

## Monitorování hladiny léčiv

V praxi klinické laboratoře se velmi často stanovují hladiny léků v organismu (především v plazmě/séru) za účelem terapeutického monitorování (*TDM, Therapeutic Drug Monitoring*), jehož cílem je

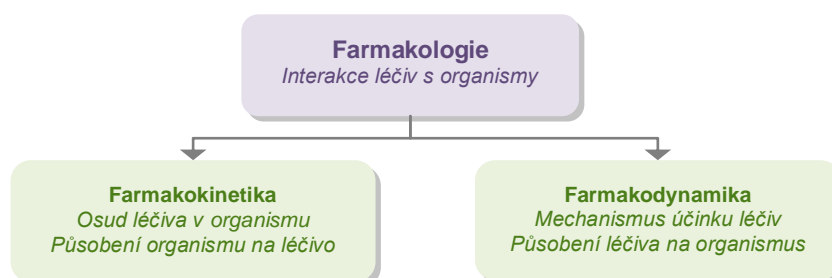
- **určení dávkování léčiva,**
- **určení dávky antagonisty (viz str. 7),**
- **stanovení intoxikace a**
- **kontrola toxicity léčiv či kontrola dodržování farmakoterapeutického režimu nemocným.**

Snižuje se tím nebezpečí předávkování či naopak poddávkování léčivy, což zkracuje celkovou dobu podávání léčiv (medikace) a z kvalitnější farmakoterapii. Z laboratorního hlediska je k monitorování hladiny léčiv potřeba především vhodná a dostupná analytická metoda.

### 1. Základní pojmy z farmakologie

**Farmakologie** je vědní obor studující interakce léčiv s organismy. Tyto interakce jsou vzájemné – léčivo působí na organismus a současně je vystaveno účinkům organismu. Farmakologie má dvě základní součásti – farmakokinetiku a farmakodynamiku.

- **Farmakokinetika** se zabývá osudem léčiv v organismu (tj. působením organismu na léčivo). Předmětem jejího studia je absorpce, distribuce a metabolismus léčiva, jeho eliminace z organismu a v neposlední řadě též časový průběh koncentrace léčiva v různých tkáních a tělních tekutinách.
- **Farmakodynamika** se zabývá mechanismem účinku léčiv (tj. působením léčiva na organismus) a je proto považována za základ farmakologie



**Léčivem** se rozumí jakákoli látka nebo směs látek, které se podávají člověku nebo zvířeti k profylaxi, diagnóze, léčení nebo mírnění chorob či k ovlivnění fyziologických funkcí.

**Kompartment** (oddíl) je prostor, v jehož celém objemu jsou hodnoty různých parametrů charakterizujících pohyb a chování léčiva konstantní (*např. difúzní koeficient, stupeň disociace apod.*). Kompartment byl definován pro farmakokinetické analýzy a pro tyto účely se organismus považuje za *systém vzájemně propojených kompartmentů*.

**Za hlavní kompartmenty se považují**

- *plazma (IVT, případně i krev),*
- *intracelulární a*
- *extracelulární tekutina,*
- *tuková tkáň.*

### 2. Farmakokinetika

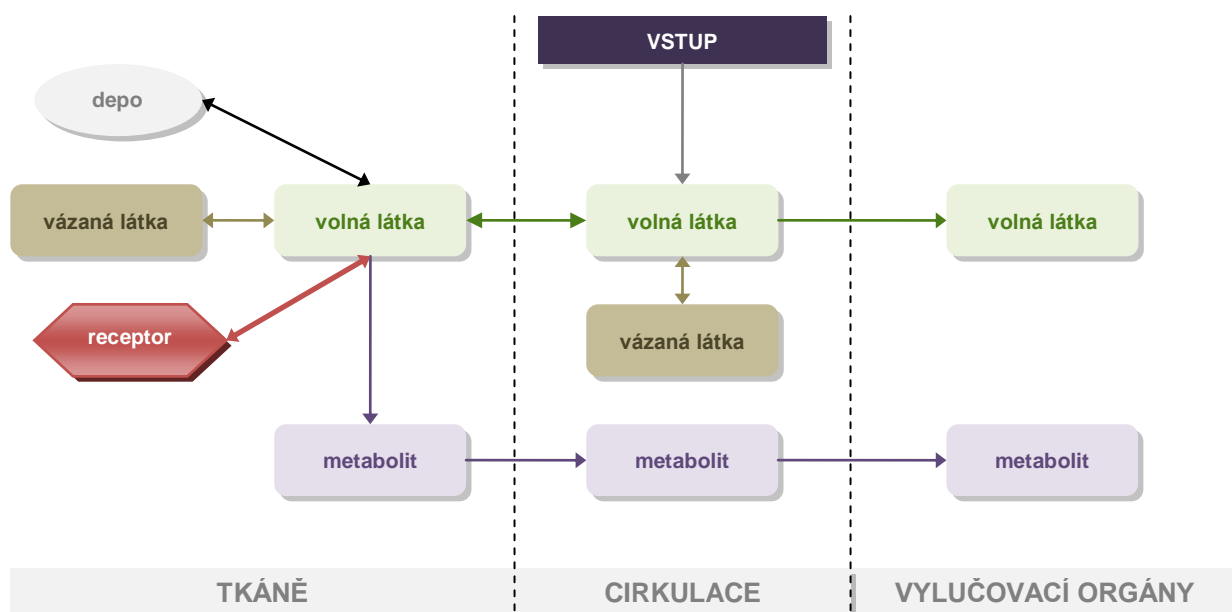
Obecné pochody, kterými látka v organismu prochází, jsou

- **absorpce** (vstřebání; v některých pramenech se uvádí i termín *resorpce* ve stejném významu)
- **distribuce** (rozdělení v organismu)
- **eliminace** (odstranění látky = její metabolismus čili biotransformace a vyloučení)

Z fyzikálněchemického hlediska se látka opakovaně

- rozděluje mezi dvě či více fází
- adsorbuje či váže na bílkoviny
- prochází membránami (oddělujícími jednotlivé oddíly organismu)

### Osud látky v organismu



**Legenda k obrázku:** Vlastní účinek je dán pouze molekulami působícími na *receptor* (tj. malým podílem celkového množství látky). Z jednoho prostředí do druhého přecházejí pouze *volné molekuly*. Vazbou na bílkoviny se tato schopnost dočasně ztrácí. Dočasně proto, že většinou je tato vazba reverzibilní. Vazba na bílkoviny prodlužuje (ale přitom zeslabuje) působení látky; je prodloužen a zpomalen i její metabolismus a vylučování. Míra prodloužení a zeslabení účinku látky závisí na stupni afinity látky k bílkovinám. Podrobněji je obrázek rozkreslen v Dodatku na str.18.

## 2.1. Prostup látek biologickými membránami

Mechanismus prostupu látek biologickými membránami je předmětem obecné biochemie, případně cytologie či buněčné molekulární biologie. V tomto textu je učiněna pouze stručná zmínka o těchto dějích v odstavci 5 na konci kapitoly.

## 2.2. Vstup léčiva do organismu

**Lokální podání:** aplikace na kůži, sliznice, do tělních dutin (výplachy). Používá se většinou pro místní účinek, někdy i pro celkový účinek po lokálním podání (využití dobré resorpce látky kůží, resorpce ze sliznic apod.).

**Celkové podání:** do organismu se vpravují léčiva, od nichž se očekává výrazný účinek až po resorpci, tj. po průniku do celého organismu. Léčivo může vstoupit do organismu po resorpci sliznicí trávicího ústrojí – *enterální* podání, nebo jinou cestou – *parenterální* podání.

### • Enterální podání

- *sublingvální:* vstřebání některých léčiv (např. nitroglycerin) sliznicí ústní dutiny, což je pro tato léčiva rychlejší než ze žaludku a vzdálenějších částí trávicího ústrojí; malé tablety se nechají rozpustit pod jazykem; léčivo obchází játra
- *perorální:* léčivo se podává ústy, látka se resorbuje v trávicím ústrojí, přitom v žaludku nebývá resorpce významná, ale hrají zde důležitou roli jednak rozklad některých látek v kyselém prostředí žaludku, tyto látky je třeba chránit obalem, který se v žaludku nerozpouští a rozpouští se až v alkalickém prostředí střeva (tvrzená želatina, enterosolventní povlak), jednak lokální dráždivost žaludeční sliznice přímým stykem s dráždivou látkou, což může vést k pocitu nevolnosti (nauzea) a zvracení – léčivo se musí v tomto případě podávat zředěné, nebo v roztoku s přísadou hlenovitých látek, podává se po jídle (ne nalačno); někdy naopak je podání nalačno výhodné – žaludeční obsah nebývá kyselý, je urychleno vstřebávání ze sliznic, látky se neváží na části

potravy atd.; látky resorbované z žaludku a z tenkého střeva procházejí játry, kde mohou být metabolizovány a jejich účinek snížen

- **rektální:** četná léčiva se rychle a dobře resorbují z rektální sliznice; léčivo obchází játra; používají se čípky nebo léčebné klyzma do 50 ml (větší množství tekutiny vyvolá defekační reflex; rektální podání může být někdy vhodné u dětí

#### • **Parenterální podání**

##### - **injekce:**

- o **intravenózní** (sterilní nepyrogenní vodné roztoky), nejrychlejší a nejintenzivnější účinek léčiva
- o **intramuskulární** (sterilní nepyrogenní roztoky, suspenze nebo emulze, vodné nebo olejové, nikoli lokálně dráždivé), o něco pomalejší a slabší účinek než při intravenózní aplikaci
- o **subkutánní** (sterilní, nepyrogenní, izotonické, nedráždící vodné roztoky), slabší a pomalejší účinek než při intramuskulární aplikaci
- o **jiné:** (intrapleurální, intraarteriální, intraperitoneální, intralumbální, intraartikulární...), méně častější použití, např. pro lokální účinek látky (intraartikulární)

- **inhalace:** plyn, pára nebo aerosol se dostávají do dýchacích cest a přestupuje alveolární stěnou či sliznicí bronchů přímo do krve; velmi rychlý účinek (podobně jak u intravenózního podání)

- **iontoforéza:** z pacientova těla se vytvoří jedna elektroda, druhá elektroda se zavede do roztoku léčiva, které je disociováno na ionty; příslušná část těla se ponoří do roztoku léčiva a žádaný ion přechází neporušenou kůží do organismu

### 2.3. Absorpce/resorpce léčiva

Úplnost a rychlost absorpce do značné míry určuje rychlost nástupu, intenzitu a často i dobu trvání účinku léčiva.

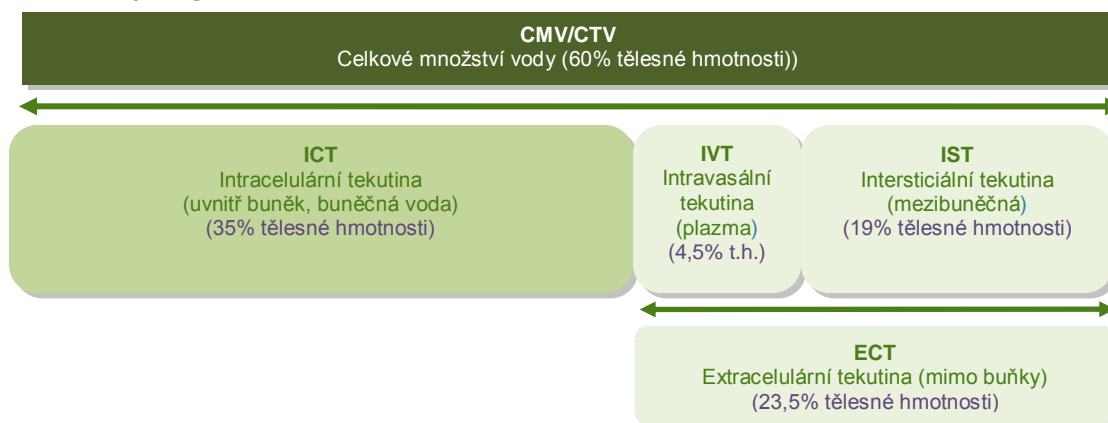
Absorpce závisí na (minimálně) těchto faktorech:

- **Aplikační cesta:** detaily jsou uvedeny v odstavci 18.2.2.; účinek léčiva se zpomaluje, zmírňuje a prodlužuje v tomto pořadí – intravenózní, inhalační, intramuskulární, rektální, subkutánní, perorální
- **Rozpustnost léčiva:** je zde přímá úměra mezi rozpustností léčiva a resorpcí a účinkem léčiva – čím pomaleji se léčivo rozpouští (tablety perorálně, suspenze intramuskulárně), tím pomalejší a protrahovanější je resorpce i účinek; nepřímá úměra panuje mezi velikostí částice a rozpustností – čím větší částice, tím pomaleji se rozpouští; tzv. *depotní přípravky* bývají buď suspenze těžko rozpustných solí nebo komplexů (parenterální podání), nebo olejové roztoky či suspenze (intramuskulární podání), v obou případech na místě podání vytvářejí „skla“, „depo“ a díky zpomalenému rozpouštění a přecházení do oběhu mají dlouhodobý účinek
- **Koncentrace roztoku léčiva:** do určité míry platí, že čím vyšší koncentrační spád mezi podanou látkou a organismem (vysoká koncentrace léčiva), tím rychlejší resorpce; při velmi vysokých koncentracích léčiva se naopak resorpce zpomaluje
- **Prokrvení:** prokrvení podporuje resorpci
- **Velikost resorpční plochy:** čím větší resorpční plocha, tím rychlejší resorpce
- **Schopnost látky pronikat membránou** (odstavec 5): ovlivňuje resorpce u jiných než injekčních forem podání

### 2.4. Distribuce léčiva

Resorbované léčivo se v organismu rozděluje do různých kompartmentů, většinou se uvažují prostory ICT a ECT případně tuková tkáň: může se rozdělit buď pouze do plazmy (IVT), nebo do veškeré extracelulární tekutiny (ECT) či do veškeré tělesné vody (CMV/CTV).

## Rozdělení vody v organismu



Pro CTV, ICT a ECT platí přibližně tyto hodnoty (člověk s hmotností 75 kg):

<b>CMV:</b>	45 l	CMV = celkové množství vody, též CTV = celková tělesná voda
<b>ICT:</b>	27 l	ICT = intracelulární tekutina
<b>ECT:</b>	17 l	ECT = extracelulární tekutina; ECT = IVT (intravasální tekutina) + IST (intersticiální tekutina)
<b>IVT:</b>	3 l	Poznámka: veškerý objem IVT včetně ICT erytrocytů je asi 8,5% tělesné hmotnosti, v daném případě cca 6 l
<b>IST:</b>	14 l	

Mezi množstvím látky rovnoměrně rozděleným v určitém prostoru a mezi její koncentrací platí jednoduchý vztah

$$V_d = M/C$$

kde M = absolutní množství přítomné látky, C = nalezená koncentrace látky a  $V_d$  = je distribuční objem.

**Distribuční objem** je tedy poměr mezi absolutním množstvím přítomné látky a nalezenou koncentrací látky a může poskytnout důležitou informaci o rozdělení látky v organismu.

**Příklad:** Byly podány 4g látky, v plazmě byla nalezena koncentrace 0,1 g/l. Po dosazení do výše uvedeného vztahu vypočítá, že  $V_d = 4/0,1 = 40$  [l]. V tomto případě došlo k rozdělení látky do prakticky veškeré tělesné vody.

Distribuční objem představuje významnou biomatematickou konstantu, ta v četných případech však ne zcela spolehlivě udává reálný prostor, ve kterém je látka homogenně rozdělena – tomu často brání řada procesů vedoucích k nerovnoměrnosti rozdělení v různých oblastech či oddílech (kompartmentech) organismu.

#### Rozdělení látek v organismu ovlivňují především tyto děje:

- **vazba na bílkoviny krevní plazmy:** mnohá léčiva se s různou intenzitou vážou na krevní bílkoviny, zvláště na albumin; protože přes membrány mohou přestupovat pouze volné molekuly, je vazbou na bílkoviny zpomalen, prodloužen a oslaben jak účinek látky, tak i její metabolismus a vylučování; látky s výraznou vazbou na albumin se zdržují v plazmě (nález poměrně vysokých koncentrací) a není-li při stanovení rozlišena volná a vázaná forma látky, vycházejí při výpočtu distribučního objemu relativně nízké hodnoty
- **prostup do orgánů a vazba na orgány:** v IST je poměrně nízká hladina bílkovin, takže látky, které mohou prostoupit do tohoto prostoru (volné nízkomolekulární látky), nejsou bržděny vazbou na bílkoviny a mohou působit na buněčnou membránu a pronikat do buňky; zde potom platí vše, co již bylo řečeno o prostupu membránami (odstavec 5) – svou roli pro rozdělení látky v intracelulárním a extracelulárním prostoru a pro vazbu na lipidní i bílkovinné struktury buňky zde hrají její lipofilie, ionizace a afinita ke tkáňovým bílkovinám; látka se může vázat na indiferentní struktury, rozpustit v buněčných lipidech, hromadit se v tukové tkáni aj.; tyto skutečnosti vedou k tomu, že se sice z nízké koncentrace látky v plazmě vypočítá velký distribuční objem (který může i značně překročit objem celého organismu), ale neodpovídá to reálnému prostoru, ve kterém je látka skutečně rozptýlena

- **přestup do dutin** (tzv. třetí či transcelulární prostor, TCT, asi 1,5% celkové tělesné hmotnosti; např. pleurální a peritoneální): mnohá léčiva (důležité u některých chemoterapeutik a antibiotik) pronikají do dutin špatně; za patologických stavů může být třetí prostor výrazně zvětšen a tím bude změněna i dostupnost farmaka
- **přestup do mozkomíšního moku**: přestupu látek obecně brání hematoencefalická bariéra, kterou procházejí prakticky pouze silně lipofilní látky; likvor se poměrně rychle tvoří i odtéká, takže vysoké koncentrace látek v mozku se dosahuje obtížně a mohou jí dosáhnout pouze látky velmi snadno prostupující membránou (důležité pro neurotropní léčiva, chemoterapeutika a antibiotika)
- **prostup placentou**: i zde existuje "placentární bariéra", kterou lépe pronikají lipofilní látky; prostup placentou je důležitý z hlediska možného ovlivnění embrya (např. teratogenní účinky látky) a plodu (např. útlum dechového centra morfinem)
- **biotransformace a vylučování látky**: vedou k postupnému snižování celkového původně podaného množství látky v organismu
- **uvolnění léčiva z orgánů**: metabolismem a vylučováním léčiva dochází ke snižování jeho koncentrace v krvi a k jeho přesunu z tkání do krve; ke snižování hladiny ve tkáni může přispívat i biotransformace léčiva přímo v konkrétním orgánu
- **odchytky od obvyklého charakteru průniku**: způsobené individuálními a patologickými faktory (zánět, změny pH, hypoproteinémie, obsah tuku v organismu); mohou značně ovlivnit účinnost, dostupnost léčiva

## 2.5. Metabolismus léčiva

Převážná většina léčiv se v organismu metabolizuje (dochází k „biotransformaci“), pouze některá se nemění a vylučují se nezměněna (éter). Nejvýznamnějším metabolickým orgánem jsou *játra*, metabolismus léčiv však může probíhat i v jiných orgánech (ledviny, plíce) a v krvi. Snižená funkce příslušného orgánu, zvl. porucha detoxikace v játrech (pacienti s jaterními chorobami) může vést k nahromadění léčiva a k intoxikaci organismu i při podávání nízkých dávek léčiva. Stejný efekt má ovšem i nedostatečná funkce např. ledvin. Většina přeměn je **enzymových** (oxidace, redukce, hydrolýza, metylace, demethylace, konjugace – s kyselinou glukuronovou či sírovou, acetylace), některé přeměny jsou neenzymové. Často je určitá látka metabolizována současně různými cestami.

Biologická účinnost produktu bývá podstatně nižší než původní látky (bioinaktivace, „detoxikace“).

V některých případech je tomu naopak a vlastní účinnou látkou je metabolit (bioaktivace).

Biotransformací se většinou sníží lipofilie (zvýší se rozpustnost ve vodě) a usnadní se vylučování ledvinami. Genetické podmíněné odchytky v metabolismu léčiv mohou podstatně měnit účinnost látek.

Během metabolismu mohou metabolity léčiv fungovat jako *inhibitory* enzymových systémů pro jiné metabolické cesty. Jindy naopak metabolity působí jako *induktory* některých enzymů a zvyšují jejich tvorbu. Vesměs se jedná o enzymy s nízkou substrátovou specifitou, takže metabolizují kromě látky, která indukci vyvolala i látky jiné, např. další léčiva podávaná později a snižují tak jejich účinnost.

## 2.6. Vylučování léčiva

V principu se léčivo může vyloučit

- *ledvinami*
- *trávicím ústrojím*.

### Vylučování ledvinami

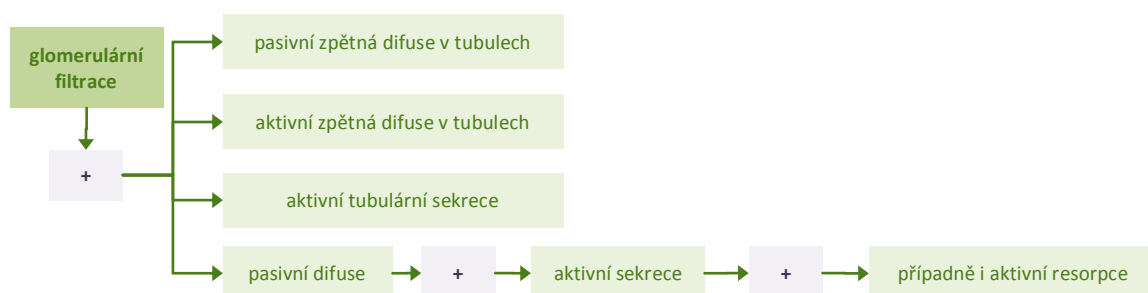
je nečastější a nejvýznamnější způsob vylučování. Intenzita vylučování závisí na kombinaci základních dějů:

- **glomerulární filtrace**: neprocházejí látky vázané na bílkoviny plazmy a látky s molekulovou nad cca 65 000 (*viz Kreditní kurz Analýza moči*); koncentrace volné formy látky v moči se nemění, protože se látka vylučuje s odpovídajícím množstvím vody (klesá celkové množství, ne však koncentrace látky)
- **tubulární pasivní difuze**: po resorpci vody v tubulu dojde ke zvýšení látky v moči a na základě takto vzniklého koncentračního gradientu dochází k pasivní difuzi (platí pro látky s dobrým prostupem biologickými membránami, tj. nedisociované, lipofilní)

- **tubulární aktivní resorpce:** aktivní zpětný transport s limitovanou kapacitou, může být snížen látkami soutěžícími o stejný transportní mechanismus
- **tubulární sekrece:** aktivní vylučování (mimo glomeruly) transportním mechanismem s omezenou kapacitou; vazba na bílkoviny není překážkou (nejde o filtraci přes bazální membránu); koncentrace látky v plazmě klesá, protože se přenáší samotná látka bez odpovídajícího množství vody, následkem je další uvolňování molekul látky z vazby na bílkoviny (zachování rovnovážné konstanty mezi volnou a vázanou formou látky)

### Obvyklé kombinace

- prostá glomerulární filtrace
- glomerulární filtrace + pasivní zpětná difuze v tubulech
- glomerulární filtrace + aktivní zpětná resorpce v tubulech
- glomerulární filtrace + aktivní tubulární sekrece
- glomerulární filtrace + pasivní difuze + aktivní sekrece, případně + aktivní resorpce



### Vylučování ledvinami bude ovlivněno zejména

- stavem funkce ledvin
- stavem cirkulace
- acidobazickými poměry
- podáním látky blokujícím některý aktivní transportní mechanismus

Při snížené funkci ledvin je nutno snížit dávkování léčiva (hrozba intoxikace, viz výš).

Úpravou pH moči či podáním diuretik lze urychlit eliminaci některých látek z organismu při intoxikacích (kyselá látka se lépe vylučuje do alkalické moči a naopak).

### Vylučování trávicím ústrojím

Trávicím ústrojím se vylučují látky, které se po perorálním podání vůbec neresorbovaly.

Dále je to řada dalších látek, které se vylučují

- kyselým žaludečním sekretem (alkaloidy, zásadité látky)
- zásaditým střevním sekretem (slabě kyselá látka)
- sliznicí tlustého střeva (např. ionty těžkých kovů – z těchto důvodů mohou vyvolat kolitidu)
- žlučí (jen některé látky, např. tetracyklinová antibiotika, která navíc prodělávají enterohepatální cyklus, tj. po vyloučení žlučí se znovu resorbují znovu ze střeva, opět se vyloučí žlučí, atd.)

### Vylučování plícemi

Touto cestou se vylučují plyny a páry těkavých kapalin (inhalační celková anestetika)

### Vylučování mlékem

Látky dobře rozpustné v tucích a látky slabě zásadité (mléko je kyselejší než plazma). Důležité pro posouzení možnosti ovlivnění kojence.

### Jiné vylučovací cesty

Slinami či slzami – omezený význam.

### 3. Farmakodynamika

Účinky léků mohou být

- *nespecifické* a
- *specifické*.

#### Nespecifický účinek

Látka působí na základě svých obecných fyzikálně-chemických vlastností, neexistují vyhraněné požadavky na určitou přesnou chemickou strukturu či konfiguraci molekuly takového farmaka.

*Příklady: látky nepropustné pro rtg paprsky lze využít jako kontrastní látky pro radiologii, látky s velkým aktivním povrchem se používají jako adsorbencia, těkavé liposolubilní látky mohou vyvolat narkózu a používají se proto jako narkotika atd.*

#### Specifický účinek

Specifický účinek (*efekt*) je vyvolán působením farmaka na molekulární *receptor* pro danou látku. Receptory byly zmíněny v kapitole 14 v souvislosti s účinkem hormonů. (Receptory jsou biopolymery, nejčastěji proteiny). Receptor obecně přijímá (*recipuje*) molekulu účinné látky (farmaka, hormonu, transmiteru), dojde k jeho aktivaci (změna konformace makromolekuly, změna rozložení elektrických nábojů, apod.) a ke spuštění řetězce reakcí vyústujících v konečný fyziologický nebo farmakodynamický účinek. Přirozenými ligandy receptorů jsou různé endogenní látky, jako jsou hormony, neurotransmitery, tkáňové hormony apod. Látky, které po navázání na receptor vyvolávají podobné účinky jako přirozené ligandy, se nazývají *agonisté*, látky, které brání účinku endogenních působků, se nazývají *antagonisté*. Terapeutický význam mohou mít obojí.

Receptory obsahují vysoce specificky uspořádaná vazebná místa, proto farmaka (obecně látky) působící tímto způsobem musí mít zcela určité chemické složení se specializovanými požadavky na rozložení substituentů, nábojů a na sterickou konfiguraci. Již velmi malé strukturní změny molekuly mohou velmi významně ovlivnit účinnost látky.

Receptor má tedy schopnost vázat molekuly specifické konfigurace a vyvolat zcela určitou biologickou odpověď. Účinek látky (farmaka) bude ovlivněn

- **afinitou k receptoru:** schopností vytvořit komplex látka-receptor; afinita k receptoru je důležitá zejména u antagonistů; vazba na receptor může být reverzibilní (kompetitivní antagonismus, léčivo soutěží o vazbu na receptor s endogenním působkem) nebo může být afinita ligandu tak vysoká, že se váže prakticky nevratně, v krajním případě se ligand může vázat na receptor kovalentní vazbou (irreverzibilní antagonismus)
- **vnitřní aktivitou:** schopností vyvolat na receptoru změny spouštějící příslušnou reakci.

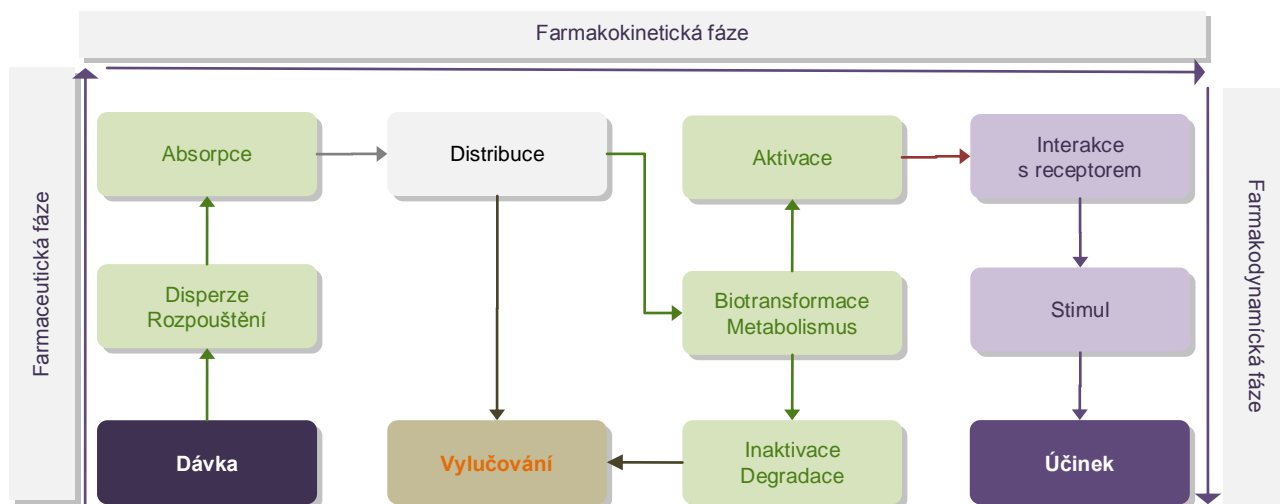
Rozdělení receptorů a způsob realizace účinku (u hormonů) je uvedeno v celku dostačující míře pro pochopení v Kreditním kurzu *Hormony I*, případně v Kreditním kurzu *Lipidy*. Jsou to především příklady spuštění řady biochemických reakcí, v daném případě (hormony) se jedná o (kladné) **ovlivnění aktivity enzymu** adenylátcyklázy prostřednictvím změny konformace receptoru vyvolané navázáním ligandu. Kromě aktivačních receptorů existují i receptory, které inhibují (prostřednictvím inhibičního G-proteinu) aktivitu adenylátcyklázy.

Podobně důležitým systémem je systém fosfolipázy C a fosfatidylinositolu. Aktivovaný membránový receptor prostřednictvím dalšího proteinu aktivuje fosfolipázu C na vnitřní straně membrány, která rozštěpí běžnou složku membrány fosfatidylinositol na diacylglycerol a inositoltrifosfát. Ten vyplaví  $Ca^{2+}$  z endoplazmatického retikula (buněčné depo). Zvýšená koncentrace  $Ca^{2+}$  a diacylglycerolu aktivuje řadu nitrobuněčných enzymů, které fosforylací aktivují další nitrobuněčné proteiny a vedou ke konečné odpovědi (např. ke kontrakci hladkého svalu).

Jiné membránové receptory způsobí především **rychlé iontové přesuny** otevřením iontových kanálů a tím většinou změnu polarizace membrány.

Osud léčiva v organismu ukázaný na obrázku na straně 2 lze z jiného pohledu a podrobněji, spolu se vztahy k farmaceutické, farmakokinetické a farmakodynamické fázi a k mechanismu účinku léčiva, znázornit schématem na obrázku na straně 8. Přehled faktorů ovlivňujících koncentraci látky/farmaka v organismu je uveden v *dotatku*.

## Osud léčiva v organismu II



Obrázek zpracován podle Hampl F., Paleček J.: Farmakochemie. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2002. Str. 26. ISBN 80-7080-495-5

#### 4. Hlavní skupiny léčiv a metody jejich analýzy

Terapeutické monitorování hladin léčiv se používá u látek, které mají úzké terapeutické okno (omezený rozsah dávkování léčiva směrem nahoru i dolů), u léčiv jejichž klinický výstup je "kvantální" (vše nebo nic), u léčiv, jejichž účinek může být výrazně ovlivněn genetickým polymorfismem v biotransformaci, a u léčiv, u kterých lze očekávat farmakokinetické interakce.

Monitorovat není třeba léčiva, výsledkem jejichž farmakologického působení je viditelný efekt. Jako příklady je možno jmenovat analgetika, antidiabetika, antihypertenziva, antitusika, diuretika či hypnotika.

##### 4.1. Obecné požadavky na terapeutické monitorování léčiv

Monitorování léků přináší mnohé problémy, které by mohly vést k mylné interpretaci výsledků. Každá laboratoř, která chce provádět TDM, by měla respektovat následující pokyny:

1. Použitá metoda pro TDM musí dávat přesné a reprodukovatelné výsledky. Každá laboratoř stanovující koncentrace farmak by měla mít vypracován vlastní systém vnitřní kontroly (SIKK) a také by se měla zúčastňovat externích systémů hodnocení kvality (EHK). Při výběru vhodné metody je třeba brát v úvahu objem vzorku a dobu trvání analýzy.
2. Podle zásad správné laboratorní práce (SLP) musí každá laboratoř informovat kliniky o terapeutických a toxických rozsazích, případně o používaných analytických metodách, účinných hodnotách/hladinách, o požadovaných objemech vzorků a o používaných odběrových nádobkách (srovnej např. kreditní kurz *Preanalytická fáze*).
3. Měly by být vydány směrnice s časovým rozvrhem odběru (ideálních) vzorků pro každou jednotlivou monitorovanou látku, s preferencí doby, kdy je koncentrace dané látky ustálená (*steady-state*). V závislosti na povaze léčiva či individuálních potřebách pacienta jsou často používány jiné rozpisy.
4. Měl by být zaznamenáván čas a datum odběru vzorku a poslední dávky léku. Pro odhadnutí *steady-state* podmínek (ustáleného stavu) je potřeba znát délku časového období, po které byl pacient ve zvláštním individuálním režimu (dietě, životosprávě). Při zacházení se vzorkem je třeba brát v úvahu okolnosti, které mohou *in vitro* ovlivnit stabilitu léku ve vzorku (např. penicilin nebo heparin či aminoglykosidová antibiotika), nebo specifitu metody (např. hemolýza vzorku).
5. Je dobré, když laboratorní výsledkový list obsahuje všechna potřebná data nutná k interpretaci výsledku (např. forma léčiva, frekvence a množství, koncentrace v plazmě, doba podání léku apod.).



## 4.2. Přehled léčiv

Terapeuticky monitorovaných léčiv není mnoho, patří mezi ně

**Antiepileptika:** farmaka používaná k symptomatické léčbě epilepsie; neléčí příčinu choroby, ale zvyšují práh pro vznik křečí (fenobarbital, fenytoin, kyselina valproová, karbamazepin, antiepileptika třetí generace)

**Antibiotika:** (gentamicin, netilmicin, tobramycin, amikacin, vankomycin),

**Cytostatika:** látky, které zastavují růst a množení buněk; používají se k chemoterapii zhoubných nádorů a hemoblastóz, některé také jako imunosupresiva (metotrexát při vysokodávkovém podávání, 5-fluorouracyl, deriváty platiny),

**Imunosupresiva:** látky potlačující na různých úrovních imunitní reakce organismu; imunologické preparáty, glukokortikoidy a cytostatika, případně některé jiné látky (cyklosporin A, cyklický peptid složený z 11 aminokyselin, produkt houby *Trichoderma polysporum*); používají se při transplantacích orgánů a při léčbě autoimunitních onemocnění (cyklosporin, takrolimus, sirolimus/rapamycin, mykofenolát)

**Kardiovaskulární léčiva:** látky ovlivňující funkce srdce a cév, dělí se dále na

- **Kardiotonika**, používaná pro zesílení kontrakcí dekompenzovaného myokardu (digoxin, digitoxin) a
- **Antiarytmika/antidysrytmika**, používaná proti některým srdečním arytmiím (chinidin, prokainamid) (do skupiny kardiovaskulárních léčiv dále patří i např. *venofarmaka*, *anti trombota*, atd.).

**Antiaistmatika:** látky, které buď rozšiřují bronchy, nebo ovlivňují patogenetické faktory navozující bronchokonstrikci; používají se k léčbě bronchiálního astmatu (teofylin)

**Psychofarmaka:** používají se k léčbě psychických poruch; jsou to psychotropní látky, které mění duševní stav, rozpoložení pacienta, lze je dělit podle různých hledisek, např. na

- **Neuroleptika** (antipsychotika), léčba schizofrenie a některých dalších psychóz (flufenazin, haloperidol, chlorpromazin, klozapin, perfenazin, prochlorperazin, thioridazin, trifluoperazin).
- **Látky upravující patologicky změněnou náladu**
  - **Antidepresiva**, odstraňují patologický smutek, působí příznivě u depresí (amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, klomipramin, maprotilin, nortriptylin, paroxetin, sertralin)
  - **Antimánika**, působí převážně u mánií, upravují patologicky nadnesenou náladu (lithium, tj. uhličitan lithný)
- **Anxiolytika, látky upravující strach a psychické napětí**, odstraňují pocity psychického napětí a strachu
- **Látky povzbuzující psychické funkce**
  - **psychostimulancia**, stimulují duševní funkce a zrychlují tok myšlenek, působí centrálně dráždivě, mohou vyvolávat euforii a toxikomanií
  - **nootropní látky** (neurodynamika), pozvolna zlepšují porušené duševní funkce (jsou to látky kvalitativně, nikoliv kvantitativně, měnící stav vědomí)
- **Psychodysleptika, látky indukující psychotické stavy**
  - **psychotomimetika** či **halucinogeny**, vyvolávají příznaky podobné schizofrenii (experimentální a toxikologický význam)
  - **dysforika**, zhoršují patologicky nadnesenou náladu, někdy se užívají k léčbě mánií

**Antiretrovirotika:** látky používané k léčení chorob způsobených retroviry (indinavir, nelfinavir, saquinavir)

*Poznámka: zvýrazněným (tučným) písmem jsou označeny skupiny látek, které se terapeuticky monitorují*

## 4.3. Přehled metod používaných k monitorování hladiny léčiv

Rozvoj terapeutického monitorování léčiv (TDM) byl podmíněn rozvojem rychlých, citlivých a specifických analytických technik. V tabulce na následující straně je uveden výčet léků a metod užívaných k jejich monitorování. Seznam není vyčerpávající a má podat pouze stručný přehled o používaných metodách.

Za tabulkou následuje stručný popis vývoje užívání jednotlivých metod a technik v TDM, který je doplněn obrázky s ukázkami některých přístrojů a analyzátorů.

**Přehled metod používaných k monitorování hladiny léčiv**

Léčivo	GLC	HPLC	IA	Poznámka
<b>Antiepileptika</b>	+	+	+	Mohou být analyzovány společně metodami GLC nebo HPLC nebo individuálně metodami imunoanalýzy
Fenobarbital			+	
Fenytion			+	
Karbamazepin			+	
Etosuximid			+	
Kyselina valproová	+		+	Neisotopové imunoanalýzy ( <i>EMIT</i> )
Bromid				UV/VIS zlatého komplexu (reakce KBr s AuCl) při 440 nm
Mefobarbital	+	+		
Sukcinamidy	+	+		
Klonazepam	+			
<b>Kardiovaskulární léčiva</b>				
Digoxin			+	IA včetně <i>RIA</i>
Chinidin	+	+	+	
Prokainamid	+	+	+	
<b>Antiastringentika</b>				
Theofylin		+	+	Existuje i UV/VIS (nedoporučená) metoda
<b>Antibiotika</b>				
Aminoglykosidy: Amikacin Gentamicin Kanamycin Tobramycin			+	<i>MEIA</i> i <i>FPIA</i>
Chloramfenikol	+	+		Před rokem 1980 (nástup kapalinové chromatografie a imunoanalýzy) se antibiotika stanovovala pomocí bioanalýzy
<b>Sulfonamidy</b>	+			
<b>Psychofarmaka</b>				
Lithium				FLM (plamenová fotometrie), AAS (atomová absorpční spektrometrie), ISE (ion selektivní elektroda)
Tricyklická a tetracyklická antidepresiva	+	+		Terapeutická koncentrace těchto látek je 10 – 100x menší než ostatních známých monitorovaných farmak, takže analytická metoda musí být dostatečně citlivá (GLC se používá v kombinaci s hmotovou spektrometrií); musí být i dostatečně selektivní, protože je třeba stanovovat i metabolity a navíc jsou to látky strukturálně podobné jiným medikamentům (např. antihistaminikům), se kterými mohou interferovat; HPLC byla upravena pro tricyklická antidepresiva, ale má určité problémy se selektivitou
<b>Cytostatika</b>				
Metotrexát		+	+	<i>EMIT</i> i <i>RIA</i>
<b>Imunosupresiva</b>				
Cyklosporin		+		První metodou stanovení cyklosporinu byla <i>RIA</i>

Vysvětlivky k tabulce:

+	znamená možnost použití dané metody
<b>GLC a HPLC</b>	metody plynové a kapalinové chromatografie
<b>RIA</b>	isotopová imunoanalýza
<b>IA</b>	obecně znamená imunoanalytickou metodu
<b>UV/VIS</b>	spektrofotometrické metody
<b>Poznámka</b>	doplňující informace (tam, kde je to vhodné)

Původní **spektrofotometrické metody** (UV/VIS) byly následovány **metodami plynové chromatografie** (GLC), které umožnily odlišit původní látku od metabolitu/ů, od jiných současně podávaných léčiv i od endogenních působků. Technika GLC navíc umožnila rozlišit a kvantitativně zhodnotit i několik látek v rámci jedné lékové skupiny. Hlavní nevýhodou této techniky byla náročná komplexní instrumentace (přístroj) a potřeba zkušeného specialisty v oboru, a také požadavek na poměrně velký objem analyzovaného vzorku. Pokroky v instrumentaci (kapilární kolony, citlivé detektory) umožňují v současnosti rutinně zpracovávat mikrolitrová množství plazmy.

**Kapalinová chromatografie o vysokém výkonu** (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) nabízí širokou univerzálnost s nízkou náročností na přípravu vzorku. Je to technika dostatečně citlivá a specifická, která vyžaduje malé množství vzorku a má relativně jednoduchou obsluhu zařízení. To z ní dělá zajímavou alternativu ke GLC. Byly vypracovány i metody HPLC k současnému stanovení různých typů látek a rovněž tak jejich metabolitů. Ve velkých a specializovaných laboratořích je to rutinně používaná metoda.

**Techniky radioimunoanalýzy** (RIA) umožnily kvantifikaci látkových množství v řádech mikrogramů v litru, v mikrolitrových vzorcích séra. Tyto metody se pro stanovení léčiv z mnoha důvodů (náročnost na zařízení, radioaktivní materiál, krátká doba expirace, aj.) příliš nerozšířily a pro stanovení léčiv se používá pouze omezený počet těchto metod, které se provozují pouze ve specializovaných laboratořích.

**Neisotopové metody homogenní imunoanalýzy** (viz kreditní kurz *Bílkoviny*) disponují sice složitou, ale na obsluhu nenáročnou instrumentací, nevyžadují velká množství vzorku, jsou dostatečně citlivé a specifické a byly vypracovány pro stanovení velkého množství různých látek včetně farmak. To umožnilo prakticky všem laboratořím provádět TDM, aniž by bylo nutno personál laboratoří příliš rozsáhle školit (k obsluze přístrojů). Interpretaci výsledků by však měl vždy realizovat klinický farmakolog. Tyto techniky s využitím moderních analyzátorů (např. AxSym/Abbott, Elecsys/Roche, Centaur/Bayer-Siemens, Immulyte/DPC-Siemens aj.) mají relativně široké zastoupení ve velkém počtu laboratoří.

Prakticky všechny uvedené metody se v různé míře používají v různých laboratořích. Konkrétní pracovní postup u konkrétního farmaka je vždy záležitostí konkrétní laboratoře a jejích analytických postupů popsaných ve standardních operačních postupech (SOP).

Mnoho látek včetně léčiv se dá stanovit metodami imunoanalýzy na různých analyzátořech, jak již bylo uvedeno, a stačí nahlédnout do nabídek a ceníků jednotlivých firem a takto snadno shlédnout celé portfolio metod, které jsou k uživatelům k dispozici. Nabídky jednotlivých firem se liší. Příbalové letáky k diagnostickým soupravám obsahují všechny potřebné informace od sběru biologického materiálu přes analytiku po interpretaci výsledku. Chromatografické metody a imunoanalytické metody na mikrodestičkách (ELISA) vyžadují podrobnější specializovaný zácvik a erudici obsluhujícího personálu.

#### **Analyzátor Dimension® RxL (Dade Behring) a Advia Centaur (Bayer, dnes Siemens)**



Na obrázku jsou ukázány příklady analyzátorů umožňujících TDM: Dimension® RxL (vlevo) a Advia Centaur (vpravo). Původní dodavatelé analyzátorů, firmy Dade Behring (Dimension) a Bayer (Advia) jsou součástí Siemens Medical Solution Diagnostics umožňující TDM.

**Plynový chromatograf AGILENT 7890A a plynový chromatograf AGILENT 6850 Series II****Plynový chromatograf MASTER****Kapalinový chromatograf LC5000**

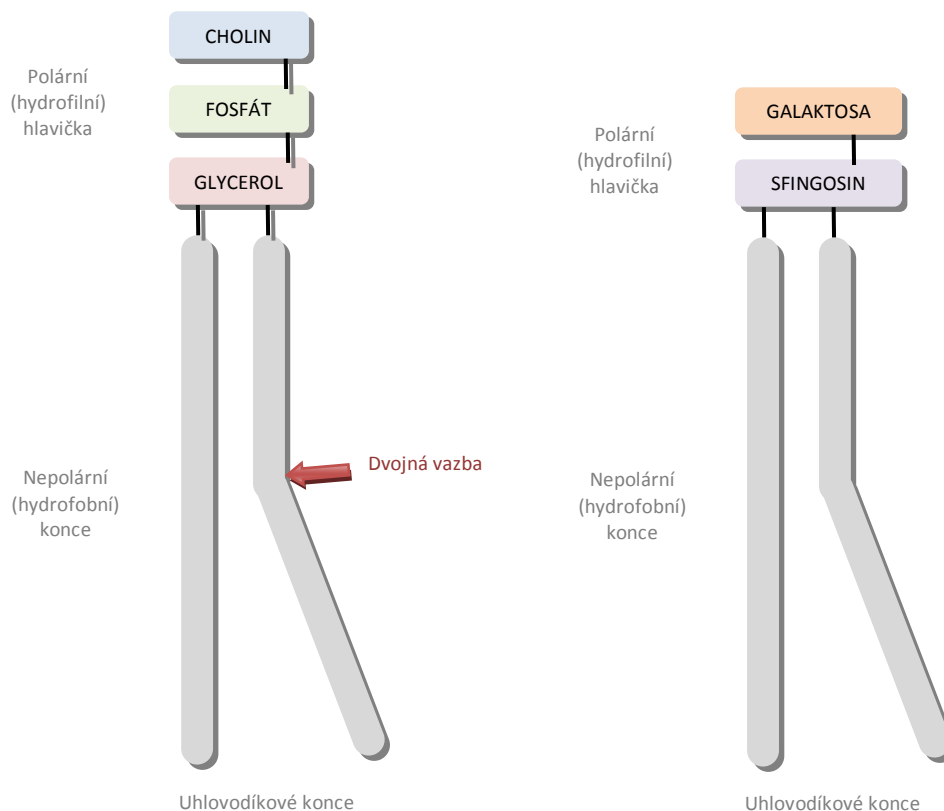
Na obrázcích jsou uvedeny příklady plynových chromatografů, a jeden příklad chromatografu kapalinového

## 5. Dodatky

### 5.1. Principy prostupu látek membránami

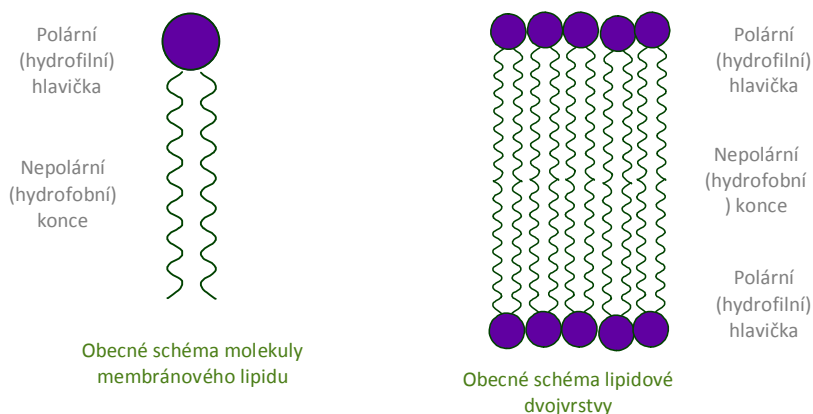
Vzhledem k zaměření tohoto textu se omezíme pouze na stručný popis membrány živočišné buňky. Základní architekturou buněčné membrány je lipidová dvojvrstva, obsahující *amfipatické* (s částí hydrofilní i hydrofobní) molekuly lipidů.

**Schematické znázornění molekul některých membránových lipidů - fosfatidylcholinu a galaktocerebrosidu.**



Na obrázku je schematicky znázorněna molekula konkrétního membránového lipidu – fosfatidylcholinu (vlevo) a galaktocerebrosidu (vpravo). Záměnou cholinu za serin dostaneme fosfatidylserin, další typický membránový protein. Obecná schematická molekula membránového lipidu spolu s částí lipidové dvojvrstvy je znázorněna na obrázku 18-9.

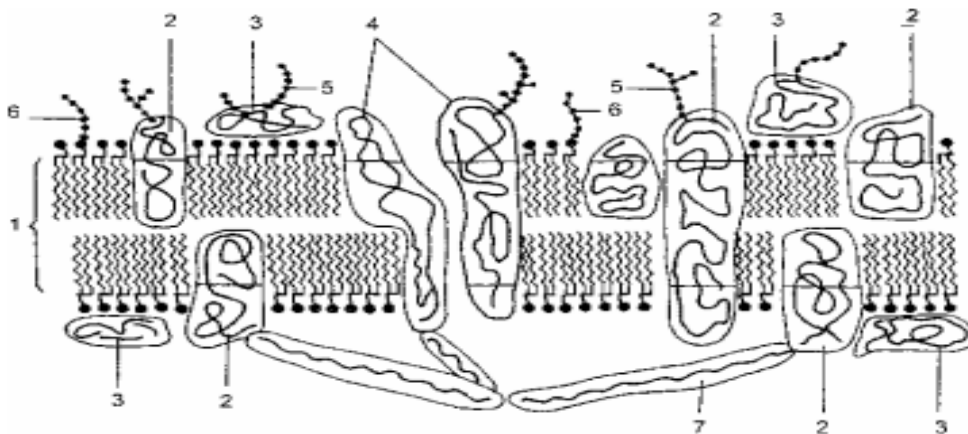
**Schématické znázornění membránového lipidu a lipidové dvojvrstvy**



Polární části molekul v lipidové dvojvrstvě zasahují do mezibuněčného a vnitrobuněčného prostoru, uvnitř dvojvrstvy je nepolární část. Mezi uhlovodíkovými řetězci se ještě nacházejí molekuly esterů cholesterolu. Membrána ovšem není tak jednoduchá, jak je naznačeno. Na dvojvrstvu nasedají (vazba na lipid či jiný protein), zasahují do ní či jí přímo prostupují, často i několikrát, molekuly proteinů. Z extracelulární strany jsou upravovány vazbami sacharidů, které se vážou i na mnohé lipidy, a tvoří tak vedle *glykoproteinů* (s krátkými sacharidovými řetězci) i *glykolipidy*. Některé membránové proteiny vážou jeden či více dlouhých sacharidových řetězců a tvoří tzv. *proteoglykany*. Sacharidy v glykoproteinech, proteoglykanech i glykolipidech se nacházejí, jak již bylo naznačeno, na necytosolové straně membrány a tvoří sacharidový plášť zvaný *glykokalyx*, který chrání povrch buňky před mechanickým a chemickým poškozením. Vazbou vody v oligo- a polysacharidech dostává buňka slizovitý povrch usnadňující pohyb např. leukocytům i zabraňující např. lepení krvinek k sobě a ke stěnám cév.

Spodní strana membrány (dvojvrstvy) je vyztužena sítí vláknitých bílkovin, tzv. *buněčného kortexu* (cortex, lat. = kůra). Buněčný kortex je připojen k vnitřnímu (cytosolovému) povrchu membrány. (Hlavní složkou buněčného kortexu lidských erytrocytů je bílkovina *spektrin*). Prostupující proteiny – transmembránové proteiny – v mnoha případech tvoří složité útvary, kanály, umožňující výměnu důležitých molekul mezi vnitřkem a vnějškem buňky a umožňují a podporují tak metabolismus buňky, jindy jsou součástí *receptorů*. Další membránové proteiny mohou fungovat jako přenašeče (sodná pumpa), spojníky (integriny), enzymy ap. Celá membrána má charakter „spoutané kapaliny“, ve které její součásti mohou do jisté míry volně měnit pozici.

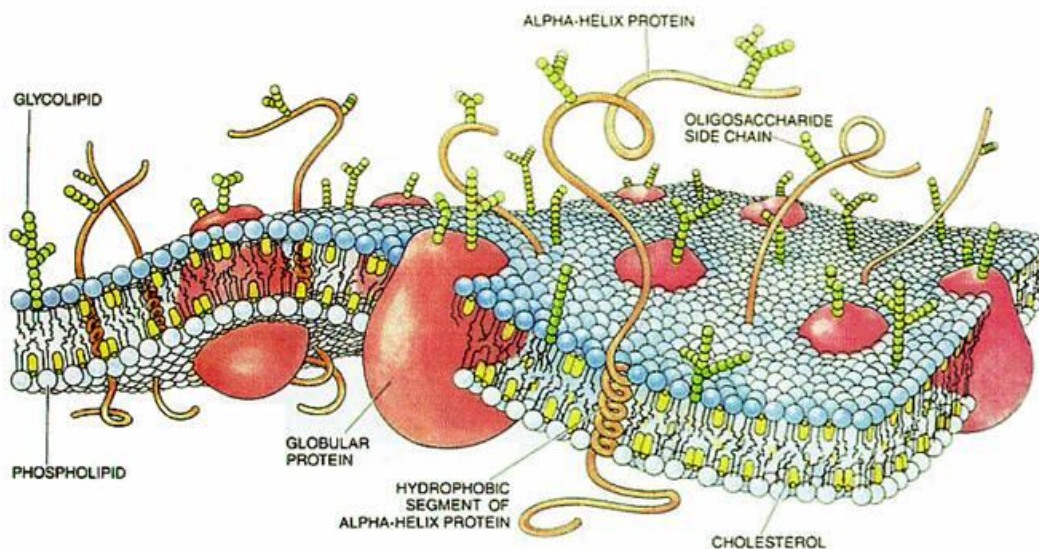
### Struktura biologické membrány



**Struktura membrány.** Lipidová dvojvrstva (1) s integrálními (2) a periferními (3) bílkoviny. Příklad transmembránové integrální bílkoviny (4) vytvářející kanál v membráně. Na vnější straně membrány jsou vázány sacharidy na bílkoviny (5) a na polární části některých lipidů (6). Vnitřní strana membrány bývá zpevněna vláknitými bílkoviny (7).

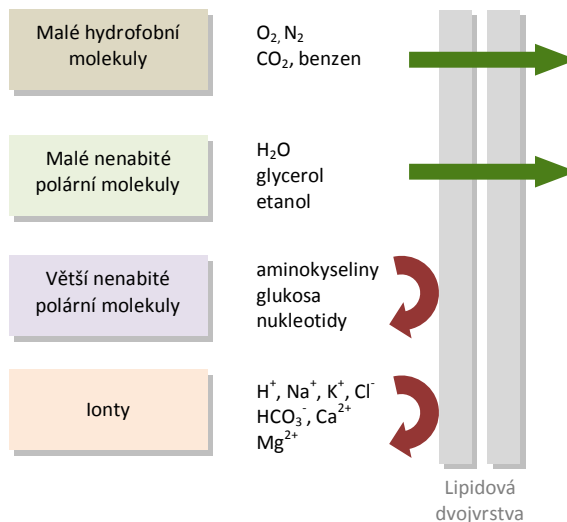
Obrázek převzat z Hampl F., Paleček J.: *Farmakochemie*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2002. Str. 24. ISBN 80-7080-495-5

### Struktura buněčné membrány



Základní funkcí buněčné membrány je fungovat jako překážka, která reguluje průchod molekul do buňky a z buňky. Hydrofobní vnitřek lipidové dvojvrstvy vytváří bariéru pro většinu hydrofilních molekul. Základní vlastnosti lipidové dvojvrstvy z hlediska propustnosti jsou ukázány na obr. 19-12.

### (Ne)propustnost lipidové dvojvrstvy pro molekuly a ionty



Podle Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts a Walter, *Základy buněčné biologie*, Espero Publishing, Ústí nad Labem, 2. vydání

Kromě fyzikálně-chemických vlastností molekul má na jejich prostup membránou vliv (zejména na rychlost prostupu) i koncentrační spád a potenciál na membráně (obecně je extracelulární část membrány nabitá záporně, cytozolová část membrány je nabitá kladně) či jejich kombinace, *elektrochemický potenciál*.

### Prostup biologickou membránou může realizován

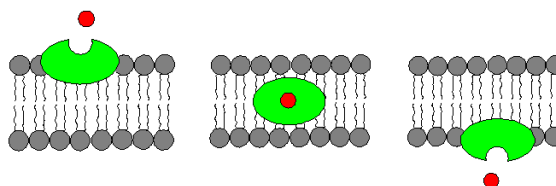
- *pasivními mechanismy*, kdy není nutný přívod energie
- *aktivním transportem*, kdy je nutný přívod energie (formou štěpení ATP)

**Pasivní transportní mechanismy** jsou *prostá a usnadněná difúze*.

Výsledná difúze látky difundující **pasivní difúzí** bude podmíněna

- *koncentračním spádem* látky přes membránu
- *elektrickým potenciálem* přes membránu
- *koeficientem permeability* látky pro membránu (rozpuštěnost v hydrofobním tj. lipofilním jádře membránové dvojvrstvy – látky dobře rozpustné v tucích rychle proniknou membránami; naopak v nepřímo úměře jsou rozpustné v této vrstvě a počet vodíkových vazeb, které musí být přerušeny, aby byla látka z vnější vodné fáze přemístěna do hydrofobní dvojvrstvy; podobně elektrolyty s velkou nábojovou hustotou, které následkem hydratace elektrostatickými silami tvoří velký hydratovaný obal, špatně pronikají membránami)
- *gradientem hydrostatického tlaku* přes membránu (důsledkem je zřejmě volný prostup vody a malých nepolárních molekul)
- *teplotou*.

Již zmíněné *transmembránové kanály* jsou struktury připomínající póry, složené z proteinů, mají průměr asi 5-8 nm a jsou celé negativně nabitě. Tvoří selektivní kanály pro průchod iontů (byly popsány specifické kanály pro Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a Ca<sup>2+</sup>) a jejich propustnost závisí na rozměrech, stupni hydratace a velikosti nábojové hustoty iontu. Kanály jsou různě aktivní a aktivita kanálu pro jeden iont může být regulována jiným iontem (např. snížení koncentrace Ca<sup>2+</sup>



v extracelulární tekutině zvýší difúzi Na<sup>+</sup>, což ovlivní

membránu a může být příčinou svalových křečí a jiných jevů při snížené hladině sérového Ca<sup>2+</sup>). Kanály jsou obecně uzavíratelné a uzavěry jsou řízeny při otevírání nebo uzavírání, a to buď specifickými molekulami, které se vážou na receptor a otevírají tak kanál (kanály ovládané ligandy), nebo napětím

(kanály se otevírají nebo zavírají v závislosti na změně membránového potenciálu). Jiné kanály se zavírají a otevírají zcela náhodně.

Některé bakterie produkují **ionofory**, což jsou látky rozpustné v tucích, které fungují jako přenašeče iontů (viz obrázek) přes membránu nebo vytvářejí v membráně kanál, kterým mohou látky přes membránu proniknout. Mikrobiální toxiny tvoří v membránách velké póry, jimiž mohou procházet makromolekuly do nitra buňky.

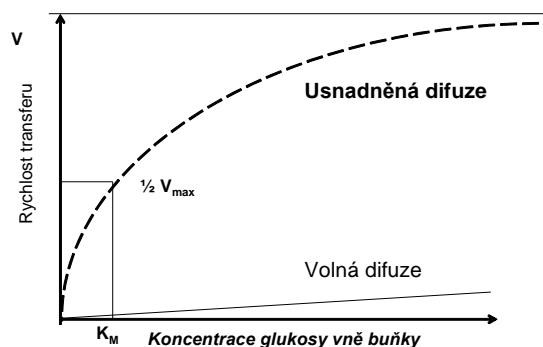
Kromě pasivní difuze existuje i **difuse usnadněná**, kdy určité látky difundují přes membránu po elektrochemickém spádu rychleji, než odpovídá jejich velikosti, náboji nebo rozdělovacímu koeficientu. Děj se vysvětluje tzv. „ping-pong mechanismem“: *proteinový přenašeč* obsahuje specifická vazná místa pro určité látky. Při vysoké koncentraci se molekuly látky na tato místa navážou („pong“ stav přenašeče), změní se konformace přenašeče („ping“ stav přenašeče) a dojde k přenosu látky. Proces je reverzibilní. Do děje mohou zasahovat hormony (*mění počet dostupných přenašečů*: např. *inzulín mobilizuje počet dostupných přenašečů pro glukosu z nitrobuňčích zásob*).

### Aktivní transportní mechanismy

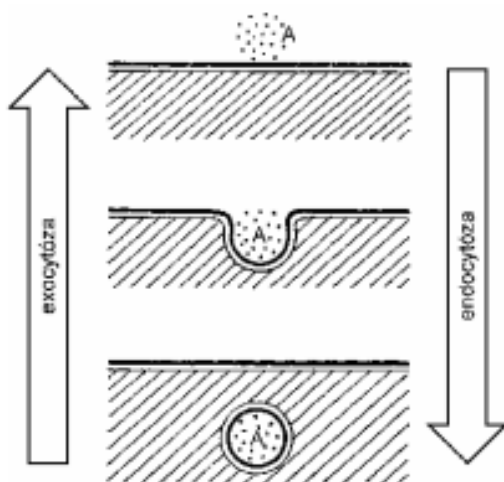
se vyznačují selektivitou a omezenou kapacitou. Přenos je zprostředkován specializovanými membránovými strukturami, jako jsou transportní proteiny, iontové kanály (pro přenos léčiva spíše výjimečně, např. uhličitán lithný) apod. a vyžadují přísun energie ve formě ATP. Typickým aktivním transportním mechanismem je *sodíková pumpa* (viz Kreditní kurz *Voda, elektrolyty, acidobazická rovnováha a kyslík*). V případě sodno-draselné pumpy se jedná o enzymový přenos: enzymový systém na jedné straně membrány látku naváže a na druhé ji uvolní i proti koncentračnímu spádu - enzym  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPáza udržuje vně buňky  $\text{Na}^+$  a uvnitř buňky  $\text{K}^+$ .

Výměna látek mezi buňkou a okolím se dále děje pomocí **exocytózy** a **endocytózy**.

V eukaryontních buňkách existuje neustálý proud váčků, které pučí ze sítě Golgiho aparátu a fúzí s plazmatickou membránou. Tak se nově vytvořené lipidy a proteiny stávají součástí plazmatické membrány (růst membrány před dělením buňky), případně se (na vnější signál) uvolňují z povrchu buňky do extracelulárního prostoru (*sekrece*). Uvolňují se tak mnohé hormony, např. inzulín, když vnějším signálem (pro  $\beta$ -buňky slinivky břišní) je vzrůst koncentrace glukózy v krvi.



### Exocytóza, endocytóza, pinocytóza a fagocytóza



**Exocytóza:** většina buněk uvolňuje makromolekuly do okolí exocytózou. Složky syntetizované v Golgiho aparátu jsou přeneseny ve vesikulách do plazmatických membrán. Signálem pro tento děj bývá hormon.

**Endocytóza** je proces, kterým buňky přijímají velké molekuly. Všechny eukaryontní buňky nepřetržitě pohlcují části svých plazmatických membrán. Když dojde ke vchlípení úseku membrány, utvoří se vezikuly, které v sobě uzavírají nepatrný objem extracelulární tekutiny. Vezikula se odštípně a splyne s jinou membránou a tak zajistí transport svého obsahu do jiného buněčného oddílu nebo zpět mimo buňku.

Obrázek převzat z Hampl F., Paleček J.: *Farmakochemie*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2002. Str. 25. ISBN 80-7080-495-5



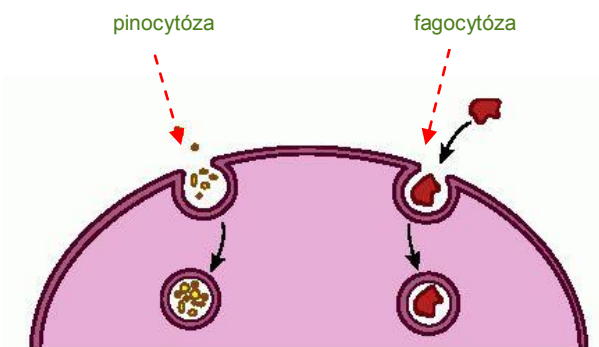
Opačným pochodem, endocytózou, přijímají buňky kapalinu a velké i malé molekuly. Materiál, který má být pohlčen, se postupně uzavře do malé části plazmatické membrány, která vypučí dovnitř, a poté je *endocytotický váček* odškrncen a dopraven k lyzozomům, kde je stráven a buňka může vzniklé metabolity využít. Celý proces je ovšem podstatně složitější, než je zde popsáno. Mnohé látky se dostávají do buňky touto cestou řízeně, přes receptory tzn., že endocytotický váček se vytvoří až s látkou navázanou na příslušný receptor (Fe, LDL...), jiné, pohříchu, zcela neřízeně, což je zvl. nepříjemné v případě virů (např. je to známá cesta HIV do buňky).

Existují dva obecné typy endocytózy:

- „buněčné pití“ – *pinocytóza* a
- „buněčné požívání“ – *fagocytóza*.

Rozdíl je ve velikosti váčků.

#### Pinocytóza a fagocytóza



**Pinocytóza** je proces, při kterém buňka přijímá tekutinu i s jejím obsahem. Jsou jí schopny všechny buňky. Velikost váčků je v průměru <150 nm.

Existují dva typy pinocytózy

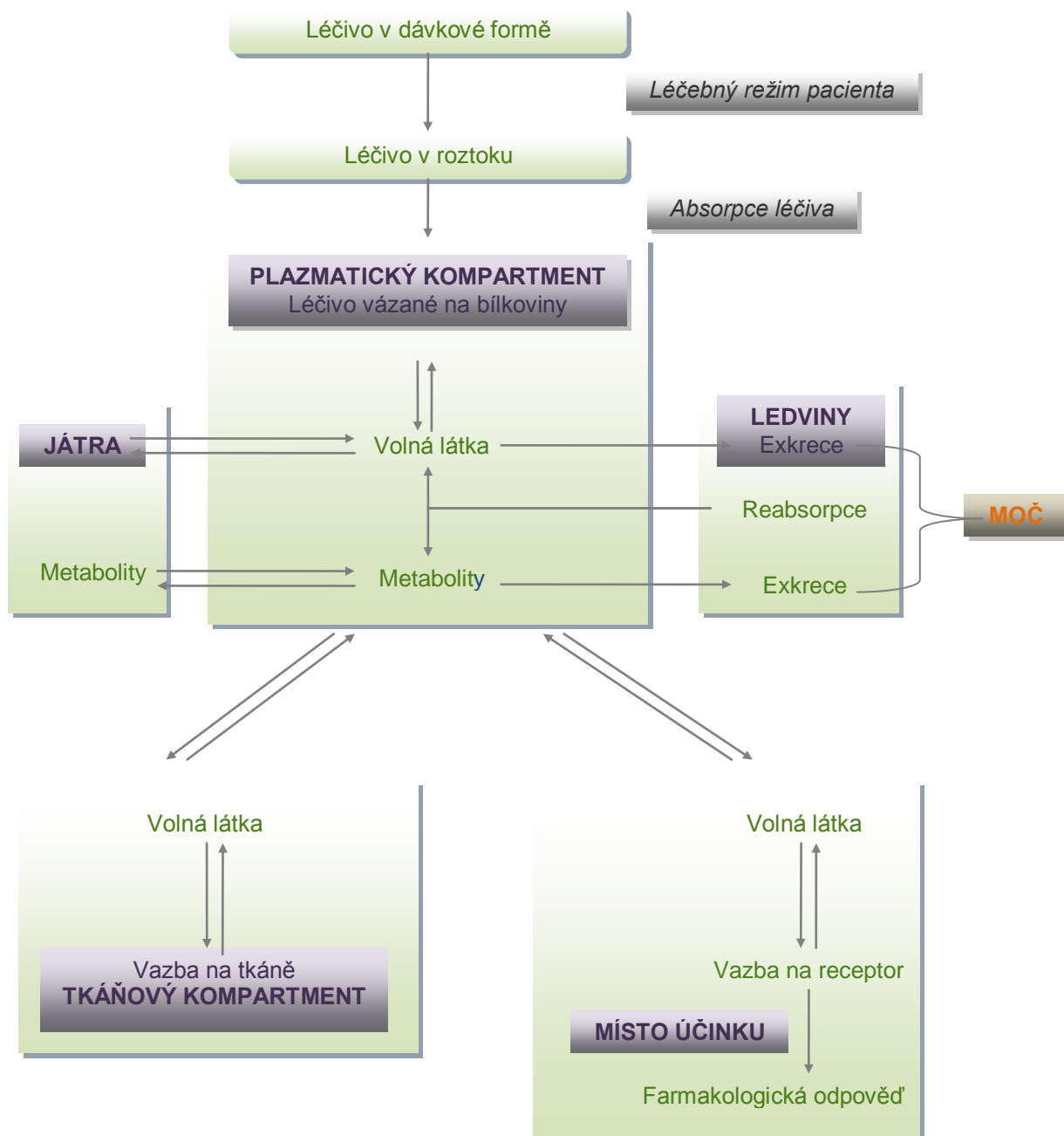
- *pinocytóza ve fluidní fázi* (neselektivní příjem látky do malých vezikul v závislosti na její koncentraci v mimobuněčné tekutině) a
- *resorpční pinocytóza* (selektivní proces zprostředkovaný receptorem, odpovědný hlavně za příjem makromolekul, pro něž je na plazmatické membráně omezený počet vazebných míst).

**Fagocytóza** nastává pouze ve specializovaných buňkách (makrofágy a granulocyty). Dochází při ní k pohlcování velkých částic (viry, bakterie, buňky a jejich zlomky). Velikost váčků zvaných *fagosomy* je obecně v průměru >250 nm. Je zřejmé, že v tomto případě není na prvním místě příjem „potravy“, ale ochrana před infekcí.

Při úvahách o distribuci léčiva v organismu je třeba si uvědomovat (kromě jiného) všechny možnosti ovlivnění jeho (či jeho metabolitů) přenosu přes membrány.

## 5.2. Faktory ovlivňující koncentraci léčiva v organismu

### Faktory ovlivňující koncentraci léčiva v organismu



#### Legenda:

**Absorpce:** Léčivo musí být v takové formě, aby mohlo být absorbováno z gastrointestinálního traktu či jiného místa aplikace.

**Metabolismus:** Léčivo je převedeno na rozpustnější složku (metabolit), která může být farmakologicky aktivní nebo neaktivní. Metabolismus může probíhat i v jiných tkáních než jsou játra.

**Exkrece:** Látka a její metabolity ve vodě rozpustné jsou obvykle vylučovány močí. Vylučování může probíhat i žlučí, stolicí, slinami a vydechaným vzduchem.

**Ukládání v tkáních:** Látka může být skladována v tkáních, které na ni nevykazují žádnou farmakologickou odpověď; vedlejší účinky se mohou objevit při interakci se specifickým fyziologickým systémem

**Místo účinku:** Volná látka se váže na receptor a vykazuje farmakologický účinek. Počet a typ receptorů na které se látka váže určuje intenzitu a dobu trvání pozorované odpovědi.

Podle Tietz *Textbook of Clinical Chemistry, second edition, W.B.Saunders Company, 1994*

Některé obrázky podle Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter: *Základy buněčné biologie, Espero Publishing*)

### 5.3. Psychofarmaka

Obvyklé dělení psychofarmak je do tří základních skupin, kde léčiva v první skupině ovlivňují stav vědomí, ve druhé afektivitu a ve třetí psychické integrace. Psychofarmaka působí jak na kvalitativní, tak na kvantitativní aspekt vědomí, a to buď ve smyslu pozitivním (+), nebo negativním (-). Celkem lze psychofarmaka zařadit do 8 podskupin, jak ukazuje následující tabulka:

Skupina	Ovlivnění	Psychofarmaka	
<b>I. stav vědomí</b>	a) <i>kvalita</i>	(+)	nootropní léčiva a kognitiva
		(-)	delirogeny
	b) <i>kvantita</i>	(+)	stimulancia
		(-)	hypnotika
<b>II. afektivita</b>	(+)	antidepresiva (včetně anxiolytik)	
	(-)	dysforika	
<b>III. integrace</b>	(+)	neuroleptika, serotonin-dopaminová antipsychotika	
	(-)	halucinogeny	

## OBSAH:

Monitorování hladiny léčiv .....	1
1. Základní pojmy z farmakologie.....	1
2. Farmakokinetika .....	1
2.1. Prostup látek biologickými membránami .....	2
2.2. Vstup léčiva do organismu.....	2
2.3. Absorpce/resorpce léčiva .....	3
2.4. Distribuce léčiva .....	3
2.5. Metabolismus léčiva .....	5
2.6. Vylučování léčiva .....	5
3. Farmakodynamika .....	7
4. Hlavní skupiny léčiv a metody jejich analýzy .....	8
4.1. Obecné požadavky na terapeutické monitorování léčiv .....	8
4.2. Přehled léčiv .....	9
4.3. Přehled metod používaných k monitorování hladiny léčiv.....	9
5. Dodatky.....	13
5.1. Principy prostupu látek membránami .....	13
Pasivní transportní mechanismy .....	15
Aktivní transportní mechanismy .....	16
5.2. Faktory ovlivňující koncentraci léčiva v organismu .....	18
5.3. Psychofarmaka .....	19