



Osud xenobiotik v organismu

M. Balíková

JED-NOXA-DROGA-XENOBIOTIKUM

Látka, která po vstřebání do krve vyvolá chorobné změny v organismu

Toxické účinky:

- a) přechodné
- b) trvale poškozující
- c) fatální

Vzájemné působení jedu a organismu:

FARMAKODYNAMIKA - co dělá jed s organismem (účinky)

FARMAKOKINETIKA - co dělá organismus s jedem (toxikologické analýzy)

Osud drogy v organismu

Sekvence procesů - fází :

1) **Aplikace** - způsoby podání:

Inhalace - Sňupání - Injekce - Per os -
Dermální....

1a) Případné uvolňování vázané aktivní složky v léčivu

2) **Resorpce**. Vstřebání do krevního oběhu

3) **Distribuce** - mezi krví a tkáněmi a naopak

4) **Biotransformace** - přeměna chemické struktury,
tvorba metabolitů aktivních i inaktivních

5) **Eliminace**

Vylučovací cesty - souvislost s polaritou látky

Ledviny - Střevo - Kůže - Sliny - Plíce - Vlasy -
Nehty

Výskyt noxy/metabolitu v organismu, tj. dispozici ovlivňují procesy:

- Absorpce
- Distribuce
- Metabolismus - biotransformace
- Eliminace - exkrece

Absorpce noxy - pasivní difuzí nebo
aktivním transportem

Rychlost a absorbovaný podíl - způsob podání:

- Intravenózní - rychlé a úplné vstřebání (100%)
- Plicní inhalace - rychlé a redukované vstřebání
- Parentální podání - absorpce ze tkání - prokrvení
- Perorální - first pass efekt

Míra absorpce xenobiotik v GI

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

Žaludek	pH 1 - 3	< 5 m ²	kyselé látky (aspirin)
Tenké střevo S ₁	pH 5 - 7	200 m ²	
Tenké střevo S ₂	pH 7 - 8	< 5 m ²	
Tlusté střevo	pH 7 - 8	< 5 m ²	baze (efedrin)

Absorbovaný podíl noxy - v souvislosti se způsobem aplikace

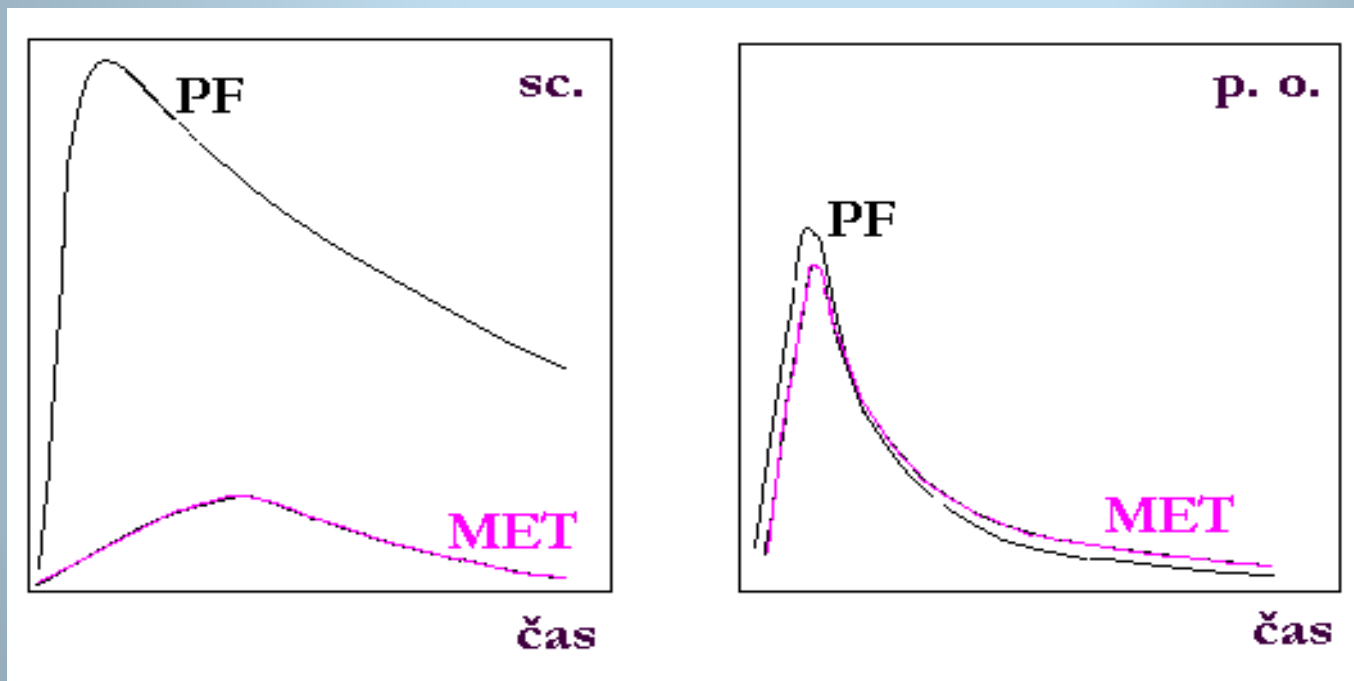
Biodostupnost - Bioavailability :

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

„First pass metabolismus“ - „First pass effect“

Presystémová tvorba metabolitu při podání dávky p. o. ve srovnání se subkutánním podání (sc.)



Distribuce - 1

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 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	0,20
celková tělesná voda	0,60
tuk	0,20-0,35

**Podíl celkové vody klesá
v průběhu vývoje jedince**

Distribuce- 2

Distribuční objem - hypotetická veličina po dosažení distribuční rovnováhy. Látky silně vázané na proteiny tkání mají vysoký V_d a sníženou plazmatickou koncentraci

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

D - vstřebaná 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

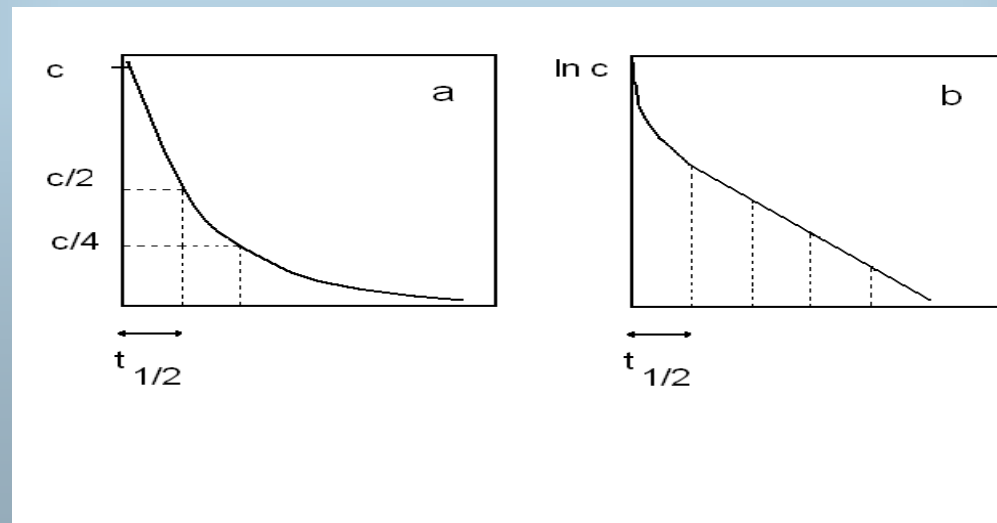
V_d (l/kg)	Místo výskytu léčiva
5	zůstává v plazmě
5-20	distribuce do extracelulárního prostoru
20-40	distribuce do všech tělních tekutin
>40	depo v periferních tkáních

Eliminace -1

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:



Eliminace -2

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

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

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

c_0 v čase 0 >>>

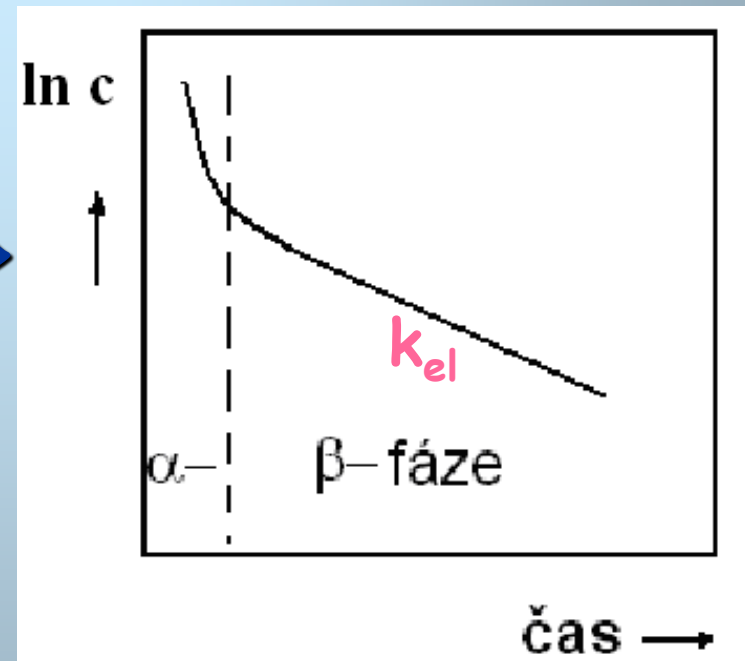
Poločas když, $c = \frac{1}{2} c_0$

$$-dc/c = \exp(-k_{el} \cdot t_{1/2})$$

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

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

Obecně: po 5 poločasech je eliminováno 96,875% léčiva, tedy organismus je prakticky očištěn



Eliminace -3

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

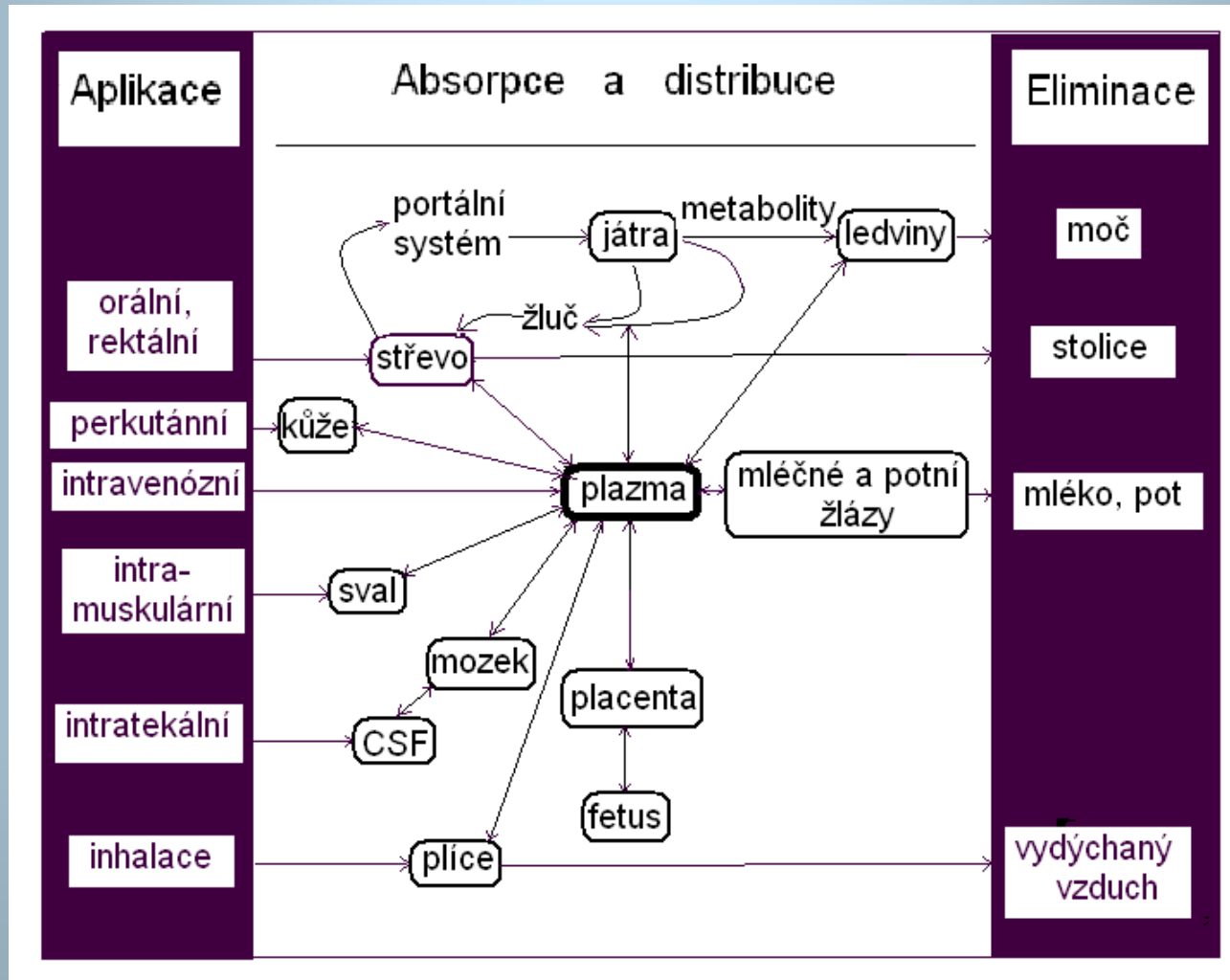
Pomalé zpětné uvolňování akumulovaných tox do krve

Prodloužená eliminace

Př.

Chronický abuzus marihuany - depo v tuku - dlouhodobé vylučování metabolitu

Souhrn - dispozice noxy v organismu



Řada neznámých faktorů v toxikokinetice !

Farmakokinetická tabelovaná data jako vodítko

Klinické kontrolované studie

Vs.

Toxikologická realita

Tabelované hodnoty a toxikologie

- Farmakokinetická data v literatuře pocházejí z kontrolovaných studií při podání jediné látky. Jsou střední hodnotou pro určitý soubor dobrovolníků. Často jsou uváděna rozpětí dat (např. pro flunitrazepam $t_{1/2}$ 9 až 25 hod)
- Individualita jedince - genetický základ, pohlaví, zdravotní stav, věk,
- Směsné otravy - možnost ovlivňování farmakokinetiky i dynamiky, potencování, inhibice (změny metabolismu, eliminace, změny účinků)
- V toxikologii zůstává řada parametrů neznámá, jaké noxy byly aplikovány, dávky, doba, sekvence a způsob aplikace, chronické užívání, aj.

Tabelované terapeutické a toxické plazmatické hladiny

Terapeutické hladiny - ustálený stav - klinické studie

Toxické či fatální hladiny - z náhodných kazuistik

Variabilita dat - variabilita souborů individuí

	Zdroj	Terapeutické (mg/l)	Toxické (mg/l)	Fatální (mg/l)
Fenobarbital	A	10-40	40-60	80-
	B	20-40	60-80	100-150
	C	10-30	30-40	50-60