

## FARMAKOKINETIKA - MATEMATICKÝ POPIS FARMAKO- KINETICKÝCH PROCESŮ A JEHO VYUŽITÍ PŘI DÁVKOVÁNÍ LÉČIV

(Praktická interpretace a příklady k procvičování jsou uvedeny v monografii „Návody k praktickým cvičením z farmakologie pro studenty 3.-4. ročníku“).

Farmakokinetické metody se snaží matematickými vztahy vystihnout časovou závislost pobytu léčiva v organismu. Vycházejí z analýzy koncentrací léčiva a jeho metabolitů v dostupných tělních tekutinách (nejčastěji krev, moč a sliny).

Nejdůležitější jsou informace:

- o množství léčiva, které dosáhlo systémového oběhu a o rychlosti, s jakou se tak stalo (biologická dostupnost)
- o distribuci léčiva v organismu
- o rychlosti eliminace léčiva

Matematické vztahy se využívají k predikci koncentrace léčiv a k individualizaci dávkování. Koncentrační profil léčiva (závislost koncentrace léčiva na čase od podání) je v nich vystižen pomocí základních farmakokinetických parametrů. To jsou proměnné, které závisí na řadě fyziologických a patofyziologických faktorů organismu i na faktorech na straně léčiva.

Farmakokinetické parametry rozdělujeme na:

**primární** - jejich změny lze přímo vysvětlit změnami fyziologických proměnných - např. průtokem krve, vazbou na bílkoviny, glomerulární filtrací. Patří sem:

- distribuční objem ( $V_d$ )
- clearance (CL)

a **sekundární** - jejich velikost závisí na primárních parametrech:

- biologický poločas eliminace ( $t_{1/2}$ )
- plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC)
- biologická dostupnost léčiva (F)

### Distribuční objem

Distribuční objem je poměr mezi množstvím léčiva v těle a jeho koncentrací v krvi (plazmě, séru):

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

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

Z této formy zápisu je zřejmé, že distribuční objem můžeme definovat i takto:

**Distribuční objem je objem, ve kterém by se muselo léčivo přítomné v těle homogenně rozpustit (rozpustit), aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi.**

Distribuční objem nepředstavuje reálný objem. Ve skutečnosti se léčivo distribuuje nerovnoměrně mezi krví a tkáněmi, především v závislosti na svých fyzikálně-chemických vlastnostech a vazbě na krevní a tkáňové bílkoviny. V některých případech může  $V_d$  dosahovat velmi vysokých hodnot. Je tomu tehdy, váže-li se léčivo ve vysokém procentu ve tkáních a málo na bílkoviny v plazmě. Pak je jeho plazmatická koncentrace nízká a  $V_d$  je mnohem vyšší, nežli objem celkové tělesné vody ( $V_d$  chinakrinu je 50 000 l).

Jednotkou distribučního objemu je jednotka objemu (litr).  $V_d$  se ale často vyjadřuje a interpretuje ve vztahu k tělesné hmotnosti (litr/kg) podobně, jako například objemy tělesných tekutin (tab. 9).

**Tab. 9:** Objemy tělesné vody v l/kg hmotnosti v důležitých tělesných kompartmentech

Kompartment	Objem (l/kg tělesné hmotnosti)
Plazma	0,04
Krev	0,08
Extracelulární voda	0,2
Celková tělesná voda	0,6
Tuk	0,2-0,35

Porovnání distribučního objemu léčiva (v l/kg) a objemů celkové, intracelulární, extracelulární a intravaskulární tekutiny umožňuje formulovat určité závěry o velikosti distribuce. Léčivo, jehož  $V_d$  dosahuje přibližně 0,6 l/kg, se z krve distribuuje do extracelulárního i intracelulárního prostoru (metotrexát, erytromycinová antibiotika). Léčivo s  $V_d = 0,1-0,3$  l/kg se distribuuje do extracelulárního prostoru (gentamicin, vecuronium - jako většina polárních, ve vodě rozpustných látek). Léčivo s  $V_d = 0,05$  l/kg zůstává intravaskulárně (heparin). Naopak léčivo, jehož  $V_d$  značně přesahuje 0,6 l/kg, se distribuuje intracelulárně a navíc se váže na buněčné struktury (lipofilní léčiva).

### Využití distribučního objemu ve farmakokinetických výpočtech

**A. pro výpočet nárazové (nasyčovací) dávky ( $D_N$ )**

$$D_N = V_d \cdot c_T$$

Nasyčovací dávka je potřebná pro rychlé dosažení terapeuticky účinné koncentrace v krvi ( $c_T$ ).

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

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

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

**C. pro posouzení vlivu hemodialýzy a hemoperfúze na farmakokinetiku léčiva.** Léčiva s velkým distribučním objemem nelze z organismu těmito technikami efektivně odstranit.

## Clearance

**Clearance je poměr rychlosti eliminace léčiva a jeho koncentrace v krvi (obecně i v jiné biologické tekutině, např. v plazmě nebo séru).**

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

Rychlost eliminace je množství léčiva eliminované za jednotku času (jednotka je mol/s, mg/h). Jednotkou clearance je objem/čas (l/h, ml/s, ml/min). Někdy se uvádí ve vztahu k tělesné hmotnosti či povrchu těla (l/h.kg<sup>-1</sup>, l/h.m<sup>2</sup>).

**Celková clearance** odráží celkovou rychlost eliminace léčiva z krve (plazmy) a má aditivní charakter, tj. zahrnuje eliminaci všemi orgány (střevo, játra, ledviny, plíce ...). Kvantitativně nejdůležitější jsou obvykle **clearance renální a jaterní**.

$$CL = CL_R + (CL_J + \text{další})$$

Někdy se používá pojem nerenální clearance (výraz v závorce), což je rozdíl mezi celkovou a renální clearance.

**Renální clearance** je množství léčiva vyloučeného za jednotku času ledvinami, vztažené na koncentraci látky v krvi (c). Množství vyloučené za jednotku času se rovná součinu objemu moči vyloučené za jednotku času (objemová rychlost toku moče) a koncentrace léčiva v moči (c<sub>U</sub>).

$$CL_R = \frac{\dot{V} \cdot c_U}{c} = \frac{\left(\frac{V}{T}\right) \cdot c_U}{c} = \frac{A_U}{AUC}$$

kde  $\dot{V}$  je objemová rychlost toku moče (ml/s), c<sub>U</sub> je koncentrace léčiva (obecně jakékoli látky) v moči, c je koncentrace v krvi.

Renální clearance léčiva se získá stejným postupem jako clearance kreatininu. Během intervalu sběru T je nasbírána moč o objemu V. Ve jmenovateli se použije průměrná koncentrace léčiva v krvi v rámci intervalu sběru moče. Jestliže se sbírá moč dostatečně dlouho (od podání léčiva až po vymizení léčiva z krve), použije se vztah s A<sub>U</sub> (celkové množství léčiva vyloučeného do moče) a AUC (plocha pod křivkou koncentrací léčiva v krvi vs. čas).

Přeuspořádáním vztahu dostaneme:

$$CL_R \cdot c = \dot{V} \cdot c_U$$

**Renální clearance můžeme tedy chápat i jako objem krve (plazmy), který se v ledvinách úplně očistí od léčiva za jednotku času.**

**Podobně celková clearance je objem krve (plazmy), který se úplně očistí od léčiva (objem, ze kterého je úplně odstraněno léčivo) za jednotku času.**

Renální exkrece zahrnuje procesy **glomerulární**

**filtrace (GF), aktivní tubulární sekrece a aktivní i pasivní tubulární reabsorpce.** GF a sekrece renální clearance zvyšují, zatímco reabsorpce renální clearance snižuje.

Fyziologické rozmezí pro rychlost glomerulární filtrace je 80-120 ml/min. GF se v praxi měří pomocí clearance endogenní látky - kreatininu (CL<sub>KR</sub>). Kreatinin se neváže na bílkoviny plazmy, volně se filtruje do primární moči a v tubulech se neabsorbují ani nesekretují (k aktivní sekreci dochází pouze při patologicky zvýšené kreatinínemii). Při normální funkci ledvin je koncentrace kreatininu v krvi během dne poměrně konstantní. To zjednodušuje výpočet:

$$GF \approx CL_{kr} = (c_U \cdot V) / (c \cdot T)$$

kde V je objem moči, T je časový interval sběru moči, c<sub>U</sub> a c jsou koncentrace kreatininu v moči a plazmě.

Velikost renální clearance umožňuje určité úvahy o mechanismu vylučování léčiv. Např. renální clearance ampicilinu (283 ml/min) vysoko převyšuje velikost glomerulární filtrace, můžeme proto uvažovat o významném příspěvku tubulární sekrece k eliminaci léčiva ledvinami.

Léčivo, které je z velké části vylučováno nemetabolizované do moči a má vysokou hodnotou renální clearance (≥ 0,1 l/min), se kumuluje v organizmu nemocných se sníženou funkcí ledvin. Rychlost dávkování musí být snížena (dávkovací interval prodloužen event. i snížena jednotlivá dávka). Existuje více způsobů (tabulky, nomogramy, počítačové programy), jak upravovat dávkování těchto léčiv na základě vyšetření GFR (str. 89).

**Jaterní clearance** je množství léčiva extrahovaného z krve játry za jednotku času vztažené na koncentraci látky v portální krvi:

$$CL_J = Q \cdot \frac{(c_{in} - c_{out})}{c_{in}}$$

kde Q je objemová rychlost průtoku krve játry (1,5 l/min, 90 l/h), c<sub>in</sub> je koncentrace léčiva v krvi na vstupu do orgánu (ve v. portae) a c<sub>out</sub> je koncentrace v krvi z orgánu vytékající (ve v. hepatica).

Zlomek označujeme jako **extrakční poměr (E)**. U látek s vysokou jaterní extrakcí se c<sub>out</sub> blíží nule a E se blíží 1. U látek s velmi nízkou extrakcí se c<sub>out</sub> blíží c<sub>in</sub> a E je velmi nízký (blíží se nule). Velikost clearance léčiva při průchodu orgánem záleží na jeho vlastnostech a na funkčním stavu eliminujícího orgánu. Některá léčiva jsou extrahována játry velmi efektivně již při prvním průchodu. Po perorálním podání se do systémového oběhu dostane jen malá část dávky (< 40%, ale u mnoha léčiv i méně než 10%). Hovoříme o významném efektu prvního průchodu játry („first-pass effect“, str. 21). Eliminace těchto léčiv ze systémového krevního oběhu je limitována rychlostí s jakou je léčivo do orgánu přiváděno (průtokem krve játry). Dávkování musí být při zhoršené funkci jater sníženo, protože biologická dostupnost po perorálním podání stoupá, což se projeví vyššími

koncentracemi v krvi. Podobně všechny stavy, omezující průtok krve orgánem (např. selhávání srdce), včetně vlivu současně podaných léčiv, mohou mít dramatický vliv na jaterní (i renální) clearance, a to dokonce větší než onemocnění eliminujícího orgánu. Průtok krve je ovlivněn také věkem (u starých lidí je nižší).

**Pro dávkování léčiv má zásadní význam vztah mezi velikostí clearance a koncentrací léčiva v krvi (tedy nepřímo i dávkou).**

Pro většinu léčiv je clearance v rozsahu koncentrací (dávek) používaných v klinické praxi konstantní. Eliminace nepodléhá saturaci a rychlost eliminace je přímo úměrná koncentraci přes faktor úměrnosti, kterým je clearance:

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

Jedná se o **eliminaci prvního řádu**. Čím vyšší je plazmatická koncentrace, tím větší množství léčiva je eliminováno za jednotku času. V grafickém vyjádření plazmatická koncentrace klesá exponenciálně s časem od podání (obr. 11b). Farmakokinetika léčiva je označována za **lineární** (obr. 11b).

**Jestliže některá z eliminačních cest má omezenou kapacitu a podléhá saturaci**, clearance se mění v závislosti na koncentraci léčiva (s rostoucí koncentrací klesá).

$$Cl = \frac{\text{rychlost eliminace}}{c} = \frac{V_{MAX}}{K_M + c}$$

Závislost mezi rychlostí eliminace a koncentrací léčiva je analogií enzymové kinetiky (rovnice Michaelise-Mentenové). Rychlost eliminace se s rostoucí koncentrací zvyšuje stále pomaleji. Po dosažení určité koncentrace se rychlost eliminace již dále nezvyšuje (je dosaženo  $V_{MAX}$ ). Od této koncentrace probíhá eliminace stále stejnou rychlostí bez závislosti na hodnotě koncentrace. V grafickém vyjádření plazmatická koncentrace klesá lineárně s časem od podání (obr. 11b). Jedná se o **eliminaci nultého řádu**. Je typická pro etanol, fenytoin a pro teofylin a acylpyrin po vysokých dávkách (obr. 14).

**Využití clearance ve farmakokinetických výpočtech:**

**A.** Celková clearance rozhoduje o koncentraci léčiva v krvi v ustáleném stavu při opakovaném perorálním podání nebo kontinuální infúzi léčiva:

$$c_{ss}^{av} = \frac{F \cdot D}{\tau \cdot Cl} = \frac{1.44 \cdot t_{1/2} \cdot F \cdot D}{V_d \cdot \tau}$$

$c_{ss}^{av}$  je průměrná koncentrace léčiva v intervalu mezi dávkami ( $\tau$ ) v ustáleném stavu při opakovaném podávání dávky  $D$ .  $F$  je biologická dostupnost léčiva a  $t_{1/2}$  je biologický poločas eliminace. Podíl  $F \cdot D / \tau$  rychlost přísunu léčiva do organismu.



**Obr. 14:** Nelineární (saturabilní) kinetika fenytoinu u 5 epileptiků léčených různými dávkami

Vztah mezi denní dávkou fenytoinu a jeho plazmatickou koncentrací u 5 nemocných.

Eliminace fenytoinu podléhá saturaci již v rozmezí dávek používaných v klinické praxi. Mezi nemocnými jsou však velké interindividuální rozdíly v jejich maximální schopnosti eliminovat fenytoin ( $V_{max}$ ).

$$c_{ss} = R / Cl$$

kde  $c_{ss}$  je ustálená koncentrace v průběhu i.v. infúze,  $R$  je rychlost infúze.

**B.** Celková clearance může být naopak použita pro výpočet udržovací dávky nebo rychlosti infúze, které jsou potřebné pro udržování cílové koncentrace léčiva v krvi v ustáleném stavu:

$R = c_{ss} \cdot Cl$   
pro kontinuální i.v. infúzi ( $R$  je rychlost infúze např. v mg/h)

$UD = c_{ss}^{av} \cdot Cl$   
pro opakované perorální podání ( $UD$  je dávka/dávkový interval např. v mg/h)

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

**Biologický poločas eliminace**

**Biologický poločas eliminace je čas potřebný k tomu, aby se koncentrace léčiva v plazmě snížila na polovinu počáteční hodnoty (obr. 13).**

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k = \frac{0.693 \cdot V_d}{Cl}$$

kde  $k$  je rychlostní konstanta eliminace

Je to sekundární farmakokinetický parametr. Jeho hodnota je určena poměrem dvou primárních parametrů ( $V_d$  a  $Cl$ ).

Jednotkou je jednotka času (hodina).

**Využití biologického poločasu eliminace ve farmakokinetických výpočtech**

**A.** Podle  $t_{1/2}$  a dávkovacího intervalu  $\tau$  můžeme předpovědět stupeň kumulace léčiva v krvi při opakovaném podávání.

$\tau \approx t_{1/2}$  kumulace mírná (poměr mezi koncentrací po první dávce a v ustáleném stavu je asi 1:2).

$\tau < t_{1/2}$  významná kumulace (koncentrace v ustáleném stavu je více než dvakrát vyšší než po první dávce).

$\tau > t_{1/2}$  kumulace nízká.

**B.**  $t_{1/2}$  umožňuje odhadnout velikost změn (kolísání) koncentrace léčiva během jednoho dávkovacího intervalu ( $\tau$ ). Pro poměr maximální a minimální koncentrace v ustáleném stavu platí vztah:

$$\frac{C_{ss}^{max}}{C_{ss}^{min}} = e^{k \cdot \tau} = e^{\frac{0.693 \cdot \tau}{t_{1/2}}}$$

$\tau < t_{1/2}$   $c_{ss}^{min} \cdot Cl > 50\% c_{ss}^{max}$

tj. malé kolísání v rámci dávkovacího intervalu.

$\tau \approx t_{1/2}$   $c_{ss}^{min} = 50\% c_{ss}^{max}$

tj. mírné (střední) kolísání v rámci dávkovacího intervalu.

$\tau > t_{1/2}$   $c_{ss}^{min} < 50\% c_{ss}^{max}$

tj. velké kolísání v rámci dávkovacího intervalu.

**C.** pomocí  $t_{1/2}$  odhadujeme čas potřebný k dosažení ustáleného stavu koncentrací léčiva při jeho kontinuálním nezměněném podávání (obr. 13).

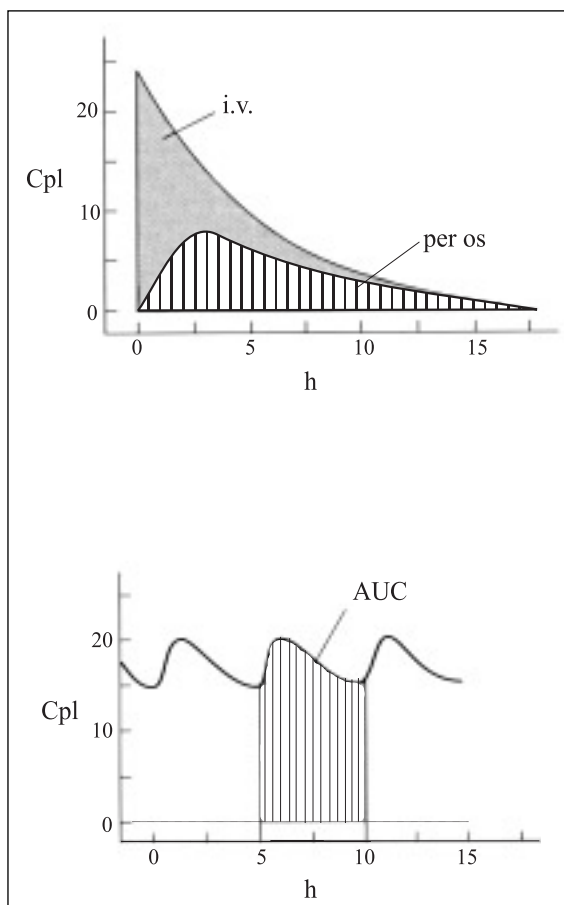
**Tab. 10:** Dosažení plazmatické koncentrace v ustáleném stavu v závislosti na  $t_{1/2}$

počet $t_{1/2}$ od zahájení podávání léčiva	koncentrace (v % koncentrace v ustáleném stavu)
1	50 %
2	75 %
3	87.5 %
4	94 %
5	97 %

**Plocha pod křivkou (Area Under the Curve - AUC)**

je plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas (obr. 15), a to:

- A. v časovém intervalu od podání léčiva (čas 0 h) extrapolovaná do nekonečna (pro jednorázové podání léčiva),
- B. v časovém intervalu mezi dvěma dávkami (při opakovaném podávání léčiva).



**Obr. 15:**

Plocha pod křivkou koncentrací léčiva (AUC) je základní veličinou při stanovení biologické dostupnosti (AUC po jednorázovém podání, AUC po opakovaném podání)

**Biologická dostupnost (F)**

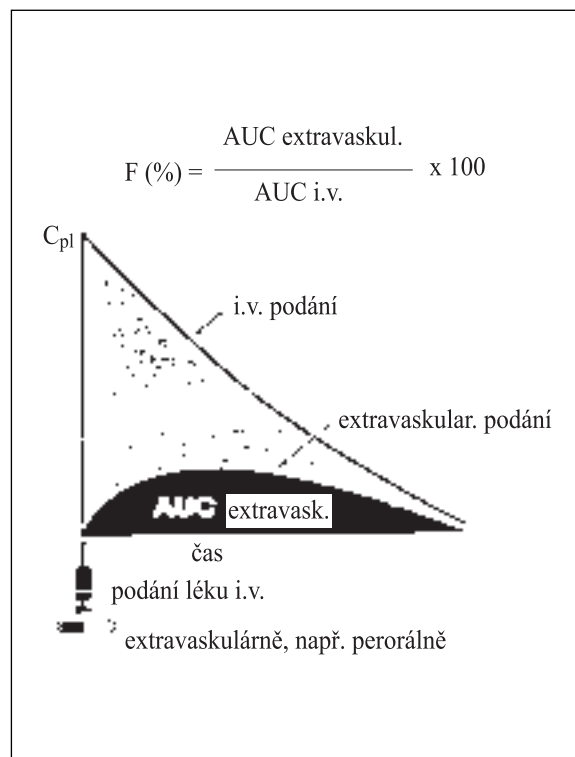
je množství léčiva z dávky obsažené v podaném léčivém přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní (ve většině případů metabolicky nezměněné) formě do systémového krevního oběhu. Vyjadřuje se relativně, tj. jako část z dávky a může tedy nabývat hodnot od 0 do 1 (nebo od 0 do 100 je-li vyjádřena v procentech). Při hodnocení biologické dostupnosti má význam i rychlost s jakou se aktivní forma léčiva dostane do systémového oběhu. Biologická dostupnost v sobě tedy zahrnuje aspekt kvantitativní (míru biologické dostupnosti) a rychlostní (rychlost

biologické dostupnosti).

Rozlišujeme **absolutní a relativní biologickou dostupnost**.

**Absolutní biologická dostupnost** je absolutní část z podané dávky, která se z lékové formy (po jiném než intravenózním podání) dostává do systémového krevního oběhu. Zjišťuje se porovnáním AUC při podání léčiva jednak v testované lékové formě a jednak intravenózně (obr. 16). Absolutní biologická dostupnost po intravenózním podání se pokládá za rovnu 1 (100%), protože se léčivo aplikuje přímo do systémového oběhu a jeho biologická dostupnost je úplná. Úbytek aktivní formy léčiva před dosažením systémového oběhu je cenná informace i z ekonomického hlediska (nízká absolutní biologická dostupnost zvyšuje náklady léčby).

Např. nisoldipin (kalciový antagonist) je kompletně absorbován, podléhá však metabolismu ve střevě a v játrech. Jaterní first-pass effect je mohutný. Neúčinné metabolity jsou vylučovány ledvinami. Důsledkem je, že je-li podán v tabletách, jeho absolutní biologická dostupnost představuje pouze 5,5%. U nemocných s jaterní cirhózou je v porovnání s osobami se zdravými játry po podání stejné dávky AUC v průměru 3- až 5-krát vyšší. Proto je těmto nemocným nutné podávat úměrně nižší dávky.



**Obr. 16:** Stanovení biologické dostupnosti ( $F$ )

*Biologická dostupnost ( $F$ ) v absolutní podobě se stanovuje porovnáním AUC po i.v. podání (kdy se do systémového řečiště dostává celá podaná dávka - absorpce je 100%) a AUC po extravaskulárním podání, nejčastěji perorálním, kdy absorpce může být ovlivněna řadou dějů (presystémovou eliminací, distribucí aj.).*

**Relativní biologická dostupnost** je relativní část dávky léčiva, která se dostává do systémového krevního oběhu, při srovnání testované lékové formy s jinou lékovou formou (obě jsou jiné než pro intravenózní podání).

Míra i rychlost biologické dostupnosti léčiva z testované lékové formy se tedy srovnává s jeho dostupností z jiné (referenční) lékové formy. Relativní biologická dostupnost se hodnotí v randomizované, zkřížené studii. Stejně skupině zdravých dobrovolníků se podá léčivo dvakrát, a to jednou v testované a jednou v referenční lékové formě. Mezi oběma podáními je vymývací perioda (wash-out).

Vyhodnocením změřených koncentrací v krvi (plazmě, séru), nebo množství léčiva vyloučeného do moči jsou získány farmakokinetické parametry léčiva:

- plocha pod křivkou plazmatických koncentrací léčiva (AUC), která vyjadřuje míru biologické dostupnosti (obr.16).
- maximální koncentrace léčiva v krvi ( $c_{max}$ ) a čas potřebný k jejímu dosažení ( $t_{max}$ ), které vyjadřují rychlost biologické dostupnosti
- v moči je hodnoceno celkové množství léčiva vyloučeného močí (míra biologické dostupnosti), maximální rychlost močové exkrece a čas dosažení maximální rychlosti močové exkrece (rychlost biologické dostupnosti).

Biologická dostupnost léčiva je ovlivněna dvěma základními fázemi: farmaceutickou a farmakokinetickou.

**Fáze farmaceutická** rozhoduje o **farmaceutické dostupnosti**, tj.o množství léčiva uvolněného z podaného léčivého přípravku, které se dostává do kontaktu s biologickými membránami, a rychlost, kterou se tento děj uskutečňuje. Rozhoduje o množství léčiva, které je dostupné pro průnik biomembránou. Absorpci uvolněného aktivního léčiva předcházejí farmaceutické děje desintegrace, desagregace a disoluce, které mohou biologickou dostupnost léčiva významně ovlivnit.

**Fáze farmakokinetická** zahrnuje základní farmakokinetické děje: absorpci (pouze u extravaskulárních lékových forem), distribuci a eliminaci (biotransformaci a exkreci).

**Klinický význam** biologické dostupnosti léčiva spočívá v tom, že umožní posoudit vztah mezi množstvím léčiva, které se nemocnému podává s množstvím, které se skutečně může uplatnit ve farmakoterapeutickém účinku. Informuje i o rychlosti, se kterou se léčivo dostává do krevního oběhu. Protože koncentrace léčiva v krvi bývá v dynamické rovnováze s jeho efektivní koncentrací v místě účinku, pak údaje o biologické dostupnosti léčiva v dané lékové formě umožňují odvodit nástup, intenzitu a dobu působení léčiva.

Vysoká presystémová eliminace (nízká absolutní biologická dostupnost) vyžaduje velký rozdíl v definovaném obsahu léčiva v lékové formě. Platí to zejména pro perorální lékové formy např. u betablokátorů, nitrátů, salicylátů, analgetik narkotického typu. Kvantitativní hledisko biologické dostupnosti musí být konstantní, aby lékař při neobvyklých nebo neočekávaných reakcích nemocného na léčivý přípravek mohl vyloučit nedostatečnou míru biologické dostupnosti jako zdroj komplikací. Tento požadavek



platí i pro rychlostní hledisko.

Je-li relativní biologická dostupnost léčiva rovna 1 (100%), jsou testovaná a referenční léková forma bioekvivalentní. Pojem biologická ekvivalence (bioekvivalence), označujeme skutečnost, že po podání stejných dávek léčiva ve dvou lékových formách není v míře i rychlosti biologické dostupnosti aktivní formy léčiva větší rozdíl než (nejčastěji tolerovaných)  $\pm 20\%$ . Analytická část bioekvivalenční studie (stanovení farmak v biologických tekutinách) se řídí pravidly Správné laboratorní praxe (GLP). Průkaz bioekvivalence je důležitý u generik.

**Generika** jsou lékové formy obsahující známé léčivo, jehož originální verze a lékové formy již nejsou chráněny příslušným patentem. Po vypršení patentové ochrany se mohou výroby ujmout i jiní výrobci. Aby však jejich produkt (kopie původního léčivého přípravku, generikum) mohl být registrován, musí být prokázáno, že je bioekvivalentní s originálním přípravkem výrobce, který jej obvykle jako první uvedl na farmaceutický trh. Název „generikum“ reflektuje, že tento léčivý přípravek spojuje s původním produktem generický název účinné látky. Význam výroby generik spočívá v tom, že jejich cena je podstatně nižší nežli cena originálního výrobku, protože i výroba generika je levnější. Nezahrnuje vysoké náklady spojené s vývojem každé nové entity a s jejím uvedením na farmaceutický trh.

Průkaz bioekvivalence nezaručuje terapeutickou bioekvivalenci. Tu je nutno prokazovat randomizovanými kontrolovanými klinickými studiemi s nemocnými, zaměřenými na farmakodynamické ukazatele.

## FARMAKOKINETICKÉ METODY

Farmakokinetika bývá nejjednodušeji definována jako matematický popis osudu léčiva v organismu. Její prudký rozvoj v posledních letech byl podmíněn rozvojem a rozšířením citlivých analytických metod (např. plynové a kapalinové chromatografie, hmotnostní spektrometrie, imunologických metod), dále dostupností výpočetní techniky a potřebou efektivního a bezpečného dávkování léčivých přípravků v praxi.

Matematický popis osudu léčiva v organismu je usnadněn tím, že většina farmakokinetických dějů (difúze, filtrace, v rozmezí terapeutických koncentrací léčiv často i biotransformace a aktivní transport) se řídí **kinetikou 1. řádu**. Pro tyto děje platí:

- rychlost děje je v každém okamžiku přímo úměrná koncentraci léčiva (jde-li o filtraci) nebo koncentračnímu rozdílu (jde-li o difúzi),
- tuto rychlost děje lze vyjádřit rychlostní konstantou 1. řádu nebo dobou poločasu tohoto děje.

Méně často některé děje (biotransformace, aktivní transport) probíhají zejména v oblasti vyšších koncentrací podle **kinetiky 0. řádu**, tj. stále stejnou rychlostí. Dochází k tomu při saturaci nosičového systému v biologické membráně nebo při saturaci biotransformačního enzymu. Známým příkladem kinetiky 0. řádu je eliminace alkoholu.

Pro praktické účely lze farmakokinetiku většiny léčiv v rozsahu terapeutických koncentrací aproximativně považovat za tzv. **lineární**, tzn. řídící se výhradně kinetikou 1. řádu. Za těchto podmínek platí jednoduché pravidlo: koncentrace léčiva v krvi (AUC,  $c_{max}$ ,  $c_{min}$ , průměrná koncentrace v dávkovacím intervalu) v ustáleném stavu je přímo úměrná rychlosti dávkování a faktorem úměrnosti je clearance:

$$\text{rychlost dávkování} = \text{jednotlivá dávka} / \text{dávkovací interval} = \text{rychlost eliminace} = CL / c_K$$

Jestliže zdvojnásobíme rychlost dávkování (např. zdvojnásobíme jednotlivou dávku nebo zmenšíme dávkovací interval na jednu polovinu), zvýší se úměrně (dvakrát) koncentrace léčiva v krvi.

## Metody odhadu farmakokinetických parametrů léčiva u jednotlivce a v populaci

Farmakokinetické (i farmakodynamické) parametry velké většiny léčiv charakterizuje **velká interindividuální variabilita**. Po stejné dávce léčiva (vztahené na 1 kg tělesné hmotnosti nebo 1 m<sup>2</sup> povrchu těla) mohou být u různých jedinců navozeny velmi odlišné koncentrace farmak v krvi (10 i vícenásobně odlišné). K nejdůležitějším příčinám této variability patří faktory genetické a jiné např. věk, pohlaví, metabolické poruchy, orgánová onemocnění, lékové interakce, životní prostředí aj. (viz dále). Moderní farmakologie zdůrazňuje princip, že účinek léčiva závisí na jeho koncentraci v místě receptoru, která většinou dobře koreluje s plazmatickou koncentrací a naopak téměř nikdy nekoreluje dobře s dávkou. Velikost variability a její příčiny je výhodné znát, aby se předešlo situacím, kdy je účinek léčiva nedostatečný nebo naopak, kdy se výrazně projeví nežádoucí účinky.

Tradičně jsou tyto informace získávány **dvoustupňovou metodou**:

v prvním stupni je v relativně malé skupině subjektů provedena farmakokinetická studie, která je založena na odhadu individuálních farmakokinetických parametrů z profilu koncentrací léčiva v krvi. Aby byl odhad validní, je nutné změřit dostatečný počet koncentrací. Frekventované odběry krve představují etický problém a lze je nejnáze realizovat u zdravých dobrovolníků. Analýza koncentrací je finančně nákladná.

V druhém kroku je modelován vztah mezi farmakokinetickými a demografickými a jinými charakteristikami jednotlivce (hmotnost, věk, pohlaví, glomerulární filtrace, metabolický genotyp atd.) s využitím metod lineární a nelineární regresní analýzy a kategorizace dat.

Skutečný pohyb léčiva v reálném organismu je často velmi komplikovaný, léčivo se distribuuje nehomogenně, koncentrace v různých orgánech, tkáních, buňkách nebo i buněčných organelách bývají různé. Zachytit a popsat tuto složitou realitu matematicky ve všech detailech je prakticky nemožné, proto musíme použít určitého zjednodušení. Při sledování farmakokinetiky u lidí máme obvykle k dispozici pouze údaje o plazmatických koncentracích léčiva v průběhu času, nebo o množství léčiva vyloučeného močí

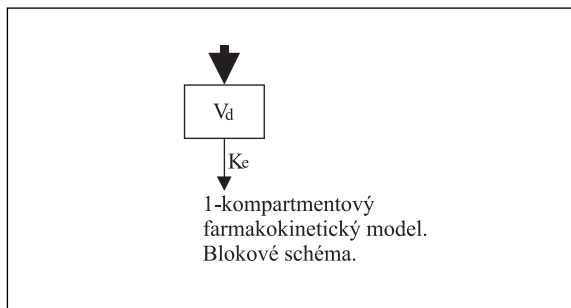
v různých časových úsecích. Proto organismus nahrazujeme co nejjednodušší hypotetickou strukturou, tj. modelem, v němž by časové změny koncentrace léčiva měly podobný průběh jako v plazmě reálného organismu.

### Kompartmentové postupy farmakokinetické analýzy

formulují model organismu jako sérii kompartmentů (oddílů). Kompartment si lze představit jako jednotku, mající určitý objem, ve kterém je léčivo zcela homogenně rozptýleno. Přísun léčiva do kompartmentu nebo jeho odsun z kompartmentu je charakterizován pomocí rychlostních konstant. Pro praktické účely vystačíme u většiny léčiv s 1-kompartmentovým nebo 2-kompartmentovým farmakokinetickým modelem.

#### 1-kompartmentový farmakokinetický model

je nejjednodušší a popisuje tělo jako jednoduchou homogenní jednotku (obr. 17).



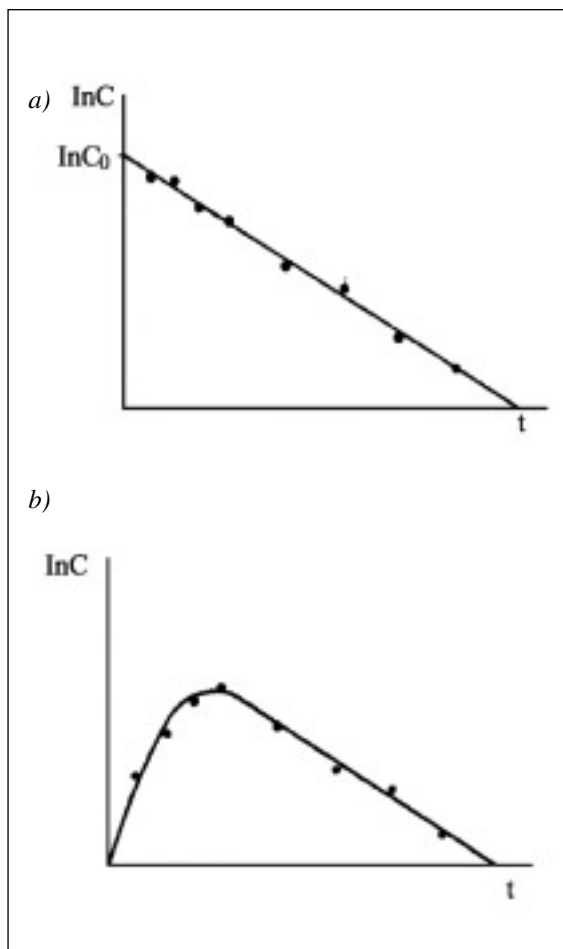
**Obr. 17:** 1-kompartmentový farmakokinetický model. Blokové schéma.

Léčivo je do kompartmentu podáno buď přímo nitrožilně nebo dochází k absorpci podle kinetiky 1. řádu. Model se hodí k popisu kinetiky látek, které jsou rychle distribuovány do tkání. To, že se tělo chová jako 1-kompartmentový model, ještě neznamená, že by koncentrace léčiva byla ve všech částech těla vždy stejná. Znamená to však, že jakákoliv změna koncentrace v plazmě je rychle následována úměrnou změnou koncentrace léčiva v tkáních. Plazmatické hladiny tohoto léčiva po skončení absorpce nebo po ukončení rychlé distribuční fáze (minuty) při i.v. podání vykazují monoexponenciální pokles v čase, na semilogaritmickém grafu lze tedy naměřenými koncentracemi proložit přímkou (obr. 18).

Distribuce léčiva v 1-kompartmentovém modelu je charakterizována **distribučním objemem  $V_d$** . Lze ho definovat jako fiktivní objem, ve kterém by se při homogenním rozptýlení určité dávky léčiva vytvořila stejná koncentrace jako v plazmě. Výpočet distribučního objemu lze snadno provést podle vzorce.

$$V_d = \frac{D}{C_Q}$$

kde  $D$  = dávka a koncentrace  $C_Q$  byla získána prodloužením přímkou prokládající experimentální data na semilogaritmickém grafu, a to do času 0 (obr. 18).



**Obr. 18:** Plazmatické hladiny léčiva po i.v. podání (a) nebo po skončení absorpce (b) vyhodnocené jedno-kompartmentovým modelem

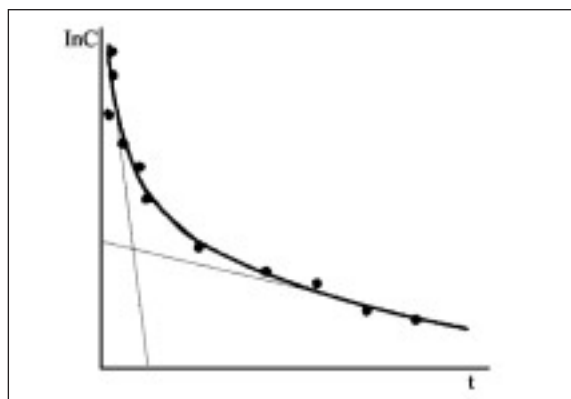
Na semilogaritmickém grafu lze naměřenými koncentracemi proložit přímkou.

**Rychlost eliminace** léčiva v 1-kompartmentovém modelu charakterizuje **eliminační konstanta  $k_e$** . Její rozměr je reciproká hodnota času ( $s^{-1}$ ,  $h^{-1}$  nebo  $min^{-1}$ ) a její velikost udává okamžitou rychlost eliminace vyjádřenou jako podíl léčiva, eliminovaného za časovou jednotku. Hodnota eliminační konstanty  $k_e = 0,02 \text{ min}^{-1}$ , znamená tedy vylučování rychlostí 2/100 (2 %) látky právě přítomné v organismu za minutu.

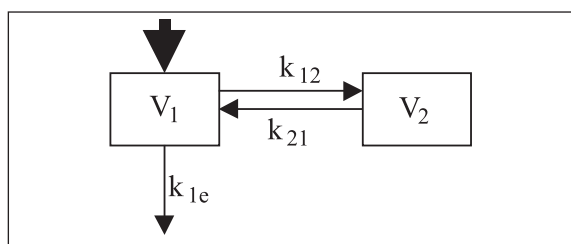
#### 2-kompartmentový farmakokinetický model

U řady léčiv bývá po rychlém nitrožilním podání a ukončení rychlé distribuční fáze (minuty) pokles plazmatických hladin léčiv biexponenciální. První (rychlejší) fáze poklesu odráží spíše distribuci léčiva do tkání a druhá (pomalejší) fáze odráží rychlost eliminace (obr. 19). Teprve, když je distribuce léčiv ukončena, stává se pokles plazmatických hladin v důsledku eliminace léčiv monoexponenciální a na semilogaritmickém grafu leží koncentrace na přímkou. Obr. 19

K popisu takových látek se používá 2-kompartmentový model, jehož schéma je znázorněno na obr. 20.



**Obr. 19:** Idealizovaný průběh plazmatických koncentrací látky  $D$  (v  $\log C$ ) po rychlé i.v. injekci. Křivka je výslednicí dvou přímek (----), které představují různé exponenciální procesy: distribuci a eliminaci.



**Obr. 20:** 2-kompartmentový farmakokinetický model s vylučováním z centrálního kompartmentu

Model se skládá z centrálního ( $V_1$ ) a periferního ( $V_2$ ) kompartmentu, navzájem spojených. Rychlost přesunu mezi nimi je vyjádřena rychlostními konstantami  $k_{12}$  a  $k_{21}$ . Jestliže je léčivo aplikováno přímo do centrálního kompartmentu, obvykle předpokládáme, že eliminace probíhá výlučně z centrálního kompartmentu. Tzv. **centrální kompartment** zahrnuje plazmu a ty tekutiny a tkáně, které s plazmou vytvářejí rychle distribuční rovnováhu. Bývá to obvykle extracelulární tekutina a dobře prokrvené orgány (např. srdce a játra). Struktury, které vytvářejí distribuční rovnováhu s plazmou pomaleji, jsou zařazovány do periferního kompartmentu. Bývají to obvykle tkáně, které jsou málo prokrveny (sval, tuk), nebo tkáně od centrálního kompartmentu oddělené bariérou pro dané léčivo špatně propustnou.

Velikost **distribučního objemu** v době, kdy se léčivo nachází pouze v centrálním kompartmentu, nazýváme **distribuční objem centrálního kompartmentu**  $V_{dc}$ . Distribuční objem v ustáleném stavu, kdy jsou koncentrace v centrálním a periferním kompartmentu v distribuční rovnováze (rychlost přísunu do periferního kompartmentu se rovná rychlosti úniku), označujeme jako **distribuční objem v ustáleném stavu**  $V_{dss}$ . Konečně distribuční objem v eliminační fázi (po skončení distribuce) značíme  $V_{d\beta}$ .

**Rychlost eliminace** během eliminační fáze (označujeme ji jako beta-fázi) je vyjádřena rychlostní konstantou  $k_e$ . **Biologický poločas eliminace** ve 2-kompartmentovém modelu se vypočte z této konstanty ( $t_{1/2} = 0,693/k_e$ ). Je nutno si uvědomit, že u tohoto modelu poklesne za dobu biologického poločasu plazmatická hladina na

polovinu pouze ve fázi eliminace, ve fázi distribuce je pokles rychlejší.

Při kompartmentové analýze vycházíme ze zvoleného modelu. Pro každý model (u jednodušších modelů) platí exponenciální závislost mezi koncentrací léčiva a časem od podání, ve kterém vystupují farmakokinetické parametry. Nelineární regresní analýzou zjistíme takové hodnoty farmakokinetických parametrů modelu, při kterých teoretická závislost (křivka) koncentrace-čas optimálně prokládá experimentálně zjištěné koncentrace.

Alternativu ke kompartmentovým postupům představují **nekompartmentové metody odhadu farmakokinetických parametrů**.

Nekompartmentová metoda je založena na numerické a grafické analýze profilu plazmatických koncentrací, aniž by byl předem definován farmakokinetický model.

Základním parametrem je **plocha pod křivkou plazmatických koncentrací**, která se v intervalu změřených koncentrací odhadne s využitím lichoběžníkového pravidla.

**AUC** charakterizuje míru biologické dostupnosti léčiva. Rychlost biologické dostupnosti pak vyjadřujeme hodnotou maximální naměřené koncentrace v plazmě ( $c_{max}$ ) a času (od podání), ve kterém pozorujeme maximální koncentraci ( $T_{max}$ ).

S využitím matematických vztahů mezi kinetickými parametry je možné nekompartmentovými postupy odhadnout i další parametry (distribuční objem, clearance..).

Informace získané klasickým dvoustupňovým postupem ve studiích se zdravými dobrovolníky je obtížné extrapolovat na nemocné, protože mohou být odlišné jejich demografické charakteristiky, nebo se projeví vliv onemocnění. V posledních letech byla proto značná pozornost věnována rozvoji **populačních přístupů při hodnocení farmakokinetiky a farmakodynamiky** léčiv. Metodami populační farmakokinetiky/farmakodynamiky je možné získat informace o zdrojích variability ve farmakokinetice a účincích léčiv (žádoucích i nežádoucích) s využitím malého počtu změřených koncentrací léčiva a relativně málo častého hodnocení farmakodynamických ukazatelů u každého nemocného v rámci studií zahrnujících relativně vysoký počet nemocných (studie třetí a čtvrté fáze klinického hodnocení). Jako databázi lze použít i údaje z rutinního terapeutického monitorování hladin léčiv. Klasické postupy odhadu farmakokinetických parametrů u jednotlivého subjektu vyžadují intenzivní monitorování koncentrací. To je nevýhodné z etických i ekonomických důvodů. Při populačním přístupu se získávají farmakokinetické parametry od všech dostupných subjektů najednou a zkoumají zdroje jejich variability. Poznatky o příčinách variability ve farmakokinetice a farmakodynamice jsou následně využívány při formulaci racionálních postupů individualizace farmakoterapie.

Předchozí text informoval o vlastnostech léčiv, které rozhodují o jejich **účinku i působení. Odpověď organismu** na léčivo (farmakoterapii) modifikuje řada faktorů. O některých z nich (fyzikálně-chemických) jsme se již zmínili. Ostatním bude věnována pozornost v následujícím textu.



## FAKTORY URČUJÍCÍ ODPOVĚĎ (REAKCI) NA LÉČIVO

### FAKTORY SE VZTAHEM K LÉČIVU

- Vliv fyzikálních a chemických vlastností léčiva
- Vliv lékové formy
- Vliv současně podávané potravy

### FAKTORY SE VZTAHEM K LÉČIVU I K ORGANIZMU

- Dávka
- Kombinace léčiv
- Opakované podání
- Faktory podmiňující pozdní účinky

### FAKTORY SE VZTAHEM K ORGANIZMU

- Věk
- Pohlaví
- Hmotnost a tělesná konstituce
- Cirkadiální rytmy
- Patologický stav organismu

### FAKTORY SE VZTAHEM K LÉČIVU

#### Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva

**Fyzikální vlastnosti** mají důležitý vliv na farmakokinetiku léčiva (viz Obecné zákonitosti pohybu léčiva str. 15). Prostupuje-li léčivo biomembránou volnou difúzí, pak bude její mohutnost dána poměrem rozpustnosti léčiva v lipidech a ve vodě. Bude záležet také na pH prostředí v případě, že je léčivo slabým elektrolytem. V případě prostupu filtrací bude rozhodující rozpustnost ve vodě, molekulová hmotnost a tvar molekuly léčiva. Není pochyb, že síla účinku léčiva je fyzikálními vlastnostmi léčiva zásadním způsobem podmíněna, a že ji můžeme sami aktivně modifikovat podle farmakoterapeutického záměru.

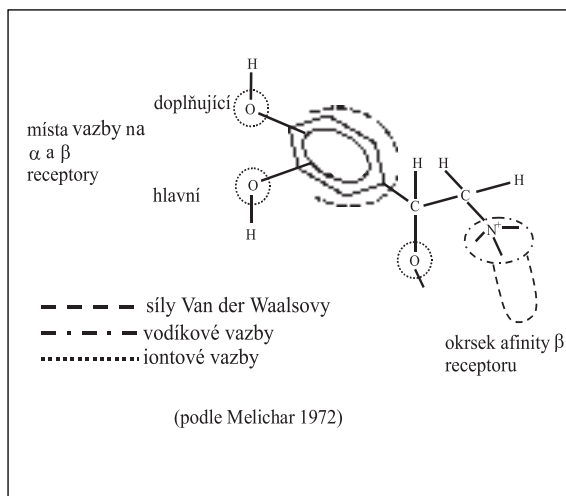
*Například: zvýšením velikosti molekuly (prokain + G-penicilin), prodloužíme podstatně účinek G-penicilinu (o několik hod). G-penicilin v suspenzi jako benzatin - benzylpenicilin má prodloužené působení až na dva týdny.*

Rovněž **chemická konfigurace** je pro účinek léčiva

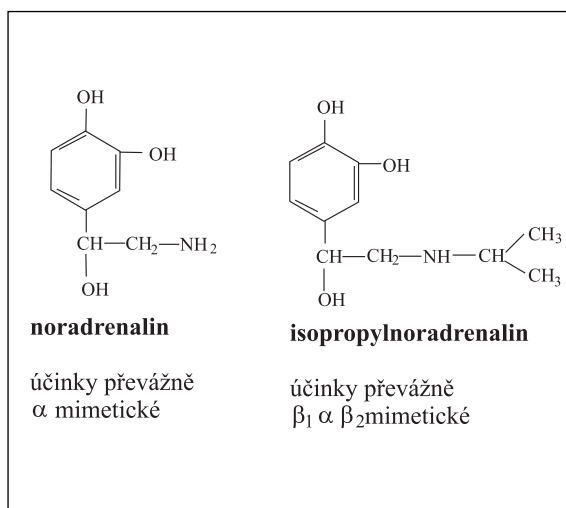
velmi důležitá, ovlivňuje jeho sílu i kvalitu.

Vyhraněnost požadavků na konfiguraci molekuly léčiva vzhledem k receptoru lze demonstrovat např. u **katecholaminů**, ovlivňujících  $\alpha$  i  $\beta$ -receptory. Pro obsazení receptoru je nutné, aby základní skelet obsahoval fenolické skupiny a skupinu alkoholickou, dále aminoskupinu, a to v rozmístění odpovídajícím aktivním centřům receptoru. Pro stimulaci  $\alpha$ -receptoru jsou vhodné látky s fenolickým hydroxylem v poloze 3 a doplňujícím hydroxylem v poloze 4. Aminoskupina je nejlépe volná, nebo obsazená krátkým alkylem. Pro ovlivnění  $\beta$ -receptorů je důležitá aminoskupina s dostatečně dlouhým substituentem (obr. 21).

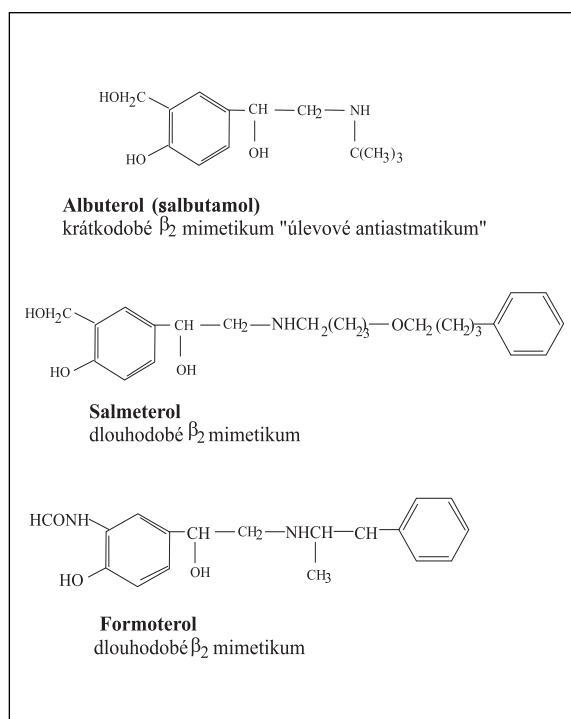
Proto **noradrenalin** je alfasympatikomimetikum zvyšující TK, **isopropylnoradrenalin** je betasympatikomimetikum, snižuje TK (obr. 22).



**Obr. 21:** Význam chemické struktury pro selektivní vazbu na receptor



**Obr. 22:** Vztah chemické struktury a charakteru účinku



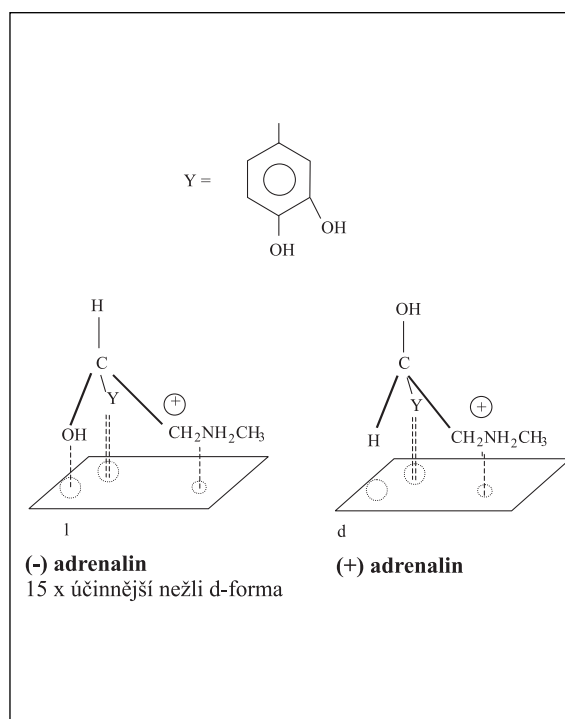
**Obr. 23:**  
Vztah chemické struktury a doby účinku

viz **Salmeterol** a **formoterol** (obr. 23) stimulují  $\beta_2$  receptory. **Salmeterol** byl vyvinut připojením dlouhého postranního řetězce k hydrofobnímu místu struktury  $\beta_2$  mimetika salbutamolu. Postranní řetězec se váže na specifické vazebné místo  $\beta_2$  receptoru (ex-receptor) poblíž vazebného místa pro  $\beta_2$  mimetika a tím dosahuje prolongované aktivace receptoru (má dlouhodobý účinek). **Formoterol** působí dlouhodobě díky své retenci v lipidové dvouvrstvě na povrchu hladkého svalu v bronších. Odtud se uvolňuje a váže na  $\beta_2$  receptor. Jsou-li obě tato léčiva podána inhalačně, působí bronchodilatačně po dobu nejméně 12 h. Používají se k dlouhodobé kontrole symptomů, zejména nočního astmatu, zatímco krátce působící salbutamol navozuje rychle krátkodobou bronchodilataci a je indikován jako „úlevové antiastmatikum“.

Důležitým způsobem se uplatňuje také **stereoizomerie** (obr. 24): substituenty na  $\alpha$  a  $\beta$  - uhlíku podmiňují sterické uspořádání a jsou příčinou optické aktivity jak přirozených mediátorů, tak i dalších syntetických látek a rozhodují o tom, jakého kontaktu s receptorem bude dosaženo.

Podle uspořádání na  $\beta$ -uhlíku jsou levotočivé (l) izomery účinnější, přirozený **l-adrenalin** je 10-15x účinnější než syntetická **d-forma**. Vezmeme-li v úvahu uspořádání na  $\alpha$ -uhlíku, pak účinnější bývají pravotočivé izomery, **d-amfetamin** je 3-4x účinnější při působení na CNS než **l-amfetamin**.

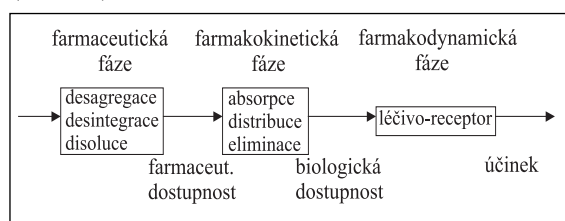
Sterické uspořádání je důležité u řady dalších léčiv, např. **l-leukovorin** je účinným antagonistou metotrexátu, což neplatí o **d-leukovorinu**. **S-warfarin** je účinnějším antikoagulanciem nežli **d-warfarin**, apod.



**Obr. 24:**  
Význam stereoizomerie pro účinek léku

## Léková forma

je konečná forma zpracování léčivé látky a látek pomocných, která svým složením a tvarem je přizpůsobena místu a cíli podání (tableta, injekce, čípek, masť). Rozhoduje o tom, jak velká část z podané dávky léčiva se stane dostupnou pro vstřebání - tj. o tzv. **f a r m a c e u t i c k é d o s t u p n o s t i** (obr. 25).



**Obr. 25:** Fáze, kterými léčivo prochází před vyvoláním účinku

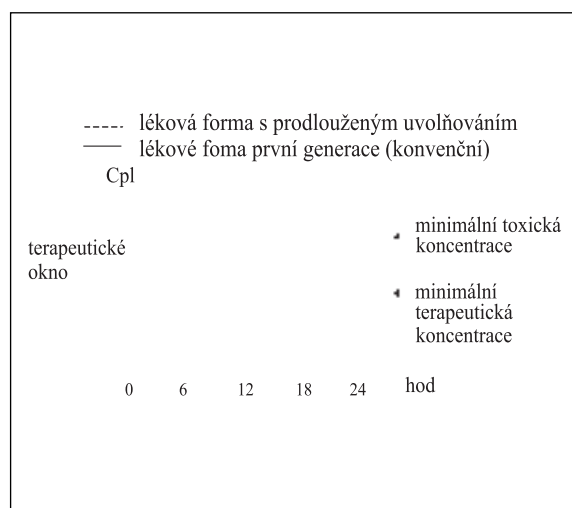
Studiem těchto vztahů se zabývá **b i o f a r m a c i e**, která sleduje např. rozpadovost lékových forem (tablet, dražé, želatinových tobolek) na zrna granulátů a krystaly léčiv i pomocných látek, z nichž byl léčivý přípravek vyroben (tj. desagregace a dezintegrace), rychlost jejich rozpouštění a uvolnění aktivního léčiva (disoluci), stanovení rozdělovacího koeficientu, přechod látek přes umělé membrány atd.

Podle vlastností, které by léková forma podle současných představ měla mít, aby předepisující lékař měl dostatečnou možnost volit sílu účinku, cesty podání a rychlosti dávkování, s cílem dosáhnout optimálního účinku a bezpečnosti farmakoterapie, se rozlišují 3 generace lékových forem:

**Lékové formy konvenční - 1. generace** - představují většinu současných léčivých přípravků na farmaceutickém trhu. Zvýšení účinku se docílí zvýšením dávky a zkrácením intervalů mezi jednotlivými dávkami. Opačnou úpravou dávkového režimu (snížením dávky a prodloužením intervalu) se dosáhne nižšího terapeutického účinku a zvýší se bezpečnost terapie. Účinek je také možno ovlivnit cestou podání (str. 20).

**Lékové formy 2. generace s řízeným uvolňováním** účinné látky.

Častějším příkladem jsou lékové formy s **prodlouženým (retardovaným) uvolňováním** (SR- sustained release), které pomalu uvolňují účinnou látku po určitou dobu kontinuální rychlostí (např. 24 hod, obr. 26). V názvu mívají přídomek "retard". Po aplikaci se z lékové formy může uvolnit iniciální (nárazová) dávka.



**Obr. 26:** Plazmatické koncentrace léčiva podávaného v konvenční lékové formě a v lékové formě s prodlouženým uvolňováním

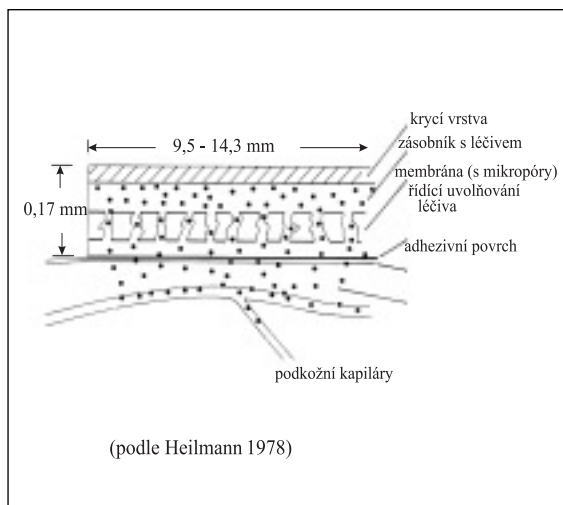
Léčivo s relativně krátkodobým účinkem je podáváno v perorální lékové formě (1. generace).

Plazmatické koncentrace fluktuují mezi  $c_{max}$  a  $c_{min}$ , v ranních hodinách se pohybují většinou pod minimální terapeutickou koncentrací. Ve večerních hodinách sice dosahují hodnot terapeutického okna,  $c_{max}$  však může přesahovat minimální toxickou koncentraci a být příčinou toxických projevů.

Stejně léčivo podané v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (SR - sustained release) dosahuje plazmatických koncentrací, které se pohybují žádoucím způsobem uvnitř terapeutického okna.

Jinou formou 2. generace je **transdermální terapeutický systém - TTS** systém - (obr. 27). Obsahuje zásobník s vysoce lipofilní účinnou látkou, např. **nitroglycerin**, která se pomalu uvolňuje a proniká přes kůži do podkoží, kde se vsřebává do systémového řečiště a působí jako koronární vasodilatans.

**Gastrointestinální terapeutický systém - GITS** se uplatnil v návratu **nifedipinu** do léčby hypertenze. Nifedipin je kalciový blokátor 1. generace vyznačující se rychlým nástupem účinku a krátkým  $t_{1/2}$ . V polovině 90. let se zjistilo, že u nemocných léčených



**Obr. 27:** Příklad transdermálního terapeutického systému (TTS)

vyšší dávkou nifedipinu (> 60 mg), byla o 60 % vyšší úmrtnost na infarkt myokardu ve srovnání s nemocnými léčenými diuretiky a betalytiky. Další práce zjistila, že nifedipin za podobných podmínek zvyšuje mortalitu nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Oba výsledky jsou přičítány aktivaci kompenzačních mechanismů (sympatikotonii a aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron) v důsledku intenzivní vazodilatace navozené nifedipinem. V několika prospektivních studiích (HOT, PRAISE, STOP-Hypertension) se ukázalo, že se toto nebezpečí nevztahuje na lékové formy s pomalým uvolňováním. Pomalá rychlost uvolňování účinné látky zaručuje terapeutické koncentrace po dobu 24 h a nevede k aktivizaci kompenzačních mechanismů.

Podobně je dostupná léková forma s řízeným uvolňováním obsahující **morfin** (MS) pro perorální podání (tablety, tobolky a suspence). Pro nemocné s dysfagií jsou určeny čípky.

**Lékové formy 3. generace s cílenou distribucí**, jejich úkolem je zanést molekulu účinné látky nejkratší cestou do cílové tkáně k receptorům. Účinná látka by neměla přicházet do kontaktu tkáněmi, které by mohla toxicky ovlivnit.

Od této lékové formy se očekával velký pokrok hlavně v oblasti cytostatik. V současné době se rozpracovává pro potřeby genové terapie, což je genetická modifikace buněk (somatických nikoliv zárodečných) za účelem prevence, zmírnění nebo vyléčení chorob, a to cestou transferu nukleové kyseliny do cílové buňky. Nukleová kyselina musí putovat z extracelulárního prostoru cytoplazmou přes jadernou membránu do jádra, aby mohla být inkorporována do chromozomů. Většina z dosavadních řešení využívá nosiče „vektoru“, do něhož je nukleová kyselina vložena. Často to bývá modifikovaná virová částice (retroviry, adenoviry, herpes viry) nebo jiné partikule (lipozomy, mikrosféry aj), které jsou schopny popsanou cestou putovat a nést s sebou nukleovou kyselinu. Ideální vektor musí být účinný (tj. schopen vložit terapeutický gen do většího počtu cílových buněk), bezpečný (tj. nepoškodit genom, nevyvolat zánětlivou

reakci, neinterferovat s buněčným cyklem aj.) a selektivní (musí vést k expresi terapeutického proteinu v cílových buňkách, nikoliv virové bílkoviny). Existují dvě hlavní strategie: **IN VIVO** pro předání genu do těla nemocného nebo přímo do orgánu či tumoru. **EX VIVO** znamená, že se cílové buňky vyjmou z těla (kmenové buňky z cirkulující krve, myoblasty z bioptického materiálu odebraného z příčné pruhované svaly), přeléčí se vektorem a vrátí se zpět.

## Potrava

podaná současně s léčivem může ovlivnit významným způsobem jeho kinetiku i dynamiku (na úrovni receptorů, mediátorů včetně jejich prekurzorů aj.) a tím i výsledek léčby.

Podle mechanismu následné změny rozlišujeme interakce na farmakodynamické a farmakokinetické.

### I. Farmakokinetické interakce s potravou

Často bývá ovlivněna absorpce léčiv z GIT, ale vliv potravy může postihnout i eliminaci.

Pro praxi má význam, zda se vliv potravy projeví **zpomalením absorpce** ( $C_{max}$  je dosaženo za delší  $T_{max}$ ), ale rozsah absorpce (biologická dostupnost - AUC) zůstává nezměněn, nebo zda se významně **mění i biologická dostupnost**.

**1. Zpomalená absorpce** bez změny AUC se projeví zejména u léčivých přípravků, kde očekáváme rychlý nástup účinku. Jsou to např. hypnotika (barbituráty, benzodiazepiny), analgetika (paracetamol, acylpyrin), baktericidní antibiotika s kratším  $t_{1/2}$  a nesteroidní antirevmatika. Význam zpomalení rychlosti absorpce můžeme vysvětlit na příkladě acylpyrinu podaného v tabletách, které snižují analgetický účinek acylpyrinu (žádoucí pro potlačení bolesti hlavy) nebo antipyretický účinek (ke snížení horečky). Prakticky však nemá vliv ani na antiagregační ani protizánětlivý účinek acylpyrinu, které vyžadují opakované dlouhodobější podávání (protože rozsah absorpce zůstává kompletní).

**2. Biologická dostupnost** může být **snížena** (účinek léčiva bude pravděpodobně redukován), ale i **zvýšena** (účinek se vlivem potravy zvyšuje).

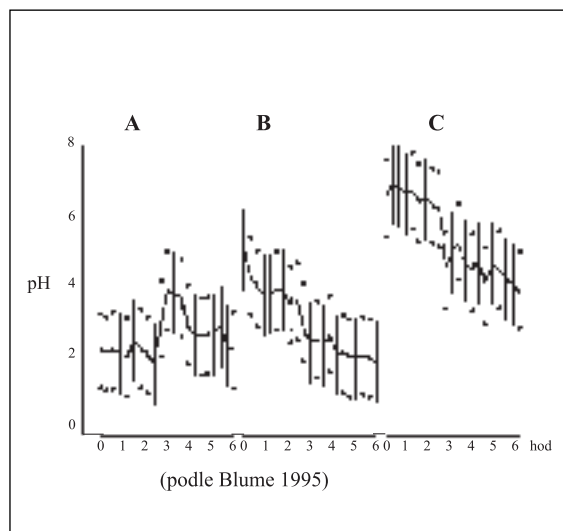
**Nejčastější mechanismy, kterými současně podaná potrava snižuje biologickou dostupnost léčivých přípravků.**

V těchto případech se obvykle doporučuje podávat léčivý přípravek 1 hod před jídlem nebo nejdříve 2 hod po jídle:

**a) Vlivem pH trávicích šťav**, které se mění v závislosti na potravě (obr. 28a). Vlivem změny pH trávicích šťav se mění biologická dostupnost řady léčivých přípravků, a to ovlivněním disoluce (rozpuštění) účinné látky v trávicích šťávách a také disociace slabých elektrolytů (str. 16).

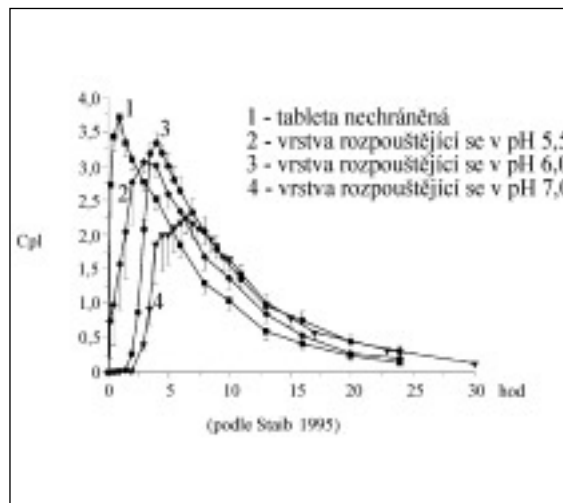
Poznání tohoto důležitého faktoru se využívá k cílenému uvolňování účinných látek z lékových forem, jak na modelu kofeinu demonstruje obr. 28b. V tom-

to pokuse je jádro tablety, obsahující kofein, chráněno vrstvou rozpouštějící se v závislosti na pH trávicí šťavy. Podle vlastností ochranné vrstvy se kofein



**Obr. 28a:** Intrastrické pH nalačno (A) a po vydatné snídani (B). Srovnání s vlivem antacid (C)

Obrázek popisuje intrastrické pH u 12 zdravých dobrovolníků hladovějících (A), po vydatné snídani obsahující tuky (B) a po i.v. podání famotidinu (C). Snídaně bohatá na tuky vede k významnému zvýšení pH (4-6) oproti hladovění (1-3). Srovnajte s terapeutickým účinkem antacida (C).



**Obr. 28b:** Absorpce kofeinu (200 mg) obsaženého v tabletách potažených vrstvou rozpouštějící se v trávicí šťávě v závislosti na pH

$C_{pl}$  = plazmatické koncentrace kofeinu

Tablety nechráněné enterosolventní vrstvou se rozpadají již v žaludku a uvolňují relativně rychle účinnou látku dostupnou k absorpci (1).

Rozpustí-li se enterosolventní vrstva při pH 5,5, umožní disoluci kofeinu v duodenu (2).

Enterosolventní vrstva, která se rozpustí při pH 6 vede k disoluci kofeinu v jejunu (3).

Opožděná absorpce kofeinu o 3 hod zásluhou vrstvy rozpustné při pH 7 pravděpodobně probíhá v distálním úseku tenkého střeva (4).



uvolní z tablety, rozpustí se v trávicí šťávě a je dostupný k absorpci v předem určených částech trávicí trubice, jak bylo ověřeno stanovením jeho plazmatických koncentrací. Touto cestou se podstatně sníží vliv potravy na absorpci účinných látek prostřednictvím změn pH trávicích šťáv.

**b) Na základě kompetice s mechanizmy aktivního transportu.** Např. fenylalanin, přítomný v potravě bohaté na bílkoviny, redukuje absorpci L-DOPY tím, že kompetuje o tentýž nosič určený pro aktivní transport přes střevní mukózu.

**c) Pro adsorpci na součásti potravy,** jak je tomu v případě furosemidu, merkaptopurinu, antibiotik ampicilinu (ve srovnání s amoxicilem), erytromycinu a linkomycinu, dále tolbutamidu a glibenklamidu.

**d) Tvorbou nevstřebatelných komplexů.** Mléčné produkty obsahující  $\text{Ca}^{2+}$  podané současně s tetracyklíny nebo ciprofloxacinem umožní tvorbu nerozpustných komplexonátů  $\text{Ca}^{2+}$  s chemoterapeutiky. Podobně absorpce železa je ohrožena při současném podání nápojů obsahujících tanin (čaj) nebo potravy s oxaláty (zelenina).

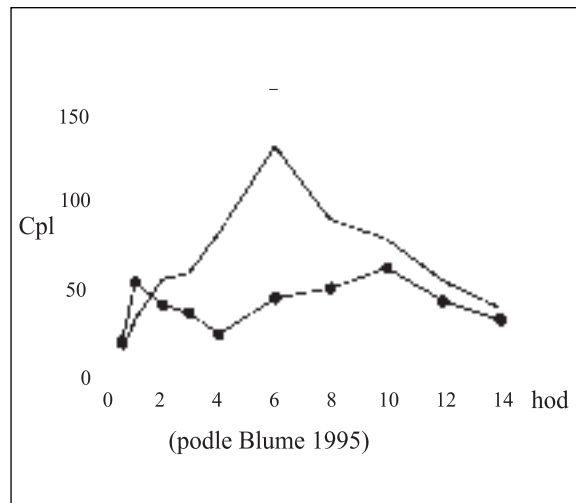
**Nejčastější mechanismy, kterými současně podaná potrava z v y š u j e biologickou dostupnost léčiv.** V těchto případech se doporučuje podávat léčivý přípravek mezi jídlem nebo brzy po jídle:

**a)** Jestliže se účinná látka vzhledem ke svým fyzikálně chemickým vlastnostem z lékové formy uvolňuje pomalu a v trávicí šťávě se zvolna rozpouští. **Zpomaleným vyprazdňováním žaludku** (zejména vlivem potravy obsahující více tuku) se získá čas, potřebný pro uvolnění většího množství léčiva než obvykle. Jako příklad je možno uvést nitrofurantoin, cyklosporin, fenytoin.

**Podobně zpomalením pasáže GIT traktem** se prodlužuje kontakt léčiva se stěnou duodena, což má za následek zvýšenou absorpci u léčiv za normálních okolností pomalu absorbovaných, a to hydrochlorotiazid, griseofulvin, riboflavin nebo lithium. Přítomnost **žluče** v duodenu stimulovaná příjmem potravy zvýší vstřebání léčiv vysoce rozpustných v tucích, např. fenytoinu.

**b) Zásah do presystémové biotransformace.** Nízká biologická dostupnost perorálně podaných lipofilních bazí podléhajících účinku prvního průchodu se zvyšuje při současném příjmu potravy, např. u metoprololu, labetalolu, hydralazinu, verapamilu - obr. 29 (neplatí pro esterifikované kyseliny, např. salicylovou). Za příčinu se považuje kompetice léčiv se součástmi potravy o mechanismy biotransformace.

**c)** Jiným známým příkladem je vliv **flavonoidů** naringinu a kvercetinu obsažených v džusu z grapefruitu, které inhibují CYP 450 izoenzym 3A a tak zvyšují významně biologickou dostupnost léčiv, na jejichž biodegradaci se zmíněný enzym podílí. Jsou to antihypertenziva felodipin (o 284 %), nitrendipin a také verapamil a cyklosporin. K uvedeným změnám nedochází, zapíjí-li se léčivé přípravky, obsahující zmíněné účinné látky, džusem z jiného ovoce, např. pomerančovým.



**Obr. 29:** Plazmatické koncentrace verapamilu nalačno (●---●) a po vydatné snídani (□---□)

*Wydatná snídaneň bohatá na tuky zpomaluje absorpci a zvyšuje biologickou dostupnost verapamilu (240 mg) podaného perorálně v lékové formě s řízeným uvolňováním.*

**d) Ovlivnění pH moče:** u osob na **vegetariánské stravě** je pH moče alkalické v porovnání s kyselým pH moče osob na **stravě převážně masité**. Tímto mechanismem se může ovlivnit renální exkrece (reabsorpce) slabých elektrolytů, např. memantinu (snižuje se  $\text{Cl}_R$  u osob s alkalickým pH moče).

## II. Farmakodynamické interakce s potravou:

jsou popsány pro nespecifické **inhibitory MAO** (MAOI), fenelzin a tranlylcypromin. Tyto látky blokují MAOI stěny střevní a jater. Tím zvyšují biologickou dostupnost **tyraminu** (prekurzoru endogenních katecholaminů) pocházejícího z diety. Tyramin přestává být kompletně eliminován účinkem prvního průchodu (pro inhibici MAO-enzymu katalyzujícího biodegradaci tyraminu) a dosáhne-li poté systémové cirkulace, může způsobit vyplavení noradrenalinu ze sympatických neuronů a vyvolat **hypertenzní krizi**. Tyto interakce jsou vyvolány potravou obsahující tyramin, např. fermentovanými produkty, tj. jogurty, smetanovými sýry a čedarem, uzeným masem a salámy, červeným vínem (zejména chianti), banány aj.

Jiným příkladem je potrava s vysokým obsahem **vitaminu K** snižující účinek **perorálních antikoagulancií**. Vliv takové potravy spočívá v inhibici tvorby srážecích faktorů závislých na vitaminu  $\text{K}_1$  (f. II, VII, IX a X).

**Význam interakcí léčivý přípravek-potrava pro praxi:** je třeba, aby se znalost vlivu potravy na kinetiku nebo dynamiku účinné látky promítala do doporučení jak užívat léčivý přípravek, zda před jídlem, mezi jídlem nebo po jídle. To znamená, že vyžaduje-li to očekávaný benefit nebo bezpečnost farmakoterapie, je třeba nemocného poučit, v jakém časovém předstihu se lék nebo potrava mají podat (v hod).



## FAKTORY SE VZTAHEM K LÉČIVU I K ORGANIZMU

### Dávka - dosis

Určitá dávka účinné látky vyvolá účinek (odpověď organismu).

Vztah mezi dávkou a účinkem se může projevit podle zákona „vše nebo nic“, např. histamin vyvolá stah izolovaného svalu dělohy po dosažení určité koncentrace v mediu, tj. jakmile dojde k prostupu aminu přes biomembránu a k dosažení potřebné koncentrace v buňce hladké svaloviny. Dalším zvyšováním koncentrace histaminu se účinek již nezmění.

U naprosté většiny účinných látek účinek a působení závisí přímo úměrně na **velikosti dávky**. Tento vztah má zásadní význam pro praxi, protože vzhledem k interindividuálnímu a intraindividuálnímu odchylkám v odpovědi na léčivý přípravek musí lékař často upravovat dávku na začátku léčby i v jejím průběhu. Individuální úprava dávky je nutná jak pro nedostatečný účinek, tak pro nežádoucí a toxické působení léčiv.

**Vztah mezi dávkou léčiva a jeho účinkem je hodnocen v preklinické i klinické fázi hodnocení léčiva a v průběhu farmakoterapie.**

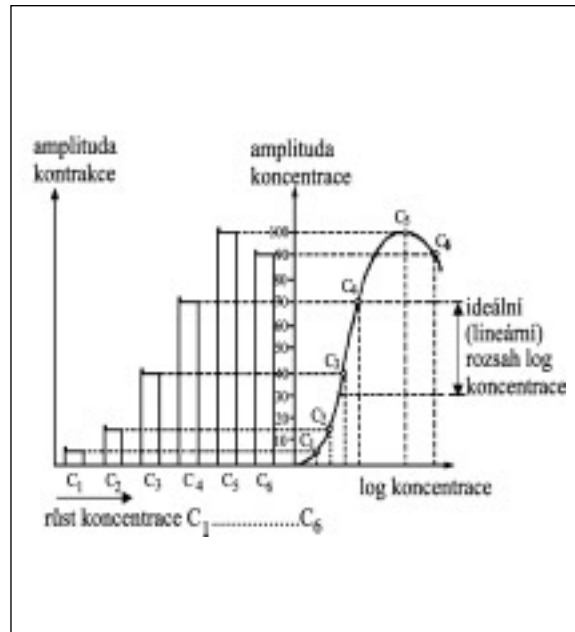
### I. Preklinické hodnocení vztahu mezi účinkem a dávkou potencionálně terapeutickou (efektivní)

se provádí pomocí velké škály laboratorních technik od pokusů na celém organismu (zvířeti), orgánů in situ, izolovaných orgánů, s využitím buněčných organel (mikrozomů), izolovaných buněk a exprimovaných enzymů včetně lidských.

Závislost účinku na dávce se hodnotí **KVANTITATIVNĚ** a **KVANTÁLNĚ**.

**U zkoušek kvantitativních** sledujeme kvantitu (sílu) účinku, odpovědi (obr. 30, 31). Znázorníme-li závislost účinku na dávce do grafu, kdy velikost dávky je udána v log. stupnici, dostaneme obvykle esovitě probíhající křivku <sup>dávka-účinek</sup> (dose response curve), která se dá snadno analyzovat. Pomocí této křivky můžeme hodnotit **následující druhy dávek v preklinickém experimentu**:

- **podprahové dávky**, tj. dávky bez měřitelného účinku,
- **prahovou dávku** (minimální efektivní dávku), tj. dávku, vyvolávající nejmenší měřitelný účinek,
- **ED<sub>50</sub> (střední efektivní dávku)**, tj. dávku, jež vyvolá účinek představující 50 % maximálního možného účinku,
- **submaximální dávky**, tj. dávky, způsobující reprodukovatelný a reverzibilní účinek, představující 95 - 99 % maximálně možného účinku,
- **maximální dávku**, tj. nejmenší dávku, při které je dosahován maximálně možný účinek,
- **supramaximální dávky**, tj. dávky vyšší než maximální, při kterých se již neprojevuje další zvýšení účinku, naopak někdy je možný jeho pokles.



**Obr. 30:** Konstrukce křivky dávka-účinek. Zkouška kvantitativní.

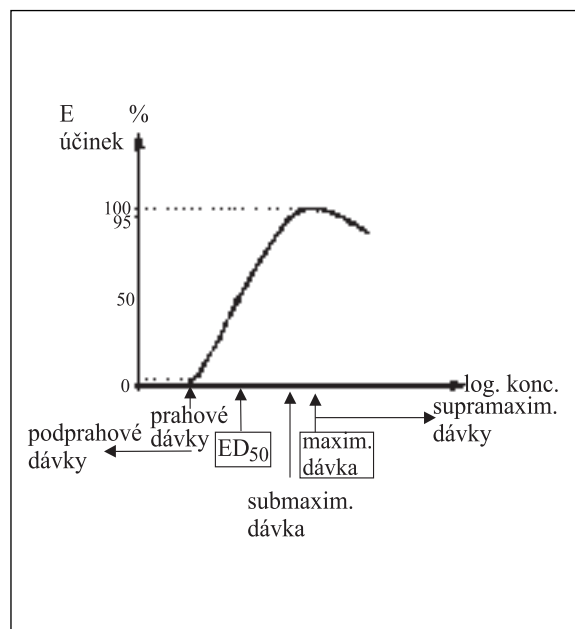
*Popis grafu: Způsob grafického vyjádření závislosti odpovědi na dávce (dose response curve).*

*Na levé straně grafu je vyjádřen vliv stoupajících koncentrací agonisty na zvyšování amplitudy koncentrace izolovaného orgánu (hladkého svalu).*

*Na pravé straně je odvozena křivka závislosti amplitudy kontrakce na logaritmu koncentrace agonisty.*

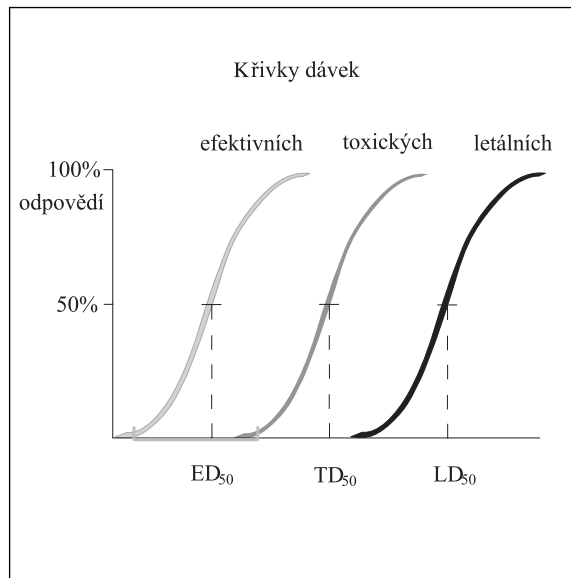
*V rozsahu odpovědi o velikostech 30 - 70 % maximální možné odpovědi je závislost odpovědi na logaritmu koncentrace téměř ideálně lineární.*

*Zkoušky kvantitativní však neurčí, jaké % jedinců reagovalo daným způsobem. Za tímto účelem používáme zkoušky kvantální.*



**Obr. 31:** Analýza křivky dávka-účinek. Zkouška kvantitativní.

**U zkoušek kvantálních** sledujeme kvantum (procenta) reagujících jedinců v testované skupině při podání určité dávky. Řekněme, že experimentální zvíře reagovalo, jestliže se u něho po podání léčiva objevila zvolená kvantální odpověď. Tímto způsobem můžeme zjišťovat dávky **efektivní, toxické** (navozující toxické odpovědi) a **letální** (vedoucí k úhynu) obr. 32.



**Obr. 32:** Kvantální křivky dávka - % odpovědi respondentů v daném souboru (100%)

Na základě získaných experimentálních dat můžeme vyhodnotit:

#### Druhy dávek v preklinickém experimentu:

- **prahovou dávku** - tj. dávku vyvolávající kvantální odpověď u jednoho jedince,
- **ED<sub>50</sub>, TD<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>**, tj. dávky - které vyvolají příslušnou kvantální odpověď u 50 % jedinců,
- **maximální dávku** - tj. nejmenší dávku, která vyvolá kvantální odpověď u 100 % jedinců.

#### a odvozené hodnoty:

- **terapeutický index (TI)** jako poměr  $LD_{50} / ED_{50}$  (měřítko bezpečnosti léčiva) a -
- **terapeutickou šíři** jako rozdíl mezi  $TD_{50}$  a  $ED_{50}$ .

Odhad příslušného parametru můžeme provést buď přímo interpolací z experimentálních dat nebo matematicko-statistickým zpracováním výsledků (např. probitovou metodou). První způsob je jen přibližný, druhý přesnější, ale zároveň pracnější, umožní však další podrobnou analýzu získané křivky, např. je možno stanovit strmost křivky (viz kapitola o toxicitě). Probitová metoda je popsána v 1. díle Českého lékopisu 1997.

## II. Klinické hodnocení vztahu mezi dávkou a účinkem

je prakticky důležité **ve farmakoterapii** (str. 85).

#### Druhy dávek ve farmakoterapii:

- **Dosis maxima** - maximální dávka má za úkol předcházet riziku toxických účinků. Není hraniční hodnotou, po jejímž překročení musí nutně dojít k intoxikaci. Jedná se o empiricky určenou dávku (na základě zkušeností nabytých při klinickém hodnocení léčivých přípravků - str. 78 - 80). Má dvojí podobu: **dosis maxima pro dosi (singula)** pro jedno podání a **dosis maxima pro die** (maximální dávka pro den). Maximální dávky udává **Český lékopis**. Dávky pro děti tvoří zvláštní oddíl (důvody viz dále).
- **Dosis terapeutica - pro dosi (singula)** je terapeutická dávka pro jedno podání a **dosis terapeutica pro die** terapeutická dávka doporučená na den (event. jejich rozsah). V některých případech se užívá ještě **dosis curativa** (terapeutická dávka pro celou léčbu). Terapeutické dávky jsou dány indikacemi.

O terapeutických dávkách informují **Souhrnné informace o léčivém přípravku - SPC** (Summary of Product Characteristics), které jsou dostupné např. prostřednictvím **AISLPu** (Automatizovaný informační systém léčivých přípravků) nebo v databázi zpracované **Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL)**. Jiným zdrojem jsou **Příbalové informace** (expedované s léčivým přípravkem, str. 79). Tyto dokumenty jsou písemných shrnutím všech informací o LP (léčivých přípravcích) podstatných pro jeho správné používání.

#### Kombinace (současné podávání) léčiv

Při farmakoterapii se často užívají dvě nebo více léčiv současně. V některých případech může jít o nevhodnou kombinaci, kdy se spolu střetávají (interagují) léčiva s následnými závažnými změnami kvantity i kvality účinku. K tomu přispívá **léková exploze** (značný nárůst léčivých přípravků na farmaceutickém trhu) a **lékový abusus**. Abusus znamená nadměrné užívání (zneužívání) léčiv pro nemedicinské účely, ve velkých dávkách a neúměrně dlouhodobě.

K interakci může dojít již **mimo organismus** (v infúzní láhvi, injekční stříkačce, lékovce), pak hovoříme o **farmaceutických interakcích, inkompatibilitách**. Vznik inkompatibilit můžeme předvídat podle fyzikálně chemických vlastností léčiv a také je snadno odhalit a předcházet jim.

Interakce, k nimž dochází **v těle počínaje úrovní absorpce až po vyloučení léčiv**, se dají poznat daleko obtížněji, i když i v tomto případě se můžeme řídit určitými vlastnostmi léčiv a zkušenostmi s nimi. Dozvídáme se o nich z preklinických pokusů na zvířeti, z klinického hodnocení nových léčivých přípravků (fáze 1-3) a z postmarketingového období (klinické hodnocení fáze 4 - str. 80).

Mechanismy interakcí se budeme zabývat podrobněji na str. 72.

Teď vysvětlíme, jak se **lékové interakce projeví v účinku**.

Vlivem současného podávání léčiv se mohou účinky

### I. zesilovat, jedná se o **s y n e r g i s m u s**, a to

- sumaci** - výsledný účinek se rovná  
přibližně součtu účinků léčiv,  
**potenciaci** - výsledný účinek > součet účinku  
léčiv

Oba děje mohou být jednostranné či oboustranné.

**Sumace jednostranná** - 5-fluorouracil + leukovorin, znamená zesílení antitumorózních účinků 5-fluorouracilu. Nepodpoří se však funkce leukovorinu v cyklu kyseliny listové, tj. nedojde ke zvýšení tvorby DNA a RNA.

**Sumace oboustranná** - kombinace cytostatik v léčbě nádorů má význam pro zvýšení cytostatického účinku. Oboustranná sumace umožní snížení dávek cytostatik, a tím snížení nebezpečí nežádoucích účinků.

**Potenciace jednostranná** - kalcium potencuje účinky kardiotionik, samo však nemá kardiotionický účinek.

**Potenciace oboustranná** - v kombinaci diuretikum furosemid + kardiotionika. Furosemid potencuje účinek kardiotionik svými extrarenálním působením na cévy. Vazodilatací postkapilárního venozního řečiště snižuje preload. Navíc snížením hladiny kalium v krvi zvyšuje dostupnost volných receptorů pro kardiotionikum. Kardiotionika potencují účinky diuretik - zvýšením minutového srdečního objemu s následným zvýšením prokrvením ledvin podpoří glomerulární filtraci, a tím i diurézu.

Vlivem současného podávání léčiv se mohou účinky

### II. zeslabovat, jedná se o **a n t a g o n i s m u s**, a to

**Antagonismus chemický**, který je výsledkem chemické vazby mezi účinnými látkami za vzniku méně účinného nebo neúčinného komplexu. Tímto mechanismem dochází ke zrušení **všech účinků léčiva**. Např. heparin je vyvázan protaminsulfátem. Hg, Pb a ostatní kovy jsou vázány dimerkaptopropanolem apod. Látka se chová vůči druhé jako **detoxikans, antidotum**.

**Antagonismus farmakologický** znamená interakci léčiv odehrávající se na úrovni receptoru, např. d-tubokurarin antagonizuje účinky acetylcholinu na nervosvalové ploténce (na postsynaptickém nikotinovém receptoru), a tím navodí myorelaxaci, neovlivní však účinek acetylcholinu na krevní tlak. Tento druh antagonismu odstraní tedy pouze určité účinky léčiva, které odpovídají danému receptoru.

**Antagonismus fyziologický** se odehrává na různých receptorech. Např. nežádoucí bronchokonstrikce je vyvolána látkami stimulačnými muskarinové recep-

tory nebo receptory H<sub>1</sub>. Pak bronchodilataci je možno navodit blokátory muskarinových (M) receptorů (antagonismus farmakologický na M receptorech vůči látkám M receptory stimulačným), ale také stimulací β<sub>2</sub> receptorů (antagonismus fyziologický vůči agonistům na muskarinovém receptoru i H<sub>1</sub> receptoru).

*Tam, kde terapeutický záměr počítá se současným podáváním dvou nebo více farmak, se musíme dozvědět o tom, jaký bude výsledný účinek, již v preklinické fázi hodnocení léčiva. K tomuto účelu slouží metody založené na pokusech s malými laboratorními zvířaty. Recentně se vyvíjejí také metody in vitro (str. 76).*

## Opakované podání léčiva

nás zajímá zejména, vede-li ke **zvýšení** nebo ke **snížení** účinku. Má-li účinná látka vlivy psychotropní, může vést k **toxikománii** neboli k **lékové závislosti** (str. 47).

### I. Zesílení účinku

může být způsobeno **hromaděním léčiva v těle**, tj. **k u m u l a c í** (cumulus = hromada). Dochází k němu v případě, že dávka byla podána dříve, než byla eliminována dávka předcházející. Jedná se o **kumulaci h u m o r á l n í**. Kumulace humorální a event. intoxikace může spíše nastat u látek silně se vážících na krevní bílkoviny a u látek pomalu se eliminujících (digitoxin, warfarin). Nutno připomenout vliv patologických stavů provázených poruchami eliminace (digoxin při snížené glomerulární filtraci).

*Humorální kumulace nás nezajímá jen v souvislosti s nebezpečím intoxikace. Ve farmakoterapii ji velmi často využíváme k navození účinné hladiny léčiva kontinuálním nebo opakovaným intermitentním podáváním (str. 87).*

Druhým typem je **nárůst (kumulace) poškození určité tělesné funkce** po opakovaném podávání léčiva, i když předchozí dávky byly již z těla (před časem) zcela eliminovány. Mechanismus napovídá, že jde o **kumulaci f u n k č n í**. Např. při opakovaném podání **aminoglykozidových antibiotik** se může kumulovat poškození statoakustického nervu (n. VIII.), s následnou poruchou vestibulárních funkcí a pozdější ztrátou sluchu. Příčinou jsou morfologické změny ciliárních buněk projevující se jako poškození až destrukce buněčných jader. Změny progredují přímo **úměrně s použitou dávkou** a mohou být **ireverzibilní**. Proto na rozdíl od kumulace humorální se poškození hromadí „kumulují“ i vlivem léčby, která se opakuje po mnoha letech. Poškození vyvolávají nejen aminoglykozidy, ale i jiná léčiva s neurotoxickým (ototoxickým) účinkem (furosemid). Aminoglykozidy působí toxicky i na buňky renálních tubulů, kde uvolňují lysozomiální enzymy a mohou vést k buněčným nekrotám. V tomto případě jde o poškození většinou reverzibilní.

## II. Zeslabení účinku

Opakovaným podáváním se může síla účinku léčiva snižovat. K dosažení stejného účinku je třeba zvyšovat dávky. Jedná se o **návyk na terapeutický účinek**. V praxi je důležité, zda se současně vyvine i návyk na účinek toxický.

### Návyk (tolerance)

Mechanismem bývá zvýšená rychlost eliminace na základě enzymové indukce – t. j. změny farmakokinetiky u **hypnotik, sedativ, analgetik**, apod. Dalším mechanismem bývá „upregulace receptorů“ – adaptační změna farmakodynamiky (zvýšení počtu receptorů nebo vyšší citlivost v důsledku dlouhodobé léčby).

Např. po několikátýdenním podávání neuroleptika haloperidolu může dojít k zeslabení jeho účinku. Vysvětluje se zvýšenou expresí dopaminových receptorů, které haloperidol blokuje. (Blokádě D1-D2 receptorů se přičítá antipsychotický účinek haloperidolu).

Návyk na terapeutický účinek se nemusí vyvinout na všechny účinky stejně. Např. u **morfinu** a **analgetik anodyn** se setkáme se snížením účinků analgetických (návyk na terapeutický účinek) a **tlumících dýchací centrum** (návyk na toxicitu), zatímco se změny netýkají miózy a úporné obstipace. Znamená to, že jedinec, který ke stejnému účinku analgetickému potřebuje stále vyšší dávky analgetika, není ohrožen akutní intoxikací (útlumem dýchacího centra). Lze to vysvětlit křivkami  $\text{dávka-účinek}$ . Křivka dávek účinných se posunuje doprava spolu s křivkou dávek toxických (obr. 32).

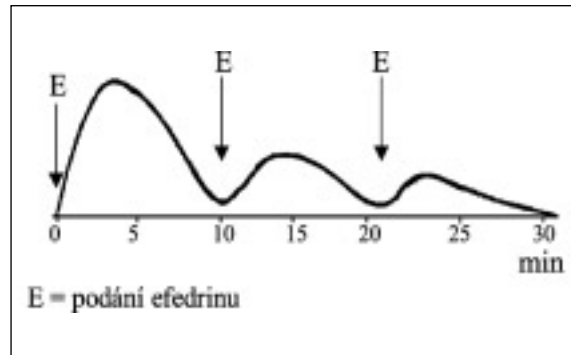
Naopak návyk na toxicitu se nevyvine u **hypnotik** (zejména barbituratových), to znamená, že nebezpečí intoxikace se zvyšující se dávkou trvá.

### Tachyfylaxe

je druh návyku, který trvá jen po dobu přítomnosti léčiva v těle. Jde tedy o **snížování účinku léčiva po opakovaném podání v krátkodobých intervalech (10-20 minut)**. Může být vyvolán opakovaným epidurálním podáním lokálních anestetik.

K demonstraci tachyfylaxe uvedeme účinek efedrinu projevující se zvýšeným TK, postupně slábnoucím po opakovaném podání v několikaminutových intervalech. Efedrin totiž působí na cévní hladký sval nepřímou, a to vyplavením mediátorů noradrenalinu z presynaptického zakončení. Tak, jak se postupně mediátor vyplavuje (depletuje) a nestačí se v krátkých časových intervalech doplnit, klesá i účinek efedrinu (obr. 33).

Z uvedeného vyplývá, že jestliže je o daném léčivu známo, že podléhá tachyfylaxi, pak pokud v dané klinické situaci nevyvolá dostatečný účinek, není účelné jeho podání v krátkém časovém intervalu opakovat.



**Obr. 33:** Tachyfylaxe po opakovaném podávání efedrinu (pokles vlivu na TK)  
E = podání efedrinu

## III. Opakované podání a faktory vedoucí k toxikomanii (drogová závislost, lékové závislosti)

**Léková závislost** (v širším pojetí **toxikomanie, narkomanie, drogová závislost**) podle definice WHO: je stav psychický nebo fyzický, vyplývající z působení léčiva nebo psychotropně účinné látky na organismus, charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, mezi něž patří zejména **chorobné lpění na kontinuálním nebo opakovaném podávání psychotropně působící látky**.

Příčinou chorobného lpění jsou nejen samotné psychotropní účinky, ale také snaha předcházet nežádoucím stavům způsobeným chybným účinné látky (drogy). Léková závislost má mnoho podob. Nejsou-li změny příliš nápadné, označuje se jako **psychická závislost**. Pro změněný fyziologický stav (neuroadaptaci), který nezbytně vyžaduje další podávání účinné látky, aby se zabránilo vývoji abstinčního syndromu, se používá termínu **fyzická (somatická) závislost**.

**Abstinční syndrom** („absták“) je vyvolán náhlým nedostatkem účinné látky (po předchozí opakované aplikaci) a je obecně charakterizován „rebound“ účinky na úrovni těch cílových struktur, které byly látkou původně ovlivněny. Např. nedostatek látek tlumících CNS vyvolává opak jejich účinku, tj. snížení práhu pro vyvolání křečí a spontánní křeče. Amfetamin a kokain, dráždící CNS, potlačují únavu, chuť k jídlu a zlepšují náladu. Jejich nedostatek se projeví únavou, hyperfagií a depresí.

Příznaky abstinčního syndromu jsou tím závažnější a časový interval, za který se po posledním podání projeví tím kratší, čím vyšší dávka byla užívána, a čím delší byla celková doba expozice. Důležitý je také biologický poločas dané látky ( $t_{1/2}$ ). Symptomy slabší intenzity jsou typické pro látky, které se eliminují pomalu, např. metadon, fenobarbital a diazepam. Abstinční syndrom se projeví po delší době latence a má protahovanější průběh.

Léková závislost může být provázená **návykem**. S definicí lékové závislosti souvisí pojem **zneužívání léčiv** (lékový abusus, str. 45).

**Addikce** je pojem určený pro silnou motivaci vyhledávat léčiva nebo látky s psychotropními účinky na účelem nemedicinského použití, která je povýšena na prvořadý životní cíl.

#### **Klinická charakteristika lékové závislosti.**

Látky, které jsou předmětem abusu a mohou vést k lékové závislosti, lze rozdělit do 8 kategorií:

1. **opiáty a opioidy**
2. **ostatní látky tlumící CNS**
3. **psychostimulancia**
4. **nikotin a tabák**
5. **kannabinoly**
6. **psychodysleptika (halucinogeny, psychotomimetika, psychogenní látky)**
7. **prchavé látky sloužící k inhalaci a ostatní léčiva (xantiny)**
8. **etylalkohol**

Rozdělení respektuje rozdílné vlastnosti psychotropních látek podle farmakologie. Nicméně látky patřící k jednotlivým skupinám jsou zřídka užívány samostatně. Většinou jde o kombinaci dvou nebo více látek. Např. „speedball“ je slangové označení pro kombinaci heroínu s kokainem nebo heroínu s pervitinem. „Lovec lebek“ znamená kombinaci marihuany s hasišem.

1. **Opiáty** (alkaloidy opia) a **opioidy** (polosyntetické a syntetické deriváty alkaloidů z opia). V textu zkratka společná pro obě podskupiny **OP**.

Každý z OP může být předmětem zneužívání. Zdrojem OP je hlavně černý trh zásobovaný ze zemí Středního a Dálného východu ev. zboží z lékáren získané vloupáním („čórkou“). Menší část představuje legální lékařská preskripce. Největší „oblíbené“ se v současnosti těší **heroin** ev. **morfin**, **kodein** a **metadon**. OP vyvolávají **závislost fyzickou**. První zkušenost s nimi nemusí být příjemná - jejich podání vyvolá nauzeu a zvracení (asi u 15 % populace drážděním chemorecepční zóny). Tento nepříjemný efekt vymizí až s vývojem návyku. Rychlá i.v. injekce vyvolá zarudnutí pokožky a pocit tepla („flushing“). Pocity v podbříšku bývají svou intenzitou přirovnávány k sexuálnímu orgazmu. Trvají asi 45 sekund a jsou označovány jako „rush“. Při pomalejších způsobech podání se objevuje pocit otupění („blažený klid“) a dřímotný stav střídající se s nespavostí. Nápadná je mióza (zornice „špendlíkové hlavičky“), řeč je pomalá s nezřetelnou artikulací. V chladném prostředí bývá hypotermie.

**Návyk** se po časté a pravidelné aplikaci OP vyvíjí na sedativní, emetický, analgetický účinek a na euforizující vliv agonistů na  $\mu$  receptorech (návyk zkřížený). K dosažení stejně intenzivního psychotropního účinku musí závislá osoba soustavně zvyšovat dávky OP (návyk na účinek). Zahnuje také účinek tlumící dechové centrum (návyk na toxicitu).

**Předávkování** (akutní intoxikace, „přebuch, přešleh, přestřel“) přichází v úvahu jako nešťastná náhoda po požití přípravku o vyšší čistotě. V klinickém obraze dochází náhle k zástavě dechu (apnoe), cirkulačnímu

kolapsu a ke křečím. Předávkování OP se léčí antagonistou **naloxonem**. Rychlost podání antagonisty se řídí farmakodynamickým principem - velikostí zornice, hloubkou a frekvencí dechu. Důvodem je riziko akutního abstinenciho syndromu (viz dále). Častou komplikací intoxikace OP je **nekarđiogenní plicní edém**. Obvykle se vyvíjí velmi rychle, ale výjimkou není ani pozvolnější průběh. Proto by měl být každý jedinec po předávkování OP hospitalizován nejméně po dobu 24 h.

**Abstinenci (odvykací) syndrom (AS)**. Klinický obraz AS a jeho závažnost závisejí na vlastnostech účinné látky, době expozice, zdravotním stavu a na typu osobnosti závislého jedince. Rychlost jeho vzniku se zvýší aplikací antagonisty (naloxonu) nebo partiálního agonisty (buprenorfin). V případě **morfinu**, **heroínu** a **dalších agonistů na  $\mu$  receptorech** se v průběhu 8-12 h po poslední dávce objeví slzení, rýma, zívání, pocení (časné příznaky). Za 12-14 h po poslední dávce mohou postižení upadnout do spánku nepřinášejícího úlevu. S progredujícím syndromem nastupuje mydriáza, objevuje se neklid, zvýšená drážděnost, případně svalový třes. Pro anorexii je odmítána potrava. Příznaky vrcholí ve 48.-72. h slzením, intenzivním kýcháním, únavou a depresí. Klinický obraz připomíná rozvinutou virózu. Bývá přítomna horečka, nauzea, zvracení, průjem, hypertenze a tachykardie. Charakteristické jsou záchvaty zimnice střídající se s pocity horka a nadměrným pocením. Vzhled kůže má charakter „husí kůže“. Typické jsou také kolikovitě bolesti břicha, bolesti svalů, zad a končetin. Nedostatek potravy a tekutin spolu s jejich zvýšenými ztrátami vede k poklesu tělesné hmotnosti, dehydrataci, ketoacidóze a případně ke kardiovaskulárnímu kolapsu.

Ačkoliv časný abstinenci syndrom mívá dramatický průběh, neohrožuje postiženého bezprostředně na životě. Obvykle mizí do 7-10 dnů, i když návrat tělesných funkcí k normě bývá dlouhodobější. Například řadu týdnů přetrvává snížená citlivost dechového centra na  $CO_2$  (po naopak zvýšené citlivosti v průběhu časného AS). Snižuje se schopnost organismu překonávat stres. Postižení vnímají svůj stav jako značný dyskomfort.

#### **Návyk na výše zmíněné účinky i na toxicitu s odezním AS mizí!**

**O b e c n ě p l a t í**, že AS vyvolaný absencí OP působících na  $\mu$  receptorech má kvalitativně shodné rysy ( $\mu$  receptory jsou selektivními receptory pro agonisty: opiáty a opioidy).

U OP s kratším účinkem se manifestuje relativně krátkodobý avšak intenzivní AS. Pravidlo platí i opačně. U OP s dlouhým účinkem (metadon) se AS rozvíjí pomalu a dlouho přetrvává. Příznaky jsou mírnější.

Nepříznivý průběh a následky AS lze zvrátit další dávkou účinné látky, což bývá také u postižených osob příčinou častého relapsu závislosti. Rozvoj AS po OP s krátkým účinkem je možno oddálit podáním OP s dlouhým  $t_{1/2}$  (metadonem). Jiná možnost je užití léčiva s  $\alpha_2$  mimetickými účinky - klonidinu.



Z OP je nejvíce zneužíván **heroin** (diacetylmorfin, diamorfin, ve slengu „čoko, eič, háčko, herák, héro, herodes“). Heroin je často falšován příměsí s chinidinem, talkem, laktózou apod.). Získávají se tak produkty o různé čistotě. Je distribuován v psaníčkách (v malých obálcích připomínajících miniaturní dopis nebo obal na žiletku). Obvykle se míchá („rozdělá“) s vodou a zahřívá až do dosažení rozpustnosti. Převážně bývá aplikován i.v., méně často s.c., šňupáním nebo inhalací par. Heroinu se vyrábí ročně např. jen v Afganistánu až 300 t. Současná poptávka po této droze v Evropě představuje pouze 30 % z potenciální nabídky Afganistánu. Je přirozené, že výrobci hledají nové trhy a že je nutno tomuto nebezpečí čelit celosvětově. Svými účinky je heroin velmi podobný morfinu, i když jako analgetikum je účinnější (5 mg heroinu je ekvivalentní 7,5 mg morfinu). Má slabší emetické a silnější euforizační účinky. Častěji vyvolává **addikci**. Jeho silnější účinky na CNS jsou dány lepší rozpustností v tucích a vyšší penetrací tělesnými bariérami včetně hematoencefalické. Po podání do organismu se rychle hydrolyzuje (deacetyluje) na 6-acetyl morfin (farmakologicky aktivní metabolit) a na morfin. **Abstinencií syndrom** kulminuje do 36-72 h od poslední dávky a postupně mizí do 5-7 dnů.

Mezi OP je třeba upozornit na **kodein** („káčko“). Je sice méně účinný, jeho předností je však snadnější dostupnost. Bývá získáván z léčivých přípravků nelegální cestou v utajených laboratořích v tuzemsku je zpracováván na **hydrokodon** (dikodid, „braun, béčko, český heroin“) s účinky podobnými morfinu. V posledních letech je zatlačován do pozadí dováženým heroinem.

## 2. Ostatní látky tlumící CNS

Do této skupiny se zařazují sedativa, hypnotika a anxiolytika, původci **fyzické závislosti**. Z barbiturátů jsou „preferovány“ látky s krátkodobým účinkem, a to **pentobarbital** („yellow jacket“) a **secobarbital** („red devils“). Zneužívána jsou také nebarbiturátová hypnotika a anxiolytika: **Rohypnol** („roháč“), **glutetimid**, **meprobamat**.

Z benzodiazepinů jsou to léčiva lépe rozpustná v tucích s rychlejším nástupem účinku: **diazepam** („apač“ pro **Apaurin**), **alprazolam**, **lorazepam**.

První kontakt s těmito látkami může pocházet z preskripce lékařem, později jsou nadužívány bez odborné kontroly pro chronickou nespavost a úzkostné stavy. Rizikem je **akutní** a **chronická intoxikace**.

**Abstinencií syndrom** má společné rysy. Ve své mírnější podobě se projevuje kombinací nespavosti s REM spánkem a úzkostí. Je-li syndrom závažnější, mohou se objevit tonicko-klonické křeče a delirium. V těchto případech AS může znamenat ohrožení života. Typický průběh AS po vysazení **krátkodobě působících barbiturátů**: za 12-16 h, kdy plazmatické koncentrace v plazmě vymizí, se objeví neklid, úzkost, křečovitá bolest břicha a nauzea, zvracení, sklon k posturální hypotenzi. Symptomy obvykle dosahují maxima 2.-3. dne abstinence. Svalové křeče se projeví v jednom záchvatu nebo jako status epilepticus. Stav nemocných se svalovými křečemi se začíná

obvykle zlepšovat po 3. dnu, ale u více než poloviny závislých osob se objeví delirium (mezi 4.-7. dnem) s dezorientací v čase a prostoru, spolu se zrakovými halucinacemi. Delirium bývá relativně ireverzibilní (vysokými dávkami barbiturátů jej nelze snadno zvládnout). Stav může být komplikován hypertermií, kardiovaskulárním kolapsem a může skončit fatálně. V případě zneužívání a poté vysazení **dlouhodobě působících barbiturátů** se příznaky AS začínají projevovat později.

AS z vysazení **benzodiazepinů** lze kromě přerušení léčby také vyvolat záměnou farmak s dlouhým  $t_{1/2}$  ve prospěch léčiv s krátkým  $t_{1/2}$ . Syndrom má méně závažný průběh: nespavost, neklid, bolest hlavy, neschopnost se soustředit, únavu, pocení, křečovitá bolest břicha, svalové záškuby. Svalové křeče bývají vzácností. Syndrom může přetrvávat řadu dnů až týdnů. Ačkoliv nedosahuje závažnosti symptomů AS po vysazení hypnotik, jeho vliv na závislou osobu je natolik nepříjemný, že ve svém důsledku vede k pokračování abuzu.

V našich podmínkách se můžeme vzácněji setkat se zneužíváním **analgetik antipyretik**, které přežívá ještě z dob, kdy omezené kontakty se světem nedovolovaly poskytnout tak širokou paletu drog. Tato léčiva navozují uklidnění a slabší euforii. Jejich „výhodou“ je, že bývají volně prodejné, a to za podstatně nižší cenu než drogy importované nebo u nás nelegálně vyráběné. Z léčiv jmenujme **acylpyrin**, **fenacetin** a **aminofenazon**. Uvedená léčiva mají řadu nežádoucích účinků. Z hlediska dlouhodobého zneužívání si zaslouží zmínku zejména analgetická nefropatie (str. 69).

## 3. Psychostimulancia (nepřímá sympatomimetika a kokain)

**Amfetamin, metamfetamin, fenmetrazin, metylfenidát, efedrin** se vyznačují stimulačními účinky na CNS (intenzita jejich účinku se snižuje v pořadí, v jakém jsou uváděny). Odstraňují únavu a ospalost. Zlepšují náladu, zvyšují pocit sebedůvěry a psychomotorickou aktivitu. Zvyšují kvantitu, nikoliv kvalitu duševního výkonu. Mají dynamogenní účinek (zvyšují schopnost se rozhodnout). Snižují chuť k jídlu. U některých osob vedou k úzkostem a podrážděnosti. Ve vysokých dávkách podaných i.v. vzbuzují nadměrnou veselost.

Jejich dlouhodobý vliv má za následek **psychickou závislost** a **návyk**. Chování se stává nepřátelským. Dominuje podrážděnost způsobená nedostatečnou výživou a chyběním spánku. Mohou vést k „**amfetaminové psychóze**“ charakteristické halucinacemi, pocity perzekuce a deliriem. Vliv na vegetativní nervový systém (nepřímá  $\alpha$  i  $\beta$  stimulace) zvyšuje TK a zatěžuje myokard.

V našich podmínkách se můžeme častěji setkat se zneužíváním **efedrinu**. Získává se např. ze směsí s bronchodilatačními účinky. Takto získané suroviny se nazývají „chemky“. V nelegálních laboratořích se efedrin konvertuje na **metamfetamin** (pervitin, „perník, péčko, pergo, peří, piko“) s podstatně silnějšími účinky i riziky. Osoba užívající pervitin je nazývána „pikařem“. Metamfetamin se distribuuje v psaníčkách

a podobně jako amfetamin je oblíben pro intenzivní účinky, které jsou v časných fázích dosaženy ve 3-4 dávkách i.v. po 20-40 mg. Za tímto účelem se rozpoštějí tablety nebo se užívá metamfetamin v prášku („crystal“). I.v. lze navodit „flush“. Při způsobu „run“; „jízda“ si uživatel opakovaně injikuje účinnou látku ve 2-3 h intervalech po několik dní s vynecháním spánku až do vyčerpání svých finančních možností nebo tělesných a duševních rezerv. Tímto způsobem si v několika hodinách aplikuje celkově vysoké dávky (kolem 1 g). Následuje hluboký spánek („crashing“), který trvá 12 -18 h nebo i déle (přímo úměrně trvání fáze „run“). Perorální podání amfetaminu a metamfetaminu vede k euforii, nikoliv k prožitku „flush“.

**Kokain** („sníh, cukr, kokeš, koks, kokos, lady, pudr“) alkaloid z Erythroxylon coca je distribuován jako bílý prášek rozpustný ve vodě, s kolísající čistotou pro častou příměs prokainu. V současnosti je nejdražší prodávanou drogou.

Účinky kokainu jsou podobné účinkům amfetaminu, jsou však relativně krátké ( $t_{1/2}$  kokainu = 50 min,  $t_{1/2}$  amfetaminu = 10 h,  $t_{1/2}$  metamfetaminu = 5 h). Uživatelé kokainu bývají excitovaní, chovají se hyperaktivně a bez společenských zábrán. Prožívají intenzivní pocit vysoké fyzické a duševní výkonnosti. S rozvojem toxických vlivů na CNS se dostaví úzkost, chování charakteristické nesnášenlivostí, podezřívavostí a agresivitou.

Intenzita účinku kokainu závisí na vlastnostech účinné látky a na způsobu podání.

Kokain je obvykle aplikován jako hydrochlorid intranazálně šňupáním („nášupem, nášňupem“). Účinek je méně intenzivní a pomalejší, protože pro současnou vazokonstrikci je účinná látka intranazální sliznicí zpomalně absorbována. Hladiny účinné látky v krvi a v mozku nastupují a mizejí pomaleji. Intranazální podání navozuje euforii a ostatní stimulační vlivy („a high“) nikoliv však „rush“ (viz dále). Hydrochlorid kokainu se může také podávat intravenózně.

Od roku 1980 se stalo populární kouření (inhalace) kokainu ve formě báze zvané „crack“. Zahřívání báze dává vznik aerosolu obsahujícímu částice o 2-3 mikronech. Při kouření se kokain rychle a účinně vstřebává z plic, během několika minut navozuje vrcholové plazmatické koncentrace v krvi a velmi rychle prochází hematoencefalickou bariérou. Hladiny v mozku vysoko převyšují koncentrace v plazmě. Poté následuje rychlá fáze redistribuce účinné látky do ostatních tkání a hladina v mozku rychle klesá. Má se za to, že střídání vysokých koncentrací kokainu v mozku s jejich rychlým poklesem jsou důvodem, proč jsou zájemci o crack hnáni snahou aplikovat si stále vyšší dávky v kratších časových intervalech (návyk). V krátké době se stává experimentátor s účinky kokainu závislou osobou. Inhalační podání báze kokainu (a také intravenózní podání hydrochloridu kokainu) vyvolává bezprostředně po aplikaci mimořádně intenzivní zážitek „rush“ nebo „flush“ trvajícím pouze několik minut. Způsob zneužívání je rozmanitý. I.v. nebo inhalační podání se opakuje v krátkých časových intervalech (po 10-15 min), intranazální průměrně po 40-60 min.

Kokainové flámy a seance („hausparty“) mohou trvat 12 h i déle. Užívání kokainu bývá spojeno se zesíleným sexuální citěním (popisovaným jako pozdnější a zesíleně prožívaný orgasmus) a sníženou soudností, což vede k promiskuitě a k atypickým sexuálním aktům. Touto cestou vzniká úrodná půda pro nákazu pohlavními nemocemi a HIV.

Je třeba upozornit, že **riziko závislosti** není omezeno pouze na osoby užívající psychostimulancia i.v. nebo kouřením báze, tj. kde předpokládáme velmi intenzivní efekt. Závažný stupeň závislosti, poruchy psychické, i somatické a pokles odborné způsobilosti je znám i u osob užívajících kokain intranazálně. Zatím není jasné, zda závislost na amfetaminu a kokainu může dlouhodobě přetrvávat podobně jako závislost na OP. Je však známo, že řada osob zneužívajících i.v. amfetamin se stává uživateli heroínu (amfetamin jako „startovací“ droga). Podobně je možný přesun zájmu o kokain na kteroukoliv jinou účinnou látku.

**Akutní intoxikace** z předávkování psychostimulanciemi se vyznačuje následujícími příznaky: tremorem, zmateností, halucinacemi, bolestmi na hrudníku, palpitacemi, hypertenzí, pocením, arytmií. Tyto příznaky mohou vyústit v hyperpyrexii, křeče, vedou k šoku a fatálnímu konci. **Léčba toxických účinků** kokainu směřuje ke snížení nadměrných vlivů endogenních katecholaminů a k prevenci komplikací. Jako terapie se osvědčilo podání labetalolu a blokátorů kalciového kanálu. Diazepam se používá pro antikonvulzivní účinek.

**Návyk** u kokainu se projevuje vůči euforii typu „rush“ po jednorázovém i.v. podání. Již v průběhu jedné hodiny se musí dávka kokainu zvyšovat, má-li být dosaženo stejného efektu. Nicméně většina závislých na kokainu udává, že i pro zlepšení nálady musí postupem času zvyšovat dávky. Naproti tomu je nepravděpodobné, že se návyk vyvine také vůči účinkům na kardiovaskulární systém. Také u ostatních psychostimulancií se návyk týká centrálních účinků (euforizačního a anorektického, hypertermie). Závislé osoby tolerují stovky miligramů denně i po dobu několika dní. Protože je potlačena chuť k jídlu, mohou vysoké dávky amfetaminu navodit ketoacidózu.

#### **Fyzická závislost a abstinční syndrom.**

**Abstinční syndrom** se manifestuje po dlouhodobém abuzu, ale také po několikadenním flámu. Náhlé přerušení aplikace vede obvykle k depresi, úzkostnému stavu a k hyperfagii. Postižený intenzivně touží po dalším zdroji účinné látky. Brzy se dostavuje celková únava, potřeba spánku („crash“) a anhedonie (neschopnost prožít radost). V průběhu několika dní se změny nálady upraví, v některých případech anhedonie a dysforie přetrvávají celé týdny.

#### **4. Nikotin a tabák**

První Evropané, kteří přišli poprvé do styku s kouřením tabáku, byli námořníci doprovázející Kryštofa Kolumba na jeho objevitelské cestě. V dalším století se tabákovník (Nicotiana tabacum) rozšířil po celém světě. Byl pojmenován podle Jeana Nicota, který se zaloužil o jeho import a pěstování ve víře, že jde o léčivou rostlinu. Nikotin v tabákovém kouři tvoří miniaturní částičky „dehtu“. Z plic je rychle absorbován

a do 8 s dosahuje mozku. Nikotin nacházející se v cigaretovém kouři má kyselý charakter. Proto je jeho absorpce sliznicí dutiny ústní nízká. Vrcholová koncentrace nikotinu v plazmě po vykouření cigarety dosahuje 25-50 ng/ml.

Farmakologické účinky nikotinu se odvozují od stimulace nikotinových receptorů v gangliích a také od zvýšené aktivity mezolimbických dopaminergních neuronů. Nikotin zvyšuje bdělost, schopnost soustředit se a zlepšuje paměť. Potlačuje podrážděnost a agresivitu. Snižuje chuť k jídlu a tím brání přírůstkům tělesné hmotnosti.

Chronické užívání tabáku je spojováno s řadou závažných onemocnění, od postižení koronárních arterií po nádory plic. Pravděpodobnost vzniku některého z těchto následků kouření se udává v počtu cigaret/den nebo krabiček/rok. Mezi cigaretami, dýmkou a doutníkem existují rozdíly způsobené pravděpodobně nižší inhalací po kouření dýmkou a doutníku a tím i nižší expozicí všem látkám obsaženým v tabáku.

**Návyk** se vyvíjí pouze na některé účinky nikotinu. Je následkem farmakodynamických změn (adaptační reakce?). Vykouření 1-2 cigaret vyvolává u náruživého kuřáka somatické efekty: zvýšení TK, zrychlení pulzu ev. svalový třes. Závisí na denním biorytmu. Nejsilnější kardiiovaskulární účinky vyvolá první vykouřená cigareta v daném dni.

U kuřáků je třeba počítat se **zrychlenou eliminací jiných současně podávaných farmak**, která vyžaduje úpravu dávkovacího schématu (zvýšení dávek nebo zkracování dávkovacích intervalů). Příčinou je enzymatická indukce ve střevní sliznici a v játrech vyvolaná složkami přítomnými v kouři. Předpokládá se u současného podání teofylinu, imipraminu a oxazepamu. Kuřáci také vyžadují vyšší dávky opiátů k potlačení bolesti. Projevuje se u nich nižší sedativní účinek benzodiazepinů.

**Abstinční syndrom** je charakteristický touhou po kouření, která přetrvává dny až týdny (je obvykle slabší v ranních hodinách, kulminuje večer). Intenzita je individuálně odlišná. Touhu kouřit doprovází podrážděnost, netrpělivost, úzkost a neklid, neschopnost se soustředit. Bývá přítomna nespavost, bolest hlavy a zvýšená chuť k jídlu, zejména na sladké potraviny. Syndrom obvykle začíná do 24 h po poslední dávce. Kognitivní poruchy v podobě zhoršení krátkodobé paměti jsou patrné nejméně po dobu 10 dní. Neschopnost se koncentrovat a zvýšená chuť k jídlu přetrvávají po týdny až měsíce. V některých případech není jisté, zda se jedná skutečně o příznaky AS, nebo zda jde spíše o návrat ke stavu před začátkem kouření. Po týdnech až měsících vymizí enzymová indukce projevující se zvýšenou aktivitou enzymů (CYP<sub>450</sub>). Symptomy AS mohou být zmírněny nikotinem podávaným v nízkých dávkách (odvykáací léčbou).

Lékové formy s nikotinem, které slouží k odvykání kouření: nikotin je možno podávat v podobě žvýkaček, transdermálních náplastí a dávkovaného aerosolu pro intranazální podání. Žvýkačky obsahují 2-4 mg nikotinu navázaného na iontoměničovou pryskyřici.

Během žvýkání je nikotin uvolňován do dutiny ústní a vstřebáván bukalní sliznicí. Pacient by měl být instruován, že má žvýkat pomalu a pokud možno nepolykat obsah dutiny ústní. Ve srovnání s vykouřením cigarety navodí žvýkání jedné žvýkačky po dobu jedné hodiny v krvi nižší hladiny nikotinu a zároveň minimalizuje kardiiovaskulární účinky AS. Poměrně rezistentní na odvykáací léčbu je nespavost a touha po kouření (může být údajně potlačena klonidinem).

Užívání těchto lékových forem musí být pečlivě kontrolováno. Je nevhodné u nemocných s akutním infarktem myokardu, vážnými poruchami srdečního rytmu nebo s cévním onemocněním.

## 5. Kannabinoly alkaloidy z Cannabis sativa indica LAM (konopí).

Konopí je původem ze západních svahů Himaláje a z Kašmíru. První písemné zmínky o něm pocházejí z doby 3 000 let př.Kr. V současnosti se stalo nejrozšířenější omamnou drogou rostlinného původu. Je to jednoletá dvoudomá žláznatě chlupatá bylina, která zpravidla nepřesahuje délku 2 m. Její semeno obsahuje až 30 % vysychavého oleje a slouží mimo jiné ke krmení zpěvného ptactva jako „semeneček“ nebo „ptačí zob“.

Kannabinoly jsou obsaženy v samčích i samičích rostlině, nejvíce v kvetoucích vrcholcích. Na Středním Východě a v zemích severní Afriky se sbírá pryskyřice produkovaná žlázkami na listech a hlavně v samičím květenství. Je to žlutá až hnědožlutá páchnoucí hmota vylučovaná rostlinou jako odpověď na vysokou teplotu a nedostatek vlhkosti. Nazývá se hašiš („haš, šit, čokoláda“). V USA se pod názvem „marihuana“ („tráva, zelí, travka“) rozumí kterákoliv rostlinná část (zejména samičí květenství) nebo extrakt, vyvolávající somatické i psychické efekty. Nejčastěji je sklizená rostlina usušena a nasekána na drobné části, které se používají k plnění cigaret.

Směs marihuany a hašiše je známa pod pojmem „joint, lovec lebek“. Silná marihuana holandského původu se nazývá „skunk“.

V konopí najdeme velké množství alkaloidů. Známé psychotropní účinky mají izomery tetrahydrokannabinolů (THK) zejména 1- $\Delta^9$  THK. V marihuaně je obsaženo 0,5- 11 % 1- $\Delta^9$  THK. Marihuana se zneužívá nejčastěji v podobě cigaret. Dostupné jsou také formy pro orální cesty podání, v nichž se mísí se do nápojů, zavařenin, do bonbónů a cukrovinek. V Iránu se připravuje nápoj s mlékem, v Německu s čajem.

Účinky 1- $\Delta^9$  THK se projevují zejména v CNS a kardiiovaskulárním systému. Intenzita je dána velikostí dávky, cestou jejího podání, zkušenostmi a individuální citlivostí jedince. Vykouřením cigarety dosahují plazmatické koncentrace THK maxima do 7-10 min. Maximum účinku se mírně opožďuje (do 20-30 min). Subjektivní účinky cigarety přetrvávají 2-4 h.

Účinky na C N S. Perorální dávka 20-30 mg nebo vykouření cigarety obsahující 2 % 1- $\Delta^9$  THK (15-20 mg) nejprve vyvolává v několika málo pokusech pocit sevěřnosti a úzkost. Tyto pocity jsou následkem neschopnosti komunikovat s okolím. Pokud jedinec prožívá své zážitky osamocen v soukromí, pak se dostaví pocit relaxace a mírné ospalosti. Ve společnosti dominuje spíše bezdůvodné veselí. Postupně dochází k euforii s pocitem blaženosti, projevům radosti doprovázeným neztišitelným smíchem. Současně se objevuje depersonalizace (pocit odcizení vlastní osoby) a dezorientace v prožitcích minulých, současných a očekávaných. Dočasně se dezintegruje psychika, tj. objevuje se porucha krátkodobé paměti a snižuje se mechanická dovednost. Kvalita provedení složitějších úkonů vyžadujících pozornost, vnímavost, rychlou a perfektní analýzu situace a adekvátní reaktivitu je zhoršena. Stačí k tomu dávka z jedné nebo dvou cigaret. Tento stav přetrvává po dobu 4-6 h a je zesilován současným požitím alkoholu. Logickým důsledkem je snížená schopnost účastnit se silničního provozu. Tuto skutečnost lze ověřit také poklesem schopnosti plnit požadavky příslušných zkušebních testů pro motoristy. Nakonec se dostavuje únava, lhostejnost a otupělost.

Vyšší dávky  $\Delta^9$  THK navozují psychotoxické vlivy. U intoxikované osoby („vyhulence“) se objevují halucinace, preludy a paranoidní představy. Myšlení se stává zmatené, akcentovány jsou změněné vnímání času a depersonalizace. Úzkost přerůstá v paniku, sílí obava, že stav navozený účinnou látkou nikdy neskončí. Jedinci zneužívající marihuanu vědí o nepříjemných úskalích psychotoxického vlivu a upravují si dávkování tak, aby se jim vyhnuli.

Chronické užívání marihuany vyvolává apatii. Schopnost úsudku, koncentrace a paměť se zhoršují. Nápadná je ztráta zájmu o sebereflexi a o dosažení osobních cílů, která se označuje jako „amotivační syndrom“.

Účinky na kardiovaskulární systém se nejčastěji projeví tachykardií a zvýšením TK. Jediná cigareta marihuany může také potlačit sekreci LH v luteální fázi menstruačního cyklu. To je považováno za příčinu anovulačních cyklů, které se často při kouření marihuany vyskytují.

Zprávy z mnoha zemí, kde je marihuana oblíbenou drogou, svědčí o **návyku** na účinky vyvolávající změnu nálady a tachykardii.

**Abstinenční syndrom** se projevuje zvýšenou podrážděností, nervozitou, anorexií, úbytkem hmotnosti, nespavostí, tremorem a zvýšenou tělesnou teplotou. Syndrom má relativně mírný průběh. Začíná během několika málo hodin po poslední dávce a trvá 4-5 dní.

Marihuana, zejména u mladších osob, je často kombinována s účinnými látkami z ostatních skupin. Obliba marihuany u adolescentů vede většinou k trvalému zneužívání farmak a k rozmáhání lékové závislosti v této věkové skupině. Zároveň stoupá delikvence, postižení jedinci nejsou schopni udržet si zaměstnání, zvyšuje se počet rozvodů, potratů a nejrůznějších zdravotních problémů. Z těchto

důvodů se legálnímu prodeji marihuany kladou překážky.

Je třeba dodat, že některé syntetické kannabinoidy mohou být také léčivými pro své účinky analgetické a antikonvulzivní. Zatím se  $\Delta^9$  THK a syntetický **nabilone** používají jako antiemetika u osob léčených cytostatiky, kde selhávají ostatní léčiva s antiemetickou aktivitou. Nabilone vede k podobným psychotropním účinkům jako  $\Delta^9$  THK.

## 6. Psychodysleptika (psychotomimetika, halucinogeny)

Navozují patologické změny vnímání a myšlení. Účinky byly známy již domorodcům v Mexiku a jihu západě USA. Zdrojem těchto látek byl kaktus obsahující **meskalin** a houba s **psilocybinem**. Velký zájem o studium těchto látek vyvolal objev mnohem účinnějšího LSD v r. 1943. LSD („acid“) se chová pravděpodobně jako agonista na presynaptických 5-HT receptorech na více místech v CNS. Po podání 0,5-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se rychle rozvíjejí somatické příznaky svědčící o sympatomimetické aktivaci, tj. mydriáza, zvýšení krevního tlaku, tachykardie, nauzea a „husí kůže“. Z neurologických symptomů bývá třes a ataxie. Po 2-3 hod se začínou rozvíjet změny psychické, zejména fenomény vizuální, které popisuje Vinař následovně: „barvy nabývají zvláštní sytosti a plnosti, tvary se začínají hroutit, perspektiva se prohlubuje, jindy zase oplošťuje. Prohlubují se barevné kontrasty. Zároveň se mění vnímání vlastního těla, mění se časoprostorové proporce, intoxikovaný má pocit, že dosáhne rukou na velmi vzdálené předměty. Strop místnosti se náhle vznáší velmi vysoko, intoxikovaný se cítí jako v katedrále, dochází k syntézím, zvuky mají barvy a barvy vyvolávají dojem tónů.“ Změny afektivní popisuje tentýž autor takto: „častá je euforie, ale i ta bývá u některých osob vystřídaná anxiózitou, zřídka dysforií nebo depresí. U některých osob se dostavuje povznesená nálada, podobná náladě při alkoholovém opojení. U jiných lidí nastává zvláštní pocit exaltace téměř náboženského charakteru, mají zcela zvláštní dojem nových náhledů na otázky estetické a morální.“ Se zvyšující se dávkou se psychofyziologické účinky LSD stupňují. Někteří jedinci považují účinky psychotomimetik za příjemné, jiní je pokládají za extrémně děsivé.

LSD se v posledních letech letech zneužívá v podobě papírků „tripů“ napuštěných malou dávkou LSD, která se v dutině ústní uvolňuje. Papírky jsou označeny obrázkem podle obsahu drogy. Řádově se jedná o dávky v mg. Malá dávka nevede k intenzivním halucinatorním účinkům. Jejím úkolem je zesílit vjemy v určitém prostředí (pod vlivem rockové hudby, za působení světelných efektů) - stává se „taneční drogou“. Účinek je však nevypočitatelný. Na jedné straně přinese krátkodobý mimořádný pocitový stav („good trip“), jindy u téhož jedince může být původcem děsivých halucinací, které mohou trvat relativně dlouho „bad trip“.

Vysoký stupeň **návyku** na psychotropní efekty se vyvíjí po 3-4 denních dávkách. Návyk na účinky ovlivňující kardiovaskulární systém vzniká v menší míře.

Obečně vzato, látky této skupiny nejsou „určeny“

k pravidelnému podávání po libovolně dlouhou dobu. Většina z nich se získává jako příležitostný „trip“ s několikaměsíční přestávkou, vyplněnou případně užíváním marihuany v různých dávkách a dávkovacích intervalech.

**MDMA (methylen-dioxymetylamfetamin, „exstasy“)** je látka s kombinovanými halucinogenními a stimulačními účinky. Její užívání vede k pocitu zvýšené duševní aktivity a euforie, podporované zesílenou percepcí.

Změny vnímání navozuje také houba **lysohlávka mexická** („houbička, houba“) obsahující psilocybin a také **atropin** z lilkovitých rostlin. V literatuře jsou popsány i případy využití alkaloidu **akonitinu** z rostliny *Aconitum napellus*, pohybující se na hranici akutní intoxikace.

## 7. Látky k inhalaci - rozpouštědla a ostatní (xantiny)

**Organická rozpouštědla** - na bázi **toluenu** („těčko, techo“) se inhalují „čichají“, „fetují“. Vedou ke zvýšené tělesné aktivitě zřejmě na podkladě dezinhibice dějů v CNS a vyvolávají pseudohalucinace. Vysoké dávky CNS tlumí. Tyto těžké látky se obvykle inhalují v uzavřeném prostoru (igelitovém pytli), což může vést k hypoxii a k navození extrémně vysokých koncentrací par ve vdechovaném vzduchu s fatálním důsledkem.

Každé z rozpouštědel má také své vlastní toxické účinky. Chlorovaná rozpouštědla, např. **trichloroethylen**, snižují kontraktilitu myokardu. **Ketony** mohou vést k plicní hypertenzi. Většina rozpouštědel vyvolává polyneuritidy. Opakované působení **toluenu** je spojováno s atrofií mozkové tkáně a s poškozením ledvin.

Kromě rozpouštědel bývá inhalován také **amylnitrit** a **butylnitrit**.

Obě léčiva navozují rychlou vazodilataci s tachykardií. Subjektivně je vnímán „rush“. Tvrdí se o nich, že zvyšují sexuální prožitok. **Rizikem** je hypotenze až kóma. Častější aplikace může vyvolat methemoglobinémii.

## 8. Xantiny

Tato skupina zahrnuje **kofein**, **teofylin** a **teobromin**. Nejrozšířenějším užívaným alkaloidem je kofein. Je součástí nápojů (kávy, čaje, kakaa, coly) i léčivých přípravků (v analgetických směsích). Kofein má centrální i přímé periferní účinky. Jejich zastoupení závisí na velikosti dávky a určuje výsledný efekt.

Účinky na CNS se projevují zvýšenou bdělostí, odstraněním pocitu únavy a ospalosti. Na rozdíl od amfetaminu a kokainu způsobuje kofein mírnou euforii a pocit zvýšeného výkonu.

Ve vyšších dávkách dochází k excitaci v podobě třesu, úzkosti, podrážděnosti, neklidu a nespavosti. Ke zlepšení výkonu dochází tam, kde by únava a ospalost obvyklý výkon snižovaly.

Stimulovány jsou také kardiovaskulární, dechové

a vagové centrum. Přímoou stimulací myokardu dochází k tachykardii, ektopickým stahům a k palpitacím. Zvyšuje se minutový srdeční objem. Přímoým myotropním vlivem nastává dilatace cévní i mimocévní hladké svaloviny (plicní a bronchiální). Naopak nepřímým vlivem na cévní svalovinu cestou stimulace vazomotorického centra, kofein navozuje vazokonstrikci a může antagonizovat přímý dilatační účinek. Vazodilatace aferentních arteriol v ledvinách zvyšuje glomerulární filtraci, a vede ke slabému diuretickému účinku. Sekrece žaludeční šťávy se zvyšuje.

Nejčastějšími projevy **abstinenčního syndromu** jsou bolesti hlavy, únava, úzkost a pokles výkonu. Abstinenční syndrom se manifestuje během 12-24 h po podání poslední dávky a přetrvává po dobu 2-7 dní.

Určitý stupeň **fyzické závislosti** na kofein se vyvíjí jako následek denního požití 500-600 mg /den po dobu 1-2 týdnů. V tomto případě mívá abstinenční syndrom závažnější projevy. Patří mezi ně psychomotorická excitace, neklid, nervozita, svalové záškuby a nespavost. Ranní šálek kávy by je měl zažehnat.

## 9. Etylalkohol

je nejčastější látkou vedoucí k **fyzické závislosti**. V západní Evropě a Severní Americe alkoholismus v průměru postihuje 5 % dospělé populace. Obsah etylalkoholu v nápojích se liší podle jejich druhu: 3,5-6 % v pивě, 10 % ve víně, 20 % v portském víně, 40-55 % v destilátech.

Etylalkohol je vstřebáván bukální, ezofageální, žaludeční a střevní sliznicí. Po perorálním podání se objevují měřitelné koncentrace v krvi během 5 minut, vrcholových koncentrací se dosáhne mezi 0,5-2. hod. Etylalkohol se distribuuje do veškeré tělesné vody. 95 % je metabolizováno (hlavně játry), zbytek se exkretuje v nezměněné podobě dechem, močí a potem. Oxidace etylalkoholu na acetaldehyd je katalyzována třemi paralelními pochody. Hlavní cesta závisí na cytoplazmatické alkoholdehydrogenáze za účasti NAD<sup>+</sup> jako koenzymu. Relativní zvýšení koncentrace NADH snižuje metabolismus, a proto se hromadí laktát, β-hydroxybutyrát, α-glycerofosfát a další látky vyžadující NAD<sup>+</sup> ke své eliminaci. Výsledkem je negativní ovlivnění glukoneogeneze, které vede k hypoglykémii a k tukové infiltraci jater pro zvýšenou syntézu triglyceridů v přítomnosti zvýšené hladiny α-glycerofosfátu.

Účinky po požití etylalkoholu se projevují v CNS: etylalkohol snižuje schopnost učení, asociace, pozornost, koncentrace, úsudek a myšlení.

U nealkoholiků je známa těsná korelace mezi plazmatickými koncentracemi alkoholu a účinky na CNS:

Tab. 11:

Koncentrace (promile)	Účinky
0,2	pocit relaxace
0,3	mírná euforie
0,5	mírná dyskoordinace
1	ataxie
3	stupor
4	kóma



*Účinky etylalkoholu v závislosti na hladině v krvi*  
Centrálně tlumící účinky etylalkoholu zvyšují účinky ostatních farmak inhibujících funkce CNS. U nemocných s organickým postižením mozku může vyvolat etylalkohol nezvykle agresivní chování. Náhlá smrt po požití etylalkoholu může být způsobena přímým útlumem dechového centra. Všeobecně známý je vztah mezi požitím alkoholu a schopností řídit motorová vozidla.

Účinek na kardiovaskulární systém. Dilatace kožních cév, pocení (může způsobit hypotermii), fibrilace síní, kardiomyopatie, vazokonstrikce ve splachnické oblasti. Zvýšená srdeční excitabilita vede ke zvýšení tepové frekvence, krevního tlaku a minutového objemu.

Ostatní účinky. Nízké koncentrace etylalkoholu v žaludku zvyšují sekreci kyseliny solné a hlenu, následuje kongesce žaludeční sliznice s poklesem žaludeční sekrece a rozvíjí se akutní gastritida. Redukce glukoneogeneze s následnou hypoglykemií může vést ke kómatu. Nahromadění laktátu a dalších kyselin vede k metabolické acidóze se stimulací dechového centra.

**Ú č i n k y** po opakovaném požívání etylalkoholu dlouhodobě.

Nápadné změny chování se ztrátou sebekontroly. Alkoholik nemůže zaručit, kdy skončí s pitím, jestliže již začal. Ztrácí zájem o seberealizaci, o pracovní sebereflexi, o rodinu a přátelské vazby. O vlivu na GIT svědčí ranní nauzea a zvracení, bolesti břicha, gastritida, peptický vřed, hematemeza, reverzibilní zvětšení jater v důsledku tukové degenerace u 70-80 % osob, pankreatitida. Alkoholická hepatitida se podobá jakékoliv jiné formě toxického jaterního poškození. Hypermetabolický stav způsobený etylalkoholem vyvolává anoxii v centrilobulárních hepatocytech, které nekrotizují a mohou vyústit v cirhózu (u 10 % alkoholiků). Alkohol stimuluje tvorbu sekretinu. Sekretin zvyšuje množství pankreatických enzymů. Jestliže dojde k edému Oddiho svěrače, pak se enzymy v pankreatu retinují a dochází tak k autodigesti pankreatu.

**Abstinční syndrom** zahrnuje: třes, křeče, sluchové halucinace, paranoidní reakce, delirium tremens (náhlá dezorientace, panika, zrakové halucinace nepřijemného charakteru).

Abstinční syndrom dosahuje maxima za 24-36 h po posledním požití alkoholu, ale anorexie, nauzea, zvracení, třes, úzkost a neschopnost se koncentrovat mohou přetrvávat po dobu 1-2 týdnů.

**V z á v ě r u** krátce shrneme, že dosud „nejpreferovanějšími“ látkami s nejtvrdějším dopadem na zdraví populace v ČR jsou alkohol a tabák. Jsou to „startovací drogy“, z nichž se přechází na jakoukoliv jinou drogu. Nabídka je široká. Výše zmíněný ekonomický zájem vede dealery k získávání zájemců o drogy již mezi školní mládeží. Postavit se proti této novodobě hrozbě vyžaduje součinnost rodiny, školy, zdravotnických pracovníků, farmaceutů a legislativních orgánů. Speciální kapitolu představuje testování abúzu drog, které se u nás rozvíjí v podobě specializovaných toxikologických labora-

toří při pracovištích soudního lékařství. Konstituují se také pracoviště, která jsou zaměřena na léčbu a prevenci toxikomanie.

## Faktory podmiňující pozdní účinky

Pozdní účinky jsou charakterizovány především relativně dlouhým intervalem mezi expozicí látkou a fenotypicky prokazatelným účinkem.

Patří sem účinky:

### mutagenní - teratogenní - kancerogenní,

jež mají některé společné rysy:

- změnu genetické informace vlivem na DNA,
- citlivost dělicí se a rostoucí tkáň,
- ireverzibilitnost vyvolaných změn,
- nespecifičnost a různorodost zevních podnětů schopných vyvolat podobné účinky.

## I. Účinky mutagenní

Mutace je náhle vzniklá, neusměrněná a trvalá změna genotypu, která se předává při buněčném dělení. Chemické látky, které vedou k mutagenézi, se váží prostřednictvím reaktivních metabolitů kovalentně na DNA. Některé druhy mutací mohou vyvolat kancerogenní účinky, protože mění sekvenci kodů pro bílkoviny, která je součástí regulace růstu. Většina chemických kancerogenů působí ovlivněním bázi v DNA, zejména guaninu, kde se váží kovalentní vazbou na vazebná místa jejich reaktivní metabolity. Baze DNA jsou přístupny chemické atace zejména v procesu buněčného dělení. Proto pravděpodobnost mutací závisí na frekvenci buněčného dělení.

Předpokládá se, že genetické riziko představuje z 10 - 15 % ionizující záření, 60 - 70 % chemické a zbytek biologické faktory. Na chemické látky tedy připadá velký podíl, který nutí k vážnému zamyšlení nad rolí léčiv v tomto smyslu. Z farmak jsou mutageny např. **cytostatika ze skupiny alkylojících látek**.

Testování mutagenního účinku (např. při hodnocení nového léčivého přípravku) se provádí in vitro.

Mimo jiné k testování slouží **Ames test (AT)**, což je standardní test využívající salmonely (*S. typhi* murium) a jejich přirozenou schopnost množit se v závislosti na specifických nutričních podmínkách kultivačního media (přítomnost aminokyselin - histidinu jako zdroje dusíku a uhlíku). Ztráta této závislosti pod vlivem chemických látek se považuje za projev mutace.

## II. Účinky teratogenní

znamenají všechny odchylky ve vývoji jedince - počínaje oplodněním vajíčka až po období postnatální, zahrnující smrt embrya či plodu, morfologické malformace, mentální defekty, retardaci růstu i intelektu

až po různé funkční defekty orgánové. To znamená, že hovoříme-li o vrozené vývojové vadě, máme na mysli nejen **morfologické (tvarové) defekty**. V posledních letech se zvýšil zájem i o tzv. nestrukturální malformace, tj. **poškození tělesných funkcí**. Těmto problémům se věnuje funkční teratologie a její podobor - behaviorální teratologie, který se zabývá poruchami chování.

Teratogenní účinek je multifaktoriální. Spolurozhodují následující faktory:

### 1. Typ látky, fyzikální a chemické vlastnosti

Základním předpokladem teratogenního vlivu je průnik látky placentární bariérou. Tuto podmínku splňuje naprostá většina farmak. Pasivní difúzí pronikají látky lipofilní podle rozdělovacího koeficientu tuk/voda. Látky disociované prostupují bariérou hůře. Molekuly o velké molekulární hmotnosti (> 500) jsou placentární bariérou zastaveny (heparin). V úvahu také přichází aktivní transport (pro cukry, aminokyseliny, Ca<sup>++</sup>, Fe<sup>++</sup>, vitaminy apod.).

Podle různých odhadů chemické teratogeny, tedy i léčiva, způsobují přibližně 3 % vrozených malformací plodu, i když polovina vrozených vad má etiologii nevyjasněnou.

Podle prostupu přes placentární bariéru se dělí látky na 3 typy.

*Typ I* vytváří rychle rovnováhu na obou stranách bariéry (volně prostupuje bariéru), např. amoxicilin, ampicilin, morfin, paracetamol, nitrazepam, lorazepam aj.

*Typ II* ve fetální krvi dosahuje vyšších koncentrací nežli v krvi mateřské, např. diazepam, valproát, ketamin.

*Typ III* vytváří v krvi fetální nižší koncentrace nežli v krvi mateřské (prostupuje bariéru nekompletně), např. digoxin, furosemid, hydrochlorotiazid, prazosin, pentobarbital aj.

### 2. Dávka a doba expozice

Tak vysoce organizované struktury, jakými jsou embrya a plody, mají rovněž regulační a regenerační možnosti bránící vlivu teratogenů. Předpokládá se, že existuje kritický koncentrační práh a kritická časová expozice pro vyvolání teratogenních účinků, proti kterým stojí eliminační systém matky i plodu (včetně glykoproteinu P 170).

### 3. Typ placenty

Tab. 12: Typy placenty

Typy placenty	Endotel	Pojiv. tkáň	Epitel	Trofoblast	Pojiv. tkáň	Endotel	Species
Epiteliocoriální	+	+	+	+	+	+	kůň, holub
Syndesmochoriální	+	+	-	+	+	+	ovce, kráva
Endoteliocoriální	+	-	-	+	+	+	pes, kočka
Hemochoriální	-	-	-	+	+	+	člověk, opice
Hemoendoteliální	-	-	-	-	-	+	potkan, králík, morče

Tabulka ukazuje interspeciální rozdíly v placentárních vrstvách tvořících bariéru vůči prostupu exogenních látek. Obecně vzato, placenta může být tvořena šesti vrstvami. Zastoupení vrstev je charakteristické pro určité typy placenty. Typ placenty se může diferen-

covat během gestace - např. králík na počátku gestace má placentu typu epiteliocoriálního, na konci gestace typu hemoendoteliálního.

Typ placenty tedy spolurozhoduje o tom, do jaké míry látka prostoupí placentární bariérou u daného živočišného druhu. Z tohoto důvodu teratogenní účinek vykazuje velké interspeciální rozdíly a z preklinického hodnocení, jež se provádí na zvířeti, je obtížné extrapolovat získané údaje na člověka. Např. neblaze proslulý Thalidomid, teratogenní pro člověka, je také teratogenní pro králíka, nepůsobí však teratogenně u potkana. Proto je předepsáno zkoušet teratogenní účinek na 2 druhích zvířat, z nichž jeden musí být nehlodavec.

### 4. Stádium vývoje nového jedince (plodu)

#### Gametogeneze

(vývoj rodičovských pohlavních buněk) je ohrožena léčivými s účinky mutagenními. Projeví se sterilitou rodičů nebo smrtí nového jedince při rozsáhlých změnách poškození organickými i funkčními (anomálie funkcí).

#### Blastogeneze

je období segmentace (0.-14. den). Během prvního týdne zůstává oplodněné vejce v dutině uteru volně. Účinek teratogenů určité intenzity se projeví smrtí. Slabší intenzita podnětu vede k náhradě poškozených (uhynulých buněk) sousedními buňkami dosud nediferencovaných, bez následků pro další vývoj.

#### Organogeneze

Počínaje 15. dnem se začínají diferencovat struktury jednotlivých orgánů. Toto stádium je v podstatě uzavřeno 90. dnem (konec 3. měsíce), ukončením vývoje pohlavních orgánů. V tomto období se uplatňují účinky vedoucí především k anatomické malformaci různého typu.

#### Období vývoje fétu (plodu)

Zahrnuje období mezi 91.-280. dnem. Tehdy se dokončuje vývoj orgánů zejména po stránce funkční. Nehrozí nebezpečí hrubých anatomických malformací, účinky teratogenní se mohou projevit změnami funkčními - především v CNS, např. postnatální encefalopatie.

### 5. Organismus matky

Z fyziologického hlediska je malé riziko teratogenních účinků u mladých žen, vyšší procento je u žen příliš mladých a u žen po 40. roce života. Uplatňují se zde patrně vlivy rozhodující o nedostatečnosti výživy plodu placentou, event. mutagenní vlivy v pozdějším věku.

### 6. „Individuální reaktivita“

např. teratogenní účinky Thalidomidu se projeví u 20 % žen, jimž byla tato látka podána v inkriminované době.

U člověka jsou zatím vytipovány jako teratogeny tři skupiny látek:

**teratogeny jisté**

(prokázané) – které se projevily u člověka (tab. 13): např. Thalidomid, antagonisté kyseliny listové, izoretinoin a vitamin A.

**Tab. 13:** Příklady teratogenních účinků u člověka

Teratogeny jisté	Teratogenní účinek
Thalidomid Antagonisté kyseliny listové izoretinoin a vitamin A (od 25 000 IU)	Časté fokomélie („ploutvičkové ruce“) tj. nasedání rukou přímo na rameno Abortus (potrat), útlum krvetvorby Srdeční vady, hydrocefalus, mikrocie
Teratogeny suspektní (nejisté)	
Tetracykliny Lithium Glukokortikoidy Androgenní hormony Warfarin ACE inhibitory Fenytoin  Karbamazepin Valproát	Hypogeneze skloviny, zbarvení zubů, vzácněji porucha růstu dlouhých kostí Defekty srdce Omezení růstu, rozštěpy patra Maskulinizace zevního genitálu u plodů ženského pohlaví Chondrodysplasia punctata, anomálie obličejové části, četné anomálie CNS Oligohydramnion, renální selhání fétu, neonatální hypotenze, hypoplazie plic, intrauterinní smrt Kraciofaciální poruchy („fetální hydantoinový syndrom“: mikrocefalie, rozštěpy patra), malformace končetin, poruchy vývinu nehtů Kraniofaciální defekty, poruchy růstu nehtů Poruchy vývoje CNS

**látky se suspektním teratogenním účinkem u člověka**

**ACE inhibitory**- látky, které se podle některých autorů projevily u člověka jako teratogeny, podle jiných autorů však podobné závěry potvrzeny nejsou. U antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, valproát) není jisté, do jaké míry se na malformacích prokázaných u člověka, podílí samo onemocnění (epilepsie) aj. Ostatní suspektní teratogeny - tab. 13.

**teratogeny potenciální**

látky, jejichž teratogenní účinek byl pozorován pouze v experimentu na zvířeti — prednizolon (rozštěpy patra), salicyláty, chinin, antituberkulotika, kofein apod.

V některých odborných pramenech najdeme léčivé přípravky klasifikovány z hlediska nebezpečí jejich teratogenních vlivů stupnicí A-E.

V úvahu třeba brát **p o z d n í teratogenní vlivy**. Ve 40. letech byl používán dietylstilbestrol v prvním trimestru těhotenství jako prevence komplikací těhotenství (abortu) za nevyjasněné indikace pro toto podání. U narozených děvčat se v prepubertálním věku objevily adenokarcinomy vaginy, u mladých mužů vystavených někdejšímu prenatalnímu působení dietylstilbestrolu- byly pozorovány epididymální cysty, hypoplastická varlata, kryptorchismus a hypospadie.

Teratogenní účinky se testují v průběhu preklinického hodnocení nového léčivého přípravku na **dvou živočišných druzích**, z nichž jeden je **hlodavec** (potkan, myš) a druhý **nehlodavec** (králík). Březím samicím je aplikována testovaná látka v několika dávkách v kritickém období březosti, které odpovídá období organogeneze a fétu několika filiálních generací jsou vyšetřovány na odchylky vývoje orgánů.

**Prevence** teratogenního účinku spočívá v zásadním vyloučení všech teratogenů z terapie u žen gravidních, v omezení jakékoliv medikace na nejnútnejší minimum (což platí zejména pro nové léčivé

přípravky, u nichž nejsou žádné praktické zkušenosti týkající se vlivu na lidské zárodky). V omezení podávání teratogenů u všech žen ve fertilním věku.

**III. Účinky kancerogenní**

Již v minulých stoletích byly známy látky, které svou expozicí pravděpodobně vyvolávaly nádorové bujení v predisponovaných tkáních. V 18. století si všiml

Sir Percivall Scott, že řada nemocných s diagnózou rakoviny skrota jsou povoláním kominíci. Za nebezpečné byly označeny saze a kamenouhelný dehet. V moderní době velice přibývá poznatků týkajících se této problematiky. Do popředí se dostává otázka chemických kancerogenů, mezi jiným i vliv léčiv. Vynořila se např. otázka sekundárního (pozdního) kancerogenního vlivu antitumorozních látek.

Chemické kancerogeny můžeme rozdělit do tří typů:

**1. Primární**

přímo působící v místě aplikace, někdy i v lokalizaci vzdálenější. Nevyžadují metabolickou aktivaci, podléhají však metabolické biodegradaci, čímž se jejich účinek snižuje.

**2. Sekundární - prokancerogeny**

nepůsobí v místě aplikace, ovlivní specifické cílové tkáně. Látka musí být aktivována na účinný dostatečně stabilní produkt a je určitým způsobem biodegradována. Většinou jde o oxidaci či hydroxylaci probíhající v endoplasmatickém retikulu jaterních buněk či určitého cílového orgánu. Může jít i o proces spontánní, neenzymatický.

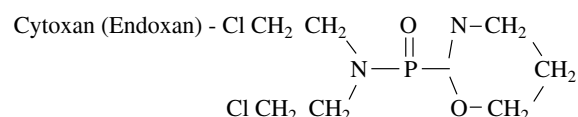
**3. Promotory - kokancerogeny**

nejsou samy kancerogeny, potencují však účinek kancerogenů.

**Příklady:**

**Primární kancerogeny**

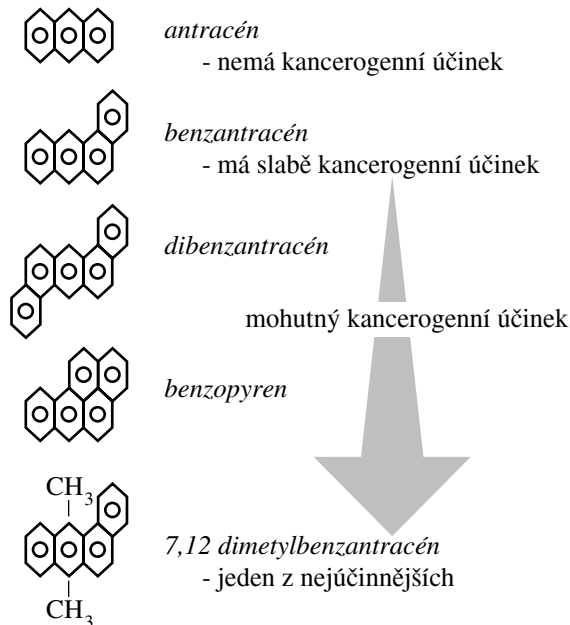
Do této skupiny patří např. cytostatika- alkylovací látky



## Sekundární kancerogeny

**polycyklické heterocyklické uhlovodíky** (některé z nich obsaženy v *dehtu, sazích, tabákovém kouři* apod.)

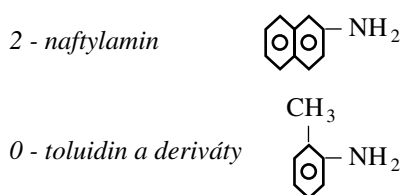
Účinek souvisí s chemickou strukturou molekuly:



Tyto látky jsou silně kancerogenní pro hlodavce, méně pro člověka.

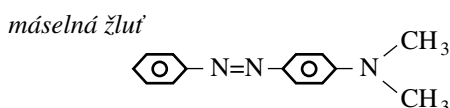
**aromatické aminy** - první zprávy o těchto látkách nalezneme v pojednáních o „anilinových nádorech“ močového měchýře u lidí pracujících v provozech s výskytem anilinu.

Účinek kancerogenní byl potvrzen u derivátů anilinu pro více species - mezi tyto látky patří:



### azobarviva

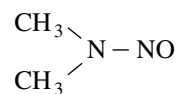
Z nich prokazatelný kancerogenní účinek má např. *másečná žlut'* (4-dimethylaminoazobenzén). V jejím účinku se opět projevuje vysoká specifita daná chemickou konfigurací (4-diethylaminoazobenzén již tento účinek nemá). Odlišná je i lokalizace kancerogenního účinku v cílové tkáni určité species, tak např. u potkanů působí kancerogenně v játrech, u myší v játrech a močovém měchýři, u psa pouze v močovém měchýři.



Jiná látka z této skupiny - trypanová modř - např. vyvolá vznik sarkomu retikulárních buněk potkaních jater.

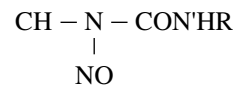
**nitrosaminy, nitrosamidy, deriváty nitrosourey** - patří mezi nejúčinnější kancerogeny. Jde o stabilní látky, nevyžadují speciální aktivaci. Stačí spontánní uvolnění aktivní látky v alkalickém prostředí a přítomnost vodíku. Zdá se, že nitrosoderiváty mohou vznikat ze sekundárních aminů obsažených v potravě nebo vznikajících při trávení, a to nitrosací v žaludku (vnášení NO skupiny do molekuly sekundárních aminů). Reakce probíhá při pH 3-5. Z tohoto pohledu je zajímavé, že při nádorech žaludku bývá achlorhydrie.

*dimetylnitrosamin* dimetyl  
- postihuje u hlodavců játra, ledviny, plíce



dietyl  
- postihuje játra, plíce, jícen atd.

*metylnitrosourea* deriváty:  
R = H, N' = acetyl  
R = COCH<sub>3</sub>, N' = nitro  
atd.  
per os podány vedou k rakovině žaludku, i. v. k tumoru mozku hlodavců  
N-butylnitrosourea má účinek proleukemický



**mykotoxiny** - hepatotoxické aflatoxiny B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> vznikající činností *Aspergillus flavus* vyvolávají nádory především jater. Nejvíce účinný je aflatoxin B<sub>1</sub>.

**anorganické látky** - titanium a nikl, chrom, berylium.

## Kokancerogeny - promotory

jsou látky zvyšující vliv kancerogenů, jejich účinek je reverzibilní. Jako promotor mohou působit jen svou trvalou přítomností. Např. krotónový olej podán na kůži myším, podporuje účinek polycyklických aromatických uhlovodíků. Prakticky se jeho účinek projeví extenzivním rychlým růstem nádoru. Účinek promotoru se spatřuje hlavně v podpoře růstu tzv. „spících latentních“ buněk daný interakcí kancerogenu a specifického receptoru cílové tkáně.

Mezi promotory jsou zařazovány: *síra a její sloučeniny, aldehydy, fenoly*. V této závislosti je možno uvést i teorii vzniku rakoviny plic vlivem nadměrného kouření cigaret - růst novotvaru může být způsoben malým množstvím primárního kancerogenu a vysokým obsahem kokancerogenů.

O b e c n ě platí, že kancerogeny jsou látky vykazující **závislost síly účinku na dávce**, podobně jako je tomu u léčiv používaných ve farmakoterapii. Rozdíl je však především v tom, že kancerogeny ovlivňují specifický receptor na velmi dlouhou dobu. Dávka způsobuje trvalou změnu určitého počtu buněk specifické tkáně. Následující vlivy se přidávají ke změnám předchozím, po dosažení určité kvantity se stane působení kancerogenu viditelně diagnostikovatelné - jako růst novotvaru. Velikost dávky může rozhodnout i o lokalizaci nádoru, např. občasné vysoké dávky dimetylnitrosaminu vedou k nádoru ledvin u hlodavců s dlouhou dobou latence. Kontinuální nízké dávky této látky způsobují vznik nádoru jater po krátké době latence. Zdá se, že na tomto rozdílu podílí především úloha tkání v aktivaci a eliminaci kancerogenu.

Chemická kancerogeneze je vysoce **specifická a závislá na chemické struktuře kancerogenu** a reciprovní molekuly organismu.

Specifický kancerogenní účinek může být i predikován podle chemické struktury. Je tím vyšší, čím **snáze** kancerogeny pronikají do buňky (např. nitrosamin alkylující DNA a RNA).

Konečný účinek je výslednicí **spoluúčasti dalších faktorů**:

*virové interakce* - pro některé druhy maligního bujení byl dokázán u zvířat virový původ (např. některé druhy leukémie, lymfomy, tumory mléčné žlázy u myši).

*vliv prostředí* - dieta, např. vznik tumorů mléčné žlázy u myši se zvyšuje u zvířat krmených dietou bohatou na tuky apod.,

*věk* - čím mladší pokusné zvíře, tím vyšší citlivost na chemický kancerogen,

*pohlaví* - endokrinní systém je důležitý pro růst novotvaru v orgánech citlivých na endokrinní působky (gonády, mléčné žlázy, nadledvinky, prostata),

*imunologické faktory* - v některých případech spolu-rozhodují o vzniku tumoru.

Kancerogenní látky se mohou projevit jako **synergisté**.

**Prevence** spočívá ve včasném rozpoznání kancerogenního účinku nově syntetizované látky a v jejím vyloučení jak z okruhu možných léčiv, tak z technologických postupů, z využití v potravinářském průmyslu a pod.

**Testování kancerogenního účinku** je velmi nesnadné pro obtížné přenášení dat získaných v pokusu na zvířeti do podmínek humánních. V neposlední řadě je značně ztěžující komplikací i dlouhá latence mezi expozicí a klinickou manifestací. Protože existuje dobrá korelace mezi výskytem účinku mutagenního a kancerogenního prokazováním **in vitro** "**Ames testem (AT)**", je tento test oficiálně schválen i pro průkaz kancerogenity. (Průkaz in vivo je obtížné proveditelný a nákladný, je srovnatelný s chronickou toxicitou, str. 76).

## FAKTORY SE VZTAHEM K ORGANIZMU

se promítají do **interindividuální variability reakce** na léčivo.

Odpověď na léčivo je mezi jednotlivci kvantitativně i kvalitativně různorodá. Tento jev se nazývá **interindividuální variabilita**, neboli **polymorfismus**. Příčinou mohou být změny jak na úrovni farmakodynamiky, tak i farmakokinetiky vyvolané řadou faktorů negenetického i genetického původu.

Nejprve věnujme pozornost faktorům jiného než genetického původu, a to věku, pohlaví, hmotnosti a tělesné konstituci, cirkadiálním rytmům a patologickému stavu. Poté se soustředíme na faktory genetické a vysvětlíme pojmy **genotyp** a **fenotyp**.

### Věk

Zvláštní pozornost si zaslouží podávání léčivých přípravků dětem a lidem ve vyšším a pokročilém věku.

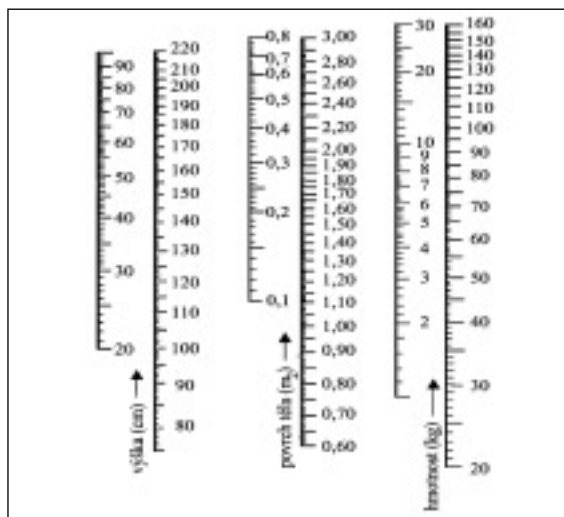
### I. Podávání léčivých přípravků dětem

musí vycházet nejen z úvahy beroucí na zřetel věk, hmotnost a povrch těla. Musí se opírat i o znalosti zvláštností farmakokinetiky a farmakodynamiky v dětském věku.

O b e c n ě se při stanovování velikosti dávky léčiva pro dítě využívá těsné korelace mezi věkem a povrchem těla, a to podle vzorce:

$$\text{přibližná dávka pro děti} = \frac{\text{povrch těla dítěte v m}^2}{1,7} \times \text{dávka pro dospělého}$$

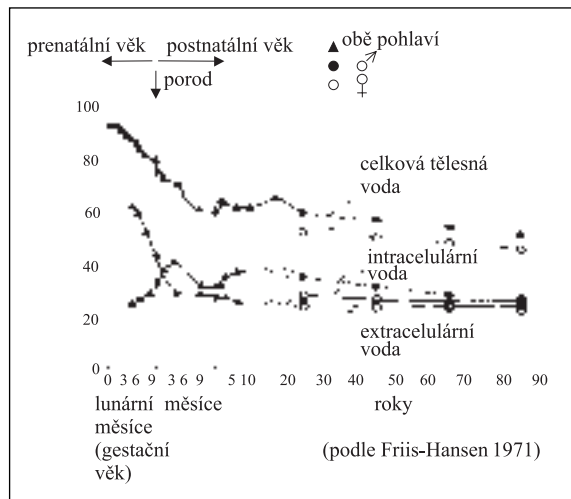
Povrch těla lze odečíst z nomogramu dle hmotnosti a výšky (obr. 34), přepočítání platí do věku 15 let, později lze lidské tělo považovat z hlediska farmakoterapie již za dospělé. Ve srovnání s hmotností se předpokládá, že **povrch těla** lépe koreluje s bazálním metabolismem. Bazální metabolismus lépe predikuje distribuci a zejména metabolismus léčiv.



**Obr. 34:** Normogram k určování povrchu těla podle tělesné hmotnosti a výšky

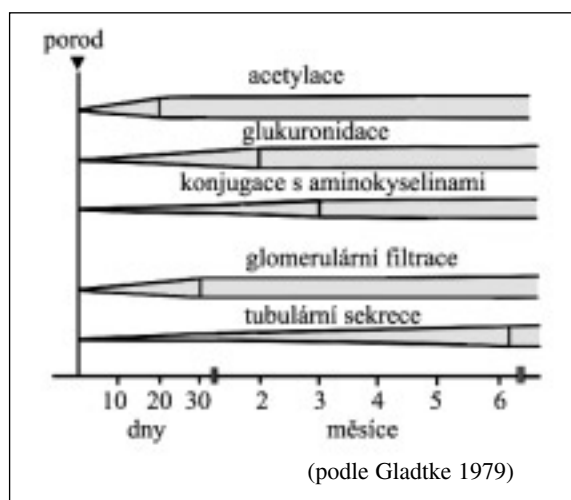
V mnoha případech však nelze pouhým mechanickým přepočtem stanovit dávku pro dítě. Účinek řady léčivých přípravků je totiž u dětí modifikován odlišnou kinetikou a dynamikou. Zvláště výrazné jsou tyto rozdíly u novorozenců, kojenců a zejména u dětí nedonošených s nízkou porodní hmotností.

Z hlediska farmakokinetiky je to především snížená vazba na bílkoviny plazmy, relativně větší objem extracelulární tekutiny (obr. 35a), nezralost enzymatických biotransformačních systémů a nezralost ledvin (obr. 35b) a nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry.



Obr. 35a: Vývojové změny v celkové, extracelulární a intracelulární vodě

Obsah vody v těle fětu prudce klesá směrem k porodu. Hodnot dospělého člověka dosahuje přibližně kolem 9. měsíce postnatálního života. Prudký pokles se týká extracelulární vody (která se u donošeného jedince ustaluje kolem 3. měsíce, u nedonošeného asi o 3 měsíce později). Intracelulární voda se chová opačně. Její obsah prudce narůstá přibližně do 3. měsíce.



Obr. 35b: Postnatální vývojové změny vybraných jaterních a renálních funkcí u donošených dětí. Vývoj eliminačních funkcí v postnatálním věku donošených dosahuje hodnot dospělého jedince v různých časových intervalech. U nedonošených se vývoj značně opožďuje.

Na případných změnách farmakodynamiky se podílí především funkční nezralost CNS a dalších orgánů.

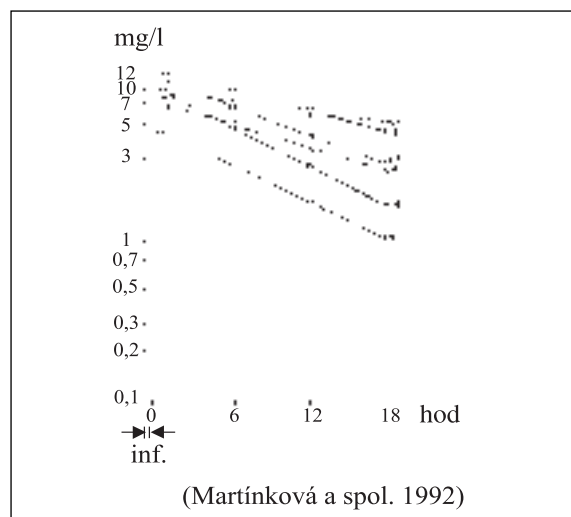
Příklady změn účinku na podkladě modifikace farmakokinetiky:

léčiva pronikající do relativně většího extracelulárního prostoru – např. chemoterapeutika, při běžném přepočtu dávky na kg nebo m<sup>2</sup> nedosahují potřebných terapeutických hladin v krvi. Tato kinetická zvláštnost vývojově nezralého organismu predikuje potřebu zvýšit dávky.

U všech léčiv vylučovaných glomerulární filtrací v metabolicky nezměněné formě včetně aminoglykosidů je třeba vzít v úvahu nezralost ledvin (nízká glomerulární filtrace), která u nedonošených dětí v prvním týdnu po narození přispívá naopak ke kumulaci a může vést k intoxikaci (obr. 36a). To znamená, že nezralost ledvin vyžaduje redukci dávek. Nevýhodou je, že na rozdíl od dospělých, clearance kreatininu u nedonošených jedinců nekorreluje s clearance aminoglykosidů (obr. 36b), proto se nedá použít k predikci dávek těchto antibiotik, jako je tomu u dospělých. K individuální predikci dávkového režimu možno použít TDM (str. 87).

Vychytávání tetracyklinových antibiotik v zubní a kostní tkáni může nepříznivě ovlivnit první i druhou dentici (vede k hypoplazii skloviny, zbarvení zubů) a růst dlouhých kostí, proto se vyhýbáme podání tetracyklinů do 8 let života (je kontraindikováno).

„Gray“ syndrom u novorozenců (zejména nedonošených) je následkem nedostatečné konjugace chloramfenikolu



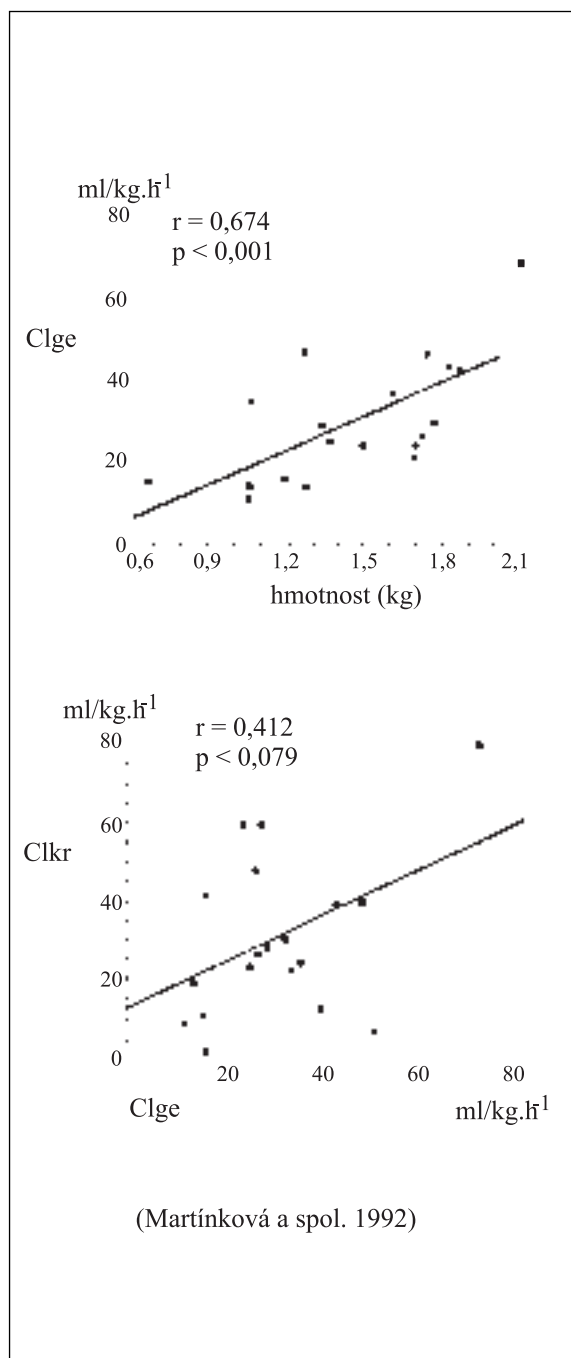
Obr. 36a: Plazmatické koncentrace gentamicinu u 6 nedonošených novorozenců s nízkou porodní hmotností 4. den postnatálního života

6 nedonošeným dětem (gestační věk 26-29 týdnů, hmotnost 0,65-1,82 kg) v průběhu prvních 4 dnů po narození byl podáván gentamicin cestou 30 min i.v. infúze v redukované dávce 2,5 mg po 18 hod k léčbě sepse. Po 5. dávce byly kontrolovány plazmatické koncentrace antibiotika. U 4 dětí přesahovaly c<sub>min</sub> limit pro toxicitu (2mg/l). Výsledky svědčí pro potřebu individuální kontroly dávkového režimu u této abnormální věkové kategorie.



při nezralosti glukuronidázového systému v játrech (obr. 35b). Probíhá pod klinickým obrazem šedé cyanózy až kolapsu a může končit fatálně.

Hromadění bilirubinu v bazálních gangliích (tzv. jádrový ikterus) se pozoruje po látkách zvyšujících tvorbu bilirubinu nebo uvolňujících bilirubin z vazby na bílkoviny, např. po sulfonamidech.



**Obr. 36b:** Korelace  $CL_{ge}$  a  $CL_{kr}$ ,  $CL_{ge}$  a tělesná hmotnost u nedonošených novorozenců s nízkou porodní hmotností 4. den postnatálního života ( $n = 19$ )

U této abnormální věkové skupiny je poměrně těsná korelace mezi  $CL_{ge}$  a tělesnou hmotností.  $CL_{ge}$  nekoreluje s  $CL_{kr}$ . To znamená, že u dětí této věkové skupiny je dávka antibiotika predikována lépe tělesnou hmotností nežli  $CL_{kr}$  (u dospělých je tomu naopak).

Methemoglobinémie po oxidujících látkách jako nitrity, nitráty, fenacetin, sulfonamidy je následkem nedostatečné redukce metHb na hemoglobin.

Odchyly ve **f a r m a k o d y n a m i c e** se mohou projevat :

z v ý š e n o u citlivostí cílových struktur např.:

- morfin vede snadno k útlumu dechového centra a je kontraindikován do 12 měsíců po narození.
- antihistaminika snižují práh citlivosti pro vyvolání křečí, je proto nutno upravit dávku a podávat lékové formy „pro infantibus“.
- soudí se, že acylpyrin může vyvolat „Reyův syndrom“ – závažnou hepatopatii a encefalopatii (jak bylo retrospektivně popsáno u dětí s virózou nebo spalničkami, jimž byl acylpyrin podáván při horečce jako antipyretikum). Je proto do 12 let věku nahrazován antipyretiky dětského věku: acetaminofenem (Paralenem) nebo ibuprofenem.

Farmakodynamika léčiv a její zvláštnosti u jedinců v dětském věku může být i **důvodem vymezené preskripce léčivých přípravků** na přesně indikovaná onemocnění. Tato preskripce se týká hormonů a dalších látek ovlivňujících růst a vývoj organismu, (např. antianabolicky působících farmak aj.). S přihlédnutím k uvedeným hlediskům byla v Českém lékopisu sestavena tabulka dětských dávek směrodatných pro předpis a výdej léčivých přípravků v dětském věku.

Zvláštním problémem bývá farmakoterapie kojících matek. Mechanismy průnik léčiv do mléka a rizika pro dítě byly popsány výše (str. 28).

## II. Podávání léčivých přípravků nemocným ve vyšším věku

Klasifikace stámutí:

60-74 let	vyšší (starší) věk
75-89 let	pokročilý věk, vlastní stáří
90 a více let	dlohověkost

Pro farmakoterapii ve stáří je příznačná: **multimorbidita** (současný výskyt více chorob), **polypragmázie** (vyšší spotřeba více druhů léčivých přípravků) a **vyšší výskyt nežádoucích účinků**, především jejich závažnějších forem.

Je třeba si uvědomit, že účinek léčiv ve stáří je poznamenán řadou změn významným způsobem ovlivňujících zejména farmakokinetiku, ale i farmakodynamiku léčiv.

Změny **f a r m a k o k i n e t i k y** jsou komplexní. Je ovlivněna absorpce z GIT, a to vlivem hypoacidity a snížením žaludeční sekrece. Důsledkem je pokles vstřebání železa a slabě kyselých látek jako jsou salicyláty, barbituráty, fenybutazon. Klesá aktivní transport stěnou střevní (např. vápníku), zpomaluje se motilita GIT a ve splachnické oblasti bývá venostáza. Významně se snižuje vazba na plazmatické bílkoviny (kvantitativně i pevnost vazby), zvyšuje se tudíž podíl volné frakce léčiva na podkladě hypoalbuminémie i možnost snadnějšího vzájemného vytěsnění farmak vlivem časté polypragmázie. Eliminace farmak je snížena jak na podkladě nižší