



**LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**

Masarykova univerzita

Úvod do studia farmakologie



Agenda

- Úvodní organizační informace.
- Náplň oboru + obecné farmakologické pojmy
- Klasifikace léčiv.
- Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv, receptorová teorie.
- Základy farmakokinetiky.

Farmakologický ústav LF MU

- <http://www.muni.cz/med/structure/110516.html>
- vedoucí ústavu: doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
- Mgr. Barbora Říhová, Ph.D.
- MUDr. Jana Nováková, Ph.D.
- MUDr. Jana Pistovčáková, Ph.D.
- Mgr. Petra Amchová, Ph.D.



Zápočet a zkouška

- Fyzioterapie a Optometrie
 - 4 přednášky + 4 cvičení (každý zvlášť)
- Lékařská genetika
 - pouze 4 přednášky
- Kolokvium

Závěrečné kolokvium

- Písemný test z probíraných témat – více možností, vždy jen 1 správná odpověď z nabízených variant.
- Test obsahuje 20 otázek hodnocených 20 body, vždy 1 správná odpověď.
- Za nevyplněnou otázku studentovi žádný bod odečten nebude.
- Pro úspěšné složení kolokvia je nutné získat alespoň 60% z maximálního možného počtu bodů (12 bodů/20 otázek).
- Při opakování předmětu je nutné absolvovat výuku v plném předepsaném rozsahu.

Doporučená studijní literatura

- Martinková Jiřina – Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů, Grada
- Skripta pro studenty bakalářských oborů na LF MU
- Wirth Jurgen – Barevný atlas farmakologie, Grada
- ostatní farmakologické učebnice
- www.is.muni.cz
- přednášky k předmětu Farmakologie

Sylabus

- **1. PŘEDNÁŠKA*** (5. 10.) Obecné farmakologické pojmy. Klasifikace léčiv. Mechanismy účinků léčiv. Základy farmakokinetiky.
- **2. PŘEDNÁŠKA*** (19. 10.) Faktory ovlivňující účinek léčiva. Nežádoucí účinky léčiv. Lékové interakce. Výzkum a vývoj nových léčiv.
- **3. PŘEDNÁŠKA*** (2. 11.) Farmakologie vegetativního nervového systému. Receptory sympatiku a parasimpatiku a možnosti jejich ovlivnění.
- **4. PŘEDNÁŠKA*** (16. 11.) Glukokortikoidy a imunosupresivní léčiva. Farmakoterapie alergických stavů – antihistaminika. Domluva termínu na kolokvium.

Agenda

- Úvodní organizační informace.
- Náplň oboru + obecné farmakologické pojmy.
- Klasifikace léčiv – ATC.
- Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv, receptorová teorie.
- Základy farmakokinetiky.

Farmakologie – náplň oboru

- farmakon = lék
- věda studující interakci látek a léčiv (farmak) 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

Farmakologie

Obecná

Farmako
dynamika

Farmako
kinetika

Farmako
genetika

.....

Speciální

analgetika

anestetika

antihyper
tenziva

.....



Obecné farmakologické pojmy - terapie

- **farmakoterapie**
 - kauzální (ATB)
 - substituční (insulin, T4)
 - symptomatická (analgetika, antipyretika)
 - patogenetická (antiflogistika, antiparkinsonika, antidepressiva, ...)
- psychoterapie
- fyzioterapie
- chirurgická terapie
- placeboterapie
 - homeopatie, alternativní terapie

Obecné farmakologické pojmy

- 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 ≠ 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 i indikace a kontraindikace, nežádoucí účinky a např. i některé interakce

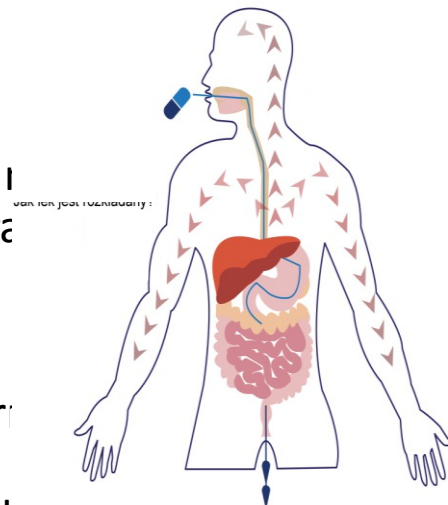
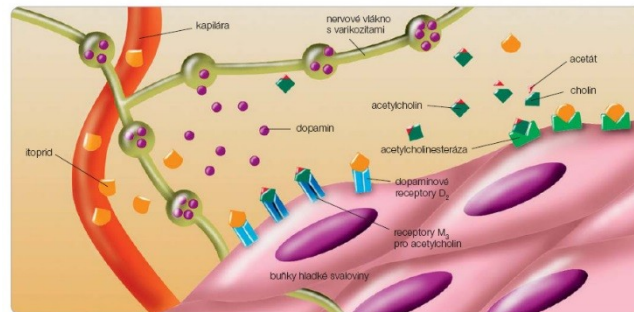
Farmakokinetika

(*kinein* = řec. pohybovat)

Studuje **osud léčiva** v organismu = absorpci, distribuci, biotransformaci

„*Co dělá organismus s léčivem?*“

Ze znalostí farmakokinetiky **můžeme odvodit** praktické důsledky chování léčiva v organismu, např. správný způsob její aplikace, dávkování, některé interakce apod.



Farmakoeconomika

- 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



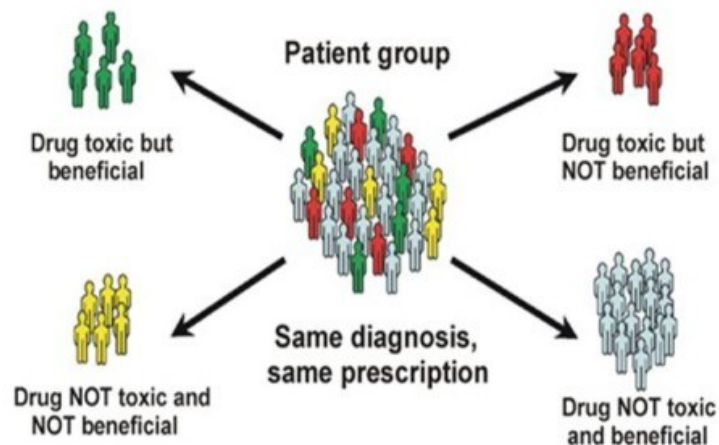
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Farmakogenetika

vliv geneticky podmíněných odchylek na farmakokinetiku a farmakodynamiku

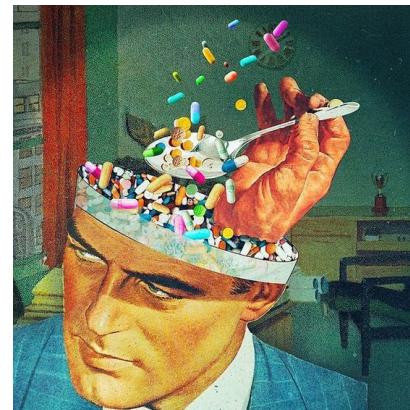
geneticky podmíněné odchylky jsou příčinou kvantitativně i kvalitativně odlišných reakcí na aplikaci LČ

- **farmakogenetika** se zabývá vlivem jednotlivých genetických variant na účinek podané látky
- **farmakogenomika** zkoumá vztah účinku léku na úrovni celého genomu.

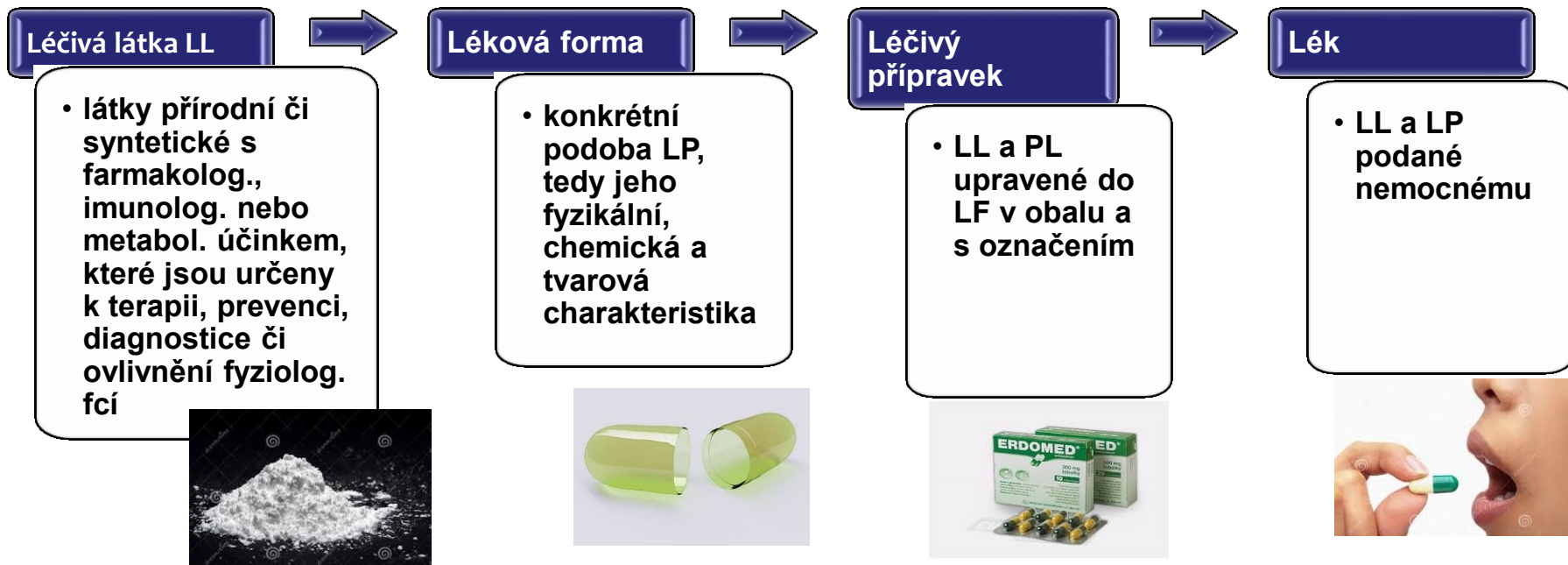


Farmakoepidemiologie

- 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



Obecné farmakologické pojmy



Pomocná látka - bez vlastního léčebného účinku -
ulehčuje výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci

Základní terminologie

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





Agenda

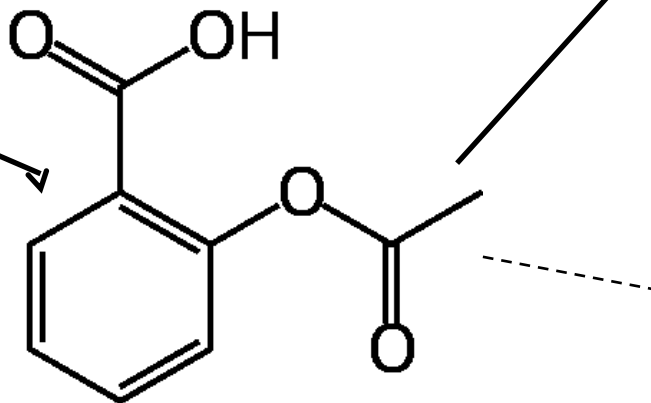
- Úvodní organizační informace.
- Náplň oboru + obecné farmakologické pojmy.
- Klasifikace léčiv – ATC.
- Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv, receptorová teorie.
- Základy farmakokinetiky.

**Acylypyrin,
Aspirin atd.**

**Firemní (obchodní)
název** – registrovaný
obchodní název, předmět
patentové ochrany,
schvaluje registrující
instituce

**acidum
acetylsalicylicum**

**Mezinárodní nechráněný název
(INN)** – přiděluje WHO, není součástí
patentové ochrany, používán v odborné
literatuře, na obalech LP



**kyselina
2-acetyloxybenzoová**

**Chemický název –
dle platných pravidel
IUPAC**

„Takovej ten prášek
na ředění krve, co si
ho musím čtvrtit.“

22

**kyselina
acetylsalicylová**

Generický název – INN přizpůsobený
jazykovým zvyklostem

**Acidum
acetylsalicylicum**

Lékopisný název – shodný nebo
podobný INN, v latině, uveden v
lékopise

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...)
- lol* 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 x IPLP

HVLP = hromadně
vyráběné léčivé přípravky

- obchodní názvy
- vyráběny v šaržích
- delší doba použitelnosti



IPLP = individuálně
připravované léčivé
přípravky (**magistraliter**)

- individualizace z složení,
dávek a LF
- inkompatibility a chyby při
přípravě!



Klasifikace léčiv

- 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)*

ATC KLASIFIKACE LÉČIV

- ATC kód = alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo u dané indikační skupiny

Př.: N02BA01 kyselina acetylsalicylová

N – nervový systém

02 – analgetika

B – analgetika-antipyretika

A – Acetylsalicylová kyselina a její deriváty

01 – kyselina acetylsalicylová

ATC KLASIFIKACE LÉČIV

- A – zažívací trakt a metabolismus
- B – krev a krvetvorné orgány
- C – kardiovaskulární systém
- D – dermatologika
- G – urogenitální trakt a sexuální hormony
- H – hormony pro celkové použití
- J – antiinfektiva pro celkové použití
- L – cytostatika a imunomodulační látky
- M – muskuloskeletární systém
- N – nervový systém
- P – antiparazitika
- R – respirační systém
- S – smyslové orgány
- V – různé přípravky

Kompletní ATC klasifikace metforminu a jeho kódu

A	Alimentary tract and metabolism (1st level, anatomical main group)
A10	Drugs used in diabetes (2nd level, therapeutic subgroup)
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (3rd level, pharmacological subgroup)
A10BA	Biguanides (4th level, chemical subgroup)
A10BA02	metformin (5th level, chemical substance)

ATC KLASIFIKACE LÉČIV

Example of different administration forms:

- Prednisolone in single ingredient products is given several ATC codes due to different therapeutic use and different formulations.

A07EA01 Intestinal antiinflammatory agents (enemas and foams)
C05AA04 Antihemorrhoidals for topical use (suppositories)
D07AA03 Dermatological preparations (creams, ointments and lotions)
H02AB06 Corticosteroids for systemic use (tablets, injections)
R01AD02 Nasal decongestants (nasal sprays/drops)
S01BA04 Ophthalmologicals (eye drops)
S02BA03 Otologicals (ear drops)

Agenda

- Úvodní organizační informace.
- Náplň oboru + obecné farmakologické pojmy.
- Klasifikace léčiv – ATC.
- Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv, receptorová teorie.
- Základy farmakokinetiky.

Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv

- studuje jakým způsobem je léčivo schopné vyvolávat biologickou odpověď

„CO DĚLÁ LÉČIVO S ORGANISMEM“

Mechanismus účinků léčiv

- **Pozorování účinku léčiva na úrovni:**

- orgánové
- tkáňové
- buněčné

Specifický MÚ

Nespecifický MÚ

receptorový

interakce látek s receptory
Asi 40 % léčiv

nereceptorový

interakce látky s makromolekul. organizmu
(iontové kanály, protonová pumpa, transportní mechanismy, enzymy)

fyzikálně-chemické vlastnosti látky
(osmoticky aktivní l., změna pH, oxidoredukční látky, adsorbencia, cheláty, celková anestetika)

Mechanismy účinků léčiv (farmakodynamika)

1. NESPECIFICKÝ

- látka účinkuje pouze na základě svých obecných fyzikálně-chemických vlastností
- neváže se na specifickou makromolekulu v organismu

2. SPECIFICKÝ

- selektivní účinek zprostředkovaný interakcí léčiva a specifické buněčné struktury (receptory, enzymy, iontové kanály, mikrotubuly,...)
- dochází k vazbě léčiva na toto vysoce specificky uspořádané místo a následuje spuštění dalších dějů, které vyústí v konečný farmakodynamický efekt

1. Nespecifický MÚ

1. Látky působící osmotickými vlastnostmi

- osmoticky aktivní látky, neschopné prostupovat biologickými membránami, prostupnost pro vodu zůstává zachována → **osmotický gradient**- voda se dostává do místa koncentrovanějšího roztoku, dokud se nedosáhne rovnováhy
- například:
 - osmotická laxativa- **laktulóza**
 - osmotická diuretika- **manitol**
 - dekongesce nosní sliznice- **roztoky mořské vody**



1. Nespecifický MÚ

2. Látky ovlivňující pH

- antacida neutralizující kyselinu chlorovodíkovou (hydroxid hořečnatý)
- látky acidifikující moč (chlorid amonný)
- látky využívané u poruch acidobazické rovnováhy (hydrogenuhličitan sodný u metabolické acidózy)



1. Nespecifický MÚ

3. Oxido-redukční látky

- antiseptika (peroxid vodíku, jód)
- expektorancia (N-acetylcystein)

4. Adsorbencia

- střevní adsorbencia (aktivní uhlí, diosmektit)

5. Surfaktanty, detergencia

- povrchově aktivní látky, využití jako antiseptika (karbetopendecinium bromid) nebo antibiotika (polymyxiny)

1. Nespecifický MÚ

6. Chelatovorné látky

- látky vytvářející cheláty (komplexy) s vícemocnými ionty
- např. dexrazoxan - navázáním iontů železa v myokardu omezuje kardiotoxické účinky komplexů železa s antracykliny

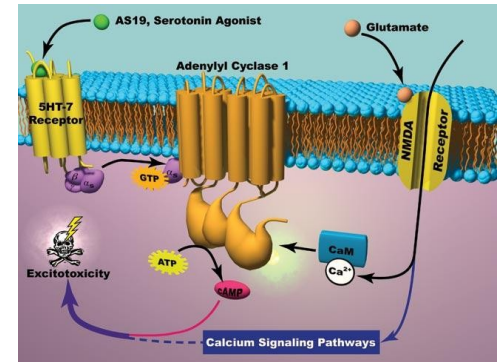
7. Celková anestetika

- mechanismus účinku není přesně znám, uvažuje se o ovlivnění fluidity membrán

2. Specifický MÚ

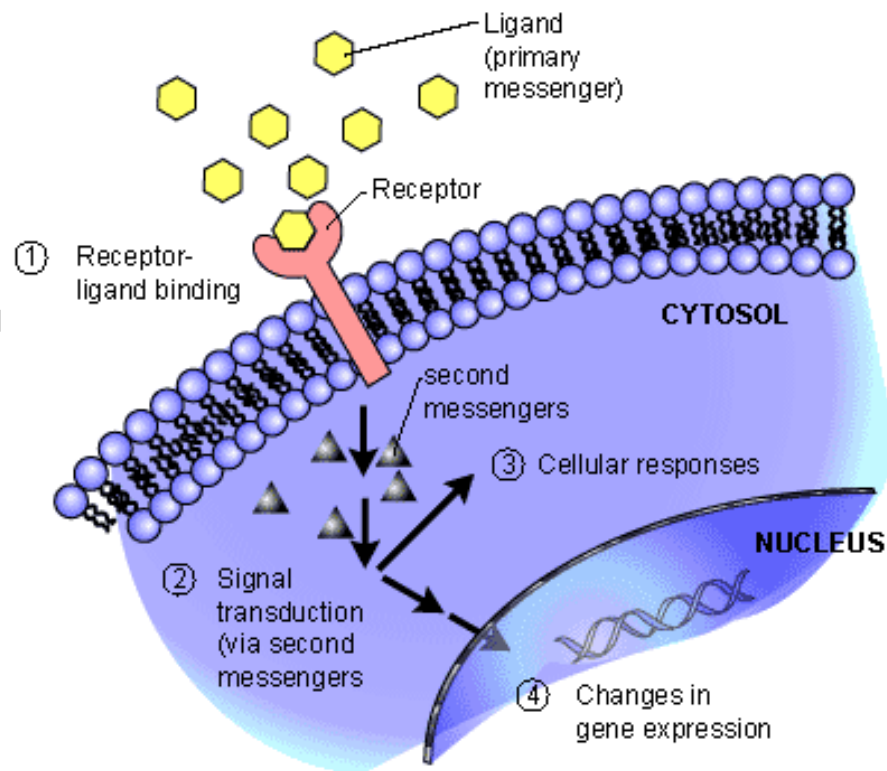
1. Receptory

- specifická buněčná struktura schopná interakce s ligandem
- lokalizované na cytoplazmatické membráně, v cytoplasmě nebo buněčném jádru
- viz receptorová teorie 4. seminář



Receptorové mechanismy účinku

- vazba na receptor spojená s ovlivněním postreceptorových dějů
- **receptor**
 - buněčná komponenta (protein), se kterou lč. 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**)



Efektor

to, co vykonává funkci vedoucí k účinku léčiva (enzym, iontový kanál,...)

Afinita

ochota ligandu vázat se na příslušný receptor
podle počtu receptorů, na které se ligand váže, je afinita



Vnitřní aktivita

schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat farmakologický nebo toxikologický účinek
vyjadřuje se v hodnotách 0 - 1

1 = 100% dosažitelného efektu

Přítomnost dostatečného množství příslušných receptorů je pro vyvolání farmakodynamického účinku stejně nezbytná jako dostatečný počet molekul ligandu !!!

Farmakodynamika – typy ligandů

Agonista receptoru

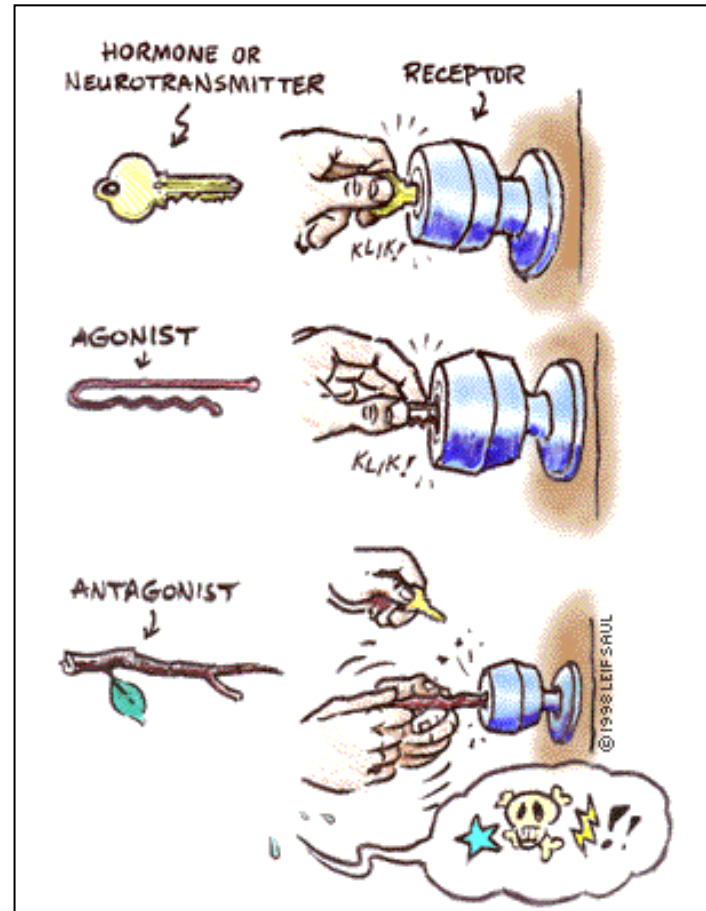
- váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek
- agonista s **vnitřní aktivitou = 1** je pozn. „plný agonista“

Antagonista receptoru

- váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek
- mají vysokou afinitu a **nízkou vnitřní aktivitu $\cong 0$**

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 jako antagonisté



Vztah mezi dávkou a účinkem

- \uparrow dávky ligandu = \uparrow odpověď
- \uparrow dávky nad určitou hodnotu již nevede k dalšímu zvýšení účinku

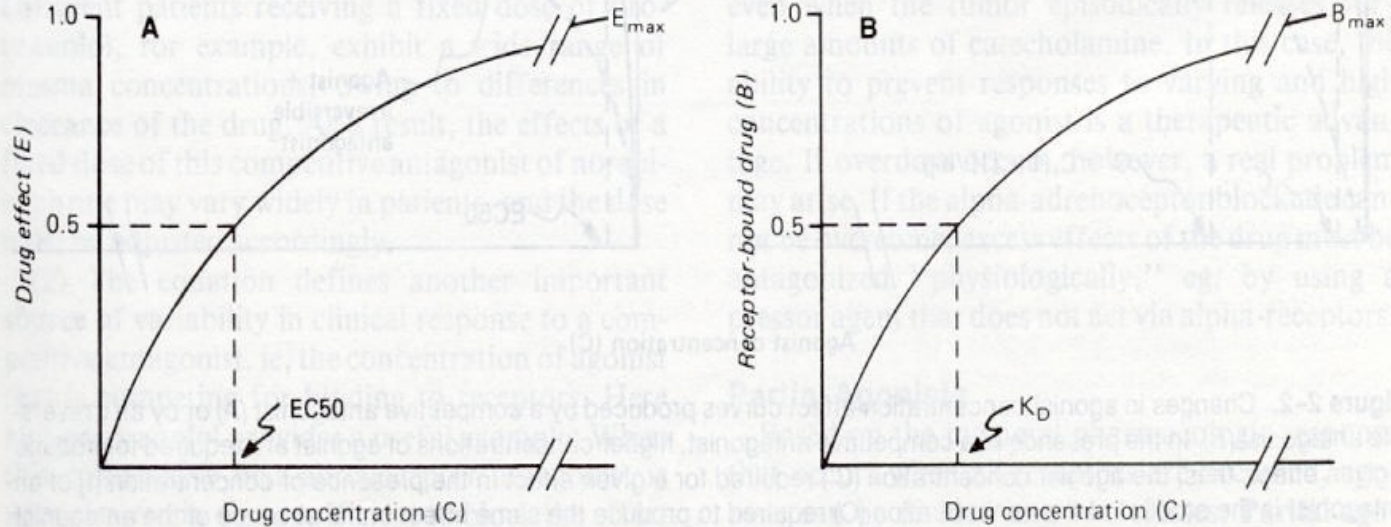


Figure 2-1. Relations between drug concentration and drug effect (A) or receptor-bound drug (B). The drug concentrations at which effect or receptor occupancy is half-maximal are denoted EC_{50} and K_D , respectively.

Desenzitizace receptorů

- snížení citlivosti receptorů po opakovaném působení agonistů
- homologní x heterologní

- **Tachyfylaxe** – akutní léková tolerance
- snížená citlivost k účinné látce vyvíjející se rychle (minuty)
- reaktivita se vrací po bioeliminaci dané látky (např. efedrin zvyšuje krevní tlak)

- **Tolerance** - vzniká při opakovaném podávání léčiva (dny – týdny)
- k dosažení původního účinku -) stále ↑ dávky
- reaktivita až určitou dobu po vysazení léčiva (např. benzodiazepiny)

Hypersenzitivita receptorů

- zvýšení citlivosti receptorů po dlouhodobé blokádě receptoru antagonistou
- **Rebound fenomén**
- nebezpečný návrat do původního stavu po vysazení dlouhodobě podávaných léčiv způsobený hypersenzitivitou receptorů k endogenním ligandům
- např. beta blokátory jako antihypertenziva

Farmakodynamika – změny počtu receptorů

Přítomnost dostatečného množství příslušných receptorů je pro vyvolání farmakodynamického účinku stejně nezbytná jako dostatečný počet molekul ligandu !!!

up regulace

- hypersenzitivita
- rebound fenomén

down regulace

- tolerance
- desenzitizace vs tachyfylaxe

Rozdělení receptorů

Podle lokalizace

- 1) v buněčné membráně
- 2) v cytoplazmě
- 3) v membránách organel

Podle fyziologických ligandů..

R pro: Ach
biogenní aminy (DOP, NA, A, 5-HT3)
AMK (GABA, Gly, NMDA)
peptidy (endorfiny, enkefaliny,...)

Podle způsobu transdukce signálů

- 1) Ionotropní (např. nikotinový, GABA_A, NMDA receptor)
- 2) Metabotropní (katcholaminové, opioidní, muskarinové receptory...)
- 3) receptory s enzymovou aktivitou (inzulinový, receptory pro růstový faktor...)
- 4) regulující gen. Transkripci (steroidní..)

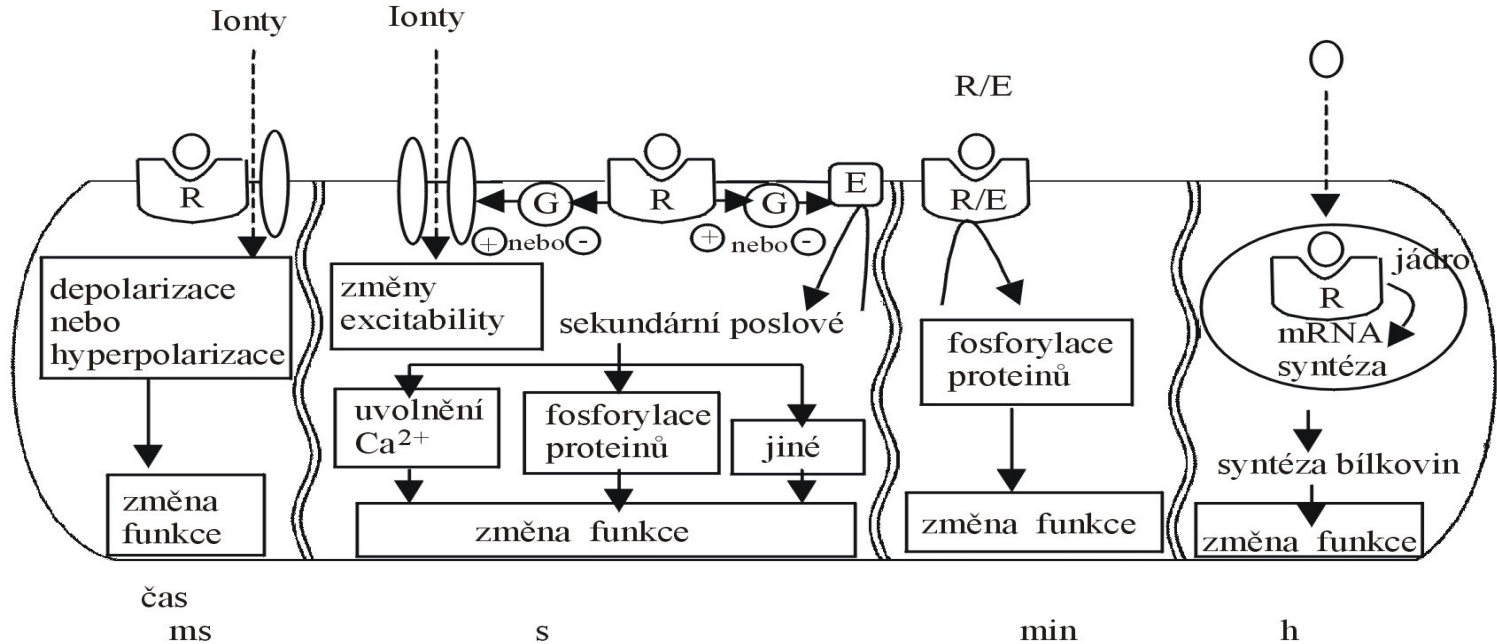
Receptorové mechanismy - shrnutí

Receptory spřažené
s iontovými kanály

Receptory spřažené
s G proteiny

Receptory obsahující
proteinkinázu

Receptory účastnící se
genové transkripce





2. Specifický MÚ

2. Iontové kanály

- inaktivace sodného kanálu lokálními anestetiky
- blokátory vápenatého kanálu

3. Enzymy

- nejčastěji tzv. kompetitivní inhibitory enzymů
- NSAID → cyklooxygenáza
- methylxantiny → fosfodiesteráza

2. Specifický MÚ

4. Transportní systémy

- např. Na^+/K^+ ATP-áza v kardiomyocytech inhibovaná digoxinem

5. Ostatní

- **tubulin**- cílová struktura pro kolchicin (mitotický jed)
- **DNA**- transkripce může být ovlivněna cytostatiky

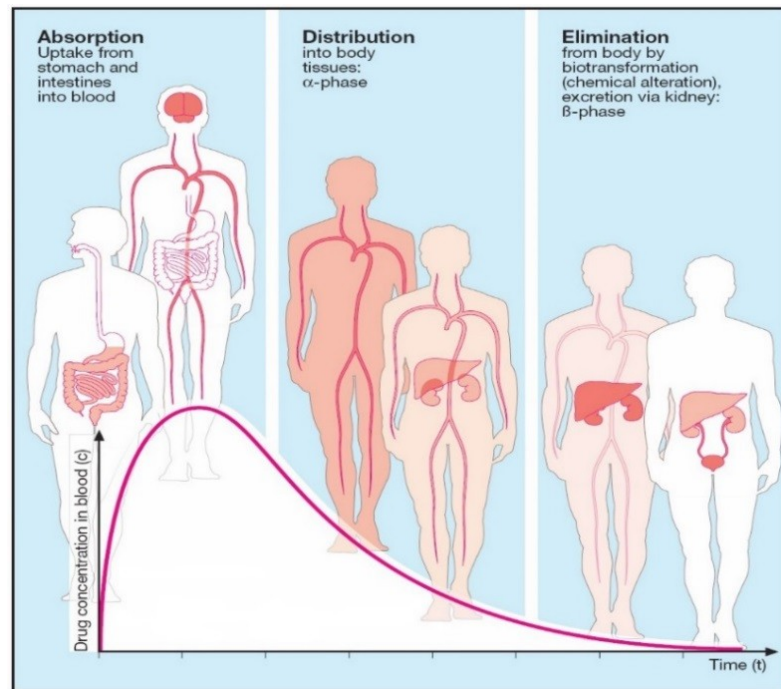
Agenda

- Úvodní organizační informace.
- Náplň oboru + obecné farmakologické pojmy.
- Klasifikace léčiv – ATC.
- Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv, receptorová teorie.
- Základy farmakokinetiky.

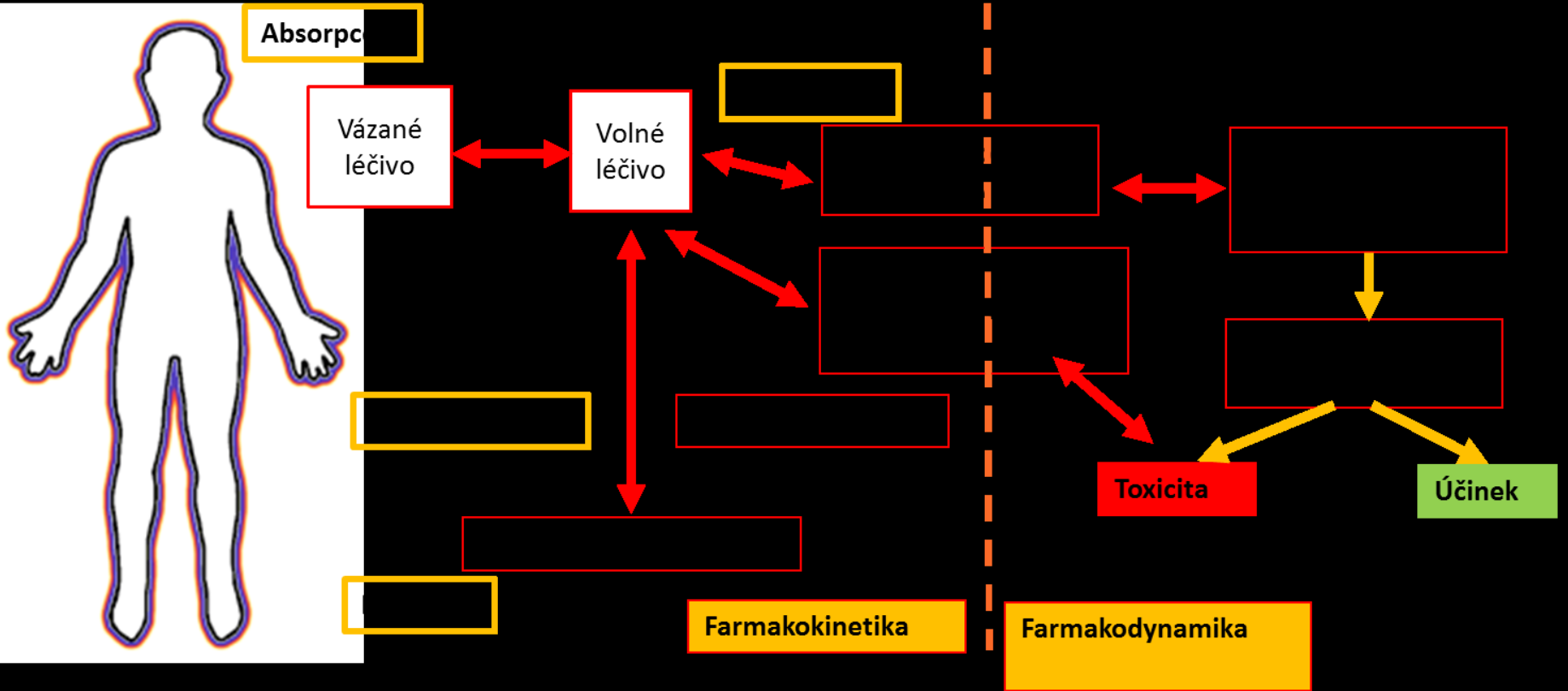
Farmakokinetika

- popisuje vliv organismu na léčivo (osud léčiva v organismu)
- jak se mění časový průběh koncentrací léčiva v plazmě
- kvantitativně a kvalitativně popisuje:
 - **A**bsorpci
 - **D**istribuci
 - **M**etabolismus (Biotransformaci)
 - **E**liminaci (Exkreci)
- a vztah těchto dějů k farmakologickému (terapeutickému, toxickému) účinku léčiv.

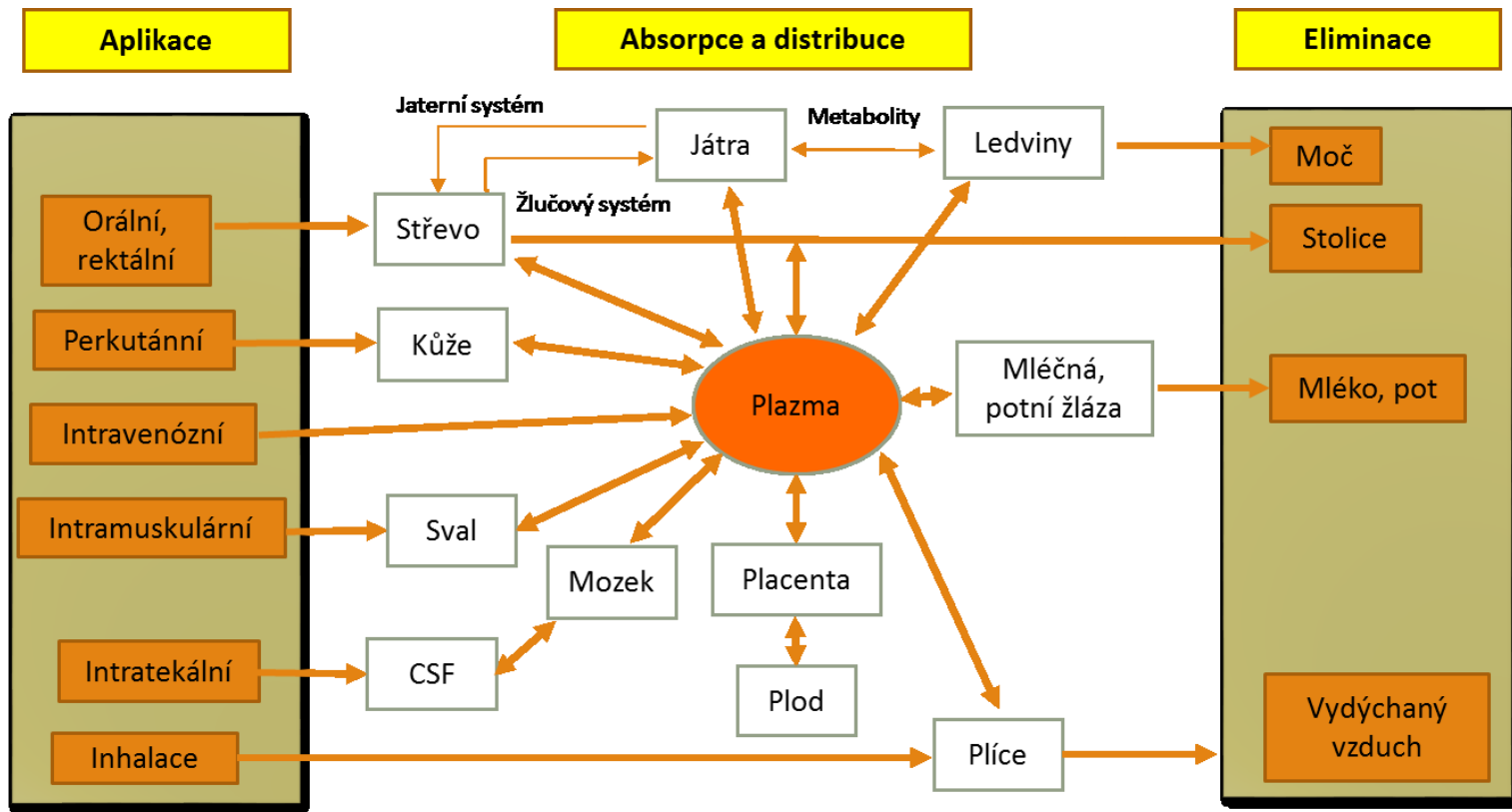
„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“



Vzťah ADME a koncentrace léčiva v místě účinku



Aplikační a eliminační cesty



Absorpce

- **Absorpce** - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do systémové cirkulace – 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 absorpce)

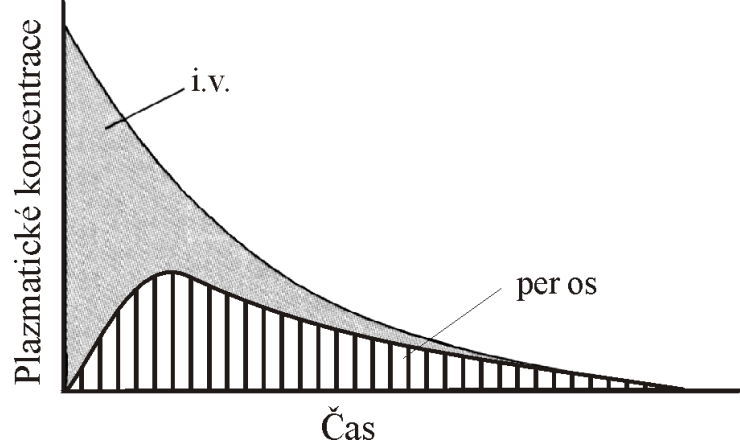
Biologická dostupnost

jaký podíl podané dávky se dostane do systémové cirkulace

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)

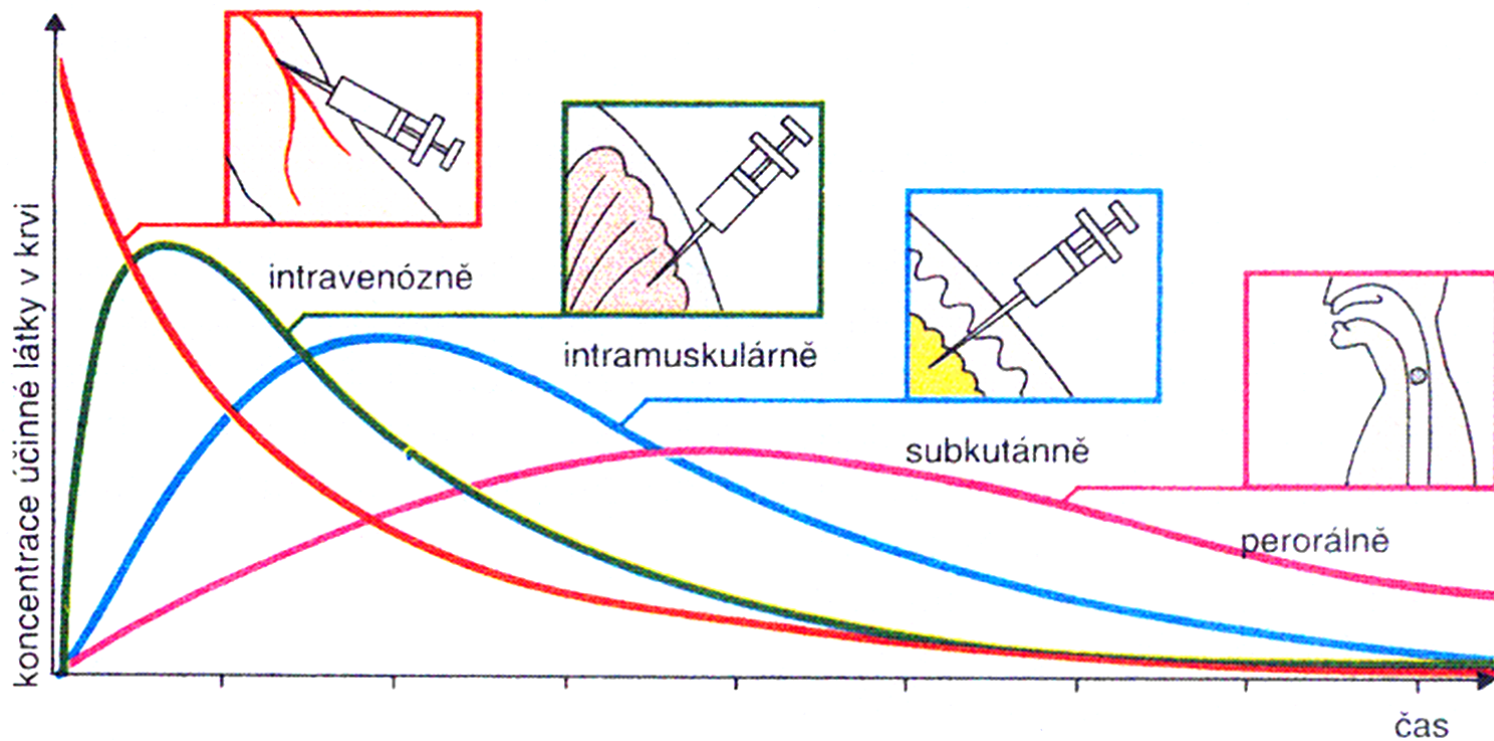




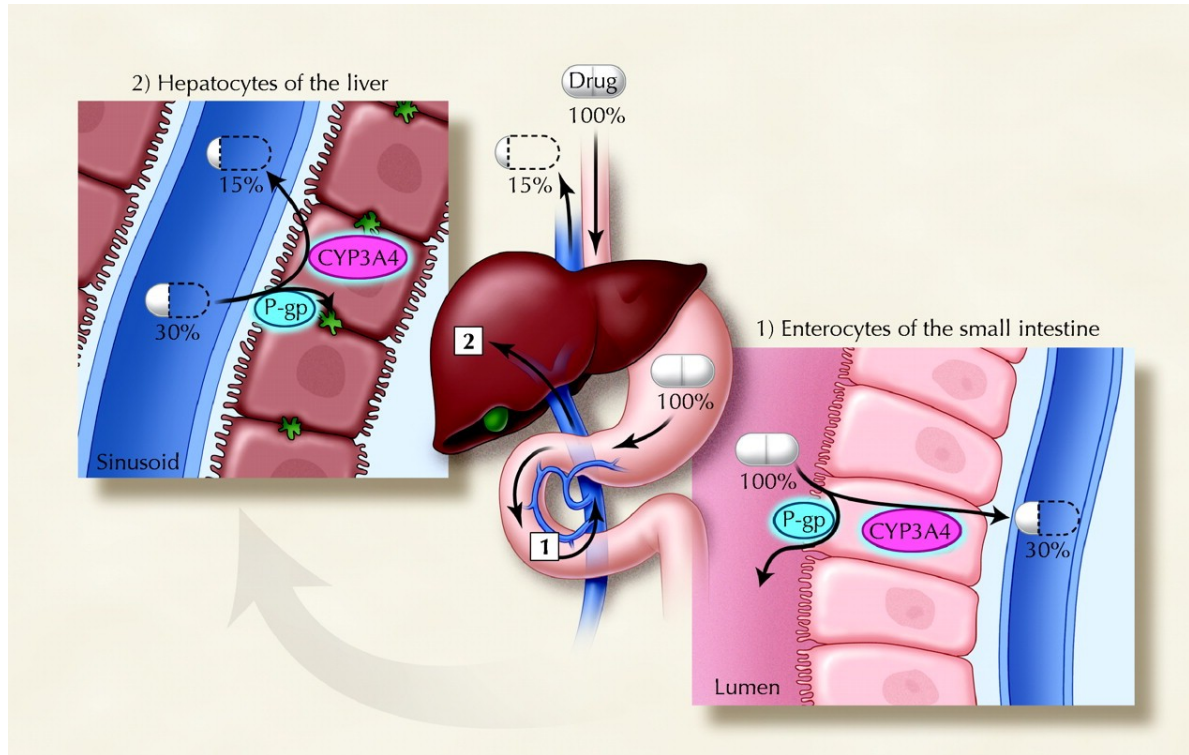
Faktory ovlivňující absorpci

- Cesta podání
- Patofyziologický stav (průjem, zvracení, IBD ...)
- Plocha absorpce
- Rozpustnost léčiva
- Koncentrační spád
- Prokrvení v místě podání
- Současná aplikace léčiv (prokinetika, antibiotika, iPP ...)
- Věk
- Pohlaví

PK – různé formy podání

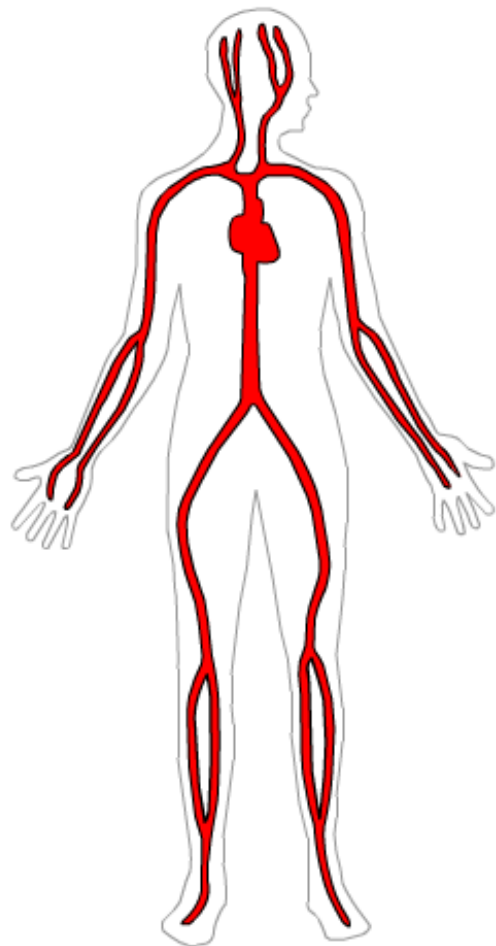


Presystémová eliminace, first pass effect



Distribuce

- rozdělení látky do kompartmentu tekutin a tkání
- závisí na:
 - vazbě na bílkoviny (krevní plazmy, tkání)
 - PŮSOBÍ JEN VOLNÁ LÁTKA!!!
 - permeabilitě membrán
 - průtoku krve orgány
- **Distribuční objem V_d**
- = hypotetický poměr mezi i.v. dávkou látky (D) a její koncentrací (C) v krvi nebo plazmě
- **$V_d = D / C$**
- - litr/kg hmotnosti pacienta



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

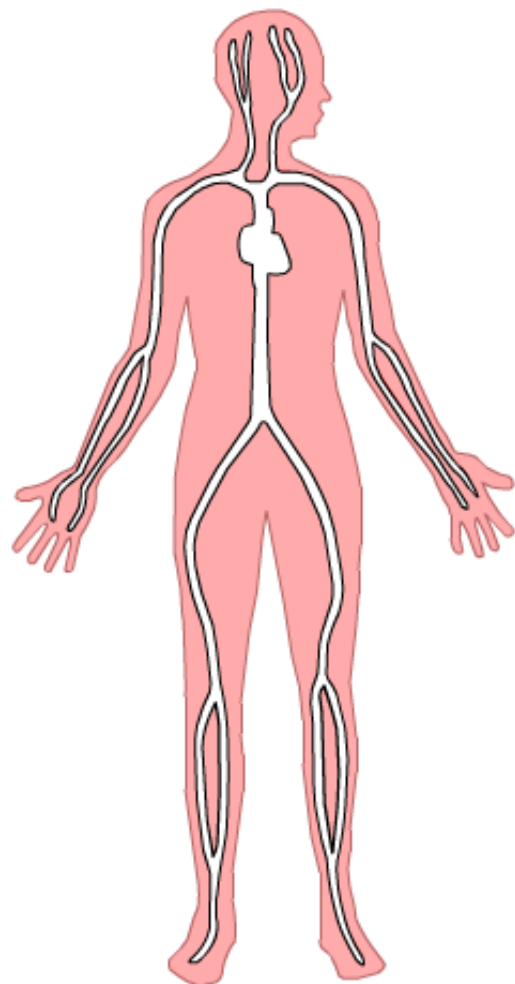
Drug highly concentrated
in tissues
(usually adipose)

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 = Vd x plasma concentration

$$Ab = Vd \times Cp$$

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

- **Biotransformace (metabolismus)**
 - chemická přeměna
 - **biodegradace**
 - **bioaktivace (prodrug: bromhexin - ambroxol)**
- **Exkrece**
 - vyloučení přeměněných i chemicky nezměněných látek
 - ledviny, játra – žluč, plíce, kůže, mléčná žláza
 - téměř 100% nezměněně např. digoxin, gentamicin

Eliminace

= biotransformace + exkrece

Kinetika eliminace podle 1. řádu

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

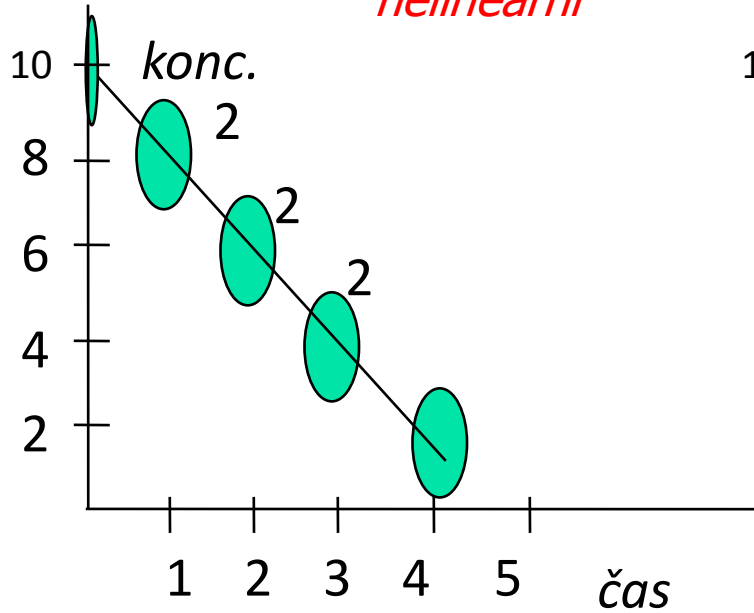
Kinetika eliminace podle 0. řádu

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

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

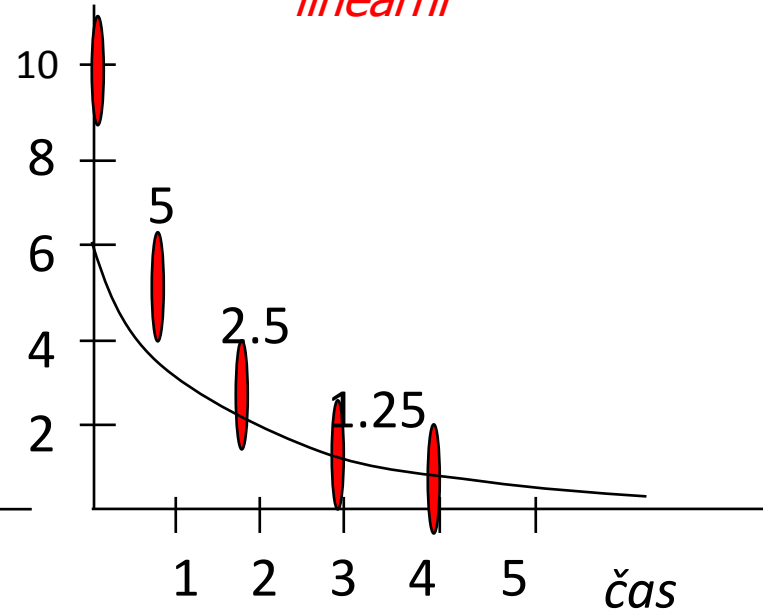
Kinetika eliminace 0-tého a 1. řádu

nelineární



$$v = k_e$$

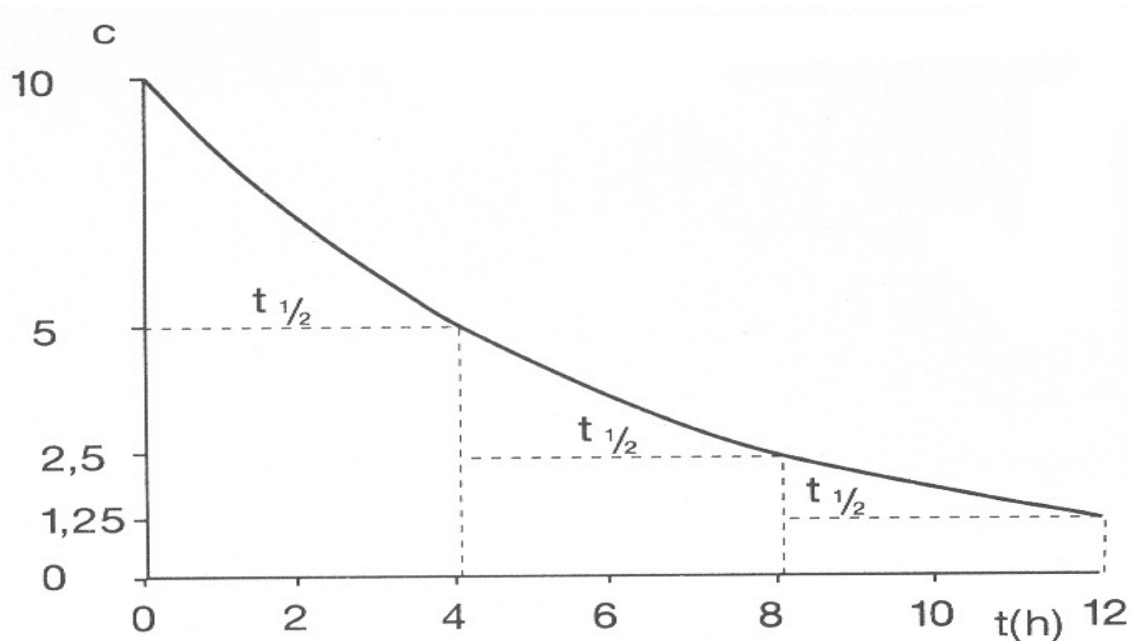
lineární



$$v = k_e * C_{pl}$$

Poločas eliminace ($t_{1/2}$)

= doba za kterou se eliminuje polovina aktuálně přítomné látky v organismu



➤ léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů



Smysl biotransformace

- **1/ deaktivovat**
- **2/ vyloučit cizorodé látky**

- převést látky **rozpuštěné v tucích** (které mohou projít membránami a tedy být znovu v ledvinách reabsorbovány) **na rozpustné ve vodě**

- převést **méně polární látky na více polární**

Dvě fáze biotransformace:

- **Fáze I**

- oxidace
 - redukce
 - hydrolýza



vzniklé produkty jsou často reaktivnější a toxičtější než původní látka

- **Fáze II**

- konjugace** - vzniknou neaktivní látky

- spojení s kyselinou

- glukuronovou – („glukuronidace“) nejčastější
 - sírovou
 - octovou



Exkrece

ledvinami

játry

plícemi

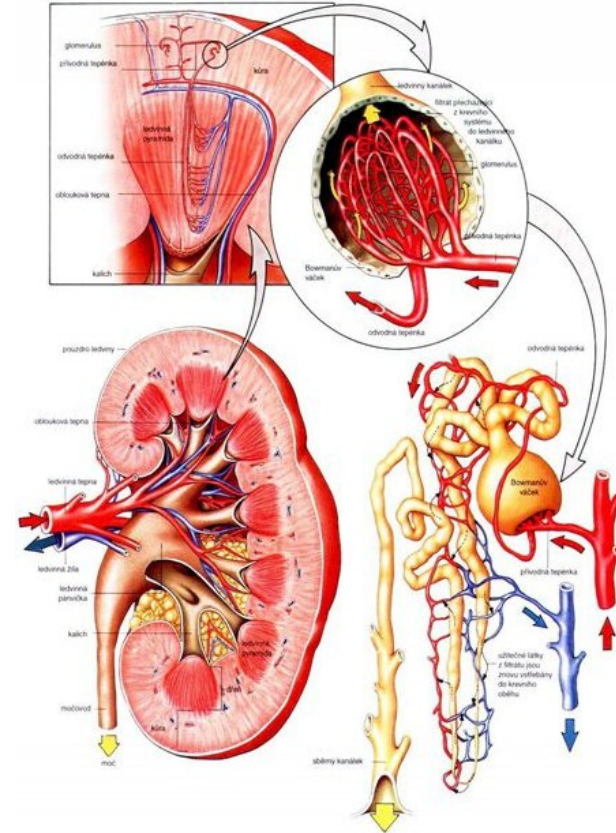
sliny, pot, kůže, vlasy, mateřské mléko...

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





Clearance (CL)

CL = schopnost organismu eliminovat látku

$$\mathbf{CL} = V_d \cdot k_e \quad (\text{l/hod, ml/min, ml/s})$$

k_e = eliminační konstanta

= objem biologické tekutiny, která se za daný čas zcela očistí od sledované látky

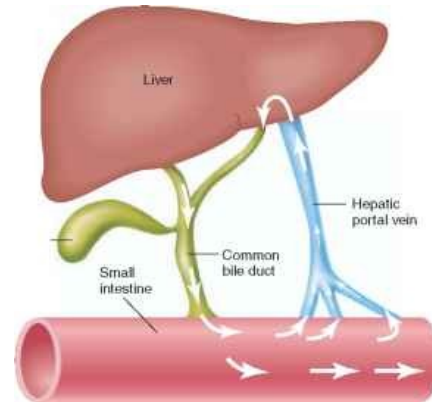
Specifikace dle

- orgánu eliminace: renální, jaterní, plicní
- povahy eliminace: metabolická, exkretční
- referenční tekutiny: plazma, krev
- **CL_{tot}** = systémová clearance

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

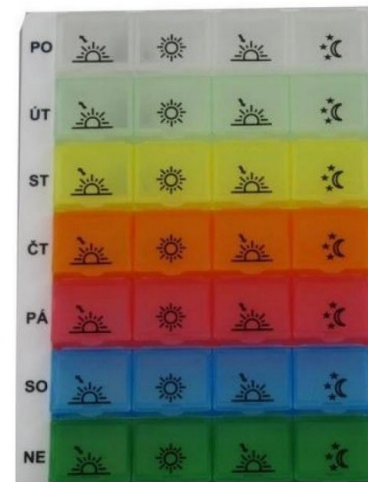


Dávkování léčiv

jednorázové podání léčiva

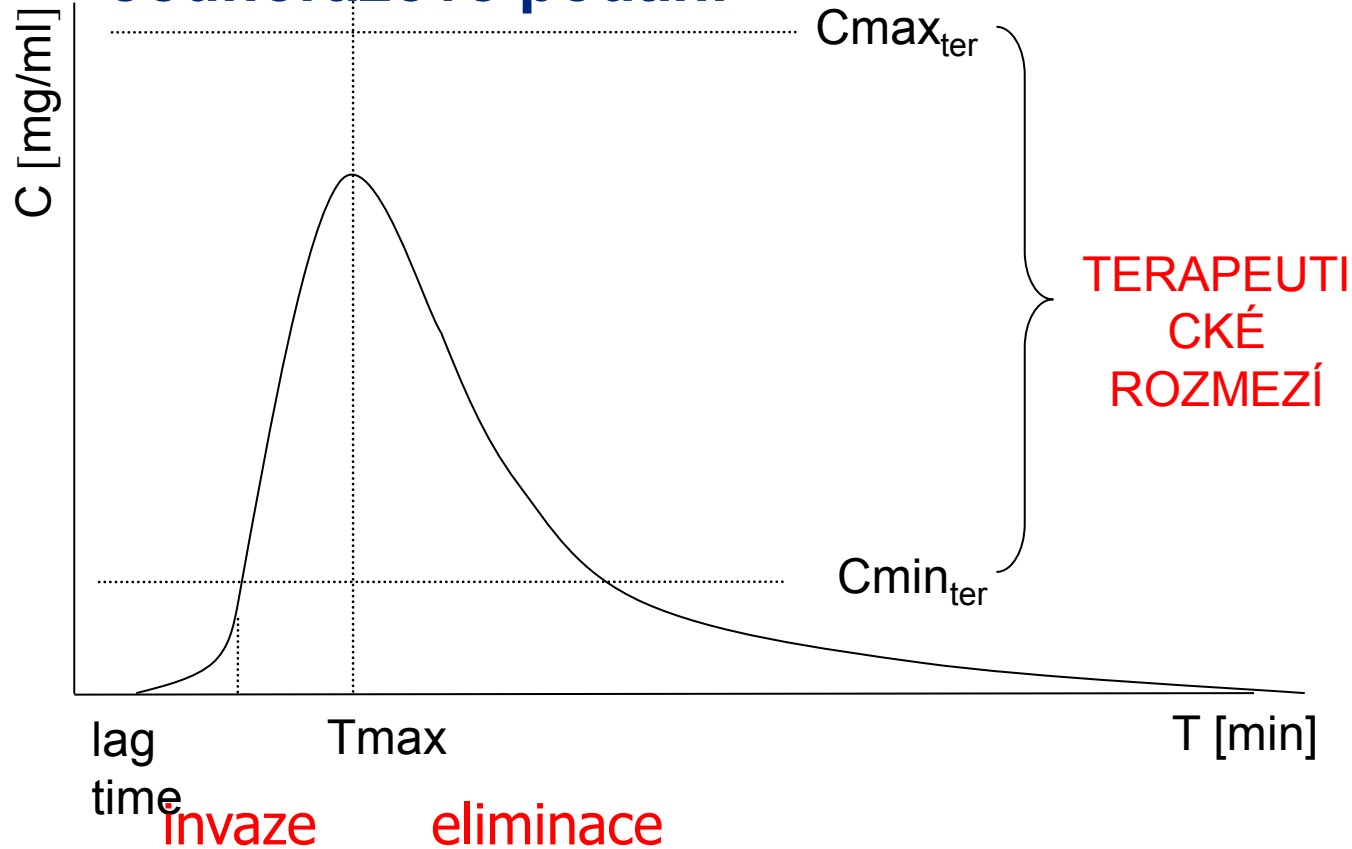
kontinuální podávání léčiva

opakované podání léčiva





Jednorázové podání

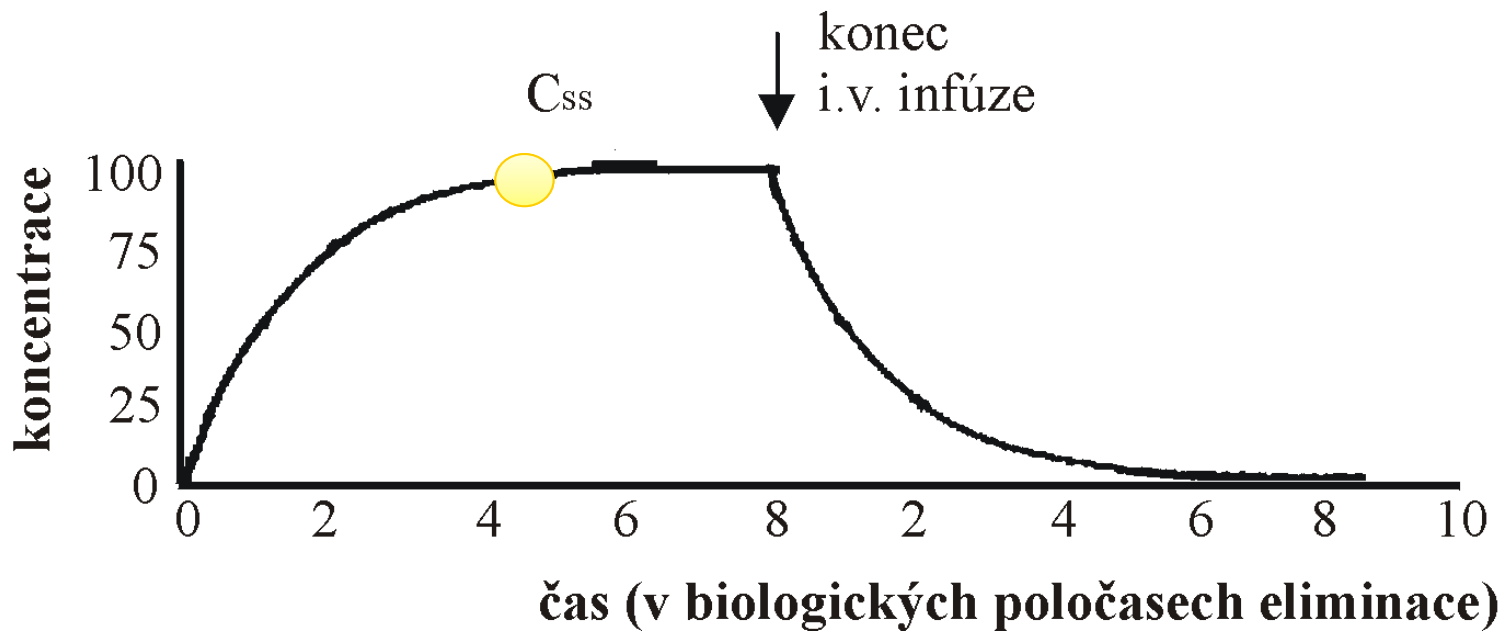


- Závislost plasmatické koncentrace na čase po extravaskulárním podání

Kontinuální podávání

- **nitrožilně, transdermálně, implantát** (mg/min)
- **ustálený stav - plato** (C_{ss})- 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 organismu vyloučeno**

Kontinuální podávání

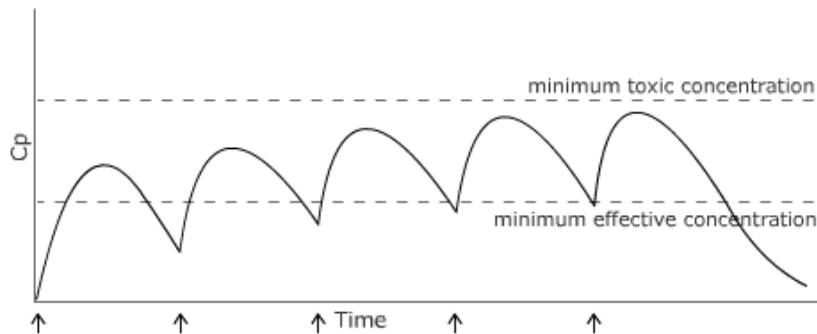
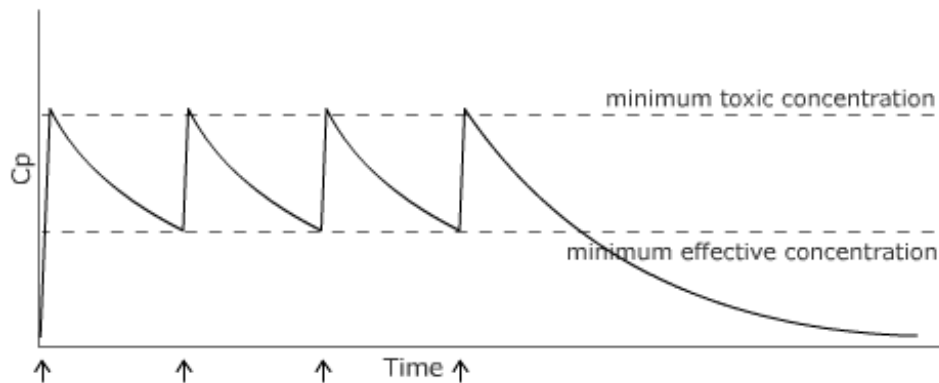




Opakované podávání

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

rychlost přívodu [mg/min] = $Cl \times C_{ss}$





Děkuji za pozornost!