

Obsah:

	Úvod.....	4
1.....	Základní farmakokinetické parametry.....	5
1.1.....	Biologický poločas.....	5
1.1.1.....	Eliminační (plazmatický) poločas.....	5
1.1.1.1.....	Výpočet eliminačního poločasu.....	6
1.1.1.1.1.....	Pomocí eliminační konstanty.....	6
1.1.1.1.2.....	Pomocí hybridních konstant farmakokinetických rovnic.....	7
1.1.1.1.2.1.....	Rovnice farmakokinetických dějů.....	7
1.1.1.1.2.2.....	Lineární regresní analýza.....	7
1.1.1.1.2.3.....	Nelineární regresní analýza.....	8
1.1.2.....	Poločas eliminační fáze.....	9
1.1.2.1.....	Výpočet poločasu eliminační fáze.....	9
1.1.2.2.....	Rozdíly mezi $t_{1/2}$ a $t_{1/2el}$	10
1.1.3.....	Využití plazmatického poločasu.....	11
1.1.3.1.....	Odhad doby nutné k vyloučení léku.....	11
1.1.3.2.....	Doba potřebná k navození rovnovážné koncentrace.....	11
1.1.3.3.....	Posouzení kolísání hladin (fluktuaace) a kumulace v organismu po opakovaném podání.....	12
1.1.4.....	Faktory ovlivňující velikost $t_{1/2}$ a $t_{1/2el}$	12
1.1.4.1.....	Funkční stav eliminačních orgánů.....	12
1.1.4.2.....	Kombinace s léky.....	12
1.1.4.3.....	Změna distribučního objemu.....	12
1.2.....	Clearance.....	13
1.2.1.....	Výpočet clearance.....	14
1.2.1.1.....	Pomocí distribučních objemů centrálního kompartmentu a eliminační konstanty.....	14
1.2.1.2.....	Pomocí plochy pod křivkou $V_d(\text{area})$ a hybridní konstanty β	14
1.2.1.3.....	Pomocí rychlosti vylučování a průměrné nabídky léku k eliminaci.....	14
1.2.1.3.1.....	Měření množství vyloučené látky.....	15
1.2.1.3.2.....	Stanovení průměrné nabídky léku eliminačním orgánům.....	15
1.2.1.3.2.1.....	Konstantní plazmatické koncentrace.....	15
1.2.1.3.2.2.....	Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase.....	15
1.2.1.3.2.2.1.....	Výpočet AUC.....	16
1.2.1.3.2.3.....	Odhad ze dvou plazmatických hladin.....	16
1.2.1.4.....	Pomocí průtoku plazmy (ev.krve) orgánem a frakční extrakce.....	17
1.2.2.....	Použití clearance.....	17
1.2.2.1.....	Výpočet eliminační rychlosti.....	17
1.2.2.2.....	Výpočet rychlosti infúze.....	17
1.2.2.3.....	Výpočet udržovací dávky pro dosažení rovnovážné koncentrace c_{pss}	17
1.2.2.4.....	Funkční testy.....	18
1.2.2.4.1.....	Využití clearance modelových látek k predikci dávkování.....	19
1.2.3.....	Faktory ovlivňující clearance.....	19
1.2.3.1.....	Funkční stav eliminačních orgánů.....	19

1.2.3.2.....	Funkční stav orgánů, které přímo léčivo neeliminují.....	19
1.2.3.2.1.....	Srdce.....	19
1.2.3.2.2.....	Stav respiračních funkcí.....	19
1.2.3.3.....	Kombinace léků.....	20
1.2.3.3.1.....	Blokáda exkrečních enzymů v ledvinách.....	20
1.2.3.3.2.....	Blokáda metabolismu v játrech.....	20
1.2.3.3.3.....	Ovlivnění myokardu.....	20
1.2.3.3.4.....	Indukce enzymů.....	20
1.2.3.3.5.....	Zvýšení volné frakce.....	20
1.3.....	Distribuční objemy.....	20
1.3.1.....	Výpočet V_d	22
1.3.2.....	Použití V_d	22
1.3.2.1.....	Výpočet nasycovací dávky.....	23
1.3.2.2.....	Posouzení velikosti distribučního prostoru.....	23
1.3.3.....	Výpočet V_d ss.....	23
1.3.4.....	Výpočet V_d area.....	23
1.3.5.....	Faktory ovlivňující velikost V_d	24
1.3.5.1.....	Změny vazebnosti na plazmatické bílkoviny.....	24
1.3.5.2.....	Vazebnost na tkáňové bílkoviny.....	24
1.3.5.3.....	Změny prokrvení.....	24
2.....	Farmakokinetika po jednorázovém podání.....	25
2.1.....	Intravenózní podání.....	25
2.1.1.....	Volba farmakokinetického modelu.....	25
2.1.2.....	Význam správné volby kompartmentového modelu.....	26
2.1.2.1.....	Z hlediska interpretace farmakokinetických parametrů.....	26
2.1.2.2.....	Z hlediska toxikologického.....	27
2.2.....	Extravaskulární podání.....	27
2.2.1.....	Výpočet biologické dostupnosti.....	28
2.2.2.....	Výpočet c_p max, c_p min.....	28
2.2.3.....	Význam t_{max} , c_{max} , lag time a F.....	29
2.2.4.....	Faktory ovlivňující t_{max} , c_{max} , lag time a F.....	30
2.2.4.1.....	Léková forma.....	30
2.2.4.2.....	Stav místa absorpce.....	30
2.2.4.3.....	Kombinace léků.....	30
2.2.4.4.....	Kombinace s potravou.....	31
2.2.4.5.....	Na existenci "first past effect".....	31
3.....	Farmakokinetika po opakovaném podání.....	31
3.1.....	Infúzní podání.....	32
3.2.....	Opakované podávání.....	32
3.2.1.....	Kumulační faktor.....	33
3.2.1.1.....	Význam relativního dávkového intervalu a kumulačního faktoru.....	33
3.2.1.1.1.....	Velikost relativního dávkového intervalu.....	34
3.2.1.1.2.....	Velikost kumulačního faktoru.....	35
3.2.1.1.3.....	Faktory ovlivňující volbu dávkového schématu.....	35
4.....	Nelineární farmakokinetika.....	36
5.....	Farmakokinetika za patologických stavů.....	37
5.1.....	Nemoci GIT.....	38

5.2.....	Nemoci jater.....	38
5.2.1.....	Vliv na biotransformační procesy v játrech.....	39
5.2.1.1.....	Změny prokrvení jater.....	39
5.2.1.2.....	Snížená biotransformační schopnost jaterních enzymů.....	40
5.2.2.....	Vliv na vnitřní prostředí.....	41
5.2.2.1.....	Vliv na farmakodynamiku.....	41
5.2.2.2.....	Vliv na farmakokinetické parametry.....	41
5.3.....	Poškození ledvin.....	42
5.3.1.....	Poškození ledvin jako exkrecečního orgánu.....	42
5.3.2.....	Problematika měření renální clearance.....	45
5.3.3.....	Odhad Cl_{Kr} z C_{Kr}	46
5.3.3.1.....	Faktory ovlivňující rychlost tvorby kreatininu.....	46
5.3.3.2.....	Výpočet clearance endogenního kreatininu.....	47
5.3.4.....	Změny vnitřního prostředí při onemocnění ledvin.....	48
5.3.4.1.....	Vliv na farmakokinetické parametry.....	48
5.3.4.1.1.....	Poruchy absorpce z GIT.....	48
5.3.4.1.2.....	Vliv na transportní vazbu.....	48
5.3.4.1.3.....	Vliv na distribuční objem.....	49
5.3.4.1.4.....	Vliv na exkreční mechanismy a biotransformaci.....	49
5.3.5.....	Modifikace účinku.....	50
5.4.....	Srdeční selhávání.....	51
5.4.1.....	Vliv na biologickou dostupnost.....	51
5.4.2.....	Vliv na distribuční objem.....	52
5.4.3.....	Vliv na jaterní a renální clearance.....	52
5.4.4.....	Vliv na plazmatický poločas.....	52
5.4.5.....	Měření srdeční funkce.....	52
5.5.....	Obezita.....	53
5.6.....	Thyreopatie.....	53
5.7.....	Pacienti v kritickém stavu.....	53
5.7.1.....	Vliv na distribuci.....	53
5.7.2.....	Vliv na eliminaci.....	53
5.7.2.1.....	V játrech.....	54
5.7.2.2.....	V ledvinách.....	54
5.7.3.....	Dialýza, hemofiltrace a peritoneální hemodialýza.....	54
6.....	Nové možnosti predikce dávkování.....	55
6.1.....	Populační farmakokinetika.....	56
6.1.1.....	Populační skupiny.....	56
6.1.2.....	NONMEN.....	56
6.1.2.1.....	Typy dat.....	57
6.1.2.1.1.....	Kinetická data.....	57
6.1.2.1.2.....	Demografická data.....	58
6.1.2.2.....	Získávání dat.....	59
6.1.2.3.....	Využití výsledků populační analýzy.....	60
6.2.....	Individuální predikce na základě Bayesovského modelu.....	60
7.....	Některé použité zkratky.....	61
	Obrázky	
	Appendix I	
	Appendix II	