

Wybrane zagadnienia z farmakologii ogólnej

Anna Wiela-Hojeńska

**Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

Farmakologia

farmakon – lek, *logos* – nauka

dyscyplina nauk medycznych zajmująca się badaniem **działania leków** na zdrowe i chore tkanki oraz narządy człowieka i zwierząt

celem jest odpowiedź na pytanie:

jak i dlaczego lek działa?

Lek

surowiec farmaceutyczny, substancja chemiczna lub ich mieszanina, które mają postać nadającą się do bezpośredniego użycia w terapii

Nazwy leków

międzynarodowe – wskazują na podstawową budowę chemiczną związku, z którego wywodzi się dany lek, opierają się na elementach etymologicznych nazwy chemicznej (**nie są zastrzeżone**, mogą być używane dowolnie, przez każdego producenta leku, dla identycznego pod względem chemicznym związku)

handlowe – nadane przez producenta (**zastrzeżone**, nie mogą być używane przez innego producenta wytwarzającego identyczny lek)

grupowe – określają sam charakter działania leków należących do danej grupy, niezależnie od ich pochodzenia, budowy chemicznej

Drogi podawania i postacie leków

- **doustna** *per os* (p.o.) – stała: proszek, tabletki, drażetki, kapsułka, pigułka; postać *retard* – o opóźnionym uwalnianiu (korzystna, gdy gwałtowne zwiększenie stężenia leku we krwi nie jest pożądane lub gdy wchłanianie należy spowolnić w celu wydłużenia działania leku); **płynna** lub **półpłynna**: roztwory, wyciągi, napary, nalewki, mieszanki, syropy
- **podjęzykowa** *sublinguale* – lek szybciej dostaje się do krwi niż po konwencjonalnym podaniu doustnym, omijana jest wątroba, lipofilne, niejonizowane substancje
- **odbytnicza** *per rectum* – **czopek**; leki z odbytnicy wchłaniają się bezpośrednio do żyły głównej dolnej z pominięciem wątroby
- **wziewna** *per inhalationem* – aerozole, pary, gazy

Drogi podawania i postacie leków

- **dożylna i.v.** – iniekcje, wlew ciągły
- **podskórna s.c.** – roztwory wodne
- **domięśniowa i.m.** – roztwory wodne, olejowe

Rodzaje dawek leków

- dawka jednorazowa** (*pro dosi*) – typowa dawka wywołująca efekt terapeutyczny
- dawka dobowa** (*pro die*) – określa ilość leku zastosowaną w pojedynczych dawkach w ciągu doby
- dawka progowa** lub **minimalna** (*dosis minima*) – najmniejsza ilość leku wywołująca działanie farmakologiczne
- dawka lecznicza** (*dosis therapeutica*) – najczęściej stosowana dawka leku wywołująca działanie farmakologiczne
- dawka maksymalna** (*dosis maxima*) – największa dawka, którą można zastosować w celach leczniczych
- dawka uderzeniowa** – zazwyczaj 2-krotnie większa od dawek następnych (podtrzymujących)
- dawka toksyczna** (*dosis toxica*) – ilość leku wywołująca zaburzenia czynności organizmu w granicach patologicznych
- dawka śmiertelna** (*dosis letalis*) – najmniejsza ilość leku powodująca śmierć

Wskaźnik (indeks) terapeutyczny (IT)

służy do oceny bezpieczeństwa leku

informuje ile razy dawka toksyczna (śmiertelna) jest większa od dawki efektywnej

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

LD₅₀ (*dosis letalis 50*) dawka leku, przy której 50% badanych zwierząt ginie,

ED₅₀ (*dosis effectiva 50*) dawka, przy której 50% osobników wykazuje oczekiwany efekt farmakologiczny

Zjawiska związane z działaniem farmakologicznym leku

- **tachyfilaksja** – kolejne podanie leku powoduje słabszy efekt farmakologiczny, aż do całkowitego braku działania
- **tolerancja** – dla uzyskania tej samej reakcji konieczne jest zwiększenie dawki leku
- **kumulacja** – gromadzenie leku w organizmie
- **lekozależność** – stan psychiczny i fizyczny wynikający z interakcji między organizmem a lekiem, manifestujący się m.in. zmianą zachowania i pożądanym go w celu osiągnięcia określonych doznań

Mechanizmy działania leków

działanie pobudzające – powoduje nasilenie procesów biologicznych w komórkach, tkankach i narządach w fizjologicznych granicach

działanie drażniące – działanie pobudzające po przekroczeniu fizjologicznych granic procesów biologicznych

działanie hamujące – osłabienie procesów biologicznych w granicach fizjologicznych

działanie porażające – hamowanie procesów biologicznych przekraczające fizjologiczne granice

Receptorowy mechanizm działania leku

- **receptor** – swoiste **miejsce wiążące lek** w komórce lub na jej powierzchni; wyspecjalizowane białka odbierające informacje ze środowiska zewnątrzkomórkowego i przekazujące je do elementów wykonawczych (efektorów) komórki
- **interakcja leku z receptorem** prowadzi do zmian czynnościowych i biochemicznych komórki, **działania farmakologicznego leku**
- warunek działania leku – odpowiednie **stężenie** w tkance efektora + zdolność **wiązania się z receptorem** (powinowactwo do receptora) + zdolność **aktywowania receptora**
- **aktywność wewnętrzna** (*intrinsic activity*) – zdolność leku do wywołania efektu po połączeniu z receptorem

Receptorowy mechanizm działania leku

- **agonista** – wykazuje **powinowactwo** (zdolność wiązania się) do receptora, a po związaniu wywiera wpływ na białko receptora, co prowadzi do zmiany funkcji komórki; wykazuje **aktywność wewnętrzną**
- **antagonista** – posiada **powinowactwo** do receptora, ale nie ma aktywności wewnętrznej, osłabia działanie agonisty

Farmakokinetyka

(pharmacokinetics)

nauka o **szybkości** procesów **wchłaniania**, **dystrybucji**, **biotransformacji** i **wydalania** leku z organizmu

nauka polegająca na matematycznym ujęciu losów leku w organizmie z uwzględnieniem zmian stężenia leku we krwi oraz innych płynach i tkankach organizmu zależnych od procesów wchłaniania, dystrybucji i eliminacji

Losy leków w organizmie

LADME

- uwalnianie z postaci leku (**l**iberation)
- wchłanianie (**a**bsorption)
- dystrybucja (**d**istribution)
- metabolizm (**m**etabolism)
- wydalanie (**e**xcretion)

Eliminacja = metabolizm + wydalanie

Etapy uwalniania substancji leczniczej z jej postaci

- **rozpad** postaci leku
- **rozpuszczanie** substancji leczniczej
- **dyfuzja** leku do miejsca wchłaniania

Wchłanianie

przenoszenie substancji leczniczej z miejsca wchłaniania do krążenia ogólnego

Czynniki wpływające na proces transportu leku przez błony biologiczne

- struktura błon biologicznych
- właściwości fizykochemiczne leku
- stopień rozpuszczalności w tłuszczach
- stopień jonizacji
- wielkość cząsteczki

Rodzaje transportu leków przez błony biologiczne

- dyfuzja bierna
- transport przez tworzenie par jonowych
- transport konwekcyjny
(przenikanie przez pory)
- transport przenośnikowy
(aktywny i ułatwiony)
- pinocytoza

Dyfuzja bierna

transport polegający na **przenoszeniu niezjonizowanych** cząsteczek leku, rozpuszczalnych w lipidach, z roztworu wodnego po jednej stronie błony bariery lipidowej, **wniknięciu** do niej i **przejściu** do fazy wodnej po drugiej stronie błony

Szybkość dyfuzji biernej

jest wprost proporcjonalna do różnicy (gradientu) stężeń po obu stronach błony i do pola jej powierzchni, a odwrotnie proporcjonalna do grubości błony

Dyfuzja bierna

- mechanizm wchłaniania w górnym odcinku przewodu pokarmowego większości leków podawanych *p.o.*
- leki o charakterze **słabo kwaśnym** (kwas acetylosalicylowy, indometacyna, fenobarbital) w **kwaśnym środowisku żołądka** są słabo zjonizowane, przeważa forma niezdisocjonowana, która zostaje wchłonięta
- leki o charakterze **słabych zasad** (kofeina, morfina, kodeina) są wchłaniane ze **środowiska zasadowego**, w którym są słabo zdysocjonowane (np. w **jelicie cienkim**)

Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące wchłanianie leków

- stała szybkości wchłaniania leku (k_a)
- stężenie leku we krwi (c):
 - a) początkowe (c_0)
 - b) maksymalne ($c_{max.}$)
- czas, po którym obserwujemy stężenie (t):
 - a) początkowe (t_0)
 - b) maksymalne ($t_{max.}$)
- **dostępność biologiczna**

Dostępność biologiczna

określa **ułamek dawki** leku **dostający się do krążenia ogólnego** po pozanaczyniowym podaniu leku i **szybkość z jaką ten proces zachodzi**

Parametry charakteryzujące dostępność biologiczną

- **pole powierzchni pod krzywą** zmian stężenia leku w czasie (*Area Under the Curve* - AUC)
- **stężenie maksymalne**
- **czas**, po którym jest obserwowane stężenie maksymalne

Efekt pierwszego przejścia *(first pass effect)*

zjawisko zmniejszenia ilości leku po jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego a przed dotarciem do krążenia ogólnego

Dystrybucja

**rozmieszczenie wchłoniętej substancji
lecniczej w organizmie**

Objętość dystrybucji prawdziwa

3 - 5 l

lek rozmieszcza się we **krwi**

10 - 20 l

lek rozmieszcza się w **płynie pozakomórkowym**

25 – 30 l

lek rozmieszcza się w **płynie wewnątrzkomórkowym**

powyżej 40 l

lek rozmieszcza się we **wszystkich płynach organizmu**

KOMPARTMENT

kinetycznie jednolity obszar zespołu tkanek lub narządów, w których lek lub jego metabolit jest rozmieszczony w sposób jednorodny, i w których procesy farmakokinetyczne są funkcją stężenia leku lub jego metabolitów

Kompartament centralny = krew + narządy silnie ukrwione

Kompartament tkankowy = tkanki i narządy słabiej ukrwione

Model w farmakokinytyce

układ kompartmentów (obszarów) organizmu oddzielonych od siebie błonami, przez które lek i jego metabolity przechodzą z określoną szybkością

Model jednokompartmentowy

**zakłada bardzo szybkie i równomierne
rozmieszczenie leku
w kompartmentcie centralnym**

Modele dwu- i wielokompartmentowe

zakładają trwające przez pewien czas rozmieszczenie leku w narządach i tkankach słabiej ukrwionych

Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące dystrybucję leków

- objętość dystrybucji (V_d)
- współczynnik dystrybucji (Δ')
- stopień wiązania leku z białkami krwi
(EPB)

ilość leku w organizmie (A)(mg)

=

objętość dystrybucji (V_d) (l)

x

stężenie we krwi

(C)(mg/l)

Współczynnik dystrybucji (Δ')

określa ułamek objętości ciała (=1), do której dociera lek

Wiązanie leków z białkami krwi

albuminy – leki o charakterze kwaśnym

(np. warfaryna, fenytoina, fenylbutazon)

globuliny α i β – witaminy A, D, E, K, B12,
hormony

kwaśna α 1–glikoproteina, lipoproteiny – leki o
charakterze zasadowym

(np. propranolol, imipramina, lidokaina)

Stopień wiązania białek (*Extend of Protein Binding*)

EPB =

stężenie leku związanego z białkiem/
całkowite stężenie leku w osoczu krwi

• 100

Metabolizm

przemiany biochemiczne, którym ulega lek w żywym organizmie

Reakcje I fazy:

- utlenianie
- redukcja
- hydroliza

Reakcje II fazy:

- sprzężanie z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutaminowym, z glukozą...
- acetylacja
- alkilacja

Jakie substancje mogą powstawać w następstwie procesu biotransformacji z **aktywnego** farmakologicznie związku?

- **nieaktywny metabolit**
- **aktywny metabolit** (np. nortryptylina – metabolit amitryptyliny, dezipramina – metabolit imipraminy, N-acetyloprokainamid – metabolit prokainamidu)
- **związek toksyczny dla organizmu** (np. n-acetylo-p-benzochinoimina – metabolit paracetamolu działa silnie hepatotoksycznie)

**Jakie substancje mogą powstawać
w następstwie procesu biotransformacji
z farmakologicznie nieczynnego lub słabo
działającego związku?**

- **substancje o właściwościach leczniczych
(np. cyklofosfamid, enkainid)**

Co stanowi następstwo enzymatycznych procesów biotransformacji leków?

- przekształcenie **związków apolarnych**, rozpuszczalnych w tłuszczach w **związki polarne** rozpuszczalne w wodzie, które mogą być wydalone przez nerki

Choroby wątroby, które mogą być przyczyną zaburzeń metabolizmu leków

- marskość wątroby,
- przewlekłe aktywne zapalenie wątroby,
- toksyczne i spowodowane głodem uszkodzenie wątroby,
- ostre wirusowe zapalenie wątroby,
- żółtaczka mechaniczna.

Wydalanie

usuwanie leku z organizmu

Procesy mające wpływ na wydalanie leków przez nerki

- przesączanie kłębuszkowe
- bierna resorpcja zwrotna
- aktywna resorpcja zwrotna
- aktywne wydzielanie

Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące eliminację leków z organizmu

stała szybkości eliminacji (K_{el})

(elimination rate constant)

biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$)

(biological half life time)

klirens (CI)

(clearance)

Stała szybkości eliminacji leku

(K_{el})

określa szybkość zmniejszania się stężenia leku we krwi, surowicy lub osoczu w jednostce czasu

Biologiczny okres półtrwania leku

$$(t_{0,5})$$

czas, w którym stężenie leku we krwi, surowicy lub osoczu zmniejszy się do połowy wartości wyjściowej, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji

Klirens leku

(Cl)

objętość osocza krwi, która w jednostce czasu zostaje całkowicie oczyszczona z leku w wyniku wydalniczej czynności nerek, wątroby, płuc, skóry oraz innych narządów

Niepożądane działanie leku (ndl) ***Adverse Drug Reaction (ADR)***

każde **szkodliwe** i **nie zamierzone** działanie leku,
które występuje podczas stosowania **dawek**
zalecanych u ludzi w celach **profilaktycznych,**
diagnostycznych, leczenia chorób lub
modyfikacji czynności fizjologicznych

Różnice między niepożądanymi działaniami leków typu A i B

Typ A	Typ B
możliwe do przewidzenia	nieprzewidywalne
zależne od dawki	nie zależą od dawki
występują często	występują rzadko
rzadko są przyczyną zgonu	większa niż dla typu A przyczyna zgonów
wymagają indywidualizacji dawkowania	wymagają przerwania stosowania
obserwowane w trakcie badań klinicznych	bardzo rzadko zgłaszane w badaniach klinicznych

Niepożądane działania leków typu C

(not true drug reactions, chronic use)

reakcje obserwowane z większą częstością u osób poddanych terapii danym lekiem, ale dla konkretnego pacjenta trudno wykazać czy zastosowany lek był przyczyną ich wystąpienia

(chronic use) - reakcje zależne od przewlekłego stosowania leku

- osteoporoza związana z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów
- uzależnienie od opioidowych leków przeciwbólowych
- tolerancja na stosowanie leków przeczyszczających, prowadząca do ich nadużywania

Niepożądane działania leków

typ D (*retarded actions, delayed*) - reakcje ujawniające się po długim czasie od zastosowania leku, **tzw.** reakcje opóźnione

- kardiotoksyczność antybiotyków antracyklinowych

typ E (*end of use*) – reakcje wywołane odstawieniem leku

- nasilenie objawów choroby niedokrwiennej serca po nagłym przerwaniu terapii beta-adrenolitykiem

typ F (*failure of therapy*) - brak skuteczności terapii (głównie z powodu oporności)

Dlaczego potrzebny jest nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii?

- Nie można zapewnić bezpieczeństwa stosowania nowych leków u ludzi na podstawie **braku obserwacji ndl u zwierząt** doświadczalnych
- **Mała grupa osób** uczestnicząca w badaniach klinicznych
- **Szczególne warunki** prowadzenia badań klinicznych, odbiegające od codziennej praktyki lekarskiej
- **Zbyt krótki czas** trwania badań dla obserwacji odległych skutków wpływu substancji leczniczej na organizm