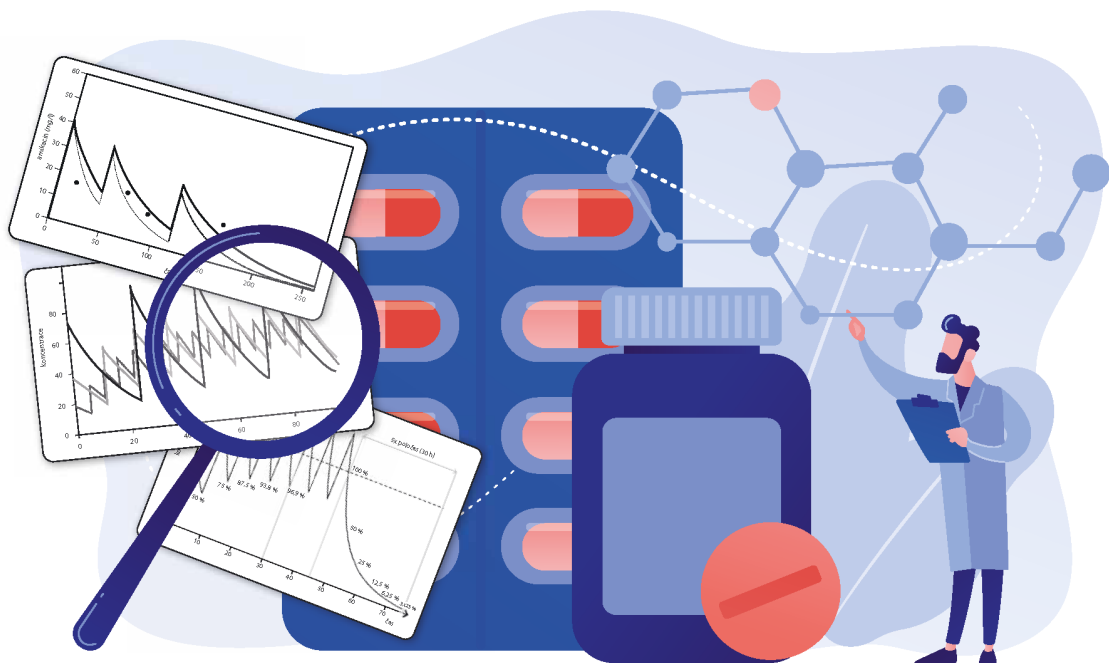


Jan Miroslav Hartinger, Martin Šíma, Ondřej Slanař

Základní a aplikovaná farmakokinetika

terapie, monitorování, praktické výpočty





MOTTO:

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift;
allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.“

Paracelsus

Jan Miroslav Hartinger, Martin Šíma, Ondřej Slanař

Základní a aplikovaná farmakokinetika

terapie, monitorování, praktické výpočty

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.

**PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D., doc. PharmDr. Martin Šíma, Ph.D.,
prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.**

ZÁKLADNÍ A APLIKOVANÁ FARMAKOKINETIKA **terapie, monitorování, praktické výpočty**

Recenzent: prof. PharmDr. Ján Klimas, PhD., MPH

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

© Grada Publishing, a.s., 2026

Cover Photo © depositphotos.com, 2026

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

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 361. publikaci

Odpovědná redaktorka Bc. Gabriela Glezgová

Sazba a zlom Josef Lutka

Obrázky dodali autoři

Počet stran 200

1. vydání, Praha 2026

Vytiskla TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

Podpořeno MZ ČR – RVO-VFN64165.

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

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

ISBN 978-80-271-8384-5 (ePub)

ISBN 978-80-271-8383-8 (pdf)

ISBN 978-80-271-5775-4 (print)

Obsah

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

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

11.3 Imunosupresiva	177
11.3.1 Cyklosporin A	178
11.3.2 Takrolimus	181
11.4 Biologická léčiva	181
11.4.1 Rituximab	182
12 Jak číst populační farmakokinetické modely	185
Rejstřík	189
Souhrn	195
Summary	197

Seznam zkratek

ABW	adjusted body weight (upravená/korigovaná tělesná hmotnost)
ACE I	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
ADA	protilátky proti molekule biologického léčiva (anti-drug antibodies)
AHR	aryl hydrokarbonový receptor
ALT	alaninaminotransferáza
ALP	alkalická fosfatáza
AST	aspartátaminotransferáza
AUC	plocha pod křivkou plazmatických koncentrací léčiva v čase
BAV	biologická dostupnost (někdy též značena F)
BCS	Biopharmaceutical Classification System
C	koncentrace léčiva v séru
CAR	konstitutivní androstanový receptor
C_{ss}^{av}	průměrná sérová koncentrace léčiva v ustáleném stavu
CKD	chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (rovnice používaná k odhadu glomerulární filtrace)
CL	clearance
CL_{cr}	clearance kreatininu
C_{max}	maximální plazmatická koncentrace léčiva
C_{min}	minimální plazmatická koncentrace léčiva
C_{pl}	plazmatická koncentrace
C_{ss}	sérová koncentrace léčiva v ustáleném stavu
C_{trough}	údolní koncentrace léčiva
D	dávka
DPD	dihydropyrimidin dehydrogenáza
eGFR	estimated glomerular filtration rate (odhad glomerulární filtrace)
F	biologická dostupnost (někdy též značena BAV)
ft>MIC	čas, kdy koncentrace volné frakce léčiva je nad minimální inhibiční koncentrací
GIT	gastrointestinální trakt
GMT	gamaglutamyltransferáza (též GGT)
GR	glukokortikoidní receptor
i.m.	intramuskulární podání
i.v.	intravenózní podání
IBW	ideální tělesná hmotnost
INR	mezinárodní normalizovaný poměr tromboplastinového času
k_a	absorpční konstanta
k_e	eliminační konstanta
KVS	kardiovaskulární
LBW	tukuprostá váha
LD	nasyčovací dávka
MD	udržovací dávka
MIC	minimální inhibiční koncentrace

MRSA	met icilin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
NAT	N-acetyltransferáza
OAT4	přenašeč pro organické anionty 4
pKa	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny
p.o.	perorální podání
PXR	pregnanový xenobiotický receptor
s.c.	subkutánní podání
S _{cr}	koncentrace kreatininu v séru
SPC	souhrn údajů o přípravku
t	čas v době změření koncentrace léčiva
t _{1/2}	eliminační poločas
TBW	celková tělesná hmotnost
TDM	terapeutické monitorování léčiv
TNF	tumor necrosis faktor
TPMT	thiopurin-methyltransferáza
UGT	uridindifosfát glukuronosyltransferáza
V ₁	objem centrálního kompartmentu
V ₂	objem periferního kompartmentu
Vd	distribuční objem
VRE	vankomycin rezistentní enterokoky
VRSA	vankomycin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
τ	dávkovací interval

Úvod

Farmakokinetika se zabývá osudem léčiva v organismu. Na rozdíl od farmakodynamiky, která zkoumá vlastní účinek léčiva, tedy např. jeho reakci s daným receptorem a vliv na fyziologické pochody v organismu („co dělá léčivo s organizmem“), se farmakokinetika zabývá **absorpcí**, **distribucí**, **metabolizací** a následnou **exkrecí** léčiva z organismu (zkratka ADME, „to, co dělá organizmus s léčivem“). Metabolizace a exkrece je někdy souhrnně označována jako eliminace.

Kromě popisu základních farmakokinetických principů se předkládaná monografie zabývá rovněž principy terapeutického monitorování léčiv (TDM – therapeutic drug monitoring), tedy aplikací farmakokinetiky při individualizaci dávek pro konkrétního pacienta s využitím znalosti hladin léčiva v krvi. Jedná se o jeden ze základních prostředků personalizované medicíny (léčebných postupů „šitých na míru“ konkrétnímu pacientovi), a lze tedy předpokládat další rozvoj této oblasti do budoucna.

Tento učební text má za cíl shrnout základy aplikované farmakokinetiky významné pro lékaře, klinické farmaceuty a studenty lékařství a farmacie. Text je pro větší srozumitelnost doplněn četnými příklady. Modelové kazuistiky uváděné v tomto textu jsou zjednodušené případy z klinické praxe. Nejedná se tedy pouze o teoretické didaktické ilustrace, ale o popis reálných situací.

1 Prostup léčiva biologickými membránami

Organismus lze chápat jako soubor různých kompartmentů (oblastí) oddělených semi-permeabilními membránami. Vlastnosti membrán ovlivňují pohyb léčiva v organismu na všech úrovních farmakokinetiky, ať již se jedná o vstřebání skrz sliznici GIT, přestup z krve do cílového orgánu, kde má léčivo působit, nebo třeba vstup membránou glomerulu z krve do primární moči. Pokud je léčivo podáno systémově, zpravidla se rychle distribuuje v krevním řečišti. V některých orgánech je přechod léčiv z krve rychlejší díky volnějším spojům mezi buňkami endotelu (játra), jinde jsou spoje mezi těmito buňkami velice těsné (tight junctions) a léčiva musí procházet přes cytoplasmu buněk (hematoencefalická bariéra). V případě malých molekul chemicky definovaných léčiv jsou to jejich fyzikálně-chemické vlastnosti, které určují, jaké membrány jsou pro léčivo lehce, nebo naopak obtížně prostupné, a tak ovlivňují jeho osud v organismu. U velkých molekul biologických léčiv se při distribuci v organismu uplatňují také jejich interakce se specifickými buněčnými receptory (biologické vlastnosti).

1.1 Vlastnosti léčiva ovlivňující jeho vstup biologickými membránami

1.1.1 Velikost molekuly a tvar molekuly

Velikost molekuly je vyjadřována molární hmotností M s jednotkami g/mol, případně v Daltonech (Da). Jedná se pouze o různé odvození stejné hodnoty, takže $1 \text{ Da} = 1 \text{ g/mol}$. Velikost různých léčiv se dramaticky liší (tab. 1.1).

Tab. 1.1 Příklady variability molární hmotnosti léčiv

Léčivo	M (g/mol)	Indikace
lithium (Li)	6,9	bipolární afektivní porucha (stabilizátor nálady)
bikarbonát sodný (NaHCO ₃)	84,0	metabolická acidóza
5-fluorouracil	130,0	cytostatikum (antimetabolit pyrimidinů)
perindopril	368,5	antihypertenzivum (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu)
vankomycin	1449,3	antibiotikum (glykopeptid)
inzulin	5807,6	terapie diabetu mellitu
trastuzumab	145531,5	terapie karcinomu prsu (protilátka proti receptoru pro epidermální růstový faktor)

Malé molekuly (např. CO₂ či voda) a lipofilní molekuly (benzen) mohou prostupovat biologickými membránami bez omezení. Větší molekuly potřebují specifické membránové přenašeče, nebo mohou pronikat póry v buněčné membráně (např. sodíkové

kanály). Pokud se jedná o molekuly charakteru polypeptidů, jediná možnost, jak mohou proniknout do buněk, je endocytóza. To platí třeba pro monoklonální protilátky, které se distribuují do tkání pomocí transcytózy (stejně jako endogenní protilátky jsou na jedné straně buňky pohlceny do endozomů a vypuštěny na druhé straně). Dále hraje v některých případech významnou roli i tvar molekuly, nicméně tato problematika je již nad rámec této monografie.

1.1.2 Lipofilita

Jako lipofilitu označujeme ochotu molekuly rozpouštět se v nepolárních (organických) rozpouštědlech (benzen, ether atd.). Naopak hydrofilita popisuje ochotu molekuly rozpustit se ve vodě, případně jiných polárních rozpouštědlech (etanol, aceton atd.). Lipofilita se často vyjadřuje pomocí logaritmu rozdělovacího koeficientu oktanol/voda – $\log P_{o/w}$. Systém oktanol/voda byl vybrán, protože napodobuje vlastnosti lipofilních biologických membrán (fosfolipidových dvojvrstev) ve vodném prostředí organismu.

Technické provedení testů lipofility pomocí vytřepávání v dělicí nálevce je poměrně jednoduché a názorné: zkoumaná molekula se přidá k soustavě dvou nemísitelných tekutin – v tomto případě polární vody a nepolárního oktanolu, a následně probíhá vytřepávání, při kterém dojde k rozdělení molekul látky podle jejich rozpustnosti mezi obě tekutiny. Po ukončení třepání, když se opět ustálí rozmezí mezi kapalinami, odebere se vzorek vody i oktanolu a změří se koncentrace zkoumané molekuly v každém z těchto rozpouštědel. Výsledek je prezentován jako logaritmus poměru koncentrace v oktanolu a koncentrace ve vodě.

Míra lipofility molekuly léčiva významně ovlivňuje jak jeho průnik biologickými membránami, tak celkovou distribuci v organismu (viz kap. 3). Plazmatickou membránu lze chápat jako tenkou lipofilní vrstvu tvořenou alifatickými řetězci mastných kyselin fosfolipidů (lipofilní „ocasní“ část molekuly), obklopenou z obou stran hydrofilním prostředím, do kterého jsou molekuly fosfolipidů „zakotveny“ hydrofilními „hlavovými“ částmi. Léčivo tedy musí být pro spontánní prostup touto bariérou dostatečně hydrofilní, aby se k ní vůbec dostalo, ale zároveň dostatečně rozpustné v tucích, aby jí mohlo proniknout. V praxi při vývoji léčiv se využívá např. Lipinského pravidlo, že pro perorálně podávaný lék má mít $\log P_{o/w} < 5$, aby byl schopen proniknout buněčnou membránou.

V případě, že je hodnota $\log P_{o/w}$ nízká (pro hydrofilní substance nabývá negativních hodnot) jedná se o hydrofilní sloučeninu, která neprosteoupí fosfolipidovou dvojvrstvou, pokud nemá specifický přenašeč. Naopak vysoká hodnota svědčí pro sloučeninu, která se ochotněji rozpouští v lipofilních (nepolárních) rozpouštědlech a bude se rozpouštět v buněčné membráně (může se zde i kumulovat). Problém u těchto léčiv může spočívat v jejich obtížném uvolnění do hydrofilního prostředí (trávenina, krev apod.). Ukázky variability v lipofilitě různých léčiv uvádí tabulka 1.2.

Tab. 1.2 Variabilita lipofility různých léčiv (zdroj: www.drugbank.ca), uvedené hodnoty se mohou měnit podle podmínek, ve kterých byl $\log P_{o/w}$ určen (např. teplota)

Léčivo	$\log P_{o/w}$	Použití
heparin	-13,2	antikoagulace (snížení krevní srážlivosti)
amikacin	-7,4	antibiotikum (aminoglykosid)
vancomycin	-3,1	antibiotikum (glykopeptid)
ibandronát	-2,1	terapie osteoporózy (antiresorpční léčivo)
5-fluorouracil	-0,89	cytostatikum (antimetabolit)
amlodipin	3,0	antihypertenzivum (blokátor vápníkových kanálů)
azitromycin	4,02	antibiotikum (makrolid)
amiodaron	7,57	antiarytmikum

Z tabulky 1.2 lze vyčíst mnohé o vlastnostech léčiv. Zjistíme, že amikacin, jako extrémně hydrofilní molekula, nebude pronikat biologickými membránami a bude se držet v hydrofilním prostředí extracelulární tekutiny (pokud nebude aktivně vstřebáván pomocí přenašečů, jako např. do buněk ledvinných tubulů). Naopak amiodaron nebude dosahovat v krvi ani zdaleka tak vysokých koncentrací jako v tukové tkáni, kde se daleko lépe rozpouští a kumuluje. Hydrofilní antibiotika, jako je amikacin nebo vankomycin, dobře ochrání krevní oběh, nicméně nelze je použít pro terapii intracelulárních parazitů. Naproti tomu azitromycin může být použit i k terapii chlamydiových a boreliových infekcí, protože proniká do buněk velice ochotně. S lipofilitou léčiv významně souvisí jejich distribuční objem (V_d) (viz dále).

1.1.3 Acidobazické vlastnosti

V případě, že molekula ztrácí, nebo přijímá proton (pH dependentní ionizace) a získává tím záporný, či kladný náboj, zcela zásadně se zvyšuje její hydrofilita. Ochota kyseliny uvolnit proton, nebo zásady proton přijmout se vyjadřuje disociační konstantou pK_a a vychází ze strukturních vlastností molekul (chemické funkční skupiny a jejich okolí). Zásady mají $pK_a > 7$ (silné zásady > 11), zatímco kyseliny mají $pK_a < 7$ (silné kyseliny < 3). Většina molekul léčiv patří mezi slabé kyseliny nebo zásady. Pomocí Henderssonovy-Hasselbachovy rovnice potom můžeme vypočítat, jaký je poměr koncentrace ionizovaných a neionizovaných molekul.

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right) \quad \text{pro kyseliny}$$

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[B]}{[BH^+]} \right) \quad \text{pro zásady}$$

Vzorec 1.1 Henderssonova-Hasselbachova rovnice

Z uvedené rovnice mimo jiné vyplývá, že pK_a se rovná hodnotě pH, při které je 50 % molekul léčiva ionizovaných ($[A^-]/[AH]$, resp. $[B]/[BH^+]$ se rovná 1). Pokud má látka $pK_a < 7$, a jedná se tedy o kyselinu, bude se stoupajícím pH stoupat hodnota $\log([A^-]/[AH])$, což vyjadřuje, že stoupá koncentrace ionizovaných molekul na úkor koncentrace molekul neutrálních. Pro zásady pak platí opačné pravidlo.

Ionizované kyselině nebo zásadě je znemožněno spontánně pronikat biologickými membránami (rozdělovací koeficient $\log P_{o/w}$ pro ionizovanou molekulu nabývá extrémně záporných hodnot). Na rozhraní kompartmentů tedy vzniká prostředí se semi-permeabilní membránou, která propustí pouze nenabitou molekulu. Na obou stranách membrány však může být rozdílné pH, např. kyselé v cytosolu uvnitř buňky a mírně zásadité v extracelulární tekutině. Vzhledem k tomu, že volně prostupovat může pouze nenabitá část molekul, dochází k ustálení rovnováhy pouze mezi nenabitými molekulami (koncentrace neionizovaných molekul na obou stranách membrány je stejná). V buňce se však budou molekuly slabé zásady ionizovat a tím bude zpočátku klesat koncentrace nenabitě molekuly. Aby byla udržena rovnováha podle Henderssonovy-Hasselbachovy rovnice, budou další a další nenabitě molekuly přecházet z extracelulárního prostoru do buněk, kde se opět jejich část ionizuje, a je tedy obrazně „v pasti“, protože se nedostane zpět přes plazmatickou membránu (ion trap). Celková koncentrace zásady (ionizované + neionizované molekuly) na straně membrány s nižším pH tedy stoupá oproti prostředí s vyšším pH. Matematicky lze tento jev vyjádřit právě pomocí Henderssonovy-Hasselbalchovy rovnice. Vzhledem k tomu, že pK_a je veličina určená strukturou molekuly a empiricky zjištěná (v daných podmínkách neměnná), musí v případě poklesu pH docházet ke změně poměru $[B]/[BH^+]$ ve prospěch $[BH^+]$. U kyselin platí opačné pravidlo. Ukázky pK_a různých léčiv jsou v tabulce 1.3.

Tab. 1.3 Variabilita pK_a (acidobazických vlastností) vybraných léčiv, (zdroj: www.drugbank.ca), uvedené hodnoty se mohou měnit podle podmínek, ve kterých byla pK_a určena (např. teplota)

Léčivo	pK_a	Použití
bikarbonát sodný (NaHCO ₃)	10,3	metabolická acidóza
morfin	8,2	analgetikum (anodynum)
fenobarbital	7,3	antiepileptikum
methotrexát	4,7	cytostatikum, imunosupresivum (antimetabolit kyseliny listové)
warfarin	5,8	antikoagulancium (brání syntéze srážecích faktorů)
kyselina acetylsalicylová	3,5	analgetikum, antipyretikum, antiflogistikum, antiagregans

Z tabulky 1.3 vyplývá, že kyselina acetylsalicylová bude málo disociovaná v kyselém prostředí a začne se tedy vstřebávat již v žaludku, nebo že morfin naopak v žaludku přijme

proton a bude se v kyselém prostředí koncentrovat (ion trapping – vychytávání a zakoncentrování bazických léčiv v kyselém prostředí). Pokud je pacient předávkován methotrexátem a potřebujeme zvýšit jeho vylučování do moči, je základním postupem alkalizace moči (podávání bikarbonátu) stejně jako při otravách jinými látkami povahy slabých kyselin. Navíc se tím významně zvyšuje rozpustnost methotrexátu ve vodném prostředí moči a zamezí se tak jeho krystalizaci s následným poškozením ledvin krystalurii.

Příklad: Molekula methotrexátu má pK_a cca 4,7, a jedná se tak o kyselinu. Proces zakoncentrování tohoto léčiva v moči je schematicky znázorněn na obrázku 1.1. Je jasně vidět, že při alkalizaci moči (jedno z důležitých opatření při předávkování methotrexátem) dochází k výrazně vyšší kumulaci methotrexátu v moči.

1.2 Způsoby, jakými léčiva pronikají přes biologické membrány

Molekuly léčiva mohou pronikat do buňky čtyřmi různými způsoby:

1. prostou difuzí přes lipidovou dvojvrstvu,
2. přestupem přes iontové kanály a vodní póry (difuzí nebo filtrací),
3. transportem pomocí membránových proteinů (po koncentračním spádu, nebo i proti němu za spotřeby energie),
4. endocytózou (pinocytóza a fagocytóza).

1.2.1 Prostá difuze lipidovou dvojvrstvou

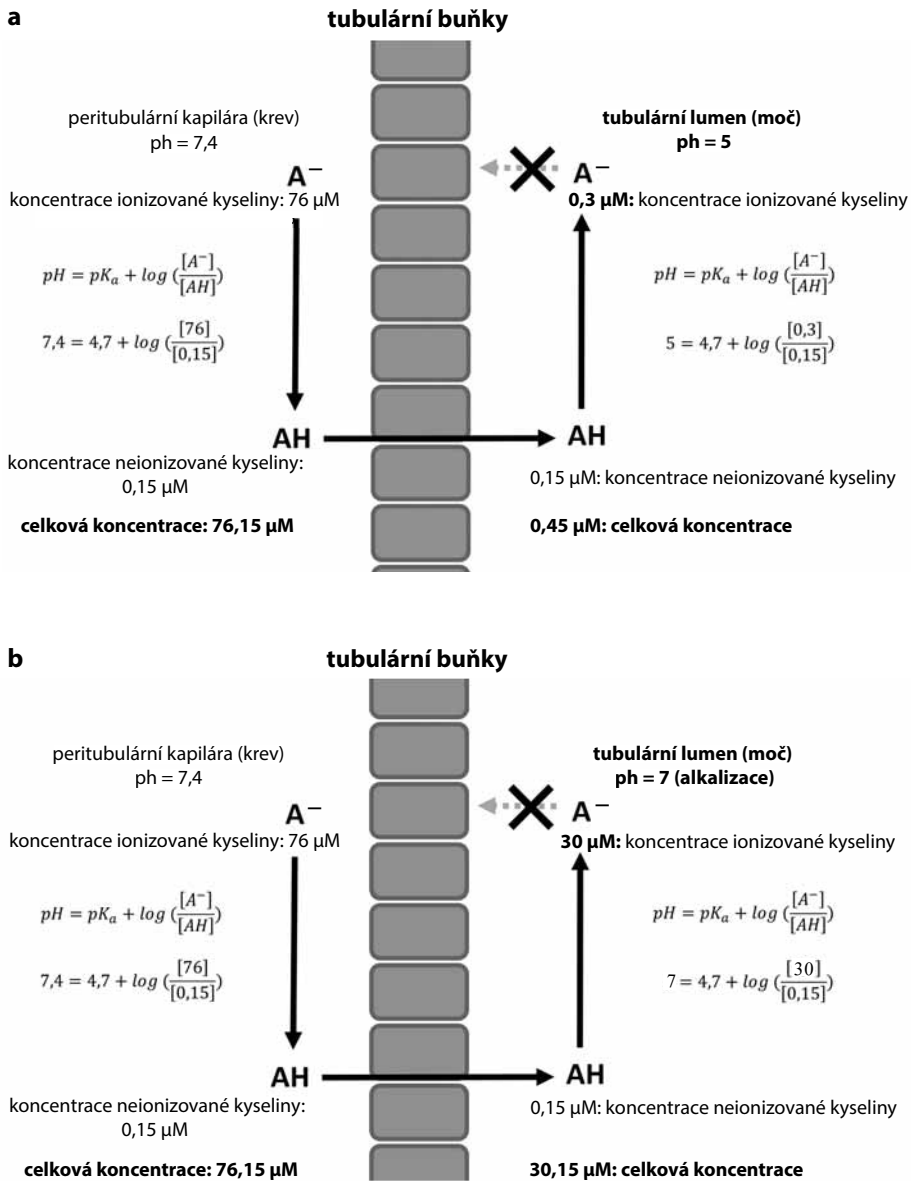
Jedná se o transport, který probíhá bez spotřeby energie vždy po koncentračním spádu z oblasti s vyšší koncentrací do oblasti s nižší koncentrací do ustavení rovnovážného stavu, kdy na obou stranách membrány je stejná koncentrace léčiva. Prostou difuzí pronikají přes membránu pouze menší a lipofilní molekuly. Mnoho léčiv má charakter slabé kyseliny či zásady. Schopnost prostoupit pasivní difuzí přes membránu je pak závislá na stupni disociace molekuly – prostoupit může pouze nedisociovaná forma léčiva. Disociace pak závisí na pK_a molekuly a na pH prostředí (viz kap. 1.1.3).

Rychlost pasivní difuze lze vyjádřit pomocí Fickova zákona:

$$T = P \times A \times \frac{(C_1 - C_2)}{S}$$

Vzorec 1.2 Fickův zákon. T je difuzní tok ($\text{mol} \times \text{m}^{-2} \times \text{s}^{-1}$), P je koeficient permeability (s^{-1}), A je absorpční plocha (m^2), S je síla membrány (m) a C_1 a C_2 jsou koncentrace léčiva na obou stranách membrány (mol/m^3).

Koeficient permeability fosfolipidové dvojvrstvy je vysoký pro lipofilní malé molekuly (které difundují) a nízký pro hydrofilní a velké molekuly, které prostupují buď membránovými póry, nebo pomocí specifických přenašečů.



Obr. 1.1 Eliminace methotrexátu ($\text{pK}_a = 4,7$) do moči. Při pH moči 5 (a) je koncentrace methotrexátu v moči výrazně nižší než v plazmě, neboť koncentrace ionizované molekuly je pouze 2krát větší než koncentrace neionizované. Oproti tomu při alkalizaci moči na pH 7 (b) je celková koncentrace methotrexátu v moči mnohem vyšší (konkrétně 67krát) než při pH 5, neboť je zde 100krát větší množství ionizované složky, která neproniká zpět do krve.

1.2.2 Difuze přes iontové kanály a membránové póry

Přes uvedené principy nemusí v některých případech být biologické membrány zcela nepropustné pro hydrofilní molekuly. Při řadě fyziologických procesů naopak velice rychle přestupují přes buněčné membrány velká množství iontů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} atd.), jenž jsou vzhledem ke svému náboji velice polární. Děje se tak pomocí iontových kanálů. Tuto cestu mohou využívat i některá léčiva (např. lokální anestetika pomocí sodíkových kanálů). Iontové kanály mají určitou selektivitu danou velikostí póru (nepropouští větší molekuly) a jejich nábojem (přes sodíkový kanál nemůžou procházet negativně nabitě molekuly). Iontové kanály se mohou uzavírat a otevírat, což mění dramaticky propustnost membrány pro daný iont, ale i léčiva, která využívají tuto cestu transportu do buňky. Např. lokální anestetika budou ochotněji pronikat do intenzivně drážděného nervu, neboť v průběhu jednotlivých akčních potenciálů bude sodíkový kanál otevřený.

V organismu se rovněž vyskytují membránové póry, které nemají funkci iontových kanálů a umožňují vstup hydrofilních molekul. Např. střevní stěna je propustná pro molekuly < 400 Da (póry velikosti 0,6–0,8 nm), endotel krevních kapilár je propustný pro molekuly < 50 kDa (3,0 nm). Stejně jako v případě pasivní difuze není při přestupu přes membránové póry a iontové kanály třeba dodávat energii.

1.2.3 Filtrace

Filtrace je nespecifický přestup přes póry poháněný tlakovým gradientem. Uplatňuje se např. při glomerulární filtraci, kdy jsou do primární moči filtrovány molekuly menší než albumin (< 67 kDa). Selektivita je zde určena především velikostí pórů a zčásti jejich nábojem. Tento princip se rovněž uplatňuje při náhradě renálních funkcí pomocí hemofiltrace. Energie pro tento způsob přestupu je čerpána z hydrostatického tlaku vytvářeného pumpou dialyzačního přístroje.

1.2.4 Transport pomocí membránových proteinů

Přenos léčiv přes membránu pomocí transportních proteinů probíhá následujícím mechanismem: nejprve je nutné, aby došlo k rozpoznání přenášené molekuly (ligandu) transportním proteinem a k vazbě ligandu na protein; vazba ligandu pak vyvolá konformační změny proteinu, které vedou k translokaci ligandu na druhou stranu membrány; nakonec musí dojít k uvolnění ligandu z vazby a k obnově původní konformace transportního proteinu. Tento proces může probíhat bez dodání energie – pasivní transport neboli tzv. facilitovaná difuze, nebo s dodáním energie – aktivní transport.

Buď se jedná o přenos jednoho ligandu – uniport, nebo může být přenos jednoho ligandu spřažen se současným přenosem jiného ligandu – pak mluvíme o symportu (přenos obou ligandů probíhá stejným směrem) či antiportu (přenos ligandů probíhá opačným směrem). Často v takovém případě přechází jeden ligand po koncentračním spádu a dodává energii pro transport druhého ligandu proti koncentračnímu spádu.

Přenašeče mají dvě důležité vlastnosti: specifitu a saturabilitu. Specifita určuje nároky na strukturu ligandu – jinými slovy, čím je vyšší specifita, tím je nižší počet

ligandů, se kterými transportní protein vstupuje do interakce. Saturabilita určuje maximální kapacitu přenosu přes biologickou membránu, která může být určena počtem přenašečů. Buňky mohou přenašeče internalizovat, nebo naopak umístit do membrány a tím zvyšovat či snižovat transportní kapacitu pro daný ligand (např. glukózu). V případě, že je na jedné straně membrány tolik ligandu, že je transportní kapacita membránových přenašečů saturována, dojde ke změně kinetiky přenosu z 1. na 0. řád (viz kap. 8 Matematický popis farmakokinetických procesů).

Další důležitou vlastností tohoto typu přenosu je skutečnost, že ligandy také mohou o vazbu na transportér kompetovat a vzájemně se z této vazby vytěsňovat.

1.2.4.1 Facilitovaná difuze

Hnací silou tohoto transportu je, podobně jako u prosté difuze, koncentrační gradient a není třeba dodávat žádnou další energii. Díky membránovým transportérům mohou takto přes membránu postupovat i látky s nízkým rozdělovacím koeficientem oktanol/voda, které by prostou difuzí přes membránu neprošly.

1.2.4.2 Aktivní transport

Aktivní transport vyžaduje dodání energie zejména k uvolnění ligandu z vazby na protein po translokaci na druhou stranu membrány a k obnovení původní konformace transportéru. Zdrojem energie bývá nejčastěji hydrolýza ATP, elektrochemický gradient iontů na obou stranách membrány (spřažený transport), energeticky výhodné oxidačně-redukční reakce či světelná energie.

Jak již bylo řečeno, v případě spřaženého transportu dochází k přenosu více různých ligandů stejným, nebo opačným směrem. Hnací silou pro tento způsob přechodu je koncentrační gradient jednoho z ligandů, druhý ligand potom může přecházet i proti koncentračnímu gradientu. Jako příklad obrovského energetického potenciálu pro tento typ transportu lze uvést gradient sodných iontů. Sodík je nejběžnějším extracelulárním kationtem, zatímco jeho koncentrace uvnitř buněk je nízká. Tento stav je za cenu velké spotřeby ATP udržován Na^+/K^+ -ATPázou, kterou exprimuje ve své membráně většina buněk lidského těla. Jako příklad využití tohoto gradientu lze uvést např. SGLT transportéry, které přenášejí v renálních tubulech sodík po koncentračním gradientu (z moči do buněk), spolu s ním táhnou i glukózu proti koncentračnímu gradientu a zajišťují tak za fyziologických podmínek nulové ztráty glukózy do moči.

Z hlediska farmakologie jsou zajímavé např. transportéry pro organické kationty, transportéry pro organické anionty a skupina transportérů označovaných jako multidrug resistance (MDR). Asi nejvíce studovaný je MDR1 známý tradičně jako P-glykoprotein. P-glykoprotein je obranným mechanismem před vstupem xenobiotik do organismu. Tato efluxní transmembránová pumpa, která je hojně lokalizovaná např. v játrech, ledvinách, střevech či hematoencefalické bariéře, má nízkou specifitu – interaguje s širokou paletou strukturálně odlišných léčiv a hraje tak významnou roli v jejich absorpci (kterou snižuje jejich efluxem z enterocytů zpět do střevního lumen), distribuci i eliminaci. Substrátem P-glykoproteinu je např. řada cytostatik (aktinomycin, docetaxel, doxorubicin, daunorubicin, etopozid, irinotekan, mitomicin C, mitoxantron, paklitaxel, vinblastin, vinkristin), imunosupresiv (cyklosporin, takrolimus), léčiv používaných v kardiologii (verapamil, diltiazem, amiodaron, digoxin, acebutolol, celipro-

lol, losartan, atorvastatin), antibiotik (ciprofloxacín, erythromycin), některé opioidy (morfin, loperamid), steroidní látky (hydrokortizon, dexametazon, estradiol), tamoxifen a mnoho dalších. Některá léčiva mohou aktivitu P-glykoproteinu inhibovat, nebo naopak indukovat, což může vést k lékovým interakcím.

Příklad – nefrotoxicita aminoglykosidů

Aminoglykosidová antibiotika jsou v proximálním tubulu vychytávána do buněk a dále přecházejí do lyzozomů pomocí transportérů pro zpětnou resorpci bazických oligopeptidů. V lyzozomech se vlivem kyselého prostředí ionizují, což znemožňuje jejich eflux. Dochází tedy k jejich kumulaci, která může vést až k rozpadu lyzozomu a následně poškození buněk tubulů.

1.2.5 Endocytóza

Endocytóza umožňuje transport velkých molekul vchlípením části membrány. Vchlípený útvar obsahující extracelulární tekutinu s léčivem se pak dostává do buňky v endozomu, který následně může předat obsah k degradaci v lyzozomu nebo jej opět vypustit na stejné, nebo opačné straně buňky. Pokud dojde na straně opačné po opětovné fúzi s buněčnou membránou k vypuštění léčiva, jedná se o tzv. transcytózu. Transcytóza nabývá významu např. při distribuci monoklonálních protilátek a dalších velkých molekul biologických léčiv.

2 Absorpce, vliv lékových forem a aplikační cesty léčiva

Absorpce (vstřebávání) je proces, při kterém léčivo přestupuje z místa podání (GIT, plíce, kůže, podkoží atd.) do krevního oběhu pacienta. Jedná se o první fázi farmakokinetiky, která je kromě vlastností molekuly léčiva rovněž významně ovlivněna lékovou (aplikační) formou a cestou, kterou je léčivo do organismu podáváno (perorálně, transdermálně atd.). Léčivo, které se samo o sobě rychle vstřebává, může být lékovou formou (retardované tablety, implantáty atd.) uvolňováno pomalu a výsledný vzestup plazmatických hladin potom odpovídá pomalé absorpci. Tím je zajištěna delší doba působení zpravidla u léků, které se rychle vylučují z organismu. Naopak látky, jež kvůli svým fyzikálně-chemickým vlastnostem obtížně procházejí přes biologické membrány, mohou být pomocí speciálních lékových formulací facilitujících vstřebávání lépe/rychleji absorbovány. U intravenózních lékových forem absorpční fáze zcela chybí.

O absorpci lze hovořit i v případě, kdy léčivo proniká např. kůží k lokálnímu místu účinku (nemusí nutně procházet krví), např. lokální anestetika při povrchové anestezii, antiflogistika ve formě gelu při aplikaci na bolestivé klouby atd.

Zásadní pojmy při úvahách o absorpci jsou biologická dostupnost a absorpční konstanta. Pro potřeby následující kapitoly jen uvádíme, že biologická dostupnost je veličina, která popisuje, jaké procento léčiva se z dané lékové formy (tablety, náplasti) vstřebá. V případě intravenózního podání je vždy 100%, u ostatních aplikačních cest se může významně snižovat. Podrobněji je tato veličina popsána v kapitole 8.2.6. Absorpční konstanta potom popisuje, jak rychle se léčivo vstřebá (viz kap. 8.2.7).

2.1 Vliv lékových forem

Lékové formy umožňují podání účinné látky léčiva do organismu různými cestami. Podle vlastností lékové formy, místa aplikace (GIT, kůže, plíce atd.), stavu tkáně, kterou je léčivo absorbováno a vlastností léčiva pak dochází ke vstřebání buď veškerého podaného léčiva, nebo pouze části podané dávky.

Léková forma může rovněž ovlivnit rychlost vstřebání. Typickým příkladem jsou tablety s prodlouženým uvolňováním účinné látky, které umožňují podávat léčiva s krátkým poločasem pouze jednou denně a tím významně zvýšit komfort a adherenci pacientů k léčbě.

Příklad – léková forma s prodlouženým uvolňováním

Metoprolol (β -blokátor) má poločas průměrně 3,5 hodiny. V případě, že bychom aplikovali metoprolol 1krát denně, bude významně kolísat plazmatická hladina léku i jeho vliv na srdeční β -adrenergní receptory. Srdeční akce by tak byla tlumena přerušovaně, pouze při dostatečných hladinách metoprololu, což je nežádoucí. Řešením je buď podávat lék 2krát denně, nebo podávat lék jednou denně v retardované lékové formě, která uvolňuje stále stejné množství léčiva v průběhu průchodu GIT tak, že jsou účinné plazmatické hladiny vyrovnané po celý dávkovací interval (24 hodin).

2.2 Vliv aplikační cesty na vstřebání léčiv

Aplikační cesta úzce souvisí s lékovou formou léčiva, která je uzpůsobena pro aplikaci určitým způsobem. Aplikace léčiva může být enterální (prochází přes GIT, vstřebává se ve střevěch), nebo parenterální (intravenózní, subkutánní, intramuskulární, transdermální, inhalační a další).

2.2.1 Enterální podání léčiv

Při perorálním podání perorálních lékových forem prochází léčivý přípravek kyselým prostředím žaludku. Pro některá léčiva je kyselé prostředí důležité, neboť v něm dochází k dobrému rozpuštění a následnému vstřebání. Takové léky se vstřebávají hůře při achlorhydrii, která je poměrně často i iatrogeně navozena antisekreční terapií (např. podáváním inhibitorů protonových pump – omeprazol atd.) při léčbě gastroezofageálního refluxu, žaludečních vředů/erozí a různých forem dyspepsie horního typu (viz kap. 2.4 Lékové interakce na úrovni absorpce).

Jiná léčiva se naopak v kyselém prostředí rozkládají, což lze vyřešit potažením tablety enterosolventním obalem, který se rozpustí až při vyšším pH, tedy když se tableta dostane do duodena. Enterosolventní obal nemusí být pouze na povrchu tablety. Rovněž pelety (drobné kuličky s léčivem), které jsou uzavřeny v želatinové kapsli, mohou mít enterosolventní obal (typicky např. u kapslí s omeprazolem nebo s pankreatinem). Samotná kapsle se rozpadá již v žaludku, nicméně pelety začnou léčivo uvolňovat až v duodenu.

Při enterálním podání je rovněž vstřebávané léčivo ještě před vstupem do systémového oběhu vystaveno velkému množství různých metabolizačních enzymů. Může docházet k degradaci trávicími enzymy (např. deacetylase kyseliny acetylsalicylové v duodenu) nebo k metabolizaci ve sliznici střeva a v játrech ještě před dosažením systémového oběhu. Tento jev označujeme jako efekt prvního průchodu játry (tzv. **first-pass effect**). Tento first-pass efekt často stojí za rozdílným dávkováním některých léčiv při p.o. podání a při podání parenterálním. Např. 10 mg parenterálního morfinu odpovídá 30 mg morfinu perorálního. Uvedený poměr ale platí, pouze pokud pacient nemá významně zhoršenou metabolickou funkci jater. Pokud však trpí jaterním selháváním, může perorální morfin účinkovat více, protože se méně odbourá při prvním průchodu játry.

Dalším příkladem léčiva s rozdílným dávkováním při *per os* nebo intravenózní aplikaci je takrolimus (imunosupresivum). U některých léčiv je degradace v GIT natolik významná, že rozdíly v dávkách jsou opravdu velké. Tak např. ibandronát, vzhledem ke své nestabilitě v prostředí GIT, se při prevenci kostních metastáz podává intravenózně v dávce 6 mg jednou za 3 týdny, ale 50 mg denně při perorálním podání.

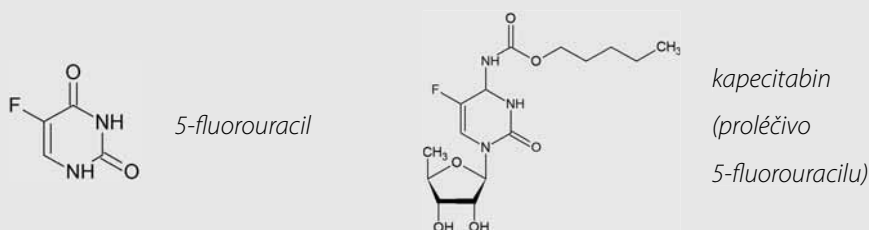
V některých případech je po perorálním podání léčiva veliká interindividuální, případně i intraindividuální variabilita v rozsahu absorpce (např. u cyklosporinu A), která při parenterálním podání odpadá. Empiricky se tedy doporučuje podávat např. antibiotika při závažných stavech vždy i.v., aby bylo dosaženo dostatečné biologické dostupnosti.

Některá léčiva, která se vylučují biliární cestou do střeva, mohou být odtud opět vstřebána. Tento fenomén se nazývá **enterohepatální oběh** a je podrobněji popsán v kapitole 5 Exkrece.

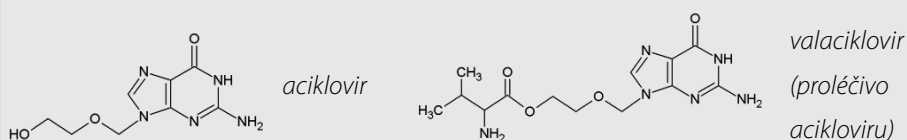
V některých případech je možné first-pass efekt obejít nebo modifikovat změnou struktury léčiva. Jindy naopak first-pass efekt využíváme při aktivaci léčiva z neaktivního proléčiva (viz poznámka z klinické praxe). Již na úrovni first-pass efektu může rovněž docházet k významným farmakokinetickým lékovým interakcím (viz kap. 4 Metabolismus).

Příklad – efekt prvního průchodu játry (first-pass efekt)

5-fluorouracil (5-FU, cytostatikum, intracelulárně metabolizován na antimetabolit thymidinu) se podává výhradně intravenózně, neboť je v GIT odbouráván na neaktivní produkty a výsledná biologická dostupnost je velice variabilní. Jeho proléčivo kapecitabin však je možné podat *per os*. Dojde k jeho vstřebání a následně při průchodu játry a v samotné nádorové tkáni se z molekuly kapecitabinu uvolní 5-FU, který je nositelem terapeutického efektu.



Dalším příkladem zvýšení biologické dostupnosti při použití proléčiva je antivirotikum aciklovir, které je běžně používáno v terapii herpetických infekcí. Vzhledem k jeho špatné vstřebatelnosti (pouze cca 20%) je nutné jej podávat *per os* 5krát denně a ve vysokých dávkách. Konjugací s valinem vzniká valaciklovir, který se vstřebává lépe (cca 70%) a uvolňuje v těle aciklovir. Je tak možné jej podávat *per os* 2krát denně ve významně nižších dávkách.



Zcela specifickým případem je potom perorální aplikace budesonidu (kortikoid) při terapii idiopatických střevních zánětů. Tento kortikosteroid se sice ochotně vstřebává z GIT, nicméně je téměř zcela odbourán při prvním průchodu játry, a jeho působení je tedy omezeno pouze na střevní sliznici.

Z uvedených příkladů je patrné, že v rámci prvního průchodu játry se léčiva mohou aktivovat i deaktivovat. Modifikací chemické struktury léčiva je v některých případech možné first-pass efekt obejít.

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy ***Základní a aplikovaná farmakokinetika***.
Pokud se Vám ukáзка líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.