

FARMAKOLOGIE

Jan Švihovec, Jan Bultas
Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek
Jan Příborský, Jiří Slíva, Martin Votava
editoři

FARMAKOLOGIE

Jan Švihovec, Jan Bultas
Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek
Jan Příborský, Jiří Slíva, Martin Votava
editoři

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., a kolektiv

FARMAKOLOGIE

Editoři:

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.,
doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., doc. MUDr. Martin Votava, PhD.

Kolektiv autorů:

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.,
prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., MUDr. Hana Ciferská, Ph.D., doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., MUDr. Libor Fila, Ph.D.,
MUDr. Šárka Forejtová, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.,
MUDr. Viktor Kašák, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D., MUDr. Radka Moravcová,
prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., MUDr. Jana Skoupá, MBA,
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MUDr. Marta Sobotková, MUDr. Olga Šléglová, MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.,
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MUDr. Jiří Štork, CSc., PharmDr. Magdaléna Šustková, CSc., MUDr. Petr Švihovec,
doc. MUDr. Martin Votava, PhD., doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.,
MUDr. Jana Zárubová

Recenzenti:

Doc. MUDr. Jaroslav Koutenský, CSc., prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2018

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2018

Kreslený humor Ing. Miroslav Barták

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6978. publikaci

Obrázky 2.2, 2.16, 3.3, 3.4, 7.1, 8.2 až 8.5, 9.1, 9.2, 9.5, 9.8, 11.3, 12.1, 13.1 až 13.7, 14.1 až 14.15, 16.2, 16.19 a 16.20, 20.1 až 20.4, 21.13, 22.3, 23.3, 23.7, 31.6 až 31.9, 33.16, 36.1 a 36.2 překreslil dle podkladů autorů Jakub David; obrázky do kapitoly 23 (kromě obr. 23.3, 23.7) převzaty z publikace Klener P, Klener P. jr. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada Publishing 2013; ostatní obrázky dodali autoři.

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 1008

1. vydání, Praha 2018

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

**Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace,
patří společností Eli Lilly ČR, s.r.o. a Lundbeck ČR s.r.o.**

Lilly

Lundbeck 

**Publikaci dále podpořily společnosti BB Pharma a. s.,
Boehringer Ingelheim spol. s r.o., Merck spol. s r.o.,
PRO.MED.CS Praha a. s. a UCB s.r.o.**

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplynou žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-2150-2 (pdf)

ISBN 978-80-247-5558-8 (print)

Seznam autorů

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc. – Ústav farmakologie LF UP a FN, Olomouc
 Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc. – Ústav imunologie 2. LF a FN Motol, Praha
 MUDr. Martin Brunovský, Ph.D. – Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha
 Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. – Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha
 MUDr. Hana Ciferská, Ph.D. – Revmatologický ústav, Praha
 Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D. – Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
 MUDr. Libor Fila, Ph.D. – Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
 MUDr. Šárka Forejtová – Revmatologický ústav, Praha
 Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc. – Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
 Doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D. – Ústav farmakologie LF UK, Hradec Králové
 Doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
 MUDr. Viktor Kašák – Oddělení respiračních nemocí, LERYMED spol. s r.o., Praha
 Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. – I. interní klinika 1. LF UK a VFN a Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
 MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D. – Dermatovenereologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
 MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D. – Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha
 Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA – Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
 MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D. – Dermatovenereologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
 Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. – Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE I.V.F. a.s., Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK, Praha
 Prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D. – Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
 Prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D. – Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha
 MUDr. Radka Moravcová – Revmatologický ústav, Praha
 Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. – Revmatologický ústav, Praha
 Doc. MUDr. Jan Příborský, CSc. – Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha
 Prof. MUDr. Jan Roth, CSc. – Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK, Praha
 MUDr. Jana Skoupá, MBA – CZECHTA Institute o.p.s., Praha
 MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. – Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
 MUDr. Marta Sobotková – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
 MUDr. Olga Šléglová – Revmatologický ústav, Praha
 MUDr. Martina Šterclová, Ph.D. – Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
 Prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc. – Neurologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha
 MUDr. Jiří Štork, CSc. – Dermatovenereologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
 PharmDr. Magdaléna Šustková, CSc. – Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha
 Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc. – Ústav farmakologie 2. LF UK Praha
 MUDr. Petr Švihovec – Neonatologické oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
 Doc. MUDr. Martin Votava, Ph.D. – Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha
 Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D. – II. interní klinika Osteocentrum, Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí LF UK a FN, Plzeň
 Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc. – Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové
 MUDr. Jana Zárubová – Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Obsah

Seznam autorů	V
-------------------------	---

Předmluva	XIX
---------------------	-----

I OBEČNÁ FARMAKOLOGIE

1	Úvod do farmakologie	3
	<i>Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek</i>	
1.1	Základní pojmy, definice, náplň oboru	3
2	Farmakodynamika	5
	<i>Jaroslav Chládek, Pavel Anzenbacher</i>	
2.1	Účinek léčiva jako změna biologické funkce . . .	6
2.2	Mechanismy účinků léčiv	6
2.2.1	Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku	7
2.2.2	Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem. Afinita a vnitřní aktivita léčiva . .	8
2.2.3	Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku	16
2.3	Charakterizace specifických mechanismů účinků léčiv na molekulární úrovni	20
2.3.1	Klasifikace receptorů	20
2.3.2	Další cílové struktury pro specifické působení léčiv	27
2.4	Principy regulace receptorově podmíněných účinků	29
2.4.1	Principy regulace	29
2.4.2	Selektivita účinku léčiv	31
2.4.3	Změny účinku v průběhu farmakoterapie (desenzitizace/tachyfyaxe, tolerance, rezistence, syndrom z vysazení, kumulace účinku)	33

3	Farmakokinetika	35
	<i>Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek</i>	
3.1	Úvod do farmakokinetiky	36
3.2	Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu	38
3.2.1	Prostup léčiva biomembránami	38
3.2.2	Vlastnosti biologických membrán a jejich vliv na farmakokinetiku	41
3.2.3	Vazba léčiva	42
3.3	Farmakokinetické děje a parametry	44
3.3.1	Způsoby podání	44
3.4	Absorpce léčiva	45
3.4.1	Faktory ovlivňující absorpci	45
3.4.2	Cesty podání léčiva	46
3.4.3	Efekt prvního průchodu	49
3.5	Distribuce	50
3.5.1	Distribuce, distribuční objem	50
3.5.2	Charakteristiky distribuce a faktory, které je ovlivňují	51
3.5.3	Význam a využití distribučního objemu ve farmakokinetice	52
3.5.4	Distribuce léčiv do CNS, transplacentární distribuce	52
3.6	Metabolismus	53
3.6.1	Eliminační děje – metabolismus a exkrece léčiv	53
3.6.2	Fáze metabolismu, nejdůležitější enzymy metabolismu léčiv	55
3.6.3	Faktory ovlivňující metabolismus léčiv, farmakogenetika	67



Ve spojení s **pacientem**

„Mé začátky s epilepsií byly těžké, ale pomohly mi objevit samu sebe. Začala jsem se na svůj život dívat jinýma očima, změnila jsem svoje chování a nakonec jsem začala i přemýšlet jinak - bez omezení.“

LaKeisha, pacientka s epilepsií

V UCB odhodlaně pomáháme vést normální život pacientům se závažnými onemocněními i jejich rodinám.

Naším cílem je přinášet inovativní léky a průlomová řešení ve dvou hlavních terapeutických oblastech: neurologie a imunologie. Podporujeme nejmodernější vědecký výzkum, který se řídí potřebami pacientů.

3.6.4	Lékové interakce na základě metabolismu . . .	68
3.7	Exkrece	70
3.7.1	Exkrece ledvinami	70
3.7.2	Jaterní (hepatální, hepatobiliární) exkrece . .	73
3.7.3	Další cesty exkrece	74
3.8	Eliminace léčiva	74
3.8.1	Fyziologické souvislosti eliminace	74
3.8.2	Rychlost eliminace, clearance	75
3.8.3	Eliminace podle kinetiky prvního (lineární farmakokinetika) řádu a nultého řádu (nelineární, saturovatelná farmakokinetika) . .	77
3.8.4	Biologický poločas eliminace	80
3.8.5	Význam a využití clearance a biologického poločasu eliminace ve farmakokinetice . . .	82
3.9	Farmakokinetické základy dávkování léčiv, farmakokinetické modelování	83
3.9.1	Parametry popisující farmakokinetiku léčiva a jejich význam	83
3.9.2	Kompartmentové a nekompartmentové techniky farmakokinetické analýzy	84
3.9.3	Význam křivky koncentrace-čas	85
3.9.4	Farmakokinetika po jednorázovém podání léčiva	86
3.9.5	Farmakokinetika při kontinuálním podání a opakovaném podávání léčiva	89
3.9.6	Kontinuální přerušované podání léčiva (opakované podávání)	90
3.9.7	Vliv eliminace nultého řádu (nelineární farmakokinetiky) na křivku koncentrace-čas při kontinuálním podávání léčiva	91
3.9.8	Absolutní a relativní biologická dostupnost, bioekvivalence	91
3.9.9	Využití farmakokinetických zákonitostí při dávkování léčiv	92

4 Vývoj nového léčiva 97

Martin Votava

4.1	Preklinické hodnocení léčiv	97
4.2	Klinické hodnocení léčiv	98
4.3	Druhy léčivých přípravků	99
4.3.1	Originální léčivý přípravek	99
4.3.2	Generický léčivý přípravek	99
4.3.3	Biosimilars	99
4.3.4	Orphan léčivo	100
4.4	Registrace léčiv	100
4.5	Klasifikace léčiv	100
4.5.1	ATC systém	101
4.6	Farmakovigilance	102
4.7	Informační zdroje	103

5 Farmakoekonomika 105

Jana Skoupá

5.1	Úvod do problematiky	105
5.2	Základní principy a pojmy FE hodnocení . .	106
5.2.1	Perspektiva FE hodnocení	106
5.2.2	Cílová populace	106
5.2.3	Volba komparativní intervence	106
5.2.4	Časový horizont FE analýz	106
5.2.5	Náklady	106
5.2.6	Přínosy	107
5.2.7	Klinická evidence ve FE analýze	107
5.2.8	Diskontace	108
5.3	Typy FE analýz	109
5.3.1	Analýza minimalizace nákladů	109
5.3.2	Analýza nákladové efektivity	109
5.3.3	Analýza užitečnosti nákladů	110
5.3.4	Ostatní typy FE analýz	111
5.3.5	Analýza dopadu do rozpočtu	111
5.4	Interpretace výsledků FE analýz	111
5.5	Limitace nejistoty	112
5.5.1	Jednocestná analýza senzitivity	112
5.5.2	Pravděpodobnostní analýza senzitivity . . .	113
5.6	Stanovení ceny a úhrady v České republice	113

6 Specifická období života a poruchy eliminačních orgánů 117

Jiří Slíva, Petr Švihovec, Jan Příborský

6.1	Léčiva ve specifických obdobích života . . .	117
	<i>Jiří Slíva</i>	
6.1.1	Těhotenství	117
6.1.2	Kojení	118
6.1.3	Novorozenecké období	119
	<i>Petr Švihovec</i>	
6.1.4	Dětský věk	122
6.1.5	Senioři	123
6.2	Poruchy hemodynamiky a eliminace	125
	<i>Jan Příborský</i>	
6.2.1	Poruchy hemodynamiky	125
6.2.2	Onemocnění ledvin	125
6.2.3	Jaterní onemocnění	128

7 Inovativní a alternativní léčebné postupy 131

Jiří Slíva, Jan Příborský

7.1	Inovativní léčebné postupy	131
7.1.1	Genová terapie	131
7.1.2	Buněčná terapie	134
7.2	Léčivé rostliny a fytoterapie	135
7.3	Homeopatika	136
	<i>Jiří Slíva</i>	

7.3.1	Úvod a rozdělení léčivých látek do jednotlivých skupin	136	8.6	Tabák – závislost na tabáku (nikotinu)	158
7.3.2	Historie	136	8.6.1	Farmakologické účinky nikotinu a užívání tabáku	158
7.3.3	Základní charakteristika	137	8.6.2	Farmakokinetika nikotinu	158
7.3.4	Klinické využití	137	8.6.3	Důsledky kouření tabáku	159
7.4	Tradiční medicína Dálného východu	138	8.6.4	Lékové interakce nikotinu	160
	<i>Jan Příborský</i>		8.6.5	Elektronické cigarety	160
7.4.1	Tradiční čínská medicína	138	8.7	Konopí – závislost na konopí; konopí pro léčebné užití	161
7.4.2	Japonská bylinná medicína <i>kampo</i>	139	8.7.1	Farmakologické účinky a užívání konopí	161
7.4.3	Tradiční korejská medicína	140	8.7.2	Farmakokinetika kanabinoidů	163
			8.7.3	Důsledky užívání konopí	163
			8.7.4	Lékové interakce konopí	164
			8.7.5	Konopí pro léčebné užití	164
8	Závislost na návykových látkách	141	8.8	Psychostimulancia amfetaminového typu, kokain, kofein, nové psychostimulační látky – závislost	165
	<i>Magdaléna Šustková</i>		8.8.1	Farmakologické účinky a užívání psychostimulancií	165
8.1	Základní pojmy v závislostech na návykových látkách	141	8.8.2	Farmakokinetika při užívání psychostimulancií	166
8.2	Faktory důležité pro vývoj závislostí na návykových látkách	149	8.8.3	Důsledky užívání psychostimulancií	166
8.2.1	Vnější faktory	150	8.8.4	Lékové interakce psychostimulancií	166
8.2.2	Individuální faktory	150	8.8.5	Léčebné užití psychostimulancií	166
8.3	Základní neurobiologické mechanismy u závislostí na návykových látkách	150	8.9	Opioidy – závislost na opioidech	167
8.3.1	Princip posilování	150	8.9.1	Farmakologické účinky a užívání opioidů	167
8.3.2	Neuronální okruhy, mozkový systém odměny, přirozené zdroje odměny	151	8.9.2	Farmakokinetika při užívání opioidů	168
8.3.3	Návykové látky a mozkový systém odměny – „binge“ a podmiňovací, motivační a kontrolní mechanismy	151	8.9.3	Důsledky užívání opioidů	168
8.3.4	Závislost a paměťové okruhy	152	8.9.4	Lékové interakce opioidů	168
8.3.5	Abstinenční/„withdrawal“ příznaky	153	8.9.5	Léčebné užití opioidů	168
8.3.6	„Craving“, bažení po droze a návrat k užívání drogy během abstinence (relaps)	153	8.10	Zneužívání léčiv a lékové závislosti	168
8.4	Využití neurobiologických poznatků ve farmakoterapii závislostí – nové cíle ve výzkumu léčiv	153	8.10.1	Nejčastěji zneužívaná opioidní léčiva	169
8.5	Alkohol – závislost na alkoholu	154	8.10.2	Nejčastěji zneužívaná sedativa, hypnotika a anxiolytika – benzodiazepiny, „Z“-drugs	170
8.5.1	Farmakologické účinky a eventuelní terapeutické využití etanolu	154	8.10.3	Nejčastěji zneužívaná psychostimulancia – psychomotorická stimulancia	171
8.5.2	Farmakokinetika etanolu	154	8.10.4	Psychotomimetické látky – psychedelika, halucinogeny	172
8.5.3	Abúzus etanolu a jeho důsledky	157	8.10.5	Nejčastěji zneužívané kombinace a jiné látky	173
8.5.4	Lékové interakce etanolu	158			

II SPECIÁLNÍ FARMAKOLOGIE

9 Látky ovlivňující vegetativní nervový systém 177*Jiří Slíva*

- 9.1 Látky ovlivňující sympatický nervový systém 180
 - 9.1.1 Sympatomimetika 180
 - 9.1.2 Sympatolytika 184
- 9.2 Látky ovlivňující parasympatický nervový systém 187
 - 9.2.1 Parasympatomimetika 187
 - 9.2.2 Parasympatolytika 190

10 Lokální anestetika 195*Martin Votava*

- 10.1 Úvod 195
- 10.2 Lokální anestetika s esterovou vazbou . . . 197
- 10.3 Lokální anestetika s amidovou vazbou . . . 197
- 10.4 Lokální anestetika v topické formě 198

11 Myorelaxancia periferní a centrální 199*Martin Votava*

- 11.1 Periferní myorelaxancia 199
 - 11.1.1 Úvod 199
 - 11.1.2 Periferní myorelaxancia nedepolarizační . . 200
 - 11.1.3 Periferní myorelaxancia depolarizační . . . 201
 - 11.1.4 Botulotoxin 202
 - 11.1.5 Antagonisté nedepolarizujících myorelaxancií 203
- 11.2 Centrální myorelaxancia 203
 - 11.2.1 Úvod 203
 - 11.2.2 Charakteristika jednotlivých zástupců . . . 205

12 Celková anestetika 207*Martin Votava, Ladislav Hess*

- 12.1 Mechanizmus účinku 207
- 12.2 Stadia celkové anestezie 209
- 12.3 Premedikace a další léčiva používaná v průběhu celkové anestezie 210
- 12.4 Inhalační anestetika 211
 - 12.4.1 Anestetické plyny 212
 - 12.4.2 Prchavá (kapalná, volatilní) anestetika . . . 213
- 12.5 Nitrožilní anestetika 214
 - 12.5.1 Barbituráty 214
 - 12.5.2 Nebarbiturátová nitrožilní anestetika . . . 214
- 12.6 Další látky používané v anesteziologii . . . 215
 - 12.6.1 Analgetika 215
 - 12.6.2 α_2 -adrenergní agonisté 216

- 12.6.3 Specifické a nespecifické antagonisté v anesteziologii 216

13 Léčiva používaná v neurologii . . . 219*Petr Marusič, Jan Roth, Jiří Slíva, Ivana Štětkářová, Jana Zárubová*

- 13.1 Antiparkinsonika 219
 - 13.1.1 Levodopa 220
 - 13.1.2 Agonisté dopaminových receptorů 224
 - 13.1.3 Inhibitory katechol-O-metyltransferázy . . . 225
 - 13.1.4 Inhibitory monoaminooxidázy typu B 226
 - 13.1.5 Antagonisté glutamátových receptorů typu NMDA 226
- 13.1.6 Léčiva s anticholinergním účinkem 227
- 13.2 Antiepileptika 228
 - 13.2.1 Úvod 228
 - 13.2.2 Látky blokující sodíkové kanály 234
 - 13.2.3 Látky blokující vápníkové kanály 238
 - 13.2.4 Látky ovlivňující synaptický vezikulární protein 239
 - 13.2.5 Látky ovlivňující GABA-ergní transmissi . . . 239
 - 13.2.6 Látky ovlivňující glutamátové receptory . . 242
 - 13.2.7 Látky ovlivňující vícečetné receptory a jiné cíle 242
- 13.3 Antimigrenika 244
 - 13.3.1 Úvod a historie 244
 - 13.3.2 Léčivé látky využívané v léčbě akutního záchvatu 245
 - 13.3.3 Profylakticky užívaná léčiva 246
- 13.4 Léčiva u roztroušené sklerózy 246
 - 13.4.1 Úvod a základní charakteristika 246
 - 13.4.2 Parenterální lékové formy 247
 - 13.4.3 Perorální lékové formy 250
- 13.5 Ostatní látky využívané v neurologii 252
 - 13.5.1 Léčiva k léčbě závratí (antivertiginóza) . . . 252
 - 13.5.2 Jiná léčiva u neurologických onemocnění . 252

14 Léčiva používaná v psychiatrii (psychofarmaka) 255*Pavel Mohr, Martin Brunovský, Miloslav Kopeček*

- 14.1 Antidepresiva 255
 - 14.1.1 Základní charakteristika 255

16.4.1	Blokátory kalciových kanálů	359	17.2.1	Nepřímé inhibitory trombinu a nepřímé inhibitory faktoru Xa	420
16.4.2	Aktivátory ATP-senzitivního draslíkového kanálu	364	17.2.2	Přímé inhibitory trombinu (hirudiny a gatrany)	429
16.4.3	Nitráty a donátory NO	364	17.2.3	Xabany (perorálně účinné přímé inhibitory faktoru Xa)	432
16.4.4	Vazodilancia užívaná k léčbě plicní hypertenze	368	17.2.4	Antivitaminy K – warfarin	435
16.4.5	Vazodilancia užívaná k léčbě erektilní dysfunkce	369	17.3	Antidota antitrombotik	442
16.4.6	Vazodilancia a vazoaktivní léky užívané v léčbě končetinové ischemie	370	17.3.1	Protamin	442
16.5	Antihypertenziva	371	17.3.2	Idarucizumab	442
16.5.1	Antihypertenziva základní řady	372	17.3.3	Andexanet α	442
16.5.2	Antihypertenziva druhé řady	373	17.3.4	Ciraparantag	443
16.6	Léčiva užívaná k léčbě a k profylaxi myokardiální ischemie	375	17.3.5	Antidota předávkování warfarinu	443
16.6.1	Léčiva zlepšující koronární perfuzi vazodilatací (koronární vazodilancia)	376	17.4	Fibrinolytika (trombolytika)	443
16.6.2	Léčiva zlepšující koronární průtok zpomalením srdeční frekvence	377	17.5	Antifibrinolytika	445
16.6.3	Léčiva snižující ischemickou zátěž ovlivněním metabolismu (metabolicky aktivní léčiva)	378	18	Léčiva určená k léčbě dyslipidemie (hypolipidemia)	447
16.6.4	Léčiva stabilizující myokard inhibicí pozdního sodíkového kanálu	378		<i>Jan Bultas</i>	
16.7	Léčiva s pozitivně inotropním účinkem	378	18.1	Strategie léčby jednotlivých typů dyslipidemie	447
16.7.1	Kardiotonika (digitalisové glykozidy)	379	18.1.1	Strategie cílená na snížení nízkodenzního lipoproteinu	448
16.7.2	β ₁ -sympatomimetika (katecholaminy)	386	18.1.2	Strategie cílená na zvýšení vysokodenzního lipoproteinu	452
16.7.3	Inhibitory fosfodiesterázy 3	389	18.1.3	Strategie cílená na snížení hypertriglyceridemie	452
16.7.4	Senzibilizátory kalcia	389	18.2	Statiny (inhibitory HMG-CoA reduktázy)	452
16.8	Antiarytmika	390	18.3	Inhibitory PCSK9 (proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu 9)	457
16.8.1	Antiarytmika I. třídy	392	18.4	Inhibitory absorpce cholesterolu (ezetimib)	459
16.8.2	Antiarytmika II. třídy – betablokátory	395	18.5	Pryskyřice	460
16.8.3	Antiarytmika III. třídy	395	18.6	Fibráty	460
16.8.4	Antiarytmika IV. třídy	397	18.7	Ostatní hypolipidemia	463
16.8.5	Ostatní antiarytmika	397	19	Léčba anemie (antianemika), leukocytopenie a trombocytopenie	465
16.8.6	Omezení klinického využití antiarytmik	398		<i>Jan Bultas</i>	
16.9	Venofarmaka a sklerotizační léčiva	398	19.1	Léčba deficience železa	466
17	Antitrombotika	401	19.2	Léčba deficience kobalaminu (vitaminu B ₁₂) a kyseliny listové (vitaminu B ₉)	468
	<i>Jan Bultas</i>		19.3	Erytropoetin	470
17.1	Protidestičková léčiva (antiagregancia)	402	19.4	Cytokiny stimulující myeloidní a trombopoetickou křetvorbu	471
17.1.1	Blokáda tromboxanové cesty aktivace trombocytu	406	19.4.1	Růstové faktory myeloidní řady	471
17.1.2	Ovlivnění purinerní cesty aktivace trombocytu	412	19.4.2	Růstové faktory trombocytární řady	472
17.1.3	Ovlivnění trombinové a serotoninové cesty aktivace trombocytu	417			
17.1.4	Ovlivnění agregace trombocytů blokádou GP-receptorů IIb/IIIa	417			
17.1.5	Léčiva užívaná při potřebě ukončení protidestičkového efektu	418			
17.2	Antikoagulancia	418			

20 Léčiva užívaná k terapii nemocí dýchacích cest 473

Viktor Kašák, Martina Šterclová, Libor Fila, Petr Švihovec

- 20.1 Úvod, rozdělení, základní charakteristiky . . . 473
Viktor Kašák
- 20.2 Léčiva užívaná k léčbě alergických stavů . . . 474
- 20.2.1 Antihistaminika 474
- 20.2.2 Kromony 477
- 20.2.3 Kortikosteroidy 478
- 20.2.4 Adrenalin 479
- 20.3 Léčiva používaná k léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí 481
- 20.3.1 Bronchodilatancia 483
- 20.3.2 Xantiny 494
- 20.3.3 Inhalační kortikosteroidy 495
- 20.3.4 Systémové kortikosteroidy 501
- 20.3.5 Kromony 502
- 20.3.6 Antileukotrieny 502
- 20.3.7 Anti IgE – omalizumab 503
- 20.3.8 Inhibitory fosfodiesterázy 4 (iPDE-4) 504
- 20.4 Léčiva užívaná k terapii kašle 505
- 20.4.1 Antitusika 506
- 20.4.2 Mukoaktivní látky 508
- 20.5 Léčiva užívaná k léčbě intersticiálních plicních procesů 510
Martina Šterclová
- 20.5.1 Protizánětlivé a imunomodulačně působící léčiva 511
- 20.5.2 Léčiva ovlivňující fibrogenezi 512
- 20.5.3 Biologická léčiva 514
- 20.5.4 Antioxidačně působící léčiva 514
- 20.6 Léčiva používaná u cystické fibrózy 516
Libor Fila
- 20.6.1 Kauzální léčiva 517
- 20.6.2 Mukoaktivní látky 517
- 20.6.3 Antibiotika 519
- 20.6.4 Protizánětlivé látky 519
- 20.6.5 Léčiva používaná u mimoplicních projevů cystické fibrózy 520
- 20.7 Plicní surfaktanty 521
Petr Švihovec
- 20.7.1 Endogenní surfaktant 521
- 20.7.2 Exogenní surfaktanty 522

21 Léčiva určená k léčbě chorob trávicího ústrojí 523

Milan Lukáš, Jan Bultas

- 21.1 Farmakologie žaludeční sekrece 524
- 21.1.1 Inhibitory protonové pumpy 527
- 21.1.2 Reverzibilně působící inhibitory protonové pumpy 530

- 21.1.3 Blokátory histaminových receptorů H_2 531
- 21.1.4 Gastroprotektiva 531
- 21.1.5 Antacida 532
- 21.1.6 Eradikační terapie infekce *Helicobacter pylori* 532
- 21.2 Farmakologie poruch motility trávicí trubice 533
- 21.2.1 Látky regulující motilitu trávicí trubice – prokinetika 535
- 21.2.2 Léčiva přímo stimulující střevní motilitu . . . 536
- 21.2.3 Léčiva snižující motilitu trávicí trubice – spazmolytika 536
- 21.3 Farmakologie intraluminárního trávení . . . 539
- 21.3.1 Substituce pankreatických enzymů 539
- 21.3.2 Choleretika 540
- 21.4 Farmakologie idiopatických střevních zánětů 541
- 21.4.1 Aminosalicyláty 542
- 21.4.2 Glukokortikoidy s převážujícím lokálním účinkem 544
- 21.4.3 Léčiva s imunosupresivním účinkem 544
- 21.4.4 Biologická léčba 545
- 21.5 Farmakologie průjmů a zácpy 549
- 21.5.1 Léčiva užívaná k léčbě průjmů 549
- 21.5.2 Léčiva užívaná k léčbě zácpy 552
- 21.6 Farmakologie střevních eubiotik a deflatancií 555
- 21.6.1 Střevní eubiotika 555
- 21.6.2 Střevní deflatancia – silikony 556
- 21.7 Farmakologie antihemoroidálních léčiv . . . 556
- 21.7.1 Antihemoroidalia obsahující venofarmaka a látky s antipruriginózním účinkem 556
- 21.7.2 Antihemoroidalia obsahující glukokortikoidy 556
- 21.7.3 Antihemoroidalia s hemostyptickým účinkem 557
- 21.8 Léčiva určená k léčbě onemocnění jater . . . 557
Jan Bultas
- 21.8.1 Léčiva užívaná k léčbě steatohepatitidy . . . 557
- 21.8.2 Léčiva užívaná k léčbě komplikací jaterní cirhózy 559
- 21.8.3 Léčiva určená k profylaxi a léčbě virových hepatitid 562
- 21.9 Enterální a parenterální výživa 567
Zdeněk Zádák
- 21.9.1 Malnutrice 567
- 21.9.2 Charakteristika hlavních typů malnutrice . . 568
- 21.9.3 Indikace umělé výživy 569
- 21.9.4 Enterální výživa, rozdělení, nutriční složení a aplikace 571
- 21.9.5 Hlavní nutriční komponenty enterálních výživ a jejich charakteristika 572

21.9.6	Obecné vlastnosti enterálních přípravků . . .	574
21.9.7	Technika podání enterální výživy	575
21.9.8	Nutriční a metabolické komplikace enterální výživy	575
21.9.9	Parenterální výživa	576

22 Léčiva používaná v revmatologii 583

Karel Pavelka, Hana Ciferská

22.1	Léčba bolesti u revmatických onemocnění	584
	<i>Šárka Forejtová, Olga Šléglová</i>	
22.1.1	Nesteroidní antirevmatika	584
22.1.2	Analgetika	597
	<i>Olga Šléglová</i>	
22.2	Chorobu modifikující léčiva u revmatoidní artritidy a spondylartritid	599
	<i>Karel Pavelka</i>	
22.2.1	Konvenční syntetická DMARDs	600
22.2.2	Biologická DMARDs pro léčbu revmatických onemocnění	605
22.2.3	Glukokortikoidy	610
	<i>Olga Šléglová</i>	
22.2.4	Imunosupresiva u systémových onemocnění pojiva	612
	<i>Hana Ciferská</i>	
22.2.5	Biologická léčba systémových onemocnění pojiva	618
	<i>Hana Ciferská</i>	
22.2.6	Další látky používané u systémových onemocnění pojiva	619
	<i>Hana Ciferská</i>	
22.3	Léčiva používaná u osteoartrózy	621
	<i>Karel Pavelka</i>	
22.3.1	Rychle působící léčiva u osteoartrózy	621
22.3.2	Pomalu působící léčiva u osteoartrózy . . .	621
22.4	Léčiva používaná u dny	624
	<i>Karel Pavelka</i>	
22.4.1	Nesteroidní antirevmatika	624
22.4.2	Glukokortikoidy	625
22.4.3	Kolchicin	625
22.4.4	Léčiva používaná k snížení urikemie	625
22.4.5	Biologická léčba dny	626
22.5	Léčiva pro intraartikulární léčbu	627
	<i>Radka Moravcová</i>	
22.5.1	Intraartikulární glukokortikoidy	627
22.5.2	Radioizotopy	630
22.5.3	Kyselina hyaluronová a její deriváty	631

23 Protinádorová terapie 633

Pavel Klener

23.1	Konvenční protinádorová chemoterapie . . .	633
23.1.1	Postavení chemoterapie v komplexní protinádorové léčbě	633
23.1.2	Základní mechanismy účinku cytostatik . . .	634
23.1.3	Racionální taktika podávání cytostatické léčby	644
23.1.4	Adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapie	645
23.1.5	Různé možnosti posílení účinnosti chemoterapie	646
23.1.6	Nežádoucí účinky chemoterapie	646
23.1.7	Rizika manipulace s cytostatiky	651
23.2	Cílená léčba („intracelulární chemoterapie“)	651
23.2.1	Inhibice růstových faktorů	652
23.2.2	Inhibice receptorů pro růstové faktory	652
23.2.3	Inhibice nerekceptorových proteinů s TKI aktivitou	654
23.2.4	Další inhibitory signálního přenosu	656
23.3	Antiangiogenní léčba a indukce apoptózy	658
23.4	Monoklonální protilátky v protinádorové léčbě	658
23.4.1	Protilátky proti membránovým antigenům lymfocytů	660
23.4.2	Inhibice extracelulární domény receptorů EGFR	660
23.4.3	Protilátky s antiangiogenním účinkem . . .	660
23.4.4	Imunomodulační protilátky	660
23.4.5	Bispecifické/trifunkční protilátky	661
23.4.6	Protilátky k symptomatické léčbě nádorových onemocnění	661
23.5	Biomodulační léčba	662
23.5.1	Imunomodulace	662
23.5.2	Interferony a interleukiny (cytokiny)	662
23.5.3	Hematopoetické cytokiny	663
23.6	Hormony v protinádorové léčbě	664
23.6.1	Glukokortikoidy	664
23.6.2	Hormonální receptory	664
23.6.3	Různé modalitty hormonální léčby	664
23.7	Nejdůležitější látky podpůrné léčby	665
23.7.1	Antidota	665
23.7.2	Bisfosfonáty	666
23.7.3	Antiemetika	667
23.8	Alternativní léčebné metody a jejich rizika	669

24 Látky ovlivňující imunitní systém . 671

Marta Sobotková, Jiřina Bartůňková

24.1	Léčiva s převážně imunosupresivním účinkem	671
------	---	-----

24.1.1	Nespecifická imunosuprese	672	26.2	Inhibice penetrace	759
24.1.2	Specifická imunosuprese	692	26.2.1	Inhibice přilnutí a penetrace viru	759
24.2	Látky s převážně imunostimulačním účinkem	694	26.3	Inhibice odpláštění	760
24.2.1	Nespecifická imunostimulace	694	26.3.1	Inhibice kanálového M2-proteinu	760
24.2.2	Specifická imunostimulace	697	26.4	Inhibice replikace	760
25	Antibiotika	701	26.4.1	Inhibice transkripce a translace	760
	<i>Jan Příborský</i>		26.4.2	Inhibice posttranslačních dějů	768
25.1	Základní informace	701	26.4.3	Nová antivirotika v léčbě hepatitidy C	769
25.1.1	Struktura bakterií a cíle zásahu antibiotik	703	26.5	Inhibice vyplavení	772
25.1.2	Antimikrobní účinnost	705	26.5.1	Inhibice sestavení a vyplavení nových virionů	772
25.1.3	Antibiotická rezistence	706	27	Antimykotika	773
25.1.4	Zásady správného podávání antibiotik	707		<i>Jan Příborský</i>	
25.2	Antibiotika působící na buněčnou stěnu (tab. 25.4)	710	27.1	Inhibitory syntézy ergosterolu	773
25.2.1	β -laktamová antibiotika	711	27.1.1	Polyeny	773
25.2.2	Ostatní antibiotika působící na bakteriální stěnu	723	27.1.2	Azoly	776
25.3	Antibiotika inhibující proteosyntézu	725	27.1.3	Alylaminy	778
25.3.1	Makrolidy	727	27.1.4	Morfoliny	779
25.3.2	Linkosamidy	734	27.2	Inhibitory 1,3- β -D-glukanu	779
25.3.3	Streptograminy	735	27.2.1	Echinokandiny	779
25.3.4	Oxazolidinony	735	27.3	Intracelulární antimykotika	780
25.3.5	Tetracykliny a glycylycykliny	735	27.3.1	Antimetabolity	780
25.3.6	Amfenikoly	737	27.3.2	Inhibitory mitózy	781
25.3.7	Aminoglykozidy	738	27.4	Ostatní antimykotika	782
25.4	Antibiotika inhibující syntézu nukleových kyselin	741	27.4.1	Lokální antimykotika	782
25.4.1	Inhibitory DNA	741	27.4.2	Antimykotika pro magistraliter přípravky	782
25.4.2	Antimetabolity (antagonisté kyseliny listové)	750	28	Antiprotozoální léčiva	783
25.5	Antibiotika působící na buněčnou membránu	751		<i>Jan Příborský</i>	
25.5.1	Polypeptidy	751	28.1	Intestinální a vaginální infekce	783
25.5.2	Lipopeptidy	751	28.1.1	Améboza	783
25.6	Antibiotika pro lokální podání	752	28.1.2	Balantidióza	783
25.7	Antituberkulotika a antileprotika	752	28.1.3	Girardióza	783
25.7.1	Streptomycin	752	28.1.4	Trichomonóza	783
25.7.2	Rifampicin	753	28.1.5	Léčiva intestinálních a vaginálních infekcí	784
25.7.3	Rifabutin	754	28.2	Krevní a tkáňová protozoa	784
25.7.4	Cykloserin	754	28.2.1	Tropická protozoa	784
25.7.5	Kapreomycin	754	28.2.2	Parazitózy s výskytem i v Evropě	785
25.7.6	Isoniazid	755	28.3	Malárie	786
25.7.7	Pyrazinamid	755	28.3.1	Životní cyklus plazmodií	786
25.7.8	Etambutol	756	28.3.2	Antimalarika	787
25.7.9	Dapson	756	29	Antihelmintika	793
26	Antivirotika	757		<i>Jan Příborský</i>	
	<i>Jan Příborský</i>		29.1	Tasemnice	793
26.1	Replikace viru a mechanismus účinku protivirových léčiv	757	29.1.1	Anticestodika, léčiva proti tasemnicím	793
			29.2	Hlístice	794
			29.2.1	Antinematodika, léčiva proti hlísticím	795
			29.3	Motolice	797
			29.3.1	Antitreumatodika, léčiva proti motolicím	797

30 Dezinficiencia a antiseptika 799*Jan Příborský***31 Hormonální léčiva 801***Jan Jiskra*

- 31.1 Historie 801
- 31.2 Principy hormonální léčby 801
- 31.3 Chemické složení hormonů 802
- 31.4 Hormonální receptory 802
- 31.5 Hypothalamické hormony 803
 - 31.5.1 Somatostatin a jeho analoga 803
 - 31.5.2 Gonadoliberin (GnRH) a jeho analoga 804
- 31.6 Hypofyzární hormony 804
 - 31.6.1 Hormony předního laloku hypofýzy 804
 - 31.6.2 Hormony zadního laloku hypofýzy a jejich analoga 807
- 31.7 Tyreoidální léčiva 808
 - 31.7.1 Tyreoidální hormony k substituční léčbě . . 808
 - 31.7.2 Jód 811
 - 31.7.3 Tyreostatika a další látky používané v léčbě hypertyreózy 812
- 31.8 Hormony příštítných tělísek a kalcitonin . . 813
 - 31.8.1 Deriváty parathormonu 813
 - 31.8.2 Kalcimimetika 813
 - 31.8.3 Kalcitonin 814
- 31.9 Hormony kůry nadledvin 814
 - 31.9.1 Glukokortikoidy k substituční léčbě 814
 - 31.9.2 Glukokortikoidy k systémové léčbě 816
 - 31.9.3 Glukokortikoidy k lokální léčbě 816
 - 31.9.4 Mineralokortikoidy 817
 - 31.9.5 Antagonisté aldosteronu 817
 - 31.9.6 Inhibitory steroidogeneze 818
- 31.10 Hormony dřeně nadledvin (katecholaminy) 818
- 31.11 Androgeny a látky ovlivňující androgenní systém 818
 - 31.11.1 Androgeny 818
 - 31.11.2 Látky navozující androgenní deprivaci . . . 819
- 31.12 Gynekologika 822
 - 31.12.1 Hormonální substituční léčba 823
 - 31.12.2 Hormonální kontraceptiva 824
 - 31.12.3 Selektivní modulátory estrogenových receptorů 829
 - 31.12.4 Ostatní gynekologika 829

32 Antidiabetika 833*Milan Kvapil*

- 32.1 Úvod 833
- 32.2 Antidiabetika přímo aktivující inzulínový receptor 836

- 32.2.1 Inzulín 836
- 32.3 Antidiabetika zvyšující sekreci inzulínu . . . 839
 - 32.3.1 Deriváty sulfonylurey 839
 - 32.3.2 Metiglinidy – glinidy 841
- 32.4 Antidiabetika ovlivňující inzulínovou rezistenci 842
 - 32.4.1 Biguanidy 842
 - 32.4.2 Thiazolidindiony (glitazony) 844
- 32.5 Antidiabetika využívající účinek inkretinů . . 845
 - 32.5.1 Inhibitory DPP-4 – gliptiny 845
 - 32.5.2 Agonisté receptoru pro GLP-1 – analoga GLP-1 847
- 32.6 Antidiabetika inhibující SGLT2 849
 - 32.6.1 Inhibitory SGLT2 – glifloziny 850
- 32.7 Inhibitory α -glukozidáz 851
- 32.8 Fixní kombinace antidiabetik 852
- 32.9 Léčivé látky pro léčbu hypoglykemie 853
- 32.10 Antidiabetika ve vývoji 854

33 Antiobezitika 855*Jan Bultas*

- 33.1 Léčba obezity 855
 - 33.1.1 Léčiva snižující absorpci lipidů – inhibitory pankreatické lipázy 857
 - 33.1.2 Léčiva působící centrálně na příjem potravy – anorektika 858

34 Farmakoterapie osteoporózy . . . 859*Václav Vyskočil*

- 34.1 Osteoporóza 860
- 34.2 Suplementační terapie minerály a vitaminy 860
 - 34.2.1 Vápník 860
 - 34.2.2 Vitamin D a aktivní metabolity 861
 - 34.2.3 Vitamin K₂ 865
 - 34.2.4 Hořčík 866
 - 34.2.5 Fosfor 868
 - 34.2.6 Natrium fluorid 868
- 34.3 Hormonální terapie 870
 - 34.3.1 Lokální aplikace estrogenů 870
 - 34.3.2 Perorální forma substituce estrogenů . . . 871
 - 34.3.3 Testosteron 872
 - 34.3.4 Anabolické steroidy 873
 - 34.3.5 Selektivní modulátory estrogenních receptorů 874
- 34.3.6 Kalcitonin 876
- 34.3.7 Elcalcitonin 877
- 34.4 Bisfosfonáty 878
 - 34.4.1 Alendronát 879
 - 34.4.2 Risedronát 879
 - 34.4.3 Ibandronát 880
 - 34.4.4 Zoledronát 881

34.5	Stroncium ranelát	881	35.10	Antipsoriatika	896
34.6	Teriparatid	882	35.11	Léky užívané k léčbě akné vulgaris a akné rosacea	897
34.7	Denosumab	882			
34.8	Látky ve výzkumu	885	36	Léčivé látky využívané u vybraných onemocnění v oftalmologii	899
34.8.1	Protilátka proti sklerostinu	885		<i>Jiří Slíva</i>	
34.8.2	Protilátka proti Dkk-1 proteinu	885	36.1	Úvod a rozdělení léčivých látek do jednotlivých skupin	899
34.8.3	Abaloparatid	886	36.1.1	Základní charakteristika	899
34.9	Vliv léků užívaných na léčbu osteoporózy na hojení zlomenin	886	36.2	Mydriatika a cykloplegika	900
35	Léky užívané k léčbě kožních onemocnění	887	36.3	Antiglaukomatika	900
	<i>Lukáš Lacina, Ondřej Kodet, Jiří Štork</i>		36.3.1	Látky zvyšující odtok komorové tekutiny	900
35.1	Obecná pravidla pro léčbu kůže lokálními prostředky	887	36.3.2	Látky snižující tvorbu komorové tekutiny	900
35.1.1	Látky udržující kožní bariéru a emoliencia, protektiva, antipruriginóza, epitelizancia	889	36.3.3	Látky působící obojím mechanismem	901
35.2	Antimikrobiální látky používané v dermatologii	890	36.3.4	Hyperosmotické látky	901
35.2.1	Lokální antibiotika	890	36.4	Oční antineovaskularizační látky	901
35.2.2	Lokální antimykotika	890	36.4.1	Nespecificky působící látky	901
35.2.3	Lokální antivirotika	891	36.4.2	Látky potlačující účinky vaskulárního endotelového růstového faktoru	901
35.2.4	Lokální antiparazitika	891	36.5	Umělé slzy	901
35.2.5	Lokální antiseptika	892	36.6	Ostatní látky používané v oftalmologii	902
35.3	Lokální kortikoidy a další lokální imunosupresiva	892	37	Kontrastní látky	903
35.4	Vitaminy a deriváty vitaminů	893		<i>Jiří Slíva</i>	
35.4.1	Vitamin A – retinoidy	893	37.1	Úvod a rozdělení léčivých látek	903
35.4.2	Deriváty vitaminu D	893	37.1.1	Historie	903
35.5	Látky využívané ve fototerapii, fotochemoterapii, fotodynamické terapii a fotoprotektiva	894	37.1.2	Základní charakteristika	904
35.6	Keratoplastika, keratolytika, kaustika, peelingy	894	37.2	Rentgen kontrastní látky	904
35.7	Látky ovlivňující vlasové folikuly a kožní žlázy	895	37.3	Kontrastní látky pro vyšetření magnetickou rezonancí	905
35.8	Látky podporující hojení defektů	895	37.4	Kontrastní látky pro vyšetření ultrazvukem	905
35.8.1	Proteolytické enzymy pro nechirurgickou nekrektomii	895			
35.8.2	Moderní krycí systémy pro vlhké hojení	895	Seznam použitých zkratk	907	
35.9	Cytostatika a látky užívané k léčbě kožních nádorů	896	Rejstřík	917	
			Souhrn	963	
			Summary	965	

Předmluva

Vážení kolegové,

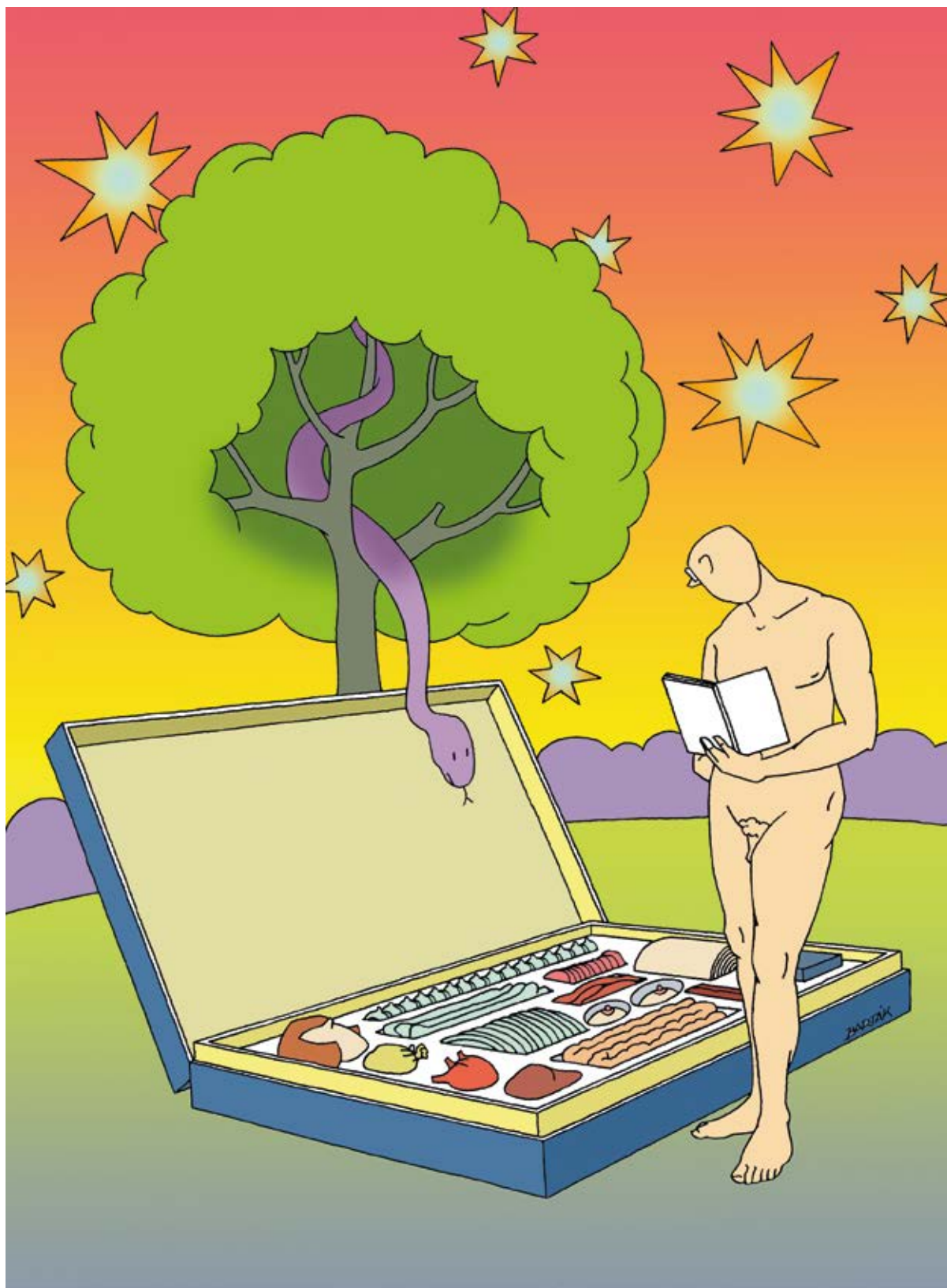
předkládáme vám monografii *Farmakologie*, kterou jsme pojali jako soubor základních informací zahrnující všechny důležité oblasti farmakologie. Věnovali jsme proto hodně pozornosti obecné farmakologii, kterou považujeme za důležitou pro pochopení obecných principů nezbytných pro dosažení farmakoterapeutického účinku. Jsou zde podrobně vysvětleny obecné farmakodynamické a farmakokinetické pochody, které tvoří základ pro představu o pohybu léčivé látky v organismu až k místu jejího působení, a přispívají tak i ke správnému výběru lékové formy a nastavení dávkovacího schématu. Obecnou část jsme rozšířili o doplňkové kapitoly jako oblast návykových látek, specifických období života a alespoň zmínku o alternativních léčebných postupech. Za nezbytný doplněk také považujeme vysvětlení základních pojmů z farmakoekonomiky, se kterou, ať chceme nebo nechceme, se budeme v současné době stále setkávat.

V části *Speciální farmakologie* jsme zvýraznili klinický přístup i tím, že jsme oslovili klinické pracovníky, kteří jsou známi svými hlubokými znalostmi farmakoterapie, aby vypracovali vybrané kapitoly. Snažili jsme se také kompromisně vyřešit rozdělení kapitol podle klinického členění, kdy však může docházet k duplicitnímu uvádění účinných látek, které jsou využívány pro léčbu v různých klinických oblastech.

Ve všech kapitolách jsme se soustředili na vysvětlení mechanismu účinku, který považujeme za rozhodující faktor pro výběr a nastavení farmakoterapeutického postupu v konkrétní klinické situaci. Zdůrazňujeme skupinový přístup k léčivým látkám, což charakterizuje jejich základní společné účinky a teprve následně uvádíme specifika jednotlivých látek. Standardně jsou uváděny vždy i informace o farmakokinetice, hlavních nežádoucích účincích, možných interakcích a všude, kde je to významné, též základní informace o farmakogenetických vlivech na účinek léčiva. Klinické použití pak podává přehled o základním využití v klinické praxi. Záměrně nejsou uváděny výsledky klinických studií, ani odkazy na doporučené postupy, nýbrž jsou předkládány pouze závěry dostatečně prokázané a odborně akceptované. Navíc doporučené postupy se mohou v průběhu času rychle měnit. Ze stejného důvodu nejsou uváděny firemní registrované názvy přípravků a pro orientaci v této oblasti musí sloužit jiné informační zdroje.

Snažili jsme se vytvořit monografii *Farmakologie*, která by mohla podat základní informace jak pro pregraduální výuku, tak i pro postgraduální vzdělávání v různých oblastech medicíny. Doufáme, že všichni čtenáři najdou informace, které budou využitelné pro jejich profesní zaměření.

Jan Švihovec



I OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1 Úvod do farmakologie

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

1.1 Základní pojmy, definice, náplň oboru

Farmakologie (z řeckého *pharmakon* = léčivo a *logos* = věda) je definována jako obor, jehož náplní je studium účinků léčiv na organismus. Za léčivo je ve smyslu této definice považována chemická látka o známé struktuře, která po podání člověku vykazuje biologický účinek. Mlčky se předpokládá, že se jedná o hlavní zamýšlený léčivý účinek nebo více prospěšných účinků a že důsledkem podání léčiva je příznivé ovlivnění zdraví. Neméně důležitou součástí farmakologie je ale studium nežádoucích a toxických účinků, které se mohou rozvinout po interakci léčiva s organismem. Odpovídá to původnímu významu slova „*pharmakon*“, kterým byly ve starořečtině označovány substance s biologickým účinkem, nejčastěji v kapalném stavu, ať již šlo o bylinný extrakt používaný k léčbě nebo jed.

Při striktním chápání by definice vyčleňovala z oblasti zájmu farmakologie studium vlastností směsí látek přírodního původu s více či méně známým složením a s ještě méně známým mechanismem účinku, a také směsí látek syntetického původu s definovaným složením. Nicméně je třeba uvést, že přírodní směsi často obsahují látky, které se po detailním poznání stávají účinnými léčivy nebo výchozími sloučeninami pro syntézu nových léčiv. Proto se moderní farmakologie neuzavírá studiu „tradičních“ léčiv a hledá racionální vysvětlení jejich účinku. Ostatně, tradiční léčiva jako salicyláty mají svůj původ v kůře vrby a relativně nedávný objev taxolu a příbuzných látek, tzv. taxanů (účinných protinádorových léčiv aplikovaných např. v terapii nádoru mammy), zase v kůře tichomořské variety tisu.

Pro potřeby lékařské a farmaceutické praxe bylo nutné přesněji formulovat a legislativně zakotvit termíny léčivá látka, léčivý přípravek a léčivo.

Léčivá látka, která je vlastní účinnou složkou léčiva, je látka přírodního nebo syntetického původu určená

k podání do organismu za účelem prevence a léčby nemocí nebo ke stanovení diagnózy.

Léčivý přípravek je výsledkem postupu farmaceutické technologie, kdy jsou jedna nebo více léčivých látek a pomocné látky zpracovány do podoby lékové formy, tj. konečné podoby léčivého přípravku určené k podání, a doplněny řádným označením. Pomocné látky (želatina, metylcelulóza, barviva, antioxidanty aj.) nemají vlastní léčebný účinek, ale plní úlohu nosiče (vehikulum, základ) a složek ovlivňujících vlastnosti léčivého přípravku, jako jsou stabilita, absorpce léčivé látky, vzhled, snášenlivost pacientem, a usnadňují nebo umožňují výrobu (např. rozpouštědla, emulgační činidla) apod.

Léčivo je léčivá látka, směs léčivých látek nebo léčivý přípravek určený k podávání lidem nebo zvířatům (veterinární léčiva) za účelem příznivého ovlivnění zdravotního stavu. Termín **lék**, který není legislativně zakotven, je laickou a někdy i odbornou veřejností používán ve stejném významu jako termín léčivo. Existuje i odborný výklad pojmu **lék**, podle kterého se léčivo stává lékem až v okamžiku, kdy je podáno nemocnému správným způsobem, tj. při respektování indikací a kontraindikací k jeho použití, v doporučeném dávkování a vhodnou cestou podání, které odpovídá lékové formě.

Farmakologie jako součást systému lékařských věd je oborem, který se etabloval sice relativně nedávno – ústavy farmakologie na předních pracovištích, podobně jako první knihy s tímto názvem, vznikaly v polovině 19. století, ale její základy byly pokládány staletí předtím. Pro zajímavost lze uvést, že první Ústav farmakologie s tímto názvem na světě byl založen v roce 1847 na univerzitě v Tartu (dříve Dorpat nebo Jurjev, nyní Estonsko, tehdy součást carského Ruska) německým lékařem Rudolfem Buchheimem (1820–1879). Snaha o racionální použití a o vysvětlení účinku léčivých substancí a přípravků byla tehdy zahájena a farmakologie vznikla jako věda využívající ke svému účelu poznatků především dalších lékařských disciplín, jako jsou

fyzilogie, patologická fyziologie a patologie obecně, a dále samozřejmě chemie, zejména chemie přírodních látek a organická chemie, biochemie, a mnoha biologických oborů včetně např. molekulární biologie či imunologie, poznatků a přístupů farmacie a dalších aplikovaných oborů. Jedním z žáků prof. Buchheima byl prof. Schmiedeberg, zakladatel časopisu *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology* (vychází stále od roku 1873), s jehož působením je spjat rozvoj farmakologie na univerzitě ve Štrasburku.

Z předcházejícího textu vyplývá, že by nebylo prozíravé pokoušet se vždy o jasné definice pojmů, náplně oborů a směrů farmakologie (podobně jako je tomu i u jiných vědních disciplín). Příroda je natolik komplexní a mnohotvárná, že téměř vždy existují výjimky ze striktních pravidel a nám nezbyvá než pracovat s pojmy a vysvětleními, vycházejícími z většiny poznatků a vysvětlujícími pokud možno nejlépe průběh dějů, kterými se budeme zabývat. Příkladem bude zanedlouho receptorová teorie, kdy již samotný pojem „receptor“ bude třeba vymezit tak, aby nebyl bezbřehý, ale vyhovoval většině zatím známých případů. Rovněž hranice mezi farmakologií a toxikologií je velmi neostrá – připomeňme si Paracelsovo (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus v. Hohenheim, renesanční lékař a přírodovědec, 1493–1541) známé rčení „*dosis facit venenum*“, tedy, volně přeloženo, „dávka činí léčivo jedem“. Podobně neostré je rozhraní mezi farmakologií a farmacií – klasické vnímání farmacie jako „lékárenství“, tj. zdravotnické odvětví sloužící k zabezpečení léčiv pro pacienty včetně přípravy, zhotovování léčivých přípravků a jejich vydávání, správným použitím v širokém slova smyslu k dosažení optimálního terapeutického výsledku – se zejména ve snaze o pochopení principu a mechanismu terapeutického účinku dostává do překryvu s cíli a zaměřením farmakologie a zejména farmakologie klinické.

Z textu rovněž vyplývá, že farmakologie je oborem integrujícím přístupy a znalosti mnoha oborů. Obor farmakologie se zabývá složením léčiv, jejich vlastnostmi a strukturou, molekulárními a buněčnými mechanismy,

mechanizmy funkce orgánů a orgánových systémů, přenosem signálu, buněčnou komunikací, molekulární diagnostikou, interakcí, toxikologií, chemickou biologií, terapeutickým využitím a možnými účinky léčiv. Je skutečností, že v současné době dochází ve farmakologii k vývoji právě na hranicích s dalšími obory, jako jsou např. imunologie (např. ve vývoji biofarmaceutik), lékařská chemie (syntéza nových účinných či účinnějších látek např. k terapii AIDS), genetiky (farmakogenetika a farmakogenomika jako nástroje personalizované medicíny), ale rovněž epidemiologie (farmakoepidemiologie) a ekonomie (farmakoekonomika). Z objevů odhalujících souvislosti, které vedou k projevům řady chorob a které souvisejí právě s poznáním struktury lidského genomu, a s objevy v molekulární medicíně, jsou pak spojeny nejnovější trendy ve farmakologii. Jak již ale bylo řečeno v úvodu, neznamená to, že klasické cesty hledání nových účinných látek budou zavrženy (hledání analogických struktur, nebo hledání účinných látek přírodního původu).

Farmakologii lze rozdělit na řadu dílčích „podoborů“ podle metod studia, přístupů aplikací apod. – např. na farmakologii experimentální a klinickou, humánní a veterinární, podle tkání a orgánů např. na kardiovaskulární, gastrointestinální, neurofarmakologii, psychofarmakologii apod. Je účelné, dělit obsah předmětu farmakologie na část *obecnou* a *speciální*. V *obecné farmakologii* je potom obvyklé rozdělení náplně na *farmakodynamiku* (základy farmakodynamiky, zabývající se obecnými zásadami účinku léčiva na organismus) a *farmakokinetiku* (základy farmakokinetiky, zabývající se vlivem, interakcemi organismu s léčivem), včetně farmakokinetických základů dávkování léčiv, farmakokinetického a farmakodynamického modelování, klinických aspektů farmakokinetiky a farmakodynamiky a rovněž problematiky vývoje nového léčiva včetně preklinického a klinického hodnocení léčiv, registrace léčiv, farmakovigilance. V této kapitole budou rovněž uvedeny základní aspekty farmakoepidemiologie a vztah k alternativním metodám a přístupům ve farmakoterapii.

2 Farmakodynamika

Jaroslav Chládek, Pavel Anzenbacher

Mechanismy působení léčiv		
	Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku	
	Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem	
	Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku	
Charakterizace specifických mechanismů účinku léčiv na molekulární úrovni		
	Klasifikace receptorů	iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory)
		receptory napojené na G-proteiny (metabotropní receptory)
		receptory s intracelulární proteinkináзовou aktivitou nebo napojené na intracelulární proteinkinázy
		intracelulární receptory řídící genovou transkripci
	Další cílové struktury pro specifické působení léčiv	iontové kanály
		enzymy
		transportní proteiny
Principy regulace receptorově podmíněných účinků		
	Principy regulace	
	Selektivita účinku léčiv	
	Změny účinku v průběhu farmakoterapie	

Farmakodynamika je vědní obor studující účinky léčiv na organismus. Odpovídá na otázku, jak léčivo na organismus působí. Farmakologickými účinky rozumíme pak biologické změny, ke kterým v organismu dochází po podání léčiva v důsledku jeho zásahu do biochemických a fyziologických procesů probíhajících v podmínkách zdraví i nemoci. Účinky léčiva se rozvíjejí v různých orgánech a tkáních a společně s kompenzačními homeostatickými ději utvářejí odpověď (reakci) organismu na podání léčiva. Důležitým předmětem zájmu farmakodynamiky je také studium účinků léčiv na patogenní mikroorganismy.

Jednou z hlavních komplikací farmakoterapie je, že neexistuje „ideální“ léčivo, které by svým jediným farmakologickým účinkem ovlivnilo žádoucím způsobem

sobem daný patologický stav organismu a to u všech nemocných. Léčivo má zpravidla hlavní terapeutický účinek související s jeho indikací, který je zamýšlený a prospěšný, a jeden nebo více vedlejších účinků, z nichž některé mohou být prospěšné a jiné naopak škodlivé, a proto nežádoucí.

Důležitým úkolem farmakodynamiky je **výzkum mechanismů působení léčiv**. Obnáší identifikaci a poznání struktury molekulárního cíle, se kterým léčivo interaguje, a popis dějů, které po vazbě léčiva na cílovou strukturu následují a podmiňují účinek. Éra moderní farmakoterapie byla zahájena na konci 19. a na začátku 20. století, kdy vědecké práce „otců receptorové teorie“ přinesly první poznatky o mechanismech působení farmakologicky účinných látek. Britský fyziolog John

Newport Langley (1852–1925) formuloval v roce 1905 teorii chemické neurotransmise. Předpokládal, že látky jako nikotin působí prostřednictvím „receptivní substance“ na povrchu svalů. Paul Ehrlich (1854–1915, Nobelova cena za fyziologii a lékařství v roce 1908) využil v oblasti farmakoterapie bakteriálních onemocnění svých znalostí objevitele postupů selektivního histochemického barvení a imunologických technik. Zavedl pojem chemoterapie. Účinek prvního léčiva proti syfilis (Salvarsan, 1906) a dalších chemoterapeutik Ehrlich vysvětloval jejich selektivní vazbou na „chemoreceptory“ v buňkách původců. Na rozdíl od nefarmakologických léčebných postupů alternativní medicíny, jako je homeopatie, vychází farmakodynamika z Ehrlichova principu chemoterapie „*corpora non agunt nisi fixata*“ – látky neúčinkují, pokud se nevážou. Účinná látka musí být v organismu přítomna a účastnit se více nebo méně specifických fyzikálně-chemických dějů podléhajících přírodním zákonitostem.

Detailní informace o cílových místech, na která se léčiva váží, a charakterizace následných dějů probíhajících na úrovni molekulární, buněčné, tkáňové a orgánové jsou velmi potřebné pro vývoj účinných léčiv s minimem nežádoucích účinků, naplňujících Ehrlichovu představu o ideálních chemoterapeutických, která jako zázračné střely („magic bullets“) specificky zasáhnou patogenní mikroorganismy a nepoškodí hostitelský organismus. V minulosti byla většina léčiv objevena po identifikaci farmakologicky účinných látek v tradičně používaných přírodních prostředcích léčby metodami analytické chemie. Vývoj léčiva se opíral o pozorování změn fyziologické funkce nebo ovlivnění nemoci látkami přírodního nebo syntetického původu. Biologické testování látek probíhalo *in vivo* nebo s využitím jednoduchých farmakologických testovacích systémů (bioeseje). Objev nové účinné látky byl často náhodný. Cílová struktura, se kterou léčivo interaguje a mechanismus účinku nebyly u mnoha léčiv známy a byly objasněny za dlouhou dobu po jejich uvedení do praxe. Na konci 20. století umožnila znalost lidského genomu a změn genové a proteinové exprese v podmínkách nemoci identifikaci nových potenciálních cílů pro léčiva. Tomu byla přizpůsobena strategie vývoje léčiv. Ke známé struktuře cílového místa, kterým je obvykle protein, jsou hledány účinné látky sofistikovanými metodami využívajícími počítačové simulace. Tisíce takových látek – potenciálních nových léčiv podstupují mnohostranné farmakologické testování vysokokapacitními metodami využívajícími robotické systémy a formát mikrotitračních destiček. Vývoj nového léčiva působícího prostřednictvím principiálně nového molekulárního cíle je obtížný a velmi

nákladný i při využití moderních technologií (viz část *Vývoj léčiv*).

Pro farmakoterapeutickou praxi je důležité, že **farmakodynamika hodnotí účinky léčiv z kvantitativního hlediska**. Nástup, intenzita a trvání účinku jsou posuzovány ve vztahu k dávkování a cestě podání léčiva.

2.1 Účinek léčiva jako změna biologické funkce

Účinek léčiv je nejčastěji dán zvýšením nebo snížením rychlosti, s jakou v organismu probíhají fyziologické a biochemické děje. Účinek se například projeví urychlením nebo zpomalením biochemických reakcí a odpovídajícími změnami funkcí organismu, jako jsou např. stah svalu, transport vody a anorganických iontů v ledvinných tubulech, žláznová sekrece (hlen, kyselina chlorovodíková, inzulin) nebo přenos nervových vzruchů. Zvýšení funkce organismu účinkem léčiva ve fyziologických mezích je označováno jako **stimulace** a její snížení jako **inhibice**. Zvýšení funkce nad fyziologickou mez se nazývá **excitace** a snížení pod fyziologickou mez **paralýza**. Například kofein v dávkách $\leq 0,5$ g stimuluje CNS a mnohem vyšší dávky způsobí excitaci (svalové křeče). Léčiva nemění charakter funkcí organismu ani nevytvářejí svým účinkem funkce principiálně nové. Stejně tak nejsou schopna nebo pouze ve velmi limitovaném rozsahu mohou obnovit struktury a funkce organismu nevratně poškozené patologickými procesy, jako jsou chronický zánět (např. revmatoidní artritida) nebo degenerativní onemocnění (např. svalová dystrofie, Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza aj.).

2.2 Mechanizmy účinků léčiv

Podstatou účinku velké většiny léčiv jsou specifické vazebné interakce s molekulárními cíli v organismu, mezi nimiž vysoce převažují proteiny (> 95 %). Specifický mechanismus účinku je jen výjimečně zprostředkovan cílovou molekulou nebo bílkovinné povahy. Například některá cytostatika se vážou na nukleové kyseliny. Molekulární cíl pro léčivo je molekula zapojená do určité metabolické nebo signální dráhy, jejíž ovlivnění léčivem má léčebný účinek, tzn. žádoucím způsobem modifikuje průběh nemoci nebo zlepšuje patologický stav. Molekulární cíl nemusí být příčinou patologického stavu ani se nemusí specificky vyskytovat pouze při daném patologickém stavu organismu. **Pro specifické mechanismy účinku je charakteristické,**

že k vyvolání účinku stačí nízká koncentrace léčiva (= efektivní koncentrace), jehož chemická struktura vyhovuje struktuře cílové molekuly.

Z hlediska jejich funkce v organismu je možné molekulární cíle pro léčiva rozdělit na:

1. receptory (membránové a intracelulární)
2. iontové kanály
3. enzymy
4. transportní proteiny (membránové přenašeče)
5. jiné proteiny (cytokiny, růstové faktory, faktory krevního srážení, strukturní proteiny aj.)
6. neproteinové struktury (např. nukleové kyseliny)

Nástup biotechnologií znamenal významný nárůst počtu molekulárních cílů ovlivnitelných léčivy. Zejména jde o využití vysoce specifických interakcí s monoklonálními protilátkami nebo tzv. fúzními proteiny (např. falešné receptory nebo jejich fragmenty navázané na konstantní část imunoglobulinu G).

Menší skupina léčiv působí nespecifickými mechanismy. Účinek v tomto případě závisí na obecných fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a není nutné, aby jeho molekula splňovala specifické požadavky na chemickou strukturu. Příklady nespecifických mechanismů účinku a odpovídající skupiny léčiv uvádí **tabulka 2.1**.

2.2.1 Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku

V širším farmakologickém pojetí je možné za receptory označit všechny molekulární cíle, zapojené do specifických mechanismů účinku léčiv, protože přijímají (= recipují) léčivo. Užší vymezení pojmu receptor z fyziologického a biochemického pohledu nabízí definice receptorů jako proteinů, které se účastní regulace funkcí organismu prostřednictvím endogenních látek = signálních molekul, působících jako ligandy (z lat. *ligare* – vázat) na receptorech. Ligandy receptorů zahrnují hormony, tkáňové hormony (autakoidy), neurotransmitery, růstové faktory aj. Vazba ligandu na receptor představuje signál, který vyvolá kaskádu dalších dějů vedoucích k biochemickým a fyziologickým změnám v buňce. Jednotlivými po sobě následujícími kroky jsou při tom **vazba ligandu na receptor, aktivace receptoru, přenos signálu, ovlivnění efektoru a změna buněčné funkce**. Vazba léčiva nebo jiné látky z vnějšího prostředí (tzv. xenobiotika) na receptor může vyvolat stejnou odpověď organismu jako vazba endogenního ligandu. Např. buspiron se váže na serotoninový receptor 1A a aktivuje ho. Rozvíjí se anxiolytický účinek jako po aktivaci receptoru endogenní látkou serotoninem. Léčivo nahrazuje nedostatečné působení serotoninu při jeho patologicky nízké koncentraci. V jiném případě může vazba léčiva na receptor vyvolat účinek stejného druhu jako účinek endogenního ligandu, ale slabší intenzity, a to i při velmi vysokých

Tab. 2.1 Příklady léčiv s nespecifickým mechanismem účinku

Mechanismus	Léčiva
osmotická aktivita, změny osmotického tlaku způsobují přesuny vody	osmotická diuretika (manitol) osmotická a salinická projímadla (laktulóza, sorbitol, PEG, síran hořečnatý) krevní náhrady = plazmaexpandéry (krystaloidy, koloidy)
účast v acidobazických rovnováhách vedoucích k úpravě pH prostředí	antacida snižující kyselost žaludeční šťávy (hydrogenuhličitan sodný, hydroxid hlinitý a hořečnatý, uhličitan vápenatý, uhličitan hořečnatohlinitý, oxid křemičitý, algináty) látky upravující pH krve a moči (hydrogenuhličitan sodný)
denaturace proteinů	adstringencia = látky působící na povrchu tkáně svíravě (sloučeniny hliníku, zinku, koloidní oxid hořečnatý, dusičnan stříbrný)
adsorpce	adsorbencia (aktivní uhlí, cholestyramin)
látky působící oxidoredukčními vlastnostmi	dezinficiencia a antiseptika (manganistan draselný, formaldehyd, fenol a jeho deriváty kresol, thymol a hexylresorcinol, chlorthymol, metylenová modř, peroxid vodíku, povidon jód)
tvorba komplexních sloučenin	antidota (dimerkaprol)
povrchově aktivní látky – detergencia	antiseptika, dezinficiencia (dimetyllaurylbenzylamoniumchlorid)

koncentracích léčiva. Receptorově zprostředkovaný účinek může spočívat také v zabránění endogennímu ligandu ve vazbě na receptor jeho obsazením léčivem, které tak znemožní aktivaci receptoru. Jindy vazba léčiva v blízkosti receptoru podpoří vazbu endogenní látky na receptor a zesílí její účinek. Příkladem jsou benzodiazepiny, které svojí vazbou na specifické vazebné místo zesilují vazbu kyseliny γ -aminomáselné na jiné místo na receptoru, kterým je chloridový kanál. Kanál se otevře a následná hyperpolarizace membrány vede k inhibici přenosu nervových vzruchů a rozvíjí se sedativní a anxiolytický účinek. Vazba léčiva na jiné vazebné místo na receptoru může účinek endogenního ligandu také zeslabit.

Farmakologický agonismus a antagonismus

Jako **agonista** je označována látka, která po vazbě na receptor iniciuje jeho změny vedoucí ke vzniku a šíření signálu, k ovlivnění efektorových systémů a k vlastnímu účinku látky. **Pro receptorově zprostředkovaný účinek agonisty jsou typické následující charakteristiky:**

- k vyvolání účinku postačují nízké koncentrace látky-agonisty na receptoru;
- jako agonisté účinkují pouze látky s určitou chemickou strukturou, vyhovující struktuře receptoru. Požadavky na strukturu mohou být velmi vysoké (specifita interakce). I velmi málo odlišné struktury jako optické izomery léčiva mohou mít kvantitativně i kvalitativně odlišné účinky. Výzkumu vztahů struktura-účinek věnuje experimentální farmakologie velkou pozornost;
- receptorově zprostředkovaný účinek podléhá saturaci. Jeho maximální intenzita po obsazení dostatečného počtu receptorů ligandem závisí na tom, jak efektivní je přenos signálu a aktivace efektorových systémů (viz dále);
- interakce s receptorem je místem soutěžení (= kompetice) mezi endogenními ligandy a léčivy nebo mezi léčivy navzájem;
- účinek látky-agonisty může být oslaben jinou látkou, která se nazývá **antagonista (antiagonista)**. Antagonista soutěží s agonistou o vazebné místo na receptoru. Má obvykle podobnou strukturu jako agonista, ale na rozdíl od něho receptor neaktivuje.

Pro větší názornost poslouží **přírovnání k zámku (receptor) a klíči (léčivo nebo jiný ligand)**. Agonista je klíč, který lze zasunout do zámku a odemknout ho, zatímco antagonist je klíč, kterým v zámku nejde otočit. Účinek antagonisty spočívá v obsazení vazebného místa a snížení až zrušení účinku agonisty. Tato interakce se nazývá **kompetitivní antagonismus**. Existují i další

mechanismy, které vedou k zeslabení účinku agonisty (viz část *druhy antagonistismu*).

Při interakci léčiv s receptory nebo jinými specifickými molekulárními cíli se uplatňují různé druhy chemických vazeb. Nejčastěji jde o **slabé vazebné interakce:**

- elektrostatické síly – vzájemné přitahování opačných elektrických nábojů;
- vodíkové můstky – vazba „kyselého“ vodíku (nesoucího kladný náboj) jedné molekuly s elektronegativním atomem s volným elektronovým párem v jiné molekule;
- Van der Waalsovy síly (to jsou síly, jejichž energie klesá s šestou mocninou vzdálenosti interagujících molekul a jsou dány jejich polarizovatelností);
- hydrofobní interakce se více uplatňují při vazbě nepolárních, v tucích rozpustných léčiv. Jejich podstatou je tendence nepolárních molekul obklopených výsoce polárním (vodným) prostředím ke sdružování.

Relativně málo časté je, že se léčivo váže na molekulární cíl silnou kovalentní vazbou, která má ireverzibilní (permanentní) charakter. Trvání účinku je v tomto případě ukončeno až syntézou nových cílových molekul, které se nedostaly s léčivem do kontaktu. Důležitým faktorem se tak stává jejich metabolický obrat, tj. rychlost resyntézy cílových molekul. Známa a často používaná léčiva z této skupiny jsou např. kyselina acetylsalicylová (ireverzibilní enzymový inhibitor cyklooxygenáz, který se váže na hydroxyl aminokyseliny serinu v molekule cyklooxygenázy) nebo jiné protidestičkové léčivo klopidogrel (ireverzibilní blokátor receptoru pro adenosindifosfát – aktivní metabolit klopidogrelu se kovalentně váže na aminokyselinu cystein receptoru). Ireverzibilní vazba léčiva na molekulární cíl a případná kovalentní modifikace dalších molekul v organismu je považována za rizikovou pro vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků.

2.2.2 Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem. Afinita a vnitřní aktivita léčiva

Vazba léčiva na receptor je tedy svým způsobem druh chemické interakce. Základní představu o mechanismu a kvantitativní popis tohoto děje formulovali A. V. Hill (1910) a A. J. Clark (1930) jako tzv. *okupační teorii*. Molekula léčiva se jako ligand L váže na volný (neobsazený) receptor R v cílovém místě a vzniká komplex

léčivo-receptor RL (farmakon-receptorový komplex, obsazený receptor):



Pro rychlost tvorby komplexu RL (v_{+1}) platí podle zákonů kinetiky chemických reakcí vztah:

$$v_{+1} = k_{+1} \times [R] \times [L], \quad [2.2]$$

kde $[L]$ je koncentrace volného léčiva v cílovém místě a $[R]$ koncentrace neobsazených receptorů. Konstantou úměrnosti je rychlostní konstanta k_{+1} , jejíž hodnota závisí na teplotě a aktivační energii vzniku komplexu RL. Jde o dynamický děj, kdy současně probíhá vznik komplexu RL i jeho disociace. Pro protisměrnou reakci, tj. uvolnění léčiva z receptoru, platí podobně:

$$v_{-1} = k_{-1} \times [RL]. \quad [2.3]$$

Ve stavu dynamické rovnováhy, při rovnovážných koncentracích, jsou rychlosti obou dějů stejné:

$$v_{+1} = v_{-1}. \quad [2.4]$$

Zákon o aktivním působení hmoty (Guldbergův-Waageův zákon) popisuje rovnovážný vztah mezi koncentrací volného léčiva v místě receptorů a mezi počty obsazených a neobsazených receptorů:

$$K_D = \frac{[R] \times [L]}{[RL]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}}, \quad [2.5]$$

kde K_D je **rovnovážná disociační konstanta**. Celkový počet (resp. koncentrace, což není nic jiného než celkový počet v jednotkovém objemu) receptorů, přítomných v cílovém místě $R_{\max}$, se rovná součtu koncentrací volných a obsazených receptorů:

$$[R_{\max}] = [R] + [RL] \quad [2.6]$$

a dosazením za $[R]$ do rovnice se získá **vztah mezi koncentrací volného léčiva u receptoru a počtem obsazených receptorů**:

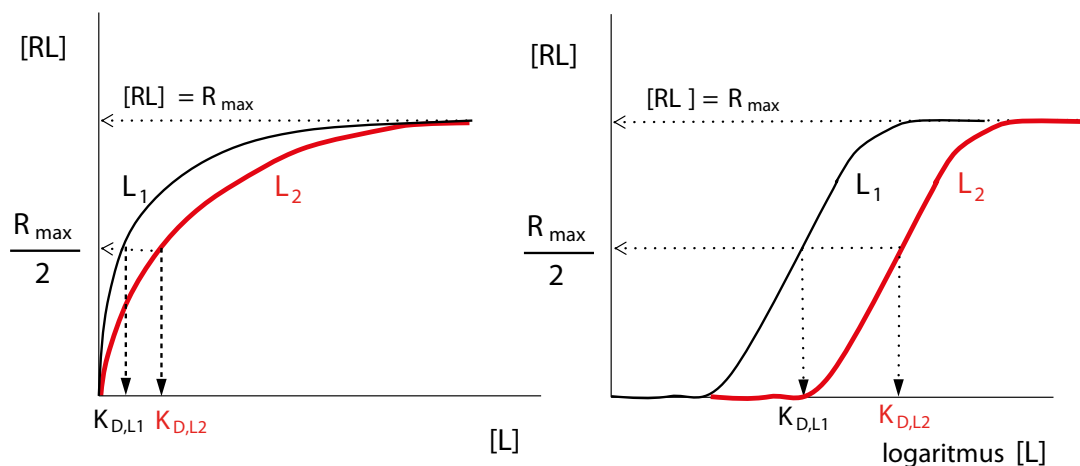
$$[RL] = \frac{[R_{\max}] \times [L]}{[L] + K_D} \quad [2.7]$$

Grafickým vyobrazením závislosti [2.7] je hyperbola. Pokud se na ose x použije logaritmus koncentrace $[L]$, je grafem závislosti sigmoidální křivka (S-křivka) (obr. 2.1). Koncentrace ligandu $[L]$, při které je polovina (50 %) dostupných receptorů obsazena, je rovná hodnotě konstanty K_D . Čím je disociační konstanta větší, tím je při stejné koncentraci $[L]$ obsazen menší počet receptorů. **Afinita udává, jak ochotně se léčivo nebo jiný ligand váže na receptor.** Je rovna obrácené hodnotě disociační konstanty (**afinita** = $1/K_D$). Je-li hodnota K_D vysoká, je afinita nízká a naopak. Vysoká (vazebná) afinita znamená, že je obsazeno hodně receptorů při malé koncentraci léčiva v cílovém místě. Podle zákonů chemické termodynamiky je afinita tím větší, čím větší množství tzv. Gibbsovy volné energie se uvolní při vzniku komplexu RL, tj. při obsazení receptoru. Z okupační teorie dále plyne, že rychlost obsazování receptorů léčivem a také počet obsazených receptorů v podmínkách vazebné rovnováhy závisí nejen na koncentraci léčiva, ale také na celkovém počtu receptorů dostupných v cílovém místě $R_{\max}$. Změnami exprese receptorů má tak organismus možnost regulovat účinek endogenních i exogenních ligandů včetně léčiv.

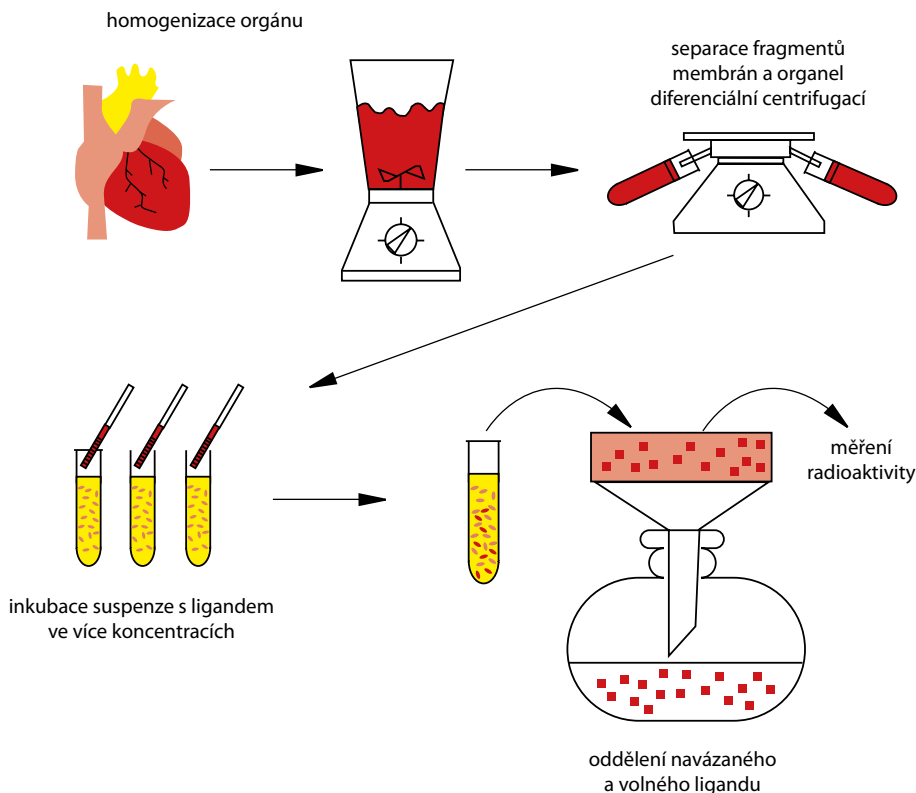
Vazebná afinita léčiv a jiných ligandů k určitému receptoru je ovlivněna jejich chemickou strukturou. Optické izomery léčiva mívají rozdílnou afinitu a selektivitu vazby k receptorům. Například S(-) karvedilol se váže na α - i β -adrenergní receptory, zatímco R(+) karvedilol se selektivně váže na α -receptory.

Obrázek 2.2 znázorňuje klasický postup zjišťování afinity *in vitro* technikou inkubace suspenze tkáňových nebo buněčných homogenátů s fragmenty plazmatické membrány nebo jinými subcelulárními frakcemi, obsahujícími receptory s přidávkou radioizotopově značeného ligandu o různé koncentraci. V dnešní době se ve vazebných studiích využívají modernější metody např. spektroskopie a chromatografie. Selektivní a vysokofinitní vazba na cílový receptor je zásadní (ale nikoli jediný) předpoklad, který musí molekula-kandidát na úspěšné léčivo splňovat. Proto měla tato jednoduchá technika v minulosti naprosto zásadní význam při objevu mnoha léčiv.

Receptor může obsahovat více vazebných míst pro jeden ligand nebo vazebná místa pro různé ligandy. Tato vazebná místa se navzájem více nebo méně ovlivňují. Vazbou na jedno vazebné místo může dojít ke snížení i zvýšení vazebné afinity vazby stejného nebo jiného ligandu na další vazebné místo. Navíc se ligand v cílovém místě může vázat na více než jeden typ receptorů. **Vztah mezi koncentrací volného léčiva a počtem**



Obr. 2.1 Závislost obsazenosti receptorů léčivem (koncentrace farmakon-receptorového komplexu $[RL]$) na koncentraci léčiva $[L]$ v cílovém místě má tvar hyperboly (graf vlevo). V grafu vpravo je na ose x vynesena logaritmus koncentrace $[L]$ a závislost má tvar esovitě (sigmoidální) křivky. Koncentrace léčiva, při které je obsazena polovina (50 %) z celkového počtu dostupných receptorů R_{max} (na ose y je $[RL] = R_{max}/2$), je rovna hodnotě konstanty K_D . Léčivo L_1 , které ve srovnání s léčivem L_2 charakterizuje nižší rovnovážná disociační konstanta $K_{D,L1}$ a tedy vyšší afinita vazby k receptoru, má křivku posunutou více doleva, tj. směrem k nižším koncentracím.



Obr. 2.2 Klasický postup zjišťování vazebné afinity in vitro. Po homogenizaci tkáně (1) jsou diferenciální centrifugací (2) získány suspenze obohacené o různé subcelulární frakce, např. buněčná jádra, fragmenty plazmatické membrány, mitochondrie, mikrozomy aj. Po inkubaci suspenze obsahující receptory s radioizotopově značeným ligandem o různé celkové koncentraci (3) je volný ligand oddělen od ligandu navázaného na receptory (4) a jeho rovnovážné koncentrace jsou zjištěny měřením radioaktivity (5) (volně dle LÜLLMANN H. Kapesní atlas farmakologie)

obsazených vazebných míst proto lépe vystihuje obecnější Hillova-Langmuirova rovnice:

$$[RL] = \frac{[R_{\max}] \times [L]^a}{[L]^a + K_{Dh}} \quad [2.8]$$

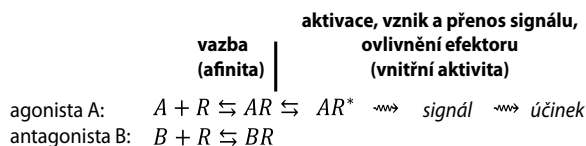
kde a je Hillův koeficient a K_{Dh} „hybridní“ disociační konstanta.

V podmínkách *in vivo* po podání léčiva se koncentrace léčiva v cílovém místě neustále mění, protože se obnovuje distribuční rovnováha mezi léčivem ve tkáních a v systémovém krevním oběhu, odkud je léčivo eliminováno. **Pro účinek má z tohoto důvodu kromě afinity velký význam kinetika vazby léčiva na receptor.** Rychlost, s jakou se léčivo na receptor váže a s jakou jej opouští, ovlivňuje rychlost nástupu účinku, jeho trvání i intenzitu. Na tomto místě je nutné podotknout, že model podle rovnice [2.1] obsahující pouze volný ligand L , neobsazený receptor R a obsazený receptor (komplex LR) příliš zjednodušuje interakci léčiva s receptorem. Většinou vazba probíhá přes více přechodných stavů s různými strukturními konformacemi ligandu i receptoru za současného vlivu jejich interakcí s dalšími látkami v okolním prostředí. Ligand ani receptor nejsou rigidní struktury a během interakce dochází k jejich vzájemnému strukturnímu přizpůsobení. Vzniklý komplex LR se dále stabilizuje změnami své konformace a vazebnými interakcemi s okolím. Tyto faktory se promítají zejména do hodnoty rychlostní konstanty k_{-1} , ovlivňující rychlost disociace léčiva z receptoru. Účinek léčiva nastoupí rychle, pokud je rychlý jeho průnik do cílového místa i vazba na receptor. Pokud se léčivo velmi pomalu uvolňuje z vazby na receptor, může jeho účinek přetrvávat dlouho po podání, přestože je eliminace rychlá a koncentrace léčiva v krvi a v cílovém místě v blízkosti receptoru jsou velmi nízké. Příkladem je tiotropium a další antimuskarinika s dlouhodobým bronchodilatačním působením. Pomalé uvolňování z vazby na receptor je nevýhodná vlastnost klasických antipsychotik ze skupiny antagonistů dopaminu na receptoru D_2 (např. haloperidol), zodpovědná za vyšší výskyt nežádoucích účinků jako tardivní dyskineze. Novější, tzv. atypická antipsychotika (např. risperidon) disociují z D_2 -receptoru rychle, čímž se vysvětluje jejich vyšší bezpečnost.

Vazebná afinita (vyjádřená jako $1/K_D$) ovlivňuje počet obsazených receptorů v cílovém místě a vazba je základní podmínkou farmakologického účinku. Po vazbě agonisty nastanou takové změny receptoru, které iniciují další biologické děje v buňce, tj. vznik dostatečného signálu, jeho přenos, ovlivnění efektorových

systémů a účinek. Antagonista pouze obsadí receptor a mechanismus jeho účinku spočívá ve snížení až zabránění vazbě jiné látky – agonisty. **Schopnost léčiva nebo jiné látky aktivovat receptor** je kvantitativně hodnocena pomocí charakteristiky nazývané **vnitřní aktivita**. V anglosaských zemích se používají termíny „intrinsic activity“ nebo „efficacy“. Pojmy „affinity“ pro schopnost ligandu vázat se na receptor a „efficacy“ pro schopnost aktivovat receptor navrhl R. P. Stephenson v roce 1956.

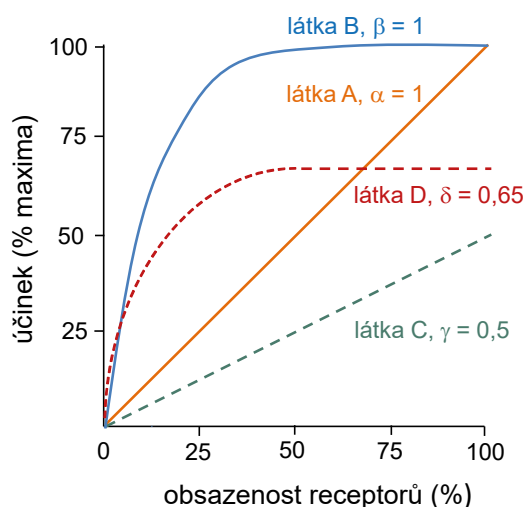
Nejjednodušší schéma interakce agonisty A a antagonisty B (blokátoru receptoru) s receptorem je možné znázornit následovně:



Vztah mezi počtem obsazených receptorů a intenzitou účinku zkoumal nizozemský farmakolog E. J. Ariens (1954), který měřil účinky endogenních látek a léčiv v závislosti na koncentraci pomocí izolovaných orgánů, např. kontrakci hladké svaloviny ilea nebo cév. Ukázal neplatnost původní jednoduché koncepce, že účinek je přímo úměrný počtu obsazených receptorů a že maximální dosažitelný účinek vyžaduje obsazení všech dostupných receptorů v cílové tkáni (obr. 2.3).

Vnitřní aktivita se označuje malými písmeny řecké abecedy. Měří se jako poměr maximálního účinku léčiva a maximálního účinku referenční látky, kterou je obvykle endogenní ligand na receptoru. Referenční látka je schopna při dostatečné koncentraci vyvolat na příslušném biologickém systému maximální dosažitelný účinek. Její vnitřní aktivita je rovna jedné (100 %). Léčivo nebo jinou látku nazveme **plný agonista**, pokud je stejně jako referenční látka schopné vyvolat maximální dosažitelný účinek. Jeho vnitřní aktivita se také rovná jedné (100 %). **Parciální agonista** má vnitřní aktivitu větší než nula a menší než jedna (< 100 %). Jeho maximální účinek je menší než maximální účinek plného agonisty, tedy menší než maximálně dosažitelný účinek. **Antagonista** má vnitřní aktivitu nula. Příklady léčiv s vlastnostmi plných agonistů, parciálních agonistů a antagonistů uvádí **tabulka 2.2**.

Inverzní agonizmus. Původní představy, že neobsazený receptor je neaktivní a k aktivaci dojde pouze po navázání ligandu-agonisty, musely být korigovány. Zejména u receptorů napojených na G-proteiny (viz dále *typy receptorů*) byla pozorována bazální aktivace a intracelulární signalizace v nepřítomnosti agonisty



Obr. 2.3 Závislost účinku na počtu obsazených receptorů pro plné agonisty (látky A, B) a parciální agonisty (látky C, D). Plní agonisté mají vnitřní aktivitu rovnu 1 a jsou schopni vyvolat maximální dosažitelný účinek (100 %). Vnitřní aktivita parciálních agonistů C ($\gamma = 0,5$) a D ($d = 0,65$) znamená, že jejich maximální účinek je ve srovnání s plnými agonisty pouze 50%, resp. 65%. Podle současných poznatků nemá závislost mezi obsazeností receptorů a účinkem tvar přímky (látky A a C), ale je nelineární (látky B a D). K dosažení maximálního účinku postačuje obsazení menšího počtu receptorů, než je jejich celkový počet v místě účinku. Význam této tzv. receptorové rezervy je vysvětlen v textu.

(hormonu, neurotransmiteru). Receptor spontánně přechází mezi aktivní a neaktivní konformací a ligandy se mohou v různé míře preferenčně (s větší nebo menší afinitou) vázat na jednu z nich a měnit rovnováhu mezi počtem receptorů v aktivním a neaktivním stavu. Inverzní agonisté se preferenčně vážou na receptor v neaktivní konformaci, zatímco agonisté na receptor v aktivní konformaci. Vazba inverzního agonisty stabilizuje receptor v neaktivní konformaci, a tím posouvá rovnováhu na stranu receptorů v neaktivním stavu (zvyšuje jejich počet na úkor receptorů v aktivní konformaci). V závislosti na koncentraci tím inverzní agonisté snižují signalizaci vycházející z receptorů, ovlivňují následné buněčné děje a způsobují snížení příslušné biologické funkce organismu (mají „negativní účinek“). Plní a parciální agonisté se preferenčně vážou na aktivní konformaci receptoru, zvětšují počet aktivovaných receptorů, signalizaci z receptorů a intenzitu následných biologických dějů. Tzv. neutrální agonisté se vážou se stejnou afinitou k aktivní i neaktivní konformaci receptoru. Proto nemění bazální aktivaci receptorů, ale mají schopnost kompetitivně antagonizovat účinky agonistů i inverzních agonistů. Příkladem mohou být H_1 -antihistaminika, která antagonizují účinky histaminu u nemocných s alergií. Jako inverzní agonisté histaminu na H_1 -receptoru stabilizují receptor v neaktivní konformaci, přičemž určitá zbytková aktivace receptorů je zachována. Snižují ale počet receptorů v aktivním stavu dostupných pro vazbu histaminu a brání jejich excesivní stimulaci po vyplavení histaminu ze žírných buněk při alergické reakci.

Tab. 2.2 Příklady léčiv působících jako agonisté a antagonisté

Léčiva – plní agonisté	Léčiva – parciální agonisté	Léčiva – antagonisté
selektivní agonista na β_2 -adrenergním receptoru formoterol (bronchodilatans – úlevové antiastmatikum)	betablokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou acebutolol, pindolol aj.*	neselektivní a β_1 -selektivní blokátory β -adrenergních receptorů např. propranolol a atenolol*
endogenní agonisté nebo jejich analoga např. inzuliny, růstový hormon, vazopresin a jeho analoga, L-tyroxin, estrogeny aj.	parciální agonista na dopaminových D_2 -receptorech aripiprazol (atypické neuroleptikum k léčbě psychózy)	blokátory AT_1 -receptoru pro angiotenzin II jako losartan a jiné sartany (léčba hypertenze, diabetické nefropatie a srdečního selhání)
agonista na $GABA_B$ -receptoru baklofen (centrální myorelaxans)	parciální agonista na opioidních receptorech + antagonist na κ -receptorech buprenorfin (analgetikum-anodynum)	blokátory $P2Y_{12}$ -receptoru pro ADP klopidogrel, prasugrel (protidestičková léčiva)

*betablokátory se používají v léčbě anginy pectoris, infarktu myokardu, arytmií, srdečního selhávání, hypertenze aj. (výběr konkrétního léčiva závisí na indikaci, věku a komorbiditách nemocného a dalších faktorech)

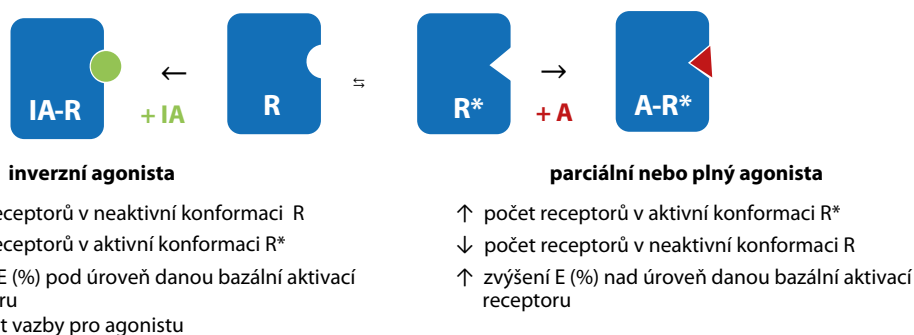
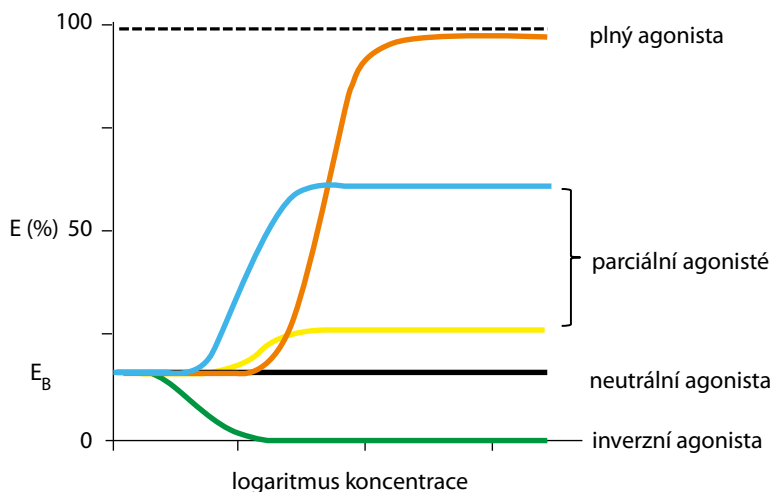
Vztah koncentrace-účinek a dávka-účinek

Měřením velikosti účinku při zvyšující se koncentraci agonisty se získá **křivka koncentrace-účinek** (CRC, z angl. *concentration-response curve*). Její tvar je podobný křivce popisující vazbu ligandu na receptor, což není tak velkým překvapením – očekáváme, že účinek bude odpovídat množství obsazených receptorů (obr. 2.4).

Na ose závisle proměnných (osa y, udávající účinek E) mohou být ke kvantifikaci účinku použity absolutní jednotky, např. srdeční frekvence nebo průtok krve (l/min). Zejména při porovnávání účinku různých látek je výhodnější hodnotit velikost účinku relativně, tj. v poměru k maximálnímu dosažitelnému účinku referenční látky – plného agonisty. Poměr $E/E_{\max}$ má

hodnoty v rozmezí 0–1 a při vyjádření v procentech 0–100 %. Hodnocení pomocí křivky CRC je převládajícím postupem v preklinických experimentech *in vitro*, kdy jsou farmakodynamické vlastnosti látek studovány na izolovaných orgánech a tkáních.

Křivka dávka-účinek (DRC, z angl. *dose-response curve*) nachází uplatnění zejména u farmakologických experimentů *in vivo*. Vztah mezi dávkou a intenzitou účinku obecně charakterizuje větší interindividuální variabilita, protože se do něho promítají interindividuální rozdíly nejen ve farmakodynamice (jako v případě křivky CRC použité v experimentu *in vitro*), ale i ve farmakokinetice. Tvarem je křivka DRC podobná křivce CRC. Pro objasnění důvodu podobnosti křivek uvádíme již na tomto místě, že u většiny léčiv dochází při zvyšování



Obr. 2.4 Model interakce ligandu s receptorem vysvětlující účinek plného, parciálního, neutrálního a inverzního agonisty (tzv. model dvou stavů). Účinek E je vyjádřený v procentech (100 % je maximální dosažitelný účinek). E_B je základní hladina účinku bez agonistů, odpovídající zde zhruba 20 %. Jako R je na obrázku označena neaktivní a jako R* aktivní strukturní konformace receptoru. Parciální nebo plný agonista (A) se preferenčně váže na R*, posouvuje rovnováhu ve prospěch R* a zvyšuje E nad úroveň E_B, zatímco inverzní agonista se váže na R, zvyšuje počet R a snižuje E pod úroveň E_B. Neutrální agonista se váže stejně na R i R* a účinek daný bazální aktivací receptoru (E_B) se nemění.

vání dávky k úměrnému nárůstu koncentrací v plazmě, s nimiž jsou v dynamické rovnováze koncentrace léčiva v cílovém místě, např. u receptoru (podrobnosti jsou uvedeny v kapitole *Farmakokinetika*). U obou typů křivek používáme analogické charakteristiky popisující jejich polohu, sklon a maximum účinku (viz dále). V rámci zjednodušené interpretace bývá rozdíl mezi křivkami CRC a DRC při kvantitativním hodnocení účinků léčiv často zanedbáván. Obecně to nelze doporučit – v závislosti na farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech látky, způsobu její aplikace a sledovaném druhu účinku se křivky mohou lišit. Interpretace výsledku farmakologického experimentu *in vivo* často vyžaduje exaktní postup (např. matematické postupy současně hodnotící farmakokinetiku i farmakodynamiku).

Existují dva základní druhy závislosti účinku na koncentraci nebo dávce, které přinášejí odlišné informace – **kvantitativní (stupňovaná) závislost a kvantální (statistická, pravděpodobnostní) závislost**. Křivky vystihující oba druhy závislosti mají podobný tvar, ale jejich interpretace je odlišná.

1. Kvantitativní (stupňovaná) závislost účinku na koncentraci nebo dávce. Odpovídající křivku nazveme **kvantitativní křivka koncentrace-účinek (CRC) nebo dávka-účinek (DRC)**. U jednoho organismu nebo preparátu (např. izolovaný orgán) se měří velikost účinku v absolutních jednotkách (např. objem moči, koncentrace glukózy, tepová frekvence, síla stahu svalu aj.) nebo v relativních jednotkách (výsledek v % maximální odpovědi) při zvyšující se koncentraci nebo dávce. Experiment se provádí s větším počtem experimentálních jednotek, aby se ověřila opakovatelnost výsledku. Osa y ukazuje velikost účinku v závislosti na logaritmu koncentrace nebo dávky (na ose x nezávisle proměnných) (obr. 2.5).

Základní charakteristiky kvantitativní křivky koncentrace-účinek léčiva jsou následující:

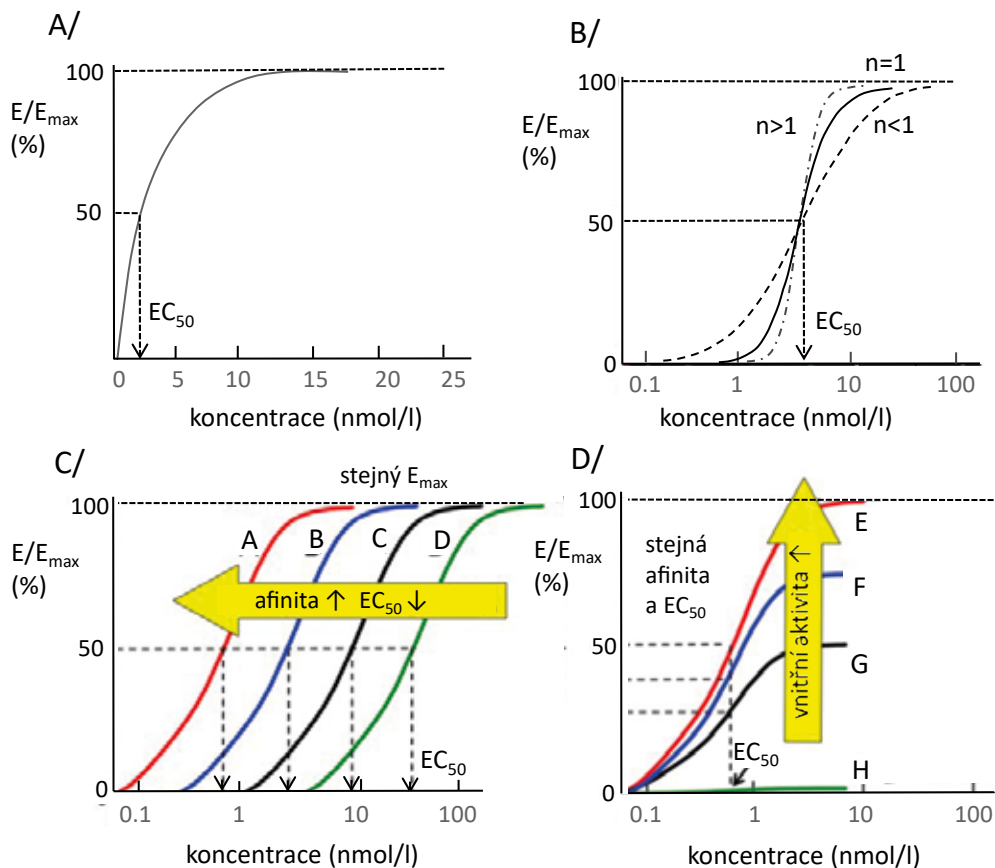
- „efektivní koncentrace 50“**, tj. koncentrace, při které je účinek roven polovině (50 %) maximálního účinku $E_{\max}$, který je schopné léčivo vyvolat. Označuje se symbolem EC_{50} (z angl. *effective concentration 50*). Hodnota EC_{50} určuje polohu křivky podél osy x (osa koncentrací). Je ovlivněna především vazebnou afinitou léčiva k receptoru. Čím je vazebná afinita větší, tím více látky obsadí při dané koncentraci vazebná místa a k vyvolání účinku rovného 50 % $E_{\max}$ stačí nižší koncentrace EC_{50} . Křivka je posunuta více vlevo. Účinek léčiva A s nejnižší hodnotou EC_{50} na obrázku 2.5C se rozvíjí při nižších koncentracích v cílovém místě než v případě léčiv

B, C a D. Léčivo A má nejvyšší afinitu a nejnižší hodnotu EC_{50} . V anglosaských zemích se používá pojem „potency“.

- maximální účinek $E_{\max}$** , který je léčivo schopno vyvolat. Je ovlivněn **vnitřní aktivitou** léčiva. Při relativním měření účinku E v poměru k $E_{\max}$ referenční látky je maximální účinek agonisty roven jeho vnitřní aktivitě. Pokles vnitřní aktivity u léčiv E, F, G a H (obr. 2.5D) se stejnou hodnotou EC_{50} se projeví „stlačením“ křivky CRC směrem k ose x a klesajícími hodnotami maximálního účinku $E_{\max}$. Plný agonista E má největší maximální agonistický účinek (anglosaský termín: „efficacy“). Léčiva F, G a H jsou tudíž parciální agonisté.
- sklon střední části křivky CRC** (obr. 2.5D). Při strmém sklonu má malá změna dávky a tím i koncentrace za následek výrazné změny účinku. Může snadněji dojít k předávkování. Vliv faktorů způsobujících farmakokinetickou variabilitu na intenzitu účinku a tím i úspěšnost farmakoterapie je výraznější. Naopak při pozvolném sklonu křivky vyžaduje plánovaná úprava intenzity účinku větší změnu dávky a dávkování je snadnější.

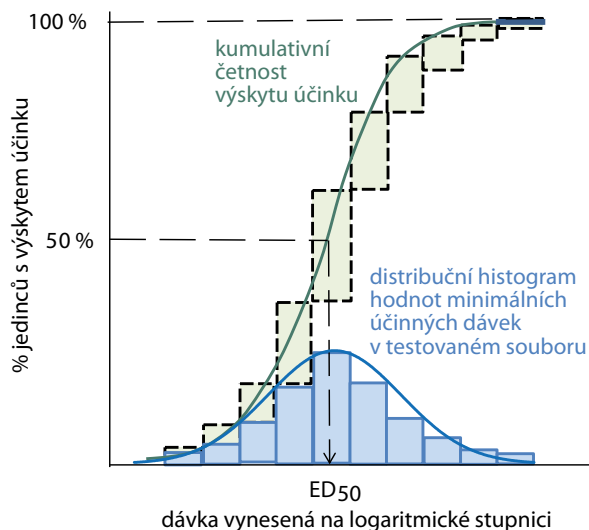
2. Kvantální (statistická, pravděpodobnostní) závislost účinku na koncentraci nebo dávce (kvantální křivka CRC nebo DRC). V souboru jedinců se sleduje četnost výskytu předem definované odpovědi (účinek vše nebo nic, ano-ne) při zvyšující se dávce nebo méně často koncentraci léčiva. Například se hodnotí, u kolika procent jedinců dojde k poklesu krevního tlaku o 10 mm Hg, výskytu křečí, ústupu bolesti apod. Na ose x je vynesena logaritmus použité dávky nebo koncentrace stejně jako u kvantitativních křivek CRC či DRC. Na osu y se zaznamenává četnost jedinců reagujících definovaným způsobem (tj. u jakého procenta jedinců ze skupiny vystavené působení látky v určité dávce se vyskytl účinek) (obr. 2.6).

Kvantální křivka dávka-účinek je projevem interindividuálních odlišností ve farmakokinetice a farmakodynamice, které spoluurčují individuální vnímavost nemocného na účinky léčiva. U nemocných s větší vnímavostí je minimální efektivní dávka (= nejnižší dávka, po které se dostaví sledovaný účinek) nižší, zatímco u nemocných s nižší vnímavostí k účinku léčiva je vyšší. Závislost mezi počtem nebo procentem jedinců v souboru (osa y) a logaritmem minimální efektivní dávky (osa x) má tvar Gaussovy křivky (tzv. normální rozložení četnosti). Jde o distribuční histogram hodnot minimálních efektivních dávek ve sledovaném souboru – křivku s tvarem zvonu na obrázku 2.6. U největšího procenta jedinců se účinek dostaví až po podání dávky



Obr. 2.5 Křivka závislosti účinku E , vyjádřeného v procentech maximálního dosažitelného účinku E_{max} , na koncentraci (kvantitativní křivka koncentrace-účinek). A – koncentrace (osa x) i účinek (osa y) jsou vyneseny na lineární stupnici; B až D – koncentrace je vynesena na logaritmické stupnici (osa x) a účinek na lineární stupnici (semilogaritmický graf); C – s rostoucí afinitou dochází k snižování EC_{50} a křivka se posouvá vlevo, látky A, B, C a D jsou plní agonisté; D – látky E, F a G mají stejnou afinitu a EC_{50} ale různou vnitřní aktivitu, a tím i maximální účinek.

Obr. 2.6 Kvantální závislost dávka-účinek. Modré obdélníčky a křivka ve tvaru zvonu ukazují četnost výskytu jedinců (v %), u nichž je dávka vyznačená na ose x nejnižší dávkou vyvolávající sledovaný účinek. Esovitá kvantální křivka dávka-účinek je závislost kumulativní četnosti výskytu reagujících jedinců na logaritmu podané dávky. Procento reagujících jedinců tvoří všichni, u nichž je minimální efektivní dávka stejná nebo nižší než podaná dávka. Vypočítá se sečtením modrých obdélníčků distribučního histogramu v rozmezí minimálních účinných dávek menších nebo stejných jako podaná dávka. Další vysvětlení je v textu.



rovné nebo blízké hodnotě střední efektivní dávky ED_{50} , která určuje polohu maxima na histogramu. Procenta jedinců, u nichž je minimální účinná dávka nižší nebo naopak vyšší se postupně snižují a jen u velmi malého procenta jedinců je tato dávka výrazně odlišná od ED_{50} .

Esovitá kvantální křivka dávka-účinek na obrázku 2.6. ukazuje **kumulativní četnost výskytu účinku ve sledovaném souboru**. Na ose x je logaritmus dávky, na ose y procento jedinců v testovaném souboru, kteří reagují na danou dávku popř. dávku nižší. Minimální dávka potřebná pro vyvolání účinku je u nich nižší než podaná dávka, nebo je stejná. U zbylé části souboru je potřebná dávka vyšší. Na dávku ED_{50} reaguje 50 % jedinců ze souboru (obr. 2.6). Křivka upozorňuje na skutečnost, že odpověď nemocného na farmakoterapii se dostaví pouze s určitou pravděpodobností, která závisí na použité dávce léčiva (je vyšší po vyšší dávce a nižší po dávce nižší). Křivka představuje populační úroveň hodnocení účinku léčiva.

Kvantální křivku je možné získat pro různé terapeutické a toxické účinky. Křivky popisující letální účinek látky u experimentálních zvířecích druhů jsou základní zkouškou toxicity, jejíž výsledek vypovídá o bezpečnosti a potenciální využitelnosti látky pro farmakoterapii (obr. 2.7). Na kvantální křivce představuje ED_{50} tzv. střední efektivní dávku (vyvolá účinek u 50 % jedinců), TD_{50} střední toxickou dávku (vyvolá toxický účinek u 50 % jedinců) a LD_{50} střední letální dávku (usmrtí 50 % jedinců).

Poměr TD_{50}/ED_{50} , tj. kolikrát je střední toxická dávka (popř. v preklinických experimentech letální dávka) větší než dávka terapeutická, se nazývá **terapeutický index (TI)**. Představuje orientační parametr bezpečnosti léčiva. Podobný ukazatel bezpečnosti je **terapeutická šíře** (obr. 2.7). Čím je TI vyšší, tím je léčivo bezpečnější. Pokud je $TD_{50}/ED_{50} \geq 10$, je léčivo relativně bezpečné. Předávkovat se a vyvolat závažné nežádoucí účinky je ale možné i u léčiv s vysokým TI. Při $TI \leq 2$ se preklinické a klinické hodnocení léčiva zastavuje, protože využití látky ve farmakoterapii by s sebou neslo příliš vysoké riziko. Pokud je $TI > 2,5$ a toxický účinek má závažnější charakter, lze takové léčivo používat pouze za podmínky monitorování sérových koncentrací a individuálního nastavení bezpečné dávky (**terapeutické monitorování léčiv, TDM**). Nízký TI mají cytostatika, což vyplývá z povahy jejich účinku. Pokud jsou podána jako kurativní léčba, tj. mají vzhledem k citlivosti nádoru na chemoterapii potenciál významně zlepšit výsledky léčby, používají se vysoké dávky spojené s významným výskytem závažných až život ohrožujících nežádoucích účinků.

2.2.3 Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku

Typy receptorového antagonizmu

Ve farmakodynamické fázi působení léčiv dochází k farmakodynamickým interakcím, jichž se účastní endogenní látky, léčiva a jiné látky z vnějšího prostředí. Pokud vlivem současného působení dvou nebo více látek dojde k zeslabení účinku, označujeme interakci jako **antagonizmus**. Je-li výsledkem současného působení zesílený účinek, interakce je nazývána **synergizmus**.

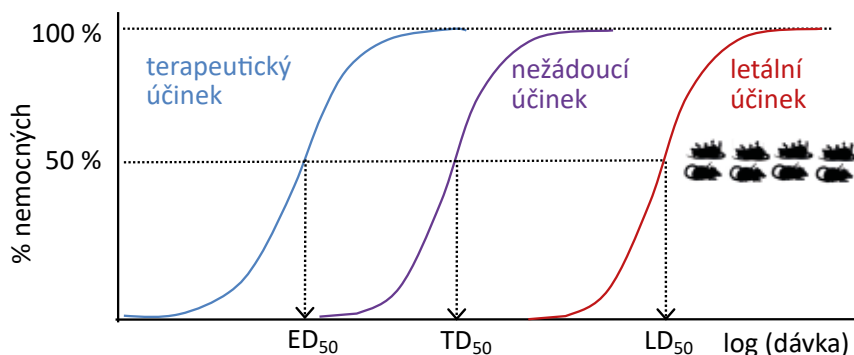
Farmakologický (farmakodynamický) antagonizmus je farmakodynamická interakce na úrovni stejného receptoru. Může jít o ovlivnění vazby agonisty na receptor, přenosu signálu nebo efektoru, podílejících se na rozvoji účinku. Snížení účinku je závislé na koncentraci látek u receptoru a jejich farmakodynamických vlastnostech (afinita, kinetika vazby na receptor, vnitřní aktivita). Zeslabení účinku agonisty lze dosáhnout také podáním antagonisty, který vyvolá opačný účinek svým agonistickým působením na jiném receptoru. Interakce se nazývá **fyzilogický antagonizmus**. Například histamin vyvolá bronchokonstrikci aktivací histaminových H_1 -receptorů. Fyzilogický antagonist s bronchodilatačním působením je salbutamol, agonista na β_2 -adrenerním receptoru. Při fyzilogickém antagonizmu nejsou obvykle snižovány všechny, ale pouze jeden nebo úzká část ze spektra účinků agonisty.

Kvantitativní hodnocení interakcí agonistů s antagonisty ve svých pracích poprvé popsali A. J. Clark a J. Gaddum v roce 1926. V dalších letech zaznamenala tato oblast farmakologie velký rozvoj. Byly vypracovány přesnější modely pro interakce látek s receptory a systém klasifikace receptorů založený na kvantitativním hodnocení jejich ovlivnění agonisty a antagonisty.

Podle mechanismu interakce jsou rozlišovány následující **druhy farmakologického antagonizmu** (obr. 2.8), jejichž vliv na tvar a polohu křivky koncentrace-účinek agonisty je rozdílný:

- kompetitivní reverzibilní antagonizmus: posun křivky doprava bez změny tvaru
- kompetitivní ireverzibilní antagonizmus: není posun doprava, snížení maxima
- kompetitivní pseudoireverzibilní antagonizmus: posun doprava + snížení maxima
- alosterický nekompetitivní antagonizmus: posun doprava + snížení maxima
- pravý nekompetitivní antagonizmus: není posun doprava, snížení maxima

A/



terapeutický index:
(poměr dávek)

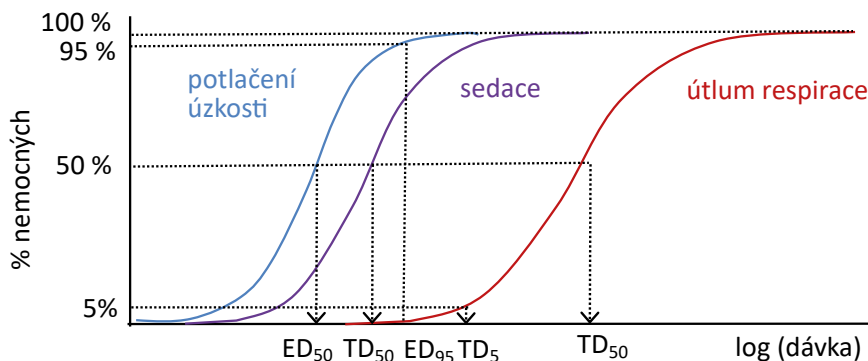
$$TI = TD_{50}/ED_{50}$$

$$TI = LD_{50}/ED_{50}$$

terapeutická šíře:
(rozdíl mezi dávkami)

$$TD_{50} - ED_{50}$$

B/



sedace: $TI_1 = TD_{50}/ED_{50}$

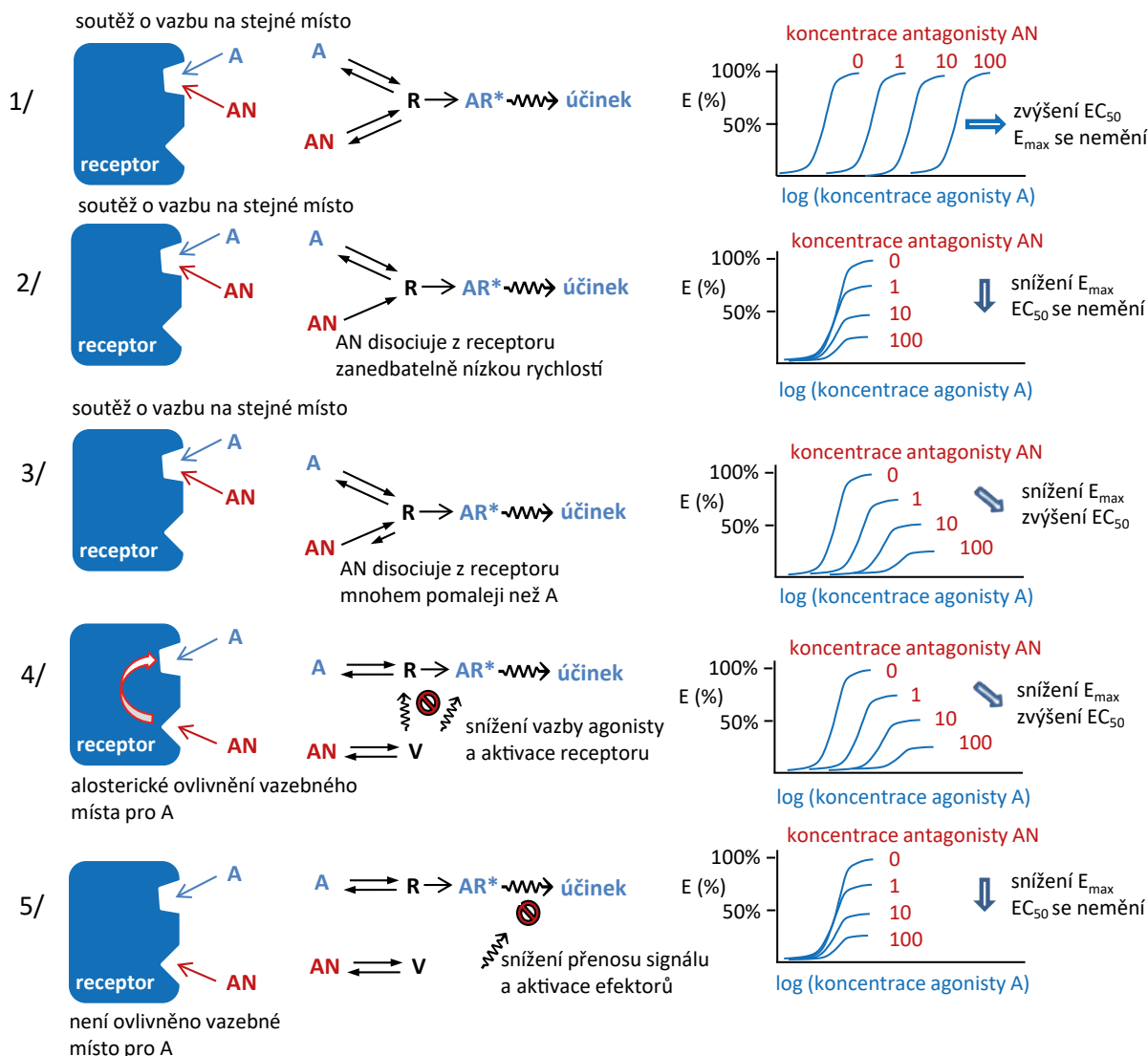
útlum respirace: $TI_2 = TD_{50}/ED_{50}$ $TI_2 > TI_1$

vhodnější TI pro útlum respirace: $TI = TD_5/ED_{95}$ $TI << TI_2$

Obr. 2.7 Kvantální křivka dávka-účinek, terapeutický index a terapeutická šíře. Na spodním obrázku (B) je příklad hodnocených účinků u anxiolytika (léčivo odstraňující úzkost), které ve vyšších dávkách vyvolává sedaci a ve vysokých dávkách útlum respirace. Poloha podél osy x a sklon křivek se liší. V případě závažného nežádoucího účinku je lepším indexem bezpečnosti poměr TD_5/ED_{95} .

1. Kompetitivní reverzibilní antagonismus (pravý kompetitivní antagonismus). Antagonista má afinitu ke stejnému vazebnému místu na receptoru a váže se zde reverzibilně. Probíhá kompetice antagonisty s agonistou o stejné vazebné místo. Obsazení vazebných míst antagonistou nebo agonistou závisí na koncentracích a vazebných afinitách obou látek. Kinetika disociace z receptoru je u obou látek podobná. Křivka koncentrace agonisty-účinek se

v přítomnosti antagonisty posouvá doprava, tj. ke stejnému účinku je nutné použít vyšší koncentraci agonisty. Posun je tím větší, čím je větší afinita a koncentrace antagonisty. Zvyšováním koncentrace agonisty je ale možné docílit jeho stejného maximálního účinku, jako v nepřítomnosti antagonisty. Při velkém nadbytku agonisty je nakonec antagonist z vazby vytěsněn a jeho antagonistický účinek zrušen. Příkladem pravého kompetitivního antagonisty



Obr. 2.8 Druhy farmakodynamického antagonizmu a jejich projevy na křivce koncentrace-čas plného agonisty A. Vysvětlení je v textu (A – plný agonista, AN – antagonist, R – receptor, AR* – receptor aktivovaný agonistou, V – antagonistou obsazený, ale nereagující receptor).

je naloxon, používaný při předávkování opiáty, které se projevuje mj. útlumem respirace.

- 2. Kompetitivní ireverzibilní antagonizmus.** Antagonista se váže na stejné vazebné místo jako agonista a brání mu obsadit receptor. Vazba antagonisty je pevná a má ireverzibilní charakter. Antagonista z receptoru nedisociuje, respektive disociuje ve srovnání s agonistou zanedbatelnou rychlostí. Jeho přítomnost se projevuje poklesem maximálního účinku agonisty bez posunu křivky doprava. Ve fázi asociace s receptorem obě látky soutěží o vazbu. Vliv antagonisty

na účinek agonisty se s časem zvyšuje a nakonec převládne obsazení dostupných vazebných míst antagonistou. Zvýšenou koncentrací agonisty není možné dosáhnout jeho stejného maximálního účinku, protože je snížen počet dostupných neobsazených receptorů. Při dostatečně vysoké koncentraci antagonisty dojde k úplné blokádě receptorů a agonista nevyvolá žádný účinek. Příkladem může být prasugrel, kompetitivní ireverzibilní antagonist na receptory pro adenosindifosfát (ADP), který je protideštičkovým léčivem.

3. Kompetitivní pseudoireverzibilní antagonizmus.

Antagonista se uvolňuje z receptoru velmi pomalu. Maximální účinek agonisty se s rostoucí koncentrací antagonisty snižuje, ale křivka se může také posouvat doprava.

4. Alosterický nekompetitivní antagonizmus.

Antagonista se váže na jiné vazebné místo na receptoru v blízkosti vazebného místa pro agonistu. Jeho vazba ovlivňuje konformaci vazebného místa pro agonistu, a tím snižuje afinitu jeho vazby ale v různé míře také přenos signálu a vnitřní aktivitu agonisty. Křivka agonisty se posouvá doprava a snižuje se maximum účinku. Antagonista bývá také nazýván negativní alosterický modulator.

Příkladem je léčivo proti HIV maraviroc, které působí jako negativní alosterický modulator chemokinového receptoru CCR5. Zabraňuje vazbě virového proteinu gp120 na tento receptor, přilnutí viru k hostitelské buňce a tím i replikaci viru. Mnohá léčiva jsou naopak alosteričtí agonisté (pozitivní alosterické modulatory) a jejich vazba na alosterické místo zesílí účinek agonisty. Vazba kyseliny γ -aminomáselné (GABA, z angl. *gamma aminobutyric acid*), hlavního inhibičního neurotransmiteru v CNS, na její vazebné místo na ionotropním receptoru GABA_A (ligandem řízený chloridový kanál) otevírá chloridový kanál a následná hyperpolarizace membrány neuronu způsobí inhibici nervových vzruchů (anxiolytický, sedativní a antikonvulzivní účinek). Benzodiazepiny působí jako alosterické pozitivní modulatory – vážou se na benzodiazepinové vazebné místo na receptoru a účinek kyseliny γ -aminomáselné zesilují. Flumazenil antagonizuje účinek benzodiazepinů blokadou benzodiazepinového vazebného místa.

5. Právý nekompetitivní antagonizmus.

Tyto antagonisty je možné považovat za alosterické negativní modulatory, které neovlivňují vazbu agonisty ale pouze postreceptorové děje. Snižují přenos signálu, popř. aktivaci efektorových systémů v buňce. Příkladem je antitusikum dextrometorfan – nekompetitivní antagonist na glutamátovém NMDA receptoru.

Další mechanismy antagonizmu

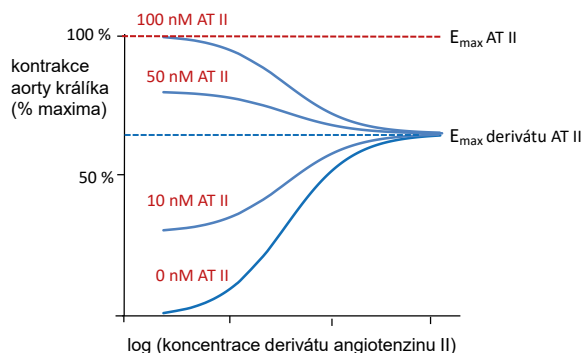
Farmakodynamický antagonizmus znamená zeslabení receptorově podmíněného účinku interakcí látek na stejném receptoru. Při fyziologickém antagonizmu je zeslabení účinku jedné látky způsobeno jinou látkou, která ovlivněním jiného druhu receptorů vyvolá protichůdný biologický děj. Existují ale další nerekceptorové mechanismy antagonizmu. Projevují se snížením koncentrace farmakologicky účinné látky v cílovém

místě. **Chemický antagonizmus** spočívá v chemické reakci vedoucí k neutralizaci nebo vyvázání účinné látky v reakci s jinou látkou. Produkt chemické reakce nemá farmakologický účinek původní látky. K chemickému antagonizmu může dojít i mimo organismus. Příkladem je neutralizace heparinu protaminem.

Jako **farmakokinetický antagonizmus** je označována interakce, kdy antagonist ovlivněním farmakokinetiky jiné látky snižuje její koncentraci v systémové cirkulaci a v cílovém místě a tím i její účinek. Nejčastěji jde o snížení absorpce nebo zvýšení rychlosti eliminace. Obě látky musí být současně přítomny v organismu. Účinek antagonisty je dávkově/koncentračně závislý. Ovlivněno je celé spektrum účinků agonisty.

Agonizmus-antagonizmus (dualizmus)

Jako dualizmus se v souvislosti s farmakologickým chováním parciálních agonistů označuje skutečnost, že v přítomnosti jiného léčiva-agonisty mohou v závislosti na podmínkách zesilovat nebo zeslabovat jeho receptorově vyvolaný účinek. Pokud je při zvyšování koncentrace parciálního agonisty 2 vytěšňován z vazby na receptor parciální agonista 1 s nižší vnitřní aktivitou, účinek se zvyšuje. V přítomnosti plného agonisty nebo jiného parciálního agonisty s vyšší vnitřní aktivitou, může přidávek parciálního agonisty 2 s nižší vnitřní aktivitou účinek jak zvyšovat, tak i snižovat (obr. 2.9). Např. pindolol je parciální agonista β -receptorů, tj. beta-



Obr. 2.9 Dualizmus. Křivky koncentrace-účinek parciálního agonisty (Asn1, Phe4, Val5-angiotenzinu II, derivát angiotenzinu II) při současném působení plného agonisty angiotenzinu II (AT II) v koncentracích 0, 10, 50 a 100 nM. Při koncentracích angiotenzinu II 50 nM a 100 nM, které vyvolávají vyšší účinek, než je E_{max} parciálního agonisty, dochází přidávkem parciálního agonisty k zeslabení účinku AT II. Derivát AT II působí jako antagonist. Při absenci AT II nebo jeho nižší koncentraci se projeví agonistický účinek derivátu.

blokátor s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA). Snížení noradrenergí neurotransmise není tak výrazné, což se projeví nižší frekvencí některých nežádoucích účinků.

2.3 Charakterizace specifických mechanismů účinků léčiv na molekulární úrovni

Pro rozvoj racionální farmakoterapie a moderní strategií vývoje nových léčiv má zásadní přínos molekulární farmakologie. Je to podobor farmakologie, který na molekulární úrovni studuje farmakokinetické a farmakodynamické děje. Při výzkumu specifických účinků léčiv se zabývá například identifikací a poznáním struktury a funkce cílových molekul, charakterizuje mechanismy přenosu signálu, popisuje intracelulární biochemické děje vyvolávající změny biologických funkcí buňky (systémy buněčných efektorů) a další děje, modulující odpověď organismu na podání léčiva aj. V následující kapitole bude výklad obecných farmakodynamických principů a kvantitativní pohled na interakci léčiva s organismem doplněn o některé poznatky molekulární farmakologie, a to v rozsahu nezbytném pro hlubší pochopení účinků léčiv z jednotlivých farmakoterapeutických skupin.

2.3.1 Klasifikace receptorů

V minulosti byly receptory tříděny do skupin podle svého hlavního endogenního ligandu na acetylcholinové (cholinergní), monoaminové (adrenergí), aminokyselinové, peptidové, purinové atd. K další klasifikaci byly využívány selektivní účinky některých agonistů, které se s vysokou afinitou preferenčně vážou na určitý podtyp receptorů a aktivují ho. Zároveň vyvolávají charakteristické spektrum účinků. Také selektivní vazbu antagonistů na jednotlivý podtyp receptorů lze využít k jeho odlišení od jiných podtypů. Například acetylcholinové receptory se dále dělí na muskarinové a nikotinové. Alkaloid muskarin aktivuje muskarinový podtyp receptorů a jeho účinky selektivně antagonizuje atropin. Nikotin aktivuje nikotinové acetylcholinové receptory. Účinky látek selektivně aktivujících muskarinové receptory označíme jako muskarinové, zatímco po selektivní aktivaci nikotinových receptorů se dostaví účinky nikotinové. Výhoda tohoto systému klasifikace spočívala v tom, že název podtypu receptorů bylo možné spojit s charakteristickými účinky selektivních agonistů.

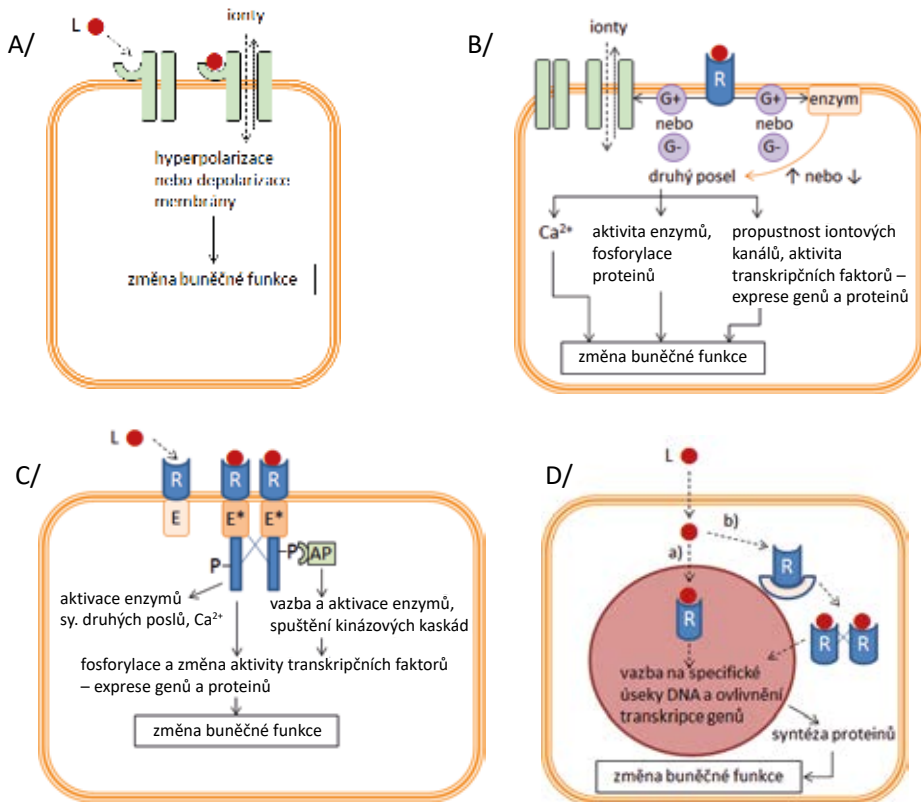
Rozvoj technik molekulární biologie, umožnil detailně zkoumat strukturu receptorů a mechanismy přenosu signálu. Pomohl odhalit existenci vysokého počtu nových podtypů a také izoform známých podtypů receptorů. Izoformy jsou si navzájem strukturně velmi blízké a mnohdy nejsou známy dostatečně selektivní ligandy schopné rozlišit jejich funkci. Klasický postup spočíval v izolaci receptoru, určení aminokyselinové struktury sekvenováním a v syntéze DNA následované jejím přenesením do buněčných kultur. Funkce klonovaných receptorů nebo jejich variantních forem byla následně detailně studována. Nové molekulárně genetické techniky napomohly identifikovat mnoho genů pro receptory s neznámou funkcí a doposud neobjevenými ligandy, označované v angličtině jako „**orphan receptors**“ (český překlad, málo používaný, je **sirotčí receptory**).

Základní rodiny receptorů

Receptory jsou členěny do základních, strukturně a funkčně odlišných rodin (obr. 2.10, tab. 2.3):

- iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory)
- receptory napojené na G-proteiny (metabotropní receptory)
- receptory s intracelulární proteinkinázovou aktivitou nebo napojené na intracelulární proteinkinázy
- intracelulární receptory řídící genovou transkripci (cytosolické a jaderné transkripční faktory řízené ligandem)

První tři typy receptorů jsou lokalizovány v buněčné membráně a mají extracelulární a intracelulární část (tzv. doménu). Jejich ligandy se vážou na specifické vazebné místo na extracelulární doméně receptoru. Mohou to být i velké nebo polární signální molekuly, které by nepronikly přes plazmatickou membránu buňky. Membránové receptory jsou dále klasifikovány podle jimi ovlivňovaných dějů na **ionotropní** a **metabotropní** (viz dále). Intracelulární receptory se nacházejí v buněčném jádře nebo v cytoplazmě. Jejich ligandy jsou lipofilní molekuly schopné difúzí překonat plazmatickou membránu a proniknout do jádra. Cytoplazmatické intracelulární receptory podstupují po vazbě ligandu strukturální změny. Oddělují se od komplexů s jinými molekulami případně se k nim připojují jiné molekuly a komplex se přesouvá do jádra, kde mění genovou transkripci a syntézu proteinů.



Obr. 2.10 Základní třídění receptorů

Tab. 2.3 Základní rodiny receptorů

Typ	iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory)	receptory napojené na G-proteiny (metabotropní receptory)	receptory s intracelulární proteinkinázovou aktivitou nebo napojené na intracelulární proteinkinázy	intracelulární receptory řídící genovou transkripci
Lokalizace receptoru	plazmatická membrána	plazmatická membrána	plazmatická membrána	intracelulární, cytoplazma nebo jádro
Struktura	oligomer složený z podjednotek obklopujících střed kanálu	monomer (někdy i dimer) obsahující ve své struktuře sedm transmembránových helikálních domén	jednotlivá transmembránová helikální doména s intracelulární kinázovou částí	monomer nebo dimer s doménou vážící ligand a s doménou vážící se na DNA
Spojení receptor-efektor	přímé	G-protein popř. systém druhých posílů	přímé nebo kaskáda intracelulárních reakcí	přes DNA (interagují přímo s DNA)
Efektor	iontový kanál	iontový kanál nebo enzym	enzym, DNA aj.	genová transkripce
Nástup účinku	tisícina sekundy i rychleji	sekundy	minuty až hodiny	hodiny
Příklady	nikotinový muskulární receptor N _M	muskarinové receptory	inzulinový receptor, receptor pro růstový faktor nebo cytokin	steroidní receptory, receptor cizorodých látek tj. xenobiotik (PXR)

2 Iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory)

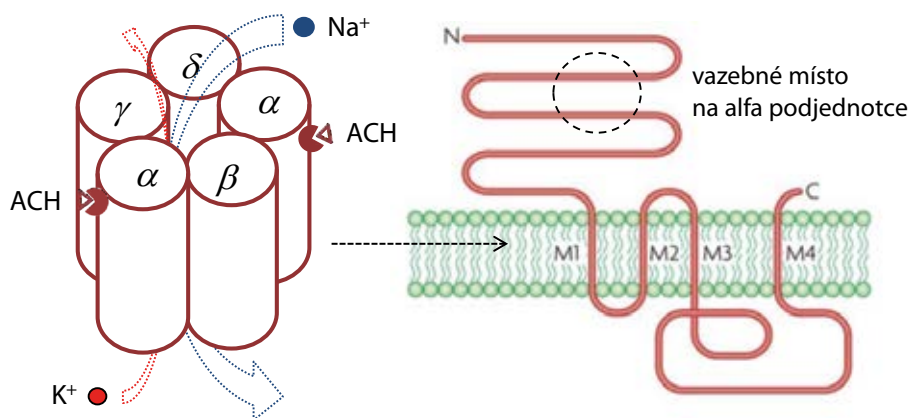
Jde o protein plnící funkci iontového kanálu, složený obvykle z pěti jednotek (pentamer), jehož integrální součástí je vazebné místo (nebo více míst) pro ligand. Vazebné místo je umístěné v extracelulární doméně proteinu. Po specifické vazbě ligandu dojde k otevření iontového kanálu a průniku iontů membránou. Změněná koncentrace iontů způsobí depolarizaci membrány a zvýšení pravděpodobnosti vzniku akčního potenciálu. Iontový kanál řízený ligandem zajišťuje vazbu ligandu a je zároveň efektořem, jehož funkce je vazbou ovlivněna. Do této skupiny patří receptory účastníci se rychlé synaptické transmise. Ligandy jsou neurotransmitery např. acetylcholin, kyselina γ -aminomáselná nebo aminokyseliny (glycin, kyselina glutamová aj.). K aktivaci receptoru dojde ve zlomku milisekundy a efekt neurotransmiteru odeznívá za několik milisekund. Iontový kanál v reakci na vazbu ligandu přechodně zvýšeně propouští kationty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} (např. nikotinový neuronální a muskulární receptor (obr. 2.11), glutamátové receptory) nebo Cl^- (např. GABA_A -receptor pro kyselinu γ -aminomáselnou).

Receptory napojené na G-proteiny (metabotropní receptory)

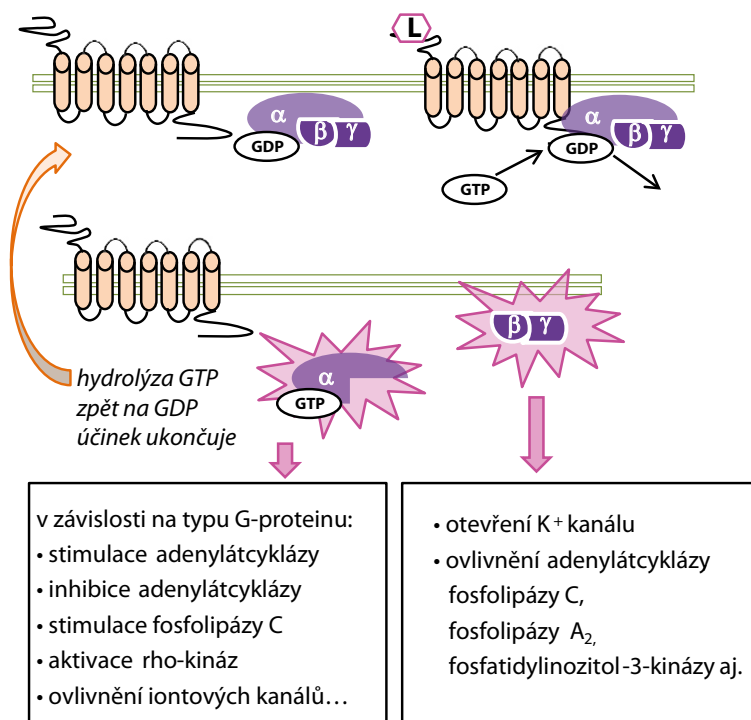
Jde o nejrozsáhlejší rodinu receptorů. Až 40 % v současnosti používaných léčiv se váže právě na tyto receptory. Receptor je monomer, jehož částí sedmkrát prochází buněčnou membránou. Po vazbě ligandu na extracelulární část receptoru interaguje jedna z intracelulárních částí s G-proteinem.

G-proteiny byly pojmenovány na základě skutečnosti, že vážou guaninové nukleotidy a mění tím svou strukturu a enzymatickou aktivitu (obr. 2.12). Za objev G-proteinů a objasnění jejich významu pro přenos signálu z receptoru do buňky obdrželi společně Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství M. Rodbell a A. G. Gilman v roce 1994. G-proteiny se většinou skládají z jednotek α , β a γ (kromě trimerních existují také monomerní G-proteiny). V klidovém stavu je na jednotku alfa navázán guanozindifosfát (GDP) a G-protein je spojen s plazmatickou membránou v blízkosti receptoru nebo přímo s receptorem. Aktivovaný receptor působí na jednotku alfa jako alosterický aktivátor a umožní výměnu GDP za guanozintrifosfát (GTP). G-protein se aktivuje a jeho aktivovaná jednotka alfa může aktivovat efektorové proteiny, kterými mohou být iontové kanály nebo membránové enzymy (tab. 2.4). Účinek agonisty je ukončen hydrolýzou GTP na GDP a návratem G-proteinu do klidového stavu. Regulační GTP-ázovou aktivitu má alfa-podjednotka G-proteinu a řada dalších proteinů.

Existuje více typů G-proteinů s aktivací i inhibicí aktivitou vůči buněčným efektorům. Z tabulky pod obrázkem 2.12 plyne, že jeden typ G-proteinu může být ovlivněn signálem z více typů receptorů a zároveň ovlivnit více efektorů (např. iontový kanál a intracelulární enzym). Dále platí, že jeden typ receptoru může aktivovat více typů G-proteinů. Lze soudit, že G-proteiny rozšiřují možnosti organismu jak přesně regulovat buněčné funkce pomocí změn intracelulárních koncentrací biologicky aktivních molekul a iontů, a to při současném zapojení různých receptorů, ligandů a mechanismů farmakodynamického a farmakologického agonizmu a antagonizmu.



Obr. 2.11 Nikotinový acetylcholinový receptor N_M na nervosvalové ploténce je kationtový kanál řízený ligandem – acetylcholinem (ACh). Jde o heteropentamer, složený ze čtyř podjednotek. Každá prochází membránou 4krát (vlevo). Vazba ACh na extracelulární vazebné místo současně na obou alfa podjednotkách otevře iontový kanál. Především vtok Na^+ vyvolá depolarizaci membrány a vznik akčního potenciálu.



Obr. 2.12 Receptory napojené na G-proteiny a funkce G-proteinů. Po obsazení vazebného místa ligandem L se na α podjednotku G-proteinu naváže guanozintrifosfát a dojde k aktivaci G-proteinu. Podjednotka α se odštěpí od dimerní podjednotky $\beta\gamma$. Obě podjednotky ovlivňují efektorové proteiny přímo nebo prostřednictvím signálních drah.

Tab. 2.4 Typy regulačních podjednotek alfa G-proteinů a buněčné děje, které ovlivňují.

Typ	Buněčné efekторы a děje	Příklady receptorů
Gas	stimulace adenylátcyklázy a tvorba cyklického AMP → aktivace proteinkinázy A a fosforylace proteinů	β -adrenergní, serotoninové 5-HT ₄ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , dopaminové D ₁ , D ₅ ; receptor pro kortikotropin (ACTH)
Gai/o	inhibice adenylátcyklázy; aktivace kináz ERK	α_2 -adrenergní, serotoninový 5-HT ₁ , dopaminové D ₂ , D ₃ , D ₄ , muskarinový M ₂
Gaq/11	stimulace fosfolipázy C a tvorba DAG a IP ₃ , zvýšení koncentrace Ca ²⁺ → 1) aktivace proteinkinázy C → 2) aktivace kalcium/kalmodulin dependentních kináz → 3) ovlivnění iontových kanálů	α -adrenergní, 5-HT ₂ , histaminový H ₁ , GABA _B , muskarinový M ₃
Gα12/13	nepřímá aktivace fosfolipázy A ₂ a RhoA GTPázy	serotoninový 5-HT ₄ , adenosinový T ₁ , receptory aktivované proteázami

2 Mechanizmy přenosu signálu a látky s funkcí druhých poslů

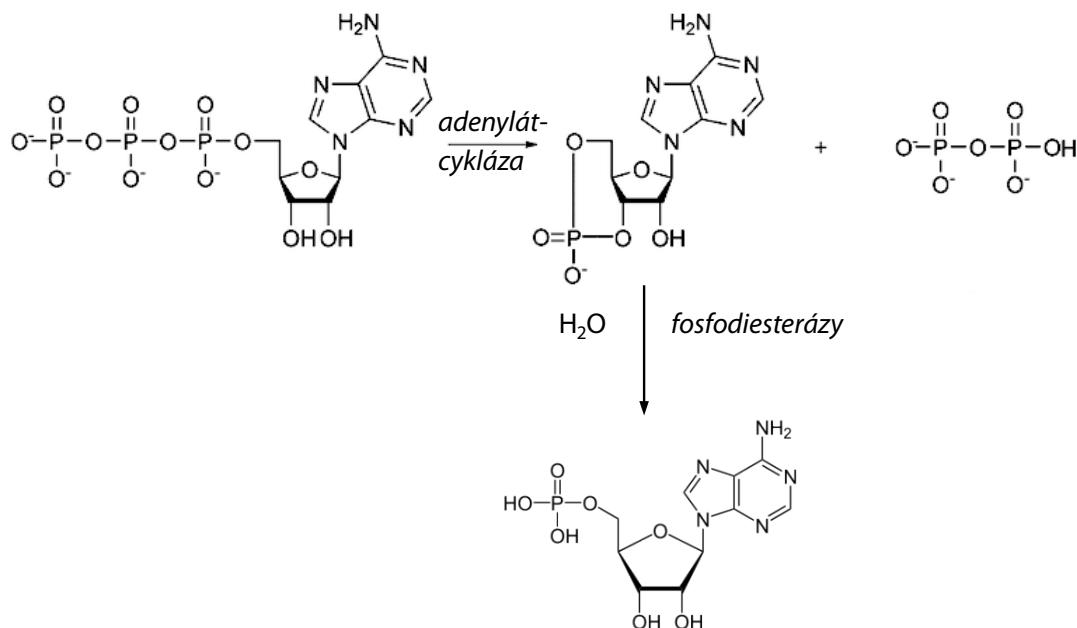
Na šíření signálu se podílejí látky plnící úlohu tzv. **druhých poslů**. Jsou chemicky různorodé a zahrnují **hydrofilní molekuly a ionty** (např. **cyklické nukleotidy cAMP, cGMP, inozitolfosfát IP, Ca^{2+}**), **lipofilní molekuly** (např. **diacylglycerol DAG, fosfatidylinozitoly**) nebo **plyny (NO , CO)**. Druží poslové mění aktivitu intracelulárních enzymů, strukturu a funkci dalších proteinů nebo ovlivňují propustnost iontových kanálů.

Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Membránový enzym adenylátcykláza, jehož aktivita je receptorově regulována prostřednictvím G-proteinů, katalyzuje přeměnu ATP na cyklický 3',5'-adenosinmonofosfát (cAMP) a pyrofosfát (obr. 2.13). Aktivita adenylátcyklázy je zvyšována stimulačním G-proteinem (Gs) a snižována inhibičním G-proteinem (Gi). Cyklický purinový (adeninový) nukleotid cAMP s vysokou biologickou aktivitou nepřetrvává v buňce dlouho a je hydrolyzován cytosolickými fosfodiesterázami na adenosinmonofosfát (AMP).

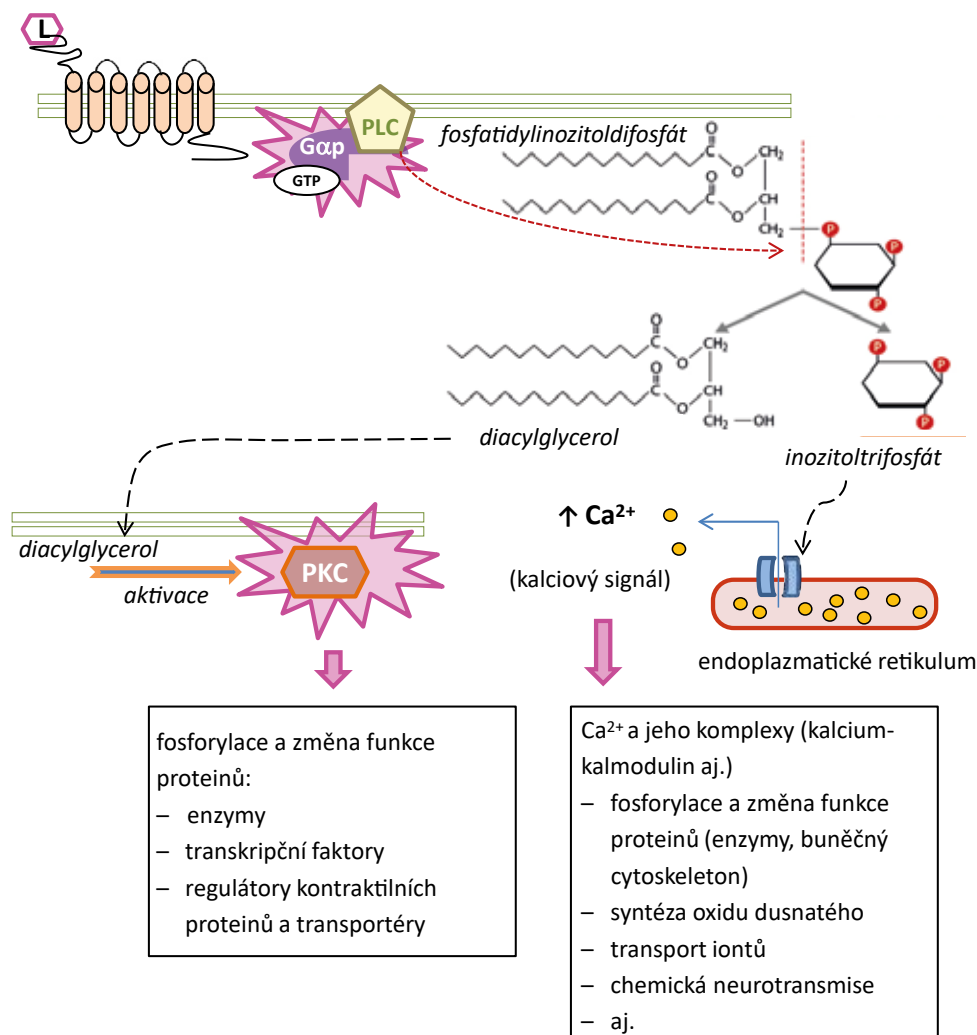
V padesátých letech 20. století objevil cAMP americký farmakolog a biochemik E. W. Sutherland (laureát Nobelovy ceny z roku 1971). Popsal jeho funkci druhého posla zprostředkujícího účinky adrenalinu na hepatocyty. cAMP aktivuje proteinkinázu A, která fosforyluje enzymů (např. kinázy lehkých řetězců myozinu),

strukturních proteinů (např. membránových kanálů) a transkripčních faktorů v závislosti na typu buňky ovlivňuje mnoho buněčných dějů.

Inozitoltrifosfát a diacylglycerol. Druží poslové inozitoltrifosfát (IP3) a diacylglycerol (DAG) vznikají štěpením difosfátu fosfatidylinositolu (membránový fosfolipid) enzymem fosfolipázou C – po její aktivaci příslušným G-proteinem. První posel je rozpustný v buněčném cytosolu, zatímco druhý zůstává v plazmatické membráně. DAG aktivuje proteinkinázu C, což je rodina izoenzymů s aktivitou serin/treonin kináz. Fosforylací mnoha proteinů ovlivňuje řadu buněčných funkcí (obr. 2.14). Vazba IP3 na jeho receptor (kalciový kanál řízený ligandem) v membráně endoplazmatického retikula způsobí otevření kanálu a únik Ca^{2+} ze zásob do cytosolu. Zvýšením koncentrace volného cytosolického Ca^{2+} vzniká **kalciový signál**. Kalcium, obvykle v komplexu s proteiny jako kalmodulin nebo troponin C nebo ve formě iontu, ovlivňuje funkci mnoha proteinů, a tím se podílí na regulaci velkého počtu buněčných dějů. Patří k nim svalová kontrakce, neurotransmise, žlázo-ová sekrece, buněčná proliferace, motilita buněk (např. funkce cílů), regulace buněčného cytoskeletu včetně intracelulárního transportu makromolekul, ovlivnění aktivity enzymů a iontových pump, regulace propustnosti iontových kanálů apod.



Obr. 2.13 Enzymatická syntéza cAMP adenylátcyklázou z ATP a hydrolyza cAMP na AMP fosfodiesterázami



Obr. 2.14 Přenos signálu z receptoru napojeného na G-protein pomocí fosfolipázy C (PLC). Syntéza druhých posílů (inositoltrifosfát a diacylglycerol), aktivace proteinkinázy C (PKC) a zvýšení koncentrace Ca²⁺. Příklady efektorových proteinů a biologických dějů, které jsou po aktivaci receptoru ovlivněny.

Oxid dusnatý

Oxid dusnatý (NO) je signální molekula, která se účastní mnoha fyziologických procesů, jako jsou vazodilatace, inhibice agregace destiček, přenos nervových vzruchů, srdeční kontraktilita a peristaltika. V roce 1998 získali za objev biologické funkce NO a jeho významu pro kardiovaskulární systém Nobelovu cenu F. Murad, R. F. Furchgott a L. Ignarro. NO je tvořen syntázami oxidu dusnatého (NOS) z argininu. Konstitutivní formy nNOS (neuronální, NOS1) a eNOS (endotelové, NOS3) mají receptorově řízenou aktivitu. Jejich aktivitu zvyšuje kalciový signál. Komplex kalcium-kalmodulin se připojí k molekule enzymu a krátkodobě (po dobu pikosekund) zvýší jeho aktivitu. Vytvoří se koncentrační pulz

NO, který přenáší signál z receptoru na další proteiny. V buňkách hladké svaloviny aktivuje NO enzym guanýlácyklázu, která tvoří cyklický guanozinmonofosfát (cGMP) z guanozintrifosfátu (GTP). cGMP aktivuje proteinkinázu G, enzym přítomný v hladké cévní svalovině, myokardu, endoteliích, leukocytech a trombocytech, fibroblastech a dalších buňkách. Léčiva uvolňující NO (např. nitroglycerin, nitráty izosorbidu) účinkují jako vazodilatacia. Neuronální NOS je zapojena do tzv. necholinergní, noreadrenergní inhibiční neurotransmise. Indukovatelná forma iNOS (NOS2) tvoří naopak vysoké koncentrace NO, které se uplatňují při imunitní a zánětlivé reakci organismu. Prozápětivé cytokiny TNF-α (tumor nekrotizující faktor α), interleukin-1β,

interferon- γ a bakteriální lipopolysacharid zvyšují syntézu iNOS a tvorba NO a jeho biologické působení má dlouhodobý charakter. Přetrvává řádově po dobu dní po vyvolávajícím impulzu. Vysoké koncentrace NO uvolňovaného makrofágy mají baktericidní účinek. Při sepsi vede masivní uvolňování NO ke generalizované vazodilataci, poklesu krevního tlaku a rozvoji šoku.

Receptory s intracelulární proteinkinázovou aktivitou nebo napojené na intracelulární proteinkinázy

Jde o strukturně heterogenní skupinu membránových receptorů pro hormony (např. inzulin, růstový hormon, prolaktin, erythropoetin), cytokiny (např. interleukiny, interferony) a růstové faktory (epidermální růstový faktor, vaskulární endotelový růstový faktor, transformující růstový faktor β aj.). Vazba hormonu na extracelulární část receptoru ovlivňuje integrální intracelulární část s enzymatickou aktivitou (nejčastěji tyrozinkinázovou).

K vnitřní části receptorů pro cytokiny se intracelulární kinázy připojují po jeho aktivaci ligandem.

Jednotlivými kroky v přenosu signálu a aktivaci efektorů v závislosti na typu receptoru jsou:

- konformační změna receptoru, případně dimerizace monomerního receptoru po vazbě ligandu;
- aktivace vnitřní enzymové tyrozinkinázové části receptoru;
- autofosforylace tyrozinových míst vnitřní části receptoru vedoucí ke vzniku vazebných míst pro různé intracelulární proteiny;
- aktivace navázaných proteinů
 - specifické kinázy, fosfolipázy aj. uvolňující druhé posly nebo Ca^{2+} ;
 - tzv. adaptorové proteiny, které samy nemají enzymovou aktivitu, ale plní funkci vazebných mostů. Mají dvě vazebná místa, každé pro jiný protein. Jsou důležitými články v aktivaci intracelulárních signálních kaskád;
 - proteiny s duální funkcí přenašečů signálu a transkripčních faktorů.

Kinázoové receptory ovlivňují proliferaci, diferenciaci, migraci a apoptózu buněk. Mají klíčový význam pro růst organismu a funkce imunitního systému. Ovlivňují zánět a ochranné mechanismy potlačující nádorové bujení.

Z mnoha signálních kinázových kaskád zasluhují zmínit dvě dobře prostudované:

1. Ras/Raf/MAP kinázy: Zprostředkují účinky růstových faktorů. Aktivace receptoru vede k dimerizaci a fosforylaci vnitřní části. Signál se šíří prostřednictvím membránového proteinu Ras, což je G-protein, který aktivuje kinázovou kaskádu Raf-MAP. Fos-

forylaci transkripčních faktorů je ovlivněna genová transkripce a syntéza proteinů. Signální kaskáda je důležitá pro dělení buněk, růst a diferenciaci.

2. Jak/STAT: Cytokiny (např. interleukiny, interferony aj.) po aktivaci svých receptorů aktivují intracelulární tyrozinkinázy rodiny Janus (JAK kinázy). Ty dále aktivují proteiny rodiny STAT (z angl. *Signal Transducer and Activator of Transcription*). Aktivované STAT proteiny se přesunují do jádra. Zde se váží na specifické sekvence v promotorech příslušných genů a mění jejich expresi. Signální dráha kontroluje syntézu a uvolňování mnoha zánětlivých mediátorů.

Receptor pro atriální natriuretický faktor je podobný receptorům s tyrozinkinázovou aktivitou, ale jeho vnitřní enzymová aktivita je odlišná. Přeměňuje GTP na cyklický guanozinmonofosfát (cGMP).

Ovlivnění signalizace z receptorů pro růstové faktory je součástí cílené farmakoterapie pevných nádorů. Léčiva – monoklonální protilátky proti extracelulární doméně receptoru blokují vazbu růstového faktoru. Signalizaci z receptoru mohou tlumit i nízkomolekulární inhibitory intracelulární tyrozinkinázové části receptoru.

Intracelulární receptory řídící genovou transkripci

Jde o ligandem aktivované transkripční faktory, které mohou přímo interagovat s DNA. Jejich zásadní důležitost ve farmakologii je dána tím, že mezi jejich ligandy patří řada xenobiotik, kdy důsledkem vazby těchto látek na receptor je pak zahájení transkripce genů pro většinu enzymů a proteinů účastnících se metabolismu léčiv a dalších procesů. Kromě xenobiotik (ty tvoří asi desetinu známých ligandů těchto receptorů) účinkují jako ligandy lipofilní signální molekuly, ke kterým se řadí steroidní hormony (glukokortikoidy, estrogeny, androgeny, gestageny, vitamin D), hormony štítné žlázy, kyselina retinová, prostaglandiny, leukotrieny aj. (tab. 2.5).

Molekula receptoru má tři hlavní funkční části: část vázající ligand, část zajišťující vazbu na DNA a část řídící transkripci obvykle prostřednictvím vazby dalších molekul, které ji aktivují nebo tlumí. Jeden receptor charakteristicky ovlivňuje transkripci více genů a účinek ligandu závisí na typu tkáně a buňky. Účinky se plně rozvíjejí během hodin až dnů, protože závisejí na ovlivnění syntézy proteinů. Je ale dobře známo, že např. glukokortikoidy mají kromě regulace genové transkripce i další účinky. Ty jsou vyvolané posttranskripčními a negenomovými mechanismy (ovlivnění iontových kanálů a proteinkináz apod.) a nastupují rychleji.

Tab. 2.5 Hlavní podskupiny intracelulárních receptorů řídících genovou transkripci

Receptor (zkratka)		Příklady ligandů
steroidní hormony	glukokortikoidní receptor (GR)	
	mineralokortikoidní receptor (MR)	kortizol
	androgenní receptor (AR)	aldosteron
	(gestagenní) receptor (PR)	estradiol
	progesteronový receptor	progesteron
	estrogenní receptor (ER)	testosteron
receptor pro vitamin D ₃ (VDR)		kalcitriol
retinoidní receptor	(RAR)	all-trans-retinoát
	(RXR)	9-cis-retinoát
tyroidní receptor (TR)		trijódtyronin
receptory aktivované proliferátory peroxizomů (PPAR)		mastné kyseliny
pregnanové X receptory (PXR)		steroidy, léčiva aj.
jaterní X receptory (LXR)		oxysteroly
farnesoidní X receptory (FXR)		žlučové kyseliny
sirotčí receptory		neznámé

Aktivace, přenos signálu a efektorové molekuly intracelulárních receptorů. Intracelulární receptory se nacházejí v buněčném jádře nebo v cytoplasmě. Na rozdíl od předchozích typů receptorů se nenacházejí v membránách. Cytoplasmatické intracelulární receptory se v plazmě váží na jiné proteiny, např. proteiny tepelného šoku (jako je hsp 90). Komplexy stabilizují strukturu receptoru a tlumí jeho aktivitu v nepřítomnosti ligandu. Po vazbě ligandu se receptor z vazby uvolní a dimerizuje. V případě steroidních receptorů se tvoří dimer se stejným receptorem (homodimer), zatímco jiné receptory tvoří homodimery nebo heterodimery (komplexy s jiným receptorovým proteinem). Dimerizací se zesiluje vazebná afinita k jiným molekulám. V případě vzniku heterodimerů se také zvyšuje možnost organismu diverzifikovat účinky aktivace receptoru, tj. měnit jejich charakter v závislosti na tom, jaké receptorové proteiny tvoří heterodimer. Konformační změny a fosforylace zesilují vazbu aktivovaného receptorového komplexu na další molekuly modulující transkripci. Efektorovou molekulou, tedy molekulou, na kterou se aktivovaný komplex váže, je DNA. V buněčném jádře se receptorový komplex váže na specifické nukleotidové sekvence (tzv. HRE, z angl. *hormone response elements*) v promotorovém úseku DNA. Zásahem do genové transkripce se mění syntéza proteinů ovlivňujících buněčné funkce nebo takto vzniklé proteiny plní

úlohu aktivátorů transkripce a dochází tak k sekundárnímu ovlivnění transkripce.

Některé intracelulární receptory (pregnanový X receptor PXR, konstitutivní androstanový receptor CAR aj.) ovlivňují transkripci genů kódujících enzymy metabolizující léčiva a také membránové transportéry pro léčiva. Plní úlohu xenosenzorů. Jsou aktivovány cizorodými látkami z vnějšího prostředí včetně léčiv (tzv. xenobiotiky). Organismus má tak možnost urychlit eliminační pochody a snížit úroveň expozice potenciálně škodlivým látkám. Stejný mechanismus může vést k farmakokinetické interakci mezi léčivy.

Léčiva působící prostřednictvím intracelulárních receptorů řídících genovou transkripci jsou např. syntetická analoga hormonů používaná např. v léčbě nádorových, zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Fibráty jsou hypolipidemika a glitazony antidiabetika působící jako agonisté na receptorech PPAR.

2.3.2 Další cílové struktury pro specifické působení léčiv

Iontové kanály

Řízený selektivní transport iontů iontovými kanály tvoří základ mnoha fyziologických procesů, jako jsou tvorba a šíření elektrických impulzů v srdci a nervovém

systemu, sekrece tekutin v plicích, GIT a ledvinách, sekrece hormonů aj. Přibližně 13 % léčiv v současné farmakoterapeutické praxi působí primárně prostřednictvím iontových kanálů.

Iontové kanály jsou obvykle multimerní transmembránové proteiny, součástí jejichž struktury je vodní pór selektivně propustný pro kationty nebo anionty. Při řízení propustnosti kanálů (otevírání a zavírání kanálů) se uplatňuje několik mechanismů, podle nichž se iontové kanály dělí do základních skupin. Napětově řízené kanály mění svoji propustnost v souvislosti se změnami membránového potenciálu. Kanály řízené ligandem jsou z historických důvodů řazeny mezi membránové receptory. Iontové kanály mohou být chemicky řízeny prostřednictvím řady extracelulárních i intracelulárních ligandů, nebo také přímo G-proteiny. Jiné kanály reagují na fyzikální impulzy.

V důsledku vazby léčiv mohou být napětově řízené kanály alostericky blokovány. Lokální anestetika, některá antiepileptika a antiarytmika blokují Na^+ kanály (neuronů, kardiomyocytů), čímž je tlumeno šíření akčního potenciálu. Blokátory Ca^{2+} kanálů snižují vstup Ca^{2+} do hladkého svalu cév a kardiomyocytů napětově řízenými L-kanály a vyvolávají vazodilataci, zpomalení srdeční frekvence a snižují stažlivost myokardu. Draslíkové kanály řízené ATP jsou uzavírány perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylmočoviny a glinidy), a tím nepřímo zvyšují sekreci inzulinu.

Enzymy

Po receptorech jsou enzymy lidského organismu a patogenních mikroorganismů druhým nejčastějším molekulárním cílem pro léčiva. Léčiva jsou obvykle **kompetitivními reverzibilními inhibitory enzymů**. V takovém případě léčivo soutěží se substrátem o vazbu v aktivním místě enzymu, a tím snižuje rychlost tvorby produktu enzymatické reakce v organismu. Snižená koncentrace produktu se projeví poklesem jeho biologických účinků. Z mnohých příkladů je možné uvést reverzibilní inhibici acetylcholinesterázy fyzostigminem, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, cytostatika ze skupiny inhibitorů DNA topoizomeráz, inhibitory kalcineurinu (imunosupresiva), inhibitory aromatázy (hormonální protinádorová farmakoterapie), inhibitory hydroxymethylglutarylkoenzym A reduktázy (hypolipidemika – statiny) aj. Inhibitory HIV-proteáz jsou využívány k léčbě AIDS. Antibiotika ze skupiny fluorochinolonů inhibují bakteriální gyrázu, antimykotika echinokandiny inhibují glukansyntázu blokují polymeraci glukanu, hlavní složky buněčné stěny většiny patogenních hub. **Nekompetitivní reverzibilní inhibitory enzymů** vazbou na jiné místo alostericky

ovlivňují vazbu substrátu na aktivní místo popř. snižují katalytickou aktivitu enzymu. Například inhibitory proteinkináz se většinou váží na vazebné místo pro ATP.

Ireverzibilní enzymové inhibitory inhibují cílový enzym trvale a jejich účinek je ukončen až syntézou nových neinhibovaných molekul enzymu. Dávkování tedy závisí na metabolickém obratu cílového enzymu. Existuje několik mechanismů ireverzibilní inhibice enzymů. Příčinou může být kovalentní vazba inhibitoru na určité funkční skupiny v molekule enzymu v aktivním místě nebo jeho blízkosti ($-\text{OH}$ serinu, $-\text{SH}$ cysteinu apod.). Jak bylo již řečeno dříve, například kyselina acetylsalicylová acetyluje hydroxylovou skupinu na serinu v blízkosti katalytického místa a brání vazbě substrátu – kyseliny arachidonové. Jiné ireverzibilní inhibitory se váží na aktivní místo enzymu a jsou přeměněny na reaktivní produkty, kovalentně modifikující aktivní místo. Enzymová aktivita má za následek „sebevraždu“, tj. inaktivaci enzymu. Mechanismus toxického účinku organofosfátů (např. bojových látek sarinu, somanu nebo tabunu) spočívá v ireverzibilní inhibici acetylcholinesterázy. Po rozštěpení acetylcholinesterázou zbytek molekuly organofosfátu zůstává ireverzibilně vázán v aktivním místě enzymu a po postupné stabilizaci změněné struktury aktivního místa (tzv. stárnutí) již není možné enzym reaktivovat podáním antidota.

Léčiva mohou působit i jako aktivátory enzymů. Např. nitráty uvolňují oxid dusnatý, který aktivuje guanylátacyklázu. Jinou strategií jak ovlivnit enzymatickou syntézu biologicky aktivních látek je **podání léčiv plnicích funkci falešných substrátů enzymů**. Např. methyl-DOPA (metyldihydroxyfenylalanin) místo DOPA jako falešný substrát pro DOPA dekarboxylázu. Místo noradrenalinu tak vzniká metylnoradrenalin. Analoga purinových a pyrimidinových nukleotidů a nukleozidů jsou využívána jako cytostatika a imunosupresiva. Působí jako antimetabolity – představují náhradní substráty pro transportéry i enzymy účastnící se metabolických přeměn nukleotidů/nukleozidů a syntézy DNA. Snižují syntézu DNA a mohou být zabudovány do DNA jako falešné nukleotidy a tím poškodit její funkci. Součástí farmakoterapie některých onemocnění je podávání enzymů. Příkladem je asparagináza (cytostatikum) nebo altepláza (rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu, trombolitikum).

Transportní proteiny

Léčiva inhibující funkci membránových transportérů a snižující transport endogenních látek (molekul, iontů) jsou např. antidepressiva a antipsychotika, působící jako inhibitory zpětného vychytávání katecholaminů, inhibitory protonové pumpy (H^+/K^+ -ATPáza v parietální

buňce), kardioglykozidy inhibující Na^+/K^+ -ATPázu (sodíková pumpa, srdeční svalová buňka), thiazidy (Na^+/Cl^- kotransportér v proximální části distálního tubulu) a kličková diuretika ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ kotransportér v lumenální membráně Henleovy kličky), antidiabetika glifloziny ($\text{Na}^+/\text{glukóza}$ kotransportér v epitelových buňkách proximálního tubulu) aj.

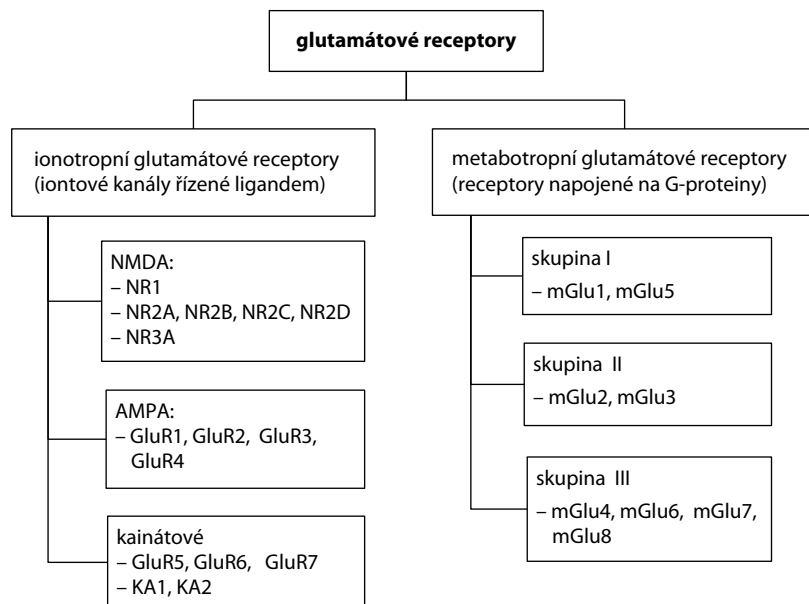
2.4 Principy regulace receptorově podmíněných účinků

2.4.1 Principy regulace

Receptorová heterogenita. Receptory jsou děleny do mnoha typů, podtypů a izoform, a to na základě odlišných farmakologických vlastností, podle cest přenosu signálu z receptoru do buňky a podle primárních struktur. Variabilitu receptorů v rámci jednoho podtypu zvyšuje jejich uspořádání do dimerů, trimerů až oligomerů složených z podjednotek, přičemž každá z nich má obvykle několik strukturních variant. Podle chemické povahy endogenního ligandu rozeznáváme chemoreceptory (receptory reagující na vazbu ligandu) acetylcholinové, monoaminové, aminokyselinové, peptidové, purinové aj. Většina nízkomolekulárních endogenních

ligandů má relativně jednoduchou molekulu. Některé z nich zároveň v organismu plní úlohu základních látek intermediárního metabolismu. Složitost a mnohostrannost funkcí organismu a nutnost jejich přesné regulace na mnoha úrovních si proto vynutila existenci mnoha typů a podtypů receptorů, jejichž zastoupení v různých buňkách a tkáních se liší a které ovlivňují odlišné biologické děje. Receptory pro jeden endogenní ligand, např. kyselinu glutamovou (**obr. 2.15**), mohou být v závislosti na podtypu značně rozdílné strukturně i funkčně.

Poznatky o heterogenitě receptorů jako důležitém mechanismu regulace funkcí organismu a účinků léčiv byly zpočátku přijímány s nedůvěrou. V roce 1948 R. P. Ahlquist jako první formuloval teorii, že neexistuje jen jeden ale více typů adrenergních receptorů. Porovnával účinky noradrenalinu, adrenalinu a izoprenalinu na hladký sval a srdce. Zjistil, že hladký sval reaguje kontrakcí již na velmi nízké koncentrace noradrenalinu, zatímco účinné koncentrace adrenalinu jsou vyšší a izoprenalinu ještě vyšší. Naopak při sledování stimulačních účinků látek na srdce pozoroval zcela opačné pořadí farmakologické aktivity. Ahlquist usoudil, že musí existovat dva typy adrenergních receptorů, z nichž jeden (alfa) je preferenčně zastoupen v hladké svalovinně, zatímco druhý (beta) v myokardu. Jeho progresivní práce byla ve své době vědeckými autoritami dlouho odmítána. Až kardiolog Sir James Black (Nobelova



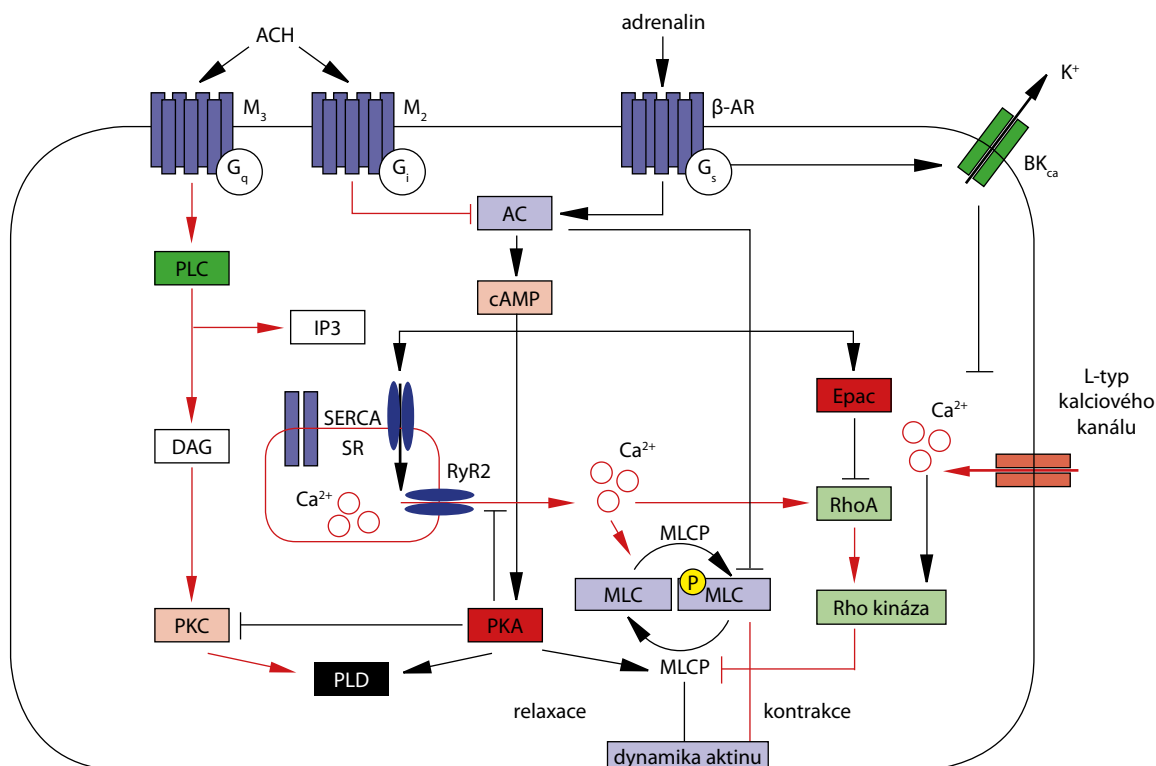
Obr. 2.15 Heterogenita glutamátových receptorů. L-glutamát je hlavní excitační neurotransmitter v CNS. Účinkuje prostřednictvím aktivace glutamátových ionotropních receptorů (iontové kanály řízené ligandem) a metabotropních receptorů (receptory napojené na G-proteiny). Jejich aktivace je zodpovědná za bazální excitační synaptickou transmisí a řadu forem synaptické plasticity, které ovlivňují paměť a učení. Tyto receptory jsou potenciálními cíli pro léčiva onemocnění CNS (např. epilepsie a Alzheimerova choroba).

cena v roce 1988) později využil koncepci receptorové heterogenity k systematickému vývoji léčiv selektivně ovlivňujících podtypy receptorů. Velmi se zasloužil o to, že byli nemocní s ischemickou chorobou srdeční po roce 1965 léčeni prvním betablokátelem (propranolol). Později uvedl do farmakoterapie vředové choroby žaludku a duodena první selektivní blokátor histaminových H_2 -receptorů cimetidin snižující sekreci HCl a kyselost žaludečního obsahu.

Regulace receptorově řízených biologických funkcí organismu je komplexní. Endogenní a exogenní látky se na různé podtypy receptorů vážou s odlišnou afinitou. Podtypy metabotropního receptoru pro jeden ligand bývají napojeny na odlišné G-proteiny. Na druhé straně se setkáváme s tím, že jeden typ G-proteinu je aktivován signálem z membránových receptorů pro různé ligandy. Aktivace jednoho typu G-proteinu spouští signalizaci několika signálními drahami a vyústí v ovlivnění různých efektorů (iontových kanálů, intracelulárních enzy-

mů). Organismus využívá k regulaci svých funkcí také funkční antagonismus. Jeden buněčný efektor (např. proteinkináza C) je protichůdně ovlivňován aktivací více typů receptorů pro různé ligandy. Např. aktivace muskarinového receptoru M_3 acetylcholinem způsobí zvýšení koncentrace Ca^{2+} a aktivity kinázy lehkých řetězců myozinu, zvýšenou fosforylaci a bronchokonstrikci. Účinkem adrenalinu na β_2 -adrenergním receptoru se sníží koncentrace Ca^{2+} a zvýší koncentrace cAMP. Tento druhý posel aktivuje fosfatázu lehkých řetězců myozinu a vyvolá relaxaci hladké svaloviny bronchu (obr. 2.16).

Genové mutace a syntéza změněných receptorových proteinů nebo molekul účastnících se přenosu signálu zvyšují variabilitu odpovědi organismu na léčivo nebo mohou být zodpovědné za vznik některých onemocnění. Klinický význam má např. snížená bronchodilatace účinkem β_2 -agonistů u osob s variantním β_2 -receptorem nebo zvýšené riziko krvácení po běžné



Obr. 2.16 Zjednodušené schéma cholinergní a adrenergní regulace tonu hladké svaloviny bronchu zahrnující muskarinové receptory M_3 a M_2 a β_2 -adrenergní receptor. AC – adenylátcykláza, AR – adrenoreceptor, DAG – diacylglycerol, IP3 – inozitoltrifosfát, MLC – lehký řetězec myozinu, MLCP – fosfatáza lehkých řetězců myozinu, MLCK – kináza lehkých řetězců myozinu, PKA – proteinkináza A, PKC – proteinkináza C, PLC – fosfolipáza C, PLD – fosfolipáza D, SR – sarkoplazmatické retikulum, SERCA – Ca-ATPáza sarkoplazmatického retikula, RyR₂ – ryanodinový receptor R₂, Epac – protein aktivovaný cAMP, RhoA – GTPáza rodiny Rho jako zdroj energie (podle Dale PR, et al. Current Opinion in Pharmacology 16, 31, 2014)

dávce warfarinu u pacientů s variantní formou enzymu vitamin K epoxidoreduktáza.

2.4.2 Selektivita účinku léčiv

Selektivita účinku léčiv a jiných látek je ovlivněna několika faktory. Nejdůležitějším z nich je **chemická struktura a z ní vyplývající schopnost vázat se preferenčně s vysokou afinitou pouze na určitý typ nebo podtyp receptorů**. Selektivita vazby vyplývá ze struktury látky i vazebného místa a není absolutní. V organismu se vyskytují ligandy se selektivní i neselektivní vazbou a účinkem. Například adrenalin a dopamin jsou neselektivní sympatomimetika. Dopamin se váže na dopaminové receptory D1 až D5 a adrenergní receptory α_1 , α_2 a β_1 . Adrenalin aktivuje adrenergní receptory α_1 , α_2 , β_1 , β_2 a méně β_3 . Jeho orgánově selektivní účinek je podmíněn různým zastoupením podtypů adrenergních receptorů. V kůži a sliznicích, kde je převaha α_1 -receptorů, adrenalin vyvolává kontrakci hladké cévní svaloviny (vazokonstrikci). Naopak v kosterním svalstvu nastane vazodilatace po stimulaci α_2 -receptorů.

Selektivitu účinků léčiv zvyšují i vhodný výběr cesty podání a farmakokinetické mechanismy jako omezená distribuce do některých částí organismu (např. CNS) nebo selektivní bioaktivace pouze v určité tkáni. Inhalační kortikosteroidy, určené k léčbě průduškového astmatu, dosahují vysoké koncentrace v průduškách, zatímco z krevního oběhu jsou velmi rychle eliminovány metabolismem v játrech. Jedním z postupů, jak zvýšit bezpečnost cytostatik, je jejich cílená distribuce do nádorů nebo selektivní bioaktivace v nádorové buňce. Nesedativní H_1 -antihistaminika druhé generace mají výrazně nižší centrální tlumivý účinek ve srovnání s první generací neselektivních látek. Důvodem je selektivní působení na H_1 -receptorech a absence významné vazby na jiné receptory (např. muskarinové), a také malé ovlivnění H_1 -receptorů v CNS, kam špatně pronikají. Důkazem toho, že selektivita je relativní, bylo ukončení používání některých H_1 -antihistaminik druhé generace z důvodu kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu a komorová tachyarytmie), způsobené bloádou draslíkového kanálu hERG v kardiomyocytech.

Je nutné si také uvědomit, že i když se látka váže vysoce selektivně na jeden podtyp receptoru, může při jeho současném výskytu v různých typech buněk vyvolat mnoho biologických účinků. Příkladem takové látky je nikotin. Má vysokou afinitu k nikotinovému receptoru N_N (neuronální typ) pro acetylcholin v gangliích nervových buněk a mnohem nižší afinitu k nikotinovému receptoru N_M na nervosvalové ploténce (muskulární

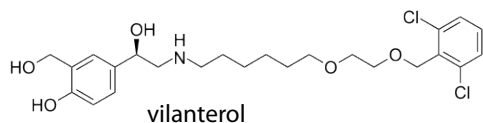
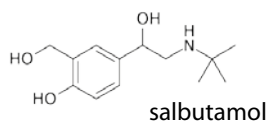
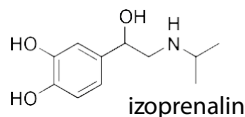
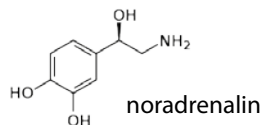
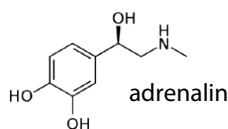
typ). Přesto má nikotin řadu účinků v CNS, ve vegetativním nervovém systému i jinde. Působí stimulačně, podporuje soustředění a duševní činnost. Nikotinem vyvolané zvýšené uvolňování dopaminu v CNS má euforizující a relaxační účinek a je zodpovědné za návyk. Aktivace N_N receptorů v dřeni nadledvin vede k uvolnění adrenalinu do krevního oběhu, zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku a k vzestupu koncentrace glukózy v krvi. V zažívacím traktu nikotin podporuje peristaltiku.

Zvyšováním dávky a tím i koncentrace léčiva se selektivita účinku snižuje a stoupá riziko nežádoucích účinků. Selektivní ligand se preferenčně váže na jeden podtyp receptoru s vazebným místem nejlépe vyhovujícím struktuře jeho molekuly. Při vysoké koncentraci obsadí ale i jiné receptory se strukturně méně kompatibilními vazebnými místy, ke kterým se váže s nízkou afinitou. Léčivo s vysokou selektivitou účinku charakterizuje velký rozdíl mezi terapeutickou dávkou a dávkou vyvolávající nežádoucí a toxické účinky interakcí léčiva s dalšími molekulárními cíli.

Vztahy mezi strukturou a účinkem léčiva

Rychlý vědeckotechnický rozvoj ve druhé polovině 20. století se promítl i do strategie vývoje nových léčiv. Pokrok na poli chemické syntézy a testování nových molekul s sebou přinesl racionální postupy vývoje stále selektivněji působících léčiv, která se ukázala být bezpečnější a účinnější. Racionální návrh molekuly nového léčiva obvykle vychází ze základních strukturních částí molekul (tzv. farmakofory, z řeckého *pharmakon* – látka s biologickou aktivitou, *phoros* – nositel, nosič), nepostradatelných pro farmakologickou aktivitu přírodních látek nebo již známých syntetických léčiv. Podle současné definice IUPAC je **farmakofor** soubor sterických a elektronových charakteristik molekuly, nutných k zajištění její interakce se specifickým biologickým cílem, vedoucí ke změně biologického cíle následované změnou biologické funkce. Postupnými úpravami struktury farmakoforu a systematickým hodnocením jejich dopadu na farmakologické vlastnosti molekuly kandidáta na nové léčivo je docílena vysoká selektivita jeho interakcí s molekulárními cíli v organismu nebo jsou výsledkem vylepšené farmakokinetické vlastnosti. Tato **metoda strukturních variací látky-ligandu s ověřenou farmakologickou aktivitou** využívá také postupy výpočetní chemie, tzv. kvantitativní vztahy mezi strukturou a biologickou aktivitou (QSAR, z angl. *quantitative structure-activity relationships*). Učebnicovým příkladem vlivu strukturních modifikací na farmakologické vlastnosti jsou endogenní katecholaminy a jejich syntetické deriváty (obr. 2.17). Od devadesátých let 20. století se začala významně prosazovat i druhá,

látky



ovlivněné podtypy adrenergních receptorů

 $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \alpha_1, \alpha_2$
 $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1 \gg \beta_2, \beta_1 > \beta_3$
 $\beta_1 > \beta_2, \beta_2 \approx \beta_3$
 $\beta_2 \gg \beta_1, \beta_2 > \beta_3$
 $\beta_2 \gg \gg \beta_1, \beta_2 \gg \gg \beta_3$

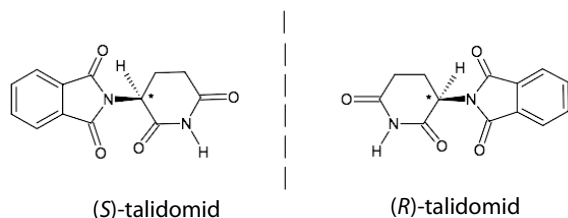
Obr. 2.17 Vliv struktury endogenních katecholaminů a jejich syntetických derivátů na selektivitu jejich adrenomimetického účinku

principiálně odlišná strategie preklinického vývoje léčiv, která vychází z poznání struktury a funkce proteinů s významnou úlohou v patogenezi onemocnění.

Na afinitu a selektivitu vazby a tím i účinky má při stejném strukturním vzorci zásadní vliv **prostorové uspořádání funkčních skupin v molekule. Konfigurační izomery (stereoizomery)** mají stejný molekulový vzorec a stejnou konstituci, ale liší se prostorovým uspořádáním atomů v molekule (tzv. konfigurace molekuly). **Cis-trans izomerie** (též diastereoimerie) znamená, že konfigurační izomery mají odlišnou orientaci funkčních skupin v místech dvojných vazeb nebo cyklických struktur, tj. v strukturně rigidních místech s omezenou rotací vazeb. Cis-izomery mají substituenty umístěny ve stejné polorovině vzhledem k násobné vazbě nebo uzavřenému cyklu a trans-izomery mají substituenty umístěny v opačných polorovinách. Např. pouze cis forma léčiva chlorproxitenu je účinné neuroleptikum, zatímco trans-izomer je neaktivní. **Optická izomerie** je důsledkem přítomnosti chirálního atomu v molekule (obvykle uhlík). Je to atom s tetrahedrálním uspořádáním jednoduchých vazeb ke čtyřem různým substituentům. Dva optické izomery (též enantiomery) se liší jako vzor a zrcadlový obraz a otáčením molekuly nelze docílit identického prostorového uspořádání všech substitu-

entů. Mají stejné fyzikální a chemické vlastnosti kromě směru, jakým otáčejí rovinu polarizovaného světla. Izomery jsou označovány jako L (*laevo*, též S *sinister*) a D (*dextro*, též R *rectus*). Směs se stejným zastoupením obou enantiomerů se nazývá racemát. Přibližně 30 % léčiv na trhu jsou chirální molekuly. Z toho 80 % jsou racemické směsi, protože výroba čistých enantiomerů je technicky náročná a nákladná. Léčiva z přírodních zdrojů (např. penicilin V) jsou čisté enantiomery.

Optické izomery mají odlišné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Rozdíly se týkají intenzity a/nebo kvality účinku. L-propranolol je betablokátor a R-propranolol nemá aktivitu. Dextropropoxyfen je analgetikum a levopropoxyfen antitusikum. Talidomid (obr. 2.18) užívaly na přelomu padesátých a šedesátých let 20. století těhotné ženy ke zlepšení spánku a zmírnění ranní nevolnosti. Léčivo mělo na svědomí narození 12 000 dětí s těžkými defekty končetin a dalšími vývojovými vadami. Později se ukázalo, že hypnotický účinek má R-izomer. Metabolit L-izomeru je teratogen, který inhibuje tvorbu cév. Léčivo se nakonec dočkalo návratu na farmaceutický trh. Používá se např. v léčbě nádorů, mnohočetného myelomu a leproy. V těhotenství je kontraindikováno. Výrobci léčiv stále více uvádějí na trh čisté enantiomery dříve registrovaných racemátů



Obr. 2.18 Optické izomery talidomidu

chirálních léčiv. Důvodem bývá zlepšení terapeutického indexu (silnější terapeutický účinek a nižší riziko nežádoucích účinků), snížený potenciál k lékovým interakcím, možnost redukce dávky nebo obchodní zájmy (prodloužení patentové ochrany a exkluzivity na trhu).

2.4.3 Změny účinku v průběhu farmakoterapie (desenzitizace/tachyfyaxe, tolerance, rezistence, syndrom z vysazení, kumulace účinku)

Po zahájení farmakoterapie dochází v důsledku opakované nebo kontinuální expozice léčivem ke změnám v reakci organismu na léčivo, které mohou mít důvod ve farmakokinetice a/nebo farmakodynamice.

Tachyfyaxe (z řeckého *tachys* – rychlý a *phylaxis* – ochrana) je pojem označující rychlé (během minut) snížení až vymizení účinku léčiva při jeho opakovaném podávání v krátkých intervalech. Obnovení původní reakce organismu na léčivo je také poměrně rychlé. Klasickým příkladem jsou účinky nepřímo působících sympatomimetik, vytěšňujících noradrenalin z vezikul v synapsích sympatiku. Např. efedrin zvyšuje krevní tlak. Působí na hladký cévní sval nepřímo a s poklesem zásob noradrenalinu rychle klesá účinek efedrinu.

Zeslabení účinku označujeme jako **toleranci (návyk)**. Jde o pomalé, postupné snižování účinků při opakovaném podávání nebo kontinuálním podávání léčiva v delším časovém období (dny, týdny). Nemusí postihnout celé spektrum účinků látky. Tolerance na terapeutický účinek je nežádoucí a vyžaduje zvýšení dávkování nebo výměnu léčiva za jiné. Tolerance na nežádoucí účinek je naopak vítána. Např. hlavním problémem chronického užívání benzodiazepinů je rychlý rozvoj tolerance na terapeutické účinky (sedativní, hypnotický, antikonvulzivní a myorelaxační), a také vznik fyzické a psychické závislosti. Kromě miózy a zácpy vzniká tolerance na všechny účinky opioid-

ních analgetik, zvláště na analgetický, euforizující, emetický a antitusický. Známá je také tolerance na vazodilatační účinek nitrátů při symptomatické léčbě myokardiální ischemie. V dlouhodobé protizánětlivé léčbě průduškového astmatu se používají selektivní agonisté na β_2 -adrenergických receptorech s dlouhodobým působením v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy. Tolerance na jejich nejčastější nežádoucí účinek – tremor kosterního svalstva – se rozvíjí rychle, zatímco bronchodilatační působení přetrvává, protože v dýchacích cestách je velká receptorová rezerva a výskyt β_2 -receptorů v této anatomické oblasti navíc zvyšují kortikosteroidy. Pro snižování účinku protinádorových a antimikrobiálních látek v průběhu léčby se vžil termín **rezistence**.

Příčinou vzniku tolerance mohou být změny ve farmakokinetice a/nebo farmakodynamice:

- **Farmakokinetické mechanismy** zeslabují účinek tím, že sníží koncentraci léčiva v blízkosti molekulárního cíle jeho působení. Zahrnují sníženou absorpci, zrychlenou eliminaci (nejčastěji indukci metabolismu) nebo sníženou distribuci látky do místa účinku a k molekulárnímu cíli. Např. rychlost metabolismu antiepileptika karbamazepinu se v prvních týdnech po zahájení léčby zvyšuje autoindukcí metabolismu cytochromem P450 a koncentrace látky v krvi klesá. Velkým problémem cytostatické léčby zprvu citlivých nádorů je sekundární rezistence. Nádorová buňka v reakci na přítomnost cytostatika urychlí jeho transport z buňky (mnohočetná rezistence indukci membránových transportérů, např. P-glykoproteinu).
- **Farmakodynamické mechanismy** při vzniku tolerance převažují. Přirozenou reakcí organismu na přítomnost agonisty je **desenzitizace**. Stejná koncentrace agonisty vyvolá nižší účinek. V řádu hodin až dní klesne koncentrace receptorů v cílové tkáni – **down-regulace exprese proteinu**. Může dojít ke změně struktury vazebného místa a poklesu vazebné afinity. Jiným mechanismem je **internalizace receptoru**. Komplex agonisty a receptoru během minut podstoupí endocytózu a rozpojí se jeho napojení na G-protein. Při snížené přítomnosti agonisty se opět objeví v cytoplazmatické membráně ve funkčním stavu. Snížení přenosu signálu z aktivovaného receptoru (angl. *uncoupling*) se děje fosforylací kinázami napojenými na G-proteiny za účasti dalších regulačních molekul jako β -arrestin (tzv. **homologní desenzitizace**). **Heterologní desenzitizace** receptoru vlivem jiných signálních drah je inaktivace obsazeného nebo neobsazeného receptoru fosforylací cAMP-dependentními kiná-

zami (proteinkinázy A a C), jejichž aktivitu mění celá řada stimulů.

Opakem desenzitizace je **hypersenzitivita receptorů**. K **senzitivaci** (zcitlivění) dochází v důsledku dlouhodobějšího úbytku koncentrace ligandu stimulujícího receptor nebo dlouhodobé blokády receptoru antagonistou. Počet receptorů se zvýší syntézou nových molekul nebo externalizací, tj. vnořením na povrch plazmatické membrány a obnovou funkčního napojení na signální kaskády. Během dlouhodobé léčby betablokátory dochází k upregulaci receptorů a při náhlém ukončení léčby dojde k vystupňované reakci (syndrom z vysazení, také rebound fenomén), která je protichůdná k účinku léčiva. Tachykardii a zvýšení krevního tlaku mohou doprovázet i anginózní bolesti.

Zvýšení účinku po opakovaném podání léčiva je také projevem humorální nebo funkční kumulace (hromadění). **Humorální kumulace** označuje skutečnost, kdy se od zahájení podávání léčiva přirozeným způ-

sobem zvyšuje jeho koncentrace a tím i jeho účinek. Následující dávka je podána dříve, než se předchozí dávka stačila eliminovat a stupeň kumulace závisí na dávkovacím intervalu a biologickém poločasu eliminace (viz část *Farmakokinetika*). Riziko větší než obvyklé humorální kumulace je spojené se sníženou funkcí eliminačních orgánů nebo se současnou léčbou jinými léčivými, která inhibují metabolismus nebo exkreci léčiva.

Funkční kumulace znamená nárůst účinku v důsledku postupné změny cílových tkání a orgánů, které při nezměněné dávce a koncentraci stále více reagují na léčivo. Často je zodpovědná za oddálené projevy nežádoucích účinků, rozvíjejících se v důsledku anatomických změn a postupného úbytku funkční rezervy orgánů. Závažný nežádoucí účinek se manifestuje při novém zahájení léčby i přes značný časový odstup od předcházejícího podávání léčiva. Jako příklad lze uvést trvalou ztrátu sluchu z důvodu opakované expozice vysokým koncentracím aminoglykozidových antibiotik.

3 Farmakokinetika

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu	
	Prostup léčiva biomembránami
	Vlastnosti biologických membrán a jejich vliv na farmakokinetiku
	Vazba léčiva
Farmakokinetické děje a parametry	
	Způsoby podání
	Podání léčiva při celkové léčbě
Absorpce léčiva	
	Faktory ovlivňující absorpci, rychlost a rozsah absorpce
	Cesty podání léčiva
	Efekt prvního průchodu, biologická dostupnost
Distribuce	
	Distribuční objem
	Charakteristiky distribuce a faktory, které je ovlivňují
	Význam a využití distribučního objemu ve farmakokinetice
	Distribuce léčiv do CNS, transplacentární distribuce
Metabolizmus	
	Eliminační děje – metabolizmus a exkrece léčiv
	Fáze metabolizmu, nejdůležitější enzymy metabolizmu léčiv
	Faktory ovlivňující metabolizmus léčiv, farmakogenetika
	Lékové interakce na základě metabolizmu
Exkrece	
	Exkrece ledvinami
	Jaterní (hepatální, hepatobiliární) exkrece
	Další cesty exkrece

Eliminace léčiva	
	Fyziologické souvislosti eliminace
	Rychlost eliminace, clearance
	Eliminace podle kinetiky prvního řádu a nultého řádu (nelineární, saturovatelná farmakokinetika)
	Biologický poločas eliminace. Rychlostní konstanta eliminace
	Význam a využití clearance a biologického poločasu eliminace ve farmakokinetice
Farmakokinetické základy dávkování léčiv	
	Parametry popisující farmakokinetiku léčiva a jejich význam
	Kompartmentové a nekompartmentové techniky farmakokinetické analýzy
	Význam křivky koncentrace-čas
	Farmakokinetika po jednorázovém podání léčiva
	Farmakokinetika při kontinuálním podání a opakovaném podávání léčiva. Ustálený stav
	Kontinuální přerušované podání léčiva (opakované podávání)
	Vliv eliminace nultého řádu na křivku koncentrace-čas při kontinuálním podávání léčiva
	Absolutní a relativní biologická dostupnost. Bioekvivalence
	Využití farmakokinetických zákonitostí při dávkování léčiv

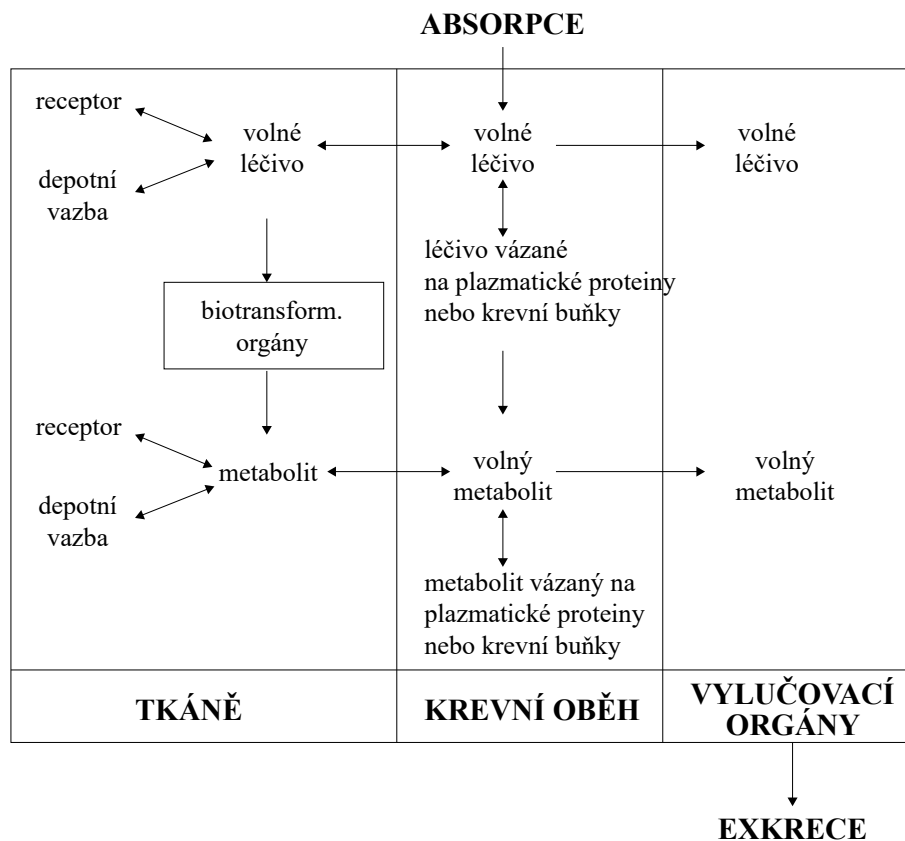
3.1 Úvod do farmakokinetiky

Farmakokinetika, jak vypovídá název složený ze starořeckých slov *pharmakon* = léčivo (nebo i jed!) a *kinetikos* = pohybovat se, uvést v pohyb, je podobor farmakologie zaměřený na studium dějů, které ovlivňují přítomnost léčiva v organismu v čase od okamžiku podání až do jeho vyloučení z organismu. Základními farmakokinetickými ději (alternativní termín je farmakokinetické procesy) jsou absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece (obr. 3.1). Souhrnně je označujeme názvem ADME, vzniklým spojením počátečních písmen názvů jednotlivých dějů. V anglosaských odborných textech se používá stejná zkratka ADME a také termín „drug disposition“, pro který se v českém jazyce neustálil vhodný ekvivalent. Absorpci léčiva předchází uvolnění látky z lékové formy (angl. *liberation*) a její rozpouštění v biologické tekutině v místě absorpce. V odborné literatuře se proto setkáváme i se zkratkou LADME.

Za změnu množství léčiva v organismu jako celku a změny množství a koncentrace v různých biologických tekutinách a tkáních je zodpovědný pohyb molekul léčiva, který je podstatou procesů absorpce, distribuce a exkrece, stejně tak jako chemická přeměna molekuly, tj. metabolismus léčiva. Ten je ve velké většině případů katalyzován enzymy. Studium farmakokinetických dějů

záhy přineslo důkazy o dominujícím významu metabolismu pro odstraňování (eliminaci) léčiva z organismu. Účinek a bezpečnostní profil léčiva může být značně ovlivněn jeho metabolizací na účinné nebo naopak toxické metabolity. Z těchto důvodů je v dalším textu věnována velká pozornost právě metabolismu léčiv.

Náplní kapitoly Farmakokinetika bude popis fyziologické a biochemické podstaty dějů ADME, který odpoví na otázku, jak děje probíhají. Stejně jako v kapitole Farmakodynamika, je pro lékaře a farmaceuta neméně důležitý kvantitativní pohled na farmakokinetiku akcentující význam časového faktoru, tedy popisující vlastní časový průběh změn množství a tím i koncentrace látky přítomné v biologických tekutinách, jako jsou krevní plazma nebo moč, a v tkáních. Závislost koncentrace léčiva přítomného v krevní plazmě na čase od podání, tj. farmakokinetická křivka, je ve farmakokinetice základním a zároveň zásadním experimentálním údajem s velkou informační hodnotou pro posouzení časového průběhu účinku léčiva i pro návrh vhodného dávkovacího režimu. Je to přirozené, protože plazmatické hladiny látky jsou v dynamické rovnováze s koncentracemi v dalších částech organismu včetně cílových míst pro působení léčiva. Pro objasnění farmakokinetických vlastností je přínosné také měření koncentrace látky a jejích případných metabolitů v moči. Koncentrace závisejí na celkovém množství léčiva vstřebaného do



Obr. 3.1 Schematické znázornění procesů zahrnutých do ADME (absorpce-distribuce-metabolismus-exkrece)

organismu a ukazují, jak rychle a v jakém množství byl organismus schopen léčivo nebo obecně jakoukoli cizorodou látku vyloučit, zda byla látka v organismu metabolizována a jak velká část z množství látky byla metabolicky přeměněna.

Především grafickou formou je dále vysvětlen vliv cesty podání, dávky a v případě opakovaného podávání i dávkovacího intervalu na farmakokinetickou křivku koncentrace-čas. Závěrečná část kapitoly se věnuje klinické farmakokinetice. Stručnou formou je vysvětlena problematika absolutní a relativní biologické dostupnosti, bioekvivalence a farmakokinetických postupů individualizace dávkování léčiv.

Farmakokinetika je tedy vědním oborem studujícím osud léčiva v organismu, který odpovídá na otázku, co se v organismu **děje s léčivem**. Základním předmětem zájmu farmakokinetiky je vztah mezi dávkováním a časovými průběhy koncentrací léčiva a jeho metabolitů v tělních tekutinách (nejčastěji v krvi, krevní plazmě nebo séru) a tkáních. Cílem je vysvětlit, jak koncentrace léčiva a metabolitů ovlivňují reakci organismu na podané léčivo (nástup, intenzita a trvání terapeutických

nebo toxických účinků) (tab. 3.1). Rychlý rozvoj farmakokinetiky byl umožněn zejména po zavedení moderních, citlivých a specifických metod analýzy léčiv v biologických vzorcích (např. kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí).

Farmakokinetiku ovlivňuje celá řada faktorů působících současně. Jejich základní rozdělení je na faktory na straně molekuly léčiva a lékové formy a faktory na straně organismu. Údaje o fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva, o lékové formě a farmakokinetice jsou uváděny v souhrnu informací o léčivém přípravku (SPC, z angl. *Summary of product characteristics*; tento dokument edituje Státní ústav pro kontrolu léčiv a informace v něm jsou pro lékaře zásadní).

Experimentální (preklinická) farmakokinetika je nezbytnou součástí vývoje nových léčiv a lékových forem. Zkoumá farmakokinetické procesy na úrovni *in vitro* (buněčné kultury, tkáňové řezy, homogenáty tkání, subcelulární frakce, izolované enzymy aj.) a *in vivo* (farmakokinetika u různých zvířecích druhů). Například návrh bezpečné dávky nového léčiva pro první podání člověku při klinickém hodnocení ve fázi I se

Tab. 3.1 Příklady otázek, které řeší farmakokinetika

Jaká část dávky léčiva a jakou rychlostí pronikne z místa podání do krevního oběhu (rozsah a rychlost absorpce) a do místa účinku. Jak je léčivo biologicky dostupné? Jaký je vliv cesty podání a lékové formy na absorpci?
Jaký je vztah mezi dávkováním léčiva a jeho koncentrací v krvi? Mění se v průběhu léčby?
Jak rychle je léčivo eliminováno a jaký je podíl jater, ledvin a dalších orgánů na jeho eliminaci?
Do jaké míry je léčivo metabolizováno a jakými enzymy? Jak jsou eliminovány metabolity?
Jaká je pravděpodobnost farmakokinetických interakcí léčiva (interakční potenciál léčiva)? Bude farmakokinetika podstatně ovlivněna současně podanými léčivy nebo ovlivní léčivo absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci jiných léčiv? Jaký je vliv potravy na farmakokinetiku léčiva?

opírá o preklinické údaje o toxicitě, o farmakokinetické experimenty se zvířaty a sofistikované postupy přenosu jejich výsledků na podmínky u člověka.

Klinická farmakokinetika se zabývá interindividuální variabilitou koncentrací léčiv a metabolitů v organismu a faktory, které ji způsobují (např. věk, pohlaví, tělesná konstituce, genetický polymorfismus, onemocnění jater a ledvin, kardiovaskulární onemocnění, lékové interakce, interakce mezi léčivy a potravy aj.). Hodnotí, jak variabilita koncentrací ovlivňuje pravděpodobnost dosažení terapeutického účinku nebo riziko nežádoucích účinků. Důležitým úkolem klinické farmakokinetiky je individualizace (= personalizace) farmakoterapie. Jde o vývoj a aplikaci postupů, jak provádět „léčbu šitou na míru“, tj. výběr optimálního léčiva a optimálního dávkování s ohledem na individuální zvláštnosti farmakokinetiky u pacienta. U některých léčiv je nutné provádět terapeutické monitorování (TDM, z angl. *therapeutic drug monitoring*), které spočívá ve vyšetření koncentrací léčiva a v návrhu individuálně vhodného dávkování za pomoci farmakokinetického modelování (počítačové farmakokinetické programy).

3.2 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

K vyvolání účinku je nezbytné, aby farmakologicky aktivní látka pronikla do organismu, dostala se až do cílového orgánu/tkáně (místo účinku) a byla přítomna v dostatečné koncentraci v blízkosti molekulárního cíle, který má ovlivnit (receptor, enzym aj.).

Přítom musí překonat při pohledu z molekulární úrovně relativně velké vzdálenosti a proniknout biolo-

gickými membránami, které představují bariéry omezující její pohyb. Pohyb léčiva v těle podléhá obecným fyzikálně-chemickým zákonitostem.

Základními druhy pohybu léčiva jsou:

- **unášení léčiva tělními tekutinami** (konvektivní transport). Jde o rychlou distribuci krví a lymfou na velké vzdálenosti. Nezávisí na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva. Lipofilní léčiva málo rozpustná ve vodě se pohybují navázaná na proteiny;
- **difuze léčiva ve stacionárním vodném prostředí** (v intersticiální tekutině, v buněčném cytosolu). Jde o termický náhodný pohyb (Brownův pohyb) molekul z místa vyšší do místa nižší koncentrace (tj. ve směru koncentračního gradientu). Je ovlivněn fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiva jen málo;
- **překonávání biologických membrán**. Léčivo proniká **transcelulárně** nebo **intracelulárně** lipidovou dvojvrstvou membrány a vodními póry v plazmatické membráně nebo **paracelulárně** vodným prostředím v mezibuněčných spojích.

3.2.1 Prostup léčiva biomembránami

Schopnost léčiva proniknout biologickými membránami je ovlivněna chemickou strukturou a souvisejícími vlastnostmi jeho molekuly, jako jsou velikost a tvar, acidobazické vlastnosti (přítomnost funkčních skupin, které ionizují a udělují tím molekule elektrický náboj v závislosti na kyselosti okolního prostředí), polarita, schopnost tvořit vodíkové vazby, rotace částí molekuly nebo naopak rigidita struktury apod. **Tabulka 3.2** podává přehled mechanismů, pomocí kterých léčiva překonávají biomembrány. Mechanizmy transcelulárního průniku znázorňuje dále **obrázek 3.2**.

Tab. 3.2 Mechanizmy prostupu léčiv biologickými membránami

Mechanismus		Popis	Energie pro prostup biomembránou	Charakteristiky
filtrace		pohyb léčiva s tekutinou mezibuněčnými spoji a póry, např. glomerulární filtrace, průnik do krevních a lymfatických kapilár po intramuskulárním a subkutánním podání	rozdíl v hydrostaticém a koloidně-osmotickém tlaku	transport má neomezenou kapacitu, není ovlivněn strukturou molekuly (horní limit pro velikost molekuly v krevních kapilárách a glomerulech), léčivo nesoutěží o transport
difuze	– volná	pohyb z místa vyšší do místa nižší koncentrace ve směru (elektro-) chemického gradientu, směřuje k vyrovnání koncentrací a k dynamické rovnováze	spontánní proces zvyšující entropii, nespotebovává vnější energii	neomezená kapacita transportu, malý vliv chemické struktury (ovlivňuje difuzní koeficient a tím rychlost difuze), léčivo nesoutěží o transport
	– usnadněná	pohyb z místa vyšší do místa nižší koncentrace ve směru (elektro-) chemického gradientu, směřuje k vyrovnání koncentrací a k dynamické rovnováze, volná difuze z důvodu malé rozpustnosti v tucích velmi pomalá, pohyb urychluje membránový přenašeč nebo kanál	spontánní proces zvyšující entropii, nespotebovává vnější energii	kapacita je omezená počtem přenašečů, transport je saturovatelný (má koncentrační maximum), velký vliv chemické struktury, léčivo soutěží o transport – možnost interakcí
aktivní nosičový transport		pohyb z místa nižší do místa vyšší koncentrace proti směru (elektro-) chemického gradientu, spotřebovává vnější energii, realizovaný membránovým přenašečem	energie z ATP nebo spojeného transportu (primární a sekundární aktivní transport)	kapacita je omezená počtem přenašečů, transport je saturovatelný (má koncentrační maximum), vliv chemické struktury, léčivo soutěží o transport – možnost interakcí
vezikulární transport		ve směru i proti směru koncentračního gradientu	energie z ATP	kapacita je omezená např. dostupností proteinů nutných pro vznik, recyklaci a pohyb vezikul

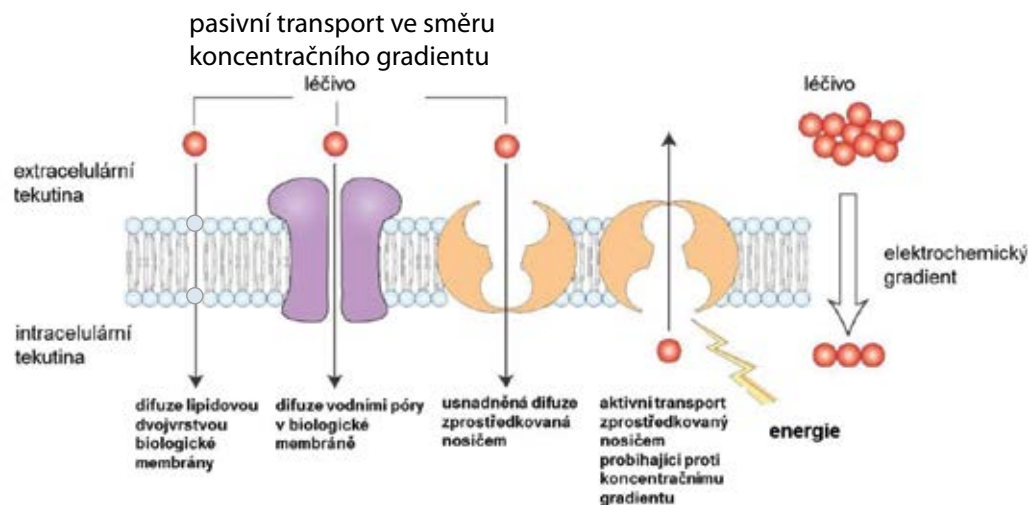
Základními charakteristikami jednotlivých mechanismů jsou:

- směr pohybu léčiva vzhledem ke koncentraci na obou stranách membrány;
- požadavek vnější energie;
- nutnost účasti membránového transportního proteinu (přenašeč, transportér). Kapacita transportu zajištěného přenašečem je omezena jeho dostupností. Může být snížena při vysoké koncentraci léčiva nebo snížena, pokud léčivo soutěží o transportér s jinou molekulou (interakce léčiv na úrovni transportu);
- specifické požadavky na chemickou strukturu léčiva.

Paracelulární průnik endotelem krevních a lymfatických cév probíhá filtrací (pohyb léčiva spolu s tekutinou) a difuzí (pohyb léčiva). Je omezen zejména velikostí

molekuly a těsností mezibuněčných spojů v endotelu krevních cév. Makromolekuly jej nemohou využít s výjimkou nesouvislého cévního endotelu s velkými póry v játrech a slezině a lymfatických cév. Paracelulární průnik se uplatňuje při distribuci léčiva mezi krví a tkáněmi. Výjimkou jsou části organismu chráněné endotelem s bariérovou funkcí, kde jsou těsné mezibuněčné spoje (viz dále). Glomerulární filtrace je základní mechanismus eliminace léčiva ledvinami. Paracelulární průnik se také podílí na absorpci léčiva po injekčním extravaskulárním podání (do svalu, pod kůži).

Nejdůležitější mechanismus, kterým léčiva překonávají všechny biomembrány, je **volná difuze lipofilních molekul lipidovou dvojvrstvou**. Probíhá podle 1. Fickova zákona rychlostí, která je přímo úměrná rozdílu koncentrací na obou stranách membrány (ΔC), velikosti



Obr. 3.2 Mechanizmy transcelulárního průniku léčiva biomembránami

plochy, která je pro difuzi k dispozici (A) a hodnotě difuzního koeficientu D a nepřímo úměrná tloušťce membrány (přesněji difuzní vzdálenosti Δx):

$$J = F \times D \times \left(\frac{\Delta C}{\Delta x} \right) \quad [3.1]$$

Molekula léčiva přestupuje z vodného prostředí do biomembrány a difunduje ve směru koncentračního spádu (koncentrační gradient) na druhou stranu, kde se opět uvolňuje z membrány. Proces probíhá spontánně bez potřeby vnější energie až do vyrovnání koncentrací léčiva na obou stranách membrány (viz obr. 3.2). Na této dynamické rovnováze se přímo podílí pouze molekuly léčiva schopné difuze. Léčivo navázané na bílkoviny v plazmě nebo ve tkáních se musí nejdříve z vazby uvolnit. Pokud je molekula léčiva schopná přijímat nebo odštěpovat vodíkový kation H^+ (proton), mění se v závislosti na pH tekutin na obou stranách biomembrány její elektrický náboj, a tím i rozpustnost v tucích a schopnost difuze přes biomembránu. Kyselá léčiva mají větší tendenci získat odtržením protonu záporný náboj v zásaditějším prostředí (vyšší pH), zatímco bazická se protonují a mají kladný náboj v kyselejším prostředí (nižší pH). Jelikož se ionty difuzní rovnováhy neúčastní, dochází k jevu nazývanému **záchyt iontů** (viz kap. 3.3.2). Kyselá léčiva dosahují vyšší koncentrace aniontu a tím i celkovou koncentraci na straně s vyšším pH, zatímco vyšší koncentrace kationtu bazického léčiva a tím i celková koncentrace se nacházejí na straně s nižším pH. Koncentrace neio-

nizovaného léčiva je v rovnováze na obou stranách membrány stejná.

Některé endogenní látky (cukry, aminokyseliny, vitaminy aj.) a léčiva (penicilin, furosemid, prokainamid, morfin aj.) jsou příliš polární nebo mají příliš velkou molekulu na to, aby překonaly membránu volnou difuzí lipidovou vrstvou. Tyto látky využívají pro pohyb ve směru koncentračního gradientu přenašeče. Jde o **usnadněnou difuzi**, která nevyžaduje vnější energii. Kapacita nosičového transportu je limitována počtem dostupných přenašečů a podléhá saturaci při vysoké koncentraci léčiva. O stejný přenašeč může soutěžit více látek.

Mnoho léčiv překonává biomembrány proti směru koncentračního spádu pomocí membránových transportních proteinů za spotřeby vnější energie. **Aktivní nosičový transport** je důležitý pro transport léčiv přes epitel a cévní endotel v orgánech s absorpční a exkreční funkcí (ledvinné tubuly, krevní i žlučový pól hepatocytu, bazolaterální i lumenální membrána enterocytů) a pro průnik endotelem s bariérovou funkcí (hematoencefalická, placentární a testikulární bariéra). **Přímý aktivní nosičový transport** využívá energii uvolněnou hydrolyzou ATP a zajišťují ho téměř výhradně membránové transportéry z nadrodiny ABC (z angl. *ATP-Binding Cassette*). Mezi zástupce patří např. P-glykoprotein (nověji ABCB2), BCRP a MRP2 (viz kap. 3.2.5). ABC transportéry zabraňují neselektivnímu průniku potenciálně škodlivých látek včetně léčiv z vnějšího prostředí do organismu, snižují jejich vstup endotelovými bariérami a podílejí se na exkreci (hepatobiliární exkrece, tubulární sekrece). Jejich zvýšená aktivita v nádorových buňkách je jedním z mechanismů rezistence nádorových buněk vůči

cytostatikům. **Nepřímý aktivní nosičový transport** nazývaný také spojený transport je realizován pomocí rozsáhlé nadrodiny SLC transporterů, přenášejících dvě látky současně (z angl. *SoLute Carrier*). Transport jedné látky ve směru koncentračního spádu dodává energii transportu jiné látky z místa nižší do místa vyšší koncentrace. Transport probíhá stejným směrem (symport) nebo opačným směrem (antiport). Mezi přenášené látky patří např. glukóza, aminokyseliny, neurotransmitery, anorganické a organické ionty.

Vezikulární transport. Vysokomolekulární látky nebo nízkomolekulární látky navázané na makromolekuly (oligonukleotidy, peptidy, bílkoviny, syntetické makromolekuly, komplexy bílkovinný nosič-vitamin A, kortizol, testosteron aj.) musí být přes biomembrány přenášeny uvnitř vezikul, tj. váčků vytvořených vychlíněním plazmatické membrány. Pokud je obsah vezikuly přenesen do buňky, jde o endocytózu, transport z buňky se nazývá exocytóza. Transcytóza je přenesení látky přes epitel (střevo) nebo endotel endocytózou následovanou exocytózou. Pinocytóza je nespecifický proces přenesení tekutiny oddělené vezikulou včetně v ní rozpuštěných látek. Receptorově zprostředkovaná endocytóza je zahajována specifickým procesem navázáním přenášené makromolekuly na membránový receptor. Aktivace receptoru spustí další děje vedoucí k vytvoření vezikuly a přenesení makromolekuly na druhou stranu membrány. Jedná se o významný transportní mechanismus pro biologická léčiva (terapeutické proteiny), peptidické hormony, cytokiny a nanočástice obsahující léčiva.

3.2.2 Vlastnosti biologických membrán a jejich vliv na farmakokinetiku

V různých částech organismu vykazují biologické membrány zásadní strukturní odlišnosti. Pro farmakokinetiku je podstatná tloušťka, integrita membrány a těsnost mezibuněčných spojů, tj. velikost štěrbin mezi buňkami tvořícími bariéru, přítomnost pórů, kanálů a výskyt speciálních proteinů v membránách buněk, plicích úlohu přenašečů pro léčiva (membránové transportéry). Bariéry je možné jednoduše rozdělit na vnější (kůže a sliznice dutých orgánů) a vnitřní (endotel krevních a lymfatických cév, plazmatická buněčná membrána).

Epitelové membrány tvoří jedna nebo více vrstev navzájem relativně pevně spojených buněk. Léčivo překonává bazolaterální i apikální membránu (transport zásadně směřuje od bazolaterální strany k apikální). Obě obsahují jen velmi malé póry (< 1 nm). Transcelulární transport převažuje nad paracelulárním, probíhajícím mezibuněčnými spoji. Paracelulárně přes epitelie pro-

nikají malé hydrofilní molekuly ($M_r < 200$). Lipofilní molekuly prostupují rychle transcelulární cestou, protože se dobře rozpouštějí ve fosfolipidové dvojvrstvě membrány a překonávají ji difuzí. Zároveň využívají velkou plochu dostupnou pro transport. To platí zejména pro absorpci léčiv v tenkém střevě, kde absorpční plochu zvětšují příčné střevní řasy, výběžky sliznice (klky) a drobné výběžky membrány enterocytů, tj. mikrokylky, tvořící kartáčový lem. Membránové transportní proteiny jsou důležité pro transport větších polárních a náboj nesoucích molekul. Jsou jimi bohatě vybaveny epitelie s absorpční a exkreční funkcí (např. střevní mukóza a epitel renálních tubulů). Transportéry jsou v nich uspořádány polarizovaně. Některé se nacházejí preferenčně v bazolaterální membráně, jiné v membráně apikální. Keratinizovaný mnohvrstevný dlaždicový epitel kůže je pro léčiva relativně nepropustný s výjimkou velmi lipofilních molekul.

Cévní endotel tvoří bariéru pro obousměrný pohyb léčiv mezi krví a tkáněmi. Jeho propustnost se v různých orgánech a tkáních liší. Je určena druhem mezibuněčných spojů a dalšími anatomickými vlastnostmi buněk endotelu (např. rozsah endocytózy, přítomnost membránových přenašečů). Krevní kapiláry ve střevní mukóze, peritubulární pleteni ledvin a kapiláry v endokrinních žlázách (póry 6–12 nm), krevní kapiláry v kůži, svalech, plicích a tukové tkáni (póry ≤ 5 nm) jsou pro většinu léčiv relativně propustné. Snadno a rychle jimi pronikají polární i nepolární molekuly až do značné velikosti. Makromolekuly prostupují pouze velmi pomalu a využívají vezikulární transport. Lipofilní léčiva málo rozpustná ve vodě jsou v krvi často transportována navázaná na plazmatické bílkoviny. Tuto reverzibilní chemickou vazbu charakterizují rovnovážné koncentrace volného a vázaného léčiva. Cévním endotelem může proniknout jen volné, na bílkoviny nevázané léčivo. V reakci na úbytek koncentrace volného léčiva v plazmě disociuje komplex léčivo-plazmatický protein. Poklesne koncentrace vázaného léčiva a vzroste koncentrace volného léčiva, aby došlo k obnovení rovnováhy. Endotel glomerulárních kapilár je velmi porézní (póry až 60 nm). Vlivem negativního náboje bazální membrány a epitelu podocytů je tzv. efektivní velikost filtračních pórů přibližně 4–6 nm. Membrána glomerulu umožňuje průnik polárních i nepolárních léčiv. Zadrží léčiva o velikosti makromolekul (např. terapeutické proteiny) a léčiva navázaná na bílkoviny plazmy (filtruje se pouze volné léčivo). V játrech a slezině není cévní endotel souvislý (póry až 100 nm) a mohou jím proniknout i makromolekuly.

Endotel s bariérovou funkcí s těsnými mezibuněčnými spoji, neobsahující póry, tvoří hematoencefalickou

bariéru, hematolickorovou bariéru (krev-mozkomíšni mok), placentální bariéru a testikulární bariéru. Molekuly nesoucí náboj a polární molekuly nemohou tyto bariéry překonat jinak než s využitím membránových přenašečů. Makromolekuly využívají vezikulární transport. Lipofilní léčiva těmito bariérami pronikají snadno a rychle (např. celková anestetika do CNS, zatímco špatný přístup hydrofilních látek (mnoho antibiotik a cytostatik) je často zábranou k vytvoření dostatečně účinných koncentrací v cílovém místě (např. CNS). S rostoucí velikostí molekuly se průnik endotelem zpomaluje.

Cytoplasmatická buněčná membrána obsahuje jen velmi malé póry (< 1 nm). Difuzí jimi proniknou jen velmi malé hydrofilní molekuly ($M_r < 100$, např. močovina, etanol, lithium). Lipofilní molekuly lipidovou vrstvou membrány difundují snadno a rychle. Větší polární molekuly a látky iontového charakteru do buňky neproniknou, pokud nevyužívají membránové transportéry.

3.2.3 Vazba léčiva

Léčiva s receptorovým nebo jiným specifickým mechanismem účinku charakterizuje vysoká afinita vazby k cílovému místu (nejčastěji protein) i vnitřní aktivita. K vyvolání účinku obvykle postačuje, aby bylo navázáno jen velmi malé množství léčiva. Mnoho léčiv se váže na další proteiny a méně často na jiné molekuly v plazmě i tkáních a to obvykle málo specifickými vazebnými mechanismy ale kvantitativně významně vzhledem k celkovému množství léčiva v organismu, tj. z pohledu farmakokinetiky a klinického významu interakcí.

Vazba na bílkoviny plazmy je důležitá pro transport lipofilních látek s nízkou rozpustností ve vodě krvi (endogenní látky např. bilirubin a exogenní látky včetně léčiv). Je reverzibilní a vazebné síly jsou slabé (elektrostatické síly, vodíkové můstky, van der Waalsovy síly).

Vznik komplexu léčivo-bílkovina je vratný chemický děj směřující do rovnovážného stavu (dynamická rovnováha), charakterizovaného rovnovážnými koncentracemi volného a vázaného léčiva podle zjednodušené rovnice:

volné léčivo L_F + protein P ~ komplex léčivo-protein L_B (tj. léčivo vázané na protein) [3.2]

Volná frakce léčiva, f_U , je poměr koncentrace volného léčiva k jeho celkové koncentraci $[L_T]$ (hranatá závorka znamená molární koncentraci) v plazmě, která je rovna součtu koncentrací volného $[L_F]$ a vázaného léčiva $[L_B]$. Vypovídá o míře vazby léčiva a často se vyjadřuje v procentech:

$$f_U = \frac{[L_F]}{[L_T]} \times 100\% = \frac{[L_F]}{[L_F] + [L_B]} \times 100\% \quad [3.3]$$

Čím nižší je f_U , tím vyšší je vazba (vázaná frakce = $100 - f_U$ %). Hodnota f_U je ovlivněna afinitou vazby léčiva, závisící na jeho chemické struktuře, a celkovým počtem dostupných vazebných míst, který je úměrný koncentraci proteinu. Mezi léčivy jsou značné rozdíly v míře vazby na bílkoviny plazmy (tab. 3.3).

Vazebné interakce s plazmatickými proteiny nekladou specifické strukturní požadavky na léčivo. Hlavní proteiny účastníci se vazby ale vykazují určité rozdíly v preferencích. Albumin je univerzální vazebný protein, má největší koncentraci a vazebnou kapacitu a několik různých vazebných míst v molekule. Kyselá léčiva vyskytující se v plazmě ve formě aniontů se vážou na albumin s větší afinitou než léčiva bazická. Protein akutní fáze α_1 -kyselý glykoprotein (orosomukoid) naopak váže především bazická léčiva. Velmi lipofilní léčiva se rozpouštějí v lipidovém obalu lipoproteinů a/nebo se váží na povrchové fosfolipidy (tab. 3.4).

Pro velkou většinu léčiv nejsou vazebná místa na proteinech po terapeutických dávkách saturována. Kon-

Tab. 3.3 Rozsah vazby léčiv na plazmatické bílkoviny a volná frakce

Nízká vazba (< 10 %)	Střední vazba (10–90 %)	Vysoká vazba (> 90 %)
$f_U > 90$ %	$10\% \leq f_U \leq 90\%$	$f_U < 10$ %
aminoglykozidová antibiotika, flucytosin, flukonazol, ifosfamid, metformin, kodein, metoprolol, lithium aj.	fentyoin, karbamazepin, hydrochlorothiazid, kyselina acetylsalicylová, paracetamol aj.	warfarin, statiny, ibuprofen, naproxen, diklofenak, furosemid, losartan, amiodaron, felodipin, nikardipin, ketokonazol, itraconazol, diazepam, midazolam aj.

Tab. 3.4 Základní charakteristiky a příklady léčiv, která se preferenčně (tj. s vyšší afinitou) váží na proteiny v plazmě

Protein	Koncentrace	Preferenční vazba	Příklady léčiv
albumin	35–50 g/mol (500–750 μ M)	kyselá (anionty) více než bazická (kationty), neutrální léčiva	warfarin, furosemid, nesteroidní protizánětlivá léčiva
α_1 -kyselý glykoprotein	0,4–1 g/mol	bazická a neutrální léčiva	propranolol, tricyklická antidepresiva, alfantanil
lipoproteiny	velmi variabilní	velmi lipofilní léčiva	cyklosporin A, fulvestrant

centrace volného léčiva [L_F] i jeho celková koncentrace [L_T] se zvyšují přímo úměrně k dávce a jejich vzájemný poměr, tj. f_u , je konstantní. Pokud ve výjimečných případech dojde k saturaci dostupných vazebných míst, zvyšuje se f_u a koncentrace volného léčiva stoupá rychleji než úměrně ke změně dávky (např. sulfonamidy, tolbutamid, valproát, fenytoin). Účinek léčiva je vystupňován a mohou se objevit nežádoucí účinky. Stejný důsledek má pokles vazby léčiv na albumin u stavů spojených s hypoalbuminemií (chronická onemocnění jater, nefrotický syndrom, popáleniny, malnutrice). Naopak zvýšení koncentrace proteinu a vazby léčiva může zeslabit účinek. Například zvýšení koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (orosomukoidu) snižuje analgetický účinek alfantanilu.

Důsledky vazby na plazmatické bílkoviny pro farmakokinetiku a farmakodynamiku

Jak vazba v plazmě ovlivní farmakokinetiku a farmakodynamiku nezáleží pouze na volné frakci, tj. rovnovážném poměru mezi koncentrací volného léčiva a celkovou koncentrací v plazmě. Důležité také je, jak rychle molekuly léčiva a proteinu asociují a jak rychle komplex disociuje v reakci na koncentraci volného léčiva, která se mění vlivem jeho distribuce do tkání a eliminace.

1. Oddálení nástupu účinku a snížení jeho intenzity vzhledem k podané dávce. Podle farmakodynamických zákonitostí závisí účinek na koncentraci volného léčiva v blízkosti cílového místa (např. receptoru). Komplex plazmatická bílkovina-léčivo není schopen prostoupit cévním endotelem, a proto vázané léčivo nemůže vyvolat účinek. Po průniku volného léčiva z krevního oběhu do tkání a poklesu jeho koncentrace v plazmě se z vazby uvolní další molekuly (v důsledku dynamické rovnováhy) a jejich přesun do tkání pokračuje až do vyrovnání intra- a extravaskulární koncentrace volného léčiva. Léčivo dosáhne cílového místa, ale vysoká vazba v plazmě snižuje jeho koncentraci v místě účinku, a tím oddaluje nástup účinku a snižuje jeho intenzitu

vzhledem k podané dávce. Nejvíce to platí při zahájení podávání léčiv s nízkou volnou frakcí a pomalou disociací komplexu s plazmatickou bílkovinou.

- 2. Prodloužená eliminace léčiva.** Vysoká vazba v plazmě zpomaluje eliminaci léčiva, a to především v ledvinách, kde do primární moči přechází glomerulární filtrací pouze volné léčivo. Jaterní eliminace je velikostí volné frakce ovlivněna méně a významně se při ní projevují rozdíly mezi léčivy v rychlosti disociace komplexu léčivo-protein. Například propranolol má volnou frakci < 0,1 (10 %), ale játra eliminují > 90 % z množství léčiva v protékající krvi. Vazba na plazmatické bílkoviny neomezuje jaterní eliminaci propranololu. To neplatí pro warfarin, u něhož velmi pomalá jaterní eliminace odpovídá velmi nízké volné frakci v plazmě (1 %).
- 3. Farmakokinetické interakce na úrovni vazby na plazmatické proteiny** způsobené soutěží o vazbu mezi léčivy navzájem a léčivy a jinými látkami včetně endogenních. Vytěsnění léčiva z vazby způsobí vzestup koncentrace volného léčiva v plazmě i tkáních vedoucí k zesílení účinku až k nežádoucím účinkům. Tyto interakce mohou nastat u léčiv s vysokou vazbou a s malým rozdílem mezi terapeutickými a toxickými koncentracemi (tj. s úzkým farmakoterapeutickým oknem). Nejsou tak časté a významné, jak se v minulosti soudilo. Důvodem je, že i při vysoké vazbě se vytěsněním zvyšuje koncentrace volného léčiva jen málo a na přechodnou dobu, protože se zvýší i rychlost eliminace.

Velmi závažným příkladem je např. současné podání **warfarinu a salicylátů, nebo warfarinu a sulfonamidů** (které se velmi dobře váží na albumin do stejného místa jako warfarin), kdy dochází vytěsněním warfarinu z vazby k nárůstu volného podílu warfarinu a v důsledku toho k nebezpečí krvácivých komplikací (warfarin je v současnosti stále nejčastějším antikoagulantem).

Na základě stejného mechanismu může např. docházet k vytěsnění bilirubinu z vazby na albumin sulfonamidy, salicylátů a některými antibiotiky, např.

ceftriaxonem (může dojít až k jádrovému ikteru, tzv. kernikteru novorozenců).

Některá lipofilní léčiva pronikají do erytrocytů a vážou se zde ve vysokých koncentracích, čímž vzniká zásoba léčiva a zároveň se zpomaluje eliminace (diuretikum chlortalidon – vazba na karbonátdehydratázu, imunosupresiva cyklosporin /též ciklosporin/ a takrolimus – vazba na imunofiliny).

V tkáních se léčiva a jejich metabolity váží reverzibilně na bílkoviny, lipidy a méně často na jiné molekuly (např. DNA). Ve tkáních se vytváří zásoba, ze které se léčivo uvolňuje.

Největší koncentrace jsou obvykle v játrech a ledvinách. Množství bílkovin v tkáních je mnohonásobně větší než v plazmě: zahrnuje intracelulární bílkoviny ale i albumin v intersticiální tekutině. Lipofilní léčiva dosahují vysokých koncentrací v tukové tkáni (amiodaron, probukol, terbinafin, fulvestrant, starší anestetikum halotan). Někdy dochází i k reverzibilní esterifikaci jejich molekuly s mastnými kyselinami. Významné množství léčiva může být zachyceno v organelách, např. lipofilní bazická léčiva s aminoskupinami v kyselém prostředí uvnitř lysozomů (jsou na dusíkovém atomu protonizována a neprojdou pak membránou lysozomu – tzv. záchyt iontů, viz též odstavec o difuzi). Tetracyklinová antibiotika se váží na hydroxyapatit v zubech a kostech a způsobují diskoloraci zubů, poškození skloviny a poruchu růstu dlouhých kostí. Podání těchto antibiotik je proto kontraindikováno v těhotenství a u dětí do 8 let.

K ireverzibilní vazbě dochází obvykle, ale nikoli výhradně, po metabolické přeměně léčiva na reaktivní metabolity schopné kovalentní vazby. Ireverzibilní vazbě se přisuzují závažné nežádoucí účinky léčiv v různých orgánech a tkáních, včetně oddálených účinků typu kancerogeneze. Toxikologický význam má ireverzibilní vazba nervově paralytických organofosfátů (pesticidy), které inaktivují acetylcholinesterázu a mají dlouhodobé cholinomimetické účinky.

3.3 Farmakokinetické děje a parametry

3.3.1 Způsoby podání

Způsob podání léčiva odpovídá účelu farmakoterapie (indikace) a oblasti organismu, ve které má léčivo působit. Konkrétní cesta vstupu léčiva do organismu (cesta podání, aplikační cesta) závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech molekuly a musí jí být uzpůsobena léková

forma, tj. konečná podoba léčivého přípravku obsahujícího jednu nebo více účinných látek a látky pomocné.

Celkové (systémové) podání: Léčivo je do systémového krevního oběhu aplikováno přímo (intravaskulární cesta podání) nebo podstupuje absorpci z místa podání (extravaskulární cesta podání, např. perorální nebo rektální). Poté je krví unášeno do místa účinku a současně do dalších částí organismu a vyvolá systémový (celkový) účinek. V závislosti na indikaci se rozvíjí hlavní terapeutický účinek na organismus jako celek nebo jeho část, ale zároveň vedlejší účinky prospěšné nebo škodlivé (nežádoucí účinky).

Lokální (místní) podání léčiva: Léčivo je aplikováno na kůži, sliznice nebo do tělních dutin s cílem, aby působilo v místě podání. Jeho průnik do systémové cirkulace je nezamýšlený a nežádoucí, ale nelze jej vyloučit. Není pro místní účinek potřebný, snižuje jeho intenzitu a trvání a může být příčinou celkových nežádoucích účinků. Lokální podání je časté např. v oftalmologii, dermatologii, otorinolaryngologii, alergologii a pneumologii. Využívají se k němu roztoky, emulze, suspenze, aerosoly, zásypy nebo masti. Intradermální (i.d.) injekce má charakter místního podání a využívá se v diagnostice (tuberkulinová zkouška, kožní test s alergenem).

Podání léčiva při celkové léčbě

Z hlediska farmakokinetiky je základní klasifikace cest podání léčiva při celkové léčbě na **intravaskulární (intravazální) a extravaskulární (extravazální) podání**. Při intravaskulárním podání (intravenózní, intraarteriální) pronikne do krevního oběhu celá dávka. Extrakce (tj. úbytek léčiva způsobený eliminačními mechanismy, viz dále) při prvním průchodu plicemi a arteriovenózní rozdílu v koncentraci léčiva jsou po intravenózním podání pro většinu léčiv velmi malé. Výjimkou jsou těkavé látky. Také rychlost přísunu léčiva do organismu je kontrolována, protože je určena technikou injekční aplikace (bolus nebo infuze). **V případě extravaskulárního podání musí dojít k absorpci léčiva.** Léčivo po rozpouštění substance v tekutině v místě absorpce překonává biomembrány a proniká do krevních a lymfatických kapilár. Přehled cest podání při celkové farmakoterapii uvádí tabulka 3.10. Intravaskulární podání má invazivní charakter, je bolestivé, spojené s největšími riziky a klade vysoké nároky na erudici zdravotníků. Celkové podání extravaskulárními cestami zahrnuje jak invazivní (injekční) aplikaci, tak neinvazivní postupy – podání na sliznice ústní dutiny, inhalaci a nosní aplikaci aerosolů a transdermální podání.

Často je stejná cesta využívána pro celkové i místní podání. Příkladem je intranazální aplikace vazokon-

strikčních α_1 -adrenergických léčiv (např. dekongesce metazolinovými deriváty ke snížení překrvení nosní sliznice u rýmy a nemoci z nachlazení) nebo protizánětlivých glukokortikosteroidů (alergická rýma) pro místní účinek a midazolamu (benzodiazepin) a opioidů pro celkový anxiolytický, sedativní a analgetický účinek. Inhalačně se podávají celková anestetika pro celkový účinek a antiastmatika pro místní účinek v bronších. Perorální cesta se využívá např. v celkové léčbě anti-hypertenzivy a v místní léčbě projímadly, adsorbencií; a protizánětlivými a antibakteriálními léčivy (která se mohou nebo nemusí resorbovat systémově).

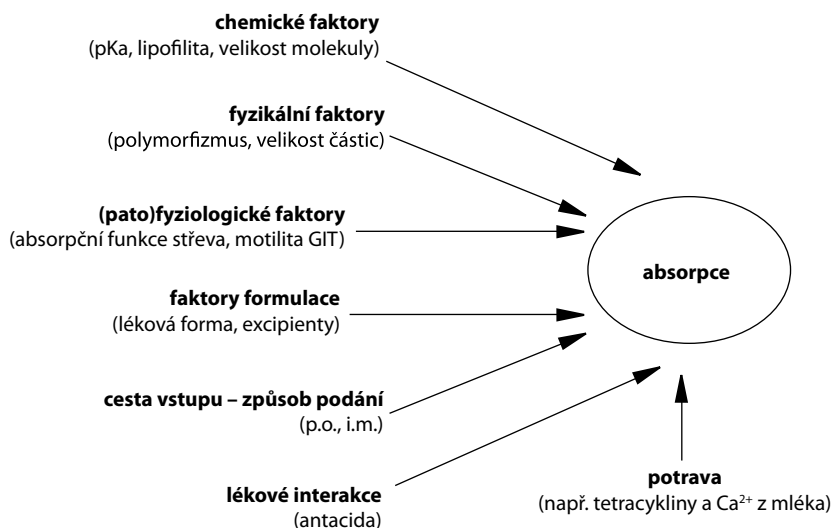
3.4 Absorpce léčiva

Absorpce je proces, kterým léčivo proniká z místa podání do systémové krevní cirkulace. Unášením krví je zajištěna rychlá počáteční distribuce absorbovaného množství léčiva v organismu. Absorpce se uplatňuje a ovlivňuje farmakokinetiku pouze při extravaskulárním způsobu podání. Důležité **charakteristiky procesu absorpce jsou rychlost a rozsah** (jak rychle a jaká část dávky pronikne do systémové cirkulace). Rychlost absorpce zásadním způsobem ovlivňuje především nástup účinku (interval od podání do prvního pozorovaného účinku). Na rozsahu absorpce závisí intenzita a doba trvání účinku extravaskulárně podaných léčiv. Problémem u řady léčiv je nekompletní a variabilní absorpce. Značné zlepšení přinášejí nové farmaceutické technologie přípravy léčiv a lékových forem.

3.4.1 Faktory ovlivňující absorpci

Rychlost a rozsah absorpce

Absorpci ovlivňuje mnoho faktorů (obr. 3.3). Před absorpcí musí dojít k uvolnění substance léčiva z pevné lékové formy (rozpad = desintegrace tablety, kapsle, čípku apod.) za vzniku suspenze a k rozpuštění (disoluce) malých částic substance léčiva v tekutině v místě absorpce. V závislosti na fyzikálně-chemických vlastnostech (rozpuštnost v tucích, velikost molekuly, schopnost účastnit se vodíkových vazeb, přítomnost elektrického náboje aj.) využívá molekula léčiva různé mechanismy průniku biomembránami (permeace) (viz dříve, část *Mechanismy průniku membránami*). Cesta a místo podání má zásadní vliv na vlastnosti prostředí (pH a složení tělních tekutin), strukturu buněčných membrán, plochu dostupnou pro absorpci a prokrvení místa absorpce. Snížení absorbovaného množství mohou způsobit chemická přeměna látky před absorpcí (neenzymatický rozklad, např. kyselá hydrolýza, metabolismus katalyzovaný enzymy), vznik komplexů a absorpce na složky potravy a interakce s jinými látkami včetně léčiv. Neméně významné jsou faktory působící na straně organismu, které mohou být ovlivněny nemocí. Zejména jde o absorpční funkci GIT (malabsorpce), ale také o stavy ovlivňující dobu pobytu a koncentrace léčiva v tekutinách GIT (zvracení, průjem, motilita, střevní obsah aj.) a prokrvení místa absorpce (šokové stavy a hypotermie zvláště při injekčním podání do svalu a pod kůži). Rozsah absorpce snižují membránové



Obr. 3.3 Faktory ovlivňující absorpci

transportéry na lumenální membráně enterocytů, které vracejí léčivo z enterocytů do lumenu střeva.

Absorpci významného množství léčiva není možné předem vyloučit ani po místním podání. Na riziko systémových nežádoucích účinků je vždy nutné pamatovat. Záleží na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva (lipofilní léčiva pronikají snadno), dávce, místu a ploše kůže nebo sliznic, na kterou bylo léčivo aplikováno. Například po aplikaci očních kapek je léčivo absorbováno do systémového oběhu kapilárami spojivky nebo proniká cestou *ductus nasolacrimalis* a místem absorpce je nosní sliznice a gastrointestinální trakt. Neselektivní betablokátor timolol se po místní aplikaci v kapkách při léčbě glaukomu vstřebává do krve z více než 50 %. Nemá být podáván např. nemocným s chronickým respiračním onemocněním nebo se srdečním selháním, protože zhoršuje projevy těchto onemocnění. Jiným příkladem je riziko systémových nežádoucích účinků vysokých dávek glukokortikoidů podávaných inhalačně při léčbě průduškového astmatu. Jde o lipofilní látky, které se po rozpuštění částic inhalovaného aerosolu ve slizniční tekutině bronchů rychle a téměř kompletně vstřebávají z dýchacích cest do krve.

3.4.2 Cesty podání léčiva

Perorální podání

Jde z mnoha důvodů o nejvýhodnější a nejfyziologičtější cestu podání léčiva, pokud její využití dovolují jeho fyzikálně-chemické vlastnosti. Je jednoduchá a komfortní pro nemocného. Perorální lékové formy jsou relativně levné, snadno uchovatelné a stabilita léčiv v nich obsažených je nejlepší. Absorpci léčiva předchází uvolnění substance z lékové formy a rozpuštění v tekutině v místě absorpce. Příliš lipofilní látky se špatně rozpouštějí a rozsah jejich absorpce je nízký (např. cyklosporin A je velmi špatně rozpustný s biologickou dostupností okolo 20 %, proto byly hledány způsoby, jak zvýšit jeho biologickou dostupnost – např. mikronizací). Převažujícím místem absorpce léčiv je tenké střevo, jehož klky a mikrokylky představují absorpční plochu až 200 m² (žaludek 1 m²). Absorpce v tlustém střevě je méně významná, protože absorpční plocha je menší a větší část dávky již byla vstřebána. Více se uplatní u lékových forem s pomalým uvolňováním léčiva. Perorálně se podávají i léčiva s místním účinkem v GIT.

Transcelulární průnik pasivní difuzí lipofilních látek je nejdůležitějším mechanismem vstřebání velké většiny léčiv v GIT. Z látek, účastnicích se proteolytických rovnováh (výměna H⁺), se v žaludku relativně lépe vstřebávají slabé kyseliny, jejichž molekula v kyselém

prostředí žaludku (pH 1,5 na lačno, > 3 po jídle) nedisociuje, tj. neztrácí ion H⁺ a zůstává nenabitá a lipofilní. V neutrálním až mírně alkalickém obsahu tenkého střeva (pH 6,5–8) slabé kyseliny disociují, získávají záporný náboj a jejich absorpce pasivní difuzí probíhá pomalu. Naopak léčiva s charakterem slabých zásad jsou kladně nabitá v žaludečním obsahu a po pasáži do tenkého střeva ztrácejí ion H⁺ a jejich absorpce se výrazně zvýší. Paracelulární průnik difuzí vodními póry v mezibuněčných spojích má malý význam, protože spoje jsou těsné a plocha pórů představuje méně než 0,02 % absorpční plochy ve srovnání s transcelulární cestou. Aktivní transport probíhá v tenkém střevě a je velmi důležitý zejména pro léčiva podobná endogenním látkám (např. aminokyselinám, peptidům, nukleozidům, vitaminům...), pro něž jsou zde dostupné transportéry s vysokou kapacitou. Hydrofilní (v tucích nerozpustná) léčiva s velkou molekulou a ionizované látky s malou afinitou k transportérům se z GIT vstřebávají velmi málo.

Nevýhody perorálního podání:

- pomalejší nástup účinku vlivem pasáže léčiva do místa absorpce a pomalého rozpouštění substance některých léčiv. U léčiv dobře rozpustných v žaludeční šťávě, rychle přestupujících pasivní difuzí a slabých kyselin disociujících v plazmě (záchyt iontů po průniku stěnou žaludku) bývá nástup účinku do 30 minut. U léčiv absorbovaných v tenkém střevě závisí rychlost absorpce a nástup účinku na vyprazdňování žaludku, která je variabilní (15 minut až 2 hodiny) a ovlivněná potravou. Pasáž tenkým střevem trvá 2–4 hodiny;
- rozsah absolutní biologické dostupnosti může být nízký a variabilní (u stejného nemocného se mění v čase a existují odlišnosti mezi nemocnými) v závislosti na mnoha faktorech (tab. 3.5);
- velký vliv lékové formy na rychlost a rozsah absorpce (obecněji biologické dostupnosti) u některých léčiv: zaměnitelnost přípravků se stejnou účinnou látkou může být problematická a musí se ověřovat (generika, bioekvivalence viz kap. 3.9.8).

Nízká a variabilní absorpce je často příčinou neúspěchu ve vývoji nového léčiva, komplikuje farmakoterapii a také proces vývoje generických léčivých přípravků. **Biofarmacie** je obor, zabývající se vlivem dějů, předcházejících přítomnosti rozpuštěné substance léčiva v místě absorpce (tzv. **biofarmaceutickou fází působení léčiva**) na biologickou dostupnost a účinek léčiv. Pro perorální lékové formy jsou to pasáž gastrointestinálním traktem, desintegrace a disoluce.

Tab. 3.5 Faktory ovlivňující biologickou dostupnost léčiv po perorálním podání

Faktory	fyzikálně chemické vlastnosti molekuly ovlivňující rozpustnost v tekutinách GIT a průnik (permeaci) stěnou GIT
	vlastnosti léčiva (velikost a krystalová forma částic) a lékové formy
	rozklad léčiva vlivem pH prostředí (např. neacidorezistentní penicilin G) nebo enzymy trávicího traktu, u takových léků je třeba užít tzv. enterosolventní obal
	interakce s potravou nebo jinými léčivy: vznik nevstřebatelných komplexů (např. tetracykliny s Ca^{2+} v mléčných výrobcích nebo s ionty Al^{3+} v antacidech)
	soutěžení o transportní mechanismus
	onemocnění střev s malabsorpcí
	změny motility GIT, střevního obsahu a složení trávicích šťáv – vliv onemocnění, potravy a farmakoterapie léčivy ovlivňujícími GIT (např. pylorospasmus po opioidech zpozdí nástup analgetika např. paracetamolu)
	rozsah presystémové eliminace: aktivita biotransformačních enzymů a transportérů

Optimalizace biofarmaceutické fáze má velký význam pro všechny extravaskulární cesty podání a aplikační techniky.

Tzv. **biofarmaceutický klasifikační systém** rozděluje pak léčiva do čtyř tříd podle jejich rozpustnosti ve vodném prostředí a schopnosti proniknout stěnou GIT. Nejproblematictější je 4. třída lipofilních léčiv s velkou molekulou, která jsou málo rozpustná ve vodě a zároveň špatně pronikají stěnou GIT.

Rektální podání

Rektální cestou (*per rectum*) se formou čípků a méně často roztoků (klyzma) podávají léčiva celkově nebo lokálně. Celková léčba se týká především nemocných, u kterých perorální podání je obtížné, nespolehlivé nebo nemožné (zvracení, pooperační stavy, dysfagie, bezvědomí, nevhodné senzorické vlastnosti). Využívá se pro aplikaci antipyretik/analgetik, antiemetik a benzodiazepinů a to častěji u dětí. Absorpční plocha je malá a mechanismy absorpce jsou stejné jako v tlustém střevě. Rozsah absorpce je nekompletní a variabilní (vypuzení a neúplný rozpad čípku). Místo absorpce je dobře prokrvené. Část vstřebaného množství léčiva unikne presystémové eliminaci při prvním průchodu játry: krevní řečiště odvádí krev jak do dolní duté žíly, tak do *v. portae*. Účinek nastupuje do 15 minut.

Sublingvální a bukalní podání

V dutině ústní je mnohovrstevný dlaždicový epitel s těsnými mezibuněčnými spoji. Sublingválně (pod jazyk) nebo bukalně (mezi dásně a tvář) se proto podávají pouze velmi lipofilní látky. Lékové formy jsou tablety, žvýkácké tablety, pastilky, lízátko a spreje. Prokrvení místa absorpce je vysoké, vstřebané léčivo je unášeno přímo a rychle do systémového krevního oběhu. Presys-

témová eliminace (efekt prvního průchodu eliminačními orgány) se neuplatňuje. Nástup účinku je do 2 minut. Touto cestou se podávají nejčastěji analgetika a nitráty.

Intravenózní a intraarteriální podání

Při intravenózním podání léčivo proniká rychle a přímo do systémové cirkulace. Průchodem plicemi obvykle nedochází k významným ztrátám (absolutní biologická dostupnost $F = 1$). Při rychlé aplikaci i.v. injekcí jsou počáteční koncentrace v plazmě velmi vysoké a existuje riziko účinku lokálního extrému vysoké koncentrace až toxicity léčiva (útlum dechového centra, pokles krevního tlaku, srdeční arytmie apod.). Proto se injekce podává po dobu 1–3 minut, během nichž dojde k rozptýlení léčiva v krevním oběhu (počáteční fáze distribuce). Podávají se roztoky, výjimečně mikroemulze. Suspenze, emulze a olejové pomocné látky nejsou vhodné (riziko embolie). Podávají se sterilní a apyrogenní roztoky, které při rychlé i.v. injekci malých objemů nemusí být izotonické s plazmou a mít stejné pH (neplatí pro i.v. infuze). Látky vyvolávající hemokoagulaci nebo hemolýzu se neaplikují. Účinek se obvykle dostaví do 2 minut.

Intraarteriálně se aplikují některá cytostatika, RTG kontrastní látky a trombolytika s cílem dosáhnout vysoké koncentrace látky v cílovém orgánu a snížit toxicitu v jiných částech organismu (např. cytostatická léčba jaterních nádorů cestou *a. hepatica*).

Intramuskulární podání

Injekcí do kosterního svalu se podávají hydrofilní i lipofilní léčiva včetně proteinů. Pronikají filtrací a difuzí velkými póry mezi endotelovými buňkami krevních a lymfatických vlásečnic. Přípravky s vhodným pH musí být apyrogenní, sterilní a izotonické. Je možné podat nerozpuštěné léčivo (suspenze, emulze) včetně olejovi-

tých přípravků. Místo aplikace je obvykle horní zevní gluteální kvadrant, kde je riziko komplikací nejmenší (např. poškození nervu nebo embolie). Účinek nastupuje během 10–15 minut. Výjimkou je rychlejší nástup účinku adrenalinu podaného i.m. při anafylaktické reakci (3–5 min) vlivem dilatace cév kosterního svalu léčivem. Zvětšením molekuly léčiva (benzatin-penicilin G) nebo úpravou lékové formy (suspenze, emulze s nerozpuštěným léčivem) se dosáhne výrazného zpomalení, a tím i prodloužení absorpce. V místě aplikace se vytvoří zásoba (depo), ze které se léčivo pomalu uvolňuje (depotní přípravky). Prodloužení účinku a snížení frekvence dávkování je výhodné např. při léčbě antipsychotiky (nespolupráce nemocných) a při hormonální léčbě. Nevýhody i.m. aplikace zahrnují bolest, poškození nervu nebo svalu, hematoma (kontraindikace i.m. aplikace u nemocných s poruchou hemokoagulace a léčených antikoagulanty a fibrinolytiky), infekce, absces.

Subkutánní podání

Mechanismy absorpce léčiv do systémové cirkulace jsou podobné jako při podání i.m. Podávají se nedráždivé přípravky v objemu do 2 ml. Podání větších objemů je bolestivé a zvyšuje riziko lokální reakce. Absorpce je pomalejší než po intramuskulární aplikaci (nástup účinku za 15–20 min) a více závislá na prokrvení místa podání a faktorech, které jej ovlivňují. Přídavek vazokonstrikční látky absorpci léčiva zpomaluje (proto se adrenalin při anafylaxii nepodává s.c.) stejně jako např. podchlazení. Masáž a zahřátí místa podání nebo fyzická aktivita mají opačný vliv. Subkutánně se podávají např. inzuliny, vakcíny, frakcionovaný heparin, antigeny při alergenové imunoterapii a řada jiných léčiv. Speciální lékové formy, určené k implantaci pod kůži, pomalu (i několik měsíců) a plynule uvolňují léčivo konstantní rychlostí připomínající i.v. infuzi. S výhodou se tak podávají léčiva, která jsou terapeutickými proteiny, např. monoklonální protilátky, hormony a jejich analoga při protinádorové léčbě, a hormonální antikoncepce.

Epidurální a intratekální podání

Injekční nebo infuzní aplikace léčiv do míšního kanálu se v případě epidurálního podání provádí do prostoru nad tvrdou plenu míšní (*dura mater spinalis*) v kterémkoli úseku páteře a při intratekálním podání do subarachnoidálního prostoru vyplněného mozkomíšním mokem obvykle jako lumbální punkce v bederní oblasti. Nejčastěji se využívá pro podání místních anestetik nebo analgetik (i v porodnictví) s cílem dosáhnout silného místního účinku a minimalizovat koncentrace léčiv v krvi a riziko celkových nežádoucích účinků. Jiným důvodem může být snaha obejít hematoencefalickou

bariéru a dosáhnout vysokých koncentrací léčiv v CNS (například cytostatika, antibiotika).

Další invazivní techniky parenterálního podání jsou využívány méně často (intraartikulární – do kloubní šterbiny) nebo výjimečně (intraoseální – do kostní dřeně, intrakardiální, intraperitoneální).

Inhalační podání

Inhalačně se podávají plyny a kapalné a pevné aerosoly. Absorpce plynů a par těkavých látek probíhá v alveolech (plocha 100 m²). Rychlost průniku látky do organismu se blíží intravenóznímu podání (řádově sekundy až několik minut). Převažujícím mechanismem je volná difuze lipofilních molekul. Metabolismus při prvním průchodu plicní tkání má obvykle zanedbatelný rozsah s výjimkou hydrolýzy esterů léčiv a rozkladu peptidů peptidázami. Léčivo se vyhne presystémové eliminaci v játrech. Po ukončení aplikace překonávají v eliminační fázi látky rychle alveolokapilární membránu opačným směrem. Netěkavá léčiva se inhalují ve formě aerosolu tvořeného částicemi tekutiny (roztok nebo suspenze léčiva) rozptýlenými hnacím plynem (tzv. propelent v tlakových dávkovačích – „sprejích“) nebo ve formě aerosolu pevných částic mikronizovaného léčiva unášených proudem vzduchu při nádechu z práškového inhalátoru. Optimální pro průnik do dolních dýchacích cest a záchyt na sliznici jsou částice aerosolu o rozměru mezi 2–20 mikrometry. Inhalační cesta je výhodná pro místní léčbu onemocnění dýchacích cest (průduškové astma, chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza aj.) protizánětlivými léčivy, bronchodilatancií a antibiotiky. Výrazně snižuje riziko systémových nežádoucích účinků, což nejlépe dokládá farmakoterapie astmatu inhalačními kortikosteroidy. Pro celkový účinek se podávají inhalační anestetika (narkotické plyny). Cylindrický epitel dýchacích cest je relativně propustný i pro polární, ve vodě rozpustné látky, peptidy a bílkoviny (např. inzulin). V současnosti probíhá intenzivní výzkum a vývoj lékových forem pro inhalaci léčiv, jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti nedovolují perorální podání a která vyžadují injekční aplikaci.

Intranazální podání

V nosních kapkách nebo sprejích se pro místní účinek podávají dekongestiva odstraňující edém sliznice a zlepšující průchodnost nosu, H₁-antihistaminika pro potlačení účinků histaminu a nosní kortikosteroidy jako protizánětlivá léčba při alergické rýmě. Intranazální cestu je také možné využít k celkovému podání léčiv. Nevýhodou je malá absorpční plocha (180 cm²) a limitovaný objem aplikovaného kapalného aerosolu (< 0,5 ml). Přestup látek se děje mechanismy podob-

nými jako v bronších. Nosní sliznice je bohatě prokrvená. Absolutní biologická dostupnost lipofilních léčiv převyšuje 50 % a účinek nastoupí obvykle do 5 minut. Léčivo unikne presystémové eliminaci. Část dávky proniká venózní krví přímo do intrakraniálních vén a také perineurálním prostorem čichových neuronů přímo do subarachnoidálního prostoru a mozkomíšního moku. Tím se vysvětluje velmi rychlý nástup účinku lipofilních anestetik, analgetik a antikonvulziv (ketamin, fentanyl a jeho deriváty, midazolam) používaných k analgosedaci, léčbě akutní bolesti nebo k utlumení křečí. K akutní léčbě migrény se v nosním spreji aplikují blokátory serotoninového receptoru typu 5HT_{1D} triptany. Velmi dobře a rychle účinkují antidota podaná intranazálně v urgentních situacích: naloxon při předávkování opioidy a flumazenil k antagonizaci účinku benzodiazepinů. Absolutní biologická dostupnost nízkomolekulárních peptidických hormonů (kalcitonin, antidiuretický hormon) podávaných intranazálně je pouze 3–5 %. Výhodou jsou naopak snadnost a neinvazivní charakter aplikace, které zvyšují ochotu nemocných dodržovat léčebný režim při jejich dlouhodobém podávání.

Transdermální podání

Na kůži (topické podání) se nejčastěji aplikují léčiva s místním účinkem. Zájem využít transdermální (perkutánní) cestu podání při celkové léčbě se zvyšuje v souvislosti s rozvojem farmaceutických technologií. Průnik léčiv přes kůži omezuje především povrchová vrstva *stratum corneum*, kterou překonají volnou difuzí pouze lipofilní léčiva s malou molekulou (ideálně < 400 Da). Ve formě speciálních několikavrstevných náplastí (tzv. **transdermální terapeutický systém**) se podávají např. fentanyl, skopolamin, nitroglycerin, hormony a nikotin při odvykání kouření. Náplasti se připevňují až na 7 dní. Výhodou jsou snadná aplikace pacientem, absence presystémové eliminace, plynulý přívod léčiva do organismu (farmakokinetika jako při i.v. infuzi), stabilní

koncentrace v krvi i u léčiv s krátkým eliminačním poločasem, snížené riziko systémových nežádoucích účinků a snadné přerušování podávání sejmutím náplasti. Nevýhodou je riziko chemického podráždění pokožky nebo alergické reakce. Takzvané aktivní transdermální terapeutické systémy zvyšují absorpci hydrofilních léčiv a léčiv s větší molekulou. Na rozdíl od pasivních systémů nespolehnají na volnou difuzi a podporují průnik léčiva povrchovou vrstvou epidermis po zvýšení její propustnosti fyzikálně-chemickými metodami (např. iontoforéza). V současnosti jsou vyvíjeny systémy, které zajistí průnik léčiva z rezervoáru v transdermálním systému intradermálně pomocí vpichů, vytvořenými bezbolestně pomocí pole mikro Jehliček v náplasti.

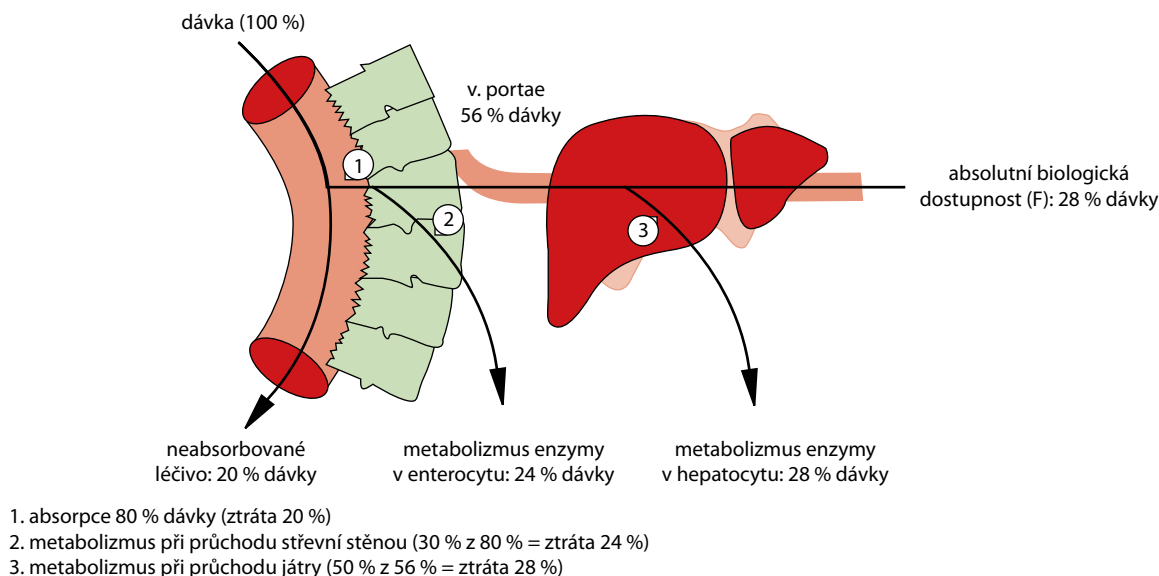
3.4.3 Efekt prvního průchodu

Biologická dostupnost

Při klasifikaci cest podání se uplatňují i další hlediska. Značný význam má odlišit **enterální a parenterální cesty** (tab. 3.6). Po enterálním podání (*enteron* – střevo) je léčivo absorbováno sliznicemi do krve v kapilárách stěny GIT. Dále je unášeno krví zčásti (rektální podání) nebo zcela (perorální podání) portálním oběhem (*v. portae*) do jater. Látka může pronikat také cestou mizních cév. Tok lymfy je ale pomalý a vstřebané množství látky je obvykle malé. **Při průchodu střevní stěnou a zejména při prvním průchodu játry podléhají léčiva v různé míře metabolismu na méně účinné nebo neúčinné metabolity.** Játra mohou látky z krve vyloučit do žluči (hepatobiliární exkrece viz dále). Tyto děje, odstraňující léčivo z krve před dosažením systémové cirkulace, jsou označovány jako **presystémová eliminace** (obr. 3.4). **Účinek prvního průchodu** (angl. *first-pass effect*) je významný např. u většiny betablokátorů, morfinu, salbutamolu, nitroglycerinu, verapamilu a námelových alkaloidů.

Tab. 3.6 Přehled cest podání léčiva při celkové (systémové) farmakoterapii

Enterální	extravaskulární	perorální (p.o.) rektální (p.r.) intragastriční, intraduodenální, intrajejunální (sondou)	
Parenterální	intravaskulární	intravenózní (i.v.) intraarteriální (i.a.)	
	extravaskulární	injekční	intramuskulární (i.m.), subkutánní (s.c.), intratekální, epidurální, intraoseální
		neinjekční	intraperitoneální inhalační, intranazální sublingvální, bukalní, transdermální



Obr. 3.4 Vliv absorpce a presystémové eliminace ve střevě a játrech na absolutní biologickou dostupnost modelového léčiva po perorálním podání

Neúplná absorpce a ztráty způsobené presystémovou eliminací způsobují, že jenom část z podané dávky pronikne do systémové cirkulace a může vyvolat účinek. Označujeme ji za biologicky dostupnou část dávky. Rozsah biologické dostupnosti udává farmakokinetický parametr **absolutní biologická dostupnost** (symbol F). Je to množství léčiva v poměru k dávce, které pronikne z místa podání ve farmakologicky účinné formě do krevního oběhu. Jako poměr (biologicky dostupné množství léčiva/dávka), tj. část dávky, nabývá F hodnotu v rozmezí 0–1 (0–100 %). Její hodnotu lze zjistit pro perorální podání léčiva jako poměr plochy pod křivkou vyjadřující průběh koncentrace léčiva v čase a plochy pod křivkou vyjadřující totéž, ale po intravenózním podání (kdy je F definována jako 100 %) (viz též kap. 3.3.6).

3.5 Distribuce

3.5.1 Distribuce, distribuční objem

Distribuce léčiva je obousměrný transport léčiva z krve do tkání a zpět. Charakter a rozsah distribuce (kam a kolik léčiva pronikne) stejně jako její rychlost závisejí na fyzikálně-chemických vlastnostech ovlivňujících schopnost léčiva překonávat biologické membrány a vázat se v krvi a různých tkáních, a také na rychlosti krevního

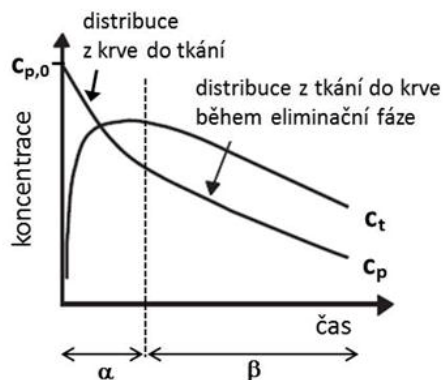
zásobení orgánů a tkání a vlastnostech biomembrán v nich. Distribuce má významný vliv na koncentrace léčiva v různých částech organismu a tím i jeho účinek. Zvláště to platí pro onemocnění CNS a lokalizovaná infekční a nádorová onemocnění.

Rozsah distribuce léčiva v organismu se obvykle zjišťuje nepřímým měřením koncentrace léčiva v krevní plazmě a vypočtením zdánlivého distribučního objemu (V_d). Různé přímé metody na měření tkáňových koncentrací léčiva (analýza vzorků z biopsie, mikrodiálýza, zobrazovací izotopové a neizotopové metody aj.) mají výzkumný charakter a jsou velmi přínosné především ve fázi vývoje nových léčiv a lékových forem.

Zdánlivý distribuční objem léčiva je poměr mezi jeho množstvím v organismu (A) a koncentrací v plazmě (c_p):

$$V_d = \frac{A}{c_p} \quad [3.4]$$

Je to základní farmakokinetický parametr charakterizující rozsah distribuce. Pro léčiva nepronikající extravaskulárně je V_d roven objemu plazmy nebo krve. Distribucí léčiva do extravaskulárního prostoru se koncentrace c_p snižuje a V_d zvyšuje (obr. 3.5). Pokud se léčivo distribuuje rovnoměrně a dosahuje všude v organismu stejné koncentrace, odpovídá V_d objemu celého organismu. V případě lipofilních léčiv s extenzivní distribucí



Obr. 3.5 Distribuce léčiva po rychlém i.v. podání (i.v. bolus). V prvních minutách po podání se léčivo rozptýlí ve venózním a arteriálním řečišti a je dosažena nejvyšší koncentrace v plazmě ($c_{p,0}$). Následuje distribuční fáze α – probíhá rychlý počáteční pokles plazmatické koncentrace c_p s dominujícím vlivem distribuce do tkání a menším vlivem eliminace. Zároveň se rychle zvyšuje tkáňová koncentrace c_t . Během distribuční fáze dojde k vytvoření distribuční rovnováhy mezi krví a tkáněmi: koncentrace volného léčiva jsou stejné, ale celkové koncentrace c_p a c_t se liší podle míry vazby léčiva v krvi a tkáních. V eliminační fázi β se snižuje koncentrace c_p pomaleji, a to v závislosti na rychlosti eliminace léčiva z krve v játrech a ledvinách. Paralelně se snižuje i c_t , protože úbytek koncentrace volného léčiva v plazmě způsobí přesun volného léčiva z tkání do krevního oběhu a tím i uvolnění léčiva z vazby ve tkáních.

a vysokou vazbou ve tkáních jsou tkáňové koncentrace mnohem vyšší než plazmatické. Potom V_d mnohonásobně převyšuje objem organismu a jeho hodnota je z fyziologického pohledu nereálná (amiodaron 40 l/kg hmotnosti). Zdánlivý distribuční objem tedy odpovídá hypotetickému objemu v organismu, ve kterém by se muselo léčivo stejnoměrně distribuovat, aby bylo dosaženo jeho stejné koncentrace jako v krevní plazmě.

Po podání léčiva intravenózní injekcí (i.v. bolus) se dávka rychle rozptýlí v objemu krevního řečiště a vytvoří se vysoká počáteční koncentrace léčiva v plazmě. V úvodní rychlé distribuční fázi se léčivo přesunuje z krve do tkání a distribuce má na pokles koncentrace léčiva v plazmě převažující vliv, a to až do vytvoření distribuční rovnováhy (viz obr. 3.5). Po tuto dobu se V_d podle vztahu 3.4 zvyšuje, až se ustálí. Z obecných zákonitostí pohybu léčiva v organismu vyplývá, že při sledování farmakokinetiky je možné organismus vnímat jako soustavu skládající se z částí (tzv. farmakokinetické kompartmenty). Ty jsou navzájem oddělené biomembránami. V různých kompartmentech se

koncentrace léčiva mohou značně lišit a to v závislosti na vlastnostech léčiva i membrány a na vazbě léčiva v kompartmentech. Protože ale mezi kompartmenty probíhá distribuce a neustále se obnovuje rovnovážný stav koncentrací volného léčiva, soustava kompartmentů s různými fyziologickými objemy a různými koncentracemi léčiva (často mnohem vyššími než v plazmě) se v eliminační fázi projevuje jako jeden kompartment s objemem V_d (nerealistickým zvláště u lipofilních léčiv) a s koncentrací odpovídající koncentraci v plazmě c_p (viz obr. 3.5).

3.5.2 Charakteristiky distribuce a faktory, které ji ovlivňují

Celkový rozsah (distribuční objem V_d) a charakter distribuce, tj. koncentrace léčiva v různých částech organismu po vytvoření distribuční rovnováhy se mezi léčivy značně liší.

Nejdůležitější faktory, ovlivňující rozsah a charakter distribuce, jsou rozpustnost v tucích, velikost molekuly léčiva, poměr volných frakcí léčiva v plazmě a tkáních, ionizovatelnost a záchyt iontů léčiva a afinita k membránovým přenašečům.

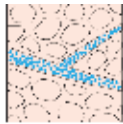
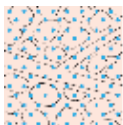
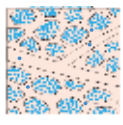
Molekulární cíl působení léčiva může být membránový nebo intracelulární protein, nebo se může vyskytovat v krvi (antikoagulant). Proto je důležitá informace, zda léčivo pronikne v dostatečné koncentraci do intersticiální nebo i intracelulární tekutiny nebo zda převážně zůstává v krvi. Pokud se vyjádří V_d léčiva podobně jako objemy tělních tekutin v poměru k tělesné hmotnosti (V_d /hmotnost, jednotka l/kg), je možné rozsah distribuce odhadnout (tab. 3.7 a 3.8).

Rychlost, s jakou léčivo do cílové tkáně proniká nebo ji opouští, je závislá na rychlosti krevního zásobení krví a rychlosti přestupu léčiva z krve v příslušném orgánu a tkáni. Nejrychlejší zásobení krví (ml/min/g tkáně) mají ledviny, játra, mozek a srdce a naopak nejpomalejší kůže, kosti a tuková tkáň.

Tab. 3.7 Objemy tělesné vody v l/kg hmotnosti v důležitých tělesných kompartmentech

Kompartment	Objem (l/kg tělesné hmotnosti)
plazma	0,04
krev	0,08
extracelulární tekutina	0,2
celková tělesná tekutina	0,6

Tab. 3.8 Rozdělení léčiv podle rozsahu distribuce v organismu – odpovídající hodnoty zdánlivého distribučního objemu a příklady léčiv

	léčivo zůstává intravaskulárně, distribuční objem odpovídá objemu intravaskulární tekutiny (≤ 5 % tělesné hmotnosti)	$V_d \leq 0,05$ l/kg heparin, manitol, terapeutické proteiny
	léčivo proniká do intersticiální tekutiny, distribuce v objemu intravaskulární a intersticiální (extracelulární) tekutiny (10–30 % tělesné hmotnosti)	$V_d = 0,1–0,3$ l/kg aminoglykozidová antibiotika a jiná polární léčiva
	léčivo proniká i intracelulárně, distribuce v objemu celkové tělesné tekutiny (40–80 % tělesné hmotnosti)	$V_d = 0,4–0,8$ l/kg metotrexát
	distribuce v objemu celkové tělesné tekutiny + vysoké koncentrace ve tkáních (> 80 % tělesné hmotnosti)	$V_d > 0,8$ l/kg amiodaron, tricyklická antidepresiva, chlorochin

3.5.3 Význam a využití distribučního objemu ve farmakokinetice

1. Distribuční objem a část z dávky, která pronikne do krevního oběhu, určují koncentraci léčiva bezprostředně po jednorázovém podání léčiva (viz obr. 3.5). Pokud je důležitý rychlý nástup účinku léčiva (antibiotika, antiepileptika, antiarytmika nebo antikoagulantia v akutních stavech), je nutné podat takovou první dávku (nasyčovací dávka), která odpovídá distribučnímu objemu a terapeuticky účinné koncentraci léčiva v plazmě. Vypočítá se jako jejich součin:

$$D_N = V_d \times c \quad [3.5]$$

Vztah [3.5] platí pro intravaskulární cestu podání. Při extravaskulárním podání je nutné kompenzovat ztrátu z důvodu neúplné biologické dostupnosti (viz kap. 3.8.9).

2. Distribuční objem a další farmakokinetická charakteristika – clearance společně ovlivňují biologický poločas eliminace léčiva (viz kap. 2.7.5).
3. Mimosétní eliminační techniky (hemodialýza, hemoperfuze) odstraňují léčivo z krevního řečiště a používají se obecně k odstranění toxických látek. Je-li látka přítomna převážně v krvi a její koncentrace je vysoká (typicky hydrofilní látky s distribučním objemem menším než 1 l/kg), je výhodné použít k jejímu odstranění hemodialýzu (jako při dysfunkci

ledvin). Nejčastější je využití hemodialýzy u nemocných s příliš vysokou hladinou lithia, používaného při léčbě psychóz. Je-li ale látka v krvi přítomna v nízkých koncentracích (typicky lipofilní léčiva s větším distribučním objemem), je třeba zvolit účinnější hemoperfuzi. Při ní krev protéká v mimotělním oběhu sloupcem naplněným absorpčním materiálem. Obě metody jsou málo účinné u látek s vysokou hodnotou V_d , kdy je léčivo převážně ve tkáních a po ukončení procedury se z nich redistribuuje zpět do krve.

4. Distribuční objem má tedy rovněž značný význam v toxikologii. Je-li známa látka, která otravu způsobila, je po stanovení hladiny této látky v krevní plazmě možné odhadnout její dávku. Podobně, je-li známa dávka, lze odhadnout hladinu toxické látky v plazmě. Znalost V_d pro volbu postupu k odstranění toxického agens z krve (hemoperfuzí nebo hemodialýzou) je pro toxikologii klíčová (viz výše, bod 3).

3.5.4 Distribuce léčiv do CNS, transplacentární distribuce

Průnik do CNS je velmi důležitý pro účinek léčiv na onemocnění CNS (léčba nádorů, epilepsie, cerebrovaskulárních onemocnění, neurodegenerativních onemocnění, deprese a psychózy, anestezie, analgie). U jiných skupin léčiv vede naopak pouze k rozvoji nežádoucích účinků a je nežádoucí (např. snížení bdělosti a dalších

psychických a psychomotorických funkcí při celkové léčbě alergické rýmy antihistaminiky).

Hematoencefalická bariéra je tvořena kontinuálním endotelem kapilár s těsnými spoji a výběžky astrocytů (membrana limitans gliae perivascularis). Je nepropustná pro polární látky, iontové látky a makromolekuly, pokud tyto molekuly nevyužívají nosičový nebo vezikulární transport. Podobné charakteristiky má také hematoiktorová bariéra, kde průnik molekul limitují především těsné mezibuněčné spoje mezi buňkami ependymu choroidálního plexu. Výsoká vazba na plazmatické bílkoviny přestup do CNS zpomaluje až výrazně omezuje. Propustnost bariéry je vyšší u nezralých novorozenců (riziko poškození neuronů např. při hyperbilirubinémii) a při zánětu a infekci (žádoucí větší průnik, např. cefalosporinových antibiotik, typicky ceftriaxonu, u meningitidy). Lipofilní léčiva snadno přestupují z krve do CNS pasivní difuzí. Jejich průnik do CNS ale mohou snižovat speciální transportéry přenášející léčivo přes lumenální membránu endotelové buňky opačným směrem (transportéry MDR1, označovaný též ABCB1 nebo P-gp; BCRP, Mrp, viz dále). Tím je částečně zajištěna selektivita transportu látek k neuronům.

Transplacentární distribuce léčiv

Prostup léčiv z krve matky v uteroplacentárním oběhu do krve plodu ve fetoplacentárním oběhu se děje mechanismy zahrnujícími volnou difuzi (nejdůležitější pro většinu léčiv), usnadněnou difuzi, aktivní nosičový transport i endocytózu. Lipofilní léčiva s molekulovou hmotností $M_r < 600$ pronikají snadno, zatímco léčiva s $M_r > 1000$ a léčiva s vysokou vazbou na proteiny špatně. Hydrofilní (polární, ionizované) látky s afinitou k transportérům v placentě využívají aktivní nosičový transport nebo usnadněnou difuzi (např. polární látka, antidiabetikum metformin, využívá k transportu přes placentární bariéru transportní protein OCT3).

3.6 Metabolismus

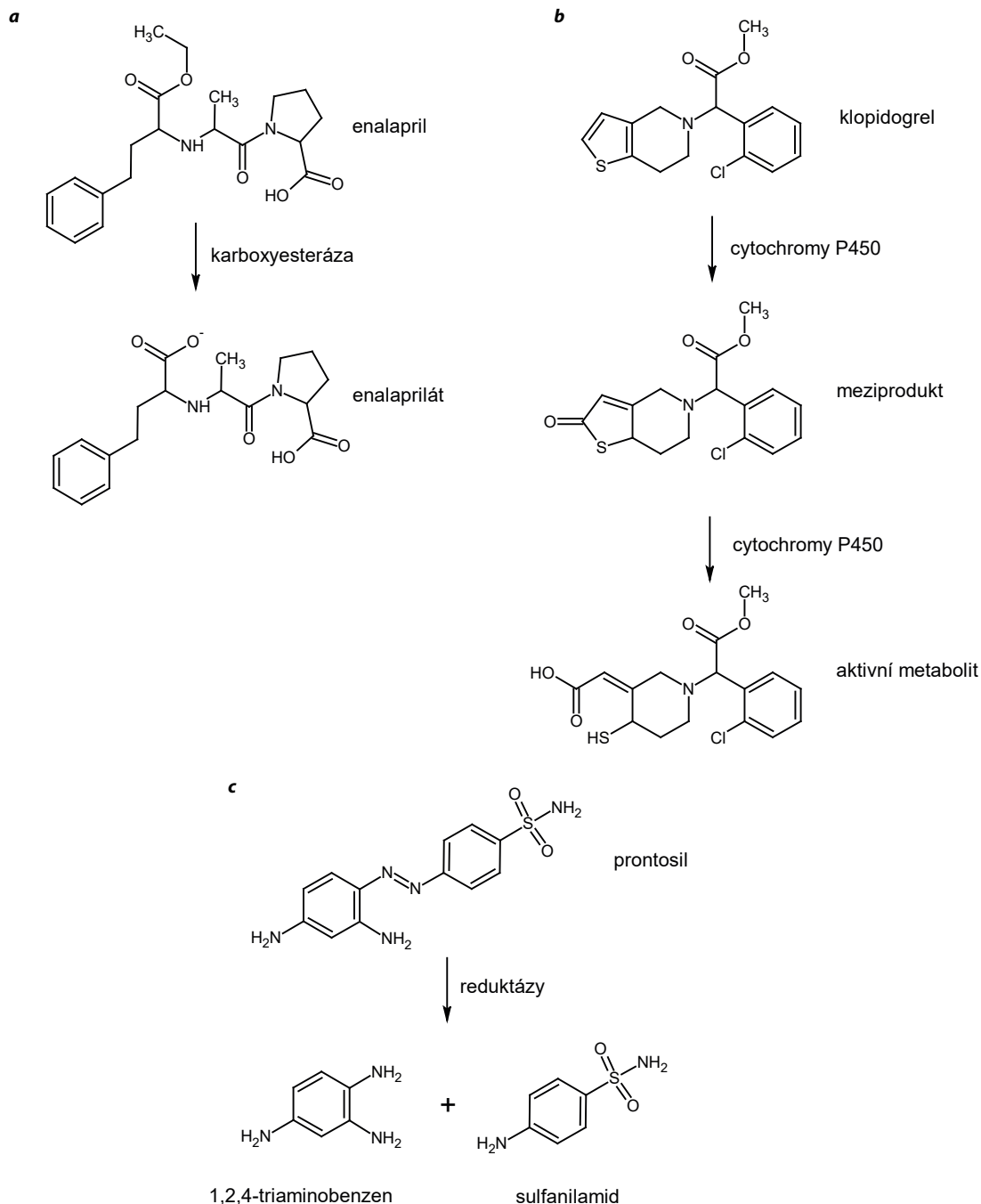
3.6.1 Eliminační děje – metabolismus a exkrece léčiv

Eliminační procesy zahrnují **metabolismus** léčiv a cizorodých látek a **exkreční mechanismy**, kterými látky buď v nezměněné, nebo v obměněné formě organismus opouštějí. V následujícím textu budou obě tyto stránky uvedeny postupně a podrobně; fyziologickým aspektům eliminačních dějů a kvantitativnímu popisu farmakokinetiky bude věnována další kapitola.

Většina cizorodých látek (xenobiotik) včetně léčiv je po vstupu do organismu chemicky přeměněna, tj. metabolizována. K této přeměně může dojít velmi brzy, např. v ústní dutině (např. u polycyklických aromatických uhlovodíků včetně komponent cigaretového kouře), typicky ale po distribuci látky do krevního řečiště v orgánech a tkáních, jako jsou játra a gastrointestinální trakt, ledviny, plíce, mozek. K metabolickým dějům dochází i ve tkáních, kde je spíše neočekáváme, jako jsou nosní sliznice, placenta, erytrocyty, nadledviny či aorta a srdeční sval. Léčivo přichází do styku s enzymy odpovědnými za biotransformaci cizorodých látek prakticky při všech cestách podání (máme-li na zřeteli chemické změny, používáme často obecnější termín „*biotransformace*“, u přeměn léčiv v organismu vyšších živočichů je jednoznačně častěji používán termín „*metabolismus*“).

Metabolismus léčiv jako součást dějů, určujících farmakokinetiku léčiva, je procesem usnadňujícím, směřujícím k exkreci podané látky a je tedy již *dějem eliminačním*. To platí pro většinu případů, tedy pro situace, kdy je účinná látka po podání absorbována, distribuována a v cílové tkáni má její přítomnost za následek terapeutický účinek. Látka a její metabolity jsou pak z organismu vyloučeny některým z *exkrečních* mechanismů. Není tomu tak vždy; v řadě případů je biotransformace podané látky zapotřebí k tomu, aby z ní teprve účinná látka vznikla. Nemusí to být složitý proces, stačí uvést hydrolyzu esterové skupiny enalaprilu (antihypertenzivum, blokátor angiotenzin konvertujícího enzymu) na vlastní účinnou látku, tj. enalaprilát (s volnou karboxylovou skupinou). Tato reakce je katalyzována karboxyesterázami přítomnými v krevní plazmě. Léčivo, které potřebuje ke vzniku vlastní účinné látky biotransformaci, je nejčastěji nazýváno jako „*prodrug*“, česky snad „*proléčivo*“, nebo dokonce „*předléčivo*“. Patří k nim např. i významné a moderní antiagregační přípravky klopidoogrel a prasugrel, které musí být po podání metabolizovány na účinné látky prostřednictvím enzymů v játrech (obr. 3.6), příklady enalaprilu (24a) a klopidoogrelu (24b) jako prodrug a struktura prontosilu (24c)).

Tuto „práci“ nemusejí mít na svědomí jen enzymy patřící k výbavě lidského organismu a lidského genomu. Např. původní antibakteriální chemoterapeutikum prontosil, strukturou vlastně azobarvivo, se v lidském gastrointestinálním traktu redukuje enzymy střevních mikroorganizmů za rozštěpení azoskupiny na dvě molekuly aromatických aminů, kdy jednou molekulou je účinný sulfonamid. Prontosil byl populární před druhou světovou válkou, zejména po vyléčení syna prezidenta Spojených států amerických,



Obr. 3.6 Příklady proléčiv: a – hydrolýza enalaprilu, b – aktivace klopidoogrelu, c – redukce a štěpení prontosilu

Franklina Delano Roosevelta Jr. ze život ohrožující infekce streptokokem.

Jak bylo uvedeno dříve, metabolismus léčiva vlastně často snižuje nabídku účinné látky tím, že část podané

dávky léčiva může být přeměněna na neúčinný nebo méně účinný metabolit. Tento jev, tzv. **efekt prvního průchodu** (z angl. *first pass effect*) byl již zmíněn (kap. 2.2.1, odst. *Podání léčiva*) a je typický pro průchod léčiva játry, ale rovněž pro průchod trávicí trubící, ze-

jména tenkým střevem. Enterocyty tenkého střeva jsou totiž bohaté na biotransformační enzymy a významně se podílejí na metabolismu léčiv.

Předtím, než se budeme věnovat jednotlivým enzymům metabolismu léčiv, je třeba zmínit, že biotransformace léčiv a obecně xenobiotik je většinou chápána (a pro naprostou většinu známých případů to platí) jako **detoxikační cesta**, tedy *děj prospěšný* pro organismus, který umožňuje organismu snazší exkreci metabolitů, které jsou zpravidla polárnějšími molekulami než původní (parentní) látka a jsou i méně toxické. Nemusí tomu být vždy, protože biotransformace xenobiotika může vést i ke vzniku *sloučeniny toxičtější*, než byla původní látka. Typickým příkladem může být biotransformace látek aromatického charakteru, např. polycyklických aromatických uhlovodíků, které jsou „jinak prospěšnými enzymy“ přeměňovány na struktury, které se mohou kovalentně vázat např. na DNA a způsobit tak počátek rakovinotvorného procesu, nebo na proteiny ledvinných struktur, jako deriváty paracetamolu, a způsobit závažnou nefrotoxicitu (viz obr. 3.6). Takových příkladů je celá řada, a obrazně řečeno, „není možné se na tyto enzymy zlobit“, protože zpracují jen ty látky, které jim vědomě či nevědomě poskytneme.

Další, velmi důležitý děj, k jehož příkladům a důsledkům se ještě vrátíme, jsou **interakce léčiv**. K lékovým interakcím, tedy ke vzájemnému ovlivňování účinku léčiv (nebo léčiv a jiných cizorodých látek) v řadě případů dochází, a to jak na úrovni farmakodynamické (dvě podané látky vykazují synergistický, nebo naopak protichůdný účinek), tak farmakokinetické. Zde je rovněž mnoho míst, kde k lékovým interakcím může docházet, ať při absorpci, distribuci, exkreci a rovněž při metabolismu léčiv. *Lékové interakce na základě metabolismu* jsou v poslední době velmi studovány, protože se ukázalo, že jsou podstatou velkého počtu nežádoucích, až toxických účinků léčiv. Podstatou lékových interakcí na úrovni metabolismu jsou dva děje: Prvním je *inhibice* metabolismu jedné látky v důsledku interakce jiné látky s tím samým enzymem. Nejjednodušším příkladem je kompetice o aktivní místo jednoho enzymu mezi dvěma léčivy nebo léčivem a jinou cizorodou látkou, přeměňovanou stejným enzymem. Složitější je pak případ, kdy dochází ke zvýšení metabolismu léčiva prostřednictvím enzymu, jehož hladina a tedy i aktivita byla významně zvýšena jiným léčivem, aplikovaným dříve – tento případ je dán tzv. enzymovou *indukcí*. Příklady budou uvedeny dále spolu s enzymy nejčastěji odpovědnými za tento děj.

Před detailnější diskusí průběhu metabolismu většiny léčiv a seznámením s funkcí nejdůležitějších enzymů metabolismu léčiv a xenobiotik je třeba ještě

zmínit jednu skutečnost, která může zásadním způsobem ovlivnit osud léčiva v organismu. Je to skutečnost, že lidský genom může obsahovat modifikovanou, mutantní variantu genu pro některý z proteinů, podílejících se na metabolismu léčiv. Většinou dochází k tomu, že exprimovaný protein má sníženou či nulovou aktivitu nebo dokonce není syntetizován vůbec. Těmito ději, které mohou (v závislosti na rozšíření příslušné variantní alely v populaci) významně ovlivnit účinnost farmakoterapie, se zabývá **farmakogenetika** a příklady budou rovněž uvedeny dále.

3.6.2 Fáze metabolismu, nejdůležitější enzymy metabolismu léčiv

Metabolismus léčiv a xenobiotik a enzymy spojené s metabolismem těchto látek se tradičně dělí na **děje první a druhé fáze**. Toto dělení je nejvýstižnější a pokusy zavést dělení nová či odmítnout rozdělení vůbec nevedlo k všeobecnému souhlasu a zůstává proto základem. První fázi metabolismu se rozumí děje, které vedou k vytvoření volné, polární *funkční skupiny* ve struktuře dané látky. Tato funkční skupina (např. -OH, -SH, -NH₂, -COOH) je potom ve druhé fázi využita k *připojení (konjugaci)* dalšího zbytku molekuly jiné, vedoucí ke vzniku ještě polárnější molekuly, polárního konjugátu. Takový zbytek nebo částice může být např. zbytek kyseliny sírové (sulfátová konjugace), zbytek kyseliny glukuronové (glukuronidace), glutathionu (glutathionová konjugace), zbytek kyseliny octové (acetylace) a podobně. Od roku 1959, kdy bylo uvedené dělení, vystihující většinu procesů metabolismu léčiv a cizorodých látek, navrženo R. T. Wiliamsem (Detoxication Mechanisms, Chapman and Hall, London, 1959) byla nalezena řada případů, kdy toto pořadí neplatí. Samozřejmě, molekuly, které ve své struktuře již volnou funkční skupinu obsahují, často podléhají rovnou reakcím II. fáze. Příkladem může být metabolismus paracetamolu (též acetaminofenu, p-acetaminofenolu). Toto léčivo již obsahuje ve své struktuře skupinu -OH (je to vlastně derivát fenolu), a proto může být přímo konjugován (reakcí II. fáze) se zbytkem kyseliny glukuronové nebo sírové. Glukuronidace a sulfatace jsou hlavní cesty metabolismu (a detoxikace) paracetamolu; ale je zde ještě jedna cesta, kterou se metabolizuje za normálních podmínek méně než 10 % podané látky. Jde o oxidaci na N-acetyl-p-benzochinonimin (angl. zkráceně NAPQI), což je cesta odpovídající I. fázi metabolismu (vytvoření reaktivní polární sloučeniny). Tato látka je ale reaktivní (obsahuje de facto konjugovaný systém dvojných vazeb) a je schopna se kovalentně, tedy pevně,

vázat na proteiny především v játrech a způsobit hepatotoxicitu. Za běžných podmínek je NAPQI detoxikován konjugací s glutathionem (tedy reakcí II. fáze), ale při nedostatku glutathionu nebo za stavu zvýšené produkce NAPQI (např. při požití vyšších dávek paracetamolu nebo po indukci enzymů tvořících NAPQI – typicky etanolem) se organizmus nedokáže s NAPQI vyrovnat a dochází k projevům toxicity. Tato typická poléková hepatotoxicita není tak řídkým jevem, jak by se mohlo zdát, a stojí ve světovém měřítku ročně několik desítek životů. Doporučené denní dávky paracetamolu jsou proto snižovány a u dospělých jedinců jsou v současnosti 3 g. Antidotem je nejlépe N-acetylcystein, sloužící jako prekursor glutathionu (obr. 3.7).

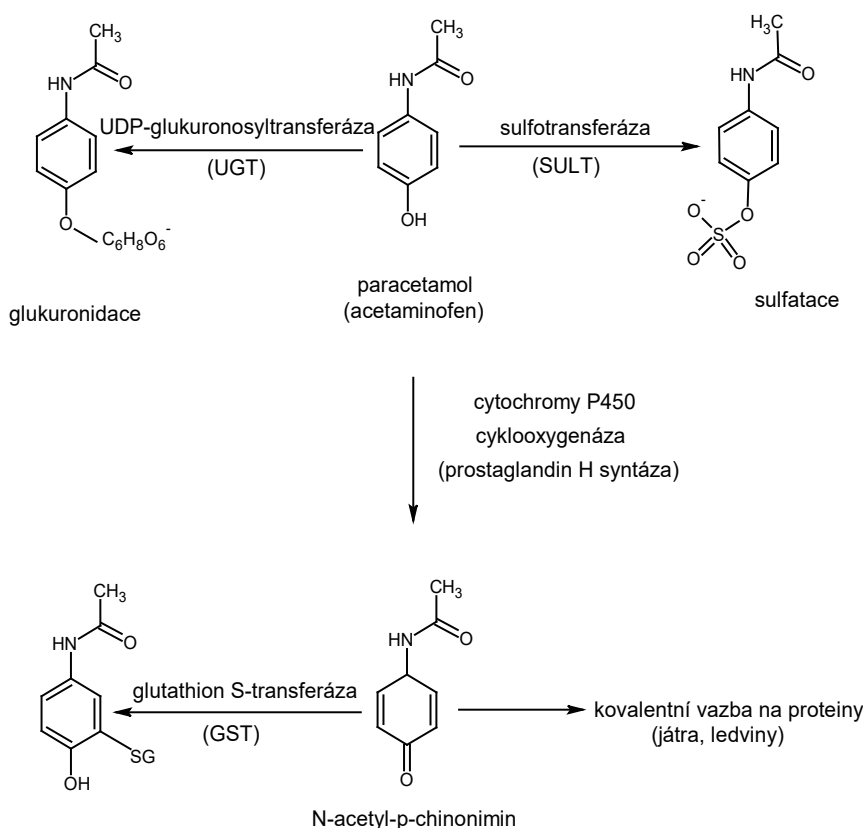
Hrozba hepatotoxicity paracetamolu, v americké angličtině acetaminofenu, se stala populárnější po roce 1993, kdy Antonio Benedi, poradce tehdejšího prezidenta USA G. H. W. Bushe, prodělal chřipku, kterou léčil po domácku paracetamolem, aniž by byl informován v příbalovém letáku o jeho možné hepatotoxicitě (zejména po požití i menších dávek alkoholu – induktoru enzymu tvořícího NAPQI). Selhání jater vyústilo v transplantaci; Benedi pak

vy soudil na společnosti Johnson & Johnson částku několika milionů dolarů. Tato událost rovněž vedla k důkladné revizi příbalových informací u řady léčiv.

Děje, reakce a enzymy I. fáze metabolismu léčiv

Patří sem děje, které vedou k vytvoření polárnější, reaktivnější sloučeniny, typicky zavedením nebo odhalením funkční skupiny. Proto je reakcí I. fáze *hydrolyza* esterové vazby (jak je tomu u hydrolyzy enalaprilu a příbuzných látek za vzniku enalaprilátu nebo u irinotekanu za vzniku aktivního metabolitu SN-38), nebo hydrolyza peptidové vazby. Příslušné enzymy – hydrolázy, tj. esterázy a peptidázy, najdeme typicky v krevní plazmě, ale i v lyzosomech. Mezi reakce I. fáze ale *primárně* patří *oxidace a redukce* látek.

Redukce není tak nesnádná, provádí ji reductázy redukující např. karbonylové skupiny aldehydů, ketonů a chinonů přítomné v cytosolu; již zmíněné redukce azoskupiny (a nitroskupiny) probíhají primárně prostřednictvím intestinální mikroflóry, ale rovněž v mikrozomech a cytosolu. Příkladem může být již zmíněná redukce a rozštěpení azoskupiny prontosilu (viz obr. 3.6c) za vzniku dvou sloučenin, z nichž jedna, sulfanilamid,



Obr. 3.7 Metabolismus paracetamolu, vznik toxického N-acetyl-p-chinoniminu

je chemoterapeutikem s účinkem na stafylokoky a pneumokoky a byla vlastně jedním z prvních impulzů, které zahájily éru použití sulfonamidů (viz též poznámka vpředu). Za zmínku stojí redukční dehalogenace, která je hlavní cestou metabolismu chlorovaných uhlovodíků, jako je CCl_4 (chlorid uhličitý, „tetrachlor“), ale i dříve používaných anestetik (halotan). Dehalogenace vede ke vzniku reaktivních sloučenin (volných radikálů nebo fosgenů), které mohou způsobit další reakce spojené s hepatotoxickými účinky. Moderní anestetika (sevofluran, desfluran, izofluran) jsou metabolizovány spíše oxidačními reakcemi a jejich hepatotoxicita je minimální.

Oxidační děje svojí četností naprosto převládají a zahrnují řadu reakcí s nejrůznějšími substráty. Proto rovněž spektrum enzymů, které příslušné děje katalyzují, je velmi široké. Patří sem *dehydrogenázy*, např. různé varianty cytosolární alkoholdehydrogenázy, podílející se rovněž na metabolismu metanolu (ten je dále přeměňován na formiát formaldehyddehydrogenázou, která je svým mechanismem zahrnujícím i glutathion spíše alkoholdehydrogenázou typu III než klasickou aldehyddehydrogenázou). Aldehyddehydrogenázy mohou být cytosolárními i mitochondriálními enzymy. Etanol je v prvním kroku oxidován na acetaldehyd alkoholdehydrogenázou (stejný enzym oxiduje i metanol), v dalším kroku pak je acetaldehyd přeměněn na acetat mitochondriální aldehyddehydrogenázou.

(Pozn.: Proto je antidotem při intoxikaci metanolem primárně etanol, který vytěsňuje metanol z vazby na alkoholdehydrogenázu. Stejným mechanismem účinkuje i 4-metylpirazol, neboli fomepizol. Na úrovni dalšího kroku, tvorby formiátu, by již ke kompetici, vytěsnění metanolu nemohlo dojít.)

Důležitými enzymy jsou rovněž *aminoxidázy*, zejména monoaminoxidázy (MAO), které obsahují jako složku odpovědnou za přenos elektronů flavinový koenzym. Substráty MAO jsou adrenalin, noradrenalin, serotonin, dopamin, tyramin, tryptamin. Při reakcích je z aminoskupiny oxidací vytvořen aldehyd a příslušná kyselina až další reakcí. Vzhledem k tomu, že MAO hrají důležitou roli při inaktivaci neurotransmiterů, je dysfunkce MAO spojována s řadou psychiatrických a neurologických poruch. Inhibitory MAO jsou např. používány k terapii deprese, úzkostných stavů, Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby.

Nejdůležitějšími enzymy, které se podílejí na metabolismu léčiv a tedy i xenobiotik, jsou však cytochromy P450. Jejich význam je dán především tím, že se podílejí na odhadem třech čtvrtinách biotransformačních dějů, které byly u léčiv a xenobiotik popsány. Jsou to také jedny z nejrozšířenějších proteinů v lidských jaterních *mikrozomech* (tvorí až jednu tře-

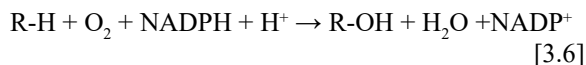
tinu), tj. původně v endoplazmatickém retikulu jaterních buněk (hepatocytů). Mikrozozy jsou totiž váčky, vzniklé rozbitím endoplazmatického retikula a spojením vzniklých zlomků do útvarů o průměru zhruba 0,3 μm . Mikrozozy jsou nejčastěji používaným subcelulárním systémem ke studiu metabolismu cizorodých látek, protože si zachovávají schopnost přeměňovat tyto látky včetně léčiv. Je to dáno především tím, že obsahují nejen cytochromy P450, ale i další proteiny, které se na metabolismu léčiv podílejí. Ke studiím *in vitro* se dále používají celé jaterní buňky, kultivované hepatocyty.

Cytochromy P450 se nevyskytují jen v játrech, jejich zastoupení v gastrointestinálním traktu je velmi významné – nejvíce v tenkém střevě, ale jsou přítomny prakticky v každé tkáni. Souvisí to s obrovskou variabilitou jejich funkce, výjimečnou univerzálností u jedné (tj. schopností přeměňovat látky nejrůznější struktury) a na druhé straně přísnou specifičností u jiných cytochromů P450 (některé jsou zcela specifické a jako substrát mohou mít jen jednu látku). Z uvedeného vyplývá, že cytochromů P450 je více. V lidském genomu bylo nalezeno 57 genů, kódujících tyto enzymy. Variabilita funkce a schopnost jednoho enzymu přeměňovat různé látky včetně léčiv se týká asi třetiny cytochromů P450, dalších odhadem deset enzymů, cytochromů P450, se podílí na biosyntéze steroidních hormonů a na rozdílu od oněch dříve jmenovaných vykazují významnou substrátovou specifičnost. Na okraj – vlastně první reakce ze schématu biotransformace cholesterolu na skelet steroidních hormonů znamená odštěpení postranního řetězce cholesterolu a vznik pregnenolonu, a to je právě děj katalyzovaný jedním z cytochromů P450. Enzymy, účastníci se steroidogeneze, jsou v některých případech lokalizovány v mitochondriích a jsou výjimkou z představy, že všechny tyto a podobné enzymy jsou přítomny pouze v mikrozomech (tedy endoplazmatickém retikulu).

Je na čase uvést, proč se tyto enzymy nazývají cytochromy a jak se dělí. Z biochemie je známo, že cytochromy jsou enzymy mající ve své struktuře přítomný hem (planární útvar s centrálním atomem železa, absorbující světlo charakteristickým způsobem, který dává vznik mj. rudé barvě hemoglobinu), které přenášejí v biochemických dějích elektrony. Zde se jedná o tzv. cytochrom P450 (zkráceně P450 nebo CYP), kde číslovka znamená vlnovou délku maxima absorpce těchto enzymů po redukci centrálního atomu železa a po vazbě oxidu uhelnatého; tento název je historický a není příliš šťastný, takto se totiž cytochromy a obecně hemoproteiny dříve označovaly (vlnovou délkou charakteristického absorpčního maxima). Cytochromy P450 se často, i když chybně, nazývají „izoenzymy“, chybně proto, že isoenzymy by měly podle definice správně katalyzovat tentýž děj se stejným substrátem, což rozhodně není tento případ.

Hem, který je vlastní funkční skupinou cytochromů P450, je též, jaký je vázán v hemoglobinu, myoglobinu a v jiných hemoproteinech. V hemoglobinu a jinde je ovšem hem přítomen, ale nedochází k chemickým reakcím, alespoň ne v takovém smyslu, jako při biotransformaci látek.

Obecná reakce cytochromu P450 vypadá takto:



Aktivovaný kyslík vstupuje do molekuly substrátu (R) za vzniku hydroxylovaného produktu. Druhý atom kyslíku dá vznik molekule vody.

Důvodem zvláštní schopnosti cytochromů P450 a příbuzných enzymů (jako jsou např. syntázy oxidu dusnatého) je **aktivace molekulárního kyslíku** (navázaného na hemové železo) prostřednictvím elektronové hustoty původem ze záporného (anionického) atomu síry z cysteinového zbytku. Hem je tedy v cytochromech P450 a syntázách NO vázán na proteinovou část (apo-protein) prostřednictvím záporně nabitého atomu síry aminokyseliny cysteinu. Při chemické reakci se kyslík, obohacený elektronovou hustotou, rozdělí na dva atomy. Jeden dá vznik molekule vody a druhý atom vstoupí do molekuly substrátu. Proto je většina reakcí cytochromu P450 hydroxylacími nebo monoxygenacemi (vstupem jednoho atomu kyslíku do molekuly), i když další reakce mohou probíhat nejrůznějšími mechanismy. Schematické příklady nejběžnějších reakcí cytochromů P450 jsou na [obrázku 3.8](#).

Cytochromy P450 patří proto v systému třídění enzymů většinou pod monoxygenázy a hydroxylázy; dříve byly rovněž nazývány „oxidázami se smíšenou funkcí“, anglicky *mixed function oxidases*, zkráceně MFO. Dva elektrony potřebné k redukci kyslíku dodává ve většině případů redukováná forma koenzymu NADPH ($\text{NADPH} + \text{H}^+$), která je přenáší na cytochrom P450 přes další enzym, reduktázu. „Nadrodina“ („superfamily“) genů pro cytochromy P450 a příslušných proteinů v živočišné i rostlinné říši v současnosti čítá přes 21 000 členů.

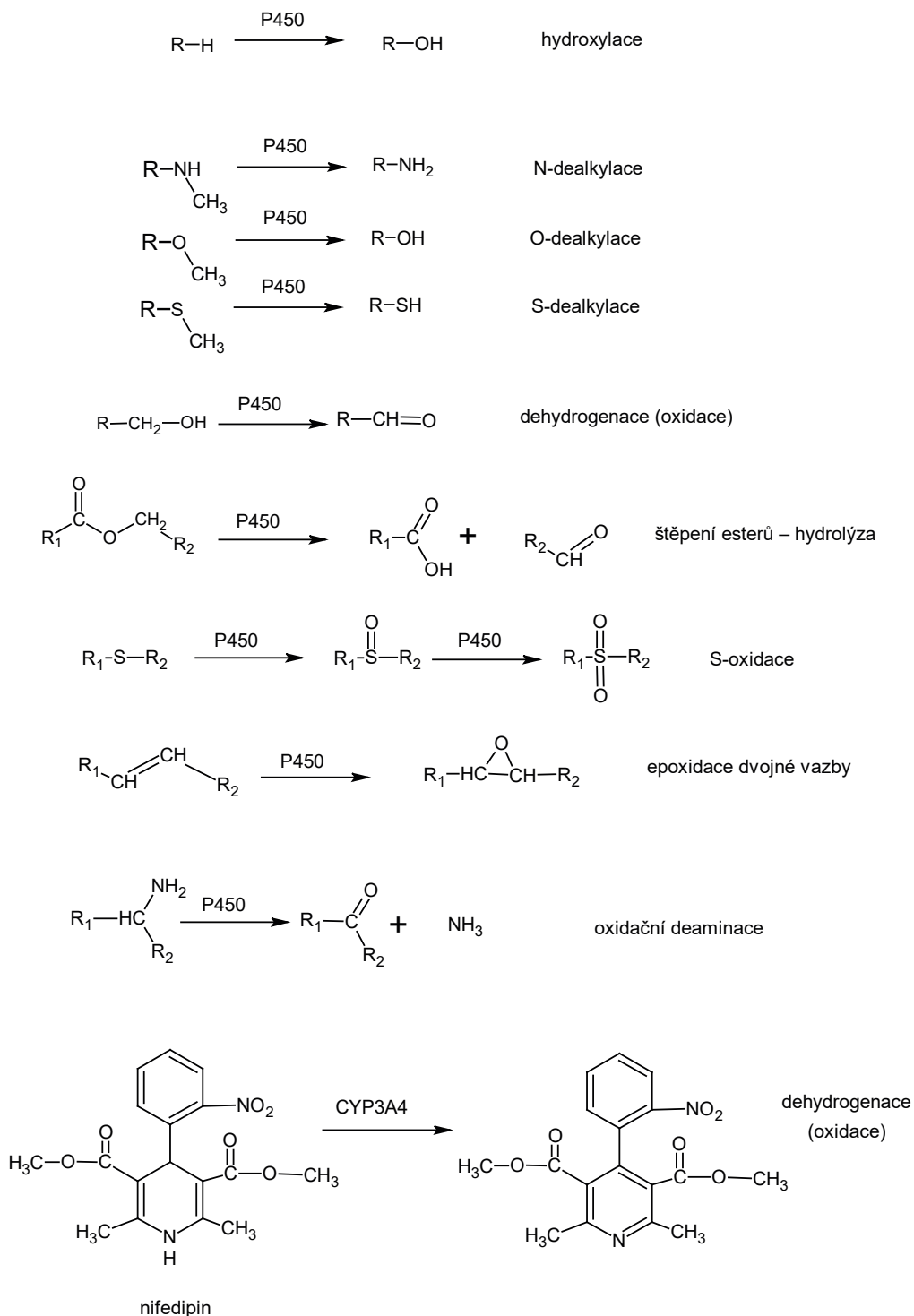
Cytochromy P450 byly pojmenovávány nejrůznějšími způsoby; proto byla nakonec vytvořena jejich systematická nomenklatura vycházející z podobnosti struktury a funkce. Enzymy jsou označeny jako CYP a jsou řazeny do rodin (číslovkou, např. rodina CYP3), podrodin (podrodina CYP3A) a na jednotlivé enzymy (např. CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43 jsou humánní formy podrodiny 3A, ostatní jsou enzymy

jiných druhů, např. CYP3A1 a CYP3A2 jsou potkaní enzymy).

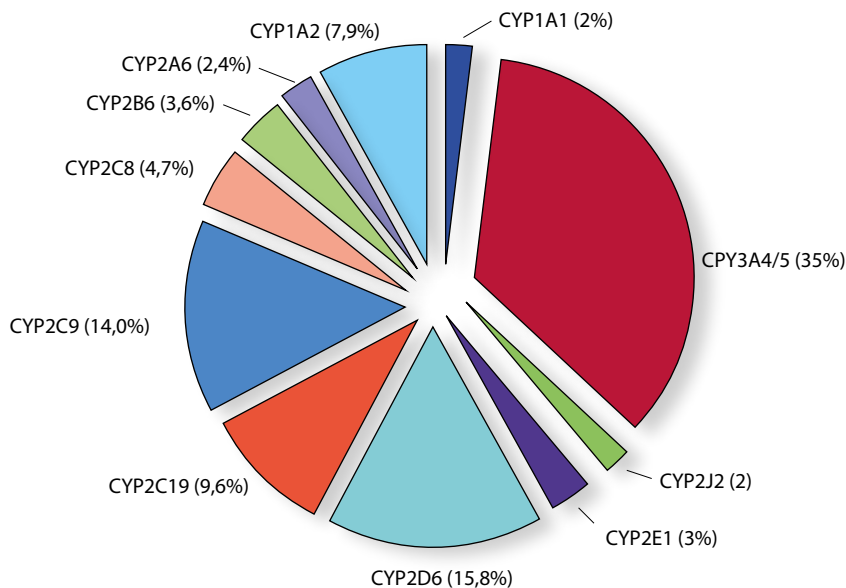
Forem, účastnících se metabolismu léčiv a xenobiotik u člověka, je známo zatím skoro dvacet: CYP1A1, **CYP1A2**, CYP1B1, **CYP2A6**, CYP2A7, CYP2A13, **CYP2B6**, **CYP2C8**, **CYP2C9**, CYP2C18, **CYP2C19**, **CYP2D6**, **CYP2E1**, CYP2F1, CYP2J2, **CYP3A4**, CYP3A5, CYP3A7, CYP4F2. Enzymy, které jsou pro metabolismus léčiv významnější, jsou označeny tučně. Perspektivní účinné látky a léčiva registrovaná dříve se zkoušejí, zda interagují s uvedenými cytochromy P450. V podkladech pro nová léčiva jsou výsledky těchto zkoušek doporučeným údajem. Relativní účast jednotlivých forem na metabolismu cizorodých látek je uvedena na [obrázku 3.9](#). V následujícím textu budou jednotlivé podrodiny a enzymy CYP uvedeny podle jejich důležitosti pro metabolismus léčiv, v pořadí CYP3A, CYP2D6, CYP2C, CYP1A a CYP2E1.

Jak vyplývá ze získaných dat, nejdůležitější formou cytochromu P450 je rozhodně **CYP3A4**, který spolu s minoritní formou CYP3A5 a novorozeneckou formou CYP3A7 je odpovědný za téměř polovinu všech metabolických reakcí. Je rovněž hlavní formou, vyskytující se v lidských játrech (až polovina všech cytochromů P450) a v lidském střevě (až čtyři pětiny). Hladiny CYP3A v lidských tkáních je ještě možné zvýšit podáním látek, které indukují jeho proteosyntézu, tedy enzymovou indukci. Induktory CYP3A jsou klasicky např. barbituráty nebo antiepileptikum karbamazepin. V poslední době byla zjištěna rovněž významná indukce CYP3A4 po podání preparátů třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Důsledky enzymové indukce, a tedy lékových interakcí na základě indukce CYP3A4 jsou velmi významné – např. po požití extraktu třezalky došlo ke zvýšení biotransformace imunosupresiva cyklosporinu do té míry, že nebylo dosaženo terapeutické hladiny a došlo k odhojení transplantované ledviny. Rovněž hladiny kontraceptiv byly tímto mechanismem sníženy tak, že kontraceptiva neměla očekávaný účinek.

Schopnost CYP3A4 vázat a přeměňovat řadu léčiv je dána jeho otevřeným a flexibilním aktivním místem. Struktura CYP3A4 se tím liší od struktury ostatních CYP – ty mají sice prostorovou strukturu podobnou, ale jejich aktivní místa tak přístupná nejsou a rovněž nejsou srovnatelně flexibilní ([obr. 3.10](#)). K substrátům CYP3A4 patří typicky steroidy (testosteron a agonisté i antagonisté pohlavních hormonů např. etinylestradiol, glukokortikoidy jako hydrokortizon, dexametazon), antibiotika (makrolidy, např. klaritromycin, ale ne azitromycin), benzodiazepiny (jako alprazolam, diazepam, midazolam), antidysrhythmika (např. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidin), imunosupresiva (cyklosporin, takro-



Obr. 3.8 Výčet běžných reakcí katalyzovaných cytochromy P450. Poslední reakce je uvedena jako konkrétní příklad: Dehydrogenace nifedipinu vede k oxidaci aromatického kruhu prostřednictvím formy CYP3A4.



Obr. 3.9 Hlavní jaterní formy cytochromu P450 u člověka a jejich relativní důležitost pro metabolismus léčiv



Obr. 3.10 Prostorová struktura CYP3A4. Hem (označen zeleně) je umístěn centrálně, jeho okolí je poměrně dobře přístupné substrátům. Proteinový řetězec tvořený aminokyselinami je většinou stočen do helikálních útvarů (modrozelených), uspořádání do struktur „skládaného listu“ je znázorněno fialově. Spojující smyčky jsou označeny růžově. (Autoři děkují prof. M. Otyepkovi za zpracování obrázku.)

limus, sirolimus), chemoterapeutika (taxany, doxorubicin, cyklofosamid, vinkristin, vinblastin, imatinib, irinotekan), statiny (atorvastatin, lovastatin, simvastatin; nepravastatin a rosuvastatin), tricycklická antidepresiva a SSRI (amitriptylin, klomipramin, imipramin; citalopram, norfluoxetin, sertralín, ale i venlafaxin), antipsychotika (např. haloperidol, risperi-

don, aripiprazol, kvetiapin), blokátory vápníkových kanálů (nifedipin, nitrendipin, nisoldipin, amlodipin aj.), opioidy (alfentanil, buprenorfin, kodein, fentanyl, metadon), inhibitory PDE5 sildenafil a tadalafil, dále R-warfarin, klopido-grel a řada dalších léčiv. Je zajímavé, že aktivity tohoto enzymu vykazují až stonásobné rozdíly u jednotlivých pacientů, což vyvolalo

„lov“ na potenciálně defektní alelu tohoto proteinu, která by za tento efekt měla být zodpovědná. Bohužel, taková alela nalezena nebyla a v současnosti převládá názor, že se bude jednat o složitější jev na úrovni regulace biosyntézy tohoto enzymu.

CYP3A4 je možné velmi účinně inhibovat; často je zmiňován grapefruitový džus a jeho složky, které jsou jednak účinnými inhibitory CYP3A4 a především po vazbě na CYP3A4 způsobí jeho urychlené odbourání. Požití jedné sklenice džusu vede k vymizení především střevního CYP3A4; k návratu do původní hladiny dojde až za 3, 4 dny se všemi důsledky pro biologickou dostupnost, např. u blokátorů vápníkových kanálů (AUC je zvýšena až na trojnásobek). Podobný důsledek má grapefruitový džus i na hladiny statinů, kdy v důsledku jejich zvýšené hladiny dochází k rabdomyolýze jako typickému nežádoucímu účinku. Dalšími velmi dobře dokumentovanými případy jsou inhibice CYP3A4 azolovými antimykotiky, zejména ketokonazolem a itrakonazolem. Azolová antimykotika zablokují vazbu kyslíku na hemové železo a vyřadí tak tento enzym podobně jako flavonoidy grapefruitového džusu.

Z dalších cytochromů P450 je třeba zmínit CYP2D6 a enzymy podrodin CYP2C a CYP1A. Enzym CYP2D6 nepatří sice mezi nejzastoupenější CYP v lidských játrech (2–5 % obsahu jaterních mikrozomálních CYP), ale jeho důležitost pro metabolismus léčiv je mnohem vyšší – až 16 %. Tento enzym není indukovatelný, ale je zde jiná, velmi zásadní, komplikace pro farmakoterapii – v důsledku přítomnosti variantních alel v lidské populaci (v české populaci méně než 5 %) lze nalézt jedince schopné ta léčiva, která jsou substráty CYP2D6, metabolizovat velmi účinně, kdy je ale třeba dávky léčiva podstatně zvýšit oproti běžným doporučeným dávkám. Na druhé straně je řada jedinců (okolo 10 % v naší populaci, v jiných až 20 %), kteří přeměňují lékové substráty CYP2D6 velmi pomalu a je tedy třeba v tomto případě dávky léčiv snížit. To je příklad aplikace *farmakogenetického přístupu*, kdy klinická farmakologie vychází z principů a výsledků farmakologických a genetických analýz.

Alel CYP2D6 je známo z cytochromů P450 snad nejvíce (více než sto), protože tento tzv. *genový polymorfismus u CYP2D6* je velmi dlouho znám a dobře popsán. Mezi substráty tohoto enzymu patří např. blokátory β -adrenergických receptorů (jedny z běžně předepisovaných antihypertenziv jako propranolol, atenolol, metoprolol), antidepresiva (amitriptylin, klomipramin, desipramin, imipramin), SSRI (paroxetin, fluoxetin, citalopram, venlafaxin), antipsychotika (haloperidol, risperidon, thioridazin), analgetikum tramadol, antitu-

sikum dextrometorfan, a jeden z nejpoužívanějších léků rakoviny prsu, tamoxifen. Významným inhibitorem je antiarytmikum chinidin (stereoizomer chininu).

Enzymy podrodiny **CYP2C** jsou poměrně rozšířené (nejčtenější enzym CYP2C9 zahrnuje okolo 20 % obsahu CYP v jaterních mikrozomech, CYP2C19 až 10 %); jejich participace na metabolismu léčiv je rovněž poměrně vysoká (CYP2C9 asi 14 %, CYP2C19 asi 10 %). Množství enzymů CYP2C se zvýší po podání stejných látek, které způsobují indukci CYP3A (mechanismus indukce je stejný). Rodina CYP2C je rovněž velmi důležitá, u člověka především kvůli řadě léčiv, které jsou metabolizovány právě enzymy, patřícími do této rodiny. Je zajímavé, že enzymy CYP2C jsou nejdůležitějšími enzymy, metabolizujícími cizorodé látky u hlodavců. U člověka to ale jsou enzymy podrodiny CYP3A, zejména již zmíněný CYP3A4. Tak se stává, že typické substráty CYP3A4 jsou přeměňovány u potkana nebo myši jejich formou CYP2C (např. charakteristická reakce lidské formy CYP3A4, hydroxylace testosteronu v poloze 6 β , je u potkana zprostředkována formami CYP2C11 a CYP2C7).

U člověka je z hlediska dosavadních znalostí o metabolismu jednotlivých léčiv nejdůležitější formou CYP2C9. CYP2C9 byl prvním lidským cytochromem P450, jehož prostorová struktura byla vyřešena a publikována (struktura CYP2C9 z krystalografických dat byla poprvé prezentována na 13. mezinárodní konferenci o cytochromech P450 v Praze roku 2003. Byla to velická pocta pro tuto konferenci a struktura vzbudila očekávání řady farmaceutických firem toužících nalézt nová léčiva s pokud možno co nejlépe poznaným metabolismem daným mj. interakcí léčiva s enzymy CYP). Zájem o tuto formu CYP byl dán především skutečností, že CYP2C9 se nejvíce podílí na metabolismu warfarinu, který je stále nejpoužívanějším antikoagulanciem na světě. Z hlediska farmakoterapie není warfarin léčivo bez problémů, protože jeho dávkování záleží na genetické predispozici pacienta a na řadě dalších faktorů (věk, pohlaví, hmotnost).

Největším problémem je **farmakogenetika CYP2C9** a dalšího enzymu podílejícího se na metabolismu warfarinu (strukturně podobného vitaminu K), a to vitamin K-oxidoreduktázy (VKORC1). Oba tyto enzymy se totiž vyskytují v lidské populaci v několika různých aktivních formách a v důsledku přítomnosti variantních alel (u CYP2C9 asi 7 %) dochází k předávkování warfarinu a k závažným krvácivým stavům. To je důvod přibližně 60 % komplikací u pacientů na warfarinu, proto řada zdravotnických zařízení testuje u pacientů s obtížně stanovitelným dávkováním warfarinu přítomnost genetických variant CYP2C9 a VKORC.

Dalším důvodem problematického určování dávek warfarinu jsou **lékové interakce** na základě metabolismu. Warfarin se totiž vyskytuje ve dvou enantiomerních formách, jako S- a R-warfarin. S-forma je metabolizována primárně CYP2C9, ale forma R je přeměňována primárně za účasti CYP1A2 a CYP3A4. R-warfarin je přibližně třikrát méně účinný, ale vzhledem k tomu, že je pomaleji metabolizován, je jeho plazmatická hladina dvojnásobná a R-warfarin se proto prosazuje i jako účinné léčivo. Protože je ale metabolizován formami CYP1A2, CYP2C19 i 3A4, otevírá se zde možnost řady lékových interakcí (vždyť CYP3A4 přeměňuje nejvíce léčiv). Takové interakce byly opravdu popsány a jsou uváděny v literatuře (např. interakce azolů, blokujících CYP3A4, s warfarinem, která vede k podstatnému snížení dávky warfarinu).

Warfarin není jediným léčivem, metabolizovaným CYP2C9; je třeba ještě zmínit nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) jako diklofenak, ibuprofen, orální hypoglykemika jako tolbutamid nebo glipizid a hypolipidemikum fluvastatin; rovněž tamoxifen je metabolizován spolu s formou CYP2D6 touto formou CYP.

CYP2C19 je druhou formou podrodiny CYP2C, jejíž důležitost vyplývá ze spektra léčiv, které přeměňuje, a rovněž z farmakogenetických aspektů struktury a funkce tohoto enzymu. K substrátům CYP2C19 totiž patří kromě velmi často používaných inhibitorů protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) i některá antiepileptika jako fenytoin, fenobarbital a k léčbě křečí používaný diazepam (ve formě rektálního roztoku). V současnosti dodává na důležitosti tomuto enzymu nejvíce jeho *účast na aktivaci klopidoogrelu* (viz obr. 3.7b), a to v obou krocích, vedoucích finálně ke vzniku účinné látky. Zde se opět projevuje farmakogeneticky determinovaná závislost na úspěšnosti aktivace klopidoogrelu na přítomnosti příslušné alely CYP2C19: U jedinců (asi 5 % v kavkazské/bílé populaci, u Asiátů a Afričanů až 20 %) s nefunkční alelou CYP2C19*2 je pozorován významně snížený antikoagulační účinek tohoto léčiva. Rovněž metabolismus a tedy i hladiny léčiv, které jsou tímto enzymem metabolizovány, jsou ovlivněny touto deficiencí – týká se to např. zvýšení hladin a snížení eliminace inhibitorů protonové pumpy (např. omeprazolu) a některých antidepresiv metabolizovaných kromě CYP2D6 rovněž CYP2C19 (amitriptylin, citalopram, klomipramin).

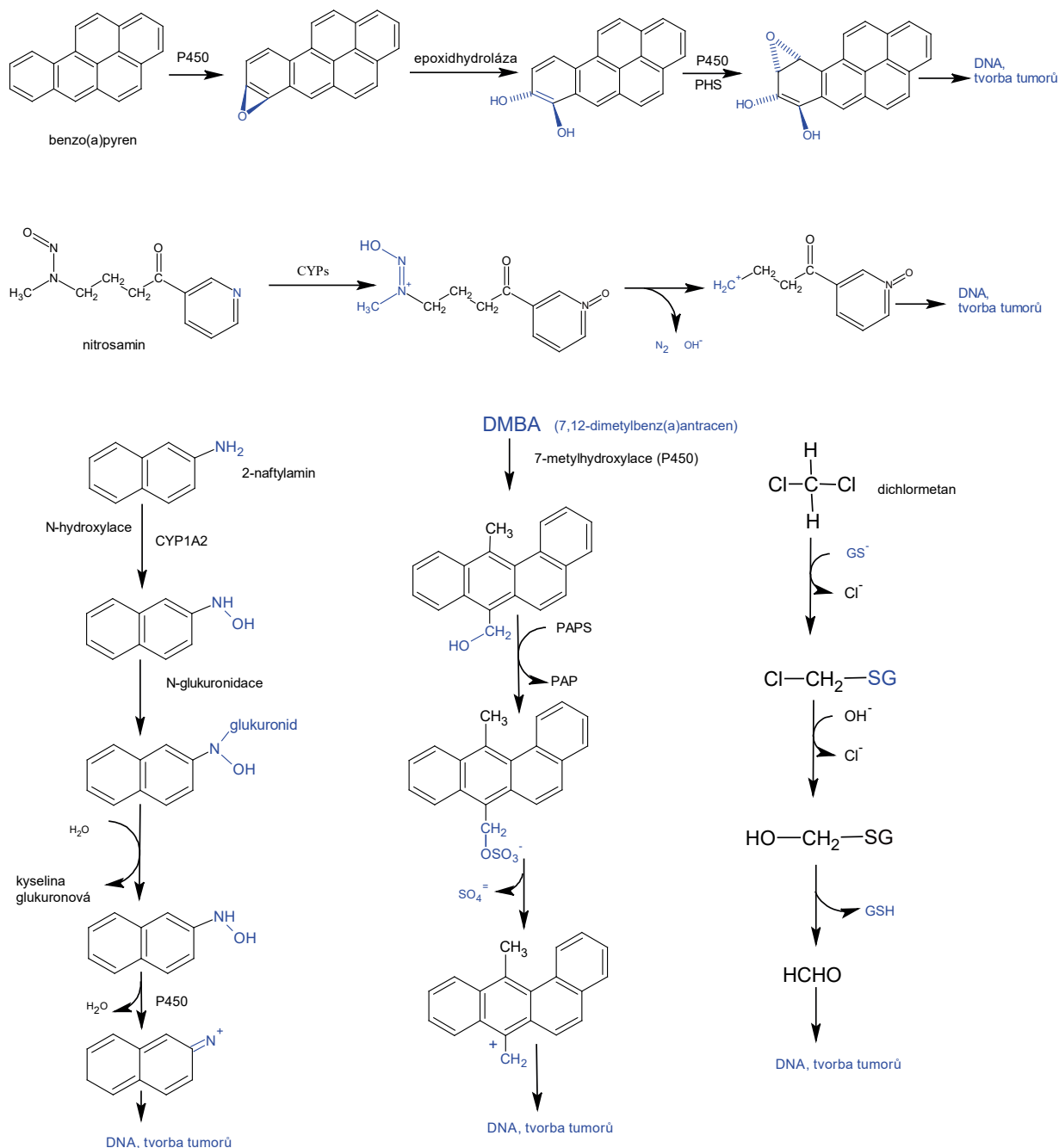
Cytochromy P450 podrodiny 1A u člověka jsou dva, strukturou i funkcí velmi podobné enzymy CYP1A1 a CYP1A2. Jejich podíl na metabolismu léčiv i na množství enzymů CYP v játrech je přibližně 10 %, přičemž množství i participace CYP1A2 je odhadem pětikrát větší než u CYP1A1. Je zajímavé, že oba enzy-

my se u různých druhů liší strukturou jen velmi málo. Oba enzymy jsou indukovatelné látkami, které se váží na charakteristický typ receptoru (receptor AhR, angl. *aryl hydrocarbon receptor*) a zahájí tak cestu vedoucí ke zvýšené proteosyntéze těchto enzymů. Jak říká název, jde o aromatické uhlovodíky (aryl = radikál odvozený od látek obsahujících aromatický kruh). CYP1A2 je typickým jaterním enzymem, ale stejně jako tomu je u forem CYP3A a CYP2C (a do určité míry i CYP2D6) jej nalezneme i v lidském střevě. Naproti tomu forma CYP1A1 se v játrech vyskytuje jen velmi málo (je charakteristická pro plíce, kde není přítomen CYP1A2), ale její obsah významně vzroste indukcí. Substráty obou forem jsou především látky, obsahující ve struktuře aromatická jádra. Jejich vazebné místo pro substráty je relativně úzké, a proto dobře váže planární útvary, jako jsou aromatické uhlovodíky, např. benzo(a)pyren a podobné látky (např. na rozdíl od enzymu CYP3A4, jehož vazebné místo pro substráty je otevřené a flexibilní, což umožňuje vazbu velkého množství látek různé struktury). Mezi léčiva, která jsou přeměňována CYP1A2, patří např. teofylin (antiastmatikum), paracetamol (spolu s CYP3A4 a CYP2E1), antipyretika antipyrin a fenacetin, antipsychotika olanzapin a klozapin, takrin (k léčbě Alzheimerovy choroby), antiemetikum ondansetron a kofein.

Poněkud „temná“ stránka funkce enzymů CYP1A je jejich **účast na aktivaci karcinogenů**. Aromatické uhlovodíky a podobné látky musí být podrobeny reakcím, které dají vznik reaktivním strukturám, které se pak kovalentně (tj. velmi pevně) váží především na báze nukleových kyselin. Tyto adukty pak jsou bezprostřední příčinou chemické kancerogeneze.

V začátcích studia cytochromů P450, kdy byly známy jen dvě formy CYP, byly dokonce představy o tom, že tento enzym je ten, který je odpovědný za toxicitu a kancerogenitu látek, zatímco jiný (dnes by to byl u člověka CYP3A4) je ten „hodný“, způsobující detoxikaci xenobiotik. Tak tomu samozřejmě není, cytochromy P450 mají vlastnosti dr. Je-kylla a pana Hyda z novely R. L. Stevensona – působí jak benefičně (usnadňují exkreci cizorodých látek a tedy participují na detoxikaci), tak škodlivě (aktivací látek na toxické produkty).

Je třeba říci, že si za výsledný efekt může každý jedinec sám tím, co do organismu vnese. Příklady reakcí, kdy se cytochromy P450, ale i jiné enzymy metabolismu léčiv podílejí na aktivaci potenciálních karcinogenů (prokarcinogenů) za vzniku reaktivních sloučenin, tzv. ultimátních karcinogenů, které vytvářejí adukty bázi DNA, jsou uvedeny na **obrázku 3.11**.



Obr. 3.11 Příklady aktivace prekarcinogenů na vlastní, ultimátní karcinogenní látky

CYP2E1 je formou, která je velmi podobná u řady biologických druhů. Její podíl na biotransformaci léčiv je zhruba 3%, i když obsah v játrech může přesáhnout i 10% podíl z přítomných CYP. Je indukovatelná, typickými induktory jsou etanol a polární organická rozpouštědla; mechanismus indukce není zcela objasněn

a je jiný než u forem CYP1A, 2C a 3A. Participuje na metabolismu poměrně úzkého spektra léčiv, zejména anestetik (enfluran, sevofluran, halotan), podílí se významně na toxicitě paracetamolu – je hlavním z „producentů“ toxického NAPQI (spolu s CYP3A4 a CYP1A2). Je paradoxem, že právě zvýšení hladiny účinného CYP2E1

po indukci tohoto enzymu konzumací etanolu vede často ke stavům (bolest hlavy, nauzea), které se v obecné populaci léčí podomácku paracetamolem, který je však v játrech přeměněn na toxický NAPQI (viz obr. 3.7). Další skutečností spojenou s CYP2E1 a etanolem je, že se CYP2E1 rovněž, kromě alkoholdehydrogenáz, podílí, nikoli ale rozhodující měrou, na metabolismu etanolu cestou jeho oxidace na acetaldehyd a acetát. Mezi další substráty CYP2E1 patří jednoduché aromatické látky jako benzen, toluen, xylen, používané také jako rozpouštědla. Významnější roli hraje v *metabolismu nitrosaminů*, které ale aktivuje na reaktivní sloučeniny s kladným nábojem, schopné kovalentní vazby na DNA a tedy i *chemické kancerogeneze*. Typickým substrátem CYP2E1 je svalové relaxans chlorzoxazon, které se používá k určení jeho enzymové aktivity; jako léčivo ale není složkou žádného přípravku registrovaného v současné době v České republice.

Další formy především jaterních mikrozomálních CYP, které se podílejí na metabolismu léčiv, nebudou zmíněny v tomto textu, protože jejich význam není zásadní. **Tabulka 3.9** uvádí přehled nejznámějších substrátů jednotlivých forem CYP. Přehled ovšem zdaleka není úplný ani dokonalý, dále řada látek je substráty několika forem CYP a jsou zde uvedeny jen ty relativně nejznámější a nejdůležitější.

Enzymy II. fáze metabolismu xenobiotik

Enzymy II. fáze metabolismu xenobiotik jsou dalším systémem v naprosté většině případů navazujícím na děje patřící do I. fáze metabolismu léčiv a cizorodých látek (xenobiotik). Studium literatury vede k závěrům, že největší podíl na metabolických procesech zaujímá cytochrom P450 (téměř 75 % všech popsanych dějů), z enzymů účastnících se II. fáze pak UDP glukuronosyltransferázy (zkráceně UGT), odhadem 15 %, a dalšími enzymy, dělicími se téměř rovným dílem o zastoupení v rozsahu dohromady 5 %, jsou sulfotransferázy, glutathion S-transferázy a N-acetyltransferázy (zkráceně SULT, GST a NAT). Dalšími, minoritními ději jsou metylace, konjugace s aminokyselinami (glycinem), a další. Zásady třídění enzymů do rodin, podrodin a jednotlivých forem byly převzaty u UGT a SULT podle třídění CYP. U GST a NAT se udržuje tradiční dělení. U enzymů II. fáze jsou známy podobné děje, které byly popsány již u CYP. Existuje významný *genový polymorfismus*, *enzymová indukce* a *inhibice* vedoucí k *lékovým interakcím*.

Genetická predispozice k pomalému metabolismu antituberkulotik byla jednou z prvních detailně studovaných oblastí farmakogenetiky. Dlouho předtím (v padesátých letech 20. století), než byla prokázána přítomnost

variantních alel u N-acetyltransferázy 2 (NAT2), bylo známo, že v kavkazské (bílé, kavkazoidní) populaci existuje přibližně stejně zastoupený fenotyp pomalých a rychlých metabolizátorů léčiv – typicky antituberkulotik (např. izoniazidu, nebo antileprotika dapsonu), která jsou NAT2 acetylována. V jiných populacích je zastoupení tohoto fenotypu jiné, u Asiátů jen méně než 20 %, ale u Egyptanů a Arabů až 70 %, u Inuitů pod 10 %. U pomalých metabolizátorů (tedy acetylátorů) izoniazidu je pak vysoké nebezpečí hepatotoxicity. Genetický polymorfismus je významný především u této formy, u formy NAT1 tak významný není.

Jak bylo řečeno dříve, **nejvýznamnějšími enzymy II. fáze metabolismu xenobiotik jsou UGT**. Tyto enzymy vázané v membránách katalyzují konjugaci polárního zbytku glukuronové kyseliny s molekulou léčiva či jeho derivátu „předpřipraveného“ reakcí I. fáze za spotřeby energie dodané hydrolýzou uridindifosfátu (UDP). Léčivo se kovalentně váže glykozidickou vazbou na cukerný zbytek a karboxylová funkční skupina kyseliny glukuronové je volná a reprezentuje významný příspěvek k polaritě vzniklého konjugátu. Enzymy UGT se dělí do čtyř rodin, z nich se ale na metabolismu léčiv u člověka podílejí dvě: UGT1 a UGT2, respektive, enzymy příslušející podrodinám UGT1A a UGT2B. Například metabolismu paracetamolu se účastní enzymy UGT1A6 a UGT2B7, bilirubin je konjugován enzymem UGT1A1. Podobně jako u CYP, u řady forem UGT byly nalezeny více či méně specifické substráty a inhibitory, které pomáhají při studiu participace jednotlivých forem na metabolismu léčiv.

Enzymy UGT se podílejí na řadě (asi 40 %) reakcí II. fáze metabolismu léčiv; bereme-li v úvahu i enzymy I. fáze, je jejich participace, jak bylo již uvedeno, asi 15%. Bylo popsáno patnáct proteinů UGT1 a UGT2; v játrech bylo identifikováno šest enzymů (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6 a UGT1A9), v jícnu a případně v kolon byly identifikovány UGT1A7, UGT1A8 a UGT1A9. Nejvíce substrátů patřících mezi léčiva má nejspíše UGT1A1 (gemfibrozil, ezetimib, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, etinylestradiol, buprenorfin, ibuprofen, ketoprofen, irinotekan resp. jeho metabolit SN-38 a endobiotikum bilirubin).

Enzymy UGT jsou geneticky polymorfni; přítomnost variantních alel vede např. ke známým chorobám spojeným s eliminací bilirubinu, Gilbertova-Meulengrachtova (častěji jen Gilbertova) syndromu a Criglerova-Najjarova syndromu. Criglerův-Najjarův syndrom je poměrně vzácný a je způsoben absencí funkčního enzymu (nebo enzymu s podstatně nižší aktivitou u tzv. typu II) UGT1A1 v játrech a projevuje se proto přítomností vysokých hladin nekonjugovaného bilirubinu v plazmě s dů-

Tab. 3.9 Výběr nejznámějších substrátů hlavních forem cytochromu P450

1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7	3A4,5,7 pokračování
anti-depresiva	bupropion	NSAID	inhibitory protonové pumpy	betablokátory	anestetika	makrolidová ATB	inhibitory HMG CoA reduktázy
fluvoxamin	cyklofosfamid	diklofenak		(L)-metoprolol	enfluran	klaritromycin	atorvastatin
cyklobenzaprin	ifosfamid	ibuprofen		propafenon	halotan	erytromycin	lovastatin
duloxetin	efavirenz	piroxikam	lanzoprazol	timolol	izofluran	azitromycin	simvastatin
imipramin	metadon	celecoxib	omeprazol	antidepresiva	metoxyfluran	antiarytmika	ostatní
antipsychootika		naproxen	pantoprazol	amitriptylin	sevofluran	chinidin	aripiprazol
haloperidol		perorální hypoglykemika	rabeprazol	klomipramin	ostatní	benzodiazepiny	boceprevir
klozapin	2C8		antiepileptika	desipramin	paracetamol	alprazolam	buspiron
olanzapin	paklitaxel	tolbutamid	diazepam	imipramin	benzen	diazepam	gleevec
ostatní	torsemid	glipizid	fenytoin	paroxetin	chlorzoxazon	midazolam	haloperidol
mexiletin	repaglinid	rosiglitazon	fenobarbital	duloxetin	etanol	triazolam	metadon
				fluoxetin			
nabumeton	amodiaquin	torsemid	ostatní	venlafaxin	N,N-dimethylformamid	imunomodulátory	pimozid
naproxen	cerivastatin		amitriptylin	antipsychootika	teofylin	cyklosporin	chinin
riluzol	silybin	antagonisté receptoru angiotenzinu II	klomipramin	haloperidol		takrolimus	sildenafil
takrin			klopidogrel	risperidon		HIV antivirotika	tamoxifen
teofylin			cyklofosfamid	thioridazin		indinavir	telaprevir
tizanidin		losartan	progesteron	aripiprazol		ritonavir	trazodon
triamteren		irbesartan		ostatní		saquinavir	vinkristin
zileuton		ostatní		kodein		prokinetika	
zolmitriptan		fluvastatin		dextrometorfan		cisaprid	
		fenytoin		tramadol		antihistaminika	
		sulfameto-xazol		flekainid		astemizol	
		tamoxifen		mexiletin		chlorfeniramin	
		warfarin		ondansetron		blokátory kalciových kanálů	
				tamoxifen			
						amlodipin	
						diltiazem	
						felodipin	
						isradipin	
						nifedipin	
						nisoldipin	
						nitrendipin	
						verapamil	

sledkem poškození mozku. Léčba spočívá ve fototerapii (fotolýza bilirubinu), podávání fenobarbitalu (indukce enzymů metabolismu) a v transplantaci jater; bez léčby je syndrom fatální. Druhá choroba, Gilbertův syndrom, postihuje asi 10 % populace a je rovněž charakterizovaný hyperbilirubinemií. Její podstatou je přítomnost variantní alely pro UGT1A1, která vede ke snížené aktivitě tohoto enzymu; Gilbertův syndrom je benigním onemocněním, které nevyžaduje zvláštní terapii.

U irinotekanu, který je lékem používaným standardně k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, je třeba zmínit, že se vlastně jedná o prodrug. Irinotekan je metabolizován karboxyesterázami, jak již bylo uvedeno dříve, na stokrát aktivnější metabolit SN-38. Tento metabolit je eliminován glukuronidací prostřednictvím UGT1A1 a UGT1A7. Oba enzymy jsou ale geneticky polymorfní, u jedinců, vybavených alelami generujícími méně aktivní enzymy, může dojít k předávkování (irinotekan patří navíc k lékům s úzkým terapeutickým oknem) a v důsledku toho k závažným toxickým reakcím, dokonce až k imunosupresi ohrožující život pacienta.

U formy UGT1A1 a alelických variant (rovněž u forem UGT1A3 a UGT1A7) je popsána další geneticky daná reakce, hepatitida u pacientů s virem HIV užívajících atanazavir nebo indinavir – tato léčiva sice nejsou substráty UGT1A1, ale účinně jej inhibují.

Enzym UGT1A3 se podílí na metabolismu polycyklických aromatických uhlovodíků, které se mohou vázat na UGT prostřednictvím hydroxylových skupin po proběhlé reakci s cytochromy P450. Dalšími substráty jsou pak nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, jako ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen), hypolipidemika – statiny, a rovněž látky přírodního původu, flavonoidy a flavolignany, které figurují často jako složky nutraceutik (např. silybin). Na metabolismu těchto látek se podílí i další UGT, např. UGT1A7 a UGT1A10.

Zajímavým faktem je i účast UGT na dalším metabolismu warfarinu. Hydroxyderiváty S- i R-warfarinu jsou v dalších krocích substráty UGT1A1, UGT1A8, UGT1A9 a UGT1A10. V literatuře je diskutována možnost, že i tyto enzymy by mohly svým polymorfizmem participovat na variabilitě hladin warfarinu a jeho derivátů u geneticky predisponovaných jedinců. Dosud známé a predikovatelné vlivy (např. přítomnost variantních alel CYP2C9 a VKORC1, sex, hmotnost) totiž vysvětlují jen asi dvě třetiny případů variability hladin warfarinu.

Mezi substráty UGT patří již zmíněný *paracetamol*, na jeho metabolismu se podílejí UGT1A1, UGT1A6 (a rovněž UGT1A9 a UGT2B7). Tato reakce je spolu se sulfatací zásadní pro metabolismus tohoto léčiva.

Sulfotransferázy se účastní zhruba 20 % reakcí II. fáze metabolismu léčiv; jsou to opět produkty genové „nadrodiny SULT“ a systém jejich třídění je opět odvozen, jako tomu bylo u UGT, od třídění enzymů CYP. Tyto enzymy katalyzují přenos zbytku kyseliny sírové, sulfátu, z molekuly fosfoadenozinfosfosulfátu na molekulu léčiva či jeho derivátu, schopného sulfát akceptovat např. prostřednictvím volné hydroxyskupiny. Typickým příkladem je sulfatace paracetamolu (viz obr. 3.7). Ukazuje se, že sulfatace nastupuje v ontogenezi lidského plodu jako pravděpodobně první detoxikační mechanismus ještě před glukuronidací, protože žádné UGT proteiny nebyly nalezeny ještě po 20. týdnu. Sulfatace látek jako kortizol, pregnenolon, estrogen, testosteron a z xenobiotik paracetamol ale byla již v cytosolu prokázána. Enzymy SULT u člověka jsou členy čtyř rodin – SULT1, SULT2, SULT4 a SULT6. Nejčastěji jsou exprimovány v játrech, ale i v ledvinách, plicích, ve střevě, mozku a v krevních destičkách; v buňce mohou být vázány na membráně endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu, ale vyskytují se především v cytosolu.

Nejdůležitější rodinou z hlediska metabolismu léčiv je rodina SULT1A; hlavní formou u člověka je jaterní cytosolární SULT1A1. Tento enzym je znám především jako enzym přenášející sulfát na fenolické struktury, proto je také jednou ze SULT participujících na metabolismu paracetamolu (včetně intestinální formy SULT1A3, konjugující typicky fenolové struktury s volnou skupinou -OH vázanou na aromatické jádro).

SULT vykazují rovněž genetický polymorfismus; nejvíce je známo o formě **SULT1A1**, kde se nejčastější variantní alela vyskytuje až u třetiny kavkazánů (kavkazoidních jedinců).

Glutathion S-transferázy (GST) konjugují molekulu glutathionu (γ -glutamylcysteylglycinu) přes atom síry cysteinu s molekulou xenobiotika. Tyto enzymy hrají v organizmu významnou roli tím, že regulují nebezpečí oxidačního stresu (systém redukováný/oxidovaný glutathion je jakýmsi „redox pufrem“ v organizmu, odstraňují např. vznikající superoxidový radikál a další reaktivní sloučeniny kyslíku). Substráty různých forem GST je odhadem 10–15 % léčiv podléhajících reakcím II. fáze metabolismu xenobiotik. GST jsou přítomny v organizmu v řadě tkání, typicky v játrech, střevě, plicích, ledvinách, nadledvinách a testes, a to převážně v buněčném cytosolu. Klasické dělení rozlišuje GST na formy rozpustné, cytosolární, a formy vázané na membránu mikrozomů nebo mitochondrií. Cytosolární GST jsou označovány jako formy A, M, P, T a dalších – K, O,

S, Z, podle strukturní příbuznosti podjednotek. Původně byly tyto enzymy označovány řeckými písmeny (alfa, mí, pí, omega atp.). Opět zde existuje genetický polymorfismus, uplatňující se v predispozici ke zhoubnému bujení. Je totiž skutečností, že účast GST při detoxikaci především aromatických látek a rozpouštědel, stejně jako role při chemické kancerogenezi zdůrazňuje jejich roli v toxikologii.

Detailní informace o těchto enzymech překračují rozsah této monografie, čtenáře lze odkázat na informace o enzymech I. ale i II. fáze jednak v domácí (např. JANČOVÁ, P., ANZENBACHER, P., ANZENBACHEROVÁ, E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed. Papers, 2010, 154(2), p. 103–116, tak základní literatuře k tomuto tématu (ANZENBACHER, P., ZANGER, U.M. (Eds) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. Wiley-VCH, Weinheim 2012).

3.6.3 Faktory ovlivňující metabolismus léčiv, farmakogenetika

V předcházejícím textu byly již uvedeny některé **faktory, ovlivňující metabolismus léčiv**, jako jsou aspekty *farmakogenetické*, dále rovněž *enzymové indukce a inhibice* vedoucí k vysoce důležitým **lékovým interakcím**. V dalším textu budou tyto děje připomenuty a zdůrazněn jejich obecný význam pro klinickou farmakologii.

Farmakogenetika, genový polymorfismus – uplatňovaly se jako „komplikující“ faktory u řady léčiv, přeměňovaných uvedenými enzymy. Genový polymorfismus byl popsán u všech enzymů, které byly citovány v této práci a byly uvedeny důsledky pro metabolismus léčiv, které jsou v následujícím textu opět zmíněny a zdůrazněna jejich důležitost.

CYP3A4 – existuje celá řada variantních alel a byly popsány proteiny s významně ovlivněnou či dokonce žádnou aktivitou, ale nebyla identifikována alela vedoucí k tak významné variabilitě aktivit u vzniklého proteinu. V populaci existují jedinci s enzymovou aktivitou lišící se až o dva řády, se všemi důsledky pro farmakokinetiku a tedy hladiny léčiv. Těmi může být např. nedostatečná eliminace léčiva a tedy zvýšení hladin nad terapeutickou mez, případně až k toxickým hladinám, u pomalých metabolizátorů, a u stejného fenotypu, v případě prodrug, zase nedostatečná produkce aktivního, účinného metabolitu.

Také u *CYP3A5* byly variantní, defektní alely popsány a jsou tedy známy. Vzhledem k tomu, že tento enzym je v lidských játrech zastoupen méně, je jeho vliv nižší.

CYP2D6 – zde byly popsány alely, vedoucí k tvorbě méně aktivního enzymu, ke vzniku nefunkčního proteinu

či žádného proteinu vůbec. Naproti tomu je známa multiplikace genu pro *CYP2D6*, vedoucí k zvýšené aktivitě. Důsledkem těchto diferencí ve schopnosti enzymů metabolizovat léčiva, které jsou substráty *CYP2D6*, jsou až řádové rozdíly v dávkování u některých léčiv, např. u tricyklických antidepresiv (např. až desetinásobné dávky u desipraminu u pacientů s fenotypem „ultra-rychlých“ metabolizátorů s multiplikovaným genem pro *CYP2D6* oproti „pomalým“ metabolizátorům s defektními alelami). Vzhledem k tomu, že *CYP2D6* se účastní přeměny řady velmi důležitých léčiv (antidepresiva, antipsychotika, morfinová analgetika, antihypertenze), je třeba mít možnost úpravy dávkování v klinické praxi na paměti a modifikovat je podle odpovědi pacienta na farmakoterapii.

CYP2C – u těchto enzymů již byly uvedeny dva příklady ovlivnění dávkování léčiva na základě genetické predispozice pacienta, které se prosazují do klinické praxe. Byl to především příklad warfarinu a primárně jeho S-formy, kdy především v důsledku přítomnosti dvou hlavních variantních alel v kavkazoidní populaci dochází k problematickému dávkování tohoto antikoagulantu. Studie ukázaly, že u pacientů s variantními alelami *CYP2C9* trvá nalezení optimálního dávkování až 3 měsíce a pravděpodobnost krvácivých stavů ohrožujících život roste na dvojnásobek (např. Higashi, MK., et al. Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA, 2002, 287(13), p. 1690–1698).

U příbuzného enzymu, v tomto případě *CYP2C19*, bylo ukázáno, jak genetický polymorfismus významně ovlivňuje aktivaci antiagregancií thienopyridinové struktury. Protidestičkový lék klopogrel je typickým příkladem situace, kdy jedinci s defektními alelami *CYP2C19* vykazují snížený efekt této terapie. Další léčiva podobné struktury, prasugrel a tiklopidin, jsou rovněž aktivována *CYP*, ale efekt genetického polymorfismu je nižší kvůli účasti více forem na příslušných dějích. Omeprazol je rovněž typickým substrátem *CYP2C19*, pomalí metabolizátoři potřebují pětinu dávky, předepisované rychlým metabolizátorům; přehledná studie dokumentuje, jak roste AUC omeprazolu po stejné dávce (40 mg) u nositelů základních a variantních alel: u jedinců s oběma základními alelami je to $0,6 \pm 0,3$ mg.h/l, u nositelů základní a variantní alely $1,1 \pm 0,6$ mg.h/l a u homozygotů s oběma variantními alelami pak $5,5 \pm 2,2$ mg.h/l.

UGT1A1 – v textu byl uveden příklad irinotekanu, který je konvertován napřed na aktivní metabolit; eliminace tohoto metabolitu ale probíhá u jedinců s variantními alelami *UGT1A1* a *UGT1A7* pomalu a dochází až k fatálním intoxikacím.

Thiopurin S-metyltransferáza, TMPT, je příkladem transferázy (tedy enzymu II. fáze metabolismu léčiv), u které přítomnost defektní alely vede k závažnému útlumu aktivity kostní dřeně; myelosuprese může vést až k fatálním koncům. Tento enzym přenáší metylovou skupinu na aromatické látky obsahující skupinu -SH, jako je imunosupresivum azathioprin (původně navržený jako lék proti zhoubnému bujení), a chemoterapeutika 6-merkaptopurin a 6-thioguanin k léčbě akutní lymfoblastické leukemie především u dětí, střevních zánětů a rovněž k potlačení imunitní reakce. Při defektu TMPT se hromadí 6-merkaptopurin, který by byl jinak účinně metylován na 6-metylmerkaptopurin. U zhruba 11 % kavkazské populace se vyskytuje jedna defektní alela, méně než 1 % je homozygoty alel vedoucích k velmi nízké aktivitě. Teno případ genového polymorfizmu je známý rovněž již téměř 40 let a na řadě pracovišť u nás je jeho přítomnost u indikovaných pacientů zjišťována.

Epigenetické vlivy na genetický materiál přicházejí rovněž v úvahu, v tomto případě sice není změněna sekvence DNA, ale dědičně se mění např. metylace bází nukleových kyselin.

Faktory nezahrnující modifikace genetického materiálu jsou věk a pohlaví daného jedince a jeho zdravotní stav, především choroby a v neposlední řadě konkomitanti farmakoterapie, tedy současné podání jiných léčiv. Toto téma patří spíše do problematiky lékových interakcí, kterým bude rovněž věnována část této kapitoly. Věk je faktorem, který byl a je stále studován a kde stále nejsou u člověka k dispozici data umožňující jednoznačné závěry. U dětí je známo, že ontogeneze enzymů metabolismu léčiv probíhá do jednoho roku věku dítěte. Je ale zvláštní, že to není vždy – existuje forma CYP3A7, která je exprimována v lidském plodu a v průběhu několika měsíců po porodu zaniká. Naproti tomu obsah a aktivita formy CYP3A4 (případně 3A5) roste a plně ji nahrazuje. S věkem se schopnost organismu přeměňovat léčiva většinou snižuje. Je ale zajímavé, že to zřejmě není sníženou expresí nebo redukovanou schopností příslušných enzymů přeměňovat dané substráty. Zdá se, že obsah některých forem (CYP2C9, CYP1A2) ve stáří dokonce roste; snížená schopnost organismu metabolizovat léčiva je nejspíše způsobena jinými vlivy, jako je rychlost perfuze orgánů, zejména jater a ledvin. Velikou roli může hrát pohlaví pacienta.

Pohlaví pacienta je rovněž zdrojem variability metabolismu léčiv. Studie z poslední doby naznačují, že zejména CYP3A4, ale i CYP1A2, CYP2A6 a CYP2B6 jsou aktivnější u žen než u mužů, zatímco CYP3A5, CYP27B1 a UGT2B15 spíše u mužů. Forma CYP3A4, nejdůležitější pro metabolismus léčiv u člověka, vykazuje tedy „preferenci“ pro ženské pohlaví, což může být

dáno snahou zachovat rod a lépe eliminovat všechna nebezpečí, toxické látky nevyjímaje.

Zdravotní stav je rovněž důležitým parametrem. Je známo, že cytokiny zánětu jako interleukiny IFN- α , IFN- γ a interferony (např. IL-1 β , IL-6) snižují transkripci většiny CYP, výjimečný je ale CYP2E1, kde jsou změny malé nebo dokonce dochází k nárůstu exprese a aktivity. Jaterní cirhóza je rovněž faktorem snižujícím schopnost jaterních enzymů metabolizovat léčiva (i když jev je komplexnější vzhledem k alterované struktuře jater, poklesu perfuze a snížení počtu plně funkčních hepatocytů). Obezita pacientů pravděpodobně vede ke vzrůstu aktivity CYP2E1, naproti tomu steatohepatitida je faktorem negativně ovlivňujícím schopnost jater přeměňovat léčiva jako celek.

Samostatnou kapitolou jsou pak lékové interakce. Základní informace byla již podána v úvodu do problematiky metabolismu léčiv, zde budou dokumentovány a připomenuty některé příklady lékových interakcí, které jsou dány metabolismem léčiv.

3.6.4 Lékové interakce na základě metabolismu

Komplexnost „přediva“ lékových interakcí na základě metabolismu prostřednictvím enzymů obou fází biotransformace lze dobře demonstrovat na příkladu interakce dvou léčiv, hypolipidemika gemfibrozilu a perorálního antidiabetika repaglinidu, kdy glukuronidy gemfibrozilu (produkované UGT2B7 a UGT1A3) inhibují metabolismus repaglinidu (formou CYP2C8 i glukuronidaci formou UGT1A1). Léková interakce na tomto základě vede k předávkování repaglinidem a vzrůstu biologické dostupnosti tohoto antidiabetika až o jeden řád.

Většina dosud popsanych lékových interakcí na základě metabolismu léčiv se dá vysvětlit, jak bylo již uvedeno, dvěma mechanismy, a to buď:

- *enzymovou inhibicí*, kdy jedno léčivo inhibuje přeměnu druhého, které se neprosadí v aktivním místě daného enzymu a jeho hladiny rostou, přičemž mohou dosáhnout až toxických hodnot. Tento případ se týká podle svého principu léčiv, která byla podána v blízkém časovém rozmezí (aby se obě látky mohly v aktivním místě proteinu „setkat“); týká se vlastně všech potenciálně možných kombinací léčiv vážících se na stejný enzym, zjednodušeně např. metabolizovaných stejným enzymem, anebo,
- *enzymovou indukci*, kdy jedno léčivo způsobuje zvýšení exprese a v důsledku i aktivity enzymu, který po uplynutí časového intervalu, nutného k to-

muto procesu, vykazuje tak vysoké aktivity, které mohou významně snížit hladiny léku, podaného později. Doba, po kterou lze tento jev pozorovat, je až několik dní.

V předcházejícím textu byly některé příklady obou základních typů mechanismu interakcí uvedeny u vybraných enzymů, aby byla v mysli čtenáře již vytvořena „paměťová stopa“, která umožní lépe porozumět jednak dříve uvedeným, ale i novým příkladům. Lékové interakce a jejich poznání (a tedy i poznání cesty, jak jim předejít správnou volbou léčiva) jsou totiž jednou z největších otázek farmakologie současné doby. Řada lékových interakcí buď nebyla dříve rozpoznána, nebo byla prostě empiricky eliminována lékaři na základě jejich zkušeností. Teprve poznání mechanismů umožnilo lékové interakce vysvětlit, predikovat a pokud možno i eliminovat. Spolu s farmakogenetikou jsou lékové interakce jedním z klíčů k personalizaci medicíny, v novinářském žargonu, „medicíny 21. století“.

Z příkladů uváděných dříve je třeba připomenout *indukce*:

- CYP3A4, ale i CYP2C9/CYP2C19 jsou **indukovány** léčivy jako **barbituráty**, **rifampicin**, **karbamazepin**, **steroidy (estrogeny, dexametazon)**; dále **extrakty třezalky** tečkované (hypericin);
- CYP1A1 a CYP1A2 jsou **indukovatelné aromatickými uhlovodíky**, mj. obsaženými v tabákovém kouři. Proto je u kuřáků nalézán zvýšený obsah těchto enzymů. Jako induktor působí rovněž **karbamazepin**;
- CYP2E1 je indukovatelným enzymem, mechanismus indukce je intenzivně studován. Jako induktory **působí etanol a rozpouštědla (acetonitril, dioxan, aceton)**, ale i **hladovění a diabetes**.

Enzymová inhibice je mechanismem, který byl již zmíněn u řady enzymů (viz dále). Inhibitory (které „brání“ jiným látkám v tom, aby byly metabolizovány) mohou být buď nevratně (ireverzibilně, např. kovalentně) vázány v aktivním místě enzymu, nebo jsou vázány tak, že je možné je vytěsnit až nadbytkem druhého substrátu. První případ je známý např. u troleandomycinu, erytromycinu, roxithromycinu a klaritromycinu, kdy vzniká sloučenina vážící se kovalentně v aktivním místě CYP3A4. Podobně reaguje např. gestoden. Mezi příklady patří:

- CYP3A4, kdy např. **azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol)** jsou schopna se vázat velmi pevně a blokovat aktivní místo; dalším případem je efekt **grapefruitového džusu**, kdy dochází k deaktivaci střevního CYP3A4. Protože tento enzym přemě-

ňuje přes polovinu léčiv, u kterých je metabolismus poznán, je téměř marnou snahou vyjmenovat látky, které by nebyly inhibitory metabolismu látky jiné, současně podané a metabolizované tímto enzymem. *Jedna látka tak může být substrátem, a v kombinaci s látkou jinou inhibitorem a zdrojem lékových interakcí.* Tak např. **ketokonazol**, který je – jak bylo již řečeno a vysvětleno – jedním z nejúčinnějších inhibitorů CYP3A4, je ale i substrátem tohoto léčiva. Příkladem toho, jak jedno léčivo resp. jeho přeměna je dalším léčivem inhibována (a je tedy „obětí“, angl. *victim drug*), ale vůči jinému léčivu působí jako inhibitor, může být např. **cyklosporin**. Cyklosporin je substrátem CYP3A4, ale antimykotika azolové struktury, jako ketokonazol, inhibují CYP3A4 tak silně, že *interakce azolů s cyklosporinem* způsobí snížení metabolismu cyklosporinu, tj. zvýšení jeho hladin až na desetinásobek. Tento děj, kdy cyklosporin je „victim drug“, s sebou nese jako nežádoucí účinek především nefrotoxicitu cyklosporinu. Na druhé straně ale cyklosporin může působit jako inhibitor, např. při metabolismu antihypertenziv působících jako **blokátory vápníkových kanálů dihydropyridinové struktury (nifedipin, isradipin, amlodipin aj.)**. Oba typy interakcí jsou hodnoceny jako závažné a vyžadují *úpravu dávkování či změnu terapie*. Velmi časté jsou také lékové **interakce statinů**. Hypolipidemika statiny jsou z hlediska celosvětové spotřeby léčiv na špičce spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. *Metabolismus většiny statinů probíhá cestou CYP3A4*, odtud pramení interakce např. s azolovými antimykotiky (např. současná terapie simvastatinem spolu s itraconazolem vede až k desetinásobnému nárůstu biologické dostupnosti statinu). Zde se otevírá možnost toxického účinku statinů, kterým je nejčastěji **rabdomyolýza** (rozpad příčně pruhovaného svalstva, podobně jako při zranění). Podobným mechanismem vede ke zvýšení hladin statinů léková interakce s cyklosporinem nebo s blokátory vápníkových kanálů (viz dříve);
- CYP2D6 přeměňuje, jak bylo uvedeno, řadu velmi často aplikovaných léčiv, jako jsou **antihypertenziva, antidepressiva a analgetika**. Je tedy velmi pravděpodobné, že u pacientů (zvláště polymorbidních a vyššího věku) k lékovým interakcím dochází. Jsou to příklady lékových interakcí **antihypertenziv typu betablokátorů** s antiarytmiky jako **propafenonem** nebo **chinidinem** (inhibitorem CYP2D6), s antidepressivy, jako je např. **fluoxetin**, kdy může dojít k zesílení bradykardizujícího účinku betablokátorů. Důležité je zmínit interakce opioidních analgetik

- (kodein, tramadol) metabolizovaných CYP2D6 právě s léčivy, jako jsou antiarytmika propafenon nebo chinidin či s antidepresivy metabolizovanými CYP2D6 (fluoxetin, paroxetin) a s betablokátory;
- CYP2C19 je, jak bylo již relativně obsáhle vysvětleno, hlavním enzymem přeměňujícím nejpoužívanější antikoagulans, **warfarin**, který je však metabolizován (přesněji jeho méně účinná R-forma) i dalšími CYP jako CYP1A2 a CYP3A4. Interakce warfarinu na základě metabolismu byly již zmíněny, lze jen doplnit některé příklady – interakce warfarinu s preparáty trezalky tečkové (snižují efekt warfarinu v důsledku indukce CYP), s nesteroidními protizánětlivými léčivy, substráty CYP2C9 (diklofenak, léčiva odvozená od profenové struktury – ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen; inhibitory COX – koxiby), antiarytmikem amiodaronem (soupeří s warfarinem o metabolismus na úrovni řady CYP, jako CYP2C9 i CYP3A4), barbituráty (snižují efekt díky indukci CYP, podobně jako karbamazepin), statiny a makrolidová antibiotika metabolizovaná CYP3A4 (blokují CYP, a tudíž zvyšují hladiny warfarinu) a další léčiva, interagující analogickými mechanismy. Interakce warfarinu budou dále zmíněny v systematické části; budou to interakce na jiném základě, nicméně rovněž velmi důležité (např. již zmíněná interakce se salicyláty či antibiotiky).

Lékové interakce, jak vyplývá z uvedených příkladů, jsou často jedním z rozhodujících faktorů úspěšné a účinné farmakoterapie. Není už zřejmě v silách jednotlivce pamatovat si všechny možnosti a kombinace, lékař ale musí mít možnost lékových interakcí na paměti a využívat zdrojů informací, které jsou k dispozici. Jsou to především zdroje na internetu; je třeba se ale mít na pozoru před dlouhými seznamy inhibitorů, které nezohledňují skutečnost uvedenou v této kapitole – jedno léčivo může být v jednom případě inhibitorem, ve druhém ne, záleží na relativní afinitě látky k aktivnímu místu enzymu.

Existují i speciální programy, pomáhající nalézt lékové interakce nejen na základě metabolismu léčiva. V knižní i softwarové podobě je možné nalézt publikace LexiComp (anglicky, ale i česky). V ČR se odhaduje, že závažné chyby při preskripci představují asi 0,2 % (Zdravotnické noviny, 16. 3. 2015).

3.7 Exkrece

3.7.1 Exkrece ledvinami

Nevratné děje (procesy), které ukončují přítomnost léčiv a metabolitů v organismu jejich přemístěním do vnějšího prostředí, jsou označovány za exkreci (vylučování). I když je farmakologicky aktivní látka jako nositelka účinku vyloučena z organismu, trvá odeznívání účinku v závislosti na jeho mechanismu po různě dlouhou dobu i po exkreci léčiva. Je to důsledek změn vyvolaných v organismu jeho předchozí přítomností (*příklady – antidepresiva, warfarin*). Hlavními orgány účastnicími se exkrece jsou ledviny a játra.

Ledvinou (renální) exkrece jsou do moči vylučovány látky, které procházejí membránou glomerulu do filtrátu (= primární moč) a zároveň jsou dostatečně hydrofilní, aby při nárůstu koncentrace při reabsorpci vody v tubulech neunikaly přes jeho stěnu difuzí ve směru koncentračního gradientu do peritubulárních kapilár (= pasivní tubulární reabsorpce). Množství látky vyloučené do moči dále zvyšuje aktivní nosičový transport z krve do lumenu tubulu probíhající proti koncentračnímu gradientu. **Ledviny jsou hlavním exkrečním orgánem pro léčiva rozpustná ve vodě a také pro polární, ve vodě rozpustné metabolity lipofilních léčiv.**

Glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece vyloučené množství zvyšují, zatímco reabsorpce jej snižuje:

$$\text{množství v moči} = (\text{glomerulární filtrace} + \text{tubulární sekrece}) - \text{tubulární reabsorpce}$$

Glomerulární filtrace. Ledvinami protéká 25 % klidového minutového srdečního výdeje (u dospělého 1,2 l/min krve a 0,65 l/min plazmy) a vytvoří se 120 ml/min glomerulárního filtrátu. V závislosti na příjmu a výdeji tekutin a dalších faktorech je produkce moči variabilní s průměrnou hodnotou 1,1 ml/min. Endotel glomerulárních kapilár, negativní náboj bazální membrány a epitel podocytů vytvářejí glomerulární filtr s efektivní velikostí pórů ≈ 5 nm. Velmi snadno jím procházejí molekuly s hmotností do 5000 Da (průměr molekuly do 1,4 nm), což je velká většina léčiv. U molekul s hmotností 5000–25 000 Da se uplatňují další vlastnosti např. náboj (kationty > anionty, např. negativně nabitý heparin neprochází) a tvar molekuly. Ještě větší makromolekuly (např. dextrany) a proteiny jako albumin a imunoglobulin G (určuje velikost terapeutických monoklonálních protilátek) pronikají velmi málo až minimálně. Léčiva extenzivně vázaná na bílkoviny plazmy (např. penici-

linová antibiotika a warfarin) nebo na krevní buňky filtrem do primární moči neprojdou. Množství léčiva přefiltrované do moči je přímo úměrné plazmatické koncentraci volného (na bílkoviny nevázaného) léčiva a rychlosti glomerulární filtrace:

$$A_u = c_p \times f_u \times GFR \quad [3.7]$$

Glomerulární filtrace léčiva nepodléhá saturaci při vysokých koncentracích volného léčiva. Je to převažující exkreční mechanismus některých známých léčiv, jako jsou aminoglykozidová antibiotika, digoxin a vankomycin. U těchto léčiv má pokles GFR velký vliv na farmakokinetiku a vyšetření clearance kreatininu je jedním ze způsobů jak individualizovat jejich dávkování u nemocných se sníženou funkcí ledvin. GFR a renální clearance léčiv se progresivně snižují ve stáří, klesají při stavech spojených se snížením průtoku krve ledvinami a jsou velmi snížené při renálním selhání. Během prvních dnů po porodu stoupá GFR u fyziologického novorozence až 10krát. Pozdější dozrávání filtrační funkce glomerulů je již spojeno s menšími změnami. U nezralých novorozenců je renální exkreční funkce nízká a terapie akutního poškození ledvin patří k základním úkolům intenzivní neonatologické péče.

Tubulární sekrece je aktivní transport látky z peritubulárních kapilár proti koncentračnímu gradientu do lumenu tubulu zprostředkovaný řadou různých membránových přenašečů (tab. 3.10). Sekrece efektivně odstraňuje některá léčiva již při prvním průtoku ledvi-

nami (např. modelová látka kyselina p-aminohipurová, penicilinová antibiotika) a je důvodem, že rychlost renální exkrece výrazně převyšuje přefiltrované množství látky. V takových případech je renální eliminace limitovaná pouze množstvím léčiva dopraveným do ledvin krví, tj. průtokem krve ledvinami. Tubulární sekrece je mimořádně důležitá pro léčiva s vysokou vazbou na plazmatické proteiny, která sekreci na rozdíl od filtrace výrazněji neomezuje. Transport organických kyselin a organických zásad příslušnými specializovanými rodinami transportérů probíhá převážně v proximálním tubulu a podléhá saturaci při vysokých koncentracích léčiva. Je místem soutěžení mezi léčivy (= **lékové interakce na úrovni renální exkrece**) a léčivy a jinými látkami včetně endogenních (např. kyselina močová). Např. nesteroidní protizánětlivá léčiva (ibuprofen aj.) snižují tubulární sekreci metotrexátu, zvyšují jeho koncentrace a riziko nežádoucích účinků. Thiazidová diuretika soutěží o membránové přenašeče s kyselinou močovou a mohou zpomalením její tubulární sekrece vyvolat zvýšení její koncentrace v plazmě a záchvat dny. Tubulární transportní mechanismy jsou značně nezralé u novorozenců a postupně dozrávají během prvních 6 měsíců postnatálního života.

Tubulární reabsorpce probíhá převážně mechanismem pasivní difuze lipofilních látek. Aktivní reabsorpce za účasti transportérů je známá u mnoha endogenních látek, ale u léčiv není častá. Koncentrace léčiv a metabolitů, nepodléhajících tubulární reabsorpci, stoupá v definitivní moči v důsledku reabsorpce vody až 100krát

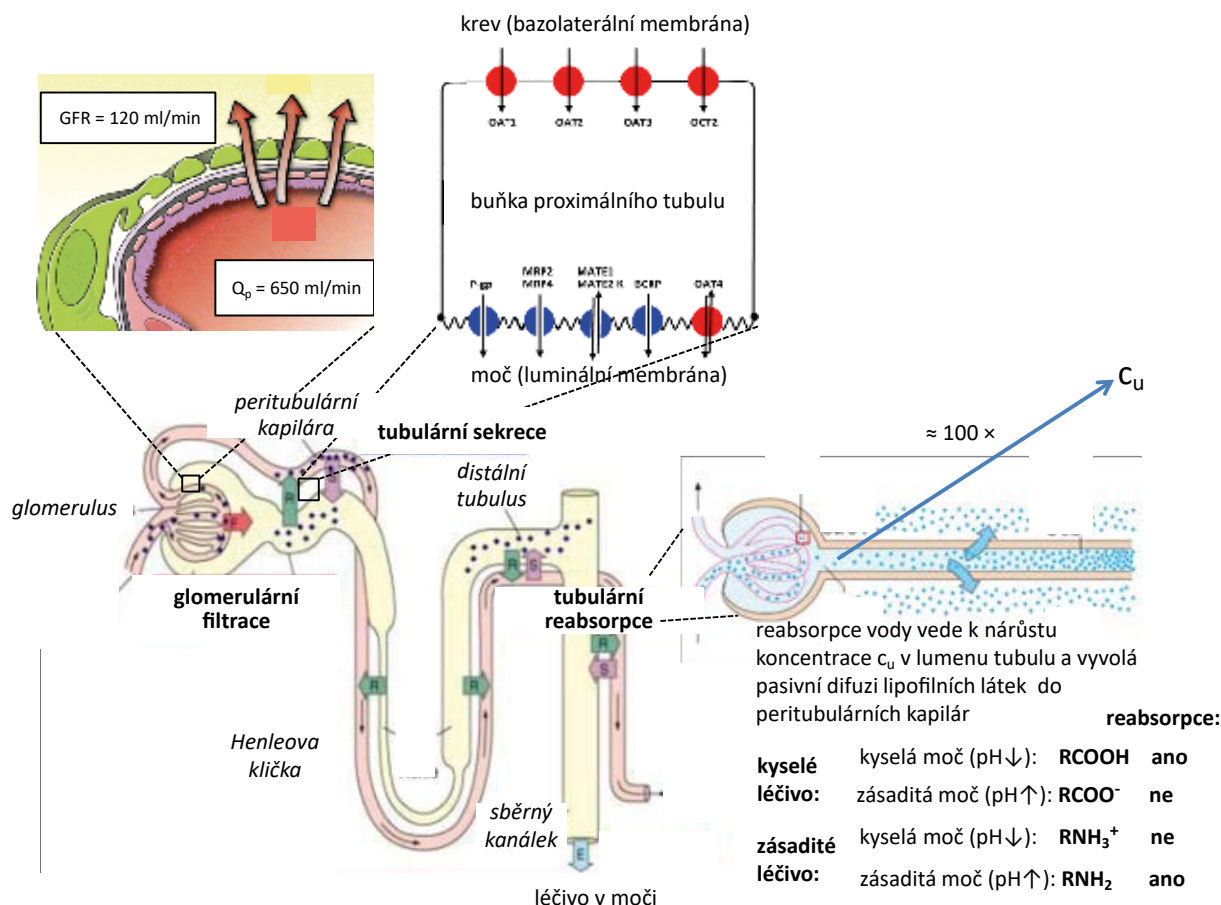
Tab. 3.10 Přenašeče v membránách buňky tubulu zajišťující aktivní transport, příklady přenášených léčiv a metabolitů

Protein	Membrána	Transport	Léčiva (příklady)
OCT2	bazolaterální	z krve do buňky	zásaditá (kationty): metformin, prokainamid, amilorid, triamteren, etambutol, pindolol, ranitidin
OAT1 OAT2 OAT3	bazolaterální	z krve do buňky	kyselé (anionty): penicilinová, cefalosporinová a fluorochinolonová antibiotika, nesteroidní protizánětlivá léčiva, metotrexát, furosemid, thiazidová diuretika, cidofovir, konjugáty léčiv
P-gp (též MDR1, ABCB1)	luminální	z buňky do lumenu tubulu	neutrální: digoxin
MRP-2 MRP-4	luminální	z buňky do lumenu tubulu	kyselé (anionty): metotrexát, doxorubicin, pravastatin, glukuronidy aj.; tenofovir, adefovir
BCRP	luminální	z buňky do lumenu tubulu	glyburid, cimetidin, sulfasalazin
MATE-1 MATE-2K	luminální	z buňky do lumenu tubulu	metformin, cimetidin, serotonin, oxaliplatin , fexofenadin
OAT-4	luminální	obousměrný	kyselé (anionty): ketoprofen, zidovudin, piroxikam, steroidy

(objem definitivní moči je 1 % objemu glomerulárního filtrátu). Lipofilní látky jsou naopak vylučovány ledvinami velmi pomalu. Snadno a rychle prostupují pasivní difuzí ve směru koncentračního gradientu z lumenu tubulu zpět do krve. Rozsah jejich reabsorpce může být značný (až $\approx 99\%$) a koncentrace v lumenu distálního tubulu snižena až na úroveň plazmatické koncentrace. Při sníženém toku moči je tubulární reabsorpce zvýšena. Naopak tzv. forsírovaná diuréza zvýšeným přívodem tekutin a diuretiky reabsorpci snižuje.

U ionizovatelných látek má na reabsorpci velký vliv pH moči, které je obvykle v rozmezí 4,5 až 8. Kyselá léčiva jsou rychleji vylučována, pokud je moč alkalická. Vyšší pH moči (obvykle pH = 7 až 8), tj. nižší koncentrace iontů H^+ podporuje disociaci molekuly u léčiv s charakterem slabých kyselin, které po odtržení protonu získají záporný náboj a nepodléhají pasivní reabsorpci (obr. 3.12). Zvýšením pH moči se urychlí jejich exkrece. Při infuzní léčbě akutní leukemie **metotrexátem** (cytostatikum s karboxylovými

skupinami v molekule) se měří pH moči a v případě potřeby se provádí alkalizace hydrogenuhličitanem podaným intravenózně, aby došlo k urychlení renální exkrece a poklesu příliš vysoké koncentrace cytostatika v plazmě. Podobný účinek má podání hydrogenuhličitanu při akutní otravě salicyláty nebo barbituráty. Léčiva-slabé zásady a další bazické látky mají v kyselejší moči s vyšší koncentrací iontů H^+ (= nižší pH) kladný náboj. Neabsorbují se z tubulů a jejich vylučování je urychleno (obr. 3.12). Metamfetamin je slabá zásada ($pK_a = 9-10$), na jejíž eliminaci se podílí renální exkrece (30 % při pH moči ve středu fyziologického rozmezí) a metabolismus (70 %). Změna pH moči z alkalické do kyselé oblasti zvýší množství vyloučené ledvinami z 1 % až na 75 % (zbytek do 100 % je metabolizován) a zkrátí čas potřebný k eliminaci na polovinu. Při léčbě otrav způsobených zásaditými léčivy se snižování pH plazmy a moči obecně nedoporučuje z obavy před metabolickou acidózou a dalšími komplikacemi.



Obr. 3.12 Renální exkrece léčiv a metabolitů

Snížená funkce ledvin je nejčastějším důvodem pro úpravu dávkování léčiv. Jde o léčiva, u nichž je renální exkrece majoritní eliminační cestou nebo u nichž ledviny zajišťují eliminaci farmakologicky účinných metabolitů. Úprava dávky spočívá především v prodloužení intervalu mezi dávkami, aby ledvinná exkrece mohla probíhat déle. Další možnost představuje redukce dávky a pochopitelně i kombinace obou postupů.

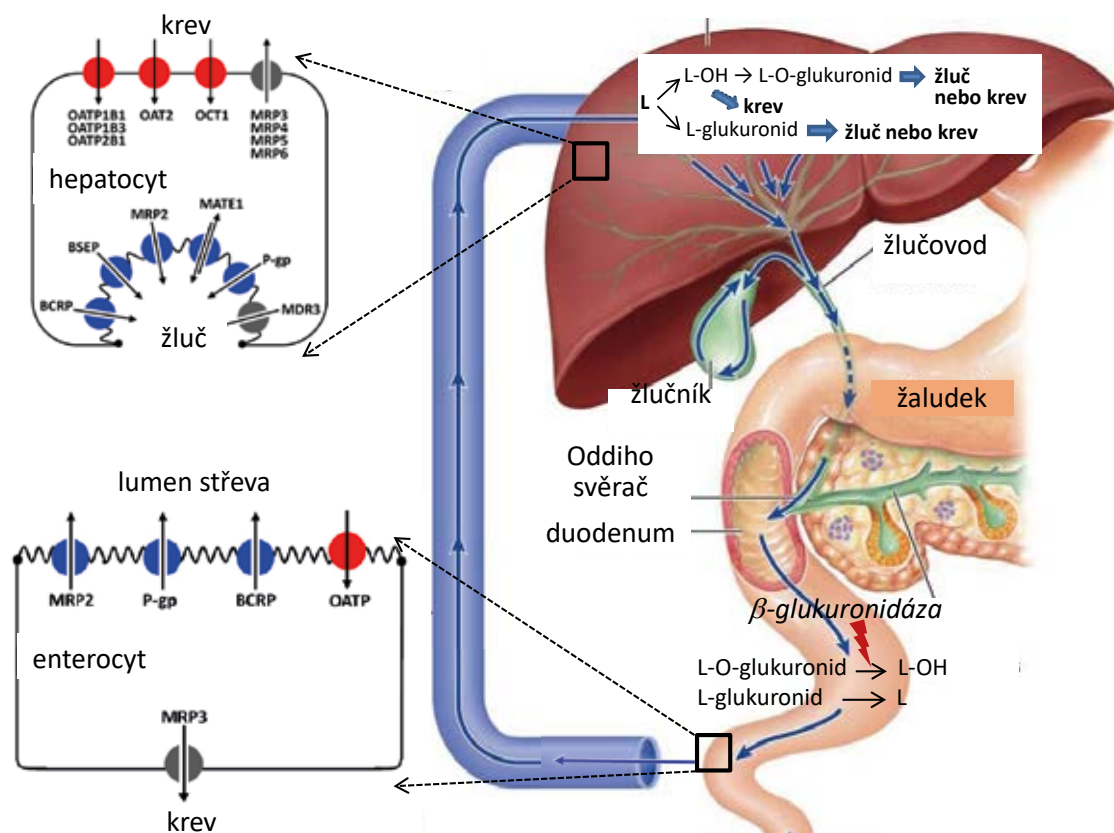
3.7.2 Jaterní (hepatální, hepatobiliární) exkrece

Vylučování játry zahrnuje přestup látky z krve přes sinusoidální i luminální membránu hepatocytu (krevní a žlučový pól hepatocytu) a transport žluči do střeva (obr. 3.13). Látka odchází ve stolici. Pro sekreci žluči je primárně důležitá funkce transportérů na luminální membráně. Osmotický tlak nutný pro vylučování vody a dalších látek vzniká aktivním transportem žlučových kyselin spojeným s transportem sodného kationtu a ak-

tivním přenosem sodných iontů Na^+/K^+ -ATPázovou pumpou spolu s chloridovým iontem.

V duodenu a tenkém střevě se mohou některá léčiva opět vstřebat. Často k tomu dochází po enzymatické hydrolyze metabolitů II. fáze jaterního metabolismu (konjugátů) na mateřskou látku v lumenu střeva (např. glukuronidů léčiv glukuronidázami). Část z množství léčiva v portální krvi, která není extrahována játry, proniká znovu do systémového krevního oběhu a tím se prodlužuje přítomnost léčiva v organismu. Hovoříme o **enterohepatální cirkulaci léčiva** (viz obr. 3.13). Enterohepatální cirkulace je důležitá pro homeostázu endogenních látek (žlučové kyseliny, vitaminy D_3 a B_{12} , kyselina listová a estrogeny) a podstupuje ji řada léčiv (tab. 3.11).

Přestup léčiv z krve v sinusoidách do hepatocytu se děje pasivní difuzí lipofilních látek a sekundárním aktivním transportem větších polárních molekul za účasti přenašečů ze skupiny SLC i jiných (viz obr. 3.13). V hepatocytu probíhá metabolismus I. a II. fáze. Metabolity přestupují přes bazolaterální membránu do krve



Obr. 3.13 Hepatobiliární transport a enterohepatální cirkulace léčiv (zkratky transportních proteinů viz tab. 3.10)

Tab. 3.11 Příklady látek s významnou hepatobiliární exkrecí

Anionty	
léčiva/látky s karboxylovou skupinou (-COOH) a jejich konjugáty (glukuronidy, sulfáty aj.)	cefoperazon a ceftriaxon (cefalosporinová antibiotika), fosinopril (inhibitor ACE), statiny, fexofenadin (H ₁ -antihistaminikum), montelukast (blokátor cysteinylových receptorů), kyselina ursodeoxycholová (a jiné žlučové kyseliny, etinylestradiol, vitamin B ₁₂ , vitamin D, kyselina listová, warfarin a jiná kumarinová antikoagulantia, ezetimib, indometacin, telmisartan, ampicilin, karbamazepin, dapson, chloramfenikol, irinotekan
Kationty	
látky s kvartérním dusíkem látky s terciárním uhlíkem	vekuronium, morfin erytromycin, doxycyklin, vinkristin, vinblastin, cyklosporin, amiodaron

v sinusoidách (difuzí nebo častěji za účasti membránových transportérů) a hepatickými věnami a cestou dolní duté žíly dosáhnou systémového oběhu a ledvin, kde jsou vyloučeny.

Přestup látky z krve přes střevní stěnu do lumenu střeva přispívá k množství léčiva odcházejícího ve stolici obvykle velmi málo až zanedbatelně. V úvahu připadá po intravenózním podání u léčiv s afinitou k transportérům přenášejícím léčiva z enterocytů do lumenu střeva (P-glykoprotein, BCRP).

Kvantitativně významná hepatobiliární exkrece vyžaduje velmi vysoké koncentrace léčiva nebo metabolitu ve žluči. Průtok krve játry činí 1,5 l/min (75 % v. portae a 25 % a. hepatica), zatímco objemový tok žluči je pouhých 0,6–0,8 ml/min. Na žlučovém pólu hepatocytu se jednosměrného aktivního transportu účastní transportéry ze skupiny ABC (viz obr. 3.13). Látky vylučované ve žluči do střeva musí mít afinitu k těmto transportérům a nesmějí být schopny pasivní difuzí proniknout ze žlučových cest a žlučniku do krve v periduktálních cévních plexech, přestože koncentrace ve žluči převyšuje koncentraci v krvi stonásobně i více. Hepatobiliární exkrece se významněji podílí na eliminaci látek s molekulovou hmotností > 500 a s amfifilním charakterem, tj. obsahujících lipofilní část a zároveň skupinu nesoucí elektrický náboj (viz tab. 3.11). Prototypem je bilirubin a z exogenních látek např. barviva bromsulfoftalein nebo indocyaninová zeleň, která se dříve používala k vyšetření exkreční funkce jater. Konjugace léčiv a metabolitů I. fáze mění vlastnosti molekuly na výhodné pro hepatobiliární exkreci. Například glukuronidace zvyšuje molekulovou hmotnost o 193 Da a konjugace s glutathionem o 306 Da a molekula získává záporný náboj. Samotný glutathion je také významně vylučován játry do žluči.

Enterohepatální cirkulace léčiv a jiných látek může být plánovaně přerušena například adsorpcí na aktivní uhlí nebo cholestyramin v tenkém střevě v případě

předávkování (např. karbamazepin) a intoxikace. Nejnebezpečnější toxin v muchomůrce zelené (*Amanita phalloides*) je cyklický peptid α -amanitin, vyučovaný z 60 % žlučí. Podávání aktivního uhlí, které přeruší extenzivní enterohepatální cirkulaci jedu, se doporučuje až do 36 hodin po konzumaci. Antibiotická léčba mění střevní mikroflóru a snižuje její schopnost hydrolyzovat konjugáty léčiv. V některých případech došlo tímto zásahem do enterohepatální cirkulace k významnému snížení plazmatických koncentrací jako např. u imunosupresiva mykofenolátu mofetilu při léčbě nemocných po transplantaci jater.

3.7.3 Další cesty exkrece

Těkavé látky jsou ve významné míře vylučovány plicemi (např. inhalační anestetika = narkotické plyny). Množství léčiva v potu nebo slinách je v poměru k množství odcházejícímu hlavními exkrečními mechanismy velmi malé. Zvláštní význam z hlediska možného ohrožení kojeného dítěte má exkrece léčiv a jejich metabolitů do mateřského mléka, kam léčiva pronikají zejména pasivní difuzí neionizovaných molekul. Mléko je kyselejší než plazma (pH 6,6) a dosahují v něm vyšší koncentrace zásaditá léčiva (záchyt kationtů). Některé látky rozpustné ve vodě využívají aktivní transport.

3.8 Eliminace léčiva

3.8.1 Fyziologické souvislosti eliminace

Organismus **eliminuje** (odstraňuje) léčivo chemickou přeměnou molekuly (metabolizmus) a/nebo exkrecí. Metabolizmus je převažujícím eliminačním mechanismem. Renální exkrece lipofilních léčiv vyžaduje,

aby byla jejich molekula přeměněna na polárnější metabolity. Zvláště metabolity II. fáze metabolismu (konjugáty) jsou rychle odstraňovány z krve ledvinami, protože nesou elektrický náboj a mají významně větší molekulovou hmotnost než nemetabolizované léčivo. Jde o vlastnosti bránící pasivní reabsorpci v tubulech. Metabolismus je neméně důležitý pro hepatobiliární exkreci lipofilních léčiv. Jen menší počet v současnosti používaných léčiv nepodléhá metabolismu a ledviny jsou pro ně hlavním eliminačním orgánem. Jedná se charakteristicky o látky s vysokou rozpustností ve vodě. V moči nacházíme většinu z množství léčiva, které proniklo do organismu (= biologicky dostupná část dávky), v nezměněné podobě jako tzv. mateřskou látku.

Eliminace ze systémového krevního oběhu a pre-systémová eliminace, která ovlivňuje biologickou dostupnost léčiva, se z pohledu farmakokinetiky významně odlišují. Po průniku léčiva do systémového krevního oběhu a jeho distribuci do ostatních částí organismu je léčivo postupně dopravováno krví do jater a ledvin, přestupuje do nich (hovoříme o jaterní extrakci a filtraci v ledvinných glomerulech) a je eliminováno. Po perorálním podání léčiva se napřed uplatní presystémová eliminace, na níž se svou metabolickou aktivitou významně podílí kromě jater i tenké střevo (efekt prvního průchodu střevní stěnou a játry). Velký rozsah presystémové eliminace farmakologicky účinné mateřské látky a její nízká absolutní biologická dostupnost jsou nežádoucí z hlediska terapeutického i ekonomického (nutnost kompenzace ztráty zvýšením množství léčiva v přípravku). **Proléčiva** („prodrugs“) jsou, jak bylo již uvedeno dříve, neúčinné molekuly, které jsou přeměněny na aktivní metabolity při prvním průchodu střevní stěnou a játry (bioaktivace). Důvodem pro enterální podání proléčiva bývá nejčastěji jeho lepší absorpce. Velký efekt prvního průchodu je u proléčiv výhodný, protože zajistí účinnou přeměnu látky na aktivní metabolit.

3.8.2 Rychlost eliminace, clearance

Již v kapitole o distribuci léčiva (kap. 3.5) bylo uvedeno, že po průniku léčiva do systémového krevního oběhu se vytvoří a neustále obnovuje distribuční rovnováha mezi léčivem v krvi a tkáních a eliminační pochody rozhodují o poklesu koncentrace látky v krvi a jeho množství v celém organismu. Není překvapivé a odpovídá to naší zkušenosti, že po jednorázovém podání léčiva extravaskulární cestou koncentrace léčiva zpočátku narůstá – přísun do organismu absorpcí z místa podání je rychlejší než eliminace, ale s postupem času převládá eliminace a koncentrace začne klesat (viz dále,

obr. 3.14). Rychlost eliminace, což je množství léčiva odstraněné z organismu všemi eliminačními ději za časovou jednotku, je u různých léčiv odlišná. Čím je rychlost eliminace determinována? Rychlost s jakou játra a ledviny odstraňují z krve léčiva závisí na mnoha faktorech, které byly zmíněny v předcházejících kapitolách. Připomeňme např. rychlost nosičového transportu přes sinusoidální i žlučovou membránu hepatocytu a metabolickou aktivitu jaterních enzymů nebo různou rychlost glomerulární filtrace léčiva, která závisí na průtoku krve ledvinami a volné frakci léčiva v plazmě. Také velikost distribučního objemu V_d se jistě promítne do rychlosti eliminace. Je-li V_d nízký, je léčivo převážně přítomno v krvi a jeho vyšší koncentrace zároveň znamená, že s krví je dopraveno do eliminačních orgánů větší množství látky za jednotku času. Naopak, u léčiv s extenzivní distribucí do tkání je jejich koncentrace v krvi nízká a přísun léčiva do eliminačních orgánů je pomalý, což snižuje rychlost eliminace.

Základní farmakokinetická charakteristika (jinými slovy farmakokinetický parametr), která vypovídá o rychlosti eliminace a tedy o schopnosti organismu a jednotlivých orgánů eliminovat léčivo je **clearance** (z angl. *clear*, čistit).

Clearance je poměr mezi rychlostí eliminace léčiva uskutečňovanou všemi eliminačními cestami a jeho koncentrací v krevní plazmě. Matematické vyjádření definice je následující:

$$CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{c_p} \quad [3.7]$$

Fyzikální rozměr clearance je [objem/čas]. Z fyzikálního pohledu tedy clearance odpovídá objemovému průtoku. O tom se snadno přesvědčíme, pokud rychlost eliminace vyjádříme jako látkové množství odstraněné za hodinu (mol/h) a ve jmenovateli použijeme molární koncentraci léčiva v krevní plazmě (mol/l):

$$[CL] = \frac{[\text{mol/h}]}{[\text{mol/L}]} = \frac{[L]}{[h]} \quad [3.8]$$

Jednoduchým přeuspořádáním rovnice [3.7] se získá:

$$\text{rychlost eliminace} = CL \times c_p \quad [3.9]$$

Ze vztahu [3.9] vyplývá, že eliminace probíhá rychlostí přímo úměrnou k aktuální koncentraci léčiva v plazmě a faktorem úměrnosti je clearance. **Je-li koncentrace léčiva v plazmě rovna jedné ($c_p = 1$), je rychlost eli-**

minace číselně rovna hodnotě clearance. Pokud je koncentrace vyšší (event. nižší) je rychlost eliminace přímo úměrně vyšší (event. nižší).

Pro snazší pochopení clearance je vhodnější fyziologická interpretace této charakteristiky rychlosti eliminace. Po úpravě rovnice [3.8] dostaneme:

$$[\text{mol/l}] = \frac{[\text{L}]}{[\text{h}]} \times \frac{[\text{mol}]}{[\text{L}]} \quad [3.10]$$

Na levé straně rovnic [3.9] a [3.10] je množství léčiva odstraněné za časovou jednotku z krevní plazmy v eliminačních orgánech a na pravé straně objem plazmy za časovou jednotku a koncentrace léčiva v plazmě. Nabízí se fyziologická interpretace clearance:

Clearance ukazuje, z jakého objemu plazmy je léčivo odstraněno (= jaký objem je úplně očištěn) za jednotku času všemi eliminačními pochody.

Je důležité zmínit, že vlivem neustálého obnovování distribuční rovnováhy mezi léčivem v plazmě a tkáních je prostřednictvím krevní plazmy očišťován od léčiva celý distribuční objem léčiva. Sníží-li se koncentrace v plazmě, nastane redistribuce léčiva z tkání, aby se vyrovnaly koncentrace volného léčiva v plazmě a intersticiální tekutině. Clearance tedy můžeme chápat a interpretovat nejen jako očištěný objem plazmy, ale také jako očištěnou část z distribučního objemu léčiva.

Druhá poznámka se týká vztahu mezi koncentracemi léčiva v plazmě, krevním séru a v plné krvi. Ve farmakokinetice se nejčastěji používá, např. při výpočtech clearance, koncentrace v plazmě, která je velmi podobná koncentraci v séru. Pro léčiva s mnohem vyšší koncentrací v erytrocytech než v plazmě (séru) je nutné upřednostnit koncentraci v krvi (např. některá antimalarika a imunosupresiva).

Představa o úplném očišťování plazmy od léčiva, odpovídající fyziologické interpretaci clearance, je názorně vysvětlena na **obrázku 3.14a**. Přemýšlivý čtenář po studiu kapitol o metabolismu a exkreci léčiv správně namítne, že eliminační orgány přece neodstraní léčivo z protékající krve úplně. Pokud by tomu tak bylo, clearance by se rovnala rychlosti jejich krevního zásobení a byla by u všech léčiv stejná. Uvedená situace představuje pouze limitní případ, charakterizující eliminaci jen některých léčiv. U většiny léčiv je extrakce léčiva z protékající krve v orgánech zajišťujících eliminaci pouze částečná a extrahované množství a tedy i rozdíl mezi koncentrací léčiva ve vtékající a vytékající krvi se u různých léčiv liší (**obr. 3.14b**). Clearance léčiva je v důsledku odpovídajícím způsobem nižší než rychlost průtoku krve orgánem.

Clearance má aditivní charakter – je dána součtem hodnot clearance v jednotlivých eliminačních orgánech. Pro zdůraznění této skutečnosti se také používá rozšířený název **celková clearance** (viz **obr. 3.14b**). Ogánová clearance je ovlivněna rychlostí krevního zásobení eliminačního orgánu (tzv. perfuze krve) a jeho schopností odstranit (extrahovat) léčivo z krve. Tuto schopnost udává extrakční poměr (E), což je poměr mezi úbytkem koncentrace a koncentrací v krvi vtékající do orgánu:

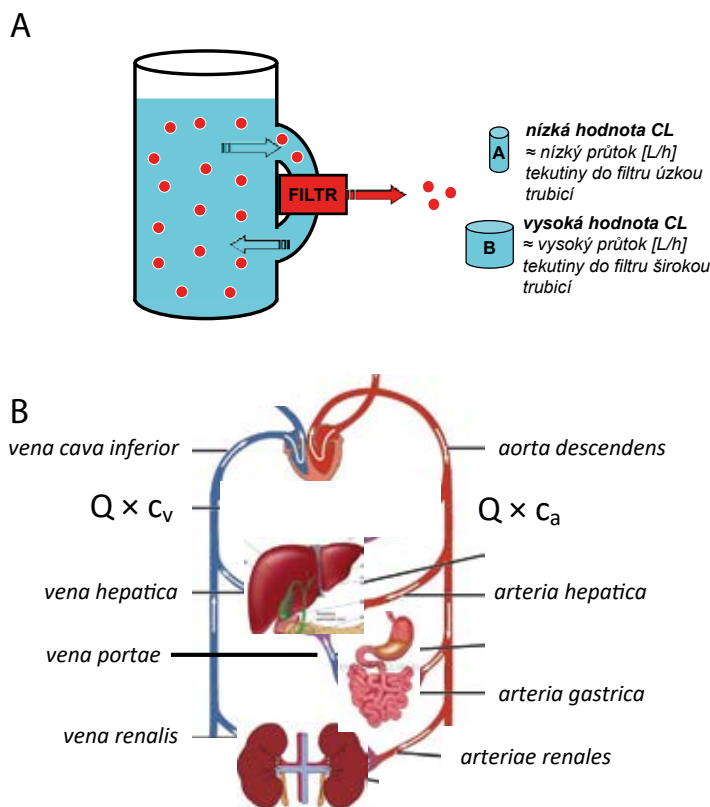
$$E = \frac{(c_a - c_v)}{c_a} \quad [3.11]$$

Extrakce léčiva z krve protékající orgánem závisí na vazbě léčiva v plazmě, rychlosti transportu a metabolické aktivitě orgánu. Pokud průnik léčiva do orgánu, metabolismus a exkrece probíhají rychle, blíží se E jedné (100 %). Orgánová clearance je omezena pouze rychlostí přísunu léčiva a odpovídá průtoku krve orgánem. U jiných léčiv jsou pro orgánovou clearanci limitující naopak procesy odstraňující léčivo z krve, které jsou pomalé. Hodnota E je nízká a blíží se nule. Jejich orgánová clearance se mění především vlivem změny rychlosti metabolismu (indukce/inhibice) a vazby léčiva v plazmě (větší volná frakce $\approx$ větší CL).

Pro eliminaci léčiva ze systémového krevního oběhu je rozhodující **hepatální (jaterní) clearance (symbol CL_h)** a **renální (ledvinná) clearance (symbol CL_r)**. Clearance celkovou a renální je možné poměrně snadno zjistit vyšetřováním koncentrace léčiva v plazmě a jeho množství vyloučeného do moči. Rozdíl mezi hodnotami celkové a renální clearance ($CL - CL_r$) se označuje jako **nerenální clearance**. Její rozhodující část tvoří obvykle jaterní clearance. Fyziologický pohled na celkovou clearanci a její dvě základní složky je důležitý pro posouzení vlivu onemocnění jater a ledvin jako hlavních eliminačních orgánů na rychlost eliminace a případnou úpravu dávkování.

Hodnotu clearance ovlivňují vlastnostmi molekuly léčiva i organizmus. Z faktorů na straně organismu se uplatňují:

- věk
- genetický polymorfismus enzymů a transportérů
- onemocnění jater a ledvin
- snížené zásobení eliminačních orgánů krví (kardiovaskulární choroby, šokové stavy aj.)
- lékové interakce na úrovni metabolismu i exkrece



Obr. 3.14 Interpretace clearance: A – základní pohled na clearanci jako na objemovou rychlost očišťování distribučního objemu od léčiva: Tekutina s léčivem o koncentraci c_p proudí trubicí do filtru objemovou rychlostí, která se rovná CL. Filtr odstraňuje veškeré léčivo a tekutina se vrací do nádoby. Čím větší objem tekutiny proteče za jednotku času filtrem, tím se odstraní úměrně více léčiva (eliminované množství za časovou jednotku = $CL \times c_p$). Celkový objem tekutiny odpovídá distribučnímu objemu léčiva v organismu. V tekutině postupně klesá koncentrace c_p ; B – fyziologický pohled na clearanci ukazující na její aditivní charakter: celková clearance je součtem orgánových clearancí ($CL_{\text{renální}} + CL_{\text{jaterní}} + \text{další} \dots$). Je ovlivněna krevním zásobením eliminačních orgánů a jejich schopností odstranit léčivo z krve (Q – rychlost průtoku krve orgánem, c_a – koncentrace látky na arteriální straně, c_v – koncentrace látky na žilní straně).

3.8.3 Eliminace podle kinetiky prvního (lineární farmakokinetika) řádu a nultého řádu (nelineární, satureovatelná farmakokinetika)

Podle vztahu [3.9] je rychlost eliminace léčiva z organismu v každém okamžiku úměrná jeho koncentraci v krvi a faktorem úměrnosti je clearance. Logicky vyvstává otázka, zda eliminační orgány odstraňují léčivo stejně efektivně při nízkých i vysokých koncentracích léčiva v krvi. Je kapacita orgánů eliminovat léčivo (hodnota orgánové a potažmo celkové clearance) limitována a má rychlost eliminace nepřekročitelné maximum?

Podle odpovědi na tuto otázku rozdělujeme léčiva na dvě skupiny:

- léčiva eliminovaná podle kinetiky prvního řádu, které říkáme také lineární farmakokinetika;
- léčiva eliminovaná podle kinetiky nultého řádu, označované také jako nelineární farmakokinetika.

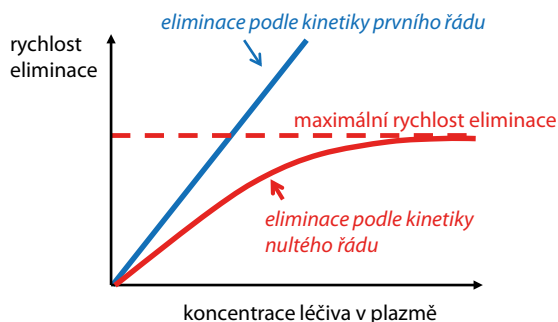
Obě skupiny léčiv se zásadně odlišují farmakokinetikou, rozdíly jsou jasně patrné na křivce koncentrace-čas po jednorázovém i opakovaném podání léčiva (viz dále) a významně se promítají do dávkování.

Při eliminaci podle kinetiky prvního řádu se rychlost eliminace zvyšuje přímo úměrně ke koncentraci léčiva

v plazmě, závislost vyjadřuje přímka a její směrnice (sklon) je hodnota clearance (obr. 3.15). Při eliminaci nultého řádu, tj. saturovatelné eliminaci, je nárůst rychlosti eliminace v oblasti nízkých koncentrací přibližně lineární ale postupně se zpomaluje. Po dosažení maximální hodnoty se rychlost eliminace již dále nezvyšuje. Zůstává konstantní a rovná maximální rychlosti, přestože se dále zvyšuje koncentrace léčiva v plazmě. Jde o projev saturace eliminace v oblasti vysokých koncentrací léčiva. Pokud do vztahu [3.7] dosadíme do čitatele maximální rychlost eliminace a zvyšujeme hodnotu koncentrace ve jmenovateli, snadno si ověříme, že clearance léčiv s eliminační kinetikou nultého řádu se s rostoucí koncentrací snižuje! V rozmezí koncentrací dosažených po podání doporučených terapeutických dávek je podle kinetiky prvního řádu eliminováno více než 95 % léčiv. **Ríkáme, že jejich farmakokinetika je lineární. Farmakokinetika nepodléhá saturaci.** Při předávkování, spojeném s mnohem vyššími koncentracemi, se ale pochopitelně může i u této skupiny léčiv projevit nelinearita farmakokinetiky.

Eliminace podle kinetiky prvního řádu

Pro farmakoterapeutickou praxi má větší význam věnovat se otázkám, jak se projevuje eliminace podle prvního nebo nultého řádu na křivce koncentrace-čas a jak ovlivňuje dávkování. Obrázek 3.16 ukazuje křivky plazmatické koncentrace léčiva po injekčním podání tří dávek léčiva, z nichž druhá je dvojnásobkem a třetí čtyřnásobkem první dávky. Průběh křivek je takový, že v každém čase je koncentrace po dvojnásobné dávce

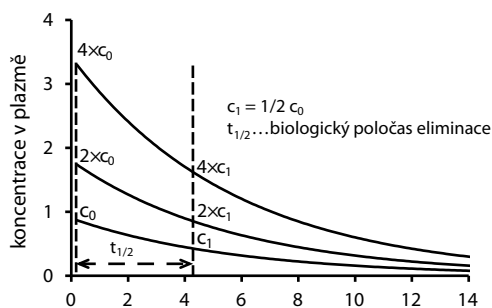


Obr. 3.15 Závislost rychlosti eliminace podle kinetiky nultého a prvního řádu na koncentraci léčiva v plazmě. Při eliminaci podle kinetiky prvního řádu je clearance faktorem přímé úměrnosti mezi rychlostí eliminace a koncentrací léčiva v plazmě (jde o sklon modré přímky) a je nezávislá na koncentraci (při změně koncentrace zůstává konstantní). Při eliminaci podle kinetiky nultého řádu se nárůst rychlosti eliminace při zvyšující se koncentraci neustále zpomaluje, až se zastaví. Jde o důsledek saturace eliminace.

2krát větší a po čtyřnásobné dávce 4krát větší než po základní dávce. Počáteční koncentrace, která se vytvoří po rychlé iniciální distribuční fázi, není ještě ovlivněna eliminací a je přímo úměrná dávce (tj. 2krát větší po dvojnásobné dávce a 4krát po čtyřnásobné dávce ve srovnání s dávkou základní) a nepřímo úměrná distribučnímu objemu ($C_0 = D/V_d$).

Eliminace podle kinetiky prvního řádu probíhá tak, že za stejný časový interval, tzv. **biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)**, dojde na všech křivkách k poklesu koncentrace z počáteční hodnoty právě na polovinu. Po uplynutí dalšího poločasu eliminace se koncentrace na všech křivkách opět sníží na polovinu, ale poměr jejich velikostí zůstane vždy stejný, tj. 1 : 2 : 4 (v pořadí od nejnižší dávky). To ale znamená, že eliminační orgány za stejný čas odstranily z plazmy množství látky úměrné dávce, které bylo 2krát větší po dvojnásobné dávce a 4krát větší po čtyřnásobné dávce než po nejnižší dávce. Pokles koncentrace je po vyšších dávkách také úměrně rychlejší. Zároveň se na všech křivkách zpomaluje s ubíhajícím časem po podání. Takový tvar křivky koncentrace-čas nazýváme exponenciální. Bližší vysvětlení je uvedeno v kapitole 3.8.4, pojednávající o biologickém poločasu eliminace.

Zamysleme se dále nad informací o lineární farmakokinetice, kterou podává obrázek 3.16. Po celý časový interval od aplikace léčiva až do vyloučení podaného množství je poměr velikostí koncentrací úměrný poměru dávek. Můžeme říci, že celková expozice (vystavení) organismu léčivu, o které vypovídá křivka plazmatická koncentrace-čas, se zvyšuje přímo úměrně s dávkou.



Obr. 3.16 Závislost plazmatické koncentrace c_p na čase po injekčním podání léčiva s lineární farmakokinetikou (eliminace podle kinetiky prvního řádu). Křivky 1, 2 a 3 ukazují koncentrace po podání základní dávky, jejího dvojnásobku a čtyřnásobku. V každém čase po podání je koncentrace na křivce 2 dvojnásobkem a na křivce 3 čtyřnásobkem koncentrace na křivce 1. Na obrázku je dále vyznačen časový interval, během kterého se koncentrace na každé křivce snížila z počáteční hodnoty na jednu polovinu. Jde o tzv. biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$).

Z tohoto důvodu jsou úpravy dávkování léčiv s lineární farmakokinetikou jednoduché, alespoň z pohledu změn expozice organismu léčivu: po podání dvojnásobné dávky je 2krát větší, podání poloviční dávky má za výsledek 2krát menší expozici apod.

Je nutné zdůraznit, že expozice organismu léčivu závisí na dávce, celkové clearanci vypovídající o rychlosti eliminačních dějů a u extravaskulárního (mimocévního) podání také na absolutní biologické dostupnosti léčiva.

Existuje způsob, jak jednoduše pomocí jedné charakteristiky, odvozené z křivky koncentrace-čas, porovnat celkovou expozici organismu, tj. přetrvávání léčiva v plazmě, a tím i v ostatních částech organismu při neustále se měnící koncentraci? Takovou charakteristikou je **plocha pod křivkou koncentrace-čas, což je plocha ohraničená křivkou a časovou osou** (osa nezávisle proměnných, tj. osa x). Je označována zkratkou AUC (z angl. *area under the curve*). Plocha pod křivkou se obecně vypočítá matematickou integrací dané závislosti, v našem případě závislosti koncentrace na čase, označené symbolem $c_p(t)$:

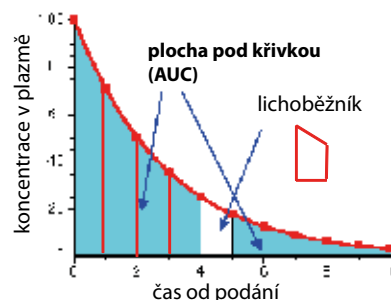
$$AUC = \int c_p(t) dt \quad [3.12]$$

Rovnici křivky koncentrace-čas lze získat a integrovat pak provést pomocí počítačových farmakokinetických programů. Mnohem jednodušší a pro některé aplikace preferovaný postup představuje **výpočet AUC lichoběžníkovým pravidlem**. S určitou nepřesností se AUC získá jako součet ploch lichoběžníků, na které plochu pod křivkou rozdělíme (obr. 3.17). **Pro léčiva s lineární farmakokinetikou je velikost plochy AUC přímo úměrná dávce**. Např. zdvojnásobení dávky se projeví zvýšením AUC na dvojnásobek. Plocha pod křivkou koncentrací se ve farmakokinetice dále využívá k odhadu clearance (kapitola 3.8.5) a k posouzení biologické dostupnosti léčiva (kapitola 3.9.8).

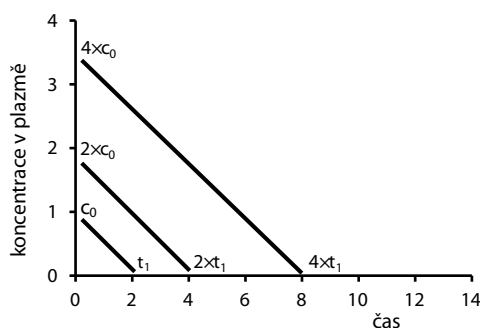
Účinek některých léčiv, zvláště antibakteriálních a protinádorových chemoterapeutik, je úměrný celkové expozici organismu nadprahovým koncentracím léčiva. V případě lineární farmakokinetiky jsou AUC i účinek takových léčiv úměrné dávce. V závislosti na mechanismu účinku a dávkování může být i u dalších léčiv s lineární farmakokinetikou intenzita účinku úměrná dávce a snižovat se rychlostí odpovídající poklesu koncentrace léčiva v plazmě.

Eliminace podle kinetiky nultého řádu

Schematické znázornění křivek koncentrace-čas u léčiva s nelineární, tj. saturovatelnou, farmakokinetikou podává obrázek 3.18. Stejně jako v modelovém případě na obrázku 3.16, jsou podány tři dávky v poměru veli-



Obr. 3.17 Plocha pod křivkou koncentrací (AUC) a znázornění jejího výpočtu lichoběžníkovou metodou, součtem ploch lichoběžníků, jejichž horní strana je ohraničena spojnici mezi naměřenými koncentracemi léčiva a spodní časovou osou x. Čtverečky symbolizují naměřené koncentrace léčiva v plazmě.



Obr. 3.18 Závislost plazmatické koncentrace c_p na čase po injekčním podání léčiva s nelineární farmakokinetikou (eliminace podle kinetiky nultého řádu). Závislosti ve tvaru přímky ukazují koncentrace po podání základní dávky, jejího dvojnásobku a čtyřnásobku. Celkový čas potřebný k eliminaci je přímo úměrný počáteční koncentraci v plazmě a dávce (n -násobné koncentraci odpovídá n -násobný čas potřebný k eliminaci látky). Další vysvětlení je v textu.

kostí 1 : 2 : 4, ale eliminace léčiva je zcela saturována již po nejnižší z nich. Koncentrace se snižuje rychlostí, která se s ubíhajícím časem od podání léčiva nemění (závislost má tvar přímky) a je po všech třech dávkách stejná (sklon přímek je stejný, jsou rovnoběžné). Pokles koncentrace je lineární a celková doba potřebná pro eliminaci léčiva je úměrná dávce a počáteční koncentraci. Tato skutečnost je dobře známá všem, kteří čekali na eliminaci etanolu po konzumaci této látky. Podobně čas, potřebný na snížení koncentrace na polovinu počáteční hodnoty, je závislý na koncentraci, a tedy na každé křivce různý a s ubíhajícím časem se na každé z nich zkracuje.

Dalším důležitým důsledkem eliminace podle kinetiky nultého řádu je, že celková expozice organismu se zvyšuje progresivně (exponenciálně) s dávkou a nikoli přímo úměrně jako u kinetiky prvního řádu. V našem modelovém případě je poměr velikostí ploch AUC 1 : 4 : 16.

Při stálém přívodu léčiva se saturovatelnou eliminací do organismu (opakované podávání, dlouhodobá infuze) rychlosti převyšující maximální rychlost eliminace dojde v každém případě dříve nebo později k intoxikaci organismu v důsledku předávkování (viz kap. 3.9.7).

Na závěr této kapitoly připomeňme některé příklady látek, které jsou eliminovány podle kinetiky nultého řádu: kromě známých látek, jako jsou salicyláty, teofylin, fenytoin, jsou to i fluoxetin a omeprazol (a další léčiva) ve vyšších dávkách a např. již zmíněný etanol.

3.8.4 Biologický poločas eliminace

Rychlostní konstanta eliminace

Stojí za povšimnutí a hlubší rozbor, že v případě kinetiky eliminace prvního řádu zůstává hodnota biologického poločasu eliminace, zkráceně „eliminačního poločasu“, léčiva stejná, i když se dávka resp. počáteční koncentrace léčiva zvyšuje a nemění se ani s časem od podání léčiva. Jedná se o důsledek skutečnosti, že eliminační kapacita organismu je dostatečná k tomu, aby rychlost eliminace probíhala rychlostí přímo úměrnou koncentraci léčiva v plazmě.

Biologický poločas eliminace informuje o rychlosti poklesu koncentrace léčiva v krevní plazmě nebo v krvi (v závislosti na tom, jaké koncentrace jsou sledovány), a tím i o rychlosti úbytku množství léčiva v organismu. Znalost hodnoty $t_{1/2}$ má při dávkování léčiv mnohostranné využití, např. pro výpočet doby potřebné k prakticky úplné eliminaci léčiva po jednorázovém podání nebo k odhadu času potřebného pro snížení koncentrace z výchozí koncentrace na jakoukoli jinou koncentraci apod.

V předchozí kapitole bylo uvedeno, že pokles koncentrace léčiva s eliminací prvního řádu je exponenciální – jeho rychlost je v každém okamžiku přímo úměrná koncentraci léčiva.

Rovnice, popisující závislost koncentrace léčiva na čase má tvar:

$$c_p(t) = c_p(0) \times e^{-(k_e \times t)} \quad [3.13]$$

Podle uvedené rovnice [3.13] je plazmatická koncentrace léčiva v čase t od podání $c_p(t)$ ovlivněna počáteční koncentrací $c_p(0)$ v čase 0, tj. v okamžiku podání (ale v praxi po několika minutách potřebných k rozptýlení lé-

čiva v krevním řečišti a rychle perfundovaných tkáních) a dále hodnotou tzv. **rychlostní konstanty eliminace** k_e , jejíž velikost ovlivňuje rychlost poklesu koncentrace s ubíhajícím časem. Vyšší hodnota k_e odpovídá vyšší rychlosti eliminace. Podobný tvar má např. rovnice popisující rozpad ve velkém souboru radioaktivních prvků (rozpadový zákon).

Definice biologického poločasu eliminace: „**Biologický poločas eliminace (symbol $t_{1/2}$) je čas potřebný k tomu, aby se aktuální koncentrace léčiva v plazmě snížila na polovinu**“ a výše uvedená rovnice [3.13] pro exponenciální pokles koncentrace léčiva nám dovolí vyjádřit vztah mezi hodnotami $t_{1/2}$ a k_e . Za časový interval odpovídající $t_{1/2}$ se koncentrace sníží z hodnoty $c_p(0)$ na jednu polovinu. Do rovnice dosadíme aktuální čas $t = t_{1/2}$ a aktuální koncentraci $c_p(t) = \frac{1}{2} \times c_p(0)$ a po vykrácení $c_p(0)$ na obou stranách zbudě:

$$\frac{1}{2} = e^{-(k_e \times t/2)} \quad [3.14]$$

Po zlogaritmování obou stran rovnice a úpravě získáme:

$$t_{1/2} = \ln(2)/k_e, \quad [3.15]$$

kde přirozený logaritmus dvou, $\ln(2) \approx 0,7$.

Fyzikální rozměr konstanty k_e je (1/čas), např. (1/h). Biologický poločas eliminace většiny léčiv je v řádu hodin a méně často minut.

Jak schematicky znázorňuje **obr. 3.19A**, za dobu odpovídající pěti biologickým poločasům se koncentrace léčiva v plazmě sníží z počáteční hodnoty bezprostředně po podání (100 %) až na přibližně 3 % (**pravidlo pěti poločasů**).

Po podání léčiva dojde během distribuční fáze k vytvoření distribuční rovnováhy mezi plazmou a tkáněmi, kdy koncentrace volného léčiva jsou stejné, ale celkové koncentrace se liší podle míry vazby léčiva v plazmě a tkáních (viz část *distribuce*). Od tohoto okamžiku probíhá pokles koncentrace léčiva v plazmě pouze vlivem jejího „očišťování od léčiva“ v eliminačních orgánech a zároveň klesá koncentrace i ve všech částech organismu, ve kterých se obnovuje distribuční rovnováha s plazmou a snižuje se tak množství léčiva v celém organismu. Pokles koncentrace na křivce koncentrace-čas může mít jednu fázi (= monoexponenciální pokles) nebo více fází (např. 2 fáze = biexponenciální pokles, první rychlejší a druhá pomalejší). Je to pak způsobeno tím, že snižování koncentrace je důsledkem většího počtu dějů s různým časovým průběhem. Např. distribuce může mít několik fází, protože průnik léčiva do různých farmakokinetických kompartmentů probíhá odlišnou