

# Monitorování léků

RNDr. Bohuslava Trnková, ÚKBLD 1. LF UK

# Mechanismus působení léčiv „co látka dělá s organismem“

sledování účinku léčiva na:

- orgánové úrovni
- tkáňové úrovni
- molekulární úrovni (receptory)

## Typy účinků léčiv

### nespecifický účinek

- pouze na základě fyzikálně-chemických vlastností látky

### specifický účinek

- interakce látek s makromolekulárními biologickými systémy

## Nespecifický účinek léčiv

těkavé liposolubilní látky - narkóza

osmoticky aktivní látky - osmotická diuretika,

salinická projímadla, plasma-expandery

kyseliny, zásady, látky vázající ionty - acida,

antacida, iontoměniče

oxidující a redukující látky - terapie intoxikací

## Nespecifický účinek léčiv II

látky srázející bílkoviny - adstringencia

látky hlenovité - snižují dráždění sliznic

velký aktivní povrch částic - adsorbencia

povrchové napětí - mýdla, detergencia (čištění povrchů, antimikrobiální účinek)

radionuklidy - dg., terapie, zdroj záření

látky RTG nepropustné - RTG kontrast

## Specifický účinek léčiv

- **receptor** - specializovaná buněčná komponenta, se kterou látka reaguje a tím navozuje charakteristickou odpověď - většina má bílkovinou povahu
- nese specifické vazebné místo, přijímající molekulu účinné látky, interakcí se aktivuje (změnění konformaci), spouští se řetězec reakcí

**účinná látka** - zcela určité chemické složení (rozložení nábojů, stereoizomerie)  
afinita k receptoru, vnitřní aktivita

## Typy působení léčiv na receptorech

**agonista** - váže se na receptor a aktivuje ho (vysoká afinita, vysoká vnitřní aktivita)

**antagonista** - váže se na receptor, neaktivuje ho, brání účinku agonistů

**kompetitivní antagonizmus** - antagonist se na receptor váže reverzibilně, účinek může být překonán zvýšenou koncentrací agonisty, agonista a antagonist „soutěží“ o receptor

**nekompetitivní antagonizmus** - ireverzibilní vazba antagonisty, snížení počtu dostupných receptorů

## Vlastnosti receptorů

regulační bílkoviny - neurotransmitery, hormony

enzymy - dihydrofolátreduktáza, methotrexát

transportní bílkoviny - Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-asa, srdeční glykosidy

strukturní bílkoviny - tubulin, kolchicin



## Transdukce signálu

- umožňuje přenos extracelulárních chemických signálů na činnost buněk
- zprostředkuje ji receptor-efektorový (R-E) komplex
- signál se přenese na druhého posla (cAMP, cGMP, Ca<sup>2+</sup>, fosfoinositidy)
- společným motivem je fosforylace (kaskáda reakcí)

## Typy receptorů

iontové kanály - nikotinový cholinergní receptor,  
GABAA-, NMDA- receptor

receptory asociované s G-proteinem -

katecholaminy, histaminové, muskarinové cholinergní,  
opioidní, prostaglandinové receptory

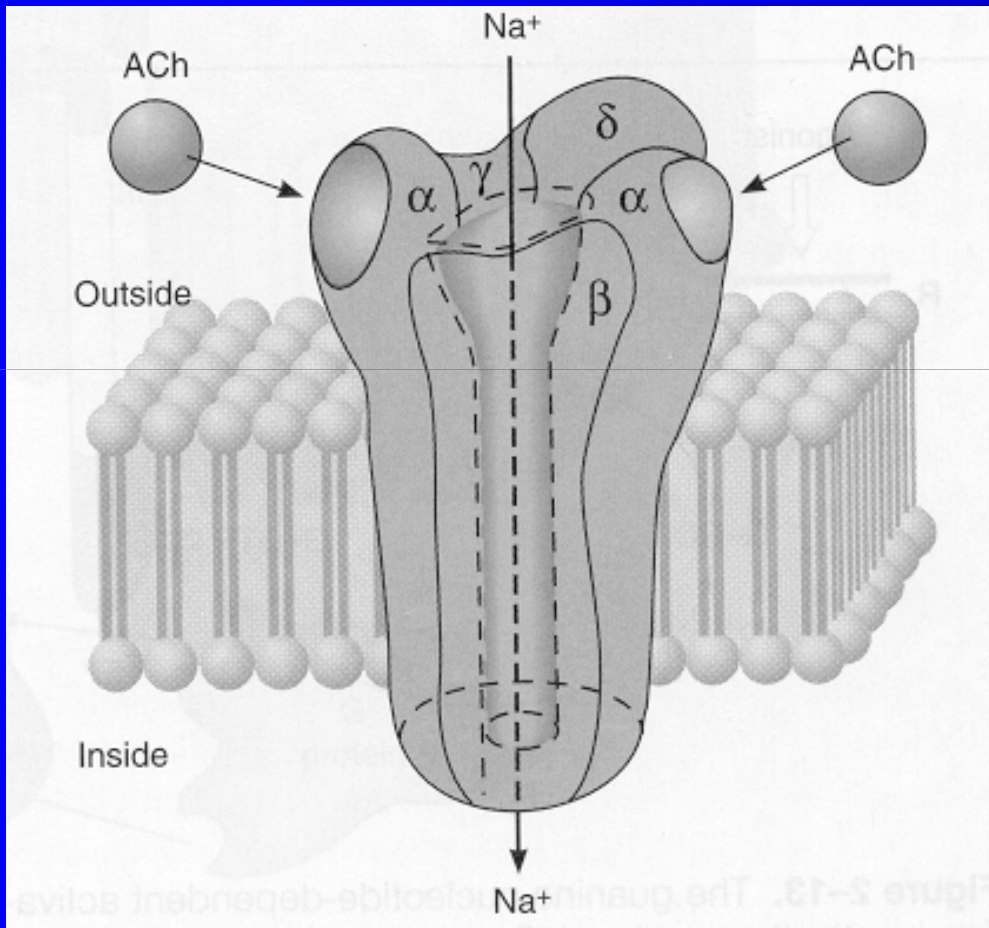
receptory s tyrozinkinázovou aktivitou -

inzulinový receptor, růstové faktory

receptory regulující transkripci DNA -

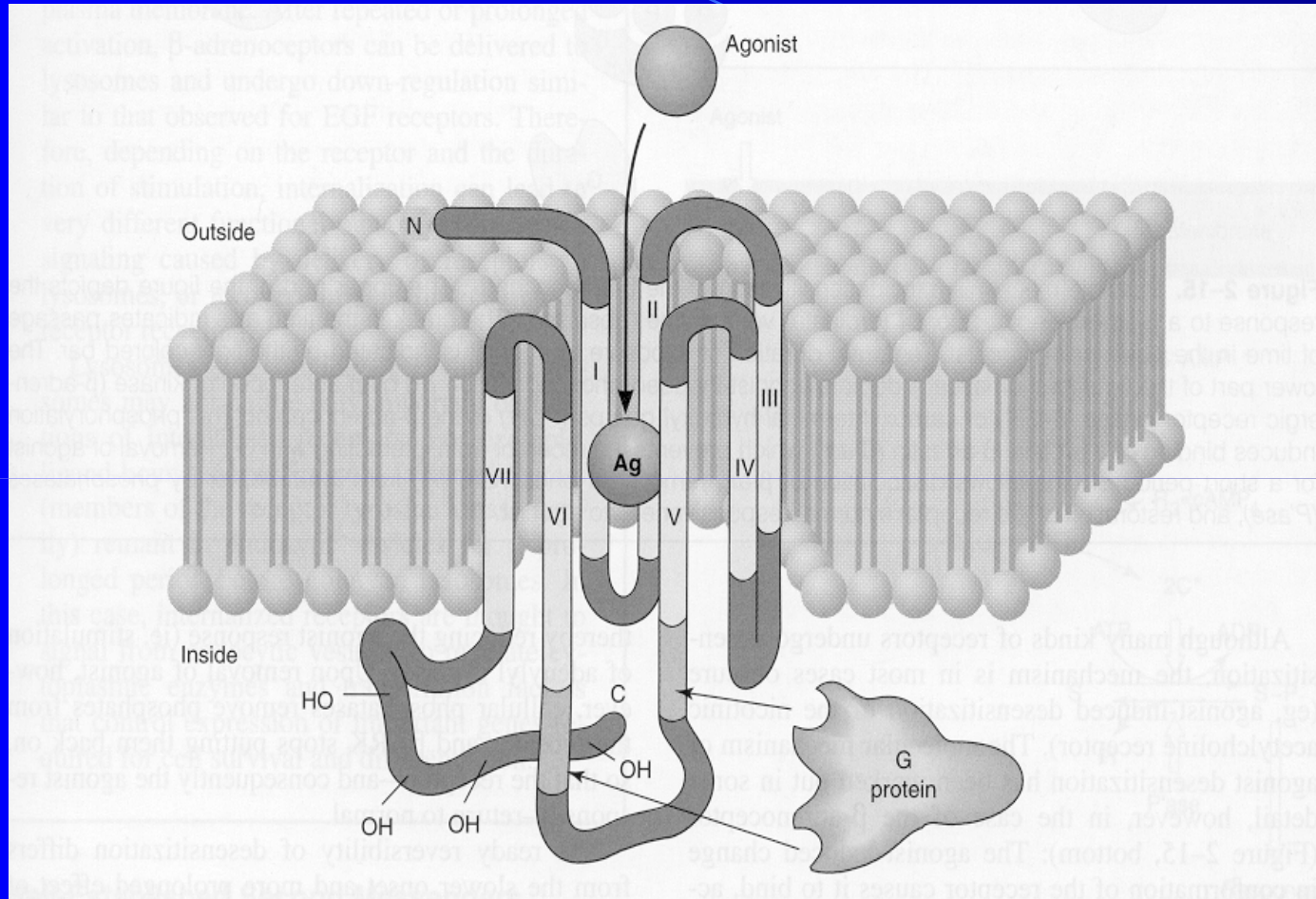
steroidní, tyreoidní hormony

# RECEPTORY NA IONTOVÝCH KANÁLECH („ionotropní receptory“) Nikotinový receptor



pentamerní struktura pět jednotek obklopuje kanálek, který je v klidu zavřený

# RECEPTORY SPŘAŽENÉ S G PROTEINY



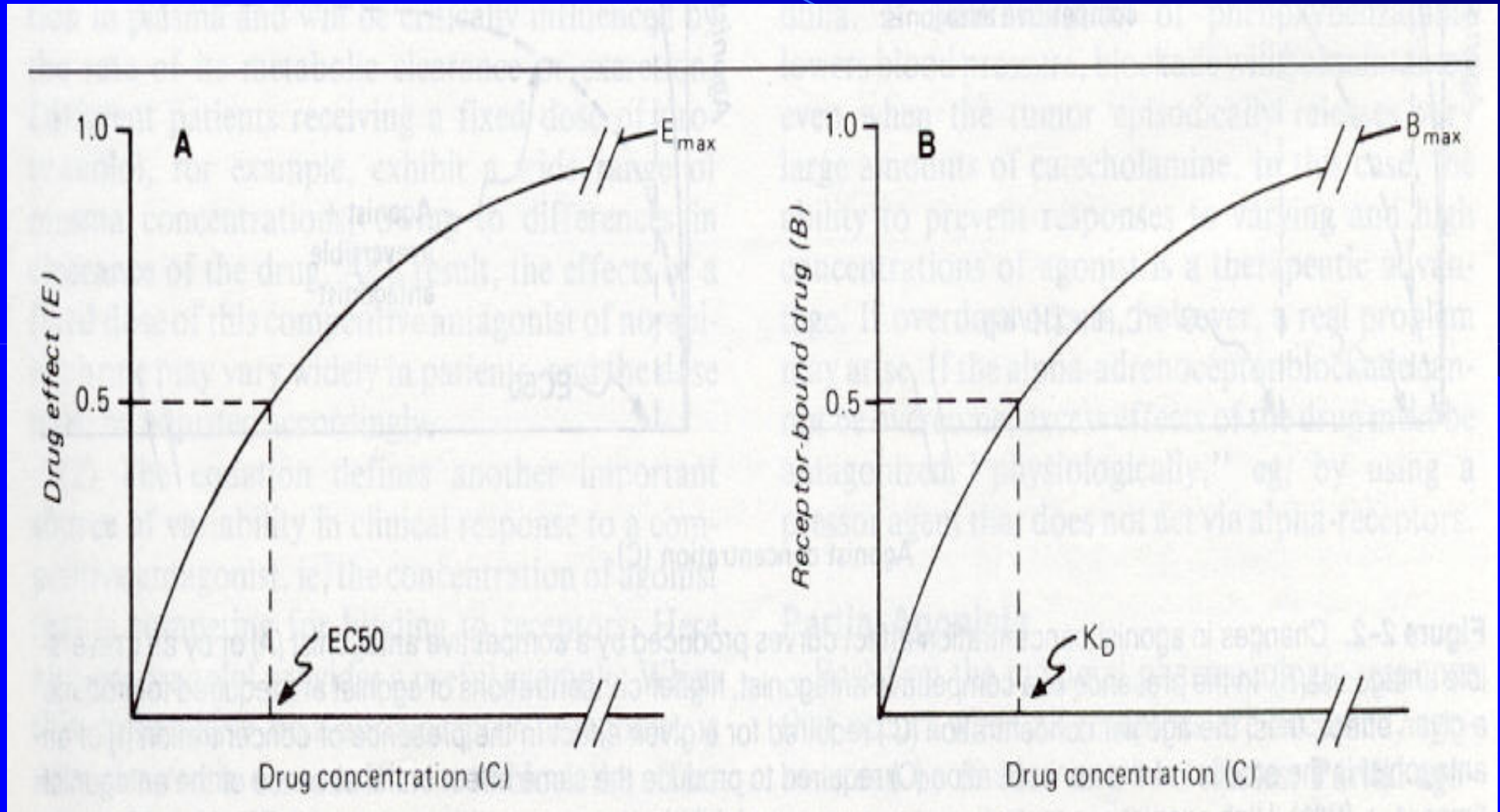
sedminásobný průnik membránou, extracelulární část (NH<sub>2</sub> konec), intracelulární část (karboxylový konec), místa pro vazbu ligand, G proteinu

## Vztah mezi dávkou a účinkem

- se zvyšováním dávky (koncentrace) látky se zvyšuje odpověď
- zvýšení dávky (koncentrace) nad určitou hodnotu již nevede k dalšímu zvýšení účinku
- křivka vztahu mezi koncentrací a účinkem  
parametry: účinnost, výše maximálního účinku, ED50, LD50, terapeutický index



# Vztah mezi koncentrací léku a jeho účinkem



## Stanovení léků

### Hladina léku - terapeutické rozmezí

- program TDM
- Hladina návykové látky v moči  
nekoreluje s její hladinou v krevním  
oběhu, ani se stupněm odbourávání.
- indikuje požití drogy v nedávné minulosti
- výsledek určený pro soudní účely potvrdit  
konfirmační analýzou v toxikologické  
laboratoři

## Detekce proužky

Rychlá detekce pro:

Amphetaminy

Benzodiazepiny

Kokain

Konopí

Opiáty





## Detekce drog

Amphetaminy

Barbituráty

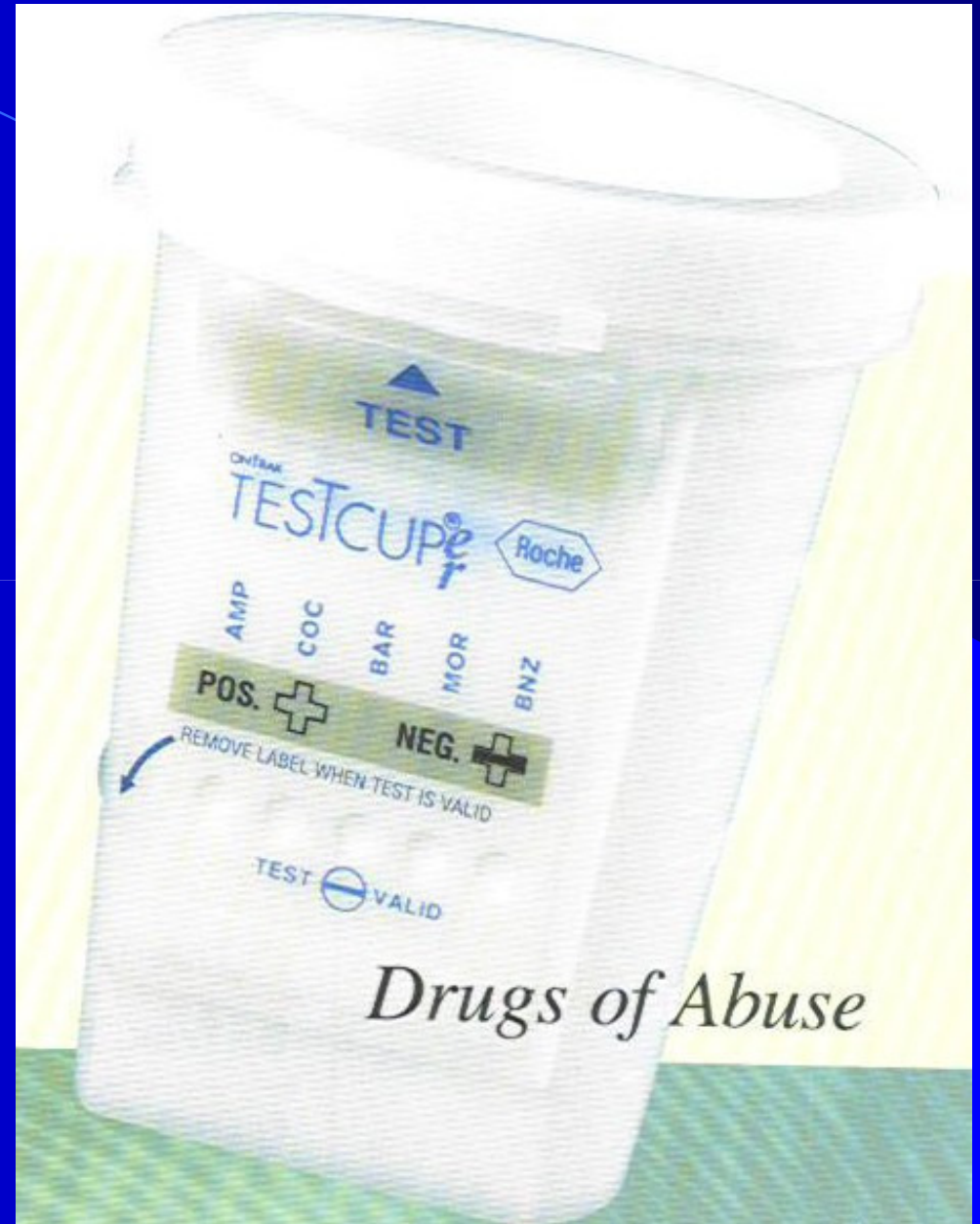
Benzodiazepiny

Kokain

Morfin

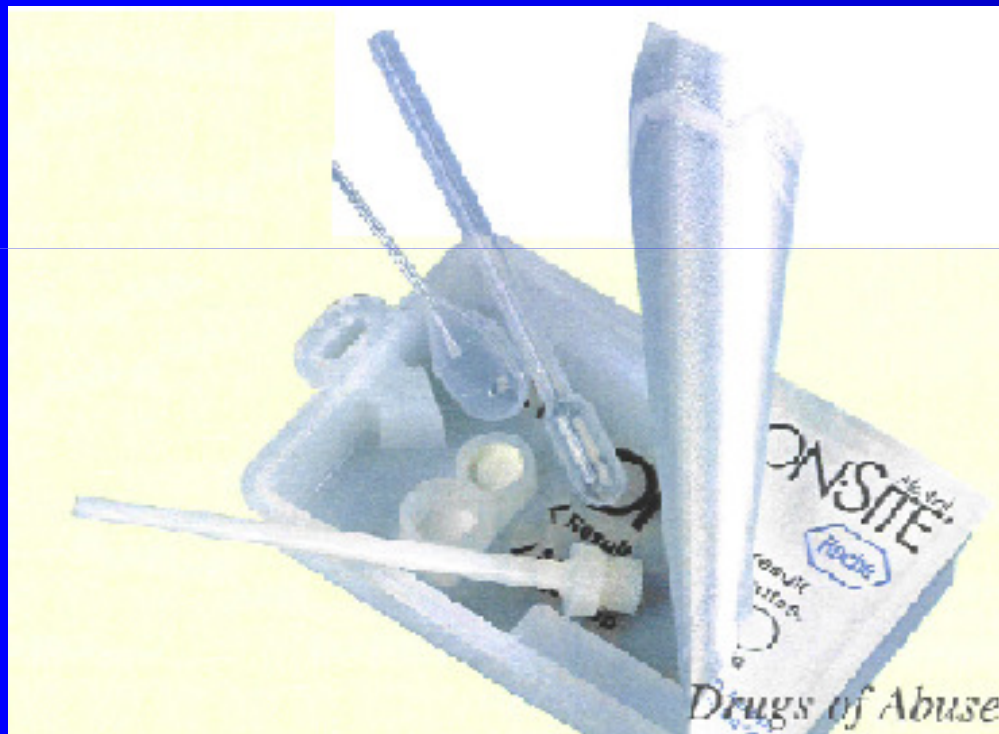
PCP

THC



# POCT

## Detekce drog



**Test ve slinách** Citlivost od 0,02% alkoholu v krvi





## FPIA

- fluorescenční polarizační imunoanalýza
- provádí 60 vyšetření za hodinu
- pracuje po pacientech

# Typický hmotnostní spektrometr



B – Amphetamine  
D – Extáze  
E – EDDP (metabolite of  
methadone)  
F – Methadone  
G – Cocaine  
H – Cocaethylene  
L – THC

