



**LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA**

Masarykova univerzita

# Úvod do studia farmakologie



# Farmakologie – náplň oboru

- farmakon = lék
- věda studující interakci látek a léčiv (farmak) a živým organismem na všech jeho úrovních

## Obecná farmakologie

- studuje obecně platné zákonitosti interakcí látka x organizmus

## Speciální farmakologie

- zabývá se jednotlivými skupinami léčiv a individuálními látkami

# Farmakologie

## Obecná

## Speciální

Farmako  
dynamika

Farmako  
kinetika

Farmako  
genetika

.....

analgetika

anestetika

antihyper  
tenziva

.....



## Obecné farmakologické pojmy - terapie

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

# Obecné farmakologické pojmy

- farmakologie vs. farmacie
- farmakokinetika, farmakodynamika
- farmakoeconomika, farmakovigilance, farmakogenetika, farmakoepidemiologie
- léčivo, léčivý přípravek, léčivá látka, pomocná látka
- názvy léčiv: chemický, INN a generický, lékopisný, firemní

# Farmakologie ≠ farmacie

- Farmacie = lékárnictví: zdravotnický obor zabývající se výzkumem, výrobou, distribucí, skladováním, kontrolou a výdejem léčiv vč. poradenství pacientům
- Farmaceutické vědy: **farmakologie**, farmakognozie, farmaceutická chemie, analýza a kontrola léčiv, farmaceutická technologie, sociální farmacie a lékárenství



≠



## Dvě větve farmakologie

### Farmakodynamika

(*dynamos* = řec. síla)

Studuje **mechanismy účinku** jednotlivých látek

„*Co dělá léčivo s organismem?*“

Z mechanismu účinku **můžeme odvodit** farmakologické účinky na i indikace a kontraindikace, nežádoucí účinky a např. i některé interakce

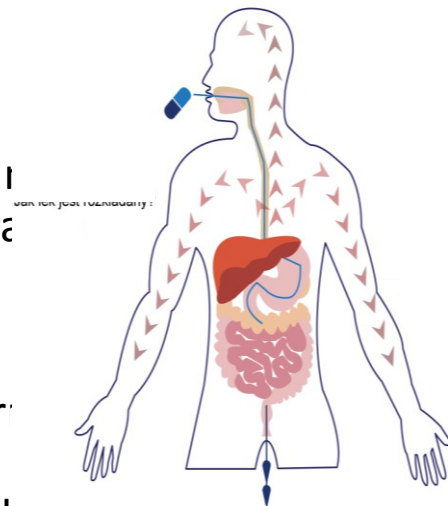
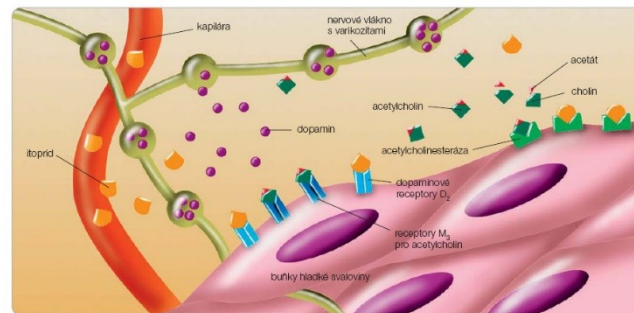
### Farmakokinetika

(*kinein* = řec. pohybovat)

Studuje **osud léčiva** v organismu = absorpci, distribuci, biotransformaci

„*Co dělá organismus s léčivem?*“

Ze znalostí farmakokinetiky **můžeme odvodit** praktické důsledky chování léčiva v organismu, např. správný způsob její aplikace, dávkování, některé interakce apod.



# Farmakoeconomika

- Porovnání nákladů a přínosů farmakoterapie





# Farmakovigilance

- dozor nad léčivými přípravky a jejich užíváním
- zhodnocení poměru mezi riziky a přínosy léčivého přípravku
- poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům



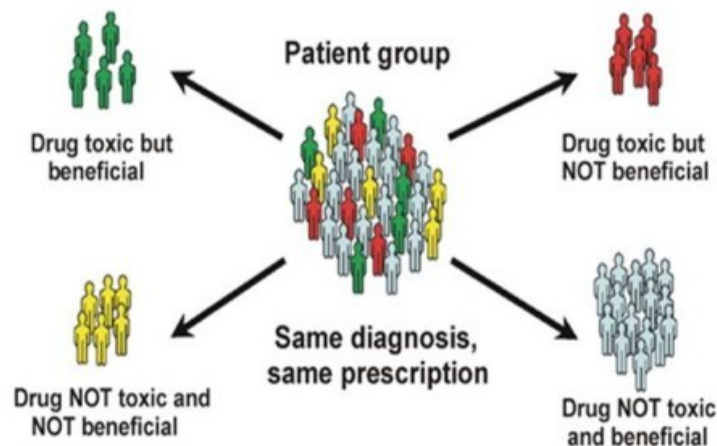
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## Farmakogenetika

vliv geneticky podmíněných odchylek na farmakokinetiku a farmakodynamiku

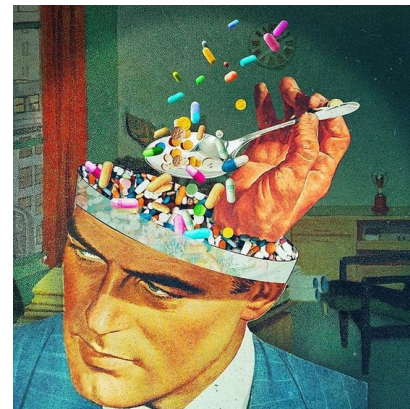
geneticky podmíněné odchylky jsou příčinou kvantitativně i kvalitativně odlišných reakcí na aplikaci LČ

- **farmakogenetika** se zabývá vlivem jednotlivých genetických variant na účinek podané látky
- **farmakogenomika** zkoumá vztah účinku léku na úrovni celého genomu.

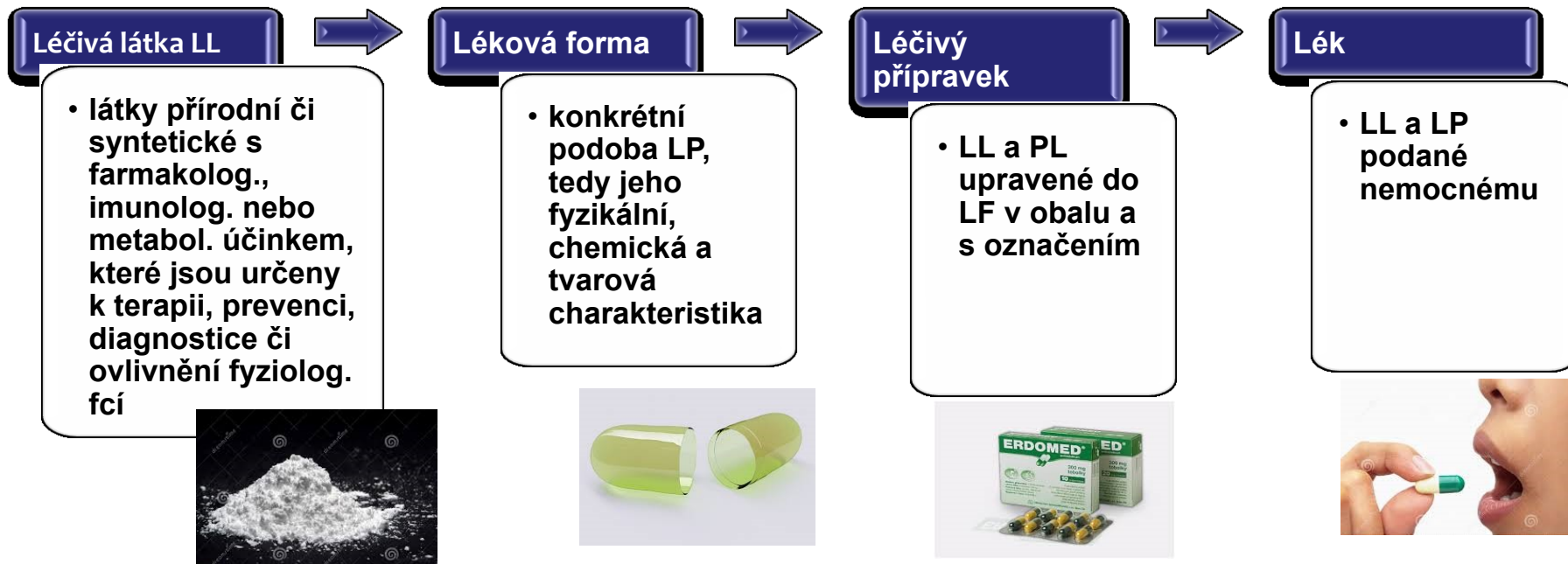


# Farmakoepidemiologie

- sleduje „chování léčiv“ ve společnosti a epidemiologickými metodami zjišťuje rizika a prospěšnost terapie.
- chemická podstata léčiva
- interakce léčiva s organismem
- faktory vnějšího prostředí:
  - chování zdravotníka
  - chování samotného pacienta - compliance
  - chování společnosti k léku - marketing, konkurence, způsob úhrady



# Obecné farmakologické pojmy



**Pomocná látka** - bez vlastního léčebného účinku -  
ulehčuje výrobu, přípravu a uchovávání nebo aplikaci



## Základní terminologie

**Proléčivo** (prodrug) – farmakologicky neaktivní látka, ze které teprve v organismu vzniká farmakologicky aktivní metabolit  
cyklofosamid, enalapril, valaciklovir...

**Droga** – konzervované celé léčivé rostliny, jejich části nebo produkty jejich metabolismu, příp. živočišné produkty

*Absinthii herba* = nať pelyňku

*Crataegi folium cum flore* = list a květ hlohu

návyková látka



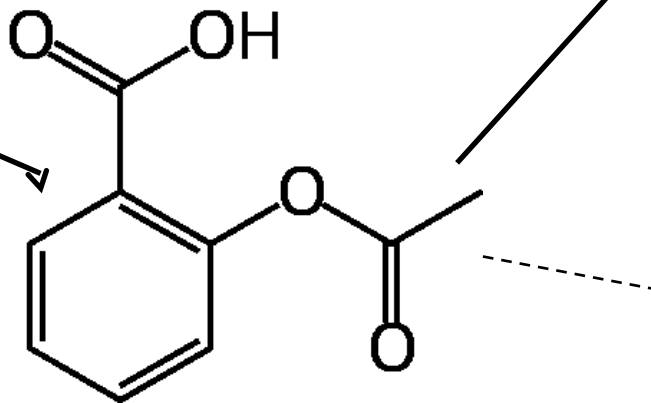
# NÁZVY LÉČIV

**Acylypyrin,  
Aspirin atd.**

**Firemní (obchodní)  
název** – registrovaný  
obchodní název, předmět  
patentové ochrany,  
schvaluje registrující  
instituce

**acidum  
acetylsalicylicum**

**Mezinárodní nechráněný název  
(INN)** – přiděluje WHO, není součástí  
patentové ochrany, používán v odborné  
literatuře, na obalech LP



**kyselina**

**2-acetyloxybenzoová**

**Chemický název –  
dle platných pravidel  
IUPAC**

„Takovej ten prášek  
na ředění krve, co si  
ho musím čtvrtit.“

14

**kyselina  
acetylsalicylová**

**Generický název** – INN přizpůsobený  
jazykovým zvyklostem

**Acidum  
acetylsalicylicum**

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

## Mezinárodní nechráněný název (INN)

– přiděluje WHO, není součástí patentové ochrany, používán v odborné literatuře, na obalech LP (jazyky: ENG, LAT, FR, RU, ESP, ARAB, CHIN)

- azepam* benzodiazepiny (diazepam, oxazepam...)
- kain* lokální anestetika (prokain, lidokain...)
- lol*  $\beta$ -blokátory (atenolol, betaxolol...)
- pril* ACE inhibitory (enalapril, kaptopril...)
- tinib* inhibitory tyrosinkináz (sunitinib, imatinib...)
- vastatin* inhibitory HMG-CoA-reduktázy (simvastatin...)
- vir* antivirotika (aciklovir, ritonavir...)
- cef-* cefalosporiny (cefazolin, cefuroxim...)

## Klasifikace léčiv - HVLP x IPLP

**HVLP** = hromadně  
vyráběné léčivé přípravky

- obchodní názvy
- vyráběny v šaržích
- delší doba použitelnosti



**IPLP** = individuálně  
připravované léčivé  
přípravky (**magistraliter**)

- individualizace z složení,  
dávek a LF
- inkompatibility a chyby při  
přípravě!





## Klasifikace léčiv

- ATC systém – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (Brevíř)
- Léčivo oficinální (lékopis), neoficinální, obsolentní
- Složení léčivého přípravku:
  - *remedium cardinale*
  - *remedium adjuvans*
  - *remedium corrigens*
  - *remedium constituens (vehiculum, basis)*

# ATC KLASIFIKACE LÉČIV

- ATC kód = alfanumerický mezinárodní kód, který označuje jednoznačně každé jednotlivé léčivo u dané indikační skupiny

Př.: **N02BA01** kyselina acetylsalicylová

**N** – nervový systém

**02** – analgetika

**B** – analgetika-antipyretika

**A** – Acetylsalicylová kyselina a její deriváty

**01** – kyselina acetylsalicylová

# ATC KLASIFIKACE LÉČIV

- A – zažívací trakt a metabolismus
- B – krev a krve tvorné orgány
- C – kardiovaskulární systém
- D – dermatologika
- G – urogenitální trakt a sexuální hormony
- H – hormony pro celkové použití
- J – antiinfektiva pro celkové použití
- L – cytostatika a imunomodulační látky
- M – muskuloskeletární systém
- N – nervový systém
- P – antiparazitika
- R – respirační systém
- S – smyslové orgány
- V – různé přípravky

## Kompletní ATC klasifikace metforminu a jeho kódu

A	Alimentary tract and metabolism (1st level, anatomical main group)
A10	Drugs used in diabetes (2nd level, therapeutic subgroup)
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (3rd level, pharmacological subgroup)
A10BA	Biguanides (4th level, chemical subgroup)
A10BA02	metformin (5th level, chemical substance)

# ATC KLASIFIKACE LÉČIV

Example of different administration forms:

- Prednisolone in single ingredient products is given several ATC codes due to different therapeutic use and different formulations.

A07EA01 Intestinal antiinflammatory agents (enemas and foams)  
C05AA04 Antihemorrhoidals for topical use (suppositories)  
D07AA03 Dermatological preparations (creams, ointments and lotions)  
H02AB06 Corticosteroids for systemic use (tablets, injections)  
R01AD02 Nasal decongestants (nasal sprays/drops)  
S01BA04 Ophthalmologicals (eye drops)  
S02BA03 Otologicals (ear drops)

## Farmakodynamika – mechanismy účinků léčiv

- studuje jakým způsobem je léčivo schopné vyvolávat biologickou odpověď

**„CO DĚLÁ LÉČIVO S ORGANISMEM“**

## Mechanismus účinků léčiv

- **Pozorování účinku léčiva na úrovni:**

- orgánové
- tkáňové
- buněčné

### Specifický MÚ

### Nespecifický MÚ

#### receptorový

interakce látek s receptory  
Asi 40 % léčiv

#### nereceptorový

interakce látky s makromolekul. organizmu  
(iontové kanály, protonová pumpa, transportní mechanismy, enzymy)

fyzikálně-chemické vlastnosti látky  
(osmoticky aktivní l., změna pH, oxidoredukční látky, adsorbencia, cheláty, celková anestetika)

# Mechanismy účinků léčiv (farmakodynamika)

## 1. NESPECIFICKÝ

- látka účinkuje pouze na základě svých obecných fyzikálně-chemických vlastností
- neváže se na specifickou makromolekulu v organismu

## 2. SPECIFICKÝ

- selektivní účinek zprostředkovaný interakcí léčiva a specifické buněčné struktury (receptory, enzymy, iontové kanály, mikrotubuly,...)
- dochází k vazbě léčiva na toto vysoce specificky uspořádané místo a následuje spuštění dalších dějů, které vyústí v konečný farmakodynamický efekt

# 1. Nespecifický MÚ

## 1. Látky působící osmotickými vlastnostmi

- osmoticky aktivní látky, neschopné prostupovat biologickými membránami, prostupnost pro vodu zůstává zachována → **osmotický gradient**- voda se dostává do místa koncentrovanějšího roztoku, dokud se nedosáhne rovnováhy
- například:
  - osmotická laxativa- **laktulóza**
  - osmotická diuretika- **manitol**
  - dekongesce nosní sliznice- **roztoky mořské vody**





# 1. Nespecifický MÚ

## 2. Látky ovlivňující pH

- antacida neutralizující kyselinu chlorovodíkovou (hydroxid hořečnatý)
- látky acidifikující moč (chlorid amonný)
- látky využívané u poruch acidobazické rovnováhy (hydrogenuhličitan sodný u metabolické acidózy)



# 1. Nespecifický MÚ

## 3. Oxido-redukční látky

- antiseptika (peroxid vodíku, jód)
- expektorancia (N-acetylcystein)

## 4. Adsorbencia

- střevní adsorbencia (aktivní uhlí, diosmektit)

## 5. Surfaktanty, detergencia

- povrchově aktivní látky, využití jako antiseptika (karbetopendecinium bromid) nebo antibiotika (polymyxiny)

# 1. Nespecifický MÚ

## 6. Chelatovorné látky

- látky vytvářející cheláty (komplexy) s vícemocnými ionty
- např. dexrazoxan - navázáním iontů železa v myokardu omezuje kardiotoxické účinky komplexů železa s antracykliny

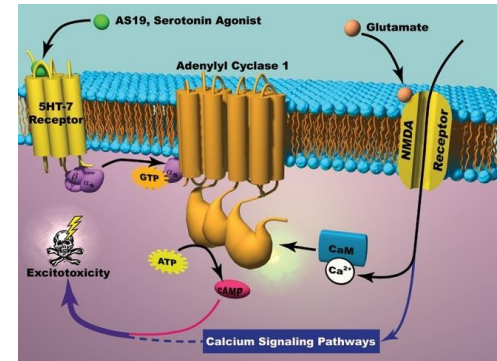
## 7. Celková anestetika

- mechanismus účinku není přesně znám, uvažuje se o ovlivnění fluidity membrán

## 2. Specifický MÚ

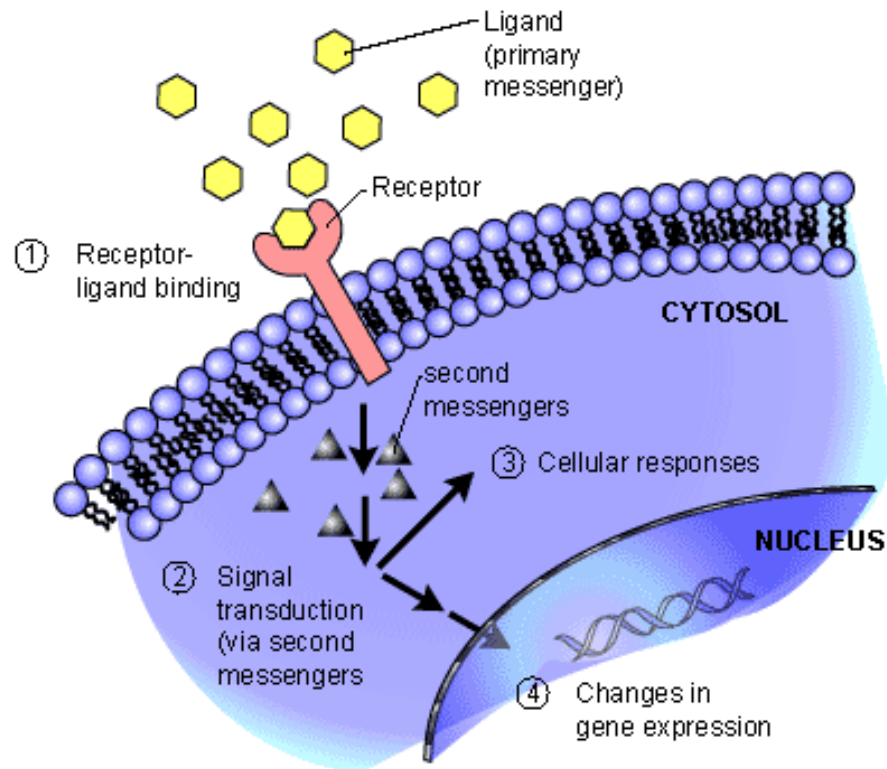
### 1. Receptory

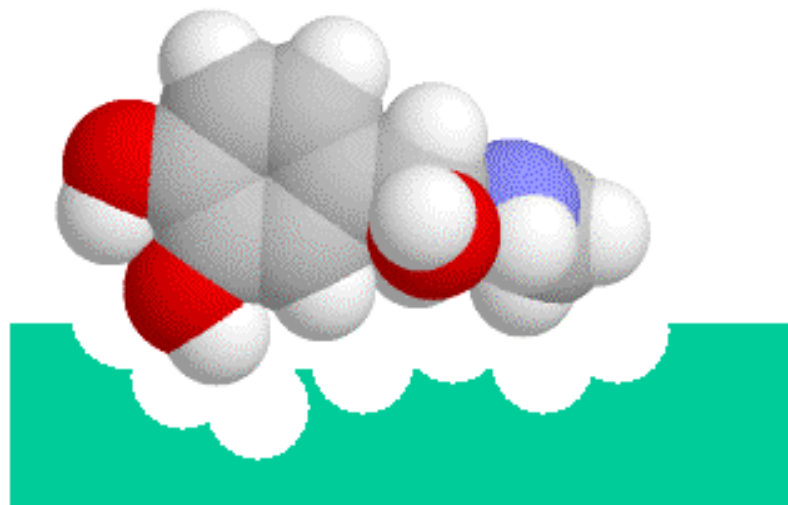
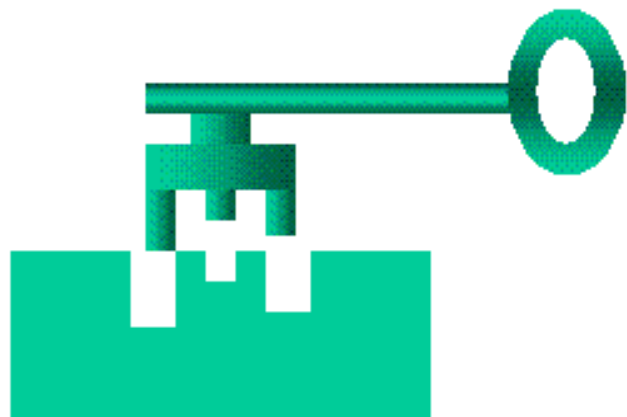
- specifická buněčná struktura schopná interakce s ligandem
- lokalizované na cytoplazmatické membráně, v cytoplasmě nebo buněčném jádru



## Receptorové mechanismy účinku

- vazba na receptor spojená s ovlivněním postreceptorových dějů
- **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 vyúsťující v konečný účinek (**efekt**)





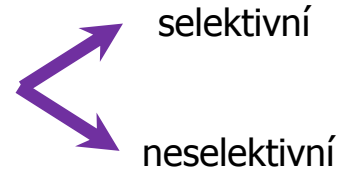


## Efektor

to, co vykonává funkci vedoucí k účinku léčiva (enzym, iontový kanál,...)

## Afinita

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



## Vnitřní aktivita

schopnost ligandu aktivovat signální kaskádu a vyvolat farmakologický nebo toxikologický účinek  
vyjadřuje se v hodnotách 0 - 1

1 = 100% dosažitelného efektu

*Přítomnost dostatečného množství příslušných receptorů je pro vyvolání farmakodynamického účinku stejně nezbytná jako dostatečný počet molekul ligandu !!!*

# Farmakodynamika – typy ligandů

## Agonista receptoru

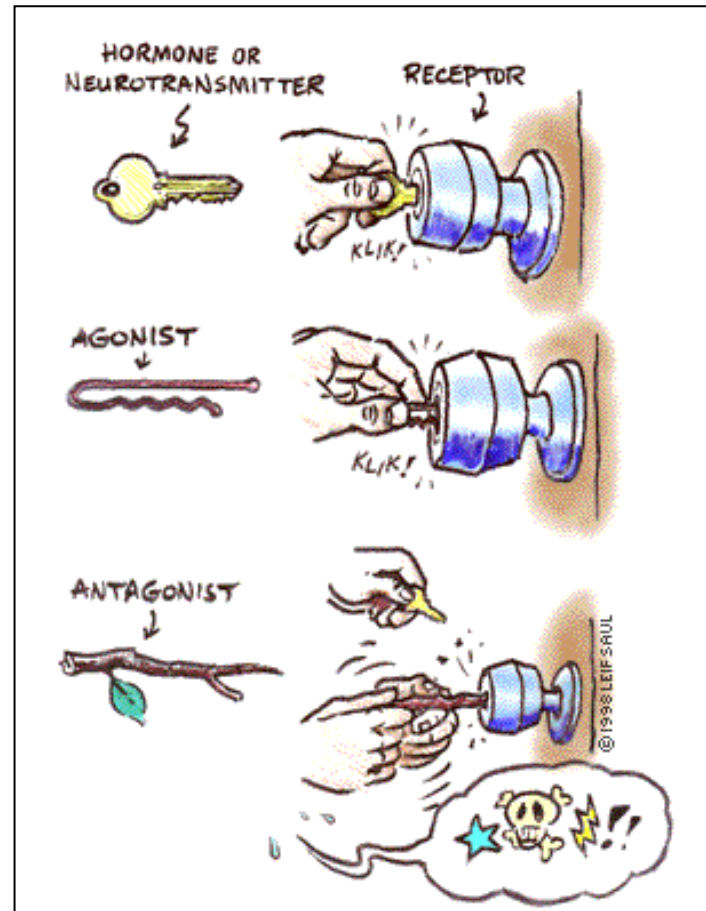
- váže se na receptor a po vazbě vyvolá účinek
- agonista s **vnitřní aktivitou = 1** je pozn. „plný agonista“

## Antagonista receptoru

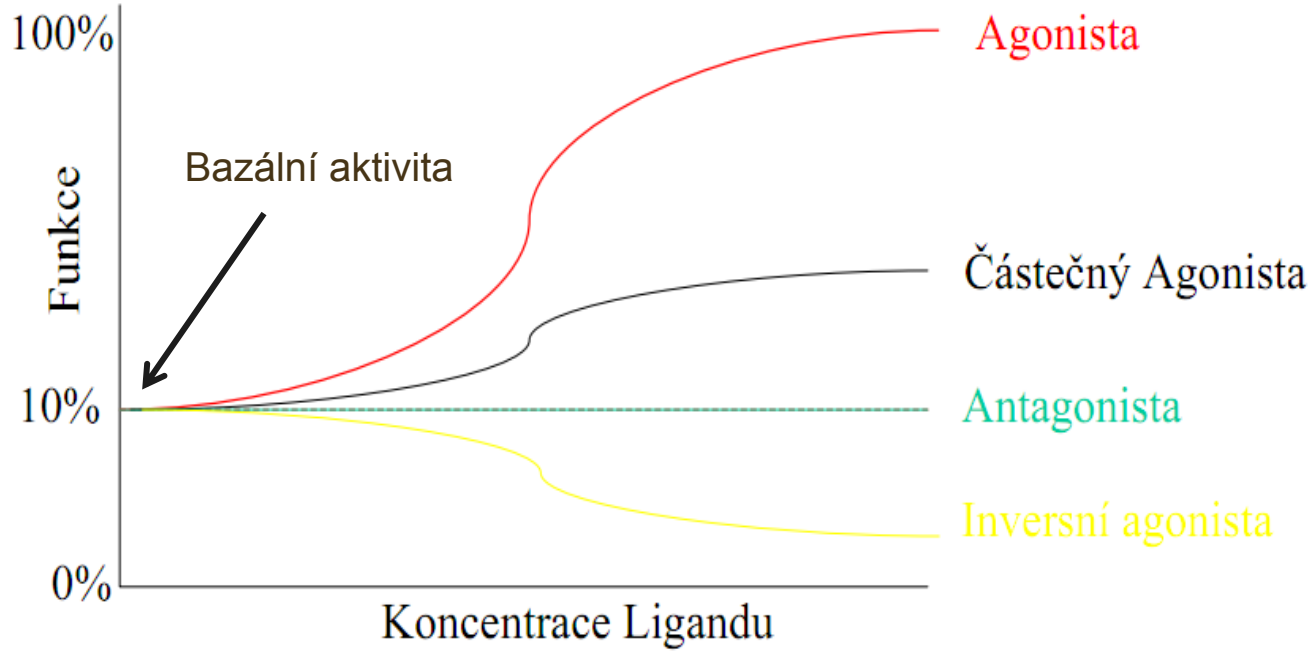
- váže se na receptor a po vazbě nevyvolá účinek
- mají vysokou afinitu a **nízkou vnitřní aktivitu  $\cong 0$**

## 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







Inverzní agonista inhibuje konstitutivně aktivní receptory nebo spontánně aktivované receptory.

## Desenzitizace receptorů

- snížení citlivosti receptorů po opakovaném působení agonistů
- **Tachyfylaxe** – akutní léková tolerance
- snížená citlivost k účinné látce vyvíjející se rychle (minuty)
- reaktivita se vrací po bioeliminaci dané látky (např. efedrin zvyšuje krevní tlak)
  
- **Tolerance** - vzniká při opakovaném podávání léčiva (dny – týdny)
- k dosažení původního účinku -) stále ↑ dávky
- reaktivita až určitou dobu po vysazení léčiva (např. benzodiazepiny)

## Hypersenzitivita receptorů

- zvýšení citlivosti receptorů po dlouhodobé blokádě receptoru antagonistou
- **Rebound fenomén**
- nebezpečný návrat do původního stavu po vysazení dlouhodobě podávaných léčiv způsobený hypersenzitivitou receptorů k endogenním ligandům
- např. beta blokátory jako antihypertenziva

## Farmakodynamika – změny počtu receptorů

Přítomnost dostatečného množství příslušných receptorů je pro vyvolání farmakodynamického účinku stejně nezbytná jako dostatečný počet molekul ligandu !!!

### **up regulace**

- hypersenzitivita
- rebound fenomén

### **down regulace**

- tolerance
- desenzitizace vs tachyfylaxe

# Rozdělení receptorů

## Podle lokalizace

- 1) v buněčné membráně
- 2) v cytoplasmě
- 3) v membránách organel

## Podle fyziologických ligandů..

R pro: Ach  
biogenní aminy (DOP, NA, A, 5-HT3)  
AMK (GABA, Gly, NMDA)  
peptidy (endorfiny, enkefaliny,...)

## Podle způsobu transdukce signálů

- 1) Ionotropní (např. nikotinový, GABA<sub>A</sub>, NMDA receptor)
- 2) Metabotropní (katcholaminové, opioidní, muskarinové receptory...)
- 3) receptory s enzymovou aktivitou (inzulinový, receptory pro růstový faktor...)
- 4) regulující gen. transkripci (steroidní..)

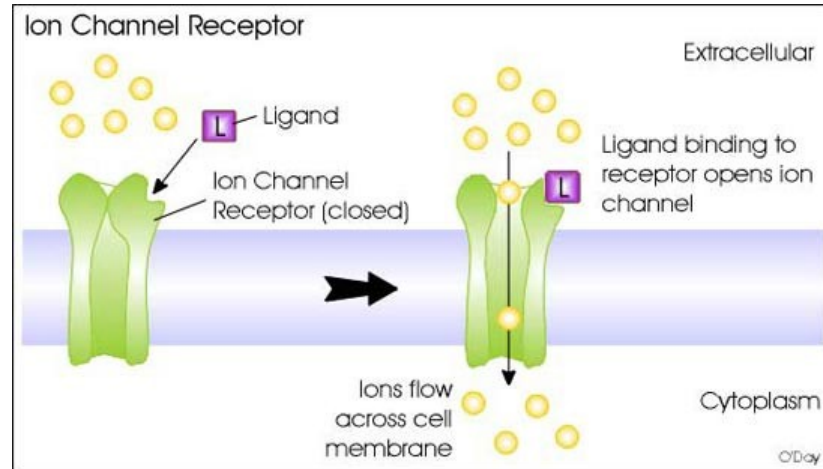
# Iontové kanály řízené ligandem

Regulují prostup iontů přes kanály v buněčné membráně

Jakmile se léčivo/ligand naváže na receptor je čas odpovědi velmi rychlý (milisekundy)

**Příklady: acetylcholin (na nikotinových receptorech)**

**kyselina gama-aminomáselná (GABA<sub>A</sub> receptory)**

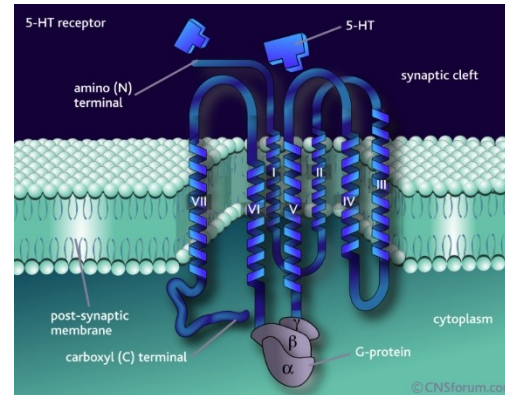
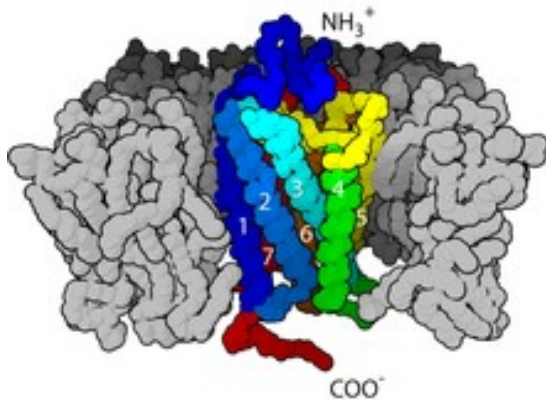


# Receptory spřažené s G proteinem

spojují navázání ligandu na povrchový receptor s intracelulárními druhými posly

Receptorový protein představuje polypeptidový řetězec, který ve formě  $\alpha$ -šroubovice 7x prochází fosfolipidovou matrix buněčné membrány.

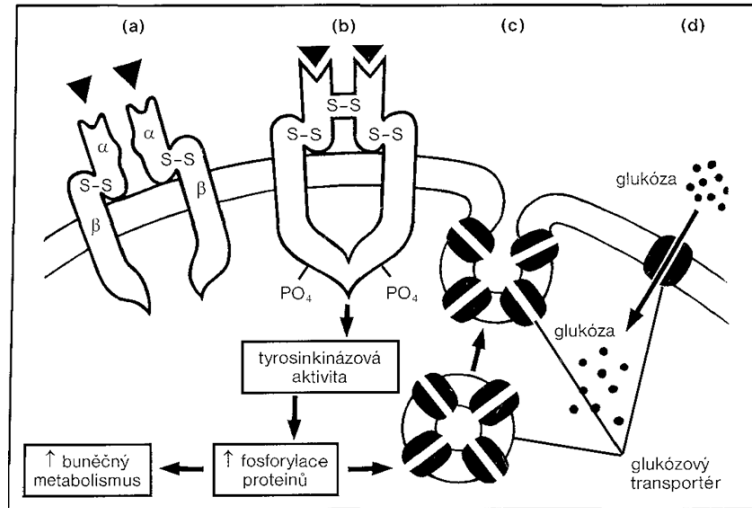
Více než 80 % receptorů v těle jsou receptory spřažené s G proteinem.



# Receptory s enzymovou aktivitou

## Receptory s tyrosinkinázovou aktivitou.

Některé hormony (např. insulin) mají jako část membránového receptoru tyrosinkinázu. Insulinový receptor se uvádí jako příklad vysvětlení, jak receptor s tyrosinkinázovou aktivitou funguje.





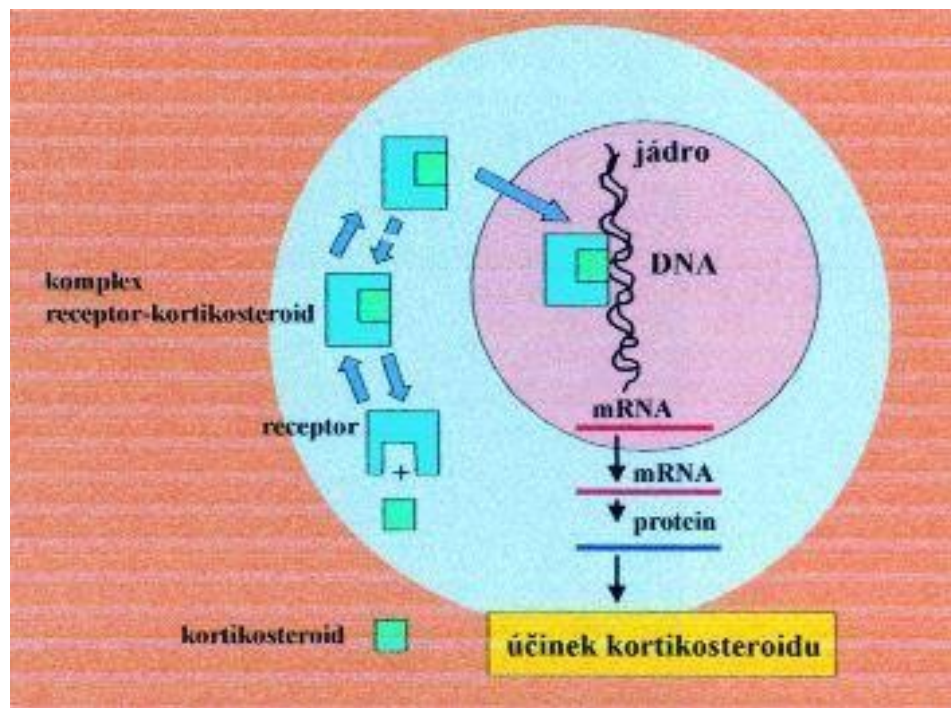


## Receptory regulující transkripci DNA

Na tyto receptorové proteiny se vážou steroidní hormony a thyroïdní hormon ( $T_3$ ).

Kortikosteroidové receptory se nacházejí v cytosolu a receptory jiných steroidních hormonů a  $T_3$  jsou v jádře.

Aktivované receptorové proteiny tvoří dimer a přesunují se do promotorové oblasti genů a moduluji tak transkripci. Dochází k tvorbě proteinů.



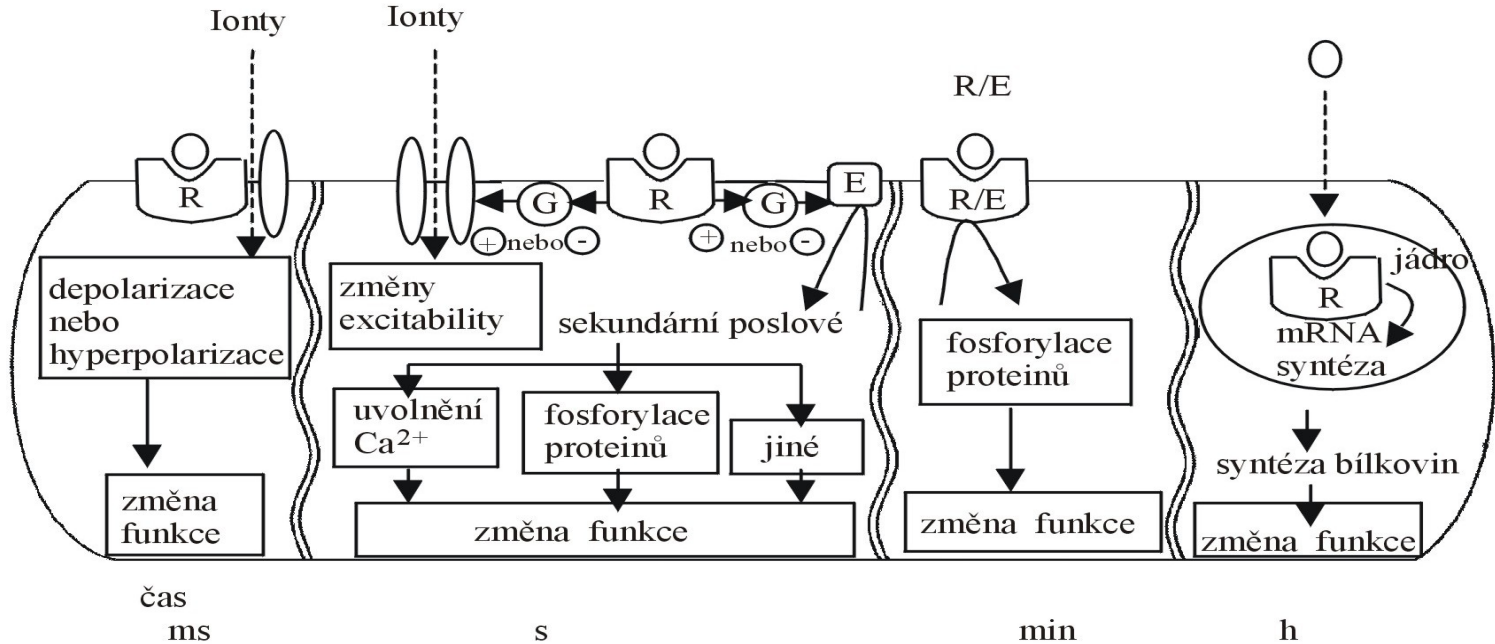
# Receptorové mechanismy - shrnutí

Receptory spřažené s iontovými kanály

Receptory spřažené s G proteiny

Receptory obsahující proteinkinázu

Receptory účastnící se genové transkripce





## 2. Specifický MÚ

### 2. Iontové kanály

- inaktivace sodného kanálu lokálními anestetiky
- blokátory vápenatého kanálu

### 3. Enzymy

- nejčastěji tzv. kompetitivní inhibitory enzymů
- NSAID → cyklooxygenáza
- methylxantiny → fosfodiesteráza

## 2. Specifický MÚ

### 4. Transportní systémy

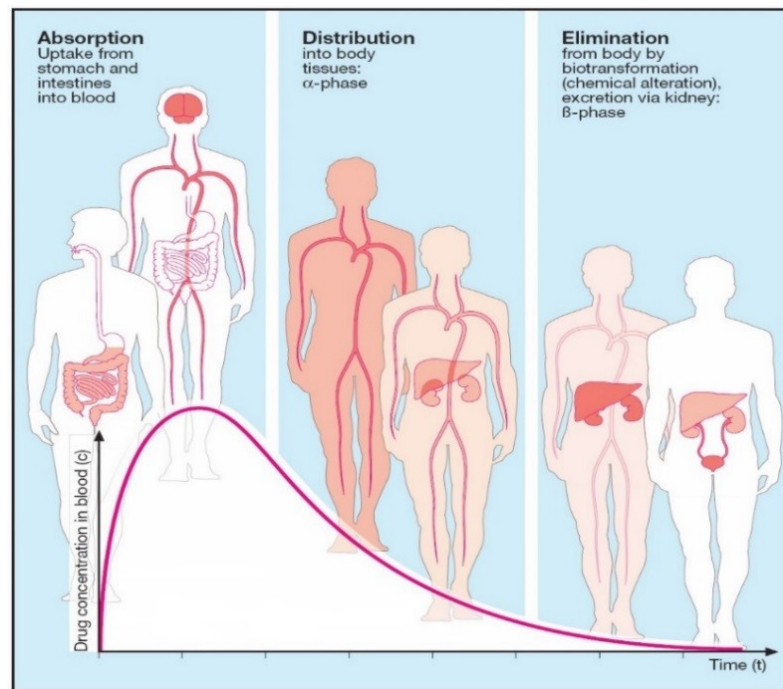
- např.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-áza v kardiomyocytech inhibovaná digoxinem

### 5. Ostatní

- **tubulin**- cílová struktura pro kolchicin (mitotický jed)
- **DNA**- transkripce může být ovlivněna cytostatiky

# Farmakokinetika

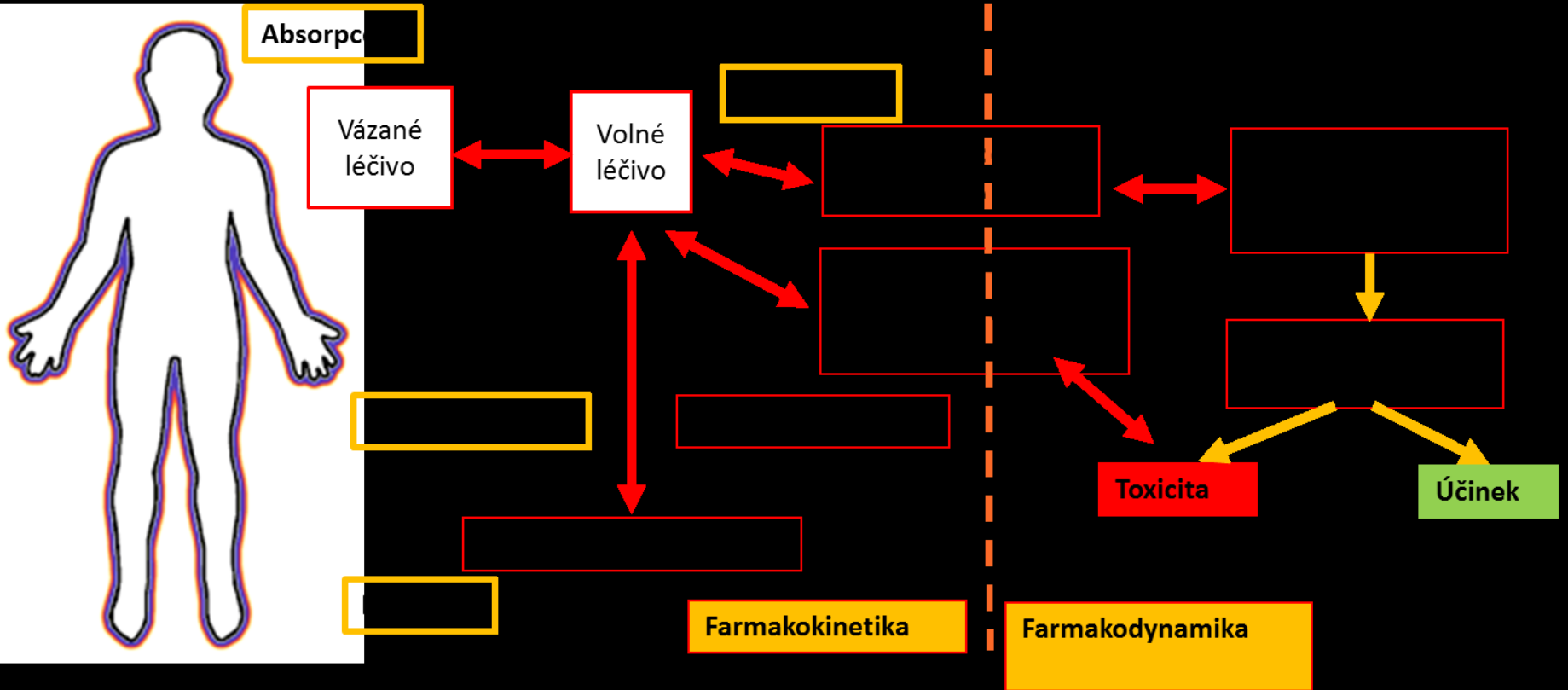
- popisuje vliv organismu na léčivo (osud léčiva v organismu)
- jak se mění časový průběh koncentrací léčiva v plazmě
- kvantitativně a kvalitativně popisuje:
  - **A**bsorpci
  - **D**istribuci
  - **M**etabolismus (Biotransformaci)
  - **E**liminaci (Exkreci)
- a vztah těchto dějů k farmakologickému (terapeutickému, toxickému) účinku léčiv.



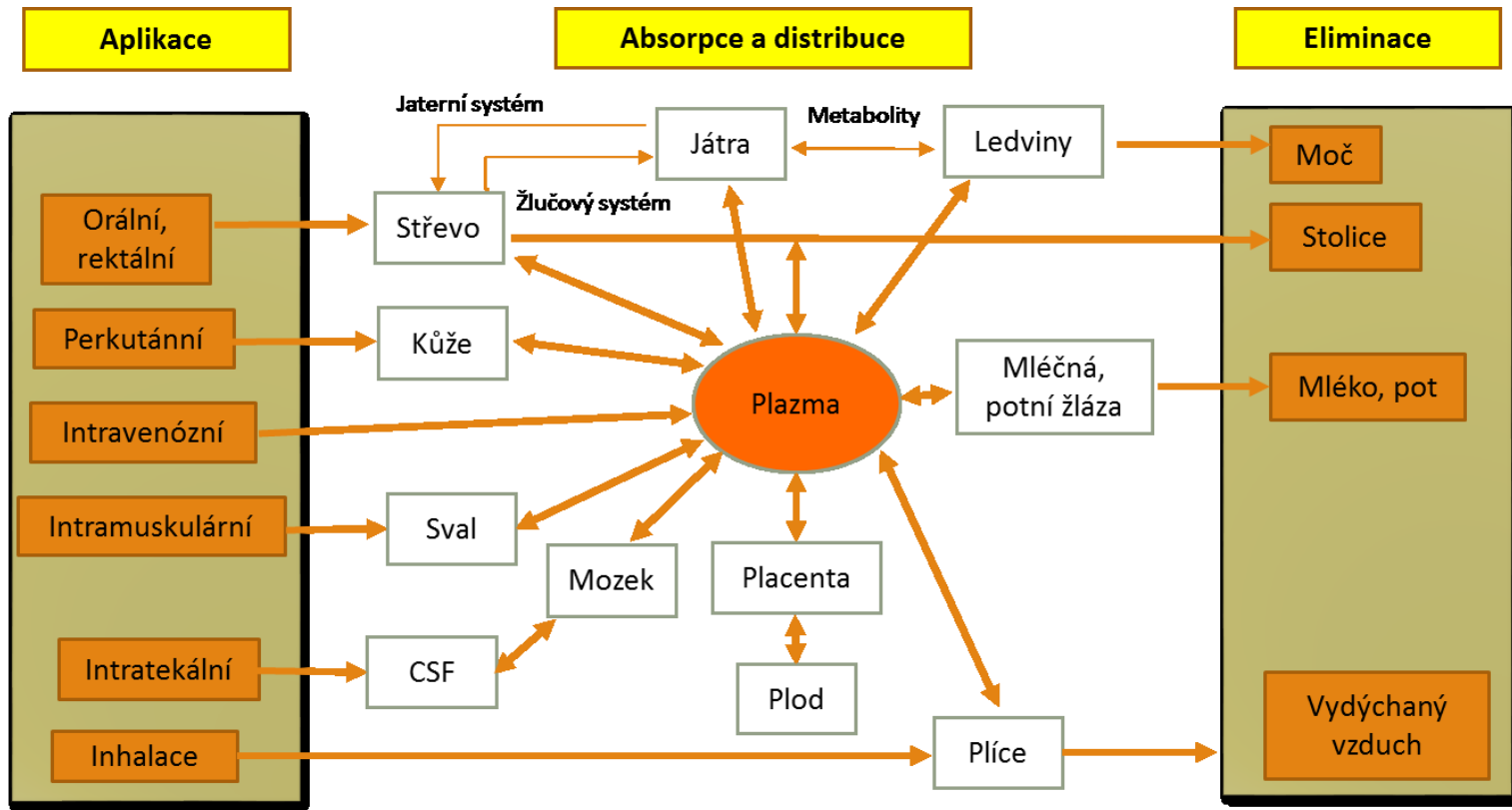
„CO DĚLÁ ORGANISMUS S LÉČIVEM“



# Vztah ADME a koncentrace léčiva v místě účinku



# Aplikační a eliminační cesty





- **Absorpce** - průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do systémové cirkulace – 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.
- **Rychlost** a **rozsah** absorpce:
  - **C max** - max. koncentrace léčiva v plazmě po jednorázovém podání
  - **T max** - čas, kdy léčivo dosáhne max. koncentrace v plazmě (rychlost)
  - **F** - biologická dostupnost (rozsah absorpce)

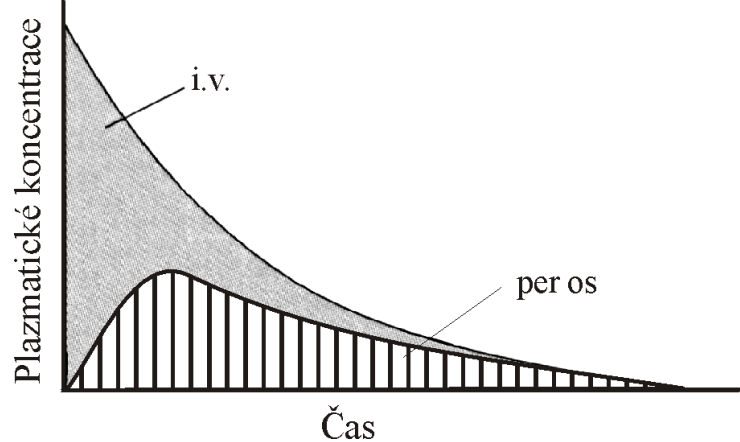
## Biologická dostupnost

**jaký podíl podané dávky se dostane do systémové cirkulace**

nitrožilní - 100% = 1

extravaskulární podání - 0-100% (resp. 0-1).

- Pokud je 0-20% = 0-0,2 – obvykle neracionální dané léčivo touto cestou podávat (přesto se podávají SET, bisfosfonáty)
- Měřtkem biologické dostupnosti je **plocha pod křivkou** plazmatických koncentrací (AUC - area under the curve-vyjadřuje expozici léčivem v čase)

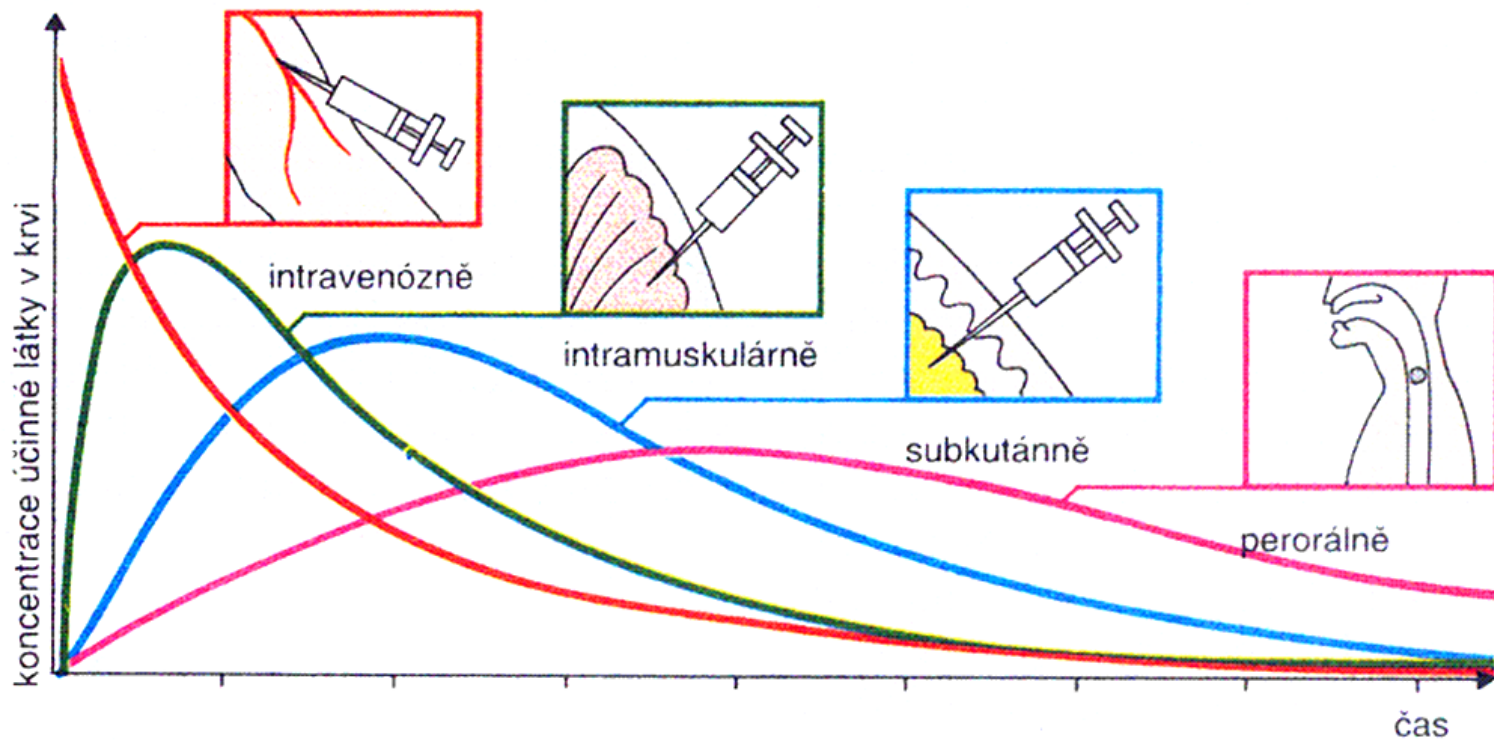


$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

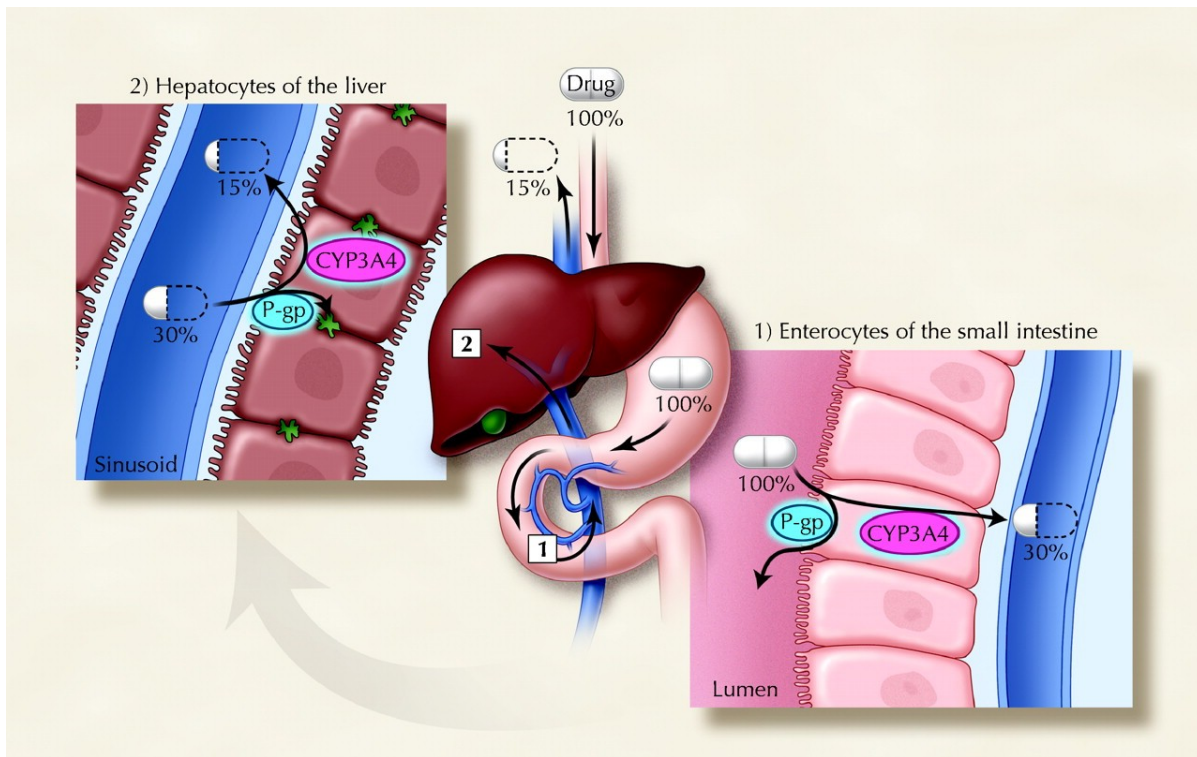
## Faktory ovlivňující absorpci

- Cesta podání
- Patofyziologický stav (průjem, zvracení, IBD ...)
- Plocha absorpce
- Rozpustnost léčiva
- Koncentrační spád
- Prokrvení v místě podání
- Současná aplikace léčiv (prokinetika, antibiotika, iPP ...)
- Věk
- Pohlaví

## PK – různé formy podání

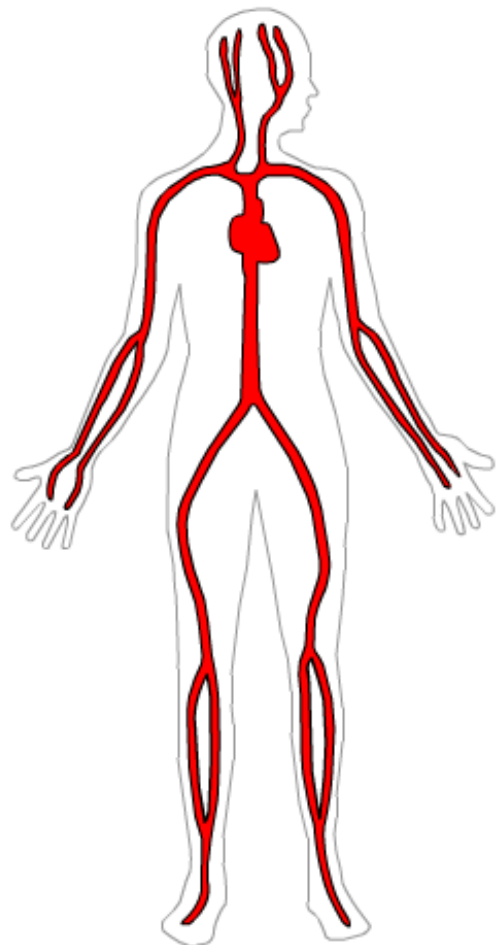


## Presystémová eliminace, first pass effect



## Distribuce

- rozdělení látky do kompartmentu tekutin a tkání
- závisí na:
  - vazbě na bílkoviny (krevní plazmy, tkání)
    - PŮSOBÍ JEN VOLNÁ LÁTKA!!!
  - permeabilitě membrán
  - průtoku krve orgány
- **Distribuční objem  $V_d$**
- = hypotetický poměr mezi i.v. dávkou látky (D) a její koncentrací (C) v krvi nebo plazmě
- $V_d = D / C$
- - litr/kg hmotnosti pacienta



Vd

5 L

Drug concentrated  
in blood stream

Drug in blood and  
extracellular space

Drug equally distributed  
in blood and tissues

Drug moderately  
concentrated in tissues

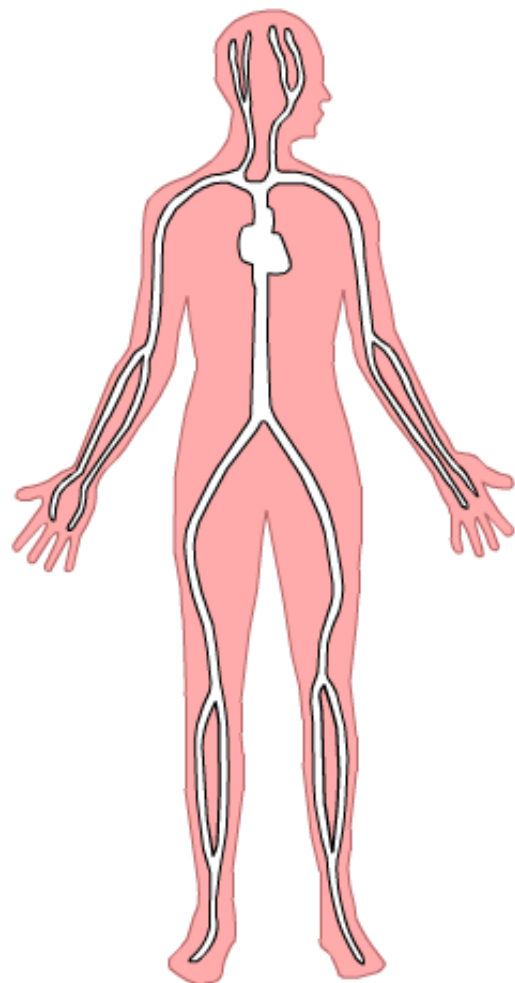
Drug highly concentrated  
in tissues  
(usually adipose)

10,000 L

Amount in body = Vd x plasma concentration

$$Ab = Vd \times Cp$$

$$Vd = \frac{Ab}{Cp}$$



Vd

5 L

Drug concentrated  
in blood stream

Drug in blood and  
extracellular space

Drug equally distributed  
in blood and tissues

Drug moderately  
concentrated in tissues

Drug highly concentrated  
in tissues  
(usually adipose)



10,000 L

Amount in body = Vd x plasma concentration

$$Ab = Vd \times Cp$$

$$Vd = \frac{Ab}{Cp}$$



# Eliminace

- **Biotransformace (metabolismus)**
  - chemická přeměna
    - **biodegradace**
    - **bioaktivace (prodrug: bromhexin - ambroxol)**
- **Exkrece**
  - vyloučení přeměněných i chemicky nezměněných látek
  - ledviny, játra – žluč, plíce, kůže, mléčná žláza
  - téměř 100% nezměněně např. digoxin, gentamicin

# Eliminace

= biotransformace + exkrece

## Kinetika eliminace podle 1. řádu

- rychlost eliminace klesá s klesající koncentrací LČ v plazmě
- lineární kinetika
- Většina léčiv

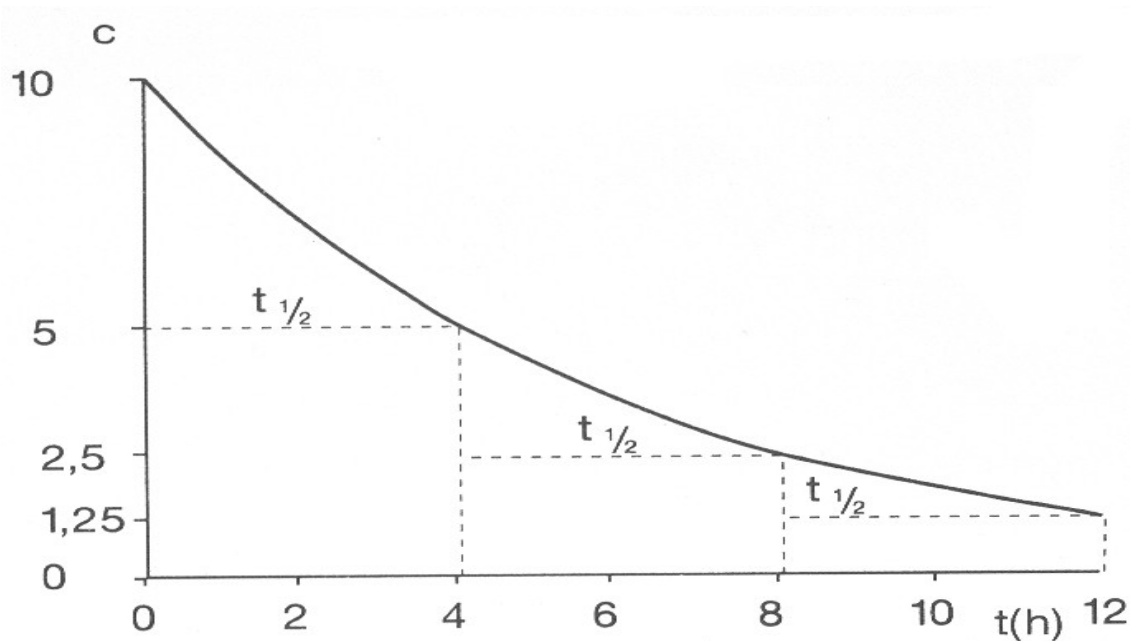
## Kinetika eliminace podle 0. řádu

- rychlost eliminace se s koncentrací LČ v plazmě nemění
- nelineární kinetika
- Saturační kinetika (ethanol)

[http://icp.org.nz/icp\\_t9.html?htmlContent=1](http://icp.org.nz/icp_t9.html?htmlContent=1)

# Poločas eliminace ( $t_{1/2}$ )

= doba za kterou se eliminuje polovina aktuálně přítomné látky v organismu



➤ léčivo je úplně odstraněno za 4-5 biologických poločasů



# Smysl biotransformace

- 1/ deaktivovat
- 2/ vyloučit cizorodé látky
  
- převést látky **rozpustné v tucích** (které mohou projít membránami a tedy být znovu v ledvinách reabsorbovány) **na rozpustné ve vodě**
  
- převést **méně polární** látky **na více polární**

# Dvě fáze biotransformace:

- **Fáze I**
  - oxidace
  - redukce
  - hydrolýza

} vzniklé produkty jsou často reaktivnější a toxičtější než původní látka
- **Fáze II**
  - konjugace** - vzniknou neaktivní látky
    - spojení s kyselinou
      - glukuronovou – („glukuronidace“) nejčastější
      - sírovou
      - octovou



# Exkrece

**ledvinami**

**játry**

**plícemi**

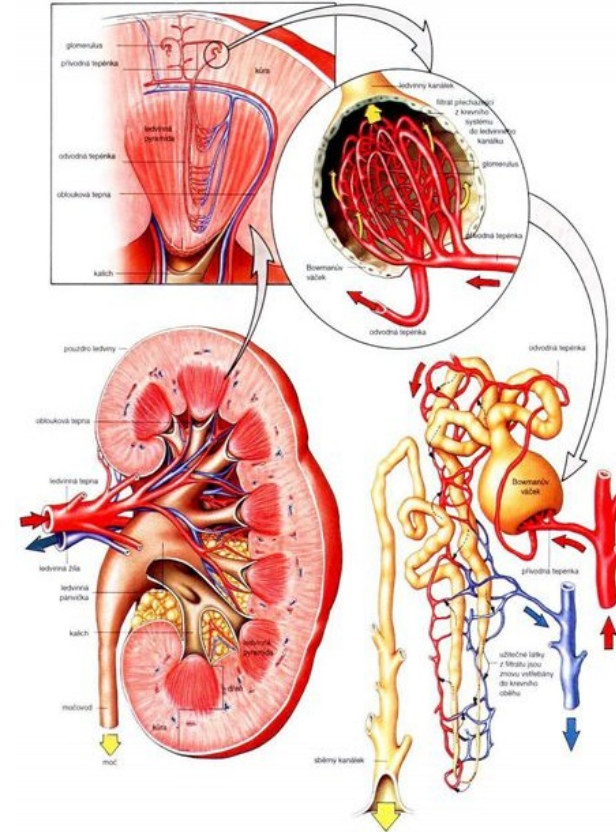
sliny, pot, kůže, vlasy, mateřské mléko...

# Ledviny - hlavní exkreční cesta

- MW < 60.000 D (MW albuminu = 68.000 D)
- glomerulární filtrace
- tubulární sekrece
  - organické kyseliny
    - furosemid
    - thiazidová diuretika
    - peniciliny
    - glukuronidy
  - organické báze
    - morfin
- tubulární reabsorpce
  - diazepam

**alkalizace**  
hydrogenuhličitan  
sodný

**acidifikace**  
chlorid amonný  
kyselina askorbová





# Clearance (CL)

**CL** = schopnost organismu eliminovat látku

$$\mathbf{CL} = V_d \cdot k_e \quad (\text{l/hod, ml/min, ml/s})$$

$k_e$  = eliminační konstanta

= objem biologické tekutiny, která se za daný čas zcela očistí od sledované látky

## Specifikace dle

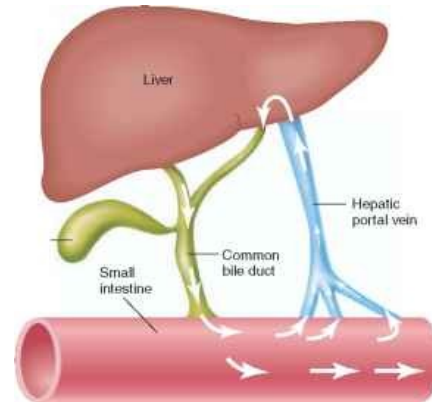
- orgánu eliminace: renální, jaterní, plicní
- povahy eliminace: metabolická, exkretční
- referenční tekutiny: plazma, krev
- **CL<sub>tot</sub>** = systémová clearance



# Exkrece játry

- Látka prostupuje 2 membránami hepatocytu – basolaterální, apikální (kanalikulární)
- Metabolity LČ se vylučují hlavně **pasivní difuzí**, dále **aktivním transportem** (glukuronidy, žlučové kyseliny, peniciliny, tetracykliny atd.)
- Metabolity ve střevě mohou podléhat enzymatické hydrolýze (bakteriální enzymy) → uvolnění lipofilní molekuly → opětovné vstřebávání

= ENTEROHEPATÁLNÍ OBĚH

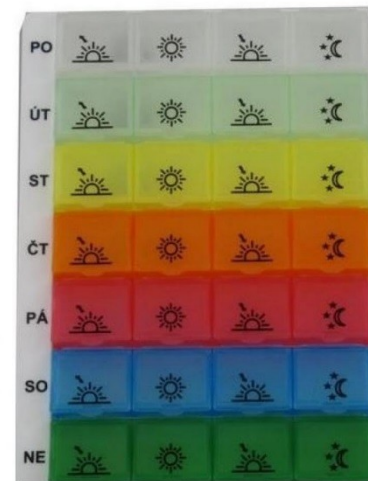


# Dávkování léčiv

jednorázové podání léčiva

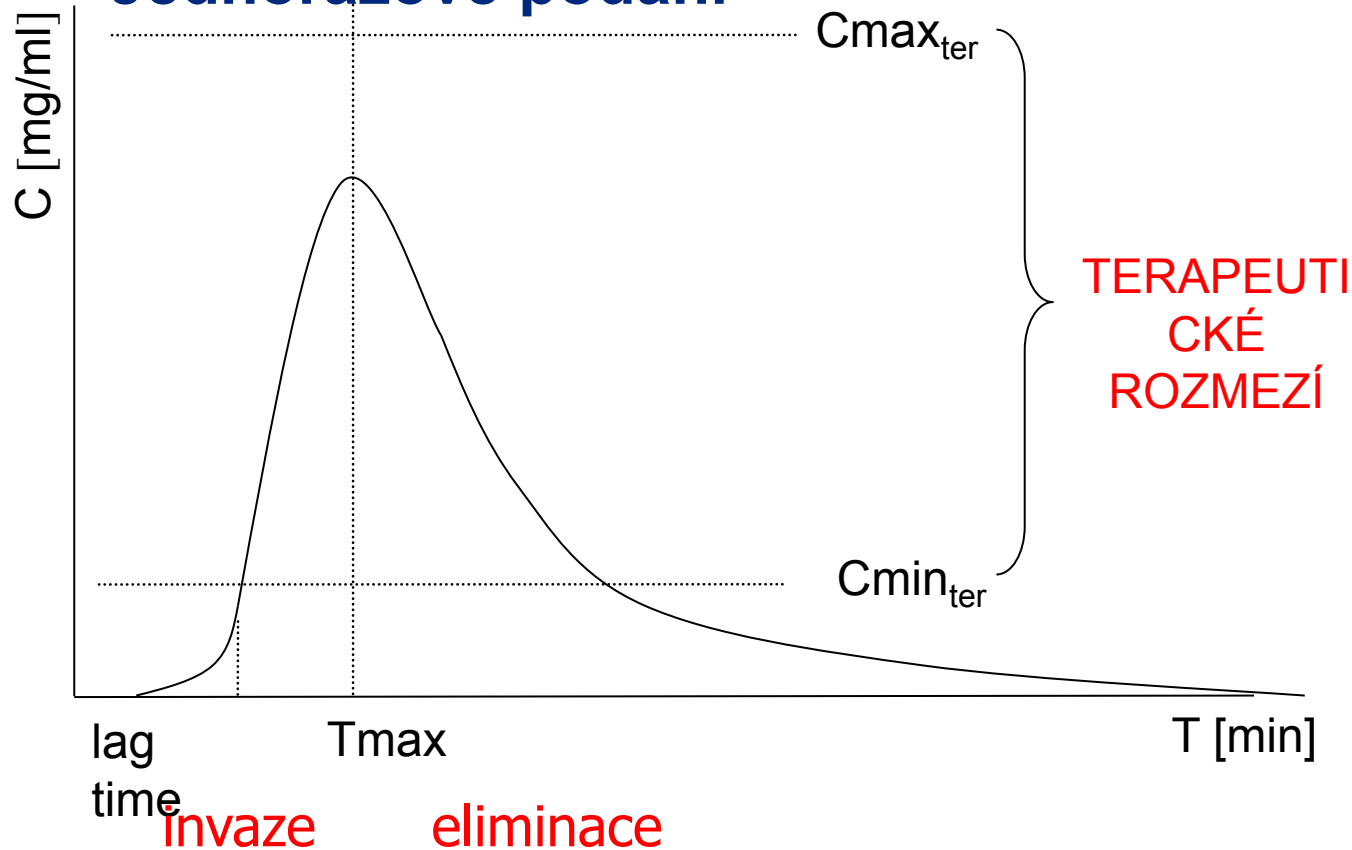
kontinuální podávání léčiva

opakované podání léčiva





## Jednorázové podání

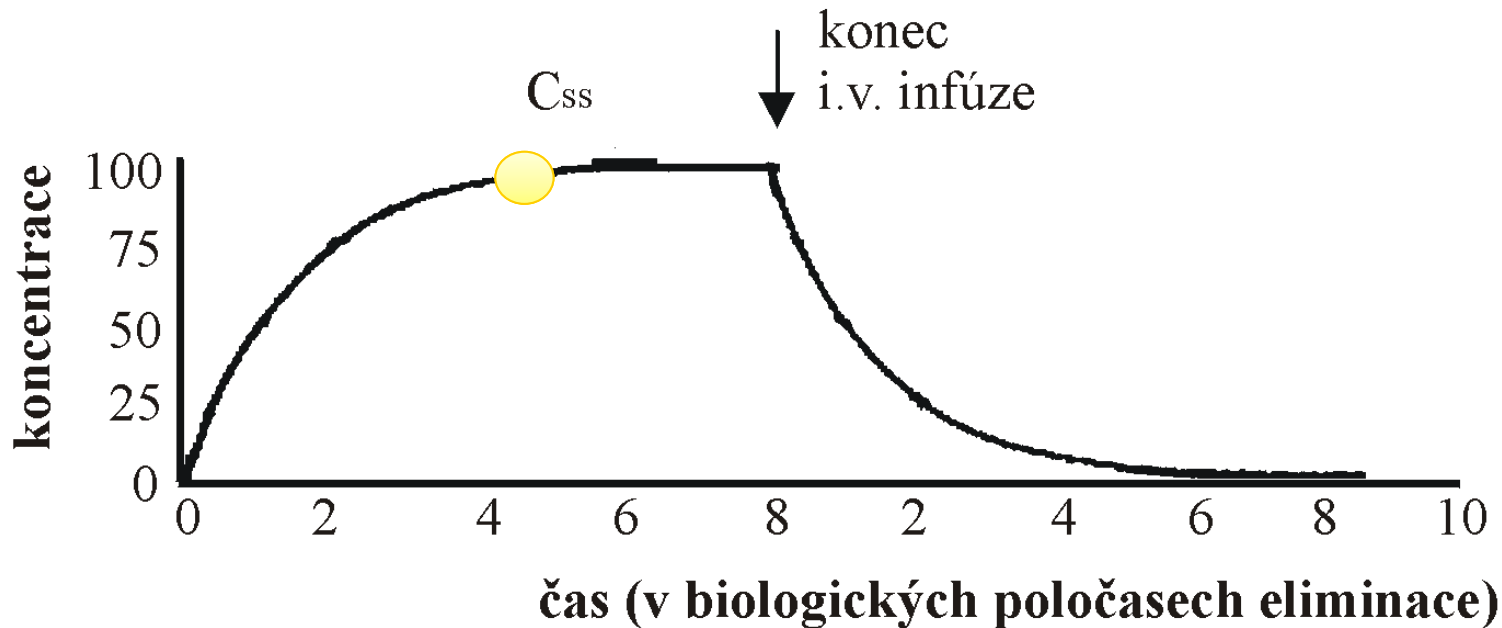


- Závislost plazmatické koncentrace na čase po extravaskulárním podání

## Kontinuální podávání

- **nitrožilně, transdermálně, implantát** (mg/min)
- **ustálený stav - plato** ( $C_{ss}$ )- rychlost eliminace se vyrovná rychlosti přívodu - plazmatické koncentrace se ustálí
  - léčivo se navázalo na všechna vazebná místa (tj. ukončena distribuce)
  - konstantní rychlost přívodu **už pouze doplňuje množství, které je za stejný čas z organismu vyloučeno**

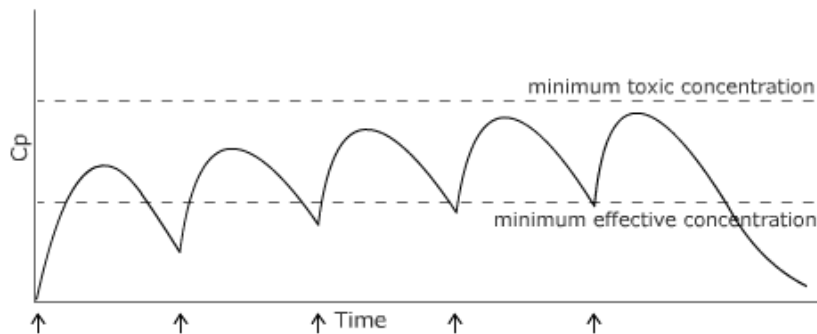
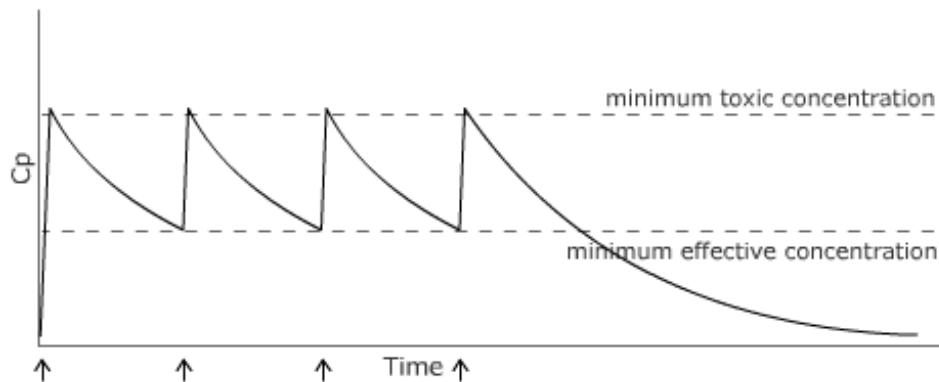
## Kontinuální podávání



# Opakované podávání

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

$$\text{rychlost přívodu [mg/min]} = Cl \times C_{ss}$$





Děkuji za pozornost!