

# Farmakokinetika

## Nežádoucí účinky léčiv

Eva Dražanová

Farmakologický ústav LF MU Brno

# 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:

<b>ABSORPCE</b>	<b>A</b>
<b>DISTRIBUCE</b>	<b>D</b>
<b>METABOLIZMUS</b>	<b>M</b>
<b>EXKRECE</b>	<b>E</b>

## **ABSORPCE** = průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve

Absorpce je nutná pro celkový (= systémový) účinek

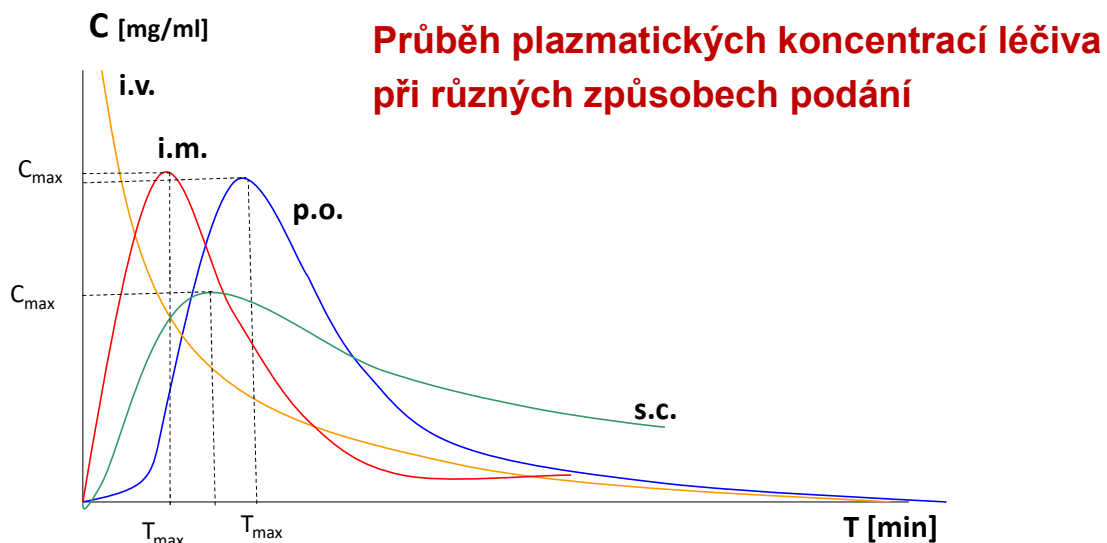
Pro účinek místní (lokální) je absorpce je nevýhodou  $\Rightarrow$  možné NÚ

- 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 -  $F$

MUNI  
MED



MUNI  
MED

## 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% ?

MUNI  
MED

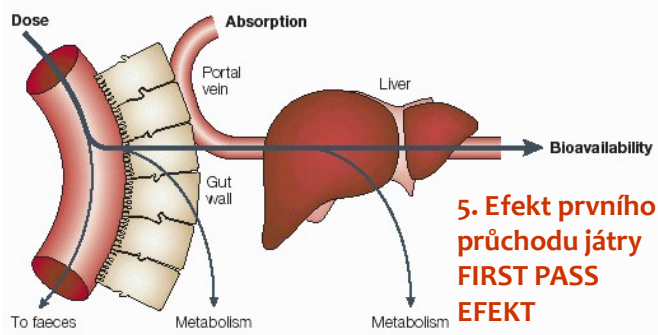
## Proč není u extravaskulárního podání biologická dostupnost 100% ?

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

## **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)

MUNI  
MED

## **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

MUNI  
MED

# METABOLISMUS (biotransformace) léčiv

## 1. fáze biotransformačních dějů

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

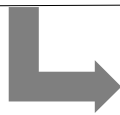
- **děje oxidačně – redukční**

Enzymy cytochromu P450

oxidázy, reduktázy, dehydrogenázy

- **děje hydrolytické**

hydrolázy, esterázy, amidázy...



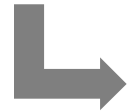
**\* METABOLIT**



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 (glycín, 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)

MUNI  
MED

## 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%)**

MUNI  
MED

## 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

MUNI  
MED

## 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 ⇒ stolicí (tetracykliny, hormony)
- Jsou hlavní exkreční cestou např. pro estrogeny a tetracykliny
- rychlost exkrece játry **závisí na jejich funkčním stavu**  
často eliminace metabolitů ve formě konjugátů (viz 2. fáze biotransformace)

### ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH

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

## Plíce

- vydýchání léčiva (inhalační anestetika)

## Léková forma

- Konečná podoba, v níž je léčivý přípravek podáván nemocnému
- Směs účinných a pomocných látek
- Určuje **tvár** a **vlastnosti** léčivého přípravku
- Umožňuje podání léčiva zvoleným **aplikačním způsobem**
- Umožňuje aplikovat přesně definovanou dávku léčiva

MUNI  
MED

## 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

MUNI  
MED



## Dělení lékových forem

### 1. podle vlivu na farmakokinetiku

- **1. generace** (konvenční LF)
  - LF s neřízeným uvolňováním
- **2. generace** (controlled release, CR, slow release SR)
  - LF s řízeným uvolňováním
- **3. generace** (drug delivery system)
  - LF s cílenou distribucí

### 3. podle tvarového uspořádání

- specifické
- nespecifické

### 2. podle konzistence

- tuhé
- polotuhé
- tekuté
- plynné

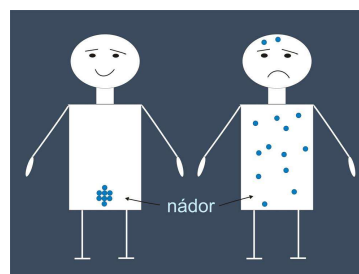
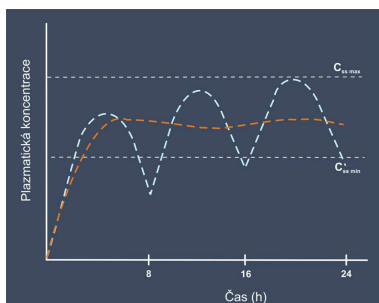
### 4. podle způsobu užití

- vnitřní
- vnější

MUNI  
MED

## Generace lékových forem

1. generace = klasické lékové formy
2. generace = lékové formy s řízeným uvolňováním
3. generace = lékové formy s řízenou biodistribucí

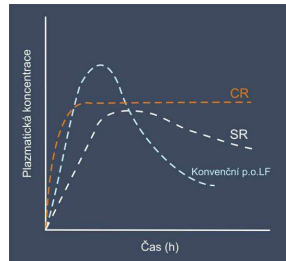


MUNI  
MED

## 2. generace

### Důvody

- ↓ fluktuace plazmatické koncentrace LL
- ↓ frekvence podávání LL
- ↓ NÚ
- ⇒ ↑ zvýšení compliance pacienta



### Sustained / Slow release (SR, RETARD)

- uvolní se potřebná iniciální dávka LL a pak se uvolňuje postupně

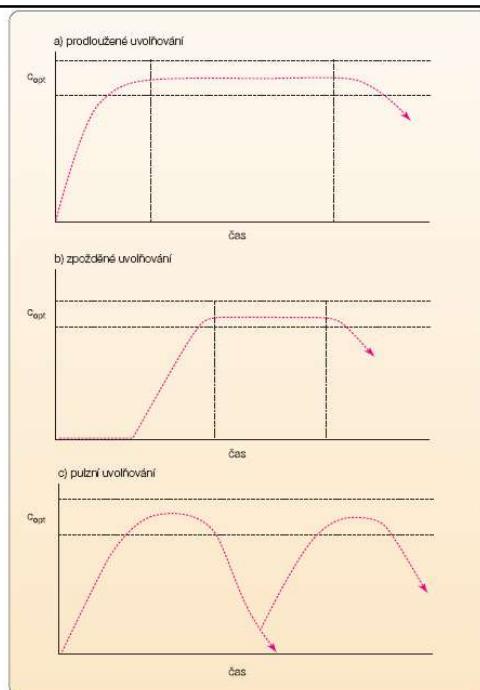
### Controlled release (CR)

- LL se uvolňuje podle kinetiky 0. řádu,

### Pulsatile release

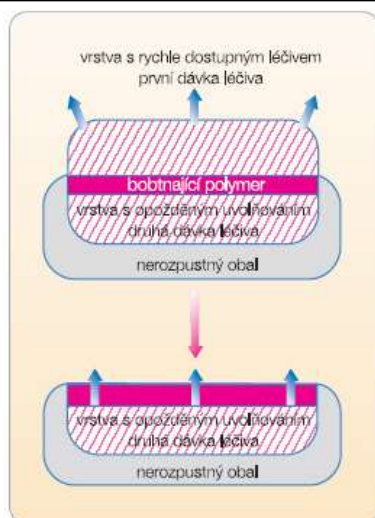
- LP s přerušovaným nebo opakovaným uvolňováním LL

MUNI  
MED

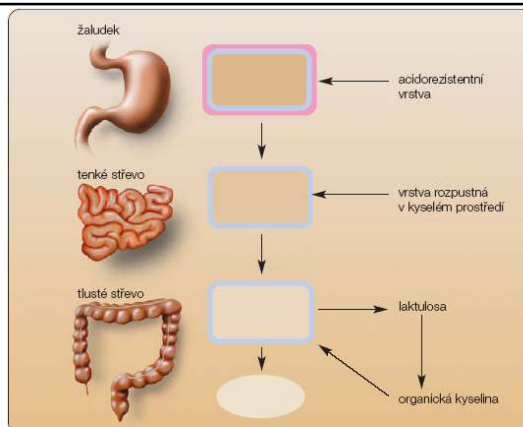


Graf 1 Řízené uvolňování léčiva; c<sub>opt</sub> – optimální koncentrace léčiva v plazmě.

MUNI  
MED

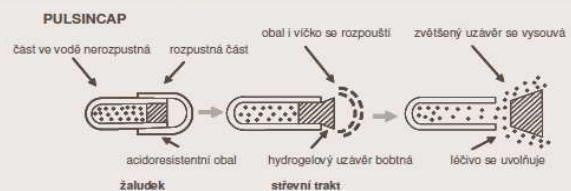


Obr. 4 Matricový systém pro ibuprofen zajišťující pulzní uvolňování a účinek léčiva.



Obr. 5 Systém CODES (Colon-specific Drug Delivery System) navržený pro uvolňování léčiva v kolonu.

Obrázek 2. Schéma funkce systému PULSINCAP



MUNI  
MED

## Pracovní list – Farmakokinetika

## Nežádoucí účinky léčiv



## Nežádoucí účinky léčiv

= odezva na léčivý přípravek, která je **nepříznivá** a **nezamýšlená**

- mohou způsobovat všechna léčiva
- **bezpečné léčivo** = přínosy > riziko poškození
- klasifikace NÚ:
  - Dle charakteru
  - Dle četnosti
  - Dle povahy
  - ...

## Různá klasifikace nežádoucích účinků

### dle frekvence výskytu

- Předvídatelné
- Nepředvídatelné

- závislé na dávce
- nezávislé na dávce

- známý
- dosud nepopsaný

- **Velmi časté** (více než 1/10 pacientů)
- **Časté** (více než 1/100 pacientů)
- **Méně časté** (1/100 až 1/1 000 pacientů)
- **Vzácné** (1/1 000 až 1/10 000 pacientů)
- **Velmi vzácné** (1 na více než 10 000 pacientů)

### dle povahy

- **A – augmented** souvisí s hlavním účinkem, závislé na dávce
- **B – bizarre** často je příčinou gen. změna, nezávisí na dávce
- **C – continuous** dané dlouhodobým užíváním léčiva
- **D – delayed** vyskytují se se zpožděním měsíců i let
- **E – end of use** objevují se po ukončení užívání léčiva

### dle charakteru

- **Očekávané x Neočekávané**
- **Závažné** – ohrožující život, vyžadující hospitalizaci, až končící smrtí

MUNI  
MED

## NÚ dle frekvence výskytu

**Příklad:** hormonální antikoncepce Logest (ethinylestradiol + gestoden)

**Časté NÚ:** nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změny nálady, bolest a napětí prsů

**Méně časté NÚ:** zvracení, průjem, retence tekutin (otoky), migréna, snížení libida, hypertrofie prsů, vyrážka, kopřivka

**Vzácné NÚ:** žilní a arteriální tromboembolismus, snížení hmotnosti, zvýšení libida, změny vaginální sekrece

- **Velmi časté** ( $\geq 1$  z 10)
- **Časté** (1 z 10 až 1 ze 100)
- **Méně časté** (1 ze 100 až 1 z 1000)
- **Vzácné** (1 z 1000 až 1 z 10 000)
- **Velmi vzácné** ( $< 1$  z 10 000)

MUNI  
MED

## NÚ - typ A (augmented)

- Vystupňování účinku léčiva až do toxicity
- 95 % všech NÚ léčiv
- Shodný mechanismus → **předvídatelnost + závislost na dávce**
- **Podání vysoké dávky:**
  - Předávkování antihypertenzivem → hypotenze
  - Předávkování antikoagulanciem → krvácení
- **Omezení eliminační schopnosti organismu:**
  - Předávkování při onemocnění jater (↓ metabolismu, ↓ exkrece)
  - Předávkování při onemocnění ledvin (↓ exkrece)

MUNI  
MED

## NÚ - typ B (bizarre)

Nezávislé na dávce a MÚ léčiva → **nepředvídatelnost**

Příčina: **genetické/imunologické pozadí** jednotlivce

**Idiosynkrazie = kvalitativně odlišná reakce na léčivo**

Mutace v genech pro enzymy, imunologické odlišnosti

Objeví se po **první** dávce léčiva

**Alergická reakce:**

**Po opakovaném podání** léku (senzibilizace)

Interakce antigen-protilátka → humorální/buněčná odp.

Přítomnost protilátek v plazmě

- Anafylaxe po podání penicilinu
- Vyrážka po podání antibiotik

**Nízká morbidita, ale vysoká mortalita**

MUNI  
MED

## NÚ – typ C (chronic, continuous)

- Vyvolány **dlouhodobým užíváním** léčiva
- Vznik patologického stavu, navození tolerance, ev. závislosti

Příklady:

- Nesteroidní antiflogistika → nefropatie
- Nesteroidní antiflogistika → gastroduodenální vředy
- Opioidní analgetika → tolerance, závislost

MUNI  
MED

## NÚ – typ D (delayed)

- Projevují po delší době latence nebo až u potomků léčených pacientů
- Zásahy do DNA, ireverzibilní změny

**Mutageneze** = genotoxicita, poškození DNA

**Teratogeneze** = poruchy prenatálního vývoje, vrozené vady

**Kancerogeneze** = vznik nádorového onemocnění

- **Teratogenní léčiva:** cytostatika, warfarin, ACE inhibitory, tetracykliny

MUNI  
MED

## NÚ – typ E (end of use)

- Projeví se při ukončení podávání účinné látky
- **Abstinenční syndrom** – látky vyvolávající závislost
- „**Rebound fenomén**“ – zhoršení původních obtíží po vysazení léčiva nejčastěji z důvodu změny počtu/aktivity receptorů
  - Betablokátory – hypertenzní krize
  - $\beta$ 1-sympatomimetika – otok nosní sliznice
  - Antiepileptika – epileptický záchvat záchvat

MUNI  
MED

## Systém hlášení nežádoucích účinků

