

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. **Distibuce** – 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.)

Distibuce

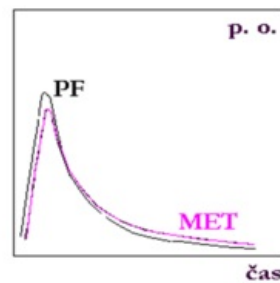
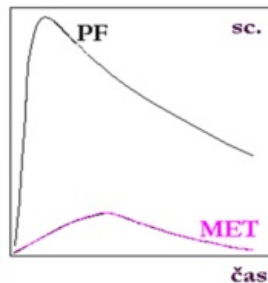
Model těla jako soubor kompartmentů

Distibuce 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 tkáně – 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

$V_d = D/c_0$ nebo $V_d = a/c$
 D – vstřebaná dávka léčiva, noxy (i. v. dávka)
 c_0 – počáteční plazmatická koncentrace (po i. v. dávce)
 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:

$$\begin{aligned}
 -dc/dt &= k_{el} \cdot c \\
 c &= \exp(-k_{el} \cdot dt) \\
 \ln c &= -k_{el} \cdot t
 \end{aligned}$$

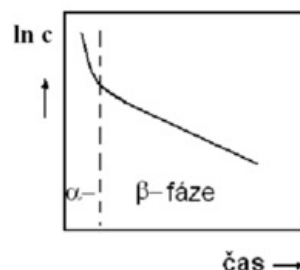
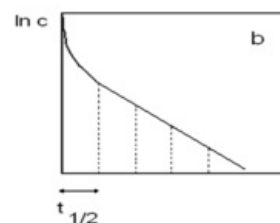
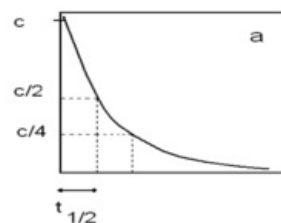
Poločas když, $c = \frac{1}{2} c_0$

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

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

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

- 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

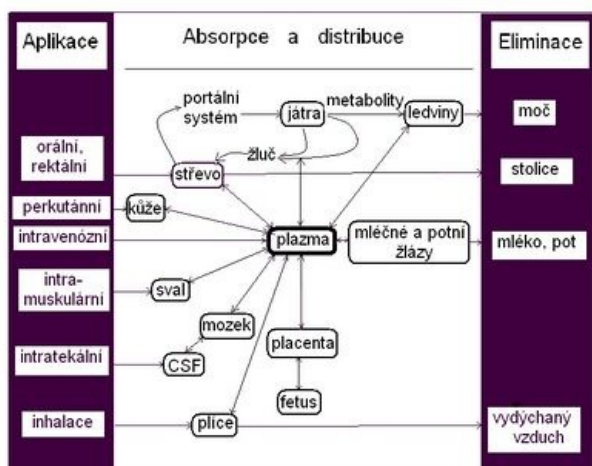
- Noxy a metabolity vyloučené žlučí do střev jsou znovu resorbovány, znovu projdou játry do žluče, znovu do střev.....
- Opakování tohoto cyklu se děje až do úplné eliminace
- Cirkulace prodlužuje setrvání noxy v organismu a může prodlužovat či zpožďovat toxické projevy
- Noxy vykazující e. c. jsou nalézány 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.