

Farmakologie

RNDr. Lucie Vávrová, Ph.D.

Farmakologie

Logos = věda; pharmakon = léčivo

= studium účinku léčiv na organismus

✓ léčebný – pozitivní

✓ toxický, nežádoucí

= zabývá se složením léčiv, jejich vlastnostmi a strukturou, molekulárními a buněčnými mechanismy, mechanismy funkce orgánů a orgánových systémů, přenosem signálu, buněčnou komunikací, molekulární diagnostikou, interakcí, toxikologií, chemickou biologií, terapeutickým využitím a možnými účinky léčiv.

Farmakologie

- Farmakologie vs. toxikologie
- Farmakologie vs. farmacie

Rozdělení:

a) Obecná

1. Farmakodynamika (= účinek léčiva a mechanismus působení léčiva na organismus v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu)
2. Farmakokinetika (= zabývá se interakcí léčiva s organismem = zkoumá osud léčiv v organismu: vstřebávání, rozdělování do jednotlivých tkání, metabolismus a vylučování)

b) Speciální

Specializace farmakologie (odvětví)

- biochemická a molekulární farmakologie, která studuje účinky látek z hlediska jejich molekulárního působení,
- klinická farmakologie studující působení a optimální využití léčiv u člověka,
- experimentální farmakologie, která zkoumá působení léčiv na zvířatech,
- toxikologie zabývající se studiem vedlejších, nežádoucích a toxických účinků léčiv,
- farmakogenetika sledující genetické aspekty účinků léčiv,
- farmakoterapie, která je praktickou aplikací farmakologie.

Základní definice

Léčivá látka = účinná složka léčiva (přírodní neb syntetická)

Léčivý přípravek = účinné + pomocné složky v podobě lékové formy

Léčivo = léčivá látka, směs léčivých látek či léčivý přípravek určený pro podání lidem/zvířatům za účelem příznivého ovlivnění zdravotního stavu (= laicky někdy užíváno označení lék)

Lék = léčivo podané nemocnému správným způsobem

Názvy léčiv

- **Chemický název** = název účinné složky po chemické stránce.
- **Generický název** léčiva je název odvozený od sloučeniny, která tvoří jeho základ a je společná všem hromadně vyráběným přípravkům s různými obchodními názvy. Léky se stejnou účinnou látkou jsou léky generické – generika. V češtině se generický název píše s malým počátečním písmenem.
- **Lékopisný název** je podobný nebo stejný jako název generický, ovšem v latinském jazyce.
- **Obchodní název** je chráněný název konkrétního výrobce. V češtině se píše s velkým počátečním písmenem.

Farmakodynamika

- studuje biochemické a fyziologické účinky léčiv včetně mechanismů jejich působení na organismus, a to v závislosti na dávce a cestě vstupu léčiva do organismu.
- Cíl: určit terapeutické účinky léčiv a toxické důsledky jejich podávání.
- Úkol: výzkum mechanismů působení léčiv
 - Identifikace a popis struktury molekulárního cíle
 - Popis dějů, které probíhají po vazbě léčiva na cílovou strukturu (= na úrovni molekulární, buněčné, tkáňové a orgánové)
 - Nástup, intenzita a trvání účinku léčiva jsou posuzovány ve vztahu k dávkování a cestě podání léčiva.

Nespecifický účinek

- vychází pouze z jejich obecných fyzikálně-chemických vlastností
- nezáleží na struktuře a konfiguraci molekuly léčiva

Příklady léčiv a mechanismu jejich účinku

- 1) Osmoticky aktivní látky = změna osmotického tlaku = přesun vody (př. osmotická diuretika – manitol; osmotická projímadla – laktulóza, MgSO_4)
- 2) Léčiva ovlivňující pH (př. antacida – $\text{Al}(\text{OH})_3$, CaCO_3 , ...)
- 3) Léčiva s oxidačně-redukčními vlastnostmi (př. dezinfekční a antiseptické látky – KMnO_4 , H_2O_2 , ..)

Nespecifický účinek

- 4) Látky působící jako adsorbencia – látky s velkým aktivním povrchem, které jsou schopny vázat (= adsorbovat) jiné látky (př. aktivní uhlí)
- 5) Látky tvořící komplexní sloučeniny = chelatotvorná léčiva (např. látky vyvazující těžké kovy)
- 6) Látky ovlivňující povrchové napětí membrán buněk (surfaktanty, detergentia – desinfekce, antiseptika)
- 7) Látky srážející bílkoviny = adstringencia (př. MgO, AgNO₃)

Specifický účinek

- založen na vazebných interakcích léčiva (druhy vazeb) s molekulárními cíli v organismu (z 95 % bílkoviny, dále to mohou být NK)
- stačí nízká koncentrace léčiva k vyvolání účinku

MOLEKULÁRNÍ CÍL:

- 1) Receptor
- 2) Iontový kanál
- 3) Enzym
- 4) Transportní proteiny
- 5) Jiné proteiny (př. cytokiny, růstové faktory, strukturní proteiny, ...)
- 6) Neproteinové struktury (př. NK)

Receptorový mechanismus

Receptor = látka, schopná rozpoznat léčivo (obecně ligand) a specificky s ním reagovat (teorie zámku a klíče)

a) receptory na povrchu buněk = součástí buněčné membrány

- každá molekula receptoru obsahuje obvykle jedno vazebné místo pro léčivo
- v aktivním stavu jsou receptory funkčně i prostorově spojeny s katalytickými systémy na vnitřní straně membrány, enzymy na vnitřní straně membrány označujeme jako tzv. efektory
- rychlý nástup účinku (s až min.), ale též rychlé odeznění

b) receptory intracelulární = receptory jsou uvnitř buňky

- receptory s navázaným léčivem účinkují uvnitř buňky jako regulátory genové exprese
- ovlivňují tvorbu bílkovin (enzymů, strukturních proteinů ale i např. receptorů) od samého počátku, kterým je transkripce příslušných genů
- pomalý nástup účinku (desítky min.), dlouhodobější účinek

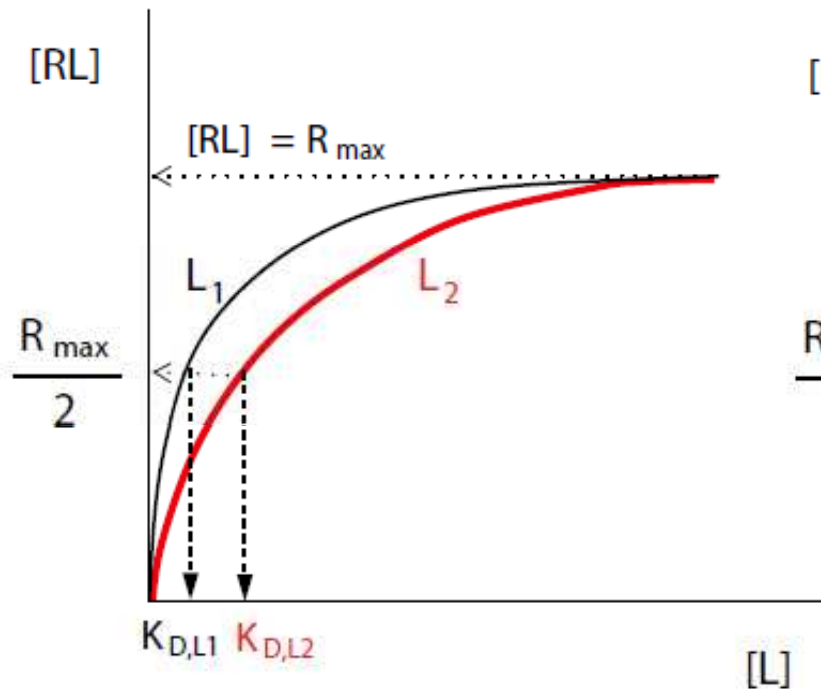
Receptory na povrchu buňky

- jsou 3 možné mechanismy přenosu signálu přes membránu:
 1. k přenosu signálu receptory využívají tzv. G-proteinů → aktivují enzymy katalyzující vznik cyklických nukleosid-monofosfátů (druzí poslové: cAMP, cGMP)
 2. k přenosu signálu receptory využívají tzv. G-proteinů → aktivují transportní děje na membránách, bez účasti cyklických nukleosid-monofosfátů jako druhých poslů
 3. mechanismy nezávislé na G-proteinech - receptor sám je tvořen z více podjednotek, jež zasahují na vnitřní stranu membrány a vykazují katalytickou aktivitu, konkrétně schopnost přenosu fosfátu na řadu bílkovin, především enzymů (kinasová aktivita)

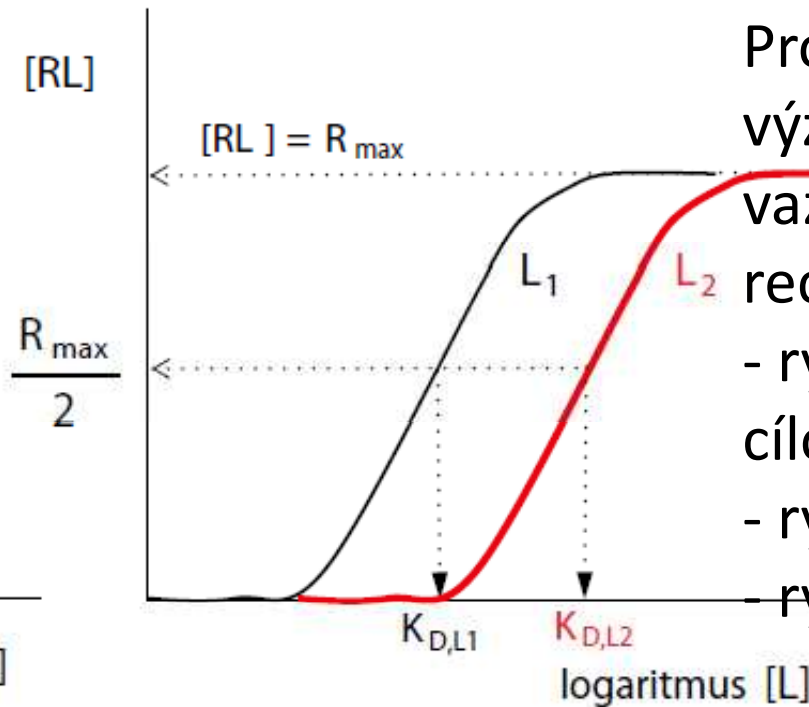
Ligandy

- a) Endogenní: hormony, neurotransmitery
- b) Exogenní: př. léčiva
 1. Agonisté = aktivátory receptorů, vysoká afinita a vnitřní aktivita; působí v nízkých koncentracích; jsou saturabilní, jsou blokovatelné antagonisty
 2. Parciální agonisté
 3. Antagonisté = inhibitory receptorů, vysoká afinita a nulová vnitřní aktivita (reverzibilní x ireverzibilní; kompetitivní x nekompetitivní)

Interakce Receptor - Ligand



hyperbola



sigmoidální křivka

Pro účinek léčiva má význam kinetika vazby léčiva na receptor.

- rychlost průniku do cílového místa
- rychlost navázání
- rychlost eliminace

Charakteristiky ligandu (léčiva):

Afinita: charakterizuje schopnost ligandu vázat se na příslušný receptor při určité koncentraci ligandu. (afinita = $1/K_D$)

Vnitřní aktivita: schopnost ligandu vyvolat na receptoru konformační změny spouštějící biologickou odpověď. (Vnitřní aktivita = maximální účinek léčiva / maximální účinek referenční látky)

= 1 (100% účinek) - plný agonista; = 0 (0% účinek) - antagonist

Účinek léčiva: charakterizuje schopnost vyvolat změny biochemických a fyziologických funkcí organismu

Účinnost léčiva: charakterizována plazmatickou koncentrací, která je nutná pro dosažení určitého účinku. Léčivo s vyšší účinností působí již v nižší koncentraci.

EC₅₀: odpovídá dávce, při níž je dosaženo 50% maximálního účinku
Čím vyšší má léčivo účinnost a také čím vyšší má afinitu, tím nižší má EC₅₀

Regulace funkce receptorů

= kontrola funkce receptorů probíhá pomocí různých zpětnovazebných regulačních mechanismů

- změna počtu receptorů
- změna citlivosti receptorů k endogenním i exogenním ligandům
- Změna aktivity komplexu léčivo-receptor

a) **desenzitizaci** (snížení citlivosti) receptoru

- opakované/dlouhodobé působení agonisty (léková závislost)
- regulační procesy organismu

b) **hypersenzitivitu** (zvýšení citlivosti) receptoru

- dlouhodobé vyřazení receptoru z funkce působením antagonisty

Hodnocení účinku léčiv na organismus

Podle charakteru změny funkce:

- stimulační (zvýšení dané funkce ve fyziologických mezích),
- excitační (zvýšení dané funkce nad fyziologickou mez),
- inhibiční (snížení dané funkce ve fyziologických mezích),
- paralytické (potlačení funkce pod fyziologickou mez).

Podle délky trvání změny:

- dočasné = vratné, reverzibilní
- trvalé, nevratné, ireverzibilní

Faktory ovlivňující účinky léčiv

1. Faktory se vztahem k organismu:

- tělesná hmotnost, tělesná konstituce a stav organismu (těžší pacient vyžaduje vyšší dávku léčiva; atletické osoby bývají odolnější; obézní pacienti potřebují vysoké dávkování lipofilních látek),
- věk (dětem jsou podávány nižší dávky léčiv nejen vzhledem k tělesné hmotnosti, ale také ke stupni zralosti organismu; starší pacienti mohou být k léčivu citlivější (např. z důvodů snížení glomerulární filtrace),
- pohlaví (ženy mohou být k léčivu citlivější než muži; účinky jsou dále ovlivněny např. graviditou, laktací),
- psychický stav pacienta (strach pacienta z choroby a jejích následků může zhoršovat výsledky terapie).

Faktory ovlivňující účinky léčiv

2. Faktory týkající se léčiva a organismu

DÁVKA = DOSIS

- **podprahová**, která ještě nevyvolá pozorovatelnou změnu sledované funkce;
- **prahová**, tzn. nejmenší dávku, která vyvolá hodnotitelnou změnu (minimální efektivní dávku);
- **nadprahá**, která se používá v praxi jako dávka **terapeutická - efektivní**;
- **maximální**, tj. lékopisem stanovenou dávku, která ještě nevyvolá toxické účinky (je to nejmenší dávka, při které je dosahován maximálně možný účinek), rozlišujeme jednotlivou maximální dávku a maximální dávku denní;
- **toxická**, která vyvolá příznaky otravy (ještě vyšší dávka než toxická by byla smrtelná).

Dávka:

- jednorázová;
- nárazová/útočná, která umožní rychlé dosažení požadované plazmatické koncentrace léčiva;
- nasycovací (saturační), která nasytí vazebná místa a tím umožní dosažení požadované plazmatické koncentrace volného léčiva (zpravidla je rozdělena do jednotlivých dílčích dávek);
- udržovací, která po nasycení udržuje koncentraci léčiva na požadované hladině.

Faktory ovlivňující účinky léčiv

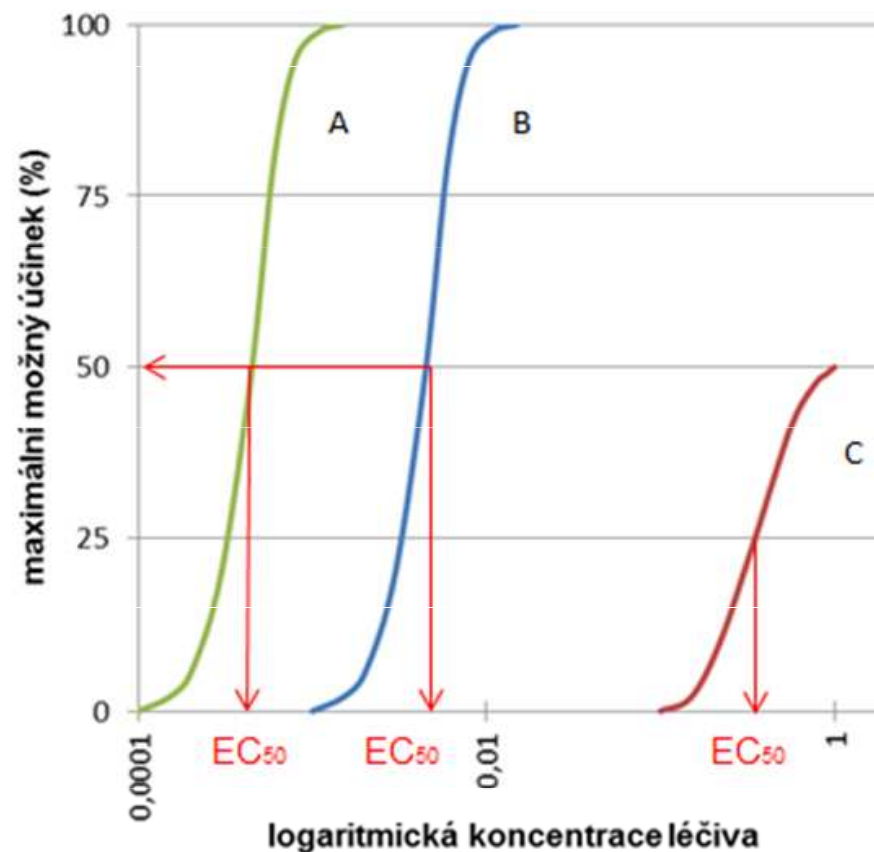
Závislost účinku na dávce

= do určité koncentrace bude platit, že **větší dávka vyvolá větší účinek**

- **závislost je logaritmická**

= účinek léčiva se ve středním dávkovém rozmezí zvyšuje lineárně s logaritmem dávky

= léčivo s vyšší afinitou působí již v nižších koncentracích = má vyšší účinnost, léčivo s vyšší vnitřní aktivitou má vyšší maximálně možný účinek.



Experimentální parametry účinnosti dávky

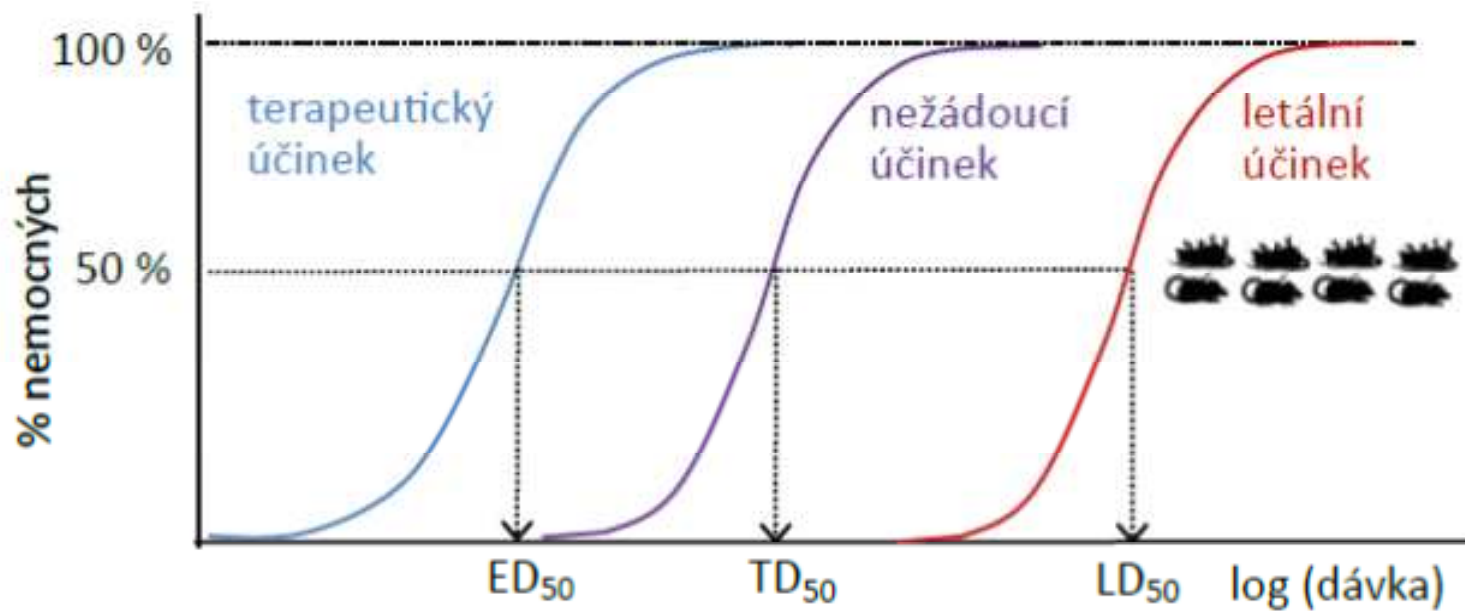
Dávka efektivní (= terapeutická) je minimální koncentrace léčiva, která u 50 % pacientů vyvolá žádaný terapeutický účinek (ED_{50}).

Dávka toxická je množství léčiva, které u 50 % pacientů vyvolá nežádoucí účinky (TD_{50}).

Dávka letální způsobuje smrt nebo úhyn 50 % exponovaných pacientů (LD_{50}).

Rozpětí mezi dávkou efektivní a toxickou udává **terapeutickou šíři**, poměr toxické dávky a dávky terapeutické udává **terapeutický index**. Čím větší je terapeutická šíře a terapeutický index, tím je léčivo bezpečnější.

A/



terapeutický index:
(poměr dávek)

$$TI = TD_{50}/ED_{50}$$

$$TI = LD_{50}/ED_{50}$$

terapeutická šíře:
(rozdíl mezi dávkami)

$$TD_{50} - ED_{50}$$

Další cílové struktury pro specifické působení léčiv

Iontový kanál: řízený selektivní transport iontů iontovými kanály (cca 13% léčiv)

- multimerní transmembránové proteiny, součástí je vodní pór selektivně prostupný pro kationty nebo anionty
 - napětově řízené kanály
 - kanály řízené ligandem skrze receptor
 - chemicky řízené kanály

Enzymy: léčivo bývá inhibítozem enzymu

- obvykle kompetitivním reverzibilním
- nekompetitivním reverzibilním
- Ireverzibilním

může být též aktivátorem enzymu či jeho „substrátem“

Farmakokinetika

= studuje procesy určující osud farmak v organismu

- popisuje změny jejich koncentrací v tělních tekutinách a tkáních v závislosti na čase od okamžiku podání léčiva;
 - Aplikace
 - Absorpce
 - Transport
 - Distribuce
 - Biotransformace
 - Exkrece
- procesy jsou ovlivněny fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiv a strukturou biologických bariér (např. cytoplazmatické membrány) oddělujících různé části organismu

Aplikace léčiv

a) Lokální podání

- požadujeme převážně místní účinek, absorpce léčiva při tomto typu aplikace není nutná;
- vhodné lékové formy: masti a zasypy, roztoky, emulze nebo suspenze;
- aplikujeme na kůži, sliznici nebo do tělních dutin.

b) Systémové podání

- požadujeme ovlivnění celého systému nebo jeho částí;
- podmínkou systémového účinku je absorpce léčiva do krve zajišťující další distribuci k cílovým tkáním;

Podle účasti trávicího traktu na absorpci léčiva rozlišujeme podání:

1. **enterální** (do trávicího ústrojí)
2. **parenterální** (bez průchodu trávicím traktem).

Enterální podání

a) Per os = orální podání (p.o.)

- léčiva jsou vstřebávána v průběhu celého GIT, podle jejich vlastností
Lipofilní látky: dutina ústní, žaludek
Kyseliny: žaludek, tenké střevo
Zásady: tenké střevo
- absorpce probíhá nejčastěji pasivní difúzí
- po absorpci kapilárami ve stěně trávicího traktu přestupuje portální žílou do jater, kde dochází k jeho částečné biotransformaci

b) Per rectum = rektální podání

- nejčastěji léčiva ve formě čípků
- rectum je bohatě prokrveno = relativně rychlý nástup účinku (do 15 minut)
- léčivo neprochází játry = není snížena jeho biologická dostupnost

Parenterální podání

- Intravenózní = nitrožilní (i. v.) – roztoky – sterilní, apyrogenní; injekce a infúze;
- Intraarteriální = do tepny (i. a.) – rychlejší než i. v.; izotonický roztok;
- Intramuskulární = nitrosvalová (i. m.) – roztoky, emulze, olejové suspenze;
- Intratekální = do prostoru vyplněného likvorem, aplikace lumbální punkcí;
- Subkutánní = do podkoží (s. c.) – injekčně, implantační tablety;
- Sublinguální = pod jazyk – roztok, tablety, difúze do kapilární sítě;
- Bukální = mezi tvář a dásněň – vstřebání skrze sliznici dutiny ústní;
- Inhalační = dýchacími cestami – plyny, páry, aerosoly; vstřebání prostou difúzí;
- Transdermální = na kůži – ve formě masti, roztoku, náplasti;
- Intranazální = do nosu – nosní sprej;
- Intraokulární = do oka – kapky, masti.

Absorpce léčiv

= proces, kdy léčivo proniká z místa aplikace do přilehlých krevních nebo lymfatických vlásečnic a dále do systémové cirkulace.

- odrazem rozsahu absorpce a presystémové eliminace léčiva je tzv. biologická dostupnost (F)

$$F = \frac{\text{obsazená plocha} \cdot \text{koncentrace} \cdot \text{čas} \cdot \text{konstanta} \cdot \text{objem}}{\text{obsazená plocha} \cdot \text{koncentrace} \cdot \text{čas} \cdot \text{konstanta} \cdot \text{objem}}$$

Úplnost a rychlost absorpce léčiva určuje rychlost nástupu jeho účinku, a tím i intenzitu a délku terapie.

Ovlivnění rychlosti absorpce

- **způsobem aplikace** – lokální x systémové, enterální x parenterální, vaskulární x extravaskulární;
- **lékovou formou** (aerosol, kapsle, roztok, suspenze, tableta) - nejrychleji se léčivo absorbuje z vodného roztoku, nejpomaleji z tablety;
- fyzikálně chemickými vlastnostmi léčiva a mechanismem jeho transportu přes biologické bariéry
- koncentrací účinné látky - čím je léčivo koncentrovanější, tím rychlejší je jeho absorpce,
- prokrvením cílového orgánu - rychleji se bude léčivo absorbovat z více prokrveného orgánu,
- velikostí resorpční plochy (tenké střevo x žaludek) - čím větší resorpční plocha, tím rychlejší absorpce léčiva,
- biologickou dostupností - poměr množství látky v systémové cirkulaci k podanému množství látky

Transport

= podmíněn fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiva

- **molekulová hmotnost** = velikost molekul; většina léčiv: $M = (100 - 1000)$ g/mol – ovlivňuje prostupnost přes membrány a póry
- **chemická konfigurace**
 - Cis-trans izomerie
 - Optická aktivita (pravotočivé/levotočivé)
- **polarita molekul** = polární látky jsou rozpustné v polárních a nepolární látky v nepolárních rozpouštědlech (Svůj k svému!)
 - Polární = hydrofilní = lipofóbní
 - Nepolární = hydrofobní = lipofilní

= poměr rozpustnosti ve vodě a tucích je vyjádřen tzv. „rozdělovacím koeficientem“
- **acidobazické vlastnosti**

Transport

= ovlivněn biologickými bariérami, přes které musí léčivo proniknout

I. Buněčné membrány – cytoplazmatické membrány

- fosfolipidová dvojvrstva s proteiny

II. Cévní endotel

- určující je velikost pórů v endotelu a přítomnost bílkovin mezi buňkami endotelu

III. Epiteliální membrány

- epitel je tvořen vrstvou navzájem těsně spojených buněk
- Léčivo musí projít skrze buňku = transcelulární transport a překonat tedy vnější i vnitřní membránu buněk

Transport

= ovlivněn vazbou na bílkoviny (transport, uložení, vyvolání účinku)

- léčiva navázaná na bílkovinu účinkují slaběji, ale déle setrvávají v organismu

Transport krví

- pro transport lipofilních léčiv krví je důležitá jejich vazba na plazmatické bílkoviny
- hlavním přenašečem plazmy je albumin, dále pak slouží lipoproteiny a glykoproteiny
- vazba je reverzibilní, dynamická, kompetitivní
- vazba může zpomalit distribuci léčiva do tkání, či jejich vyloučení ledvinami

Transport

Uložení léčiva ve tkáních

- _vazba na proteiny tkání prodlužuje setrvání léčiva v organismu
- molekuly jsou příliš velké, aby mohly projít membránou = nemohou být metabolizovány, ani vyloučeny

Způsoby transportu

FILTRACE: prostupují jen nízkomolekulární polární léčiva, léčiva prostupují spolu s voudou; uplatňuje se při intramuskulárním podání léčiva

PROSTÁ DIFÚZE: prostup léčiva je založen na rozdílných koncentracích na vnější a vnitřní straně membrány = prostup po koncentračním gradientu; rychlost difúze roste s koncentračním gradientem a plochou membrány a klesá s tloušťkou membrány.

USNADNĚNÁ DIFÚZE: prostup léčiva po koncentračním gradientu je usnadněn vazbou na transportní protein, omezená kapacita přenosu; využívána pro polární látky a látky s velkou molekulou

Způsoby transportu

AKTIVNÍ NOSIČOVÝ TRANSPORT: probíhá prostřednictvím transportních bílkovin za spotřeby energie proti koncentračnímu gradientu

- rozlišujeme: uniport; symport; antiport

CYTÓZY: transport prostřednictvím váčků = vezikul

Transport do buňky = ENDOCYTÓZA – cytoplazmatická membrána obklopí látku, pohltí ji do vezikulu a poté dojde k vychlínění membrány dovnitř do buňky

- a) Pinocytóza – pohlceny jsou malé částice včetně tekutiny, vyžaduje ATP
- b) Fagocytóza – pohlcuje velké molekuly

Transport z buňky = EXOCYTÓZA – sekreční vezikuly splynou s membránou na povrchu buňky a uvolní svůj obsah do extracelulárního prostoru

Distribuce léčiv

= distribuce léčiva systémovou cirkulací do cílových tkání

- obousměrný transport léčiva mezi systémovým oběhem a tkáněmi (distribučním prostorem)
- koncentrace léčiva v cílové tkáni je úměrná koncentraci v plazmě

Rychlost distribuce záleží na permeabilitě biologických membrán a prokrvení jednotlivých orgánů (dobře prokrvené orgány: mozek, srdce, játra, plíce)

Míra distribuce je ovlivněna především jeho rozpustností v lipidech a vazbou na proteiny (transportní, membrány, různých tkání)

Lipofilní léčiva: rychle pronikají skrze membrány do tkání

Hydrofilní léčiva: neprocházejí přes membrány, zůstávají v krvi

Distribuce léčiv

Vztah mezi dávkou podaného léčiva a jeho plazmatickou koncentrací vyjadřuje „distribuční objem“ = V_d

$$V_d = \frac{\text{dávkou podaného léčiva}}{\text{plazmatickou koncentrací léčiva}}$$

Distribuční objem = objem tekutiny, ve kterém by se muselo léčivo přítomné v těle homogenně rozptýlit, aby dosáhlo stejné koncentrace jako v plazmě

- čím vyšší V_d , tím více je léčivo vázáno ve tkáních či intracelulární tekutině
- čím nižší V_d , tím více je léčivo zadržováno v krevním oběhu
- slouží k určení dávky léčiva potřebné k rychlému dosažení terapeuticky účinné koncentrace v krvi

Biotransformace léčiv

= metabolická přeměna léčiva = sled biochemických pochodů, které vedou ke vzniku jednodušších metabolitů

- může vést k biodegradaci (aktivní léčivo – neaktivní metabolit), bioinaktivaci (aktivní léčivo – méně aktivní metabolit), a nebo bioaktivaci (neaktivní léčivo – aktivní metabolit)
- probíhá hlavně v játrech, někdy v ledvinách, méně často v plicích, střevní stěně, kůži, krevní plazmě
- biodegradace: snížení lipofility léčiva = nižší průchod do buněk a tkání, nižší zpětná resorpce v ledvinách = urychlené vylučování = snížený účinek/vymizení účinku
- transformována nespecifickými mikrosomálními enzymy endoplazmatického retikula
- ne všechna léčiva podléhají biotransformaci

Biotransformace léčiv

= má 2 hlavní fáze

—reakce I. fáze (oxidace, redukce, hydrolýza)

- vedou ke změně struktury léčiva, většinou za přítomnosti enzymů z rodiny cytochromů P450 (CYP450),
- metabolity někdy zůstávají lipofilní, ale vždy mají menší molekulu než původní látka – degradace léčiva.

—reakce II. fáze (konjugace).

- molekuly léčiva se konjugují s endogenní látkou, aby byly polárnější = dobře rozpustné ve vodě = lehce se vyloučí močí
- konjugace s: kyselinou glukuronovou, kyselinou sírovou, glycinem, glutationem

Exkrece léčiv

- = eliminační děj vedoucí k odstranění léčiva (metabolitů) z organismu
- ireverzibilní proces, kterým se organismus definitivně zbavuje léčiva
 - probíhá hlavně v ledvinách, dále pak v plicích, střevě, slinných a potních žlázách
 - schopnost organismu eliminovat léčiv charakterizuje kinetický parametr clearance (CL)

$$CL = \frac{Dose \cdot h}{AUC}$$

- vyjadřuje, za jakou dobu se objem určité tekutiny očistí od sledované látky

Exkrece léčiv

LEDVINY: Hepatocyt = krev = ledviny – glomerulární filtrace = moč

Glomerulární filtrace = pasivní děj, * primární moč, nedostávají se tam bílkoviny a na ně navázaná léčiva

Tubulární reabsorpce = zpětné vstřebávání, pasivní děj, difúze zpět do cirkulace, vstřebávají se látky prostupující snadno membránou, po gradientu koncentrace

Tubulární sekrece = aktivní děj, ve střední části tubulu, transportní mechanismus převádí jen samotnou látku, saturabilní

Tubulární aktivní reabsorpce = zpětný aktivní transport do krve, saturabilní

TRÁVICÍ TRAKT: nevstřebažené části léčiva + metabolity, které přicházejí spolu se žlučí

PLÍCE: vylučování těkavých látek (př. anestetické plyny)

MATEŘSKÉ MLÉKO: může dojít k vylučování lipofilních a slabě zásaditých léčiv

POT a SLINY: zanedbatelný způsob vylučování léčiva