

FARMAKOLOGIE

2., přepracované a doplněné vydání

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

FARMAKOLOGIE

2., přepracované a doplněné vydání

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

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc. a kolektiv

FARMAKOLOGIE

2., přepracované a doplněné vydání

Editori:

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

Kolektiv autorů:

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

Recenzenti: prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D., prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc.

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

© Grada Publishing, a.s., 2026

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 479. publikaci

Obrázky 2.2, 2.16, 3.3, 3.4, 7.9, 8.2 až 8.5, 9.1, 9.2, 9.5, 9.8, 11.3, 12.1, 13.1 až 13.7, 14.1 až 14.15, 16.2, 16.22 a 16.23, 20.1 až 20.4, 22.4, 23.3, 31.6 až 31.9, 37.1 a 37.2 překreslil podle podkladů autorů Jakub David; obrázky do kapitoly 23 (kromě obr. 23.3) převzaty z publikace Klener P, Klener P. jr. Principy systémové protinádorové léčby Praha: Grada Publishing 2013; obrázky 34.1 až 34.5, 34.14 až 34.17 a 34.20 Jiří Dufek.

Ostatní obrázky dodali autoři.

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová

Redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 1072

Praha 2026

Výtisklo TISK CENTRUM s.r.o., Moravany u Brna

Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace, patří společností BB Pharma a.s. a Merck spol. s r.o.

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

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

ISBN 978-80-271-6343-4 (pdf)

ISBN 978-80-247-4888-7 (print)

Kolektiv autorů

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc. – Ústav farmakologie LF UP a FN, Olomouc
Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc. – Ústav imunologie 2. LF a FN Motol, Praha
MUDr. Martin Brunovský, Ph.D. – Národní ústav duševního zdraví Klecany, 3. LF UK, Praha
Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. – Onkologická klinika 2. LF UK Motol, Praha
Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. – Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha
MUDr. Hana Ciferská, Ph.D. – Revmatologický ústav Praha, Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D. – Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Katedra zdravotnických studií VŠPJ, Jihlava
Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D. – Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
MUDr. Šárka Forejtová – Revmatologický ústav Praha
Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc. – Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
Doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D. – Ústav farmakologie LF UK, Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D. – III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Viktor Kašák – Oddělení respiračních nemocí, LERYMED spol. s r.o., Praha
†Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
Doc. MUDr. Eva Kmoníčková, CSc. – Ústav Farmakologie 2. LF UK Motol Praha
MUDr. Ondřej Kodet, PhD. – Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D. – Národní ústav duševního zdraví Klecany, 3. LF UK, Praha
MUDr. Kristýna Kubíčková, Ph.D. – ISCARE a.s. Praha
Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA – Geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
MUDr. Lukáš Lacina, PhD. – Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. – Klinické centrum ISCARE I.V.F., Praha
Prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D. – Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
Prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D. – Národní ústav duševního zdraví Klecany, 3. LF UK, Praha
MUDr. Radka Moravcová – Revmatologický ústav Praha
Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. – Revmatologický ústav Praha
Doc. MUDr. Jan Příborský, CSc. – Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc. – Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK, Praha
MUDr. Jana Skoupá, MBA – CZECHTA Institute o.p.s., Praha
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. – Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
MUDr. Marta Sobotková – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
MUDr. Olga Šlégllová – Revmatologický ústav Praha
MUDr. Martina Štercllová, Ph.D. – Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
Prof. MUDr. Ivana Štětkařová, PhD. – Neurologická klinika 3. LF UK, Praha
Prof. MUDr. Jiří Štork, CSc. – Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
PharmDr. Magdaléna Šustková, CSc. – Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha
Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc. – Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha
MUDr. Petr Švihovec – Neonatologické oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Martin Votava, PhD. – Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha
Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D. – Osteocentrum EUC klinika, Plzeň
Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc. – III. interní gerontometabolická klinika FN, Hradec Králové
MUDr. Jana Zárubová – Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kolektiv autorů V

Předmluva ke 2. vydání XIX

I OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1	Úvod do farmakologie (Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek) 3		
1.1	Základní pojmy, definice, náplň oboru 3		
2	Farmakodynamika (Jaroslav Chládek, Pavel Anzenbacher) 5		
2.1	Účinek léčiva jako změna biologické funkce . . . 6		
2.2	Mechanismy účinků léčiv 6		
2.2.1	Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku 7		
2.2.2	Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem. Afinita a vnitřní aktivita léčiva . . 8		
2.2.3	Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku 16		
2.3	Charakterizace specifických mechanismů účinků léčiv na molekulární úrovni 20		
2.3.1	Klasifikace receptorů 20		
2.3.2	Další cílové struktury pro specifické působení léčiv 27		
2.4	Principy regulace receptorově podmíněných účinků 28		
2.4.1	Principy regulace 28		
2.4.2	Selektivita účinku léčiv 30		
2.4.3	Změny účinku v průběhu farmakoterapie (desenzitizace/tachyfyaxe, tolerance, rezistence, syndrom z vysazení, kumulace účinku) 33		
3	Farmakokinetika (Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek) 35		
3.1	Úvod do farmakokinetiky 36		
3.2	Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu 38		
3.2.1	Prostup léčiva biomembránami 38		
3.2.2	Vlastnosti biologických membrán a jejich vliv na farmakokinetiku 41		
3.2.3	Vazba léčiva 42		
3.3	Farmakokinetické děje a parametry 44		
3.3.1	Způsoby podání 44		
3.4	Absorpce léčiva 45		
3.4.1	Faktory ovlivňující absorpci 45		
3.4.2	Cesty podání léčiva 46		
3.4.3	Efekt prvního průchodu 49		
3.5	Distribuce 50		
3.5.1	Distribuce, distribuční objem 50		
3.5.2	Charakteristiky distribuce a faktory, které je ovlivňují 51		
3.5.3	Význam a využití distribučního objemu ve farmakokinetice 51		
3.5.4	Distribuce léčiv do CNS, transplacentární distribuce 52		
3.6	Metabolismus 53		
3.6.1	Eliminační děje – metabolismus a exkrece léčiv 53		
3.6.2	Fáze metabolismu, nejdůležitější enzymy metabolismu léčiv 55		
3.6.3	Faktory ovlivňující metabolismus léčiv, farmakogenetika 67		
3.6.4	Lékové interakce na základě metabolismu . . 69		
3.6.5	Metabolismus léčiv a lidský mikrobiom 70		
3.7	Exkrece 71		

3.7.1	Exkrece ledvinami	71	5	Farmakoekonomika (<i>Jana Skoupá</i>).	113
3.7.2	Jaterní (hepatální, hepatobiliární) exkrece	74	5.1	Úvod do problematiky	113
3.7.3	Další cesty exkrece	75	5.2	Základní principy a pojmy farmakoekonomického hodnocení	114
3.8	Eliminace léčiva	76	5.2.1	Perspektiva farmakoekonomického hodnocení	114
3.8.1	Fyziologické souvislosti eliminace	76	5.2.2	Cílová populace	114
3.8.2	Rychlost eliminace, clearance	76	5.2.3	Volba komparativní intervence	114
3.8.3	Eliminace podle kinetiky prvního (lineární farmakokinetika) řádu a nultého řádu (nelineární, saturovatelná farmakokinetika)	78	5.2.4	Časový horizont FE analýz	114
3.8.4	Biologický poločas eliminace	81	5.2.5	Náklady	114
3.8.5	Význam a využití clearance a biologického poločasu eliminace ve farmakokinetice	83	5.2.6	Přínosy	115
3.9	Farmakokinetické základy dávkování léčiv, farmakokinetické modelování	84	5.2.7	Klinická evidence ve farmakoekonomické analýze	115
3.9.1	Parametry popisující farmakokinetiku léčiva a jejich význam	84	5.2.8	Diskontace	116
3.9.2	Kompartmentové a nekompartmentové techniky farmakokinetické analýzy	85	5.3	Typy FE analýz	117
3.9.3	Význam křivky koncentrace-čas	86	5.3.1	Analýza minimalizace nákladů	117
3.9.4	Farmakokinetika po jednorázovém podání léčiva	87	5.3.2	Analýza nákladové efektivity	117
3.9.5	Farmakokinetika při kontinuálním podání a opakovaném podávání léčiva	88	5.3.3	Analýza užitečnosti nákladů	118
3.9.6	Kontinuální přerušované podání léčiva (opakované podávání)	90	5.3.4	Ostatní typy FE analýz	119
3.9.7	Vliv eliminace nultého řádu (nelineární farmakokinetiky) na křivku koncentrace-čas při kontinuálním podávání léčiva	91	5.3.5	Analýza dopadu do rozpočtu	119
3.9.8	Absolutní a relativní biologická dostupnost, bioekvivalence	92	5.4	Interpretace výsledku farmakoekonomických analýz	119
3.9.9	Využití farmakokinetických zákonitostí při dávkování léčiv	94	5.5	Limitace nejistoty	120
3.10	Farmakokinetika terapeutických peptidů a proteinů	95	5.5.1	Jednocestná analýza senzitivity	121
			5.5.2	Pravděpodobnostní analýza senzitivity	121
			5.6	Stanovení ceny a úhrady v České republice	121
4	Vývoj nového léčiva (<i>Martin Votava</i>)	103	6	Specifická období života a poruchy eliminačních orgánů (<i>Jiří Slíva, Petr Švihovec, Jan Příborský</i>)	125
4.1	Preklinické hodnocení léčiv	103	6.1	Léčiva ve specifických obdobích života (<i>Jiří Slíva</i>)	125
4.2	Klinické hodnocení léčiv	104	6.1.1	Těhotenství	125
4.3	Druhy léčivých přípravků	105	6.1.2	Kojení	126
4.3.1	Originální léčivý přípravek	105	6.1.3	Novorozenecké období (<i>Petr Švihovec</i>)	127
4.3.2	Generický léčivý přípravek	105	6.1.4	Dětský věk (<i>Jiří Slíva</i>)	130
4.3.3	Biosimilars	105	6.1.5	Senioři	132
4.3.4	Přípravky pro moderní terapii	106	6.2	Poruchy hemodynamiky a eliminace (<i>Jan Příborský</i>)	134
4.3.5	Orphan léčiva	106	6.2.1	Poruchy hemodynamiky	134
4.4	Registrace léčiv	106	6.2.2	Onemocnění ledvin	134
4.5	Klasifikace léčiv	106	6.2.3	Jaterní onemocnění	137
4.5.1	ATC systém	107	7	Inovativní a alternativní léčebné postupy (<i>Jan Bultas, Jiří Slíva, Jan Příborský</i>)	141
4.6	Farmakovigilance	108	7.1	Inovativní léčebné postupy (<i>Jan Bultas</i>)	141
4.7	Informační zdroje	110	7.1.1	Monoklonální protilátky	141
			7.1.2	Chaperony	144
			7.1.3	Léčba oligonukleotidy a krátkými řetězci RNA či DNA	144

7.2	Léčivé rostliny a fytotherapie (Jan Příborský)	151	8.6	Tabák – závislost na tabáku (nikotinu)	176
7.3	Homeopatika (Jiří Slíva)	153	8.6.1	Farmakologické účinky nikotinu a užívání tabáku a beztabákových nikotinových produktů	177
7.3.1	Úvod a rozdělení léčivých látek do jednotlivých skupin	153	8.6.2	Farmakokinetika nikotinu	178
7.3.2	Historie	153	8.6.3	Důsledky kouření tabáku	178
7.3.3	Základní charakteristika	153	8.6.4	Lékové interakce nikotinu	179
7.3.4	Klinické využití	154	8.6.5	Elektronické cigarety	179
7.4	Tradiční medicína Dálného východu (Jan Příborský)	154	8.7	Konopí a kanabinoidy – závislost na konopí; konopí pro léčebné užití	180
7.4.1	Tradiční čínská medicína	154	8.7.1	Farmakologické účinky a užívání konopí a kanabinoidů	180
7.4.2	Japonská bylinná medicína kampo	157	8.7.2	Farmakokinetika kanabinoidů	182
7.4.3	Tradiční korejská medicína	157	8.7.3	Důsledky užívání konopí a psychotropních kanabinoidů	182
8	Závislost na návykových látkách (Magdaléna Šustková)	159	8.7.4	Lékové interakce konopí	183
8.1	Základní pojmy v závislostech na návykových látkách	159	8.7.5	Konopí pro léčebné užití	183
8.2	Faktory důležité pro vývoj závislostí na návykových látkách	168	8.8	Psychostimulancia amfetaminového typu, kokain, kofein, nové psychostimulační látky – závislost	184
8.2.1	Vnější faktory	168	8.8.1	Farmakologické účinky a užívání psychostimulancií	184
8.2.2	Individuální faktory	168	8.8.2	Farmakokinetika při užívání psychostimulancií	186
8.3	Základní neurobiologické mechanismy u závislostí na návykových látkách	169	8.8.3	Důsledky užívání psychostimulancií	186
8.3.1	Princip posilování	169	8.8.4	Lékové interakce psychostimulancií	186
8.3.2	Neuronální okruhy, mozkový systém odměny, přirozené zdroje odměny	169	8.8.5	Léčebné užití psychostimulancií	186
8.3.3	Návykové látky a mozkový systém odměny – „binge“ a podmiňovací, motivační a kontrolní mechanismy	170	8.9	Opioidy – závislost na opioidech	186
8.3.4	Závislost a paměťové okruhy	171	8.9.1	Farmakologické účinky a užívání opiooidů	186
8.3.5	Abstinenční/„withdrawal“ příznaky	171	8.9.2	Farmakokinetika při užívání opiooidů	188
8.3.6	„Craving“, bažení po „droze“ a návrat k užívání „drogy“ během abstinence (relaps)	172	8.9.3	Důsledky užívání opiooidů	188
8.4	Využití neurobiologických poznatků ve farmakoterapii závislostí – nové cíle ve výzkumu léčiv	172	8.9.4	Lékové interakce opiooidů	188
8.5	Alkohol – závislost na alkoholu	174	8.9.5	Léčebné užití opiooidů	188
8.5.1	Farmakologické účinky a eventuální terapeutické využití etanolu	175	8.10	Zneužívání léčiv a lékové závislosti	188
8.5.2	Farmakokinetika etanolu	175	8.10.1	Nejčastěji zneužívaná opiooidní léčiva	189
8.5.3	Abúzus etanolu a jeho důsledky	175	8.10.2	Nejčastěji zneužívaná sedativa, hypnotika a anxiolytika – benzodiazepiny, „Z“-drugs	190
8.5.4	Lékové interakce etanolu	176	8.10.3	Nejčastěji zneužívaná psychostimulancia – psychomotorická stimulancia	191
			8.10.4	Psychotomimetické látky – psychedelika, halucinogeny	192
			8.10.5	Nejčastěji zneužívané kombinace a jiné látky	193

II SPECIÁLNÍ FARMAKOLOGIE

9	Látky ovlivňující vegetativní nervový systém (<i>Jiří Slíva</i>)	197	13	Léčiva používaná v neurologii (<i>Petr Marusič, Jan Roth, Jiří Slíva, Ivana Štětkářová, Jana Zárubová</i>)	237
9.1	Látky ovlivňující sympatický nervový systém	200	13.1	Antiparkinsonika (<i>Jan Roth</i>)	237
9.1.1	Sympatomimetika	200	13.1.1	Levodopa	238
9.1.2	Sympatolytika	204	13.1.2	Agonisté dopaminových receptorů	242
9.2	Látky ovlivňující parasympatický nervový systém	207	13.1.3	Inhibitory katechol-O-metyltransferázy	243
9.2.1	Parasympatomimetika	207	13.1.4	Inhibitory monoaminoxidázy typu B	244
9.2.2	Parasympatolytika	210	13.1.5	Antagonisté glutamátových receptorů typu NMDA	245
10	Lokální anestetika (<i>Martin Votava</i>)	213	13.1.6	Léčiva s anticholinergním účinkem	245
10.1	Lokální anestetika s esterovou vazbou	215	13.2	Antiepileptika, protizáchvatové léky (<i>Petr Marusič, Jana Zárubová</i>)	246
10.2	Lokální anestetika s amidovou vazbou	215	13.2.1	Látky blokující sodíkové kanály	253
10.3	Lokální anestetika v topické formě	216	13.2.2	Látky blokující vápníkové kanály	257
11	Myorelaxancia periferní a centrální (<i>Martin Votava</i>)	217	13.2.3	Látky ovlivňující synaptický vezikulární protein	257
11.1	Periferní myorelaxancia	217	13.2.4	Látky ovlivňující GABA-ergní transmisí	259
11.1.1	Periferní nedepolarizační myorelaxancia	218	13.2.5	Látky ovlivňující glutamátové receptory	261
11.1.2	Periferní depolarizační myorelaxancia	219	13.2.6	Látky ovlivňující vícečetné receptory a jiné cíle	261
11.1.3	Botulotoxin	220	13.3	Antimigrenika (<i>Jiří Slíva, Ivana Štětkářová</i>)	265
11.1.4	Antagonisté nedepolarizujících myorelaxancií	221	13.3.1	Léčivé látky využívané v léčbě akutního záchvatu	265
11.2	Centrální myorelaxancia	221	13.3.2	Profylakticky užívaná léčiva	266
11.2.1	Charakteristika jednotlivých zástupců	222	13.4	Léčiva u roztroušené sklerózy (<i>Jiří Slíva, Ivana Štětkářová</i>)	268
12	Celková anestetika (<i>Martin Votava, Ladislav Hess</i>)	225	13.4.1	Parenterální lékové formy	268
12.1	Mechanismus účinku	225	13.4.2	Perorální lékové formy	271
12.2	Stadia celkové anestezie	227	13.5	Ostatní látky využívané v neurologii (<i>Jiří Slíva</i>)	274
12.3	Premedikace a další léčiva používaná v průběhu celkové anestezie	228	13.5.1	Léčiva k léčbě závratí (antivertiginóza)	274
12.4	Procedurální sedace	229	13.5.2	Jiná léčiva u neurologických onemocnění	274
12.5	Inhalační anestetika	229	14	Léčiva používaná v psychiatrii (psychofarmaka) (<i>Pavel Mohr, Martin Brunovský, Miloslav Kopeček</i>)	279
12.5.1	Anestetické plyny	231	14.1	Antidepresiva (<i>Pavel Mohr</i>)	279
12.5.2	Prchavá (kapalná, volatilní) anestetika	231	14.1.1	Základní charakteristika	279
12.6	Nitrožilní anestetika	232	14.1.2	Tricyklická a tetracyklická antidepresiva	283
12.6.1	Barbituráty	232	14.1.3	Inhibitory monoaminoxidázy	284
12.6.2	Nebarbiturátová nitrožilní anestetika	233	14.1.4	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	286
12.7	Další látky používané v anesteziologii	234	14.1.5	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	287
12.7.1	Analgetika	234	14.1.6	Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva	288
12.7.2	α_2 -adrenergní agonisté	235			
12.7.3	Specifičtí a nespecifičtí antagonisté v anesteziologii	235			

14.1.7	Serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání	290	16	Léčiva určená k léčbě onemocnění srdce a cév (Jan Bultas)	347
14.1.8	Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu	290	16.1	Léčiva ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron – léčiva inhibující aktivitu	347
14.1.9	Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu	291	16.1.1	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE)	348
14.1.10	Melatoninergní agonisté	291	16.1.2	Blokátory receptorů AT ₁ pro angiotenzin II – sartany	355
14.1.11	Multimodální antidepresiva	292	16.1.3	Inhibitory reninu	358
14.1.12	Glutamatergní antidepresiva	293	16.1.4	Blokátory mineralokortikoidních (aldosteronových) receptorů	358
14.1.13	Antidepresiva s jiným farmakologickým profilem	293	16.1.5	Ovlivnění systému natriuretických peptidů	362
14.2	Stabilizátory nálady (Pavel Mohr, Martin Brunovský)	294	16.2	Léčiva ovlivňující sympatoadrenální systém	362
14.2.1	Lithium	297	16.2.1	Blokáda adrenergních receptorů β a kombinovaná blokáda receptorů $\beta + \alpha$	366
14.3	Anxiolytika (Pavel Mohr)	300	16.2.2	Blokáda postsynaptických adrenergních receptorů α (alfablokátory)	374
14.3.1	Benzodiazepiny	300	16.2.3	Sympatomimetika (agonisté adrenergních receptorů)	374
14.3.2	Nebenzodiazepinová anxiolytika	303	16.3	Diuretika	375
14.4	Hypnotika (Pavel Mohr, Martin Brunovský)	305	16.3.1	Diuretika Henleovy kličky	377
14.4.1	Barbituráty	307	16.3.2	Diuretika distálního tubulu (diuretika thiazidového typu)	378
14.4.2	Benzodiazepiny	307	16.3.3	Kalium-šetřící diuretika	381
14.4.3	Ostatní GABA-ergní hypnotika	308	16.3.4	Ostatní léčiva s diuretickým účinkem	381
14.4.4	Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika	308	16.4	Vazodilatancia	382
14.4.5	Agonisté melatoninových receptorů	309	16.4.1	Blokátory kalciových kanálů	385
14.4.6	Antagonisté orexinových receptorů	310	16.4.2	Nitráty a donátory NO	389
14.5	Antipsychotika (Miloslav Kopeček)	310	16.4.3	Aktivátory ATP-senzitivního draslíkového kanálu	393
14.5.1	Antipsychotika 1. generace	314	16.4.4	Vazodilatancia užívaná k léčbě plicní hypertenze	393
14.5.2	Antipsychotika 2. generace	317	16.4.5	Vazodilatancia užívaná k léčbě erektilní dysfunkce	395
14.6	Kognitiva a nootropika (Martin Brunovský, Pavel Mohr)	322	16.4.6	Vazodilatancia a vazoaktivní léky užívané v léčbě končetinové ischemie	396
14.6.1	Základní charakteristika	322	16.5	Antihypertenziva	397
14.6.2	Inhibitory acetylcholinesterázy	324	16.5.1	Antihypertenziva základní řady	398
14.6.3	Glutamatergní antagonisté	325	16.5.2	Antihypertenziva druhé řady	399
14.6.4	Monoklonální protilátky proti β -amyloidu	326	16.6	Léčiva užívaná k léčbě hypotenze	401
14.6.5	Nootropika	326	16.7	Léčiva užívaná k léčbě a k profylaxi myokardiální ischemie	401
15	Analgetika (Martin Votava)	329	16.7.1	Léčiva zlepšující koronární perfuzi vazodilatací (koronární vazodilatancia)	403
15.1	Analgetika-antipyretika	330	16.7.2	Léčiva zlepšující koronární průtok zpomalením srdeční frekvence	403
15.1.1	Paracetamol (syn. acetaminofen)	330	16.7.3	Léčiva snižující ischemickou zátěž ovlivněním metabolismu (metabolicky aktivní léčiva)	404
15.1.2	Deriváty pyrazolonu	330			
15.1.3	Kapsaicin	331			
15.1.4	<i>Cannabis sativa</i>	331			
15.2	Nesteroidní antirevmatika	331			
15.3	Opioidní analgetika	336			
15.3.1	Slabé opioidy	341			
15.3.2	Silné opioidy	341			
15.3.3	Syntetické opioidy	342			
15.3.4	Parciální agonisté a smíšení agonisté-antagonisté	344			
15.3.5	Antagonisté opioidních receptorů	344			
15.3.6	Kombinované přípravky a ostatní látky s účinkem na opioidní receptory	345			

16.8	Léčiva užívaná k léčbě srdečního selhání . . .	404	18.1.2	Strategie cílená na snížení koncentrace lipoproteinů (a) – Lp(a)	482
16.8.1	Léčiva s pozitivně inotropním účinkem . . .	406	18.1.3	Strategie cílená na zvýšení koncentrace vysokodenzního lipoproteinů HDL	483
16.8.2	Léčiva optimalizující srdeční frekvenci v léčbě srdečního selhání	416	18.1.4	Strategie cílená na snížení hypertriglyceridemie	483
16.8.3	Léčiva snižující hyperaktivitu regulačních systémů (osy RAA a sympatoadrenální aktivaci) v léčbě srdečního selhání	417	18.2	Statiny (inhibitory HMG-CoA reduktázy) . .	483
16.8.4	Léčiva užívaná k léčbě selhání pravé srdeční komory	418	18.3	Kyselina bempedová	489
16.9	Antiarytmika	418	18.4	Inhibitory PCSK9 (proproteinové konvertázy subtilisin-kexinového typu 9) . .	490
16.9.1	Antiarytmika I. třídy	421	18.5	Inhibitory absorpce cholesterolu (ezetimib)	493
16.9.2	Antiarytmika II. třídy – betablokátoři	423	18.6	Pryskyřice	494
16.9.3	Antiarytmika III. třídy	424	18.7	Fibráty	495
16.9.4	Antiarytmika IV. třídy	426	18.8	Kyselina eikosapentaenová	496
16.9.5	Ostatní antiarytmika	426	18.9	Oligonukleotidy určené ke snížení koncentrace lipoproteinů (a)	496
16.9.6	Omezení klinického využití antiarytmik	427	18.10	Ostatní hypolipidemika a složky či doplňky potravy	496
16.10	Venofarmaka a sklerotizační léčiva	427			
17	Antitrombotika (Jan Bultas)	429	19	Léčba anemie (antianemika), leukocytopenie a trombocytopenie (Eva Kmoníčková, Jan Bultas)	497
17.1	Protidestičková léčiva (antiagregancia) . . .	430	19.1	Léčba deficience železa	498
17.1.1	Blokáda tromboxanové cesty aktivace trombocytu	434	19.2	Léčba deficience kobalaminu (vitaminu B ₁₂) a kyseliny listové (vitaminu B ₉)	500
17.1.2	Ovlivnění purinergní cesty aktivace trombocytu	440	19.3	Léčba hemolytické anemie	503
17.1.3	Ovlivnění trombinové a serotoninové cesty aktivace trombocytu	444	19.4	Hematopoetické růstové faktory a další léčiva ovlivňující krvetvorbu	503
17.1.4	Ovlivnění agregace trombocytů blokádou GP receptorů IIb/IIIa	444	19.4.1	Erytropoetin a léčiva ovlivňující erytropoézu	503
17.1.5	Léčiva užívaná při potřebě ukončení protidestičkového efektu	445	19.4.2	Další léčiva ovlivňující proliferaci červené krevní řady	505
17.2	Antikoagulancia	446	19.4.3	Léčiva stimulující myeloidní a trombopoetickou krvetvorbu	505
17.2.1	Nepřímé inhibitory trombinu a nepřímé inhibitory faktoru Xa	448			
17.2.2	Přímé inhibitory trombinu (hirudiny a gatransy)	458	20	Léčiva užívaná k terapii nemocí dýchacích cest (Viktor Kašák, Martina Šterclová, Libor Fila, Petr Švihovec, Jiří Slíva)	507
17.2.3	Xabany (perorálně účinné přímé inhibitory faktoru Xa)	461	20.1	Rozdělení, základní charakteristika (Viktor Kašák, Jiří Slíva)	507
17.2.4	Antivitaminy K – warfarin	464	20.2	Léčiva užívaná k léčbě alergických stavů . .	508
17.2.5	Blokátory vnitřní cesty koagulace (blokátory faktoru XI/XIa)	472	20.2.1	Antihistaminika	508
17.3	Antidota antitrombotik	473	20.2.2	Kromony	511
17.3.1	Antidota předávkování warfarinu	474	20.2.3	Kortikosteroidy	512
17.4	Fibrinolytika (trombolytika)	474	20.2.4	Adrenalin	513
17.5	Antifibrinolytika	476	20.3	Léčiva používaná k léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí	514
18	Léčiva určená k léčbě dyslipidemie (hypolipidemika) (Jan Bultas)	477	20.3.1	Bronchodilatancia	517
18.1	Strategie léčby jednotlivých typů dyslipidemie	477	20.3.2	Xantiny	527
18.1.1	Strategie cílená na snížení nízkodenzního lipoproteinů	478	20.3.3	Inhalační kortikosteroidy	529

20.3.4	Systémové kortikosteroidy	535	21.4.2	Glukokortikoidy s převažujícím lokálním účinkem	583
20.3.5	Antileukotrieny	535	21.4.3	Léčiva s imunosupresivním účinkem	583
20.3.6	Monoklonální protilátky	537	21.4.4	Biologická léčba	584
20.3.7	Inhibitory fosfodiesterázy 4 (iPDE-4)	538	21.4.5	Inhibitory Janusových kináz – JAK inhibitory	585
20.4	Léčiva užívaná k terapii kašle	539	21.4.6	Modulátory receptoru S1PR	586
20.4.1	Antitusika	540	21.5	Farmakologie průjmů a zácpy	587
20.4.2	Mukoaktivní látky	542	21.5.1	Léčiva užívaná k léčbě průjmů	587
20.5	Léčiva užívaná k léčbě intersticiálních plicních procesů (<i>Martina Šterclová</i>).	544	21.5.2	Léčiva užívaná k léčbě zácpy	590
20.5.1	Protizánětlivé a imunomodulačně působící léčiva	547	21.6	Farmakologie střevních eubiotik a deflatulancií	593
20.5.2	Léčiva ovlivňující fibrogenezi	547	21.6.1	Střevní eubiotika	593
20.5.3	Biologická léčiva	550	21.6.2	Střevní deflatulancia – silikony	594
20.5.4	Antioxidačně působící léčiva	550	21.7	Farmakologie antihemoroidálních léčiv	594
20.6	Léčiva používaná u cystické fibrózy (<i>Libor Fila</i>)	552	21.7.1	Antihemoroidalia obsahující venofarmaka a látky s antipruriginózním účinkem	594
20.6.1	Modulátory CFTR proteinu	552	21.7.2	Antihemoroidalia obsahující glukokortikoidy	595
20.6.2	Mukoaktivní látky	554	21.7.3	Antihemoroidalia s hemostyptickým účinkem	595
20.6.3	Antibiotika	555	21.8	Léčiva určená k léčbě onemocnění jater (<i>Jan Bultas, Kristýna Kubíčková</i>)	595
20.6.4	Protizánětlivé látky	555	21.8.1	Léčiva užívaná k léčbě steatohepatitidy	595
20.6.5	Léčiva používaná u mimoplicních projevů cystické fibrózy	556	21.8.2	Léčiva užívaná k léčbě komplikací jaterní cirhózy	597
20.7	Plicní surfaktanty (<i>Petr Švihovec</i>)	556	21.8.3	Léčiva určená k profylaxi a léčbě virových hepatitid	600
20.7.1	Endogenní surfaktant	557	21.9	Enterální a parenterální výživa (<i>Zdeněk Zadák</i>)	604
20.7.2	Exogenní surfaktanty	557	21.9.1	Malnutrice	604
21	Léčiva určená k léčbě chorob trávicího ústrojí (<i>Milan Lukáš, Jan Bultas, Zdeněk Zadák</i>)	559	21.9.2	Charakteristika hlavních typů malnutrice	606
21.1	Farmakologie žaludeční sekrece	560	21.9.3	Indikace umělé výživy	607
21.1.1	Inhibitory protonové pumpy	563	21.9.4	Enterální výživa, rozdělení, nutriční složení a aplikace	608
21.1.2	Draslík-kompetitivní inhibitory acidity – reverzibilně působící inhibitory protonové pumpy (prazany)	569	21.9.5	Hlavní nutriční komponenty enterálních výživ a jejich charakteristika	610
21.1.3	Blokátory histaminových receptorů H ₂	570	21.9.6	Obecné vlastnosti enterálních přípravků	612
21.1.4	Gastroprotektiva	570	21.9.7	Technika podání enterální výživy	612
21.1.5	Antacida	571	21.9.8	Nutriční a metabolické komplikace enterální výživy	613
21.1.6	Eradikační terapie infekce <i>Helicobacter pylori</i>	571	21.9.9	Parenterální výživa	614
21.2	Farmakologie motilitních poruch trávicí trubice	572	22	Léčiva používaná v revmatologii (<i>Karel Pavelka, Hana Ciferská, Radka Moravcová, Šárka Forejtová, Olga Šléglová</i>)	629
21.2.1	Látky regulující motilitu trávicí trubice – prokinetika	574	22.1	Léčba bolesti u revmatických onemocnění (<i>Šárka Forejtová, Olga Šléglová</i>)	630
21.2.2	Léčiva přímo stimulující střevní motilitu	575	22.1.1	Nesteroidní antirevmatika	630
21.2.3	Léčiva snižující motilitu trávicí trubice – spazmolytika	575	22.1.2	Analgetika (<i>Olga Šléglová</i>)	644
21.3	Farmakologie intraluminárního trávení	578			
21.3.1	Substituce pankreatických enzymů	578			
21.3.2	Choleretika	579			
21.4	Farmakologie idiopatických střevních zánětů	579			
21.4.1	Aminosalicyláty	580			

22.2	Chorobu modifikující léčiva u revmatoidní artritidy a spondyloartritid (<i>Karel Pavelka</i>) . . . 648	23.5.1	Inhibitory kontrolních imunitních bodů . . . 715
22.2.1	Konvenční syntetická DMARDs 648	23.5.2	Bispecifické protilátky 716
22.2.2	Biologická DMARDs pro léčbu revmatických onemocnění 653	23.5.3	Adoptivní buněčná imunoterapie genetiky modifikovanými lymfocyty 716
22.2.3	Glukokortikoidy (<i>Olga Šléglová</i>) 666	23.5.4	Intratumorální imunoterapie onkolytickými viry 716
22.2.4	Imunosupresiva u systémových onemocnění pojiva (<i>Hana Ciferská</i>) 669	23.5.5	Nespecifické imunomodulační látky 716
22.2.5	Biologická léčba systémových onemocnění pojiva (<i>Hana Ciferská</i>) 676	23.5.6	Využití cílené nádorově agnostické léčby . . 717
22.2.6	Další látky používané u systémových onemocnění pojiva (<i>Hana Ciferská</i>) 678	23.6	Hormonální léčba 717
22.3	Léčiva používaná u osteoartrózy (<i>Karel Pavelka</i>) 679	23.6.1	Glukokortikoidy 717
22.3.1	Rychle působící léčiva u osteoartrózy 679	23.6.2	Hormonální terapie zaměřená na pohlavní hormony 719
22.3.2	Pomalou působící léčiva u osteoartrózy . . . 679	23.7	Nejdůležitější látky podpůrné léčby 720
22.4	Léčiva používaná u dny (<i>Karel Pavelka</i>) 681	23.7.1	Hematopoetické růstové faktory 720
22.4.1	Nesteroidní antirevmatika 682	23.7.2	Antidota 721
22.4.2	Léčiva používaná k snížení urikemie 683	23.7.3	Bisfosfonáty a inhibitory RANK ligandu . . . 721
22.4.3	Biologická léčba dny 684	23.7.4	Antiemetika 721
22.5	Léčiva pro intraartikulární léčbu (<i>Radka Moravcová</i>) 684	24	Látky ovlivňující imunitní systém (<i>Marta Sobotková, Jiřina Bartůňková</i>) 725
22.5.1	Intraartikulární glukokortikoidy 685	24.1	Léčiva s převážně imunosupresivním účinkem 725
22.5.2	Radioizotopy 688	24.1.1	Nespecifická imunosuprese 726
22.5.3	Kyselina hyaluronová a její deriváty 689	24.1.2	Specifická imunosuprese 752
23	Protinádorová terapie (<i>Tomáš Büchler, †Pavel Klener</i>) 691	24.2	Látky s převážně imunostimulačním účinkem 754
23.1	Systémová léčba v onkologii 691	24.2.1	Nespecifická imunostimulace 754
23.2	Chemoterapie 691	24.2.2	Specifická imunostimulace 758
23.2.1	Genotoxická cytostatika 692	25	Antibiotika (<i>Jan Příborský</i>) 763
23.2.2	Inhibitory topoizomeráz 694	25.1	Základní informace 763
23.2.3	Antimetaboly 695	25.1.1	Struktura bakterií a cíle zásahu antibiotik . . 765
23.2.4	Antimitotika – inhibitory průchodu buněčným cyklem 697	25.1.2	Antimikrobní účinnost 767
23.2.5	Epigenetická cytostatika 698	25.1.3	Antibiotická rezistence 768
23.2.6	Jiná cytostatika (cytostatika s rozdílnými mechanismy účinku) 699	25.1.4	Zásady správného podávání antibiotik . . . 769
23.2.7	Modifikované formy konvenčních cytostatik 699	25.2	Antibiotika působící na buněčnou stěnu . . 772
23.2.8	Nežádoucí účinky chemoterapie 700	25.2.1	β-laktamová antibiotika 772
23.2.9	Různé možnosti posílení účinnosti chemoterapie 704	25.2.2	Ostatní antibiotika působící na bakteriální stěnu 787
23.2.10	Racionální taktika podávání cytostatické léčby 704	25.3	Antibiotika inhibující proteosyntézu 790
23.2.11	Rizika manipulace s cytostatiky 704	25.3.1	Makrolidy 792
23.3	Cílená léčba 705	25.3.2	Linkosamidy 799
23.3.1	Cílená léčba malými molekulami 705	25.3.3	Oxazolidinony 800
23.3.2	Genová terapie 712	25.3.4	Pleuromutiliny 800
23.3.3	Monoklonální protilátky v protinádorové léčbě 712	25.3.5	Tetracykliny a glycylykliny 801
23.4	Systémová radioterapie 714	25.3.6	Amfenikoly 802
23.5	Imunoterapie 714	25.3.7	Aminoglykozidy 803
		25.4	Antibiotika inhibující syntézu nukleových kyselin 806
		25.4.1	Inhibitory DNA 806
		25.4.2	Antimetaboly (antagonisté kyseliny listové) 816

25.5	Antibiotika působící na buněčnou membránu	817	28.2.1	Tropická protozoa	854
25.5.1	Polypeptidy	817	28.2.2	Parazitózy s výskytem i v Evropě	855
25.5.2	Lipopeptidy	818	28.3	Malárie	856
25.6	Antibiotika pro lokální podání	818	28.3.1	Životní cyklus plazmodií	856
25.7	Antituberkulotika a antileprotika	819	28.3.2	Antimalarika	856
25.7.1	Streptomycin	819	29	Antihelmintika	863
25.7.2	Rifampicin	819	29.1	Tasemnice	863
25.7.3	Rifabutin	820	29.1.1	Anticestodika, léčiva proti tasemnicím	863
25.7.4	Cykloserin	820	29.2	Hlístice	864
25.7.5	Izoniazid	821	29.2.1	Antinematodika, léčiva proti hlísticím	865
25.7.6	Pyrazinamid	821	29.3	Motolice	866
25.7.7	Etambutol	822	29.3.1	Antitrematodika, léčiva proti motolicím	867
25.7.8	Kyselina aminosalicilová	822	30	Dezinficencia a antiseptika	
25.7.9	Bedachilin	823		<i>(Jan Příborský)</i>	869
25.7.10	Delamanid	823	31	Hormonální léčiva <i>(Jan Jiskra, Jiří Slíva,</i>	
25.7.11	Pretomanid	823		<i>Tomáš Fait)</i>	873
25.7.12	Dapson	823	31.1	Principy hormonální léčby	873
26	Antivirotika <i>(Jan Příborský)</i>	825	31.2	Chemické složení hormonů	874
26.1	Replikace viru a mechanismus účinku protivirových léčiv	825	31.3	Hormonální receptory	874
26.2	Inhibice penetrace	827	31.4	Hypotalamické hormony	875
26.2.1	Inhibice přilnutí a penetrace viru	827	31.5	Hypofyzární hormony	876
26.3	Inhibice replikace	828	31.5.1	Hormony předního laloku hypofýzy	876
26.3.1	Inhibice transkripce a translace	828	31.5.2	Hormony zadního laloku hypofýzy a jejich analoga	879
26.3.2	Inhibice posttranslačních dějů	834	31.6	Tyreoidální léčiva	881
26.4	Inhibice vyplavení	840	31.6.1	Tyreoidální hormony k substituční léčbě	881
26.4.1	Inhibice sestavení a vyplavení nových virionů	840	31.6.2	Jod	883
26.5	Antivirotika s jinými mechanismy účinku	840	31.6.3	Tyreostatika a další látky používané v léčbě hypertyreózy	884
27	Antimykotika <i>(Jan Příborský)</i>	843	31.7	Hormony příštítných tělísek a kalcitonin	885
27.1	Inhibitory syntézy ergosterolu	843	31.7.1	Deriváty parathormonu	886
27.1.1	Polyeny	843	31.7.2	Kalcimimetika	886
27.1.2	Azoly	846	31.7.3	Kalcitonin	886
27.1.3	Alylaminy	849	31.8	Hormony kůry nadledvin	887
27.1.4	Morfoliny	849	31.8.1	Glukokortikoidy k substituční léčbě	887
27.2	Inhibitory 1,3-β-D-glukanu	849	31.8.2	Glukokortikoidy k systémové léčbě	888
27.2.1	Echinokandiny	849	31.8.3	Glukokortikoidy k lokální léčbě	889
27.3	Ostatní antimykotika	851	31.8.4	Mineralokortikoidy	889
27.3.1	Lokální antimykotika	851	31.8.5	Antagonisté aldosteronu	890
28	Antiprotozoální léčiva <i>(Jan Příborský)</i>	853	31.8.6	Inhibitory steroidogeneze	890
28.1	Intestinální a vaginální infekce	853	31.9	Hormony dřeně nadledvin (katecholaminy)	891
28.1.1	Améboza	853	31.10	Androgeny a látky ovlivňující androgenní systém <i>(Jan Jiskra, Jiří Slíva)</i>	891
28.1.2	Balantidióza	853	31.10.1	Androgeny	891
28.1.3	Girardióza	853	31.10.2	Látky navozující androgenní deprivaci	892
28.1.4	Trichomonóza	854	31.11	Gynekologika <i>(Jiří Slíva, Tomáš Fait)</i>	895
28.1.5	Léčiva intestinálních a vaginálních infekcí	854	31.11.1	Hormonální substituční léčba	896
28.2	Krevní a tkáňová protozoa	854	31.11.2	Hormonální kontraceptiva	897

31.11.3	Selektivní modulátory estrogenových receptorů	901	34.2.4	Hořčík	950
31.11.4	Ostatní gynekologika	902	34.2.5	Fosfor	953
32	Antidiabetika (Milan Kvapil)	905	34.2.6	Natrium fluorid	954
32.1	Antidiabetika přímo aktivující inzulinový receptor	908	34.3	Hormonální terapie	955
32.1.1	Inzulin	908	34.3.1	Lokální aplikace estrogenů při hormonální substituční léčbě	955
32.2	Antidiabetika zvyšující sekreci inzulinu	910	34.3.2	Hormonální substituční léčba perorální formou	957
32.2.1	Deriváty sulfonylurey	911	34.3.3	Testosteron	957
32.2.2	Metiglinidy – glinidy	913	34.3.4	Anabolické steroidy	960
32.3	Antidiabetika ovlivňující inzulinovou rezistenci	914	34.3.5	Selektivní modulátory estrogenních receptorů	962
32.3.1	Biguanidy	915	34.3.6	Kalcitonin	964
32.3.2	Thiazolidindiony (glitazony)	917	34.3.7	Elkatonin	966
32.4	Antidiabetika využívající účinek inkretinů	918	34.4	Bisfosfonáty	967
32.4.1	Inhibitory DPP-4 – gliptiny	918	34.4.1	Alendronát	968
32.4.2	Agonisté receptoru pro GLP-1 – analoga GLP-1	919	34.4.2	Risedronát	969
32.5	Antidiabetika inhibující SGLT2	922	34.4.3	Ibandronát	970
32.5.1	Inhibitory SGLT2 – glifloziny	922	34.4.4	Zoledronát	970
32.6	Inhibitory α -glukozidáz	924	34.5	Stroncium ranelát	971
32.7	Fixní kombinace antidiabetik	925	34.6	Teriparatid	972
32.8	Léčivé látky pro léčbu hypoglykemie	926	34.7	Denosumab	974
32.9	Antidiabetika ve vývoji	927	34.8	Romozumab	975
33	Antiobezitika (Jan Bultas)	929	34.9	Abaloparatid	976
33.1	Léčba obezity	929	34.10	Burosumab	977
33.1.1	Léčiva působící centrálně na příjem potravy – anorektika	933	34.11	Látky ve výzkumu	978
33.1.2	Léčiva působící centrálně i periferně – agonisté receptoru GLP-1	935	34.11.1	Protilátka proti DKK-1 proteinu	978
33.1.3	Léčiva snižující absorpci lipidů – inhibitory pankreatické lipázy	936	34.12	Vliv léků užívaných na léčbu osteoporózy na hojení zlomenin	979
33.1.4	Léčiva snižující reabsorpci glukózy v nefronu – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2	936	35	Léky užívané k léčbě kožních onemocnění (Lukáš Lacina, Ondřej Kodet, Jiří Štork)	981
33.1.5	Vzájemné srovnání antiobezitik	937	35.1	Obecná pravidla pro léčbu kůže lokálními prostředky	981
34	Farmakoterapie osteoporózy (Václav Vyskočil)	939	35.1.1	Látky udržující kožní bariéru a emoliencia, protektiva, antipruriginóza, epitelizancia	983
34.1	Osteoporóza	940	35.2	Antimikrobiální látky používané v dermatologii	984
34.1.1	Remodelace kostí	940	35.2.1	Lokální antibiotika	984
34.1.2	Měření density kostní hmoty	941	35.2.2	Lokální antimykotika	985
34.1.3	Vývoj kostní hmoty a skeletu v průběhu života	942	35.2.3	Lokální antivirotika	985
34.2	Suplementační terapie minerály a vitaminy	942	35.2.4	Lokální antiparazitika	986
34.2.1	Vápník	942	35.2.5	Lokální antiseptika	987
34.2.2	Vitamin D a jeho aktivní metabolity	944	35.3	Lokální imunosupresiva	988
34.2.3	Vitamin K ₂	949	35.3.1	Lokální kortikoidy	988
			35.3.2	Ostatní lokální nesteroidní imunosupresiva	988
			35.4	Vitaminy a deriváty vitaminů	988
			35.4.1	Vitamin A – retinoidy	988
			35.4.2	Deriváty vitamínu D	989

35.5	Látky využívané ve fototerapii, fotochemoterapii, fotodynamické terapii a fotoprotektiva	989
35.6	Keratoplastika, keratolytika, kaustika, peelingy	990
35.7	Látky ovlivňující vlasové folikuly a kožní žlázy	990
35.8	Látky podporující hojení defektů	991
35.8.1	Proteolytické enzymy pro nechirurgickou nekrektomii	991
35.8.2	Moderní krycí systémy pro vlhké hojení	991
35.9	Cytostatika a látky užívané k léčbě kožních nádorů	991
35.10	Antipsoriatika	993
35.11	Léky užívané k léčbě akné vulgaris a rosacey	994
35.12	JAK inhibitory v dermatologii a biologika pro léčbu atopické dermatitidy	995
35.13	Biologika pro léčbu pemphigus vulgaris	995
36	Léčivé látky využívané u vybraných onemocnění v oftalmologii (Jiří Slíva)	997
36.1	Rozdělení léčivých látek do skupin	997
36.2	Mydriatika a cykloplegika	998
36.3	Antiglaukomatika	998
36.3.1	Látky zvyšující odtok komorové tekutiny	998
36.3.2	Látky snižující tvorbu komorové tekutiny	998
36.3.3	Látky působící obojím mechanismem	999
36.3.4	Hyperosmotické látky	999
36.4	Oční antineovaskularizační látky	999
36.4.1	Nespecificky působící látky	999
36.4.2	Látky potlačující účinky vaskulárního endotelového růstového faktoru	999
36.5	Umělé slzy	999
36.6	Ostatní látky používané v oftalmologii	1000
37	Kontrastní látky (Jiří Slíva)	1001
37.1	Rozdělení léčivých látek	1001
37.2	Rentgen-kontrastní látky	1002
37.3	Kontrastní látky pro vyšetření magnetickou rezonancí	1003
37.4	Kontrastní látky pro vyšetření ultrazvukem	1003
	Seznam zkratk	1005
	Rejstřík	1015
	Souhrn	1043
	Summary	1045

Předmluva ke 2. vydání

Vážení kolegové,

předkládáme vám druhé vydání monografie Farmakologie, kterou jsme doplnili o nové údaje jak v oblasti obecné farmakologie, tak i o nově vyvinuté přípravky. Struktura monografie zůstala zachována jak z hlediska rozložení jednotlivých kapitol, tak i jejich vnitřní struktury.

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

V části *Speciální farmakologie* jsme zvýraznili klinický přístup i tím, že jsme oslovili klinické pracovníky, kteří jsou známi svými hlubokými znalostmi farmakoterapie, aby vypracovali vybrané kapitoly. Snažili jsme

se také kompromisně vyřešit rozdělení kapitol podle klinického členění, kdy však může docházet k duplicitnímu uvádění účinných látek, které jsou využívány pro léčbu v různých klinických oblastech.

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

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

Jan Švihovec

I OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1 Úvod do farmakologie

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

1.1 Základní pojmy, definice, náplň oboru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 Farmakodynamika

Jaroslav Chládek, Pavel Anzenbacher

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

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

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

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

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

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

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

cipiálně nového molekulárního cíle je obtížný a velmi nákladný i při využití moderních technologií (viz část *Vývoj léčiv*).

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

2.1 Účinek léčiva jako změna biologické funkce

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

2.2 Mechanizmy účinků léčiv

Podstatou účinku velké většiny léčiv jsou specifické vazebné interakce s molekulárními cíli v organizmu, mezi nimiž vysoce převažují proteiny (> 95 %). Specifický mechanismus účinku je jen výjimečně zprostředkován cílovou molekulou nebiřkovinné povahy. Například některá cytostatika se vážou na nukleové kyseliny. Molekulární cíl pro léčivo je molekula zapojená do určité metabolické nebo signální dráhy, jejíž ovlivnění léčivem má léčebný účinek, tedy žádoucím způsobem modifikuje průběh nemoci nebo zlepšuje patologický stav. Molekulární cíl nemusí být příčinou

patologického stavu ani se nemusí specificky vyskytovat pouze při daném patologickém stavu organismu. **Pro specifické mechanismy účinku je charakteristické, že k vyvolání účinku stačí nízká koncentrace léčiva (= efektivní koncentrace), jehož chemická struktura vyhovuje struktuře cílové molekuly.**

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

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

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

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

2.2.1 Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku

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

Tab. 2.1 Příklady léčiv s nespecifickým mechanismem účinku

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

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

Farmakologický agonismus a antagonismus

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

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

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

mechanizmy, které vedou k zeslabení účinku agonisty (viz část *Druhy antagonismu*).

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

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

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

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

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

léčivá látka receptor RL (farmakon receptorový komplex, obsazený receptor):



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

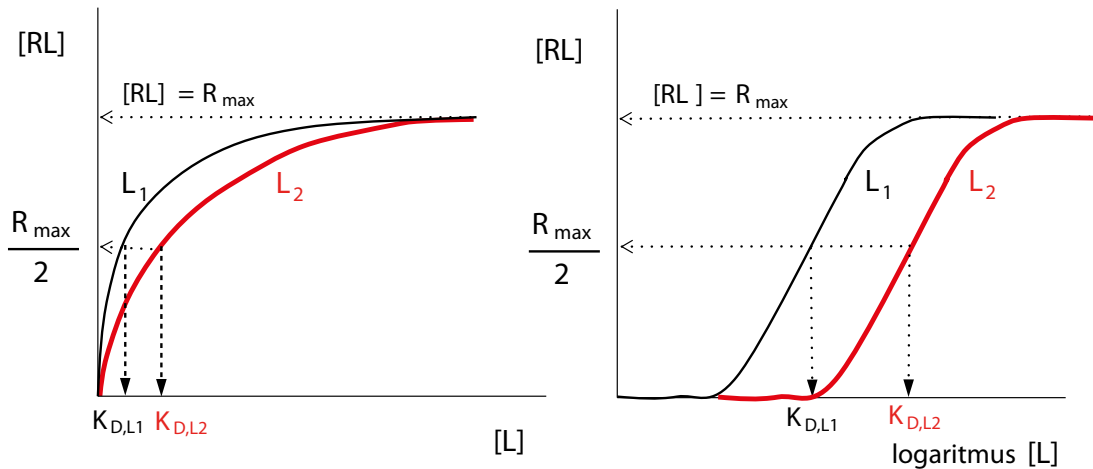
$$[RL] = \frac{[R_{\max}] \times [L]}{[L] + K_D} \quad [2.7]$$

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

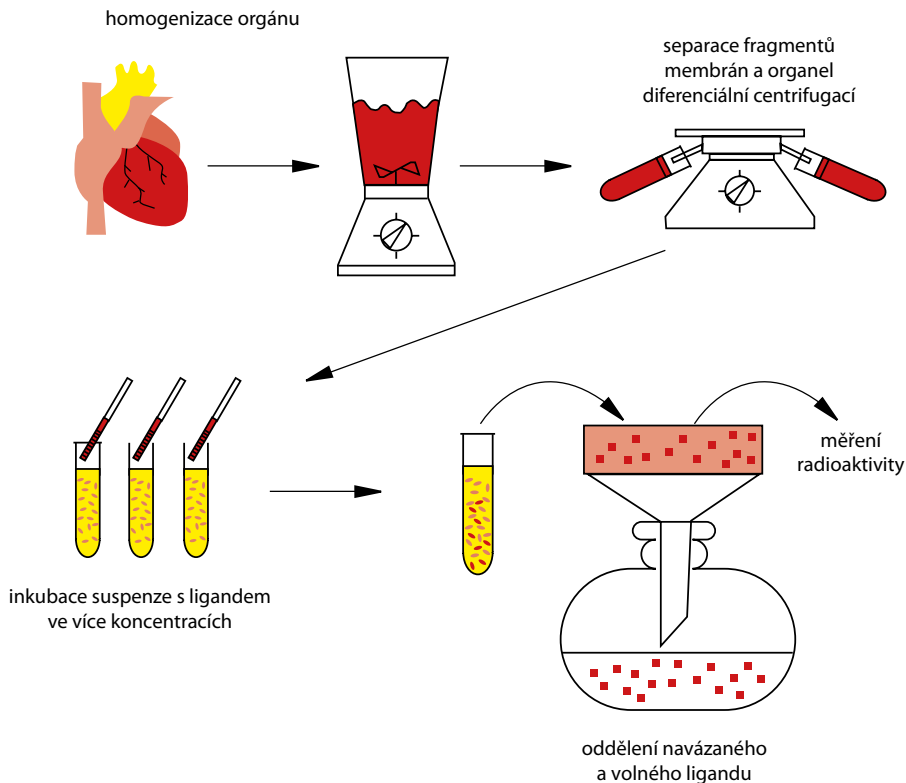
Vazebná afinita léčiv a jiných ligandů k určitému receptoru je ovlivněna jejich chemickou strukturou. Optické izomery léčiva mívají rozdílnou afinitu a selektivitu vazby k receptorům. Například S(-) karvedilol se váže na α - i β -adrenergní receptory, zatímco R(+) karvedilol se selektivně váže na receptory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

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

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



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



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

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

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

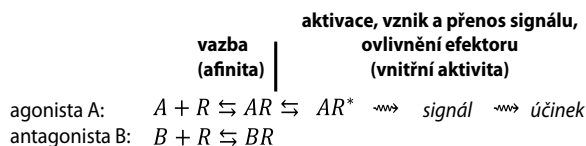
kde a je Hillův koeficient a K_{Dh} „hybridní“ disociační konstanta.

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

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

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

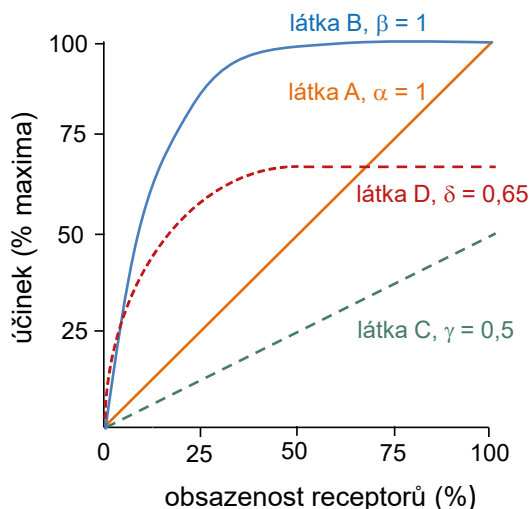
Nejjednodušší schéma interakce agonisty A a antagonisty B (blokátoru receptoru) s receptorem je možné znázornit následovně:



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

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

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



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

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

Tab. 2.2 Příklady léčiv působících jako agonisté a antagonisté

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

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

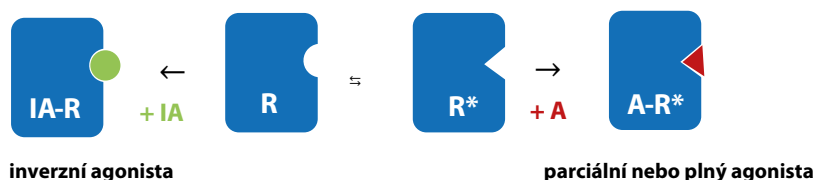
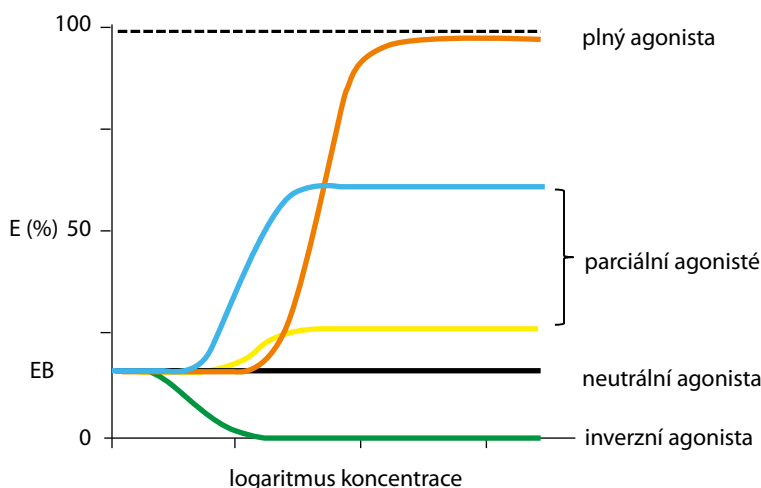
Vztah koncentrace-účinek a dávka-účinek

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

Na ose závisle proměnných (osa y, udávající účinek E) mohou být ke kvantifikaci účinku použity absolutní jednotky, např. srdeční frekvence nebo průtok krve (l/min). Zejména při porovnávání účinku různých látek je výhodnější hodnotit velikost účinku relativně, tj. v poměru k maximálnímu dosažitelnému účinku referenční látky – plného agonisty. Poměr E/E_{\max} má hodnoty v rozmezí 0–1 a při vyjádření v procentech

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

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



- inverzní agonista**
- ↑ počet receptorů v neaktivní konformaci R
 - ↓ počet receptorů v aktivní konformaci R*
 - ↓ snížení E (%) pod úroveň danou bazální aktivací receptoru
 - ↓ možnost vazby pro agonistu

- parciální nebo plný agonista**
- ↑ počet receptorů v aktivní konformaci R*
 - ↓ počet receptorů v neaktivní konformaci R
 - ↑ zvýšení E (%) nad úroveň danou bazální aktivací receptoru

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

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

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

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

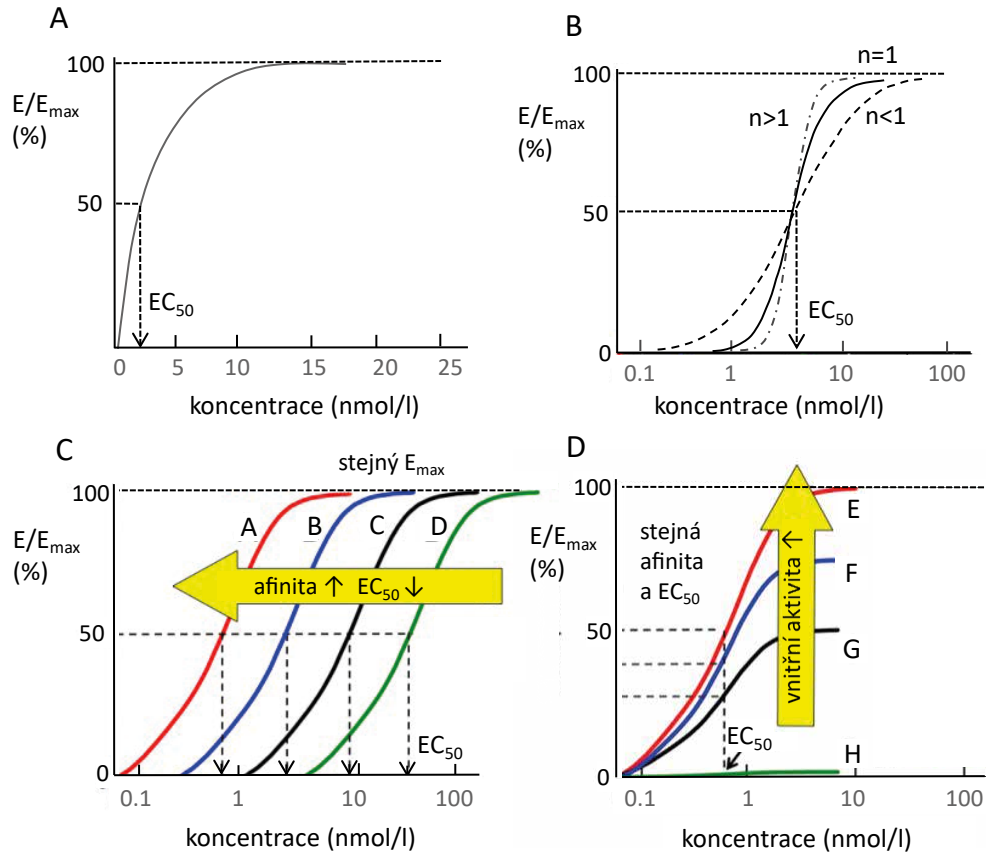
Základní charakteristiky kvantitativní křivky koncentrace-účinek léčiva jsou následující:

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

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

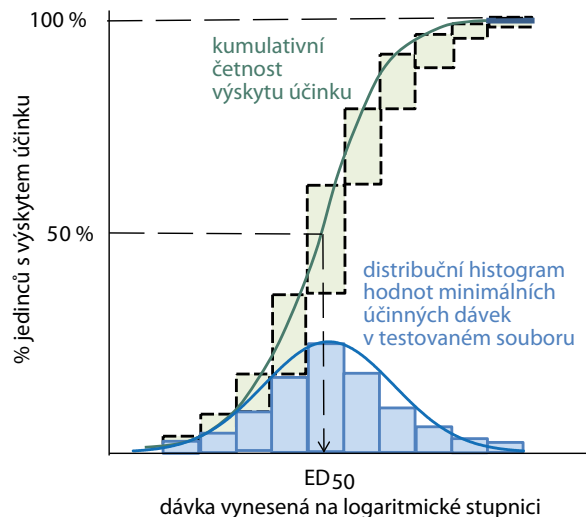
2. **Kvantální (statistická, pravděpodobnostní) závislost účinku na koncentraci nebo dávce (kvantální křivka CRC nebo DRC).** V souboru jedinců se sleduje četnost výskytu předem definované odpovědi (účinek vše nebo nic, ano-ne) při zvyšující se dávce nebo méně často koncentraci léčiva. Například se hodnotí,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

Kvantální křivka dávka-účinek je projevem interindividuálních odlišností ve farmakokinetice a farmakodynamice, které spoluurčují individuální vnímavost nemocného na účinky léčiva. U nemocných s větší vnímavostí je minimální efektivní dávka (= nejnižší dávka, po které se dostaví sledovaný účinek) nižší, zatímco u nemocných s nižší vnímavostí k účinku léčiva je vyšší. Závislost mezi počtem nebo procentem jedinců v souboru (osa y) a logaritmem minimální efektivní dávky (osa x) má tvar Gaussovy křivky (tzv. normální rozložení četnosti). Jde o distribuční histogram hodnot minimálních efektivních dávek ve sledovaném souboru – křivku s tvarem zvonu na obrázku 2.6. U největšího procenta jedinců se účinek dostaví až po podání dávky rovné nebo blízké hodnotě střední efektivní dávky ED_{50} , která určuje polohu maxima na histogramu. Procenta jedinců, u nichž je minimální účinná dávka nižší nebo



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

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



naopak vyšší se postupně snižují a jen u velmi malého procenta jedinců je tato dávka výrazně odlišná od ED_{50} .

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

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

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

2.2.3 Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku

Typy receptorového antagonismu

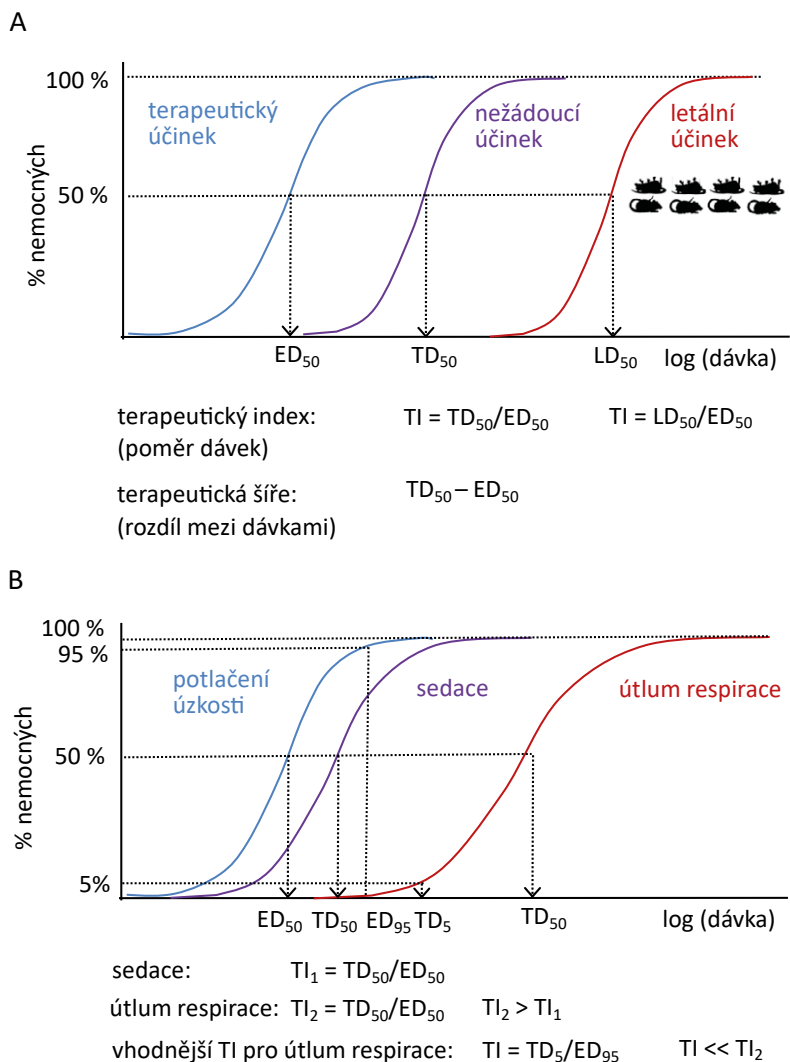
Ve farmakodynamické fázi působení léčiv dochází k farmakodynamickým interakcím, jichž se účastní endogenní látky, léčiva a jiné látky z vnějšího prostředí. Pokud vlivem současného působení dvou nebo více látek dojde k zeslabení účinku, označujeme interakci jako **antagonismus**. Je-li výsledkem současného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

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

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

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

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

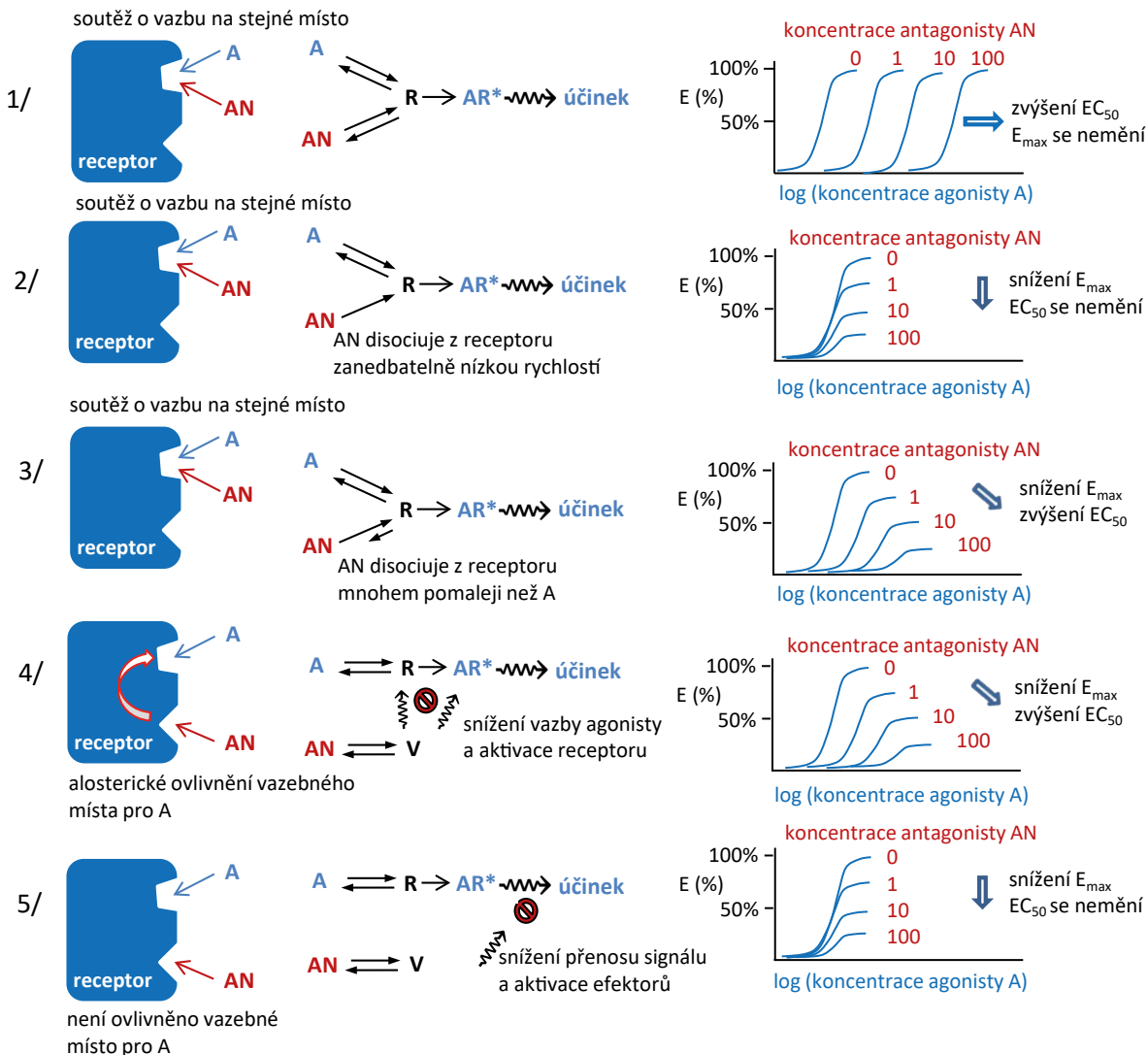


Obr. 2.7 Kvantální křivka dávka-účinek, terapeutický index a terapeutická šíře. Na spodním obrázku (B) je příklad hodnocených účinků u anxiolytika (léčivo odstraňující úzkost), které ve vyšších dávkách vyvolává sedaci a ve vysokých dávkách útlum respirace. Poloha podél osy x a sklon křivek se liší. V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

1. Kompetitivní reverzibilní antagonismus (pravý kompetitivní antagonismus). Antagonista má afinitu ke stejnému vazebnému místu na receptoru a váže se zde reverzibilně. Probíhá kompetice antagonisty s agonistou o stejné vazebné místo. Obsazení vazebných míst antagonistou nebo agonistou závisí na koncentracích a vazebných afinitách obou látek. Kinetika disociace z receptoru je u obou látek podobná. Křivka koncentrace agonisty-účinek se v přítomnosti antagonisty posouvá doprava, tj. ke stejnému účinku je nutné použít vyšší koncentraci agonisty. Posun je tím větší, čím je větší afinita

a koncentrace antagonisty. Zvyšováním koncentrace agonisty je ale možné docílit jeho stejného maximálního účinku, jako v nepřítomnosti antagonisty. Při velkém nadbytku agonisty je nakonec antagonistu z vazby vytěsněn a jeho antagonistický účinek zrušen. Příkladem pravého kompetitivního antagonisty je naloxon, používaný při předávkování opiáty, které se projevuje mj. útlumem respirace.

2. Kompetitivní ireverzibilní antagonismus. Antagonista se váže na stejné vazebné místo jako agonista a brání mu obsadit receptor. Vazba antagonisty je



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

pevná a má ireverzibilní charakter. Antagonista z receptoru nedisociuje, respektive disociuje ve srovnání s agonistou zanedbatelnou rychlostí. Jeho přítomnost se projevuje poklesem maximálního účinku agonisty bez posunu křivky doprava. Ve fázi asociace s receptorem obě látky soutěží o vazbu. Vliv antagonisty na účinek agonisty se s časem zvyšuje a nakonec převládne obsazení dostupných vazebných míst antagonistou. Zvýšenou koncentrací agonisty není možné dosáhnout jeho stejného maximálního účinku, protože je snížen počet dostupných neob-

sazených receptorů. Při dostatečně vysoké koncentraci antagonisty dojde k úplné blokadě receptorů a agonista nevyvolá žádný účinek. Příkladem může být prasugrel, kompetitivní ireverzibilní antagonist na receptoru pro adenosindifosfát (ADP), který je protidestičkovým léčivem.

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

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

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

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

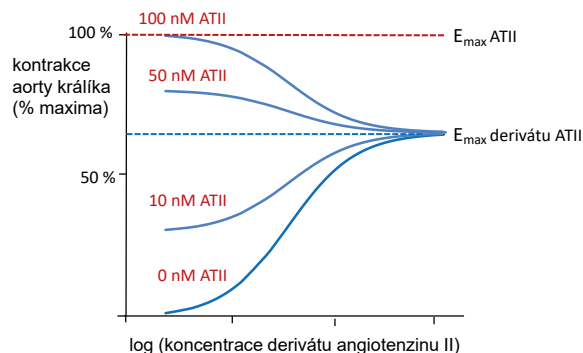
Další mechanismy antagonismu

Farmakodynamický antagonismus znamená zeslabení receptorově podmíněného účinku interakcí látek na stejném receptoru. Při fyziologickém antagonismu je zeslabení účinku jedné látky způsobeno jinou látkou, která ovlivněním jiného druhu receptorů vyvolá protichůdný biologický děj. Existují ale další nerekceptorové mechanismy antagonismu. Projevují se snížením koncentrace farmakologicky účinné látky v cílovém místě. **Chemický antagonismus** spočívá v chemické reakci vedoucí k neutralizaci nebo vyvázání účinné látky v reakci s jinou látkou. Produkt chemické reakce nemá farmakologický účinek původní látky. K chemickému antagonismu může dojít i mimo organismus. Příkladem je neutralizace heparinu protaminem.

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

Agonismus-antagonismus (dualismus)

Jako dualismus se v souvislosti s farmakologickým chováním parciálních agonistů označuje skutečnost, že v přítomnosti jiného léčiva-agonisty mohou v závislosti na podmínkách zesilovat nebo zeslabovat jeho receptorově vyvolaný účinek. Pokud je při zvyšování koncentrace parciálního agonisty 2 vytěšňován z vazby na receptor parciální agonista 1 s nižší vnitřní aktivitou, účinek se zvyšuje. V přítomnosti plného agonisty nebo jiného parciálního agonisty s vyšší vnitřní aktivitou může přidavek parciálního agonisty 2 s nižší vnitřní aktivitou účinek jak zvyšovat, tak i snižovat (obr. 2.9). Např. pindolol je parciální agonista β -receptorů, tj. beta-blokátor s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA). Snížení noradrenergí neurotransmise není tak výrazné, což se projeví nižší frekvencí některých nežádoucích účinků.



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

2 2.3 Charakterizace specifických mechanismů účinků léčiv na molekulární úrovni

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

2.3.1 Klasifikace receptorů

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

Rozvoj technik molekulární biologie, umožnil detailně zkoumat strukturu receptorů a mechanismy přenosu signálu. Pomohl odhalit existenci vysokého počtu nových podtypů a také izoform známých podtypů receptorů. Isoformy jsou si navzájem strukturně velmi

blízké a mnohdy nejsou známy dostatečně selektivní ligandy schopné rozlišit jejich funkci. Klasický postup spočíval v izolaci receptoru, určení aminokyselinové struktury sekvenováním a v syntéze DNA následované jejím přenesením do buněčných kultur. Funkce klonovaných receptorů nebo jejich variantních forem byla následně detailně studována. Nové molekulárně genetické techniky napomohly identifikovat mnoho genů pro receptory s neznámou funkcí a doposud neobjevenými ligandy, označované v angličtině jako „**orphan receptors**“ (český překlad, málo používaný, je **sirotčí receptory**).

Základní rodiny receptorů

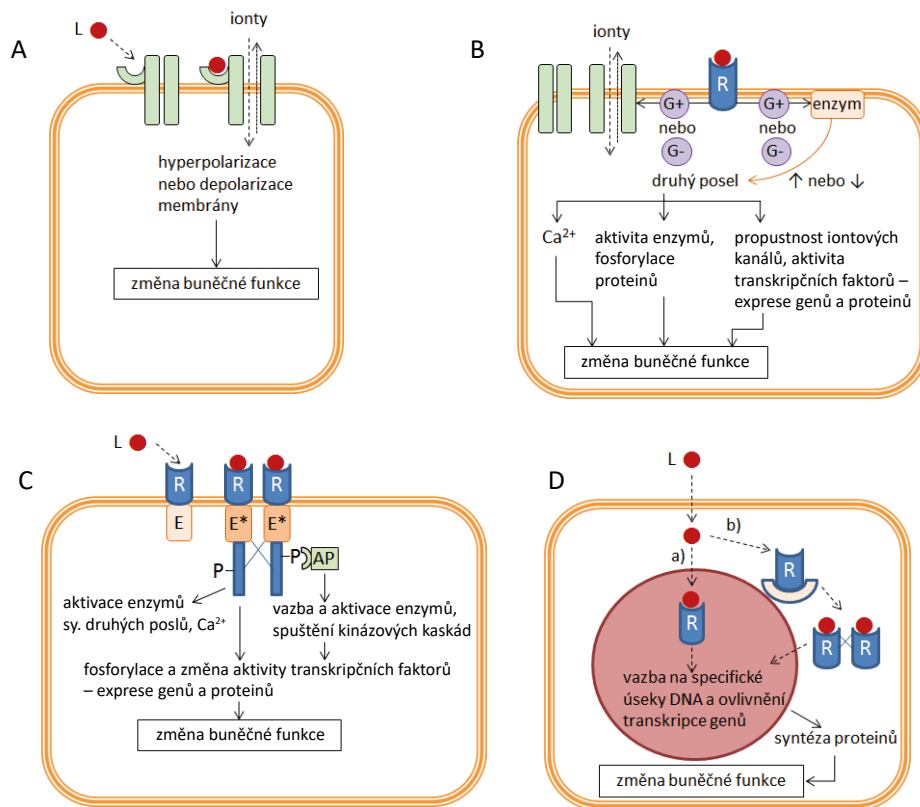
Receptory jsou členěny do základních, strukturně a funkčně odlišných rodin (obr. 2.10, tab. 2.3):

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

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

Iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory)

Jde o proteiny plnící funkci iontového kanálu, složené obvykle z pěti jednotek (pentamer), jejichž integrální součástí je vazebné místo (nebo více míst) pro ligand. Vazebné místo je umístěné v extracelulární doméně proteinu. Po specifické vazbě ligandu dojde k otevření iontového kanálu a průniku iontů membránou. Změně-



Obr. 2.10 Základní třídění receptorů (volně upraveno podle Rang, et al. Pharmacology)

Tab. 2.3 Základní rodiny receptorů

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

ná koncentrace iontů způsobí depolarizaci membrány a zvýšení pravděpodobnosti vzniku akčního potenciálu. Iontový kanál řízený ligandem zajišťuje vazbu ligandu a je zároveň efektořem, jehož funkce je vazbou ovlivněna. Do této skupiny patří receptory účastníci se rychlé synaptické transmise. Ligandy jsou neurotransmitery např. acetylcholin, kyselina γ -aminomáselná nebo aminokyseliny (glycin, kyselina glutamová aj.). K aktivaci receptoru dojde ve zlomku milisekundy a efekt neurotransmiteru odeznívá za několik milisekund. Iontový kanál v reakci na vazbu ligandu přechodně zvýšeně propouští ionty Na^+ , K^+ , Ca^{2+} (např. nikotinový neuronální a muskulární receptor (obr. 2.11), glutamátové receptory) nebo Cl^- (např. GABA_A -receptor pro kyselinu γ -aminomáselnou).

Receptory napojené na G-proteiny (metabotropní receptory)

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

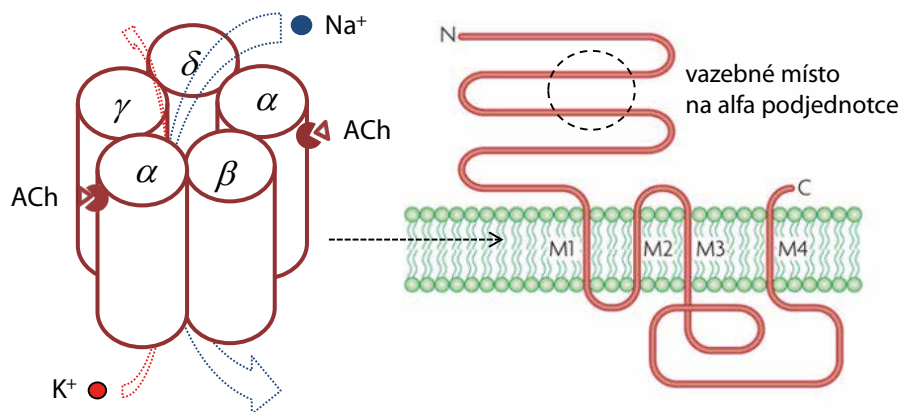
G-proteiny byly pojmenovány na základě skutečnosti, že vážou guaninové nukleotidy a mění tím svou strukturu a enzymatickou aktivitu (obr. 2.12). Za objev G-proteinů a objasnění jejich významu pro přenos signálu z receptoru do buňky obdrželi společně Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství M. Rodbell a A. G. Gilman v roce 1994. G-proteiny se většinou skládají z jednotek α , β a γ (kromě trimerních existují

také monomerní G-proteiny). V klidovém stavu je na jednotku α navázán guanozindifosfát (GDP) a G-protein je spojen s plazmatickou membránou v blízkosti receptoru nebo přímo s receptorem. Aktivovaný receptor působí na jednotku α jako alosterický aktivátor a umožní výměnu GDP za guanozintrifosfát (GTP). G-protein se aktivuje a jeho aktivovaná jednotka α může aktivovat efektorové proteiny, kterými mohou být iontové kanály nebo membránové enzymy (tab. 2.4). Účinek agonisty je ukončen hydrolyzou GTP na GDP a návratem G-proteinu do klidového stavu. Regulační GTP-ázovou aktivitu má α -podjednotka G-proteinu a řada dalších proteinů.

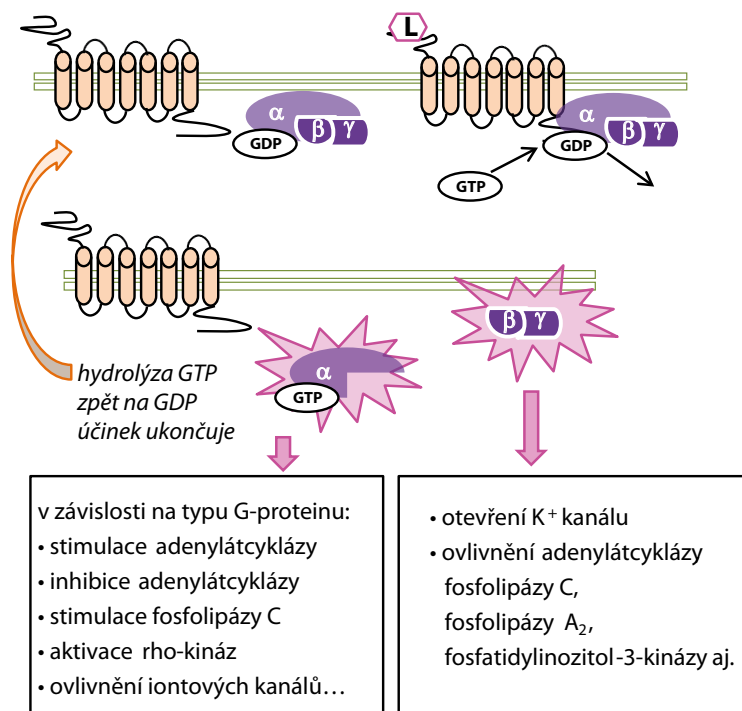
Existuje více typů G-proteinů s aktivací i inhibiční aktivitou vůči buněčným efektořům. Z tabulky pod obrázkem 2.12 plyne, že jeden typ G-proteinu může být ovlivněn signálem z více typů receptorů a zároveň ovlivnit více efektořů (např. iontový kanál a intracelulární enzym). Dále platí, že jeden typ receptoru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

Mechanismy přenosu signálu a látky s funkcí druhých poslů

Na šíření signálu se podílejí látky plnící úlohu tzv. druhých poslů. Jsou chemicky různorodé a zahrnují hydrofilní molekuly a ionty (např. cyklické nukleotidy



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



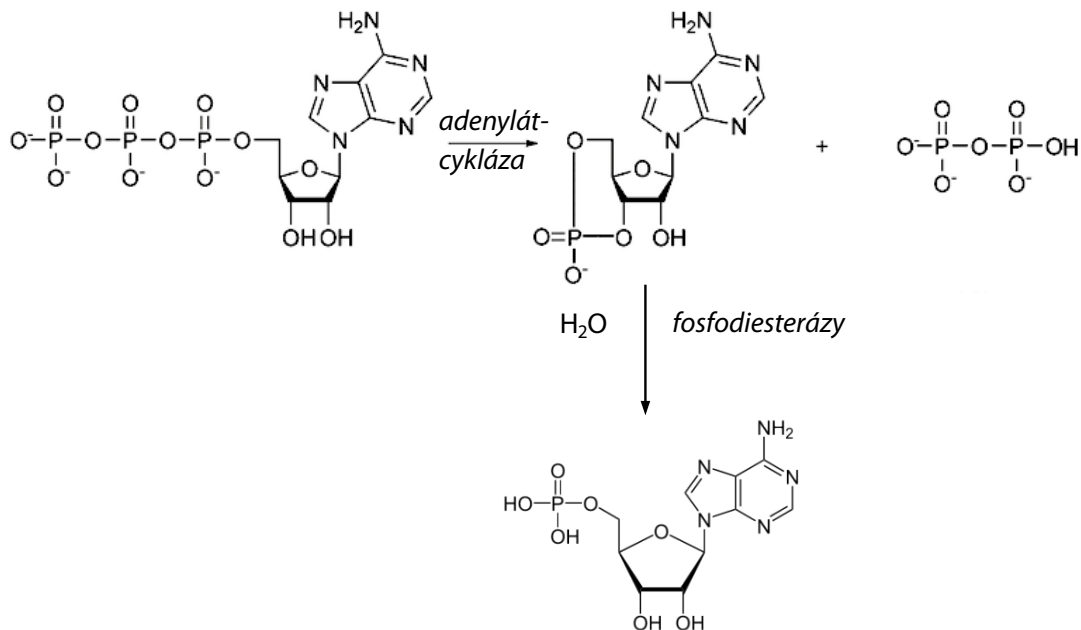
Obr. 2.12 Receptory napojené na G-proteiny a funkce G-proteinů. Po obsazení vazebného místa ligandem L se na α -podjednotku G-proteinu naváže guanozintrifosfát a dojde k aktivaci G-proteinu. Podjednotka α se odštěpí od dimerní podjednotky $\beta\gamma$. Obě podjednotky ovlivňují efektorové proteiny přímo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

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

Typ	Buněčné efekторы a děje	Příklady receptorů
Gas	stimulace adenylátcyklázy a tvorba cyklického AMP → aktivace proteinkinázy A a fosforylace proteinů	β -adrenergní, serotoninové 5-HT ₄ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , dopaminové D ₁ , D ₅ ; receptor pro kortikotropin (ACTH)
Gai/o	inhibice adenylátcyklázy; aktivace kináz ERK	α_2 -adrenergní, serotoninový 5-HT ₁ , dopaminové D ₂ , D ₃ , D ₄ , muskarinový M ₂
Gaq/11	stimulace fosfolipázy C a tvorba DAG a IP ₃ , zvýšení koncentrace Ca ²⁺ → 1/ aktivace proteinkinázy C → 2/ aktivace kalcium/kalmodulin-dependentních kináz → 3/ ovlivnění iontových kanálů	α -adrenergní, 5-HT ₂ , histaminový H ₁ , GABA _B , muskarinový M ₃
Ga12/13	nepřímá aktivace fosfolipázy A ₂ a RhoA GTPázy	serotoninový 5-HT ₄ , adenosinový AT ₁ , receptory aktivované proteázami

cAMP, cGMP, inozitolfosfát IP, Ca²⁺), lipofilní molekuly (např. diacylglycerol DAG, fosfatidylinozity) nebo plyny (NO, CO). Druzí poslové mění aktivitu intracelulárních enzymů, strukturu a funkci dalších proteinů nebo ovlivňují propustnost iontových kanálů.

Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Membránový enzym adenylátcykláza, jehož aktivita je receptorově regulována prostřednictvím G-proteinů, katalyzuje přeměnu ATP na cyklický 3',5'-adenosinmonofosfát (cAMP) a pyrofosfát (obr. 2.13). Aktivita



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

adenylátcyklázy je zvyšována stimulačním G-proteinem (Gs) a snižována inhibičním G-proteinem (Gi). Cyklický purinový (adeninový) nukleotid cAMP s vysokou biologickou aktivitou nepřetrvává v buňce dlouho a je hydrolyzován cytosolickými fosfodiesterázami na adenozinmonofosfát (AMP).

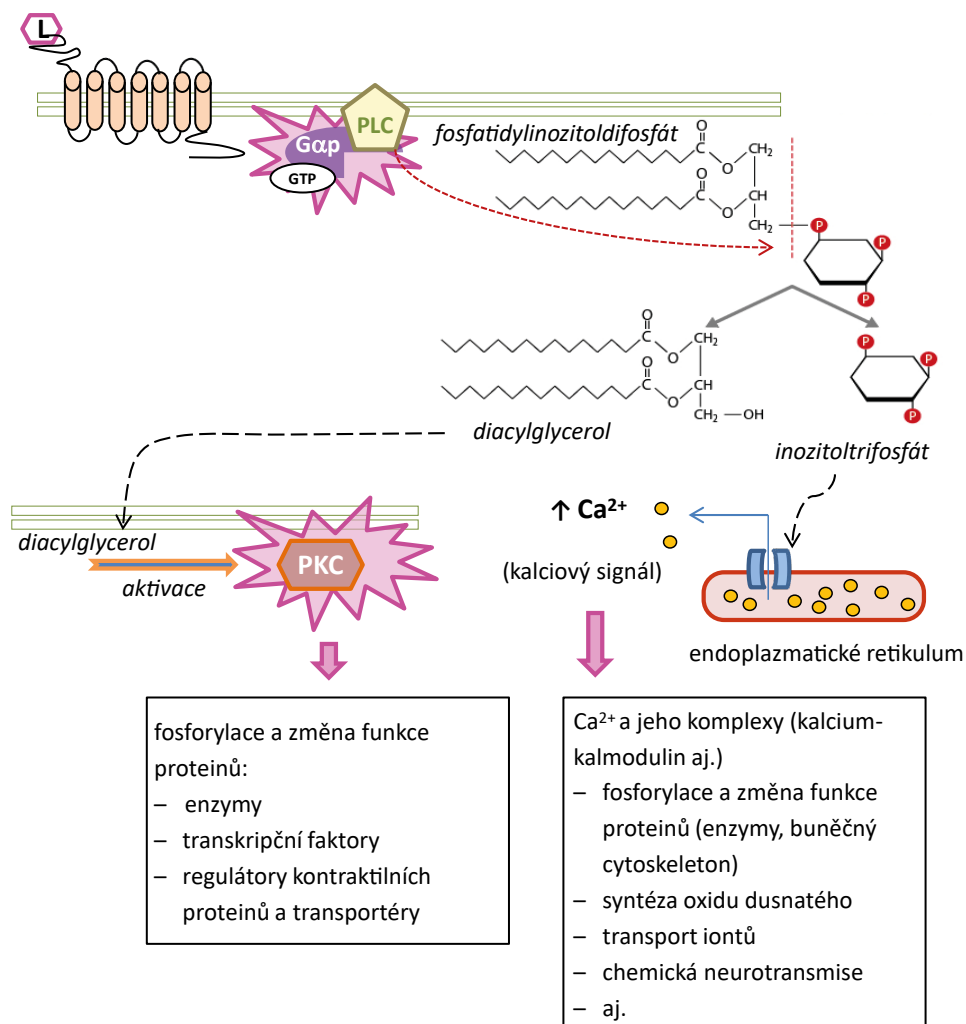
V padesátých letech 20. století objevil cAMP americký farmakolog a biochemik E. W. Sutherland (laureát Nobelovy ceny z roku 1971). Popsal jeho funkci druhého posla zprostředkujícího účinky adrenalinu na hepatocyty. cAMP aktivuje proteinkinázu A, která fosforyluje enzymů (např. kinázy lehkých řetězců myozinu), strukturních proteinů (např. membránových kanálů) a transkripčních faktorů v závislosti na typu buňky ovlivňuje mnoho buněčných dějů.

Inozitoltrifosfát a diacylglycerol. Druzí poslové inozitoltrifosfát (IP3) a diacylglycerol (DAG) vznikají štěpením difosfátu fosfatidylinozitolu (membránový fosfolipid) enzymem fosfolipázou C – po její aktivaci příslušným G-proteinem. První posel je rozpustný v buněčném cytosolu, zatímco druhý zůstává v plazmatické membráně. DAG aktivuje proteinkinázu C, což je rodina izoenzymů s aktivitou serin/treonin kináz. Fosforylaci mnoha proteinů ovlivňuje řadu buněčných funkcí (obr. 2.14). Vazba IP3 na jeho receptor (kalciový kanál řízený ligandem) v membráně endoplazmatického retikula způsobí otevření kanálu a únik Ca^{2+} ze zásob do cytosolu. Zvýšením koncentrace volného cytosolického

Ca^{2+} vzniká **kalciový signál**. Kalcium, obvykle v komplexu s proteiny jako kalmudin nebo troponin C nebo ve formě iontu, ovlivňuje funkci mnoha proteinů, a tím se podílí na regulaci velkého počtu buněčných dějů. Patří k nim svalová kontrakce, neurotransmise, žlázová sekrece, buněčná proliferace, motilita buněk (např. funkce cílů), regulace buněčného cytoskeletu včetně intracelulárního transportu makromolekul, ovlivnění aktivity enzymů a iontových pump, regulace propustnosti iontových kanálů apod.

Oxid dusnatý

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



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

nofosfát (cGMP) z guanozintrifosfátu (GTP). cGMP aktivuje proteinkinázu G, enzym přítomný v hladké cévní svalovině, myokardu, endoteliích, leukocytech a trombocytech, fibroblastech a dalších buňkách. Léčiva uvolňující NO (např. nitroglycerin, nitráty izosorbidu) účinkují jako vazodilatancia. Neuronální NOS je zapojena do tzv. necholinergní, neadrenergní inhibiční neurotransmise. Indukovatelná forma iNOS (NOS2) tvoří naopak vysoké koncentrace NO, které se uplatňují při imunitní a zánětlivé reakci organismu. Prozánětlivé cytokiny TNF- α (tumor nekrotizující faktor α), interleukin 1 β , interferon γ a bakteriální lipopolysacharid zvyšují syntézu iNOS a tvorbu NO a jeho biologické působení

má dlouhodobý charakter. Přetrvává řádově po dobu dní po vyvolávajícím impulzu. Vysoké koncentrace NO uvolňovaného makrofágy mají baktericidní účinek. Při sepsi vede masivní uvolňování NO ke generalizované vazodilataci, poklesu krevního tlaku a rozvoji šoku.

Receptory s intracelulární proteinkinázovou aktivitou nebo napojené na intracelulární proteinkinázy

Jde o strukturně heterogenní skupinu membránových receptorů pro hormony (např. inzulin, růstový hormon, prolaktin, erythropoetin), cytokiny (např. interleukiny, interferony) a růstové faktory (epidermální růstový fak-

tor, vaskulární endotelový růstový faktor, transformující růstový faktor β aj.). Vazba hormonu na extracelulární část receptoru ovlivňuje integrální intracelulární část s enzymatickou aktivitou (nejčastěji tyrozinkinázovou).

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

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

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

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

Z mnoha signálních kinázových kaskád zasluhují zmínit dvě dobře prostudované:

1. Ras/Raf/MAP kinázy zprostředkují účinky růstových faktorů. Aktivace receptoru vede k dimerizaci a fosforylaci vnitřní části. Signál se šíří prostřednictvím membránového proteinu Ras, což je G-protein, který aktivuje kinázovou kaskádu Raf-MAP. Fosforylaci transkripčních faktorů je ovlivněna genová transkripce a syntéza proteinů. Signální kaskáda je důležitá pro dělení buněk, růst a diferenciaci.
2. Jak/STAT: Cytokiny (např. interleukiny, interferony aj.) po aktivaci svých receptorů aktivují intracelulární tyrozinkinázy rodiny Janus (JAK kinázy). Ty dále aktivují proteiny rodiny STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Aktivované STAT proteiny se přesunují do jádra. Zde se vážou na specifické sekvence v promotorech příslušných genů a mění jejich expresi. Signální dráha kontroluje syntézu a uvolňování mnoha zánětlivých mediátorů.

Receptor pro atriální natriuretický faktor je podobný receptorům s tyrozinkinázovou aktivitou, ale jeho vnitřní

enzymová aktivita je odlišná. Přeměňuje GTP na cyklický guanozinmonofosfát (cGMP).

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

Intracelulární receptory řídící genovou transkripci

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

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

Aktivace, přenos signálu a efektorové molekuly intracelulárních receptorů. Intracelulární receptory se nacházejí v buněčném jádře nebo v cytoplazmě. Na rozdíl od předchozích typů receptorů se nenacházejí v membránách. Cytoplazmatické intracelulární receptory se v plazmě vážou na jiné proteiny, např. proteiny tepelného šoku (jako je HSP90). Komplexy stabilizují strukturu receptoru a tlumí jeho aktivitu v nepřítomnosti ligandu. Po vazbě ligandu se receptor z vazby uvolní a dimerizuje. V případě steroidních receptorů se tvoří dimer se stejným receptorem (homodimer), zatímco jiné receptory tvoří homodimery nebo heterodimery (komplexy s jiným receptorovým proteinem). Dimerizaci se zesiluje vazebná afinita k jiným molekulám. V případě vzniku heterodimerů se také zvyšuje možnost organismu diverzifikovat účinky aktivace receptoru, tj. měnit jejich

Tab. 2.5 Hlavní podskupiny intracelulárních receptorů řídících genovou transkripci

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

charakter v závislosti na tom, jaké receptorové proteiny tvoří heterodimer. Konformační změny a fosforylace zesilují vazbu aktivovaného receptorového komplexu na další molekuly modulující transkripci. Efektorovou molekulou, tedy molekulou, na kterou se aktivovaný komplex váže, je DNA. V buněčném jádře se receptorový komplex váže na specifické nukleotidové sekvence (tzv. HRE, *hormone response elements*) v promotorovém úseku DNA. Zásahem do genové transkripce se mění syntéza proteinů ovlivňujících buněčnou funkci nebo takto vzniklé proteiny plní úlohu aktivátorů transkripce a dochází tak k sekundárnímu ovlivnění transkripce.

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

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

2.3.2 Další cílové struktury pro specifické působení léčiv

Iontové kanály

Řízený selektivní transport iontů iontovými kanály tvoří základ mnoha fyziologických procesů, jako jsou tvorba a šíření elektrických impulzů v srdci a nervovém systému, sekrece tekutin v plicích, GIT a ledvinách, sekrece hormonů aj. Přibližně 13 % léčiv v současné farmakoterapeutické praxi působí primárně prostřednictvím iontových kanálů.

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

V důsledku vazby léčiv mohou být napětíově řízené kanály alostericky blokovány. Lokální anestetika, některá antiepileptika a antiarytmika blokují Na⁺ kanály (neuronů, kardiomyocytů), čímž je tlumeno šíření akč-

ního potenciálu. Blokátory Ca^{2+} kanálů snižují vstup Ca^{2+} do hladkého svalu cév a kardiomyocytů napětově řízenými L-kanály a vyvolávají vazodilataci, zpomalení srdeční frekvence a snižují stažlivost myokardu. Draslíkové kanály řízené ATP jsou uzavírány perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylmočoviny a glinidy), a tím nepřímo zvyšují sekreci inzulínu.

Enzymy

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

Nekompetitivní reverzibilní inhibitory enzymů vazbou na jiné místo alostericky ovlivňují vazbu substrátu na aktivní místo, popř. snižují katalytickou aktivitu enzymu. Například inhibitory proteinkináz se většinou vážou na vazebné místo pro ATP.

Ireverzibilní enzymové inhibitory inhibují cílový enzym trvale a jejich účinek je ukončen až syntézou nových neinhibovaných molekul enzymu. Dávkování tedy závisí na metabolickém obratu cílového enzymu. Existuje několik mechanismů ireverzibilní inhibice enzymů. Příčinou může být kovalentní vazba inhibitoru na určité funkční skupiny v molekule enzymu v aktivním místě nebo jeho blízkosti (-OH serinu, -SH cysteinu apod.). Jak bylo již řečeno dříve, například kyselina acetylsalicylová acetyluje hydroxylovou skupinu na serinu v blízkosti katalytického místa a brání vazbě substrátu – kyseliny arachidonové. Jiné ireverzibilní inhibitory se vážou na aktivní místo enzymu a jsou přeměněny na reaktivní produkty, kovalentně modifikující aktivní místo. Enzymová aktivita má za následek „sebevraždu“, tj. inaktivaci enzymu. Mechanismus toxického účinku organofosfátů (např. bojových látek sarinu, somanu

nebo tabunu) spočívá v ireverzibilní inhibici acetylcholinesterázy. Po rozštěpení acetylcholinesterázou zbytek molekuly organofosfátu zůstává ireverzibilně vázán v aktivním místě enzymu a po postupné stabilizaci změněné struktury aktivního místa (tzv. stárnutí) již není možné enzym reaktivovat podáním antidota.

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

Transportní proteiny

Léčiva inhibující funkci membránových transportérů a snižující transport endogenních látek (molekul, iontů) jsou např. antidepressiva a antipsychotika, působící jako inhibitory zpětného vychytávání katecholaminů, inhibitory protonové pumpy (H^+/K^+ -ATPáza v parietální buňce), kardioglykozidy inhibující Na^+/K^+ -ATPázu (sodíková pampa, srdeční svalová buňka), thiazidy (Na^+/Cl^- kotransportér v proximální části distálního tubulu) a kličková diuretika ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportér v lumenální membráně Henleovy kličky), antidiabetika glifloziny ($\text{Na}^+/\text{glukóza}$ kotransportér v epitelových buňkách proximálního tubulu) aj.

2.4 Principy regulace receptorově podmíněných účinků

2.4.1 Principy regulace

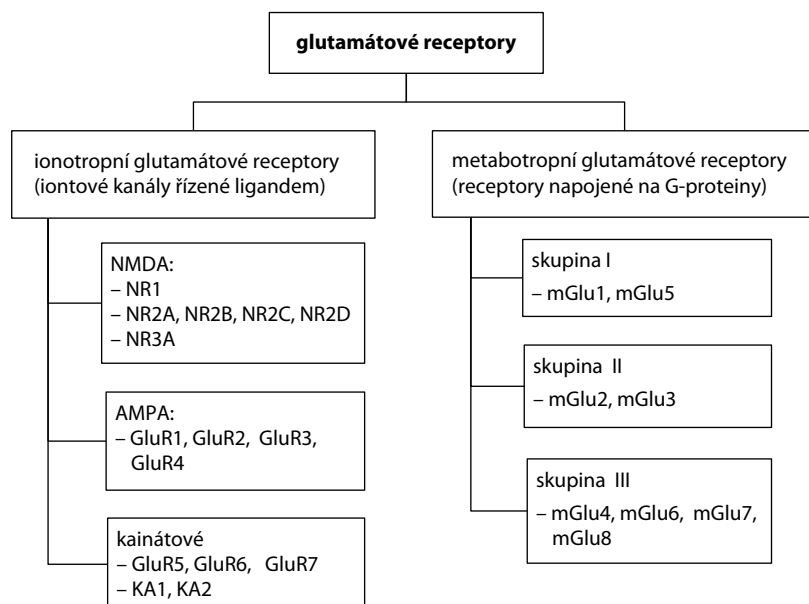
Receptorová heterogenita. Receptory jsou děleny do mnoha typů, podtypů a izoform, a to na základě odlišných farmakologických vlastností, podle cest přenosu signálu z receptoru do buňky a podle primárních struktur. Variabilitu receptorů v rámci jednoho podtypu

zvyšuje jejich uspořádání do dimerů, trimerů až oligomerů složených z podjednotek, přičemž každá z nich má obvykle několik strukturálních variant. Podle chemické povahy endogenního ligandu rozeznáváme chemoreceptory (receptory reagující na vazbu ligandu) acetylcholinové, monoaminové, aminokyselinové, peptidové, purinové aj. Většina nízkomolekulárních endogenních ligandů má relativně jednoduchou molekulu. Některé z nich zároveň v organismu plní úlohu základních látek intermediárního metabolismu. Složitost a mnohostrannost funkcí organismu a nutnost jejich přesné regulace na mnoha úrovních si proto vynutila existenci mnoha typů a podtypů receptorů, jejichž zastoupení v různých buňkách a tkáních se liší a které ovlivňují odlišné biologické děje. Receptory pro jeden endogenní ligand, např. kyselinu glutamovou (obr. 2.15), mohou být v závislosti na podtypu značně rozdílné strukturálně i funkčně.

Poznatky o heterogenitě receptorů jako důležitém mechanismu regulace funkcí organismu a účinků léčiv byly zpočátku přijímány s nedůvěrou. V roce 1948 R. P. Ahlquist jako první formuloval teorii, že neexistuje jen jeden ale více typů adrenergických receptorů. Porovnával účinky noradrenalinu, adrenalinu a izoprenalinu na hladký sval a srdce. Zjistil, že hladký sval reaguje kontrakcí již na velmi nízké koncentrace noradrenalinu, zatímco účinné koncentrace adrenalinu jsou vyšší

a izoprenalinu ještě vyšší. Naopak při sledování stimulačních účinků látek na srdce pozoroval zcela opačné pořadí farmakologické aktivity. Ahlquist usoudil, že musí existovat dva typy adrenergických receptorů, z nichž jeden (alfa) je preferenčně zastoupen v hladké svalovinně, zatímco druhý (beta) v myokardu. Jeho progresivní práce byla ve své době vědeckými autoritami dlouho odmítána. Až kardiolog Sir James Black (Nobelova cena v roce 1988) později využil koncepci receptorové heterogenity k systematickému vývoji léčiv selektivně ovlivňujících podtypy receptorů. Velmi se zasloužil o to, že byli nemocní s ischemickou chorobou srdeční po roce 1965 léčeni prvním betablokátozem (propranolol). Později uvedl do farmakoterapie vředové choroby žaludku a duodena první selektivní blokátor histaminových H_2 -receptorů cimetidin snižující sekreci HCl a kyselost žaludečního obsahu.

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



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

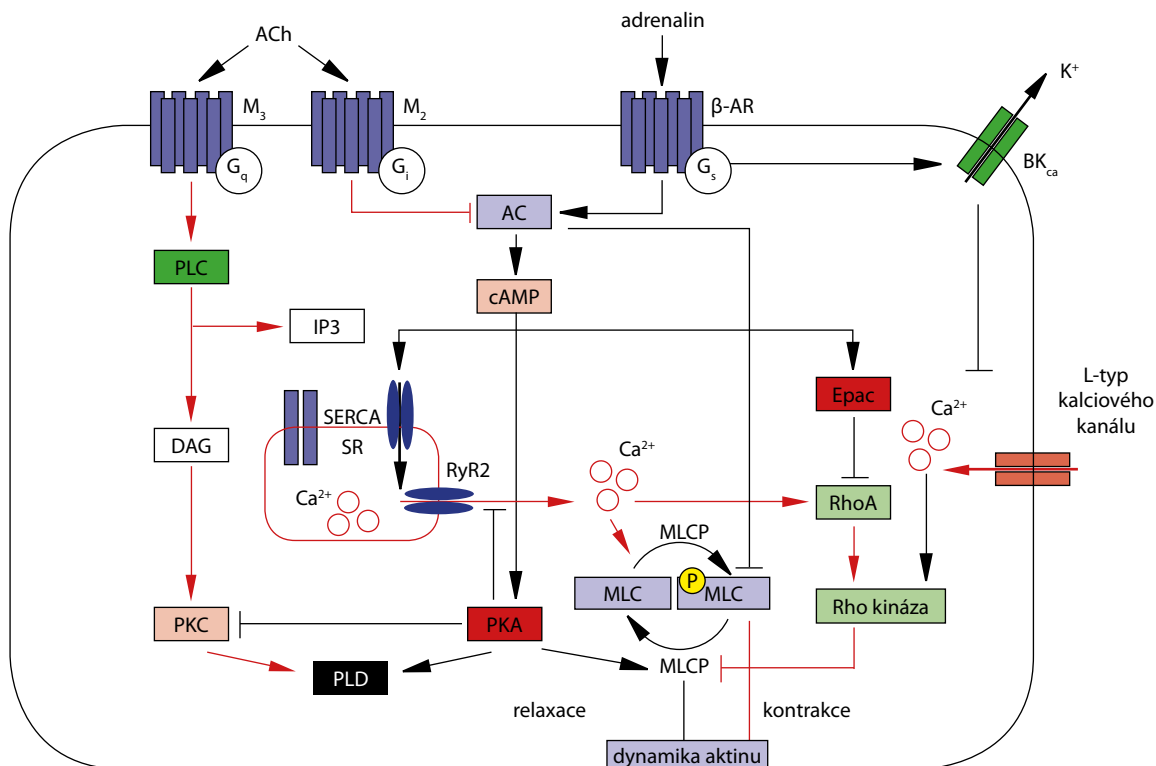
ných efektorů (iontových kanálů, intracelulárních enzymů). Organismus využívá k regulaci svých funkcí také funkční antagonismus. Jeden buněčný efektor (např. proteinkináza C) je protichůdně ovlivňován aktivací více typů receptorů pro různé ligandy. Např. aktivace muskarinového receptoru M_3 acetylcholinem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

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

receptorem β_2 nebo zvýšené riziko krvácení po běžné dávce warfarinu u pacientů s variantní formou enzymu vitamin K epoxidreduktázy.

2.4.2 Selektivita účinku léčiv

Selektivita účinku léčiv a jiných látek je ovlivněna několika faktory. Nejdůležitějším z nich je chemická struktura a z ní vyplývající schopnost vázat se preferenčně s vysokou afinitou pouze na určitý typ nebo podtyp receptorů. Selektivita vazby vyplývá ze struktury látky i vazebného místa a není absolutní. V organismu se vyskytují ligandy se selektivní i neselektivní vazbou a účinkem. Například adrenalin a dopamin jsou neselektivní sympatomimetika. Dopamin se váže na dopaminové receptory D_1 až D_5 a adrenergní receptory α_1 , α_2 a β_1 . Adrenalin aktivuje adrenergní receptory α_1 , α_2 , β_1 , β_2 a méně β_3 . Jeho orgánově selektivní účinek je



Obr. 2.16 Zjednodušené schéma cholinergní a adrenergní regulace tonu hladké svaloviny bronchu zahrnující muskarinové receptory M_3 a M_2 a β_2 -adrenergní receptor. AC – adenylátcykláza, AR – adrenoreceptor, DAG – diacylglycerol, IP3 – inozitoltrifosfát, MLC – lehký řetězec myozinu, MLCP – fosforylovaná forma, MLCK – příslušná kináza, PKA – proteinkináza A, PKC – proteinkináza C, PLC – fosfolipáza C, PLD – fosfolipáza D, SR – sarkoplazmatické retikulum, SERCA – Ca-ATPáza sarkoplazmatického retikula, RyR_2 – ryanodinový receptor R_2 , Epac – protein aktivovaný cAMP, RhoA – GTPáza rodiny Rho jako zdroj energie (podle Dale, PR., et al. *Current Opinion in Pharmacology* 2014, 16, 31).

podmíněn různým zastoupením podtypů adrenergických receptorů. V kůži a sliznicích, kde je převaha α_1 receptorů, adrenalin vyvolává kontrakci hladké cévní svaloviny (vazokonstrikci). Naopak v kosterním svalstvu nastane vazodilatace po stimulaci receptorů α_2 .

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

Je nutné si také uvědomit, že i když se látka váže vysoce selektivně na jeden podtyp receptoru, může při jeho současném výskytu v různých typech buněk vyvolat mnoho biologických účinků. Příkladem takové látky je nikotin. Má vysokou afinitu k nikotinovému receptoru N_N (neuronální typ) pro acetylcholin v gangliích nervových buněk a mnohem nižší afinitu k nikotinovému receptoru N_M na nervosvalové ploténce (muskulární typ). Přesto má nikotin řadu účinků v CNS, ve vegetativním nervovém systému i jinde. Působí stimulačně, podporuje soustředění a duševní činnost. Nikotinem vyvolané zvýšené uvolňování dopaminu v CNS má euforizující a relaxační účinek a je zodpovědné za návyk. Aktivace N_N -receptorů v dřeni nadledvin vede k uvolnění adrenalinu do krevního oběhu, zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku a k vzestupu koncentrace glukózy v krvi. V zažívacím traktu nikotin podporuje peristaltiku.

Zvyšováním dávky a tím i koncentrace léčiva se selektivita účinku snižuje a stoupá riziko nežádoucích účinků. Selektivní ligand se preferenčně váže na jeden podtyp receptoru s vazebným místem nejlépe vyhovujícím struktuře jeho molekuly. Při vysoké koncentraci obsadí ale i jiné receptory se strukturně méně kompatibilními vazebnými místy, ke kterým se váže s nízkou afinitou. Léčivo s vysokou selektivitou účinku

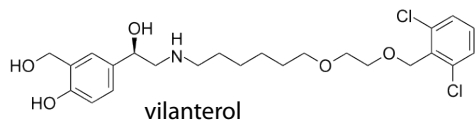
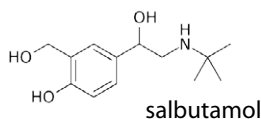
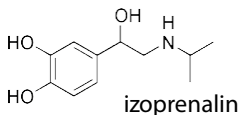
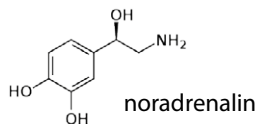
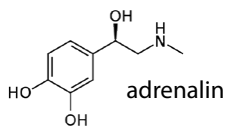
charakterizuje velký rozdíl mezi terapeutickou dávkou a dávkou vyvolávající nežádoucí a toxické účinky interakcí léčiva s dalšími molekulárními cíli.

Vztahy mezi strukturou a účinkem léčiva

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

Na afinitu a selektivitu vazby a tím i účinky má při stejném strukturním vzorci zásadní vliv **prostorové uspořádání funkčních skupin v molekule. Konfigurační izomery (stereoizomery)** mají stejný molekulový vzorec a stejnou konstituci, ale liší se prostorovým uspořádáním atomů v molekule (tzv. konfigurace molekuly). **Cis-trans izomerie** (též diastereomerie) znamená, že konfigurační izomery mají odlišnou orientaci funkčních skupin v místech dvojných vazeb nebo cyklických struktur, tj. v strukturně rigidních místech s omezenou rotací vazeb. Cis-izomery mají substituenty umístěny ve stejné polorovině vzhledem k násobné vazbě nebo uzavřenému cyklu a trans-izomery mají substituenty umístěny v opačných polorovinách. Např.

látka



ovlivněné podtypy adrenergických receptorů

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \alpha_1, \alpha_2$

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

$\beta_1 > \beta_2, \beta_2 \approx \beta_3$

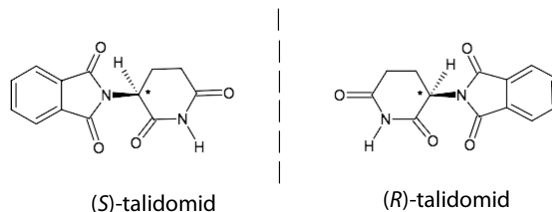
$\beta_2 \gg \beta_1, \beta_2 > \beta_3$

$\beta_2 \gg \gg \beta_1, \beta_2 \gg \gg \beta_3$

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

pouze cis-forma léčiva chlorprotixenu je účinné neuroleptikum, zatímco trans-izomer je neaktivní. **Optická izomerie** je důsledkem přítomnosti chirálního atomu v molekule (obvykle uhlík). Je to atom s tetrahedrálním uspořádáním jednoduchých vazeb ke čtyřem různým substituentům. Dva optické izomery (též enantiomery) se liší jako vzor a zrcadlový obraz a otáčením molekuly nelze docílit identického prostorového uspořádání všech substituentů. Mají stejné fyzikální a chemické vlastnosti kromě směru, jakým otáčejí rovinu polarizovaného světla. Izomery jsou označovány jako L (*laevo*, též *S sinister*) a D (*dextro*, též *R rectus*). Směs se stejným zastoupením obou enantiomerů se nazývá racemát. Přibližně 30 % léčiv na trhu jsou chirální molekuly. Z toho 80 % jsou racemické směsi, protože výroba čistých enantiomerů je technicky náročná a nákladná. Léčiva z přírodních zdrojů (např. penicilin V) jsou čisté enantiomery.

Optické izomery mají odlišné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Rozdílily se týkají intenzity a/nebo kvality účinku. L-propranolol je beta-blokátor a R-propranolol nemá aktivitu. Dextropropoxyfen je analgetikum a levopropoxyfen antitusikum. Talidomid (obr. 2.18) užívaly na přelomu padesátých a šedesátých let 20. století těhotné ženy ke zlepšení



Obr. 2.18 Optické izomery talidomidu

spánku a zmírnění ranní nevolnosti. Léčivo mělo na svědomí narození 12 000 dětí s těžkými defekty končetin a dalšími vývojovými vadami. Později se ukázalo, že hypnotický účinek má R-izomer. Metabolit L-izomeru je teratogen, který inhibuje tvorbu cév. Léčivo se nakonec dočkalo návratu na farmaceutický trh. Používá se např. v léčbě nádorů, mnohočetného myelomu a lepry. V těhotenství je však kontraindikováno. Výrobci léčiv stále více uvádějí na trh čisté enantiomery dříve registrovaných racemátů chirálních léčiv. Důvodem bývá zlepšení terapeutického indexu (silnější terapeutický účinek a nižší riziko nežádoucích účinků), snížený potenciál k lékovým interakcím, možnost redukce dávky nebo obchodní zájmy (prodloužení patentové ochrany a exkluzivity na trhu).

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

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

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

Zeslabení účinku označujeme jako **toleranci (návyk)**. Jde o pomalé, postupné snižování účinků při opakovaném podávání nebo kontinuálním podávání léčiva v delším časovém období (dny, týdny). Nemusí postihnout celé spektrum účinků látky. Tolerance na terapeutický účinek je nežádoucí a vyžaduje zvýšení dávkování nebo výměnu léčiva za jiné. Tolerance na nežádoucí účinek je naopak vítána. Například hlavním problémem chronického užívání benzodiazepinů je rychlý rozvoj tolerance na terapeutické účinky (sedativní, hypnotický, antikonvulzivní a myorelaxační), a také vznik fyzické a psychické závislosti. Kromě miózy a zácpy vzniká tolerance na všechny účinky opioidních analgetik, zvláště na analgetický, euforizující, emetický a antitusický. Známa je také tolerance na vazodilatační účinek nitrátů při symptomatické léčbě myokardiální ischemie. V dlouhodobé protizánětlivé léčbě průduškového astmatu se používají selektivní agonisté na β_2 -adrenergických receptorech s dlouhodobým působením v kombinaci s inhalací kortikosteroidy. Tolerance na jejich nejčastější nežádoucí účinek – tremor kosterního svalstva – se rozvíjí rychle, zatímco bronchodilatační působení přetrvává, protože v dýchacích cestách je velká receptorová rezerva a výskyt β_2 -receptorů v této anatomické oblasti navíc zvyšují kortikosteroidy. Pro snižování účinku protinádorových a antimikrobiálních látek v průběhu léčby se vžil termín **rezistence**.

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

- **farmakokinetické mechanismy** zeslabují účinek tím, že sníží koncentraci léčiva v blízkosti mole-

kulárního cíle jeho působení. Zahrnují sníženou absorpci, zrychlenou eliminaci (nejčastěji indukci metabolismu) nebo sníženou distribuci látky do místa účinku a k molekulárnímu cíli. Např. rychlost metabolismu antiepileptika karbamazepinu se v prvních týdnech po zahájení léčby zvyšuje autoindukcí metabolismu cytochromem P450 a koncentrace látky v krvi klesá. Velkým problémem cytostatické léčby zprvu citlivých nádorů je sekundární rezistence. Nádorová buňka v reakci na přítomnost cytostatika urychlí jeho transport z buňky (mnohočetná rezistence indukci membránových transportérů, např. P-glykoproteinu);

- **farmakodynamické mechanismy** při vzniku tolerance převažují. Přírozenou reakcí organismu na přítomnost agonisty je **desenzitizace**. Stejná koncentrace agonisty vyvolá nižší účinek. V řádu hodin až dní klesne koncentrace receptorů v cílové tkáni – **down-regulace exprese proteinu**. Může dojít ke změně struktury vazebného místa a poklesu vazebné afinity. Jiným mechanismem je **internalizace receptoru**. Komplex agonisty a receptoru během minut podstoupí endocytózu a rozpojí se jeho napojení na G-protein. Při snížené přítomnosti agonisty se opět objeví v cytoplazmatické membráně ve funkčním stavu. Snížení přenosu signálu z aktivovaného receptoru (*uncoupling*) se děje fosforylací kinázami napojenými na G-proteiny za účasti dalších regulačních molekul, jako je β -arrestin (tzv. **homologní desenzitizace**). **Heterologní desenzitizace** receptoru vlivem jiných signálních drah je inaktivace obsazeného nebo neobsazeného receptoru fosforylací cAMP-dependentními kinázami (proteinkinázy A a C), jejichž aktivitu mění celá řada stimulů.

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

Zvýšení účinku po opakovaném podání léčiva je také projevem humorální nebo funkční kumulace (hromadění). **Humorální kumulace** označuje skutečnost,

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

Funkční kumulace znamená nárůst účinku v důsledku postupné změny cílových tkání a orgánů, které

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

3 Farmakokinetika

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

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

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

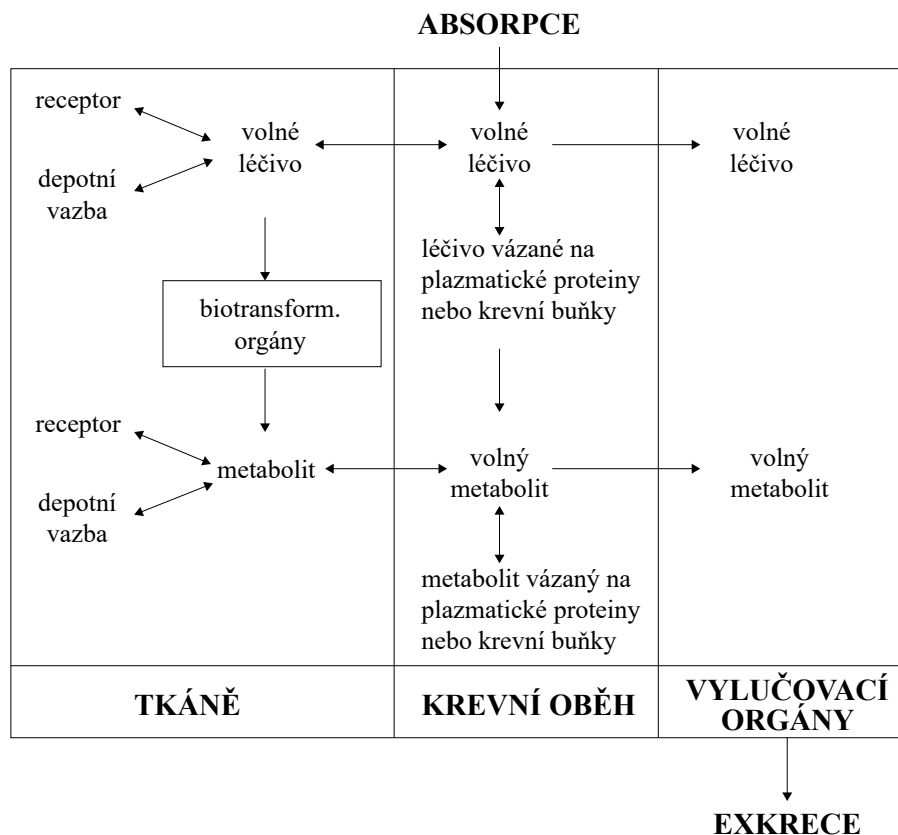
3.1 Úvod do farmakokinetiky

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

Za změnu množství léčiva v organismu jako celku a změny množství a koncentrace v různých biologických tekutinách a tkáních je zodpovědný pohyb molekul léčiva, který je podstatou procesů absorpce, distribuce a exkrece, stejně tak jako chemická přeměna molekuly, tj. metabolismus léčiva. Ten je ve velké většině případů katalyzován enzymy. Studium farmakokinetických dějů záhy přineslo důkazy o dominujícím významu metabolismu pro odstraňování (eliminaci) léčiva z organismu.

Účinek a bezpečnostní profil léčiva může být značně ovlivněn jeho metabolizací na účinné nebo naopak toxické metabolity. Z těchto důvodů je v dalším textu věnována velká pozornost právě metabolismu léčiv.

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



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

metabolizována a jak velká část z množství látky byla metabolicky přeměněna.

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

Farmakokinetika je tedy vědním oborem studujícím osud léčiva v organismu, který odpovídá na otázku, co se v organismu **děje s léčivem**. Základním předmětem zájmu farmakokinetiky je vztah mezi dávkováním a časovými průběhy koncentrací léčiva a jeho metabolitů v tělních tekutinách (nejčastěji v krvi, krevní plazmě nebo séru) a tkáních. Cílem je vysvětlit, jak koncentrace léčiva a metabolitů ovlivňují reakci organismu na podané léčivo (nástup, intenzita a trvání terapeutických nebo toxických účinků) (tab. 3.1). Rychlý rozvoj farmakokinetiky byl umožněn zejména po zavedení moderních, citlivých a specifických metod analýzy léčiv

v biologických vzorcích (např. kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí).

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

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

Tab. 3.1 Příklady otázek, které řeší farmakokinetika

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

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

3.2 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu

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

Přítom musí překonat při pohledu z molekulární úrovně relativně velké vzdálenosti a proniknout biologickými membránami, které představují bariéry omezující její pohyb. Pohyb léčiva v těle podléhá obecným fyzikálně-chemickým zákonitostem.

Základními druhy pohybu léčiva jsou:

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

3.2.1 Prostup léčiva biomembránami

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

Základními charakteristikami jednotlivých mechanismů jsou:

- směr pohybu léčiva vzhledem ke koncentraci na obou stranách membrány;

Tab. 3.2 Mechanizmy prostupu léčiv biologickými membránami

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

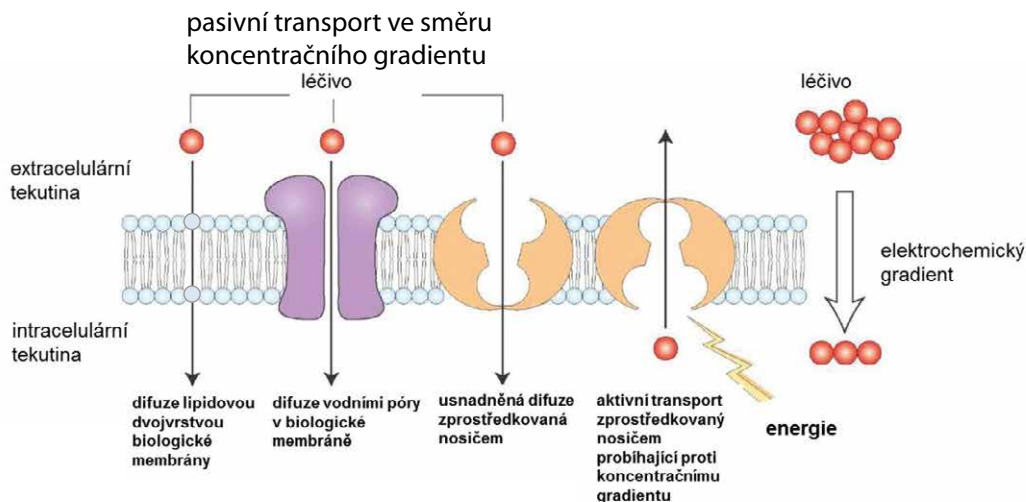
- požadavek vnější energie;
- nutnost účasti membránového transportního proteinu (přenašeč, transportér). Kapacita transportu zajištěného přenašečem je omezena jeho dostupností. Může být nasyčena při vysoké koncentraci léčiva nebo snížena, pokud léčivo soutěží o transportér s jinou molekulou (interakce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

Paracelulární průnik endotelem krevních a lymfatických cév probíhá filtrací (pohyb léčiva spolu s tekutinou) a difuzí (pohyb léčiva). Je omezen zejména velikostí molekuly a těsností mezibuněčných spojů v endotelu krevních cév. Makromolekuly jej nemohou využít s výjimkou nesouvislého cévního endotelu s velkými póry v játrech a slezině a lymfatických cév. Paracelulární průnik se uplatňuje při distribuci léčiva mezi krví a tkáněmi. Výjimkou jsou části organismu chráněné

endotelem s bariérovou funkcí, kde jsou těsné mezibuněčné spoje (viz dále). Glomerulární filtrace je základní mechanismus eliminace léčiva ledvinami. Paracelulární průnik se také podílí na absorpci léčiva po injekčním extravaskulárním podání (do svalu, pod kůži).

Nejdůležitější mechanismus, kterým léčiva překonávají všechny biomembrány, je **volná difuze lipofilních molekul lipidovou dvojvrstvou**. Probíhá podle 1. Fickova zákona rychlostí, která je přímo úměrná rozdílu koncentrací na obou stranách membrány (ΔC), velikosti plochy, která je pro difuzi k dispozici (A) a hodnotě difuzního koeficientu D a nepřímo úměrná tloušťce membrány (přesněji difuzní vzdálenosti Δx):

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



Obr. 3.2 Mechanizmy transcelulárního průniku léčiva biomembránami

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

Některé endogenní látky (cukry, aminokyseliny, vitaminy aj.) a léčiva (penicilin, furosemid, prokainamid, morfin aj.) jsou příliš polární nebo mají příliš velkou molekulu na to, aby překonaly membránu volnou difuzí lipidovou vrstvou. Tyto látky využívají pro pohyb ve směru koncentračního gradientu přenašeče. Jde o **usnadněnou difuzi**, která nevyžaduje vnější energii.

Kapacita nosičového transportu je limitována počtem dostupných přenašečů a podléhá saturaci při vysoké koncentraci léčiva. O stejný přenašeč může soutěžit více látek.

Mnoho léčiv překonává biomembrány proti směru koncentračního spádu pomocí membránových transportních proteinů za spotřeby vnější energie. **Aktivní nosičový transport** je důležitý pro transport léčiv přes epitel a cévní endotel v orgánech s absorpční a exkreční funkcí (ledvinné tubuly, krevní i žlučový pól hepatocytu, bazolaterální i lumenální membrána enterocytů) a pro průnik endotelem s bariérovou funkcí (hematoencefalická, placetární a testikulární bariéra). **Přímý aktivní nosičový transport** využívá energii uvolněnou hydrolyzou ATP a zajišťují ho téměř výhradně membránové transportéry z nadrodiny ABC (*ATP-Binding Cassette*). Mezi zástupce patří např. P-glykoprotein (nověji ABCB2), BCRP a MRP2 (viz kap. 3.2.5). ABC transportéry zabraňují neselektivnímu průniku potenciálně škodlivých látek včetně léčiv z vnějšího prostředí do organismu, snižují jejich vstup endotelovými bariérami a podílejí se na exkreci (hepatobiliární exkrece, tubulární sekrece). Jejich zvýšená aktivita v nádorových buňkách je jedním z mechanismů rezistence nádorových buněk vůči cytostatikům. **Nepřímý aktivní nosičový transport** nazývaný také spojený transport je realizován pomocí rozsáhlé nadrodiny SLC transportérů, přenášejících dvě látky současně (*SoLute Carrier*). Transport jedné látky ve směru koncentračního spádu dodává energii transportu jiné látky z místa nižší do místa vyšší koncentrace. Transport probíhá stejným směrem (symport) nebo opačným směrem (antiport). Mezi přenášené látky

patří např. glukóza, aminokyseliny, neurotransmitery, anorganické a organické ionty.

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

3.2.2 Vlastnosti biologických membrán a jejich vliv na farmakokinetiku

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

Epitelové membrány tvoří jedna nebo více vrstev navzájem relativně pevně spojených buněk. Léčivo překonává bazolaterální i apikální membránu (transport zásadně směřuje od bazolaterální strany k apikální). Obě obsahují jen velmi malé póry (< 1 nm). Transcelulární transport převažuje nad paracelulárním, probíhajícím mezibuněčnými spoji. Paracelulárně přes epitelie pronikají malé hydrofilní molekuly ($M_r < 200$). Lipofilní molekuly prostupují rychle transcelulární cestou, protože se dobře rozpouštějí ve fosfolipidové dvojrůstvě membrány a překonávají ji difúzí. Zároveň využívají velkou plochu dostupnou pro transport. To platí zejména pro absorpci léčiv v tenkém střevě, kde absorpční plochu zvětšují příčné střešní řasy, výběžky sliznice (klky) a drobné výběžky membrány enterocytů, tj. mikroklky,

tvořící kartáčový lem. Membránové transportní proteiny jsou důležité pro transport větších polárních a náboj nesoucích molekul. Jsou jimi bohatě vybaveny epitelie s absorpční a exkretční funkcí (např. střevní mukóza a epitel renálních tubulů). Transportéry jsou v nich uspořádány polarizovaně. Některé se nacházejí preferenčně v bazolaterální membráně, jiné v membráně apikální. Keratinizovaný mnohovrstevný dlaždicový epitel kůže je pro léčiva relativně nepropustný s výjimkou velmi lipofilních molekul.

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

Endotel s bariérovou funkcí s těsnými mezibuněčnými spoji, neobsahující póry, tvoří hematoencefalickou bariéru, hematolíkvorovou bariéru (krev-mozkomíšni mok), placentální bariéru a testikulární bariéru. Molekuly nesoucí náboj a polární molekuly nemohou tyto bariéry překonat jinak než s využitím membránových přenašečů. Makromolekuly využívají vezikulární transport. Lipofilní léčiva těmito bariérami pronikají snadno a rychle (např. celková anestetika do CNS), zatímco špatný vstup hydrofilních látek (mnoho antibiotik

a cytostatik) je často zábranou k vytvoření dostatečně účinných koncentrací v cílovém místě (např. CNS). S rostoucí velikostí molekuly se průnik endotelem zpomaluje.

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

3.2.3 Vazba léčiva

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

Vazba na bílkoviny plazmy je důležitá pro transport lipofilních látek s nízkou rozpustností ve vodě krví (endogenní látky např. bilirubin a exogenní látky včetně léčiv). Je reverzibilní a vazebné síly jsou slabé (elektrostatické síly, vodíkové můstky, van der Waalsovy síly). Vznik komplexu léčivo-bílkovina je vratný chemický děj směřující do rovnovážného stavu (dynamická rovnováha), charakterizovaného rovnovážnými koncentracemi volného a vázaného léčiva podle zjednodušené rovnice:

$$L_F + P \rightleftharpoons L_B \quad (3.2)$$

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

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

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

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

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

Pro velkou většinu léčiv nejsou vazebná místa na proteinech po terapeutických dávkách saturována. Koncentrace volného léčiva $[L_F]$ i jeho celková koncentrace $[L_T]$ se zvyšují přímo úměrně k dávce a jejich vzájemný poměr, tj. f_U , je konstantní. Pokud ve výjimečných případech dojde k saturaci dostupných vazebných míst, zvyšuje se f_U a koncentrace volného léčiva stoupá rychleji než úměrně ke změně dávky (např. sulfonamidy, tolbutamid, valproát, fenytoin). Účinek léčiva je vstoupován a mohou se objevit nežádoucí účinky. Stejný

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

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

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

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

důsledek má pokles vazby léčiv na albumin u stavů spojených s hypoalbuminemií (chronická onemocnění jater, nefrotický syndrom, popáleniny, malnutrice). Naopak zvýšení koncentrace proteinu a vazby léčiva může zeslabit účinek. Například zvýšení koncentrace α₁-kyselého glykoproteinu (orosomukoidu) snižuje analgetický účinek alfentanilu.

Důsledky vazby na plazmatické bílkoviny pro farmakokinetiku a farmakodynamiku

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

- 1. Oddálení nástupu účinku a snížení jeho intenzity vzhledem k podané dávce.** Podle farmakodynamických zákonitostí závisí účinek na koncentraci volného léčiva v blízkosti cílového místa (např. receptoru). Komplex plazmatická bílkovina-léčivo není schopen prostoupit cévním endotelem, a proto vázané léčivo nemůže vyvolat účinek. Po průniku volného léčiva z krevního oběhu do tkání a poklesu jeho koncentrace v plazmě se z vazby uvolní další molekuly (v důsledku dynamické rovnováhy) a jejich přesun do tkání pokračuje až do vyrovnání intra- a extravaskulární koncentrace volného léčiva. Léčivo dosáhne cílového místa, ale vysoká vazba v plazmě snižuje jeho koncentraci v místě účinku, a tím oddaluje nástup účinku a snižuje jeho intenzitu vzhledem k podané dávce. Nejvíce to platí při zahájení podávání léčiv s nízkou volnou frakcí a pomalou disociací komplexu s plazmatickou bílkovinou.
- 2. Prodloužená eliminace léčiva.** Vysoká vazba v plazmě zpomaluje eliminaci léčiva, a to především v ledvinách, kde do primární moči přechází glomerulární filtrací pouze volné léčivo. Jaterní eliminace je veli-

kostí volné frakce ovlivněna méně a významně se při ní projevují rozdíly mezi léčivy v rychlosti disociace komplexu léčivo-protein. Například propranolol má volnou frakci < 0,1 (10 %), ale játra eliminují > 90 % z množství léčiva v protékající krvi. Vazba na plazmatické bílkoviny neomezuje jaterní eliminaci propranololu. To neplatí pro warfarin, u něhož velmi pomalá jaterní eliminace odpovídá velmi nízké volné frakci v plazmě (1 %).

- 3. Farmakokinetické interakce na úrovni vazby na plazmatické proteiny** způsobené soutěží o vazbu mezi léčivy navzájem a léčivy a jinými látkami včetně endogenních. Vytěsnění léčiva z vazby způsobí vzestup koncentrace volného léčiva v plazmě i tkáních vedoucí k zesílení účinku až k nežádoucím účinkům. Tyto interakce mohou nastat u léčiv s vysokou vazbou a s malým rozdílem mezi terapeutickými a toxickými koncentracemi (tj. s úzkým farmakoterapeutickým oknem). Nejsou tak časté a významné, jak se v minulosti soudilo. Důvodem je, že i při vysoké vazbě se vytěsněním zvyšuje koncentrace volného léčiva jen málo a na přechodnou dobu, protože se zvýší i rychlost eliminace.

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

Na základě stejného mechanismu může např. docházet k vytěsnění bilirubinu z vazby na albumin sulfonamidy, salicyláty a některými antibiotiky, např. ceftriaxonem (může dojít až k jádrovému ikteru, tzv. kernikteru novorozenců).

Některá lipofilní léčiva pronikají do erytrocytů a vážou se zde ve vysokých koncentracích, čímž vzniká zásoba léčiva a zároveň se zpomaluje eliminace (diuretikum chlortalidon – vazba na karbonátdehydratázu,

imunosupresiva cyklosporin /též cyklosporin/ a takrolimus – vazba na imunofiliny).

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

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

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

3.3 Farmakokinetické děje a parametry

3.3.1 Způsoby podání

Způsob podání léčiva odpovídá účelu farmakoterapie (indikace) a oblasti organismu, ve které má léčivo působit. Konkrétní cesta vstupu léčiva do organismu (cesta podání, aplikační cesta) závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech molekuly a musí jí být uzpůsobena léková forma, tj. konečná podoba léčivého přípravku obsahujícího jednu nebo více účinných látek a látky pomocné.

Celkové (systémové) podání: Léčivo je do systémového krevního oběhu aplikováno přímo (intravaskulární cesta podání) nebo podstupuje absorpci z místa podání (extravaskulární cesta podání, např. perorální

nebo rektální). Poté je krví unášeno do místa účinku a současně do dalších částí organismu a vyvolá systémový (celkový) účinek. V závislosti na indikaci se rozvíjí hlavní terapeutický účinek na organismus jako celek nebo jeho část, ale zároveň vedlejší účinky prospěšné nebo škodlivé (nežádoucí účinky).

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

Podání léčiva při celkové léčbě

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

Často je stejná cesta využívána pro celkové i místní podání. Příkladem je intranazální aplikace vazokonstrikčních α_1 -adrenergických léčiv (např. dekongesce metazolinovými deriváty ke snížení překrvení nosní sliznice u rýmy a nemoci z nachlazení) nebo protizánětlivých glukokortikosteroidů (alergická rýma) pro místní účinek a midazolamu (benzodiazepin) a opioidů pro celkový anxiolytický, sedativní a analgetický účinek.

Inhalačně se podávají celková anestetika pro celkový účinek a antiastmatika pro místní účinek v bronších. Perorální cesta se využívá např. v celkové léčbě anti-hypertenzivy a v místní léčbě projímadly, adsorbencií; a protizánětlivými a antibakteriálními léčivy (která se mohou nebo nemusí resorbovat systémově).

3.4 Absorpce léčiva

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

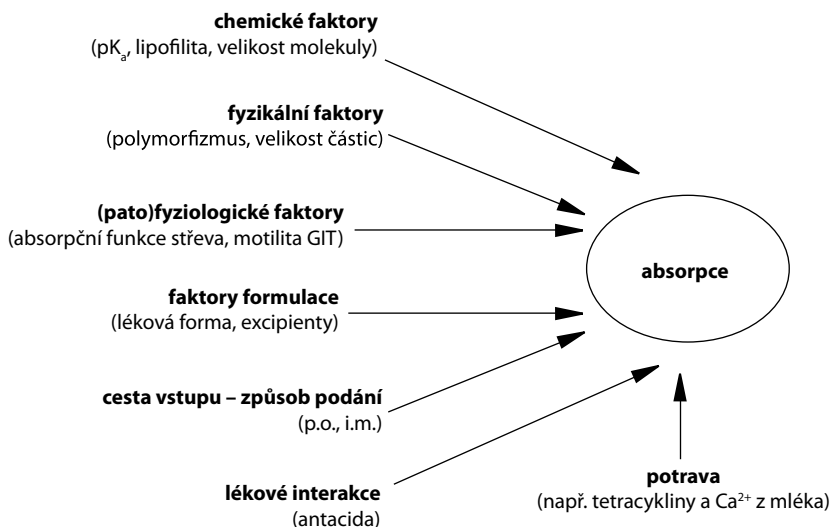
3.4.1 Faktory ovlivňující absorpci

Rychlost a rozsah absorpce

Absorpci ovlivňuje mnoho faktorů (obr. 3.3). Před absorpcí musí dojít k uvolnění substance léčiva z pevné

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

Absorpci významného množství léčiva není možné předem vyloučit ani po místním podání. Na riziko systémových nežádoucích účinků je vždy nutné pamatovat. Záleží na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva (lipofilní léčiva pronikají snadno), dávce, místu a ploše



Obr. 3.3 Faktory ovlivňující absorpci

kůže nebo sliznic, na kterou bylo léčivo aplikováno. Například po aplikaci očních kapek je léčivo absorbováno do systémového oběhu kapilárami spojivky nebo proniká cestou *ductus nasolacrimalis* a místem absorpce je nosní sliznice a gastrointestinální trakt. Neselektivní betablokátor timolol se po místní aplikaci v kapkách při léčbě glaukomu vstřebává do krve z více než 50 %. Nemá být podáván např. nemocným s chronickým respiračním onemocněním nebo se srdečním selháním, protože zhoršuje projevy těchto onemocnění. Jiným příkladem je riziko systémových nežádoucích účinků vysokých dávek glukokortikoidů podávaných inhalačně při léčbě průduškového astmatu. Jde o lipofilní látky, které se po rozpuštění částic inhalovaného aerosolu ve slizniční tekutině bronchů rychle a téměř kompletně vstřebávají z dýchacích cest do krve.

3.4.2 Cesty podání léčiva

Perorální podání

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

Transcelulární průnik pasivní difúzí lipofilních látek je nejdůležitějším mechanismem vstřebání velké většiny léčiv v GIT. Z látek, účastnících se proteolytických rovnováh (výměna H⁺), se v žaludku relativně lépe vstřebávají slabé kyseliny, jejichž molekula v kyselém prostředí žaludku (pH 1,5 na lačno, > 3 po jídle) nedisociuje, tj. neztrácí ion H⁺ a zůstává nenabitá a lipofilní. V neutrálním až mírně alkalickém obsahu tenkého střeva (pH 6,5–8) slabé kyseliny disociují, získávají záporný náboj a jejich absorpce pasivní difúzí probíhá pomalu. Naopak léčiva s charakterem slabých zásad jsou kladně nabitá v žaludečním obsahu a po pasáži

do tenkého střeva ztrácejí iont H⁺ a jejich absorpce se výrazně zvýší. Paracelulární průnik difúzí vodními póry v mezibuněčných spojích má malý význam, protože spoje jsou těsné a plocha pórů představuje méně než 0,02 % absorpční plochy ve srovnání s transcelulární cestou. Aktivní transport probíhá v tenkém střevě a je velmi důležitý zejména pro léčiva podobná endogenním látkám (např. aminokyselinám, peptidům, nukleozidům, vitaminům...), pro něž jsou zde dostupné transportéry s vysokou kapacitou. Hydrofilní (v tucích nerozpustná) léčiva s velkou molekulou a ionizované látky s malou afinitou k transportérům se z GIT vstřebávají velmi málo.

Nevýhody perorálního podání:

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

Nízká a variabilní absorpce je často příčinou neúspěchu ve vývoji nového léčiva, komplikuje farmakoterapii a také proces vývoje generických léčivých přípravků.

Biofarmacie je obor, zabývající se vlivem dějů, předcházejících přítomnosti rozpuštěné substance léčiva v místě absorpce (tzv. **biofarmaceutickou fází působení léčiva**) na biologickou dostupnost a účinek léčiv. Pro perorální lékové formy jsou to pasáž gastrointestinálním traktem, desintegrace a disoluce. Optimalizace biofarmaceutické fáze má velký význam pro všechny extravaskulární cesty podání a aplikační techniky.

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

Tab. 3.5 Faktory ovlivňující biologickou dostupnost léčiv po perorálním podání

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

Rektální podání

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

Sublingvální a bukalní podání

V dutině ústní je mnohovrstevný dlaždicový epitel s těsnými mezibuněčnými spoji. Sublingválně (pod jazyk) nebo bukalně (mezi dásně a tvář) se proto podávají pouze velmi lipofilní látky. Lékové formy jsou tablety, žvýkácké tablety, pastilky, lízátko a spreje. Prokrvení místa absorpce je vysoké, vstřebané léčivo je unašeno přímo a rychle do systémového krevního oběhu. Presystémová eliminace (efekt prvního průchodu eliminačními orgány) se neuplatňuje. Nástup účinku je do 2 minut. Touto cestou se podávají nejčastěji analgetika a nitráty.

Intravenózní a intraarteriální podání

Při intravenózním podání léčivo proniká rychle a přímo do systémové cirkulace. Průchodem plicemi obvykle nedochází k významným ztrátám (absolutní biologická dostupnost $F = 1$). Při rychlé aplikaci i.v. injekcí jsou

počáteční koncentrace v plazmě velmi vysoké a existuje riziko účinku lokálního extrému vysoké koncentrace až toxicity léčiva (útlum dechového centra, pokles krevního tlaku, srdeční arytmie apod.). Proto se injekce podává po dobu 1–3 minut, během nichž dojde k rozptýlení léčiva v krevním oběhu (počáteční fáze distribuce). Podávají se roztoky, výjimečně mikroemulze. Suspenze, emulze a olejové pomocné látky nejsou vhodné (riziko embolie). Podávají se sterilní a apyrogenní roztoky, které při rychlé i.v. injekci malých objemů nemusí být izotonické s plazmou a mít stejné pH (neplatí pro i.v. infuze). Látky vyvolávající hemokoagulaci nebo hemolýzu se neaplikují. Účinek se obvykle dostaví do 2 minut.

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

Intramuskulární podání

Injekcí do kosterního svalu se podávají hydrofilní i lipofilní léčiva včetně proteinů. Pronikají filtrací a difuzí velkými póry mezi endotelovými buňkami krevních a lymfatických vlásečnic. Přípravky s vhodným pH musí být apyrogenní, sterilní a izotonické. Je možné podat nerozpuštěné léčivo (suspenze, emulze) včetně olejovitých přípravků. Místo aplikace je obvykle horní zevní gluteální kvadrant, kde je riziko komplikací nejmenší (např. poškození nervu nebo embolie). Účinek nastupuje během 10–15 minut. Výjimkou je rychlejší nástup účinku adrenalinu podaného i.m. při anafylaktické reakci (3–5 minut) vlivem dilatace cév kosterního svalu léčivem. Zvětšením molekuly léčiva (benzatin-penicilin G) nebo úpravou lékové formy

(suspenze, emulze s nerozpuštěným léčivem) se dosáhne výrazného zpomalení, a tím i prodloužení absorpce. V místě aplikace se vytvoří zásoba (depo), ze které se léčivo pomalu uvolňuje (depotní přípravky). Prodloužení účinku a snížení frekvence dávkování je výhodné např. při léčbě antipsychotiky (nespolupráce nemocných) a při hormonální léčbě. Nevýhody i.m. aplikace zahrnují bolest, poškození nervu nebo svalu, hematom (kontraindikace i.m. aplikace u nemocných s poruchou hemokoagulace a léčených antikoagulancii a fibrinolytiky), infekce, absces.

Subkutánní podání

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

Epidurální a intratékální podání

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

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

Inhalační podání

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

Intranazální podání

V nosních kapkách nebo sprejích se pro místní účinek podávají dekongestiva odstraňující edém sliznice a zlepšující průchodnost nosu, H₁-antihistaminika pro potlačení účinků histaminu a nosní kortikosteroidy jako protizánětlivá léčba při alergické rýmě. Intranazální cestu je také možné využít k celkovému podání léčiv. Nevýhodou je malá absorpční plocha (180 cm²) a limitovaný objem aplikovaného kapalného aerosolu (< 0,5 ml). Přestup látek se děje mechanismy podobnými jako v bronších. Nosní sliznice je bohatě prokrvená. Absolutní biologická dostupnost lipofilních léčiv převyšuje 50 % a účinek nastoupí obvykle do 5 minut. Léčivo unikne presystémové eliminaci. Část dávky proniká venózní krví přímo do intrakraniálních vén a také perineurálním prostorem čichových neuronů přímo do subarachnoidálního prostoru a mozkomíšního moku.

Tím se vysvětluje velmi rychlý nástup účinku lipofilních anestetik, analgetik a antikonvulziv (ketamin, fentanyl a jeho deriváty, midazolam) používaných k analgesaci, léčbě akutní bolesti nebo k utlumení křečí. K akutní léčbě migrény se v nosním spreji aplikují blokátory serotoninového receptoru typu 5-HT_{1D} triptany. Velmi dobře a rychle účinkují antidota podaná intranazálně v urgentních situacích: naloxon při předávkování opioidy a flumazenil k antagonizaci účinku benzodiazepinů. Absolutní biologická dostupnost nízkomolekulárních peptidických hormonů (kalcitonin, anti-diuretický hormon) podávaných intranazálně je pouze 3–5 %. Výhodou jsou naopak snadnost a neinvazivní charakter aplikace, které zvyšují ochotu nemocných dodržovat léčebný režim při jejich dlouhodobém podávání.

Transdermální podání

Na kůži (topické podání) se nejčastěji aplikují léčiva s místním účinkem. Zájem využít transdermální (perkutánní) cestu podání při celkové léčbě se zvyšuje v souvislosti s rozvojem farmaceutických technologií. Průnik léčiv přes kůži omezuje především povrchová vrstva *stratum corneum*, kterou překonají volnou difuzí pouze lipofilní léčiva s malou molekulou (ideálně < 400 Da). Ve formě speciálních několikavrstevných náplastí (tzv. **transdermální terapeutický systém**) se podávají např. fentanyl, skopolamin, nitroglycerin, hormony a nikotin při odvykání kouření. Náplasti se připevňují až na 7 dní. Výhodou jsou snadná aplikace pacientem, absence presystémové eliminace, plynulý přívod léčiva do organismu (farmakokinetika jako při i.v. infuzi), stabilní koncentrace v krvi i u léčiv s krátkým eliminačním poločasem, snížené riziko systémových nežádoucích účinků a snadné přerušování podávání sejmutím náplasti. Nevýhodou je riziko chemického podráždění pokožky nebo alergické reakce. Takzvané aktivní transdermální terapeutické systémy zvyšují absorpci hydrofilních léčiv a léčiv s větší molekulou. Na rozdíl od pasivních

systémů nespolehají na volnou difuzi a podporují průnik léčiva povrchovou vrstvou epidermis po zvýšení její propustnosti fyzikálně-chemickými metodami (např. iontoforéza). V současnosti jsou vyvíjeny systémy, které zajistí průnik léčiva z rezervoáru v transdermálním systému intradermálně pomocí vpichů, vytvořenými bezbolestně pomocí pole mikro Jehliček v náplasti.

3.4.3 Efekt prvního průchodu

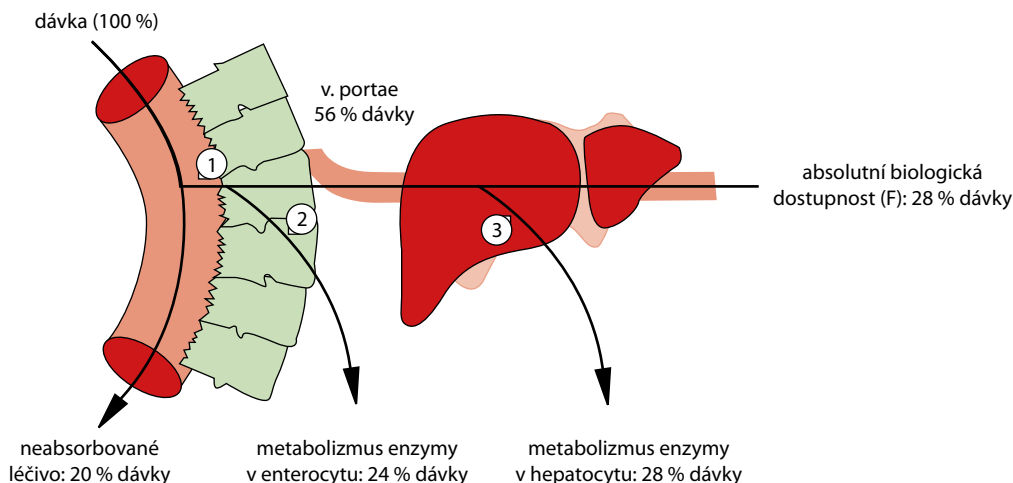
Biologická dostupnost

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

Neúplná absorpce a ztráty způsobené presystémovou eliminací způsobují, že pouze část z podané dávky pronikne do systémové cirkulace a může vyvolat účinek. Označujeme ji za biologicky dostupnou část dávky. Rozsah biologické dostupnosti udává farmakokinetický parametr absolutní biologická dostupnost (symbol F). Je to množství léčiva v poměru k dávce, které pronikne

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

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



1. absorpce 80 % dávky (ztráta 20 %)
2. metabolizmus při průchodu střevní stěnou (30 % z 80 % = ztráta 24 %)
3. metabolizmus při průchodu játry (50 % z 56 % = ztráta 28 %)

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

z místa podání ve farmakologicky účinné formě do krevního oběhu. Jako poměr (biologicky dostupné množství léčiva/dávka), tj. část dávky, nabývá F hodnotu v rozmezí 0–1 (0–100 %). Její hodnotu lze zjistit pro perorální podání léčiva jako poměr plochy pod křivkou vyjadřující průběh koncentrace léčiva v čase a plochy pod křivkou vyjadřující totéž, ale po intravenózním podání (kdy je F definována jako 100 %) (viz též kap. 3.3.6).

(V_d). Různé přímé metody na měření tkáňových koncentrací léčiva (analýza vzorků z biopsie, mikrodiálýza, zobrazovací izotopové a neizotopové metody aj.) mají výzkumný charakter a jsou velmi přínosné především ve fázi vývoje nových léčiv a lékových forem.

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

3.5 Distribuce

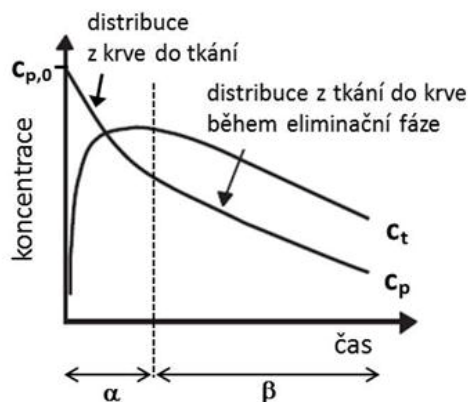
$$V_d = \frac{A}{c_p} \quad [3.4]$$

3.5.1 Distribuce, distribuční objem

Distribuce léčiva je obousměrný transport léčiva z krve do tkání a zpět. Charakter a rozsah distribuce (kam a kolik léčiva pronikne) stejně jako její rychlost závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech ovlivňujících schopnost léčiva překonávat biologické membrány a vázat se v krvi a různých tkáních, a také na rychlosti krevního zásobení orgánů a tkání a vlastnostech biomembrán v nich. Distribuce má významný vliv na koncentrace léčiva v různých částech organismu a tím i jeho účinek. Zvláště to platí pro onemocnění CNS a lokalizovaná infekční a nádorová onemocnění.

Rozsah distribuce léčiva v organismu se obvykle zjišťuje nepřímým měřením koncentrace léčiva v krevní plazmě a vypočtením zdánlivého distribučního objemu

Je to základní farmakokinetický parametr charakterizující rozsah distribuce. Pro léčiva nepronikající extravaskulárně je V_d roven objemu plazmy nebo krve. Distribucí léčiva do extravaskulárního prostoru se koncentrace c_p snižuje a V_d zvyšuje (obr. 3.5). Pokud se léčivo distribuuje rovnoměrně a dosahuje všude v organismu stejné koncentrace, odpovídá V_d objemu celého organismu. V případě lipofilních léčiv s extenzivní distribucí a vysokou vazbou ve tkáních jsou tkáňové koncentrace mnohem vyšší než plazmatické. Potom V_d mnohonásobně převyšuje objem organismu a jeho hodnota je z fyziologického pohledu nereálná (amiodaron 40 l/kg hmotnosti). Zdánlivý distribuční objem tedy odpovídá hypotetickému objemu v organismu, ve kterém by se muselo léčivo stejnoměrně distribuovat, aby bylo dosaženo jeho stejné koncentrace jako v krevní plazmě.



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

Po podání léčiva intravenózní injekcí (i.v. bolus) se dávka rychle rozptýlí v objemu krevního řečiště a vytvoří se vysoká počáteční koncentrace léčiva v plazmě. V úvodní rychlé distribuční fázi se léčivo přesunuje z krve do tkání a distribuce má na pokles koncentrace léčiva v plazmě převažující vliv, a to až do vytvoření distribuční rovnováhy (viz obr. 3.5). Po tuto dobu se V_d podle vztahu [3.4] zvyšuje, až se ustálí. Z obecných zákonitostí pohybu léčiva v organizmu vyplývá, že při sledování farmakokinetiky je možné organizmus vnímat jako soustavu skládající se z částí (tzv. farmakokinetické kompartmenty). Ty jsou navzájem oddělené biomembránami. V různých kompartmentech se koncentrace léčiva mohou značně lišit, a to v závislosti na vlastnostech léčiva i membrány a na vazbě léčiva v kompartmentech. Protože ale mezi kompartmenty probíhá distribuce a neustále se obnovuje rovnovážný stav koncentrací volného léčiva, soustava kompartmentů s různými fyziologickými objemy a různými koncentracemi léčiva (často mnohem vyššími než v plazmě) se v eliminační fázi projevuje jako jeden kompartment s objemem V_d

(nerealistickým zvláště u lipofilních léčiv) a s koncentrací odpovídající koncentraci v plazmě c_p (viz obr. 3.5).

3.5.2 Charakteristiky distribuce a faktory, které je ovlivňují

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

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

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

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

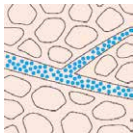
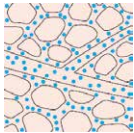
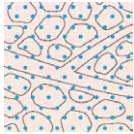
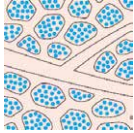
Tab. 3.7 Objemy tělesné vody v l/kg hmotnosti v důležitých tělesných kompartmentech

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

3.5.3 Význam a využití distribučního objemu ve farmakokinetice

1. Distribuční objem a část z dávky, která pronikne do krevního oběhu, určují koncentraci léčiva bezprostředně po jednorázovém podání léčiva (viz obr. 3.5). Pokud je důležitý rychlý nástup účinku

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

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

léčiva (antibiotika, antiepileptika, antiarytmika nebo antikoagulancia v akutních stavech), je nutné podat takovou první dávku (nasyčovací dávka), která odpovídá distribučnímu objemu a terapeuticky účinné koncentraci léčiva v plazmě. Vypočítá se jako jejich součin:

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

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

2. Distribuční objem a další farmakokinetická charakteristika – clearance, společně ovlivňují biologický poločas eliminace léčiva (viz kap. 2.7.5).
3. Mimetální eliminační techniky (hemodialýza, hemo-perfúze) odstraňují léčivo z krevního řečiště a používají se obecně k odstranění toxických látek. Je-li látka přítomna převážně v krvi a její koncentrace je vysoká (typicky hydrofilní látky s distribučním objemem menším než 1 l/kg), je výhodné použít k jejímu odstranění hemodialýzu (jako při dysfunkci ledvin). Nejčastější je využití hemodialýzy u nemocných s příliš vysokou hladinou lithia, používaného při léčbě psychóz. Je-li ale látka v krvi přítomna v nízkých koncentracích (typicky lipofilní léčiva s větším distribučním objemem), je třeba zvolit účinnější hemo-perfúzi. Při ní krev protéká v mimotělním

oběhu sloupcem naplněným absorpčním materiálem. Obě metody jsou málo účinné u látek s vysokou hodnotou V_d , kdy je léčivo převážně ve tkáních a po ukončení procedury se z nich redistribuuje zpět do krve.

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

3.5.4 Distribuce léčiv do CNS, transplacentární distribuce

Průnik do CNS je velmi důležitý pro účinek léčiv na onemocnění CNS (léčba nádorů, epilepsie, cerebrovaskulárních onemocnění, neurodegenerativních onemocnění, deprese a psychózy, anestezie, analgezie). U jiných skupin léčiv vede naopak pouze k rozvoji nežádoucích účinků a je nežádoucí (např. snížení bdělosti a dalších psychických a psychomotorických funkcí při celkové léčbě alergické rýmy antihistaminiky).

Hematoencefalická bariéra je tvořena kontinuírním endotelem kapilár s těsnými spoji a výběžky astrocytů (*membrana limitans gliae perivascularis*).

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

Transplacentární distribuce léčiv

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

3.6 Metabolismus

3.6.1 Eliminační děje – metabolismus a exkrece léčiv

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

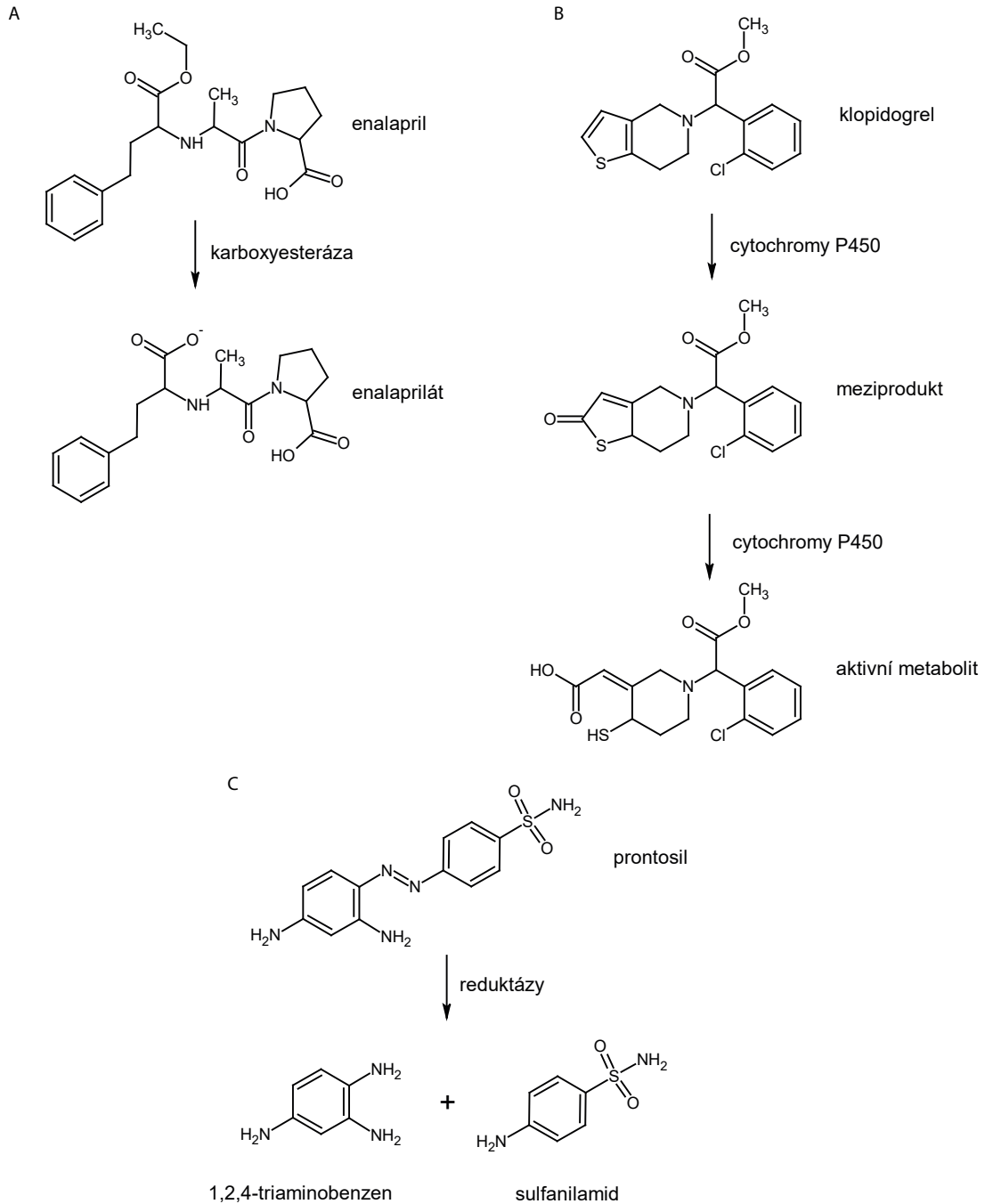
Většina cizorodých látek (xenobiotik) včetně léčiv je po vstupu do organismu chemicky přeměněna, tj. metabolizována. K této přeměně může dojít velmi brzy, např. v ústní dutině (např. u polycyklických aromatických uhlovodíků včetně komponent cigaretového kouře),

typicky ale po distribuci látky do krevního řečiště v orgánech a tkáních, jako jsou játra a gastrointestinální trakt, ledviny, plíce, mozek. K metabolickým dějům dochází i ve tkáních, kde je spíše neočekáváme, jako jsou nosní sliznice, placenta, erythrocyty, nadledviny či aorta a srdeční sval. Léčivo přichází do styku s enzymy odpovědnými za biotransformaci cizorodých látek prakticky při všech cestách podání (máme-li na zřeteli chemické změny, používáme často obecnější termín „*biotransformace*“, u přeměn léčiv v organismu vyšších živočichů je jednoznačně častěji používán termín „*metabolismus*“).

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

Tuto „*práci*“ nemusí mít na svědomí jen enzymy patřící k výbavě lidského organismu a lidského genomu. Například původní antibakteriální chemoterapeutikum prontosil, strukturovau vlastně azobarvivo, se v lidském gastrointestinálním traktu redukuje enzymy střevních mikroorganismů za rozštěpení azoskupiny na dvě molekuly aromatických aminů, kdy jednou molekulou je účinný sulfonamid. Prontosil byl populární před 2. světovou válkou, zejména po vyléčení syna prezidenta Spojených států amerických, Franklina Delano Roosevelta Jr. ze život ohrožující infekce streptokokem.

Jak bylo uvedeno dříve, metabolismus léčiva vlastně často snižuje nabídku účinné látky tím, že část podané dávky léčiva může být přeměněna na neúčinný nebo



Obr. 3.6 Příklady proléčiv: A – hydrolyzá enalaprilu, B – aktivace klopidogrelu, C – redukce a štěpení prontosilu

méně účinný metabolit. Tento jev, tzv. **efekt prvního průchodu** (*first pass effect*) byl již zmíněn (kap. 3.4.3, odst. *Podání léčiva*) a je typický pro průchod léčiva játry, ale rovněž pro průchod trávicí trubici, zejména tenkým střevem. Enterocyty tenkého střeva jsou totiž

bohaté na biotransformační enzymy a významně se podílejí na metabolismu léčiv.

Předtím, než se budeme věnovat jednotlivým enzymům metabolismu léčiv, je třeba zmínit, že biotransformace léčiv a obecně xenobiotik je většinou chápána

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

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

Před detailnější diskuzí průběhu metabolismu většiny léčiv a seznámením s funkcí nejdůležitějších enzymů metabolismu léčiv a xenobiotik je třeba ještě zmínit jednu skutečnost, která může zásadním způsobem ovlivnit osud léčiva v organizmu. Je to skutečnost, že lidský genom může obsahovat modifikovanou, mutantní variantu genu pro některý z proteinů, podílejících se na metabolismu léčiv. Většinou dochází k tomu, že exprimovaný protein má sníženou či nulovou aktivitu nebo

dokonce není syntetizován vůbec. Těmito ději, které mohou (v závislosti na rozšíření příslušné variantní alely v populaci) významně ovlivnit účinnost farmakoterapie, se zabývá **farmakogenetika** a příklady budou rovněž uvedeny dále.

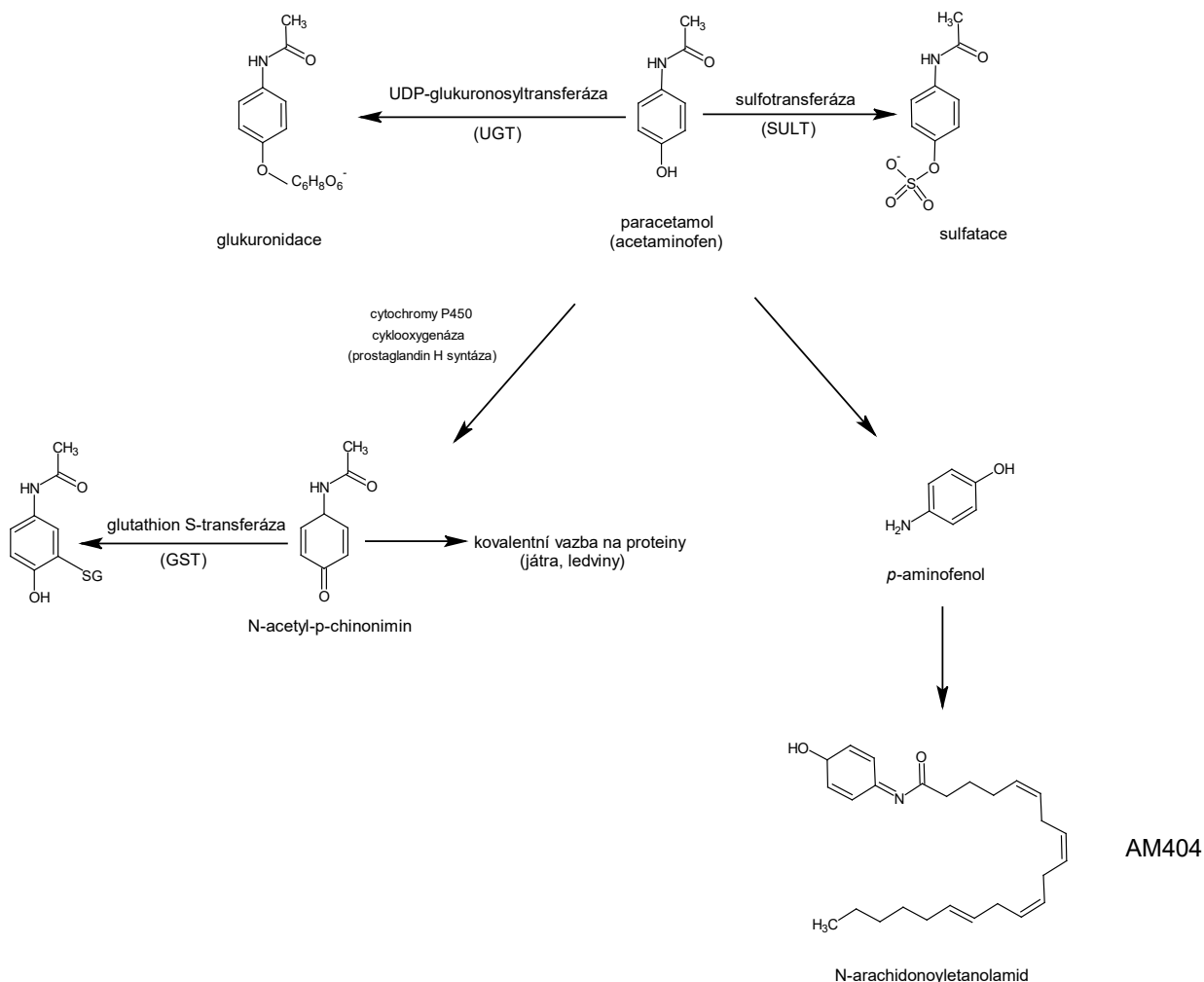
3.6.2 Fáze metabolismu, nejdůležitější enzymy metabolismu léčiv

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

etanolem) se organizmus nedokáže s NAPQI vyrovnat a dochází k projevům toxicity. Tato typická poléková hepatotoxicita není tak řídkým jevem, jak by se mohlo zdát, a stojí ve světovém měřítku ročně několik desítek životů. Doporučené denní dávky paracetamolu jsou proto snižovány a u dospělých jedinců jsou v současnosti méně než 4 g. Antidotem je nejlépe N-acetylcystein, sloužící jako prekurzor glutathionu (obr. 3.7). Obrázek zahrnuje cestu vedoucí ke vzniku *p*-aminofenolu a jeho další konjugaci s kyselinou arachidonovou za vzniku N-arachidonoyletanolamidu (AM404). Tato cesta metabolismu paracetamolu byla popsána relativně nedávno, její význam spočívá v tom, že AM404 se váže (je ligandem) na přenašečové a receptorové systémy účastníci se regulace bolesti a teploty (inhibuje např. transportní systém pro endokanabinoidy,

což vede ke zvýšené hladině endogenního kanabinoidu anandamidu na synaptické šterbině, je agonistou kanabinoidního receptoru CB1 a vaniloidního receptoru TRPV1. Tato cesta metabolismu paracetamolu se v současnosti považuje za pravděpodobně nejdůležitější pro jeho analgetický účinek vzhledem k tomu, že (dříve předpokládaná) inhibice cyklooxygenáz se uvádí jako slabá.

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



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

vyústilo v transplantaci; Benedi pak vysoudil na společnosti Johnson & Johnson částku několika milionů dolarů. Tato událost rovněž vedla k důkladné revizi příbalových informací u řady léčiv.

Děje, reakce a enzymy I. fáze metabolismu léčiv

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

Redukce není tak nesnadná, provádí ji reduktázy redukující např. karbonylové skupiny aldehydů, ketonů a chinonů přítomné v cytosolu; již zmíněné redukce azoskupiny (a nitroskupiny) probíhají primárně prostřednictvím intestinální mikroflóry, ale rovněž v mikrozomech a cytosolu. Příkladem může být již zmíněná redukce a rozštěpení azoskupiny prontosilu (viz obr. 3.6C) za vzniku dvou sloučenin, z nichž jedna, sulfanilamid, je chemoterapeutikem s účinkem na stafylokoky a pneumokoky a byla vlastně jedním z prvních impulzů, které zahájily éru použití sulfonamidů (viz též poznámka výše). Za zmínku stojí redukční dehalogenace, která je hlavní cestou metabolismu chlorovaných uhlovodíků, jako je CCl_4 (chlorid uhličitý, „tetrachlor“), ale i dříve používaných anestetik (halotan). Dehalogenace vede ke vzniku reaktivních sloučenin (volných radikálů nebo fosgenů), které mohou způsobit další reakce spojené s hepatotoxickými účinky. Moderní anestetika (sevofluran, desfluran, izofluran) jsou metabolizovány spíše oxidačními reakcemi a jejich hepatotoxicita je minimální.

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

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

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

Nejdůležitějšími enzymy, které se podílejí na metabolismu léčiv, a tedy i xenobiotik, jsou však cytochromy P450. Jejich význam je dán především tím, že se podílejí na odhadem třech čtvrtinách biotransformačních dějů, které byly u léčiv a xenobiotik popsány. Jsou to také jedny z nejrozšířenějších proteinů v lidských jaterních *mikrozomech* (tvorí až jednu třetinu), tj. původně v endoplazmatickém retikulu jaterních buněk (hepatocytů). Mikrozomy jsou totiž váčky, vzniklé rozbitím endoplazmatického retikula a spojením vzniklých zlomků do útvarů o průměru zhruba 0,3 μm . Mikrozomy jsou nejčastěji používaným subcelulárním systémem ke studiu metabolismu cizorodých látek, protože si zachovávají schopnost tyto látky, včetně léčiv, přeměňovat. Je to dáno především tím, že obsahují nejen cytochromy P450, ale i další proteiny, které se na metabolismu léčiv podílejí. Ke studiím *in vitro* se dále používají celé jaterní buňky, kultivované hepatocyty.

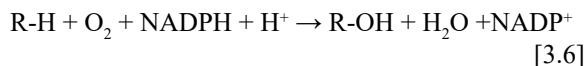
Cytochromy P450 se nevyskytují jen v játrech, jejich zastoupení v gastrointestinálním traktu je velmi významné – nejvíce v tenkém střevě, ale jsou přítomny prakticky v každé tkáni. Souvisí to s obrovskou variabilitou jejich funkce, výjimečnou univerzálností u jedněch (tj. schopností přeměňovat látky nejrůznější struktury) a na druhé straně přísnou specificitou u jiných cytochromů P450 (některé jsou zcela specifické a jako substrát mohou mít jen jednu látku). Z uvedeného vyplývá, že cytochromů P450 je více. V lidském genomu bylo nalezeno 57 genů, kódujících tyto enzymy. Variabilita funkce a schopnost jednoho enzymu přeměňovat různé látky včetně léčiv se týká asi třetiny cytochromů P450, dalších odhadem deset enzymů, cytochromů P450, se podílí na biosyntéze steroidních hormonů a na rozdíl od oněch dříve jmenovaných vykazují významnou substrátovou specificitu.

Na okraj – vlastně první reakce ze schématu biotransformace cholesterolu na skelet steroidních hormonů znamená odštěpení postranního řetězce cholesterolu a vznik pregnenolonu, a to je právě děj katalyzovaný jedním z cytochromů P450. Enzymy, účastníci se steroidogeneze, jsou v některých případech lokalizovány v mitochondriích a jsou výjimkou z představy, že všechny tyto a podobné enzymy jsou přítomny pouze v mikrozomech (tedy endoplazmatickém retikulu).

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

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

Obecná reakce cytochromu P450 vypadá takto:



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

Důvodem zvláštní schopnosti cytochromů P450 a příbuzných enzymů (jako jsou např. syntázy oxidu dusnatého) je **aktivace molekulárního kyslíku** (navázaného na hemové železo) prostřednictvím elektronové hustoty původem ze záporného (anionického) atomu síry z cysteinového zbytku. Hem je tedy v cytochrech P450 a syntázách NO vázán na proteinovou část (apoprotein) prostřednictvím záporně nabitého atomu síry aminokyseliny cysteinu. Při chemické reakci se kyslík, obohacený elektronovou hustotou, rozdělí na dva atomy. Jeden dá vznik molekule vody a druhý atom vstoupí do molekuly substrátu. Proto je většina reakcí cytochromu

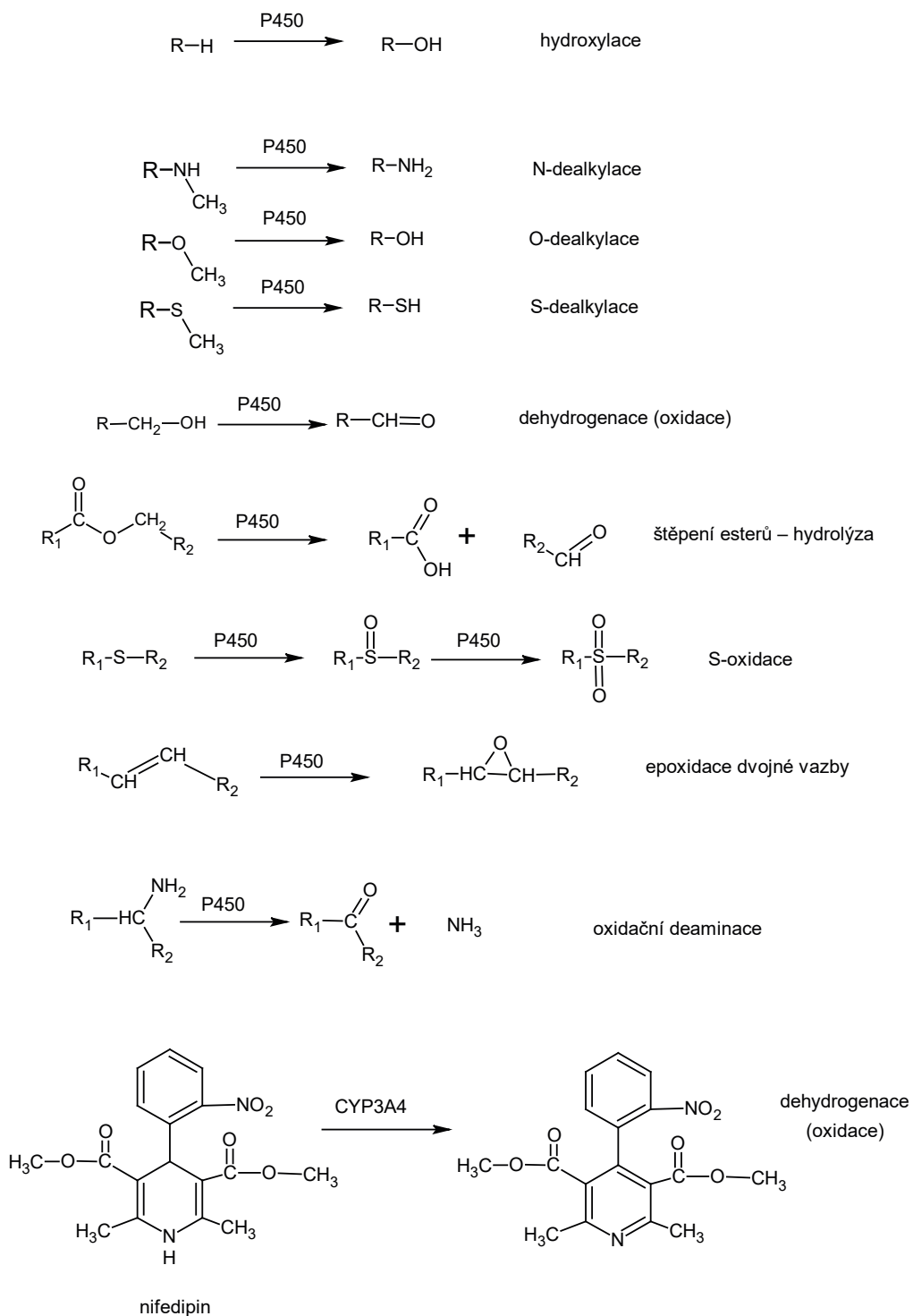
P450 hydroxylacemi nebo monooxygenacemi (vstupem jednoho atomu kyslíku do molekuly), i když další reakce mohou probíhat nejrůznějšími mechanismy. Schematické příklady nejběžnějších reakcí cytochromů P450 jsou na **obrázku 3.8**.

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

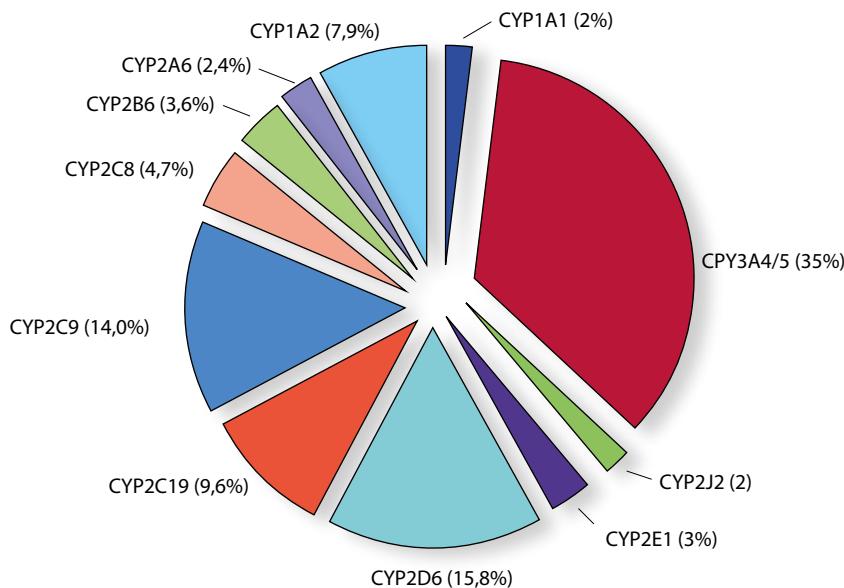
Cytochromy P450 byly pojmenovávány nejrůznějším způsobem; proto byla nakonec vytvořena jejich systematická nomenklatura vycházející z podobnosti struktury a funkce. Enzymy jsou označeny jako CYP a jsou řazeny do rodin (číslíčkou, např. rodina CYP3), podrodin (podrodina CYP3A) a na jednotlivé enzymy (např. CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43 jsou lidské formy podrodiny 3A, ostatní jsou enzymy jiných druhů, např. CYP3A1 a CYP3A2 jsou potkaní enzymy).

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

Jak vyplývá ze získaných dat, nejdůležitější formou cytochromu P450 je rozhodně **CYP3A4**, který spolu s minoritní formou CYP3A5 a novorozeneckou formou CYP3A7 je odpovědný za téměř polovinu všech metabolických reakcí. Je rovněž hlavní formou, vyskytující se v lidských játrech (až polovina všech cytochromů P450) a v lidském střevě (až čtyři pětiny). Hladiny CYP3A v lidských tkáních je ještě možné zvýšit podáním látek, které indukují jeho proteosyntézu, tedy



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



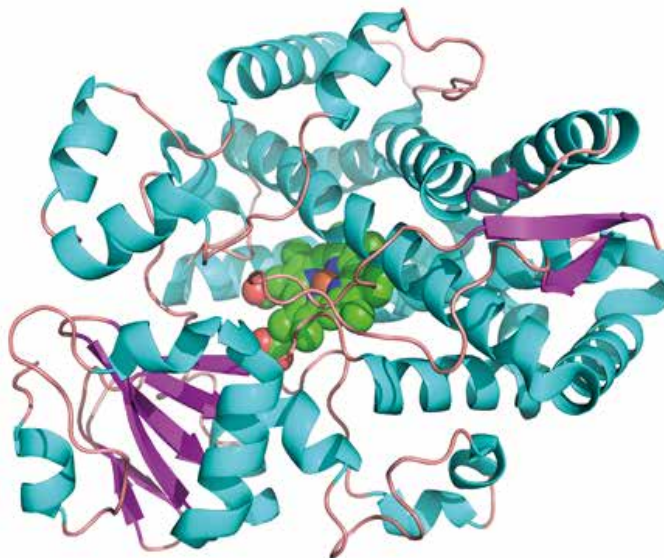
Obř. 3.9 Hlavní jaterní formy cytochromu P450 u člověka a jejich relativní důležitost pro metabolismus léčiv

enzymovou indukci. Induktory CYP3A jsou klasicky např. barbituráty nebo antiepileptikum karbamazepin. V poslední době byla zjištěna rovněž významná indukce CYP3A4 po podání preparátů třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Důsledky enzymové indukce, a tedy lékových interakcí na základě indukce CYP3A4 jsou velmi významné – např. po požití extraktu třezalky došlo ke zvýšení biotransformace imunosupresiva cyklosporinu do té míry, že nebylo dosaženo terapeutické hladiny a došlo k odhojení transplantované ledviny. Rovněž hladiny kontraceptiv byly tímto mechanismem sníženy tak, že kontraceptiva neměla očekávaný účinek.

Schopnost CYP3A4 vázat a přeměňovat řadu léčiv je dána jeho otevřeným a flexibilním aktivním místem. Struktura CYP3A4 se tím liší od struktury ostatních CYP – ty mají sice prostorovou strukturu podobnou, ale jejich aktivní místa tak přístupná nejsou a rovněž nejsou srovnatelně flexibilní (obr. 3.10). K substrátům CYP3A4 patří typicky steroidy (testosteron a agonisté i antagonisté pohlavních hormonů např. etinylestradiol, glukokortikoidy jako hydrokortizon, dexametazon), antibiotika (makrolidy, např. klaritromycin, ale ne azitromycin), benzodiazepiny (jako alprazolam, diazepam, midazolam), antidysrytmika (např. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidin), imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus, sirolimus), chemoterapeutika (taxany, doxorubicin, cyklofosamid, vinkristin, vinblastin, imatinib, irinotekan), statiny (atorvastatin, lovastatin, simvastatin; ne pravastatin a rosuvastatin), tricyklická antidepresiva

a SSRI (amitriptylin, klomipramin, imipramin; citalopram, norfluoxetin, sertralin, ale i venlafaxin), antipsychotika (např. haloperidol, risperidon, aripiprazol, kvetiapin), blokátory vápníkových kanálů (nifedipin, nitrendipin, nisoldipin, amlodipin aj.), opioidy (alfentanil, buprenorfin, kodein, fentanyl, metadon), inhibitory PDE-5 (sildenafil, tadalafil), dále R-warfarin, klopidogrel a řada dalších léčiv. Je zajímavé, že aktivity tohoto enzymu vykazují až stonásobné rozdíly u jednotlivých pacientů, což vyvolalo „lov“ na potenciálně defektní alelu tohoto proteinu, která by za tento efekt měla být zodpovědná. Bohužel, taková alela nalezena nebyla a v současnosti převládá názor, že se bude jednat o složitější jev na úrovni regulace biosyntézy tohoto enzymu.

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



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

na hemové železo a vyřadí tak tento enzym podobně jako flavonoidy grapefruitového džusu.

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

Alel CYP2D6 je známo z cytochromů P450 snad nejvíce (více než 100), protože tento tzv. *genový polymorfismus u CYP2D6* je velmi dlouho znám a dobře popsán. Mezi substráty tohoto enzymu patří např. blokátory β -adrenergických receptorů (jedny z běžně přede-

pisovaných antihypertenziv jako propranolol, atenolol, metoprolol), antidepresiva (amitriptylin, klomipramin, desipramin, imipramin), SSRI (paroxetin, fluoxetin, citalopram, venlafaxin), antipsychotika (haloperidol, risperidon, thioridazin), analgetikum tramadol, antitusikum dextrometorfan, a jeden z nejpoužívanějších léků rakoviny prsu, tamoxifen. Významným inhibi- torem je antiarytmikum chinidin (stereoizomer chininu).

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

v poloze 6 β , je u potkana zprostředkována formami CYP2C11 a CYP2C7).

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

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

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

Warfarin není jediným léčivem metabolizovaným CYP2C9; je třeba ještě zmínit nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) jako diklofenak, ibuprofen, orální hypoglykemika jako tolbutamid nebo glipizid a hypolipide-

mikum fluvastatin; rovněž tamoxifen je metabolizován spolu s formou CYP2D6 touto formou CYP.

CYP2C19 je druhou formou podrodiny CYP2C, jejíž důležitost vyplývá ze spektra léčiv, které přeměňuje, a rovněž z farmakogenetických aspektů struktury a funkce tohoto enzymu. K substrátům CYP2C19 totiž patří kromě velmi často používaných inhibitorů protonové pumpy (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol) i některá antiepileptika jako fenytoin, fenobarbital a k léčbě křečí používaný diazepam (ve formě rektálního roztoku). V současnosti dodává na důležitosti tomuto enzymu nejvíce jeho *účast na aktivaci klopidogrelu* (viz obr. 3.6B), a to v obou krocích, vedoucích finálně ke vzniku účinné látky. Zde se opět projevuje farmakogeneticky determinovaná závislost na úspěšnosti aktivace klopidogrelu na přítomnosti příslušné alely CYP2C19: U jedinců (asi 5 % v kavkazské/bílé populaci, u Asiátů a Afričanů až 20 %) s nefunkční alelou CYP2C19*2 je pozorován významně snížený antikoagulační účinek tohoto léčiva. Rovněž metabolismus, a tedy i hladiny léčiv, které jsou tímto enzymem metabolizovány, jsou ovlivněny touto deficiencí – týká se to např. zvýšení hladin a snížení eliminace inhibitoru protonové pumpy omeprazolu a některých antidepresiv metabolizovaných kromě CYP2D6 rovněž CYP2C19 (amitriptylin, citalopram, klomipramin).

Cytochromy P450 podrodiny 1A u člověka jsou dva, strukturou i funkcí velmi podobné enzymy CYP1A1 a CYP1A2. Jejich podíl na metabolismu léčiv i na množství enzymů CYP v játrech je přibližně 10 %, přičemž množství i participace CYP1A2 je odhadem pětikrát větší než u CYP1A1. Je zajímavé, že oba enzymy se u různých druhů liší strukturou jen velmi málo. Oba enzymy jsou indukovatelné látkami, které se vážou na charakteristický typ receptoru (receptor AhR, *aryl hydrocarbon receptor*) a zahájí tak cestu vedoucí ke zvýšené proteosyntéze těchto enzymů. Jak říká název, jde o aromatické uhlovodíky (aryl = radikál odvozený od látek obsahujících aromatický kruh). CYP1A2 je typickým jaterním enzymem, ale stejně jako tomu je u forem CYP3A a CYP2C (a do určité míry i CYP2D6) jej nalezneme i v lidském střevě. Naproti tomu forma CYP1A1 se v játrech vyskytuje jen velmi málo (je charakteristická pro plíce, kde není přítomen CYP1A2), ale její obsah významně vzroste indukci. Substráty obou forem jsou především látky, obsahující ve struktuře aromatická jádra. Jejich vazebné místo pro substráty je relativně úzké, a proto dobře váže planární útvary, jako jsou aromatické uhlovodíky, např. benzo(a)pyren a podobné látky (např. na rozdíl od enzymu CYP3A4, jehož vazebné místo pro substráty je otevřené a flexibilní, což umožňuje vazbu velkého množství látek

různé struktury). Mezi léčiva, která jsou přeměňována CYP1A2, patří např. teofylin (antiastmatikum), paracetamol (spolu s CYP3A4 a CYP2E1), antipyretika antipyrin a fenacetin, antipsychotika olanzapin a klozapin, takrin (k léčbě Alzheimerovy choroby), antiemetikum ondansetron a kofein.

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

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

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

CYP2E1 je formou, která je velmi podobná u řady biologických druhů. Její podíl na biotransformaci léčiv je zhruba 3 %, i když obsah v játrech může přesáhnout i 10% podíl z přítomných CYP. Je indukovatelná, typickými induktory jsou etanol a polární organická rozpouštědla; mechanismus indukce není zcela objasněn a je jiný než u forem CYP1A, 2C a 3A. Participuje na metabolismu poměrně úzkého spektra léčiv, zejména anestetik (enfluran, sevofluran, halotan), podílí se významně na toxicitě paracetamolu – je hlavním z „producentů“ toxického NAPQI (spolu s CYP3A4 a CYP1A2). Je paradoxem, že právě zvýšení hladiny účinného CYP2E1 po indukcí tohoto enzymu konzumací etanolu vede často ke stavům (bolest hlavy, nauzea), které se v obecné populaci léčí podomácku paracetamolem, který je však v játrech přeměněn na toxický NAPQI (viz obr. 3.7). Další skutečností spojenou s CYP2E1 a etanolem je, že se CYP2E1 rovněž, kromě alkoholdehydrogenáz, podílí, nikoli ale rozhodující měrou, na metabolismu etanolu cestou jeho oxidace na acetaldehyd a acetat. Mezi

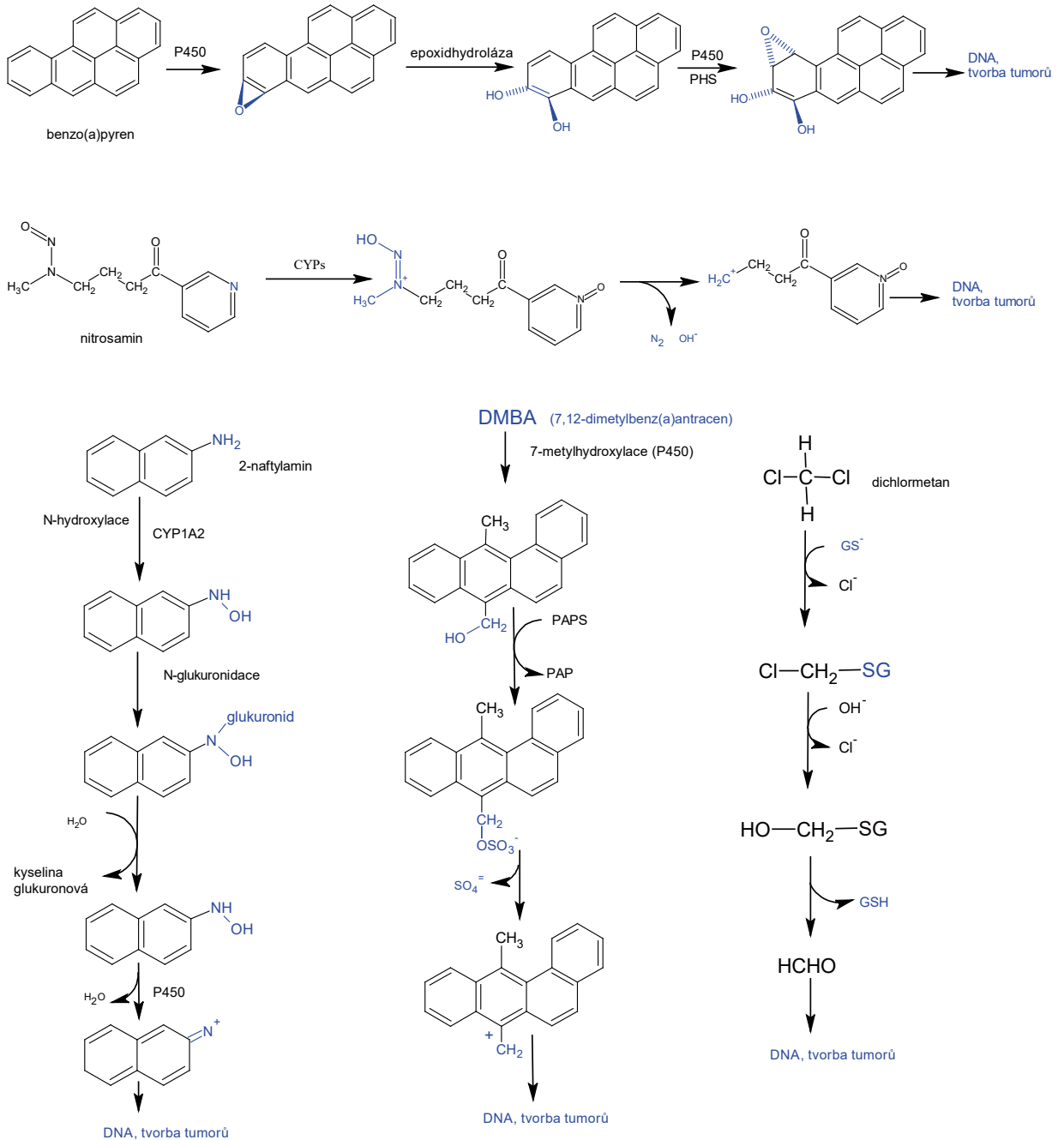
další substráty CYP2E1 patří jednoduché aromatické látky jako benzen, toluen, xylen, používané také jako rozpouštědla. Významnější roli hraje v *metabolismu nitrosaminů*, které ale aktivuje na reaktivní sloučeniny s kladným nábojem, schopné kovalentní vazby na DNA a tedy i *chemické kancerogeneze*. Typickým substrátem CYP2E1 je svalové relaxans chlorzoxazon, které se používá k určení jeho enzymové aktivity; jako léčivo ale není složkou žádného přípravku registrovaného v současné době v České republice.

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

Enzymy II. fáze metabolismu xenobiotik

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

Genetická predispozice k pomalému metabolismu antituberkulotik byla jednou z prvních detailně studovaných oblastí farmakogenetiky. Dlouho předtím (v padesátých letech 20. století), než byla prokázána přítomnost variantních alel u N-acetyltransferázy 2 (NAT2), bylo známo, že v kavkazské (bílé, kavkazoidní) populaci existuje přibližně stejně zastoupený fenotyp pomalých a rychlých metabolizátorů léčiv – typicky antituberkulotik (např. izoniazidu, nebo antileprotika dapsonu), která jsou NAT2 acetylována. V jiných populacích je zastoupení tohoto fenotypu jiné, u Asiátů jen méně než 20 %, ale u Egyptanů a Arabů až 70 %,



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

u Inuitů pod 10 %. U pomalých metabolizátorů (tedy acetylátorů) izoniazidu je pak vysoké nebezpečí hepatotoxicity. Genový polymorfismus je významný především u této formy, u formy NAT1 tak významný není.

Jak bylo řečeno dříve, **nejvýznamnějšími enzymy II. fáze metabolismu xenobiotik jsou UGT**. Tyto

enzymy vázané v membránách katalyzují konjugaci polárního zbytku kyseliny glukuronové s molekulou léčiva či jeho derivátu „předpřipraveného“ reakcí I. fáze za spotřeby energie dodané hydrolyzou uridindifosfátu (UDP). Léčivo se kovalentně váže glykozidickou vazbou na cukerný zbytek a karboxylová funkční skupina

Tab. 3.9 Výběr nejznámějších substrátů hlavních forem cytochromu P450

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

kyseliny glukuronové je volná a reprezentuje významný příspěvek k polaritě vzniklého konjugátu. Enzymy UGT se dělí do čtyř rodin, z nich se ale na metabolismu léčiv u člověka podílejí dvě: UGT1 a UGT2, respektive, enzymy příslušející podrodinám UGT1A a UGT2B. Například metabolismu paracetamolu se účastní enzymy UGT1A6 a UGT2B7, bilirubin je konjugován enzymem UGT1A1. Podobně jako u CYP byly u řady forem UGT nalezeny více či méně specifické substráty a inhibitory, které pomáhají při studiu participace jednotlivých forem na metabolismu léčiv.

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

Enzymy UGT jsou geneticky polymorfni; přítomnost variantních alel vede např. ke známým chorobám spojeným s eliminací bilirubinu, Gilbertova-Meulengrachtova (častěji jen Gilbertova) syndromu a Criglerova-Najjarova syndromu. Criglerův-Najjarův syndrom je poměrně vzácný a je způsoben absencí funkčního enzymu (nebo enzymu s podstatně nižší aktivitou u tzv. typu II) UGT1A1 v játrech a projevuje se proto přítomností vysokých hladin nekonjugovaného bilirubinu v plazmě s důsledkem poškození mozku. Léčba spočívá ve fototerapii (fotolýza bilirubinu), podávání fenobarbitalu (indukce enzymů metabolismu) a v transplantaci jater; bez léčby je syndrom fatální. Druhá choroba, Gilbertův syndrom, postihuje asi 10 % populace a je rovněž charakterizovaný hyperbilirubinemií. Její podstatou je přítomnost variantní alely pro UGT1A1, která vede ke snížení aktivitě tohoto enzymu; Gilbertův syndrom je benigním onemocněním, které nevyžaduje zvláštní terapii.

U irinotekanu, který je lékem používaným standardně k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, je třeba zmínit, že se vlastně jedná o prodrug. Irinotekan je metabolizován karboxyesterázami, jak již bylo uvedeno dříve, na stokrát aktivnější metabolit SN-38. Tento metabolit je eliminován glukuronidací prostřednictvím UGT1A1 a UGT1A7. Oba enzymy jsou ale geneticky polymorfni, u jedinců, vybavených alelami generujícími méně aktivní enzymy, může dojít

k předávkování (irinotekan patří navíc k lékům s úzkým terapeutickým oknem) a v důsledku toho k závažným toxickým reakcím, dokonce až k imunosupresi ohrožující život pacienta.

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

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

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

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

Sulfotransferázy se účastní zhruba 20 % reakcí II. fáze metabolismu léčiv; jsou to opět produkty genové „nadrodiny SULF“ a systém jejich třídění je opět odvozen, jako tomu bylo u UGT, od třídění enzymů CYP. Tyto enzymy katalyzují přenos zbytku kyseliny sírové, sulfátu, z molekuly fosfoadenozinfosulfátu na molekulu léčiva či jeho derivátu, schopného sulfát akceptovat např. prostřednictvím volné hydroxyskupiny. Typickým příkladem je sulfatace paracetamolu (viz obr. 3.7). Ukazuje se, že sulfatace nastupuje v ontogenezi lidského plodu jako pravděpodobně první detoxikační mechanismus ještě před glukuronidací, protože žádné UGT proteiny nebyly nalezeny ještě po 20. týdnu. Sulfatace látek jako kortizol, pregnenolon, estrogen, testosteron a z xenobiotik paracetamol ale byla již v cytosolu prokázána. Enzymy SULF u člověka jsou členy čtyř rodin – SULF1, SULF2, SULF4 a SULF6. Nejčastěji jsou exprimovány v játrech, ale

i v ledvinách, plicích, ve střevě, mozku a v krevních destičkách; v buňce mohou být vázány na membránu endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu, ale vyskytují se především v cytosolu.

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

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

Glutathion S-transferázy (GST) konjugují molekulu glutathionu (γ -glutamylcysteylglycinu) přes atom síry cysteinu s molekulou xenobiotika. Tyto enzymy hrají v organismu významnou roli tím, že regulují nebezpečí oxidačního stresu (systém redukováný/oxidovaný glutathion je jakýmsi „redox pufrem“ v organismu, odstraňují např. vznikající superoxidový radikál a další reaktivní sloučeniny kyslíku). Substráty různých forem GST je odhadem 10–15 % léčiv podléhajících reakcím II. fáze metabolismu xenobiotik. GST jsou přítomny v organismu v řadě tkání, typicky v játrech, střevě, plicích, ledvinách, nadledvinách a testes, a to převážně v buněčném cytosolu. Klasické dělení rozlišuje GST na formy rozpustné, cytosolární, a formy vázané na membránu mikrozomů nebo mitochondrií. Cytosolární GST jsou označovány jako formy A, M, P, T a další – K, O, S, Z, podle strukturní příbuznosti podjednotek. Původně byly tyto enzymy označovány řeckými písmeny (alfa, mí, pí, omega atp.). Opět zde existuje genový polymorfismus, uplatňující se v predispozici ke zhoubnému bujení. Je totiž skutečností, že účast GST při detoxikaci především aromatických látek a rozpouštědel, stejně jako role při chemické kancerogenezi zdůrazňuje jejich roli v toxikologii.

Detailní informace o těchto enzimech překračují rozsah této monografie, čtenáře lze odkázat na informace o enzimech I. ale i II. fáze jednak v domácí (např. Jančová, P., Anzenbacher, P., Anzenbacherová, E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed. Papers, 2010; 154(2), p. 103–116, tak základní literatuře k tomuto tématu (Anzenbacher, P., Zanger, UM. (Eds.) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics. Weinheim: Wiley-VCH 2012).

3.6.3 Faktory ovlivňující metabolismus léčiv, farmakogenetika

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

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

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

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

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

CYP2C – u těchto enzymů již byly uvedeny dva příklady ovlivnění dávkování léčiva na základě genetické predispozice pacienta, které se prosazují do klinické praxe. Byl to především příklad warfarinu a primárně

jeho S-formy, kdy především v důsledku přítomnosti dvou hlavních variantních alel v kavkazoidní populaci dochází k problematickému dávkování tohoto antikoagulancia. Studie ukázaly, že u pacientů s variantními alelami CYP2C9 trvá nalezení optimálního dávkování až 3 měsíce a pravděpodobnost krvácivých stavů ohrožujících život roste na dvojnásobek (např. Higashi, MK., et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA, 2002, 287(13), p. 1690–1698).

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

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

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

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

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

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

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

Samostatnou kapitolou jsou pak lékové interakce. Základní informace byla již podána v úvodu do proble-

matiky metabolismu léčiv, zde budou dokumentovány a připomenuty některé příklady lékových interakcí, které jsou dány metabolismem léčiv.

3.6.4 Lékové interakce na základě metabolismu

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

Většina dosud popsaných lékových interakcí na základě metabolismu léčiv se dá vysvětlit, jak bylo již uvedeno, dvěma mechanismy:

- **enzymovou inhibicí**, kdy jedno léčivo inhibuje přeměnu druhého, které se neprosadí v aktivním místě daného enzymu a jeho hladiny rostou, přičemž mohou dosáhnout až toxických hodnot. Tento případ se týká podle svého principu léčiv, která byla podána v blízkém časovém rozmezí (aby se obě látky mohly v aktivním místě proteinu „setkat“); týká se vlastně všech potenciálně možných kombinací léčiv vázících se na stejný enzym, zjednodušeně např. metabolizovaných stejným enzymem;
- **enzymovou indukcí**, kdy jedno léčivo způsobuje zvýšení exprese a v důsledku i aktivity enzymu, který po uplynutí časového intervalu, nutného k tomuto procesu, vykazuje tak vysoké aktivity, které mohou významně snížit hladiny léku, podaného později. Doba, po kterou lze tento jev pozorovat, je až několik dní.

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

i eliminovat. Spolu s farmakogenetikou jsou lékové interakce jedním z klíčů k personalizaci medicíny, v novinařském žargonu, „medicíny 21. století“.

Z příkladů uváděných dříve je třeba připomenout *indukce*:

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

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

- CYP3A4, kdy např. **azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol)** jsou schopna se vázat velmi pevně a blokovat aktivní místo; dalším případem je efekt **grapefruitového džusu**, kdy dochází k deaktivaci střevního CYP3A4. Protože tento enzym přeměňuje přes polovinu léčiv, u kterých je metabolismus poznán, je téměř marnou snahou vyjmenovat látky, které by nebyly inhibitory metabolismu látky jiné, současně podané a metabolizované tímto enzymem. *Jedna látka tak může být substrátem, a v kombinaci s látkou jinou inhibitorem a zdrojem lékových interakcí.* Tak např. *ketokonazol*, který je – jak bylo již řečeno a vysvětleno – jedním z nejučinnějších inhibitorů CYP3A4, je ale i substrátem tohoto léčiva. Příkladem toho, jak jedno léčivo, resp. jeho přeměna je dalším léčivem inhibována (a je tedy „obětí“, *victim drug*), ale vůči jinému léčivu působí jako inhibitor, může být např. **cyklosporin**. Cyklosporin je substrátem CYP3A4, ale antimykotika azolové struktury, jako ketokonazol, inhibují CYP3A4 tak silně, že *interakce azolů s cyklosporinem* způsobí snížení metabolismu cyklosporinu, tj. zvýšení jeho

hladin až na desetinásobek. Tento děj, kdy cyklosporin je „victim drug“, s sebou nese jako nežádoucí účinek především nefrotoxicitu cyklosporinu. Na druhé straně ale cyklosporin může působit jako inhibitor, např. při metabolismu antihypertenziv působících jako **blokátory vápníkových kanálů dihydropyridinové struktury (nifedipin, isradipin, amlodipin aj.)**. Oba typy interakcí jsou hodnoceny jako závažné a vyžadují úpravu dávkování či změnu terapie. Velmi časté jsou také lékové **interakce statinů**. Hypolipidemika statiny jsou z hlediska celosvětové spotřeby léčiv na špičce spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. *Metabolismus většiny statinů probíhá cestou CYP3A4*, odtud pramení interakce např. s azolovými antimykotiky (např. současná terapie simvastatinem spolu s itrakonazolem vede až k desetinásobnému nárůstu biologické dostupnosti statinu). Zde se otevírá možnost toxického účinku statinů, kterým je nejčastěji *rabdomyolýza* (rozpad příčně pruhovaného svalstva, podobně jako při zranění). Podobným mechanismem vede ke zvýšení hladin statinů léková interakce s cyklosporinem nebo s blokátory vápníkových kanálů (viz dříve);

- CYP2D6 přeměňuje, jak bylo uvedeno, řadu velmi často aplikovaných léčiv, jako jsou **antihypertenziva, antidepressiva a analgetika**. Je tedy velmi pravděpodobné, že u pacientů (zvláště polymorbidních a vyššího věku) k lékovým interakcím dochází. Jsou to příklady lékových interakcí **antihypertenziv typu betablokátorů** s antiarytmiky jako **propafenonem** nebo **chinidinem** (inhibitorem CYP2D6), s antidepressivy, jako je např. **fluoxetin**, kdy může dojít k zesílení bradykardizujícího účinku betablokátorů. Důležité je zmínit interakce opioidních analgetik (**kodein, tramadol**) metabolizovaných CYP2D6 právě s léčivy, jako jsou antiarytmika propafenon nebo chinidin či s antidepressivy metabolizovanými CYP2D6 (fluoxetin, paroxetin) a s betablokátorů;
- CYP2C19 je, jak bylo již relativně obsáhle vysvětleno, hlavním enzymem přeměňujícím nejpoužívanější antikoagulans, **warfarin**, který je však metabolizován (přesněji jeho méně účinná R-forma) i dalšími CYP jako CYP1A2 a CYP3A4. Interakce warfarinu na základě metabolismu byly již zmíněny, lze jen doplnit některé příklady – interakce warfarinu s preparáty třezalky tečkované (snižují efekt warfarinu v důsledku indukce CYP), s nesteroidními protizánětlivými léčivy, substráty CYP2C9 (diklofenak, léčiva odvozená od profenové struktury – ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen; inhibitory COX – koxiby), antiarytmikem amiodaronem (soupeří s warfarinem

o metabolismus na úrovni řady CYP, jako CYP2C9 i CYP3A4), barbituráty (snižují efekt díky indukci CYP, podobně jako karbamazepin), statiny a makrolidovými antibiotiky metabolizovanými CYP3A4 (blokují CYP, a tudíž zvyšují hladiny warfarinu) a dalšími léčivy, interagujícími analogickými mechanismy. Interakce warfarinu budou dále zmíněny v systematické části; budou to interakce na jiném základě, nicméně rovněž velmi důležité (např. již zmíněná interakce se salicyláty či antibiotiky).

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

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

3.6.5 Metabolismus léčiv a lidský mikrobiom

Lidský mikrobiom je naším stálým souputníkem. Mikrobiomem rozumíme organizované mikrobiální společenství zaujímající definované stanoviště, které má odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti od svého okolí, zatímco mikrobiotou pak všechny organizmy tvořící mikrobiom. Odborná diskuze se vede o tom, zda zařadit do mikrobiomu i viry, fagy či plazmidy (archea, dříve archebakterie, či houby svoje místo v mikrobiomu již mají). Pro metabolismus, obecně biotransformace, cizorodých látek, a tedy i léčiv má význam především střevní mikrobiom. Většina léčiv je podávána orální cestou a setkávají se s komenzálním mikrobiomem v gastrointestinálním traktu (GIT). Střevní mikrobiom kóduje odhadem 100krát více genů, než kóduje vlastní lidský genom, a počet mikrobů v GIT se odhaduje řádově na 10^{13} o hmotnosti přibližně jednoho až dvou kilogramů. Mikrobiom GIT je intenzivně studován pro svoji úlohu v mnoha procesech, od dějů prospěšných

pro organismus (trávení, tvorba molekul participujících na imunitní odpovědi nebo na tvorbě např. vitamínu K) po patologické procesy (např. zánětlivé procesy v GIT). Beneficiální i nepříznivé vlivy dysbiózy jsou často dvěma stranami jedné mince, zájemci o tuto problematiku lze doporučit publikace v odborné literatuře.

Interakce léčiv s mikrobiomem a jejich biotransformace je tedy očekávaným dějem a dochází k ní na několika úrovních:

1. Interakce vedoucí ke změně chemické struktury léčiva (např. k jeho redukci, hydrolýze, acetylaci, deaminaci apod.). První příklad byl již uveden, prontosil (viz obr. 3.6), který je azosloučeninou, je mikrobiálními reduktázami (za účasti rodů *Clostridium* a *Roseburia*) v GIT redukován na sulfanilamid, který tak byl prvním objeveným sulfonamidem. Jako příklad vlivu mikrobiomu lze uvést i N-acetylaci protizánětlivého léčiva kyseliny 5-aminosalicylové (5-ASA) mikrobiálními N-acetyltransferázami, která vede ke vzniku terapeuticky inaktivního metabolitu. Složitějším případem je často uváděný metabolismus irinotekanu (cytostatika, inhibitoru topoizomerázy I, aplikovaného např. k terapii nádorů kolon a při terapii malobuněčné rakoviny plic). Irinotekan je jako proléčivo metabolizován na aktivní metabolit SN-38, který je inaktivován glukuronidací. Bakteriální glukuronidázy ale odštěpují zbytek kyseliny glukuronidové za vzniku SN-38, nicméně, u jedinců s účinnými mikrobiálními glukuronidázami je častým nežádoucím účinkem SN-38 diareta a neutropenie a jako důsledek pak nutnost snížení dávky irinotekanu.
2. Metabolismus léčiv, vstupujících do organismu, může být ovlivněn nepřímo, alterovanou aktivitou mikrobiomu v GIT. Je skutečností, že přítomnost mikrobiomu v GIT významně ovlivňuje schopnost organismu vyrovnat se s cizorodými látkami. Bylo prokázáno, že u bezmikrobiálních myších experimentálních modelů dochází k výraznému snížení exprese např. enzymu CYP3A, který je odpovědný za biotransformaci většiny léčiv a cizorodých látek, a především k poklesu jeho aktivity na třetinu. Naproti tomu u jiného z cytochromů P450, u formy CYP1A2, je tomu naopak v důsledku zvýšené exprese genu pro tento enzym.
3. Mikrobiom sám může být zdrojem léčivých látek, aktivních mikrobiálních metabolitů. Takovými metabolity jsou např. mastné kyseliny s krátkým řetězcem, typicky butyrát, který vzniká převážně z vlákniny bakteriální fermentací v tlustém střevě a má vliv na regulaci imunitní odpovědi a prokázány protizánětlivé účinky.

Studie ukázaly, že pozitivní vlivy takových látek jsou vždy pozorovány u dávek odpovídajících normální či mírně zvýšené konzumaci, výrazně zvýšené hladiny mohou mít opačný účinek. Bakteriálními metabolity, které mají účinek na procesy spojené s regulací metabolismu léčiv a s protizánětlivou odpovědí, jsou metabolity aminokyseliny tryptofanu.

3.7 Exkrece

3.7.1 Exkrece ledvinami

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

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

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

množství v moči = (glomerulární filtrace + tubulární sekrece) – tubulární reabsorpce

Glomerulární filtrace. Ledvinami protéká 25 % klidového minutového srdečního výdeje (u dospělého 1,2 l/min krve a 0,65 l/min plazmy) a vytvoří se 120 ml/min glomerulárního filtrátu. V závislosti na příjmu a výdeji tekutin a dalších faktorech je produkce moči variabilní s průměrnou hodnotou 1,1 ml/min. Endotel glomerulárních kapilár, negativní náboj bazální membrány a epitel podocytů vytvářejí glomerulární

filtr s efektivní velikostí pórů ≈ 5 nm. Velmi snadno jím procházejí molekuly s hmotností do 5000 Da (průměr molekuly do 1,4 nm), což je velká většina léčiv. U molekul s hmotností 5000–25 000 Da se uplatňují další vlastnosti např. náboj (kationty > anionty, např. negativně nabitý heparin neprochází) a tvar molekuly. Ještě větší makromolekuly (např. dextransy) a proteiny jako albumin a imunoglobulin G (určuje velikost terapeutických monoklonálních protilátek) pronikají velmi málo až minimálně. Léčiva extenzivně vázaná na bílkoviny plazmy (např. penicilinová antibiotika a warfarin) nebo na krevní buňky filtrem do primární moči neprojdou. Množství léčiva přefiltrované do moči je přímo úměrné plazmatické koncentraci volného (na bílkoviny nevázaného) léčiva a rychlosti glomerulární filtrace:

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

Glomerulární filtrace léčiva nepodléhá saturaci při vysokých koncentracích volného léčiva. Je to převažující exkreační mechanismus některých známých léčiv, jako jsou aminoglykozidová antibiotika, digoxin a vankomycin. U těchto léčiv má pokles GFR velký vliv na farmakokinetiku a vyšetření clearance kreatininu je jedním ze způsobů jak individualizovat jejich dávkování u nemocných se sníženou funkcí ledvin. GFR a renální clearance léčiv se progresivně snižují ve stáří, klesají

při stavech spojených se snížením průtoku krve ledvinami a jsou velmi snížené při renálním selhání. Během prvních dnů po porodu stoupá GFR u fyziologického novorozence až 10krát. Pozdější dozrávání filtrační funkce glomerulů je již spojeno s menšími změnami. U nezralých novorozenců je renální exkreační funkce nízká a terapie akutního poškození ledvin patří k základním úkolům intenzivní neonatologické péče.

Tubulární sekrece je aktivní transport látky z peritubulárních kapilár proti koncentračnímu gradientu do lumenu tubulu zprostředkovaný řadou různých membránových přenašečů (tab. 3.10). Sekrece efektivně odstraňuje některá léčiva již při prvním průtoku ledvinami (např. modelová látka kyselina *p*-aminohipurová, penicilinová antibiotika) a je důvodem, že rychlost renální exkrece výrazně převyšuje přefiltrované množství látky. V takových případech je renální eliminace limitovaná pouze množstvím léčiva dopraveným do ledvin krví, tj. průtokem krve ledvinami. Tubulární sekrece je mimořádně důležitá pro léčiva s vysokou vazbou na plazmatické proteiny, která sekreci na rozdíl od filtrace výrazněji neomezuje. Transport organických kyselin a organických zásad příslušnými specializovanými rodinami transportérů probíhá převážně v proximálním tubulu a podléhá saturaci při vysokých koncentracích léčiva. Je místem soutěžení mezi léčivy (= **lékové interakce na úrovni renální exkrece**) a jinými látkami včetně endogenních (např. kyselina močová). Např.

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

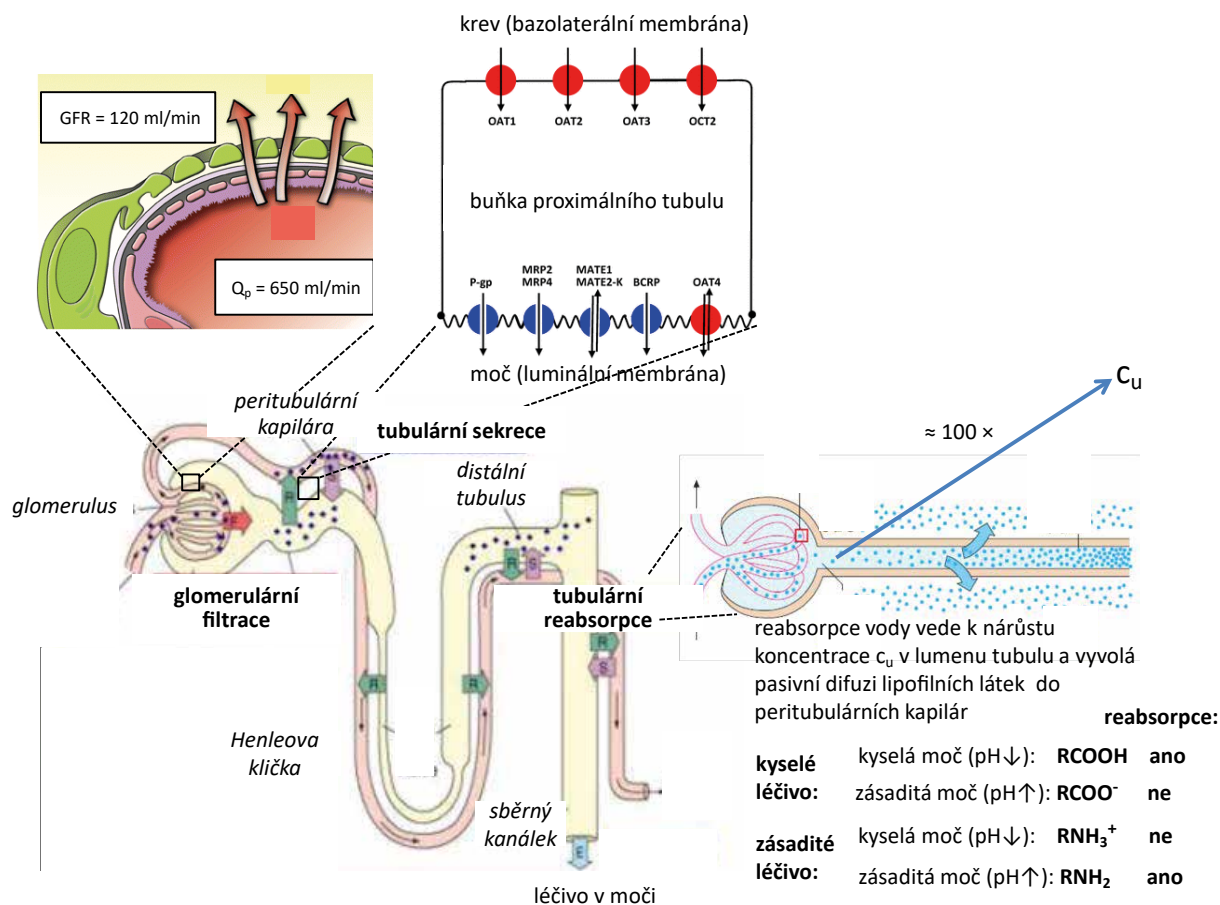
Protein	Membrána	Transport	Léčiva (příklady)
OCT2	bazolaterální	z krve do buňky	zásaditá (kationty): metformin, prokainamid, amilorid, triamteren, etambutol, pindolol, ranitidin
OAT1 OAT2 OAT3	bazolaterální	z krve do buňky	kyselá (anionty): penicilinová, cefalosporinová a fluorchinolonová antibiotika, nesteroidní protizánětlivá léčiva, methotrexát, furosemid, thiazidová diuretika, cidofovir, konjugáty léčiv
P-gp (též MDR1, ABCB1)	luminální	z buňky do lumenu tubulu	neutrální: digoxin
MRP-2 MRP-4	luminální	z buňky do lumenu tubulu	kyselá (anionty): methotrexát, doxorubicin, pravastatin, glukuronidy aj.; tenofovir, adefovir
BCRP	luminální	z buňky do lumenu tubulu	glyburid, cimetidin, sulfasalazin
MATE-1 MATE-2K	luminální	z buňky do lumenu tubulu	metformin, cimetidin, serotonin, oxaliplatin, fexofenadin
OAT4	luminální	obousměrný	kyselá (anionty): ketoprofen, zidovudin, piroxikam, steroidy

nesteroidní protizánětlivá léčiva (ibuprofen aj.) snižují tubulární sekreci methotrexátu, zvyšují jeho koncentrace a riziko nežádoucích účinků. Thiazidová diuretika soutěží o membránové přenašeče s kyselinou močovou a mohou zpomalením její tubulární sekrece vyvolat zvýšení její koncentrace v plazmě a záchvat dny. Tubulární transportní mechanizmy jsou značně nezralé u novorozenců a postupně dozrávají během prvních 6 měsíců postnatálního života.

Tubulární reabsorpce probíhá převážně mechanismem pasivní difuze lipofilních látek. Aktivní reabsorpce za účasti transportérů je známá u mnoha endogenních látek, ale u léčiv není častá. Koncentrace léčiv a metabolitů, nepodléhajících tubulární reabsorpci, stoupá v definitivní moči v důsledku reabsorpcí vody až 100krát (objem definitivní moči je 1 % objemu glomerulárního filtrátu). Lipofilní látky jsou naopak vylučovány ledvinami velmi pomalu. Snadno a rychle prostupují pasivní difuzí ve směru koncentračního gradientu z lumenu tubulu zpět do krve. Rozsah jejich reabsorpcí může být

značný (až $\approx 99\%$) a koncentrace v lumenu distálního tubulu snižena až na úroveň plazmatické koncentrace. Při sníženém toku moči je tubulární reabsorpce zvýšena. Naopak tzv. forsírovaná diuréza zvýšeným přívodem tekutin a diuretiky reabsorpci snižuje.

U ionizovatelných látek má na reabsorpci velký vliv pH moči, které je obvykle v rozmezí 4,5 až 8. Kyselá léčiva jsou rychleji vylučována, pokud je moč alkalická. Vyšší pH moči (obvykle $\text{pH} = 7-8$), tj. nižší koncentrace iontů H^+ , podporuje disociaci molekuly u léčiv s charakterem slabých kyselin, které po odtržení protonu získají záporný náboj a nepodléhají pasivní reabsorpci (obr. 3.12). Zvýšením pH moči se urychlí jejich exkrece. Při infuzní léčbě akutní leukemie **met-hotrexátem** (cytostatikum s karboxylovými skupinami v molekule) se měří pH moči a v případě potřeby se provádí alkalizace hydrogenuhlíčanem podaným intravenózně, aby došlo k urychlení renální exkrece a poklesu příliš vysoké koncentrace cytostatika v plazmě. Podobný účinek má podání hydrogenuhlícanu při



Obr. 3.12 Renální exkrece léčiv a metabolitů

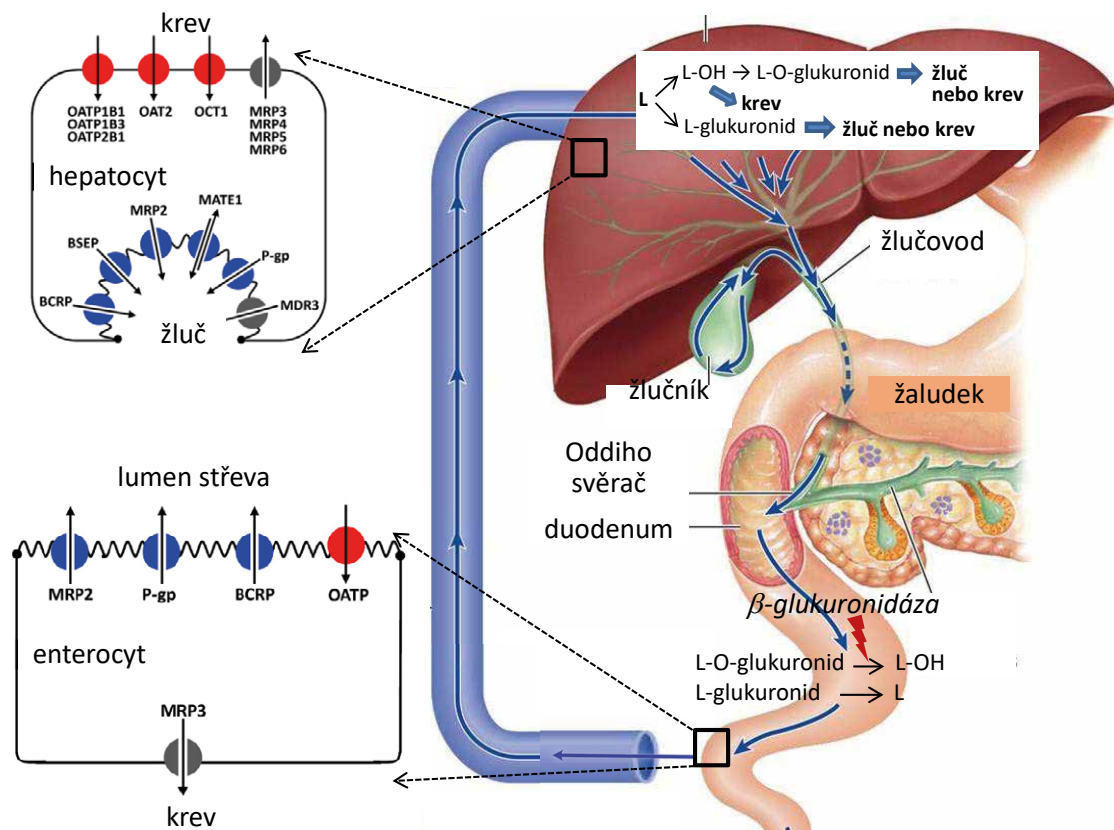
akutní otravě salicyláty nebo barbituráty. Léčiva-slabé zásady a další bazické látky mají v kyslejší moči s vyšší koncentrací iontů H^+ (= nižší pH) kladný náboj. Neabsorbují se z tubulů a jejich vylučování je urychleno (viz obr. 3.12). Metamfetamin je slabá zásada ($pK_a = 9-10$), na jejíž eliminaci se podílí renální exkrece (30 % při pH moči ve středu fyziologického rozmezí) a metabolismus (70 %). Změna pH moči z alkalické do kyselé oblasti zvýší množství vyloučené ledvinami z 1 % až na 75 % (zbytek do 100 % je metabolizován) a zkrátí čas potřebný k eliminaci na polovinu. Při léčbě otrav způsobených zásaditými léčivy se snižování pH plazmy a moči obecně nedoporučuje z obavy před metabolickou acidózou a dalšími komplikacemi.

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

3.7.2 Jaterní (hepatální, hepatobiliární) exkrece

Vylučování játry zahrnuje přestup látky z krve přes sinusoidální i luminální membránu hepatocytu (krevní a žlučový pól hepatocytu) a transport žlučí do střeva (obr. 3.13). Látka odchází ve stolici. Pro sekreci žlučí je primárně důležitá funkce transportérů na luminální membráně. Osmotický tlak nutný pro vylučování vody a dalších látek vzniká aktivním transportem žlučových kyselin spojeným s transportem sodného kationtu a aktivním přenosem sodných iontů Na^+/K^+ -ATPázovou pumpou spolu s chloridovým iontem.

V duodenu a tenkém střevě se mohou některá léčiva opět vstřebat. Často k tomu dochází po enzymatické hydrolyze metabolitů II. fáze jaterního metabolismu (konjugátů) na mateřskou látku v lumenu střeva (např. glukuronidů léčiv glukuronidázami). Část z množství léčiva v portální krvi, která není extrahována játry, proniká znovu do systémového krevního oběhu, a tím se prodlužuje přítomnost léčiva v organismu. Hovoříme o **enterohepatální cirkulaci léčiva** (viz obr. 3.13).



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

Enterohepatální cirkulace je důležitá pro homeostázu endogenních látek (žlučové kyseliny, vitaminy D₃ a B₁₂, kyselina listová a estrogeny) a podstupuje ji řada léčiv (tab. 3.11).

Přestup léčiv z krve v sinusoidech do hepatocytu se děje pasivní difuzí lipofilních látek a sekundárním aktivním transportem větších polárních molekul za účasti přenašečů ze skupiny SLC i jiných (viz obr. 3.13). V hepatocytu probíhá metabolismus I. a II. fáze. Metabolity přestupují přes bazolaterální membránu do krve v sinusoidech (difuzí nebo častěji za účasti membránových transportérů) a hepatickými věnami a cestou dolní duté žíly dosáhnou systémového oběhu a ledvin, kde jsou vyloučeny.

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

Kvantitativně významná hepatobiliární exkrece vyžaduje velmi vysoké koncentrace léčiva nebo metabolitu ve žluči. Průtok krve játry činí 1,5 l/min (75 % *v. portae* a 25 % *a. hepatica*), zatímco objemový tok žluči je pouhých 0,6–0,8 ml/min. Na žlučovém pólu hepatocytu se jednosměrného aktivního transportu účastní transportéry ze skupiny ABC (viz obr. 3.13). Látky vylučované ve žluči do střeva musí mít afinitu k těmto transportérům a nesmějí být schopny pasivní difuzí proniknout ze žlučových cest a žlučniku do krve v periduktálních cévních plexech, přestože koncentrace ve žluči převyšuje koncentraci v krvi stonásobně i více. Hepatobiliární exkrece se významněji podílí na eliminaci látek s molekulovou hmotností > 500 a s amfifilním charakterem, tj. obsahujících lipofilní část a zároveň skupinu nesoucí elektrický náboj (viz tab. 3.11). Prototypem je bilirubin a z exogenních látek např. barviva bromsulfoftalein nebo indocyaninová zeleň, která se dříve používala

k vyšetření exkreční funkce jater. Konjugace léčiv a metabolitů I. fáze mění vlastnosti molekuly na výhodné pro hepatobiliární exkreci. Například glukuronidace zvyšuje molekulovou hmotnost o 193 Da a konjugace s glutathionem o 306 Da a molekula získává záporný náboj. Samotný glutathion je také významně vylučován játry do žluči.

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

3.7.3 Další cesty exkrece

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

Tab. 3.11 Příklady látek s významnou hepatobiliární exkrecí

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

3.8 Eliminace léčiva

3.8.1 Fyziologické souvislosti eliminace

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

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

3.8.2 Rychlost eliminace, clearance

Již v kapitole o distribuci léčiva (kap. 3.5) bylo uvedeno, že po průniku léčiva do systémového krevního oběhu

se vytvoří a neustále obnovuje distribuční rovnováha mezi léčivem v krvi a tkáních a eliminační pochody rozhodují o poklesu koncentrace látky v krvi a jeho množství v celém organismu. Není překvapivé a odpovídá to naší zkušenosti, že po jednorázovém podání léčiva extravaskulární cestou koncentrace léčiva zpočátku narůstá – přísun do organismu absorpcí z místa podání je rychlejší než eliminace, ale s postupem času převáží eliminace a koncentrace začne klesat (viz dále) (obr. 3.14). Rychlost eliminace, což je množství léčiva odstraněné z organismu všemi eliminačními ději za časovou jednotku, je u různých léčiv odlišná. Čím je rychlost eliminace determinována? Rychlost, s jakou játra a ledviny odstraňují z krve léčiva, závisí na mnoha faktorech, které byly zmíněny v předcházejících kapitolách. Připomeňme např. rychlost nosičového transportu přes sinusoidální i žlučovou membránu hepatocytu a metabolickou aktivitu jaterních enzymů nebo různou rychlost glomerulární filtrace léčiva, která závisí na průtoku krve ledvinami a volné frakci léčiva v plazmě. Také velikost distribučního objemu V_d se jistě promítne do rychlosti eliminace. Je-li V_d nízký, je léčivo převážně přítomno v krvi a jeho vyšší koncentrace zároveň znamená, že s krví je dopraveno do eliminačních orgánů větší množství látky za jednotku času. Naopak u léčiv s extenzivní distribucí do tkání je jejich koncentrace v krvi nízká a přísun léčiva do eliminačních orgánů je pomalý, což snižuje rychlost eliminace.

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

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

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

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

$$[Cl] = \frac{[\text{mol/h}]}{[\text{mol/l}]} = \frac{[l]}{[h]} \quad [3.8]$$

Jednoduchým přeuspořádáním rovnice [3.7] se získá:

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

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

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

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

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

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

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

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

Představa o úplném očišťování plazmy od léčiva, odpovídající fyziologické interpretaci clearance, je názorně vysvětlena na **obrázku 3.14A**. Přemýšlivý čtenář po studiu kapitol o metabolismu a exkreci léčiv správně namítne, že eliminační orgány přece neodstraní léčivo z protékající krve úplně. Pokud by tomu tak bylo, clearance by se rovnala rychlosti jejich krevního zásobení a byla by u všech léčiv stejná. Uvedená situace před-

stavuje pouze limitní případ, charakterizující eliminaci jen některých léčiv. U většiny léčiv je extrakce léčiva z protékající krve v orgánech zajišťující eliminaci pouze částečná a extrahované množství, a tedy i rozdíl mezi koncentrací léčiva ve vtékající a vytékající krvi se u různých léčiv liší (**obr. 3.14B**). Clearance léčiva je v důsledku odpovídajícím způsobem nižší než rychlost průtoku krve orgánem.

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

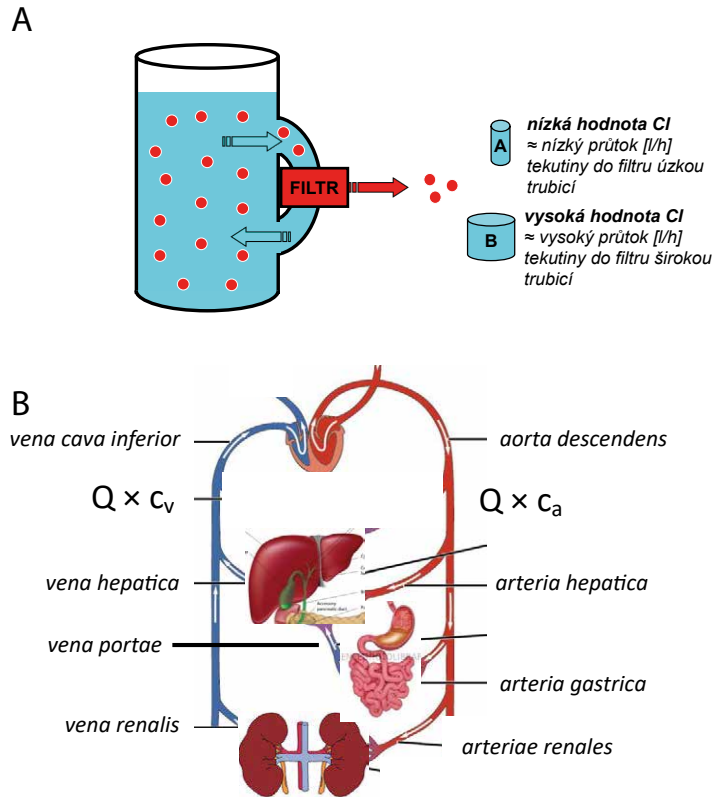
$$E = \frac{(c_a - c_v)}{c_a} \quad [3.11]$$

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

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

Hodnotu clearance ovlivňují vlastnosti molekuly léčiva i organismus. Z faktorů na straně organismu se uplatňují:

- věk
- genový polymorfismus enzymů a transportérů



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

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

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

Podle vztahu [3.9] je rychlost eliminace léčiva z organizmu v každém okamžiku úměrná jeho koncentraci v krvi a faktorem úměrnosti je clearance. Logicky vyvstává otázka, zda eliminační orgány odstraňují léčivo stejně efektivně při nízkých i vysokých koncentracích léčiva

v krvi. Je kapacita orgánů eliminovat léčivo (hodnota orgánové a potažmo celkové clearance) limitována a má rychlost eliminace nepřekročitelné maximum? Podle odpovědi na tuto otázku rozdělujeme léčiva na dvě skupiny:

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

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

Při eliminaci podle kinetiky prvního řádu se rychlost eliminace zvyšuje přímo úměrně ke koncentra-

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

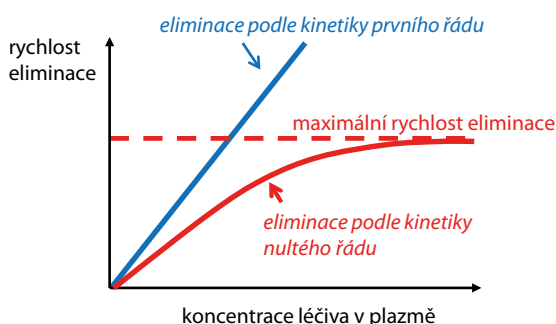
Eliminace podle kinetiky prvního řádu

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

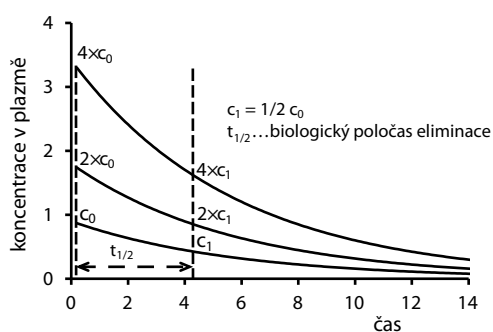
v každém čase je koncentrace po dvojnásobné dávce 2krát větší a po čtyřnásobné dávce 4krát větší než po základní dávce. Počáteční koncentrace, která se vytvoří po rychlé iniciální distribuční fázi, není ještě ovlivněna eliminací a je přímo úměrná dávce (tj. 2krát větší po dvojnásobné dávce a 4krát po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

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

Zamysleme se dále nad informací o lineární farmakokinetice, kterou podává obrázek 3.16. Po celý časový interval od aplikace léčiva až do vyloučení podaného množství je poměr velikostí koncentrací úměrný poměru dávek. Můžeme říci, že celková expozice (vystavení)



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



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

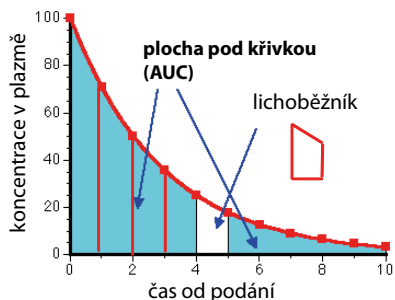
organizmu léčivu, o které vypovídá křivka plazmatická koncentrace-čas, se zvyšuje přímo úměrně s dávkou. Z tohoto důvodu jsou úpravy dávkování léčiv s lineární farmakokinetikou jednoduché, alespoň z pohledu změn expozice organizmu léčivu: po podání dvojnásobné dávky je 2krát větší, podání poloviční dávky má za výsledek 2krát menší expozici apod.

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

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

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

Rovnici křivky koncentrace-čas lze získat a integraci pak provést pomocí počítačových farmakokinetických programů. Mnohem jednodušší a pro některé aplikace preferovaný postup představuje **výpočet AUC lichoběžníkovým pravidlem**. S určitou nepřesností se AUC získá jako součet ploch lichoběžníků, na které plochu pod křivkou rozdělíme (obr. 3.17). **Pro léčiva s lineární farmakokinetikou je velikost plochy AUC přímo úměrná dávce**. Např. zdvojnásobení dávky se projeví



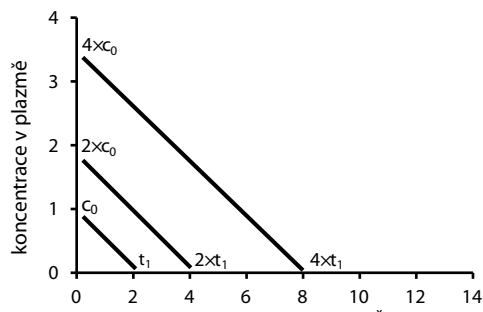
Obr. 3.17 Plocha pod křivkou koncentrací (AUC) a znázornění jejího výpočtu lichoběžníkovou metodou, součtem ploch lichoběžníků, jejichž horní strana je ohraničena spojnici mezi naměřenými koncentracemi léčiva a spodní časovou osou x. Čtverečky symbolizují naměřené koncentrace léčiva v plazmě.

zvýšením AUC na dvojnásobek. Plocha pod křivkou koncentrací se ve farmakokinetice dále využívá k odhadu clearance (viz kap. 3.8.5) a k posouzení biologické dostupnosti léčiva (viz kap. 3.9.8).

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

Eliminace podle kinetiky nultého řádu

Schematické znázornění křivek koncentrace-čas u léčiva s nelineární, tj. saturovatelnou, farmakokinetikou podává obrázek 3.18. Stejně jako v modelovém případě na obrázku 3.16, jsou podány tři dávky v poměru velikostí 1 : 2 : 4, ale eliminace léčiva je zcela saturována již po nejnižší z nich. Koncentrace se snižuje rychlostí, která se s ubíhajícím časem od podání léčiva nemění (závislost má tvar přímky) a je po všech třech dávkách stejná (sklon přímek je stejný, jsou rovnoběžné). Pokles koncentrace je lineární a celková doba potřebná pro eliminaci léčiva je úměrná dávce a počáteční koncentraci. Tato skutečnost je dobře známá všem, kteří čekali na eliminaci etanolu po konzumaci této látky. Podobně čas, potřebný na snížení koncentrace na polovinu počáteční hodnoty, je závislý na koncentraci, a tedy na každé křivce různý a s ubíhajícím časem se na každé z nich zkracuje.



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

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

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

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

3.8.4 Biologický poločas eliminace

Rychlostní konstanta eliminace

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

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

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

Rovnice, popisující závislost koncentrace léčiva na čase má tvar:

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

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

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

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

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

Po zlogaritmování obou stran rovnice a úpravě získáme:

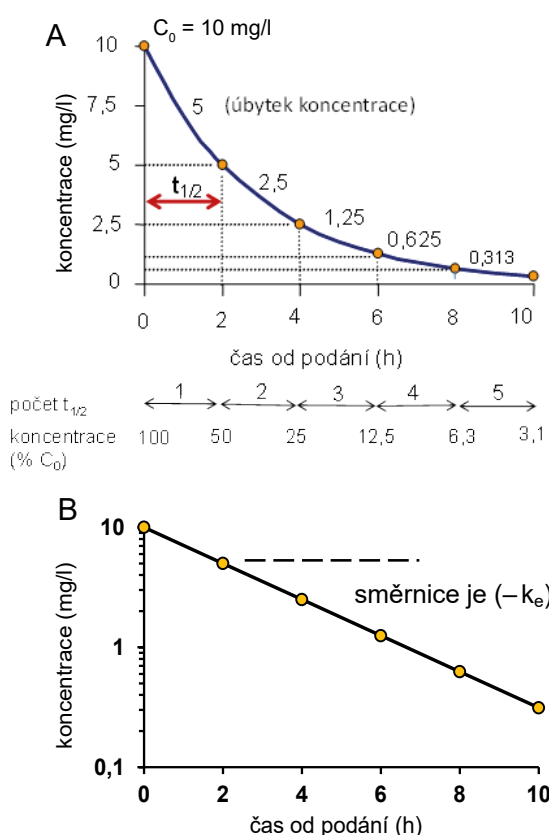
$$t_{1/2} = \ln(2)/k_e \quad [3.15]$$

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

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

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

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



Obr. 3.19 Exponenciální pokles koncentrace léčiva v plazmě po injekčním podání (i.v. bolus) při eliminaci podle kinetiky prvního řádu. Za časový interval rovný biologickému poločas eliminace ($t_{1/2} = 2$ h) se koncentrace sníží vždy na 1/2 výchozí hodnoty.

rychlostí. Později od podání může být pro rychlost poklesu koncentrace určující jiný děj, nejčastěji eliminace. Každá fáze je charakterizována příslušným poločasem poklesu koncentrace, ale o biologický poločas eliminace se jedná až v závěrečné eliminační fázi.

Aby bylo možné rozumět souvislosti mezi rychlostní konstantou eliminace a mezi biologickým poločasem eliminace a již dříve definovanými farmakokinetickými charakteristikami V_d a Cl , musíme věnovat krátký odstavec detailnějšímu matematickému popisu eliminace podle kinetiky prvního řádu. Skutečnost, že rychlost poklesu koncentrace je přímo úměrná koncentraci (viz obr. 3.16), kterou ukázala měření koncentrací léčiv s eliminací podle kinetiky prvního řádu, má matematický zápis:

$$(změna\ koncentrace/čas.\ interval) = -\frac{dc_p}{dt} = (k_e \times c_p), \quad [3.16]$$

kde konstantou úměrnosti je rychlostní konstanta eliminace k_e . Zlomek $(-dc_p/dt)$ vyjadřuje skutečnost, že se jedná o úbytek koncentrace (znaménko mínus) a že hodnotíme změnu koncentrace v limitně krátkém časovém intervalu (provádíme matematickou derivaci). Název „eliminace kinetikou prvního řádu“ vychází z terminologie kinetiky chemických reakcí, kde jako řád je označován exponent nad koncentrací látky v rovnici [3.16], který je v tomto případě roven jedné (umocněním na prvou se číslo nemění a exponent se nezapisuje). Integrací této diferenciální rovnice získáme vztah pro exponenciální pokles hladin léčiva v čase (rovnice [3.13]).

Eliminaci kinetikou nultého řádu pak analogicky popisuje rovnice, ve které exponent nad koncentrací je nula (jakékoli číslo umocněné nulou je rovno jedné):

$$(změna\ koncentrace/čas.\ interval) = -\frac{dc_p}{dt} = (k_e \times c_p^0) = k_e \quad [3.17]$$

Matematická integrace této diferenciální rovnice vede k jednoduchému vztahu pro závislost koncentrace léčiva na čase při platnosti kinetiky eliminace nultého řádu:

$$c_p(t) = c_p(0) - (k_e \times t) \quad [3.18]$$

Interpretace vztahu [3.18] je jednoduchá a křivka koncentrace-čas léčiva s nelineární kinetikou již byla ukázána na obrázku 3.18. Rychlost úbytku koncentrace je konstantní (s časem se nemění) a závislost koncentrace-čas má tvar klesající přímky. Celková doba potřebná pro eliminaci léčiva je přímo úměrná počáteční koncentraci (a tím i dávce) a nepřímo úměrná rychlostní konstantě k_e : pokud $c_p(t) = 0$, je $t = c_p(0)/k_e$.

Vztah mezi farmakokinetickými charakteristikami k_e , Cl a V_d vyplne z úvahy, jak souvisí změna koncentrace v plazmě s množstvím léčiva eliminovaného z organismu. V intervalu dt je toto množství dA dáno rovnicí (viz kap. 3.8.2):

$$-\frac{dA}{dt} = (Cl \times c_p) \quad [3.19]$$

Distribuční objem je definován jako faktor úměrnosti mezi množstvím léčiva v organizmu a jeho aktuální koncentrací v plazmě ($V_d = A/c_p$). Limitně malé změně koncentrace dc odpovídá úbytek množství léčiva $dA = V_d \times dc_p$ a po dosažení do rovnice [3.19]:

$$-\frac{V_d \times dc_p}{dt} = (Cl \times c_p) \quad [3.20]$$

a úpravě

$$-\frac{dc_p}{dt} = \left(\frac{Cl}{V_d} \times c_p\right) \quad [3.21]$$

Porovnáním rovnic [3.20] a [3.21] zjistíme, že hodnota k_e je určena poměrem hodnot clearance a distribučního objemu.

Rychlostní konstantu eliminace a poločas eliminace označujeme jako sekundární farmakokinetické parametry, jejichž velikost je vždy určena hodnotami distribučního objemu a clearancí:

$$k_e = \frac{Cl}{V_d} \quad [3.22]$$

$$t_{1/2} = \ln(2) \times \frac{V_d}{Cl} = 0,7 \times \frac{V_d}{Cl} \quad [3.23]$$

Představme si že V_d je objem plaveckého bazénu a Cl je objem, dopravený čerpadlem za 1 hodinu do filtru. Koncentrace nečistot se za hodinu sníží jen o malý díl (nízká k_e), pokud je bazén velký (velký V_d) a výkon čerpadla malý (malá Cl). Na vyčištění bazénu budeme čekat delší dobu, tj. $t_{1/2}$ je delší.

Poměr objemu očištěného od léčiva za jednotku času ($= Cl$) a celkového objemu, ve kterém je léčivo v organizmu rozptýleno ($= V_d$), což je k_e , rozhoduje o úbytku koncentrace, který s určitou nepřesností odhadneme pomocí následující představy: Je-li k_e např. $0,1 \text{ h}^{-1}$, je za hodinu očištěna jedna desetina ($= 10\%$) z celkového distribučního objemu. Léčivo ze zbývajících částí distribučního objemu (90 % původního množství) se znovu rozptýlí v celkovém objemu a koncentrace se sníží o úměrnou část z výchozí koncentrace (o 0,1, tj. o 10 %).

Rychlostní konstanta k_e vypovídá o účinnosti eliminace. Odpovídá na otázku, jaký díl z počátečního celku (platí pro koncentraci i množství) je eliminován za časovou jednotku.

Při znalosti Cl a V_d snadno vypočítáme k_e a $t_{1/2}$. V praxi je častěji volen přímý postup, který vychází z úpravy již dříve zmíněné rovnice [3.13] pro exponenciální křivku koncentrace-čas. Po zlogaritmování se změni na rovnici přímky:

$$\begin{aligned} c_p(t) &= c_p(0) \times e^{-(k_e \times t)} \\ \ln c_p(t) &= \ln c_p(0) - (k_e \times t) \end{aligned} \quad [3.24]$$

Vyneseme-li do grafu přirozený logaritmus koncentrace na osu y a čas na osu x, získáme přímkou, jejíž směrnice (sklon) je rovna rychlostní konstantě k_e (viz obr. 3.19B).

3.8.5 Význam a využití clearance a biologického poločasu eliminace ve farmakokinetice

O významu a využití Cl a $t_{1/2}$ ve farmakokinetice detailně informují kapitoly 3.9.4 až 3.9.9. Na tomto místě je uveden stručný souhrn.

Clearance

1. Ze vztahu mezi rychlostí eliminace a clearancí (viz kap. 3.8.2) vyplývá, že pokud podáme stejnou dávku dvou léčiv, z nichž první má nižší Cl než druhé, bude celková expozice organizmu prvnímu léčivu s pomalejší eliminací vyšší. Velikost plochy AUC (popsané v kapitole 3.8.3) je podle jednoduché rovnice přímo úměrná dávce D po i.v. podání nebo biologicky dostupné části dávky $F \times D$ v případě extravaskulárního podání (viz část 3.4.3) a nepřímo úměrná Cl :

$$AUC_{i.v.} = \frac{D_{i.v.}}{Cl} \quad [3.25]$$

$$AUC_{p.o.} = \frac{F \times D_{p.o.}}{Cl} \quad [3.26]$$

Podle vztahu [3.25] (získaného matematickou integrací diferenciální rovnice [3.20], popisující rychlost eliminace) určuje hodnota celkové clearance spolu s dávkou celkovou expozici organizmu léčivu po jeho jednorázovém intravenózním podání. Rovnice je v praxi často aplikována při výpočtu Cl z experimentálně získané křivky koncentrace-čas po jednorázovém i.v. podání (AUC se vypočítá lichoběžníkovou metodou).

2. Je-li léčivo podáváno kontinuálně (i.v. infuze) nebo kontinuálně intermitentně (opakované podávání např. *p.o.* nebo *i.v.*), vytvoří se postupně rovnováha mezi rychlostí přísunu léčiva do organismu a rychlostí eliminace (ustálený stav, *steady state*), charakterizovaný ustálenými koncentracemi léčiva. Jejich velikost závisí na Cl a rychlosti dávkování. Celková clearance a terapeutická koncentrace léčiva (tj. účinná a netoxická koncentrace), kterou je žádoucí v ustáleném stavu dosáhnout a udržovat, umožňují výpočet potřebné rychlosti dávkování (udržovací dávka a interval mezi dávkami, podrobně vysvětlení je v části 3.3.7).
3. Celková clearance Cl spolu se zdánlivým distribučním objemem V_d určují hodnotu biologického poločasu eliminace $t_{1/2}$ (viz část 3.8.4).
4. Velikost jaterní a renální clearance dovoluje zhodnotit podíl jater a ledvin na eliminaci léčiva a posoudit nutnost úpravy dávkování při snížené funkci těchto orgánů.

Biologický poločas eliminace

1. Biologický poločas $t_{1/2}$ dovoluje odhadnout čas potřebný k eliminaci léčiva z organismu nebo k poklesu z počáteční koncentrace na jinou koncentraci při přerušení léčby (viz obr. 3.17). Za dobu odpovídající pětinásobku $t_{1/2}$ dojde ke snížení koncentrace až na 3 % počáteční hodnoty (**pravidlo pěti poločasů**).
2. Biologický poločas $t_{1/2}$ lze využít k odhadu časového intervalu, za který se po zahájení pravidelného opakovaného nebo kontinuálního podávání léčiva vytvoří jeho ustálená koncentrace v plazmě. Tento interval není závislý na cestě podání ani rychlosti podávání a určuje ho pouze $t_{1/2}$. Za dobu odpovídající pětinásobku $t_{1/2}$ se koncentrace zvýší na 97 % ustálené koncentrace (**pravidlo pěti poločasů**).
3. Hodnoty $t_{1/2}$ a intervalu mezi dávkami určují stupeň kumulace léčiva v plazmě, tj. rozdíl mezi koncentracemi po první dávce a v ustáleném stavu při pravidelném opakovaném podávání léčiva a také míru kolísání koncentrace léčiva v ustáleném stavu. Čím je delší $t_{1/2}$ a kratší interval mezi dávkami, tím dochází k větší kumulaci a menšímu kolísání koncentrace (viz část 3.9.5 *Farmakokinetika při kontinuálním podání a opakovaném podávání léčiva*, viz obr. 3.28).

Příkladem, dokládajícím význam $t_{1/2}$ v praxi, může být případ mibefradilu (pod obchodním názvem POSICOR), antihypertenziva – blokátoru vápníkových kanálů typu T. Toto zprvu nadějně léčivo bylo po roce od vstupu na trh staženo firmou z prodeje. Prvním důvodem byly lékové interakce s řadou

léčiv, metabolizovaných cytochromy CYP2D6 a CYP3A4. Ukázalo se, že alespoň 25 často předepisovaných léčiv může interagovat s mibefradilem (tj. mohou inhibovat jeho metabolismus prostřednictvím uvedených forem cytochromů) a tyto interakce mohou být nebezpečné. Např. u lovastatinu a simvastatinu severoamerický úřad FDA (Food and Drug Administration) vydal zásadní upozornění na nesprávnost současného podávání těchto dvou hypolipidemik a mibefradilu z důvodu interakce na úrovni CYP3A4. Druhým důvodem bylo nedodržení pravidla pěti poločasů. Po doporučeném přechodu na jiné antihypertenzivum (např. felodipin) nebylo vyčkáno pěti eliminačních poločasů, tedy přibližně 5 dnů – mibefradil má eliminační poločas 17–25 hodin, ale záměna byla provedena dříve (příští den nebo dokonce již po 12 hodinách). Pacienti pak byli vystaveni závažným nežádoucím účinkům (Meyler's Side Effects of Cardiovascular Drugs, Elsevier 2009, kapitola 1, heslo Mibefradil).

3.9 Farmakokinetické základy dávkování léčiv, farmakokinetické modelování

3.9.1 Parametry popisující farmakokinetiku léčiva a jejich význam

Předchozí kapitoly byly věnovány popisu obecných zákonitostí pohybu léčiva v organismu a vysvětlení fyziologické a biochemické podstaty základních farmakokinetických procesů absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece. Dávkování léčiv vyžaduje kvantitativní vyhodnocení rozsahu (= míry) a rychlosti jednotlivých farmakokinetických dějů za použití veličin nazývaných **farmakokinetické parametry**, které byly zavedeny v předchozí kapitole (s výjimkou rychlostní konstanty absorpce k_a a volné frakce léčiva, f_u) (tab. 3.12).

Hodnoty farmakokinetických parametrů jsou zjišťovány ve farmakokinetické studii. Studie spočívá v podání léčiva, vyšetření koncentrací mateřské látky a metabolitů v biologických vzorcích odebraných ve vhodně zvolených časových intervalech a v aplikaci matematických postupů farmakokinetické analýzy. Pro zodpovězení základních otázek, které řeší farmakokinetika (viz tab. 3.5 v úvodu kapitoly 3.1), a pro účely farmakokinetické optimalizace dávkování léčiv je obvykle postačující kvantifikovat koncentraci léčiva ve vzorcích krevní plazmy nebo plné krve. Koncentrace léčiva v systémové cirkulaci je v distribuční rovnováze s léčivem ve tkáních a její změny jsou výsledkem sou-

Tab. 3.12 Farmakokinetické parametry

Parametr	Symbol	Fyzikální rozměr veličiny	Význam
absolutní biologická dostupnost	F	bezrozměrná	rozsah absorpce a presystémové eliminace
rychlostní konstanta absorpce	k_a	1/čas	rychlost absorpce
zdánlivý distribuční objem	V_d	objem	rozsah distribuce
celková clearance	Cl	objem/čas	rychlost očišťování distribučního objemu od léčiva (rychlost eliminace = Cl × koncentrace)
rychlostní konstanta eliminace	k_e	1/čas	rychlost změny koncentrace
biologický poločas eliminace	$t_{1/2}$	čas	čas potřebný pro pokles koncentrace na polovinu
volná frakce léčiva v plazmě	f_u	bezrozměrná	rozsah vazby na proteiny v plazmě

časného působení všech farmakokinetických dějů. Celkové množství látky a metabolitů vyloučené ledvinami do moči je další snadno dostupná a cenná informace. Toto množství závisí na absolutní biologické dostupnosti, rozsahu metabolismu a podílu ledvin na exkreci léčiva a metabolitů. Detailní sledování změn koncentrací léčiva a jeho metabolitů v různých orgánech a tkáních s cílem objasnit distribuci do různých částí organismu je úkolem preklinického a klinického výzkumu. V klinické fázi vývoje léčiv se k tomuto účelu využívají léčiva označená radionuklidy i stabilními izotopy a neinvazivní zobrazovací metody (scintigrafie, nukleární magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie). V omezené míře se uplatňuje také invazivní vyšetření koncentrací ve vzorcích z mikrodiálýzy a z biopsie.

3.9.2 Kompartmentové a nekompartmentové techniky farmakokinetické analýzy

Farmakokinetická analýza se provádí kompartmentovými nebo nekompartmentovými postupy. **Farmakokinetické kompartmentové modely** nahrazují organismus jednoduchou soustavou navzájem oddělených prostorů (= oddílů, kompartmentů) charakterizovaných příslušnými distribučními objemy. V každém kompartmentu je léčivo homogenně rozptýleno a dosahuje v něm celkovou koncentraci, charakteristickou pro daný kompartment. Krev a orgány s rychlým krevním zásobením představují centrální kompartment. Léčivo je aplikováno do centrálního kompartmentu přímo (i.v.) nebo do něho proniká absorpcí z místa podání. Mezi periferními

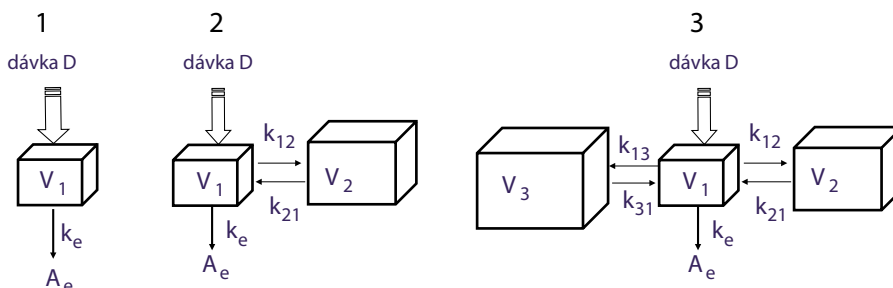
kompartmenty a centrálním kompartmentem probíhá distribuce léčiva. Eliminace se děje očišťováním centrálního kompartmentu od léčiva. Závislost plazmatické koncentrace léčiva na čase ve většině případů dobře vystihuje jednodokompartmentový, dvoukompartmentový nebo tříkompartmentový model (obr. 3.20).

Farmakokinetický kompartmentový model je možné popsat rovnicí nebo soustavou rovnic, která dovolí pro zvolenou dávku a rychlost podání vypočítat koncentraci (= závislá proměnná) v kterémkoli čase po podání (= nezávislá proměnná) a zkonstruovat křivku koncentrace-čas. V rovnicích figurují farmakokinetické parametry. Jejich hodnoty charakterizují molekulu léčiva, lékovou formu, cestu podání a vlastnosti organismu (např. tělesnou hmotnost, rychlost eliminace v játrech a ledvinách atd.). Příkladem je rovnice křivky koncentrace-čas platná pro nejjednodušší jednodokompartmentový model a i.v. injekci léčiva:

$$c(t) = \frac{D}{V_1} \times e^{-k_e t}, \quad [3.27]$$

kde D je dávka, V_1 distribuční objem, e základ přirozeného logaritmu, k_e rychlostní konstanta eliminace a t čas od podání léčiva.

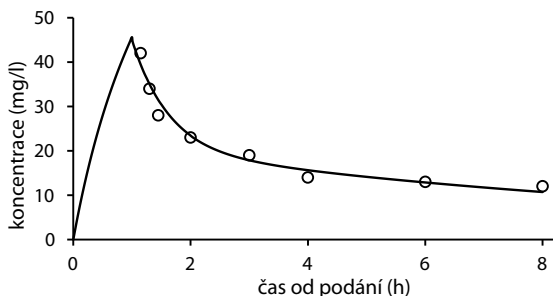
Postup získávání hodnot farmakokinetických parametrů z naměřených koncentrací $c(t)$ je označován jako **farmakokinetické modelování**. Pro zvolený kompartmentový model a příslušnou rovnici hledá farmakokinetický počítačový program metodou nelineární regresní analýzy takové hodnoty farmakokinetických parametrů, aby jimi determinovaná křivka koncentrace-čas optimálně vystihovala



Obr. 3.20 Nejjednodušší kompartmentové modely organismu vystihující farmakokinetiku léčiva (1 – jednoduší kompartmentový, 2 – dvoukompartmentový a 3 – tříkompartmentový model pro rychlé intravenózní podání): V_1 – distribuční objem centrálního kompartmentu; V_2, V_3 – distribuční objemy periferních kompartmentů 2 a 3; k_e – rychlostní konstanta eliminace; $k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$ – rychlostní konstanty přesunu léčiva mezi kompartmenty; A_e – eliminované množství.

naměřené koncentrace (obr. 3.21). To znamená, aby jimi procházela, nebo aby vzdálenost naměřené koncentrace od koncentrace vypočítané rovnicí byla co nejmenší (metoda nejmenších čtverců).

Nekompartmentové postupy zjišťování hodnot farmakokinetických parametrů nevycházejí z předpokladu, že farmakokinetiku vystihuje některý z kompartmentových modelů organismu. Pro výpočet farmakokinetických parametrů nevyužívají rovnice a soustavy rovnic popisující pohyb léčiva v kompartmentovém modelu. Hodnoty základních farmakokinetických parametrů odvozují pomocí aplikace statistické teorie momentů na křivku koncentrace-čas a dalšími matematickými postupy nezávislými na konkrétní představě o pohybu léčiva v organismu, jako jsou např. výpočet plochy AUC lichoběžníkovou metodou a biologického poločasu eliminace lineární regresní analýzou závislosti logaritmu koncentrace na čase.

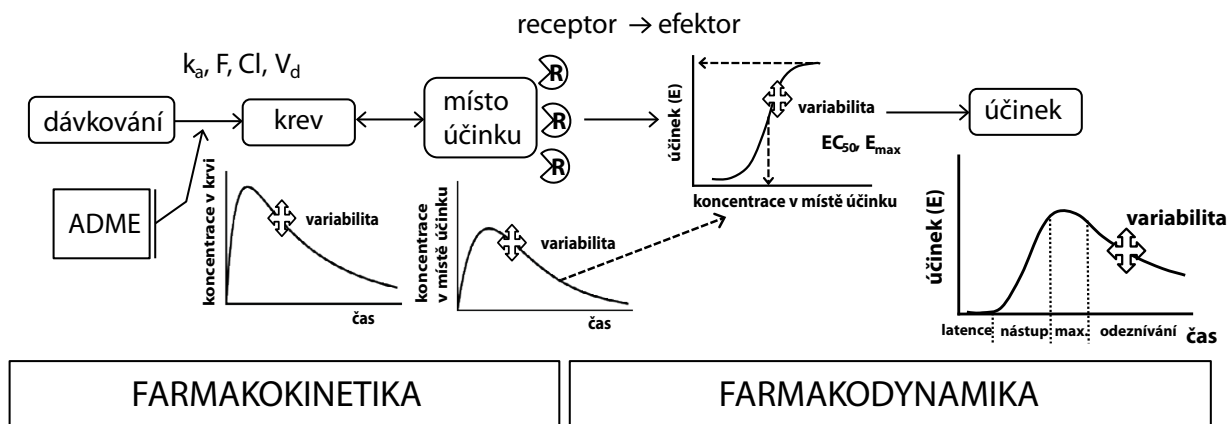


Obr. 3.21 Plazmatické koncentrace antibiotika vankomycinu (o) podaného v i.v. infuzi. Rovnice závislosti koncentrace na čase (křivka koncentrace-čas) byla získána odhadem optimálních hodnot farmakokinetických parametrů dvoukompartmentového modelu nelineární regresní analýzou s využitím metody nejmenších čtverců.

Pokud jsou známy hodnoty farmakokinetických parametrů, je s využitím zvoleného kompartmentového modelu možné provést farmakokinetické modelování a předpovědět (predikovat) křivku koncentrace-čas pro různé dávkovací režimy. Pro konkrétního pacienta je tak navrženo optimální dávkování, při kterém jsou predikované koncentrace léčiva ve farmakoterapeutickém okně (viz část 3.9.8). Tento postup se nazývá **farmakokineticky řízená individualizace farmakoterapie**. Je součástí terapeutického monitorování léčiv.

3.9.3 Význam křivky koncentrace-čas

Intenzitu a časový průběh reakce organismu na podání léčiva (působení léčiva) ovlivňuje mnoho na sebe navazujících a vzájemně se ovlivňujících dějů (obr. 3.22). Pro jejich rychlost a rozsah je charakteristická interindividuální variabilita, která komplikuje farmakoterapii a bývá příčinou nedostatečného terapeutického účinku nebo nežádoucích účinků léčiv. Farmakokinetická fáze působení léčiva určuje vztah mezi dávkováním a časovou závislostí koncentrace léčiva v biologické tekutině v místě účinku v blízkosti molekulárního cíle pro léčivo (receptor, enzym aj.). Farmakodynamická fáze začíná interakcí léčiva s cílem a pokračuje přenosem signálu z receptoru, ovlivněním efektoru a rozvojem hlavního účinku a vedlejších účinků. Léčivo svými účinky může změnit funkci orgánů zapojených do farmakokinetických dějů. Jeho působení je modulováno kompenzačními reakcemi organismu. **Časová závislost koncentrace léčiva v krvi nebo v plazmě (křivka koncentrace-čas) představuje základní informaci o výsledku biofarmaceutické a farmakokinetické fáze.** Promítá se do ní dávkování léčiva, cesta podání, vlastnosti lékové formy



Obr. 3.22 Fáze působení léčiva a jejich vliv na časovou závislost intenzity účinku, tj. křivku účinek-čas. Farmakokinetická fáze působení léčiva ovlivňuje vztah mezi dávkováním a křivkami koncentrace v plazmě-čas a koncentrace v místě účinku-čas. Farmakodynamická fáze začíná interakcí léčiva s cílem a pokračuje přenosem signálu, ovlivněním efektoru a rozvojem hlavního účinku a vedlejších účinků. Zahnuje i kompenzační reakce organismu vyvolané přítomností léčiva.

a molekuly léčiva a vlastnosti organismu ovlivňující rozsah a rychlost farmakokinetických procesů absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece (ADME). U většiny léčiv je vazba na molekulární cíl reverzibilní a počet obsazených míst závisí na koncentraci léčiva v jeho okolí, která se mění v závislosti na křivce koncentrace-čas léčiva v plazmě. Z výše uvedených důvodů je intenzita účinku lépe určena velikostí plazmatické koncentrace léčiva než dávkou. Je možné ji lépe předpovědět pomocí koncentrace než podle dávky. Rychlost, s jakou je dosažena a obnovována distribuční rovnováha mezi léčivem v plazmě a v místě účinku a rovnováha mezi volným a na molekulární cíl navázaným léčivem, je pro různá léčiva odlišná. Záleží na vlastnostech léčiva a na molekulárního cíle a na anatomických poměrech v místě účinku.

Pokud je ve farmakokinetické studii získána křivka koncentrace-čas léčiva v plazmě a odvozeny farmakokinetické parametry, značně to ulehčí interpretaci vztahu mezi dávkováním a účinkem léčiva. Následně může být úpravou dávkování kompenzován vliv interindividuální variability farmakokinetiky na vztah mezi dávkou a koncentracemi léčiva v plazmě. U jedinců s příliš nízkými koncentracemi se dávkování zvýší a naopak. Vodítkem pro optimalizaci dávkování je, aby křivka koncentrace-čas byla ve farmakoterapeutickém okně, tj. v rozmezí pro terapeuticky účinné a z hlediska nežádoucích účinků bezpečné koncentrace (viz část 3.8.4).

3.9.4 Farmakokinetika po jednorázovém podání léčiva

Křivka koncentrace-čas po jednorázovém podání léčiva závisí na dávce, cestě a technice podání, lékové formě, molekule léčiva a na vlastnostech organismu.

Farmakokinetika po rychlé i.v. injekci (i.v. bolus) byla vysvětlena v kapitolách *Distribuce a cesty podání*. Neuplatňuje se absorpce a biologicky dostupná je celá podaná dávka (absolutní biologická dostupnost $F = 1$), která je rychle aplikována do systémové cirkulace. Tvar křivky koncentrace-čas je charakteristický: počáteční koncentrace jsou vysoké a jejich pokles je způsoben procesy distribuce a eliminace (viz obr. 3.15, 3.17 a 3.26). Od podání až do vytvoření distribuční rovnováhy převažuje distribuce z krve do tkání a tomu odpovídá u léčiv snadno prostupujících cévní endotel velmi rychlý počáteční pokles koncentrace.

Farmakokinetika po extravaskulárním podání. Perorální podání je nejčastější cesta. Průnik léčiva do systémové cirkulace po podání p.o. je oddálený a zpomalený. Rychlost uvolňování léčiva z lékové formy a rychlost a rozsah absorpce výrazně ovlivňují křivku koncentrace-čas. Absorpce léčiva z GIT probíhá obvykle rychlostí přímo úměrnou koncentraci léčiva v místě absorpce (kinetika I. řádu). Charakterizuje ji **rychlostní konstanta absorpce** k_a . Z důvodu postupného úbytku množství léčiva v místě absorpce se rychlost absorpce s ubíhajícím časem od podání snižuje. Přísun léčiva do organismu se zpomaluje a z důvodu stoupající plaz-