

Obsah

Seznam zkratek	9
Úvod	11
1 Prostup léčiva biologickými membránami	13
1.1 Vlastnosti léčiva ovlivňující jeho prostup biologickými membránami	13
1.1.1 Velikost molekuly a tvar molekuly	13
1.1.2 Lipofilita	14
1.1.3 Acidobazické vlastnosti	15
1.2 Způsoby, jakými léčiva pronikají přes biologické membrány	17
1.2.1 Prostá difuze lipidovou dvojvrstvou	17
1.2.2 Difuze přes iontové kanály a membránové póry	17
1.2.3 Filtrace	19
1.2.4 Transport pomocí membránových proteinů	19
1.2.4.1 Facilitovaná difuze	20
1.2.4.2 Aktivní transport	20
1.2.5 Endocytóza	21
2 Absorpce, vliv lékových forem a aplikační cesty léčiva	23
2.1 Vliv lékových forem	23
2.2 Vliv aplikační cesty na vstřebání léčiv	24
2.2.1 Enterální podání léčiv	24
2.2.2 Parenterální podání léčiv	26
2.3 Vliv vlastností léčiva na jeho vstřebávání	28
2.4 Lékové interakce na úrovni absorpce	29
2.4.1 Interakce léčiv s potravou	30
2.4.2 Interakce léčiv s alkoholem	32
3 Distribuce	33
3.1 Vazba na plazmatické proteiny	35
3.2 Distribuční objem	36
3.3 Pojem kompartment	37
3.4 Lékové interakce na úrovni distribuce	40
4 Metabolizmus	41
4.1 Lékové interakce na úrovni metabolismu	43
5 Exkrece	47
5.1 Renální exkrece	48
5.2 Hepatální exkrece	49
5.3 Ostatní cesty eliminace	50
5.4 Lékové interakce na úrovni exkrece	51

6	Faktory ovlivňující farmakokinetiku léčiv	53
6.1	Věk	53
6.2	Pohlaví a vliv pohlavních hormonů	54
6.3	Genetická variabilita	54
6.4	Patologický stav	56
6.4.1	Obezita	56
6.4.2	Onemocnění jater	58
6.4.3	Onemocnění ledvin	58
7	Specifika farmakokinetiky biologických léčiv	63
7.1	Modifikace struktury biologických léčiv za účelem změny farmakokinetiky	65
7.2	Fúzní proteiny	65
8	Matematický popis farmakokinetických procesů	67
8.1	Kinetika 0. a 1. řádu	67
8.2	Farmakokinetické parametry kinetiky 1. řádu	67
8.2.1	Distribuční objem	70
8.2.2	Clearance	72
8.2.3	Rychlostní konstanta eliminace (k_e)	84
8.2.4	Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)	85
8.2.5	Celková expozice léčivu (AUC)	98
8.2.6	Biologická dostupnost (F, BAV)	100
8.2.7	Absorpční konstanta (k_a)	102
9	Farmakokinetické výpočty	105
9.1	Modelové příklady	105
9.2	Příklady k procvičení	114
9.3	Správné odpovědi	119
10	Terapeutické monitorování léčiv (TDM)	121
10.1	Praktické aspekty TDM	122
10.1.1	Doba odběru plazmatických hladin léčiva	122
10.1.2	Informace nezbytné pro interpretaci hladin léčiv	127
10.1.3	Možné příčiny neočekávaných koncentrací	127
10.1.4	Matematický vs. fyziologický přístup	128
10.1.5	Software pro terapeutické monitorování léčiv	130
11	Modelové kazuistiky TDM pro vybrané skupiny léčiv	133
11.1	Antibiotika a antimykotika	133
11.1.1	Aminoglykosidy	133
11.1.2	Vankomycin	156
11.1.3	Linezolid	172
11.1.4	Betalaktamová antibiotika	174
11.1.5	Vorikonazol	175
11.2	Digoxin	176

11.3	Imunosupresiva	177
11.3.1	Cyklosporin A	178
11.3.2	Takrolimus	181
11.4	Biologická léčiva	181
11.4.1	Rituximab	182
	antitělesy proti molekulám biologického léčiva (anti-drug antibodies)	
12	Jak číst populační farmakokinetické modely	185
	antagonismus	
Rejstřík	189
	apoptóza	
Souhrn	195
	biologická dostupnost (někdy též značena F)	
Summary	197
	koncentrace léčiva v séru	
	kumulativní androgenní receptor	
	průměrná sérová koncentrace léčiva v ustáleném stavu	
	chronická ledvinová insuficience (chronické onemocnění ledvin)	
	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (průměrná používaná síť odhadů glomerulární filtrace)	
	clearance	
	clearance kreatininu	
	maximální plazmatická koncentrace léčiva	
	minimální plazmatická koncentrace léčiva	
	plazmatická koncentrace	
	sérová koncentrace léčiva v ustáleném stavu	
	úložní koncentrace léčiva	
	dávka	
	dihydropyridin dehydrogenáza	
	estimated glomerular filtration rate (odhad glomerulární filtrace)	
	biologická dostupnost (někdy též značeno BAV)	
	čas, kdy koncentrace volné frakce léčiva je nad minimální inhibiční koncentrací	
	gastrointestinální trakt	
	guanidylmethyltransferáza (též GMT)	
	glukokortikoidní receptor	
	intramuskulární podání	
	intravenózní podání	
	licíbní tělesná hmotnost	
	meziobdobí normalizovaný poměr renálních funkcí (creatinin clearance)	
	absorpční konstanta	
	eliminační konstanta	
	endotelovýaskulární	
	úzkáprostá váha	
	nasytovací dávka	
	udržovací dávka	
	minimální inhibiční koncentrace	