

Obsah

Seznam použitých zkratk	11
Předmluva	15
1 Fyziologické faktory ovlivňující proces absorpce léčiv <i>(Miroslav Dostálek)</i>	16
1.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv	16
1.1.1 Velikost a tvar molekuly léčiva	16
1.1.2 Acidobázické vlastnosti léčiva	17
1.1.3 Rozdělovací koeficient mezi vodnou a nepocholární fází	19
1.2 Význam buněčné membrány pro účinek léčiv	19
1.2.1 Typy prostupu biologickými membránami	20
1.2.1.1 Pasivní difuze	20
1.2.1.2 Prostup léčiva přes membránové póry ...	24
1.2.1.3 Spřažený transport	25
1.2.1.4 Aktivní transport	26
1.2.1.5 Vezikulární transport	33
Literatura	33
2 Zákonitosti pohybu léčiva v organismu – kompartmentové a nekompartmentové modely <i>(Miroslav Dostálek)</i>	36
2.1 Kompartmentové modely	37
2.1.1 Jednokompartmentový model	37
2.1.1.1 Distribuční prostor	38
2.1.1.2 Poločas eliminace	41
2.1.1.3 Plocha pod křivkou	43
2.1.1.4 Absorpční konstanta	44
2.1.1.5 Eliminační konstanta	45
2.1.2 Dvoukompartmentový model	48
2.1.2.1 Distribuční prostor	51
2.1.2.2 Poločas eliminace	52
2.1.2.3 Doba nástupu maxima koncentrace	52
2.1.3 Tříkompartmentový model	52
2.2 Nekompartmentové modely	54
2.2.1 Recirkulační modely	54
2.2.2 Fyziologické modely	56
Literatura	59

3	Cesty podání léčiva do organismu a absorpce léčiv (<i>Eva Janošíková, Jan Juřica a Miroslav Dostálek</i>)	63
3.1	Enterální podání	64
3.1.1	Perorální podání	64
3.1.2	Perrektální podání	68
3.1.3	Podání nazogastrickou a duodenální sondou	69
3.2	Parenterální podání	69
3.2.1	Sublingvální, bukální, gingivální podání	69
3.2.2	Injekční aplikace do vaskulárního systému	70
3.2.3	Injekční aplikace mimo vaskulární systém	72
3.2.4	Inhalační podání	76
3.2.5	Transdermální podání	77
3.2.6	Intranazální podání	78
3.2.7	Intravaginální a intrauterinní podání	79
3.3	Lokální podání	80
3.4	Kinetika absorpce	81
3.4.1	Absorpce podle nultého řádu	82
3.4.2	Absorpce podle prvního řádu	82
3.5	Faktory ovlivňující proces absorpce	83
3.5.1	Vliv fyzikálně-chemických vlastností léčiva a léčivého přípravku na absorpci léčiv	83
3.5.2	Vliv současně podávaných léčiv na proces absorpce	83
3.5.3	Vliv pohlaví na absorpci léčiv	86
3.5.4	Vliv věku na absorpci léčiv	86
3.5.5	Vliv biorytmu na absorpci léčiv	87
3.5.6	Vliv patologického stavu na absorpci léčiv	87
	Literatura	88
4	Distribuce a vazba léčiv (<i>Miroslav Dostálek</i>)	92
4.1	Fyziologické faktory distribuce léčiv	92
4.1.1	Krevní průtok	92
4.1.2	Objem krve	92
4.1.3	Biologické bariéry	94
4.1.3.1	Prostup látek přes hematoencefalickou bariéru	94
4.1.3.2	Prostup látek přes placentární bariéru ...	95
4.1.3.3	Prostup látek přes další bariéry	96
4.2	Fyziologické faktory vazby léčiv	97
4.2.1	Vazba léčiv	98
4.2.1.1	Vazba na plazmatické bílkoviny	98
4.2.1.2	Vazba na erytrocyty	103

4.2.1.3	Vazba na tkáňové bílkoviny	103
4.2.1.4	Vazba na specifické receptory	103
4.2.2	Faktory ovlivňující proces distribuce	103
Literatura	104
5	Biotransformační procesy léčiv (Miroslav Dostálek)	107
5.1	I. fáze biotransformace	108
5.1.1	Enzymatický systém cytochromu P450	109
5.1.1.1	Rodina CYP1	113
5.1.1.2	Rodina CYP2	114
5.1.1.3	Rodina CYP3	121
5.1.1.4	Rodina CYP4	124
5.1.1.5	Rodina CYP5	125
5.1.1.6	Rodina CYP7	125
5.1.1.7	Rodina CYP8	125
5.1.1.8	Rodina CYP11	125
5.1.1.9	Rodina CYP17	126
5.1.1.10	Rodina CYP19	126
5.1.1.11	Rodina CYP20	126
5.1.1.12	Rodina CYP21	126
5.1.1.13	Rodina CYP24	126
5.1.1.14	Rodina CYP26	126
5.1.1.15	Rodina CYP27	127
5.1.1.16	Rodina CYP39	127
5.1.1.17	Rodina CYP46	127
5.1.1.18	Rodina CYP51	127
5.2	II. fáze biotransformace	127
5.2.1	Konjugační enzymy	128
5.2.1.1	Glukuronidace	128
5.2.1.2	Sulfatace (dříve sulfonace)	130
5.2.1.3	Glutathion-S-transferáza	131
5.2.1.4	Acetylace	131
5.2.1.5	Metylace	132
5.2.1.6	Thiopurin-S-metyltransferáza	132
5.3	Faktory ovlivňující biotransformační procesy organismu ...	133
5.3.1	Věk a pohlaví	133
5.3.2	Patologický stav	135
5.3.3	Interakce mezi léčivy v průběhu biotransformace	135
5.3.3.1	Indukce biotransformačních procesů	135
5.3.3.2	Inhibice biotransformačních procesů	138
Literatura	139

6 Exkrece léčiv a clearance	
(Miroslav Dostálek, Lucia Zahradníková)	142
6.1 Exkrece léčiv	142
6.1.1 Exkrece ledvinami	142
6.1.2 Exkrece játry	144
6.1.3 Exkrece mateřským mlékem	147
6.1.4 Exkrece plícemi	151
6.1.5 Exkrece slinami	151
6.1.6 Exkrece kožními adnexii	152
6.1.7 Faktory ovlivňující proces exkrece	152
6.2 Clearance a extrakční poměr	153
Literatura	155
7 Biologická dostupnost – biologická ekvivalence	
(Miroslav Dostálek)	158
7.1 Biologická dostupnost	158
7.1.1 Absolutní biologická dostupnost	158
7.1.2 Relativní biologická dostupnost	159
7.2 Biologická ekvivalence	160
7.3 Metody hodnocení biologické dostupnosti a biologické ekvivalence	160
7.3.1 Plazmatická koncentrace léčiva	160
7.3.2 Exkrece močí	162
Literatura	162
8 Nelineární farmakokinetika (Miroslav Dostálek)	164
8.1 Saturace enzymatického a carrier-mediated systému	165
8.1.1 Nelineární farmakokinetika na úrovni absorpce	167
8.1.2 Nelineární farmakokinetika na úrovni distribuce	167
8.1.3 Nelineární farmakokinetika na úrovni biotransformace	168
8.1.4 Nelineární farmakokinetika na úrovni exkrece	169
Literatura	170
9 Farmakogenetika biotransformačních procesů	
(Miroslav Dostálek)	171
9.1 I. fáze biotransformačních procesů	174
9.1.1 Podrodina 1A	174
9.1.2 Podrodina 2C	175
9.1.3 Podrodina 2D	176
9.1.4 Podrodina 2E	178
9.1.5 Podrodina 3A	178
9.2 II. fáze biotransformačních procesů	180

9.2.1	Glukuronyltransferáza	180
9.2.2	Glutathion-S-transferáza	181
9.2.3	N-acetyltransferáza	181
9.2.4	Thiopurin-S-metyltransferáza	182
9.3	III. fáze biotransformačních procesů	183
Literatura		186
10 Farmakokinetika opakovaného podávání léčiv		
<i>(Miroslav Dostálek)</i>		189
10.1	Základní principy	190
10.2	Jednokompartmentový model	192
10.2.1	Intravenózní bolusová aplikace	192
10.2.2	Perorální podání	194
10.3	Dvoukompartmentový model	194
10.4	Kinetika léčiv při poruchách ledvin a jater	196
10.4.1	Kinetika léčiv při poruchách funkce ledvin	196
10.4.2	Kinetika léčiv při poruchách funkce jater	197
Literatura		198
Přílohy (Miroslav Dostálek)		
Příloha 1 – Základní farmakokinetické parametry vybraných léčiv		202
Příloha 2 – Frakce léčiv, která jsou vylučována v nezměněné podobě, a jejich poločas eliminace		205
Rejstřík		208