

Metabolismus léčiv (biotransformace)

Metabolismus je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány na metabolity. Jejich cílem je zbavit tělo exogenních látek a zplodin vlastního metabolismu (1).

Po narození jsou enzymy metabolizující léčiva nezralé (2). Naopak mezi 1.–6. rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich poločas zkrácený. Částečně je tento fakt způsoben poměrem hmotnosti jater a těla, který je u dětí vyšší, a tudíž i metabolismus je intenzivnější (3). Zvýšený metabolismus v tomto období se u některých léčiv jeví jako protektivní a do jisté míry chrání organismus před jejich toxickými účinky. Příkladem může být paracetamol: děti ve věku 1–6 let jsou relativně odolnější k jeho hepatotoxickým účinkům a smrtelné předávkování je u nich poměrně vzácné (4). Starší děti a adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu relativně stejnou jako dospělí.

Metabolismus léčiv probíhá zpravidla ve dvou fázích:

- I. fáze má za cíl přeměnit léčivo na polárnější metabolity schopné eliminace nebo dalších reakcí ve II. fázi.
- II. fáze metabolismu léčiv je fáze konjugace. Metabolity v ní podléhají konjugacím dějům, jejichž výsledkem je relativně polární molekula transportovaná z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím přenašečových systémů. Následně jsou vylučovány žlučí nebo močí nebo podléhají další metabolické transformaci (4).

Enzymy I. fáze metabolismu

Nejdůležitějšími enzymy první fáze metabolismu xenobiotik jsou bezesporu cytochromy P450 (CYP). Jejich primárním úkolem je nejčastěji hydroxylace substrátů, což vede ke zvýšení jejich rozpustnosti. Tyto enzymy metabolizují více než 50 % používaných humánních léčiv. Relativně často může také být metabolismus zprostředkovaný těmito enzymy podstatou lékových interakcí (6). CYP se vyznačují nesmírně širokou substrátovou specifikitou a ubikvitární lokalizací. V prenatálním vývoji dochází k hepatobiliární morfogenezi v prvních 10 týdnech. Hladké endoplazmatické retikulum, kde se nachází většina CYP, se začíná tvořit po 10. týdnu (7).

Mezi nejdůležitější formy CYP, účastníci se přeměny cizorodých látek, patří CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a u novorozenců a dětí též CYP3A7. Jednotlivé formy se liší svou specifikitou k různým substrátům, ale i svým ontogenetickým vývojem. Vývoj nejvýznamnějších forem cytochromu v dětském věku P450 schematicky shrnuje obrázek 1. V tabulkách 1, 2 a 3 je uveden přehled příkladů významných látek metabolizovaných cytochromy P450 a dále typické induktory a inhibitory těchto enzymů.

CYP1A1/2

U dospělého je CYP1A1 formou extrahepatální a v játrech se vyskytuje jen po indukci, např. zplodinami kouření. Tento CYP je hlavním enzymem zodpovědným za aktivaci polycyklických aromatických uhlovodíků v plicích, což ve svém důsledku vede k tvorbě reaktivních nukleofilních produktů a následné genotoxicitě (6). Strukturou i vlastnostmi velmi podobný CYP1A2 se vyskytuje hlavně v játrech a vyznačuje se značnou interindividuální variabilitou (8, 9). Mezi jeho typické substráty patří methylxantiny, jako je bronchodilatans theofylin a kofein. Kofein je nejen slabě psychostimulační složkou potravy, v mnoha zemích běžně užíván při léčbě akutní apnoe u předčasně narozených dětí, vzniklé v důsledku nezralosti nebo vývojových odchylek plic. Jeho účinek byl dobře prokázán při snižování frekvence apnoe, přerušované hypoxémie a selhání extubace u mechanicky ventilovaných předčasně narozených dětí.

Publikace zabývající se přítomností a aktivitou těchto dvou CYP z hlediska ontogeneze

ukazují, že forma CYP1A1 je u fetu přítomna v prvním trimestru vývoje (10). Metabolická aktivita formy CYP1A2 je v prenatálním vývoji nedetekovatelná. Při in vitro experimentech byl zjištěn pozvolný nárůst aktivity během ontogeneze. Ve srovnání s aktivitou u dospělého činily tyto hodnoty u novorozence do jednoho měsíce věku kolem 4–5 %, u kojenců 1–3 měsíců starých 10–15 %, u 3–12 měsíců starých dětí 20–25 % a ve věku 1–9 let 50–55 % aktivity (11). Odlišná situace je u kofeinu a theofylinu. Po narození je aktivita CYP1A2 vůči těmto substrátům také velmi nízká, ale velice rychle dosahuje hodnot jako u dospělého, a to zhruba ve 4.–5. měsíci po narození. U starších dětí je clearance theofylinu dokonce vyšší než u dospělého (12). Aktivita CYP1A2 je vyšší u dětí konzumujících umělou výživu, což s sebou přináší možnost ovlivnění terapeutických dávek léčiv (13).

CYP3A4/5/7

Cytochrom P450 3A4, a vlastně celá podrodina CYP3A, je ze všech forem CYP v lidských játrech zastoupena nejvíce. Její podíl činí zhruba 35 % obsahu všech jaterních CYP a podílí se na metabolismu přibližně 52 % léčiv (6). Nejdůležitější formou je CYP3A4, který je společně s CYP3A5 exprimován i extrahepatálně, konkrétně v tenkém střevě. Jejich výskyt v tomto orgánu má klinické důsledky, neboť inhibice intestinálních enzymů léčivou nebo potravou (grapefruitový džus) může velmi výrazně zvýšit hladiny podávaných léčiv, např. blokátorů vápníkových kanálů (14), používaných v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, nebo sildenafilu (15), který je někdy používán i u dětí s plicní

Obr. 1. Schématické znázornění vývoje významných jaterních forem cytochromu P450 u dětí (v procentech aktivity průměru dospělé populace)

