

FARMAKOLOGIE

Úvod do chemie léčiv
(Organická chemie ve farmacii)

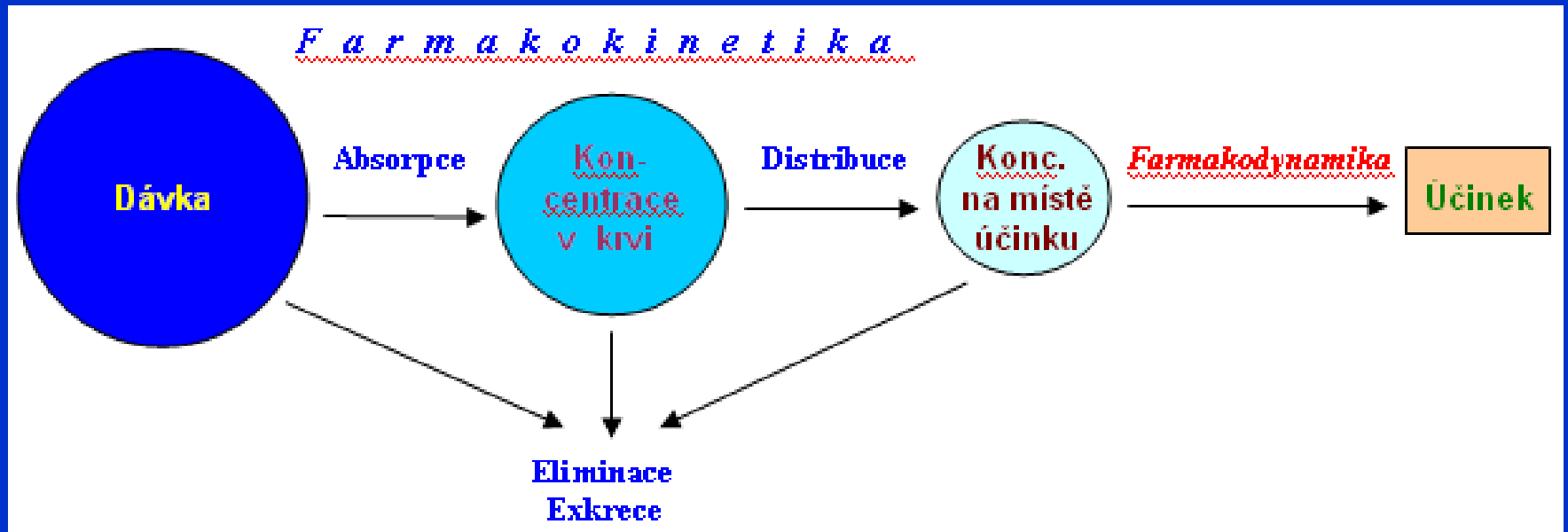
02

Farmakologie studuje interakce mezi léčivem a organismem

- **Farmakodynamika** studuje účinky léčiv na organismus
- **Farmakokinetika** studuje osud léčiva v organismu (působení organismu na léčivo)

Předmět farmakologie

Vztah mezi podáním léčiva a účinkem



Účinek léčiva a biologická odezva

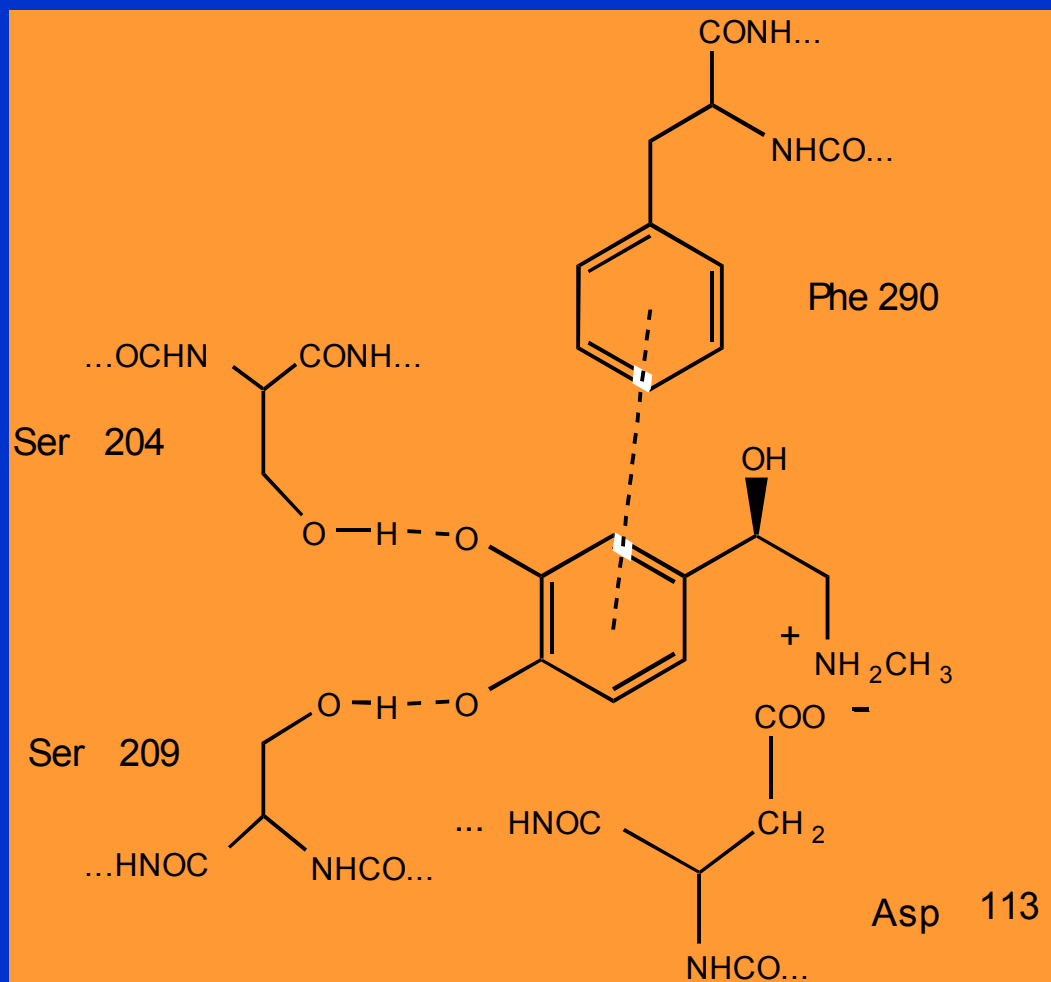
- Účinek léčiva vyvolávají interakce jeho molekul s cílovými strukturami organismu, které se odehrávají na molekulární nebo buněčné úrovni.
- Cílovými strukturami nejčastěji jsou biomakromolekuly a buněčné struktury ve vlastním i cizím organismu
- Molekula léčiva může interagovat s více cílovými strukturami
- Tyto interakce mají za následek biologickou odezvu, která může být příznivá nebo nežádoucí (toxický účinek)
- Léčiva jsou látky, u nichž převažuje příznivý účinek, který lze využít v terapii

Do interakcí léčiva s cílovou strukturou může být zapojeno více funkčních skupin.

Typy interakcí :

- iontové - velmi silné
- vodíkové vazby
- dipól-dipól
- van der Waalsovské interakce
- hydrofobní interakce
- kovalentní (alkylační cytostatika)

Interakce adrenalinu s receptorem

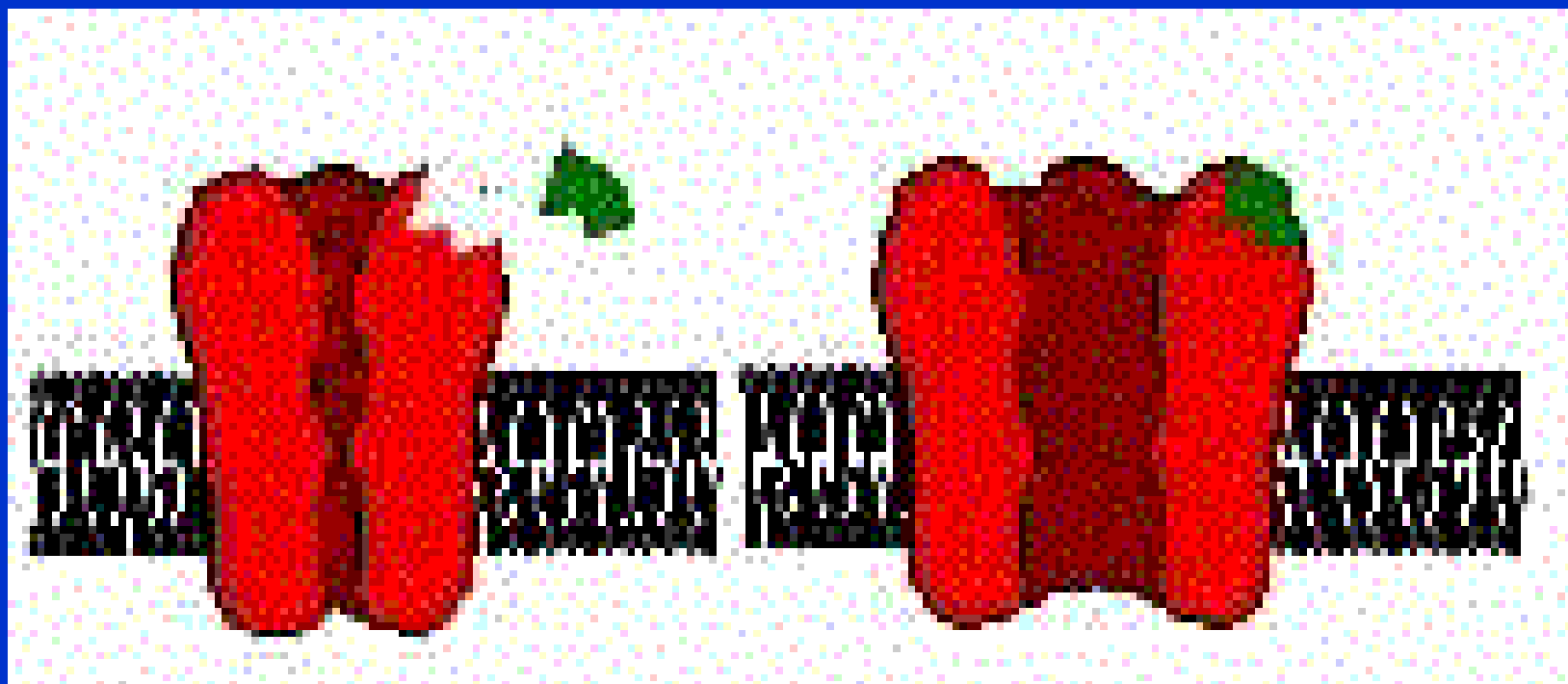


Cílové struktury léčiv

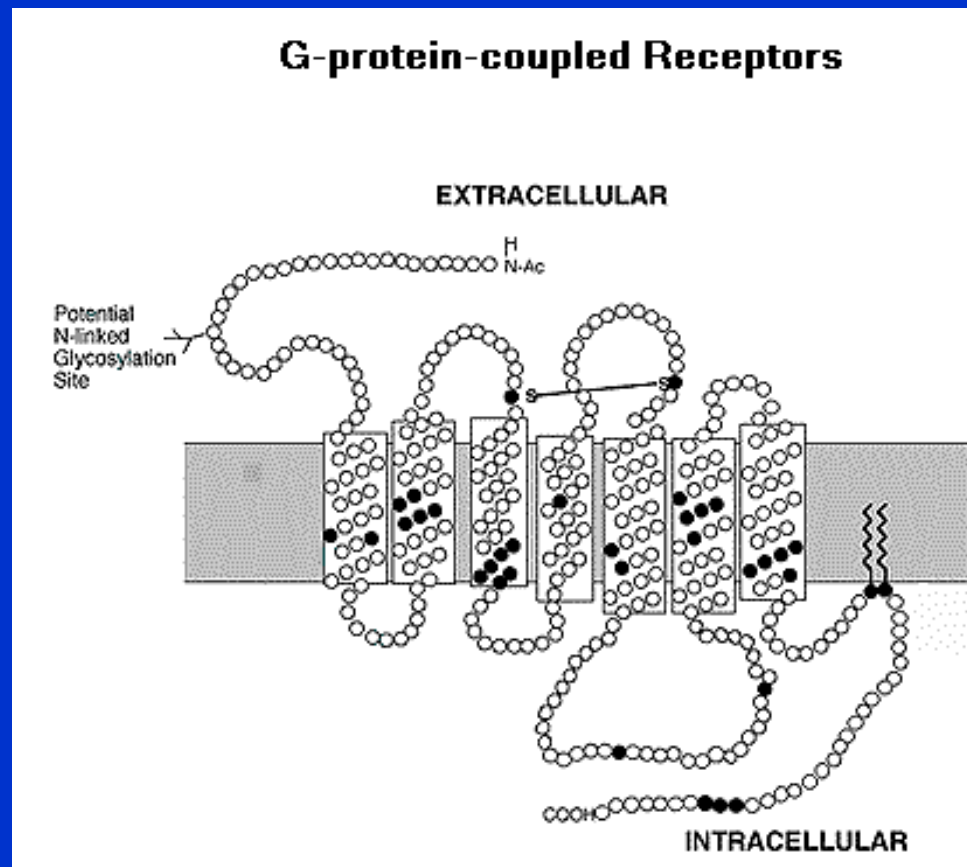
- Receptory
 - * na povrchu buněk
 - iontové kanály otevírané ligandem
 - receptory spojené s G-proteiny
 - receptory s tyrosinkinasovou aktivitou
 - * intracelulární
- Enzymy
- Bílkovinné přenašeče (transportéry)
- Strukturální bílkoviny (tubulin)
- Mitogenní látky (růstové faktory, cytokiny)
- Nukleové kyseliny (DNA, m-RNA, rRNA, miRNA?)
- Lipidy
- Sacharidy (glykokonjugáty) na povrchu buněk
- Volné molekuly a ionty

Počet cílových struktur v lidském organismu – 100-500 (14.000 - 324?)

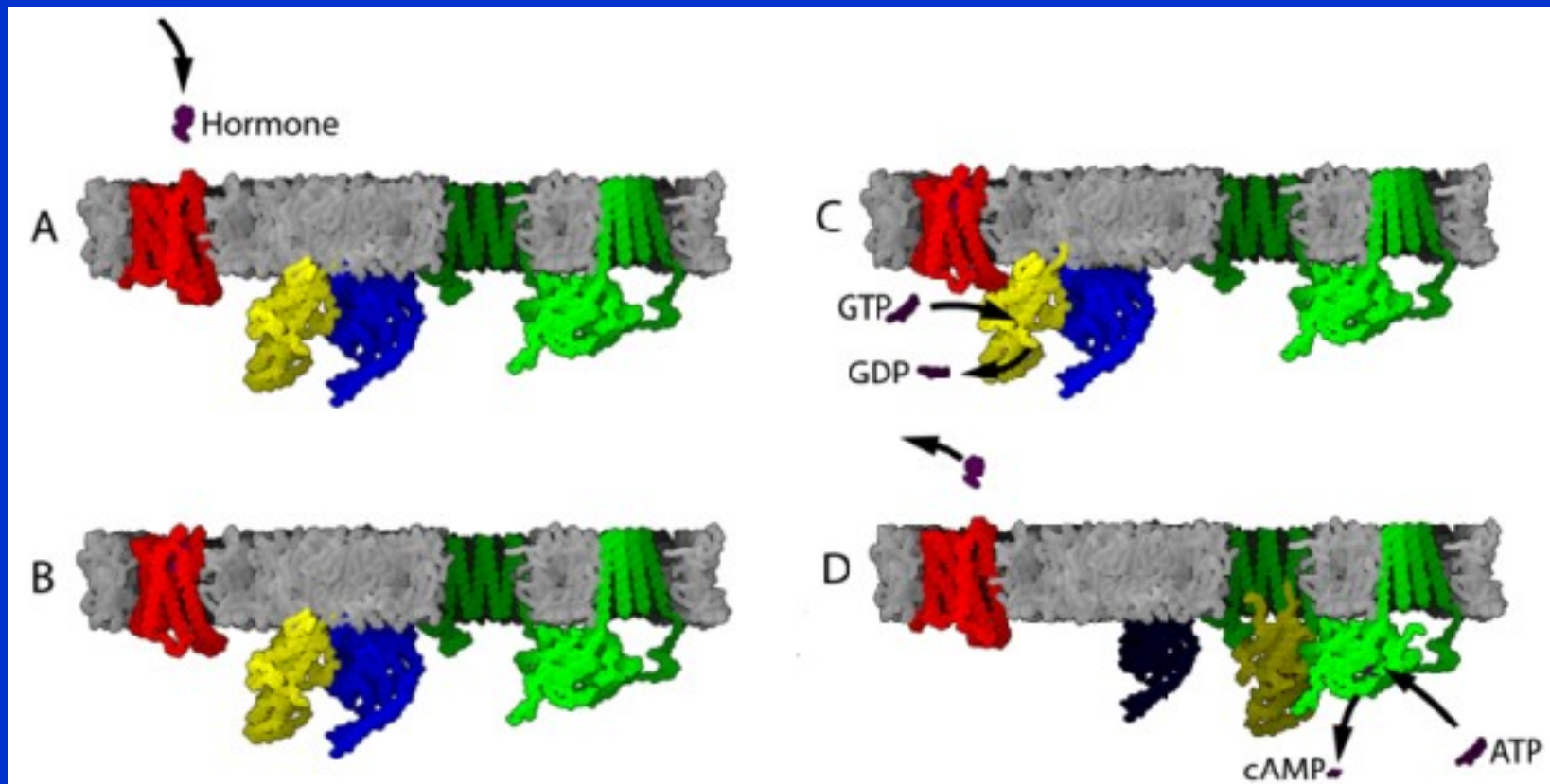
Ligandem otevíraný iontový kanál



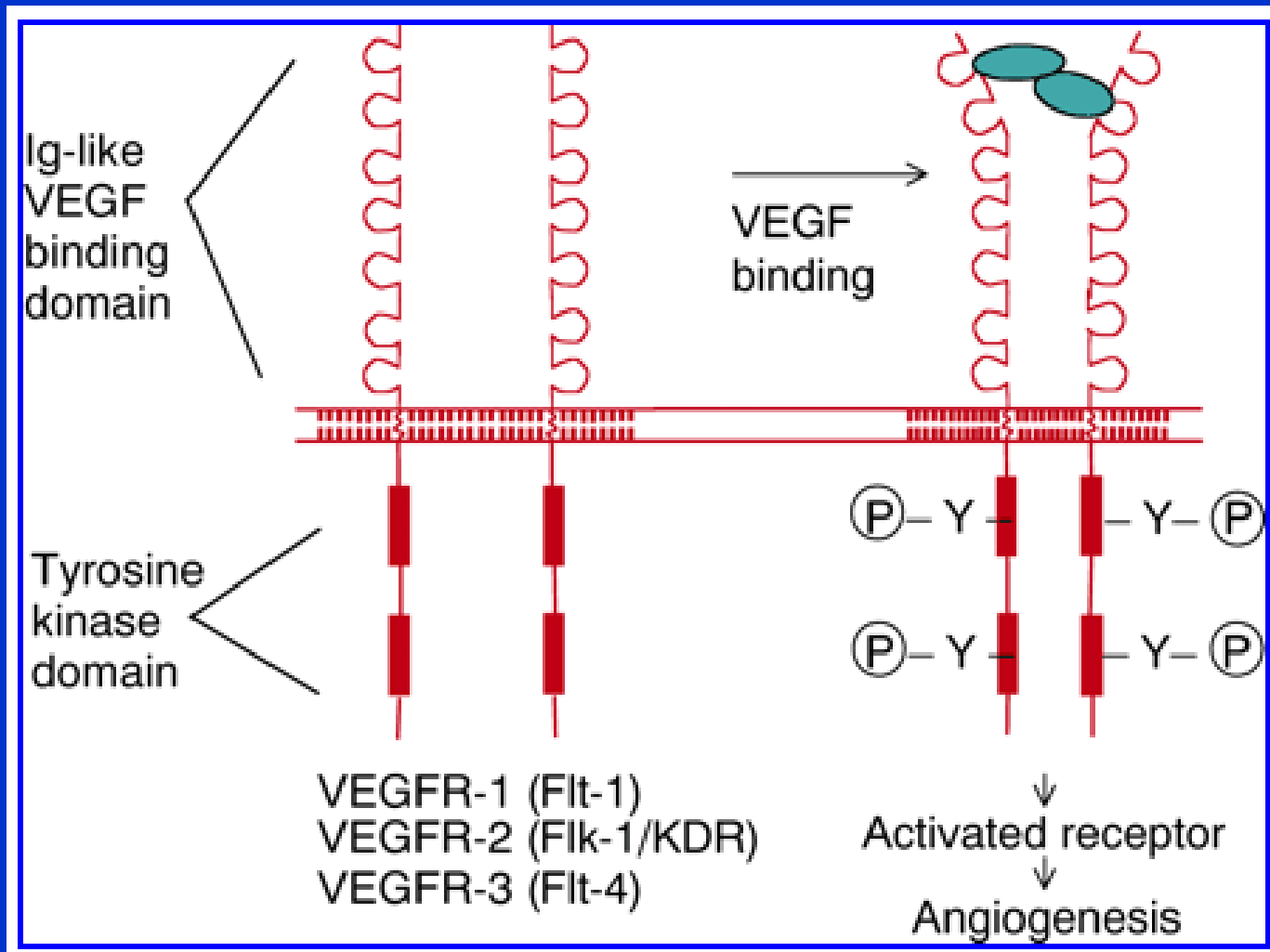
Receptory spojené s G-proteinem



Receptory spojené s G-proteinem

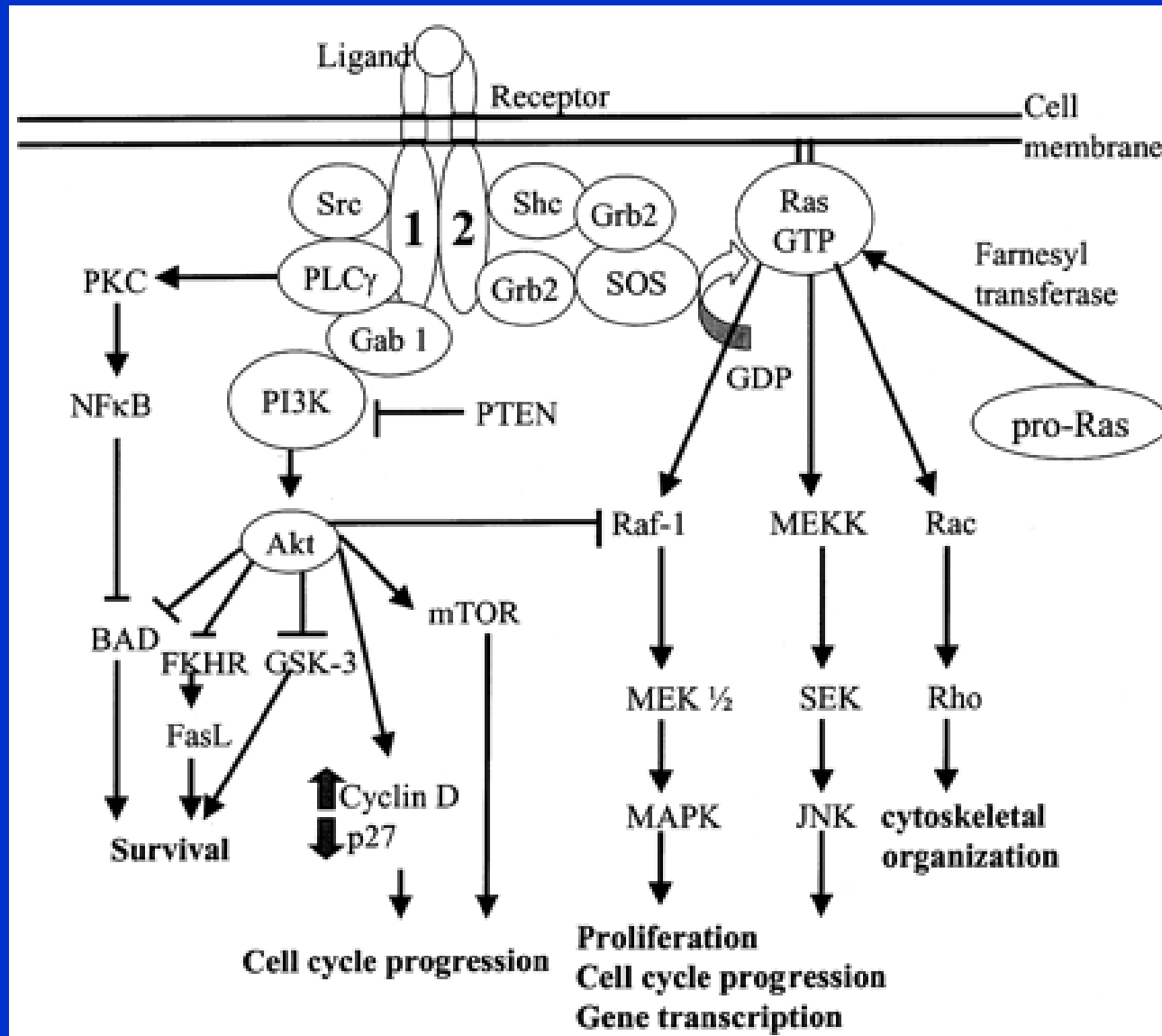


Receptory s proteinkinasovou aktivitou (VEGFR)

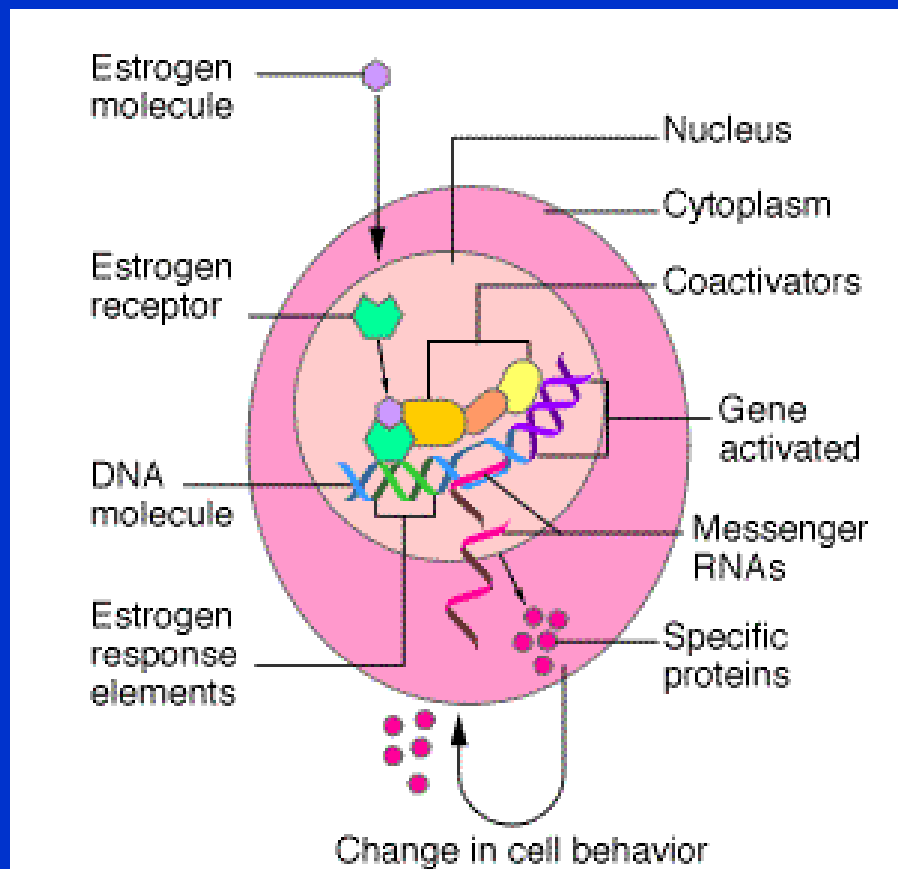


Receptory s proteinkinasovou aktivitou

Buněčná signalizace



Estrogenní receptor (intracelulární)



Mitogeny

Mitogeny - agonisté receptorů

zprostředkovávají přenos signálů k růstu a dělení buněk (nejčastěji lymfocytů) pomocí spřažených serin/threoninových proteinkinas

(MAP – Mitogen- Activated Proteinkinase)

EGF, VEGF, IGF

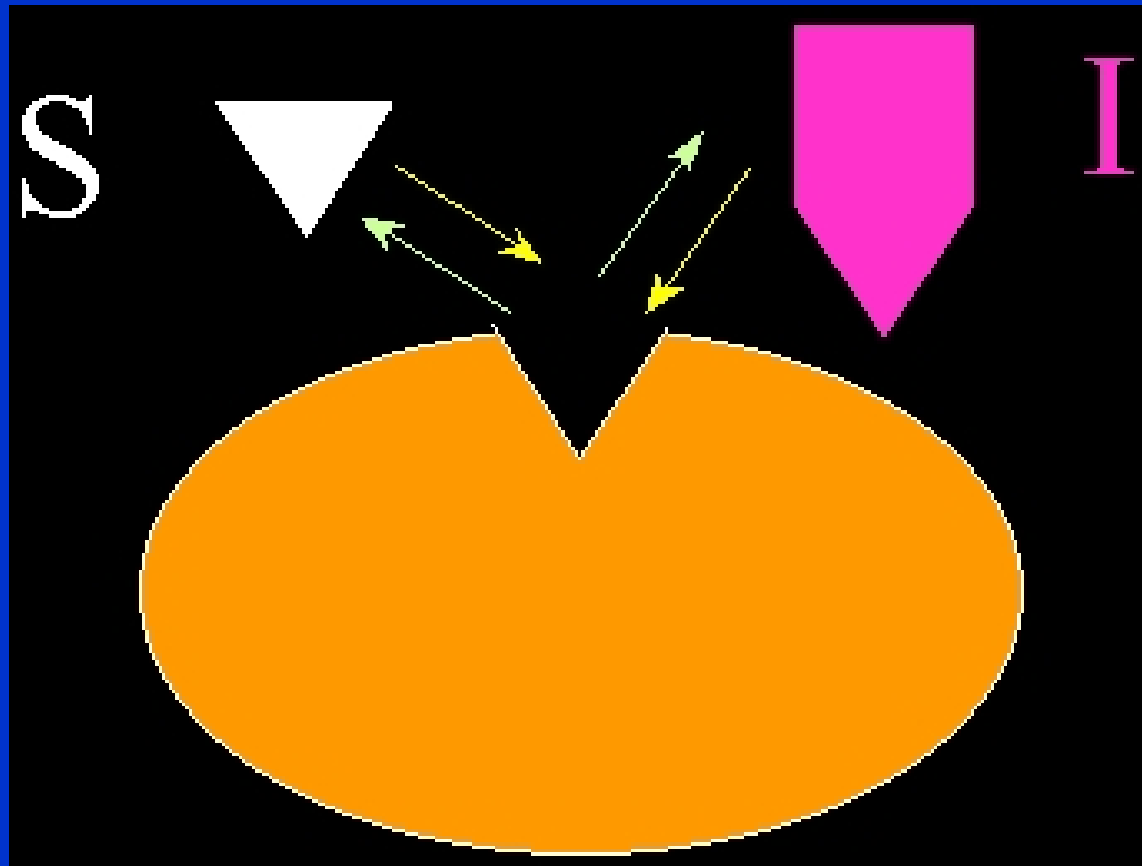
onkogeny

cytokiny

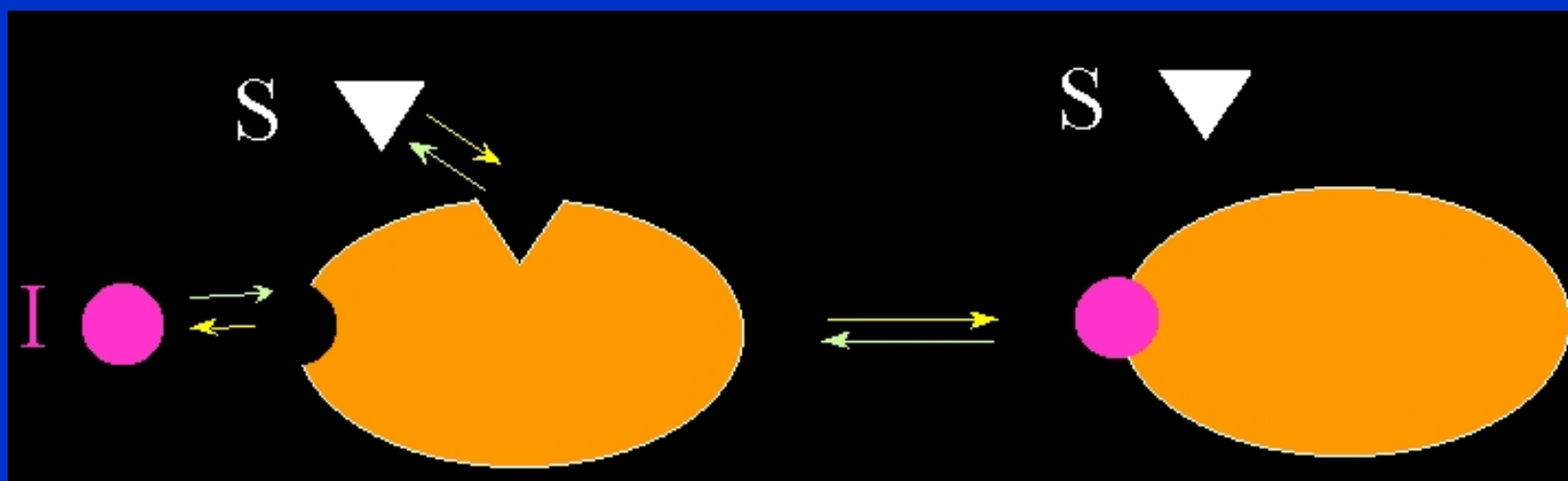
lipopolysacharidy bakteriálních stěn (pyrogeny)

Neutralizace mitogenu má stejný účinek jako blokování receptoru

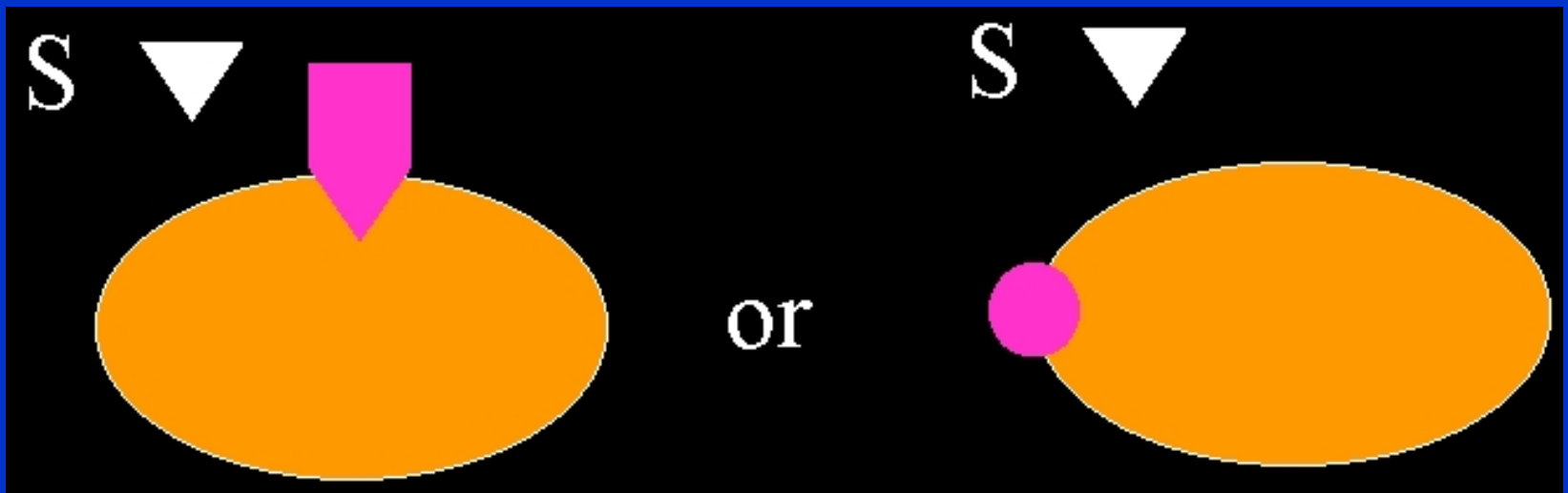
Enzymy - kompetitivní inhibice



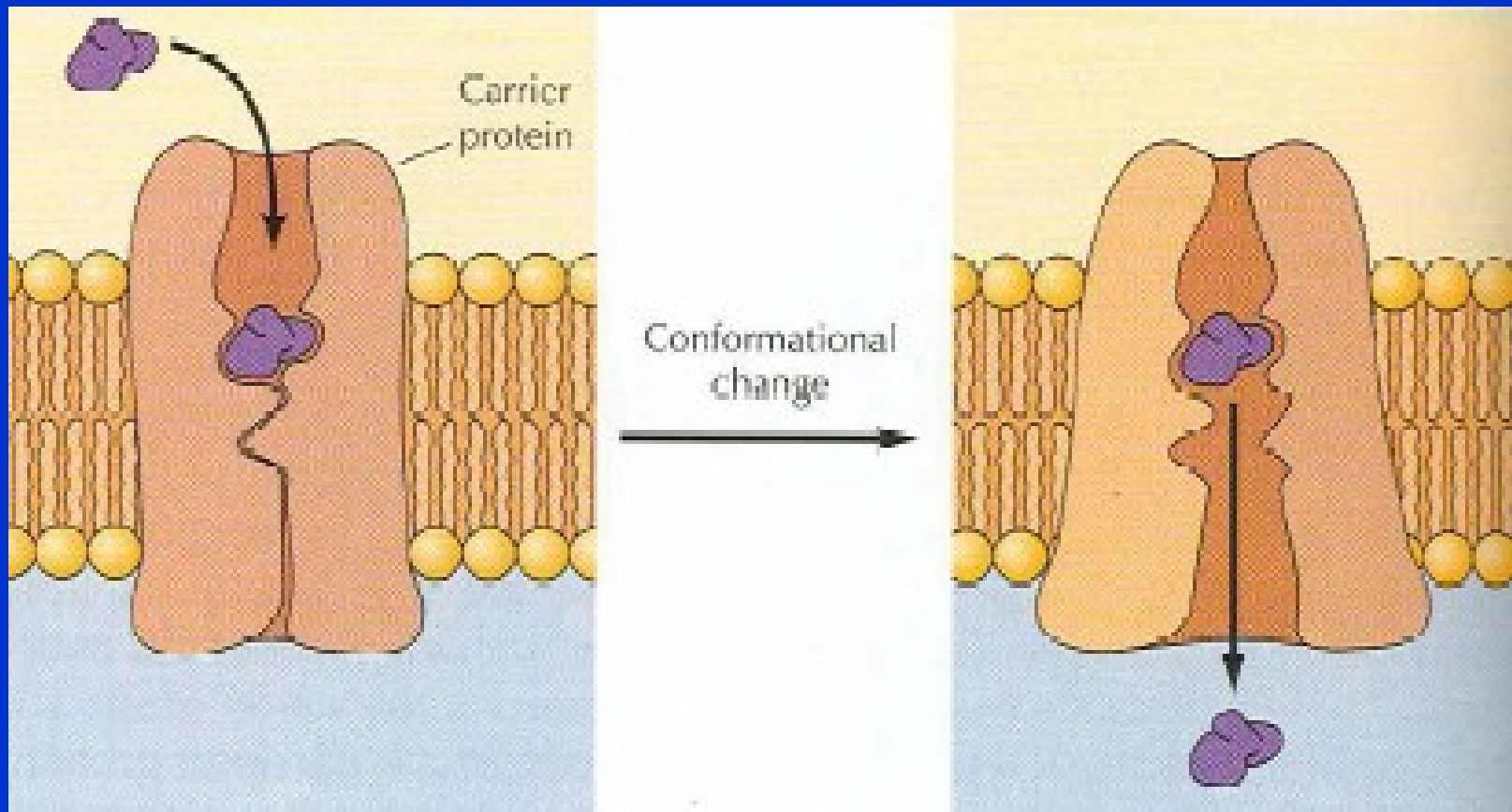
Enzymy - nekompetitivní inhibice



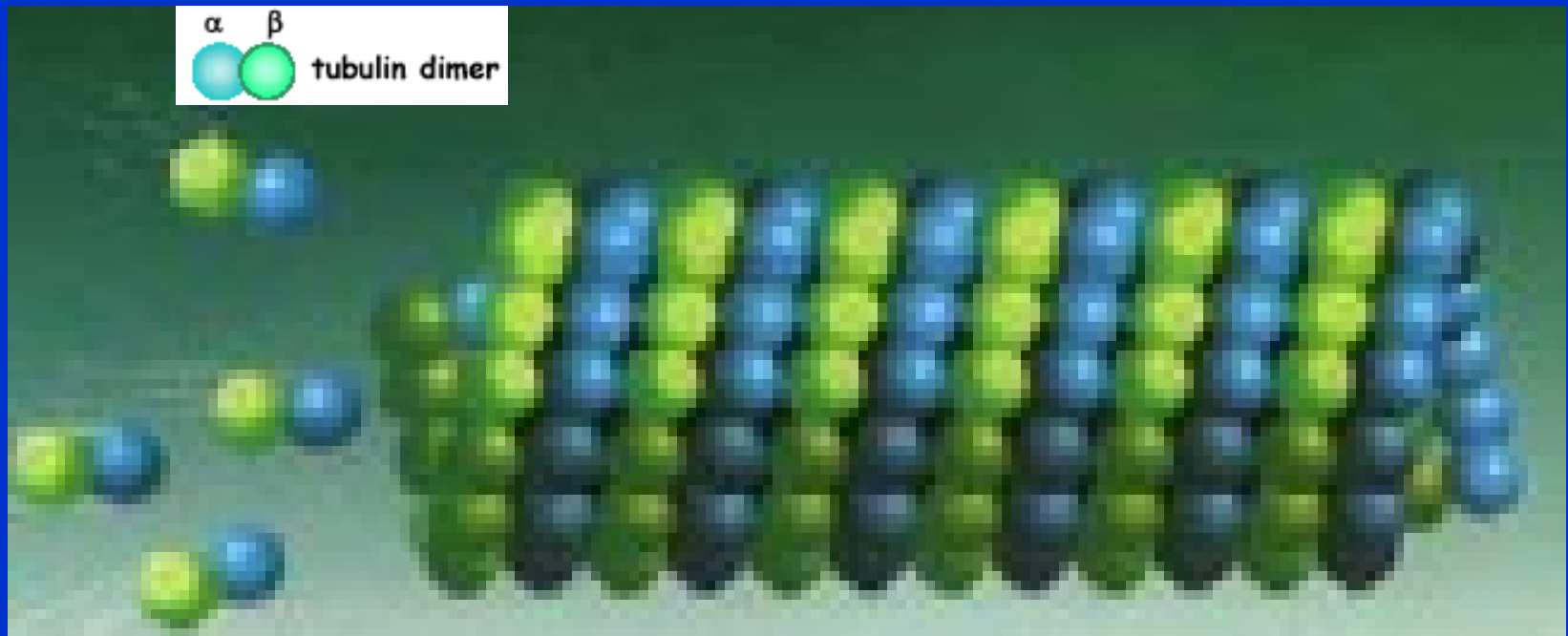
Enzymy - ireverzibilní inhibice



Bílkovinné přenašeče



Strukturní bílkoviny - tubulin



Nukleové kyseliny



Alkylace DNA, sesíťení

Interkalace

Přerušení řetězců

Blokování DNA nebo mRNA

Komplementární oligonukleotidy, siRNA

Ribosomy

miRNA?



Ostatní cílové struktury

Lipidy - buněčné membrány

anestetika

(zvýšení fluidity membrán - narušení přenosu signálů z vnějšího prostředí do buňky)

antibiotika, antimykotika

vytváří spirálové struktury procházející buněčnou membránou, které umožňují průstup polárních látek

vankomycin - blokuje tvorbu buněčných stěn bakterií

Sacharidy - (glykoproteiny na povrchu buněk a glykolipidy buněčných stěn)

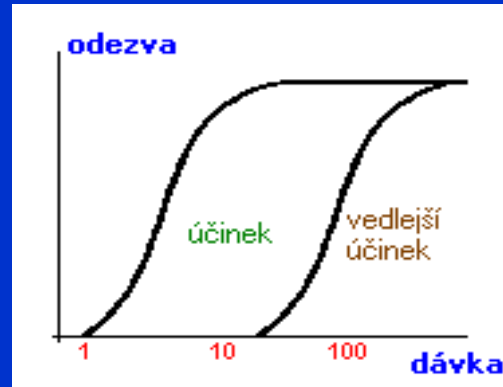
protilátky (polyklonální, monoklonální), vakciny

léčiva interagující s adhezními glykoproteiny

Volné molekuly a ionty

Afinita léčiva k cílové struktuře

Mírou afinity je disociační konstanta komplexu léčivo-cílová struktura
Účinek závisí na počtu obsazených cílových struktur



Terapeutická dávka - podprahová

toxická → letální

Terapeutické rozmezí

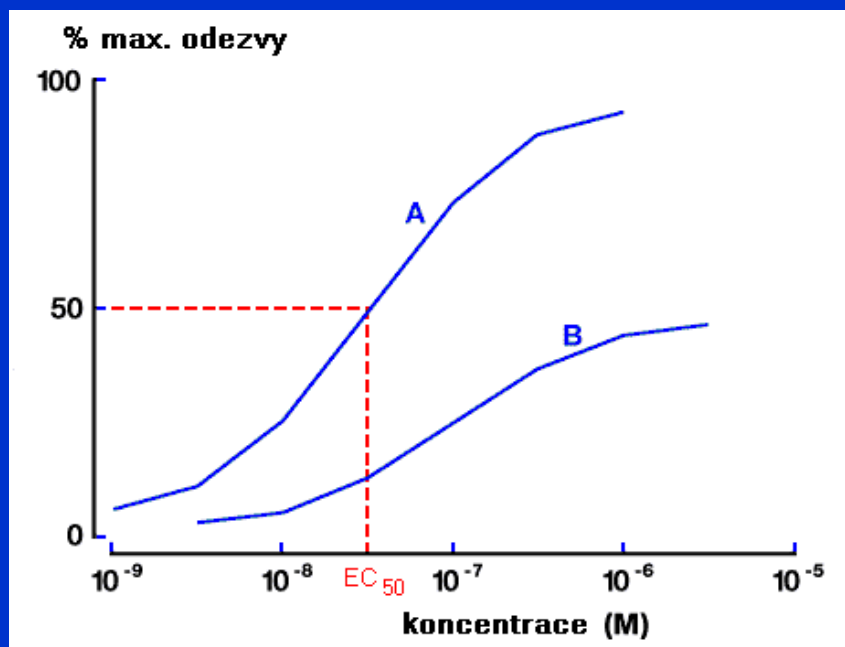
Individuální rozdíly - genový polymorfismus, individualizovaná terapie

Statistický charakter farmakologických zákonitostí

Srovnání účinnosti různých léčiv

koncentrace léčiva, která způsobí 50% odezvu:

$$E/E_{\max} = 0,5 \quad \Rightarrow \quad EC_{50}$$



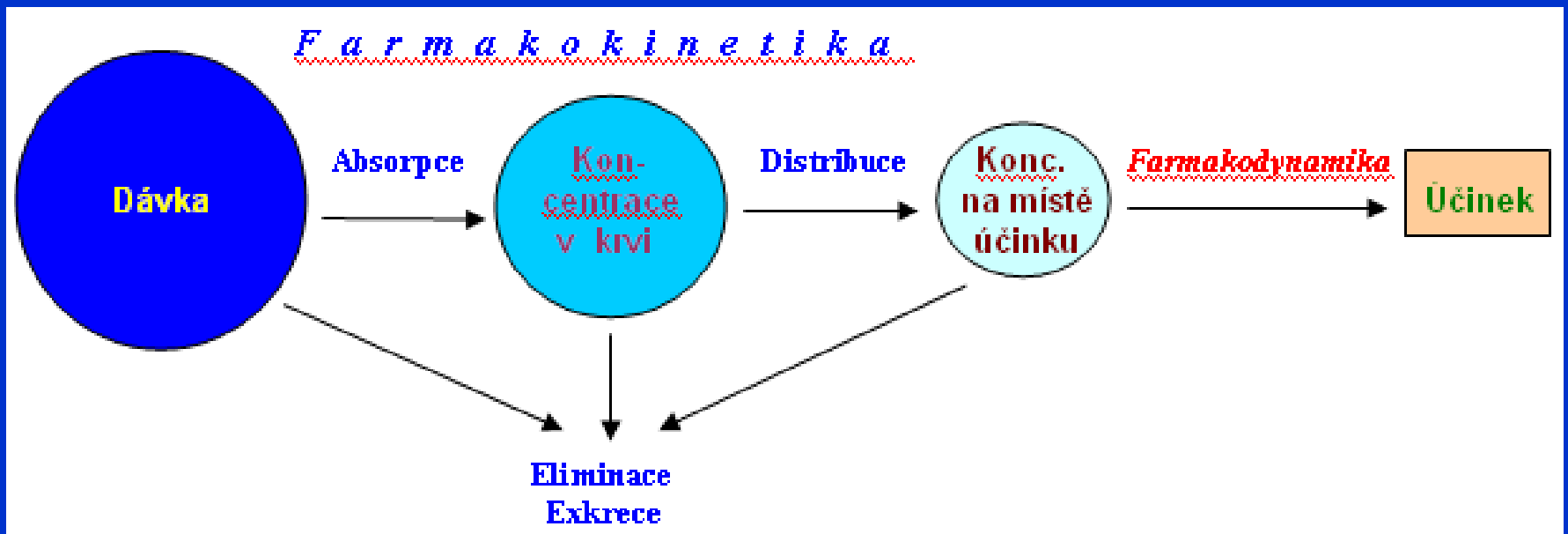
Farmakokinetika

Biologická odezva - žádoucí i nežádoucí (toxicita) závisí na koncentraci léčiva na místě účinku (u cílové struktury)

Koncentraci léčiva na místě účinku určují farmakokinetické parametry - ADME

- **Absorpce**
- **Distribuce**
- **Metabolismus**
- **Exkrece**

Vztah mezi podáním léčiva a účinkem



Absorpce

- Podání léčiva přímo do krevního oběhu (injekce, infuze)
- Neinvazivní způsoby podání
 - orální (absorpce v GI traktu),
 - přes sliznice (čípky, nosní kapky, spreje, inhalační aerosoly),
 - přes kůži (masti, krémy, tinktury, lotia, náplasti)

Než se léčivo dostane do krevního oběhu musí překonávat buněčné membrány
- Průnik do buňky:
 - difuze přes lipidickou dvojvrstvu buněčné membrány
 - difuze přes „vodní“ kanály buněčných stěn
 - aktivní transport
 - pinocytóza
- Pravidlo pěti:
 - molekulová hmotnost do 500
 - ne více než 5 protondonorových a 10 protonakceptorových skupin
 - log rozdělovacího koeficientu mezi n-oktanolem a vodou menší než 5 (0,4-5,6)

Distribuce

Distribuci léčiva v organismu zajišťuje krevní oběh.

- adsorpce léčiva na plasmatické bílkoviny
- rovnovážná koncentrace volného léčiva

Z krevního oběhu se léčivo dostává do tkání

- distribuce v tkáních závisí na jejich zásobení krví
- pronikání léčiva z krevních kapilár k cílovým buňkám v tkáních
- průchod buněčnou stěnou (je-li cílová struktura uvnitř buňky)
 pravidlo pěti, profarmaka
- hematoencefalická bariéra, placentální bariéra
- zdánlivý distribuční objem

$$V_D = D/C_p \quad (\text{odvozeno ze vztahu pro koncentraci léčiva v plasmě } C_p = D/V_D)$$

vyšší hodnota - léčivo se kumuluje v tkáni

nižší hodnota - převládá distribuce v krevním oběhu

Metabolismus

Metabolická inaktivace

nežádoucí před interakcemi s cílovou strukturou (odbourání enzymy v GI traktu nebo krevním oběhu, odbourání při prvním průchodu játry)
důležitá pro vylučování léčiva z organismu (jaterní enzymy)

Metabolická aktivace (profarmaka)

Metabolické přeměny v játrech - cytochromy P 450

- reakce fáze I
 - hydrolyza esterů a amidů
 - oxidace, oxidativní odštěpování alkylskupin
 - redukce(nitro a azoskupiny, reduktivní dehalogenace)
- reakce fáze 2
 - tvorba konjugátů - zvýšení hydrofilnosti (glukuronidy, sulfáty, fosfáty)
- individuální rozdíly
- ovlivnění metabolismu
 - lékové a potravinové interakce

Exkrece

Organismus vylučuje léčiva v nezměněné formě a po metabolických přeměnách.

Exkrece:

- **močí (ledviny):**
 - ultrafiltrace krve v glomerulách
 - reabsorpce z nefronu (význam zvýšení hydrofilnosti)
- **stolicí:**
 - přechod z jater do žlučových cest a odtud do střev
- **potem:**
 - přes pokožku může být exkretováno až 10-15% léčiva
- **plicní exkrece:**
 - anestetika, těkavé metabolity
- **v mateřském mléce:**
 - možnost toxického působení léčiv na kojence

Eliminace - odstranění léčiva z krevního oběhu a tkání
zahrnuje exkreci i metabolické přeměny

Clearance a biologický poločas

Clearance = poměr rychlosti eliminace léčiva k jeho celkové koncentraci

Celková clearance CL_T - eliminace léčiva z krve (krevní plasmy)

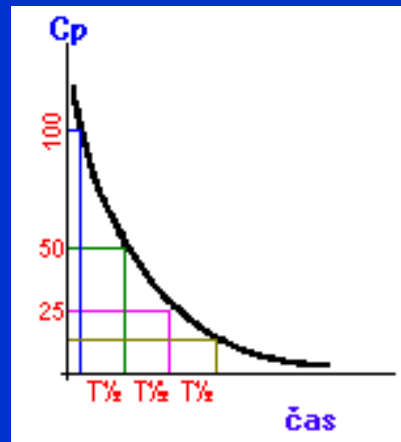
$CL_T =$ jaterní clearance C_H (metabolická + žlučová)

+ ledvinová clearance C_R

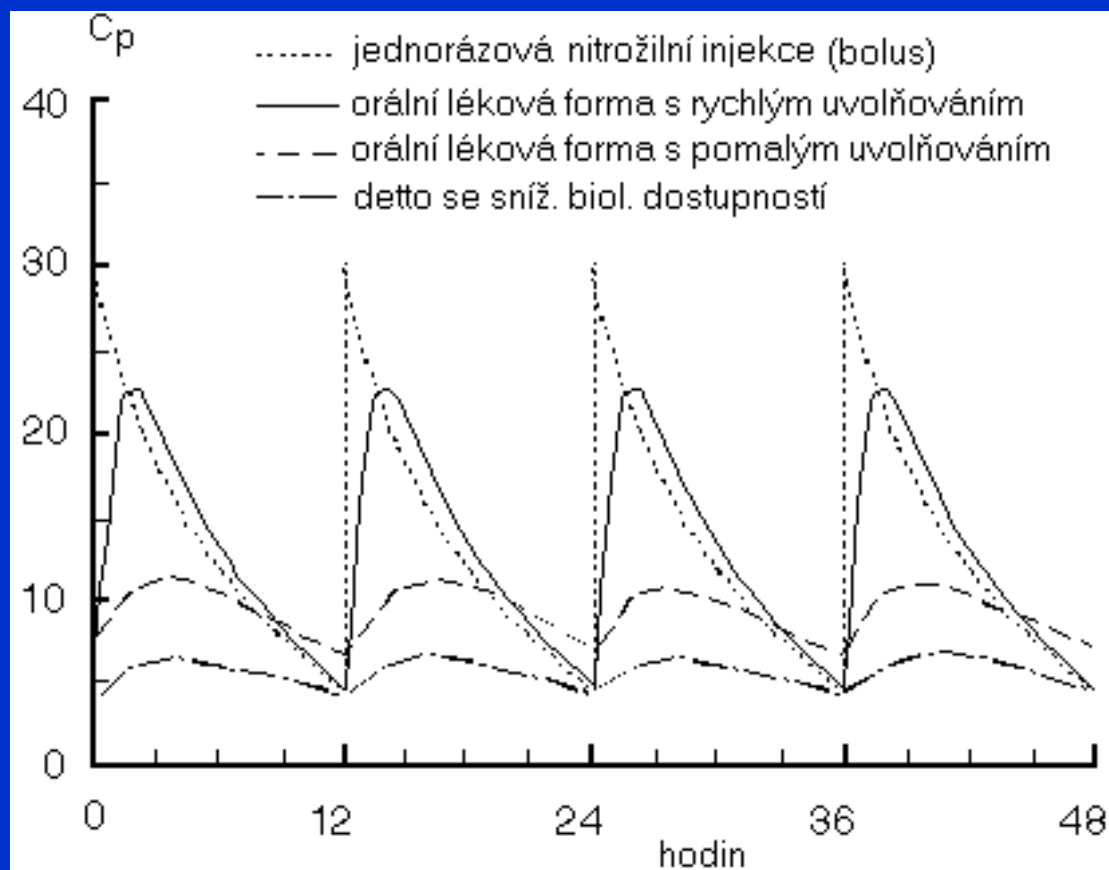
+ clearance ostatními orgány C_O

Čím vyšší je clearance, tím rychleji klesá koncentrace léčiva v krvi.

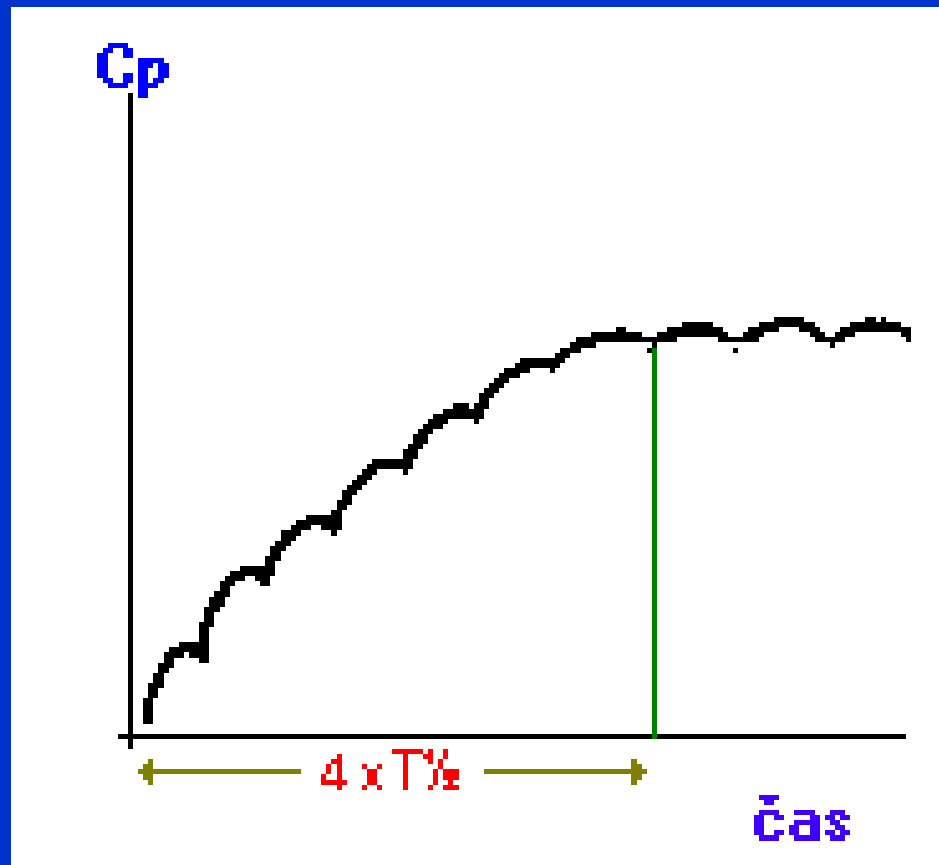
Biologický poločas - doba kdy koncentrace léčiva v krvi klesne na polovinu



Znalost clearance je důležitá pro určení režimu dávkování léčiva, aby byla potřebnou dobu udržována jeho koncentrace v terapeutickém rozmezí.



Pro dosažení trvalé koncentrace léčiva v terapeutickém rozmezí je třeba podávání léčiva opakovat. Ustálený stav se dosahuje v čase odpovídajícím čtyřnásobku biologického poločasu



Rezistence

Rezistence - snižování terapeutické odezvy na podanou dávku

Příčiny:

- **farmakodynamické faktory**
 - kvantitativní změny cílových struktur (nárůst nebo snížení počtu)
 - kvalitativní změny (mutacemi zapříčiněná změna cílové struktury)
- **farmakokinetické faktory**
 - zvýšení koncentrace a/nebo aktivity enzymů degradujících léčivo
 - kvantitativní a kvalitativní změny bílkovin transportujících léčivo ven z buňky
- **selekční tlak**

Překonávání rezistence

- **nová léčiva**
- **inhibice degradujících enzymů**
- **potlačení tvorby nebo funkce transportních bílkovin**