

Obecná farmakologie

FARMAKODYNAMIKA

- nauka o mechanismu působení látek v organismu
- studuje účinky léčiv a jejich mechanismy v závislosti na dávce
a cestě vstupu do organismu
- - „co dělá léčivo v organismu“

FARMAKOKINETIKA

- se zabývá studiem osudu léčiv v organismu, zaměřeným na časový průběh koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách a tkáních po podání
- popisuje farmakokinetické děje (absorpci, distribuci a eliminaci) a jejich využití pro predikci účinku a bezpečnosti farmakoterapie
- - „co dělá organismus s léčivem“

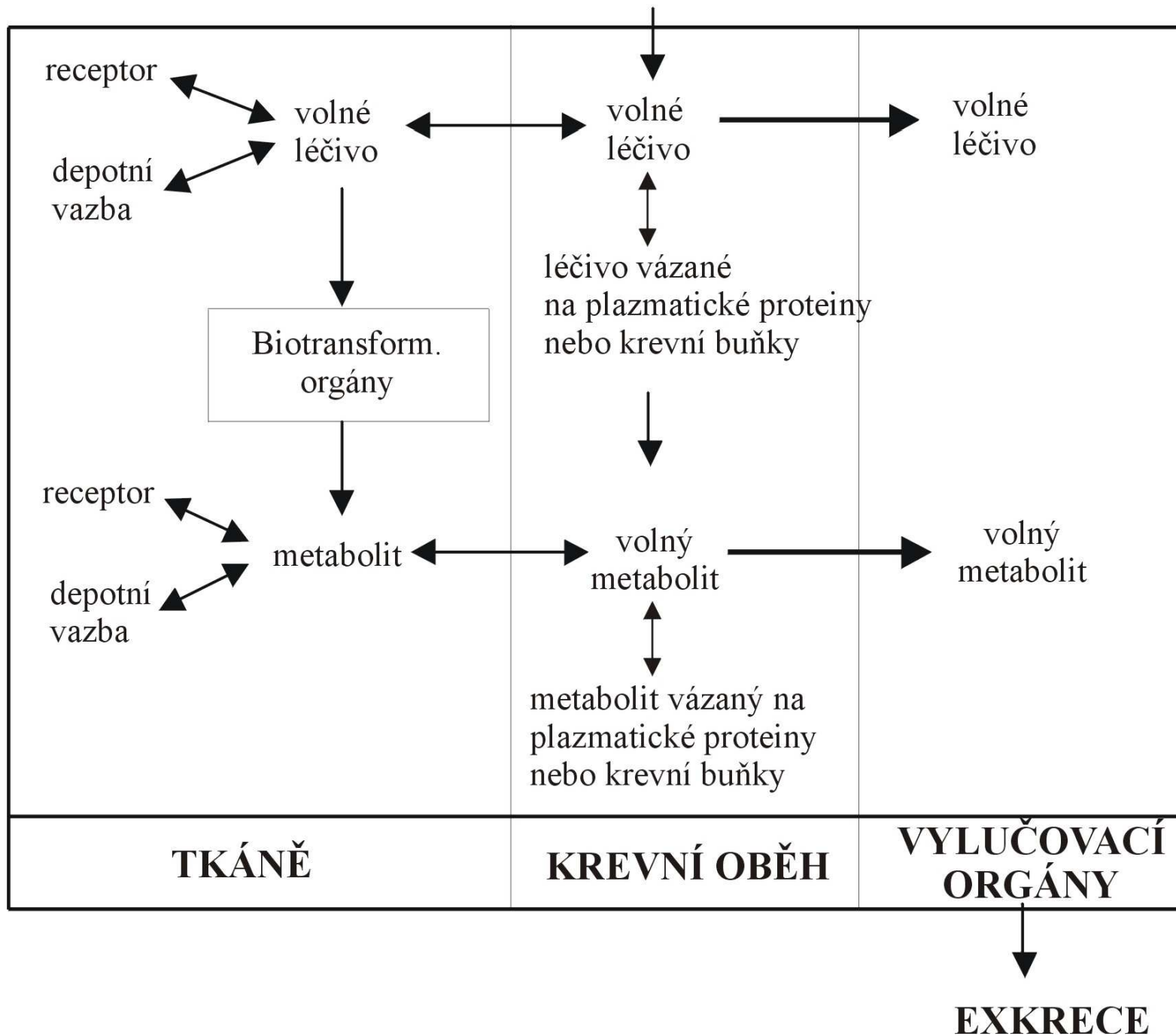
Farmakokinetika

- osudu léčiv v organismu v čase po podání- farmakokinetické děje:

- **absorpce**
- **distribuce**
- **metabolizmus**
- **exkrece léčiv**

+ vztah těchto dějů k farmakologickému (terapeutickému, toxickému) účinku léčiv.

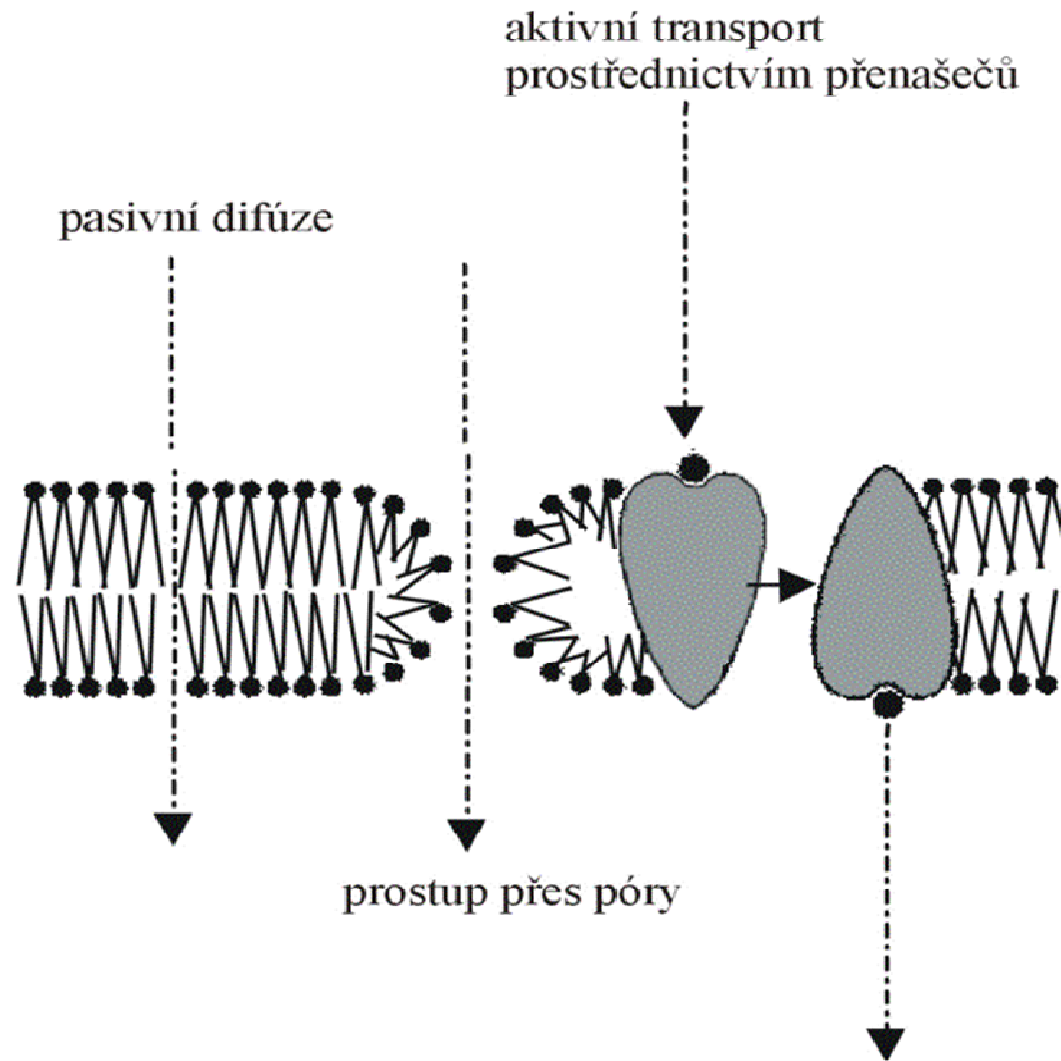
ABSORPCE



Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

- Fyzikálně - chemické vlastnosti léčiva
 - rozpustnost ve vodě
 - rozpustnost v tucích (rozdělovací koeficient lipoidní/vodní fáze)
 - acidobazické vlastnosti (stupeň disociace)
 - molekulová hmotnost, tvar molekuly
- Prostup léčiva biologickými membránami
- Vazba léčiva
 - specifická - na receptory
 - nespecifická (inertní):
 - na plazmatické bílkoviny
 - na krevní buňky
 - ve tkáních

Transport látek přes biomembrány



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.

Celkové podání

enterální (do trávicího ústrojí):

per os (ústy)

per rectum (do konečníku)

parenterální (s obejitím střeva):

intravenózní - i.v.

intraarteriální - i.a.

intramuskulární - i.m.

subkutánní - s.c.

sublinguální

na kůži

na nosní sliznici

inhalační

Enterální podání

Účinek nastupuje do **30** minut.

modifikující faktory:

- pH žaludku, enterosolventní obal
- **současně požitá strava**
- motilita GIT
- **stav GIT—žaludeční kyselina, žlučové kyseliny,
pankreatické a střevní šťávy**
- **stav jater - městnání ve v. portae**

efekt prvního průchodu

desintegrace, desagregace, disoluce

Per rectum (čípky, klysma)

účinek nastupuje do **15** minut

jak pro místní účinek, tak pro systémový

léková forma nesmí dráždit sliznici rekta, klysma má být zahřáto na teplotu těla.

Intravenózní (i.v.) - injekce, infúze

-účinek nastupuje do **1-2** minut

- znamená, že se téměř ihned všechno podané léčivo dostává do žilního a vzápětí rychle i do tepenného krevního oběhu - **odpadá fáze absorpce**

pravý roztok (mikroemulze) - izotonický – apyrogenní – sterilní

Intraarteriální, i.a.

- je prakticky podobné podání i.v., s tím rozdílem, že hladinu lze rychle navodit **v cílové struktuře určitého orgánu.**

např. vazodilatancia u tepenné embolie, RTG kontrastní látky k zobrazení určitého arteriálního řečiště. V cytostatické terapii se aplikuje 5-fluorouracil do a.hepatica k ovlivnění jaterních metastáz

Intramuskulární, i.m.

do 10-15 minut - suspenze či emulze, ! Izotonický + izoacidní

Subkutánní, s.c.

(injekce, implatační tablety) - injekční podání má v podstatě podobné charakteristické rysy s podáním i.m.

Sublinguální (pod jazyk) – (roztoky, kapky, tablety) – lipofilní látky – obchází játra – nástup do 2-5 minut (nitroglycerin).

Intrabukální do prostoru mezi tvář a dásněň má podobné vlastnosti jako sublinguální podání.

Na kůži (roztoky, masti, pasty, mazání) - účinek **místní vs. celkový**. Transdermálně se podávají také **náplastě** s prodlouženým uvolňováním léčiva. Permeabilita kůže se liší podle lokalizace: ploska nohy < předloktí < kůže hlavy < skrotum < za uchem. Permeabilitu kůže lze zvýšit okluzí (neprodyšným obvazem kolem místa aplikace).

Intranazální - místní účinky - např. při rhinitidách. Pro **systemové účinky** - nosní spreje - peptidické hormony, kalcitonin, antidiuretický hormon, které jsou při podání per os rychle inaktivovány v GIT (inzulín ?).

Inhalační – celkové účinky např. anestetika vs. **lokální – antiastmatika** (část se může vstřebat – kortikoidy).

Intraokulární podání se využívá pro účinky místní (antibiotika), vstřebání přes konjunktivální sliznici může vést k nežádoucím systemovým účinkům (např. atropin).

Intratekální - do subarachnoidálního prostoru cestou lumbální punkce se používá se speciálních indikacích.

LEKOVÉ FORMY

1. generace - klasické

- léková forma samotná **uvolní veškeré v ní obsažené léčivo rychle**

- profil plazmatických koncentrací v čase je ovlivňován **hlavně rychlostí farmakokinetických procesů** (absorpce, distribuce a eliminace)

2. generace - s řízeným (prodlouženým - retardovaným) uvolňováním

- profil dosažených plazmatických koncentrací je kromě farmakokinetických procesů ovlivňován **také vlastnostmi lékové formy.**

perorální retardované lékové formy (např. Nitro-Mack) nebo náplastě na kůži (TTS)

Ěkové formy 3. generace s cílenou distribucí

- do požadované tkáně (genová terapie)
- vyhnout se tkáním, které by mohla toxicky ovlivnit (např. lipozomální preparáty).

Distribuce

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

rychlost - která závisí na:

vazbě,

průniku před biomembránu

průtoku orgánem

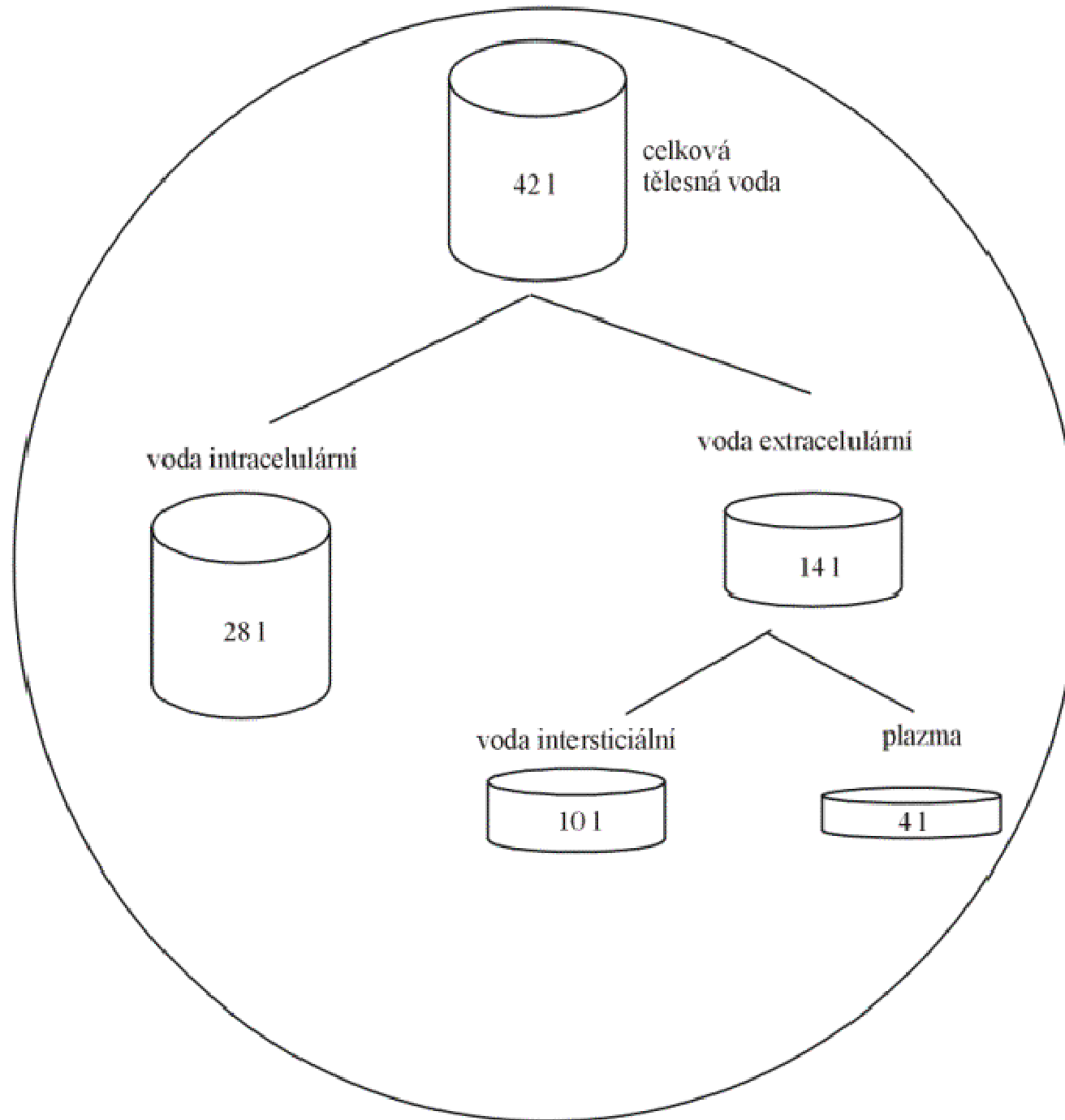
stav - distribuční rovnováha, kdy se vyrovnají podíly volných
frakcí léčiva v plazmě a ve tkáních

Distribuční objem V_d – hypotetický

poměr mezi množstvím léčiva v organizmu

a dosaženou plazmatickou koncentrací

Objemy tělesné vody u 70 kg člověka



Biotransformace - metabolismus

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

Enzymatické procesy

biodegradace

bioaktivace (prodrug)

enalapril-enalaprilát

kodein-morfin

- 1. Fáze:** oxidace, hydrolýza -je zachována určitá liposolubilita
- 2. Fáze:** konjugace - látky se stávají rozpustné ve vodě.

Eliminace

- Proces vedoucí k odstranění aktivní látky z organismu.
- Aplikované látky a jejich metabolity se z organismu odstraňují různými cestami - většina látek je vylučována močí či stolicí.
- Hydrofilní produkty biotransformace s menší molekulovou hmotností přestupují přednostně z jaterní buňky do krve a jsou vyloučeny močí, zatím co metabolity s větší molekulovou hmotností přestupují z jaterní buňky do žluči a tou jdou do střev a jsou eliminovány stolicí (pokud nepodléhají zpětné resorpci).

Exkrece

Játra, ledviny, plíce, střevo, pot, sliny, mléko, slzy

ledviny

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

Játra

Exkrece žluči-biliární clearance.

Mléko – viz dále