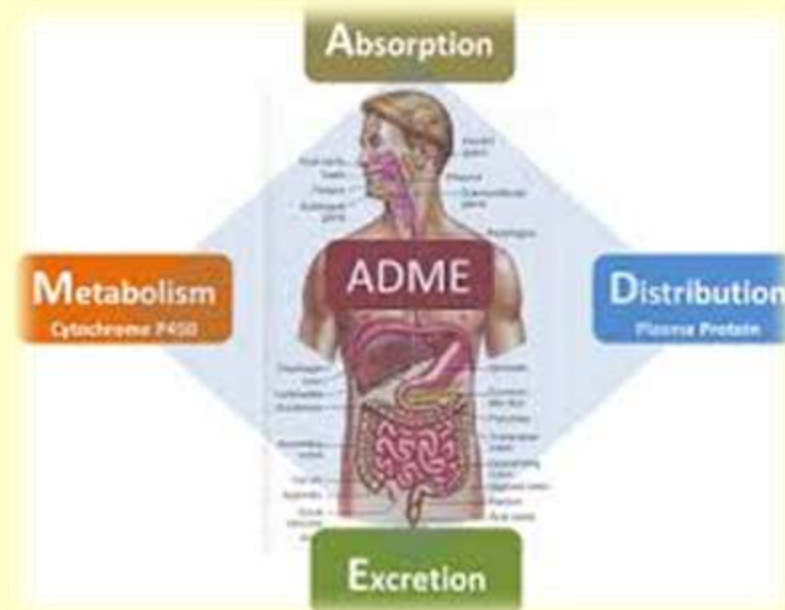


Základy farmakokinetiky

- Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu
- Farmakokinetické parametry
- Průběh plazmatických koncentrací léčiv
- Absorpce, distribuce, eliminace, metabolismus, exkrece
- Kompartmentové modely



Farmakokinetika

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

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

- farmakokinetické děje:

ABSORPCE

A

DISTRIBUCE

D

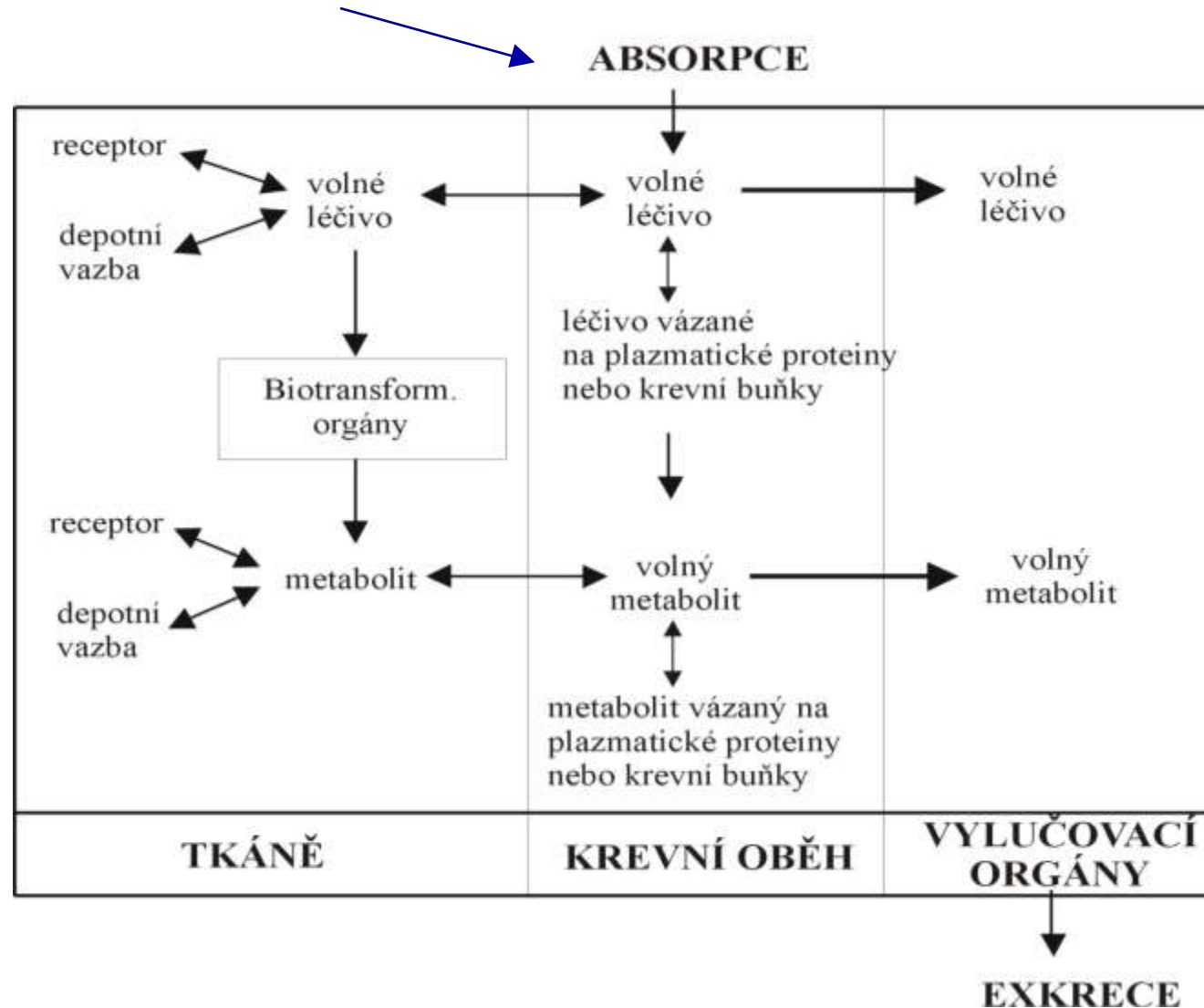
METABOLIZMUS

M

EXKRECE

E

Podání léčiva



Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

Co je důležité pro pohyb léčiva a pro překonávání bariér (buněčných membrán)?

1. Fyzikálně - chemické vlastnosti léčiva

- Rozpustnost léčiva, rozdělovací koeficient - **lipofilita/hydrofilita**
- Velikost molekuly a její náboj - **ionizace molekul**
- pH prostředí a **disociační konstanta pKa léčiva**



2. Prostup léčiva biologickými membránami (lipofilita/hydrofilita)

- lipofilní léčiva - **pasivní difuze** - prostup přes lipoidní membránu
- hydrofilní léčiva (pouze malé molekuly) - **prostup přes póry**
- **aktivní transport pomocí transportérů** (ABC transportéry)
- **vezikulární transport** – pinocytóza, fagocytóza

Kys. acetylsalicylová pKa = 3,5

Pethidin (dolsin) pKa = 8,8

Kyselé prostředí

Zásadité prostředí

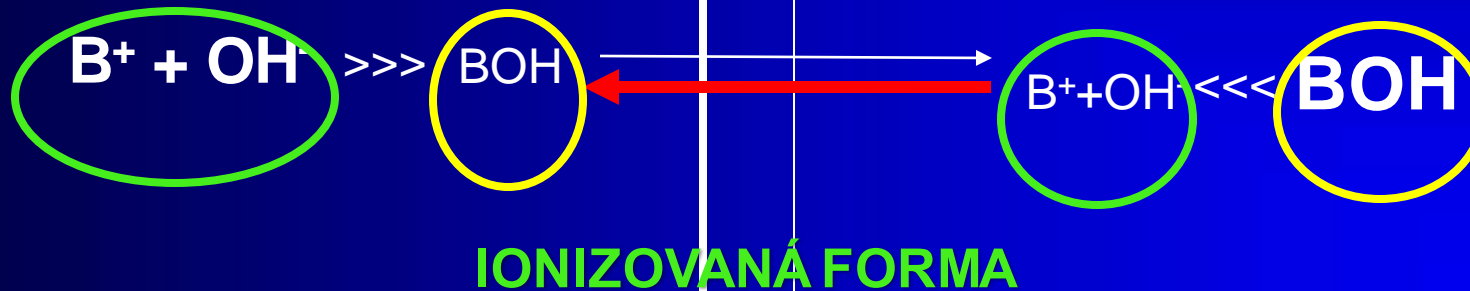
Slabé kyseliny

Slabé kyseliny



Slabé zásady /báze

Slabé zásady /báze



Žaludek pH 1-2

Parietální buňka, buňka cévního endotelu,
buňky v proximální části tenkého střeva...
pH 7,2 – 7,4

Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

Co je důležité pro pohyb léčiva a pro překonávání bariér (buněčných membrán)?

3. Vazba léčiva

- plazmatické bílkoviny (albuminy, globuliny)
 - vazba na krevní buňky
 - vazba ve tkáních **DEPOTNÍ VAZBA**
 - vazba na receptor **RECEPTOROVÁ VAZBA**
- } **TRANSPORTNÍ VAZBA**

Farmakologicky účinná je **pouze volná** frakce nikoliv vázaná!

Vázaná frakce je pouze rezervoár.

Obvykle je vazba reverzibilní a existuje dynamická rovnováha mezi koncentrací volné látky v plazmě a v tkáních. **Pokud je vazba kovalentní – ireverzibilní** ⇒ často toxické projevy

Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

Co je důležité pro pohyb léčiva a pro překonávání bariér (buněčných membrán)?

4. Perfúze tkání

Krev roznáší léčivo po těle, proto je prokrvení orgánů důležité.

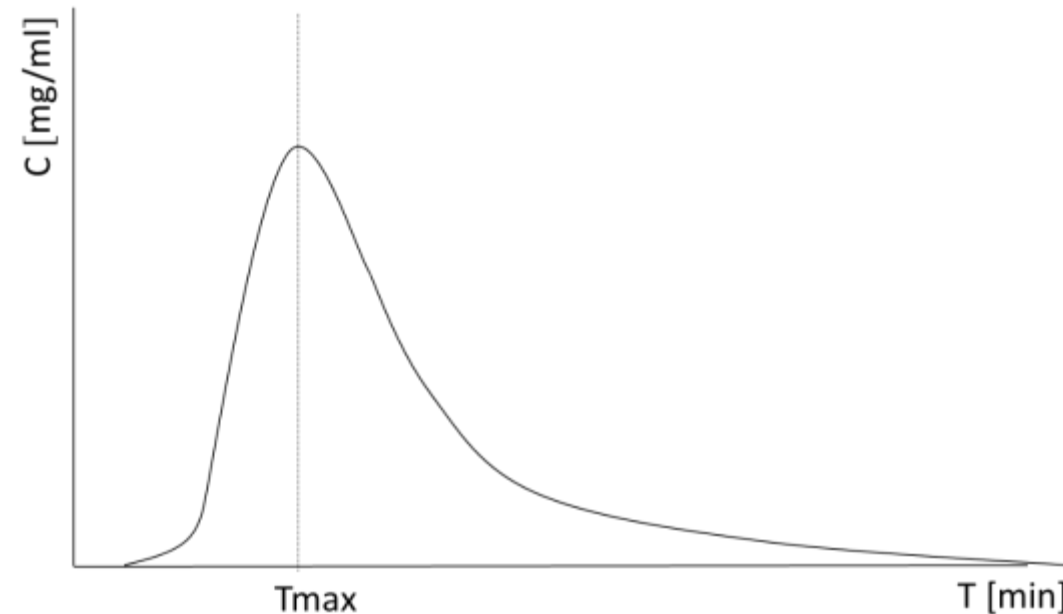
Vyšší perfúze (prokrvení) znamená rychlejší distribuci ve vyšší koncentraci

VÝJIMKA:

- mozek (oddělen HEB, proto nižší distribuce než by odpovídalo jeho prokrvení)
- tuková tkáň (často deponium pro lipofilní léčiva, často vyšší distribuce i když minimální prokrvení)

Farmakokinetické parametry

- slouží pro popis a matematické vyjádření jednotlivých farmakokinetických dějů
- většina farmakokinetických výpočtů vychází z hodnot plazmatických koncentrací léčiva



Průběh plazmatických koncentrací léčiva

ABSORPCE = průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve

Absorpce je nutná pro celkový (= systémový) účinek

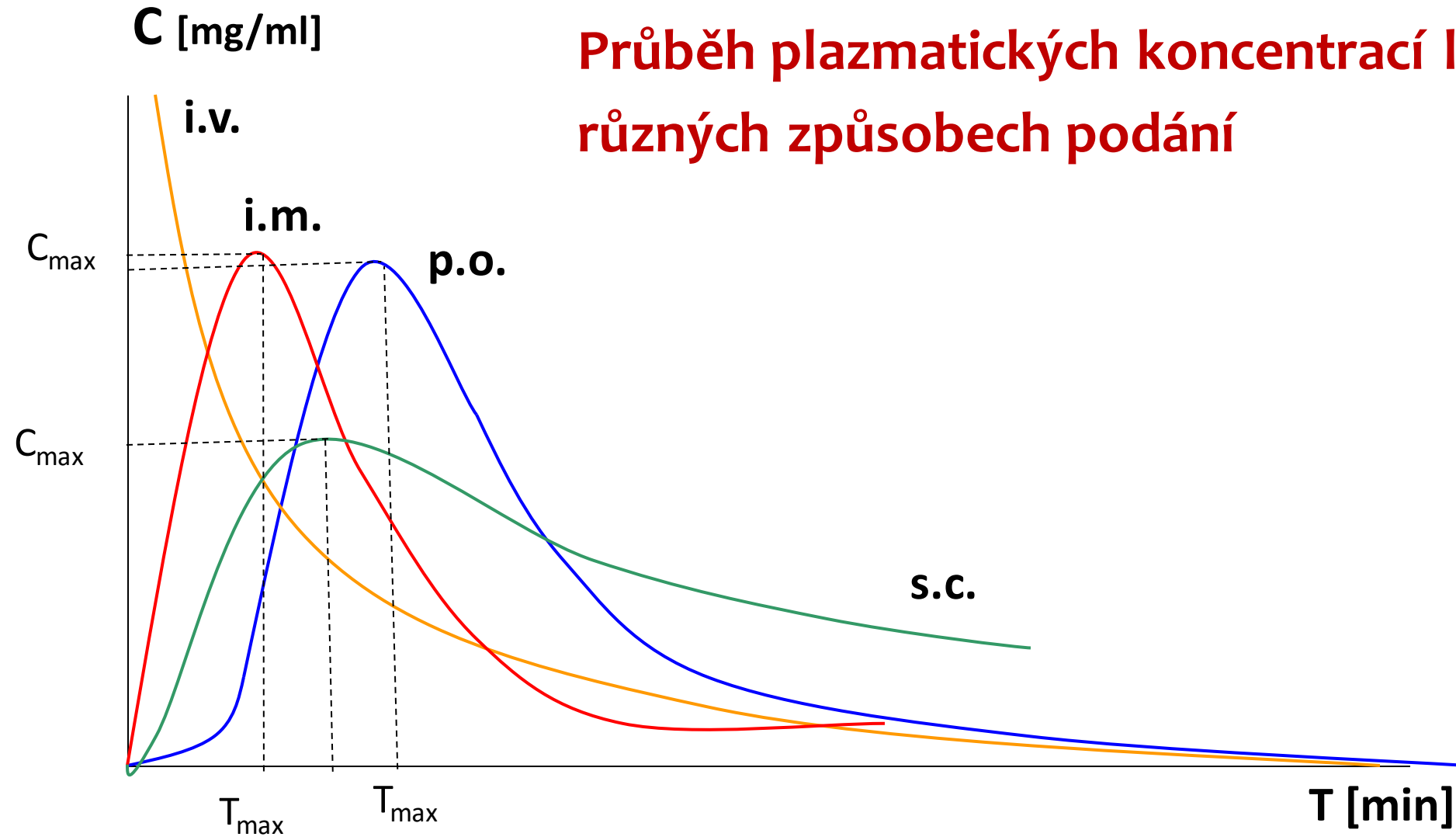
Pro účinek místní (lokální) je absorpce je nevýhodou \Rightarrow možné NÚ

- lokální anestetika
- lokální kortikoidy

Farmakokinetické parametry popisující absorpci

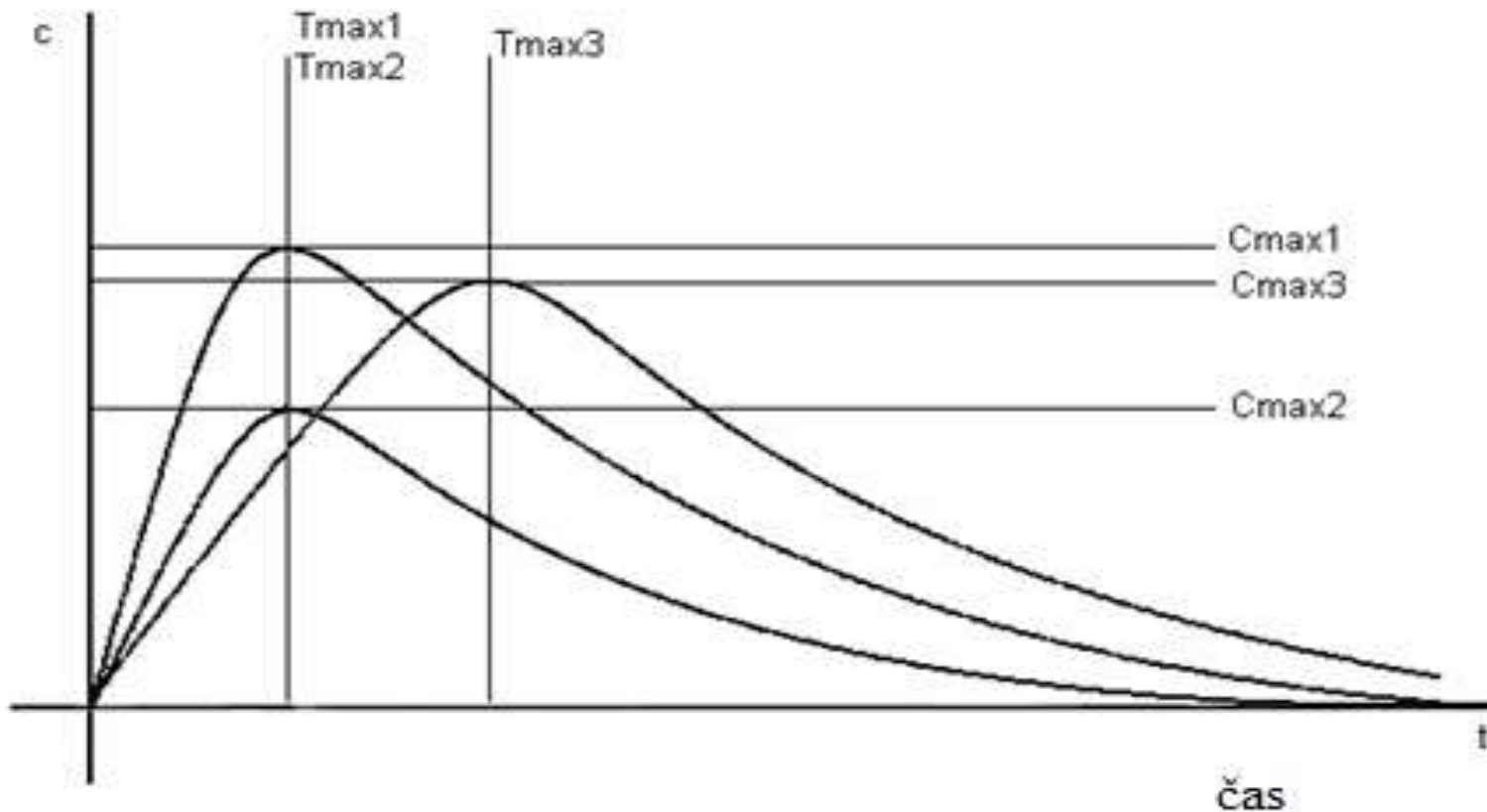
1. maximální plazmatická koncentrace – C_{\max}
2. čas dosažení max. plazmatické koncentrace - T_{\max}
3. biologická dostupnost - F

Průběh plazmatických koncentrací léčiva při různých způsobech podání



Co můžeme říct o křivkách 1, 2 a 3 ?

Porovnejte jejich T_{max} Porovnejte jejich C_{max} Lze říct o jaký způsob podání se jedná?



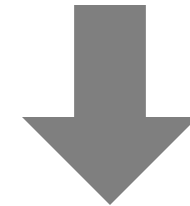
Ani jedno z podání není i.v.
U 1 a 2 stejná rychlost absorpce, ale rozdílné množství absorbované látky
U 3 pomalejší absorpce.
Může jít o stejné léčivo, ale jiný způsob podání

Biologická dostupnost (bioavailabilita) F

Udává jaký podíl z podané dávky léčiva se skutečně dostane do systémové cirkulace

- intravaskulární podání - 100% = 1
- všechny ostatní způsoby podání (extravaskulární) méně než 100% (resp. 0-1)

Transdermální podání
Bukální podání
Inhalační podání
dosahuje velmi vysoké
biologické dostupnosti



Proč není biologická dostupnost 100% ?

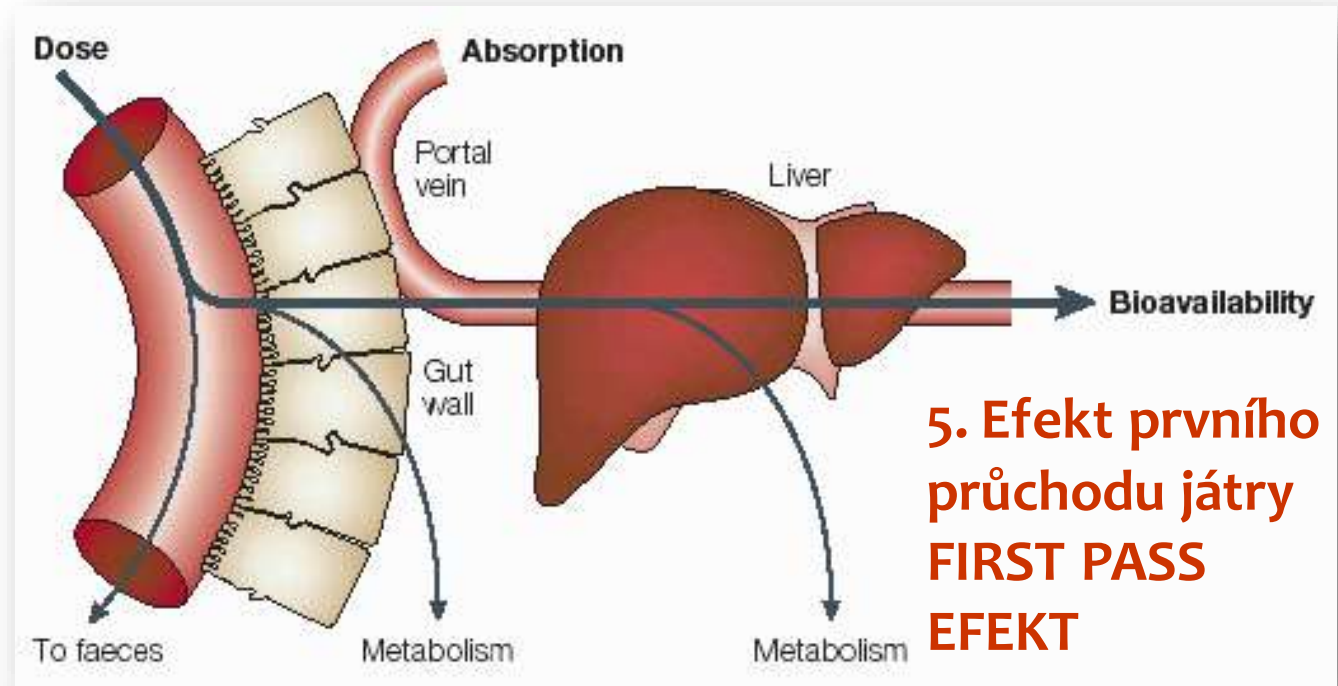
Proč není u extravaskulárního podání biologická dostupnost 100% ?

U některých léčiv a způsobů podání může být vysoká **PRESYSTÉMOVÁ ELIMINACE**

1. Vazba léčiva na některé složky tráveniny v žaludku, odejde ven

2. Tvorba nerozpustných sraženin v žaludku

3. Zrychlený pohyb léčiva v úseku tenkého střeva, kde je schopno se resorbovat



4. Léčivo v enterocytech může být vlivem enzymů částečně zmetabolizováno nebo effluxovou **P-glykoproteinovou** pumpou vyloučeno ven

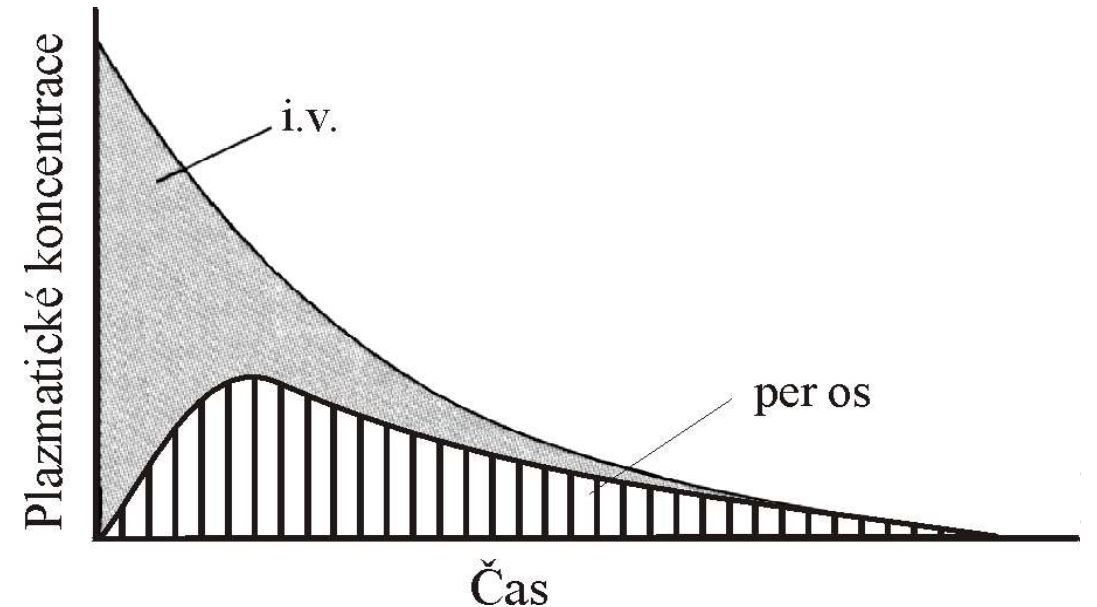
Měřítkem biologické dostupnosti je **AUC** (area under the curve)

Je to grafické vyjádření F (= plocha pod křivkou koncentrací)

Udává poměr AUC při jiných způsobech podání ku AUC při intravenózním podání

$$\frac{AUC_{per\ os}}{AUC_{iv}} = F \Rightarrow \text{menší než 1} \Rightarrow \text{pod 100\%}$$

$$\frac{AUC_{iv}}{AUC_{iv}} = F \Rightarrow = 1 \Rightarrow 100\%$$



DISTRIBUCE = dynamický děj, kdy léčivo prostupuje do těla

Z farmakokinetického hlediska nás zajímá:

1. rychlost distribuce - závisí na:

- **vazbě léčiva** (depotní vazba, vazba na plazmatické bílkoviny)
- **průniku přes biomembránu** (lipofilita/hydrofilita)
- **průtoku krve orgánem** (perfúze)

2. distribuční rovnováha

= moment ustanovení distribuční rovnováhy = okamžik, kdy se vyrovnají podíly volných frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních. (důležité pro výpočty, protože my můžeme měřit koncentraci léčiva pouze v krvi)

DISTRIBUCE = dynamický děj, kdy léčivo prostupuje do těla

3. distribuční objem V_d

- Je to hypotetický, teoretický, „zdánlivý“ objem, který by byl nutný pro rozpuštění léčiva, aby mělo stejnou koncentraci jako je koncentrace v plazmě
- Je to poměr mezi množstvím léčiva v organismu (M) a dosaženou plazmatickou koncentrací (C_{PL})

$$V_d = \frac{M}{C_{PL}}$$

Čím je V_d **VYŠŠÍ** tím **VYŠŠÍ** je i míra distribuce léčiva

Distribuční objem – využití v praxi

1. Výpočet nárazové (úvodní, nasycovací) dávky

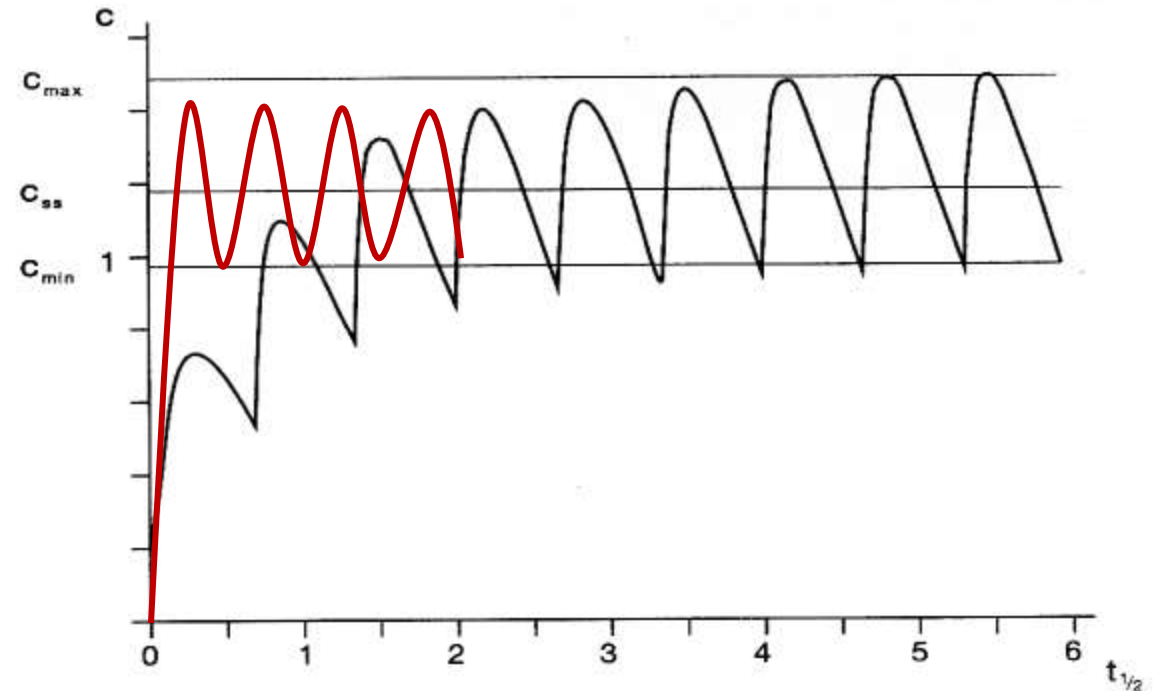
$$D = (V_d \cdot c_T) / F$$

2. Odhad množství léčiva v těle

$$M = V_d \cdot C_{pl}$$

3. Posouzení vlivu hemodialýzy a hemoperfúze

látky s velkým V_d nelze z organismu těmito technikami odstranit



ELIMINACE léčiv z organismu

Zahrnuje:

- procesy **biotransformace*** (metabolické změny vedoucí k tvorbě aktivních metabolitů nebo naopak neaktivních metabolitů)
- procesy **exkrece** (vyloučení léčiv z těla).

*** Léčivo, které se do organismu dostává v neúčinné formě a musí být zmetabolizováno na aktivní látku = PROLÉČIVO**

kodein – morfin; enalapril – enalaprilát; cyklofosfamid – fosforamid

Některá léčiva jsou biotransformována minimálně, nebo vůbec ne a jsou vylučována z těla (gentamycin z 98%, isofluran z 99,8%)

ELIMINACE léčiv z organismu

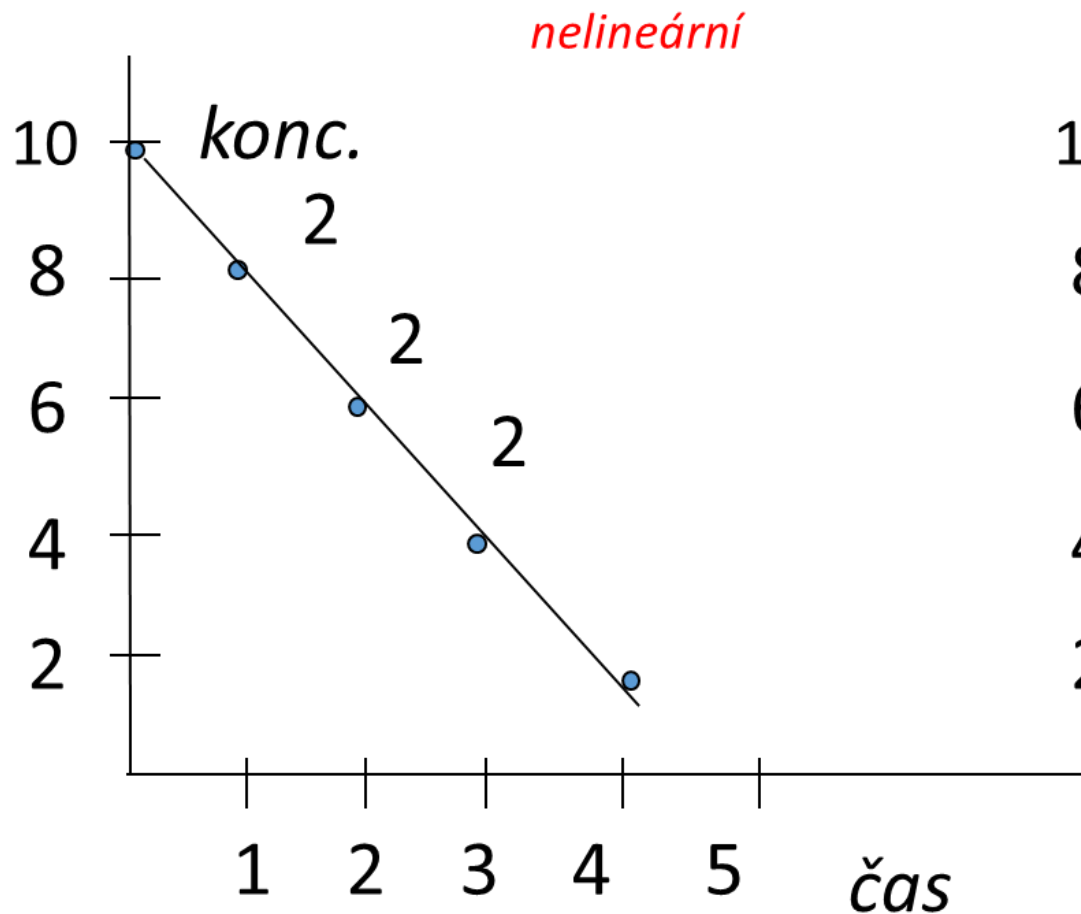
Kinetika eliminace podle 1. řádu

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

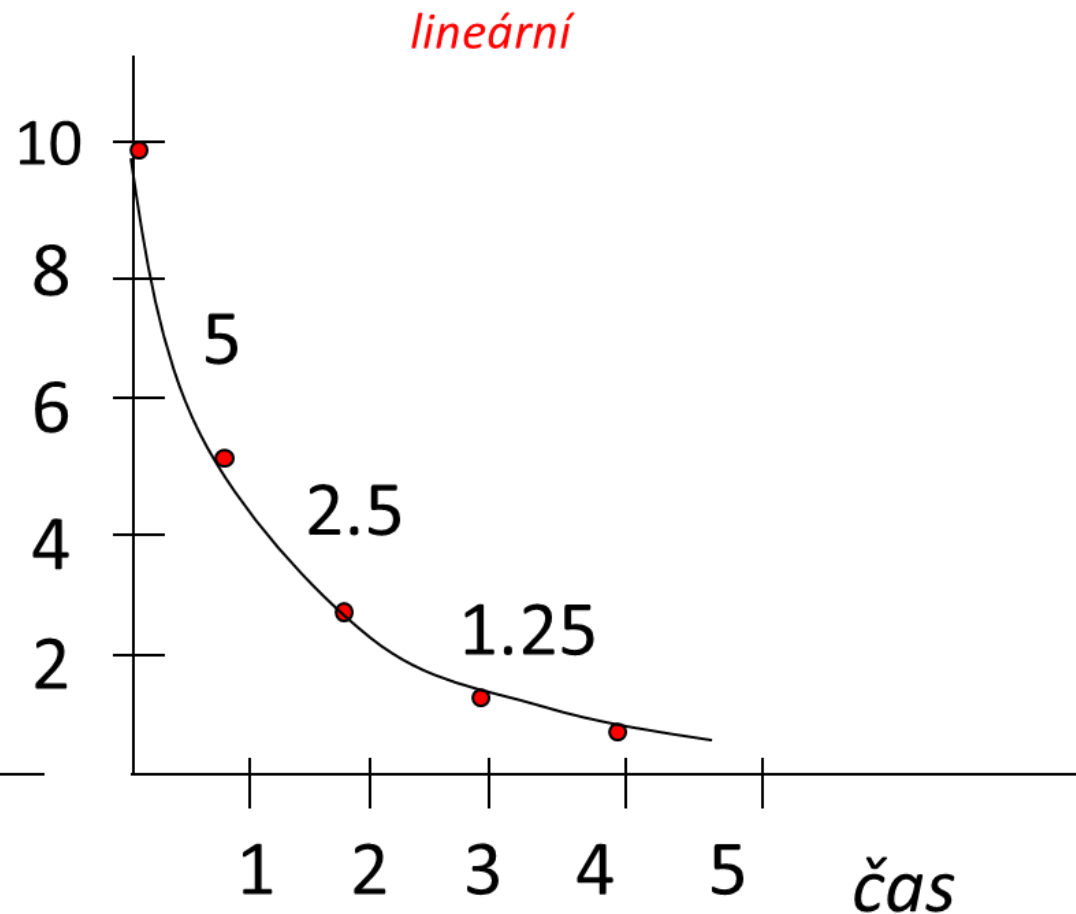
Kinetika eliminace podle 0. řádu

- rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění
- saturabilní kinetika
- ethanol, fenytoin

KINETIKA dle 0. řádu



KINETIKA dle 1. řádu



Jak můžeme definovat rychlost eliminace ?

1. eliminační konstantou

Udává rychlost eliminace. Vypočítá se ze změny koncentrace léčiva ve dvou časech

$$k_e = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1}$$

2. biologickým poločasem $t_{1/2}$

Je čas, za který se sníží množství léčiva v organismu na polovinu. Léčivo je úplně odstraněno za 4 až 5 biologických poločasů

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0,7}{k_e}$$

3. clearance

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

$$Cl_{TOT} = Cl_{REN} + Cl_{HEP} + Cl_{PUL} \dots$$

$$Cl_{TOT} = \frac{D}{AUC} = k_e \cdot V_d$$

METABOLISMUS (biotransformace) léčiv

1. fáze biotransformačních dějů

Jedná se obvykle o reakce měnící účinnost léčiva (vzniká produkt aktivní, méně/více inaktivní, toxický...)

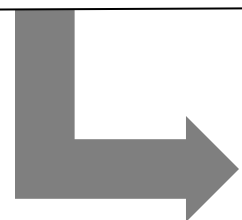
- **děje oxidačně – redukční**

oxidázy, reduktázy, dehydrogenázy

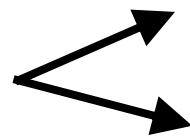
- **děje hydrolytické**

hydrolázy, esterázy, amidázy...

Enzymy cytochromu P450



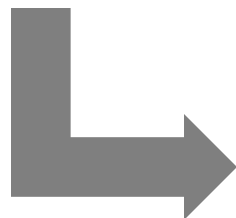
*** METABOLIT**



dostatečně polární ⇒ **VYLUČOVÁNY MOČÍ**

nedostatečně polární ⇒ **postupují do 2. fáze**

aktivní / méně aktivní / neaktivní / toxický



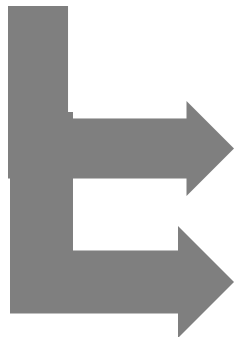
METABOLISMUS (biotransformace) léčiv

2. fáze biotransformačních dějů

Jedná se obvykle o reakce vedoucí k tvorbě hydrofilnějších a polárnějších produktů snadněji vylučovatelných z organismu.

- **děje konjugační**
transferázy

Dochází ke konjugačním reakcím s kyselinou glukuronovou, sírovou, octovou, nebo s aminokyselinami (glycin, glutamin).



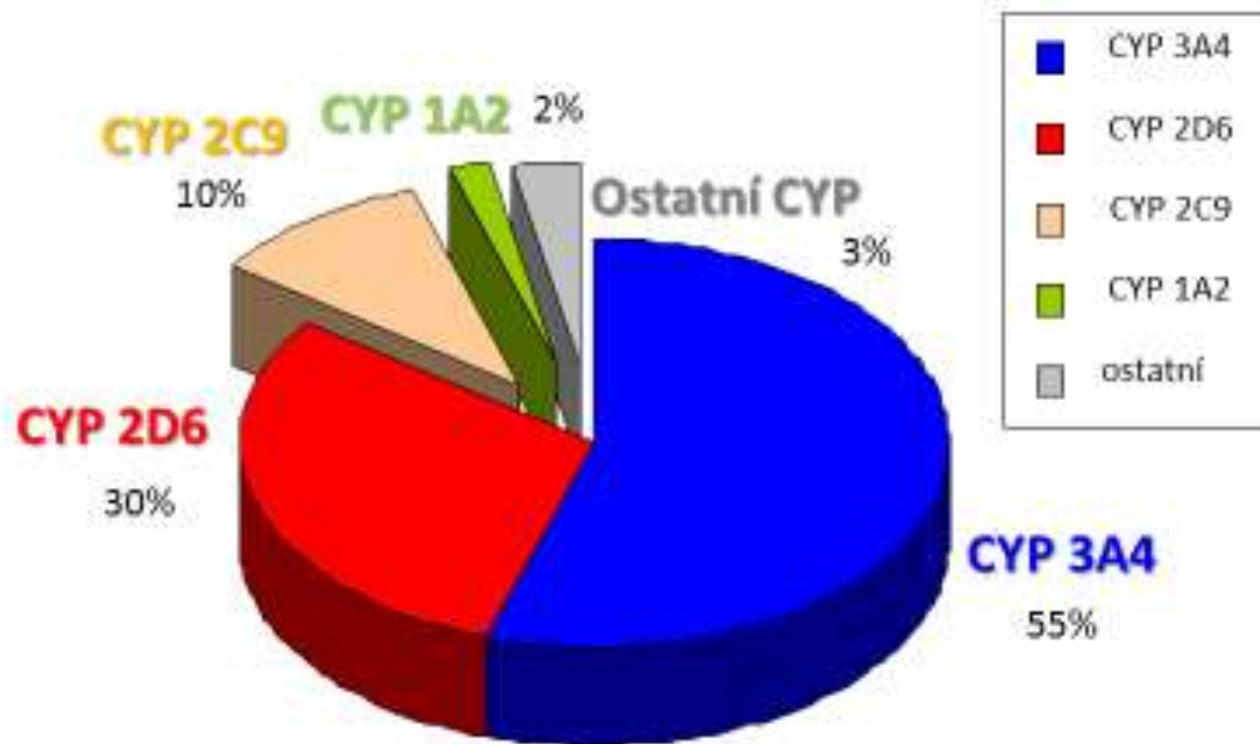
metabolity se stávají rozpustné ve vodě a mohou být vylučovány močí

metabolity s vysokou MH podléhají enterohepatálnímu oběhu
(návrat části léčiva zpátky do těla)

Enzymy cytochromu P450

= hlavní enzymový systém katalyzující především hydroxylační reakce

Izoenzymy se účastní metabolismu endogenních látek i xenobiotik



**Farmakologicky
nejvýznamnější izoenzymy:**

CYP3A4
CYP2D6
CYP2C9
CYP1A2
CYP2C19

Existuje velká intra- a inter- individuální variabilita v aktivitě těchto enzymů

ENDOGENNÍ FAKTORY

(věk, pohlaví, genový polymorfismus)

Přítomnost
variantních alel

EXOGENNÍ FAKTORY

(užívaná léčiva, kouření tabáku, dieta, patologické stavy)

Lékové
interakce

Indukce CYP1A2

EXKRECE léčiv z organismu

Hlavní exkreční cesty

ledviny, žluč, plíce

Vedlejší exkreční cesty

mateřské mléko, pot, sliny, kůže, vlasy

- léčivo se může exkretovat i bez předchozí biotransformace
- exkrece může probíhat současně více cestami stejně jako eliminace

Ledviny

- Jsou hlavní exkreční cestou většiny léčiv
- mají velký význam pro udržení ABR a iontové homeostázy

Exkreční procesy v ledvinách:

1. GLOMERULÁRNÍ FILTRACE
2. TUBULÁRNÍ SEKRECE/EXKRECE
3. TUBULÁRNÍ zpětná RESORPCE/REABSORPCE

- rychlost exkrece ledvinami **závisí na jejich funkčním stavu**
- **pH moče hraje důležitou roli při exkreci.** Změnou pH lze zvýšit exkreci léčiva, ale také jeho reabsorpci zpátky do těla.
 - alkalizace** – hydrogenuhličitan sodný
 - acidifikace** – chlorid amonný, kys. askorbová

Játra

- exkrece do žluči \Rightarrow stolicí (tetracykliny, hormony)
- Jsou hlavní exkrekční cestou např. pro estrogeny a tetracykliny
- rychlost exkrece játry **závisí na jejich funkčním stavu**

ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH

Konjugát se dostává žlučí do střeva, zde se štěpí a opětovně dostává přes *vena portae* do systémového oběhu \Rightarrow prodloužení biol. poločasu a účinku léčiva
Za nepřítomnosti střevní mikroflóry to nebude fungovat (enzym glukuronidáza)

Plíce

- vydýchání léčiva (inhalační anestetika)

Kompartmentové modely

Slouží k přesnějšímu modelování farmakokinetických situací v klinické praxi, neboť reálně je jiná koncentrace léčiva v plazmě a jiná v tkáních.

Co je to kompartment ?

Je to takový oddíl organismu, ve kterém je **stejná** koncentrace léčiva a který je definován **vlastním distribučním objemem V_d**

❖ Jednokompartmentový model

- nejjednodušší
- počítá se stejnou koncentrací látky ve všech částech organismu

❖ Vícekompartmentové modely

- lépe simulují reálnou situaci
- přináší ovšem složitější postup výpočtu farmakokinetických parametrů

Způsoby aplikace léčiv a lékové formy

Co je to léková forma, jejich rozdělení

tuhé, polotuhé, tekuté, plynné

1. ,2., 3. generace

Způsoby aplikace léčiv

s lokálním účinkem, se systémovým účinkem

Klasifikace aplikačních způsobů

Farmakologické rozdíly mezi aplikač. způsoby

farmakodynamické , farmakokinetické



Léková forma

- Je to konečná podoba, v níž je léčivý přípravek podáván nemocnému
- Je tvořena směsí účinných a pomocných látek
- **umožňuje podání léčiva zvoleným aplikačním způsobem**
- umožňuje aplikovat přesně definovanou dávku léčiva

K čemu slouží léková forma?

- ochrana léčivé látky (LL) před vnějšími vlivy (vlhkost, světlo...)
- ochrana LL před vlivy vnitřního prostředí lidského těla (↓ pH v žaludku)
- úprava organoleptických vlastností (vůně, chuť)
- **ovlivnění farmakokinetických vlastností**
 - ✓ úprava profilu uvolňování léčivé látky (LL) z lékové formy (LF)
 - ✓ cílená distribuce LL

Dělení lékových forem

Podrobněji bude probráno na cvičení

1. podle konzistence

- tuhé
- polotuhé
- tekuté
- plynné

2. podle způsobu užití

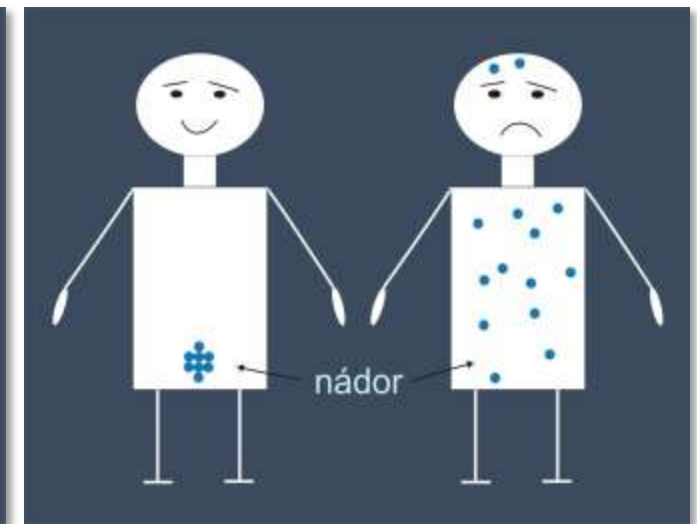
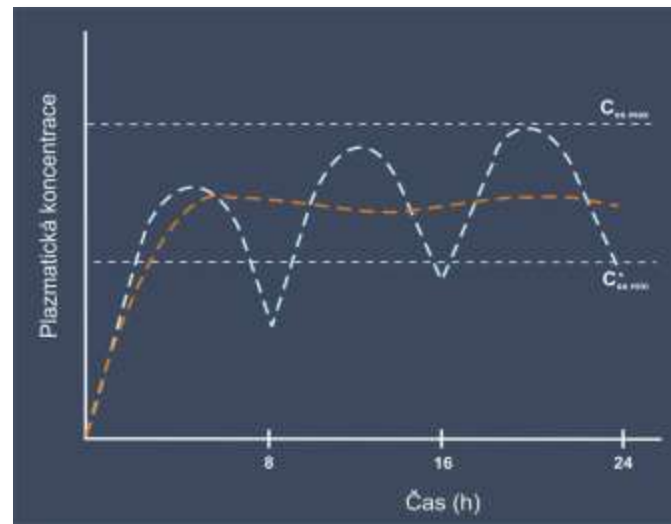
- vnitřní
- vnější

3. podle tvarového uspořádání

- specifické
- nespecifické

4. podle vlivu na farmakokinetiku

- **1. generace** – s neřízeným uvolňováním
- **2. generace** – s řízeným uvolňováním
- **3. generace** – s cílenou distribucí



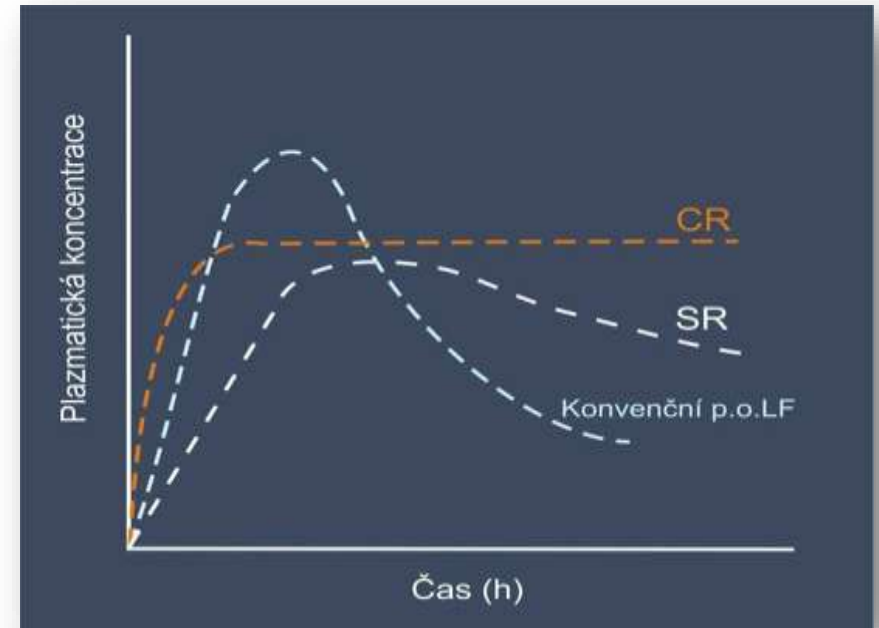
Čím se liší lékové formy s řízeným uvolňováním?

Odlišnosti od „neřízených“ LF 1. generace podaných stejným způsobem spočívají v:

- rychlosti uvolňování LL a/nebo
- v místě uvolňování LL

K čemu je to dobré?

- snížení fluktuace plazmatické koncentrace LL
- snížení frekvence podávání LL
- snížení NÚ ⇒ **zvýšení compliance pacienta**



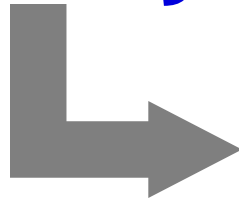
1) Controlled release (CR)

LL se uvolňuje podle kinetiky 0. řádu a zajišťuje udržení relativně **konstantních plazmatických koncentrací** léčiva

2) Sustained / Slow release (SR, RETARD)

uvolní se potřebná iniciační dávka LL a pak se **uvolňuje postupně**, tj. po prodlouženou dobu (ATB, analgetika)

Způsoby aplikace léčiv



Podle toho, jaký vyvolávají
ÚČINEK

Topické podání není synonymum pro lokální podání. Může se absorbovat a vyvolávat systémový účinek

Místní / lokální

- převážná část efektu léčiva se odehrává v místě aplikace ⇒ **cílený účinek na postiženou tkáň/orgán**
- omezený průnik léčiva z místa podání do okolí ⇒ snížení rizika NÚ (snaha absorpci bránit)
- **rozhodující je koncentrace léčiva**

Celkový / systémový

- léčivo přestupuje do systémové cirkulace
- **možnost ovlivnění všech tkání a orgánů** ⇒ vyšší riziko NÚ (specifickými aplikačními způsoby můžeme specificky cílit)
- **rozhodující je dávka léčiva, biologická dostupnost a LF**

Farmakologické rozdíly mezi aplikačními způsoby

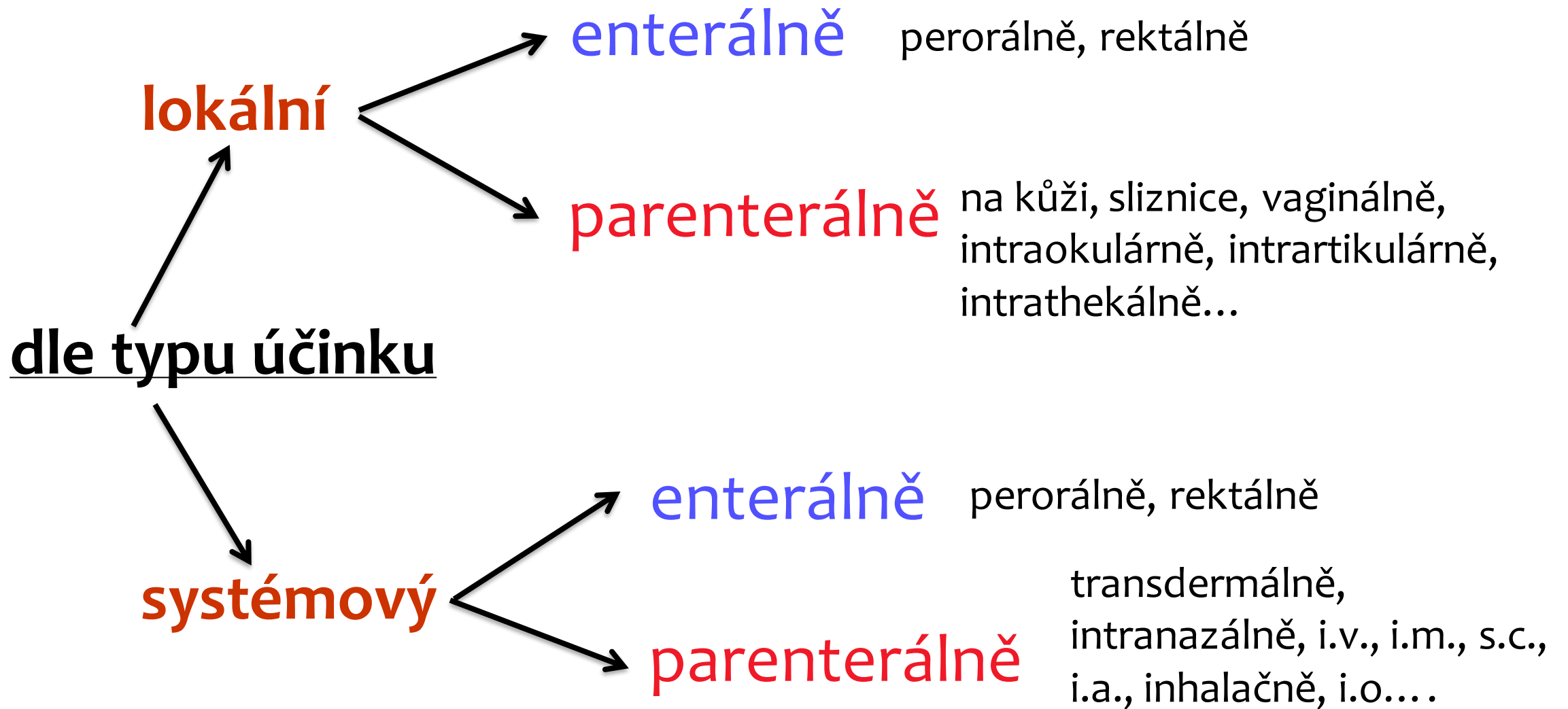
Farmakodynamické

- změna **charakteru** účinku (při daném aplikačním způsobu nemůže léčivo dosáhnout jiných struktur)
 - Mannitol**: p.o. – laxativum; i.v. – diuretikum
 - Adrenalin**: intranazálně - dekonescens; i.v. – kardiostimulans
 - Lugolův roztok**: topicky - antiseptikum; p.o. – tyreostatikum

Farmakokinetické

- jednotlivé aplikační způsoby se budou lišit v rychlosti kdy toho dosáhnou, velikosti dávky, která se tam dostane, v délce trvání účinku....
- u lokální aplikace chceme dosáhnout lokálního účinku (omezit absorpci)
- u systémového účinku je cílem dosáhnout krevního řečiště.
- **Vankomycin** – p.o. – lokální působení ; i.v. – systémové působení

Klasifikace aplikačních způsobů



Klasifikace aplikačních způsobů

Externí/vnější*

k aplikaci na pokožku, sliznice a do tělních dutin bez ohledu na typ účinku který je vyvolán

dle způsobu aplikace

Interní/vnitřní*

k aplikaci perorální, inhalační a injekční



* Lékopisná/farmaceutická klasifikace používaná pro označování IPLP přípravků

Klasifikace aplikačních způsobů

podle narušení
přirozených bariér
organismu

Neinvazivní

- vaginální (intrauterinní*)
- sublingvální
- epikutánní
- perorální
- intranazální
- inhalační
- rektální

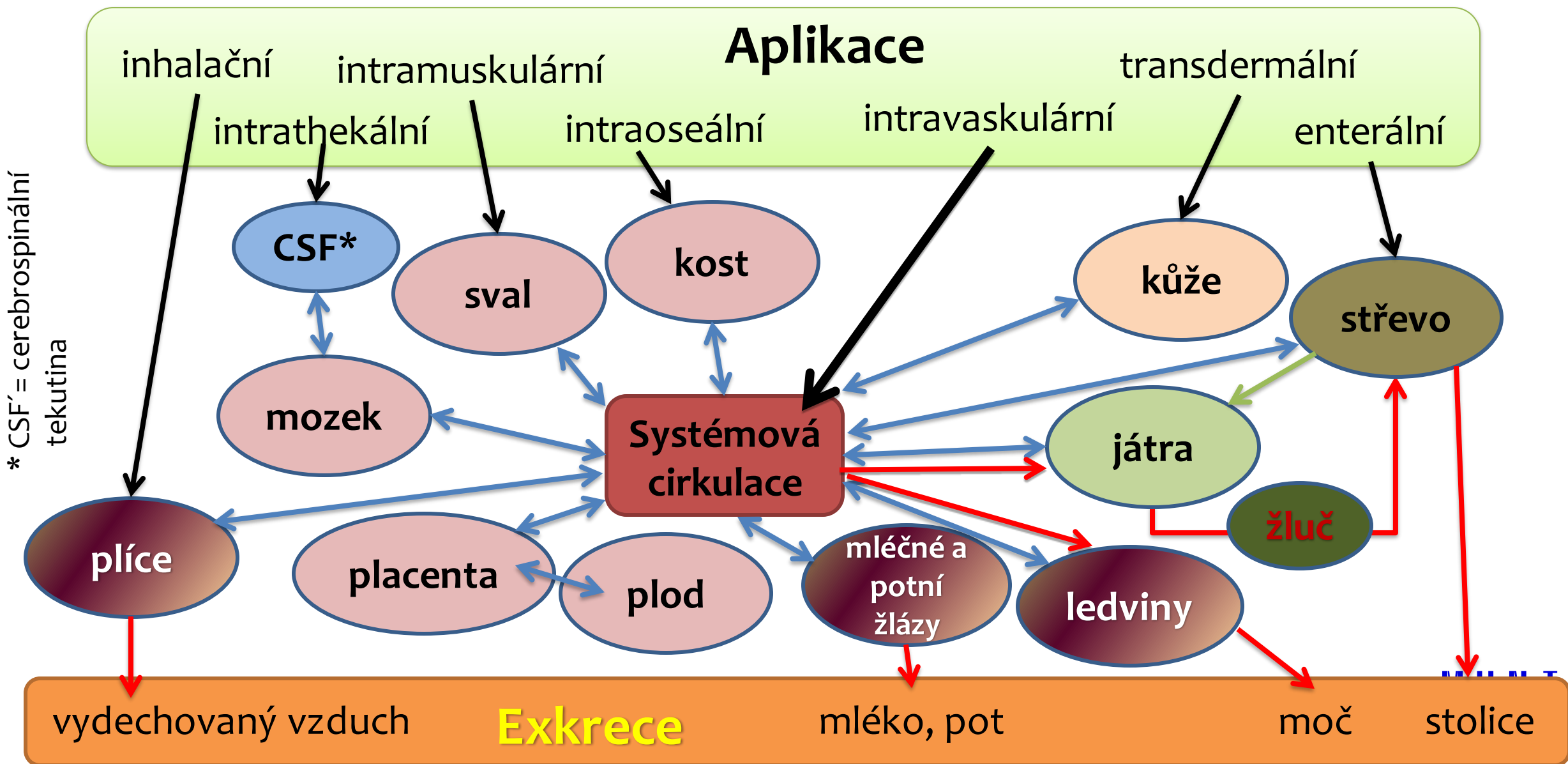
Invazivní

- intravenózní
- intraarteriální
- intraoseální
- intramuskulární
- subkutánní
- intradermální
- implantace



* Někdy považováno
za implantaci

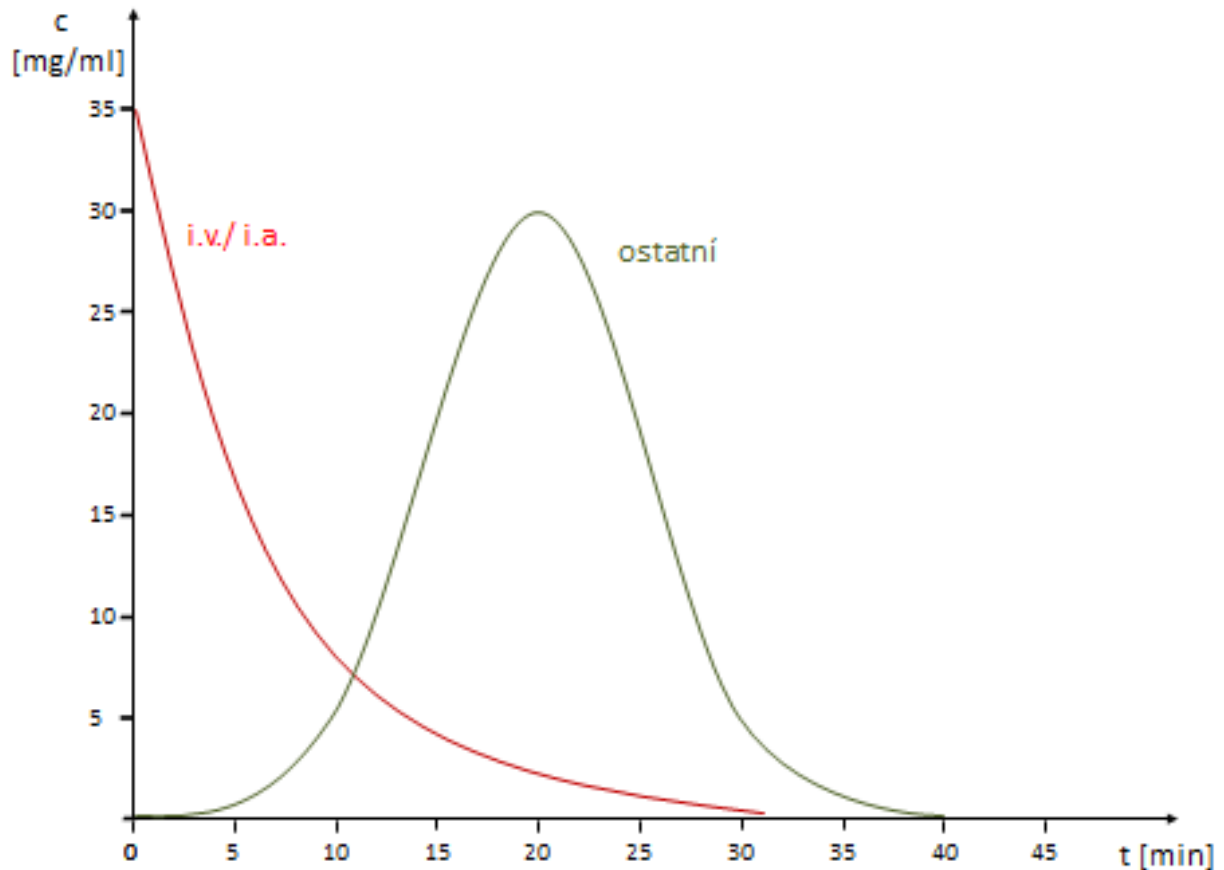
Schéma systémového podání léčiv



Typy aplikací léčiv vzhledem k plazmatickému profilu léčiva

Jednorázové (bolusové) podání léčiva

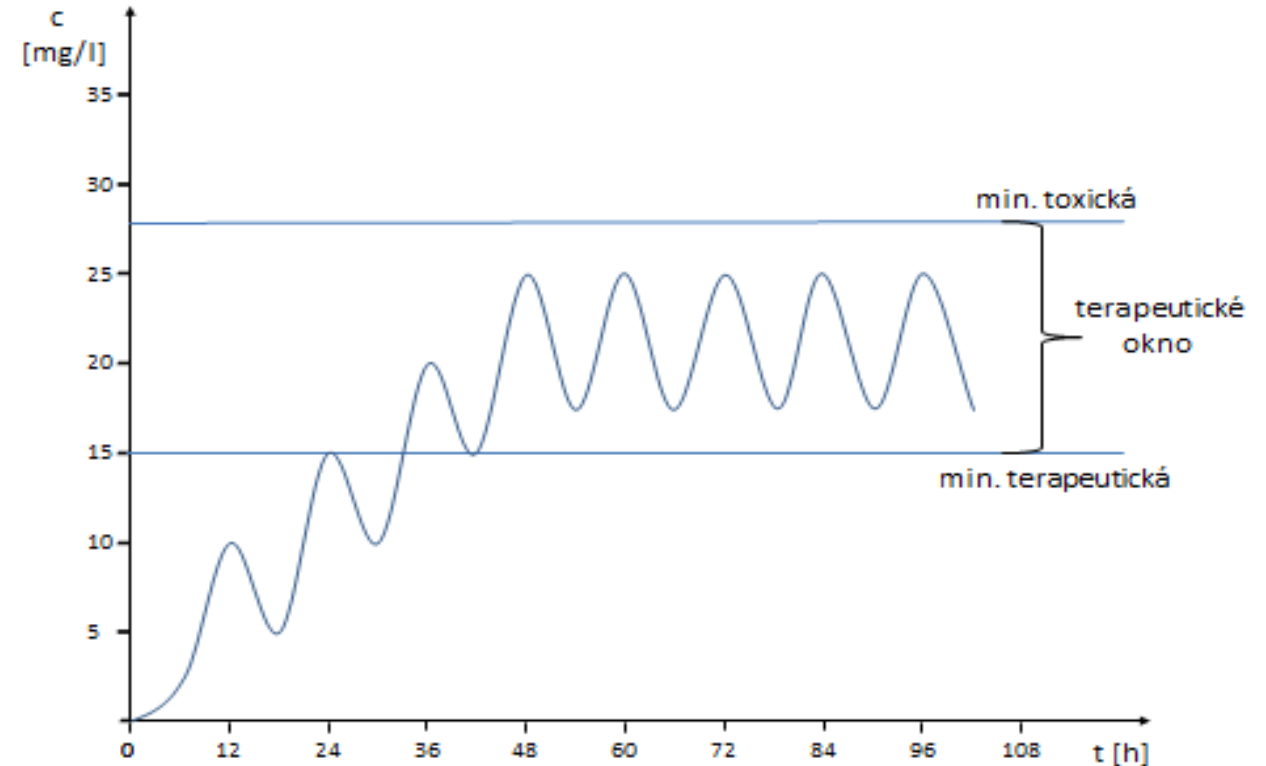
- jakákoliv léková forma a cesta aplikace
- často u akutních stavů nebo vakcinace
- **nedochází ke kumulaci léčiva**



Typy aplikací léčiv vzhledem k plazmatickému profilu léčiva

Opakované podání léčiva

- pro chronickou terapii
- pokud je následující dávka podaná před plnou eliminací dávky předchozí **dochází ke kumulaci léčiva**

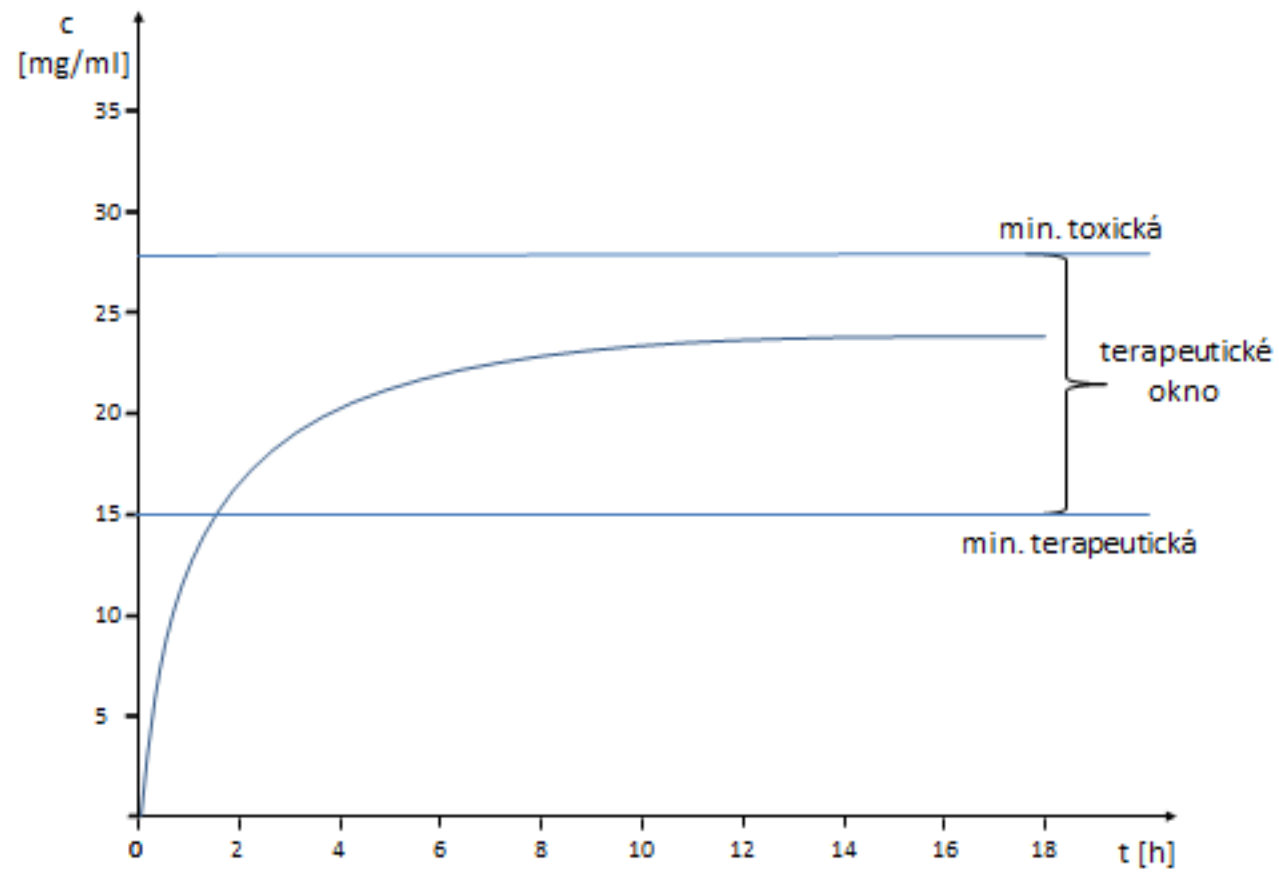


Kdy může docházet ke kumulaci léčiva ?

Typy aplikací léčiv vzhledem k plazmatickému profilu léčiva

Kontinuální podání léčiva

- Léčivo podáváno / uvolňováno z lékové formy konstantní rychlostí
⇒ ustálení plazmatických koncentrací
- **i.v. infuze, pumpy, náplasti, implantáty, depotní injekce, vaginální kroužky, intrauterinní tělíška**



Aplikační cesty pro LOKÁLNÍ ÚČINEK

Intrauretrální, intravezikální podání

Intrakavernózní podání

Dentální, gingivální, orální podání

Endotracheopulmonální podání

Intraaurální podání

Intraamniotické podání

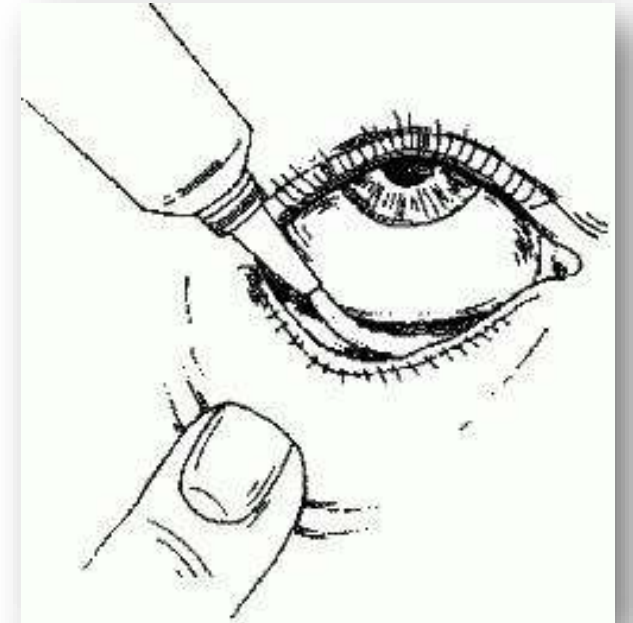
Intrakoronární podání

Aplikační cesty pro LOKÁLNÍ ÚČINEK

- **intrauretrální** (diagnostika karcinomu močového měchýře; aplikace bulkamidu při stresové inkontinenci u žen) + **intravezikální** (chemoterapie močového měchýře)
- **intrakavernózní** (léčba erektilní dysfunkce – prostaglandin E1)
- **dentální** (zubní pasta) **gingivální** (Corsodyl proti paradentóze), **orální** (antiseptické pastilky)
- **endotracheopulmonální** (suspenze fosfolipidů u terapie nezralých novorozenců se syndromem dechové tísně)
- **intraaurální** (ušní kapky – ATB)
- **intraamniotické** (dinoprost k indukci abortu)
- **intrakoronární** (prokain k indukci kardioplegie u mimotělního oběhu)
- **konjunktivální, intrathekální, intraartikulární, intraokulární.**

Konjunktivální aplikační cesta

- většinou ve formě očních kapek nebo mastí
- lokální efekt
- riziko systémových NÚ
- specifické požadavky na kvalitu – sterilita, izotonicita
- **dekongestiva, antibiotika, antihistaminika, antiglaukomatika, antiseptika...**



LOKÁLNÍ ÚČINEK

Intrathekální aplikační cesta

podání do subarachnoidálního prostoru látek, které neprocházejí HEB

- **intracerebrální** podání do mozku
- **intracerebro-ventrikulární**
podání do mozkových komor



Aplikovat můžeme takto cytostatika, analgetika, lokální anestetika

OMMAYA REZERVOÁR - druh intraventrikulárního katetru (silikonová hadička + rezervoár v podkoží). Lze tak pravidelně aplikovat léky nebo vyšetřovat mozkomíšní mok)

Intraartikulární aplikační cesta

podání do kloubu - nejčastěji ramenní, kolenní, loket, zápěstí, ale lze i např. do temporomandibulárního kloubu (čelistní kloub) nebo do paty.



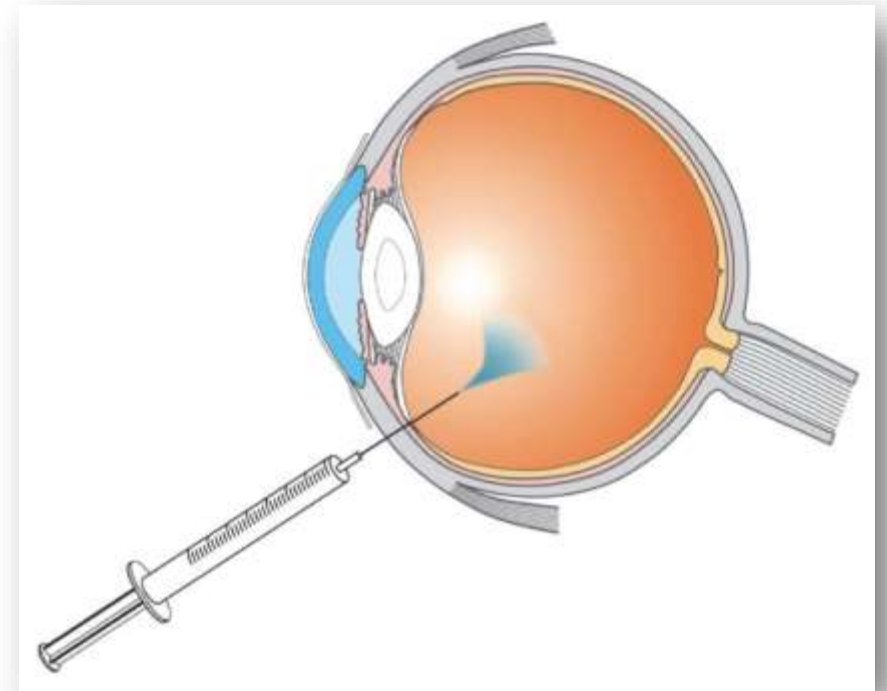
Lokální aplikace analgetik a antiflogistik
při revmatoidní artritidě; **kys.**
hyaluronové pro reparaci chrupavek,
glukokortikoidů, radionuklidů...

Intraokulární (intravitreální) aplikační cesta

podání přímo do sklivce oka

Při makulární degeneraci:

- Intravitreální injekční implantát
(kortikoidy - dexametazon)
- intravitreální injekce (biologická terapie
- aflibercept, ranibizumab)



Aplikační cesty pro LOKÁLNÍ i SYSTÉMOVÝ ÚČINEK

Vaginální, intrauterinní podání

Topické podání

Intranazální podání

Inhalační podání

Rektální podání

Perorální podání

Vaginální, intrauterinní podání

1. PRO LOKÁLNÍ ÚČINEK

- minimum nežádoucích účinků
- specifické pomocné látky ↓ pH
antibiotika, antimykotika, antiparazitika

2. PRO SYSTÉMOVÝ ÚČINEK

- vaginální kroužek nebo nitroděložní tělísko
- řízené uvolňování léčiva

kontraceptiva

vaginální kroužek



nitroděložní tělísko



Topické (epikutánní) podání



1. PRO LOKÁLNÍ ÚČINEK

- Lékové formy: masti, krémy, pasty, náplasti, roztoky
- minimální NÚ

Dermatologické indikace

TTS:

- Rezervoárový systém
- Matrixový systém
(lepší přilnavost,
rovnoměrnější vstřebávání)

2. PRO SYSTÉMOVÝ ÚČINEK

- TTS pro aplikaci léčiv (většinou ve formě náplastí)
- kontinuální uvolňování léčiva – lepší farmakokinetika
- mohou být lokální i systémové NÚ
- vysoká compliance pacienta
- snadné přerušování terapie

**Kontraceptiva, léčba bolesti (fentanyl, buprenorfin),
odvykací terapie (nikotin).**

Výrazný efekt při pronikání do hlubších vrstev kůže mají **pomocné látky**.

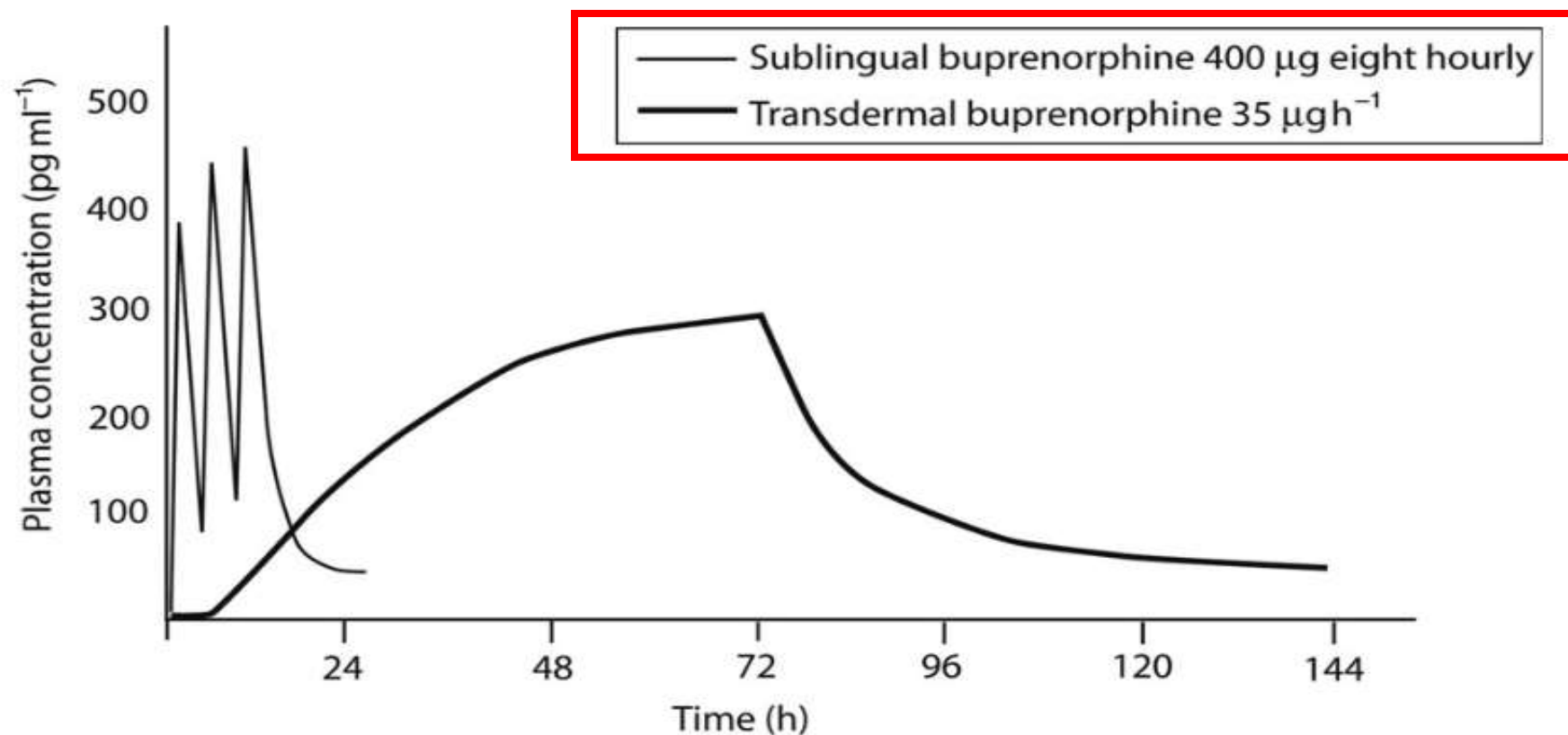


Mohou vést

- k lokálnímu podráždění
- senzitivizaci/alergizaci

TOPICKÁ aplikace versus transdermální

Comparison of plasma concentrations of buprenorphine after single application of $35 \mu\text{g h}^{-1}$ patch (removed after 72 h) and sublingual dosing of $400 \mu\text{g}$ buprenorphine, eight hourly.



Margetts, Contin Educ Anaesth
Crit Care Pain, 2007, 7, 171-176

Intranazální podání

Lékové formy: nosní kapky, masti, spreje



1. PRO LOKÁLNÍ ÚČINEK

antiseptika, ATB, antihistaminika, dekonjestiva, antiflogistika

2. PRO SYSTÉMOVÝ ÚČINEK

analgetika, antivirotika, hormony (ADH, gonadotropin)

Inhalační podání

Lékové formy:

- plyny, aerosoly (specifické požadavky na velikost částic)
- přípravky v tlakových nádobách (uvolňované pomocí inhalačních systémů turbuhaler, diskhaler, nebulizátor – nutné proškolení)
- rychlý nástup účinku
- minimální presystémová eliminace
 - PRO SYSTÉMOVÝ ÚČINEK
celková anestetika
 - PRO LOKÁLNÍ ÚČINEK
antiastmatika



Rektální podání

Lékové formy: čípky, tobolky, tablety, pěny, tampony, roztok

Antipyretika, analgetika, diazepam ve formě rektálního roztoku

(antikonzulzivum u status epilepticus nebo febrilních křečích), **budenosid**

(kortikoid ve formě rektální pěny u akutní ulcerózní kolitidy)

1. PRO SYSTÉMOVÝ ÚČINEK

- alternativa pro p.o. podávaná léčiva (bezvědomí, nevolnost, zvracení nebo u malých dětí)
- Výhoda: omezení presystémové eliminace (first pass efekt)
- Nevýhoda: nespolehlivá absorpce

2. PRO LOKÁLNÍ ÚČINEK

- pro lokální účinek v rektu

Perorální podání

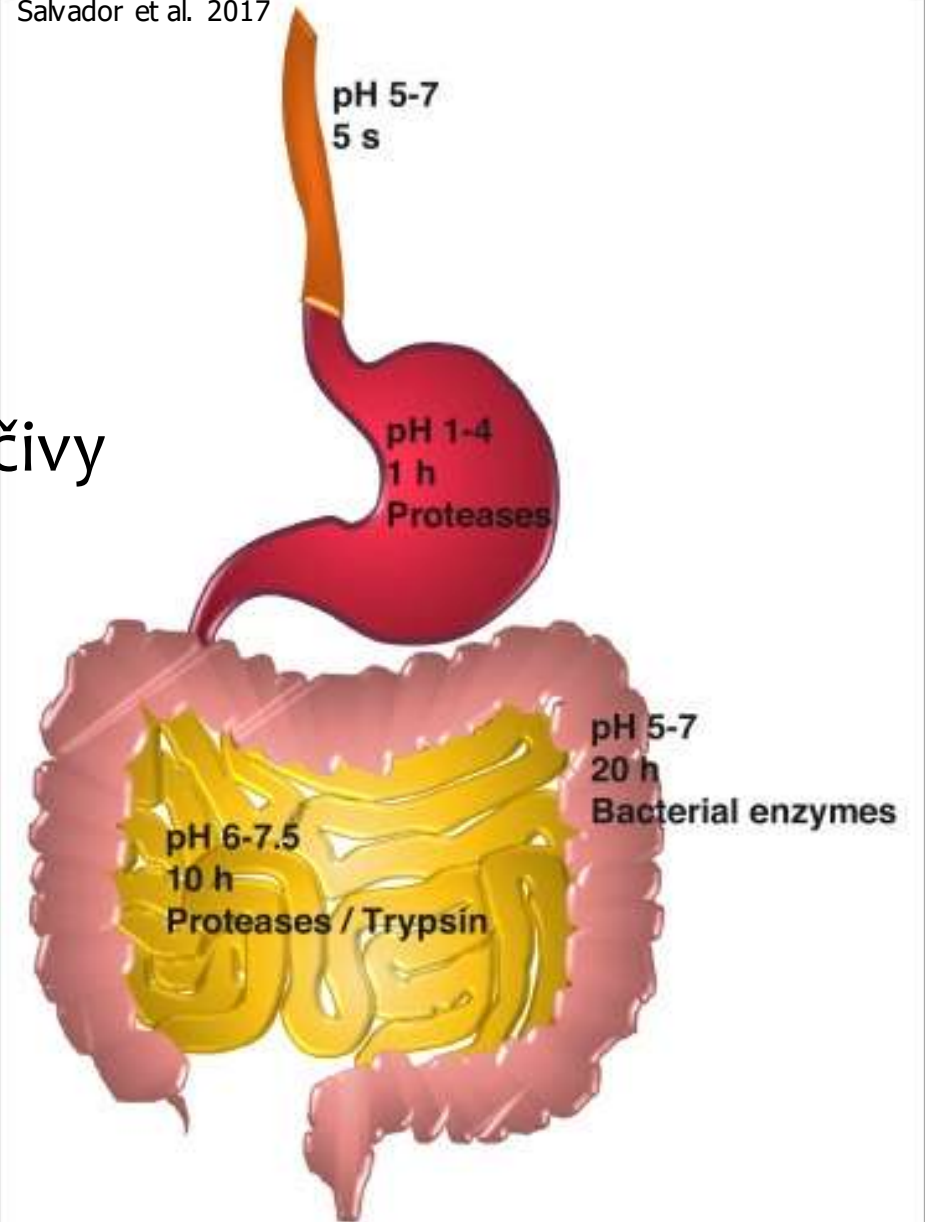
1. PRO LOKÁLNÍ EFEKT LÉČIVA V GIT

- minimum nežádoucích účinků
- riziko interakcí se současně podávanými léčivy
- **antacida** (ne NaHCO_3), **laxativa**, **antibiotika**, **sulfasalazin**

2. PRO SYSTÉMOVÝ EFEKT LÉČIVA

- absorpce léčiva z různých částí GIT
Ize ovlivnit lékovou formou
- „pomalý“ nástup účinku
- účinek závisí na „compliance“ pacienta

Salvador et al. 2017



Current Opinion in Pharmacology

Aplikační cesty pro SYSTÉMOVÝ ÚČINEK

Sublinguální podání

Injekční podání

Implantáty

Sublingvální podání

Lékové formy: spreje, tablety, dispergovatelné filmy

- vhodné jen pro malé a lipofilní molekuly
- rychlý nástup účinku

analgetika – fentanyl, buprenorfin

hypnotika – zolpidem

vazodilatancia, nitráty – nitroglycerin

antiemetika – ondansetron

homeopatika, alergeny, konopí

Injekční podání

1. intravenózní, intraarteriální

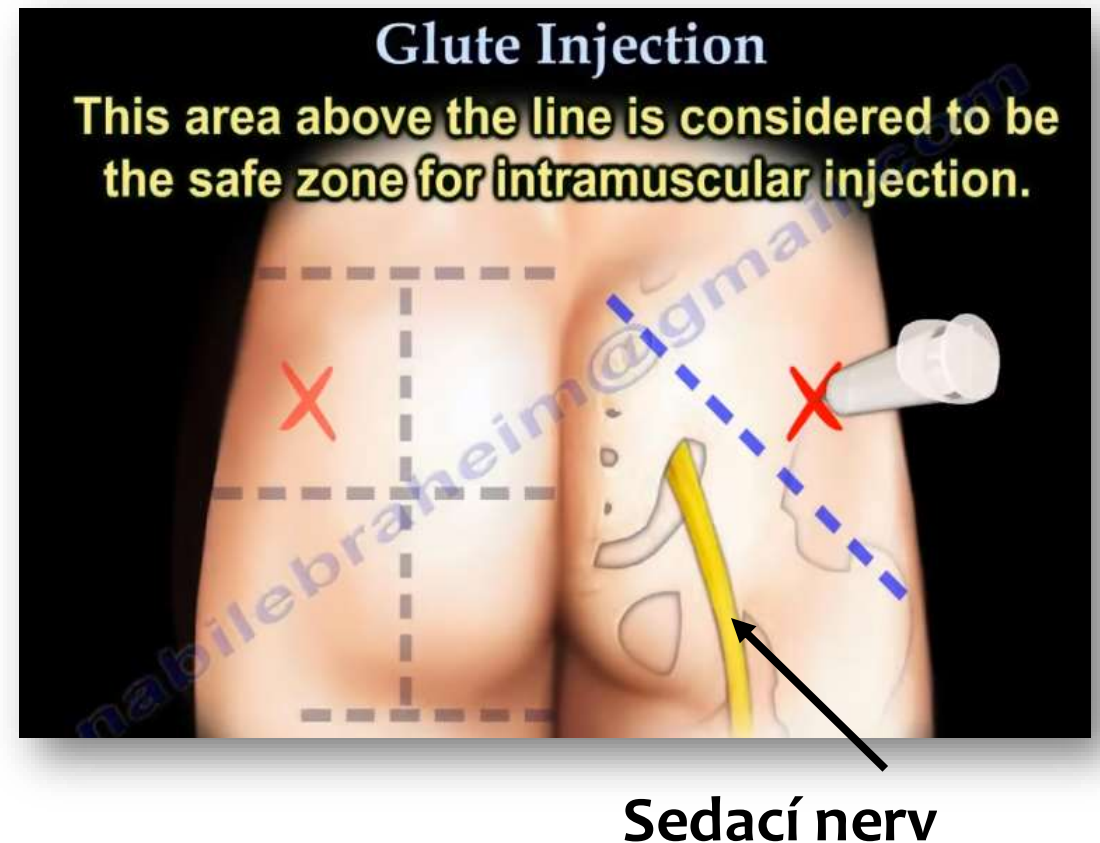
- injekce/infuze
- 100% biol. dostupnost,
- „okamžitý“ nástup účinku
- **roztoky + emulze**

2. intramuskulární

- maximální objem 5 ml
- do *musculus gluteus maximus*
- absorpce: **roztok > emulze > suspenze**

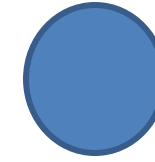
3. subkutánní

- objem do 2 ml
- variabilní absorpce vzhledem k množství tukové tkáně



Injekční podání

1. Zavádění intraoseálního vstupu



4. intradermální

- minimální objem
- používá se zejména pro diagnostické účely (např. alergologie)

5. Intraoseální (do kostní dřeně)

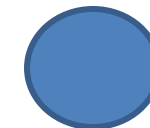
- alternativa k intravenóznímu podání v akutních stavech nebo v pediatrii

Způsoby injekčního podání rozhodují o rychlosti nástupu účinku

Rychlost nástupu účinku ATROPINU

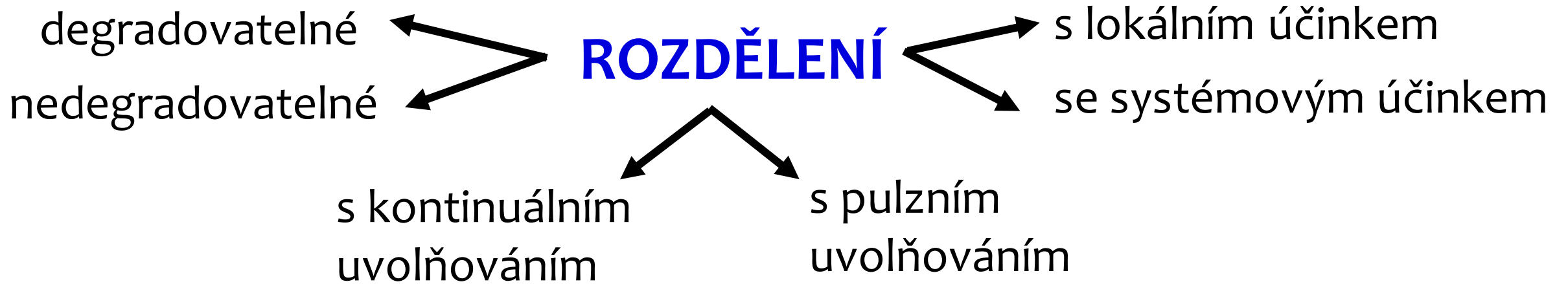
- i.v. 30-90 s;
- s.c. 15-30 min;
- i.m. 30-45 min

2. Zavádění intraoseálního vstupu



Implantáty

Sterilní, pevné přípravky vhodného tvaru a velikosti pro parenterální implantaci.
Většinou subkutánní nebo oční



Výhody:

- kontinuální přívod léčiva
- compliance pacienta

Nevýhody:

- Zavedení implantátu (chirurgická aplikace)
- ukončení terapie je komplikovanější
- Možnost vzniku alergie, zánětu, bakteriální adheze + vznik biofilmu

FAKTORY VÝBĚRU APLIKAČNÍHO ZPŮSOBU

- **fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva**
velikost molekuly, lipofilita/hydrofilita
- **terapeutická indikace + závažnost stavu**
výběr aplikačního způsobu ovlivní rychlost nástupu účinku
- **benefit : risk ratio**
omezení fluktuaace plazmatických hladin zvolíme-li kontinuální podání
- **komorbidity, komedikace**
p.o. podání u GIT komplikací, transdermální podání u poruch periferního prokrvení...

Děkuji za pozornost!

