

Osud xenobiotik v organismu

Xenobiotikum

- Látka, která po vstřebání do krve vyvolá chorobné změny v organismu
- jinými slovy také noxa či jed
- Toxické účinky:
 1. přechodné
 2. trvale poškozující
 3. fatální

Osud drogy v organismu

Farmakodynamika – co dělá jed s organismem (účinky)

Farmakokinetika – co dělá organismus s jedem (toxikologické analýzy)

- součástí jsou uvedené procesy
 1. Aplikace – způsoby podání: Inhalace – Šňupání – Injekce – Per os – Dermální....

Případné uvolňování vázané aktivní složky v léčivu

1. **Absorpce** – Vstřebání do krevního oběhu
2. **Distribuce** – mezi krví a tkáněmi a naopak
3. **Biotransformace** – přeměna chemické struktury, tvorba metabolitů aktivních i inaktivních
4. **Eliminace** Vylučovací cesty – souvislost s polaritou látky Ledviny – Střevo – Kůže – Sliny – Plíce – Vlasy – Nehty

Absorpce noxy

- pasivní difuzí nebo
- aktivním transportem

Rychlost a absorbovaný podíl – způsob podání

1. Intravenózní – rychlé a úplné vstřebání (100%)
2. Plicní inhalace – rychlé a redukované vstřebání
3. Parentální podání – absorpce ze tkání – prokrvení
4. Perorální – first pass efekt

Míra absorpce xenobiotik v zažívacím traktu

1. Vliv pH prostředí na absorpci noxy
2. Absorpce podle acidobázických vlastností noxy

Žaludek	pH 1-3	pole B1	< 5 m ²	kyselé látky (aspirin)
Tenké střevo S₁	pH 5-7	pole B2	200 m ²	
Tenké střevo S₂	pH 7-8	pole B3	< 5 m ²	
Tlusté střevo	pH 7-8	pole B3	< 5 m ²	baze (efedrin)

Absorbovaný podíl noxy – v souvislosti se způsobem aplikace

- Biodostupnost – Bioavailability

Podíl (%) absorbované noxy do krevního oběhu při určitém podání v nekonečném čase vzhledem k i. v. podání (100%)

- „First pass metabolismus“ – „First pass effect“
 - Podíl noxy, který se dostane do jater dříve než do krevního oběhu a je metabolizován dříve, než vykáže farmakologický účinek – snížení biodostupnosti
 - Presystémová tvorba metabolitu při podání dávky p. o. ve srovnání se subkutánním podáním (sc.)

Distribuce

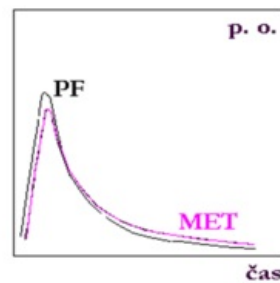
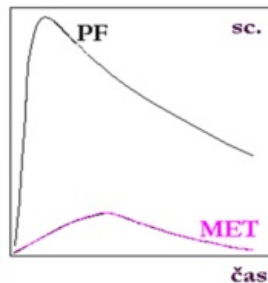
Model těla jako soubor kompartmentů

Distribuce závisí na

- Polaritě a velikosti molekuly noxy
- Vazbě noxy a metabolitů na proteiny plazmy
- Stupni ionizace při pH plazmy
- Prokrvení tkání, transport noxy
- Rozdělení mezi krev a tkáň – obsah vody tkání

Např.

- *Alkohol proniká rovnoměrně do vody v celém těle*
- *Warfarin má silnou vazbu na bílkoviny plazmy a nachází se jen v plazmě a extracelulární tekutině*



TKÁŇ	% vody
sval	76
tuk	10
játra	68
ledviny	83
plíce	79
mozek	75

	Objem vody /těl. hmotnost (l/kg)
plazma	0,04
krev	0,08
extracelulární voda	0,2
celková tělesná voda	0,6
tuk	0,2–0,35

- Podíl celkové vody klesá v průběhu vývoje jedince.
- **Distribuční objem** – hypotetická veličina po dosažení distribuční rovnováhy. Látky silně vázané na proteiny tkání mají vysoký V_d a sníženou plazmatickou koncentraci

$$V_d = D/c_0 \text{ nebo } V_d = a/c$$

D – vstřebená dávka léčiva, noxy (i. v. dávka)

c_0 – počáteční plazmatická koncentrace (po i. v. dávce)

:(viz dále odečet ze semilogaritmické kinetické křivky)

a – momentální množství noxy v těle

c – momentální plazmatická koncentrace

Distribuční objem látek

V_d (l)	Místo výskytu léčiva
5	zůstává v plazmě
5-20	distribuce do extracelulárního prostoru
20-40	distribuce do všech tělních tekutin
>40	depo v periferních tkáních

Eliminace

Velká většina nox se metabolizuje v játrech a je vylučována močí. Ethanol se eliminuje podle 0. řádu. U léčiv se uplatňuje převážně kinetika 1. řádu:

$$-dc/dt = k_{el} \cdot c$$

Plazmatický eliminační poločas:

$$-dc/dt = k_{el} \cdot c$$

$$c = \exp(-k_{el} \cdot dt)$$

$$\ln c = -k_{el} \cdot t$$

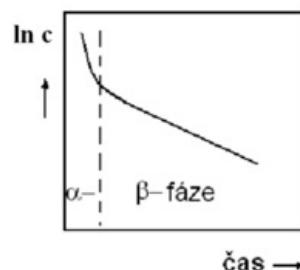
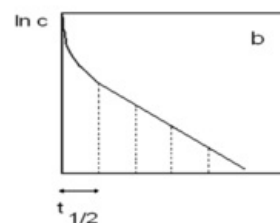
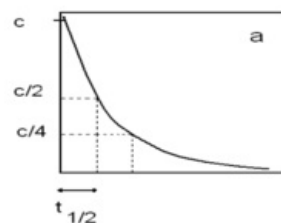
Poločas když, $c = \frac{1}{2} c_0$

$$\ln \frac{1}{2} = -k_{el} \cdot t_{1/2}$$

$$\ln 2 = k_{el} \cdot t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / k_{el}$$

- Obecně: po 5 poločasech je eliminováno 96,875% léčiva, tedy organismus je prakticky očištěn
- Clearance – objem plazmy, ze které je noxa odstraněna za jednotku času



$$[CL] = [\text{objem} / (\text{hmotnost} \cdot \text{čas})]$$

- Celková clearance a clearance jednotlivých orgánů – závislost na zdravotním stavu jedince
- Látky vázané ve tkáních s vysokým V_d jsou při dané clearanci dlouho eliminovány, mají dlouhý poločas

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / CL \text{ nebo } k_{el} = CL / V_d$$

- SOUHRN - Důležitá farmakokinetická data:

$$k_{el}; t_{1/2}; V_d; CL$$

Enterohepatální cirkulace

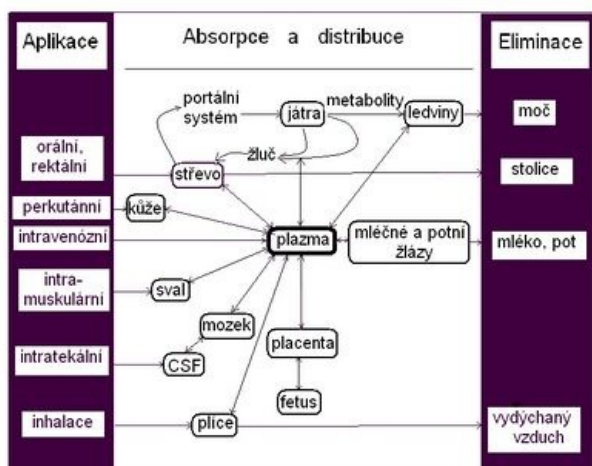
- Noxy a metabolity vyloučené žlučí do střev jsou znovu resorbovány, znovu projdou játry do žluče, znovu do střev.....
- Opakování tohoto cyklu se děje až do úplné eliminace
- Cirkulace prodlužuje setrvání noxy v organismu a může prodlužovat či zpoždovat toxické projevy
- Noxy vykazující e. c. jsou nalézány ve střevech i po parentálním podání (např. opiáty, benzodiazepiny)

Uvolňování ze tkání

- Prokrvení tkání
- Tuková tkáň – málo prokrvená
- Pomalé zpětné uvolňování akumulovaných nox do krve
- Prodloužená eliminace

Př. Chronický abusus marihuany – depo v tuku – dlouhodobé vylučování metabolitu

Souhrn - dispozice noxy v organismu



Odkazy

Související články

- Toxicita, účinky nox
- Úvod do toxikologie
- Farmakodynamika
- Farmakokinetika

Zdroj

- BALÍKOVÁ, Marie. *Osud xenobiotik a biotransformace* [online]. [cit. 2012-03-13]. <<https://el.lf1.cuni.cz/p88978866/>>.
- PROKEŠ, Jaroslav. *Základy toxikologie : obecná toxikologie a ekotoxikologie*. 1. vydání. Praha : Galén : Karolinum, c2005. ISBN 80-7262-30-1X.