

Obecná farmakologie

Farmakologie

Farmakokinetika = vliv organismu na lék,
Interakce léku a organismu

Farmakodynamika = vliv léku na organismus
(terapeutické a nežádoucí účinky)

Farmakokinetika

Základní farmakokinetické děje (ADME)

ABSORPCE = vstřebání z místa aplikace do
krevního oběhu

DISTRIBUCE = z krevního oběhu k místu účinku

METABOLISMUS = chemická přeměna léku →
↓ farmakologické aktivity, usnadnění vylučování

EXKRECE = ireverzibilní vyloučení z organismu

1. PRŮNIK PŘES BIOLOGICKÉ MEMBRÁNY

Biologická membrána - fosfolipidy => má hydrofobní i hydrofilní část

- proteiny – transportéry

Většina léčiv pasivní difúze => důležitost fyz.-chem. vlastností – lipofilita a stupeň ionizace

- průnik jen léčiv ve formě neionizované

- vhodná lipofilita (ne příliš malá ne příliš velká)

Aktivní transport vyžaduje kompatibilitu léčivé látky s přenašečem

Endocytóza – targeting (LČ navázáno na nosič – polypeptid, polymer)

2. ABSORPCE

Přestup léčiva do systémové cirkulace

Faktory ovlivňující absorpci

- Léková forma (sirup, tableta, mast,...)
- Fyz.-chem. vlastnosti (lipofilita, acidita a bazicita,...)
- Fyziologické parametry místa aplikace (velikost a prokrvení absorpční plochy, lokální pH,...)

Formy podání: GIT – sublinguální, ze žaludku, tenkého a tlustého střeva, rekta

Absorpce z plic, přes kůži, injekční formy
(i.m., s.c.)

Biologická dostupnost

(bioavailability)

= rozsah, ve kterém léčivo dosáhne systémové cirkulace (jaké množství I.)

$$F = \text{AUC oral} / \text{AUC inj.} * 100$$

AUC (Area Under the Curve)

F je

1. kyselou hydrolýzou v žaludku
- ↓ 2. efluxní transportéry ve střevní sliznici
3. metabolismem ve střevní stěně
4. first-pass efektem

Porovnání AUC originálního léčiva a generika =
bioekvivalence

3. DISTRIBUCE

Přestup léčiva z krve do okolních tkání

- Dynamický vratný děj

Faktory ovlivňující distribuci

- Vazba na plasmatické bílkoviny – do tkání pouze nevázaná frakce
- Rozdíly v pH (ion-trapping)
- Přítomnost transportních mechanismů
- Permeabilita kapilár
- Rozsah prokrvení
- Fyz.-chem. vlastnosti léčiva (lipofilita, ionizace)

Biologické bariéry

- Ochrana citlivých tkání
 - Mechanická (endotel bez fenestrací) i funkční složka (transportéry, enzymy)
 - Bariérami lépe pronikají menší, lipofilní látky
1. Hematoencefalická b. (mozek-krev)
 2. Cerebrospinální bariéra (mozkomíšní mok-krev)
 3. B. krev – varle (umožňuje tvorbu spermií)
 4. Placentární b. (matka-plod) – oddělené krevní cirkulace

4. METABOLISMUS

- Cílem je ↑ polaritu léčiva → usnadnění exkrece
- Chemická změna molekuly → tvorba látek s:
 1. výrazně nižší farmakologickou aktivitou
 2. přibližně stejnou aktivitou
 3. výrazně potencovanou aktivitou (proléčiva)

2 fáze: I. Nesyntetické – oxidace, redukce, hydrolýza
II. Syntetické – konjugace

I. Fáze - nesyntetická

- Zavedení polární skupiny do molekuly léčiva (zvýšení hydrofility, důležité pro konjugaci)
- Oxidace – zavedení –OH (O-dealkylace, O-deaminace, N-oxidace)
 - enzymový systém CYP 450 (významné pro interakce)
- Redukce – u člověka malý význam (azo-, nitro-, keto-)
 - azoredukce: prontosil na sulfanilamid
- Hydrolytické reakce – estery, amidy
 - např. acetylcholinesteráza

II. Fáze – syntetická

- Konjugace reaktivní skupiny (na molekule přítomna či získána v I. fázi) s endogenní molekulou
- Vzniká farmakologicky neaktivní, hydrofilní metabolit
 1. Glukuronidace – nejčastější, nejdůležitější
 - s kys. Glukuronovou
 - kernikterus, enterohepatická cirkulace
 2. Sulfatace – sulfát
 3. N-acetylace – zbytek kys. octové (acetyl-CoA) se váže na N (rychlí a pomalí acetylátoři isoniazidu)
 4. Metylace (katechol-O-methyltransferasa)
dále konjugace s glutathionem či aminokyselinami

5. EXKRECE

Ireverzibilní vyloučení léčiva z organismu

1. Renální – nejdůležitější

a) glomerulární filtrace

b) pasivní zpětná difuze (pH moči)

c) aktivní tubulární sekrece

d) aktivní tubulární reabsorpce

2. Biliární exkrece: játra → žluč → střevo

(štěpení glukuronidů, následná reabsorpce)

3. Exkrece plícemi – všechny prchavé látky bez ohledu na způsob podání

4. Ostatní – sliny, pot, mateřské mléko

Farmakodynamika

= působení léčiva na organismus

Nespecifické (fyz.-chem.) působení

- osmoticky (projímadla, diuretika,...)
- acidobazicky (antacida, pH moče,...)
- oxido-redukčně (desinficiencia)
- adsorbancia (živočišné uhlí)
- surfaktanty, detergencia (antiseptika, desinf.)
- chelátotvorné I. (při předávkování či otravě)

Farmakodynamika

Specifické působení

- většina léčiv
- fyz.-chem. vlastnosti důležité pouze pro dosažení místa účinku (ADME)
- založeno na specifické vazbě léčiva na endogenní makromolekulární strukturu
- látky s přísně určeným chemickým uspořádáním
- Malá změna struktury → velké ovlivnění účinku

Specifické působení léčiv

- Cílové struktury:
 - receptory (sympatomimetika, sympatolytika)
 - iontové kanály (lokální anestetika – Na, blokátory vápníkových kanálů)
 - enzymy (NSA, fysostigmin, organofosfáty)
 - transportní (přenašečové) systémy (srdeční glykosidy, tricyklická antidepresiva, inhibitory protonové pumpy)
- Okupační teorie x frekvenční teorie
- Agonista x antagonist (afinita, vnitřní aktivita = max. účinek agonisty)

Závislost účinku na dávce

- Interindividuální variabilita
- ED_{50} = střední efektivní dávka – vyvolá specifikovaný účinek u 50% jedinců v populaci
- TD_{50} = střední toxická dávka – vyvolá toxický účinek u 50% jedinců
- LD_{50} = střední letální dávka – vyvolá smrt 50% jedinců
- Terapeutický index = poměr TD_{50} a ED_{50} – vyjadřuje bezpečnost léčiva (<2 – nelze použít, kolem 2,5 – monitorování, >10 – bezpečná léčiva)
- Terapeutická šíře = rozdíl mezi TD_{50} a ED_{50}
- méně vhodný

Nežádoucí účinky léčiv (NÚ)

= škodlivá a nezamýšlená reakce na léčivo, která se objevuje při normálních dávkách

- NÚ, TÚ, VÚ
- 5% hospitalizací
- Výskyt u 5 – 10% pacientů
- Příčina smrti až u 0,1% pacientů
- Ovlivnění života pacienta
- Ztráta důvěry v léčbu, lék, lékaře
- Zvýšení nákladů na léčbu

Nežádoucí účinky léčiv

Typy:

A – dávkově závislý (augmented) – nejčastější, předvídatelné, vztah k účinku, nutné ↓dávky či vysadit

B – dávkově nezávislý (bizarre) – bez vztahu k účinku, menší frekvence výskytu, vyšší úmrtnost

- hypersenzitivní reakce (alergie) – typ I. – IV.

- idiosynkratické reakce (geneticky determinované)

C – související s délkou léčby (chronic) – adaptační změny (tolerance, závislost, tachyfylaxe), dávková i časová závislost

Nežádoucí účinky léčiv

D – opožděné (delayed) – s odstupem po ukončení podávání léčiva

- karcinogenita (nádorové bujení – hormony, cytostatika)
- teratogenita (poškození plodu matky – talidomid, androgenní hormony, tetracykliny, p.o. antidiabetika,...)

E – z odnětí (end of use) – abstinenční syndrom, rebound fenomén, musí se vysazovat postupně

F- selhání terapie (failure) – často způsobené interakcemi, zvýšit dávky, zvážit vliv souběžné medikace

Lékové interakce (LI)

- Farmaceutické LI – inkompatibility léčiv podávaných v rámci 1 dávky lékové formy (např. vysrážení z roztoku)
- Farmakokinetické LI – změna ADME (tvorba chelátů, adsorpční vlastnosti léčiv, vytěsnění z vazby na bílkoviny, kompetice na CYP450, jeho indukce či inhibice, změny pH moče,...)
- Farmakodynamické LI – antagonismus na receptorech, synergismus v účinku na stejný orgán či systém (např. útlum CNS – sedativa + ethanol)