

Miroslav Dostálek a kolektiv

FARMAKOKINETIKA



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Obsah

Seznam použitých zkratk	11
Předmluva	15
1 Fyziologické faktory ovlivňující proces absorpce léčiv (<i>Miroslav Dostálek</i>)	16
1.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv	16
1.1.1 Velikost a tvar molekuly léčiva	16
1.1.2 Acidobázické vlastnosti léčiva	17
1.1.3 Rozdělovací koeficient mezi vodnou a nepocházející fází	19
1.2 Význam buněčné membrány pro účinek léčiv	19
1.2.1 Typy prostupu biologickými membránami	20
1.2.1.1 Pasivní difuze	20
1.2.1.2 Prostup léčiva přes membránové póry	24
1.2.1.3 Spřažený transport	25
1.2.1.4 Aktivní transport	26
1.2.1.5 Vezikulární transport	33
Literatura	33
2 Zákonitosti pohybu léčiva v organismu – kompartmentové a nekompartmentové modely (<i>Miroslav Dostálek</i>)	36
2.1 Kompartmentové modely	37
2.1.1 Jednokompartmentový model	37
2.1.1.1 Distribuční prostor	38
2.1.1.2 Poločas eliminace	41
2.1.1.3 Plocha pod křivkou	43
2.1.1.4 Absorpční konstanta	44
2.1.1.5 Eliminační konstanta	45
2.1.2 Dvoukompartmentový model	48
2.1.2.1 Distribuční prostor	51
2.1.2.2 Poločas eliminace	52
2.1.2.3 Doba nástupu maxima koncentrace	52
2.1.3 Tříkompartmentový model	52
2.2 Nekompartmentové modely	54
2.2.1 Recirkulační modely	54
2.2.2 Fyziologické modely	56
Literatura	59

3	Cesty podání léčiva do organismu a absorpce léčiv (<i>Eva Janoščíková, Jan Juřica a Miroslav Dostálek</i>)	63
3.1	Enterální podání	64
3.1.1	Perorální podání	64
3.1.2	Perrektální podání	68
3.1.3	Podání nazogastickou a duodenální sondou	69
3.2	Parenterální podání	69
3.2.1	Sublingvální, bukální, gingivální podání	69
3.2.2	Injekční aplikace do vaskulárního systému	70
3.2.3	Injekční aplikace mimo vaskulární systém	72
3.2.4	Inhalační podání	76
3.2.5	Transdermální podání	77
3.2.6	Intranazální podání	78
3.2.7	Intravaginální a intrauterinní podání	79
3.3	Lokální podání	80
3.4	Kinetika absorpce	81
3.4.1	Absorpce podle nultého řádu	82
3.4.2	Absorpce podle prvního řádu	82
3.5	Faktory ovlivňující proces absorpce	83
3.5.1	Vliv fyzikálně-chemických vlastností léčiva a léčivého přípravku na absorpci léčiv	83
3.5.2	Vliv současně podávaných léčiv na proces absorpce	83
3.5.3	Vliv pohlaví na absorpci léčiv	86
3.5.4	Vliv věku na absorpci léčiv	86
3.5.5	Vliv biorytmu na absorpci léčiv	87
3.5.6	Vliv patologického stavu na absorpci léčiv	87
	Literatura	88
4	Distribuce a vazba léčiv (<i>Miroslav Dostálek</i>)	92
4.1	Fyziologické faktory distribuce léčiv	92
4.1.1	Krevní průtok	92
4.1.2	Objem krve	92
4.1.3	Biologické bariéry	94
4.1.3.1	Prostup látek přes hematoencefalickou bariéru	94
4.1.3.2	Prostup látek přes placentární bariéru	95
4.1.3.3	Prostup látek přes další bariéry	96
4.2	Fyziologické faktory vazby léčiv	97
4.2.1	Vazba léčiv	98
4.2.1.1	Vazba na plazmatické bílkoviny	98
4.2.1.2	Vazba na erytrocyty	103

4.2.1.3	Vazba na tkáňové bílkoviny	103
4.2.1.4	Vazba na specifické receptory	103
4.2.2	Faktory ovlivňující proces distribuce	103
Literatura		104
5	Biotransformační procesy léčiv (Miroslav Dostálek)	107
5.1	I. fáze biotransformace	108
5.1.1	Enzymatický systém cytochromu P450	109
5.1.1.1	Rodina CYP1	113
5.1.1.2	Rodina CYP2	114
5.1.1.3	Rodina CYP3	121
5.1.1.4	Rodina CYP4	124
5.1.1.5	Rodina CYP5	125
5.1.1.6	Rodina CYP7	125
5.1.1.7	Rodina CYP8	125
5.1.1.8	Rodina CYP11	125
5.1.1.9	Rodina CYP17	126
5.1.1.10	Rodina CYP19	126
5.1.1.11	Rodina CYP20	126
5.1.1.12	Rodina CYP21	126
5.1.1.13	Rodina CYP24	126
5.1.1.14	Rodina CYP26	126
5.1.1.15	Rodina CYP27	127
5.1.1.16	Rodina CYP39	127
5.1.1.17	Rodina CYP46	127
5.1.1.18	Rodina CYP51	127
5.2	II. fáze biotransformace	127
5.2.1	Konjugační enzymy	128
5.2.1.1	Glukuronidace	128
5.2.1.2	Sulfatace (dříve sulfonace)	130
5.2.1.3	Glutathion-S-transferáza	131
5.2.1.4	Acetylace	131
5.2.1.5	Metylace	132
5.2.1.6	Thiopurin-S-metyltransferáza	132
5.3	Faktory ovlivňující biotransformační procesy organismu	133
5.3.1	Věk a pohlaví	133
5.3.2	Patologický stav	135
5.3.3	Interakce mezi léčivy v průběhu biotransformace	135
5.3.3.1	Indukce biotransformačních procesů	135
5.3.3.2	Inhibice biotransformačních procesů	138
Literatura		139

6 Exkrece léčiv a clearance	142
(Miroslav Dostálek, Lucia Zahradníková)	
6.1 Exkrece léčiv	142
6.1.1 Exkrece ledvinami	142
6.1.2 Exkrece játry	144
6.1.3 Exkrece mateřským mlékem	147
6.1.4 Exkrece plicemi	151
6.1.5 Exkrece slinami	151
6.1.6 Exkrece kožními adnexii	152
6.1.7 Faktory ovlivňující proces exkrece	152
6.2 Clearance a extrakční poměr	153
Literatura	155
7 Biologická dostupnost – biologická ekvivalence	158
(Miroslav Dostálek)	
7.1 Biologická dostupnost	158
7.1.1 Absolutní biologická dostupnost	158
7.1.2 Relativní biologická dostupnost	159
7.2 Biologická ekvivalence	160
7.3 Metody hodnocení biologické dostupnosti a biologické ekvivalence	160
7.3.1 Plazmatická koncentrace léčiva	160
7.3.2 Exkrece močí	162
Literatura	162
8 Nelineární farmakokinetika (Miroslav Dostálek)	164
8.1 Saturace enzymatického a carrier-mediated systému	165
8.1.1 Nelineární farmakokinetika na úrovni absorpce	167
8.1.2 Nelineární farmakokinetika na úrovni distribuce	167
8.1.3 Nelineární farmakokinetika na úrovni biotransformace	168
8.1.4 Nelineární farmakokinetika na úrovni exkrece	169
Literatura	170
9 Farmakogenetika biotransformačních procesů	171
(Miroslav Dostálek)	
9.1 I. fáze biotransformačních procesů	174
9.1.1 Podrodina 1A	174
9.1.2 Podrodina 2C	175
9.1.3 Podrodina 2D	176
9.1.4 Podrodina 2E	178
9.1.5 Podrodina 3A	178
9.2 II. fáze biotransformačních procesů	180

9.2.1	Glukuronyltransferáza	180
9.2.2	Glutathion-S-transferáza	181
9.2.3	N-acetyltransferáza	181
9.2.4	Thiopurin-S-metyltransferáza	182
9.3	III. fáze biotransformačních procesů	183
	Literatura	186
10	Farmakokinetika opakovaného podávání léčiv	
	<i>(Miroslav Dostálek)</i>	189
10.1	Základní principy	190
10.2	Jednokompartmentový model	192
10.2.1	Intravenózní bolusová aplikace	192
10.2.2	Perorální podání	194
10.3	Dvoukompartmentový model	194
10.4	Kinetika léčiv při poruchách ledvin a jater	196
10.4.1	Kinetika léčiv při poruchách funkce ledvin	196
10.4.2	Kinetika léčiv při poruchách funkce jater	197
	Literatura	198
	Přílohy <i>(Miroslav Dostálek)</i>	
	Příloha 1 – Základní farmakokinetické parametry vybraných léčiv	202
	Příloha 2 – Frakce léčiv, která jsou vylučována v nezměněné podobě, a jejich poločas eliminace	205
	Rejstřík	208

Poděkování

Rádi bychom na tomto místě poděkovali našim rodinám a partnerům za trpělivost a podporu při sepisování rukopisu. Poděkování za cenné rady a připomínky patří také všem, se kterými řadu let blízce spolupracujeme, zejména Janě Pistovčákové a Janě Valové, dále Evě Anzenbacherové, Igoru Linhartovi a Josefu Tomandlovi. Rádi bychom poděkovali za pomoc i našim studentům, minulým i současným, Petře Kempné, Pavlu Doubravovi a Pavlu Lošťákovi, zvláštní poděkování patří Kornélii Goliášové. Poděkování patří rovněž firmě Roche (Praha, ČR) za finanční pomoc při publikaci.

Náš upřímný dík patří recenzentům prof. RNDr. Pavlu Anzenbacherovi, DrSc. z Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, prof. MUDr. Evě Hadašové, CSc. z Farmakologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně a MUDr. Josefu Šedivému, CSc. za jejich ochotu rukopis posoudit, připomínkami přispět k jeho zdokonalení a za pochopení, s jakým vycházeli vstříc našim přáním. Závěrem bychom rádi poděkovali pracovníkům společnosti Grada Publishing za pomoc a trpělivost při redakčním zpracovávání rukopisu, za úpravu pravopisu, vzorců, obrázků a schémat.

Autoři

květen 2006

Seznam použitých zkratek

A, B, C	preexponenciální konstanty pro třikompartmentový model
a, b, c,	exponenty pro třikompartmentový model
α, β, χ	exponenty pro třikompartmentový model (ekvivalent a, b, c)
ABC	ATP binding cassette
AD	autozomální transkripční doména
ADH	alkoholdehydrogenáza
ALDH	aldehyddehydrogenáza
AMP	adenosinmonofosfát
ATP	adenosintrifosfát
AUC	plocha pod koncentrační křivkou léčiva
AUC^{∞}_0	plocha pod koncentrační křivkou léčiva extrapolovaná na $t = \infty$
AUC^t_0	plocha pod koncentrační křivkou léčiva pro $t = 0$
AUMC	plocha pod koncentrační křivkou pohybu léčiva
BCRP	breast cancer resistance protein
BSEP	pumpa exportující žlučové kyseliny
C	koncentrace léčiva
C_A	koncentrace léčiva v arteriální krvi
C^{∞}_{AV}	průměrná plazmatické koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$)
C_C	koncentrace léčiva v centrálním kompartmentu
C_P	plazmatická koncentrace léčiva
C_{Cr}	koncentrace sérového kreatinu
C^{eff}	minimální efektivní koncentrace léčiva
C_{GIT}	koncentrace léčiva v gastrointestinálním traktu
C_m	koncentrace metabolitu v plazmě
C_{max}	maximální koncentrace léčiva
C^{∞}_{max}	maximální koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$)
C_{min}	minimální koncentrace léčiva
C^{∞}_{min}	minimální koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$)
C_p	plazmatická koncentrace léčiva
C^0_p	plazmatická koncentrace léčiva v čase $t = 0$
C^{∞}_p	plazmatická koncentrace léčiva v ustáleném stavu ($t = \infty$)
C_{ss}^p	koncentrace léčiva v ustáleném stavu
C_t	koncentrace léčiva ve tkáni
$C_{1(t)}$	zdánlivá počáteční koncentrace léčiva

C_V	koncentrace léčiva ve venózní krvi
CAR	konstitutivní androstanový receptor
CEPT	protein transportující estery cholesterolu
CL_{Cr}	clearance kreatinu
CL_{CR}^N	renální clearance kreatininu u zdravého jedince
CL_{CR}^I	renální clearance kreatininu u renální insuficience
CL_R	renální clearance
CL_R^N	renální clearance léčiva u zdravého jedince
CL_T	celková tělesná clearance
CL_T^N	celková plazmatická clearance u zdravého jedince
CL_{ER}^N	extrarenální clearance u zdravého jedince
CYP450	cytochrom P450
D	dávka
D_0	dávka léčiva
D^0	množství léčiva v čase $t = 0$
D_A	množství absorbovaného léčiva
D_B	množství léčiva v systémové cirkulaci
D_D	denní dávka
D_E	množství eliminovaného léčiva
D_{GIT}	množství léčiva v GIT
D_L	nárazová dávka
D_M	udržovací dávka
DBD	doména vážící DNA
E	aktuální membránový potenciál
E_t	rovnovážný Nernstův-Donnanův potenciál
EBABP	protein vážící žlučové kyseliny
ER	extrakční poměr
EnR	endoplazmatické retikulum
f_{nz}	frakce nezkratovaného krevního proudu
F	frakce absorbovaného léčiva
$z_t F$	náboj iontu
FAD	flavinadenindinukleotid
FAS	syntáza mastných kyselin
FMN	flavinmononukleotid
G	Giusti-Haytonova rovnováha
G_t	vodivost iontové formy léčiva přes membránu
GIT	gastrointestinální trakt
GR	glukokortikoidní receptor

GRE	glucocorticoid response element
GST	glutathion-S-transferáza
hPXR	humánní pregnanový X receptor
HRT	hormonální substituční terapie
HSP 70	protein tepelného šoku 70
HSP 90	protein tepelného šoku 90
k	konstanta
k_0	absorpční konstanta podle nultého řádu
k_{10}	konstanta charakterizující eliminaci látky z prvního kompartmentu
k_{12}	konstanta charakterizující eliminaci látky ze druhého kompartmentu
k_{20}	konstanta charakterizující přestup látky z jednoho kompartmentu do druhého
k_{21}	konstanta charakterizující přestup látky ze druhého kompartmentu do prvního
k_a	absorpční konstanta podle prvního řádu
k_e	eliminační konstanta
K_M	konstanta Michaelis-Mentenové
LBD	doména vážící ligand
MDR	multidrug resistance
MRP	multidrug resistance-associated protein
MRT	střední pobytový čas
MRT_c	střední pobytový čas v centrálním kompartmentu
MRT_p	střední pobytový čas v periferním kompartmentu
NADH	redukovaný nikotinamid adenine dinukleotid
NADPH	reduced nikotinamid adenin dinukleotidfosfát
NAT	N-acetyltransferáza
NF	jaderný faktor
OAT	transportér organických aniontů
OATP	polypeptid transportující organické anionty
OCT	transportér organických kationtů
OCTN	neobvyklý transportér organických kationtů
P	konstanta permeability
PAR	pregnany aktivovaný receptor
PEPT	oligopeptidový transportér
PGP, Pgp	P-glykoprotein
pKa	disociační konstanta

PXR	pregnanový X receptor
Q	krvní tok
Q_H	celkový průtok krve játry
R_t	rychlost toku
RXR	retinoidní X receptor
SNP	jednoduchý nukleotidivý polymorfismus
SPGP	pumpa transportující žlučové kyseliny
SULT	sulfotransferáza
t	čas
t_0	iniciační čas, nulový čas
$t_{1/2}$	poločas eliminace
t_{max}	čas dosažení maximální koncentrace léčiva
TPMT	thiopurin-S-metyltransferáza
τ	dávkovací interval
UGTs	uridin 5'-difosfát glukuronyltransferáza
V	objem
V_t	objem plazmy
V_D	distribuční objem, distribuční prostor
$V_{D(exp)}$	extrapolovaný distribuční prostor
V_{Dc}	distribuční prostor centrálního kompartmentu
V_{Dss}	distribuční prostor v ustáleném stavu

Předmluva

Poslední ucelená monotematická práce zabývající se problematikou farmakokinetiky byla publikována před dvaceti lety. Od té doby farmakokinetika neobyčejně pokročila, a proto nebylo možné s odstupem mnoha let doplnit pouze některé kapitoly dříve publikovaných prací. Se spoluautory jsme se rozhodli utřídit a sepsat přednášky a semináře konané ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity v Brně do rukopisu, který nyní držíte v rukou již jako knihu. Původní rukopis byl však mnohem delší a z technických důvodů nemohl být vydán jako celek. Věříme, že v dalších letech na spíše obecnou farmakokinetiku naváže klinická farmakokinetika, která by přinesla objektivní metody hodnocení léčivých přípravků u zdravého či nemocného jedince.

Některé kapitoly se na první pohled budou zdát příliš rozsáhlé, po bližším „ohledání“ však čtenář zjistí, že nejsou nabitě fakty. Poměrně velký rozsah knihy způsobila snaha umožnit čtenáři, aby se podíval na problematiku moderní farmakokinetiky ze všech možných hledisek, podobně jako si prohlíží umělecké dílo sběratel. Pozorováno z různých stran se jeví jinak, přesto jde stále o tentýž umělecký předmět, který je lépe pochopen po spojení rozličných pohledů v jeden jediný.

Struktura knihy je poněkud odlišná od obvyklého členění látky podobných spisů. Byla volena tak, aby kniha obsahovala co možná nejpřehlednější informace o dané problematice. Doufáme, že zvolená cesta popisu farmakokinetických dějů bude čtenářům vyhovovat.

Knihy je určena především vysokoškolským posluchačům základní a klinické farmakologie humánního či veterinárního lékařství a farmacie. Může být však přínosná všem, kteří se o danou problematiku blíže zajímají. Do jaké míry se to podařilo, ponecháváme soudu odborníků, studentů i laiků. Prosíme vás, abyste nám sdělili svůj názor, který by nám pomohl odstranit chyby a nedostatky pro případné další vydání knihy. Dotazy, připomínky či nápady zasílejte, prosím, na adresu dostalekm@canada.com.

Za zaslání připomínky předem děkujeme.

1 Fyziologické faktory ovlivňující proces absorpce léčiv

Systémová absorpce léčiv je závislá na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a na anatomicko-fyziologických vlastnostech místa absorpce. Tyto faktory jsou důležité pro technologickou přípravu léčivého přípravku, který bude podán do organismu. Samotná technologie léčiv je vědní obor, který se zabývá složením, formulací, výrobou, hodnocením a jistěním jakosti léčivých přípravků individuálně nebo hromadně připravených. Studuje podmínky, za nichž je možné léčiva a pomocné látky přetvářet na léčivé přípravky, pravidla, kterými se tyto procesy řídí, a vztahy léčivých přípravků k účinku v nich aplikovaných léčiv.

1.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

Osud léčiva v organismu je z velké části závislý na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva, které většinou musí projít z místa aplikace přes systémovou cirkulaci až k místu svého farmakologického účinku. Překážkou může být též jeho vazba na buněčné struktury a makromolekuly, nejčastěji na plazmatické a tkáňové bílkoviny. Výjimku tvoří samozřejmě léčiva, která jsou podávána lokálně přímo do místa působení, ale i zde je nutno počítat s tím, že musí ve snaze dosáhnout specifických receptorových struktur proniknout lokálními bariérami. Obecně tedy můžeme říci, že pohyb léčiva v organismu závisí zejména na velikosti a tvaru molekuly, rozdělovacím koeficientu mezi vodnou a nepocházející fází, liposolibilitě, acidobazických vlastnostech a vazbě na bílkovinné struktury organismu.

1.1.1 Velikost a tvar molekuly léčiva

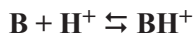
Většina terapeuticky používaných léčiv má molekulovou hmotnost od 100 do 1000 Da. Mezi klinicky používaná léčiva s nejmenší molekulovou hmotností řadíme například oxid dusný či lithium. Větších molekulových hmotností dosahují peptidy, malé peptidy mají hmotnost kolem 1000 Da, velké i přes 10 000 Da. Jen zcela výjimečně jsou do organismu podávána

léčiva, jejichž molekulová hmotnost je ještě vyšší; například trombolytické enzymy mají molekulovou hmotnost kolem 50 000 Da.

1.1.2 Acidobazické vlastnosti léčiva

Většina léčiv podávaných do organismu jsou slabé kyseliny nebo slabé báze, které se mohou v závislosti na pH prostředí vyskytovat v ionizované či neionizované formě. Struktura molekuly určuje, zda a v jakém prostředí zůstane léčivo natolik apolární, tj. liposolubilní, aby mohlo procházet lipidními buněčnými membránami. Liposolubilita je společnou vlastností léčiv, která dobře pronikají hematoencefalickou bariérou a ovlivňují funkce CNS, případně prostupují placentární bariérou a mohou více či méně ovlivnit organismus plodu. Znakem charakterizujícím liposolubilitu či hydrosolubilitu léčiva je hodnota disociační konstanty (pK_a), tj. pH, při kterém je 50 % léčiva v ionizované podobě. Ionizovaná, disociovaná forma léčiva je hydrosolubilní a lipidními membránami neprostupuje, zato se dobře rozpouští v polárním vodném prostředí krve a intersticiální tekutiny.

Podle Brönstedovy teorie kyselin a zásad jsou kyseliny takové látky, které uvolňují proton (**AH**), a báze jsou naopak látky, které proton přijímají (**B**). Sílu kyselin a zásad lze charakterizovat disociační konstantou (pK_a), která udává poměr mezi disociovanými a nedisociovanými molekulami. U slabých kyselin je protonovaná forma neionizovaná [AH], u bazických látek je ionizovaná [BH⁺]. Vztah mezi pH a disociační konstantou a poměrem ionizované a neionizované frakce je dán Hendersonovou-Hasselbalchovou rovnicí:



$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[AH]}{[A^-]} \right) \quad [1.1]$$

$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right). \quad [1.2]$$

Je-li pH prostředí rovno disociační konstantě molekuly léčiva (pK_a), je 50 % léčiva ve formě ionizované a 50 % ve formě neionizované. U látky kyselé povahy platí, že čím je pH vyšší (prostředí je zásaditější), je vyšší i ionizace látky – tím je dána samozřejmě i větší rozpustnost takové látky ve vodném prostředí. Léčiva s charakterem slabých kyselin obsahují často ve své molekule karboxylovou skupinu. Naopak je tomu u zásad, tedy látek

bazické povahy. Čím je pH nižší (prostředí je kyselejší), je vyšší i jejich ionizace, a tím je rozpustnost slabých zásad větší. Léčiva s charakterem slabých bází mívají nejčastěji ve své molekule aminoskupinu, bazický dusík.

Tab. 1.1 *Disociační konstanta vybraných léčiv (Rekker et al., 1993)*

<i>Léčivo</i>	<i>pKa</i>
atropin	9,90
cimetidin	6,80
diazepam	3,30
diltiazem	8,91
difenylhydramin	9,00
disopyramid	10,40
fenobarbital	7,44
fenytoin	8,30
furosemid	3,90
haloperidol	8,30
chloramfenikol	11,03
chlorothiazid	9,50
chlorpromazin	9,30
imipramin	9,50
lidokain	7,94
prokainamid	9,40
propafenon	9,30
tetrakain	8,49
trimetoprim	7,20
verapamil	9,04

Z Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice můžeme odvodit poměr distribuce slabých kyselin a slabých zásad mezi močí a plazmou. Pro poměr moč/plazma (U/P) platí:

pro slabé kyseliny

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{\text{pHmoč} - \text{pKa}}}{1 + 10^{\text{pHplazma} - \text{pKa}}}, \quad [1.3]$$

pro slabé báze

$$\frac{U}{P} = \frac{1 + 10^{\text{pKa} - \text{pHmoč}}}{1 + 10^{\text{pKa} - \text{pHplazma}}}. \quad [1.4]$$

1.1.3 Rozdělovací koeficient mezi vodnou a nepolární fází

Pro rychlost prostupu léčiv přes biologické membrány je důležitá jejich rozpustnost v tucích a s tím související hodnota rozdělovacího koeficientu. Rozdělovací koeficient mezi vodnou a nepolární fází udává poměr, v jakém se léčivo rozdělí mezi lipidovou dvojrstvu biomembrány a vodnou fází. Rozdělovací koeficient se zjišťuje v experimentálním prostředí voda, přesněji pufr o daném pH/n-oktanol.

1.2 Význam buněčné membrány pro účinek léčiv

Biologická membrána, biomembrána, tvoří mezibuněčné rozhraní nebo i rozhraní mezi nitrobuněčnými strukturami. Jedná se o 6–10 nm silnou buněčnou strukturu, tvořenou dvouvrstvou polárních lipidů, do níž jsou začleněny membránové bílkoviny. Přítomné lipidové molekuly jsou amfifilní, tj. jeden konec je hydrofilní a druhý je hydrofobní; polární lipidy jsou orientovány tak, že jejich hydrofobní řetězce směřují dovnitř membrány a hydrofilní polární hlavice směřují ven, kde dochází k jejich interakci s vodou. Díky interakcím hydrofobních řetězců je tato struktura poměrně stabilní, přičemž jednotlivé molekuly polárních lipidů se mohou volně pohybovat do stran, za fyziologických podmínek jsou lipidy ve formě tzv. dvojrozměrné kapaliny. Takto popisovaná struktura odpovídá dnes obecně přijímanému „modelu tekuté mozaiky“.

Chemické složení membrán se liší podle druhu organismu i podle druhu membrány, často se dokonce podstatně liší i složení jednotlivých lipidových vrstev jediné membrány. Bílkoviny tvoří 20–80 % hmotnosti membrány a zajišťují její specifické funkce. Membránové proteiny jsou buď integrální (procházejí celou tloušťkou membrány), nebo periferní (jsou připojeny jenom k povrchu), mají funkci enzymů, přenašečů, iontových kanálů, receptorů aj. Hlavní funkcí membrán je oddělit dva kompartmenty, které se navzájem liší chemickým složením. Buněčná membrána odděluje intracelulární a extracelulární prostor, zatímco membrány jednotlivých organel oddělují tyto kompartmenty od cytozolu. Na druhé straně, tyto prostory si navzájem vyměňují látky a informace. Proto musí membrány umožňovat řízený transport molekul a iontů, stejně tak jako přenos informace o přítomnosti důležitých signálních molekul. Biologické membrány jsou tedy semipermeabilní, umožňují průchod některých částic, zatímco pro jiné jsou

neprůchodné. Součástí membrán jsou i některé enzymové systémy podílející se na metabolismu. K nejvýznamnějším řadíme ty, které zajišťují syntézu ATP v procesu membránové fosforylace.

1.2.1 Typy prostupu biologickými membránami

Biologické membrány tvoří bariéry mezi buněčnými a nitrobuněčnými kompartmenty, které mají specifické charakteristiky. Hydrofobní povaha prostředí části biologické membrány je příčinou toho, že většina ve vodě rozpustných látek neproniká membránami. Prostup ostatních látek probíhá buď na základě ustaveného koncentračního gradientu bez dodávky energie několika mechanismy, nebo i proti koncentračnímu gradientu aktivním transportem, vyžadujícím energii.

1.2.1.1 Pasivní difuze

Jedná se o děj probíhající ve směru koncentračního gradientu. Hnací silou určující vstup molekul je koncentrační rozdíl volné neionizované formy léčiva na obou stranách membrány, případně transport probíhá pomocí specifických přenašečů přítomných v membráně, na které se transportovaná molekula váže. Pasivní difuze se děje vždy bez dodání energie, léčivo může do buňky vstupovat dvojím způsobem: jak prostou či volnou difuzí, tak facilitovanou či usnadněnou difuzí.

a) Prostá či volná difuze

Prostou difuzí pronikají přes membránu pouze léčiva lipofilní, případně léčiva s malou molekulovou hmotností ($M_r \leq 150$ Da). Léčiva s vyšší molekulovou hmotností (difundují pouze, pokud jsou dostatečně lipofilní a apolární), léčiva disociovaná a léčiva vázaná na transportní proteiny membránou difundovat nemohou. Kromě léčiv lipofilních pronikají prostou difuzí i některé malé neutrální molekuly jako O_2 , CO_2 a v některých případech i voda. Tímto způsobem je vstřebána i většina toxických látek. Rychlost prostupu přes membránu je dána vztahem:

$$R_t = P \cdot (C_1 - C_2), \quad [1.5]$$

kde R_t je rychlost přenosu nebo též rychlost toku, P je konstanta permeability, C_1 koncentrace vstupujícího léčiva na povrchu buňky, C_2 koncentrace vstupujícího léčiva na vnitřní straně membrány buňky. Z uvede-

ného vztahu vyplývá, že počáteční rychlost přestupu (při $C_2 = 0$) je úměrná v celém koncentračním rozsahu koncentraci C_1 .

Difuzní tok může být více či méně ovlivněn pozitivním nebo negativním nábojem membrány, který ovlivňuje pohyb molekul léčiv nesoucích pozitivní nebo negativní náboj tak, že odpuzuje opačně nabitě ionty. Výrazem tohoto odpuzování je transmembránový potenciál. Na membránových rozhraních se utváří Donnanova rovnováha, působící stejně jako membránové rozdělovací koeficienty. Pokud je léčivo elektricky nabitě, připojí se ke gradientu chemického potenciálu ještě gradient potenciálu elektrického. Tok přenosu léčiva mající charakter iontu je tedy dán vztahem:

$$R_t = G_t \cdot z_T F \cdot (E_t - E), \quad [1.6]$$

kde G_t je vodivost iontové formy léčiva přes membránu, $z_T F$ je náboj iontu, E je aktuální membránový potenciál a E_t je rovnovážný Nernstův-Donnanův potenciál, který je v prostředí T_I a T_{II} definovaný jako:

$$E_t = \left(\frac{R_t}{z_T F} \right) \cdot \ln \left(\frac{T_{II}}{T_I} \right). \quad [1.7]$$

Schopnost kyselin a zásad prostoupit pasivní difuzí přes buněčnou membránu závisí na stupni disociace, o kterém rozhoduje pH prostředí a pK_a molekuly léčiva. Proto se léčiva kyselé povahy vstřebávají přednostně v žaludku, kde nedisociují a mohou pasivní difuzí pronikat přes membrány (vzhledem k malé absorpční ploše sliznice žaludku je význam jen teoretický) a v proximální části duodena, slabá báze je v kyselém prostředí žaludku disociována, a tedy ve formě, která ji neumožňuje vstup pasivní difuzí. Vlivem vyššího pH trávicích šťáv ve střevě dochází k deionizaci ionizovaného podílu slabé báze, což umožní její absorpci procesem pasivní difuze. Příkladem těchto procesů může být fenytoin, slabá kyselina, která bude vykazovat v tabulce 1.3 vyobrazený poměr disociované a nedisociované části v závislosti na pH prostředí.

Rychlost pasivní difuze je určena Fickovým zákonem, který vztahuje tok T ke koeficientu permeability P , absorpční ploše A , síle membrány S a koncentračnímu gradientu, který je dán rozdílem koncentrací na obou stranách membrány ($C_1 - C_2$):

$$T = P \cdot A \cdot \frac{(C_1 - C_2)}{S}, \quad [1.8]$$