GRADA

Jiřina Martínková a kolektiv

Farmakologie

pro studenty zdravotnických oborů

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Věnováno Majdě

Jiřina Martínková a kolektiv

Farmakologie

pro studenty zdravotnických oborů

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Grada Publishing

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. Jiřina Martínková, CSc., a kolektiv

FARMAKOLOGIE
PRO STUDENTY ZDRAVOTNICKÝCH OBORŮ
2., zcela přepracované a doplněné vydání

Hlavní autorka a editorka: prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Autorský kolektiv: MUDr. Jiří Grim, Ph.D., MUDr. Helena Hojdíková, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., doc. MUDr. Jiřina Chládková, Ph.D., MUDr. Karel Kulda, prof. MUDr. Jan Libiger, Ph.D.

Recenzent: doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

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

© Grada Publishing, a.s., 2018
Cover Photo © depositphotos.com, 2018
Autorem obrázku 10.2 je PhDr. Josef Bavor.
Ostatní obrázky překreslili a upravili podle podkladů dodaných hlavní autorkou Hana Kalhousová a Karel Mikula.
Podklady k obrázkům 1.7c, 1.20b, 1.23, 1.25a, b, 1.26, 1.27, 1.34, 2.4, 2.5a, b, c, 5.3a, b, 5.5, 12.1, 12.2, 14.3, 14.4, 14.5a, 14.6, 16.4 a 16.5 poskytl časopis Remedia.

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 7013. publikaci
Odpovědná redaktorka Mgr. Ivana Podmolíková
Sazba a zlom Karel Mikula
Počet stran 520
2. vydání, Praha 2018
Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Autoři děkují časopisu Remedia za výtvarně velmi zdařilé a názorné obrázky, které nepochybně přispějí k výuce i poučení.

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 nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-0929-6 (pdf)
ISBN 978-80-247-4157-4 (print)

Obsah

Předmluva k 1. vydání **11**

Předmluva k 2. vydání **13**

1 Obecné principy ve farmakologii **15**

1.1 Úvod 15
1.2 Léčivo, léčivý přípravek 15
1.3 Farmakodynamika 16
1.3.1 Odpověď na molekulární úrovni 16
1.3.2 Odpověď na úrovni tkání a systémů 22
1.3.3 Systémová (klinická) odpověď (reakce) na podaný LP 22
1.3.4 Odpověď v čase po podání LP. Vztah k plazmatickým koncentracím LP 23
1.4 Farmakokinetika 24
1.4.1 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v těle 25
1.4.2 Farmakokinetické děje: absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece. Metabolická biodegradace + exkrece = eliminace 32
1.4.3 Farmakokinetické parametry a jejich využití v praxi 46
1.5 Faktory určující reakci (odpověď) pacienta na LP 56
1.5.1 Faktory vztahující se k LP 57
1.5.2 Faktory vztahující se k pacientovi 62
1.5.3 Faktory vztahující se k LP i k pacientovi 75
1.6 Reakce (odpověď) pacienta na podaný LP 82
1.6.1 Reakce normergní, očekávaná, zamýšlená 82
1.6.2 Reakce nežádoucí 83
1.7 Indikace a kontraindikace 85
1.8 Lékové interakce 86
1.9 Jak individuálně upravit dávkování léčiv 89
1.9.1 Farmakodynamický princip 89
1.9.2 Farmakokinetický princip 89
1.10 Jak hodnotit reakci (odpověď) pacienta na lék 92
1.11 Jak uvést nový LP do praxe 93
1.11.1 Preklinické hodnocení 93
1.11.2 Klinické hodnocení nového léčiva (KHL) 93
1.11.3 Léčivé přípravky originální, generika 97
1.11.4 Národní a evropská legislativní autorita, vládní agentura USA . . . 97
1.12 Biologická léčba 98

2 Látky ovlivňující periferní nervový systém **105**

2.1 Úvod 105
2.2 Eferentní vegetativní (visceromotorický) systém 105
2.2.1 Cholinergní systém 105
2.2.2 Adrenergní systém 117
2.3 Somatomotorický nervový systém 128

2.3.1 Myorelaxancia . . . 128
2.4 Somatosenzitivní nervový systém . . . 131
2.4.1 Lokální anestetika . . . 131

3 Látky ovlivňující centrální nervový systém . . . 135
3.1 Úvod – přenos vzruchu na nervových synapsích CNS, systémy neurotransmiterů . . . 135
3.2 Léčiva ovlivňující CNS . . . 138
3.2.1 Léčiva působící na afektivní poruchy (poruchy nálady) . . . 140
3.2.2 Léčiva ovlivňující psychické integrace (myšlení a vnímání) . . . 150
3.2.3 Neurodegenerativní poruchy a jejich léčba . . . 155
3.2.4 Léčiva při poruchách hybnosti . . . 160
3.2.5 Léčiva ovlivňující bdělost a stav vědomí . . . 168
3.3 Léková závislost (syndrom závislosti) . . . 175
3.3.1 Psychotropně účinné látky vyvolávající závislost . . . 177
3.3.2 Stručný přehled farmakoterapie lékové závislosti a jejích důsledků . . . 186

4 Léčiva ovlivňující bolest a zánět . . . 189
4.1 Úvod . . . 189
4.2 Opioidní analgetika . . . 189
4.3 Neopioidní analgetika . . . 197
4.3.1 Analgetika-antipyretika . . . 197
4.3.2 Nesteroidní protizánětlivé látky – antiflogistika – antirevmatika . . . 198
4.3.3 Koanalgetika . . . 202
4.4 Útlum bolesti. Volba opioidních a neopioidních analgetik . . . 203
4.5 Základní protizánětlivé látky, nemoc modifikující látky . . . 206
4.6 Imunosupresiva . . . 207
4.7 Anticytokinová biologická léčba . . . 209
4.8 Antiuratika . . . 211

5 Látky ovlivňující kardiovaskulární systém . . . 213
5.1 Látky kardiotropní . . . 213
5.1.1 Antiarytmika . . . 213
5.1.2 Kardiotonika – léčiva zvyšující stažlivost myokardu . . . 219
5.2 Léčiva indikovaná při arteriální hypertenzi a ischemické chorobě srdeční (angině pectoris, infarktu myokardu a srdečním selhání) . . . 221
5.2.1 Diuretika . . . 221
5.2.2 Vazodilatancia . . . 223
5.2.3 Betalytika (antagonisté β-receptorů), alfa$_1$-lytika (antagonisté α_1-receptorů), centrálně působící antihypertenziva . . . 234
5.2.4 Bradiny . . . 236
5.2.5 Stručná etiopatogeneze onemocnění AH a ICHS a požadavky na léčiva . . . 237
5.3 Léčiva pro dysfunkci regionálního a místního krevního řečiště . . . 242
5.3.1 Antagonisté receptorů pro endotelin, sentany . . . 242

5.3.2 Aktivátory solubilní guanylátcyklázy (sGC/cGMP) nebo adenylátcyklázy (sAC/cAMP). Agonisté prostacyklinových (IP) receptorů . . . 242
5.3.3 Inhibitory fosfodiesterázy (fdi-5) . . . 243
5.3.4 Vazodilatancia při onemocnění periferních cév . . . 244
5.4 Venotonika . . . 244

6 Diuretika . . . 245
6.1 Úvod . . . 245
6.2 Diuretika působící v proximálním tubulu – inhibitory karboanhydrázy . . . 247
6.3 Diuretika působící v Henleově kličce – kličková diuretika . . . 247
6.4 Diuretika působící v distálním tubulu – thiazidy . . . 249
6.5 Diuretika působící ve sběrných kanálcích – kalium šetřící diuretika a aquaretika . . . 250
6.6 Osmotická diuretika . . . 251

7 Hypolipidemika. Antiobezitika . . . 253
7.1 Hyperlipoproteinemie, dyslipidemie . . . 253
7.1.1 Terapie hyperlipidemie a dyslipidemie . . . 257
7.2 Antiobezitika . . . 260

8 Autakoidy (lokální hormony) . . . 263
8.1 Histamin a antihistaminika . . . 263
8.1.1 Histamin a jeho význam . . . 263
8.1.2 Antihistaminika . . . 263
8.2 Serotonin a antiserotoninergika . . . 266
8.2.1 Serotonin a jeho význam . . . 266
8.2.2 Látky ovlivňující receptory serotoninu (serotoninergní) . . . 267
8.3 Bradykinin a antagonisté bradykininu . . . 268
8.4 Autakoidy odvozené od kyseliny arachidonové . . . 269
8.4.1 Prostaglandiny (PG) . . . 269
8.4.2 Prostacyklin (PGI_2) . . . 270
8.4.3 Tromboxany (TX) . . . 270
8.4.4 Leukotrieny . . . 270

9 Látky ovlivňující hladké svalstvo mimocévní a svaly děložní . . . 271
9.1 Glaukom (zelený oční zákal) . . . 271
9.2 Léčiva ovlivňující tonus/motilitu dělohy . . . 274
9.2.1 Léčiva zvyšující tonus/motilitu dělohy – uterotonika . . . 274
9.2.2 Léčiva snižující tonus/motilitu dělohy – tokolytika . . . 275

10 Léčiva ovlivňující trávicí a močový trakt . . . 277
10.1 Léčiva používaná při dyspepsii . . . 277
10.2 Léčiva používaná k léčbě vředové choroby žaludku a duodena (antiulcera) . . . 277
10.2.1 Léčiva snižující sekreci kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami sliznice . . . 278
10.2.2 Neutralizace HCl již vytvořené . . . 280
10.2.3 Tvorba ochranné vrstvy . . . 280

10.2.4 Antihelikobakterová léčba 280
10.3 Léčiva ovlivňující nauzeu a zvracení 280
10.3.1 Emetika 281
10.3.2 Antiemetika 281
10.4 Látky ovlivňující motilitu trávicího ústrojí 283
10.4.1 Prokinetika 283
10.4.2 Spasmolytika trávicího ústrojí 283
10.5 Karminativa 285
10.6 Deflatulencia 285
10.7 Prebiotika + probiotika = eubiotika 285
10.8 Léčiva používaná k úpravě poruch vyprazdňování 287
10.8.1 Projímadla – laxativa 287
10.8.2 Léčiva působící proti průjmu – antidiaroika, obstipancia 289
10.9 Léčiva používaná k substituční léčbě poruch v GIT 290
10.9.1 Acida 290
10.9.2 Pankreatické enzymy 290
10.9.3 Enzymy k dlouhodobé substituční léčbě dědičných onemocnění lipidového metabolismu 291
10.10 Léčiva pro idiopatické střevní záněty (*inflammatory bowel disease, IBD*) 291
10.10.1 Léčba ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci konvenčními léčivy 291
10.10.2 Biologická léčba idiopatické střevní nemoci 292
10.11 Antihemoroidalia 293
10.11.1 Místně působící antihemoroidalia 293
10.11.2 Celkově působící antihemoroidalia 293
10.12 Hepatoprotektiva 294
10.13 Léčiva u onemocnění žlučníku a žlučových cest 294
10.13.1 Cholagoga 294
10.13.2 Léčiva k rozpouštění žlučových kamenů 295
10.14 Léčiva napomáhající hemostáze při akutním krvácení z GIT 295
10.14.1 Varikózní původ 295
10.14.2 Farmakoterapie nevarikózního krvácení 296
10.15 Léčiva určená k ovlivnění funkčních poruch a onemocnění močového traktu 296
10.15.1 Léčba močové inkontinence 298
10.15.2 Benigní hyperplazie prostaty (BHP) 298

11 Léčiva u onemocnění dýchacích cest 301
11.1 Antiastmatika 301
11.1.1 Bronchodilatancia 303
11.1.2 Protizánětlivé látky působící proti zánětlivým změnám a bronchiální hyperreaktivitě 306
11.1.3 Biologická léčba astmatu 307
11.2 Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) 308
11.3 Antitusika 309
11.3.1 Antitusika kodeinového typu 309

11.3.2 Antitusika nekodeinová . . . 309
11.4 Expektorancia, mukolytika . . . 310
11.5 Surfaktanty . . . 311

12 Léčiva ovlivňující hemostázu a trombózu . . . 313
12.1 Hemostáza . . . 313
12.2 Léčiva podporující hemostázu při nadměrném krvácení – hemostatika . . . 315
12.2.1 Hemostatika účinná ve fázi destičkové . . . 315
12.2.2 Hemostatika účinná ve fázi destičkové + koagulace . . . 315
12.2.3 Hemostatika účinná ve fázi fibrinolýzy (při nadměrné aktivaci fibrinolýzy) . . . 319
12.3 Léčiva působící proti trombóze – antitrombotika . . . 319
12.3.1 Protidestičkové (antiagregační) látky . . . 321
12.3.2 Antikoagulancia . . . 323
12.3.3 Fibrinolýza (trombolýza) a trombolytika . . . 329

13 Antianemika. Hemopoetické růstové faktory . . . 333
13.1 Antianemika – železo, vitamin B_{12} . . . 333
13.1.1 Anemie z nedostatku železa (sideropenická) . . . 333
13.1.2 Anemie z nedostatku vitaminů B_{12} a kyseliny listové . . . 334
13.2 Hemopoetické růstové faktory . . . 335
13.2.1 Erytropoetiny (epoetiny, EPO) . . . 335
13.2.2 Faktory stimulující kolonie (CSF) . . . 336
13.2.3 Trombopoetický růstový faktor – trombopoetin . . . 336

14 Hormony . . . 337
14.1 Hypothalamické a hypofyzární hormony . . . 337
14.1.1 Hypothalamické hormony . . . 338
14.1.2 Hormony předního laloku hypofýzy . . . 341
14.1.3 Hormony zadního laloku hypofýzy (neurohypofýzy) . . . 342
14.2 Hormony pankreatu . . . 344
14.2.1 Inzulin. Diabetes mellitus 1. a 2. typu, antidiabetika . . . 344
14.2.2 Inzulin v léčbě DM . . . 348
14.2.3 Perorální antidiabetika . . . 353
14.2.4 Inkretinová léčba diabetu . . . 357
14.2.5 Rizika vnášená vlastní nemocí a léčbou . . . 360
14.2.6 Porucha glukózové tolerance a metabolický syndrom (MS) . . . 362
14.2.7 Glukagon . . . 364
14.3 Hormony kůry nadledvin . . . 364
14.3.1 Glukokortikoidy . . . 364
14.3.2 Mineralokortikoidy . . . 371
14.4 Hormony štítné žlázy a antityreoidální látky . . . 371
14.4.1 Tyroxin (T_4) a trijódtyronin . . . 371
14.4.2 Kalcitonin . . . 375
14.5 Hormon příštítných tělísek, parathormon . . . 376
14.6 Pohlavní hormony . . . 376
14.6.1 Ovariální hormony . . . 376
14.6.2 Mužské pohlavní hormony – androgeny . . . 382
14.7 Léčiva v regulaci homeostázy minerálů kostí . . . 384

14.7.1 Endogenní regulace . . . 384
14.7.2 Exogenní regulace . . . 386

15 Chemoterapie mikrobiálních a virových onemocnění . . . 387
15.1 Chemoterapie antimikrobiálními látkami – antibiotiky . . . 387
15.1.1 Účinek antibiotik . . . 387
15.1.2 Betalaktamová antibiotika . . . 393
15.1.3 Makrolidy, azalidy a ketolidy . . . 408
15.1.4 Tetracykliny a glycylcykliny. Chloramfenikol . . . 412
15.1.5 Aminoglykosidová antibiotika . . . 416
15.1.6 Glykopeptidy a lipopeptidy . . . 419
15.1.7 Oxazolidinony . . . 422
15.1.8 Linkosamidy . . . 423
15.1.9 Streptograminy . . . 424
15.1.10 Polymyxiny . . . 424
15.1.11 Sulfonamidy . . . 425
15.1.12 Chinolony, fluorochinolony . . . 427
15.1.13 Antiseptika močových cest . . . 431
15.1.14 Metronidazol . . . 432
15.1.15 Antimykobakteriální látky . . . 433
15.1.16 Antimykotika . . . 438
15.2 Antivirové látky . . . 442
15.2.1 Antivirové látky proti chřipce . . . 443
15.2.2 Antiherpetické látky . . . 444
15.2.3 Antivirotika proti hepatitidě . . . 446
15.2.4 Antiretrovirové látky . . . 448

16 Farmakoterapie nádorových onemocnění . . . 455
16.1 Úvod . . . 455
16.2 Cytostatická konvenční léčba . . . 459
16.2.1 Časté projevy orgánové toxicity cytostatik . . . 471
16.3 Cílená protinádorová terapie, biologická léčba . . . 474
16.3.1 Inhibitory cytokinových receptorů a asociovaných signálních drah, které slouží nádorové buňce k růstu, proliferaci a tvorbě metastáz . . . 474
16.3.2 Imunomodulátory . . . 480
16.3.3 Látky, které modifikují biologickou odpověď na nádor . . . 481

Seznam zkratek . . . 485

Literatura . . . 492

Rejstřík . . . 498

Rejstřík účinných látek . . . 507

Souhrn . . . 520

Summary . . . 520

Předmluva k 1. vydání

Tato učebnice je určena posluchačům magisterského a bakalářského studia lékařské farmakologie (včetně klinické farmakologie) na vysokých školách zdravotnického zaměření. Jejím cílem je přispět k výuce textem pokud možno stručným, přehledným, nenáročným na svalovou sílu ani na finance, který by byl zároveň využitelný pro farmakoterapii, s níž se student setká u lůžka či v ambulanci.

K rozhodnutí ujmout se tohoto nesnadného úkolu přispěla v neposlední řadě diskuze, která odezněla na sympoziu věnovaném výuce v rámci kongresu EACPT (Evropská asociace klinické farmakologie a terapie) v červnu 2005 v polské Poznani. Zkušení experti v čele s prof. Sjöquistem vystoupili s výzvou určenou vysokoškolským učitelům farmakologie: *„Pište stručné texty odpovídající záměru pregraduální učebnice, nikoli monografie."*

To se lehce řekne, ale hůře realizuje. Farmakologie expanduje prakticky do všech medicínských oborů, jejichž nedílnou součástí je farmakoterapie. Předkládá množství objektivních dat, názorů a hypotéz. Kontinuálně vyvíjí, hodnotí a představuje nová léčiva a ta obsoletní, překonaná, zase vyřazuje. Je to nesmírně flexibilní proces. Učitel farmakologie musí data sledovat, třídit a často zjednodušovat, a to v širokém záběru. Proto si ani tento text neklade za úkol obsáhnout všechno. Stať věnovaná obecné farmakologii by měla být pro studenta metodologickým návodem. Speciální farmakologie předpokládá souběžné využívání databází, např. Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků (AISPL), databáze PubMed, Micromedex. To není chiméra. Před několika lety všechny ústavy farmakologie lékařských fakult Univerzity Karlovy obdržely v rámci sdruženého projektu MŠMT ČR dotaci určenou pro vybudování výukových učeben vybavených moderní audiovizuální technikou. Všichni studenti tedy mají možnost se s moderními informačními zdroji seznámit a pracovat s nimi. Vybavily se rovněž ústavy moravské. Ke studiu neslouží výhradně tištěný zdroj. A tištěný zdroj není vyčerpávající studnicí vědomostí, ani být nemůže.

Učebnice je věnována farmakologii, nicméně snažili jsme se o interdisciplinární přístup. Využili jsme laskavosti konzultantů, jimž bych ráda vyslovila poděkování: doc. MUDr. Janu Čápovi, CSc., MUDr. Jiřímu Grimovi, Ph.D., prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc., doc. MUDr. Dagmar Slížové, CSc., doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D., a prof. MUDr. Luboru Vokrouhlickému, DrSc.

Mimořádný dík patří především recenzentům prof. MUDr. Miloslavu Kršiakovi, DrSc., a MUDr. Josefu Šedivému, CSc., kteří svými připomínkami a náměty významně přispěli ke kvalitě i přehlednosti textu.

Zvláštní ocenění patří Haně Kalhousové, která vypracovala naprostou většinu obrázků, ať na základě originálních nápadů, nebo kreativním přispěním k náčrtku, nápadu nebo předloze. Několik originálů PhDr. Josefa Bavora svědčí o vysoké profesionalitě autora. V neposlední řadě poděkování patří i časopisu Remedia, který nabídl své dokonalé ilustrace.

Ač studenty nazývána „telefonním seznamem", je farmakologie velmi zajímavou a inspirující disciplínou, někdy až s detektivní příchutí. Přáli bychom si, aby i tento text k Vašemu podobně pozitivnímu názoru přispěl.

Za autory *prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.*

Předmluva k 2. vydání

Také druhé, přepracované vydání učebnice je určeno posluchačům magisterského a bakalářského studia lékařské farmakologie (včetně farmakologie klinické) na vysokých školách zdravotnického zaměření. I tentokrát jsme měli na mysli výzvu nestora evropské farmakologie prof. Sjöquista, přednesenou na poznaňském kongresu Evropské asociace klinické farmakologie a terapie v roce 2005. Výzva určená učitelům farmakologie nabádá k respektování přiměřených požadavků na studenty a sepisování stručných učebních textů odpovídajících záměru pregraduální učebnice.

Více než 10 let, jež uplynuly od prvního vydání, však přineslo mnoho nových poznatků, byla registrována četná progresivní léčiva, medicínská praxe si žádá vypracování nových kapitol. Učebnice se musí vypořádat s tím, jaký prostor dá léčivům z výbavy většiny lékařů v praxi (úleva od bolesti, základní protizánětlivé látky, antidiabetika, antibiotika aj.) a jaký léčivům v gesci užšího okruhu odborníků, která by mladé generaci neměla zůstat utajena, protože jde o realizaci současného vrcholného vědeckého poznání. Jsou to např. léčiva zahrnutá do „cílené léčby" v onkologii. Podobně v širším kontextu je třeba chápat „biologickou léčbu" – součást řady vymezených indikací, a to pro protizánětlivé, imunosupresivní a protinádorové účinky. Uvedená léčiva zažívají velký rozmach a přinášejí mnohdy dosud nevídaný benefit pro pacienta. Vymezení indikací, založená na dlouhodobém hodnocení přínosu a rizik, však přinese budoucnost. Velký až převratný pokrok byl zaznamenán také v oblasti antivirové léčby, ve které má i česká věda své zásluhy. Je inspirující pro naši mladou generaci?

Text reflektuje také vývoj vědomostí a zkušeností v základních lékařských oborech, uplatňujících se v doporučeních odborných společností. V důležitých souvislostech je výklad zmiňuje i zdůrazňuje. Nevýhodou však je, že nemohou mít trvalou platnost, odrážejí-li stav aktuálních vědomostí.

Výklad se nevyhýbá problémům. Odborná literatura řadu let upozorňuje na nedobrou prognózu antibiotické léčby. Proto jsme uvítali podnět studentů LF UK v Hradci Králové, kteří si přáli mít takový základní přehled o vlastnostech antibiotik, aby si mohli při nemocničních stážích vytvořit vlastní predikci individuální volby antibiotické léčby a tu pak porovnat s volbou oficiální. Chtěli porozumět významu volby první a alternativní, zastupitelnosti první a vyšší generace, přínosu nových antibiotik. Jako ideální podklad pro kreativní přístup k dané látce se autorům jevila doporučení subkomise pro antibiotickou léčbu (ČLS JEP), z nichž jsme část vložili do tabulek kapitoly 15.1. Podle citací může zájemce proniknout do problému hlouběji.

Při zvažování rozsahu učebnice jsme přivítali dostupnost současných interdisciplinárně zpracovaných textů (olomoucký autorský tým imunologů + farmakologů) autorů Křupka a kol. *Základy imunofarmakologie* (2017). Upustili jsme proto od samostatné kapitoly „Imunofarmaka", příslušná léčiva jsme vložili do stati „Biologická léčba" a podle indikací zejména do kapitoly 4 („Léčiva ovlivňující bolest a zánět") a kapitoly 16.2 („Cílená léčba v onkologii"). Zájemcům o rozsáhlejší vědomosti je možné doporučit monografii *Imunologie člověka* autorů Krejsek a kol. (2017).

Abychom eliminovali nadbytečný rozsah textu, sloučili jsme léčiva s jednotným působením do jednoho celku („Látky ovlivňující kardiovaskulární systém", kapitola 5). V hodnocení léčiva jsme kladli důraz na přínos a rizika (např. léčba ICHS a AH, antidiabetika, léčiva ovlivňující hemostázu).

Metodologickým klíčem k textu je kapitola 1.

Naše poděkování patří recenzentovi doc. PharmDr. Janu Juřicovi, Ph.D., za pečlivé prostudování textu a velmi podnětné připomínky.

Přejeme studentům, aby učebnice byla užitečným partnerem. Není určena k doslovnému memorování. Měla by být prostředkem k získání základního přehledu nutného pro farmakoterapii a pak ukazatelem cesty ve chvíli, kdy je třeba.

Za autory *prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.*

1 Obecné principy ve farmakologii

1.1 Úvod

- **Farmakologie** – vědní disciplína, která se zabývá zamýšlenými i nežádoucími účinky léčiv na živý organismus, jejich mechanismy a také osudem účinných látek v organismu.
  Farmakologie úzce spolupracuje s toxikologií (pokud je léčivo zdrojem intoxikace) a s veterinární farmakologií. Znalosti farmakologie jsou nezbytným základem pro farmakoterapii.
- **Farmakoterapie** – zabývá se využitím léčiva při léčbě pacientů.
- **Farmakokinetika** – matematický popis pohybu léčiva v organismu v čase po podání. Účinná látka po podání putuje v tělesných systémech (je roznášena krví, přestupuje do tkání, je eliminována příslušnými orgány). Tento proces můžeme popsat, stanovujeme-li účinnou látku (metabolity) v tělesných tekutinách v závislosti na čase po podání určité dávky. Dávka a časový průběh koncentrace léčiva v krvi vytvářejí *expozici těla léčivu*.
- **Farmakodynamika** – zajímá se o vztah mezi dávkou a účinkem. Studuje mechanismy interakcí mezi léčivem a cílovou strukturou, které o účinku léčiva rozhodují. Molekuly účinné látky doputují k cílovým strukturám, aby se specificky vázaly na vazebná místa selektivních proteinových molekul. Tyto selektivní molekuly účinnou látku rozeznají a přijímají – označují se jako *receptory*. Má-li látka schopnost receptor aktivovat, pak spouští postreceptorové děje, které zprostředkují účinek (odpověď) na úrovni **buněčné**, následně **tkáňové** a **systémové (klinické)**. Výsledný účinek může být ovlivněn různými **faktory (kovariátami)**.
  Ve farmakologii pojem receptor označuje proteinové molekuly, jejichž funkcí je rozeznat endogenní chemický signál a odpovědět na něj.

S trochou nadsázky můžeme simplifikovat, že dynamika popisuje to, co způsobuje účinná látka tělu, a kinetika to, jak tělo zachází s účinnou látkou.

Ve speciální farmakologii se zmíníme o moderní analýze vlastností léčiv podle vztahu mezi expozicí léčivu a odpovědí organismu (vztah mezi kinetikou a dynamikou).

1.2 Léčivo, léčivý přípravek

Léčivo – pojem zahrnuje **léčivé látky** i jejich směsi a také **léčivé přípravky**, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům.

- **Léčivé přípravky** (LP) – látky nebo jejich kombinace určené k léčení či předcházení nemocem, ke stanovení diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí, a to u lidí nebo zvířat. LP jsou většinou vyráběné hromadně (HVLP) farmaceutickým průmyslem. Jsou produkovány v šaržích. Šarží se rozumí množství LP vy-

robených v jednom výrobním cyklu. Základním znakem šarže je její *stejnorodost*. Malý počet LP se připravuje individuálně v lékárně (IPL).

Pokud posuzujeme složení, pak léčivý přípravek je kombinací účinné látky (remedium basis), látek pomocných (remedium adiuvans), konzervantů, aditiv a dalších látek nutných k vytvoření lékové formy, která svým složením a tvarem je přizpůsobena místu a cíli podání (tableta, injekce, čípek, mast).

LP připravený k vydání do rukou nemocného musí být řádně označen (účinná látka, složení, výrobce, dávka, exspirační doba aj.). Dávkování pro daného pacienta obvykle kontroluje a vypisuje magistr, a to na jedné ze stran obalu (nebo na štítku) podle doporučení, které lékař vyznačil na receptu.

LP je vybaven předepsanou ***příbalovou*** informací pro pacienta.

Názvy

Každá fyzikálně a chemicky definovaná účinná látka dostává svůj oficiální ***generický název*** (kromě názvu chemického), a to jakmile se prokáže její potenciál pro bezpečnou a účinnou terapii. Generické názvy se navrhují většinou jednotně (v celosvětovém měřítku) a také účelně, tj. tak, aby název řadil účinnou látku do určité farmakodynamické skupiny. Např. přípona -olol: betasympatolytika; -tidin: H_2-antihistaminika; -mycin (-micin): makrolidová a aminoglykosidová antibiotika apod.

Názvy schvaluje mezinárodní názvoslovná komise pro INN názvy (***I**nternational **N**onproprietary **N**ames Expert Group*).

Význam generického názvu: Umožňuje sestavit jednotný přehled účinných látek pro lékopis[1]. Používá se v odborných publikacích. V některých zemích slouží k předepisování LP (umožní farmaceutovi vybrat vhodné varianty).

V případě, že léčivo je dostupné na farmaceutickém trhu, označuje se ***názvem obchodním*** (platí i pro kombinace s jinými léčivy). Jako příklad poslouží antihypertenzivum ***ramipril*** (*generický název*) a Amiprilan, Miril, Piramil, Tritace (*obchodní názvy*). Zatímco generický název bývá jeden, obchodní názvy se mění podle vstupu výrobce na farmaceutický trh.

1.3 Farmakodynamika

V této podkapitole se budeme zabývat vztahem mezi dávkou/koncentrací a účinkem na úrovni molekulární, buněčné, tkáňové a systémové.

1.3.1 Odpověď na molekulární úrovni

Látka podaná do organismu může vyvolat účinek vlivem svých fyzikálně-chemických vlastností, např. osmotická laxancia (soli silných kyselin a zásad) jsou silně disociována, nevstřebávají se, ale osmoticky vážou vodu, a tím zvyšují střevní obsah a podporují peristaltiku. Ve většině případů však účinek léčiv závisí na existenci selektivní cílové molekuly – **receptoru** – která *recipuje* (přijímá) takovou molekulu látky – *ligand*. *Molekula ligandu* odpovídá svou konfigurací vazebnému místu receptoru – je *selektivní*,

1 V současné době u nás platí Český lékopis 2017 (ČL 2017) ze dne 31. 10. 2017 – Pharmacopoea BOHEMICA MMXVII.

váže se na vazebné místo receptoru *specifickou vazbou. Po navázání ligandu může, ale nemusí být receptor aktivován.*

Receptorem bývají nejčastěji ***proteiny***. Nejlépe popsány jsou *regulační proteiny*, které zprostředkovávají vliv endogenních mediátorů, autakoidů a hormonů. Jinou skupinou důležitou pro účinek jsou *enzymy* (např. dihydrofolátreduktáza pro metotrexát), *strukturální proteiny* (tubulin pro protizánětlivé látky) nebo ***nukleové kyseliny*** (DNA pro alkylující cytostatika) aj.

Většina receptorů je prostřednictvím biochemických mechanismů napojena na buněčné komponenty, jež zprostředkovávají buněčnou odpověď za předpokladu, že byla *dosažena efektivní* (účinná) koncentrace ligandu **(obr. 1.1)**. Pokud se interakcí ligand–receptor spouští vzájemně propojené a na sebe navazující děje (kaskády dějů), pak se označují jako *transdukce* (viz dále).

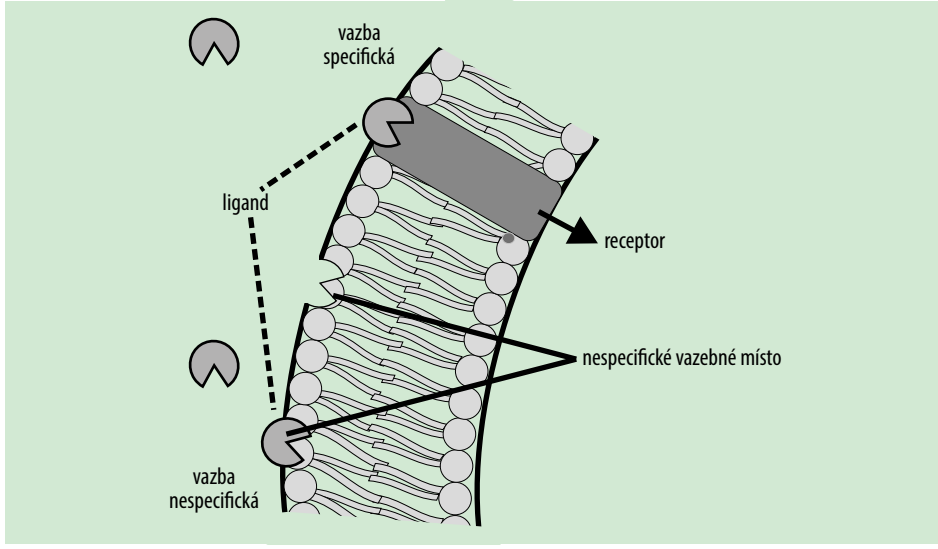
Kvantitativní aspekty interakce léčivo–receptor

Molekula látky – *ligand* – se váže reverzibilně konstantní rychlostí na selektivní vazebné místo receptoru a dává vznik **komplexu ligand–receptor**. Je-li receptor aktivován, pak se spouští buněčná odpověď (**postreceptorové děje**). Ligand, který receptor aktivuje, je **agonistou**.

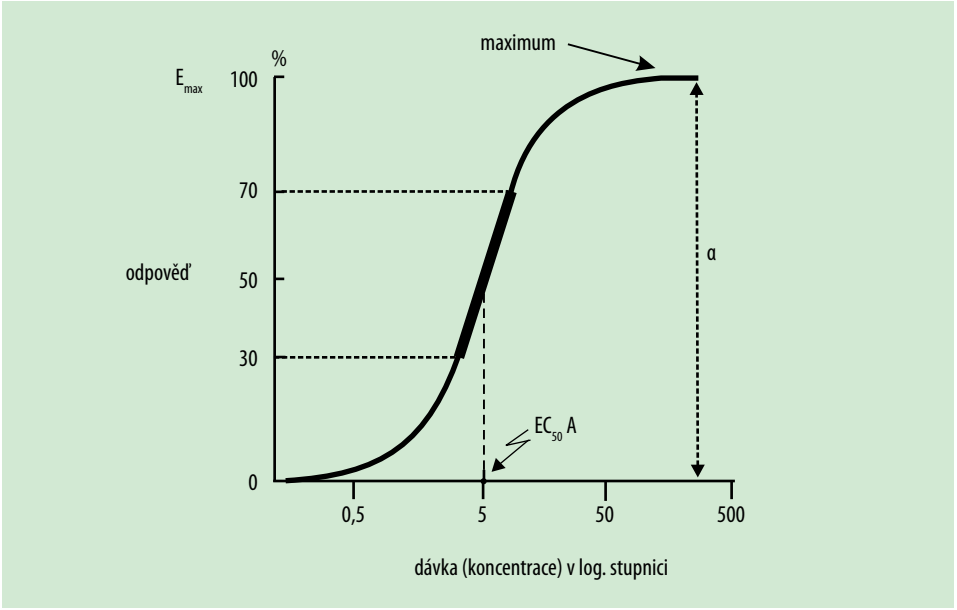
Interakci mezi receptorem a agonistou lze znázornit následovně:

$$[R] + [A] \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftharpoons}} [AR] \longrightarrow [AR]^*$$

[AR] komplex agonista–receptor
[AR]* aktivovaný receptor



Obr. 1.1 *Specifická a nespecifická vazba ligandu. Obrázek demonstruje příklad receptoru, který je uložen v lipidové dvouvrstvě biomembrány. Na receptor se váže ligand, jehož konfigurace odpovídá vazebnému místu receptoru (je selektivní), váže se specificky. Ligand se může vázat nespecificky (na nespecifické vazebné místo, tj. farmakologicky němé).*



Obr. 1.2 *Kvantitativní křivka dávka–účinek. Vyjádříme-li dávku nebo koncentraci v logaritmické stupnici (osa x) a účinek v absolutních nebo relativních hodnotách (% maximálního účinku) v lineární stupnici (osa y), pak vztah mezi oběma proměnnými bude vyjádřen esovitou křivkou dávka–účinek. Křivka mívá lineární průběh v úseku, který odpovídá 30–70 % maximálního účinku, lineární průběh může být i širší.*

Odpověď je zprostředkována efektorem nebo buněčnou transdukcí.

Pro farmakologii jsou důležité ty účinné látky, které navozují odpověď závislou na **dávce** nebo **koncentraci**. Vztah mezi efektivní koncentrací (v místě účinku) agonisty a odpovědí charakterizuje **křivka dávka–účinek** (*dose-response curve*) **(obr. 1.2)**. Křivka dávka–účinek umožňuje analyzovat vlastnosti komplexu „agonista–receptor".

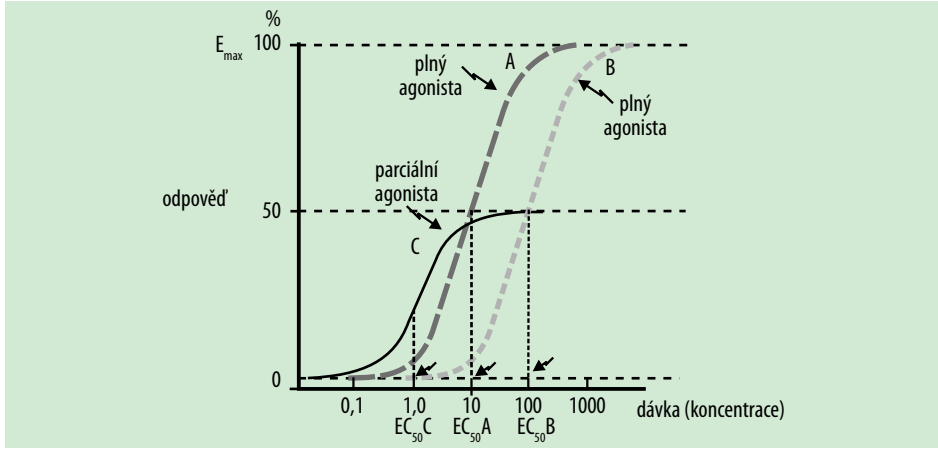
Pomocí křivky můžeme stanovit dvě základní dynamické vlastnosti – afinitu a vnitřní aktivitu.

Afinita ligandu k receptoru je schopnost navázat se na vazebné místo selektivního receptoru. Je definována jako dávka (koncentrace), která vede k poloviničnímu účinku z možného maxima – $\mathbf{ED}_{50}$ (EC_{50}) **(obr. 1.2, 1.3)**. Afinita je tím vyšší, čím nižší dávky (koncentrace) je třeba k navození odpovědi.

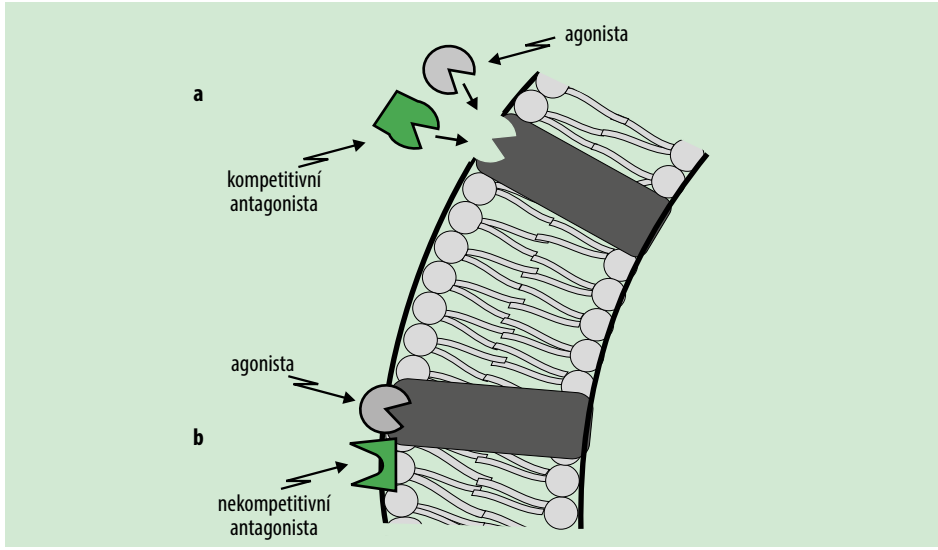
Vnitřní aktivita (označovaná řeckými písmeny) je schopnost aktivovaného komplexu agonista–receptor vyvolat odpověď. Navodí-li látka A maximální možnou odpověď ($\mathbf{E}_{max}$), pak její vnitřní aktivita $\alpha = 1$, látka A je **plným agonistou**.

Parciální agonista (dualista): Pokud je odpověď nižší, např. poloviční **(obr. 1.3**, látka C), pak její vnitřní aktivita $\gamma = 0{,}5$. Látka C je parciální agonista. Parciální agonista se chová „obojetně". V nepřítomnosti plného agonisty působí jako agonista. V přítomnosti plného agonisty se chová jako antagonista, protože neumožní uplatnit vnitřní aktivitu plného agonisty.

Antagonista: Některý z ligandů může obsadit vazebné místo receptoru, ale jeho *vnitřní aktivita je nulová*, receptor není aktivován. Ligand nedovolí, aby byl receptor



Obr. 1.3 *Plný a parciální agonista. Vnitřní aktivita látky A a B dosahuje maxima (α i β = 1), oba ligandy jsou agonisty plnými. Vnitřní aktivita látky C je poloviční (γ = 0,5), proto se označuje jako agonista parciální – částečný (dualista). Jaká je afinita? K dosažení poloviního účinku látky A je třeba 10 mg, zatímco v případě látky B až 100 mg. Afinita látky B (schopnost obsadit receptor) je nižší, ačkoli jde o plného agonistu. Afinita látky C je nejvyšší.*



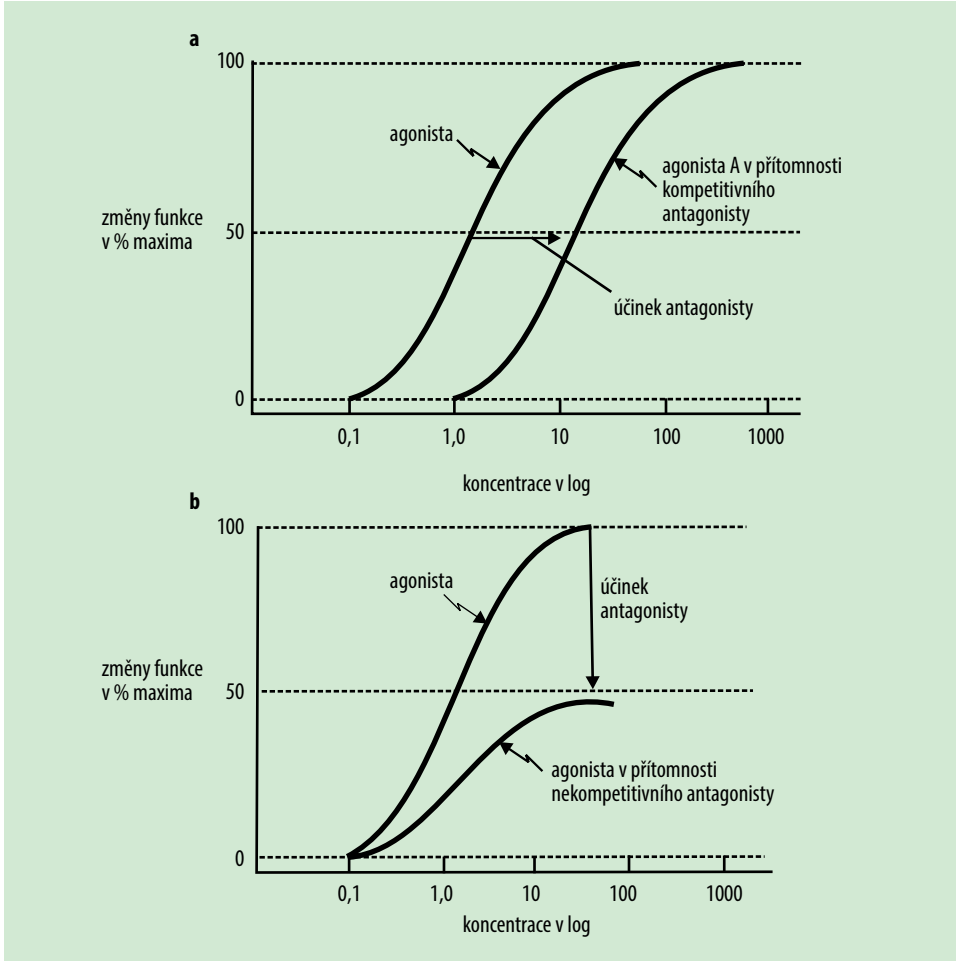
Obr. 1.4a *Antagonisté (volně podle Page, 2002)*
a. *Kompetitivní antagonista soutěží s agonistou o vazebné místo receptoru (konfigurace obou odpovídá vazebnému místu).*
b. *Nekompetitivní antagonista se váže na jiné (alosterické) vazebné místo a vede k receptorovým konformačním změnám, které brání obsazení receptoru nebo znemožňují jeho aktivaci agonistou. Na obrázku se agonista sice navázal na receptor, ale v přítomnosti nekompetitivního antagonisty (vázaného na alosterickém místě) postrádá schopnost receptor aktivovat. Předpokládá se, že tento mechanismus interakce hraje úlohu v anxiolytickém, hypnotickém, antikonvulzivním nebo spasmolytickém účinku řady léčiv, a to alosterickou interakcí na vazebných místech v blízkosti GABA-receptoru a chloridového kanálu (kap. 3).*

aktivován agonistou, chová se jako antagonista. Antagonisty lze rozlišit podle schopnosti modifikovat křivku dávka–účinek agonisty **(obr. 1.4a,b)**.

Je-li křivka agonisty v celém rozsahu posunuta doprava, je antagonista ***kompetitivní*** (soutěživý). Antagonista soutěží s agonistou o stejné vazebné místo receptoru. Blokádu receptoru kompetitivním antagonistou je možné zrušit vyšší koncentrací (dávkou) agonisty.

Např. atropin je kompetitivním antagonistou acetylcholinu na M-receptoru.

Pokud křivka agonisty v přítomnosti antagonisty nemění svou polohu, nedosahuje však E_{max}, jde o ***antagonistu nekompetitivního***. V tomto případě antagonista obsazuje jiné vazebné místo než agonista, avšak vede ke konformačním změnám, které brání agonistovi receptor obsadit nebo jej aktivovat.



Obr. 1.4b *Křivka dávka–účinek agonisty v přítomnosti kompetitivního antagonisty (a) a nekompetitivního antagonisty (b). Křivka dávka–účinek agonisty je v přítomnosti kompetitivního antagonisty posunuta doprava, zatímco v přítomnosti nekompetitivního antagonisty se snižuje E_{max} agonisty.*

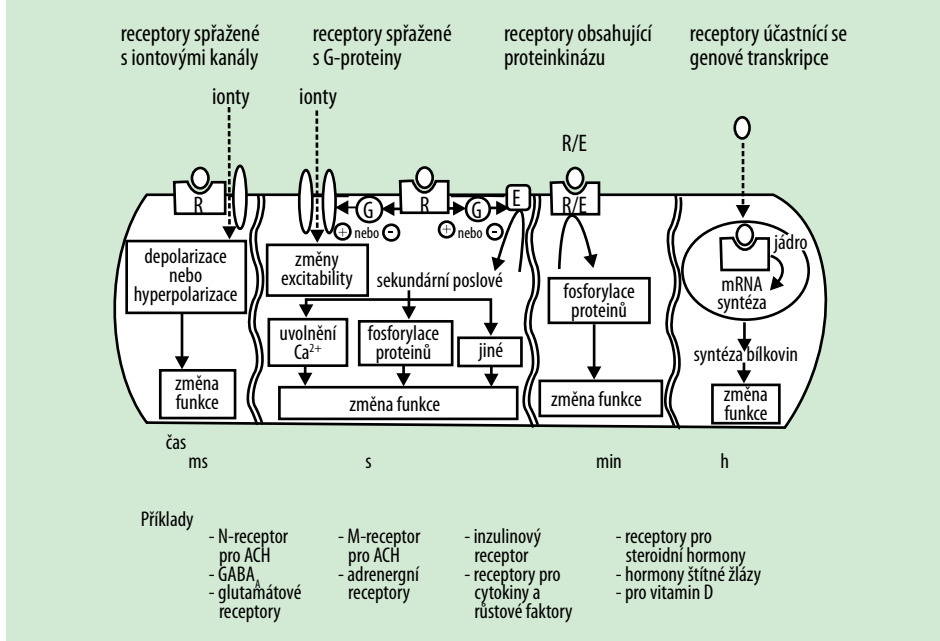
Blokáda receptoru může trvat déle než eliminace antagonisty, nebo receptor může být blokován nevratně.

Např. odpověď na blokádu α-receptorů fenoxybenzaminem (pokles krevního tlaku) přetrvává dlouhodobě (48 h), ačkoli léčivo bylo již eliminováno.

Klasifikace receptorů (obr. 1.5a)

- **typ 1: receptory ionotropní** – jsou spřaženy s iontovými kanály buněčné membrány; ovlivňují tok iontů kanály a uplatňují se zejména v rychlé sympatické transmisi (nikotinové N-receptory)
- **typ 2: receptory metabotropní** (např. muskarinové M-receptory, adrenergní β-receptory) spřažené s G-proteinem; aktivace nebo inhibice G-proteinu moduluje aktivitu enzymatických systémů odpovědných za následující transdukční komponenty: cyklické nukleotidy (cAMP), diacylglycerol a inositoltrisfosfát
- **typ 3: receptory spřažené s proteinkinázou** – její aktivace umožňuje kontrolu mnoha buněčných funkcí (např. tvorbu a uvolňování zánětlivých mediátorů, buněčný růst apod.)
- **typ 4: receptory regulující genovou transkripci** – jsou uloženy v jádře i cytoplazmě, mezi ligandy patří např. steroidní hormony, hormon štítné žlázy a vitamin D

Počet receptorů: Receptory jsou flexibilní komponentou buňky, jejich počet se může vlivem různých stimulů zmenšovat nebo zvětšovat. Je-li mediátor v nadbytku, pak se ***počet aktivních receptorů snižuje*** (*down-regulation*), zatímco v případě deficitu



Obr. 1.5a *Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu přes membránu a intracelulárně (volně podle Rang, Dale, Ritter, 1999)*

chemického mediátoru nebo jeho blokády (případ betablokátorů) se ***počet aktivních receptorů zvyšuje*** (*up-regulation*). Down-regulace receptorů v membráně se uskuteční jejich zanořením (internalizace – endocytóza). Některé z nich jsou později reutilizovány, jiné se musí vytvořit *de novo*.

Vlastnosti receptorů: Také vlastnosti receptorů se mohou měnit se změnami fyziologických podmínek. Např. ***desenzitizací***, tj. chemickou modifikací (např. fosforylací terminálního karboxylu v případě β-receptoru) receptor pozbývá schopnosti být aktivován.

1.3.2 Odpověď na úrovni tkání a systémů

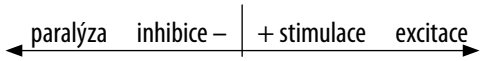
Aktivace nebo blokáda receptoru se projeví měřitelnou změnou funkcí:

- **stimulace** – zvýšení dané funkce ve fyziologických mezích
- **excitace** – zvýšení funkce nad fyziologickou mez, s event. nevratnými změnami, dosáhne-li značné intenzity

  Kofein v jednorázové dávce 0,2–0,5 g odstraňuje pocit ospalosti a únavy (stimulace), v dávkách několikanásobně vyšších vede ke křečím v důsledku excitace CNS.

- **inhibice** – snížení funkce opět ve fyziologických mezích
- **paralýza** – potlačení funkce pod fyziologickou mez

  Např. analgetika narkotického typu (morfin) v jednorázové terapeutické dávce tlumí silnou bolest. Při vysoké dávce paralyzují respirační centrum.



Předchozí podkapitola byla věnována aktivaci nebo blokádě receptoru a následné *buněčné odpovědi*. Touto cestou jsou vyvolány změny na úrovni *tkáňové* a *systémové*.

Např. kyselina acetylsalicylová blokuje enzym cyklooxygenázu (*molekulární úroveň*). Blokádou enzymu je inhibována syntéza prostaglandinů a tromboxanu A_2 (*buněčná odpověď*). Důsledkem je antiagregační vliv na trombocyty, v zánětlivém ložisku útlum intenzity zánětlivé reakce (*tkáňové odpovědi*). Antiagregační vliv zastavuje tvorbu bílého trombu, protizánětlivý účinek přináší úlevu od bolesti a zvyšuje hybnost (*systémové odpovědi, ve kterých se zapojuje více orgánů, včetně reflexních reakcí*).

Buněčná odpověď bývá rychlá, odpověď systémová se může dostavit opožděně.

Antikoagulans warfarin blokuje reduktázu epoxidové formy vitaminu K (*molekulární úroveň*), a tím inhibuje tvorbu koagulačních faktorů II, VII, IX a X schopných aktivace (*tkáňová odpověď*). Nástup antikoagulačního (antitrombotického) účinku (*systémová odpověď*) se dostaví za 2–3 dny (dokud se nespotřebují koagulační faktory závislé na vitaminu K, jež dosud kolují v krvi).

1.3.3 Systémová (klinická) odpověď (reakce) na podaný LP

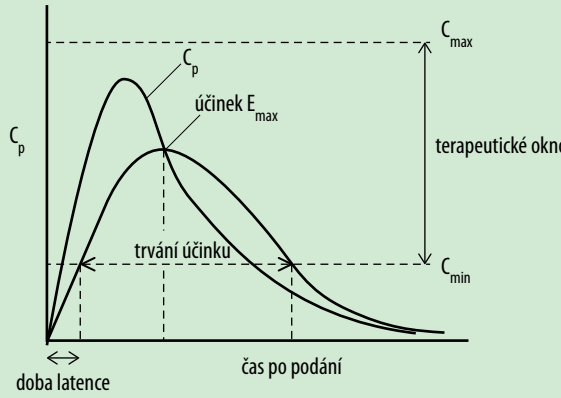
Je dána vlastnostmi léčiva, které se obvykle uplatňují v závislosti na dávce.

Nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (65–100 mg) brání srážení krve antiagregačním účinkem, opakovaná dávka (≥ 0,5 g) působí analgeticky a antipyreticky. Snížení tělesné teploty po

podání kyseliny acetylsalicylové se dostaví jen v případě horečky. Současně podávaná potrava neovlivní antiagregační účinek, zatímco redukuje účinek analgetický. Po předchozí senzibilizaci může kyselina acetylsalicylová vyprovokovat alergickou reakci, tj. kvalitativně odlišnou počínaje banální kopřivkou až po anafylaktický šok.

1.3.4 Odpověď v čase po podání LP. Vztah k plazmatickým koncentracím LP

Účinek v čase po podání (v tomto modelovém případě jedné perorální dávky) závisí na plazmatických koncentracích léčiva (C_p) **(obr. 1.5b)**. Účinek stoupající a dosahující maxima (E_{max} v čase t_{max}) a v rozmezí *minimální a maximální terapeuticky účinné* koncentrace (C_{min} a C_{max}), tj. v rozsahu *terapeutického okna* – je ***cílem farmakoterapie***. C_{max} můžeme pokládat zároveň za koncentraci prahovou, kdy další nárůst prudce zvyšuje pravděpodobnost výskytu účinků nežádoucích a toxických. Účinek se projeví po *době latence*, kdy plazmatické koncentrace léčiva nedosahují účinné koncentrace – jsou *subterapeutické*. S absorpcí a distribucí léčiva plazmatické koncentrace narůstají. Jakmile absorpce ustává, převládne eliminace léčiva, plazmatická koncentrace klesá a následně i účinek. *Trvání (doba)* účinku závisí na časovém intervalu, během kterého $C_p > C_{min}$. Se zvýšením nebo snížením dávky se zvedá nebo snižuje účinek C_{max} a zároveň prodlužuje či zkracuje trvání (doba) účinku.



Obr. 1.5b *Účinek v čase po podání a plazmatické koncentrace – příklad*
C_p – plazmatické koncentrace; C_{max} – maximální (vrcholová) terapeutická koncentrace, C_{min} – minimální (údolní) terapeutická koncentrace.
Účinek se projeví po určité době latence, až plazmatická koncentrace (C_p) překročí prahovou hodnotu a dosáhne C_{min}. Účinek (E) stoupá s plazmatickou koncentrací do maxima (E_{max}) a odeznívá. To znamená, že u řady léčiv se účinek realizuje v rozsahu plazmatických koncentrací C_{max} – C_{min} („terapeutické okno"). Tato zjednodušená představa neplatí vždy. V některých případech poznáme, že např. hodnoty C_{max} je dosaženo do 1 h, ale terapeutický účinek se dostaví podstatně později (E_{max} za 36–48 h, jak je tomu u warfarinu). V tomto případě je doba latence dána mechanismem účinku (kap. 12.3.2).

Modifikace výsledné odpovědi vlivem faktorů (kovariát)

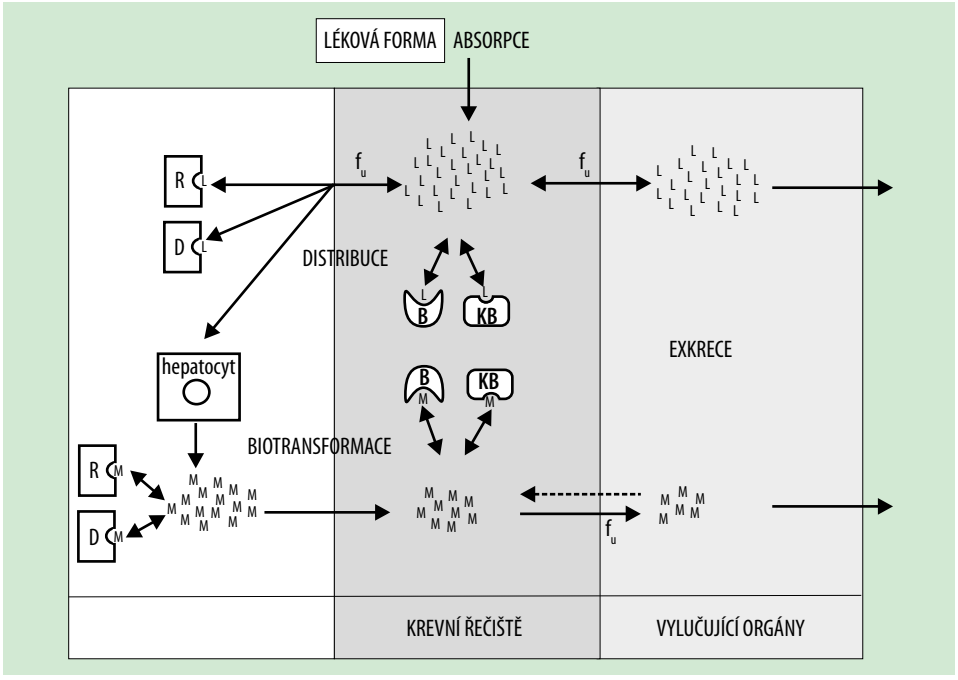
Kovariáty (kap. 1.5) se řadí do dvou skupin:
- kovariáty maturační a fyziologické (nezralost eliminačních funkcí u novorozenců, vliv pohlaví, diurnálních rytmů aj.)
- kovariáty patofyziologické (viz dále)

1.4 Farmakokinetika

Farmakokinetika se zabývá matematickým popisem pohybu léčiv v organismu v čase po podání. Vychází z časového průběhu koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách.

Kvantitativně a kvalitativně popisuje farmakokinetické děje, tj. absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci léčiv (obr. 1.6), a vztah těchto dějů k farmakologické (terapeutické, nežádoucí) reakci na LP.

K vyvolání odpovědi je nezbytné, aby farmakologicky aktivní látka (léčivo a/nebo jeho aktivní metabolit) byly **dostupné v blízkosti *receptorů* cílové tkáně**. Pokud se účinná látka nepodá přímo do krve – intravenózně či intraarteriálně – musí se nejprve ***absorbovat*** *z místa podání* (např. z trávicího systému, svalu, podkoží) do krve. Poté je transportována krví, a to ve formě volné nebo vázané na plazmatické proteiny či

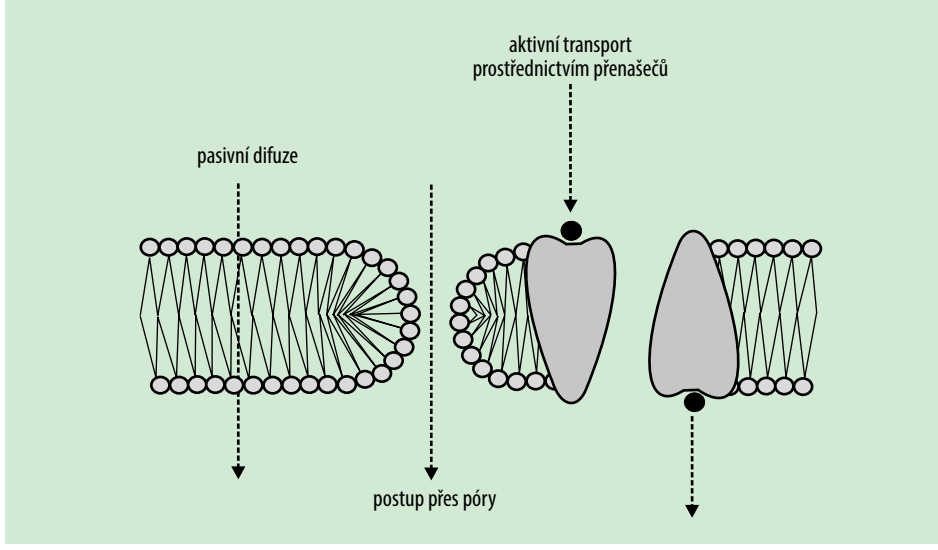


Obr. 1.6 *Pohyb léčiva v organismu a farmakokinetické děje*
R – receptor; KB – krevní buňky; M – metabolit; L – léčivo; B – bílkovina; D – depo; f_u – volná nevázaná frakce

krevní buňky. Volná forma vstupuje do cílových orgánů a tkání – podléhá ***distribuci***. I v orgánech a tkáních je léčivo přítomno ve volné formě (rozpuštěno v extracelulární či intracelulární tekutině) nebo ve formě vázané. Malé množství se váže na cílovou strukturu – farmakologické receptory. Kvantitativně významnější podíl z dávky může být vázán na různé struktury organismu, které se na účinku nepodílejí. Pokud má vazba dlouhodobější charakter a týká se většího množství účinné látky, označuje se jako depotní. ***Depotní vazba*** může podstatně prodloužit pobyt léčiva v těle (arzen ve vlasech). V metabolicky aktivních orgánech, zejména v játrech, střevě, plicích a ledvinách, může určitý podíl léčiva podléhat ***metabolickým přeměnám – biotransformaci***. Také metabolity se nacházejí v plazmě, krevních buňkách a ve tkáních ve formě volné či vázané. *Metabolická přeměna na neúčinné produkty* a *exkrece* léčiv a metabolitů jsou vnímány jako ***eliminace***.

1.4.1 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v těle

Pohyb léčiva v těle se řídí obecnými zákonitostmi. Jejich vliv je určen vlastnostmi léčiva i organismu (např. existencí bariér, které se léčivu stavějí do cesty, **obr. 1.7a**).



Obr. 1.7a *Transport látek přes lipoidní biomembránu. „Tekutý mozaikový model" membrány považuje biomembránu za dvouvrstvu fosfolipidů, jejíž lipofilní části jsou obráceny k povrchu membrány, hydrofilní pak tvoří vnitřek membrány. Slabé intermolekulární vazebné síly dovolují molekulám fosfolipidů relativně volný pohyb. Cholesterolové molekuly v hydrofobních částech fosfolipidů ovlivňují tekutost membrány, jež dovoluje průnik látek lipofilních. Představujeme si, že se* ***lipofilní látky*** *při průchodu biomembránou v lipofilní vrstvě rozpustí. Do fosfolipidové dvouvrstvy jsou zasazeny bílkoviny. Ty, které prostupují biomembránou, plní funkci pórů, jimiž pak pasivně i aktivně pronikají molekuly* ***látek hydrofilních – rozpustných ve vodě****. Některé látky vyžadují pro průnik přítomnost přenašeče, event. také energii – jsou přenášeny facilitovanou difuzí nebo aktivním transportem.*

Definujme obecné principy, které o zmíněném pohybu rozhodují.
- fyzikální a chemické vlastnosti léčiva
- vlastnosti biomembrán a prostup léčiv biomembránami
- vazebnost – schopnost tvořit vazby s tělesnými strukturami

Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva

Zejména velikost molekuly léčiva a její tvar, rozpustnost ve vodě a v tucích, nebo schopnost disociovat v závislosti na pH prostředí rozhodují o typu transportu přes biomembránu a o kinetice léčiva.

Vlastnosti biomembrán a prostup léčiv biomembránami

Prostup (transport) léčiv biomembránami se děje ***filtrací, pasivní nebo facilitovanou difuzí, aktivním transportem a pinocytózou***.

Filtrace

Je určena pro léčiva *rozpustná ve vodě*. Děje se spolu s tělesnou vodou přes membránové póry a paracelulární kanály. Závisí na velikosti póru a velikosti a tvaru molekuly látky. Probíhá zejména v ledvinných glomerulech a kapilárách (průměr póru 3–4 nm), zatímco je velmi omezena v buněčné membráně (průměr póru 0,4 nm). Hnací silou je rozdíl mezi hydrostatickým a osmotickým tlakem. Filtrací neprocházejí velké molekuly (léčiva vázaná na plazmatické bílkoviny). Může se významně podpořit vlivem patologicky zvýšené permeability kapilár při závažných infekcích/šoku a vlivem i.v. podání tekutin v rámci resuscitace a optimalizace funkce kardiovaskulárního systému u kriticky nemocných hospitalizovaných na JIP.

Pasivní volná difuze

Probíhá přes biomembránu a prostřednictvím kanálů. Je nejčastějším mechanismem transportu pro *léčiva rozpustná v tucích (lipofilní)*. K hodnocení lipofilicity se používá rozdělovací koeficient mezi oktanol a vodu. Hnací silou je rozdíl koncentrací volného léčiva na obou stranách biomembrány. Pasivní difuze není saturabilní. Závisí však na stupni disociace léčiva, která je důležitá u slabých elektrolytů (slabé kyseliny nebo zásady). Podle Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice **(schéma 1.1)** slabé elektrolyty disociují v závislosti na pH prostředí a pK_A (pK_A je pH, při kterém je 50 % molekul elektrolytu ve formě disociované). Disociovaná forma se stává méně rozpustnou v tucích (je méně lipofilní), zatímco rozpustnost v tucích neionizované formy je k průniku pasivní difuzí dostatečná. Mezi *nedisociovanou* frakcí na obou stranách biomembrány se nastolí rovnováha. Naproti tomu na straně biomembrány, kde se hromadí forma *disociovaná, se významně zvyšuje celková koncentrace* léčiva.

> Např. u slabých kyselin (kyselina acetylsalicylová) je v prostředí s pH nižším než pK_A potlačena disociace (žaludek, pH 1–2). Naopak díky permanentní disociaci v krvi (tj. na straně alkalické s pH 7,4) je v krvi celková koncentrace léčiva mnohonásobně vyšší. Zároveň nalézáme odpověď, proč se kyselina acetylsalicylová vstřebává již v žaludku (nedisociovaná lipofilní frakce). A naopak, proč léčiva silně disociovaná (soli silných kyselin a silných zásad) se z GIT nevstřebávají, mohou však vázat vodu a působí projímavě – salinická projímadla (kap. 10.8.1).

Proto u léčiv – slabých kyselin (pK_A 3 až 7,5) nebo zásad (pK_A 6 až 10) s ionizovatelnou molekulou – závisí proces tubulární reabsorpce na vztahu mezi pH moči a pK_A.

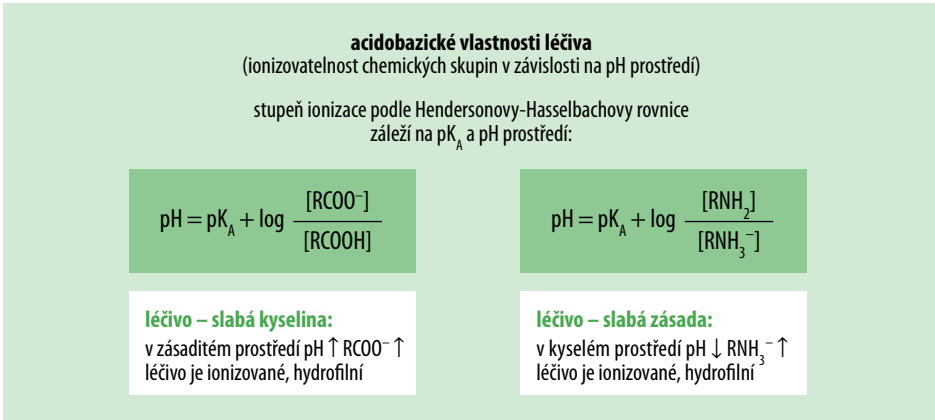


Schéma 1.1 *Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva a jejich vliv na farmakokinetiku*

Tubulární reabsorpce léčiv – slabých kyselin – klesá v alkalické moči a jejich renální exkrece se zvyšuje, zatímco z moči s nízkým pH se reabsorpce zvyšuje. Např. metotrexát (slabá kyselina) se v kyselém pH moči může reabsorbovat z tubulů zpět do krve a přispět k nežádoucím reakcím v důsledku vysoké plazmatické koncentrace, zatímco zvýší-li se pH moči na stranu alkalickou, látka je více disociována, stane se více rozpustnou ve vodě a rychleji se vylučuje močí. Důsledkem může být terapeuticky nedostatečná plazmatická koncentrace.

Nosičový a aktivní nosičový transport

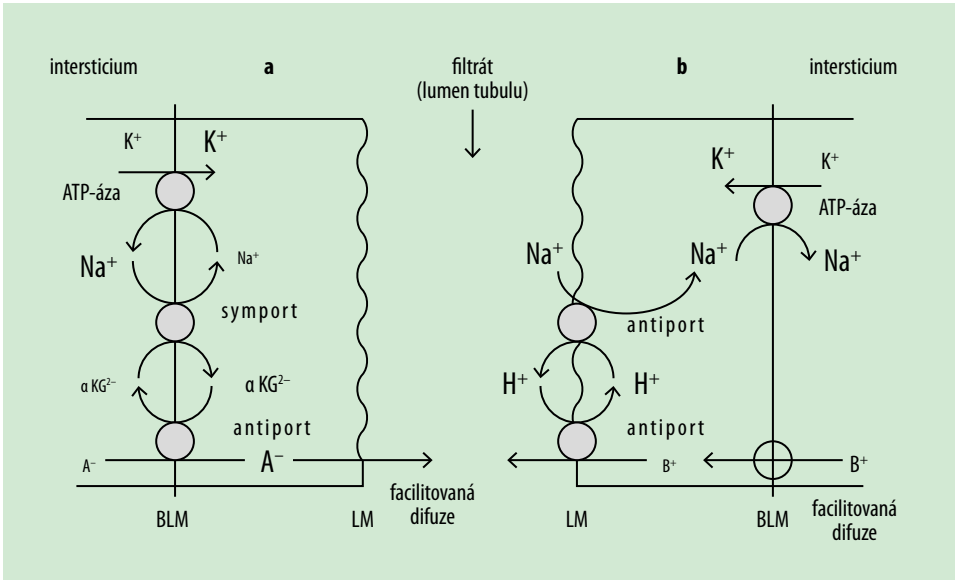
Probíhá prostřednictvím nosičů (transportérů) přítomných v biomembráně. Léčivo vytváří s nosičem komplex, který je přenesen na opačnou stranu biomembrány, nosič je dostupný pro další transport. O vazbu na nosič mohou látky soutěžit.

Pokud se transport uskuteční po koncentračním spádu (gradientu), bez nároku na dodání energie, pak jde o *usnadněnou (facilitovanou) difuzi*. Proti koncentračnímu spádu a s dodáním energie funguje *přímý aktivní transport* (funkce sodíkové pumpy – Na^+K^+ATP-ázy). *Nepřímý aktivní transport* (spojený nosičový transport) může znamenat transport dvou molekul stejným směrem (*symport*) nebo směrem opačným (*antiport*) **(obr. 1.7b,** 10.1). Gradient koncentrací první molekuly může být hnací silou transportu druhé molekuly proti jejímu koncentračnímu gradientu.

Transportní mechanismy slouží jak k průniku látek směrem do buňky (***influx, uptake***), zejména látek polárních (rozpustných ve vodě), disociovaných nebo vlastních velkou molekulu, tak k výstupu léčiva z buňky (***eflux***).

Transportní mechanismy jsou velmi rozšířené: v proximálním tubulu **(obr. 1.7b)**, hematoencefalické bariéře, ve svalu, placentě a hepatocytu **(obr. 1.7c)**. Na krevním pólu hepatocytu je NTCP určen pro uptake žlučových kyselin. Pro léčiva se využívá systém pro organické anionty (*organic anion transporting peptides*, OATP) a kationty (OCT) – podle substrátové specificity. Na žlučovém pólu fungují efluxní transportéry opět pro organické kationty (MDR1) a organické anionty (MRP2), dále NTCP – polypeptid pro Na^+/taurocholát kotransport a BSEP pro žlučové kyseliny **(obr. 1.7c)**.

OATP jsou hlavními transportéry v tenkém střevě a játrech, zajišťují ***facilitovanou difuzi*** v rámci ***absorpce*** a ***presystémové eliminace***. Jsou polymorfní, tj. jejich exprese se



Obr. 1.7b *Mechanismy sekrece organických kyselin* ***(a)*** *a zásad* ***(b)*** *v proximálním tubulu. Specifickými transportéry je z krve do tubulu sekretována řada organických aniontů (thiazidy, furosemid, salicyláty, peniciliny, cefalosporiny, metotrexát) i kationtů (amilorid, atropin, morfin). Organické anionty* ***(a)*** *jsou vyměněny s α-ketoglutarátem prostřednictvím antiportu v bazolaterální membráně, do lumina pronikají facilitovanou difuzí. Organické kationty* ***(b)*** *difundují z intersticia do buňky, odkud jsou aktivně transportovány do lumina výměnou za H^+ (volně podle Hagenbuch, 2010).*
LM – luminální membrána; BLM – bazolaterální membrána; α-KG^2 – α-ketoglutarát

vyznačuje značnou interindividuální variabilitou. Pro účinnost a bezpečnost léčby je důležité znát zejména důsledky jejich inhibice, která může být vyvolána např. současně podávanými nápoji. Alkaloid *naridin* v grapefruitové šťávě je mocným inhibitorem ***OATP1A2***, proto významně snižuje absorpci příslušných substrátů (fexofenadin, statiny), podobně jako *hesperidin* v pomerančové šťávě. Inhibice trvá přibližně 2 h, proto pravidelná konzumace šťáv může podstatně redukovat celodenní absorpci léčiv – substrátů.

Blokáda jaterních OATP1B1 *rifampicinem* nebo *cyklosporinem* inhibuje presystémovou eliminaci statinů. Plazmatická koncentrace *statinů* se zvyšuje až sedminásobně a stává se rizikem obávané toxicity v podobě rhabdomyolýzy (lýza svalových vláken s rizikem selhání ledvin).

Mezi nejznámější nosiče ***pro eflux*** cizích látek z buňky patří ***P-glykoprotein*** (P-gp). Jde o transmembránovou pumpu, která má za úkol zbavit organismus jak toxinů z potravy a potenciálně toxických produktů z ovzduší, včetně kancerogenů, tak i léčiv. Má dlouhou řadu substrátů, je exprimován v mnoha orgánech. Chrání např. CNS před neurotoxiny a zajišťuje optimální extracelulární prostředí pro aktivitu neuronů. Na druhé straně brání efektivní farmakoterapii. Např. v nádorových buňkách může odvádět intracelulárně distribuované cytostatikum směrem z buňky. Tímto mechanismem snižuje účinnost cytostatické (protinádorové) léčby a podílí se na vývoji sekundární rezistence nádoru vůči cytostatické chemoterapii (*multidrug resistance protein).* P-gp

může být inhibován např. verapamilem, amiodaronem a atorvastatinem. Při současném podání s perorálním digoxinem zvyšují absorpci digitoxinu z GIT z původních 40 % až na 60 %. Důsledkem může být překročení hraniční terapeutické plazmatické koncentrace 3,5 ng/ml (kap. 5).

Také *distribuce* léčiv do cílových orgánů závisí na influxních a efluxních mechanismech. Např. zásluhou efluxu prostřednictvím P-gp nedosahuje loperamid účinné koncentrace v CNS. Uplatňuje se však v GIT. Naopak v přítomnosti inhibitoru P-gp se zvyšuje koncentrace loperamidu v CNS a může mít za následek útlum dýchání.

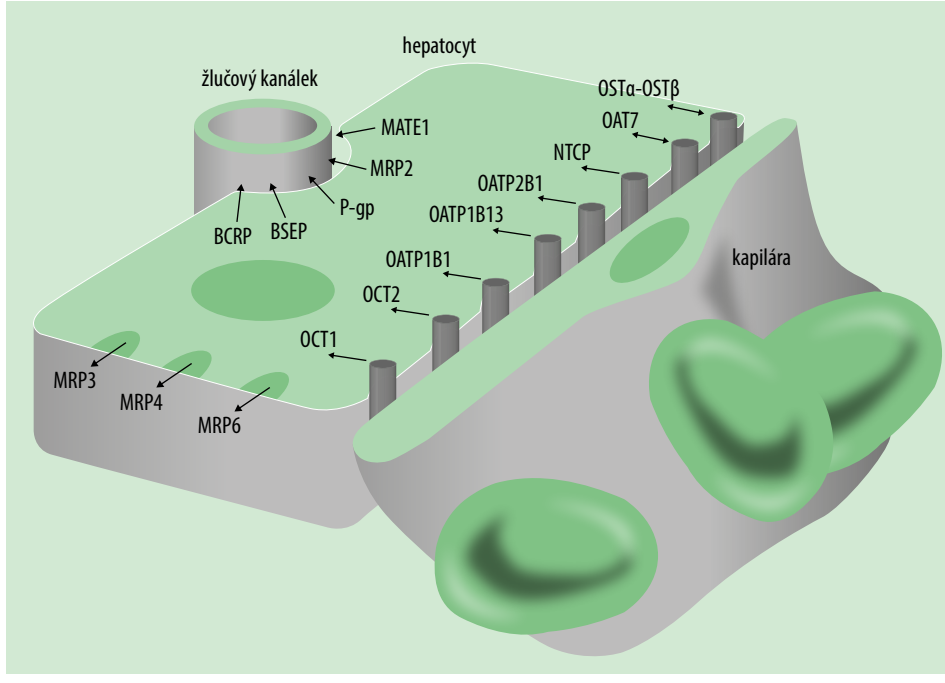
Pinocytóza

Umožňuje transport velkých molekul vytvořením výchlipky biomembrány. Výchlipka zachytí molekulu látky, vytvoří vakuolu, s jejíž pomocí se molekula transportuje na opačnou stranu biomembrány. Směr transportu dovnitř buňky zajišťuje *endocytóza*, opačně probíhá *exocytóza*. Tento druh transportu je pro léčiva málo častý. Byl prokázán v placentě a v některých segmentech střeva, a to pro větší molekuly. Mimo transportu léčiv se s ním setkáváme na úrovni neuronálního zakončení v souvislosti s uvolňováním neuromediátorů (kap. 3).

Vazba léčiva

Má význam:

- ***pro kinetiku*** – vazba na krevní bílkoviny a elementy – *vazba transportní* – distribuuje látku nebo metabolit v systémovém řečišti; extravaskulárně je za fyziologických podmínek distribuováno pouze volné léčivo, nevázané na bílkoviny; vazba



Obr. 1.7c *Transportéry usnadňující vstup xenobiotik do hepatocytu a výstup z hepatocytu transportéry přes žlučový pól (Bultas, 2013b)*

ve tkáních může tvořit určité rezervy – je *depotní* – a tím nepřímo ovlivní pobyt léčiva v těle (viz obr. 1.6)
- ***pro farmakodynamiku*** – vazba na receptory

Schopnost léčiva tvořit vazby je charakterizována počtem vazebných míst, silou vazby (tab. 1.1) a poměrem vázané a celkové plazmatické koncentrace léčiva -f_U (tab. 1.2).
- ***Počet vazebných míst*** není konstantní. V plazmě se snižuje např. při hypoalbuminemii. Důsledkem je zvýšená koncentrace volného léčiva dostupného pro receptory, a tím i koncentrace léčiva farmakologicky účinného (důležité u léčiv vázaných > 80 %).
- ***Síla vazby***

Tab. 1.1 *Síla vazby vyjádřená jako množství energie, kterou je třeba vynaložit, aby byla vazba rozbita*

Základní druhy vazby léčiva	Energie (kJ/mol)
kovalentní vazba	200–400
elektrovalentní, iontová vazba (pro elektrolyty)	20
dipólová vazba (pro cukry)	8
polární vazba	2

- ***Koncentrace vázaného léčiva: celková plazmatická koncentrace léčiva***

$$f_U(\%) = \frac{[L_V]}{[L_C]} \cdot 100$$

L_V – koncentrace vázaného léčiva; L_C – celková plazmatická koncentrace léčiva (volné + vázané léčivo)

Tab. 1.2 *Vázaná frakce vybraných léčiv v krvi*

Léčivo	Frakce vázaná v krvi (f_U) (v % celkového množství léčiva – vázaného i volného)	vazebnost
meropenem	< 2	
diazepam	4	
piperacilin	20–22	
tetracyklin	65	
warfarin	90–97	

Pro většinu léčiv v rozsahu jejich terapeutických koncentrací nejsou vazebná místa na proteinech saturována, koncentrace volného léčiva roste přímo úměrně s celkovou koncentrací (dávkou) léčiva. Výjimkou jsou např. sulfonamidy a warfarin – po

terapeutických dávkách těchto léčiv je vazba téměř saturována. Při dalším zvyšování dávky se neúměrně zvyšuje koncentrace volného léčiva. Je rizikem toxicity, pokud se tato léčiva kombinují.

Druhy vazeb, význam pro praxi (tab. 1.1)

- ***Vazba kovalentní*** podmiňuje dlouhodobé až ireverzibilní (nevratné, trvalé) účinky, které mají význam spíše pro toxikologii. Např. vazba organofosfátů (nervově paralytické látky) na vazebné místo acetylcholinesterázy vede ke znehodnocení tohoto enzymu a k dlouhodobým cholinomimetickým účinkům. Nejčastější jsou vazby ***elektrovalentní***. Vazby ***slabé*** (polární) nemají praktický význam.
- ***Vazba na plazmatické bílkoviny***, zejména na albuminy (vážou se látky kyselé povahy – z endogenních mastné kyseliny, bilirubin, žlučové kyseliny, z léčiv warfarin, ibuprofen, diazepam) a α-1 glykoprotein (vážou se látky zásadité povahy – erytromycin, inhibitory proteáz). *Vznikají komplexy s velkou molekulou*.
  Vazba je *nespecifická* (farmakologicky němá), *reverzibilní* (dočasná), *dynamická* a *kompetitivní*. Přívlastek *„dočasná a dynamická"* znamená, že s distribucí volné frakce z krevního řečiště do tkání se plynule uvolňují další molekuly z vazby na plazmatické bílkoviny tak, aby se neustále obnovovala dynamická rovnováha mezi volnou a vázanou frakcí:

$$L + P \leftrightarrow LP$$

L – volné léčivo; P – bílkovina; LP – komplex léčiva + bílkovina

Kompetitivní charakter vazby znamená, že léčiva s vysokou vazebností mohou o vazbu na plazmatickou bílkovinu soutěžit. Pokud byl počet vazebných míst saturován, pak může docházet k významnému nárůstu volné frakce léčiv a k neúměrnému vystupňování terapeutického účinku až k toxicitě (již zmíněné sulfonamidy podané současně s warfarinem).

- ***Vazba na krevní buňky***, event. kinetika určitých léčiv v krevních buňkách, se pokládá za model procesů, které se odehrávají v cílové tkáni (*vstup* – influx, *výstup* – eflux, *aktivace* na účinné metabolity). Takový model je možné prakticky využít.

  Např. metotrexát užívaný při maligních onemocněních a těžké psoriáze vstupuje do intracelulárního objemu, kde blokuje určité enzymy nutné k tvorbě nukleotidů. Zároveň se bioaktivuje svou metabolickou přeměnou na vysoce účinné polyglutamáty. Nízká koncentrace intracelulárních polyglutamátů metotrexátu v erytrocytech predikuje *nedostatečný účinek* a zároveň může upozornit na skutečnost, že se *nemocný neřídí doporučeními* lékaře (LP neužívá pravidelně v předepsané dávce podle návodu lékaře). Nespolupráce se označuje obecným termínem *non-compliance*.

- ***Vazba ve tkáních*** – depotní. Tetracyklinová antibiotika se vážou na hydroxyapatit v zubech (1. i 2. dentice) a kostech. Důsledkem je diskolorace a zvýšená kazivost zubů, porucha růstu dlouhých kostí. Podání těchto antibiotik je proto kontraindikováno v těhotenství a u dětí do 8 let.
- ***Vazba na receptory*** je popsána v oddílu o farmakodynamice.

1.4.2 Farmakokinetické děje: absorpce, distribuce, biotransformace, exkrece. Metabolická biodegradace + exkrece = eliminace

Absorpce (vstřebávání)

Absorpce je definována jako **transport rozpuštěného léčiva z místa podání do systémové cirkulace (krevní a lymfatický oběh)**. Uplatňuje se u všech způsobů podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního.

Rychlost a mohutnost absorpce záleží na místě a cestě podání, protože rozhodující je:

- absorpční plocha (tenké střevo >> žaludek)
- prokrvení místa absorpce
- patofyziologické změny při nemoci (průjmy, zvracení, malabsorpce)
- léková forma

Způsoby a cesty podání léčiva

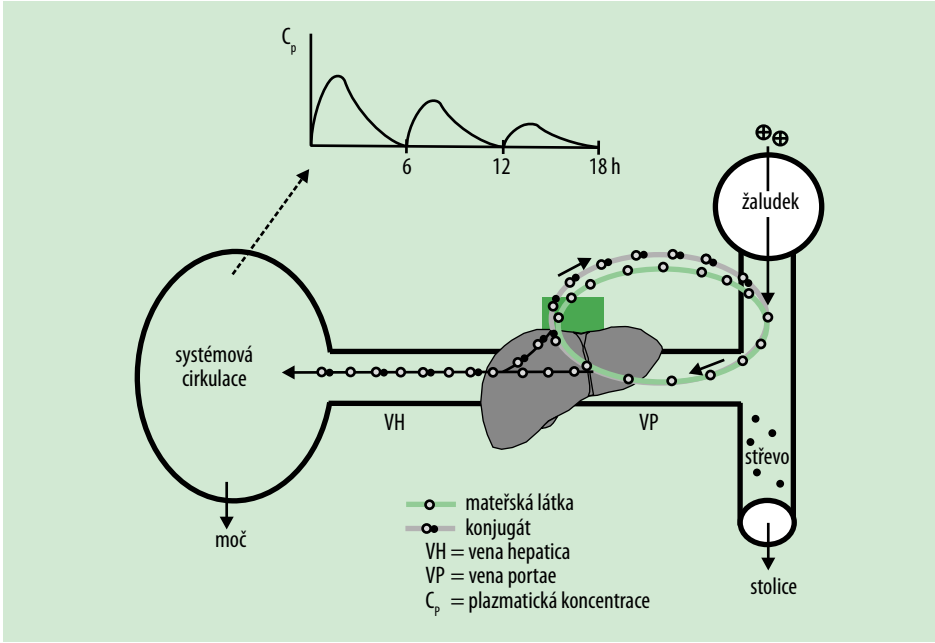
- **Lokální podání (místní)** – je určeno pro *místní účinek* (v místě podání). Takto se podávají roztoky, emulze, suspenze, zásypy, masti, pasty, které se aplikují na kůži, sliznice (oko, nos) nebo do tělních dutin. Absorpce (do krve), lze-li ji prokázat, dosahuje nízkého stupně, ale je třeba ji brát v úvahu jako příčinu možných nežádoucích systémových reakcí za abnormálních podmínek.

  Např. kůže novorozenců je pro transport léčiv podaných místně více propustná. V takovém případě může plazmatická koncentrace vstřebané látky dosáhnout hodnoty, která se projeví systémovými farmakologickými účinky, např. účinek glukokortikoidů podaných v masti, aplikované na větší plochu kůže.

- **Celkové podání** – je určeno pro *systémový účinek*, který se týká celého tělesného systému nebo jeho oddílů. Systémový účinek je dán *rychlostí absorpce* a *podílem podané dávky*, který byl vstřebán do systémového oběhu.
  Podle místa vstupu může být: ***enterální*** (do trávicího systému), a to ústy (perorální, *per os*) a do konečníku (perrektální, *per rectum*). Ostatní cesty podání jsou ***parenterální*** (s obejitím trávicího systému).

Enterální podání

- ***Podání ústy*** – je přirozenou cestou; určené pro absorpci nejčastěji z GIT nebo již z dutiny ústní transmukózním transportem do krve.
- ***Podání pro absorpci léčiva z GIT*** – *účinek se obvykle projeví do 30 min.* Léková forma (tablety, tobolky) se v GIT rozpadne a uvolní účinnou látku. Látka se rozpustí v trávicích šťávách (podléhá disoluci) a při kontaktu se sliznicí GIT (největší absorpční plochu představuje tenké střevo) se absorbuje. Nejčastějším transportem je pasivní difuze. Látky silně disociované a v tucích nerozpustné se vstřebávají málo. Léčivo se vstřebává do portálního řečiště, bývá extrahováno játry, kde se metabolizuje. Z hepatocytu se dostává zpět do sinusoidů a posléze do systémového řečiště. V ledvinách podléhá exkreci.



Obr. 1.8 *Enterohepatální cyklus účinné látky. Některá léčiva (metabolity) z hepatocytu přecházejí do žluče. Žlučí se dostávají zpět do střeva, odkud se mohou za určitých podmínek reabsorbovat do portálního řečiště (podléhají enterohepatálnímu cyklu). Do systémové krve unikne jen část z podílu mateřské látky nebo metabolitu, podíl se s opakováním cyklu neustále zmenšuje. Důsledkem je přetrvávání snižující se plazmatické koncentrace mateřské látky (C_p).*

Některá léčiva (metabolity) z hepatocytu přecházejí do žluče. Žlučí se dostávají zpět do GIT, kde se mohou za určitých podmínek reabsorbovat do portálního řečiště (podléhají enterohepatálnímu cyklu) **(obr. 1.8)**.

Např. u metabolitů (konjugátů) se tak stane po odštěpení zbytků kyseliny glukuronové, sírové aj. na základě enzymatické aktivity střevních bakterií. Důsledkem je zvýšení plazmatické koncentrace mateřské látky v systémové krvi s *každým novým enterohepatálním cyklem účinné látky* **(obr. 1.8)**.

Mezi fyziologické faktory, které ovlivňují absorpci, patří především rychlost vyprazdňování žaludku, motilita střev a průtok krve GIT. Absorpce může být *ovlivněna potravou, nápojem a současně podanými LP.* Cíleně se rychlost absorpce modifikuje *lékovou formou* (kap. 1.5).

- ***Podání pro transmukózní absorpci k dosažení systémového účinku*** – *v tomto případě absorpce probíhá již v dutině ústní, tj. větší frakce* podané *dávky obchází biotransformační procesy* ve střevní stěně a játrech (presystémovou eliminaci). Výhodou je rychlejší nástup, vyšší intenzita, event. kratší doba účinku.
  - ***Podání sublingvální*** (pod jazyk – roztoky, kapky, tablety) – je vhodné pro léčiva lipofilní. Léčivo se rychle vstřebává do systémového řečiště prostřednictvím bohaté cévní pleteně pod jazykem. *Účinek se dostavuje do několika minut.* Touto cestou se podává např. nitroglycerin.

  - ***Podání bukální tablety*** (do prostoru mezi tváří a dásní) – poskytuje podobné výhody jako podání sublingválně. Je založeno na speciálních technologiích. Např. technologie OraVescent™ v případě LF obsahující silné analgetikum fentanyl využívá synchronizované úpravy pH v ústech. Jako první se z LF uvolní CO_2, který přeměnou na H_2CO_3 sníží pH slin a podpoří rozpuštění tablety. Následuje uvolnění Na_2CO_3, který pH zvýší, a tím usnadní vstřebání účinné látky. Nástup účinku je do 5 min, úleva od bolesti po dobu 30 min.
  - ***Podání bukálního filmu*** (např. náplast složená ze dvou vrstev – vnitřní obsahující fentanyl k nalepení na sliznici tváře a vnější izolující fentanyl od slin – technologie TEMA™).
- ***Podání per rectum*** *(do konečníku,* čípky, klyzma) – přibližně polovina dávky se dostává do dolní duté žíly a systémového krevního oběhu, druhá polovina do portálního oběhu, kde podléhá presystémové eliminaci. Účinek bývá rychlejší (do 15 min) a silnější ve srovnání s podáním ústy.

Parenterální podání

- ***Podání intravenózní*** (i.v. – injekce, infuze) – celá dávka podaného léčiva se dostává přímo do žilního oběhu, absorpce chybí. Určitá frakce léčiva může být extrahována a podléhá účinku prvního průchodu plícemi. Při rychlé aplikaci se vytváří „koncentrační vlna", která může převýšit žádoucí terapeutickou koncentraci a vyvolat intenzivní až nežádoucí reakci.

  Například vankomycin při i.v. podání jako bolus vyplavuje nealergickým mechanismem histamin z mastocytů. Důsledkem je *red man syndrom* (syndrom rudého muže) pojmenovaný podle zarudnutí horní poloviny těla s rizikem kolapsu. Preventivně se vankomycin podává pomalu – v 60min infuzi.

  Po i.v. podání se účinek dostavuje do 2 min. Požadavky na lékovou formu pro i.v. podání: roztok bývá obvykle **izotonický** (hypertonického roztoku se používá např. k léčbě edému, rizikem hypotonického roztoku je hemolýza), musí být **apyrogenní** a **sterilní**. Jako rozpustidlo se používá aqua pro injectione, aqua pro infusione.

- ***Podání intraarteriální*** (i.a.) – je podobné předchozímu s tím rozdílem, že v cílovém orgánu lze účinnou koncentraci navodit rychle a beze ztrát způsobených extrakcí orgány.

  Takto se podávají např. vazodilatancia při tepenné embolii nebo rtg-kontrastní látky k zobrazení arteriálního řečiště. Cytostatika s vysokou jaterní extrakcí se aplikují do a. hepatica k ovlivnění jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, a to pro předpokládanou selektivitu v příjmu živin: zatímco normální hepatocyty jsou vyživovány zejména portální krví, maligní buňky jsou závislé na krvi arteriální. Další výhodou je místní účinek s redukcí systémové toxicity (nežádoucí vliv na kostní dřeň aj.). Nevýhodou může být fibrotická přestavba jaterní nebo biliární tkáně.

- ***Podání intraoseální*** – v urgentních případech, jsou-li cévy špatně dostupné, v místě: 2–3 cm mediálně od tuberositas tibiae, hlavice kosti pažní, 2–3 cm nad vnitřním kotníkem.
- ***Podání intramuskulární*** (i.m. – inj.) – přivádí tekutou lékovou formu s léčivem do svalu, odkud se vstřebává cestou krevních a lymfatických kapilár do systémového řečiště. Léčivo může pronikat velkými a početnými póry mezi endotelovými

buňkami kapilár ve svalu. Takto se vstřebávají léčiva rozpustná v tucích i ve vodě. *Účinek se obvykle dostavuje do 10–15 min.*

Rychlost i.m. absorpce je možné ovlivnit úpravou molekuly nebo lékové formy. Např. prodloužení absorpce, opoždění nástupu účinku i prodloužení doby jeho trvání se dosahuje zvětšením molekuly (prokain-G-penicilin), lékovou formou suspenze (benzatin-G-penicilin). Rychlost vstřebání závisí také na krevním průtoku svaly: při svalové činnosti se zvyšuje; při onemocnění, které snižuje prokrvení svalů (kolaps, selhávání srdce), je absorpce ze svalu nespolehlivá, nelze ji doporučit.

Požadavky na lékovou formu pro i.m. podání: kromě léčiv rozpuštěných ve formě roztoků je možné podat suspenzi nebo emulzi. Léková forma musí být apyrogenní, sterilní, izotonická, izoacidní (pro nebezpečí aseptické nekrózy svalu).

- ***Podání subkutánní*** (s.c. – inj., implantační tablety) – je podobné předchozímu i.m. podání. *Po s.c. podání se účinek dostavuje do 15–20 min* (prokrvení podkoží je méně vydatné ve srovnání se svaly).
  Pro subkutánní podání jsou vhodné implantáty – sterilní pevné LP, které mají velikost a tvar přizpůsobený parenterální implantaci a zároveň umožňují dlouhodobé uvolňování léčivé látky. Pokud jsou implantáty určeny pro místní účinek, pak mají za cíl přesné dávkování při malé spotřebě léčiva. Celkový účinek zajišťuje kontinuální a prodloužené uvolňování s nižší incidencí systémových nežádoucích účinků a požadovanou dostupnost léčiva v místech obtížně dosažitelných (mozek, kosti). Nevýhodou je potřeba chirurgické metody, riziko komplikací (zánětlivé nebo imunologické reakce, bakteriální adheze, kolonizace až vývoj biofilmu na povrchu implantátu) a vysoká cena.
  Uvolňování léčiva je nastaveno tak, aby probíhalo konstantní rychlostí, jinou možností je např. pulzní charakter, kterého se dosáhne konstrukcí implantátu (vrstva obsahující léčivo se střídá s vrstvou neobsahující léčivo). Další možností je uvolnění léčiva na určitý podnět, např. inzulin se uvolní na podnět generovaný hyperglykemií.
- ***Podání intratekální*** (do subarachnoidálního prostoru) – používá se v případě, kdy je třeba obejít nedostatečnou propustnost hematoencefalické bariéry pro dané léčivo. Při dětské akutní lymfoblastické leukemii mohou lymfoblasty přežívat za hematoencefalickou bariérou a stát se zdrojem relapsu onemocnění. Cytostatikum metotrexát podaný i.v. nevytváří za touto bariérou dostatečně účinné koncentrace, i když jeho *plazmatické koncentrace* jsou dostatečné k likvidaci blastů v jiných tělesných oddílech. Z toho důvodu je na úvod léčby metotrexát aplikován i.v. infuzí a současně intratekálně.
- ***Podání transdermální*** (na kůži – formou náplasti) – předpokládá absorpci přes kůži do cév v podkoží k navození systémového účinku. Je určeno pro léčiva lipofilní. Rychlost a mohutnost absorpce závisí na permeabilitě kůže (tloušťce vrstvy). Narůstá v následujícím pořadí: nejnižší na plosce nohy < předloktí < kůže hlavy < skrotum < kožní plocha za uchem (nejvhodnější pro aplikaci náplastí obsahujících léčiva s antiemetickým účinkem). Permeabilitu kůže je možné zvýšit *okluzí* (neprodyšným obvazem přiloženým na místo podání).
  K prodlouženému účinku se používají transdermální náplasti s prodlouženým uvolňováním léčivé látky (nitroglycerin, skolopamin).

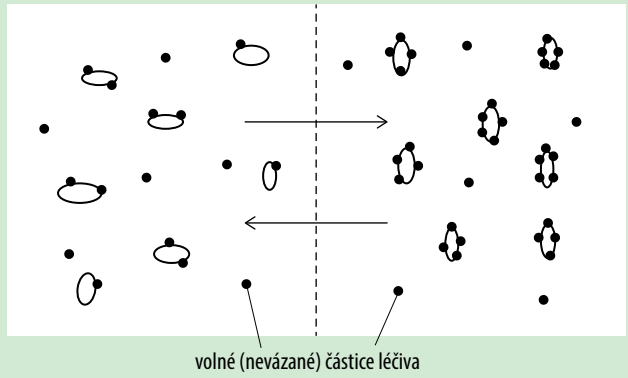
- ***Podání inhalační*** – využívá se jak pro místní účinek vymezený na bronchy, tak pro účinek systémový. Hlavní absorpční plochou je výstelka plicních alveolů. Transport pasivní difuzí je velmi rychlý.
  U těkavých látek se rychlost nástupu i síla účinku blíží i.v. podání. Takto se podávají plyny a páry k navození celkové anestezie nebo analgosedace.

  Místní účinek na bronchy spočívá v bronchodilataci a potlačení zánětu u pacientů s astmatem a CHOPN. Účinné látky jsou rozptýleny v různých vehikulech a inhalovány jako aerosoly nebo prášky. Účinky závisejí na typu rozprašovače, protože o tom, jaké množství inhalované látky bude dostupné v cílové tkáni (event. se bude absorbovat do systémového řečiště), rozhoduje velikost vdechovaných částic. Do plicních alveolů pronikají částice < 2 μm (jsou dostupné pro systémové účinky). Větší částice ulpívají na sliznici průdušnice a bronchů a určují dostupnost léčiva pro účinky na bronchy. Množství léčiva, které zůstává v bronchiálním systému, se označuje jako *bronchiální depozice* a obvykle představuje 20–40 % podané dávky.

- ***Podání intranazální*** (na nosní sliznici pro účinky systémové) – užívá se pro peptidické hormony, kalcitonin nebo antidiuretický hormon ve formě nosního spreje. Z benzodiazepinů se takto aplikuje zejména *midazolam* (anxiolytické, sedativní účinky); *opioidy* (analgezie – průlomová bolest, sedace) fentanyl, remifentanil; *ketamin* (analgezie, anestezie); *flumazenil* (antagonista – nadměrný účinek benzodiazepinů); *naloxon* (antagonista – útlum dechu po podání opioidů).

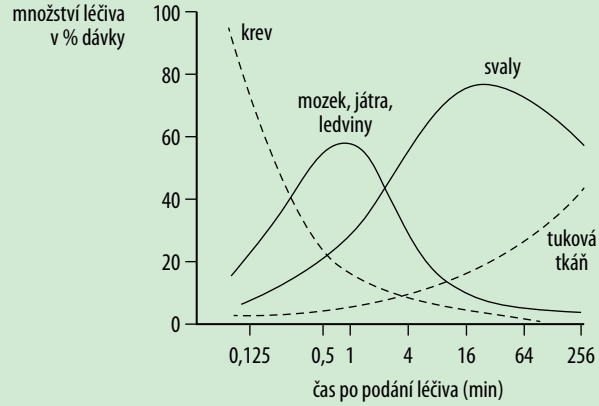
Distribuce

Distribuce je **obousměrný transport léčiva mezi krevním řečištěm a tělesnými orgány nebo tkáněmi**. Distribuci je možné hodnotit ze dvou hledisek: jako **dynamický děj**, kdy nás zajímá ***rychlost***, s jakou je léčivo distribuováno do jednotlivých částí organismu, a ***rozsah*** distribuce daný rovnovážnými koncentracemi **volného, nevázaného léčiva** v různých oddílech organismu **(obr. 1.9a)**.

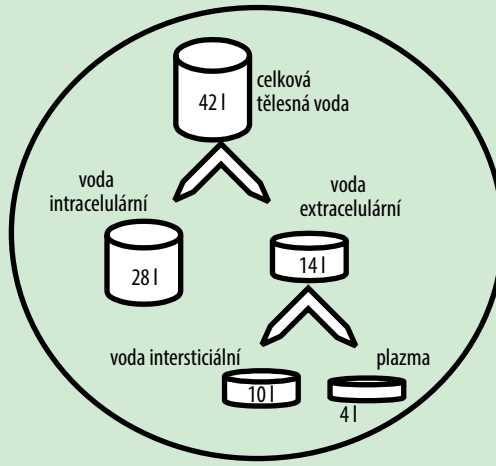


Obr. 1.9a *Distribuce léčiv. Vliv reverzibilní vazby léčiva v plazmě a ve tkáních na rozsah distribuce. Rozsah distribuce je určen rovnovážnými koncentracemi volného, nevázaného léčiva v různých oddílech organismu.*

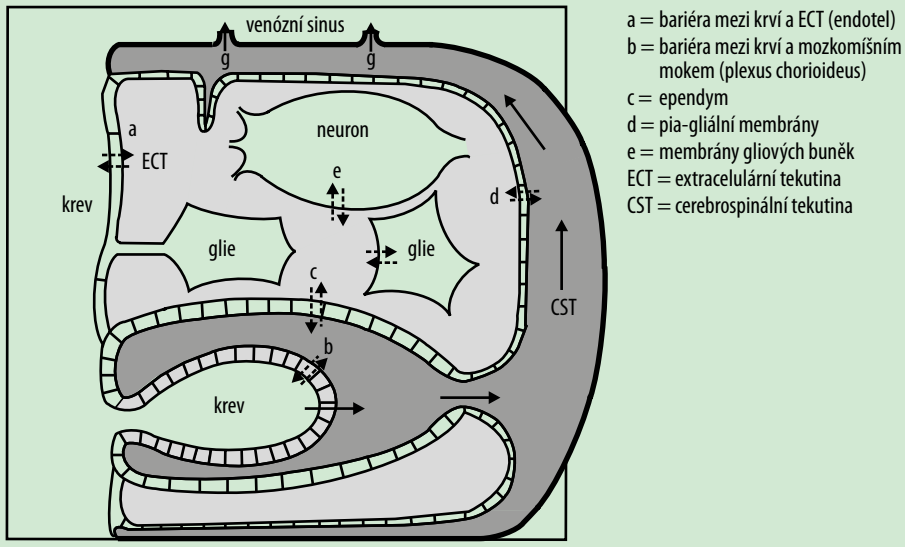
O ***rychlosti*** distribuce rozhoduje permeabilita biomembrán a perfuze orgánů krve (obr. 1.9b). V dobře perfundovaných orgánech (mozek, srdce, ledviny, játra, plíce) se vytvoří vysoká koncentrace léčiva, a to dříve než v orgánech špatně perfundovaných (tuková tkáň, kosti). O ***rozsahu*** distribuce rozhodují fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva (velikost molekuly, rozpustnost ve vodní a tukové fázi, ionizovatelnost v zá-



Obr. 1.9b *Distribuce a redistribuce celkového anestetika thiopentalu v těle po i.v. podání. Liposolubilní celkové anestetikum thiopental se rychle distribuuje (za 1 min) do dobře perfundovaných orgánů, zejména do mozku, a zajistí tak rychlý úvod do celkové anestezie. Účinek je krátkodobý, protože následuje redistribuce do dalších tkání (do 30 min), která centrálně tlumivý účinek ukončí. Postupně dochází ke kumulaci do tukové tkáně, ze které se pomalu redistribuuje zpět do krevní cirkulace a následně vede k obluzenosti (nízká plazmatická koncentrace nestačí k navození celkové anestezie, může však zapříčinit pády a zranění). Biodegradace trvá 10 h.*



Obr. 1.9c *Distribuce tělesné vody u člověka (tělesná hmotnost 71 kg)*



Obr. 1.10 *Encefalické bariéry. Přes hematoencefalickou bariéru dobře pronikají např. chloramfenikol, rifampicin, chinolony a psychofarmaka. Prostupnost bariéry závisí na věku (u dětí s nízkým postnatálním věkem je vyšší) a fyziologickém stavu (vlivem zánětlivých změn v CNS se zvyšuje). Látky pronikají z krve endotelovou vrstvou do extracelulární tekutiny (bariéra hematoencefalická) nebo přes plexus chorioideus do cerebrospinální tekutiny (bariéra hematolikvorová). V obou bariérách na sebe buňky těsně naléhají. Zpět mohou látky difundovat stejnou cestou retrográdně, nebo unikají přes arachnoidální granulace (g). Látky přítomné v cerebrospinální tekutině mohou pronikat do mozkové tkáně (bariéra likvoroencefalická) (volně podle Nau et al., 1998).*

vislosti na pH prostředí, schopnost vázat se na bílkoviny plazmy a tkání). Tyto vlastnosti určují rozpouštění léčiva ve vodě *extracelulární, intracelulární* a v *tukové tkáni* **(obr. 1.9c)**. Voda extracelulární zahrnuje např. *krevní plazmu, intersticiální tekutinu, lymfu, likvor* aj.

V distribuci léčiv hraje důležitou roli **hematoencefalická bariéra** (přenos látek do extracelulární tekutiny CNS) jako součást systému encefalických bariér **(obr. 1.10)**. Prostup přes tyto bariéry se děje zejména pasivní difuzí (léčiva rozpustná v tucích) a aktivním transportem.

Přímé měření rozsahu distribuce léčiva metodami jako gamascintigrafie, magnetická rezonance, pozitronová emisní spektrometrie nebo mikrodialýza spadá do oblasti preklinického a klinického výzkumu.

V klinické praxi se rozsah distribuce zjišťuje *nepřímo* stanovením ***distribučního objemu***.

Metabolismus (biotransformace) = bioaktivace/biodegradace

Metabolismus je **souhrn biochemických reakcí**, jimiž jsou endogenní i exogenní **látky přeměňovány na metabolity**. Cílem je zbavit tělo jak látek endogenních

(zplodin vlastního metabolismu), tak látek exogenních, které se absorbovaly do těla ze zevního prostředí. Tento děj se nazývá **biodegradace**. Metabolit získává vyšší rozpustnost ve vodě a je snáze vyloučen ledvinami nebo žlučí.

Některé látky málo účinné (event. neúčinné), ale s výhodnými kinetickými vlastnostmi, se vlivem metabolické přeměny mohou stát účinnými – podléhají **bioaktivaci** (kodein → morfin). Původní neúčinná forma se nazývá ***proléčivo*** (*prodrug*). V některých případech se terapeuticky účinná látka bioaktivací přeměňuje na látku toxickou (cyklofosfamid → akrolein, který vyvolává hemoragickou cystitidu).

Jiná léčiva nepodléhají biotransformaci a vylučují se v nezměněné formě močí (lithium, gentamicin).

Většina léčiv je biotransformována za účasti enzymů přítomných v hladkém endoplazmatickém retikulu (mikrozomy) především hepatocytů, buněk střevní sliznice, dále v plicích, ledvinách, mozku, placentě aj.

Biotransformace se účastní dvě fáze (tab. 1.3a)

- ***reakce 1. fáze*** – zahrnují oxidační reakce katalyzované CYP450 (např. hydroxylace, N-dealkylace, N-oxidace) a reakce na CYP450 nezávislé (esterázy v plazmě, monoaminooxidázy, xantinoxidázy aj.); molekuly léčiva se obvykle stávají více rozpustné ve vodě (neplatí vždy) a mohou ještě podléhat 2. fázi biotransformace
- ***reakce 2. fáze*** – představují spojení (*konjugaci*) endogenní látky s molekulou léčiva nebo metabolitu: např. glukuronidaci (konjugace s kyselinou glukuronovou), konjugaci s glutationem, glycinem, tvorbu sulfátů, acetylaci; léčivo se obvykle stává rozpustným ve vodě (nepodléhá reabsorpci) a je připraveno k exkreci; konjugáty přestupují krevní pól hepatocytu a jsou vylučovány ledvinami, nebo přestupují pól žlučový a odcházejí se žlučí do střeva

Stupeň biotransformace závisí zejména na cestě podání a na aktivitě enzymů metabolizujících léčivo (tab. 1.3b). Po perorálním podání může být léčivo aktivováno i biodegradováno již při průchodu střevní sliznicí.

Obvykle nejvýznamnější je přínos jaterního metabolismu po vstřebání léčiva do portálního oběhu a po vychytávání (extrakce) léčiva játry. Do systémového řečiště se tak dostane jen určitý podíl z podané dávky, který se hodnotí jako **biologická dostupnost** (viz dále).

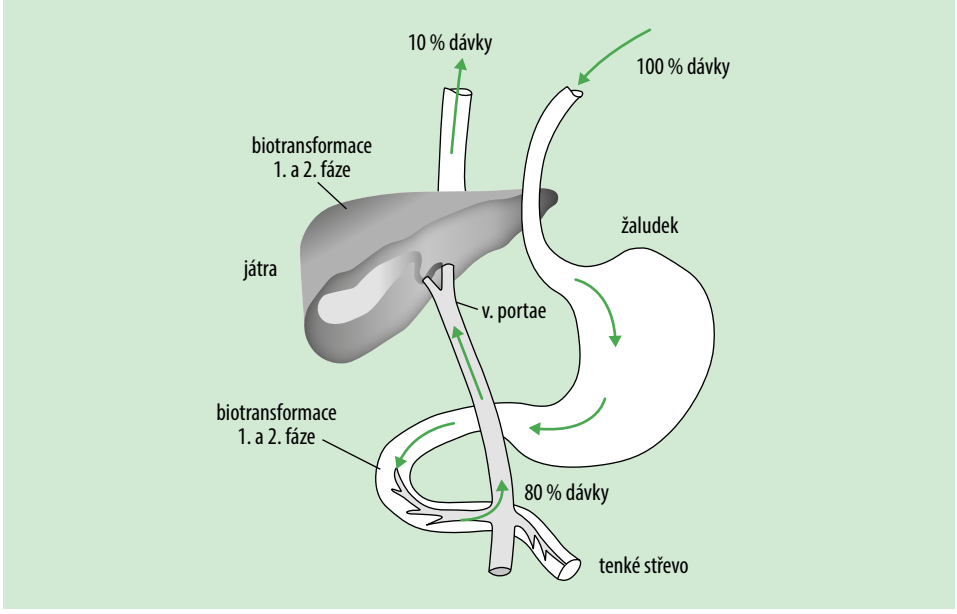
Jestliže významná metabolická přeměna mateřské látky na neúčinné metabolity proběhne dříve, než látka sama pronikne do systémového řečiště, označuje se jako ***presystémová eliminace*** (obr. 1.11).

Na presystémové eliminaci se mohou podílet enzymy sliznice střevní i hepatocytů. Např. fentanyl podléhá významné N-dealkylaci katalyzované CYP3A4. Protože se tak stane již při první pasáži portálním řečištěm, označuje se jako *účinek prvního průchodu* (*first pass effect*). Je popsán u mnoha látek, např. morfinu, pethidinu, salbutamolu, verapamilu, nitroglycerinu aj.

Vlivem ***opakovaného podání*** některých léčiv dochází po 2–3 dnech *ke zvýšení syntézy a aktivity některých mikrozomálních enzymů katalyzujících biotransformaci daného léčiva*. Změny se týkají především nespecifických oxidáz závislých na CYP450. Tento děj se nazývá ***enzymová indukce***, léčivo je ***induktorem***. Důsledkem je snižo-

Tab. 1.3a *Příklady léčiv – substrátů – biotransformovaných v průběhu reakcí 1. a 2. fáze*

Reakce 1. fáze
a) katalyzované jaterním monooxygenázovým systémem (cytochrom P450)
hydroxylace: ***amfetaminy, fenytoin***
N-dealkylace: ***morfin, kofein, teofylin*** O-dealkylace: ***kodein*** N-oxidace: ***acetaminofen, nikotin*** deaminace: ***diazepam***
b) katalyzované jinými enzymy
oxidace aminů: ***adrenalin*** dehydrogenace: ***etanol*** redukce: ***chloramfenikol, naloxon, dantrolen*** hydrolýza esterů: ***prokain, acylpyrin, klofibrát*** hydrolýza amidů: ***prokainamid, lidokain, indometacin***
Reakce 2. fáze
glukuronidace: ***morfin, diazepam*** acetylace: ***sulfonamidy, izoniazid*** konjugace s glycinem: ***kyselina salicylová*** konjugace s kyselinou sírovou: ***metyldopa, acetaminofen*** metylace: ***adrenalin, noradrenalin, dopamin***



Obr. 1.11 *Presystémová eliminace – účinek prvního průchodu. Příklad presystémové eliminace léčiva, kdy 20 % podané dávky je eliminováno (biodegradováno) enzymy tenkého střeva a 70 % jaterními enzymy. Do systémového řečiště postupuje již během prvního průchodu portálním řečištěm pouze 10 % podané dávky. Léčivo podléhá účinku prvního průchodu zejména pro vysokou extrakci játry (volně podle Coleman, 2010).*

vání intenzity účinku a zkracování doby, po kterou induktor působí (autoindukce) – ***tolerance***. Protože se změny aktivity týkají zejména enzymů nespecifických, stává se často, že induktoři ovlivní nejen svou vlastní biotransformaci (degradaci), ale i léčiv současně podávaných (*heteroindukce, zkřížená indukce*). Zkříženou indukci mohou vyvolat i některé látky vyskytující se v prostředí, které člověka obklopuje, a také potrava.

Např. vlivem induktorů z cigaretového kouře je třeba zvýšit dávku teofylinu potřebnou pro bronchodilatační účinek až o 1/3.

Některá **léčiva** mohou *aktivitu enzymů katalyzujících biotransformaci blokovat*. Důsledkem je nedostatečná biodegradace, která se projeví při současném podání léčiv biodegradovaných stejným enzymem, a to jejich ***zesíleným a prodlouženým účinkem*** až ***intoxikací***.

Faktory (kovariáty) ovlivňující biotransformaci léčiv jsou genetická predispozice v kinetice, maturace/věk a vliv onemocnění eliminačních orgánů (kap. 1.5).

Tab. 1.3b *Induktory a inhibitory enzymů metabolizujících léčiva*

Induktory	**Léčiva, jejichž metabolismus je zvýšen (účinek snížen a zkrácen)**
barbituráty (fenobarbital)	barbituráty, warfarin, chlorpromazin aj.
benzopyreny (kouř tabáku)	teofylin, barbituráty
griseofulvin	warfarin
fenytoin	teofylin, dexametazon
rifampicin	metadon, metoprolol, warfarin, chinidin
Inhibitory	**Léčiva, jejichž metabolismus je inhibován (účinek zesílen, prodloužen)**
dexametazon	etoposid, teniposid
disulfiram	etanol, fenytoin, warfarin
erytromycin, alopurinol, chloramfenikol	tolbutamid, perorální antikoagulancia

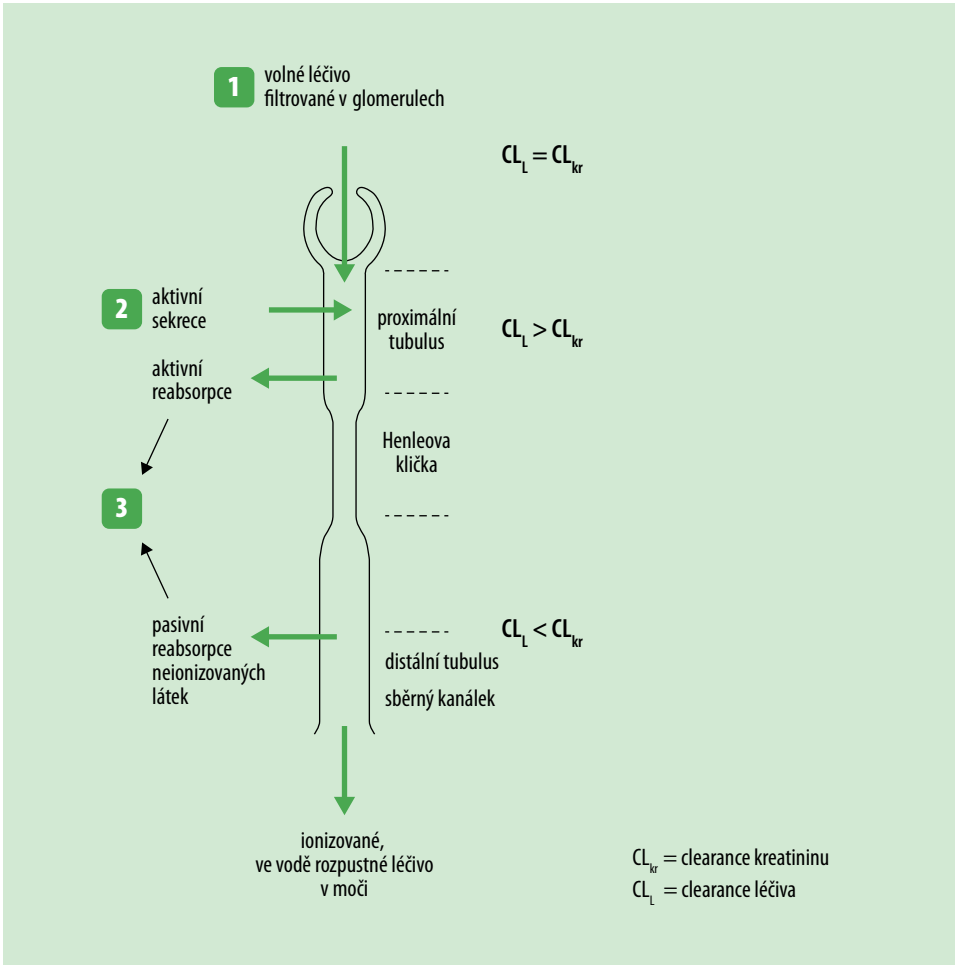
Vylučování (exkrece)

Vylučování zahrnuje děje, jimiž se **tělo zbavuje mateřské látky i metabolitů**.

Rychlost a mohutnost exkrece je variabilní. Rozhodují o tom obecné zákonitosti pohybu léčiva v těle (kap. 1.4.1).

Zatímco penicilin G nebo aminoglykosidová antibiotika se rychle vylučují v nezměněné formě ledvinami již při prvním průchodu, diazepam a jeho metabolit nordiazepam se vylučují velmi pomalu.

Exkrece probíhá zejména v **ledvinách (obr. 1.12)**, ale také v GIT a plicích (je renální a extrarenální). Některá léčiva se vylučují potem, slinami či mateřským mlékem. Z hlediska celkové eliminace jsou to minoritní cesty, ale význam mají např. při monitorování kinetiky (stanovení léčiva ve slinách) nebo při prevenci možného ohrožení kojeného dítěte (kontraindikace podání léčiv kojícím matkám).



Obr. 1.12 *Funkce ledvin ve vylučování léčiv močí. Vylučování ledvinami se děje* ***glomerulární filtrací*** *a* ***aktivní tubulární sekrecí*** *do moči (viz obr. 1.7b). O vyloučeném množství může rozhodovat také* ***aktivní*** *a* ***pasivní tubulární reabsorpce*** *(vyloučené množství snižuje). Jakmile se mateřská látka nebo metabolity dostanou do tubulů, roste jejich koncentrace v moči v důsledku reabsorpce vody (definitivní moč představuje 1 % glomerulárního filtrátu). Jsou-li tubuly pro dané léčivo volně propustné (látka je liposolubilní), léčivo podléhá tubulární reabsorpci v distální části nefronu – tj. pasivní difuzi ve směru koncentračního gradientu. V takovém případě se značný podíl léčiva z profiltrovaného množství v glomerulech bude reabsorbovat zpět do krve (až 99 %) a koncentrace léčiva ve filtrátu se bude blížit jeho koncentraci v plazmě. Důsledkem je, že látky silně liposolubilní se vylučují ledvinami pomalu (diazepam). Naopak látky ve vodě rozpustné (aminoglykosidová antibiotika a digoxin) nepodléhají tubulární reabsorpci, zůstávají ve filtrátu, kde jejich koncentrace mnohonásobně převyšuje koncentraci v plazmě. Je ještě třeba připomenout, že řada léčiv patří mezi slabé elektrolyty (slabé kyseliny a zásady), jejichž liposolubilita je závislá na stupni disociace (viz schéma 1.1). Disociaci určuje pH prostředí (moči). Této vlastnosti léčiv, slabých elektrolytů, se využívá k navození rychlejšího a mohutnějšího vylučování v léčbě intoxikací.*

Vylučování ledvinami

Transport do primární moči přes kapiláry glomerulů vybavených póry o velikosti 4 nm je možný pro léčiva s MW < 60 000 D, tj. **volná, nevázaná na plazmatickou bílkovinu** (MW albuminu je přibližně 68 000 D). Zbylý podíl mateřské látky a metabolitů je krví zanesen do peritubulárních kapilár proximálního tubulu. Z tubulů může být transportován do moči *aktivním transportem – tubulární sekrecí* – pro organické kyseliny (např. furosemid, thiazidová diuretika, metotrexát, peniciliny), i *aktivním transportem* pro organické zásady (morfin, amilorid). Na této úrovni transportu mohou látky o transportní přenašečový systém navzájem soutěžit.

Příkladem jsou thiazidová diuretika a endogenní metabolit kyselina močová. U nemocných se dnou, kde je plazmatická koncentrace kyseliny močové zvýšená a přenašečový systém tubulů do značné míry saturován, mohou thiazidová diuretika blokádou aktivního transportu vyvolat dnavý záchvat (náhle zvýšit plazmatickou koncentraci kyseliny močové).

Vylučování játry

Účastní se biomembrána hepatocytu na krevním pólu sinusoidálním (prostupný oběma směry) i žlučovém (pro látky rozpustné ve vodě prostupný jedním směrem). Transport probíhá jak pasivní difuzí (látky liposolubilní), tak aktivním transportem (větší molekuly rozpustné ve vodě) (viz obr. 1.7c). Látky i metabolity mohou proto opustit hepatocyt přes pól krevní, dostat se do sinusoidů, hepatických vén a cestou dolní duté žíly dosáhnout systémového oběhu. Systémovým oběhem se dostávají do ledvin, kde se vylučují.

Např. morfin je v hepatocytech biotransformován na morfin-6-glukuronid, účinný metabolit vylučovaný ledvinami. U pacientů s poruchou renálního vylučování se metabolit v těle kumuluje a může vyvolat prolongovaný útlum respiračního centra v CNS.

Mateřské látky a metabolity mohou být transportovány také přes pól žlučový do biliárního systému, odkud se vracejí zpět do duodena a tenkého střeva. Tam některé mohou podléhat enterohepatální cirkulaci (viz obr. 1.8).

Vylučování plícemi

Je významné u těkavých látek – inhalačních narkotik.

Vylučování mateřským mlékem

Děje se zejména *pasivní difuzí* neionizovaných léčiv. Hodnota pH mléka je nižší (6,6) ve srovnání s pH krve (7,36). Z toho důvodu jsou v mléce vyšší koncentrace slabých elektrolytů zásadité povahy (antihistaminika, teofylin, kofein, nikotin aj.), které jsou v něm více ionizovány než látky kyselé. Látky rozpustné ve vodě procházejí *aktivním transportem*. Pokud koncentrace v mateřském mléce dosáhne účinné koncentrace, mohou se dostavit účinky u kojence **(tab. 1.4)**.

Tab. 1.4 *Příklady léčiv snadno prostupujících do mateřského mléka a jejich účinků na kojence*

Léčivo	Účinek na kojence
antihistaminika H_1	sedace (event. epileptiformní křeče)
celková anestetika	hypnóza
perorální antidiabetika	hypoglykemie
cytostatika	útlum kostní dřeně
antibiotika	
– penicilin	nebezpečí bakteriální rezistence
– erytromycin	nebezpečí bakteriální rezistence
– chloramfenikol	ikterus
sulfonamidy	ikterus, hemolytická anemie
morfin	útlum respiračního centra

Eliminace

Eliminace zahrnuje všechny děje, jimiž se tělo **definitivně zbavuje účinné látky, tj. metabolickou biodegradaci a exkreci**.

Zopakujeme, že léčivo může být eliminováno **metabolickou cestou (biodegradací)** na neúčinné, více hydrosolubilní metabolity dříve, než je vyloučeno (verapamil). Jiné léčivo se eliminuje v metabolicky nezměněné formě. Podléhá vyloučení – **exkreci**, a to zejména ledvinami (aminoglykosidová antibiotika).

Rychlost eliminace je celkové množství léčiva odstraněné z těla za jednotku času a udává se v hmotnostních jednotkách (např. mg × h^{-1}) nebo v jednotkách látkového množství (např. mmol × h^{-1}). Určuje rychlost poklesu koncentrace léčiva jak po jednorázovém podání, tak při opakovaném podávání v intervalu (τ) mezi jednotlivými dávkami.

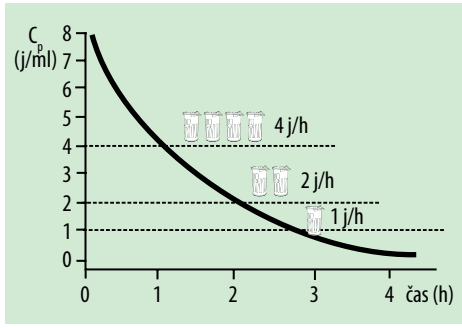
V rozsahu terapeutických dávek probíhá rychlost eliminace většiny léčiv podle **kinetiky prvního řádu** (obr. 1.13a). To znamená, že rychlost eliminace je v každém okamžiku po podání přímo úměrná koncentraci léčiva v krvi a konstantou úměrnosti je **rychlostní konstanta eliminace k_e**: $dc/dt = -k_e \cdot c$.

Plazmatická koncentrace v čase t po podání je určena exponenciálním vztahem:

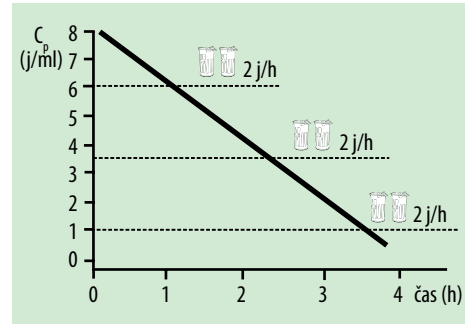
$$C_{(t)} = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Má-li eliminační cesta omezenou kapacitu a podléhá saturaci, pak se rychlost eliminace s rostoucí koncentrací zvyšuje pomaleji. Po dosažení určité koncentrace se rychlost eliminace již dále nezvyšuje (je dosaženo V_{max}). Od této koncentrace probíhá eliminace stále stejnou rychlostí bez závislosti na koncentraci. Závislost mezi rychlostí eliminace a koncentrací léčiva je analogií enzymové kinetiky (rovnice Michaelise a Mentenové):

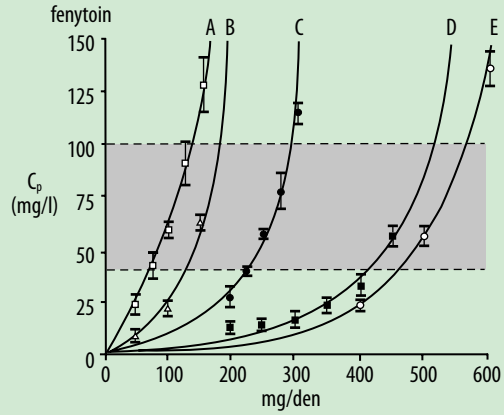
$$\frac{\text{rychlost eliminace}}{c} = \frac{V_{max}}{K_m + c}$$



Obr. 1.13a ***Kinetika eliminace prvního řádu.*** *Plazmatická koncentrace (C_p) klesá* ***exponenciálně s časem****. Úměrně klesá i rychlost eliminace, tj. látkové množství léčiva, jež se z organismu odstraní za jednotku času (jak znázorňuje počet miniaturních popelnic).*



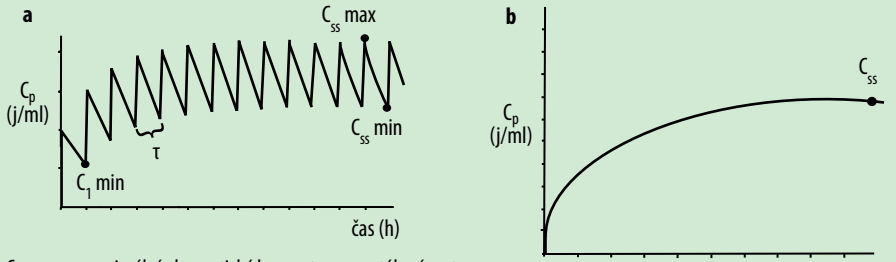
Obr. 1.13b ***Kinetika eliminace nultého řádu.*** *Plazmatická koncentrace (C_p) klesá* ***lineárně s časem****. Rychlost eliminace je konstantní (nezávislá na koncentraci). Je nositelkou rizika intoxikace (viz obr. 1.14).*



Obr. 1.14 *Nelineární (saturabilní) kinetika fenytoinu u 5 pacientů s epilepsií, léčených různými denními dávkami fenytoinu s cílem dosáhnout terapeutické koncentrace (uvnitř terapeutického okna) (volně podle Richens, Dunlop, 1975).*
Obrázek demonstruje vztah mezi denní dávkou fenytoinu a jeho plazmatickou koncentrací u 5 pacientů s epilepsií. Účinek fenytoinu je určen rozsahem plazmatických koncentrací, tj. terapeutickým oknem vymezeným nejnižší a nejvyšší terapeutickou koncentrací (vyznačeno šedým obdélníkem). Eliminace fenytoinu podléhá saturaci již v rozmezí dávek terapeutických a je příčinou velkých interindividuálních rozdílů závislosti plazmatické koncentrace na dávce. Např. u pacienta C se projevila denní dávka 200 mg jako podprahová, dávka 225 mg navodila nejnižší terapeutickou koncentraci, zatímco 259 mg a 275 mg navodilo plazmatické koncentrace uprostřed terapeutického okna. Malá změna dávky – necelých 300 mg – byla příčinou nadhraničních/toxických koncentrací. Pro srovnání u pacienta D a E ani 400 mg/den nestačilo navodit terapeutické plazmatické koncentrace fenytoinu.

Děj tohoto typu označujeme za **eliminaci (kinetiku) nultého řádu** (obr. 1.13b). Farmakokinetika je nelineární, typická např. pro etanol, fenytoin, teofylin a kyselinu acetylsalicylovou po vysokých dávkách (obr. 1.14).

Rychlost eliminace spolurozhoduje o velikosti plazmatických koncentrací léčiv. Při opakovaném podávání kontinuálním (i.v. infuzí) nebo intermitentním (opakujícími se jednotlivými dávkami) se plazmatické koncentrace léčiva zvyšují až do okamžiku *navození* ***rovnovážného – ustáleného stavu,*** *ve kterém se* ***rychlost přísunu*** *léčiva do organismu vyrovná* ***rychlosti eliminace***. To znamená, že v ustáleném stavu se za časový úsek odpovídající intervalu mezi dávkami z organismu vyloučí stejné množství léčiva, jaké bylo podáno (obr. 1.15a,b).



Obr. 1.15a,b *Plazmatické koncentrace léčiva podávaného konstantní rychlostí intermitentně (a) a kontinuálně (b) se zvyšují až do okamžiku vytvoření ustáleného stavu (C_{ss}), kdy se rychlost přísunu léčiva vyrovná s rychlostí eliminace*

1.4.3 Farmakokinetické parametry a jejich využití v praxi

Koncentrační profil léčiva (závislost koncentrace léčiva na čase po podání) je ve farmakokinetice popsán pomocí farmakokinetických parametrů. Jsou to proměnné, které závisejí na řadě fyziologických a patofyziologických faktorů generovaných organismem i na vlastnostech léčiva, včetně lékové formy. Jde o proměnné popisující kvantitativně osud léčiva v organismu, které získáme pomocí farmakokinetické analýzy průběhu koncentrací léčiva v závislosti na čase po podání. Farmakokinetické parametry využijeme k modelování (predikci) časového průběhu koncentrací léčiva po podání v závislosti na dávce a cestě podání a k návrhu vhodného dávkovacího schématu tak, aby koncentrace léčiva byly optimální (terapeutické a relativně bezpečné).

Farmakokinetické parametry rozdělujeme na primární a sekundární.

- **primární** – mají přímý vztah k fyziologickým a patofyziologickým charakteristikám (objem celkové tělesné tekutiny, ascites, perfuze jater, rychlost glomerulární

filtrace aj.); je to *distribuční objem (V_d), clearance (CL)* a *rychlostní konstanta absorpce (ka)*

- **sekundární** – jsou závislé na parametrech primárních: *biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$), plocha pod křivkou koncentrací léčiva (AUC), biologická dostupnost léčiva (F)* a *množství léčiva vyloučeného močí v nezměněné formě (fu)*

Distribuční objem

Přímé měření rozsahu distribuce léčiva metodami jako gamascintigrafie, magnetická rezonance, pozitronová emisní spektrometrie nebo mikrodialýza spadá do oblasti preklinického a klinického výzkumu.

V klinické praxi se rozsah distribuce zjišťuje *nepřímo* stanovením koncentrací léčiva v krvi.

Pokud rozpustíme v neznámém objemu vody v nádrži známé množství nějaké látky a změříme její koncentraci, zjistíme objem vody jako poměr množství látky a její koncentrace. Podobně je možné **distribuční objem** léčiva získat jako poměr mezi množstvím léčiva v organismu a jeho koncentrací v krvi:

$$V_d = \frac{\text{množství léčiva v těle}}{c}$$

Přeuspořádáním vztahu dostaneme: množství léčiva v těle = $V_d \cdot c$.

Pokud by bylo léčivo v organismu homogenně rozptýleno, byla by ve všech orgánech a tkáních stejná koncentrace jako v krvi a distribuční objem zjištěný s využitím koncentrace v krvi by odpovídal reálnému distribučnímu objemu. Ve skutečnosti se léčivo distribuuje nerovnoměrně, a *distribuční objem je tedy zdánlivý objem, ve kterém by se muselo množství léčiva přítomné v těle homogenně rozptýlit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi.* Jednotkou distribučního objemu je litr (l). Na základě porovnání distribučního objemu léčiva vztaženého k tělesné hmotnosti s podobně vyjádřenými objemy tělních tekutin je možné posoudit, do kterých částí organismu léčivo proniká **(tab. 1.5)**. Nízké hodnoty V_d a vysoké koncentrace v krvi mají léčiva s nízkou rozpustností v tucích, s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny

Tab. 1.5 *Interpretace hodnot V_d v praxi*

Tělesná tekutina celková extracelulární plazma	**l/kg** 0,60 0,20 0,04
V_d 0,05 *l/kg*	léčivo zůstává v intravaskulární tekutině (heparin, manitol)
V_d 0,1–0,4 *l/kg*	distribuce z krve do extracelulární tekutiny (aminoglykosidy, betalaktamová antibiotika)
V_d < 0,6 *l/kg*	distribuce z krve do extracelulární i intracelulární tekutiny (cytostatika)
V_d >> 0,61 *l/kg*	distribuce do celkové tělesné vody a vazba na tkáně (amiodaron 300 l/kg)

a nízkou vazbou ve tkáních. Naopak lipofilní léčiva snadno pronikají do tkání a velmi často se v nich vážou a dosahují vysokých koncentrací. Koncentrace těchto léčiv v krvi jsou nízké a V_d je mnohem větší než objem celkové tělesné vody.

Interindividuální rozdíly hodnot distribučního objemu léčiva u různých nemocných jsou způsobeny rozdíly ve fyziologických charakteristikách, které mají vztah k velikosti a složení organismu (tělesná hmotnost, ideální tělesná hmotnost, objem tělesné vody, přítomnost jiných tekutin – ascites apod.).

Využití V_d

- ***pro výpočet nárazové (nasycovací) dávky D_N***

$$D_N = V_d \cdot c_T \quad \text{(i.v. podání)}$$

Nasycovací dávka je potřebná pro rychlé dosažení *terapeuticky účinné koncentrace v krvi* (c_T).

Pro jinou než i.v. cestu podání je nutné vzít v úvahu biologickou dostupnost F (část dávky, která pronikne do systémové cirkulace).

$$D_N = V_d \cdot c_T / F \quad \text{(pro jiné než i.v. podání)}$$

- ***Dávka k rychlé úpravě koncentrace z nízké (c_1) na terapeutickou (c_T):***

$$D = V_d \cdot (c_T - c_1), \quad \text{event. } (V_d/F)$$

- ***pro odhad množství léčiva v těle*** (při předávkování, v soudním lékařství)

$$\text{množství léčiva} = V_d \cdot c$$

Koncentrace v krvi se zjistí analýzou a na základě uvedeného vztahu se přibližně odhadne dávka léčiva (jakékoli látky).

- ***pro posouzení vlivu hemodialýzy a hemoperfuze*** na farmakokinetiku léčiva

Léčiva s velkým distribučním objemem *nelze* z organismu těmito technikami efektivně odstranit.

Clearance

Clearance je **poměr rychlosti eliminace léčiva a jeho koncentrace v krvi** (v plazmě či séru).

$$CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{c}$$

Rychlost eliminace je celkové množství léčiva (hmotnostní jednotky – mg, látkové množství – mol) odstraněné z organismu za jednotku času.

Clearance má rozměr objem/čas a jednotku l/h (další jednotky: ml/s, ml/min). Někdy se uvádí ve vztahu k tělesné hmotnosti či povrchu těla ($l/h \cdot kg^{-1}$, $l/h \cdot m^{-2}$).

Celková clearance (CL_{tot}, plazmatická)

Podíl rychlosti eliminace léčiva z organismu (všemi eliminačními cestami) a jeho koncentrace v plazmě (krvi). Má aditivní charakter, tj. je součtem hodnot clearance ve všech eliminačních orgánech (střevo, játra, ledviny, plíce). Kvantitativně nejdůležitější jsou obvykle dvě její složky – ***clearance renální*** (CL_{ren}) a ***jaterní*** (CL_{hep}).

$$CL = CL_{ren} + (CL_{hep} + \ldots \text{další})$$

Clearance celkovou a renální je možné poměrně snadno vyšetřit. Rozdíl mezi hodnotou celkové a renální clearance (výraz v závorce) se označuje jako ***nerenální (extrarenální) clearance***.

Renální clearance (CL_{ren})

- Množství léčiva vyloučeného za jednotku času ledvinami, vztažené na koncentraci látky v krvi (c). Množství vyloučené ledvinami za jednotku času ($\dot{A}_U$) se rovná součinu objemu moči vyloučené za jednotku času (rychlost toku moči [$\dot{V}$]) a koncentrace léčiva v moči (c_U).

$$CL_{ren} = \frac{\dot{A}_U}{c} = \frac{\dot{V} \cdot c_U}{c}$$

Přeuspořádáním vztahu dostaneme rovnici látkové bilance (množství léčiva odstraněné z krve v ledvinách za jednotku času se rovná množství nalezenému v moči):

$$CL_{ren} \cdot c = \dot{V} \cdot c_U = \dot{A}_U$$

Z této formy zápisu je patrné, že *renální clearance* můžeme chápat i jako *objem krve, ze kterého je za časovou jednotku v ledvinách léčivo úplně odstraněno. Podobně celková clearance je objem krve, ze kterého je za časovou jednotku úplně odstraněno léčivo všemi eliminačními cestami*. Protože ve tkáních je volné léčivo v dynamické distribuční rovnováze s léčivem v krvi, je možné celkovou clearance formulovat i jako rychlost očišťování distribučního objemu od léčiva.

Renální clearance léčiva je objem plazmy protékající ledvinami, ze kterého je úplně odstraněno léčivo za jednotku času. Celková clearance léčiva je objem plazmy, ze kterého je úplně odstraněno léčivo za jednotku času všemi eliminačními mechanismy.

Renální clearance účinné látky se získá podobným postupem jako clearance kreatininu (CL_{kr}). Na rozdíl od koncentrace kreatininu se koncentrace léčiva během intervalu sběru obvykle značně mění. Za interval sběru T je nasbírána moč o objemu V a uprostřed intervalu sběru nebo pro větší přesnost několikrát se odebere krev. Ve jmenovateli se použije průměrná koncentrace léčiva v krvi v rámci intervalu sběru moči nebo, pro přesnější výpočet, plocha pod křivkou koncentrací v rámci intervalu sběru. Jestliže se sbírá moč dostatečně dlouho (od podání léčiva až po vymizení léčiva

z krve), použije se vztah s A_U (celkové množství léčiva vyloučeného do moči) a AUC (celková plocha pod křivkou koncentrací léčiva v krvi).

Poměr renální a celkové clearance určuje podíl biologicky dostupné dávky léčiva, *která se vyloučí v nezměněné formě do moči (symbol* f_{UR}). Léčivo, které je eliminováno v převážně nemetabolizované formě do moči **(tab. 1.6)**, se kumuluje v těle nemocných se sníženou funkcí ledvin. Rychlost dávkování musí být snížena, tj. dávkovací interval prodloužen, a/nebo snížena jednotlivá dávka. Existuje více způsobů (tabulky, nomogramy, počítačové programy), jak dávkování těchto léčiv upravovat na základě vyšetření CL_{kr}.

Tab. 1.6 *Příklady léčiv eliminovaných převážně ledvinami*

Nemetabolizované léčivo v moči (% dávky)	Léčivo
75–100 %	lidokain, atenolol, amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin, penicilin G, ampicilin, aciklovir, ganciklovir, cefuroxim, ceftazidim, lithium, metotrexát, ofloxacin
20–74 %	kaptopril, ceftriaxon, aztreonam, imipenem, pindolol, piperacilin, trimetoprim, digoxin

Jaterní (hepatální) clearance (CL_{hep})

Záleží na extrakčním poměru (ER), tj. na množství léčiva extrahovaného z krve játry za jednotku času vztaženého na koncentraci látky v portální krvi.

$$ER = \frac{(c_{in} - c_{out})}{c_{in}}$$

C_{in} je koncentrace látky v portální žíle vstupující do jater a C_{out} je koncentrace látky játra opouštějící (ve v. hepatica).

ER je dán kapacitou a aktivitou enzymatických systémů, pro které je látka substrátem. Enzymatické systémy odpovídají za vlastní *intrinsic* clearance jater, tj. určují schopnost jater léčivo metabolizovat. Podle ER rozlišujeme látky s vysokou, intermediální a nízkou extrakcí.

Léčiva s vysokou extrakcí (ER > 0,7) podléhají vysoké *intrinsic* clearance, specifický enzymatický systém je velmi aktivní. Biotransformace probíhá velmi rychle a CL_{hep} je determinována pouze průtokem krve játry, vazba na plazmatické bílkoviny nerozhoduje.

$$CL_{hep} = \dot{Q} \cdot \frac{(c_{in} - c_{out})}{c_{in}}$$

kde $\dot{Q}$ je objemová rychlost průtoku krve játry (1,5 l · min^{-1}, 90 l · h^{-1}).

Je tomu často v případě, když struktura exogenní látky je podobná látce endogenní, která podléhá intenzivní biotransformaci v denním rytmu.

Např. anti-HIV zidovudin je blízkým analogem thymidinu (součást DNA). V lidském těle je eliminován rychle ($t_{1/2}$ < 1 h).
Příkladem z léčiv tělu cizích je dolsin, metoprolol, nifedipin, fentanyl a verapamil.

U léčiv s velmi nízkou extrakcí se c_{out} blíží c_{in} a extrakční poměr < 0,3.

Význam vazebnosti na plazmatické bílkoviny

Jaterní clearance je proporcionální hodnotě *intrinsic* clearance u látek s < 50 % vazebností na plazmatické bílkoviny. U látek s vysokou vazebností je afinita k transportní bílkovině vyšší než afinita k eliminujícím systémům. V takovém případě je rychlost jaterní eliminace jak proporcionální *intrinsic* clearance, tak určená plazmatickou koncentrací volné (nevázané) frakce léčiva.

Např. antiepileptika fenytoin a valproát se vyznačují vysokou vazebností na plazmatické bílkoviny (~ 90 %) a nízkou hodnotou ER. Rychlost jaterní eliminace obou léčiv záleží na plazmatické koncentraci volné frakce.

Na rozdíl od ledvin se jaterní funkce vyznačuje schopností ***adaptability***. Ani významná ztráta jaterního parenchymu (vliv patologického stavu) se nemusí projevit měřitelnou změnou jaterní funkce.

Některá léčiva jsou extrahována játry velmi efektivně již ***při prvním průchodu***. Po perorálním podání se do systémového oběhu dostane jen malá část dávky těchto léčiv (< 30 %). Označuje se jako **účinek prvního průchodu** (*first-pass effect*). K eliminační kapacitě jater přispívá také eliminační kapacita střev. Spolu tvoří ***presystémovou eliminaci*** (obr. 1.11). Eliminace látek podléhajících účinku prvního průchodu je rovněž limitována *rychlostí, s jakou je léčivo do orgánu přiváděno* (průtokem krve).

Jaterní clearance léčiv s **vysokou extrakcí** (ER > 0,7) je determinována **průtokem krve** játry.

U léčiv s **nízkou extrakcí** (ER < 0,3) je jaterní clearance závislá na **kapacitě biotransformační enzymatické aktivity**. Při současné **vysoké vazebnosti** na plazmatické bílkoviny (asi 90 %) je jaterní clearance určena plazmatickou koncentrací **volné frakce léčiva**.

Význam věku a patologického stavu: Průtok játry a GIT se **snižuje** ve stáří, při poklesu srdečního **výdeje** (selhání srdce, infarkt myokardu aj.). Klesá „účinek prvního průchodu". Pak se množství **nemetabolizovaného léčiva** dostupné v systémové krvi vlivem poklesu presystémové eliminace **zvyšuje** a přináší riziko **intoxikace**.

Ani **biotransformační enzymatická aktivita** není stabilní. Může podléhat enzymové indukci s následným poklesem koncentrace volné frakce i terapeutického účinku.

Využití clearance pro individuální dávkování léčiv

Pro dávkování léčiv má zásadní význam vztah mezi velikostí celkové clearance a koncentrací léčiva v krvi. Pro většinu léčiv je clearance v rozsahu terapeutických dávek konstantní. Eliminace nepodléhá saturaci. Rychlost eliminace je přímo úměrná koncentraci a faktorem úměrnosti je clearance. Jedná se o kinetiku prvního řádu (viz obr. 1.13a).

$$\text{rychlost eliminace} = CL \cdot c$$

- V ustáleném stavu se rychlost eliminace léčiva rovná rychlosti podávání: rychlost podávání = rychlost eliminace.

Při kontinuální i.v. infuzi je rychlost podávání rovna rychlosti infuze R_{inf}. Rychlost infuze je součin objemové rychlosti infuze a koncentrace léčiva v infuzi. Rychlost eliminace je součin clearance a ustálené koncentrace léčiva v krvi c_{ss}, pro kterou platí vztah:

$$c_{ss} = \frac{R_{inf}}{CL}$$

Při opakovaném intravenózním nebo perorálním podávání kolísají v ustáleném stavu koncentrace léčiva v rámci dávkového intervalu mezi c_{max} a c_{min} (viz obr. 1.15a,b), ale průměrná hodnota koncentrace c_{ss}^{av} je konstantní. Rychlost podávání je podíl biologicky dostupné části dávky ($F \cdot D$) a intervalu mezi dávkami τ. Průměrná koncentrace léčiva v ustáleném stavu je:

$$c_{ss}^{av} = \frac{F \cdot D}{\tau \cdot CL} = \frac{1{,}44 \cdot t_{1/2} \cdot F \cdot D}{V_d \cdot \tau}$$

kde F je biologická dostupnost léčiva (pro i.v. podání F = 1), $t_{1/2}$ je biologický poločas eliminace a V_d je distribuční objem léčiva.

Celková clearance může být *použita pro výpočet udržovací dávky nebo rychlosti infuze, které jsou potřebné pro udržování cílové terapeutické koncentrace léčiva c_τ v krvi v ustáleném stavu:*

$R_{inf} = c_{ss} \cdot CL$ pro kontinuální i.v. infuzi

$\frac{F \cdot D}{\tau} = c_{ss}^{av} \cdot CL$ pro opakované perorální nebo i.v. podání (pro i.v. podání F = 1).

- Číselná hodnota clearance a velikost jejích dvou nejdůležitějších částí (jaterní a renální) vypovídají o ***intenzitě eliminačních dějů*** v nejdůležitějších orgánech a o možném vlivu onemocnění těchto orgánů na farmakokinetiku léčiva, a tím i na dávkování (kap. 1.5).

Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)

Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) je **čas potřebný** k tomu, aby se **koncentrace léčiva v plazmě snížila na polovinu počáteční hodnoty**.