **T_{max}** – udává dobu do dosažení C_{max}



Biologická dostupnost

nitrožilní - 100% = 1

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



- Pokud je 0-20% = 0-0,2 – obvykle neracionální dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty)
- Měřítkem biologické dostupnosti je **plocha pod křivkou** plazmatických koncentrací (AUC - area under the curve-vyjadřuje expozici léčivem v čase)

$AUC = D/ Cl = C_0 / K_e = D/ k_e.V_d$

Distribuce

http://icp.org.nz/icp_t3.html

- dynamický děj, kde nás zajímá:

rychlost distribuce - závisí na:

vazbě

průniku přes biomembránu

průtoku krve orgánem

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

- **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

Metabolizmus - biotransformace

- 1. fáze: enzymy cytochromu P450, hydrolázy, reduktázy
- 2. fáze: konjugace s acetátem, sulfátem, glukuronovou kys., žluč. kyselinami, glutathionem → látky se stávají rozpustné ve vodě

Metabolit

- účinný („více/méně“) → **bioaktivace (prodrug**)
- neúčinný → **biodegradace**
- toxický (změněné biologické vlastnosti)

Induktory CYP 450

- **dexametazon**
- **fenobarbital**
- **rifampicin**
- **fenytoin**
- **třezalka tečkovaná *(Hypericum perforatum)***
- **jinan dvoulaločný *(Ginkgo biloba)***

Inhibitory CYP 450

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

Exkrece

ledvinami
játry
plícemi

sliny, pot, kůže, mateřské mléko...

Ledviny - hlavní exkreční cesta

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- glomerulární filtrace
- tubulární sekrece
  - organické kyseliny
    - furosemid
    - thiazidová diuretika
    - peniciliny
    - glukuronidy
  - organické báze
    - morfin
- tubulární reabsorpce
  - diazepam

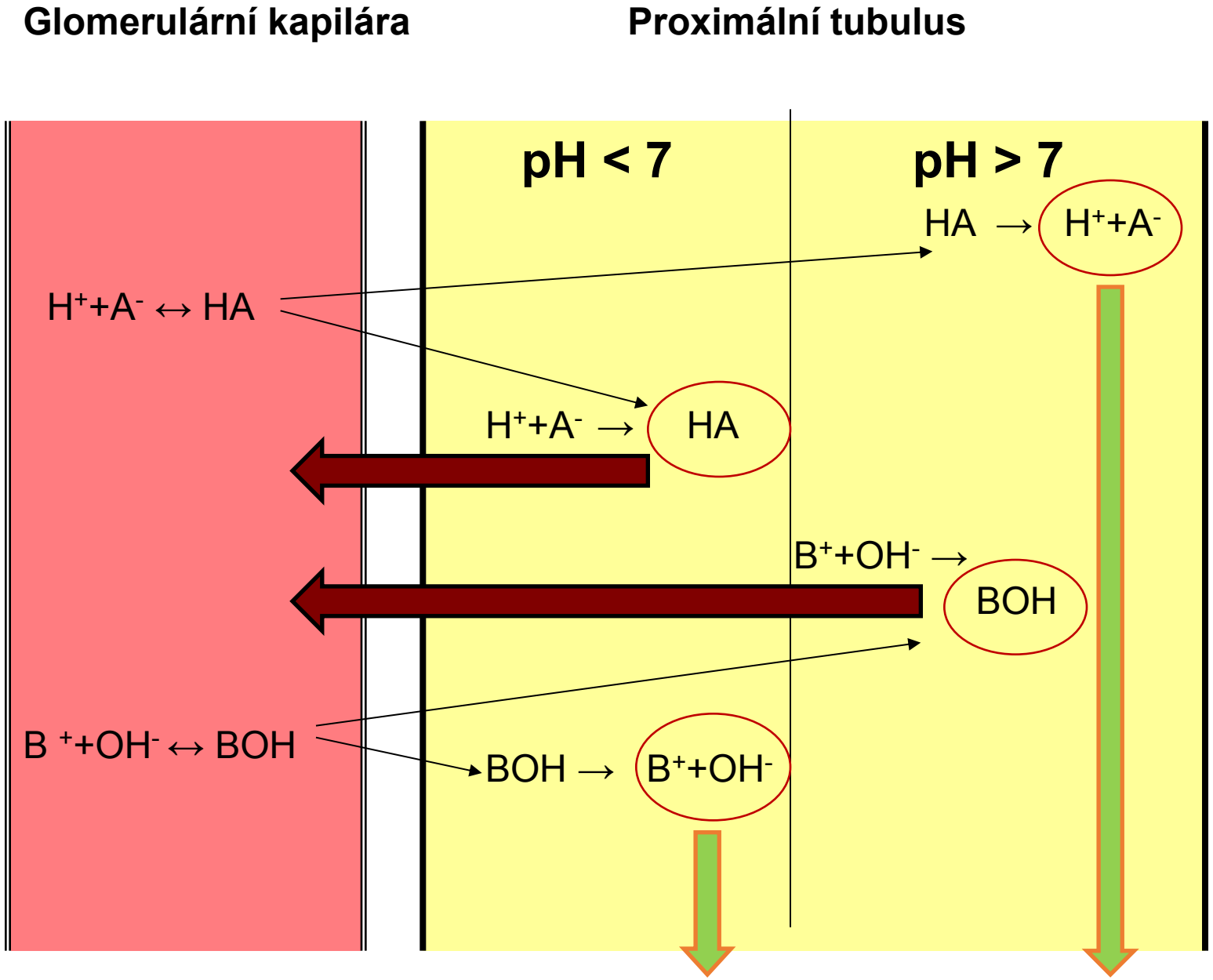
alkalizace

hydrogenuhličitan sodný

acidifikace

chlorid amonný

kyselina askorbová



http://icp.org.nz/icp_t11.html

Exkrece játry

- Látka prostupuje 2 membránami hepatocytu – basolaterální, apikální (kanalikulární)
- Metabolity LČ se vylučují hlavně **pasivní difuzí**, dále **aktivním transportem** (glukuronidy, žlučové kyseliny, peniciliny, tetracykliny atd.)
- Metabolity ve střevě mohou podléhat enzymatické hydrolýze (bakteriální enzymy) → uvolnění lipofilní molekuly → opětovné vstřebávání

= ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH

Eliminace

= biotransformace + exkrece

Kinetika eliminace podle 1. řádu

- rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě
- lineární kinetika
- Většina léčiv

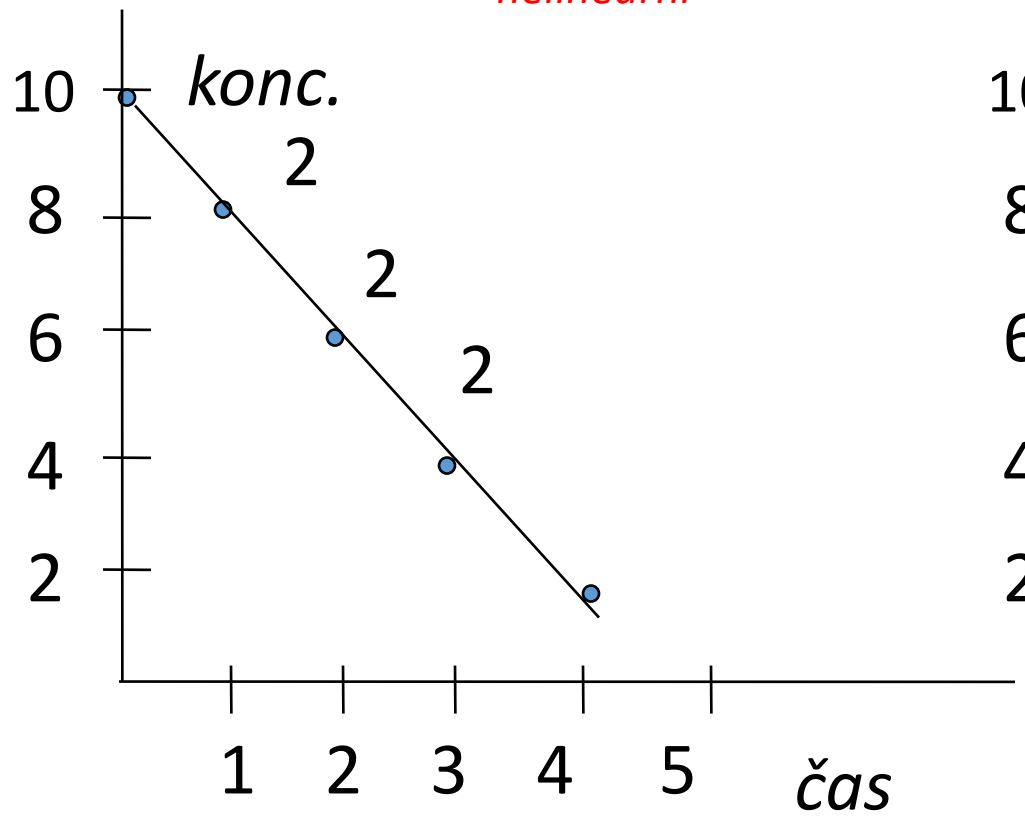
Kinetika eliminace podle 0. řádu

- rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění
- nelineární kinetika
- Saturační kinetika (ethanol)

http://icp.org.nz/icp_t9.html?htmlCond=1

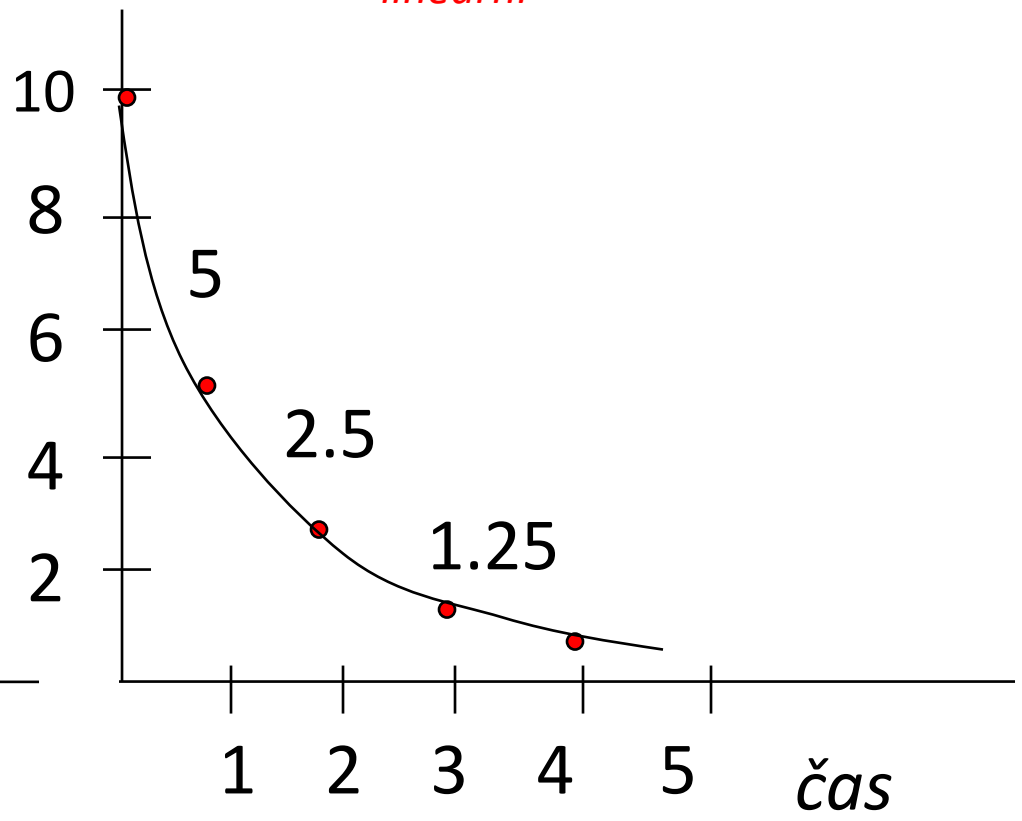
Kinetika eliminace 0-tého a 1. řádu

nelineární



$v = k_e$

lineární



$v = k_e * c_{pl}$

eliminační konstanta – rychlost eliminace

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

clearance

= objem plazmy, která se zcela očistí od léčiva za jednotku času [$l . h^{-1}$]

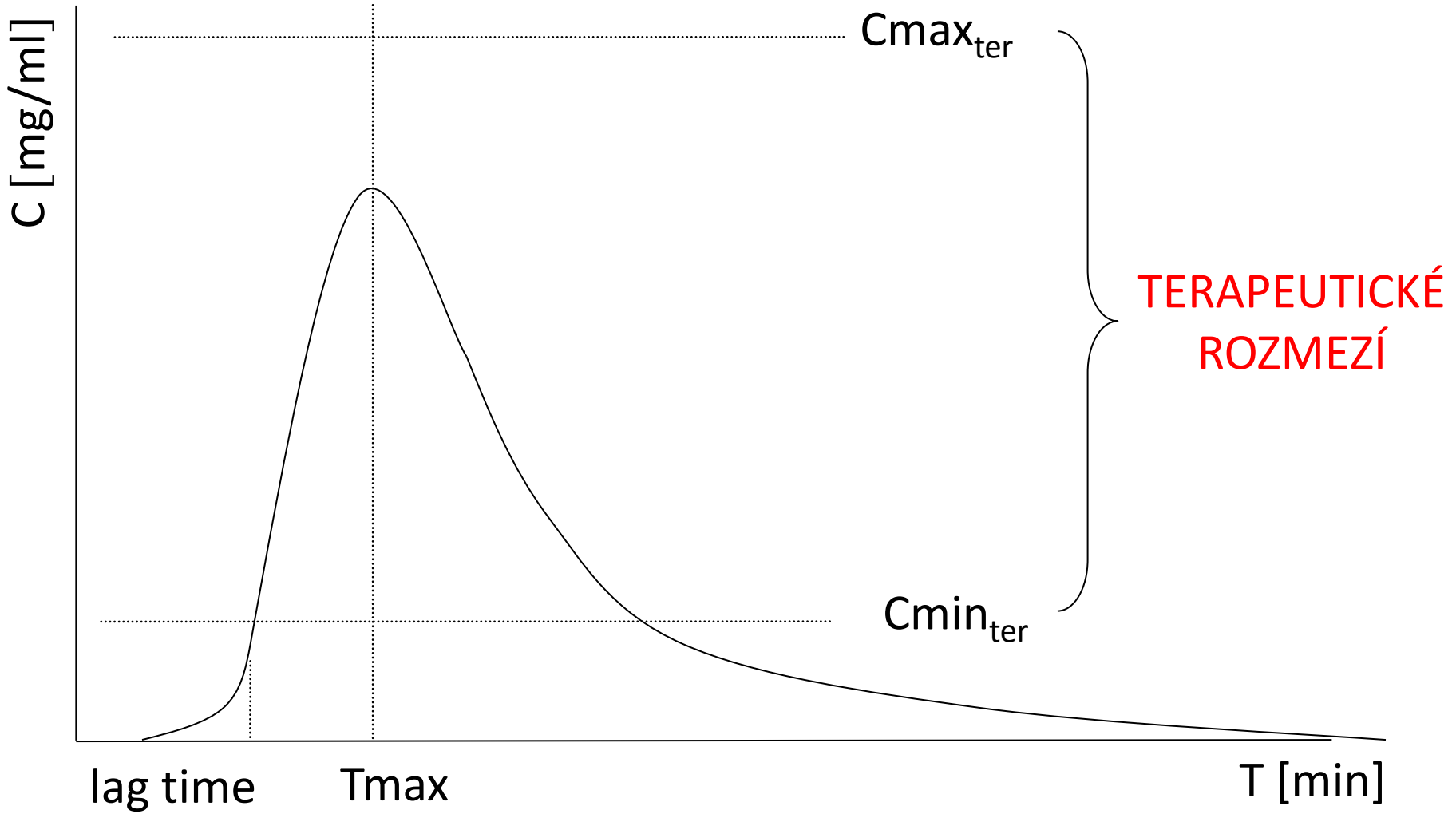
Dávkování léčiv

jednorázové podání léčiva

kontinuální podávání léčiva

opakované podání léčiva

Jednorázové podání

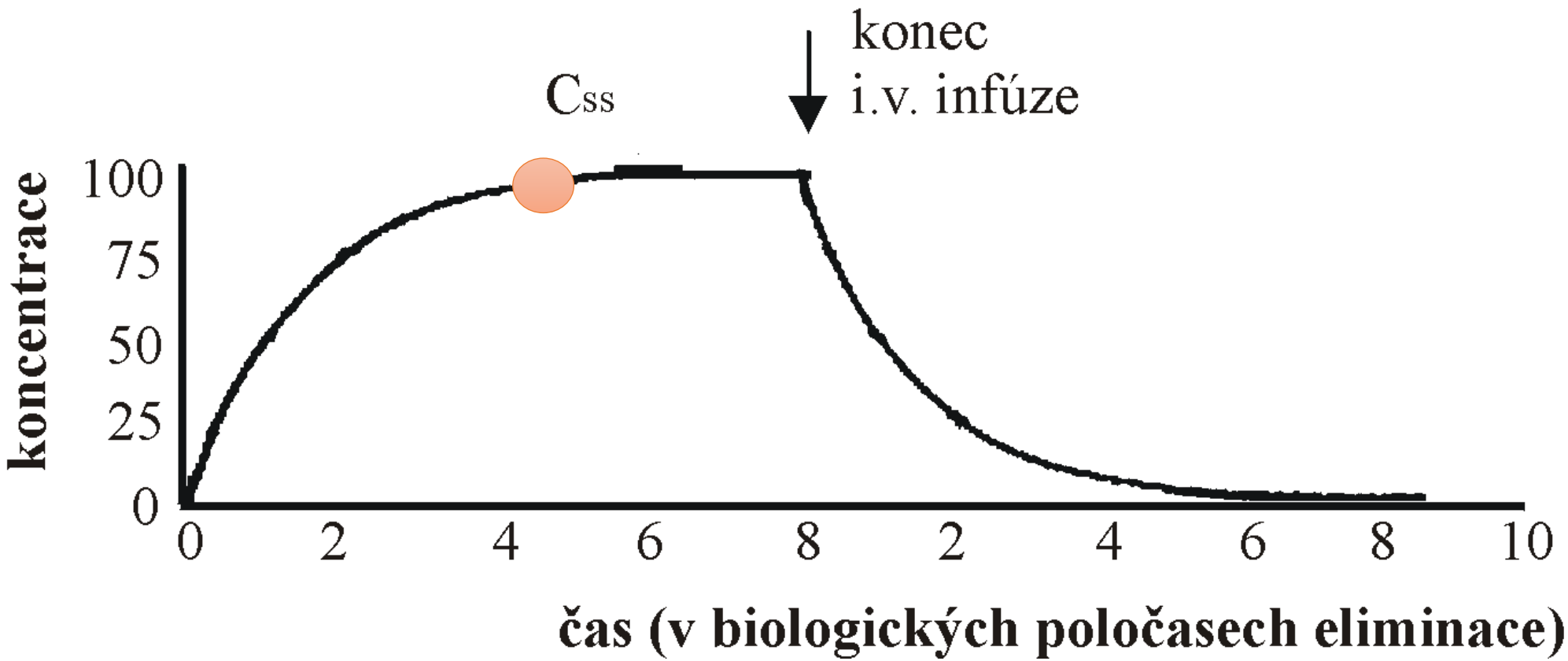


- Závislost plazmatické koncentrace na čase po extravaskulá rním podání

Kontinuální podávání

- **nitrožilně**, **transdermálně**, **implantát** (mg/min)
- **ustálený stav - plato** (Css)- rychlost eliminace se vyrovná rychlosti přívodu - plazmatické koncentrace se ustálí
    - léčivo se navázalo na všechna vazebná místa (tj. ukončena distribuce)
    - konstantní rychlost přívodu **už pouze doplňuje množství, které je za stejný čas z organizmu vyloučeno**

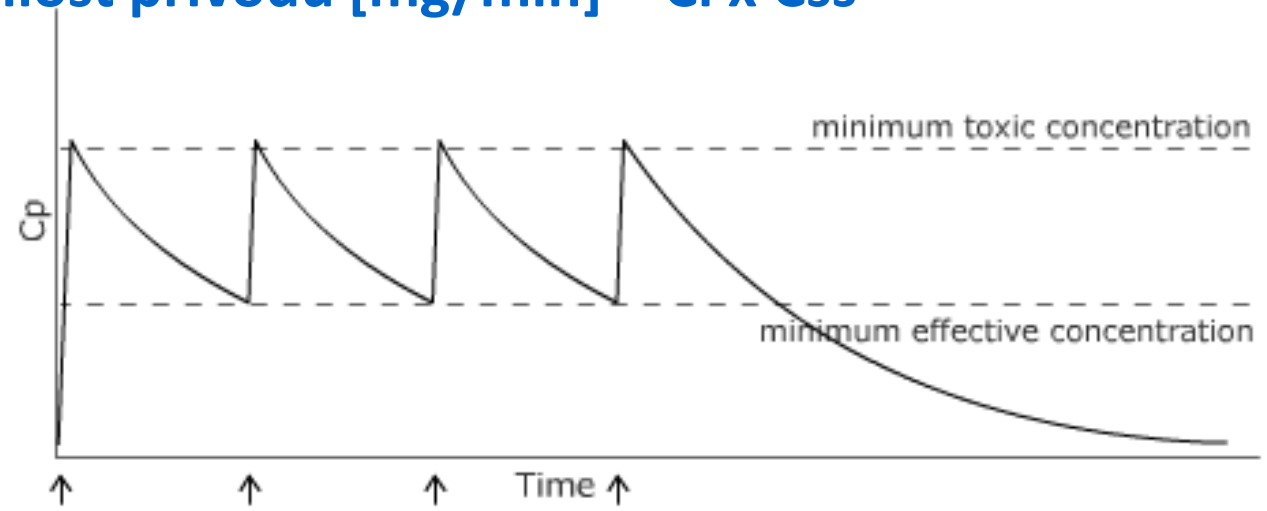
Kontinuální podávání

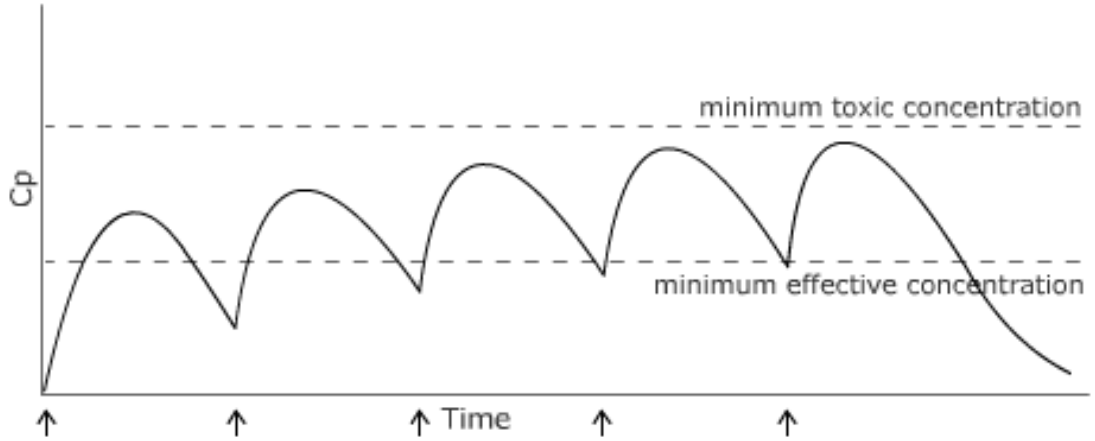


Opakované podávání

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

rychlost přívodu [mg/min] = Cl x Css





Opakované podávání

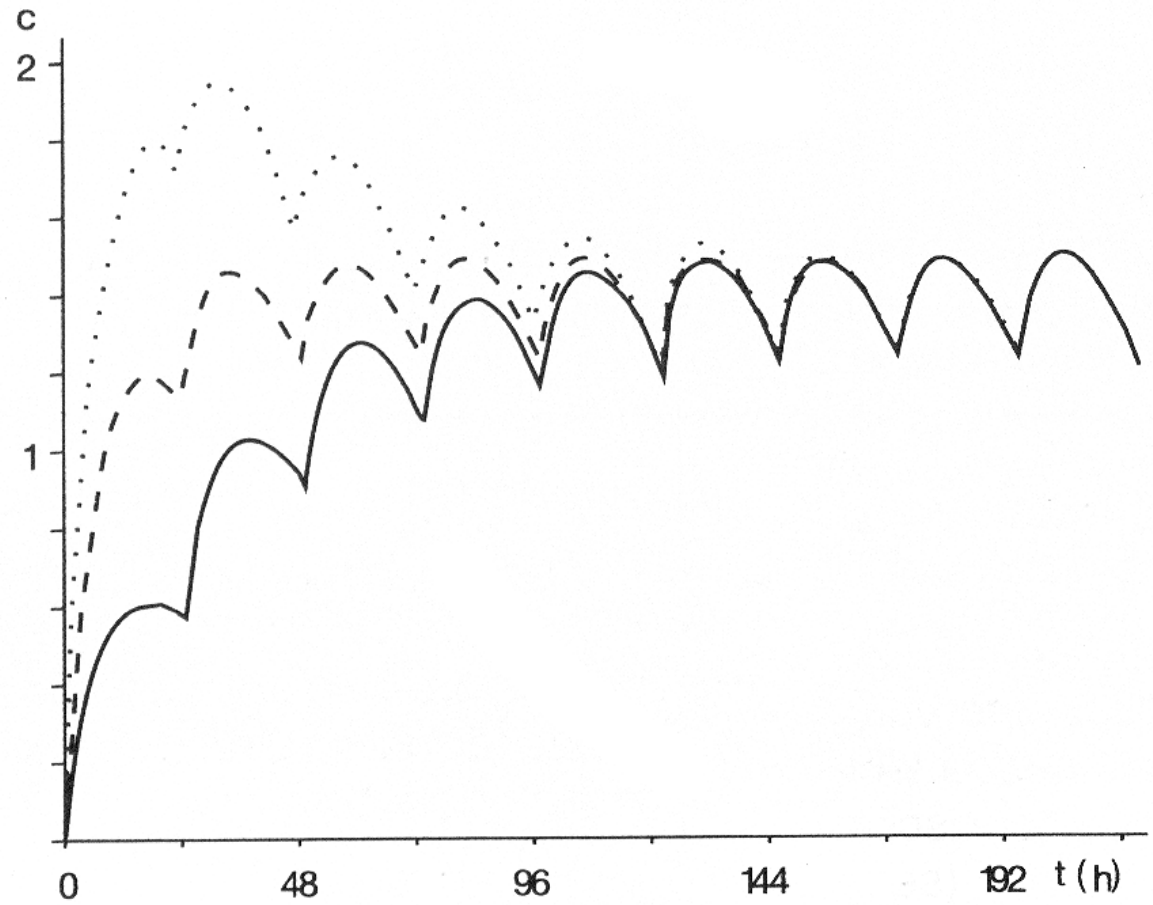
- **kumulaci** / **setrvalý stav**
- střední koncentrace v setrvalém stavu (Css_{plato}) - **průměrná koncentrace všech koncentrací naměřených během jednoho dávkovacího intervalu**

Rovnice ovlivněna dvěma modifikujícími faktory:

1) F - biologickou dostupností – pouze u extravaskulárního podání

2) -dávkovacím intervalem - koncentrace kolísají mezi maximální a minimální hodnotou - $Cmax_{plato}$ a $Cmin_{plato}$ - **fluktuace - přímo úměrné dávkovacímu intervalu**

Opakované podávání



Základní farmakokinetické parametry (+ výpočty)

- **c_{max}** = dosažená max. koncentrace v plazmě
- **t_{max}** = doba k dosažení c_{max}
- **k_a** = absorpční konstanta
- **k_e** = eliminační konstanta
- **$t_{1/2}$** = biologický poločas
- **Vd** = distribuční objem
- **Cl** = clearance
- **AUC** = plocha pod křivkou