

Klasifikace léčiv
Mechanismus účinku léčiv
Základy farmakokinetiky
Faktory ovlivňující účinek léčiva
Nežádoucí účinky léčiv
Interakce léčiv

PharmDr. Jana Rudá, Ph.D.

Doporučená literatura

Jiřina Martínková a kol.
Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů
Grada, 2007, cca 400 Kč

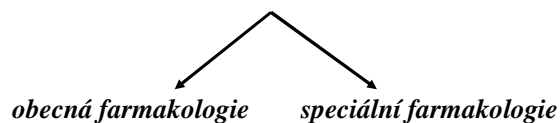
<http://books.google.cz/books?id=7INQpLuETq4C&printsec=frontcover&dq=farmakologie&lr=#PPA4,M1>



Úvod

Farmakologie

- věda o léčivech, která se zabývá interakcemi mezi látkami (xenobiotiky) a živým organismem na všech jeho úrovních



Oblasti farmakologie

- **Farmakokinetika** – osud léčiva v organismu
- **Farmakodynamika** – mechanismy účinku léčiv

- **Experimentální (preklinická) farmakologie** - molekulární úroveň - zvíře – člověk
- **Molekulární farmakologie** - účinky na molekulární úrovni
- **Farmakogenetika (farmakogenomika)** – vliv genetických polymorfismů na reakci jedince na dané léčivo
- **Klinická farmakologie** – účinek léčiv u subjektů, kterým jsou podána
 - TDM, sledování NÚ, lékových interakcí...
- **Farmakoekonomika**
- **Farmakoepidemiologie**
- **Farmakovigilance**

TERAPIE

- psychoterapie
- fyzioterapie
- chirurgická terapie
- **farmakoterapie**
 - kauzální (ATB)
 - substituční (insulin, T4)
 - symptomatická (analgetika, antipyretika)
 - patogenetická (antiflogistika, antiparkinsonika, antidepressiva, ...)
- placeboterapie
 - homeopatie, alternativní terapie

Klasifikace léčiv



• **FARMAKA (léčiva, léčivé látky)**

– jakékoliv substance, které svými fyzikálními nebo chemickými účinky vyvolá příznivé změny biologických funkcí organismu

• **původ:**

- lidský: krevní přípravky
- zvířecí: hadí jedy, rybí tuk...
- rostlinný
- **chemický**

• **podání:**

- terapeutické
- diagnostické
- preventivní



• **pomocné látky (PL)**

– ulehčují výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci LP

• **léčivé přípravky (LP)**

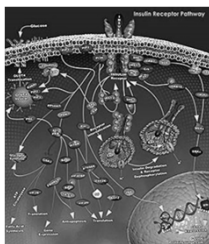
– LL a PL upravené do určité lékové formy

**Proléčiva
(profarmaka, pro-drug)**

- neúčinné prekurzory, ze kterých vznikají účinné látky teprve metabolickými pochody v organismu
- modifikace nevhodných vlastností některých léčiv

- *levodopa* -) *dopamin*
- *valaciklovir* -) *aciklovir*
- *famciklovir* -) *penciklovir*

Mechanismus účinku léčiv



Mechanismus účinku léčiv

Pozorování účinku léčiva na úrovni:

- orgánové
- tkáňové
- buněčné
- receptorové

nespecifický

- fyz.-chem. vlastnosti látky (osmoticky aktivní l., změna pH, cheláty)

specifický

- interakce látek s receptory
- interakce látky s makromolek. organizmu
(iont.kanály, protonová pumpa, transportní mechanismy)

Receptorové mechanismy účinku

• receptor

- buněčná komponenta (protein), se kterou lč. reaguje a tím vyvolá odpověď organismu
- nese specifické vazebné místo pro zcela určitý přenašeč = **ligand**
 - vazba ligandu -) změna konformace R -) aktivace R -) řetězec reakcí vyústující v konečný účinek (efekt)

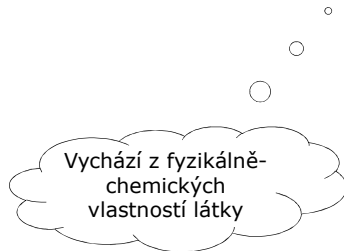
Afinita

- ochota ligandu vázat se na příslušný receptor
- podle počtu receptorů, na které se ligand váže, je afinita:
 - selektivní
 - neselektivní

Vnitřní aktivita

- schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat farmakologický nebo toxikologický účinek
- vyjadřuje se v hodnotách 0 - 1
 - 1 = 100% dosažitelného efektu

Mechanismus účinku - nespecifický



Založen na fyzikálně-chemických vlastnostech látky

- působení osmotické
- ovlivnění pH
- vyvolání oxidace nebo redukce
- mechanické krytí povrchu
- navázání látek na velký povrch
- detergentní účinek
- chelátotvorný účinek
- Koagulace proteinů

Mechanismus účinku - specifický



1. Interakce látky s makromolekulami organismu

- ovlivnění protonové pumpy v žaludku
inhibitory protonové pumpy
- zvýšená nabídka substrátu
levodopa
- blok selektivních transportních mechanismů
antidepresiva

- ovlivnění fce DNA
cytostatika, antivirotika
- ovlivnění iontových kanálů
lokální anestetika
- ovlivnění Na^+ K^+ ATPázy
srdeční glykosidy

2. Receptorový mechanismus

- **receptor** = buněčná komponenta, se kterou léčivo reaguje a tím vyvolá odpověď organismu
- nese specifické vazebné místo pro zcela určitý přenašeč (ligand)
- při vazbě přenašeče změní receptor konformaci nebo funkční stav receptorového proteinu

Receptorové ligandy

- **agonisté**
 - vazbou aktivují receptor
- **antagonisté**
 - vazbou blokují receptor

plní agonisté: vnitřní aktivita $\cong 1$

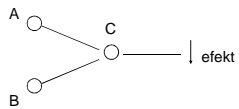
parciální agonisté (dualisté): $0 < \text{vnitřní aktivita} < 1$

antagonisté: vnitřní aktivita $\cong 0$

Antagonismus

- **Farmakologický**
 - kompetitivní
 - nekompetitivní

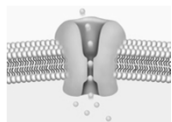
 - reverzibilní
 - ireverzibilní
- **Funkční**
 - inzulín x glukagon
- **Chemický**
 - protaminsulfát (+) x heparín (-)



Receptory

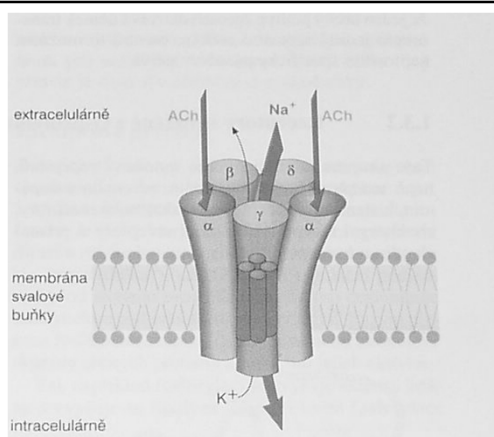
1. Iontové kanály řízené ligandem
2. Receptory spřažené s G-proteinem
3. Receptory s enzymovou aktivitou
4. Receptory regulující transkripci DNA

1. Iontové kanály řízené ligandem



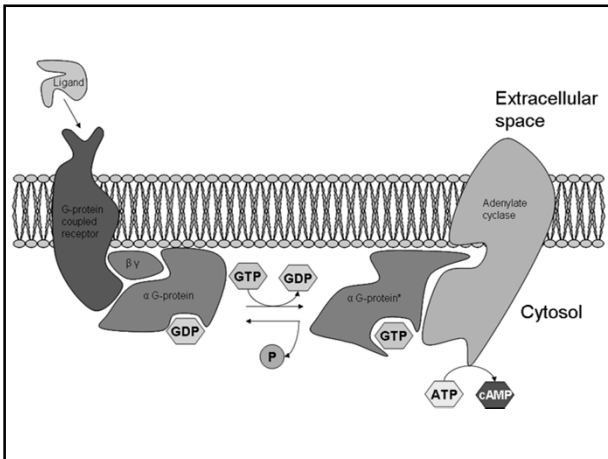
vazba ligandu
↓
otevření kanálu

př.: acetylcholin
kys. γ -aminomáselná
glutamát
serotonin



2. RC spřažené s G-proteinem

G-protein = řetězec s podjednotkami α , β , γ
• na α -podjednotku vázán GDP (guanosindifosfát)



2. RC spřažené s G-proteinem

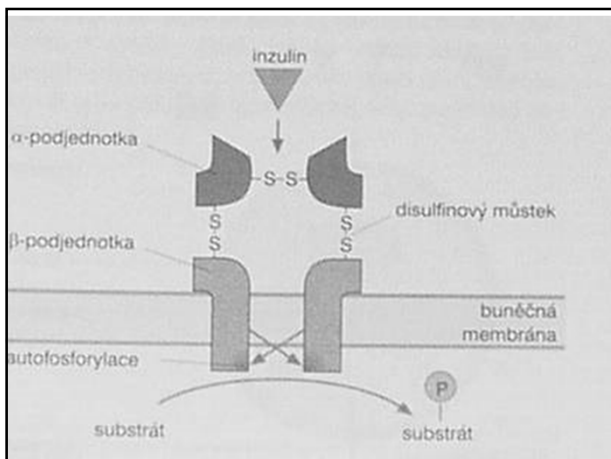
- **první posel** – ligand (léčivo)
- **druhý posel**
 - cAMP
 - cGMP
 - diacylglycerol
 - inositoltrifosfát
- **třetí posel**
 - fosforylace proteinů

2. RC spřažené s G-proteinem

př.: adrenergní
 dopaminergní
 histaminové
 opioidní
 cholinergní
 prostaglandinové

3. RC s enzymovou aktivitou

ligand změní konformaci podjednotek
↓
aktivace tyrozinkinázy (enzym)
↓
fosforylace podjednotek a jiných enzymů
↓
regulace transportních proteinů, syntézy enzymů

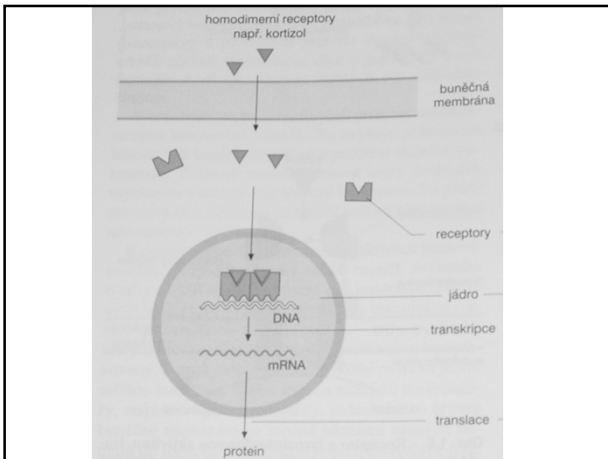


3. RC s enzymovou aktivitou

př: inzulín (regulace transportních mechanismů pro glukózu)
růstové faktory

4. RC regulující syntézu DNA

- v cytosolu nebo v buněčném jádře
- ligandy jsou hydrofobní nebo pronikají pomocí transportního systému
- RC má 2 vazebné místa
- komplex ligand + RC reguluje expresi genů
- účinek nastupuje pomalu



4. RC regulující syntézu DNA

- př.: mineralokortikoidy
glukokortikoidy
pohlavní hormony
vitamín D
retinoidy
hormony štítné žlázy

Základy farmakokinetiky



Základní principy farmakokinetiky

Farmakokinetika se zabývá studiem procesů absorpce, distribuce, biotransformace a exkrece léčiv a jejich vztahem k farmakologickým (terapeutickým i toxickým) účinkům léčiv.

„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“

Zákonitosti pohybu léčiva v těle

fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

lipofilní vs. hydrofilní, velikost, náboj, pKa

prostup léčiva biologickými membránami

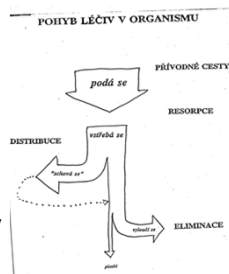
lipofilní – pasivní difuze
hydrofilní – prostup přes póry
aktivní transport

vazba léčiva

plazmatické bílkoviny
vazba na krevní buňky
vazba ve tkáních
vazba na receptor

perfuze tkání

a) mozek, srdce, játra a ledviny
b) tuková tkáň



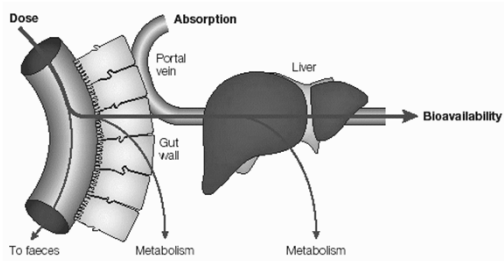
ABSORPCE - CESTY PODÁNÍ

Absorpce - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve – nutná pro **celkový účinek - systémový**.

Účinek místní

- na kůži, sliznice anebo do tělních dutin
- absorpce je nevýhodou – možné NÚ – např. lokální anestetika typu kokainu, lokální kortikoidy.

efekt prvního průchodu játry, presystémová eliminace



Distribuce

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

rychlost - která závisí na:
vazbě,
průniku před biomembránu
průtoku krve orgánem

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

Distribuční objem-Vd – hypotetický poměr mezi množstvím léčiva v organismu a dosaženou plazmatickou koncentrací

Eliminace léčiv z organismu

1. 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

1. Fáze: oxidace, hydrolyza -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)

2. Exkrece

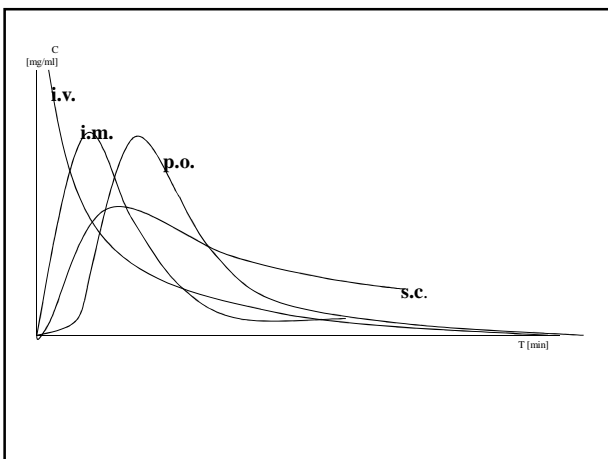
ledvinami
játry
plícemi
mlékem
žluč, sliny, kůže, vlasy,.....

Ledviny

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- tubulární sekrece
 - organické kyseliny
 - furosemid acidifikace
 - thiazidová diuretika acetazolamid (inhibitor KA)
 - peniciliny chlorid amonný
 - glukuronidy alkalizace
 - organické báze
 - morfin hydrogenuhličitan sodný
- tubulární reabsorpce

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.
entarohepatální cirkulace



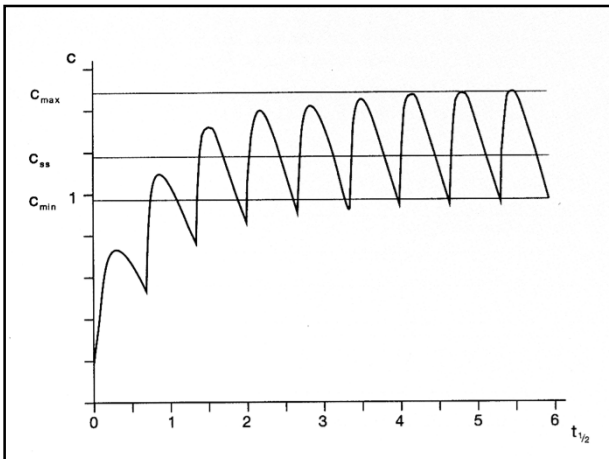
Opakované podání léčiv

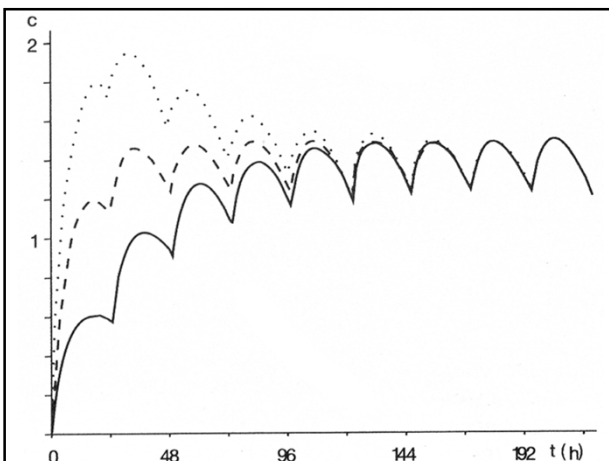
Může být **intra-** (opakované i.v. injekce) i **extravaskulární** (např. per os).

Pokud jsou dávky po sobě podávány tak, že předešlá se nestihne úplně vyloučit z organismu, dochází ke **kumulaci**

nebo je dosaženo **setrvalého stavu** - rychlost je opět určena biologickým poločasem eliminace - viz výše.







Faktory ovlivňující účinek léčiv

- ve vztahu k LP
- ve vztahu k pacientovi
- ve vztahu k LP i pacientovi

Faktory vztahující se k LP

- fyz.-chem.vlastnosti lč.
 - velikost molekuly, chemická konfigurace – optická izomerie
- léková forma
 - farmaceutická dostupnost – podíl z podané dávky dostupný pro absorpci
- strava
 - tuky zpomalují absorpci ze střeva díky zpomalení vyprazdňování žaludku
 - tvorba komplexů s ionty
 - ovlivnění renální clearance změnou pH
 - změna FD – agonistický či antagonistický úč.

Faktory vztahující se k pacientovi

1. věk
2. pohlaví
3. tělesná hmotnost
4. cirkadiální rytmy
5. patologický stav
6. genetické faktory

Faktory vztahující se k pacientovi 1. věk

- děti
 - korelace dle hmotnosti/povrchu těla
 - novorozenci – nezralost fce ledvin a hepat.mtb.,
↑ prostup HEB
- vyšší věk
 - polymorbidita, polypragmázie
 - ↑ $T_{1/2}$ eliminace
 - FD – změna citlivosti cílových struktur – paradoxní a hyperergní reakce
 - ⇒ ↓ dávek o 1/4 - 1/3

Faktory vztahující se k pacientovi 2. pohlaví

- silnější reakce u žen
- ↑ citlivost na LP v CNS během menstruace a klimakteria
- těhotenství + kojení!

Faktory vztahující se k pacientovi 3. tělesná hmotnost

- dávka obvykle na 70 kg t.hm.
 - lépe dávka/kg t.hm.
- tělesná konstituce

Faktory vztahující se k pacientovi
4. cirkadiální rytmy

- biologické rytmy fyziologických fcí během denní, sezónní, roční doby
- chronofarmakologie, chronoterapie

Faktory vztahující se k pacientovi
5. patologický stav

- poškození orgánů biotransformace / eliminace léčiv
⇒ úprava dávkování či KI u neselektivních látek
- podmínka účinku
 - antipyretika, digoxin, kortikoidy u A.B.

Faktory vztahující se k pacientovi
6. genetické faktory

- farmakogenetika
 - genetické polymorfismy CYP450
 - rychlí x pomalí metabolizátoři
 - genotypizace x fenotypizace

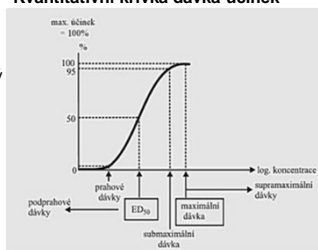
Faktory vztahující se k LP i pacientovi

1. dávka
2. opakované podávání LP
3. kombinace LP
4. pozdní účinky

Faktory vztahující se k LP i pacientovi

1. dávka

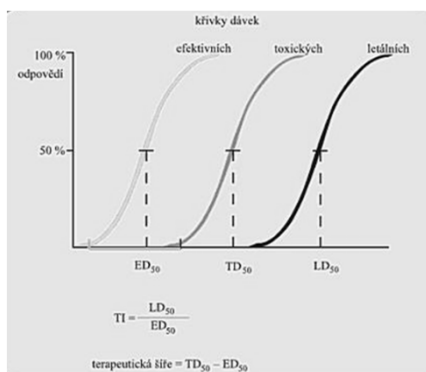
Kvantitativní křivka dávka-účinek



- dávka
 - prahová – nejnižší měřitelný úč.
 - ED₅₀ – středně účinná
 - maximální
 - TD₅₀ - toxická u 50% jedinců
 - LD₅₀ – úhyn 50% jedinců

- terapeutický index: $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$
- terapeutická šíře: TD₅₀ - ED₅₀

Kvantální křivky dávka-účinek

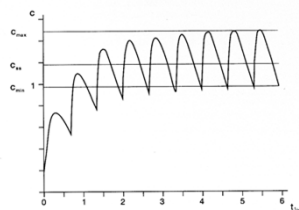


Faktory vztahující se k LP i pacientovi 1. dávka

- dosis singula (dosis pro dosi)
 - DTS - dosis therapeutica singula
 - dosis maxima
- dosis pro die

Faktory vztahující se k LP i pacientovi 2. opakované podávání LP

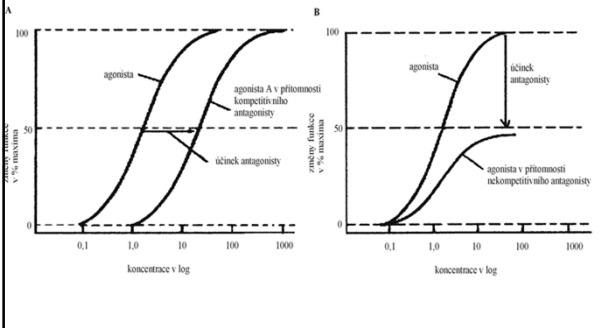
- zesílení účinku
 - kumulace
 - senzitivace receptorů
- zeslabení účinku
 - tolerance
 - tachyfylaxe



Faktory vztahující se k LP i pacientovi 3. kombinace LP

- viz. interakce

Křivka dávka - účinek agonisty v přítomnosti kompetitivního a nekompetitivního antagonisty



**Faktory vztahující se k LP i pacientovi
4. pozdní účinky**

- dlouhý interval mezi expozicí a účinkem
- teratogenní
- mutagenní
- kancerogenní

**Nežádoucí účinky
léčiv**

Nežádoucí účinky léčiv

= nepříznivá nezamýšlená odpověď na podání jakékoliv dávky LP

- nadměrně silný hlavní účinek
- NÚ závislý na hlavním účinku

- incidence **1 – 30 %** léčených pacientů
 - 0,5 – 0,9% - letální NÚ

Intenzita NÚ

- mírné
 - nevyžadují přerušeni terapie
- středně závažné
 - změna terapie nebo dávkování
- závažné
 - potenciální ohrožení pacienta
 - vysazení + léčba příznaků
- letální

Nežádoucí účinky

1. Typ A (**A**dverse) – 95% - závislé na dávce
 - farmaceutické, farmakokinetické
2. Typ B (**B**izarre) – 5% - na dávce nezávislé
3. Typ C (**C**ontinuous) - při delším podávání
4. Typ D (**D**elayed) - opožděné reakce
5. Typ E (**E**nd of use) - po vysazení

Nežádoucí účinky – typ A

- stejný mechanismus jako hlavní účinek →
předvídatelný a závislý na dávce
 - předávkování antidiabetiky → hypoglykémie
- **farmaceutická varianta**
 - nedostatečně čisté přípravky – příměsi pyrogenů, bakterií apod.
 - exspirované LP
- **farmakokinetická varianta**
 - choroby jater nebo ledvin
 - choroby srdeční (↓ prokrvení jater a ledvin, zhoršená absorpce z GIT pro ↓ prokrvení a edém sliznice)
 - ↓ nebo ↑ mtb. při hypertyreóze nebo hypothyreóze
- interakce léčiv

Nežádoucí účinky – typ B

- genetické polymorfismy (idiosynkrazie) nebo alergie
- pyrogenní reakce
- pseudoalergické reakce
 - klinické projevy jako u hypersenzitivit, ale imunologicky nelze nic prokázat
 - při příští aplikaci se reakce na stejné léčivo nemusí opakovat

B - Alergické reakce

- nežádoucí reakce organismu na opakované podání léku - senzibilizace
 - předchozí expozice cca 7-14dnů
 - interakce antigen-protilátka
 - přítomnost protilátek v plazmě

Nežádoucí účinky – typ C

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

Nežádoucí účinky – typ D

- teratogeneze, mutogeneze, kancerogenita
 - hormonální zásahy v graviditě
 - snížení fertility
 - výjovná toxicita = teratogenní účinky
 - kumulace léčiv v mléce kojící matky
- imunosuprese
 - *imunosupresiva* → ca jater, žlučových cest
- genová toxicita (vazba na DNA)

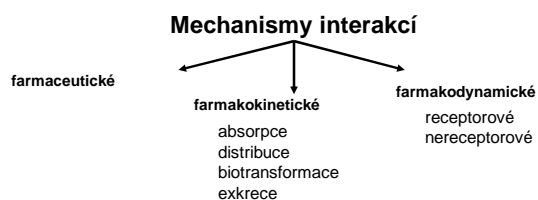
Nežádoucí účinky – typ E

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

Interakce léčiv

Interakce mezi látkami

- změny v síle trvání účinku léčiva vlivem jiné látky
 - vzájemné ovlivnění při současném působení více látek v organismu
 - **žádoucí x nežádoucí**



Interakce léčiv

- aditivní - součet
- synergické - > než součet
- potenciační – zesílení jedné látky druhou
- antagonistické
 - fyziologický, funkční (H a A v bronších)
 - kompetitivní (β -mimetika a β -blokátory)
 - nekompetitivní

Interakce CYP

INDUKTORY CYP 450

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

INHIBITORY CYP 450

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

- snížení resorpce

tetracyklin + Ca²⁺
antacida s hořčíkem a hliníkem + tetracyklin, Fe
laxativa + digoxin

- urychlení enzymové metabolizace
rifampicin, barbituráty

- zpomalení enzymové metabolizace
cimetidin, alopurinol, ciprofloxacín

- exkrece
pomocí změny pH moče

- zvýšení reaktivity nebo citlivosti orgánů
halotan + adrenalin
