wykład 21.02

farmakologia ogólna  
farmakokinetyka

kompedium farmakologii i farmakoterapii - Buczko i Danysz

Farmakologia - nauka o działaniu na organizm związków chemicznych i substancji biologicznie aktywnych

W znaczeniu ścisłym, medycznym, dotyczy różnych aspektów związanych z mechanizmem działania leków na organizm nie tylko w zakresie działania leczniczego, lecz także działań niepożądanych i toksycznych, losów leku w organizmie, interakcji między różnymi lekami, zasad badania działania leków na poziomie przedklinicznym i klinicznym, a nawet zagadnień związanych z ekonomiką farmakoterapii

chemia leków

* zajmuje się substancjami chemicznymi, z których po odpowiedniej "przeróbce" otrzymuje się lek
* lek - substancja chemiczna dopuszczona do obrotu i stosowana według wskazań w celach leczniczych, profilaktycznych i diagnostycznych

prolek

* lek podany do organizmu ulega biotransformacji; bardzo często jego metabolit wykazuje działanie lecznicze, czasem nawet silniesze niż sam związek macierzysty
  + np. bromheksyna (flegamina - na mokry kaszel) metabolizowana jest w wątrobie i tam przekształca się w ambroksol, który występuje w mucosolvan, flavamed
  + np. zovirax (acyklovir) działa na komórkę, w której jest wirus, wnika do niej i przekształca się w trifosforan acyklowiru, jt.; forma aktywna hamuje namnażanie się wirusów

farmakologia  
jej działami są:

* farmakodynamika - nauka, która bada mechanizm i działanie leków na organizm, uwzględniając wszystkie narządy i tkanki oraz efekty tego działania (działania pożądane i niepożądane)
* farmakokinetyka - nauka, która bada procesy wchłąniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku z organizmu
  + na podstawie badań farakokinetycznych ustala się racjonalny sposób dawkowania leków
* farmakoterapia - nauka o zastosowaniu terapeutyczym leków - leczenie chorób
* farmakologia kliniczna - nauka o metodach badania i działania leków na człowieka zdrowego i chorego i ich praktycznym stosowaniu
* farmakogenomika (genom człowieka/lek)
* farmakologia rozwojowa (wiek)  
  - farmakologia pediatryczna  
  - farmakologia geriatryczna  
  z farmakologią bardzo ściśle łączy się receptura, czyli nauka o postaciach leku, ich zapisywaniu oraz sposobach przyrządzania

fazy działania leków

* faza farmaceutyczna - dezintegracja, rozpuszczenie, rozpad
* faza farmakologiczna - LADME
* faza farmakodynamiczna - oddziaływanie z receptorami

farmakokinetyka - dział farmakologii zajmujący się matematycznym opisem losów leków w organizmie, czyli szybkością procesów:

* wchłaniania
* dystrybucji
* biotransformacji
* wydalania

opisuje zmiany stężenia leku lb jego metabolitów w ustroju w czasie, w systemie LADME

* LADME odzwierciedla w skrócie losy leku w ustroju od momentu podania do jego wydalenia
  + uwalnianie (liberation)
  + wchłanianie (absorption)
  + dystrybucja (distribution)
  + metabolizm (metabolism)
  + wydalanie (excretion)  
    --> eliminacja

Uwalnianie (liberation)

* rozpad postaci, w której lek został wprowadzony (np. tabletki lub kapsułki), uwolnienie jego cząsteczek i ich rozpuszczenie w płynach ustrojowych
* przebieg tych procesów zależy głównie od czynników technologicznych
* leki podane domięśniowo, podskórnie, kroplówki, nie przechodzą fazy rozpadu i rozpuszczania

Wchłanianie (absorption)

* absorpcja czyli przechodzenie substancji czynnej do krwiobiegu lub tkanek, polega na jej przenikaniu przez błony biologiczne
* bardzo niewiele leków wchłania się całkowicie, z reguły na tym etapie występują największe straty
* stopień wchłaniania leku zależy od:
  + drogi podania
  + właściwości fizykochemicznych leku
  + właściości postaci leku (postacie o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej)
  + wielkości podanej dawki
  + obecności pokarmu w przypadku podania *per os*
  + powierzchni w przypadku podania na skórę
* o szybkości wchłaniania decyduje szybkość rozpuszczania substancji czunnej w płynach ustrojowych, która zależy m.in. wielkości cząsteczki i pH środowiska; leki są substancjami o charakterze zasadowym lub kwasowym

wchłanianie - droga podania

* per os - doustnie (p.o) - leki wchłaniają się już w jamie ustnej lub w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego
* parenteralnie - pozajelitowo:
  + dożylnie
  + domięśniowo
  + podskórnie
  + doodbytniczo
  + miejscowo
    - naksórnie
    - na błony śluzowe
    - krople do oczu
  + na drogi oddechowe
  + dostawowo
  + dosercowo
  + podjęzykowo
  + implanty
  + plastry transdermalne
  + leki o przedłużonym działaniu

aby pojawił się efekt terapeutyczny musi dojść do odpowiedniego stężenia leku w komórkach docelowych, gdy to stężenie jest bzyt małe to lek nie działa

leki przenikają przez błony komórkowe na zasadzie:

1. dyfuzji prostej zgodnej z gradientem stężeń
2. na zasadzie transportu aktywnego wbrew gradientowi stężeń przy udziale przenośników i energii

związek zjonizowany

* jego przenikanie przez błony białkowe lipidowe zależy od pH
* największe wchłanianie jest w dwunastnicy, jelicie cienkim, gdzie zachodzi 80% wchłaniania
* w jamie ustnej np. *Captopril, Nitrogliceryna*
* w żołądku alkohole
* to, jak będą wchłaniały się zaeży od treści żołądkowej, np. antybiotyki na pusty żołądek lub godzinę po jedzeniu (wyj. Gryzeofulwina - tłuszcz)
* wchłanianie doustne zachodzi 10x wolniej niż podanie dożylne i 2x wolniej niż podanie domięśniowe

leki podawane doobytniczo *per rectum*  
zalety:

* nie podrażniają żołądka
* lek bezpośrednio dostaje się do krwi, omija żyłę wrotną wątrobową i działają szybciej
* nie obciążają wątroby
* dawka leku podana w czopku stanowi 2/3 dawki doustnej

Dystrybucja

proces rozmieszczenia leku w płynach i tkankach organizmu  
czynniki warunkujące dystrybucję:

* szybkość przepływu krwi przez poszczególne tkanki
* szybkość transportu przez błony biologiczne
* wiązanie z białkami
* lipofilność

kompartment - zespół tkanek, płynów ustrojowych lub narządów, w których lek i jego metabolity rozmieszczone są równomiernie

szybkość przepływu krwi poprzez poszczególne tkanki i narządy jest zróżnicowana, dlatego też rozmieszczenie leków w poszczególnych tkankach i narząach jest różne  
stężenie leku w tkankach dobrze ukrionych ustala się szybko (kilka minut po wchłonięciu) na stałym poziomie, stężenia w kompartmencie słabo ukrwionym osiągane są później  
do dobrze ukrwionych narządów należą: serce, mózg, nerku, płuca oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego; do słabo ukrwionych należą: tkanka kostna, tłuszczowa

wiązanie leku z białkami

* gdy lek zostanie wchłonięty do obiegu wtedy łączy się z białkami krwi
* odwracalny proces powstawania kompleksu lek-białko (LB)
* znaczenie kliniczne ma wówczas, gdy stopień wiązania leku z białkami jest większy niż 80%

czynniki warunkujące stopień wiązania z białkami:

* stężenie leku
* powinowactwo leku do miejsc wiążacych
* stężenie białek (wydolnośćnerek, wątroby, wiek, stan odżywienia itp)
* obecnoś substancji egzogennych (leki, trucizny środowiskowe) i endogennych (kwasy tłuszczowe, bilirubina, mocznik, hormony)
* pH osocza (spadek wiązania np. barbituranów z białkami w kwasicy)

wiązanie leku z białkami:

* lek związany z białkami:
  + jest nieaktywny farmakologicznie
  + nie może przechodzić przez błony biologiczne
  + nie ulega metabolizmowi
  + nie może się wydalać
* zmniejszenie stopnia wiązania leku skutkuje:
  + wzrostem siły działania leku
  + skróceniem czasu działania leku

Bariery w organizmie człowieka (lek musi pokonać barierę)

1. krew-mózg
   * mózg jest otoczony płynem mózgowo-rdzeniowym i aby lek mógł przejść z krwi do mózgu musi przejść barierę płynu mózgowo-rdzeniowego
   * bardzo szybko do mózgu przenika alkohol, leki przeciwdepresyjne, psychotropowe
2. krew-łożysko
   * w pierwszym trymestrze ciąży nie należy podawać leków przeciwbólowych
3. krew-mleko bardzo szybko przenika alkohol
4. krew-tkanka
5. krew-ciecz wodnista oka

* od szybkości i łatwości przechodzenia przez te bariery zależy efekt działania leku, jak również działania niepożądane

Metabolizm

* szereg procesów biochemicznych, których celem jest unieczynnienie leku oraz ułatwienie jego eliminacji z organizmu
* podstawowe miejsce - wątroba
  + pozostałe:
    - jelita
    - nerki
    - śledziona
    - skóra
    - płuca
    - osocze
    - mięśnie

metabolizm występuje w dwóch fazach:

* procesy I fazy:
  + utlenianie (przy udziale cytochromu P-450 - enzym mikrosomalny; podstawowymi składnikami tego układu enzymatycznego są reduktaza cytochromu P-450 i cytochrom P-450)
  + redukcja
  + hydroliza
* procesy II fazy:
  + sprzęganie z kwasem glukuronowym, siarkowym, glicyną
  + acetylacja
  + metylacja

sprzęganie - polega na przyłączaniu leku lub jego metabolitu do endogennych substancji, dzięki czemu powstaje związek polarny gotowy do wydalenia  
najczęstszym rodzajem sprzęgania jest sprzęganie z kwasem glukuronowym

procesy I fazy prowadzą do:

* inaktywacji leku macierzystego
* aktywacji proleku do czynnej farmakologicznie postaci
* powstania metabolitu aktywnego farmakologicznie
* powstania metabolitu toksycznego  
  procesy II fazy prowadzą zwykle do powstania związków nieczynnych farmakologicznie

metaboizm - czynniki wpływające

* wiek pacjenta
  + noworodki - niedojrzały układ mikrosomalny
  + małe dzieci - przyspieszony metabolizm
  + chorzy w wieku podeszłym - zmniejszenie aktywności enzymów
* płeć (mężczyźni metabolizują szybciej)
* stany chorobowe (niewydolność krążenia, marskość wątroby)
* interakcje lekowe
* czynniki genetyczne
* pożywienie
* dawka
* droga podania leku, płeć

wydalanie - procesy związane z usuwaniem leku z organizmu, eliminowane są tylko formy niezwiązane z białkami

* przez nerki (większość lekóœ 80-90%)
* z żółcią (makrolidy, glikozydy)
* ze śliną (fenytoina)
* z powietrzem wydychanym
* z potem