

Základy farmakodynamiky a farmakokinetiky

B. Sokolová

Toxikologie

- zkoumá interakce cizorodých látek s biologicky významnými molekulami (proteiny, nukleové kyseliny, buněčné membrány) a studuje spojitost těchto interakcí s porušením homeostáze.

Narušení biologické rovnováhy je možno sledovat na úrovni celého organismu, mnohem významnější je však sledování na úrovni jednotlivých orgánů, tkání, buněk nebo na molekulární úrovni.

Farmakodynamika

- studuje účinky léčiv a jejich mechanismy v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu

- **účinky** léčiv se odehrávají na subcelulární úrovni. Odpověď organismu jako změna funkce se označuje jako **působení léčiva**

➤ **působení léčiva** je charakterizováno několika fázemi

✓ *fáze latence* (účinek léčiva se ještě neprojevil)

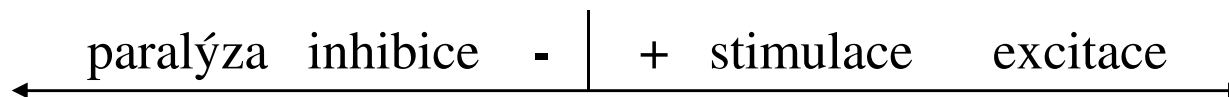
✓ *nástup působení*

✓ *maximum působení*

✓ *odeznívání působení*

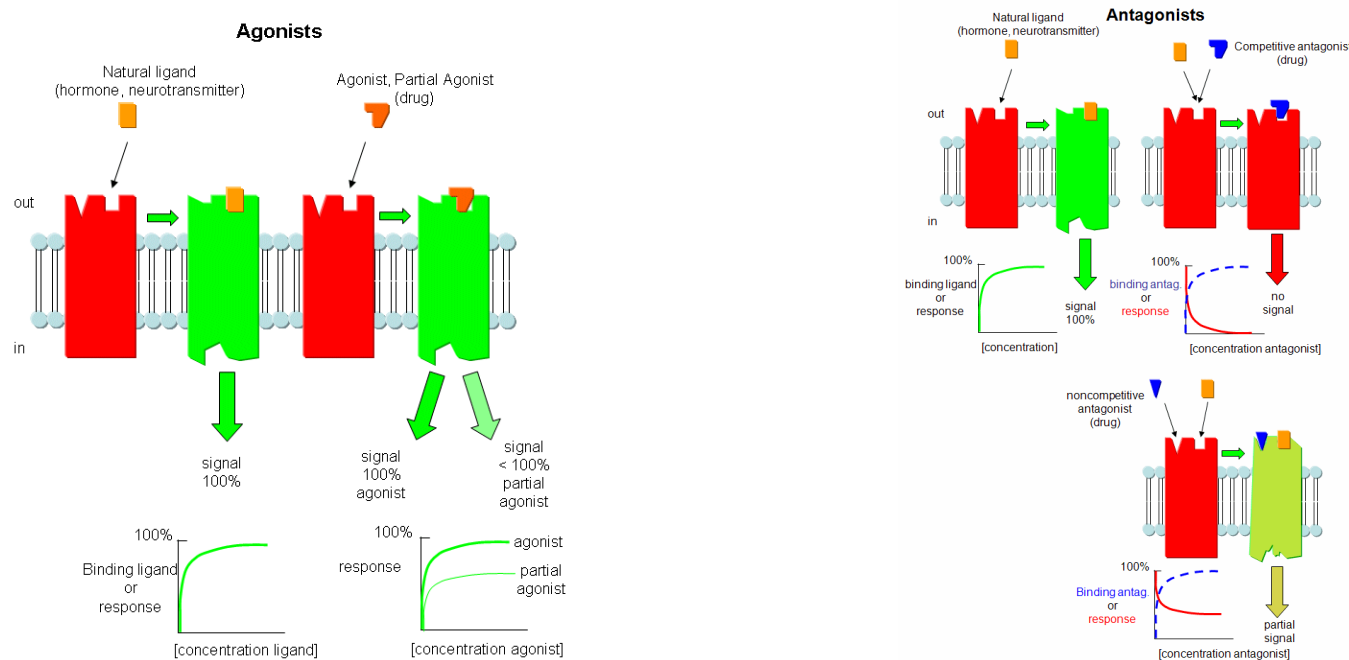
➤ **změny funkce** lze charakterizovat

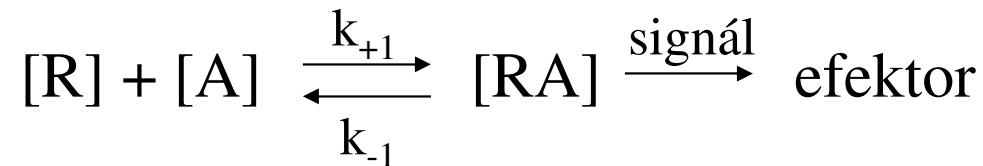
- ✓ *stimulace* – zvýšení dané funkce ve fyziologických mezích
- ✓ *excitace* – zvýšení funkce nad fyziologickou mez, může vést až k ireverzibilním změnám, dosáhne-li potřebné intenzity (př. kofein)
- ✓ *inhibice* – snížení funkce ve fyziologických mezích
- ✓ *paralýza* – potlačí funkci pod fyziologickou mez (např. phenobarbital)



➤ **účinek a jeho mechanismus** na molekulární úrovni shrnuje receptorová teorie (založena na principu zámku a klíče)

= účinek léčiv závisí na ovlivnění určité molekuly cílového orgánu na jedné straně, molekulou látky na straně druhé, jež svou konfigurací recipujícímu místu odpovídá. Odpovídající recipující místo cílového orgánu se nazývá **receptor**.





R – receptor

A – léčivo

RA – komplex receptoru s léčivem

k_{+1} – konstanta asociace

k_{-1} – konstanta disociace

efektor – molekula, která přenáší interakci mezi léčivem a receptorem do
změn buněčné aktivity

- 1) molekula účinné látky se váže konstantní rychlostí s molekulou receptoru za vzniku komplexu receptoru s látkou.
- 2) ta část receptoru, která má vysokou afinitu pro molekulu agonisty, je vazebné místo receptoru.
- 3) aktivací receptoru vzniká signál.
- 4) signál ovlivňuje efektor
- 5) tímto mechanismem vzniká **účinek**

velikost **účinku** závisí

- ✓ počet receptorů
- ✓ koncentrace léčiva v místě receptoru (efektivní koncentrace)
- ✓ rychlost s jakou se tvoří a rozpojuje komplex léčiva s receptorem

Receptory charakterizujeme jako selektivní molekulární součásti biologického systému, které interagují s léčivem a vyvolávají **změny funkce systému**.

Vztah mezi receptorem a léčivem

➤ je charakterizován křivkou znázorňující závislost mezi efektivní koncentrací léčiva a jeho účinkem = **křivka**_{dávka-účinek}

➤ vztah mezi koncentrací a účinkem může být vyjádřen hyperbolou

➤ vztah mezi koncentrací a účinkem může být vyjádřen **esovitou křivkou**

✓ **afinitu k receptoru**

= schopnost molekuly léčiva navázat se na určitý receptor. Afinita je hodnocena jako koncentrace, která vede k polovičnímu účinku z možného maxima: ED50 (EC50)

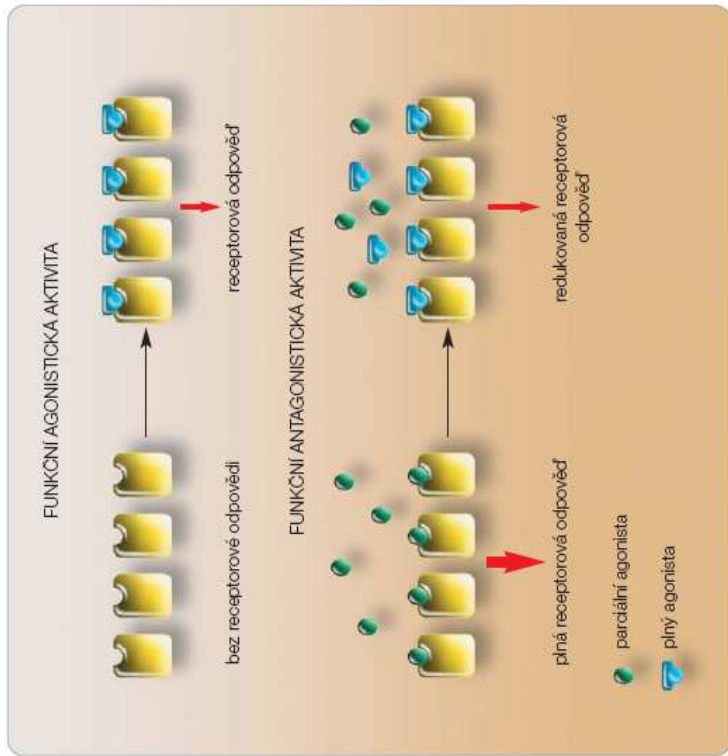
✓ **vnitřní aktivitu**

= schopnost léčiva po navázání na receptor vyvolat v jeho konfiguraci takové změny, které vedou k signálu a k ovlivnění efektoru (míra vnitřní aktivita může dosahovat hodnot 0-1)

Látky, které svou vazbou na receptor mění jeho funkci se nazývají **agonisté**

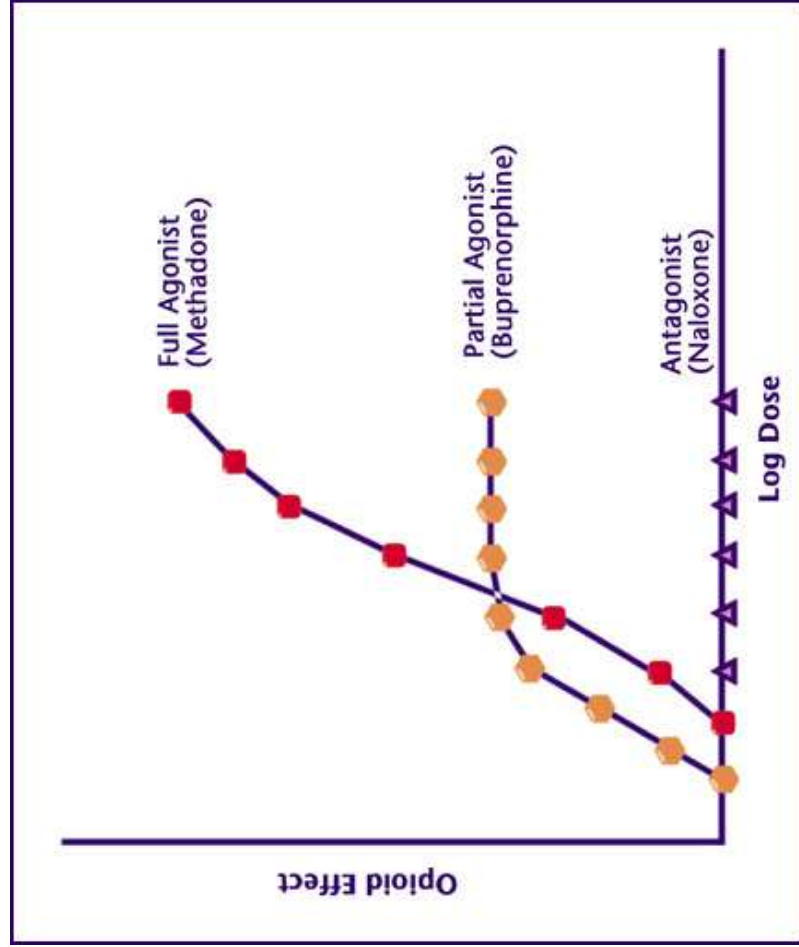
- ✓ **plní agonisté** – vyvolávají nejvyšší možný efekt
- ✓ **parciální agonisté** – ovlivňuje tentýž receptor jako plný agonista, ale není schopen vyvolat maximální efekt (nemá vnitřní aktivitu plného agonisty)

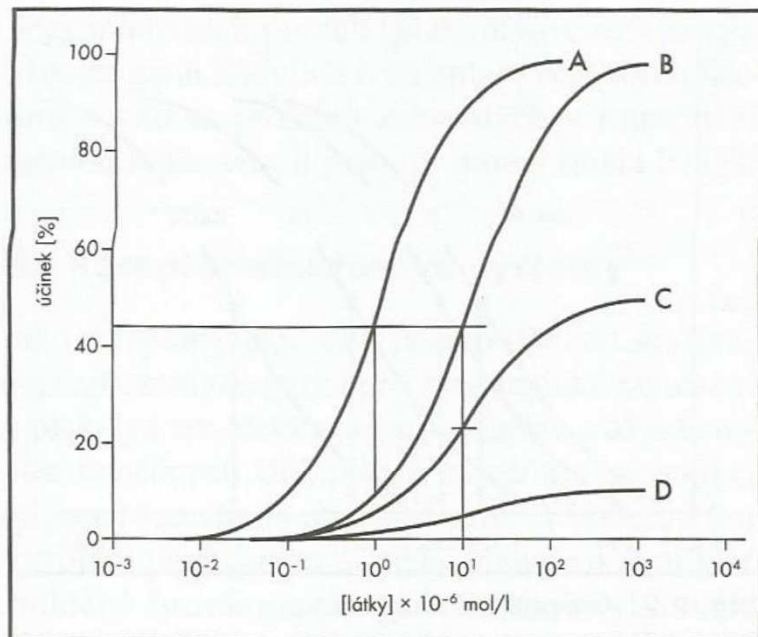
Může dojít k situaci, kdy interakce látka-receptor neaktivuje efektor, nedojde k žádnému účinku. Receptor je však obsazen a tím je zabráněno vazbě agonisty ovlivňující tentýž receptor. Taková látka se nazývá **antagonista** – má určitou afinitu, ale nulovou vnitřní afinitu)



Obr. 1 Mechanismus účinku parciálních agonistů

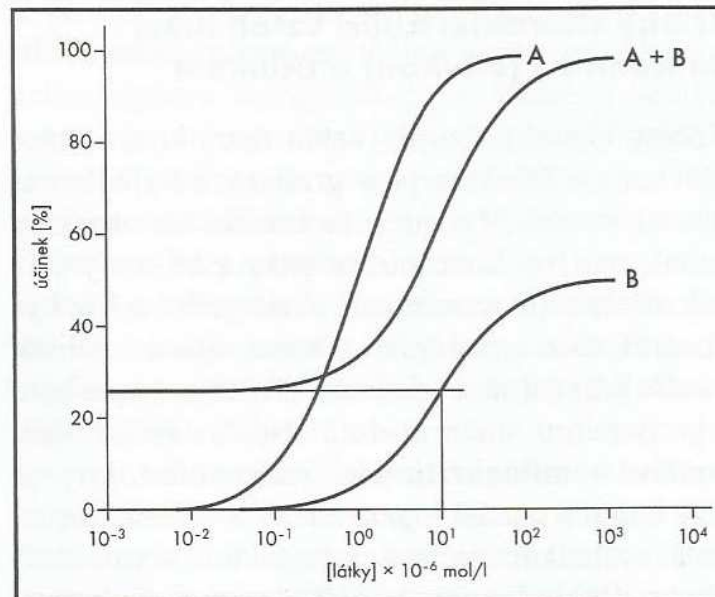
Parciální agonisté vykazují nižší vnitřní aktivitu působení na receptorech než plná agonizace vedoucí k maximální receptorové odpovědi. Tyto látky mohou v principu působit také jako kompetující antagonisté pro plné agonisty včetně endogenních neurotransmiterů; podle [6] – Burns, et al., 2002





Obr. 2.1. Srovnání účinků látek s různými afinitami a vnitřními aktivitami.

Osa y – účinek látek v procentech; osa x – koncentrace ligandu-agonisty (logaritmicky). Vnitřní aktivita (α a β) látek A a B = 1; vnitřní aktivita látky C (γ) = 0,5; vnitřní aktivita látky D (δ) = 0,1. Afinita látky A je 10krát vyšší než afinita látek B, C a D. Látky A a B jsou agonisté, látka C parciální agonista a látka D kompetitivní antagonist s velmi malou vnitřní aktivitou (VSA)



Obr. 2.3. Kompetitivní dualismus.

Křivka označená A charakterizuje účinek samotného agonisty A. Křivka označená B charakterizuje účinek samotného parciálního agonisty B, jehož vnitřní aktivita $\beta = 0,5$ a $K_d = 10 \mu\text{mol/l}$. Křivka označená A + B znázorňuje účinek, kdy je současně používán agonista a parciální antagonist. Při použití parciálního agonisty v koncentraci rovnající se jeho K_d vyvolá parciální agonista 50 % svého maximálního možného agonistického účinku a současně kompetitivně antagonizuje agonistický účinek látky A (vyvolává u křivky charakterizující vztah mezi koncentrací a účinkem látky A její posun doprava)

Zdroj: D. Lincová a spol, Základní a aplikovaná farmakologie

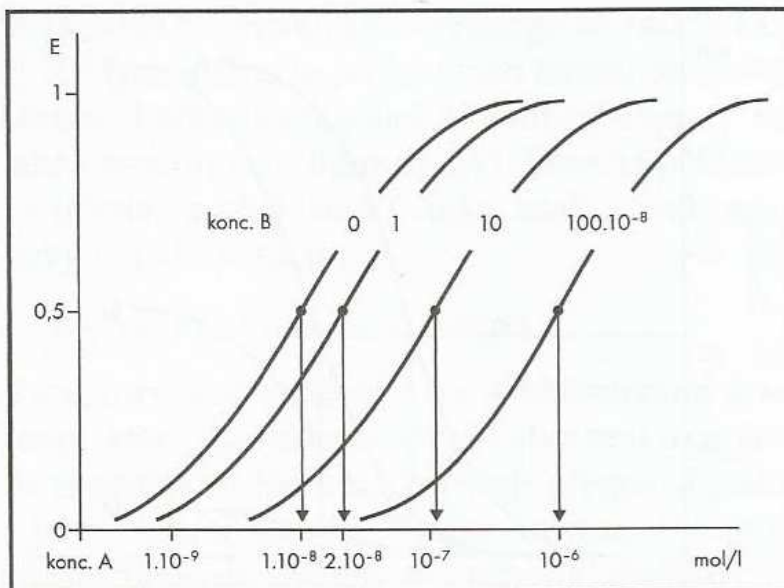
Základní druhy antagonismu

✓ **kompetitivní (soutěživý)** = agonista a antagonistu spolu soutěží o vazebné místo na receptoru. Koncentrace agonisty potřebná k vyvolání daného účinku v přítomnosti určité fixní koncentrace kompetitivního antagonisty je větší než koncentrace agonisty, která je potřebná pro vyvolání téhož účinku v nepřítomnosti antagonisty (křivka agonisty se posouvá doprava)

✓ **nekompetitivní antagonismus** = vede ke snížení až odstranění účinku agonisty jinak než soutěžením o stejné vazebné místo receptoru. Charakteristickým znakem je nemožnost vytěsnit antagonistu vysokými koncentracemi agonisty (dochází k depresi vrcholu křivky agonisty)

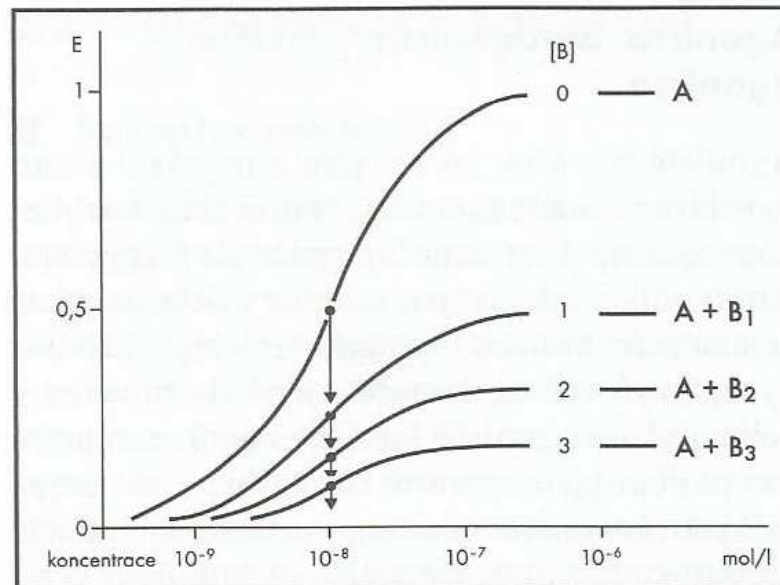
Pozn.: příklady

- kompetitivní inhibice – otrava oxidem uhelnatým
- nekompetitivní inhibice – otrava kationty těžkých kovů. Vážou se na sulfanylové skupiny v proteinech a dochází ke změnám prostorového uspořádání molekuly proteinu (př. olovnaté kationty inhibují dehydrataci delta-aminolevulové kyseliny, tím dochází k poruše syntézy hemu, tzn. K poruše tvorby červených krvinek)



Obr. 2.2. Kompetitivní antagonismus.

Osa x – koncentrace agonisty A (logaritmicky); osa y – velikost účinku lineárně, 1 = 100 %. Účinek samostatně působícího agonisty A znázorňuje křivka, u níž je uvedena koncentrace antagonisty [B] = 0, její $E_{K_{50}} = 1 \times 10^{-8}$ M, maximální účinek = 100 %, resp. 1. Zvyšující se koncentrace antagonisty blokují účinek agonisty tak, že k dosažení stejného účinku je třeba stále vyšších koncentrací agonisty, což se projevuje paralelním posunem křivky závislosti účinku látky na její koncentraci doprava, avšak při dostatečném zvýšení koncentrace látky A lze dosáhnout i maxima účinku



Obr. 2.4. Nekompetitivní antagonismus.

Křivka označená A znázorňuje účinek samotného agonisty A, křivky označené A + B₁, A + B₂ a A + B₃ znázorňují účinek agonisty za přítomnosti stoupajících koncentrací nekompetitivního antagonisty B. Účinek agonisty je nekompetitivně antagonizován stoupajícími koncentracemi antagonisty, což vede ke stále výraznější depresi maximálně možného účinku beze změny $E_{K_{50}}$. Na rozdíl od kompetitivního antagonismu však při nekompetitivním antagonismu nelze inhibiční účinek antagonisty překonat zvyšováním koncentrace agonisty

Zdroj: D. Lincová a spol, Základní a aplikovaná farmakologie

Přenos signálu z receptoru na efektor se děje mnoha různými mechanismy. Podle jejich povahy a podle struktury receptorů dělíme receptory na 4 skupiny:

➤ receptory zpřažené přímo s iontovým kanálem, které ovlivňuje rychle působící mediátor. Jsou nazývány ionotropními. Uplatňují se zejména v rychlé synaptické transmissi

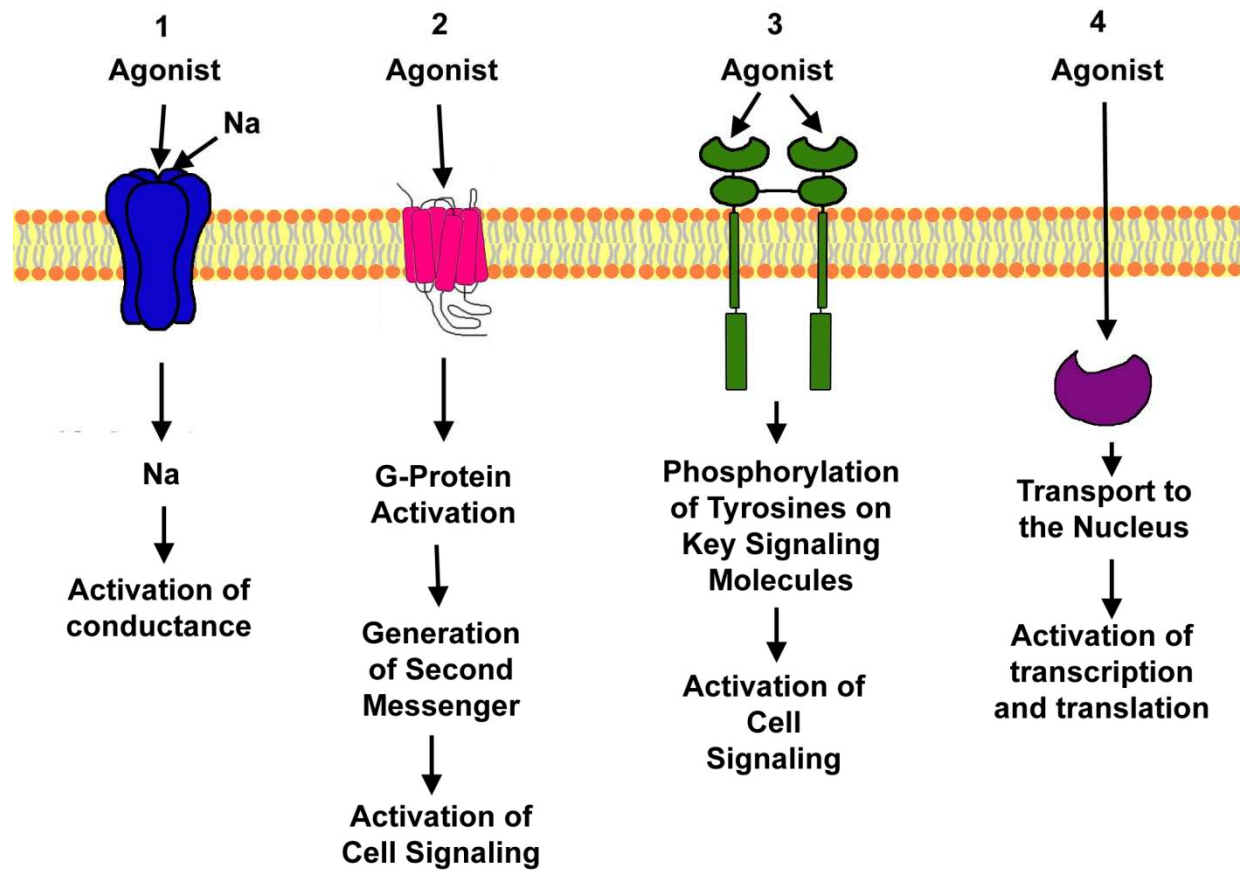
➤ receptory napojeny na intracelulární efektorový systém prostřednictvím G-proteinu, jehož zásluhou se signál transformuje v sekundárního posla. Receptory se nazývají metabotropními (uplatňují se v metabolických dějích).

Jsou napojeny na následující efektorové systémy:

- ✓ adenylylcyklázu/cAMP (sekundární posel je cAMP)
- ✓ fosfolipáza/fosfoinozity (sek. Poslem je diacylglycerol a inositoltrifosfát)
- ✓ regulace iontových kanálů (sekundární posel není, G-protein interaguje přímo s kanálem)

➤ receptory obsahující proteinkinázu

➤ receptory, které regulují genovou transkripci (jsou uloženy v cytoplasmě i v jádře)



➤ **Nespecifické působení** na molekulární úrovni

- jedná se o reakce elektrofilů, nukleofilů nebo volných radikálů (tyto reakce mohou například způsobovat mutace, vlivem reakcí s nukleovými kyselinami, nebo vznik kyslíkatých radikálů)

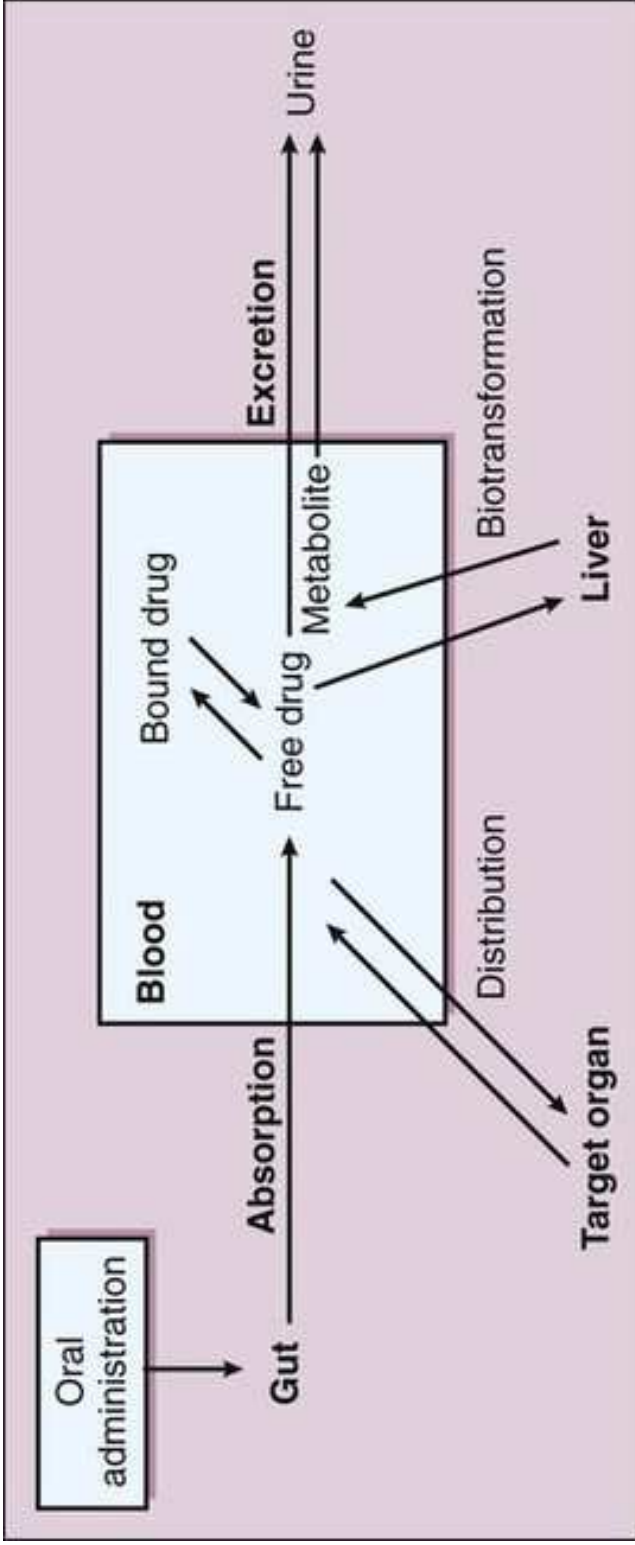
Farmakokinetika

- zabývá se studiem léčiv v organismu, zaměřeným na časový průběh koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách a tkáních. Popisuje farmakokinetické děje, tzv.

- ✓ **absorpci** (vstřebávání)
- ✓ **distribuci** (rozptýlení)
- ✓ **metabolismus** (biotransformace)
- ✓ **exkreci** (vyloučení)

léčiv i vztah těchto dějů k farmakologickému účinku léčiv.

- k vyvolání účinku je nezbytné, aby se aktivní forma léčiv dostala na místo účinku (k receptorům) do cílové tkáně (i.v., i.a., při podání jinými cestami se musí léčivo nejprve absorbovat z místa podání.
- poté je léčivo transportováno krví z části ve volné formě a zčásti navázané (plaz. bílkoviny, krevní elementy). **Volné léčivo** může pronikat do cílových orgánů a tkání.
- i v orgánech a tkáních je léčivo ve volné formě nebo ve formě vázané. Váže se na receptory a následně vyvolá účinek. V metabolicky aktivních orgánech (játra, střeva, plíce, ledviny) se léčivo metabolizuje.
- pouze volná část léčiva a volné metabolity podléhají vylučování.



Obecné zákonitosti pohybu léčiva v lidském těle

- pohyb léčiva v těle je složitý. Molekuly léčiva musí překonávat biologické bariéry, které brání jejich rovnoměrnému rozptýlení. Překážkou volného pohybu je také jejich vazba na různé tělesné struktury. Obecně lze říci, že pohyb léčiva v těle podléhá fyzikálně-chemickým zákonitostem.

- ✓ rozpustnost ve vodě
- ✓ rozpustnost v tucích (hodnocena pomocí rozdělovacího koeficientu mezi lipoidní a vodní fází)
- ✓ acidobazické vlastnosti
- ✓ molekulová hmotnost, tvar molekuly

- řada léčiv má však charakter elektrolytů – jsou to slabé kyseliny nebo zásady. Jejich schopnost difundovat stěnou membrány závisí na stupni disociace, o kterém rozhoduje především pH prostředí a pK_a molekuly (Hendersonova-Hasselbachova rovnice)

Slabé kyseliny



Slabé zásady



✓ je-li $pH = pK_a$, pak je 50% molekuly ve formě disociované a 50% ve formě nedisociované.

✓ protonová báze BH^+ a aniont slabé kyseliny A^- představují v tučích nerozpustné formy léčiva.

Poznámka: příklad

- karboxylová kyselina o pH 5 : vypočítáme poměr její disociované a nedisociované formy
 - žaludek (pH 2) – disociace slabší kyseliny je v žaludku silně potlačena, takže jen 0,1% z celkového množství je v disociované formě. V žaludku jsou tedy slabé kyseliny v nedisociované formě (lipofilní) a proto se dobře vstřebávají
 - tenké střevo (pH 6 – 7,5; ve dvanáctníku 12 (vlévá se tam silně alkalická žluč) – slabé kyseliny jsou při tomto pH silně disociovány. Karboxylová kyselina je z 99% v disociované formě, proto je vstřebávání silně zpomaleno až potlačeno.

- slabá zásada o pK_B 9: opět se vypočítá poměr disociované a nedisociované formy
 - žaludek – převládá zde protonizovaná (hydrofilní) forma zásady a absorpce je potlačena
 - tenké střevo – zde převládá poměrně lipofilní, neprotonizovaná forma a látka se může vstřebat

Obecně lze tedy říci:

- ✓ kyselé látky se vstřebávají lépe v žaludku, kde je jejich disociace potlačena
- ✓ zásadité látky se vstřebávají lépe v tenkém střevě, kde je jejich disociace potlačena

- ✓ silné kyseliny a zásady se zpravidla neabsorbují, ale silně narušují buněčné membrány (způsobují poleptání)

ABSORPCE LÉČIV

- je definována jako průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve (plazmy).
- uplatňuje se u všech podání s výjimkou i.v. a i.a.

➤ Lokální (místní) podání

- léčivo vyvolá účinek pouze v místě podání – roztoky, emulze, zásypy, masti
- aplikujeme na kůži, sliznice, tělní dutiny
- musí se pamatovat na možnost absorpce do systémového řečiště a na riziko nežádoucích účinků

➤ Celkové podání

- očekává se účinek, který se týká celého systému nebo jeho části. K tomu je nutné, aby se léčivo dostalo do krevního řečiště (absorbovalo). Krví je pak rozváděno do jednotlivých částí těla

- ✓ enterální (do trávicího ústrojí): per os, per rectum
- ✓ parenterální (s obejitím střeva): i.v., i.a., i.m., s.c., sublinguální, na kůži, na nosní sliznici, inhalační

Per os – ústy

- ✓ cesta: dutina ústní → jícnen → žaludek → tenké střevo → tlusté střevo → konečník (nevstřebané zbytky)
- ✓ před vlastním vstřebáním léčiva musí dojít k jeho uvolnění z lékové formy a rozpuštění v trávicí šťávě GIT
- ✓ žaludek – vstřebávání slabých kyselin, vzhledem k malé ploše žaludku je absorpce omezena
- ✓ tenké střevo – hlavní místo vstřebávání většiny léčiv (v tučích nerozpustné látky nebo silně ionizované látky se ani zde nevstřebávají)
- ✓ tlusté střevo – zejména vstřebávání retardovaných lékových forem s pomalým uvolňováním aktivní látky

Faktory ovlivňující vstřebání léčiv podaných per os

- ✓ pH prostředí
- ✓ současně požitá strava
- ✓ motilita GIT
- ✓ obsah GIT
- ✓ městnání ve vena portae

Per rectum (čípky, klyksma)

- ✓ léčiva se vstřebávají jako v tlustém střevě
- ✓ používá se pro místní i systémový účinek
- ✓ absorpční plocha je malá, je však hojně zásobena cévními pleteněmi, proto účinek nastupuje rychle (cca 15 min)
- ✓ část léčiva je transportováno do v. portae (do jater), část je prochází do systémového řečiště)
- ✓ léčiva špatně snášené, u zvracejících nemocných, u těch kteří nemohou přijmout léky per os, u dětí

Intravenózní podání – i.v., injekce, infuze

- ✓ podané léčivo se ihned a prakticky všechno dostává do krevního oběhu žilního a následně i arteriálního
- ✓ při rychlé aplikaci se vytváří „koncentrační vlna“, která může vysoko přesáhnout požadovanou terapeutickou mez a vyvolat intenzivní až toxické účinky

Intraarteriální podání – i.a.

- ✓ prakticky je podobné i.v. podání, s tím rozdílem, že určitou koncentraci lze rychle navodit v určitém cílovém orgánu.

Intramuskulární podání – i.m.

- ✓ léčivo se podává přímo do kosterního svalu, odkud se vstřebává krevními a lymfatickými vlasečnicemi.
- ✓ účinek zhruba do 10 – 15 minut

Subkutánní podání – s.c.

- ✓ léčivo se podává injekčně nebo pomocí implantačních tablet pod kůži
- ✓ účinek se dostaví pomaleji vzhledem ke slabšímu prokrvení kůže – 15-20 minut

Sublinguální podání (pod jazyk) - roztoky, kapky, tablety

- ✓ je vhodné pro podání látek rozpustných v tucích. Léčivo rychle přechází do systémového řečiště a uniká účinku prvního průchodu
- ✓ nitroglycerin – účinek do 2 minut

Intrabukální podání

- ✓ podání do prostoru mezi tvář a dásně
- ✓ analgetika

Podání na kůži

- ✓ lokální a celkový účinek
- ✓ vstřebávají se jen lipofilní léčiva, velmi pomalu a v malém množství (vyjímka organofosfáty)

Intranazální podání – na nosní sliznici

- ✓ slouží k místním i celkovým (hormony) účinkům

Inhalační podání

- ✓ cesta: nos → hrtan → průdušnice → průdušky → průdušinky → plicní sklípky (vysoce prokrvené s velkým povrchem)
- ✓ hlavním místem absorpce je výstelka plicních alveolů
- ✓ vzhledem k velké absorpční ploše je absorpce velmi rychlá
- ✓ hydrofilní látky se rozpustí ve sliznici horních částí dýchacích cest
- ✓ lipofilní látky pronikají BM do buněk a stěnami krevních kapilár do krve
- ✓ inhalace patří mezi nejvíce nebezpečné cesty vstupu toxických látek do organismu

Intraokulární podání

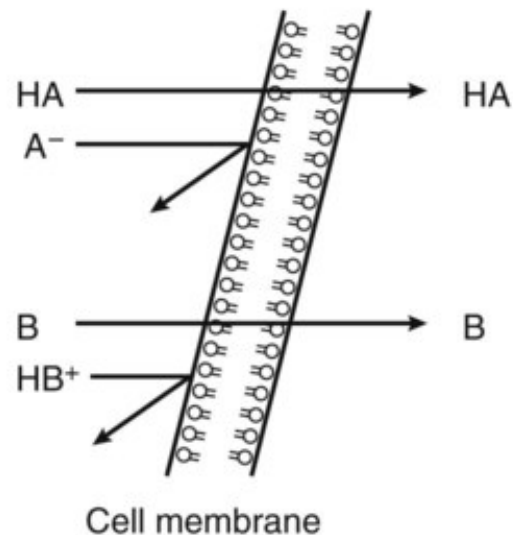
- ✓ timolol v kapkách pro léčbu glaukomu

DISTRIBUCE LÉČIVA

- je proces, během kterého dochází k přestupu léčiva z krevního řečiště do tělesných tkání a orgánů
- dynamický děj, kdy nás zajímá rychlost s jakou jsou léčiva distribuována do jednotlivých částí organismu. Rychlost distribuce léčiva z krve do tkání je determinováno
 - ✓ vazbou na plazmatické bílkoviny
 - ✓ difuzí – rychlostí průniku léčiva z krevního řečiště do extravazální tekutiny
 - ✓ perfuzí – prokrvením tkáně, do kterého je léčivo distribuováno

Prostup biologickými membránami

- tělo lze považovat za sérii dobře promíchaných oddílů (kompartmentů), v nichž je nevázané léčivo rovnoměrně rozpuštěno v tělesné vodě. O tom, kam léčivo pronikne a jak dlouho tam setrvá, rozhoduje penetrace přes lipoidní membrány (bariéry).



Pozn.: schopnost látky difundovat BM závisí především na její lipofilitě. Kvantitativně lze lipofilitu vyjádřit rozdělovacím koeficientem P.

➤ Pasivní (volná, prostá) difuze:

- ✓ je nejdůležitější transportní mechanismus pro látky tělu cizí
- ✓ nevyžaduje dodání vnější energie
- ✓ hnací silou je koncentrační rozdíl volného léčiva na obou stranách membrány (rychlost difuze je přímo úměrná koncentračnímu rozdílu)
- ✓ difuze a její rychlost je dána vlastnostmi membrány a vlastnostmi léčiva
- ✓ přes buněčnou stěnu mohou rychle difundovat pouze látky, které nenesou náboj a jsou dobře rozpustné v tucích

V GIT se látky absorbují zejména pasivní difuzí

➤ v kyselém pH žaludeční šťávy je potlačena disociace slabých kyselin – koncentrace nedisociované frakce AH, která je v tucích více rozpustná je vyšší, a proto se slabé kyseliny mohou vstřebávat pasivní difuzí již v žaludeční sliznici

➤ slabá báze je v kyselé šťávě protonována. Vlivem vyššího pH trávicí šťávy ve střevě dojde k deprotonaci BH^+ na bázi B, která nese náboj a je rozpustná v tucích, což umožní její absorpci pasivní difuzí.

➤ Prostup léčiva přes membránové póry

- přes membránové póry naplněné vodou mohou procházet ve vodě rozpustné molekuly a ionty. Tento děj je vymezen velikostí pórů, které dovolují vstup pouze molekulám menším než je poměr póru.

Prostup probíhá dvojím mechanismem

- ✓ prostou difuzí podle koncentračního spádu (prochází pouze léčivo)
- ✓ filtrací, při které vlivem rozdílů v hydrostatickém a osmotickém tlaku na obou stranách membrány prochází póry tekutina s rozpuštěnými částicemi léčiva (prochází i voda, ve které je léčivo rozpuštěno)

➤ Nosičový a aktivní nosičový transport

- probíhá pomocí nosičů přítomných v membráně, na které se transportována molekula léčiva váže

- vzniklý komplex prochází membránou z jedné strany jejího povrchu na druhou, kde se molekula uvolní a nosič se vrací zpět

- ✓ bez dodání energie (facilitovaná difuze, po koncentračním spádu)
- ✓ dodání energie (aktivní nosičový transport, proti koncentračnímu spádu)

- charakterizován

- ✓ substrátovou specifitou – nosiče jsou schopny přenášet pouze molekuly o určité konfiguraci
- ✓ omezenou kapacitou – kapacita je dána koncentrací molekul nosiče v membráně. Po dosažení určitého maxima již nelze rychlost nosičového transportu zvyšovat.
- ✓ existuje také možnost kompetice o stejný receptor (př. probenecia a penicilín soutěží o sekreční přenašeč v tubulech ledvin)

Aktivní transport

- ✓ ledvinové tubuly
- ✓ membrány hepatocytů
- ✓ hematoencefalická bariéra
- ✓ GIT

➤ Pinocytóza

- přenos velkých molekul vytvořením vychlípky membrány. Vychlípka zachytí molekulu látky, jež má být přenesena. Vytvoří se vakuola, s jejíž pomocí se daná molekula transportuje na opačnou stranu membrány.

- ✓ v placentě
- ✓ v některých segmentech střeva

Vazba léčiva

-je důležitá pro kinetiku a účinek léčiva. Rozlišujeme vazbu

✓ na plazmatické bílkoviny

v plazmě se setkáváme s vazbou na tři základní typy proteinů

- albumin – vážou se léčiva s charakterem aniontů – kyselá léčiva: warfarin, nesteroidní protizánětlivé látky, sulfonamidy
- glykoproteiny – vážou se neutrální léčiva a léčiva s povahou báze: karbamazepin, verapamil, alprenolol, lidokain, tricyklická antidepresiva
- lipoproteiny – vážou se značně lipofilní (neutrální) léčiva: cyklosporin A

✓ na krevní buňky

✓ na tkáňové bílkoviny a na různé buněčné struktury v tkáních (má depotní význam): takto vázané látky se dají prokázat i po mnoha letech (tetracyklinová antibiotika, arzen, THC)

✓ na receptor

Vazba léčiva je charakterizována

- ✓ poměrem jeho vázané a volné frakce,
- ✓ silou vazby (síla vazby je dána vnitřní energií vazby)
 - Kovalentní
 - Elektrovalentní, iontová (elektrolyty)
 - Dipólová (cukry)
 - Apolární (van der Waalovy síly)
- ✓ počtem vazebných míst

Ukládání cizorodých látek v organismu (DEPOT)

- ✓ proteiny krevní plasmy
- ✓ ukládání v ledvinách a játrech – vysoká schopnost zadržovat cizorodé látky a vázat je na proteiny jako je ligandin a metalothionein (hlavně těžké kovy a organické látky)
- ✓ ukládání v tukových tkáních – hlavně lipofilní látky (polychlorované bifenyly, DDT, cannabinoidy)
- ✓ ukládání v kostech – ionty cizorodých látek se mohou zabudovávat do krystalů hydroxyapatitu v kostech (olovo, stroncium)

METABOLISMUS

- je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány na metabolity.
 - cílem je zbavit tělo látek jak exogenních, které se absorbovaly do těla ze zevního prostředí, tak zplodin vlastního metabolismu
 - většina látek je biotransformována nespecifickými enzymy, vázanými v hladkém endoplazmatickém retikulu, především jaterních buněk, v plicích a ledvinách.
-
- ✓ jejich vlivem vznikají metabolity s vyšší rozpustností ve vodě, které se nemohou reabsorbovat a z těla se vylučují – **biodegradace**
 - ✓ některé látky, samy málo účinné nebo neúčinné, se však mohou na základě metabolické přeměny stát látkami účinnými- podléhají **bioaktivaci**. Jejich neúčinná forma se nazývá prodrug
 - ✓ některá léčiva se nemetabolizují a vylučují se v nezměněné podobě (lithium, penicilín G, muskarin, muscimol, ibotenová kyselina)

Biotransformační děje lze rozdělit na tři fáze

Reakce I. Fáze

- zahrnují děje, kterými se molekula léčiva X přeměňuje na polárnější metabolity XOH, které jsou více rozpustné ve vodě

- ✓ oxidace
- ✓ redukce
- ✓ hydrolýza

Reakce II. Fáze

- polární metabolity podléhají konjugačním dějům za vzniku konjugátů XOR



- konjugace s

- ✓ kyselinou glukuronovou
- ✓ acetátem
- ✓ glutathionem
- ✓ glycinem
- ✓ kyselinou sírovou

Reakce III. Fáze

- metabolity XOR se transportují z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím určitých přenašečových systémů. Tyto transportní děje se zařazují do III. Fáze.

- metabolity jsou poté vylučovány buď močí nebo žlučí

Description	Reaction	Examples
Oxidative reactions		
Aliphatic hydroxylation	$R-CH_2CH_3 \longrightarrow R-\underset{\text{OH}}{\text{C}}HCH_3$	Ibuprofen, pentobarbital, and tolbutamide
Aromatic hydroxylation		Phenobarbital, phenytoin, and propranolol
N-Dealkylation	$R-NHCH_3 \longrightarrow R-NH_2 + CH_3O$	Codeine, imipramine, and theophylline
C-Dealkylation	$R-OCH_3 \longrightarrow R-OH + CH_3O$	Codeine, dextromethorphan, and indomethacin
Deamination	$R-\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}HCH_3 \longrightarrow R-\underset{\text{OH}}{\text{C}}H_2 + NH_3$	Amphetamine and diazepam
N-Oxidation	$R_1-NH-R_2 \longrightarrow R_1-N(OH)-R_2$	Chlorpheniramine
S-Oxidation	$R_1-S-R_2 \longrightarrow R_1-S(=O)-R_2$	Chlorpromazine and cimetidine
Hydrolytic reactions		
Amide hydrolysis	$R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-NR_2 \longrightarrow R_1-\text{COOH} + R_2-NH_2$	Lidocaine and procainamide
Ester hydrolysis	$R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-OR_2 \longrightarrow R_1-\text{COOH} + R_2-OH$	Aspirin, esmolol, and procaine
Reductive reactions		
Nitro reduction		Chloramphenicol
Reductive hydrolysis	$R-ONO_2 \longrightarrow R-OH + NO_2^-$	Nitroglycerin

Nejdůležitějším biotransformačním orgánem jsou játra, dále ledviny, střevní stěny, ...

Metabolismus léčiv je ovlivňován celou řadou faktorů

- ✓ věk, pohlaví
- ✓ genetická dispozice
- ✓ kouření
- ✓ patologický stav
- ✓ opakovaným podáváním léčiva
- ✓ současným podáním dvou a více léčiv

EXKRECE (VYLUČOVÁNÍ)

- zahrnuje děje, kterými tělo vylučuje mateřskou látku a její metabolity
- rychlost vylučování je značně variabilní
- exkrece probíhá hlavně v ledvinách, ale také v GIT, plicích, některé látky se vylučují potem, slinami, mateřským mlékem
- těsně spjata s biotransformací, jelikož lipofilní látky se obecně vylučují velmi obtížně. Jejich vyloučení může nastat až po přeměně na polárnější metabolity
- podle rychlosti jakou je léčivo vylučováno z těla rozlišujeme **eliminaci nultého a prvního řádu**

1. vylučování močí – pH moče je vyšší než pH krevní plasmy

- vyšší pH – podpoří se vylučování aniontů kyselin
- nižší pH – podpoří se vylučování zásad

2. vylučování stolicí – nevstřebatelné podíly látek ze zažívacího traktu, látky, které se dostaly do střeva se žlučí, lipofilní látky, které se vstřebaly přes střevní stěnu

3. vylučování ve vydechovaném vzduchu

4. vylučování přes kůži – potem či přes kožní maz

5. vylučování přes placentu a mateřské mléko