

# FARMAKOLOGIA OGÓLNA

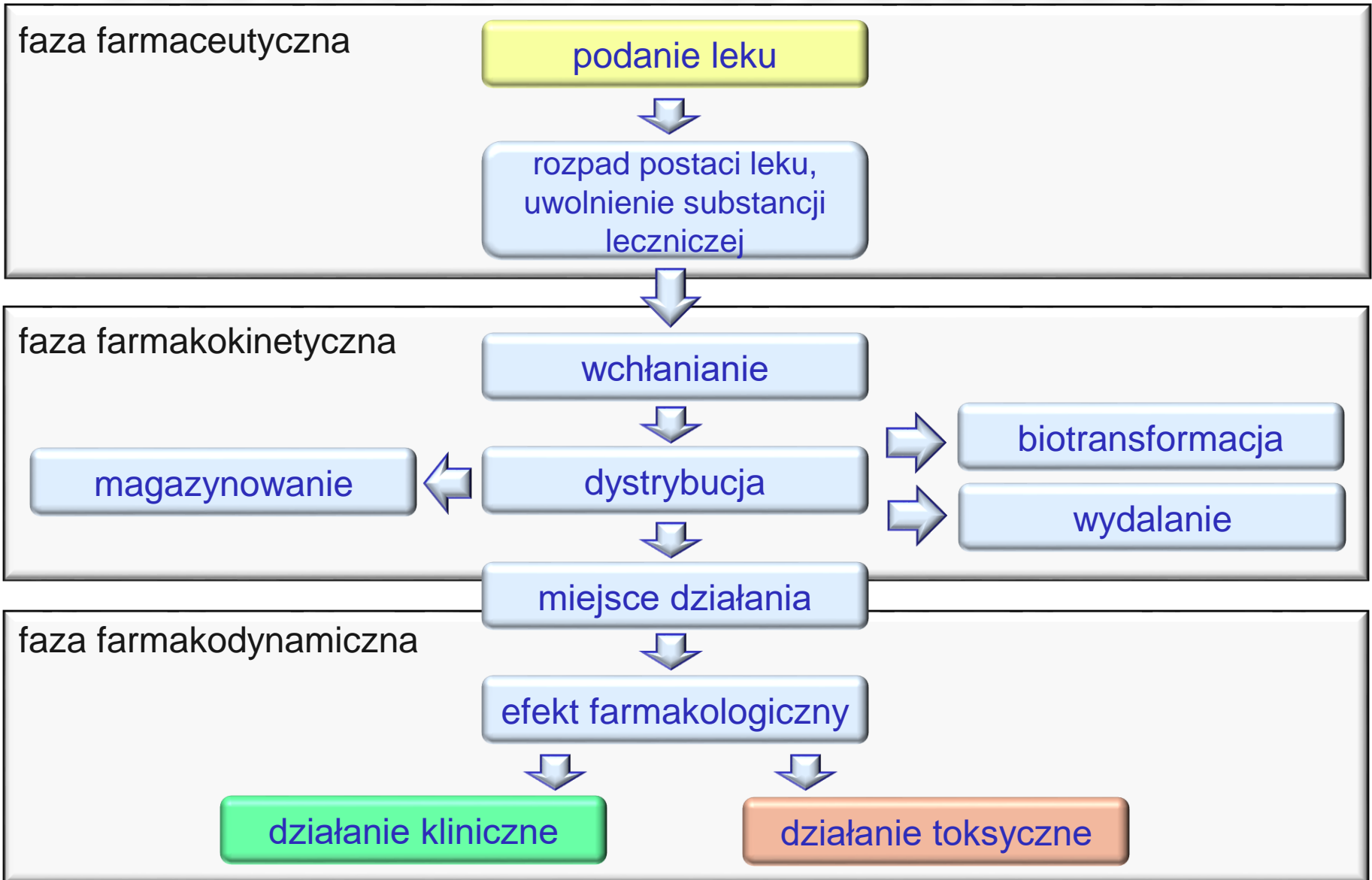


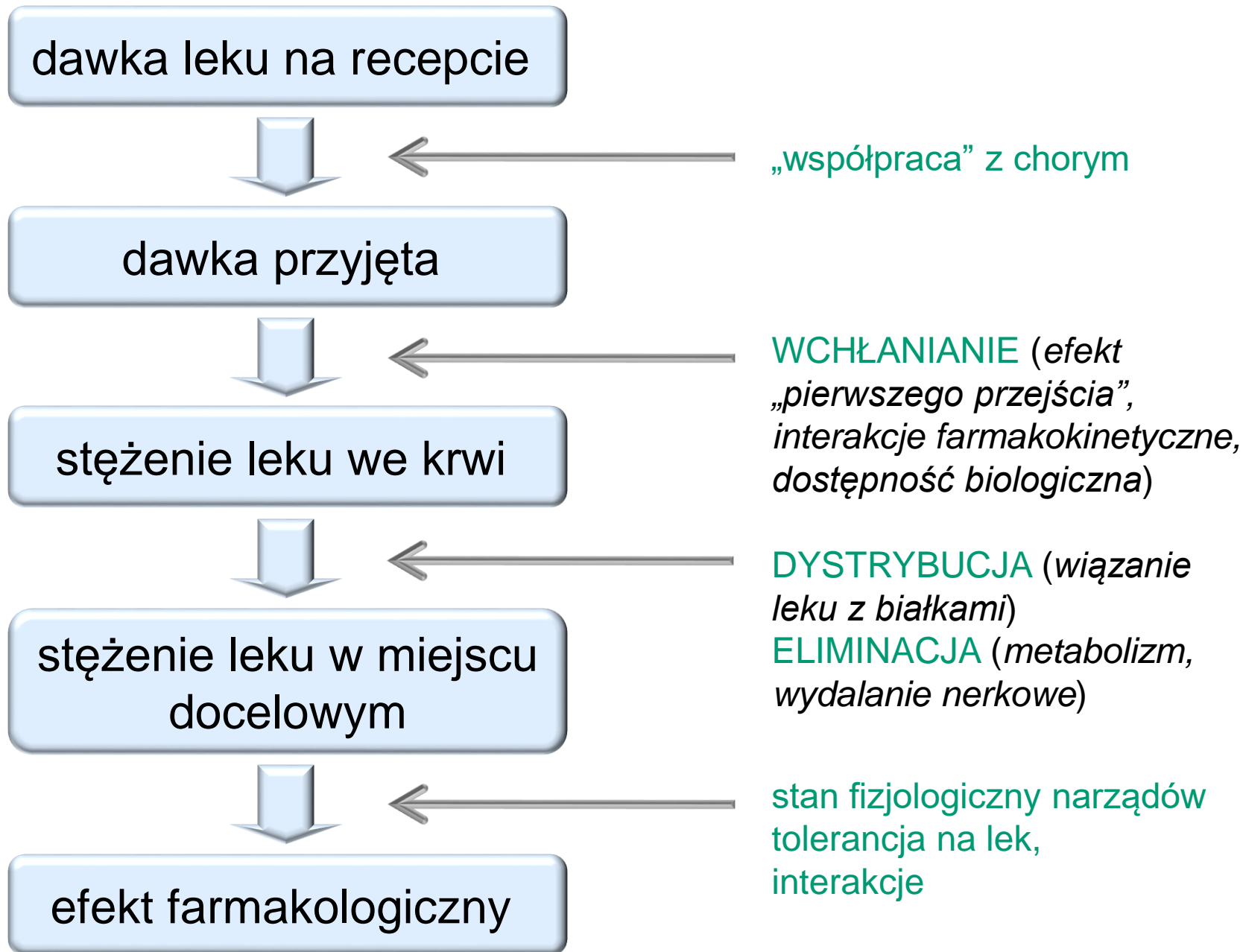
*Dariusz Pawlak*

# RODZAJE DZIAŁAŃ LEKÓW

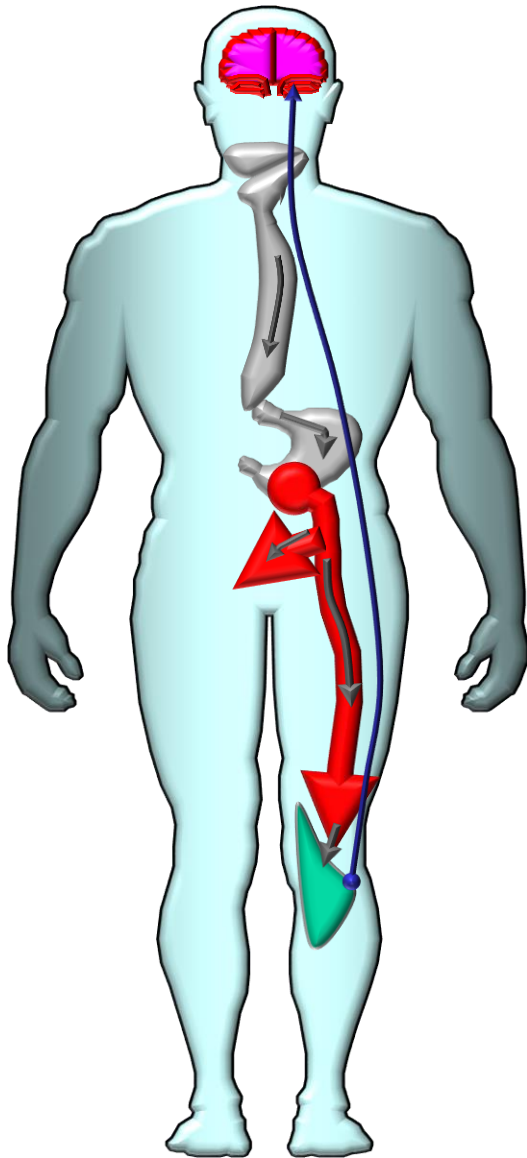
- **przyczynowe** (*etioterapeutyczne*) - usunięcie przyczyny choroby
- **objawowe** (*symptomatyczne*) - usunięcie lub złagodzenie objawów chorobowych
- **ośrodkowe** - działanie leku bezpośrednio na komórki nerwowe po wcześniejszym pokonaniu bariery krew-mózg lub po bezpośrednim podaniu leku do płynu mózgowo-rdzeniowego
- **obwodowe** - działanie na inne tkanki poza ośrodkowym układem nerwowym, lek nie pokonuje bariery krew-mózg
- **miejscowe** - działanie leku na tkanki w miejscu ich wprowadzenia

# USTROJOWE PRZEMIANY EGZOGENNEJ SUBSTANCJI AKTYWNEJ BIOLOGICZNIE





# FARMAKOKINETYKA

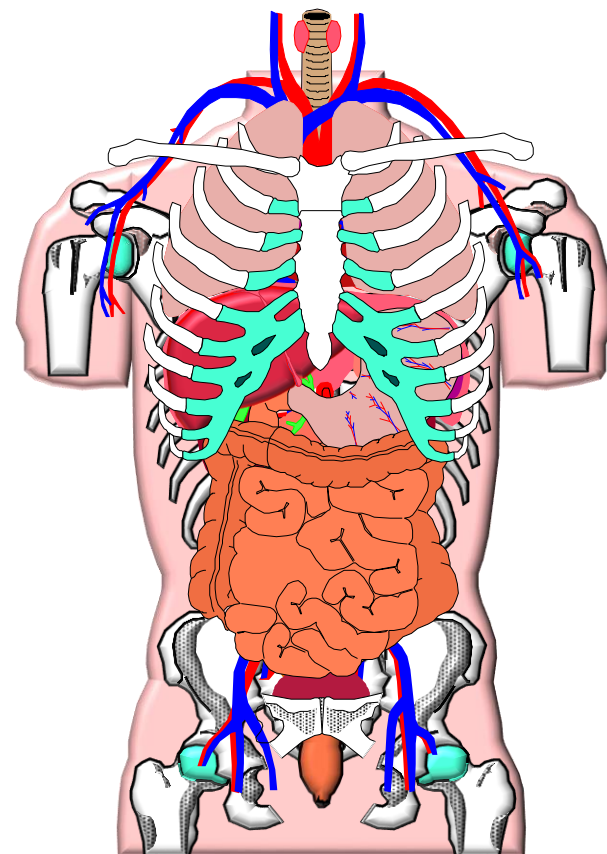


nauka polegająca na matematycznym ujęciu losów leku w organizmie z uwzględnieniem zmian stężenia leku we krwi i innych płynach i tkankach organizmu.

- uwalnianie (*Liberation*)
- wchłanianie (*Absorbction*)
- dystrybucja (*Distribution*)
- metabolizm (*Metabolism*)
- wydalanie (*Elimination*)

# FARMAKOKINETYKA

- ⦿ Jaka forma farmaceutyczna preparatu leczniczego?
- ⦿ Jaka dawka?
- ⦿ Z jaką częstotliwością podawać?
- ⦿ Jak długo?



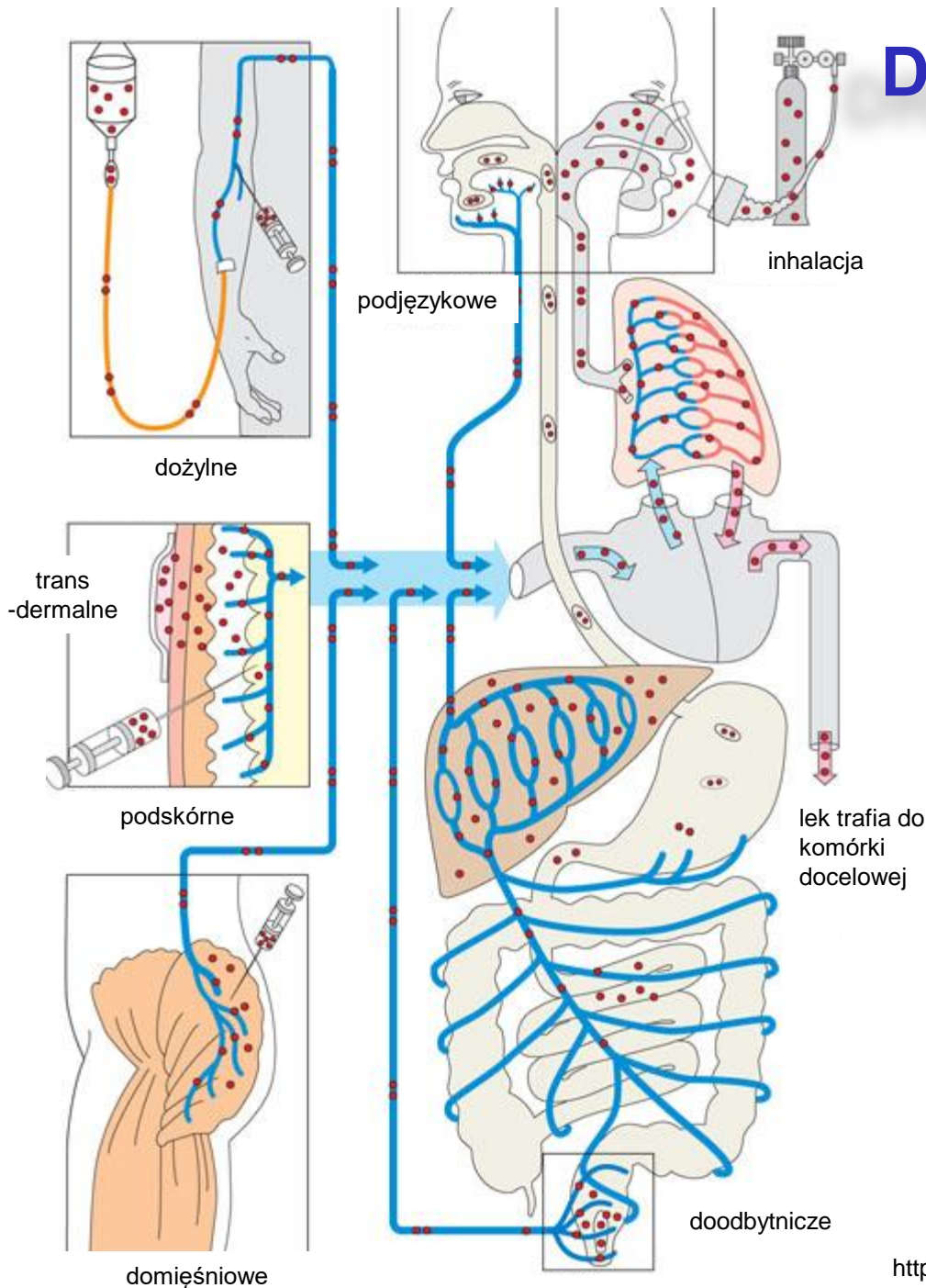
# DROGI PODANIA LEKÓW

## podanie wewnętrzne

- doustne
- podjęzykowo
- dopochwowo
- doodbytniczo
- parenteralne
  - \* dożylnie
  - \* domięśniowe
  - \* podskórne
  - \* dordzeniowe
  - \* dootrzewnowe

## podanie miejscowe

- skórne
- spojówkowe



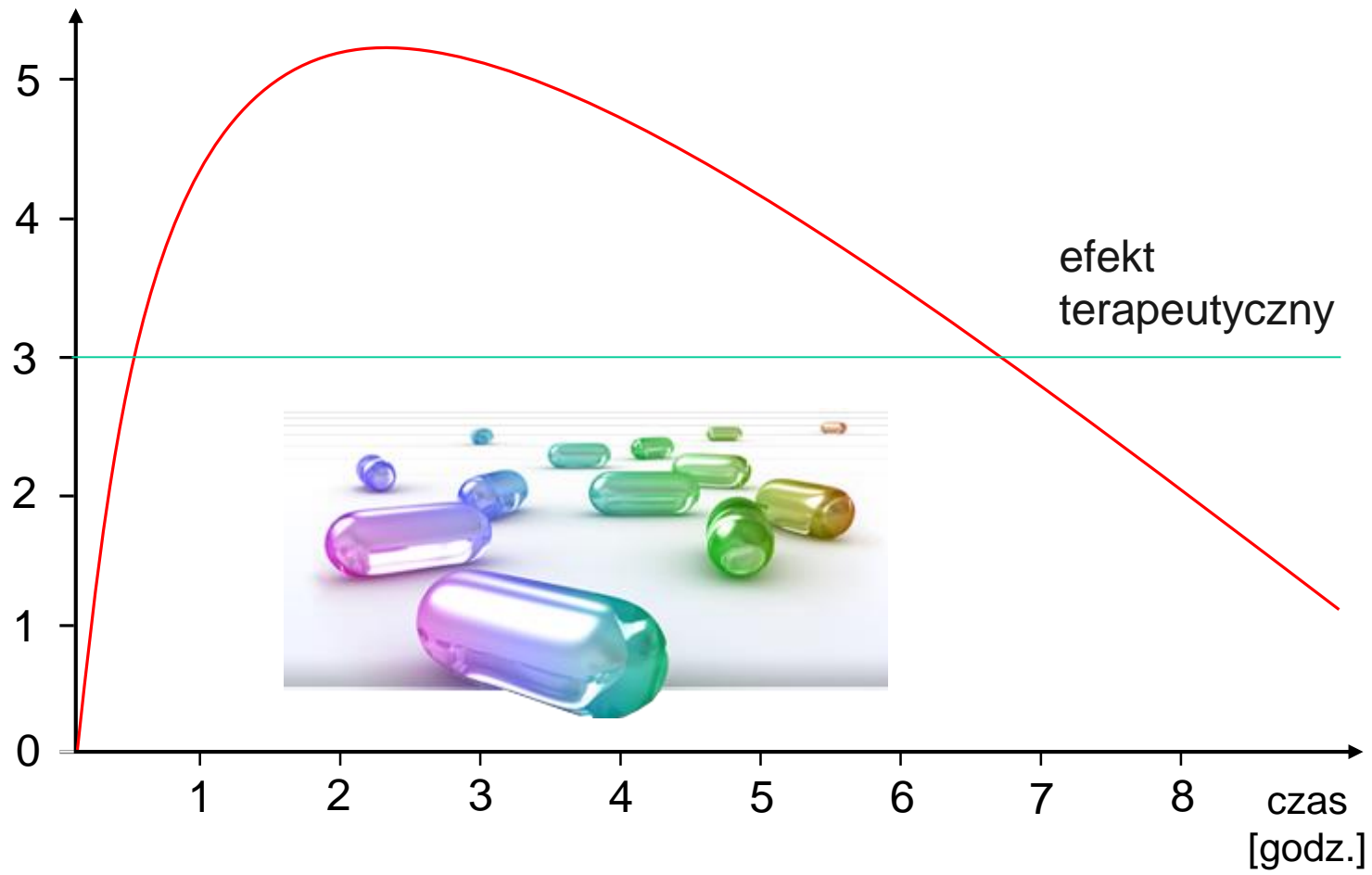


# FORMY PODAWANIA SUBSTANCJI LECZNICZYCH





stężenie leku  
[mg/l]



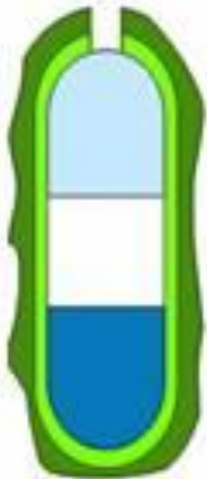
efekt  
terapeutyczny

czas  
[godz.]

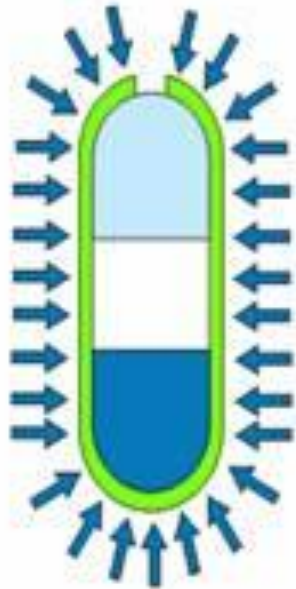
# UWALNIANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ

## mechanizm działania trójkomorowego systemu OROS

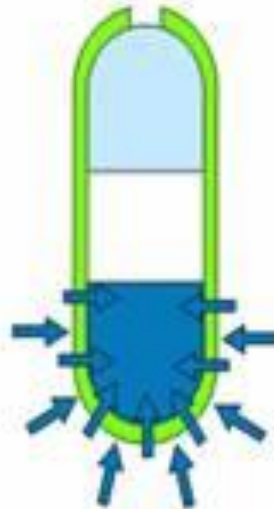
rozpuszczenie  
zewnętrznej  
błony ochronnej



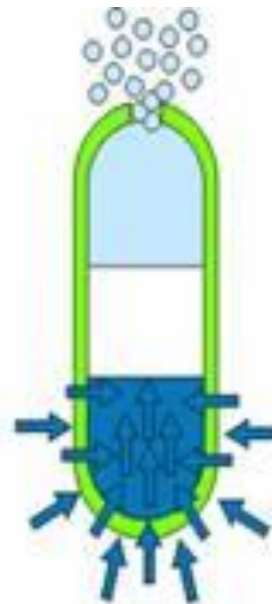
przenikanie wody  
przez błonę  
półprzepuszczalną



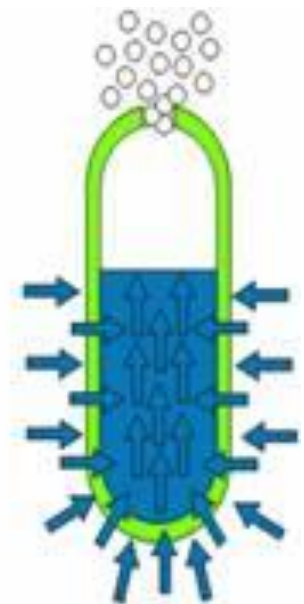
chłonięcie wody  
przez polimer z  
przedziału  
„pchającego”



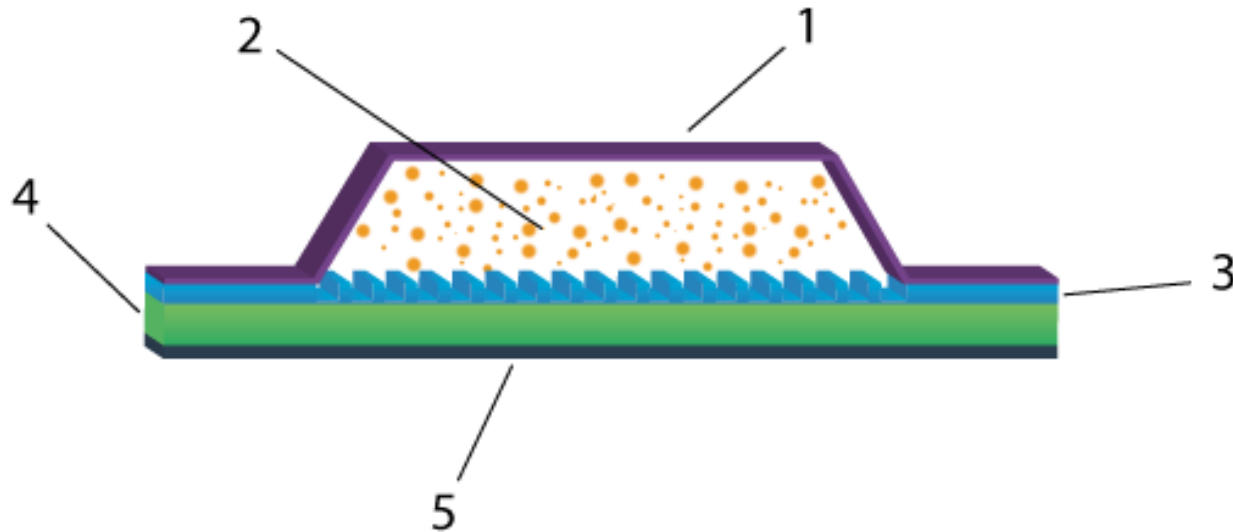
wypychanie leku  
z 1 przedziału  
przez polimer  
pęczniący



wypychanie leku  
z 2 przedziału  
przez polimer  
pęczniący

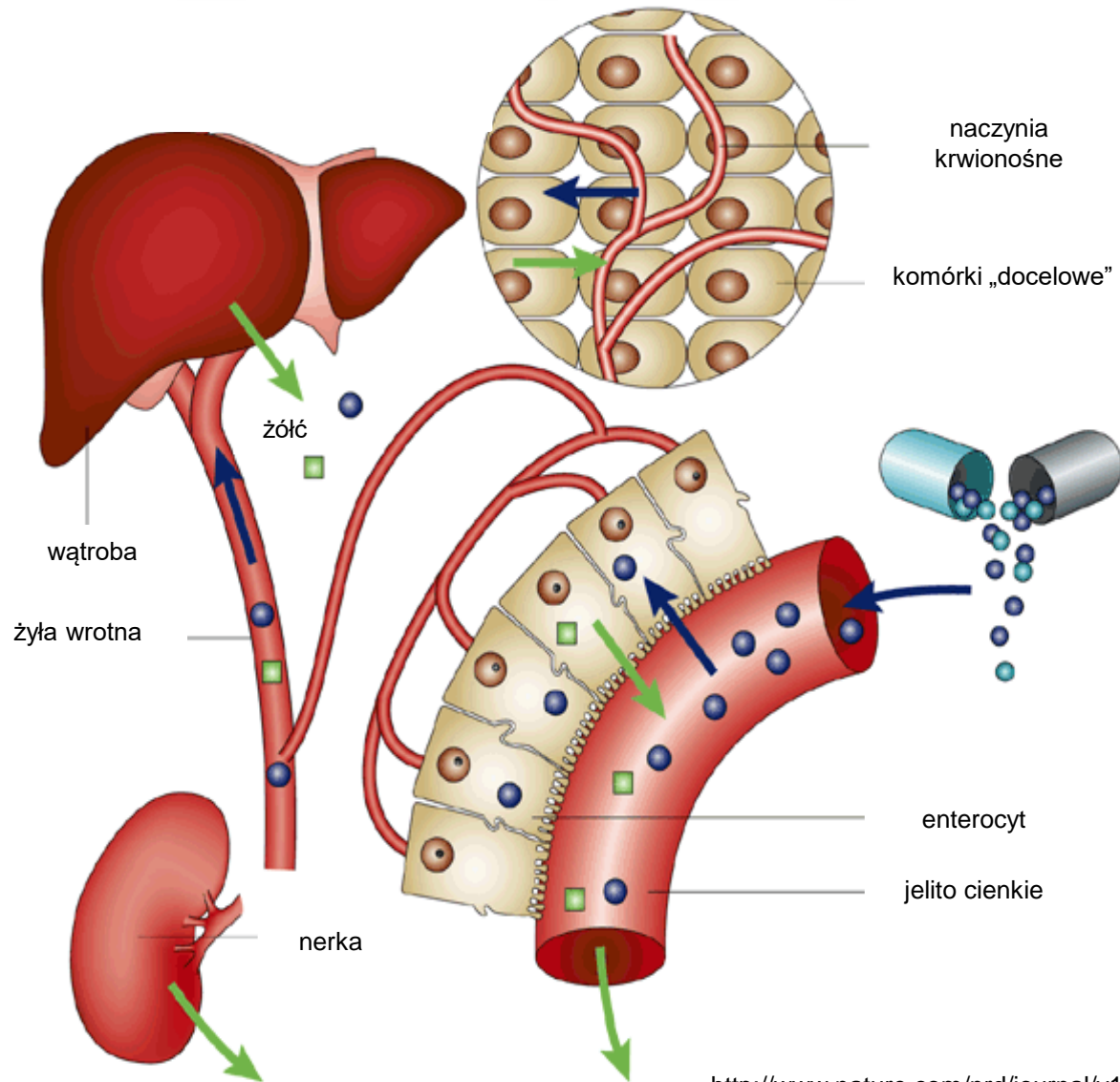


# MEMBRANOWY TRANSDERMALNY SYSTEM TERAPEUTYCZNY

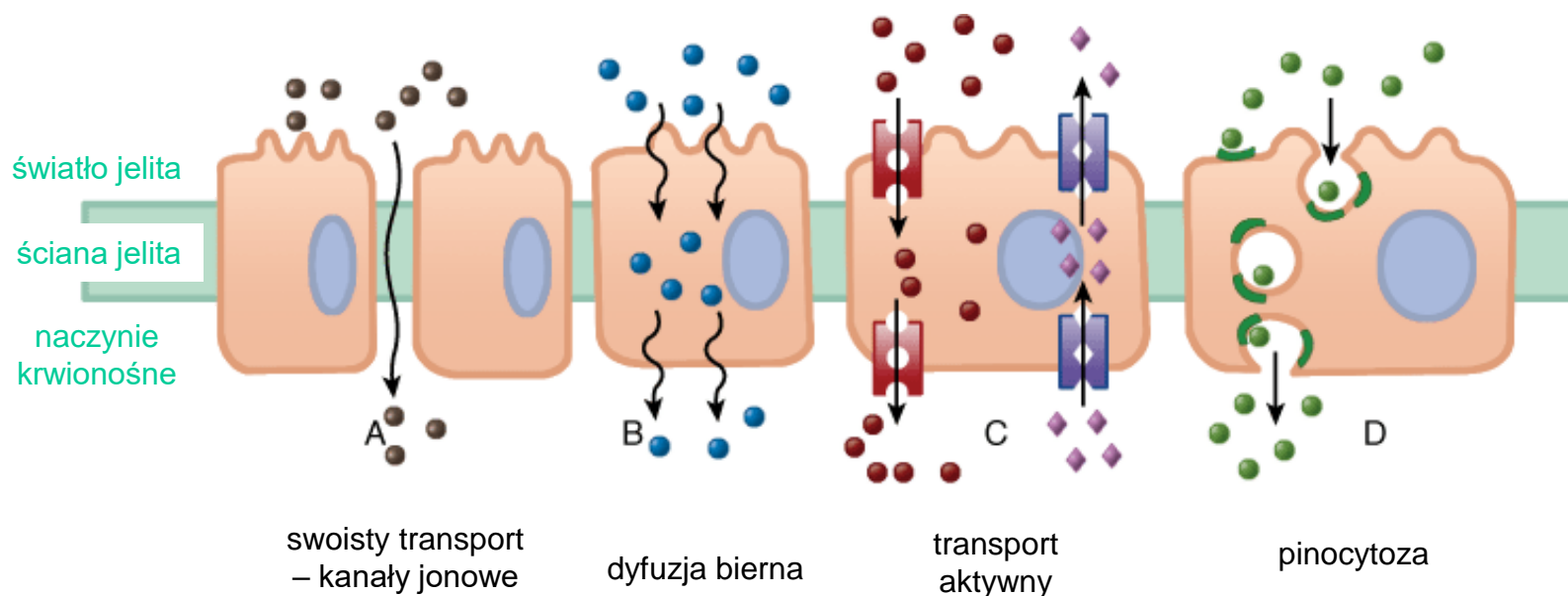


1. Warstwa zabezpieczająca zewnętrzną
2. Zbiornik leku
3. Membrana kontrolująca uwalnianie
4. Warstwa adhezyjna
5. Warstwa zabezpieczająca powierzchnię adhezyjną

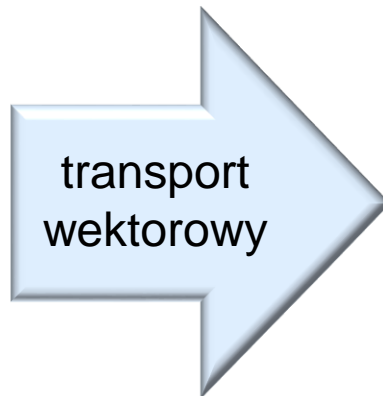
# PROCESY JAKIM PODDANY JEST LEK W ORGANIZMIE



# WCHŁANIANIE LEKU



# BIAŁKA TRANSPORTOWE

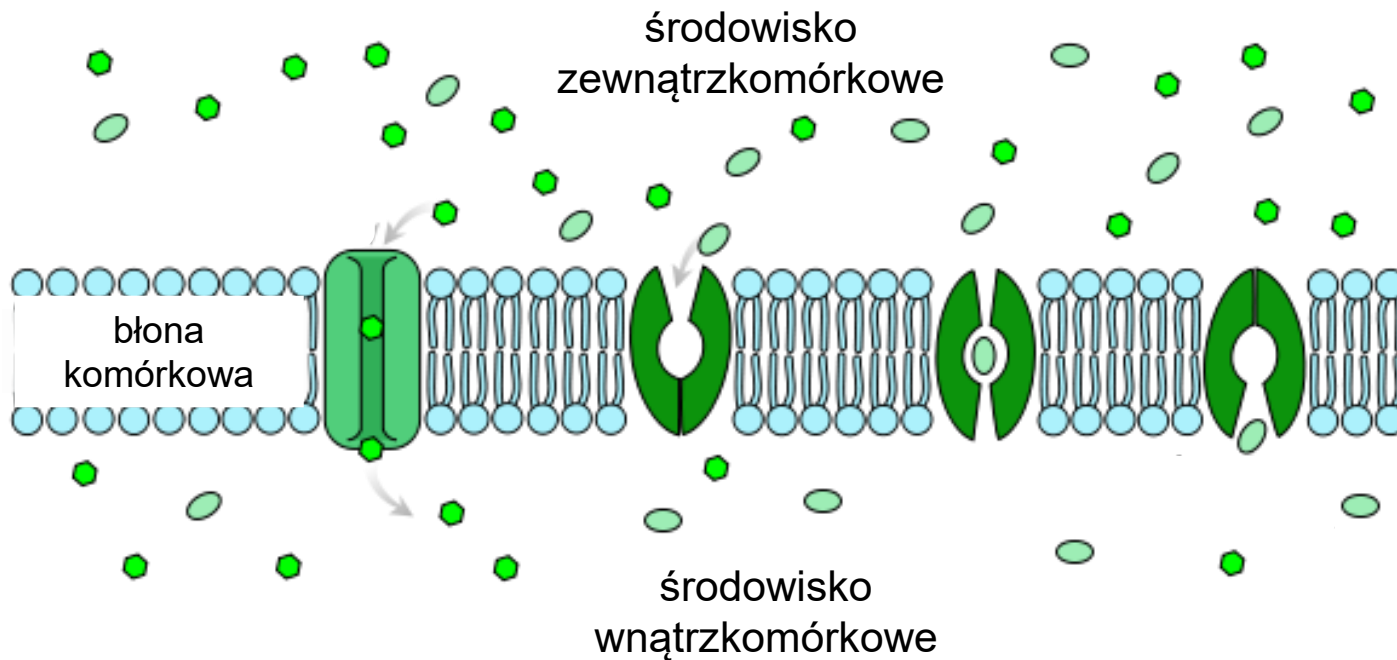


transportery ABC  
*ATP-binding cassette family*

51

białka transportowe SLC  
*solute carrier family*

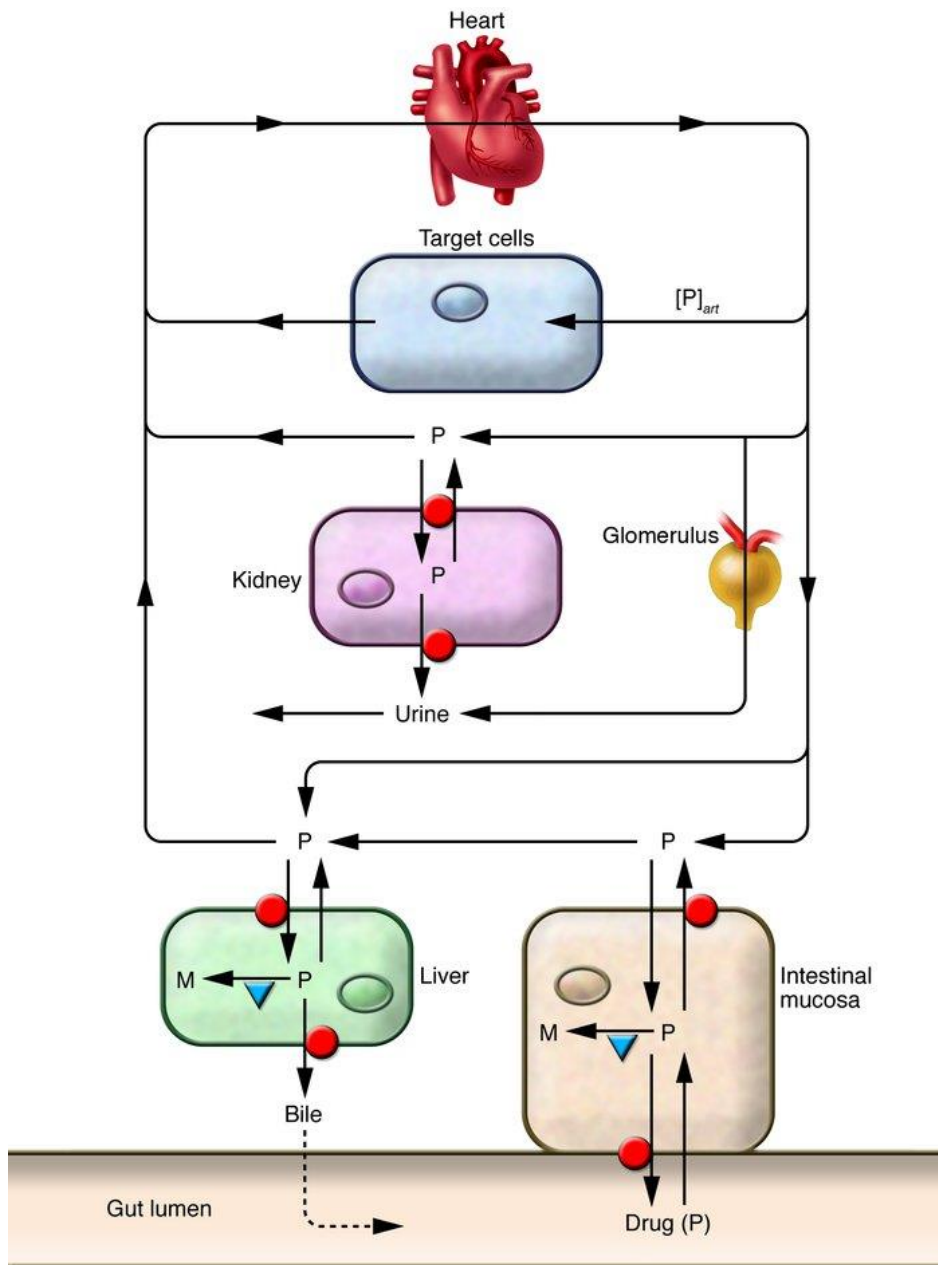
370



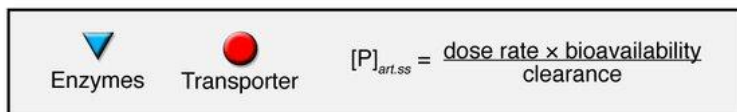


# **DYSTYBUCJA SUBSTANCJI LECZNICZEJ**



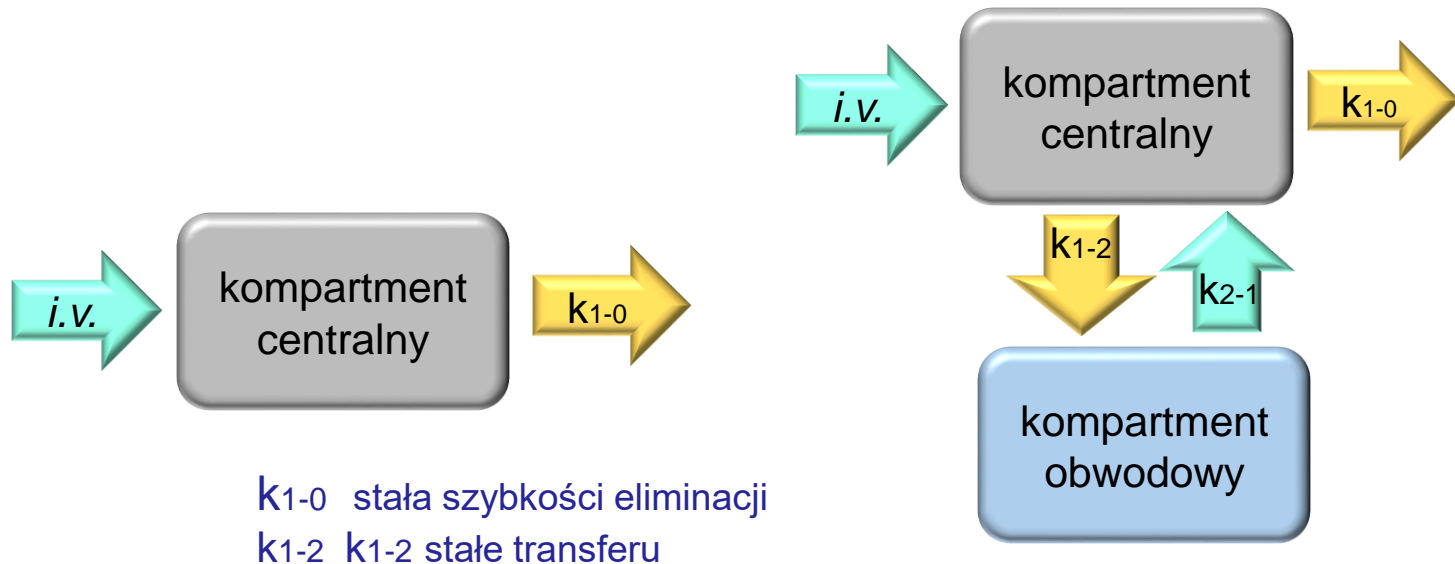


<http://www.i-feature.com/tag/body-filters/>

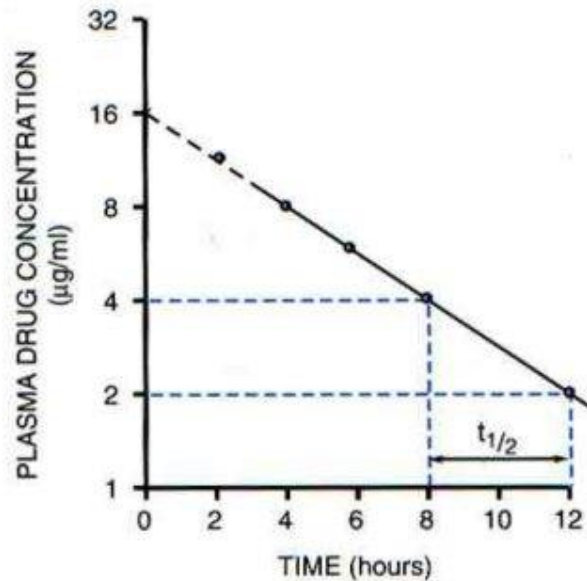
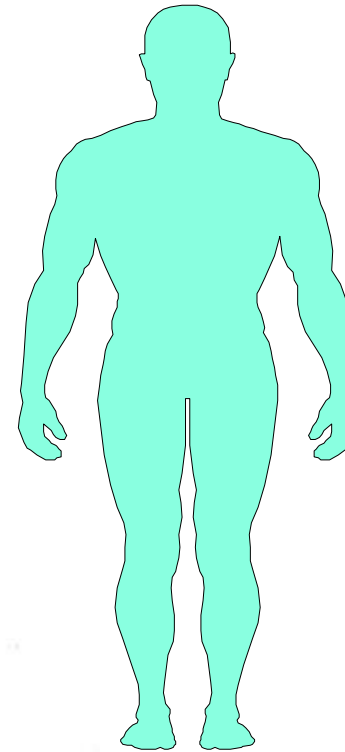
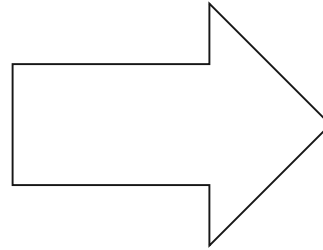
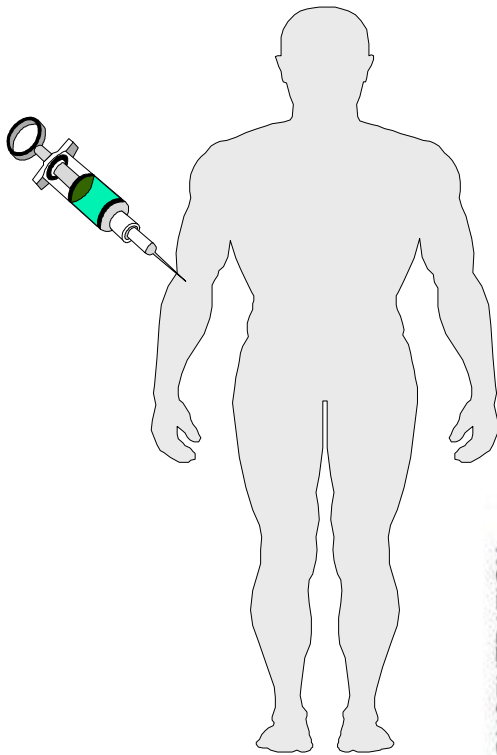


# KOMPARTMENT

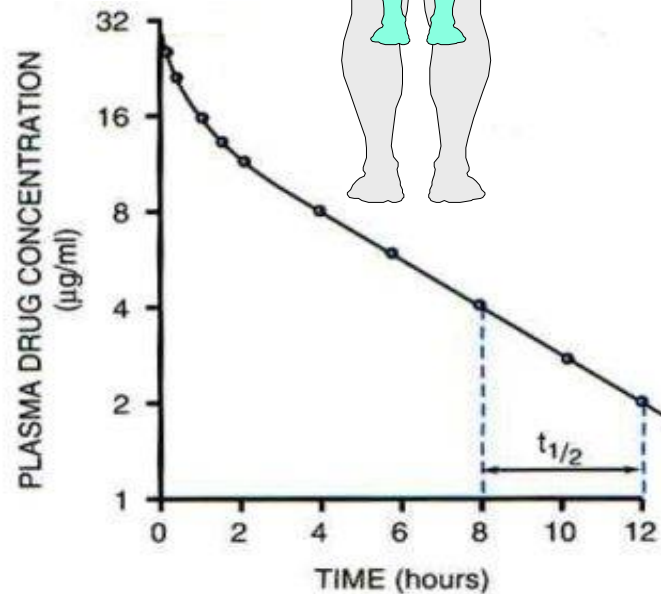
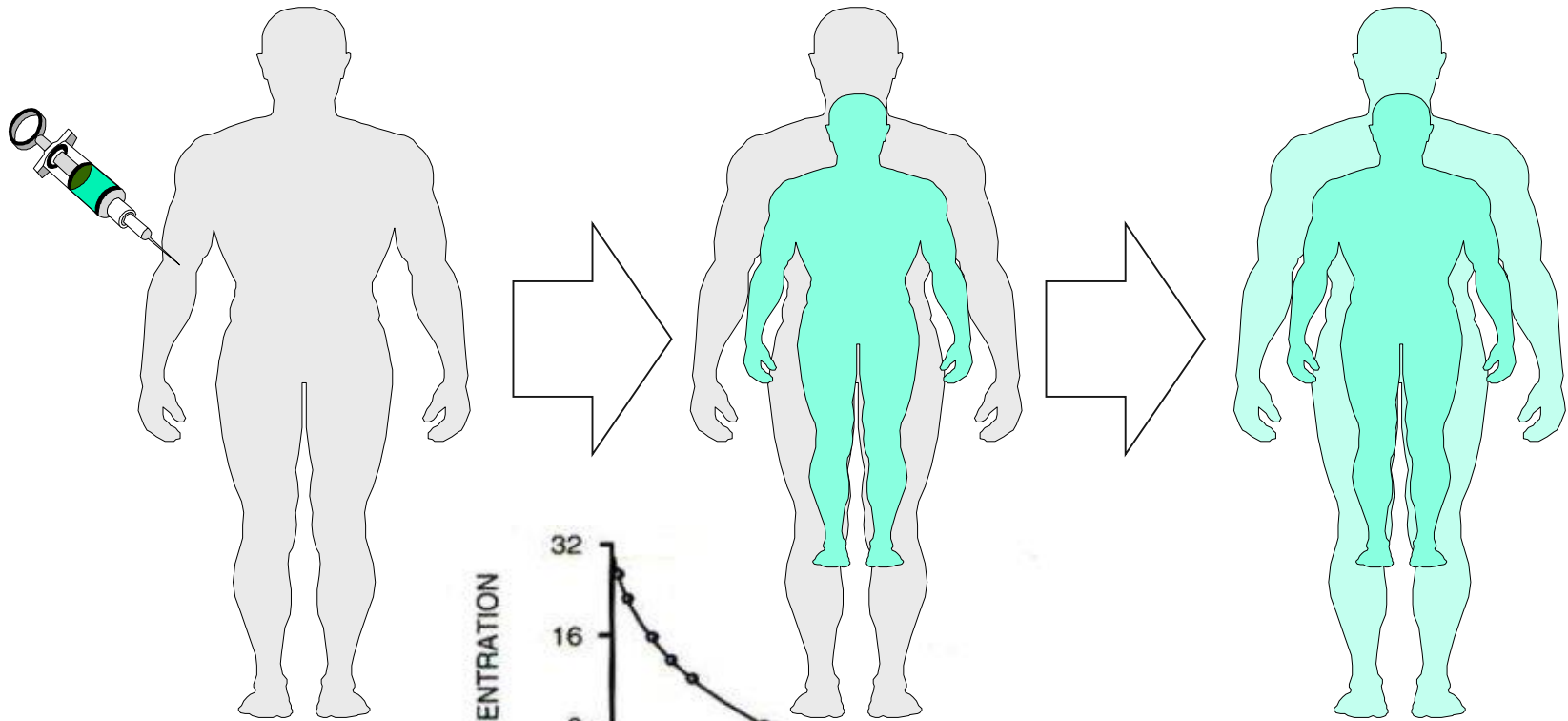
- Obszar kinetycznie jednorodny, tzn. taki, w którym lek po rozmieszczeniu ma jednakowe stężenie w danym momencie czasowym.
- Pojęcie kompartmentu ma charakter czysto funkcjonalny, przeważnie nie związany z określonym obszarem anatomicznym.



# UKŁAD JEDNOKOMPARTMENTOWY



# UKŁAD DWUKOMPARTMENTOWY



# OBIĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI LEKU

WSPÓCZYNNIK PROPORCJONALNOŚCI POMIĘDZY ILOŚCIĄ LEKU W ORGANIZMIE, A STĘŻENIEM LEKU OBSERWOWANYM WE KRWI W TYM SAMYM CZASIE

$$V_d = \frac{A}{C}$$

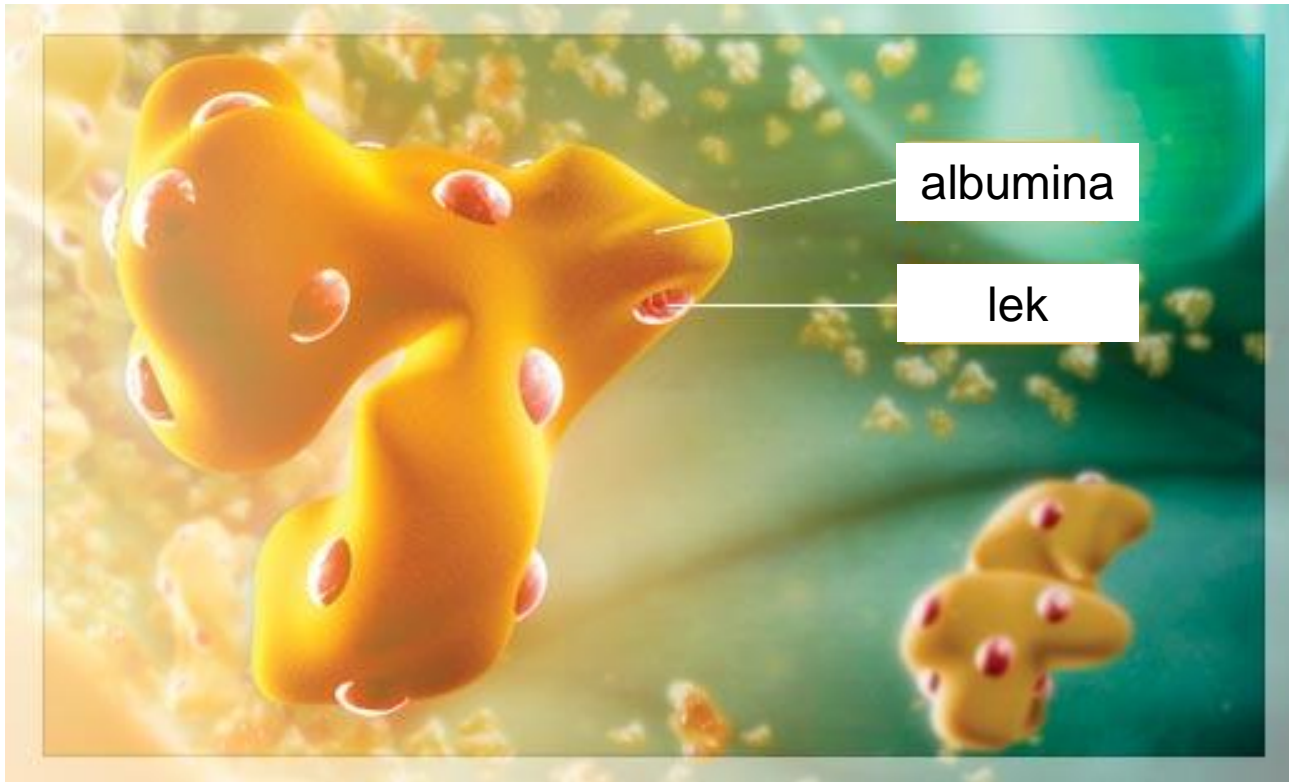
A - ilość leku w ustroju [mg]

$V_d$  - objętość dystrybucji [dm<sup>3</sup>] **POZORNA**

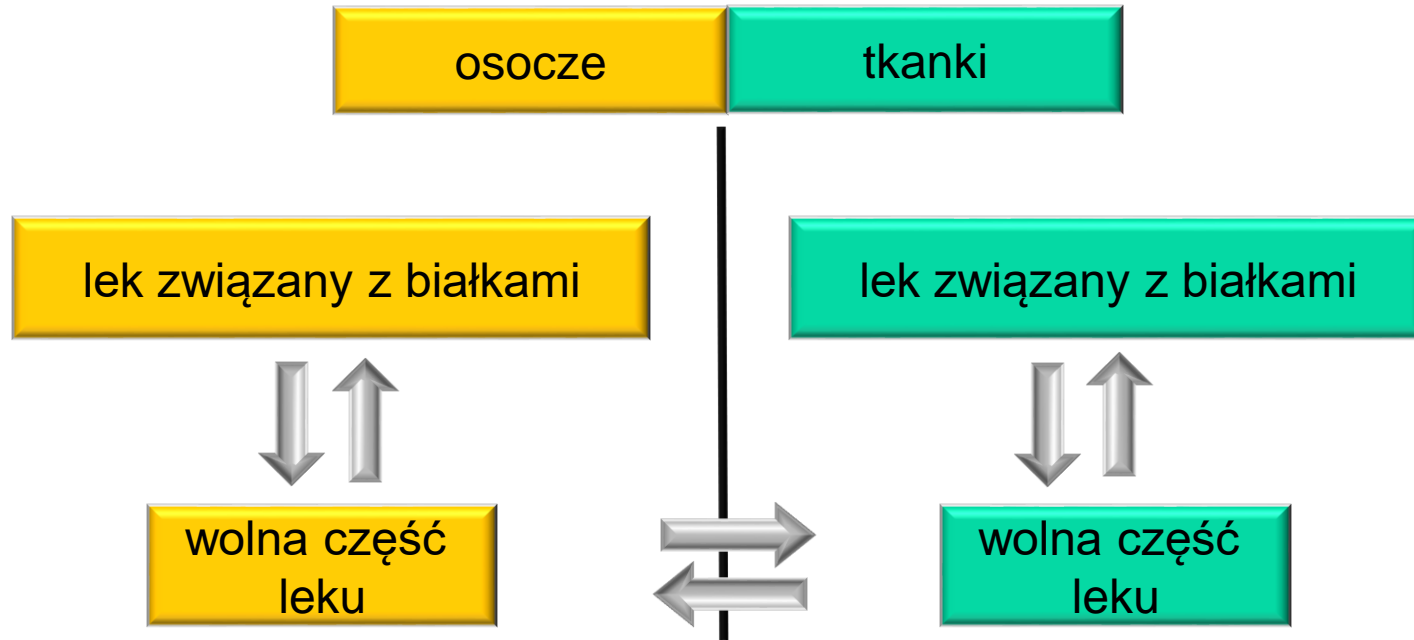
C - stężenie leku we krwi [mg/dm<sup>3</sup>]

- $V_d = \text{ok. } 7 \text{ dm}^3$  (do 10% masy ciała) - *lek nie przenika do obszarów pozanaczyniowych i pozostaje w łożysku naczyniowym*  
(heparyna, fenylobutazn, klofibrat)
- $V_d = 14\text{-}21 \text{ dm}^3$  (20-30% masy ciała) - *lek przenika do przestrzeni pozanaczyniowej i ulega rozmieszczeniu w płynach pozakomórkowych*  
(antybiotyki aminoglikozydowe, ampicylina, niektóre cefalosporyny)
- $V_d = 42\text{-}56 \text{ dm}^3$  (60-80% masy ciała) - *lek ulega rozmieszczeniu w prawie całej wodzie organizmu* (teofilina, fenytoina, oksazepam)
- $V_d > 100\%$  - *lek silnie wiąże się i kumuluje w tkankach*  
(werapamil, digoksyna, haloperidol, mianseryna)

# WIAZANIE LEKU Z BIAŁKAMI



# WIĄZANIE LEKU Z BIAŁKAMI



- ✓ albuminy 60% (*słabe kwasy*)
- ✓  $\gamma$ -globuliny 18%
- ✓  $\alpha$ -globuliny 12% } *hormony*
- ✓  $\beta$ -globuliny 10% } *witaminy*

- ✓ ligandyna – wątroba, nerki, jelito cienkie (*kortykosteroidy, barwniki azowe*)
- ✓ DNA – cytostatyki
- ✓ melanina w oku – pochodne fenotiazyny, efedryna
- ✓ tkanka kostna - tetracykliny



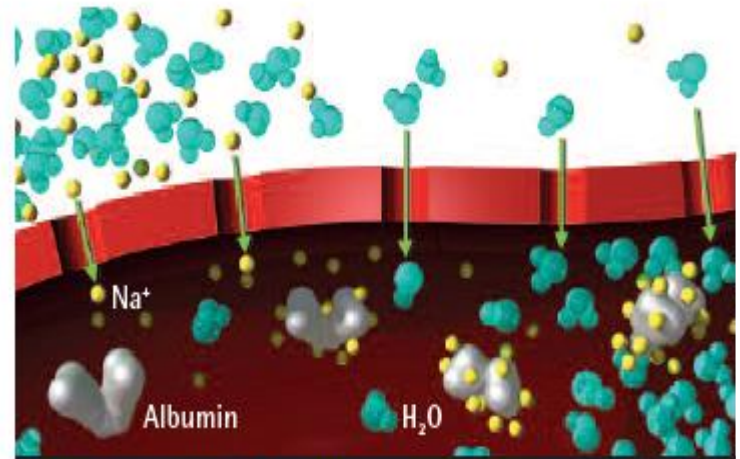
# WIĄZANIE LEKU Z BIAŁKAMI

Silne wiązanie się leku z białkiem:

- duża dawka początkowa (inicjująca)
- mniejsze dawki podtrzymujące

Wypieranie leku A z połączeń z białkami przez lek B:

- szczególnie niebezpieczne w przypadku leków o małym indeksie terapeutycznym  
(wypieranie *warfaryny* - *WARFARIN* przez *fenylobutazon* - *BUTAPIRAZOL*)



Stężenie fenylobutazonu [mg/l]	% warfaryny związanej
0	97.4
50	79.3
100	70.6
150	62.5

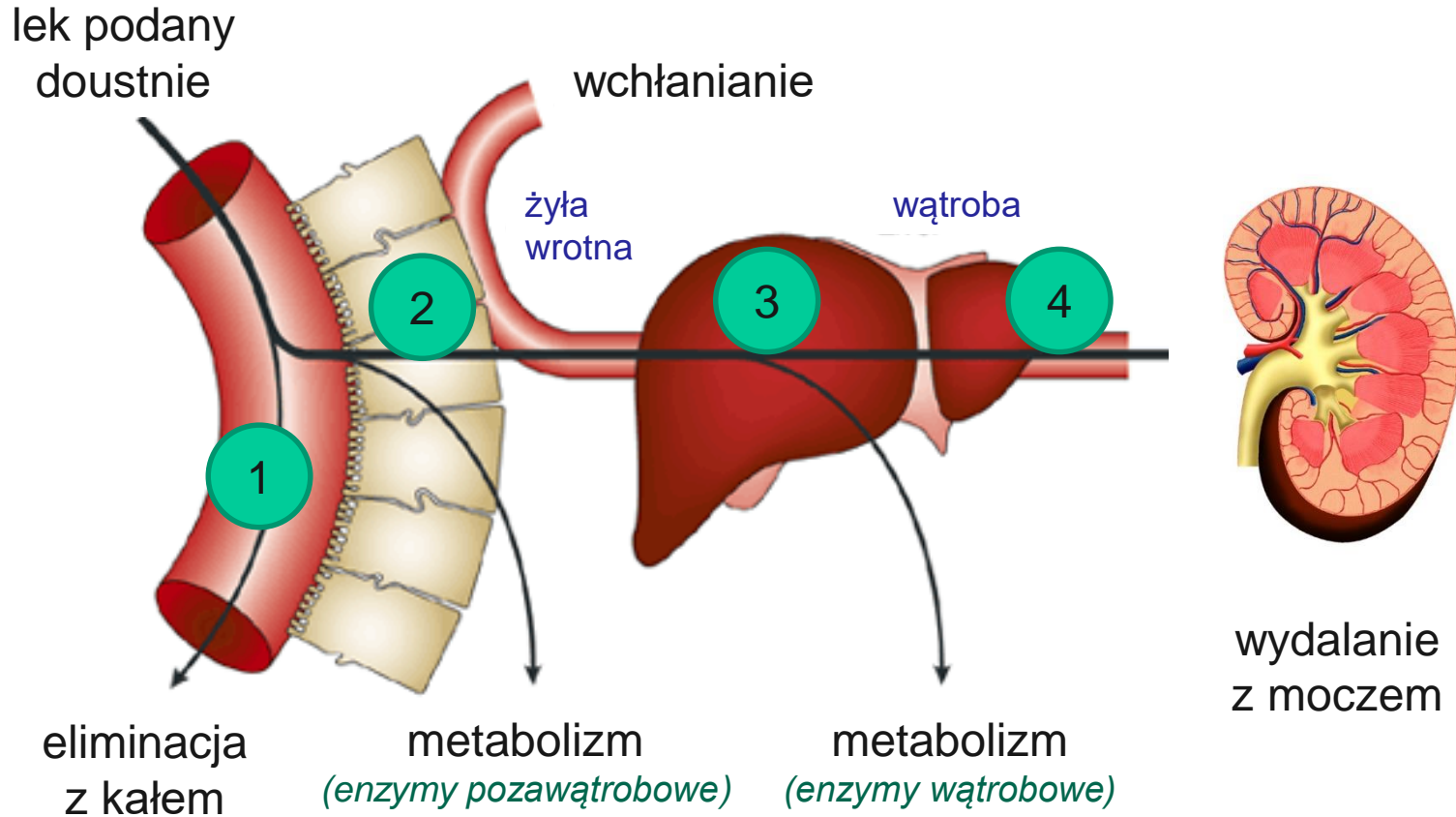
# ZMIANY WIĄZANIA LEKU Z BIAŁKAMI

- Obniżenie stężenia albumin:
  - niedożywienie
  - marskość wątroby
  - oparzenia
  - zespół nerczycowy
  - niewydolność nerek
  - nadczynność tarczycy
- Podwyższenie stężenia albumin:
  - niedoczynność tarczycy
- Obniżenie stężenia kwaśnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny:
  - doustne środki antykoncepcyjne
  - marskość wątroby
- Podwyższenie stężenia kwaśnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny:
  - reumatoidalne zapalenie stawów
  - choroba Crohna
  - ostry zawał serca
  - oparzenia
  - zakażenia
  - otyłość





# ELIMINACJA LEKU Z ORGANIZMU

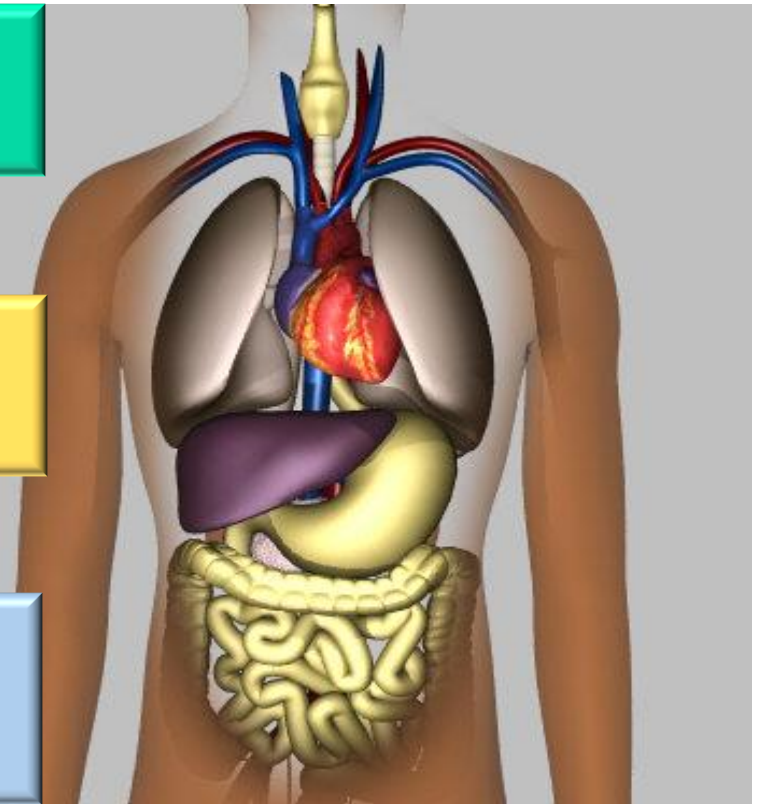


# METABOLIZM LEKU

mikrosomalne enzymy wątrobowe  
(*utlenianie i koniugacja*)

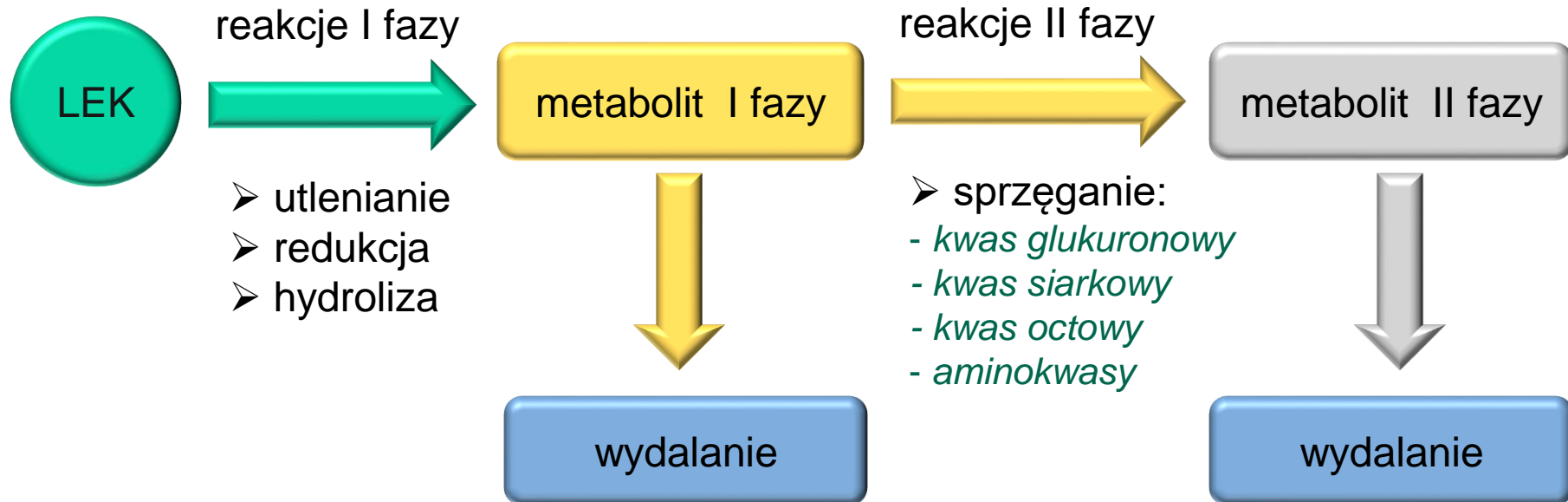
mikrosomalne enzymy pozawątrobowe  
(*utlenianie i koniugacja*)

nie mikrosomalne enzymy wątrobowe  
(*acetylacja, sulfatacja, sprzęganie z glutationem,  
utlenianie alkoholi i aldehydów, hydroliza, redukcja*)



# METABOLIZM LEKU

proces detoksykacyjny, inaktywujący podany do organizmu lek



# OKSYDATYWNA BIOTRANSFORMACJA LEKU

## MONOOKSYGENAZY O TYPIE CYTOCHROMU P-450

izoenzymy CYP (P-450)



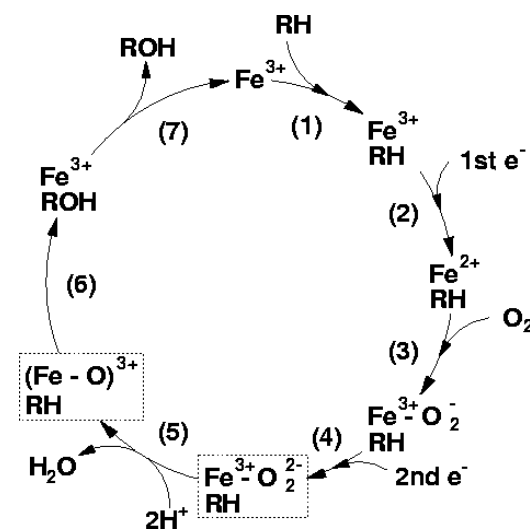
rodziny: CYP 1, CYP 2, CYP 3



podrodziny: CYP 1A, CYP 1B, CYP 1E



członkowie: CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 3A4





# IZOENZYMY CYTOCHROMU P- 450



CYP1A2

werapamil, teofilina, propranolol, naproksen, klozapina, amitryptylina, kofeina, haloperidol

CYP2B6

cyklofosfamid, metadon, bupropion, ifosfamid

CYP2C9

celekoksyb, diklofenak, fluoksetyna, warfaryna, fluwastatyna, ibuprofen, losartan, naproksen

CYP2C19

klomipramina, diazepam, heksobarbital, imipramina, indometacyna, omeprazol

CYP2D6

karwedilol, chlorpromazyna, kodeina, fluoksetyna, haloperidol, timolol, ondansetron

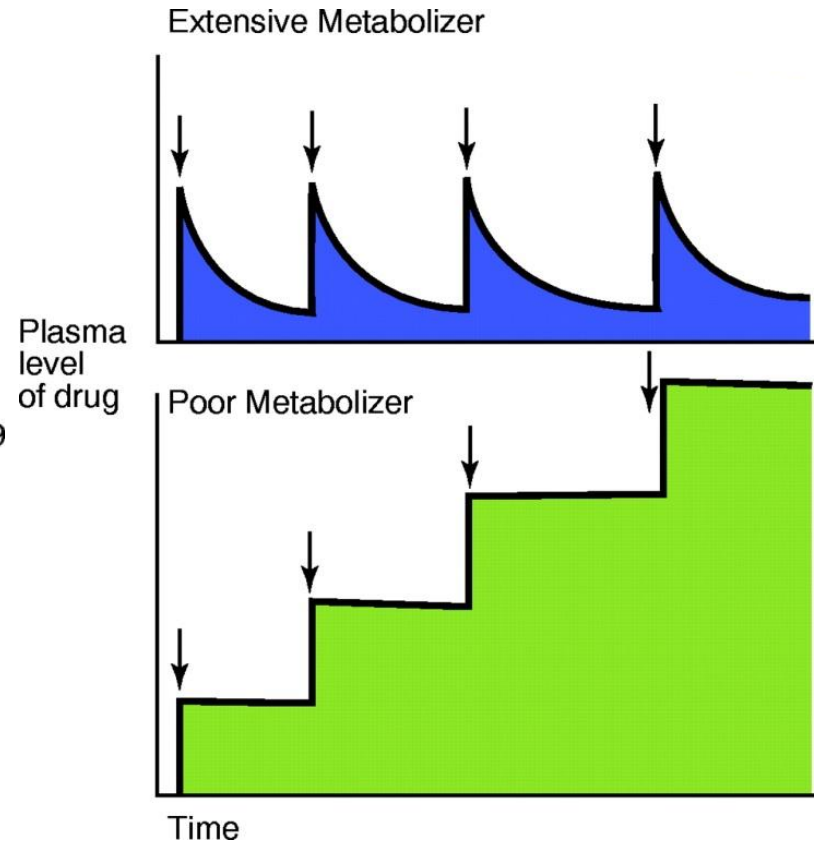
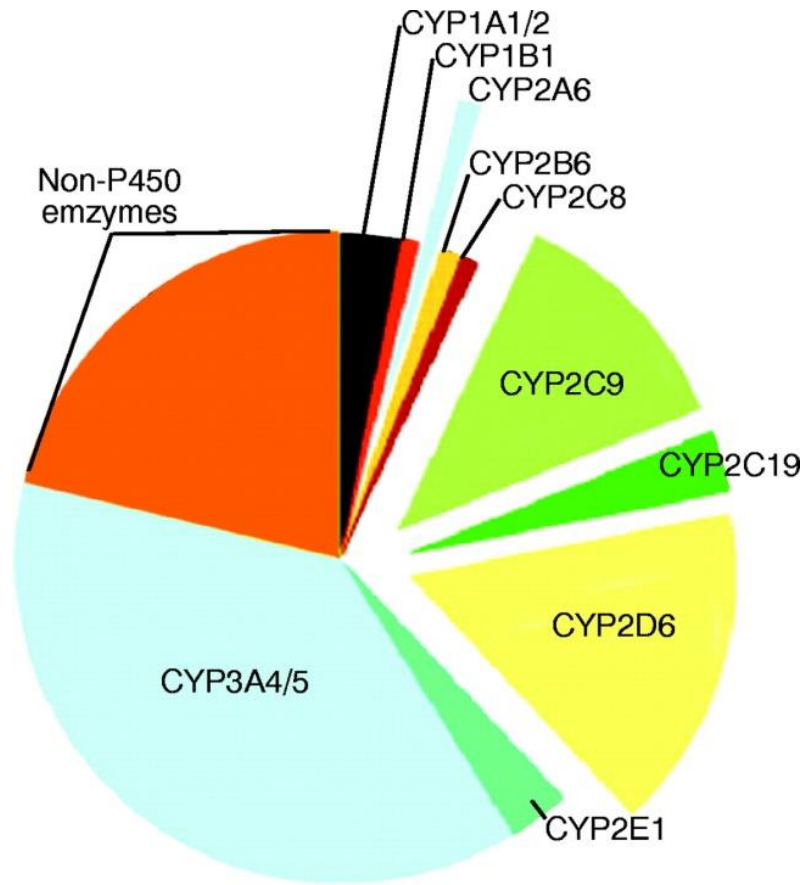
CYP2E1

etanol, halotan, izofluran, swofluran, teofilina

CYP3A4

amlodypina, atrowastatyna, klarytromycyna, cyklosporyna, diazepam, diltiazem, nifedypina, erytromycyna, fentanyl, lidokaina, propranolol, metadon, haloperidol, lidokaina, ondansetron

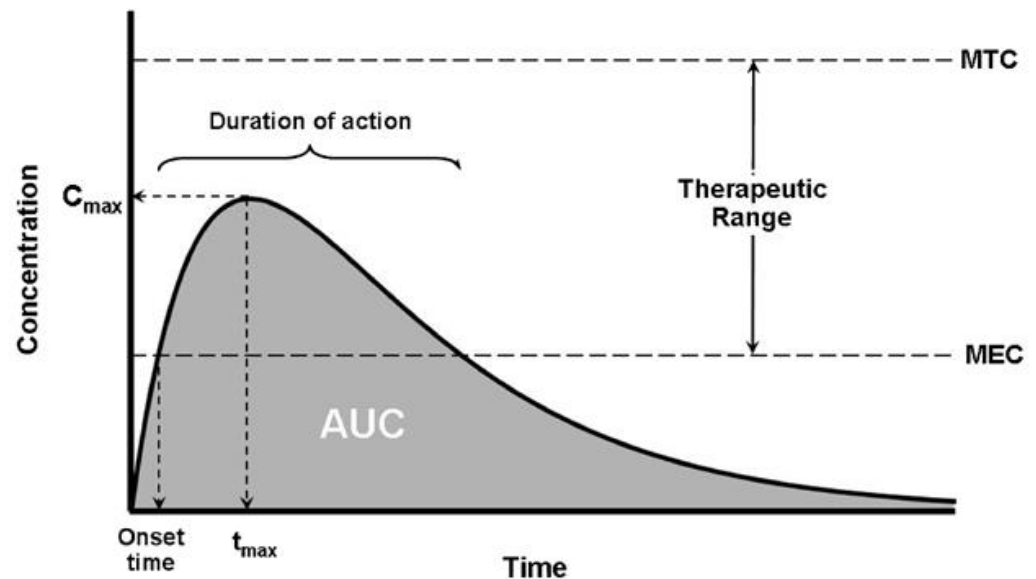
# METABOLIZM LEKU





# PARAMETRY OKREŚLAJĄCE DOSTĘPNOŚĆ BIOLOGICZNA LEKU

- wielkość powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku we krwi (AUC)
- maksymalne stężenie leku we krwi ( $C_{max}$ )
- czas po którym zostaje osiągnięte stężenie maksymalne ( $t_{max}$ )



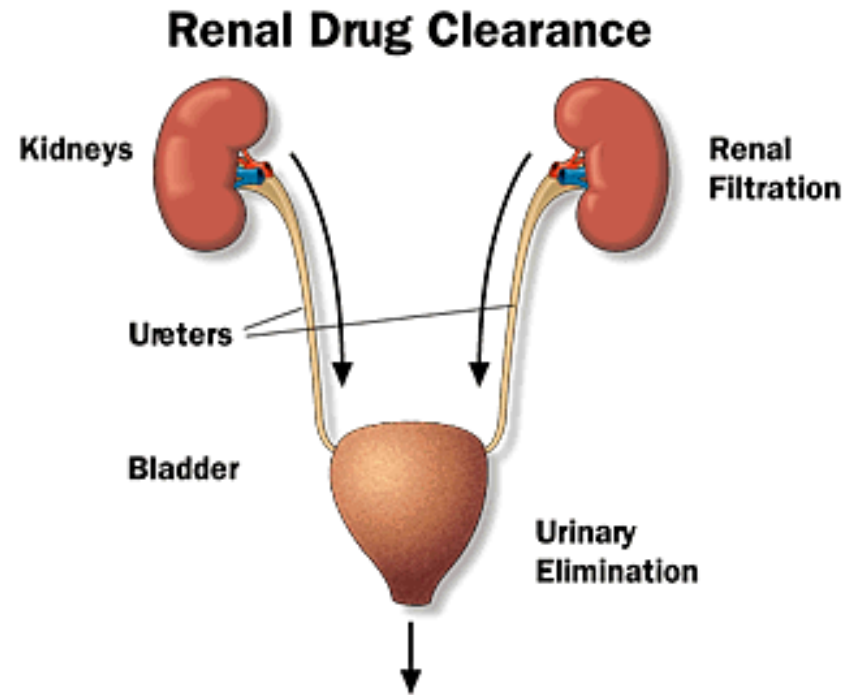
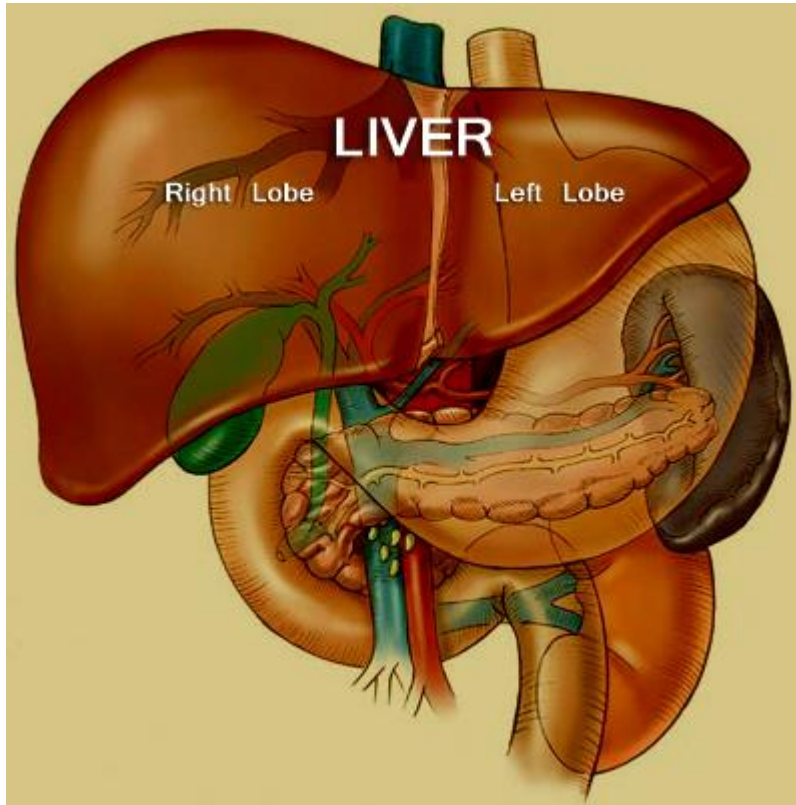
# PROLEKI



PROLEK	POSTAĆ CZYNNA	CEL STWORZENIA PROLEKU
enalapryl	enalaprylat	zwiększenie wchłaniania
perindopryl	peryndoprylat	
aksetyl cefuroksymu	cefuroksym	
piwampicyna	ampicylina	
lewodopa	dopamina	przekroczenie bariery krew-mózg
omeprazol	sufenamid omeprazolu	poprawa selektywności działania
bursztynian metyloprednizolonu	metyloprednizolon	zwiększenie rozpuszczalności ( <i>możliwość podania dożylnego</i> )
etylobursztynian erytromycyny	erytromycyna	poprawa smaku



# WYDALANIE LEKÓW

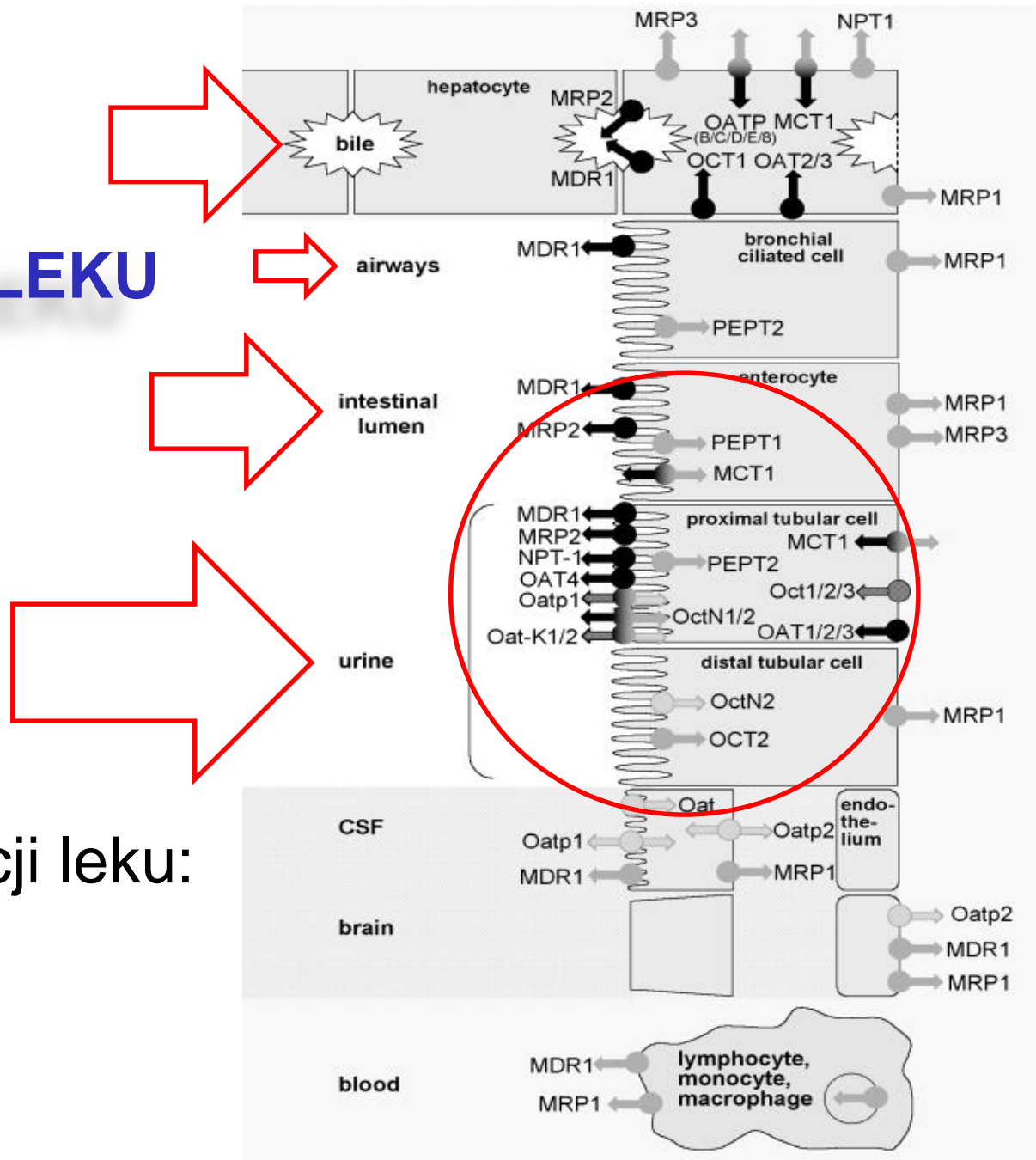


# WYDALANIE LEKU



Droga eliminacji leku:

- nerkowa
- wątrobowa
- jelitowa



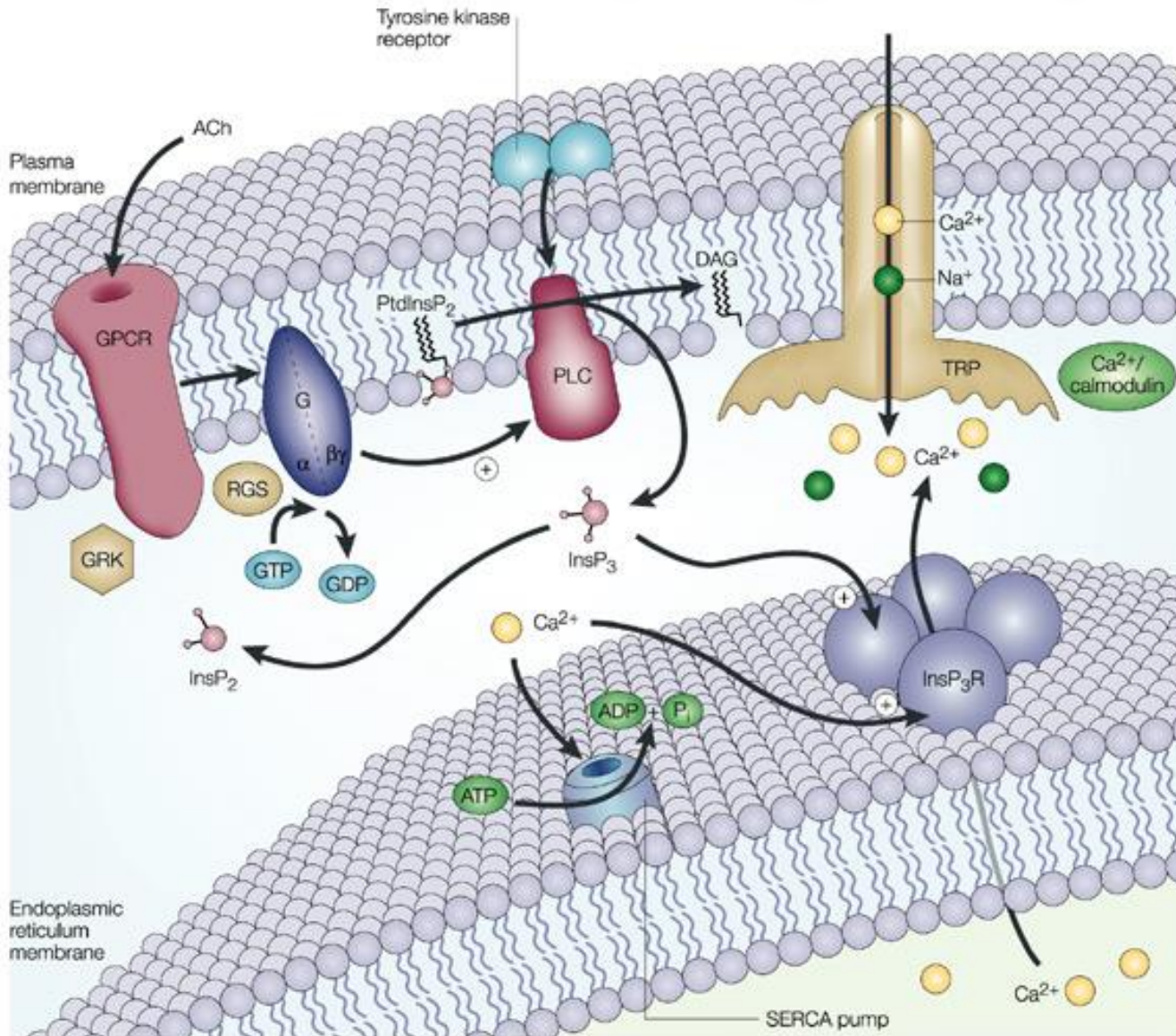


# FARMAKODYNAMIKA

*nauka zajmująca się mechanizmami działania leków i innych substancji chemicznych na organizm, strukturami wrażliwymi na te działania oraz efektami tego działania*



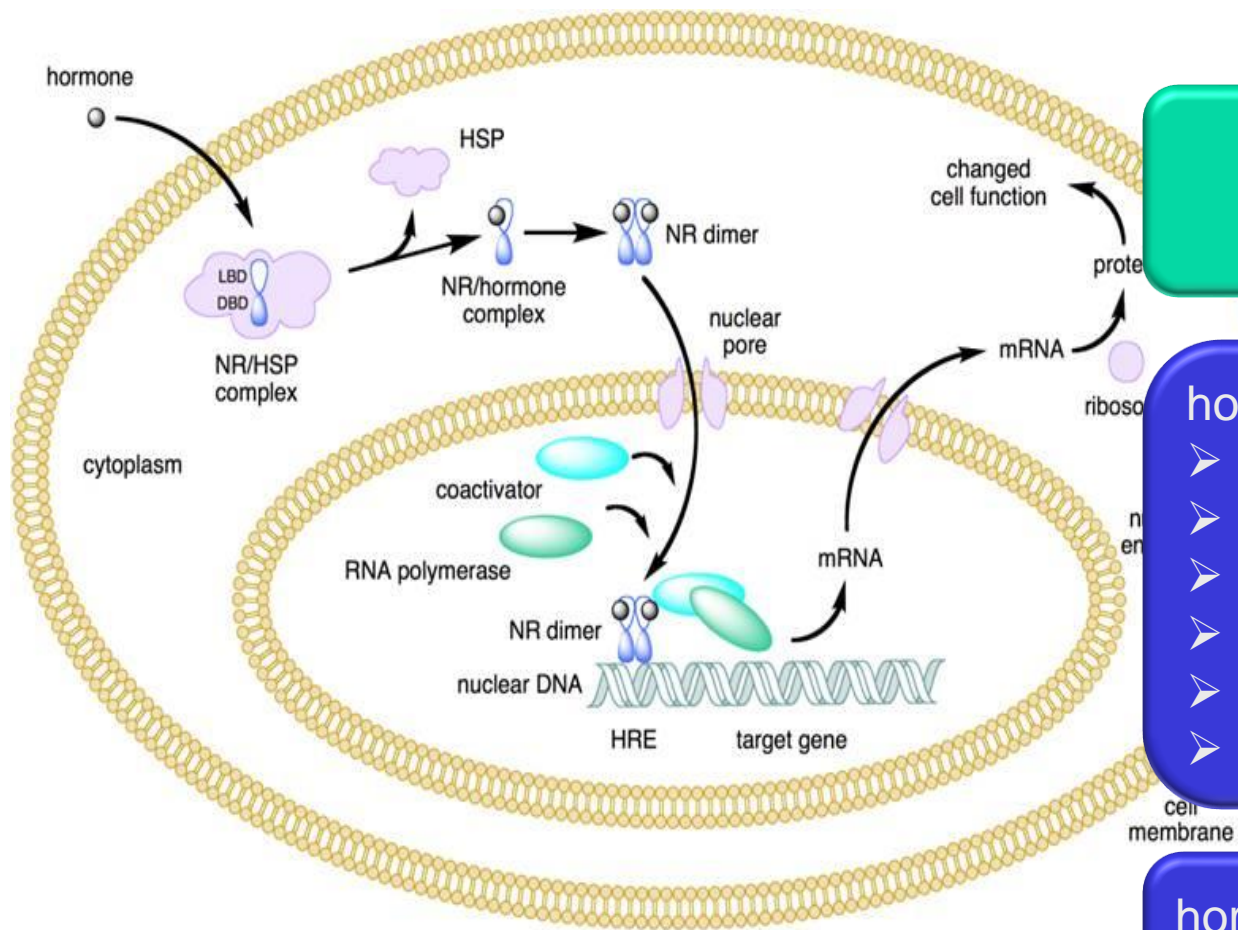
# RECEPTORY – punkty „uchwyty” leków



RECEPTORY  
BŁONOWE

RECEPTORY  
WEWNĄTRZ-  
KOMÓRKOWE

# RECEPTORY – punkty „uchwyty” leków

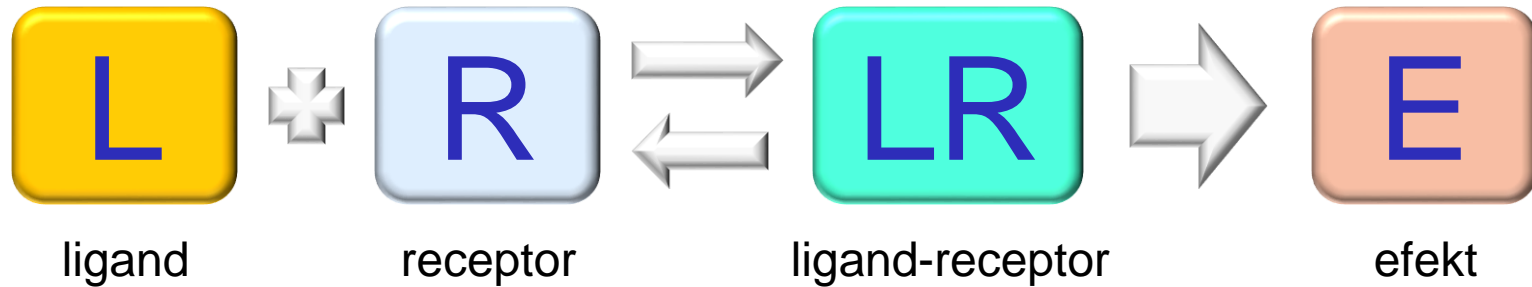


**RECEPTORY WEWNĄTRZ-KOMÓRKOWE**

- hormony steroidowe
- glikokortykosteroidy
  - mineralokortykosteroidy
  - androgeny
  - estrogeny
  - progesteron
  - witamina D

- hormony tarczycy
- tyroksyna
  - trójjodotyronina

# FARMAKODYNAMIKA



## Funkcje farmakoreceptora:



rozpoznanie sygnału przez zmiany działania pod wpływem liganda i tworzenia kompleksu ligand-receptor



przenoszenie sygnału (transdukcja) i wywoływanie określonego efektu



# MECHANIZMY DZIAŁANIA LEKÓW



interakcje z receptorami błonowymi



otwieranie lub zamykanie kanałów jonowych zależnych od potencjału bądź aktywowanych ligandami



regulacja transkrypcji genów przez receptory wewnątrzkomórkowe



wpływ na błonowe i wewnątrzkomórkowe systemy transportowe



hamowanie lub aktywacja enzymów



zaburzenia biosyntezy w mikroorganizmach

# MECHANIZMY DZIAŁANIA LEKÓW

## działanie specyficzne

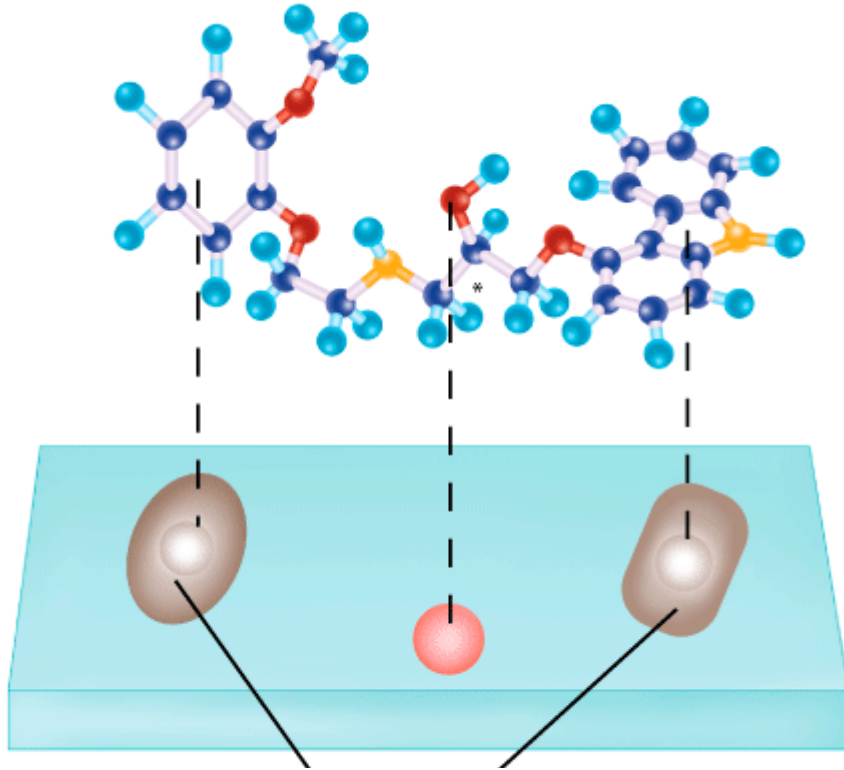
- lek łączy się z określonymi strukturami (*receptorami*) organizmu
- małe dawki leku
- niskie stężenia leku (*nmol*,  $\mu\text{mol}$ )
- efekt zależny od struktury chemicznej, wielkości, stereochemicznej orientacji cząstek

## działanie niespecyficzne

- wysokie lokalne stężenie leku (*mmol*)
- niewielka zmiana działania w wyniku zmiany struktury chemicznej leku

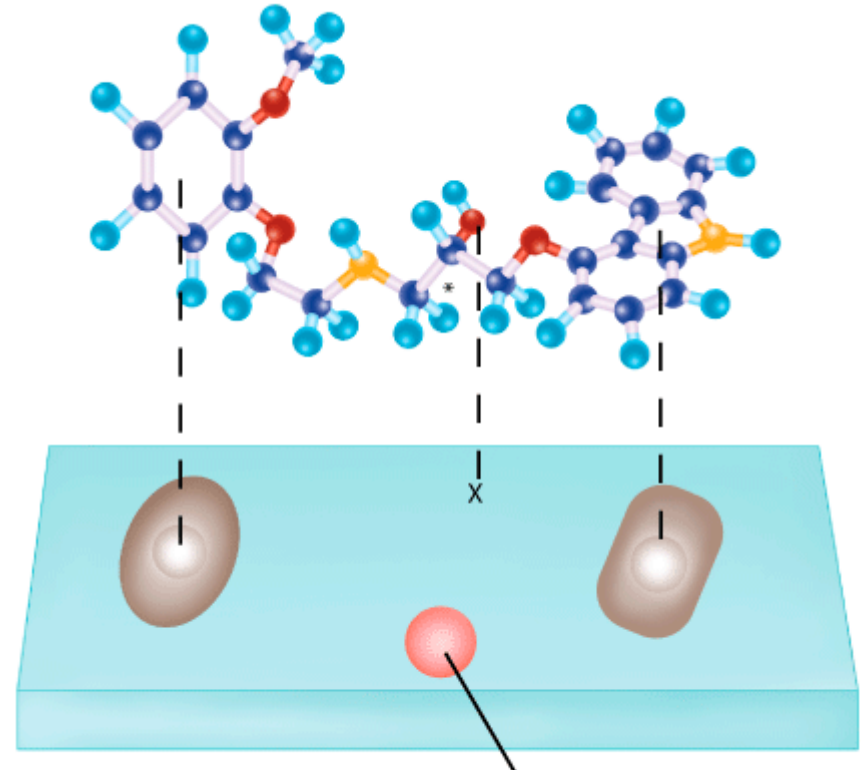
# POWINOWACTWO LEKU DO RECEPTORA

izomer o wysokim powinowactwie



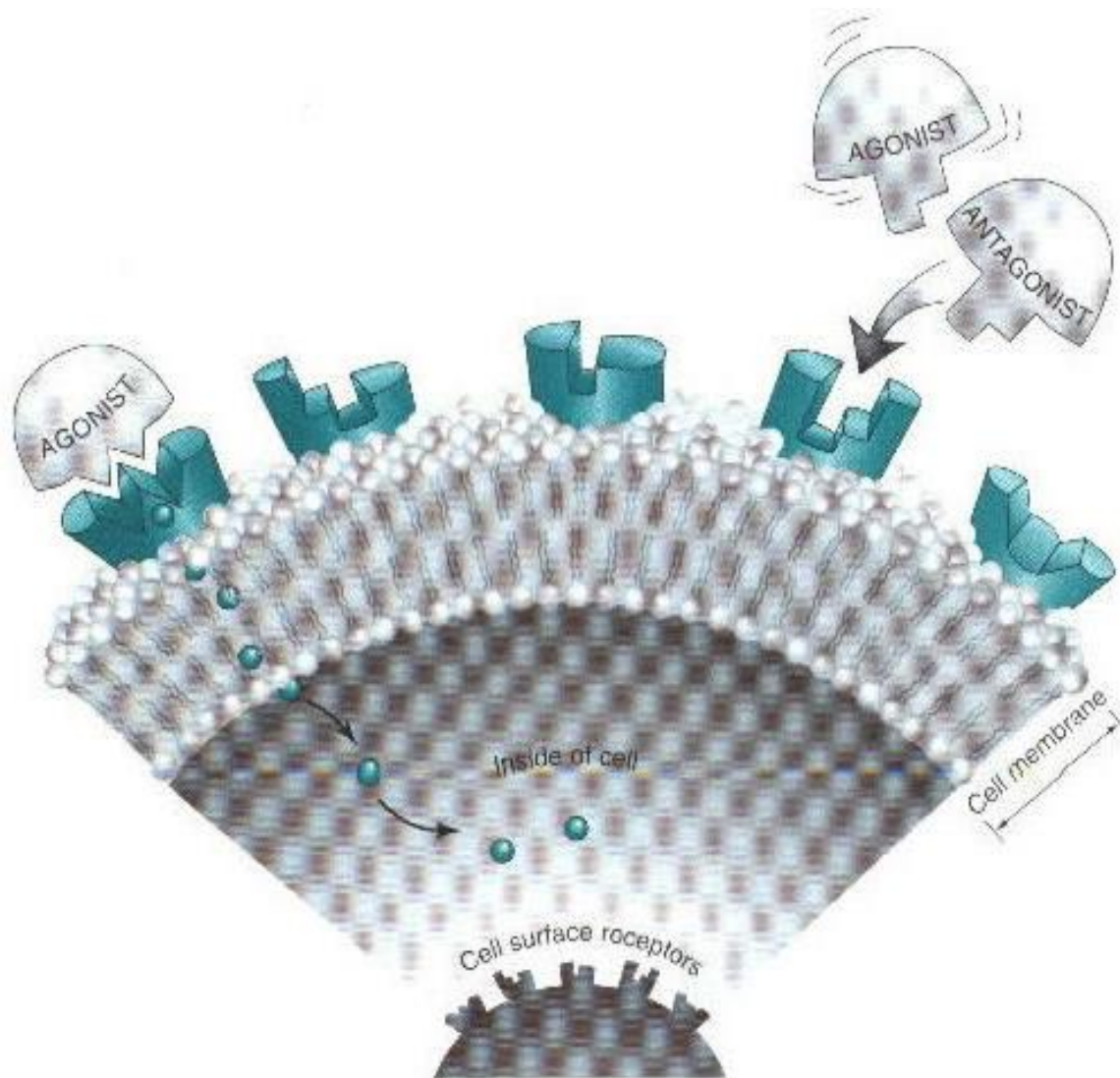
receptorowe miejsca hydrofobowe

izomer o niskim powinowactwie



receptorowe miejsce hydrofilowe

# WIĄZANIE LEKU Z RECEPTOREM BŁONOWYM



agonista:

- powinowactwo
- aktywność wewnątrzna

antagonista:

- powinowactwo
- brak aktywności wewnątrznej



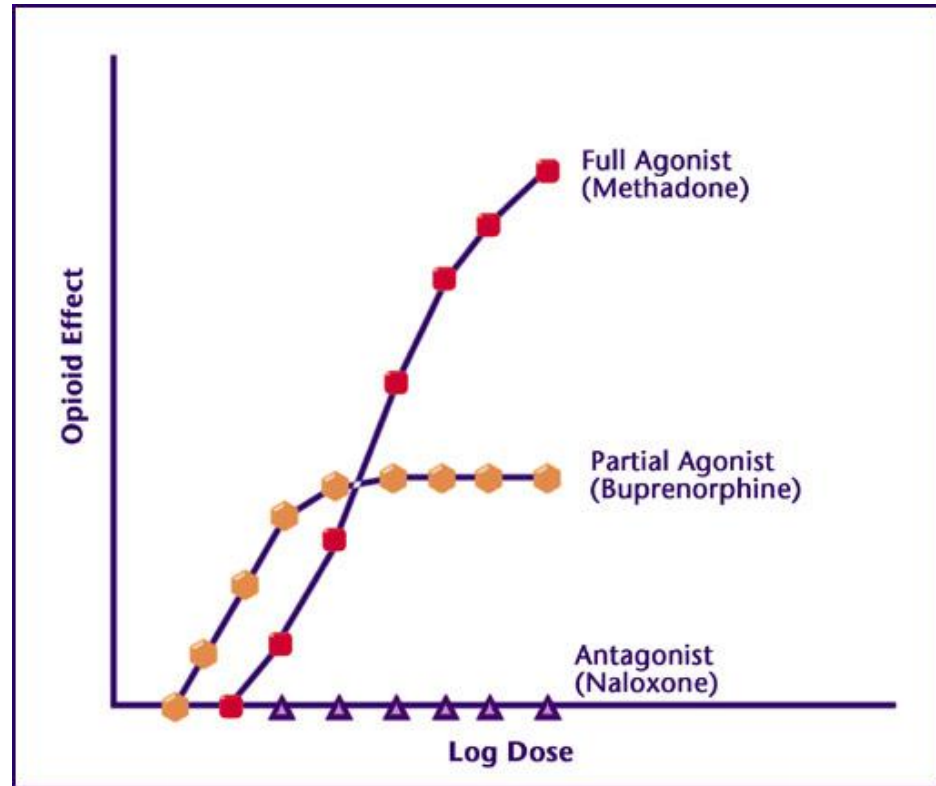
# PEŁNY I CZĘŚCIOWY AGONISTA

$$\alpha = \frac{E_A}{E_m}$$

$\alpha$  – relatywna aktywność wewnątrzna (wartość maksymalna = 1)

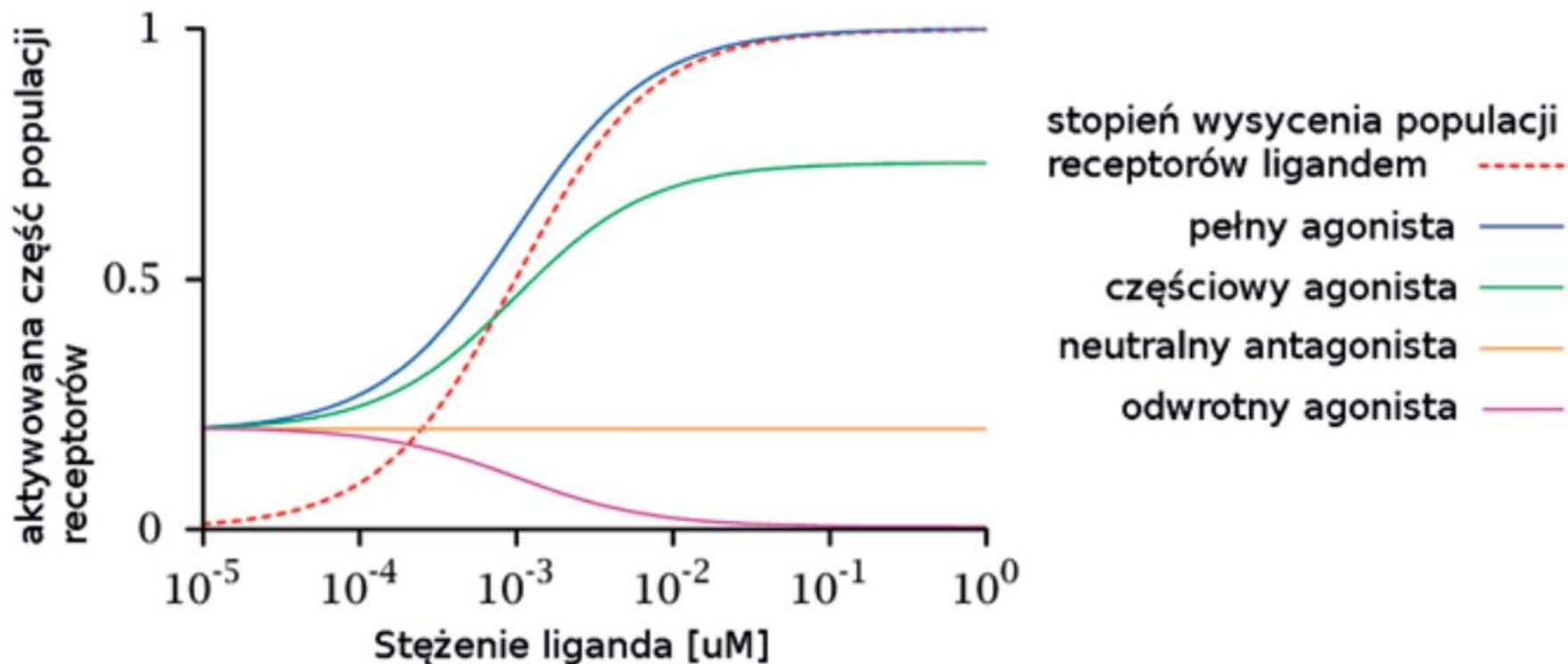
$E_A$  – efekt wywołany przez dany ligand

$E_m$  – maksymalny efekt możliwy w danym układzie biologicznym



[http://www.naabt.org/education/technical\\_explanation\\_buprenorphine.cfm](http://www.naabt.org/education/technical_explanation_buprenorphine.cfm)

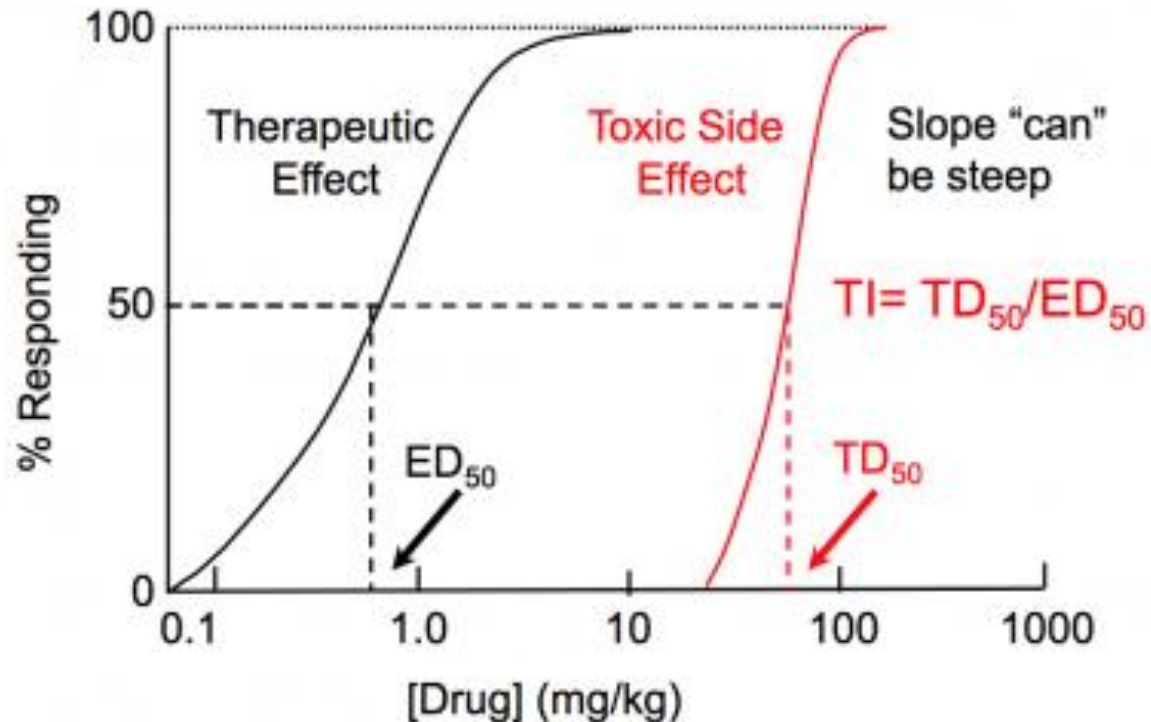
- pełny agonista:  $\alpha = 1$
- częściowy agonista:  $1 > \alpha > 0$



leki potocznie „funkcjonujące: jako antagoniści receptorów (w rzeczywistości odwrotni agoniści):

- **hydroksyzyna** wobec receptora H1
- **naltrekson** wobec receptora opioidowego

# INDEKS (WSKAŹNIK) TERAPEUTYCZNY LEKU



WSKAŹNIK LECZNICZY (*index therapeuticum*, IT)  
- stosunek dawki wywołującej objawy toksyczne  
lub śmierć do dawki leczniczej  $TD_{50}/ED_{50}$

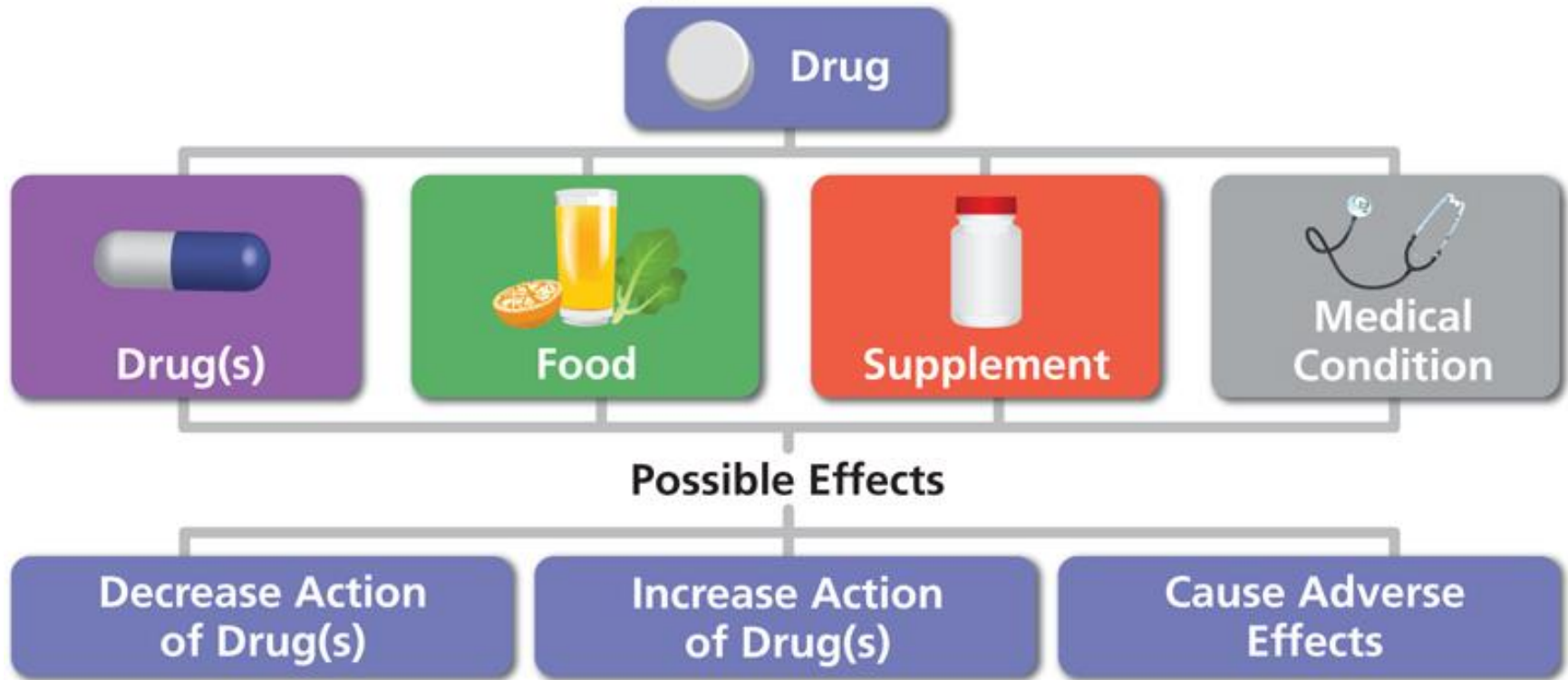
# INTERAKCJE LEKÓW



<https://www.medexpress.pl/polowa-lekow-kupowanych-w-internecie-to-falszywki/67596>

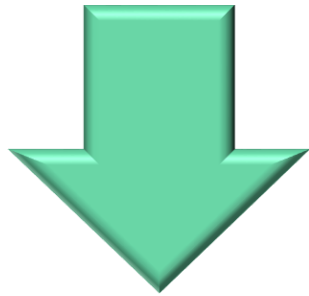
zjawisko polegające na wzajemnym oddziaływaniu dwóch lub większej liczby leków w taki sposób, że ich działanie na organizm ulega zmianie

# Drug Interaction



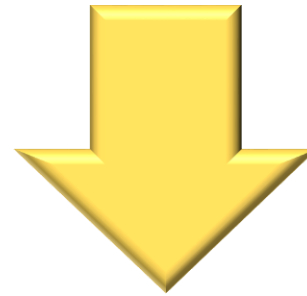
# EFEKTY INTERAKCJI LEKÓW

POŻĄDANE



NASILENIE  
DZIAŁANIA  
LECZNICZEGO

NIEPOŻĄDANE



NIESKUTECZNOŚĆ  
TERAPII

# INTERAKCJE LEKÓW

farmaceutyczne

- niezgodności chemiczne, fizyczne

farmakokinetyczne

- wchłanianie
- wiązanie z białkami
- transport przez błony biologiczne
- biotransformacja
- wydalanie

farmakodynamiczne

- synergizm
- antagonizm



# INTERAKCJE FARMACEUTYCZNE

- interakcje farmaceutyczne, czyli **niezgodności recepturowe** lub **interakcje leków *in vitro***, mogą występować w trakcie przygotowywania leku złożonego w aptece albo podczas podawania kilku leków w jednej strzykawce lub w płynie infuzyjnym

## FIZYCZNE

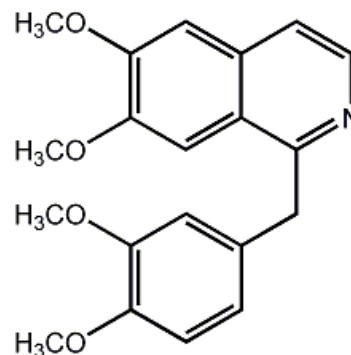
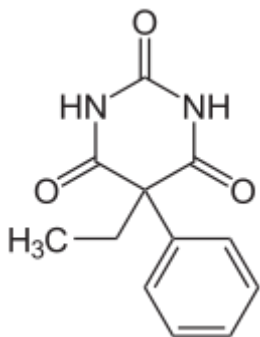
- łączenie cieczy nie mieszających się, *np. roztworów wodnych i olejowych lub parafiny ciekłej*
- zmniejszenie lub całkowita utrata siły działania w wyniku zmieszania leku ze środkiem o działaniu adsorpcyjnym, *np. alkaloidów z węglem leczniczym lub wodorotlenkiem glinu*



# INTERAKCJE FARMACEUTYCZNE

## CHEMICZNE

- polegają na reakcji chemicznej między lekami lub substancjami pomocniczymi, w wyniku czego dochodzi do inaktywacji lub wytrącenia (z *roztworu*) jednego ze składników
- wodny roztwór **fenobarbitalu** i **papaweryny**: **fenobarbital powoduje wytrącenie papaweryny**
- krople do oczu zawierające **fizostygmine** w roztworze o pH zasadowym → **dochodzi do utlenienia fizostygminy**



# INTERAKCJE FARMACEUTYCZNE

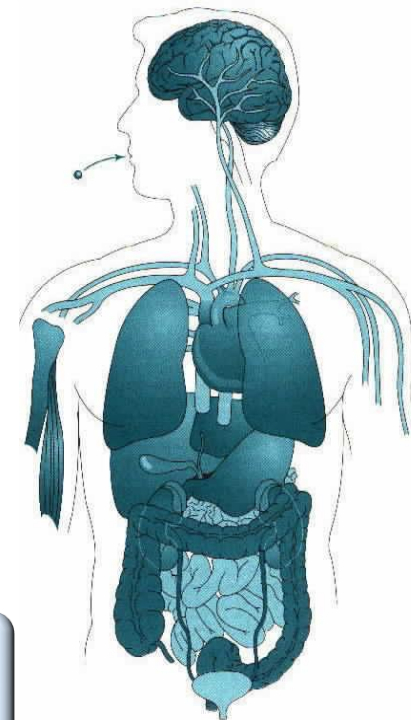
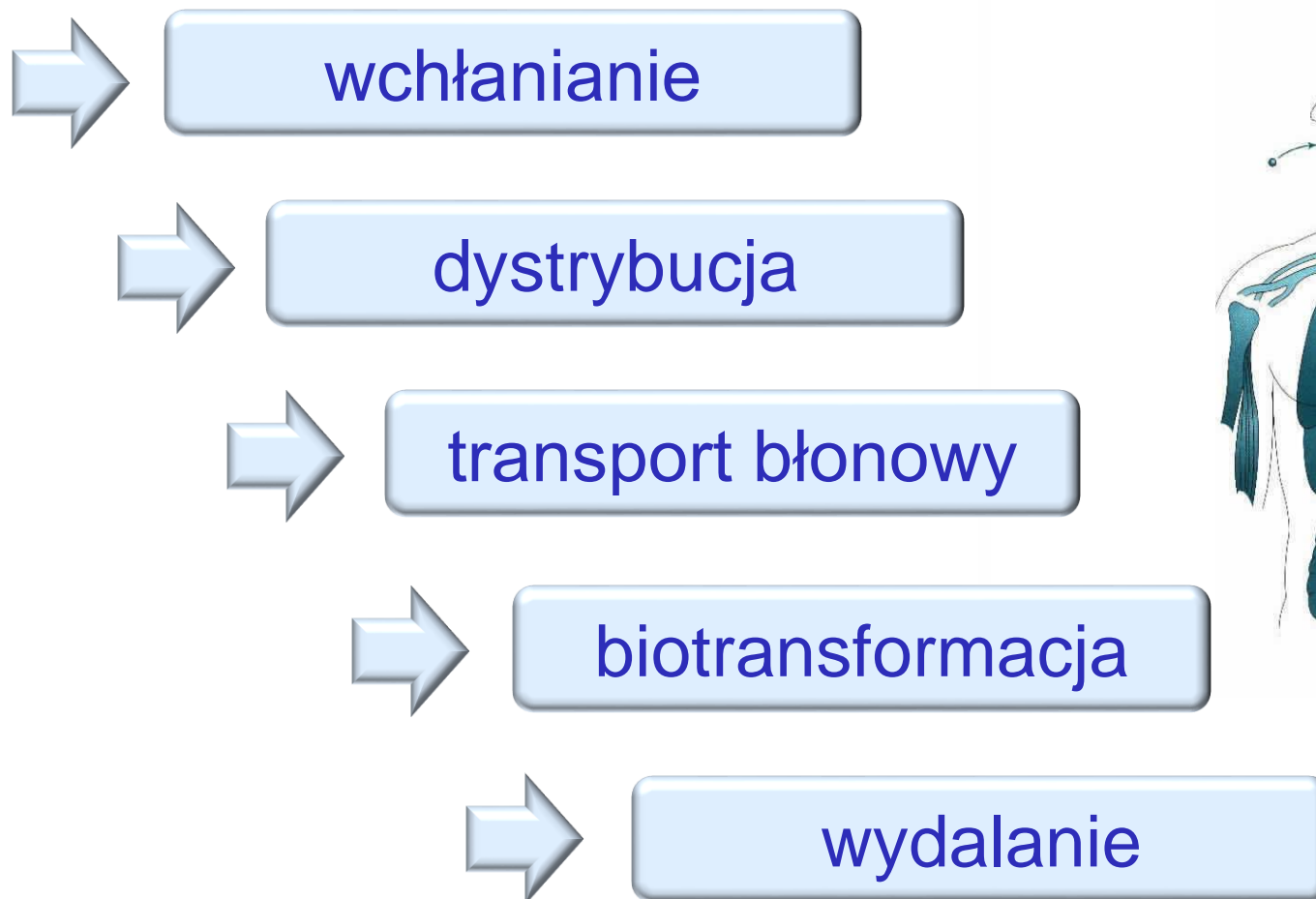
- z płynami infuzyjnymi zawierającymi dekstran nie należy mieszać:

- ampicyliny
- kwasu askorbinowego
- chlorpromazyny
- barbituranów
- prometazyny



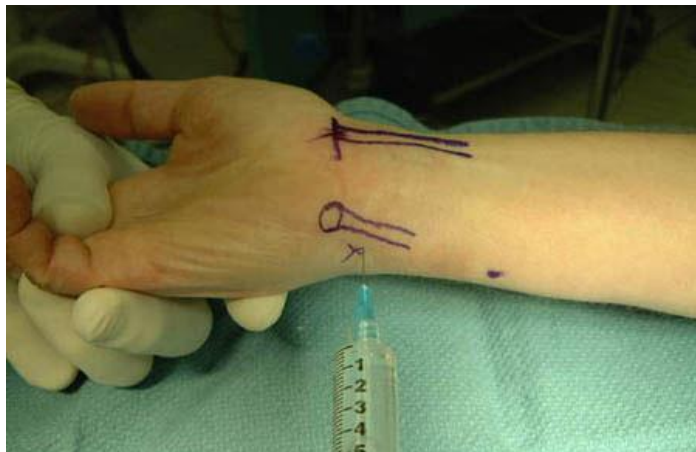
mogą tworzyć się połączenia kompleksowe lub lek może ulec wytrąceniu

# POZIOME INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNYCH



# INTERAKCJE WPŁYWAJĄCE NA POZAJELITOWE WCHŁANIANIE LEKÓW

- dodanie do leków podawanych domięśniowo lub podskórnio leków zmieniających przepływ krwi w miejscu podania:
  - **epinefryna** lub inne adrenergiki, np. **fenylefryna** → zahamowanie wchłaniania innych leków podanych jednocześnie w to samo miejsce, np. leki miejscowo znieczulające (**prokaina**)
  - wchłanianie **prokainy** jest zmniejszone → działanie znieczulające utrzymuje się dłużej → lek wywołuje mniejsze działanie ogólne



# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW w zakresie wchłaniania

- ❑ adsorpcja na powierzchni  
(*węgiel leczniczy*)



- ❑ tworzenie się trudno wchłaniających kompleksów → leki zawierające duże ilości kationów, sole żelaza, wapnia, magnezu, glinu, bizmutu (*tetracykliny z jonami  $Ca^{+2}$* )



# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie wchłaniania

- ❑ zmiana napięcia powierzchniowego  
*(kwasy żółciowe → wzmożenie wchłaniania jelitowego leków)*
  
- ❑ zmiana pH:
  - leki alkalinizujące → ↓ wchłaniania leków kwaśnych (omeprazol, pirenzepina → ↓ wchłaniania leków p-zapalnych np.: kwas acetylosalicylowy, indometacyna, ibuprofen – wzrost stopnia zjonizowania)
  
  - ↑ wchłaniania leków o odczynie alkalicznym np.: morfina, atropina
  
  - leki zakwaszające → ↓ wchłaniania leków o odczynie alkalicznym

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie wchłaniania

- ❑ leki działające ochronnie na błonę śluzową żołądka: **sukralfat, sole bizmutu** → utrudniają penetrację leków przez błonę śluzową żołądka
- ❑ leki o charakterze lipofilowym: **parafina ciekła, emulsje w/o, olej rycynowy** → zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz leków lipofilowych, zwiększając ich utratę z kałem
- ❑ pokarmy zawierające dużo tłuszczów przyspieszają wchłanianie leków lipofilowych, np. **gryzeofulwiny**
- ❑ pokarmy utrudniają wchłanianie większości leków

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie wchłaniania

- ❑ leki zwiększające perystaltykę przewodu pokarmowego, np. **leki cholinomimetyczne** oraz **leki przeczyszczające** zmniejszają ilość wchłoniętego leku
- ❑ leki hamujące perystaltykę przewodu pokarmowego, np. **leki cholinolityczne** oraz zapierające mogą ułatwiać wchłanianie leków
- ❑ antybiotyki hamujące rozwój flory bakteryjnej jelit zwiększają ilość wchłanianej **chlorpromazyny, fenacetyny**, i wielu innych leków (*bakterie jelitowe uczestniczą w dezaktywacji substancji egzogennych*)
- ❑ zmniejszenie przepływu krwi przez jelita:  
(leki naczyniozwążające → ↓ wchłaniania)



# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie dystrybucji - wiązanie z białkami

□ czynniki modulujące wiązanie leku z białkami:

➤ stężenie białek (hipo-, hiperalbuminemia)

➤ stężenie leku (dawki leku kilkusetmiligramowe)

➤ powinowactwo leku do białek

➤ pH środowiska

- zakwaszenie krwi → ↑ stopnia wiązania leków o charakterze słabych kwasów

- alkalizacja krwi → ↑ stężenia wolnej postaci tego leku w okolicy receptora (kokaina – noradrenalina)

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie dystrybucji - wiązanie z białkami

- ❑ lek związany z białkiem **nie jest aktywny farmakologicznie**
- ❑ **siła i stopień wiązania leku z białkiem** jest cechą charakterystyczną danego leku
- ❑ stopień wiązania może się jedynie zmienić w przypadku **zmiany pH** krwi lub ilości białek krwi
- ❑ wyparcie **10%** leku wiążącego się w **90%** z białkami osocza oznacza **2-krotne zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku** we krwi
- ❑ dochodzi do znacznego **nasilenia działania leku**, w tym jego działań niepożądanych i toksycznych, a także (*w większości przypadków*) skrócenia czasu działania

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie dystrybucji - wiązanie z białkami

### A

- lek (I) silnie wiążący się z białkami:
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne  
(*fenylobutazon, salicylany*)
- lek (II) wypierany z wiązania z białkami  
(*sulfonamidy*)

### B

- lek (I) silnie wiążący się z białkami:
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne  
(*indometacyna, salicylany*)
- lek (II) wypierany z wiązania z białkami
  - glikokortykosteroidy

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

## w zakresie transportu przez błony

### ☐ transport bierny

#### ➤ zmiana pH płynów ustrojowych

- zakwaszenie krwi → ↑ przepuszczalności bariery

krew – mózg

wobec barbituranów

- alkalizacja krwi → ↓ przepuszczalności bariery krew

– mózg

#### ➤ zmiana przepuszczalności błon biologicznych

#### ➤ rozluźnienie struktury błon

#### ➤ zmniejszenie napięcia powierzchniowego

(DMSO, związki depolimeryzujące – hialuronidaza)

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW w zakresie biotransformacji

Enzymy biorące udział w procesie biotransformacji:

- a/ przewód pokarmowy (proteazy, lipazy, dekarboksylazy)
- b/ wątroba (enzymy mikrosomalne: esterazy, transferazy)
- c/ drobnoustroje jelitowe (reduktazy, dekarboksylazy)
- d/ łożysko (reduktazy)

## induktory enzymatyczne

- barbiturany → ↓ doustne leki p-krzepliwe (*warfaryna*)
- fenytoina → ↓ tolbutamid
- karbamazepina → ↓ prednizolon

## inhibitory enzymatyczne

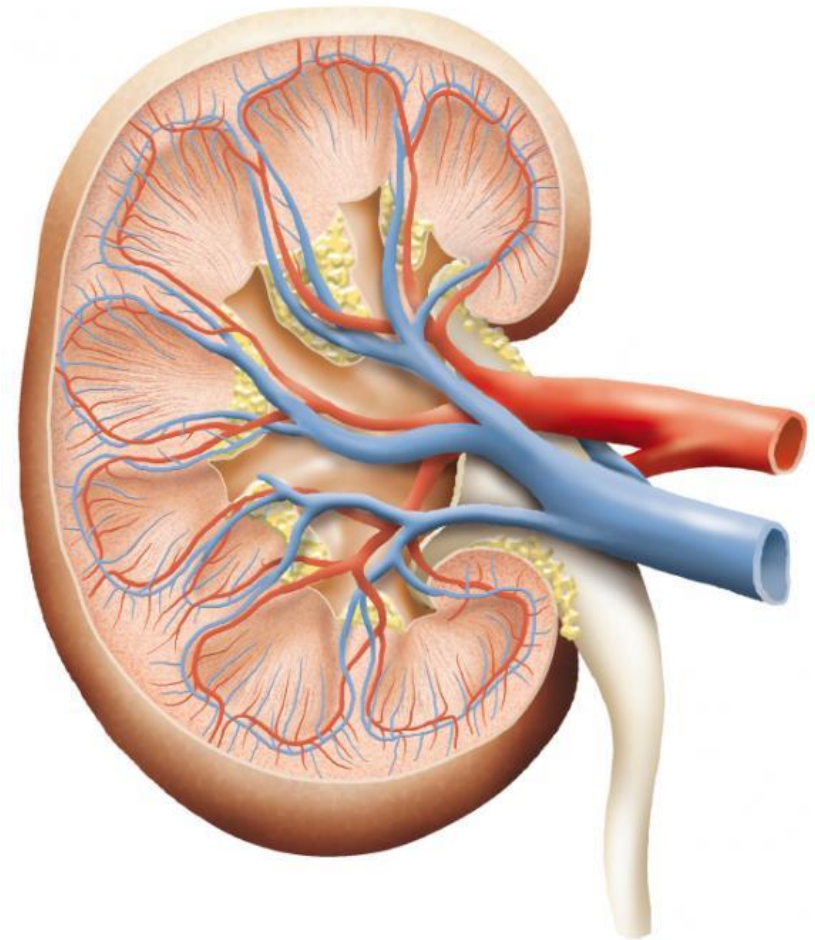
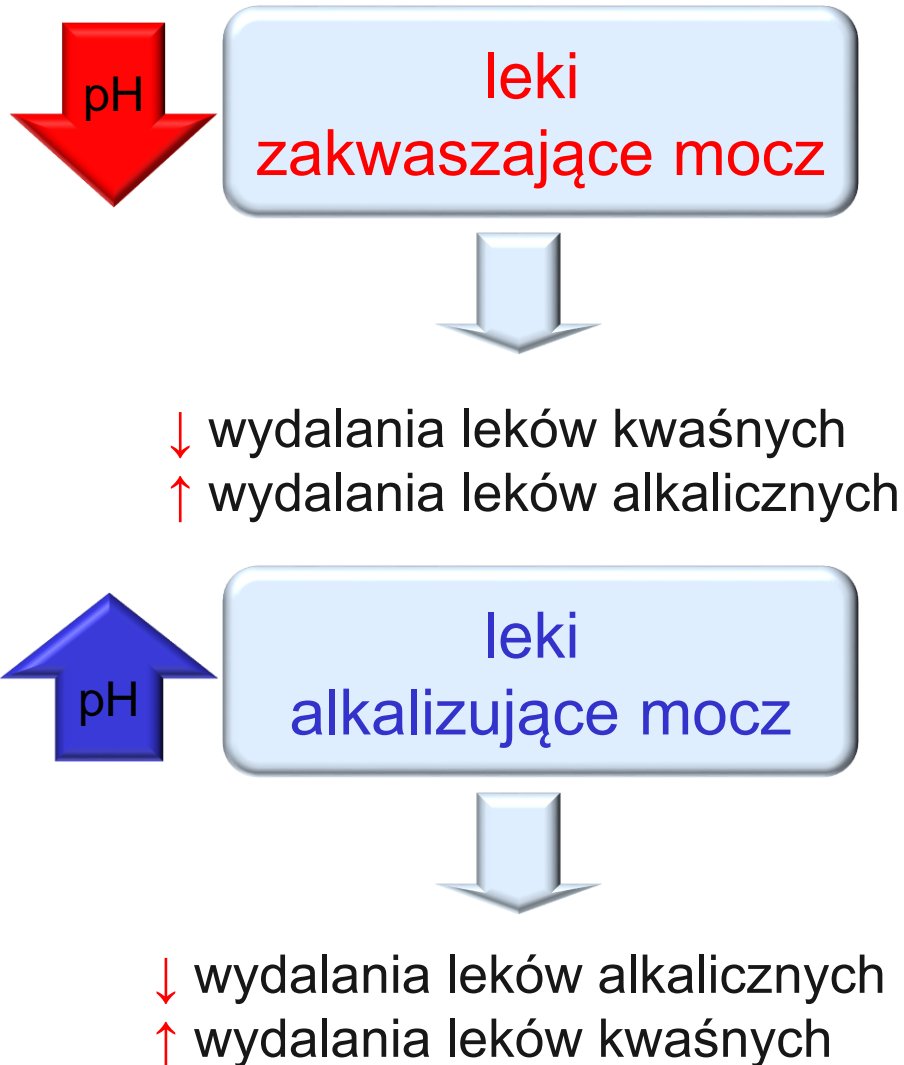
- izonizazyd → ↑ fenytoiny
- allopurynol → ↑ doustne leki p-krzepliwe
- fenyllobutazon → ↑ tolbutamidu

# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW w zakresie biotransformacji

- hamowanie aktywności enzymów nie należących do grupy CYP-450: interakcja **alkoholu etylowego** z **disulfiramem** lub **cefalosporynami III generacji**
- **disulfiram, metronidazol, chloramfenikol** oraz niektóre **cefalosporyny III generacji (cefotaksym)** hamują aktywność dehydrogenazy aldehydowej → w organizmie zwiększa się stężenie aldehydu octowego

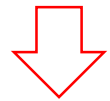


# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW w zakresie wydalania przez nerki





## MOCZ



**kwaśny**  
(hamowanie wydalania)

**alkaliczny**  
(przyspieszanie wydalania)



ampicylina  
barbiturany  
penicylina  
salicylany  
streptomycyna  
sulfonamidy

## MOCZ



**kwaśny**  
(przyspieszanie wydalania)

**alkaliczny**  
(hamowanie wydalania)

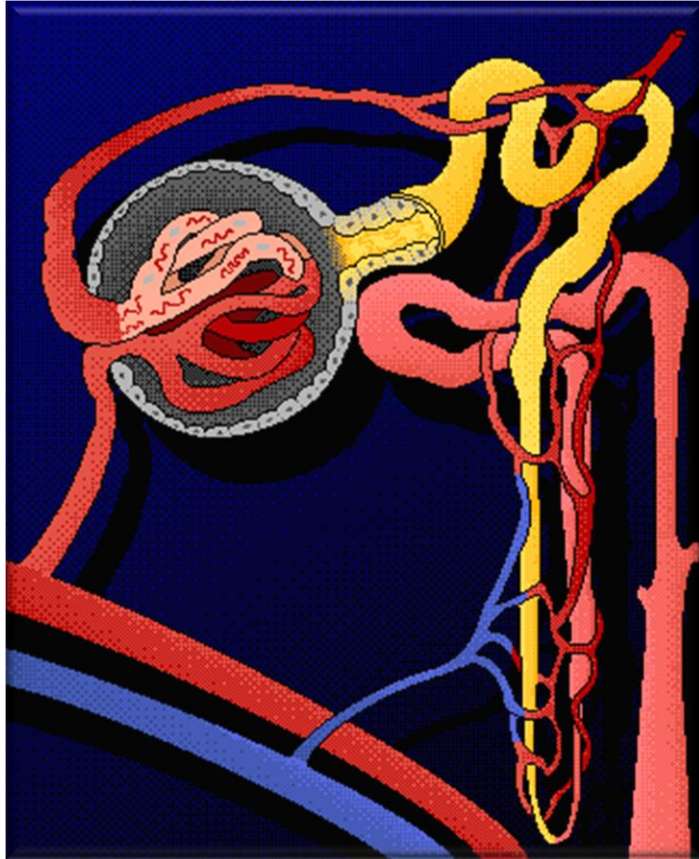


aminofenazon  
atropina  
erytromycyna  
gentamycyna  
metyloksantyny  
prokaina



# INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LEKÓW

w zakresie konkurencji z czynnym wydalaniem kanalikowym



## probenecid

- ↑ stężenia penicylin we krwi
- ↑ stężenia salicylanów we krwi

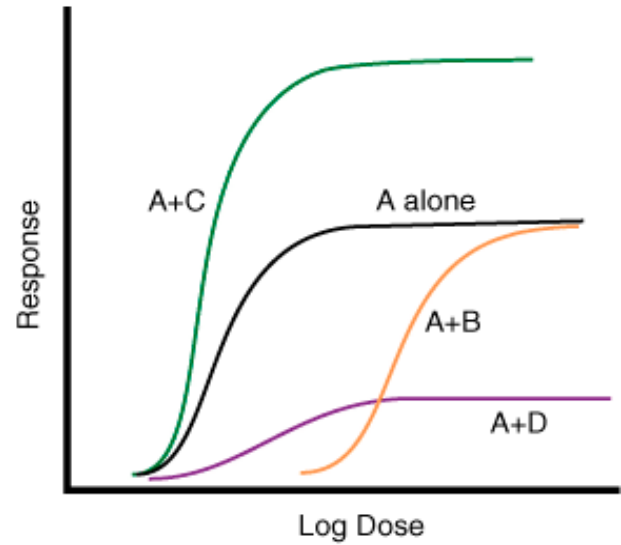
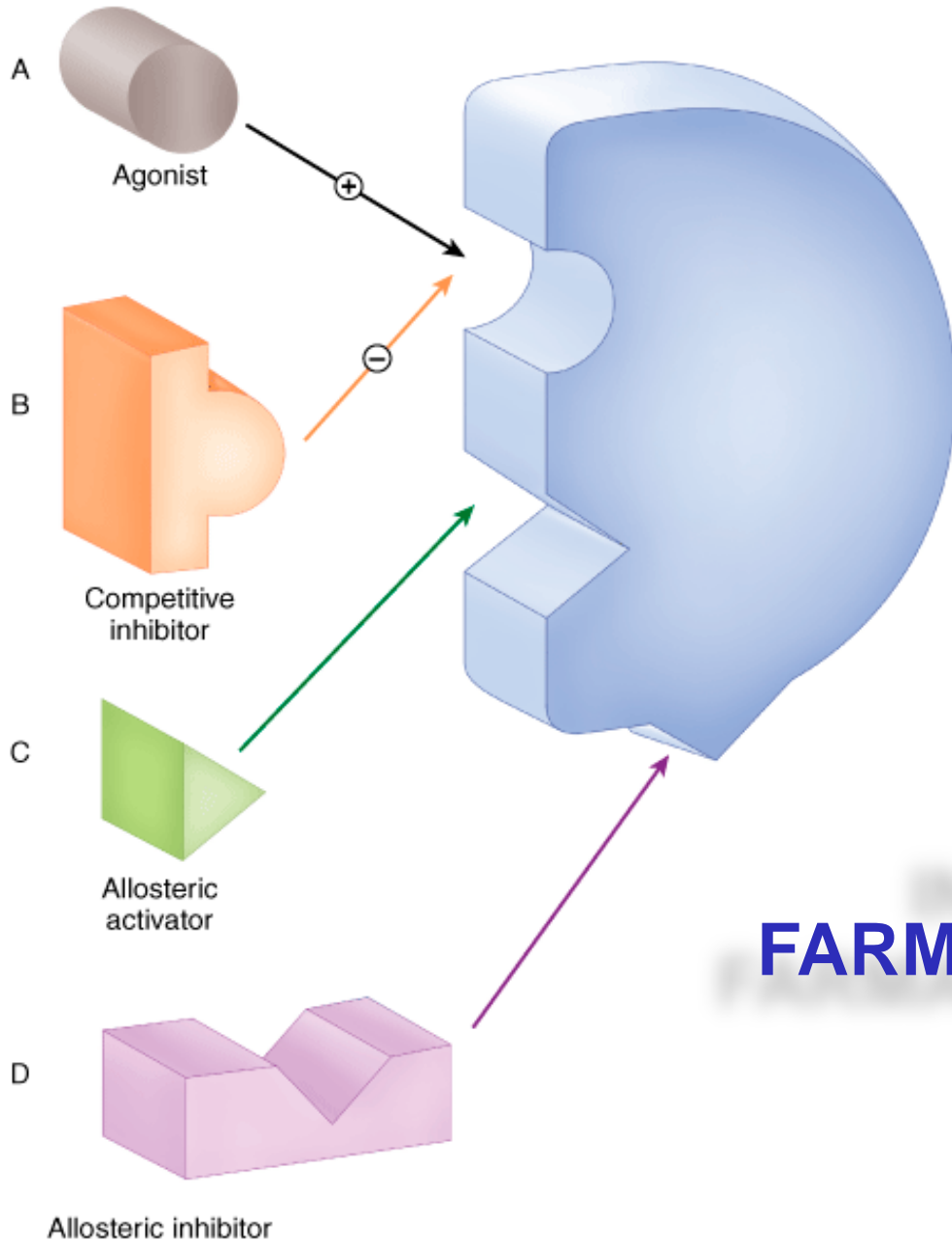
## salicylany

- ↑ stężenia metotreksatu we krwi

## spironolakton

- ↑ stężenia digoksyny we krwi

Drug → Receptor → Effects



# INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW

Allosteric inhibitor

# INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW

## synergizm



- ❑ addycyjny  
(propranolol – acebutolol)
- ❑ hiperaddycyjny  
(propranolol – werapamil)

## antagonizm



- ❑ konkurencyjny (kompetycyjny)  
(adrenalina – acebutolol)
- ❑ niekonkurencyjny (niekompetycyjny)  
(atropina – metoprolol)
- ❑ allosteryczny  
(acetylocholina – pirylamina)
- ❑ czynnościowy (funkcjonalny)  
(acetylocholina – adrenalina)
- ❑ fizjologiczny  
(fenylefryna – acebutolol)

# INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW

- ❑ podanie **agonisty** i **antagonisty** lub **aktywatora** i **inhibitora** prowadzi do zniesienia działania jednego leku przez drugi (*antagonizm*) → leczenie zatruc:
  - zatrucie pochodnymi **benzodiazepiny** → leczenie **flumazenilem**
  - zatrucie **morfina** → leczenie **naloksonem**
  - zatrucie środkami owadobójczymi z grupy **inhibitorów acetylocholinoesterazy** → leczenie **pralidoksymem**



# INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW uwagi

- ❑ nie należy podawać 2 agonistów lub antagonistów (*niesteroidowe leki przeciwzapalne*) → zazwyczaj nie dochodzi do oczekiwanego synergizmu leków → skutek terapeutyczny jest mniejszy od sumy działania poszczególnych leków → między lekami zachodzi konkurencja o receptor lub enzym
- ❑ niebezpieczeństwo wystąpienia interakcji czynnościowej w zakresie działań niepożądanych lub interakcji farmakokinetycznych



# INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE LEKÓW uwagi

□ interakcje **fizjologiczne** → leki działające w różnych narządach, na różne receptory, enzymy itp. powodują takie same lub przeciwne skutki fizjologiczne → **pożądana interakcja:**

- łączenie leków w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego (**propranolol + lek moczopędny**)
- choroba wrzodowa żołądka (**klarytromycyna + omeprazol**)
- choroba niedokrwienności serca (**azotany + leki  $\beta$ -adrenolityczne**)





# NEUROLOGIA

## 2020

XVI Krajowa Konferencja  
Szkoleniowa

Kraków, 24–25 kwietnia



leczenie  
**bólu neuropatycznego**

medycyna **praktyczna**



## Centrum Informacji o Leku

*Wiarygodna informacja o leku*

<http://www.leki-informacje.pl>

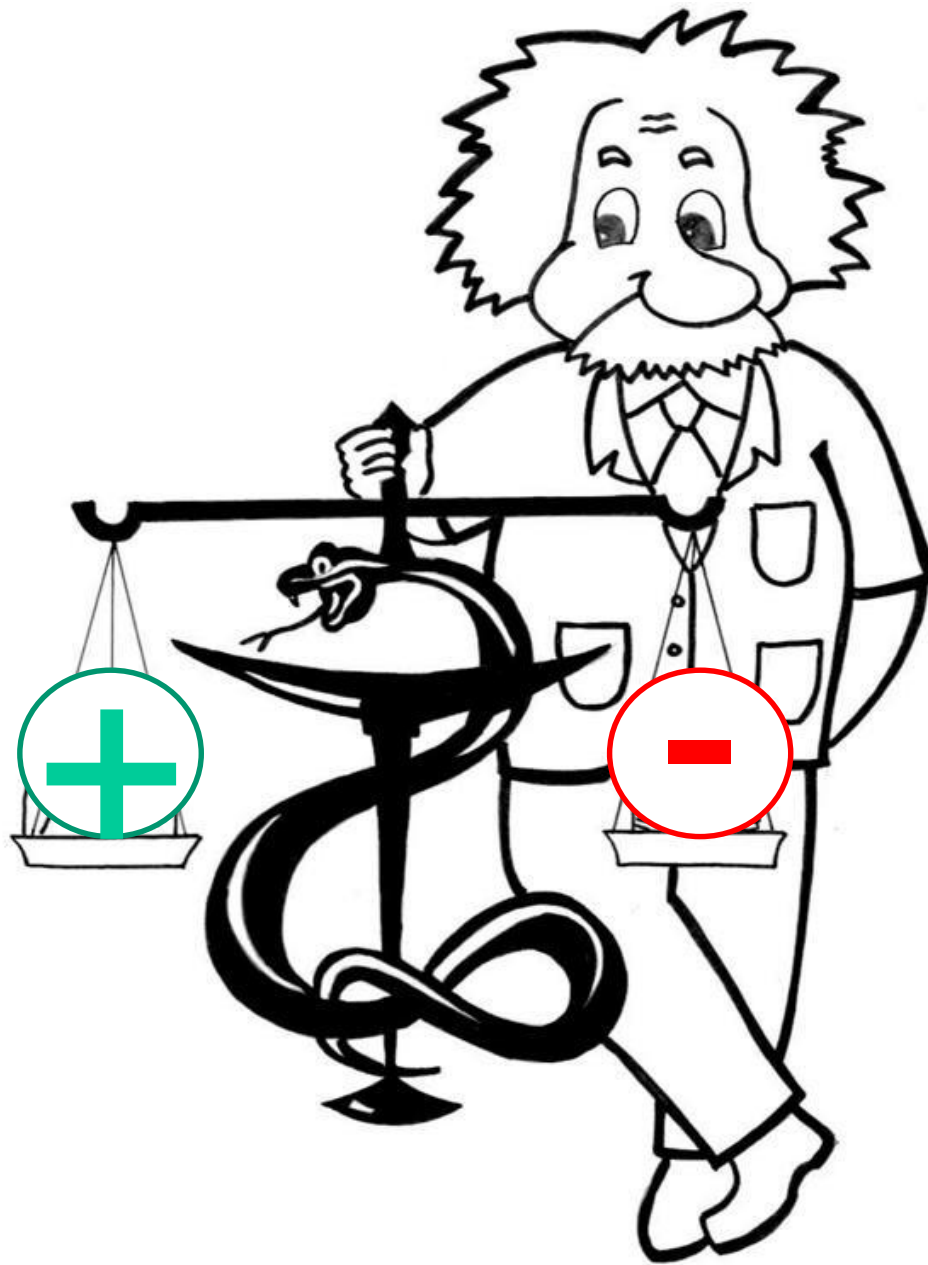
Strona główna

Publikacje

Leki refundowane

### Witamy w serwisie Centrum Informacji o Leku (CIL)

**Centrum Informacji o Leku (CIL)** jest pierwszym i jedynym w Polsce fachowym i niezależnym serwisem informacji o lekach, prowadzonym w oparciu o uznane polskie i zagraniczne źródła informacji. **Misją CIL-u** jest udostępnianie i propagowanie wiedzy na temat leków oraz bezpiecznego ich stosowania. **Celem CIL-u** jest stworzenie platformy informacyjno-edukacyjnej dla pacjentów i specjalistów ochrony zdrowia, umożliwiającej efektywną komunikację i współpracę w zakresie bezpiecznej farmakoterapii.



# DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW

# TESTY KLINICZNE NOWYCH SUBSTANCJI

- **Faza 0** - ustalenie farmakodynamiki i farmakokinetyki u ludzi - mała grupa (10–15 osób) z zastosowaniem niewielkiej dawki substancji
- **Faza 1** - sprawdzenie czy substancja jest bezpieczna. Badanie przeprowadza się na grupie 20–80 zdrowych ochotników
- **Faza 2** - ustalenie efektywności leku w porównaniu do placebo oraz dalsze badania bezpieczeństwa stosowania, faza przeprowadzana na grupie 100– 300 pacjentów
- **Faza 3** - dalsze badania podobne do fazy drugiej, przeprowadzane na grupie 1000–3000 pacjentów
- **Faza 4** – lek trafia na rynek. Ma na celu wykazanie potencjalnych wad i zalet leku oraz opracowanie optymalnego sposobu stosowania.

# PRZYCZYN DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- ❑ leżące po stronie leku
  - wąski współczynnik terapeutyczny leku
- ❑ leżące po stronie pacjenta
  - niestosowanie się pacjenta do zaleceń (*compliance*)
  - przyjmowanie innych leków, ziół, itp. (*interakcje*)
  - wpływ diety
- ❑ zależne od ordynującego
  - nieprzestrzeganie przeciwwskazań, środków ostrożności
  - nieprawidłowa częstość dawkowania lub wielkość dawki w populacji ryzyka (*pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby*)
  - interakcje z innymi lekami



# PRZYCZYN DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH - pacjent

- płeć
- wiek
- czynniki genetyczne
  - szybkość metabolizmu (*acetylacja*)
- choroby towarzyszące (*infekcje*)
  - wpływające na stężenie leku
  - wpływające na odpowiedź organizmu na podany lek
- niewydolności narządowe



# PRZYCZYN DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH - interakcje pomiędzy lekami

- w znaczący sposób zwiększają liczbę działań niepożądanych
- interakcje farmakokinetyczne prowadzą do wzrostu stężenia leku i działań toksycznych lub do jego zmniejszenia i braku skuteczności terapii
- interakcje farmakodynamiczne bezpośrednio wpływają na siłę działania leku nasilając jego efekt lub osłabiając





# ZDARZENIE – DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE

- **Zdarzenie niepożądane** (*Adverse Event*) jest to dowolne, niekorzystne zdarzenie o charakterze medycznym niezależnie od tego, czy jest wynikiem stosowania leku, czy też nie (*szerokie pojęcie dotyczące procedur medycznych stosowanych wobec pacjenta*).
- **Reakcja niepożądana na lek** (*Adverse Drug Reaction*) odnosi się do zdarzeń o charakterze medycznym spowodowanych lub potencjalnie spowodowanych przez lek/ substancję badaną jest równoznaczne z **działaniem niepożądanym**.



# FARMAKOLOGICZNY PODZIAŁ DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- Typu A (*augmented*) – zależne od dawki
- Typu B (*bizarre*) – niezależne od dawki
- Typu C (*chronic*) – zależne od przewlekłego stosowania
- Typu D (*delayed*) – działania opóźnione w czasie  
(*kancerogenne, teratogenne*)
- Typu E (*end of therapy*) – wywołane odstawieniem leku
- Typu F (*failure of therapy*) – brak skuteczności terapii



# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu A

- zależne od dawki:
  - wynikające z mechanizmu działania
    - np. hipotonia po podaniu antagonisty receptora  $\alpha$ -adrenergicznego (prazosyna)
    - krwawienie po podaniu trombolityków (alteplaza)
    - ból głowy po nitratach (nitrogliceryna)
  - toksyczne, pojawiające się po ostrym przedawkowaniu
    - np. zaburzenia oddychania i krążenia po barbituranach
    - uszkodzenie wątroby po paracetamolu



# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu B

- **niezależne od dawki:**
  - reakcje alergiczne (anafilaktyczne po penicylinach)
  - inne reakcje alergiczne (skórne po cefalosporynach, lekach zwiotczających, przeciwdrgawkowych, niesteroidowych lekach przeciwzapalnych)
  - martwica rozplywna toksyczna naskórka i zespół Stevensa-Johnsona (zmiany rumieniowo-pęcherzowo-nadżerkowe ) po sulfonamidach
  - anemia aplastyczna po chloramfenikolu
  - nadwrażliwość na drodze „nieimmunologicznej” – zwiększona odczynowość (wrażliwość) organizmu na lek, reakcje pseudoalergiczne, idiosynkrazji (hipertermia złośliwa po anestetykach)

# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu A i B - różnice

## Typ A

- przewidywalne
- zależne od dawki
- duża częstość występowania
- zgłaszane w badaniach klinicznych (rzadko po rejestracji tj. spontanicznie)
- wysoka chorobowość (rzadko reakcje ciężkie)

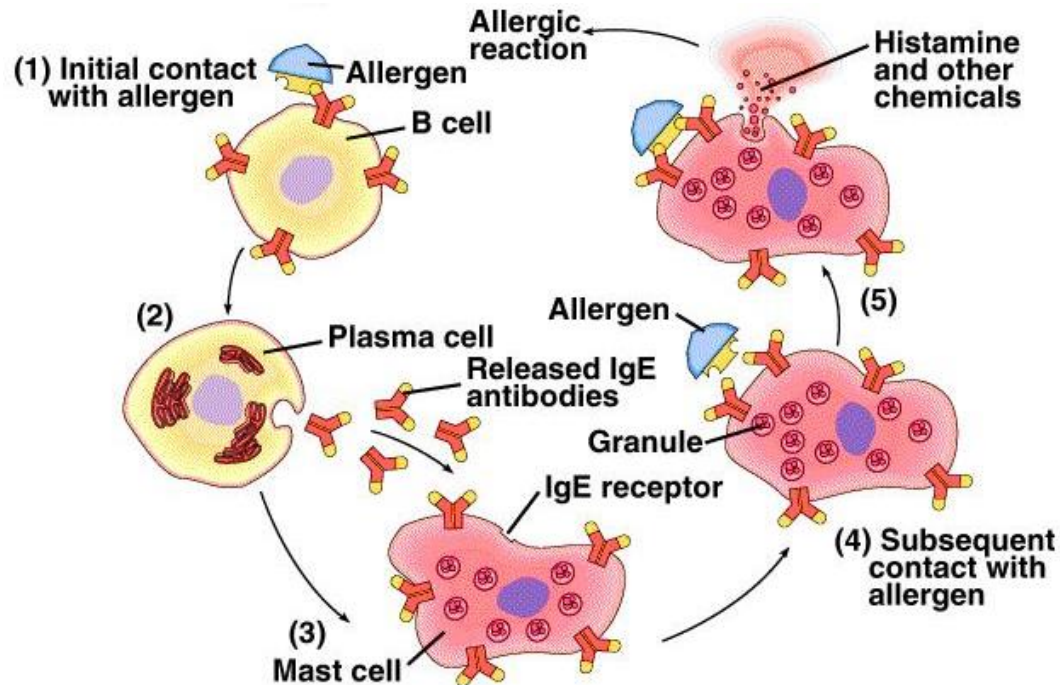
## Typ B

- nieprzewidywalne
- nie zależą od dawki
- bardzo rzadkie ( $< 1/10000$ )
- nie zgłaszane w badaniach klinicznych (spontanicznie)
- często dziwaczne lub paradoksalne
- wysoka umieralność



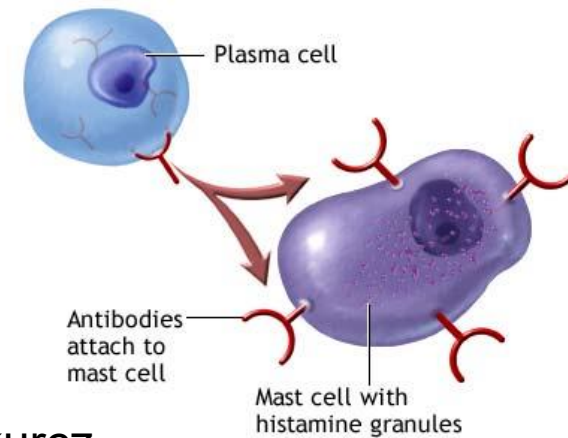
# CECHY REAKCJI ALERGICZNEJ NA LEK

- pojawiają się u osób predysponowanych
- są powodowane przez niższe dawki leku niż lecznicze
- wywołują ograniczone spektrum objawów klinicznych
- są poprzedzone ekspozycją na lek
- ustępują po odstawieniu leku
- towarzyszy im obecność eozynofili we krwi i tkankach



# PODZIAŁ REAKCJI ALERGICZNYCH wg Gella i Combsa

Typ reakcji	Mechanizm	Objawy
I	IgE-zależne reakcja typu natychmiastowego	pokrzywka, obrzęk, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny (antybiotyki $\beta$ -laktamowe)
II	cytotoksyczne zależne od IgG/IgM	niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość (sulfonamidy)
III	zależne od kompleksów immunologicznych IgG/IgM	gorączka, choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zapalenie wątroby, śródmięzszowe zapalenie nerek (penicyliny, obcogatunkowa surowica)
IV	opóźnione zależne od limfocytów T	wyprysk kontaktowy, wykwity pęcherzowe, wysypki krostkowe i plamisto-grudkowe, kłębuszkowe zapalenie nerek (metycylina)



# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu C

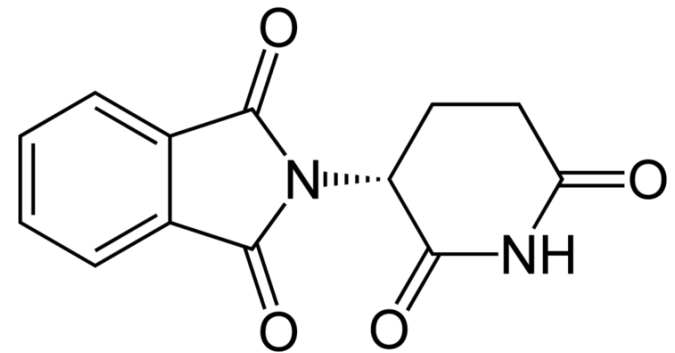
- **zależne od przewlekłego stosowania leku:**
  - kumulacja mikrozłogów lipofuscyny w rogówce jako konsekwencja przewlekłego stosowania amiodaronu
  - uzależnienie od stosowania leków oczyszczających
  - przewlekłe stosowanie środków alkalinizujących treść żołądkową może prowadzić do hipersekrecji HCl
  - uzależnienie od narkotycznych leków przeciwbólowych, leków nasennych:
    - typu fizycznego
    - typu psychicznego
    - mieszane





# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu D

- **działania kancerogenne**
  - wzrost ryzyka nowotworów macicy u córek matek leczonych **stilbestrolem**
  - wzrost ryzyka nowotworów wątroby po **molsidominie**
- **działania teratogenne**  
**talidomid** - fokomelia



# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu E

- wywołane odstawieniem leku
  - zaostrzenie objawów choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego po nagłym odstawieniu  $\beta$ -adrenolityka



# DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE typu F

- brak skuteczności terapii - antybiotyki
  1. Błąd w identyfikacji czynnika etiologicznego
    - *brak celowości stosowania antybiotyku w zakażeniach wirusowych (selekcja szczepów opornych)*
  2. Błędy w dawkowaniu (*uniemożliwienie uzyskania odpowiedniego stężenia antybiotyku w miejscu zakażenia*)
    - *stosowanie leków słabo penetrujących do zakażonych tkanek*
    - *nieregularne przyjmowanie antybiotyku*
    - *niedostateczny czas terapii*
    - *stosowanie leków i pokarmów reagujących z antybiotykiem*
    - *leki przeterminowane (brak aktywności biologicznej)*
  3. Selekcja szczepów opornych w trakcie leczenia
  4. Uleganie presji pacjentów, wpływom otoczenia i reklamie



## Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty z dnia 5 grudnia 1996

- Lekarz zobowiązany jest zgłosić podmiotowi odpowiedzialnemu za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek, a w przypadku trudności z ustaleniem podmiotu odpowiedzialnego – Prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, niepożądane działanie produktu leczniczego.
- Zgłoszenia lekarz dokonuje pisemnie na formularzu zgłoszenia działania niepożądanego produktu leczniczego.