

Úvod do studia farmakologie

Náplň oboru, obsah teoretické a praktické výuky, doporučené učební texty. Klasifikace léčiv. Mechanizmy účinků léčiv. Základy farmakokinetiky.

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Farmakologický ústav LF MU

<http://www.muni.cz/med/structure/110516.html>

vedoucí ústavu: MUDr. Regina Demlová, Ph.

prof. MUDr. A. Šulcová, CSc.

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

MUDr. Jana Nováková, Ph.D.

MUDr. Jana Pistovčáková, Ph.D.

Mgr. Barbora Říhová, Ph.D.

PharmDr. Jana Kučerová, Ph.D.

MUDr. Alena Máchalová

PharmDr. Lenka Sušilová

Mgr. Michaela Sabová

Mgr. Petra Amchová



Farmakologický ústav LF MU

Přednáška (23.9., 13.00-14.40: 2h):

Základní farmakologické pojmy. Klasifikace léčiv.

Mechanismy účinků léčiv. Základy farmakokinetiky.

Faktory ovlivňující účinek léčiva. Nežádoucí účinky léčiv.

Lékové interakce.

Cvičení (16.12., 10.00-12.30: 3h):

Přehled lékových forem a aplikačních způsobů.

Informace o léčivech (SÚKL, Český lékopis, AISLP).

Základní legislativní normy pro používání léčivých přípravků.

Výzkum a vývoj nových léčiv, klinické hodnocení léčiv.

Test. Zápočet. Kolokvium.

Doporučená studijní literatura

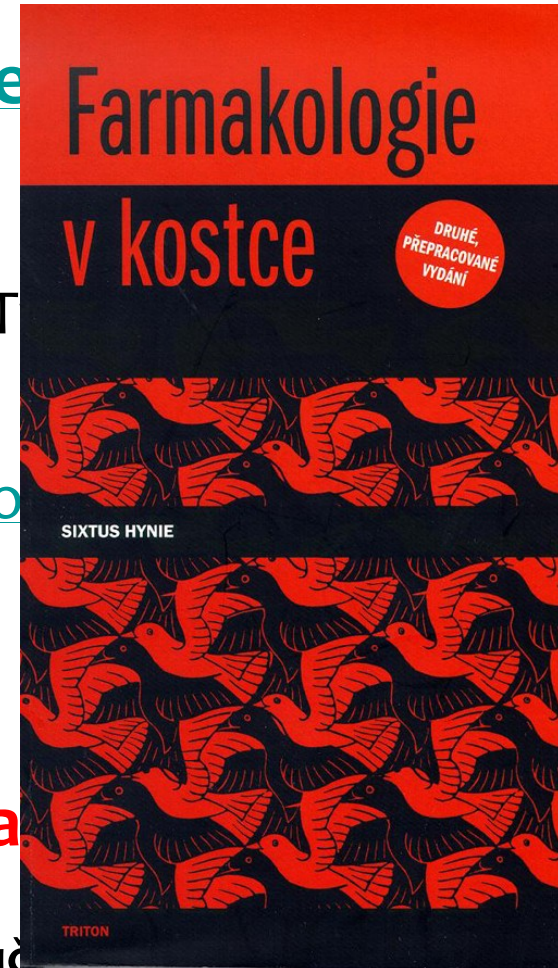
Martinková Jiřina – Farmakologie zdravotnických oborů, Grada

Hynie Sixtus – Farmakologie v kostce, Triton

Wirth Jurgen – Barevný atlas farmakologie, Grada

!!!!!! Přednášky k předmětu Farmakologie

ostatní farmakologické učebnice



Farmakologie

farmakon = lék

Definice: věda studující interakci látek a léčiv (farmak) s biologickými systémy

farmakologie # farmacie

Obecná farmakologie

- **studuje obecně platné zákonitosti interakcí látka x organizmus**

Speciální farmakologie

- **zabývá se jednotlivými skupinami léčiv a individuálními látkami**

Farmakologie

Farmakodynamika

- co dělá léčivo s organismem
- studuje mechanismy účinku jednotlivých látek

Farmakokinetika

- co dělá organizmus s léčivem
- sleduje osud léčiva v organizmu (absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece)

Farmakologie

- **molekulární farmakologie**
- **experimentální (preklinická) farmakologie**
- **klinická farmakologie**
 - klinická farmakokinetika (TDM)
 - farmakoepidemiologie
 - farmakoekonomika
 - farmakogenetika
 - farmakovigilance

Farmakologie

Léčivo

- látky nebo jejich směsi, které jsou určeny k podání člověku nebo zvířeti k léčení chorob

Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech

Léčivý přípravek

- látka nebo kombinace látek, která má preventivní či léčebné účinky, nebo kterou lze použít k ovlivnění fyziologických funkcí či diagnostickým účelům u lidí a zvířat
- zahrnuje ze zákona i desinf. přípravky, imunologické přípravky, krevní deriváty radiofarmaka, některé léčivé čaje.

Lék – nemá oporu v souč. právním systému, v zákonech není definován.

Názvy léků

Chemický název – systematické pojmenování podle platných pravidel IUPAC (kys. 2-acetoxybenzoová)

Generický název – mezinárodně používané označení látky, uváděné např. v učebnicích farmakologie (kyselina acetylsalicylová)

Mezinárodní nechráněné názvy (INN) – používané v literatuře a na obalech léků (acidum acetylsalicylicum)

Lékopisný název – shodný nebo podobný INN, ale v latině, uveden v lékopise

Firemní názvy – registrované obchodní názvy (ASPIRIN®)

Dávky

Podprahová dávka

Terapeutická dávka

Efektivní dávka **ED50**

Toxická dávka **LD50**

Letální dávka **TD50**

Terapeutický index = $LD50/ED50 = LD5/ED95 = TD5/ED95$

Klasifikace léčiv

Třídění podle chemické struktury

- arylalkylaminy
- fenanthreny
- alkylaminoethery
- barbituráty
- benzodiazepiny
- sulfonamidy (chemoterapeutika, antidiabetika)...

Klasifikace léčiv

Třídění podle charakteru složky

- hlavní účinná látka (remedium cardinale)
- vedlejší účinná látka (remedium adjuvans)
- pomocná látka (vehiculum)

Třídění podle původu

- léčiva přírodního původu (digoxin, morfin, kokain, kolchicin, heparin...)
- léčiva polosyntetická (oxykodon, hydromorfon, irinotekan)
- léčiva syntetická (enalapril, acebutolol, cisplatina..)

Klasifikace léčiv

Třídění podle způsobu přípravy

- hromadně vyráběná - HVLP
- individuálně připravovaná - IPLP

Třídění podle způsobu výdeje

- vázaná na lékařský předpis
- vázaná na lékařský předpis s modrým pruhem (OPL)
- volně prodejná, vyhrazená (tzv. OTC)

Klasifikace léčiv

Třídění podle ATC skupiny

- léčiva se řadí do skupin podle svého klinického účinku, ačkoli mechanismus působení může být odlišný

ATC kód je alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo.

Př.: N02BA01 Kyselina acetylsalicylová

N – nervový systém

02 – analgetika

B – analgetika-antipyretika

A – Acetylsalicylová kyselina a její deriváty

01 - kyselina acetylsalicylová

Účinek léčiva

Účinek a jeho mechanismus na molekulární úrovni

receptor--- efektor

nereceptorové mechanismy působení

Druhy receptorů

podle konfigurace:

- intracelulární receptory
- transmembránové proteiny/enzymy
- transmembránové proteiny, kde receptor je spojen s
- efektem pomocí G-proteinu
- iontové kanály

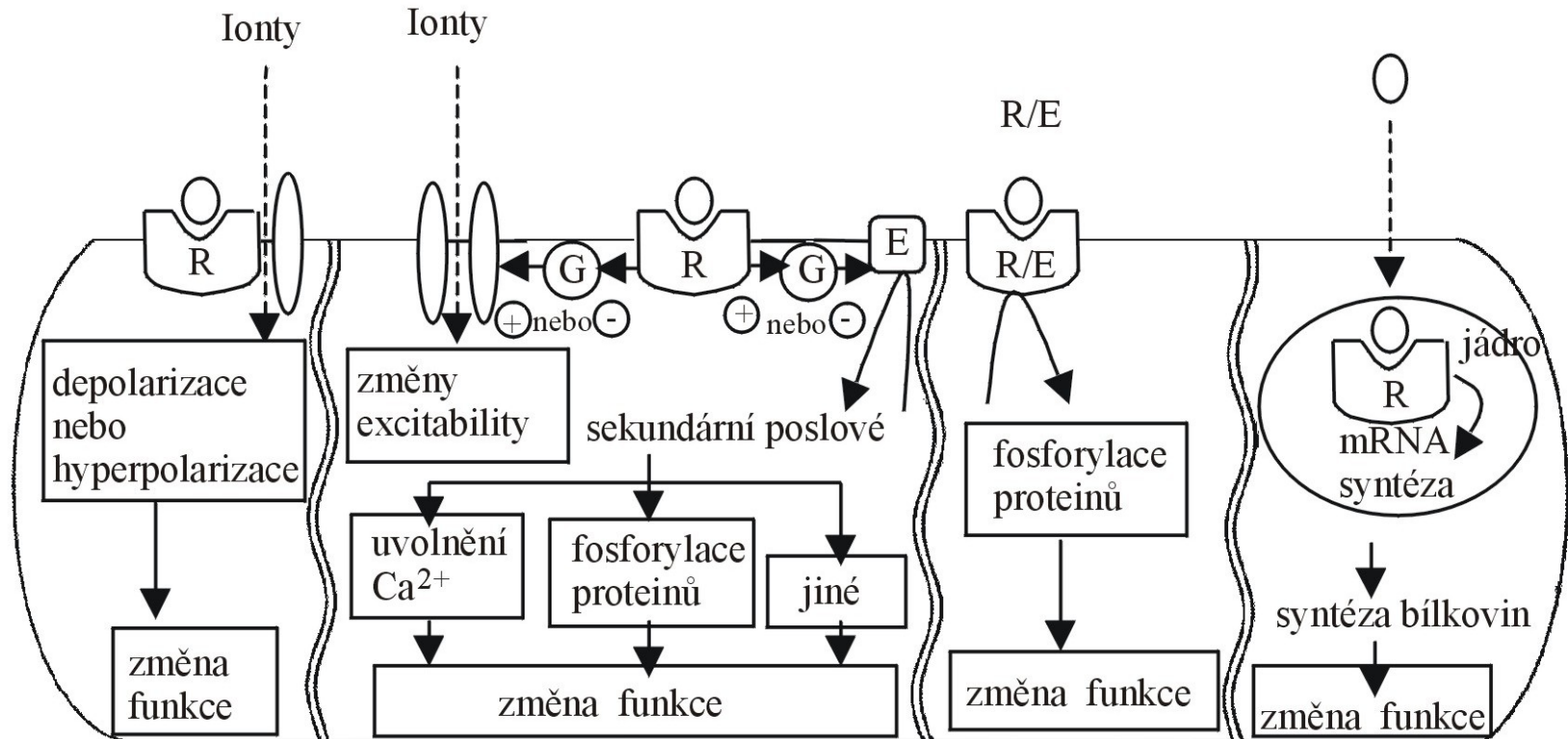
Druhy receptorů

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastnící se genové transkripce



čas
ms

s

min

h

Receptorové ligandy

Afinita

- schopnost látky vázat se na určitý receptor

Vnitřní aktivita < 0 - 1 >

- vyjadřuje schopnost látky vyvolat biologickou odpověď po vazbě na specifický receptor
- lze ji charakterizovat maximálním možným účinkem

Receptorové ligandy

Agonista receptoru

- váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek
- agonista s vnitřní aktivitou = 1 je ozn. „plný agonista“

Antagonista receptoru

- váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek
- mají vysokou afinitu a nízkou (0) vnitřní aktivitu

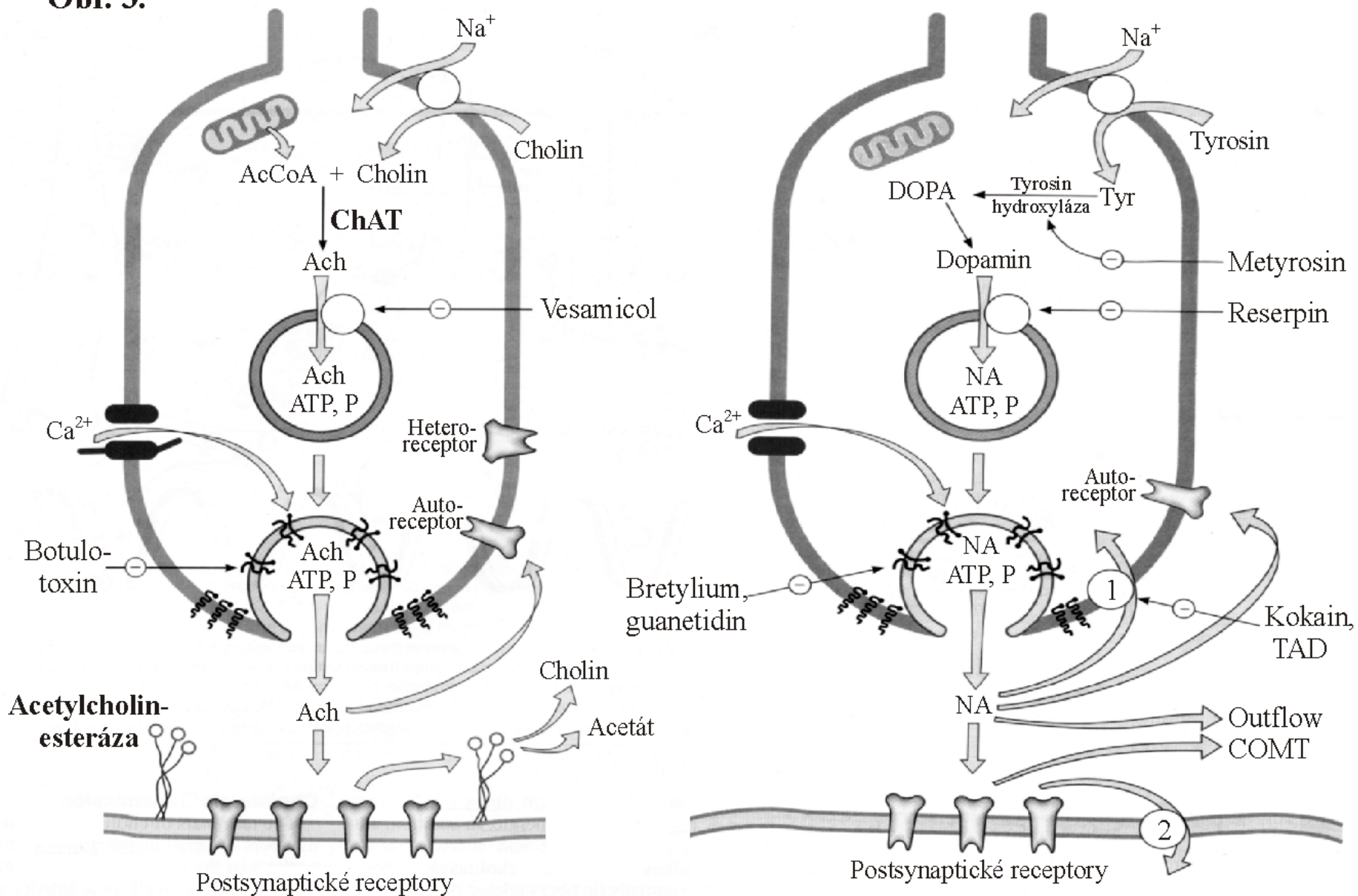
Parciální agonista

- vnitřní aktivita $< 0 - 1 >$
- váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek, který nikdy nedosáhne svého maxima; mohou mít velmi vysokou afinitu k receptoru
- při souč. podání s plnými agonisty fungují jako antagonisté

Regulační mechanismy ovlivňující počty a funkce receptorů:

up - regulace

down - regulace

Obr. 3.

Použité zkratky - Ach - acetylcholin, ChAT - cholin acetyltransferáza, AcCoA- acetyl koenzym A, ATP - adenosin trifosfát, P - substance P, NA - noradrenalin, COMT -katechol-O-metyltransferáza, 1 - uptake 1 = reuptake, 2 - uptake 2, TAD - tricyklická antidepressiva

Nereceptorové mechanismy působení

B) Látky působící svými obecnými fyz.-chem. vlastnostmi

- celková anestetika
- osmotická laxativa, diuretika
- detergenty
- radionuklidy
- mechanické krytí povrchu...

Základy farmakokinetiky

Farmakokinetika

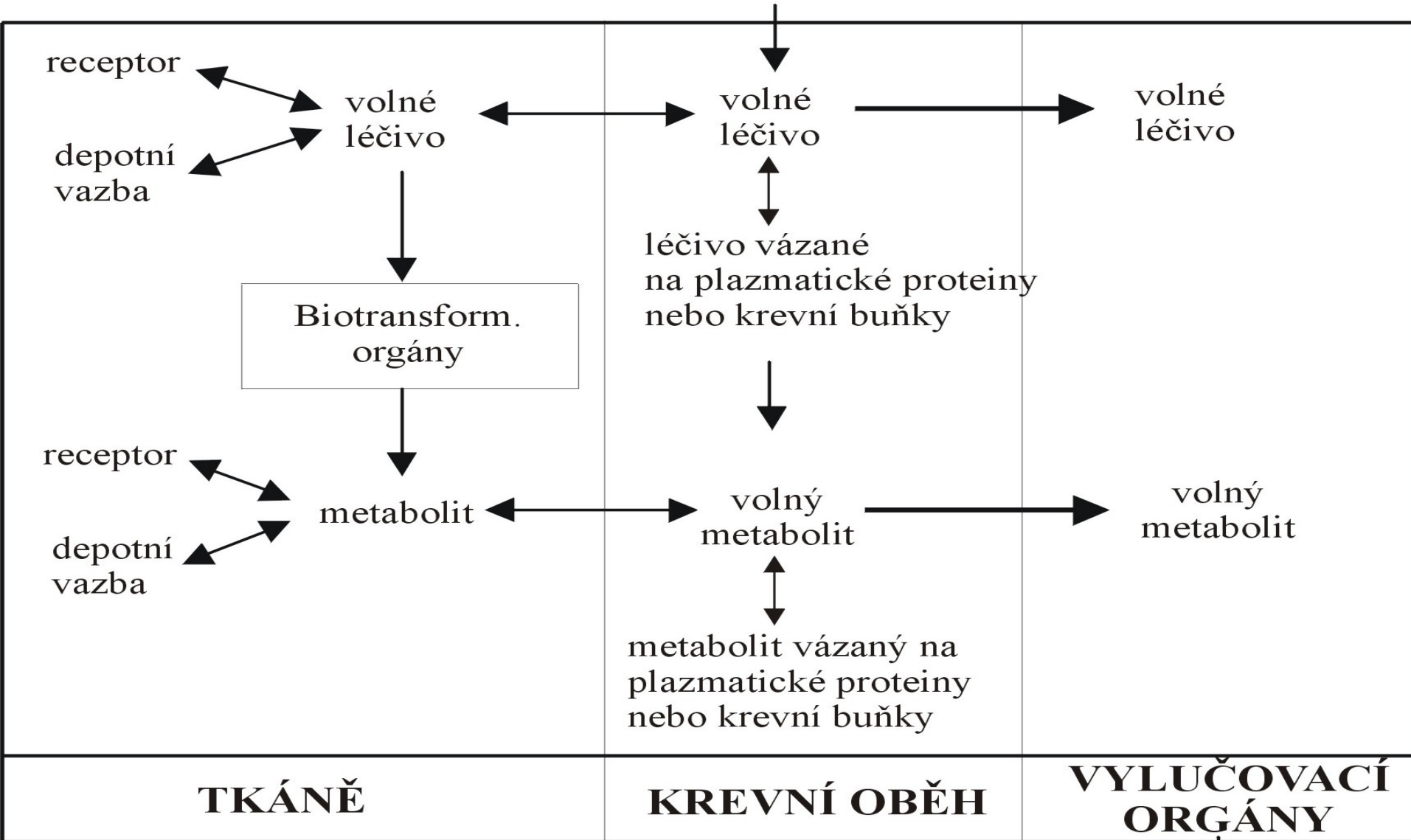
- zabývá se studiem procesů
absorpce,
distribuce,
biotransformace a
exkrece léčiv

a jejich vztahem k farmakologickým
(terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv.

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

Podání léčiva

ABSORPCE



EXKRECE

Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj, pKa



prostup léčiva biologickými membránami

lipofilní – pasivní difuze

hydrofilní – prostup přes póry

aktivní transport

vazba léčiva

plazmatické bílkoviny

vazba na krevní buňky

vazba ve tkáních

prokrvení tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny

b) tuková tkáň

ABSORPCE

vnitřní podání

– střevní desinf., ATB s lok. účinkem

vnější podání

– na kůži, sliznice

(rychlost)

F- biologická dostupnost (rozsah)

a z

střed

zní

nod

ka t

e:

čiv

hne

enterální podání

- (do trávicího ústrojí):

- per os
- per rectum

parenterální podání

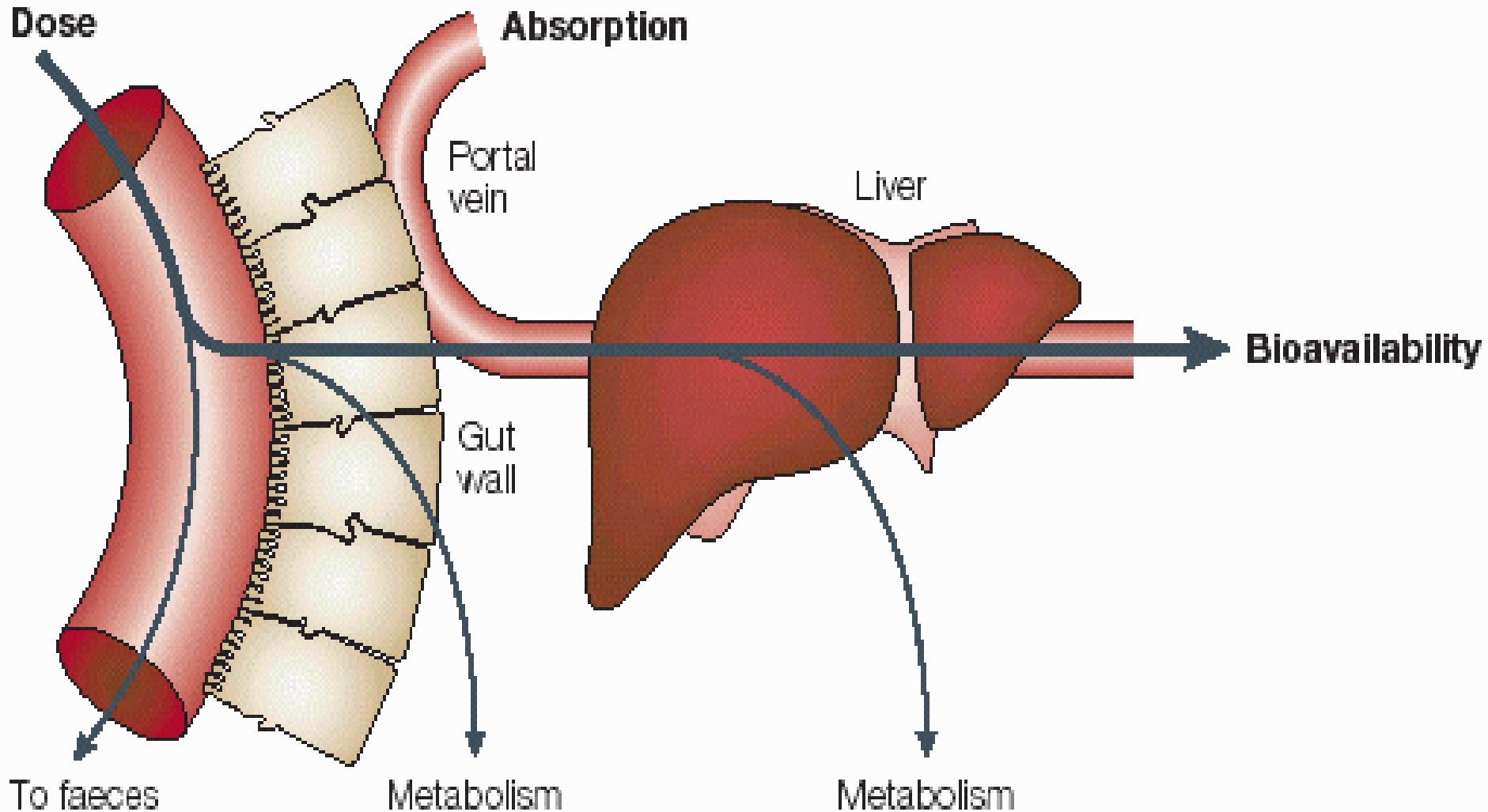
- injekční
- inhalační
- sublinguální
- bukální
- intranazální
- transdermální

Absorpce

F- biologická dostupnost (rozsah)

- **jaký podíl z podané dávky se dostane do systémové cirkulace**
- nitrožilní - 100% = 1
- extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).
- pokud je 0-20% = 0-0,2 - nemá cenu dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty)

Efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace



DISTRIBUCE

- průnik léčiva z krve do tkání
- dynamický děj, kde nás zajímá:

rychlost - která závisí na:

- vazbě
- průniku přes biomembránu
- průtoku krve orgánem

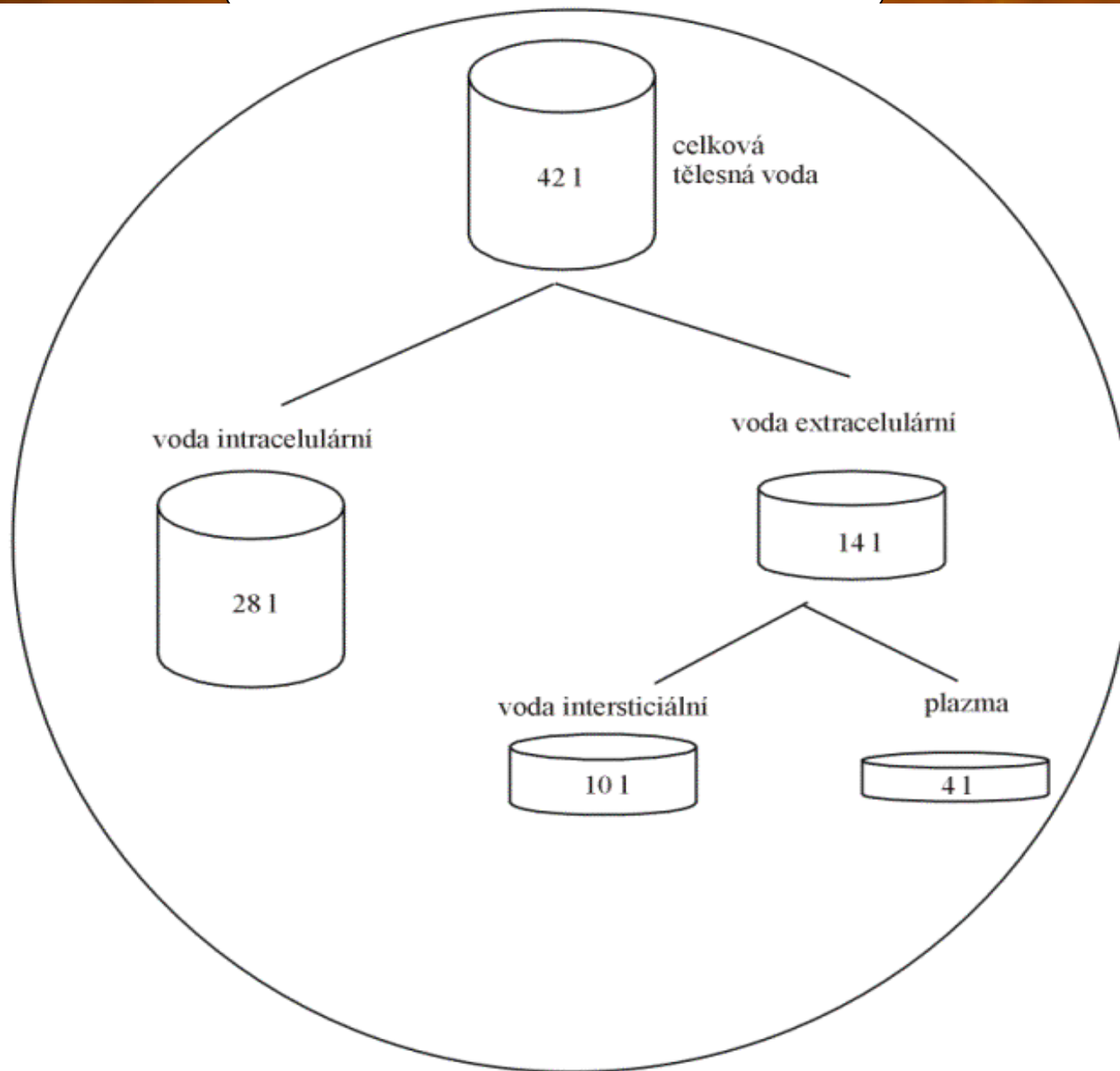
stav - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

Distribuční objem-V_d – hypotetický

$$V_d = \frac{D}{c_{\text{plazma}}}$$

poměr mezi množstvím léčiva v organizmu a dosaženou plazmatickou koncentrací

DISTRIBUCE



DISTRIBUCE

V_d = **objem hypotetický**,
výsledná hodnota V_d může být i 50000 litrů
(antimalarika). Co nám tedy tento údaj řekne:

Můžeme zjistit kam se léčivo v organizmu dostává.

Můžeme stanovit počáteční „nárazovou“ dávku léčiva.

Můžeme stanovit úspěšnost hemodialýzy a hemoperfuze.

ELIMINACE

Biotransformace - metabolismus

Procesy probíhající převážně v játrech, ale i v ledvinách a jiných tkáních těla.

Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

enalapril-enalaprilát

kodein-morfin

bromhexin - ambroxol

ELIMINACE

1. Fáze: oxidace, hydrolýza -je zachována určitá liposolubilita

Cytochromy P450, dehydrogenázy

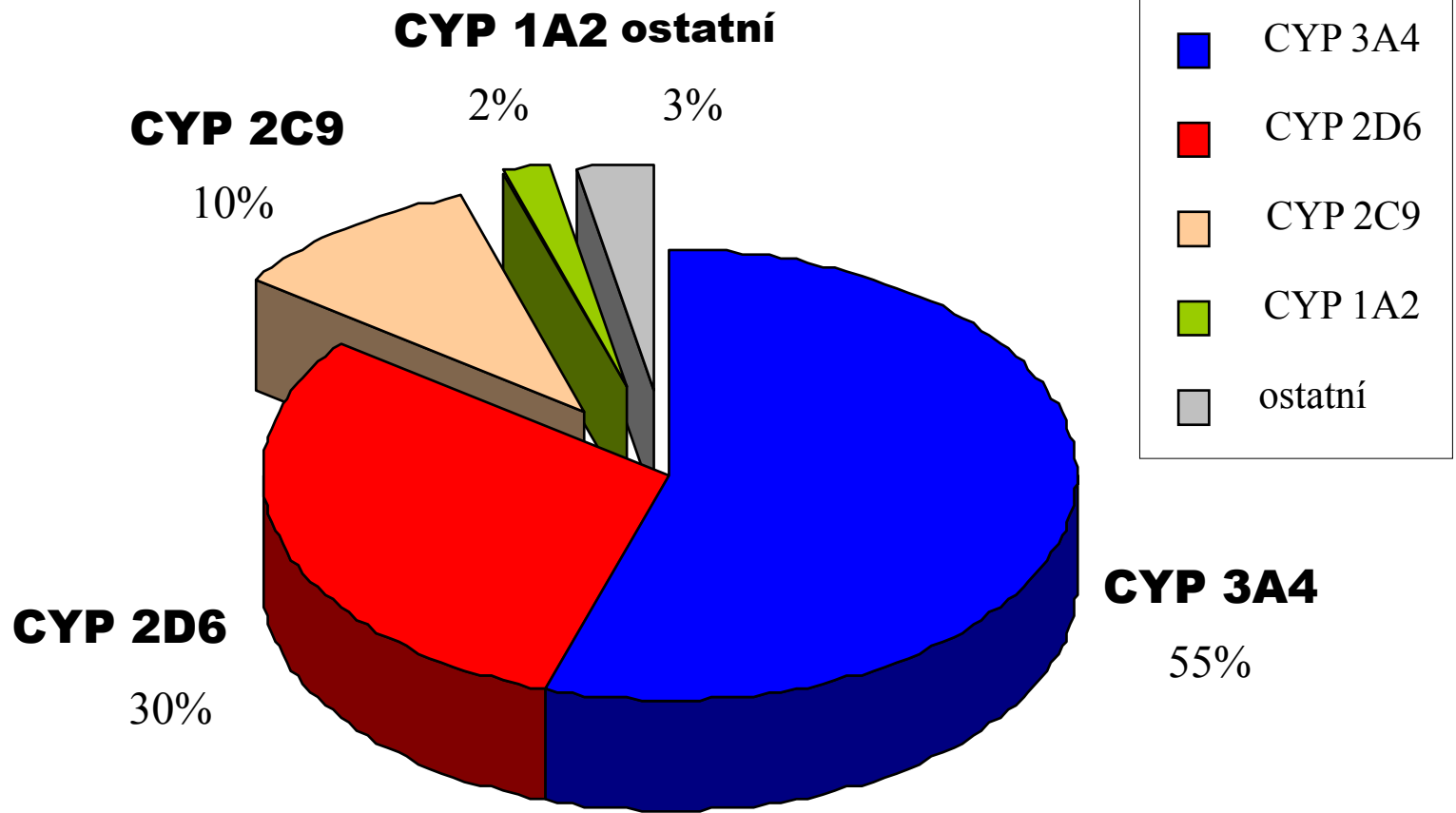
2. Fáze: konjugace - látky se stávají rozpustné ve vodě.

Metabolit - účinný („více/méně“)

- neúčinný

- toxický (změněné FKL vlastnosti)

ELIMINACE



INHIBITORY X INDUKTORY CYP450

antidepresiva
(fluoxetin, fluvoxamin,
paroxetin)
chinin, chinidin
chloramfenikol,
erytromycin
ketokonazol,
itrakonazol
grapefruitová šťáva

dexametazon
fenobarbital
rifampicin
fenytoin
třezalka tečkovaná
(*Hypericum perforatum*)
jinan dvoulaločný (*Ginkgo
biloba*)

ELIMINACE

- léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena **eliminační konstantou** $k_e = \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$
- **biologickým poločasem** - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů. $t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$
- **clearance** $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$
= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l . h⁻¹]

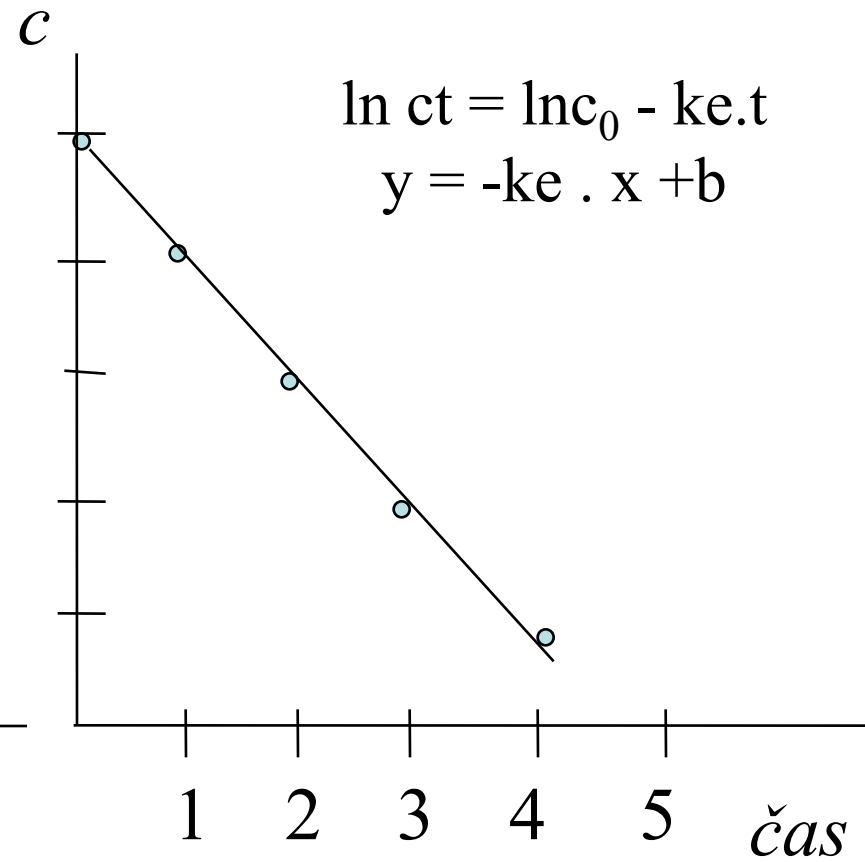
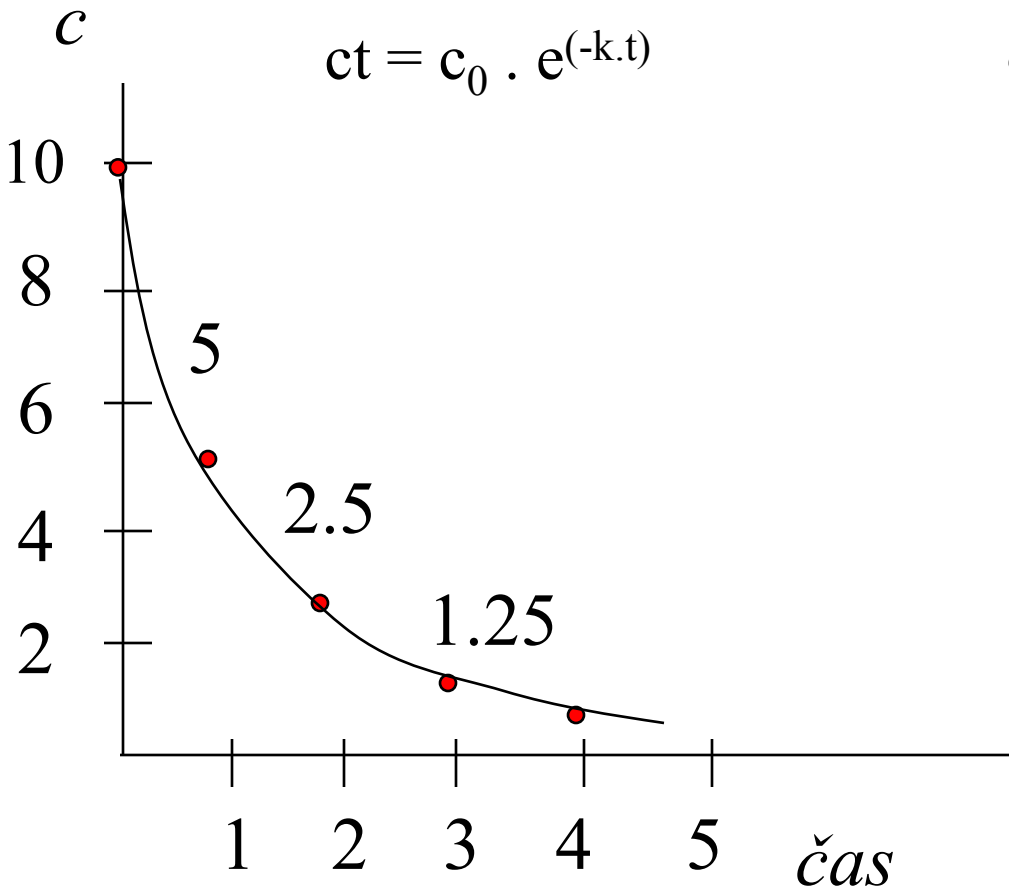
ELIMINACE

- léčivo je eliminováno rychlostí, která je určena **eliminační konstantou** $k_e = \ln c_1 - \ln c_2 / t_2 - t_1$
- **biologickým poločasem** - léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů. $t_{0,5} = \ln 2 / k_e = 0,7 / k_e$
- **clearance** $Cl_{TOT} = D/AUC = k_e V_d$
= objem plazmy, kt. se zcela očistí od léčiva za jednotku času [l . h⁻¹]

ELIMINACE

- **eliminace podle 1. řádu**
= rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě (lineární kinetika)
- **eliminace podle 0. řádu**
= rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění (nelineární kinetika)

Kinetika eliminace 1. řádu x 0. řádu



EXKRECE

ledvinami

játry

plícemi

mlékem

žluč, sliny, kůže, vlasy,.....

Ledviny

Exkrece moči - glomerulární filtrace, tubulární sekrece, tubulární reabsorpce.

EXKRECE

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
- tubulární reabsorpce

acidifikace

- acetazolamid (inhibitor KA)
- chlorid amonný

alkalizace

- hydrogenuhličitan sodný

EXKRECE

Játra

- exkrece žluči-biliární clearance
- entarohepatální cirkulace

Faktory ovlivňující účinek léčiva

- „interindividuální“ rozdíly – hypo/hyperreaktivita
 - rozdíly v koncentraci endogenních ligandů
 - rozdíly v počtu a funkci receptorů
 - změny koncentrace léčiva v místě receptorů
 - hmotnost, věk, pohlaví, genetické predispozice
 - patologický stav
 - exogenní faktory: strava, kouření....

Interakce léčiv

- jsou pravděpodobné u léčiv:
 - měnících aktivitu jaterních enzymů
 - látek eliminovaných kinetikou 0. řádu
 - chronicky aplikovaných
 - užívaných současně s jinými léčivy
- farmakodynamické: synergický, aditivní, indiferentní, antagonistický
- farmakokinetické: na úrovni absorpce, distribuce, eliminace, exkrece

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Incidence:

- 10 – 20% u hospitalizovaných pacientů
- 0,5 – 0,9% - letální NÚ

Rozdělení:

Typ A – závislé na dávce

Typ B – na dávce nezávislé

Typ C - při chronickém podávání

Typ D - opožděné reakce

Typ E - po vysazení

Typ A – závislé na dávce

farmaceutická varianta:

- nedostatečně čisté přípravky – příměsi pyrogenů, bakterií apod.
- expirované léčivé přípravky

farmakokinetická varianta

- choroby jater (hepatitis, cirhóza, portální hypertenze)
- snížená produkce krevních albuminů při cirhóze
- choroby ledvin (akumulace léčiv vylučovaných glom. filtrací nebo tubul. sekrecí)
- choroby srdeční (snížené prokrvení jater a ledvin, zhoršená absorpce z GIT pro snížené prokrvení a edém střevní sliznice)

Typ B – nezávislé na dávce

= imunologické

- hypersenzitivity (alergie) - Typ I-IV
- pseudoalergické reakce - klinické projevy jako u hypersenzitivity, ale imunologicky nelze nic prokázat
 - při příští aplikaci se reakce na stejné léčivo nemusí opakovat
- farmakogenetické odchylky

Typ B – nezávislé na dávce

Alergické reakce

Typ 1 – časná reakce

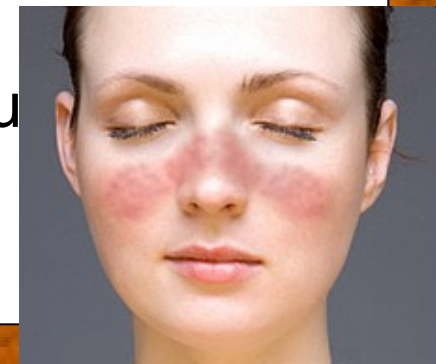
- Ag vede k tvorbě IgE → vazba na bazofily a žírné buňky
- při dalším setkání vazba Ag na IgE → degranulace buněk → histamin, serotonin

→ kožní projevy, bronchospazmus, edém, hypotenze, šok

Typ 2 – cytotoxická reakce

- Ag se váže na povrch buněk (ery) a vyvolává tvorbu IgG a IgM protilátek
- při opakovaném kontaktu dojde ke zničení bu navázaným Ag

→ hemolytická anemie, lupus erythematodes



Typ B – nezávislé na dávce

Alergické reakce

Typ 3 – imunokomplexy

- komplex léčivo + IgG se váže na cévní stěnu → zánět

→ vaskulitida, nefritida

Typ 4 – opožděná reakce

- léčivo reaguje se senzibilizovanými T-lymfocyty → lymfokiny → zánět

→ kontaktní dermatitida

Typ C – při chronickém podávání

- tolerance
- závislost
- specifické pro různé látky
kortikosteroidy – atrofie kůry nadledvin
fenacetin – zánět ledvin

Typ D – opožděné

- karcinogenní
- hormonální zásahy v graviditě
- genová toxicita (vazba na DNA)
cyklofosfamid → ca žlučníku
imunosuprese
imunosupresiva → ca jater, žlučových cest
- zasahující do reprodukce
snížení fertility
vývojová toxicita = teratogenní účinky
kumulace léčiv v mléce kojící matky

Typ E – po vysazení

- „rebound“ fenomén
po ukončení aplikace dojde k zhoršení
původních obtíží
anxiolytika → úzkost
antihypertenziva → hypertenze
- abstinenční syndrom u látek
vyvolávajících závislost

A close-up photograph of a wooden mortar and pestle resting on a wooden surface. The mortar is a shallow, bowl-shaped wooden cup, and the pestle is a cylindrical wooden rod with several dark, horizontal grooves. The lighting is warm and directional, coming from the upper left, which casts a soft shadow of the mortar and pestle onto the surface to the right. The background is a blurred wooden texture.

Děkuji za pozornost.