

# 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

<b>Žaludek</b>	pH 1-3	pole B1	< 5 m <sup>2</sup>	kyselé látky (aspirin)
<b>Tenké střevo S<sub>1</sub></b>	pH 5-7	pole B2	200 m <sup>2</sup>	
<b>Tenké střevo S<sub>2</sub></b>	pH 7-8	pole B3	< 5 m <sup>2</sup>	
<b>Tlusté střevo</b>	pH 7-8	pole B3	< 5 m <sup>2</sup>	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

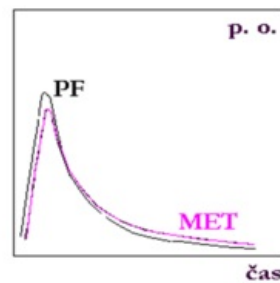
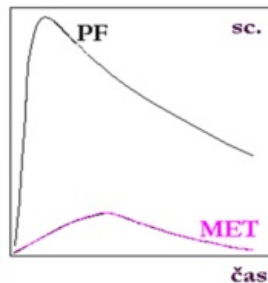
Model těla jako soubor kompartmentů

**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 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:

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

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

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

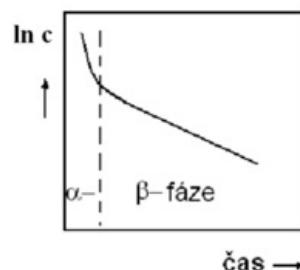
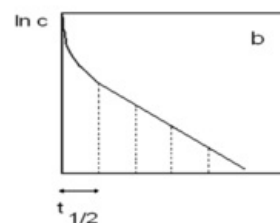
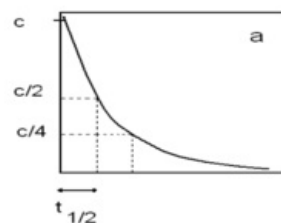
Poločas když,  $c = \frac{1}{2} c_0$

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

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

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

- 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

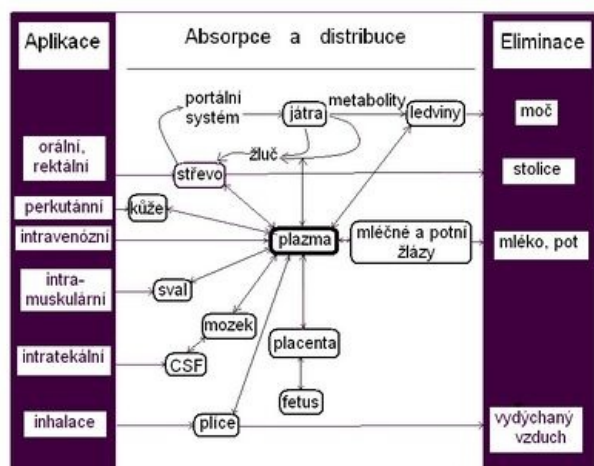
- Noxy a metabolity vyloučené žlučí do střev jsou znovu resorbovány, znovu projdou játry do žluče, znovu do střev.....
- Opakování tohoto cyklu se děje až do úplné eliminace
- Cirkulace prodlužuje setrvání noxy v organismu a může prodlužovat či zpoždovat toxické projevy
- Noxy vykazující e. c. jsou nalézány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