

## 2. Základy farmakologie (1)

### Základní pojmy a definice:

#### **Farmakologie**

vědní obor studující interakce léčiv s organismy. Tyto interakce jsou vzájemné - léčivo působí na organismus a současně je vystaveno účinkům organismu.

V širším pojetí je farmakologie definována jako věda zabývající se interakcemi **xenobiotik**, tj. cizorodých látek (z řeckého *xenos* = cizí a *bios* = živý), s organismem. Proto je někdy za součást farmakologie považována i **toxikologie**.

#### **Obecná farmakologie**

studuje obecné principy interakcí mezi léčivy a organismem. Dělí se na:

##### **farmakodynamiku**

zabývající mechanismy účinku léčiv (tj. působením léčiva na organismus)

##### **farmakokinetiku**

zabývající se osudem léčiv v organismu, tj. působením organismu na léčivo (absorpce léčiva, jeho distribuce v organismu, metabolismus a eliminace).

#### **Klinická farmakologie**

se zabývá studiem účinku konkrétních léčiv při konkrétním dávkování na léčené organismy.

## 2. Základy farmakologie (2)

### Základní pojmy a definice - pokračování:

#### **Farmakogenetika**

Studuje a vysvětluje variabilitu účinnosti léčiva u různých jedinců jako důsledek variability či poruch jejich genů.

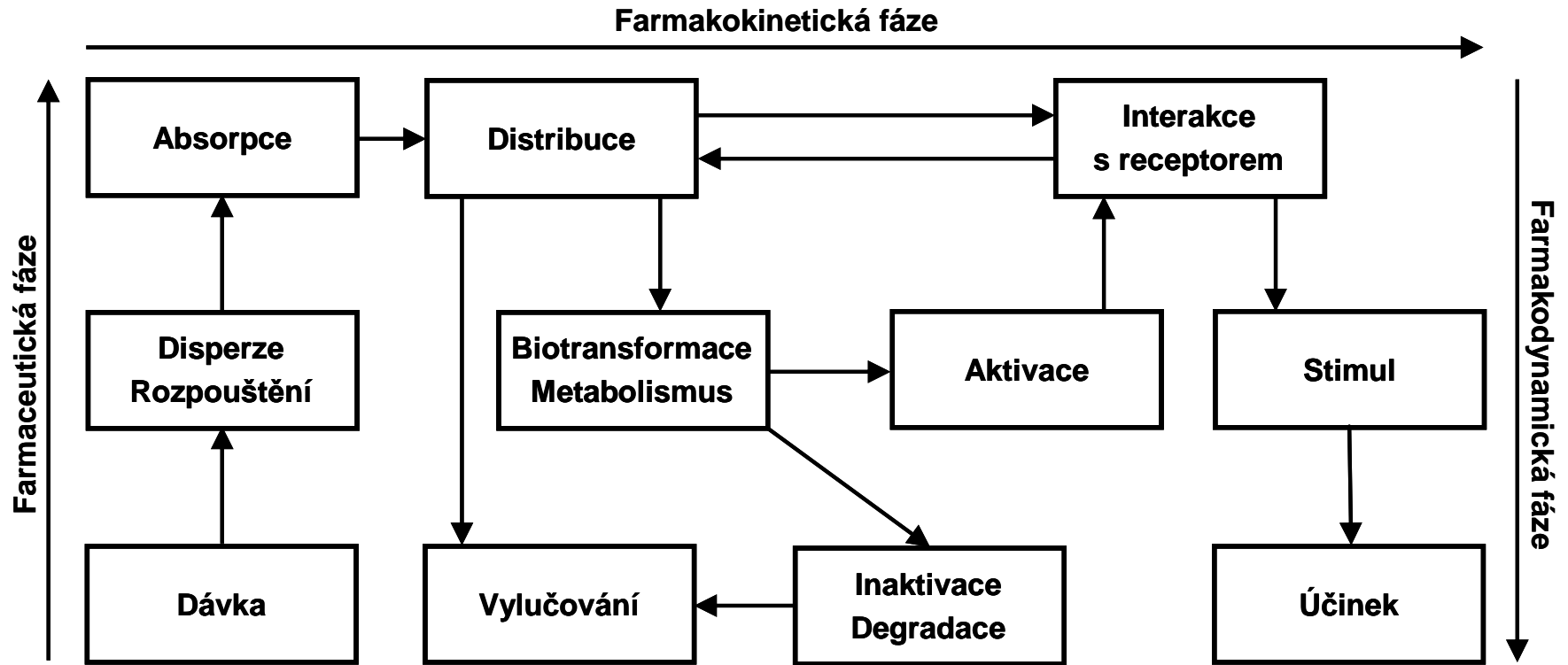
#### **Farmakogenomika**

Na rozdíl od farmakogenetiky se farmakogenomika zabývá účinností léčiv ve vztahu k celému genomu.

Znalost lidského genomu nabízí možnost léčení geneticky podmíněných nemocí korigováním abnormalit DNA (tzv. **genová terapie**).

## 2. Základy farmakologie (3)

### Osud léčiva v organismu:



### ADME:

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Excretion

## 2. Základy farmakologie (4)

### Transport léčiv :

**a) na větší vzdálenosti - krevní oběh (systémová cirkulace).**

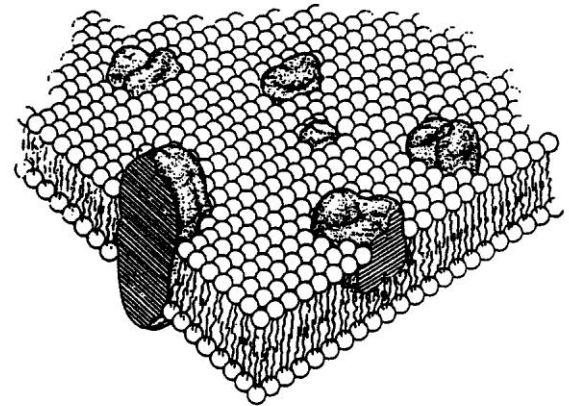
Nutná podmínka: transportované látky musí být buď rozpustné ve vodě, nebo musí být schopné vázat se na bílkoviny krevní plasmy.

**b) k cílovým strukturám uvnitř buněk nebo jejich organel - difúze.**

Látka přitom musí překonat řadu bariér - **biologických membrán**.

### Biologické membrány:

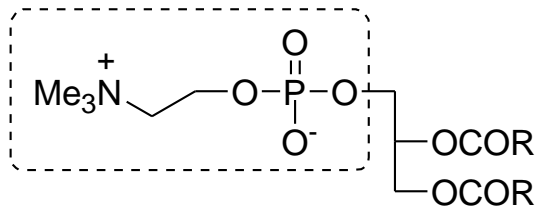
zajišťují integritu buňky i jejích součástí v prostoru a představují bariéru schopnou udržet v oddělených prostorech rozdílné chemické potenciály iontů a molekul, které jsou hnací silou všech životně důležitých procesů. Membrány jsou agregáty (dvojvrstvy) složené z molekul **fosfolipidů**. Do nich jsou zakotveny proteiny s různými funkcemi (**iontové kanály, enzymy**). Laterální pohyblivost fosfolipidů => tzv. **tekutá mozaika**.



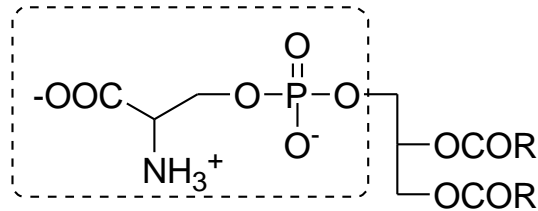
## 2. Základy farmakologie (5)

### Příklady membránotvorných fosfolipidů

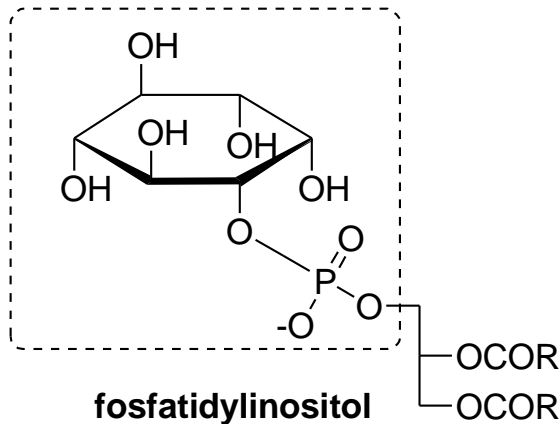
Jedná se *de facto* o amfoterní (zwitterionické) tenzidy (fosfatidylcholin, fosfatidylserin) nebo o tenzidy, jejichž hydrofilní „hlava“ obsahuje jak neionickou, tak anionickou část (fosfatidylinositol).



fosfatidylcholin



fosfatidylserin



fosfatidylinositol



hydrofilní hlava

R-CO-

hydrofobní část molekuly fosfolipidu  
(palmitoyl, stearoyl, oleoyl, linoleoyl apod.)

## 2. Základy farmakologie (6)

### Transport látek přes biologické membrány:

#### a) pasivní

Difuze probíhající z oblasti o vyšší koncentraci do oblasti o nižší koncentraci; nevyžaduje dodávání energie.

#### b) aktivní

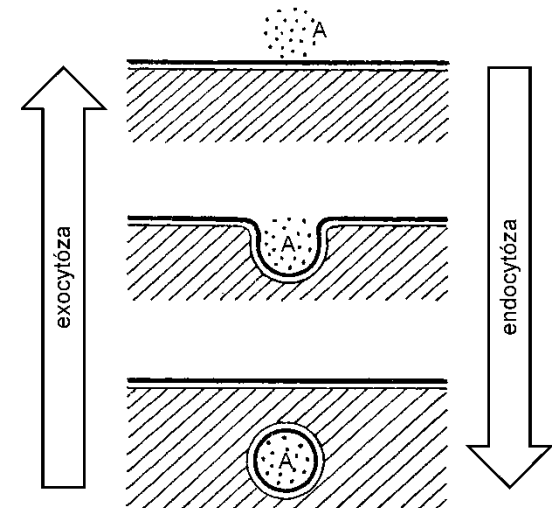
Zprostředkován specializovanými strukturami zabudovanými v membráně:

- iontové kanály (jak název napovídá) transportují ionty:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$
- různé speciální nosiče (většinou glykoproteiny) transportující větší molekuly (aminokyseliny, peptidy, sacharidy).

Uvedené transporty mohou probíhat proti koncentračnímu spádu. K uskutečnění transportu iontů je obvykle nezbytná energie získávaná štěpením adenosintrifosfátu (ATP).

#### c) exocytóza a endocytóza

Uplatňuje se např. při transportu makromolekulárních látek nebo při uvolňování neurotransmitérů z neuronů. Při **exocytóze** se uvolňují látky obsažené uvnitř buňky ve **vesiklech** (sférické útvary ohraničené lipidovou dvojvrstvou); dvojvrstva vesiklu se po exocytóze stává součástí buněčné membrány. **Endocytóza** je pochod opačný, založený na vchlípení části buněčné membrány dovnitř buňky a vzniku vesiklu.



## 2. Základy farmakologie (7)

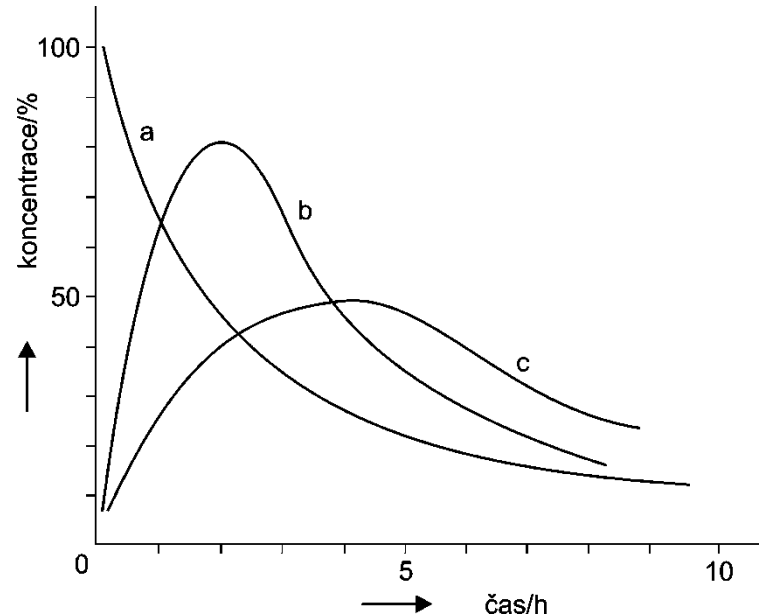
### Absorpce léčiv

#### Absorpce

Procesy zajišťující v organismu transport látky z místa jejího podání do krevního oběhu (systémové cirkulace). Její průběh se sleduje pomocí závislosti koncentrace látky v systémové cirkulaci na čase.

#### Rychlost absorpce závisí na

- a) způsobu podání - prakticky okamžitě dosahuje koncentrace v plasmě svého maxima při intravenózním podání látky; po podání již koncentrace látky v systému pouze klesá v důsledku biotransformace a vylučování (křivka a).
- b) fyzikálně-chemických vlastnostech podávané látky (lipofilita, možnost acidobázických reakcí apod.).



#### Biologická dostupnost léčiva (*bioavailability*)

Je definovaná jako poměr množství účinné látky v systémové cirkulaci k celkovému množství účinné látky přítomnému v organismu. Určuje z hodnot integrálů závislosti koncentrace léčiva v systémové cirkulaci na čase (viz obr.). Za biologickou dostupnost léčiva se považuje poměr hodnoty integrálu (AUC) pro studovanou lékovou formu k hodnotě integrálu získaného pro stejnou dávku téhož léčiva podaného intravenózně ( $AUC_{i.v.}$ )

AUC = *area under the curve*.

## 2. Základy farmakologie (8)

### Biotransformace (metabolismus) léčiv a jejich vylučování

#### Biotransformace

Přeměna xenobiotik účinkem specifických i nespecifických enzymových systémů. Cílem přeměny je vznik látek lépe rozpustných ve vodě, a tím i schopných vyloučení (**exkrece**) z organismu.

V porovnání s původní látkou může být biologická aktivita metabolitů:

- a) stejná
- b) nižší nebo žádná (inaktivace, detoxikace)
- c) vyšší (aktivace)

Biotransformace je většinou dvoustupňový proces:

#### první fáze:

Uplatňují se tyto typy reakcí:

- oxidace (cytochrom P450-monoxygenasový systém v játrech)
- redukce (nitro- a azoreduktasy v cytoplasmatickém retikulu)
- hydrolýzy (esterasy či amidasy).

Uvedené reakce transformují xenobiotikum na metabolity, které jsou obvykle lépe rozpustné v tělních tekutinách než původní látka.

#### druhá fáze:

konjugační (syntetické) reakce metabolitů xenobiotik s endogenními produkty normálního metabolismu; vzniklý konjugát již bývá ve vodě rozpustný a vylučuje se močí, stolicí či potem.



## 2. Základy farmakologie (9)

### Distribuce léčiv

Pouze volné, nevázané léčivo v systémové cirkulaci může interagovat s receptory, enzymy apod.

$$K = \frac{c_{LP}}{c_L \times c_P}$$

$c_L$	koncentrace volného léčiva
$c_{LP}$	koncentrace léčiva vázaného na proteiny krevní plasmy nebo v depotní tkáni
$c_P$	koncentrace proteinů krevní plasmy

### Vylučování (exkrece) léčiv

#### Clearance

Vyjadřuje rychlost eliminace látky z organismu. Tato veličina má význam objemu (obvykle krve) „očistěné“ od sledované látky za jednotku času.

$$CL = k_e \cdot V_d$$

$CL$	clearance ( $l \cdot s^{-1}$ )
$k_e$	konstanta eliminace ( $s^{-1}$ ); je to vlastně rychlostní konstanta prvního řádu
$V_d$	distribuční objem ( $l$ ) je objem krve potřebný k rozpuštění <b>veškerého</b> léčiva přítomného v organismu tak, aby bylo dosaženo koncentrace v systémové cirkulaci

#### Poločas eliminace (biologický poločas)

Doba, za kterou klesne koncentrace léčiva v systémové cirkulaci na polovinu své hodnoty.

## 2. Základy farmakologie (10)

### Farmakokinetika při jednorázovém intravenózním podání

$$\frac{d c_{LS}}{d\tau} = -k_e c_{LS}$$

po integraci:

$$c_{LS} = c_{LS0} e^{-k_e \tau}$$

$c_{LS}$

koncentrace léčiva v systémové cirkulaci v čase  $\tau$

$c_{LS0}$

počáteční (maximální) koncentrace bezprostředně po podání

$k_e$

rychlostní konstanta eliminace

### Farmakokinetika při jednorázovém perorálním podání:

Je vhodnější bilancovat dávku léčiva, tj. sledovat závislost hmotnosti či látkového množství podaného léčiva na čase.

Úbytek léčiva absorpcí z gastrointestinálního traktu (GIT):

$$\frac{d n_{LG}}{d\tau} = -k_a n_{LG}$$

Látková bilance léčiva v systémové cirkulaci (léčivo přichází z gastrointestinálního traktu a současně je eliminováno ze systémové cirkulace):

$$\frac{d n_{LS}}{d\tau} = k_a n_{LG} - k_e n_{LS}$$

$n_{LG}$

látkové množství léčiva v GIT v čase  $\tau$ ,

$n_{LS}$

látkové množství léčiva v systémové cirkulaci v čase  $\tau$

$k_a$

rychlostní konstanta absorpce z GIT

$k_e$

rychlostní konstanta eliminace

## 2. Základy farmakologie (11)

### Farmakokinetika při jednorázovém perorálním podání (pokračování):

Po integraci (**Batemanova rovnice**):

$$n_{LS} = n_0 \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e \tau} - e^{-k_a \tau})$$

$n_{LG}$

$n_{LS}$

$k_a$

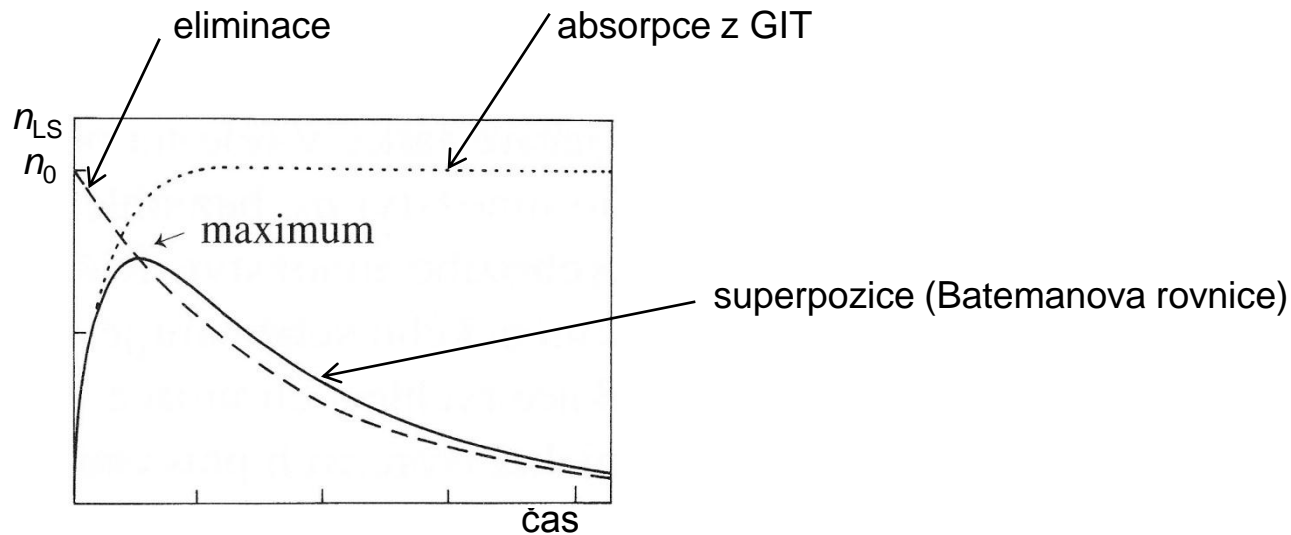
$k_e$

látkové množství léčiva v GIT v čase  $\tau$ ,

látkové množství léčiva v systémové cirkulaci v čase  $\tau$

rychlostní konstanta absorpce z GIT

rychlostní konstanta eliminace



## 2. Základy farmakologie (12)

### Klinická farmakokinetika

Koncentrace léčiva v systémové cirkulaci musí být během léčby:

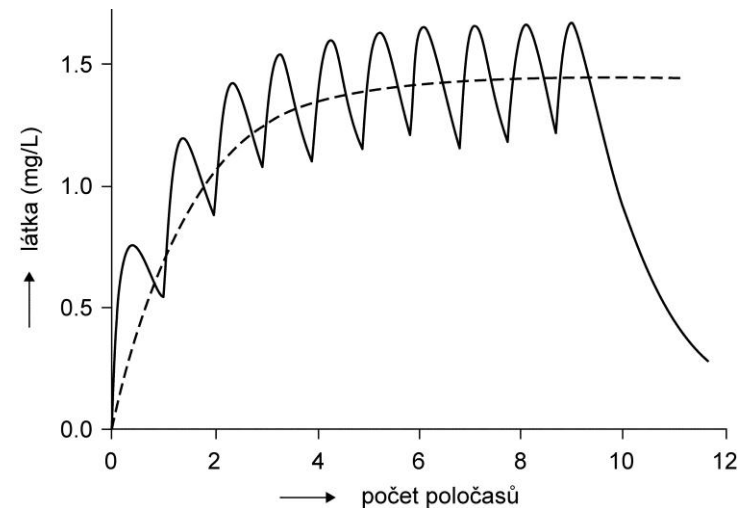
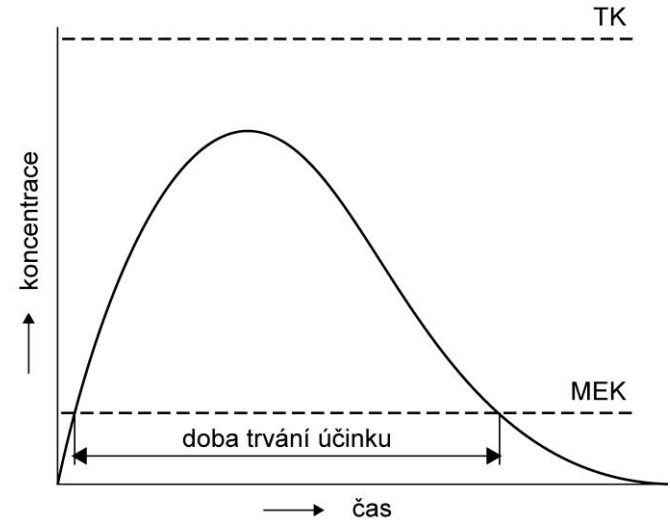
- a) ustálená,
- b) vyšší než minimální efektivní koncentrace (MEK),
- c) nižší než tzv. toxická koncentrace (TK).

Interval mezi MEK a TK se nazývá **terapeutická šíře léčiva**.

Z obrázku je patrné, že splnění požadavků a) – c) nelze dosáhnout jednorázovým podáním léčiva. Proto se léčiva podávají většinou v opakovaných dávkách.

Úkolem **klinické farmakokinetiky** je optimalizovat dávkovací režim léčiva (velikost dávek, způsob jejich podání a intervaly mezi nimi).

Obrázek znázorňuje závislost koncentrace léčiva v systémové cirkulaci na čase při opakovaném podání, kdy interval mezi dávkami se rovná biologickému poločasu. Po pěti poločasech lze dosáhnout zhruba 97 % maximální dosažitelné koncentrace.



## 2. Základy farmakologie (13)

### Farmakodynamika

**Mechanismy účinků léčiv:**

- a) receptorové (specifické)
- b) nereceptorové (nespecifické)

#### a) Receptorové mechanismy účinků léčiv

##### **Receptor**

specializovaná buněčná struktura (většinou protein), která po navázání příslušné signální molekuly (ligandu) – neurotransmiteru, hormonu, autakoidu spustí odpovídající odezvu. Struktury receptoru a léčiva jsou komplementární.

##### **Způsob vazby ligandů na receptory**

Různé typy slabých interakcí:

- ion-ion,
- ion-dipól
- vodíkové můstky
- CT-interakce
- hydrofobní interakce
- van der Waalsovy síly

##### **Podmínka biologické aktivity látky (léčiva)**

Schopnost vázat se k receptoru => je nezbytná strukturní podobnost s přirozeným ligandem receptoru

##### **Receptor-efektorové systémy**

zprostředkovávají přenos informace (obsazení receptoru) a její transformaci na účinek

## 2. Základy farmakologie (14)

Léčiva podle typu vyvolané odezvy:

### **agonisté (mimetika)**

vyvolávají stejné, nebo velmi podobné účinky jako přirozené ligandy

### **antagonisté**

látky bránící účinku endogenních působků a blokující tak patologicky aktivované funkce organismu; jejich vazba na receptor nevyvolává žádnou odezvu

### **b) Nereceptorové (nespecifické) mechanismy účinků léčiv**

Účinky vyplývají pouze z obecných fyzikálně-chemických vlastností. Jako příklad nespecificky působících látek lze uvést antacida (látky upravující pH žaludečních šťav)