

arteriální hypertenzí, primární nebo při vrozené srdeční vadě.

Aktivita CYP3A4 je velice malá u fetu a novorozenců, mezi 6.–12. měsícem věku však exprese CYP3A4 mRNA dosahuje již 50 % hodnot dospělého jedince (15). CYP3A4 je zatížen velkým počtem lékových interakcí. Vyvarovat bychom se měli současnému podávání inhibitorů CYP3A4 například s midazolamem, které by u dětí mohlo vést k vysokým plazmatickým hladinám midazolamu a možné ztrátě vědomí (16).

Z hlediska ontogenetického je nutné zmínit formu CYP3A7, jelikož se podílí jednak na tvorbě endogenních substrátů (steroidů, žlučových kyselin a kyseliny retinové) u fetu a novorozenců, ale i na metabolismu xenobiotik (8). Její exprese začíná 50.–60. den po početí a již během třetího trimestru postupně klesá. Po porodu se její aktivita vytrácí a funkci přebírá CYP3A4 (17).

CYP2E1

CYP2E1 je zastoupen v játrech zhruba v 7 % a podílí se na metabolismu cca 75 látek různých struktur (6, 8). Mezi jeho nejznámější substráty patří ethanol a paracetamol. Právě CYP2E1 je hlavním enzymem zodpovědným za tvorbu reaktivního metabolitu paracetamolu, N-acetyl-p-benzochinoniminu, který v případě deplece glutathionu irreverzibilně poškozuje jaterní tkáň (6). To je hlavním mechanismem vzniku poškození jater při předávkování paracetamolem.

Exprese tohoto enzymu je u fetu v prvním trimestru nedetekovatelná, minimální expresi lze pozorovat od 2. trimestru. Dle studie Jonshruda a kol. se po narození množství enzymu velice rychle zvyšuje, u novorozenců těsně po narození do 30. dne pozorujeme cca 20 % relativní obsah (měřeno jako pmol enzymu/mg mikrosomálního proteinu), u dětí 31–90 dní starých zhruba poloviční. Od 91. dne je relativní obsah srovnatelný s dospělými (18). Důležitou se jeví i asociace mezi CYP2E1 a obezitou u starších dětí, která potencuje aktivitu tohoto enzymu a zvyšuje tak riziko poškození jater při předávkování paracetamolem (19).

CYP2D6

CYP2D6 je detekován již ve fetální jaterní tkáni (2). Je enzymem, u kterého je nejvíce patrný vliv genového polymorfismu na jeho aktivitu. Zastoupení alel se velmi liší napříč etnickými skupinami, přičemž nejvyšší výskyt pomalých me-

tabolizátorů byl zaznamenán u kavkazské rasy (cca 7 %) a nejmenší u asijské (cca 1 %). Fenotyp ultrarychlých metabolizátorů je nejvyšší u obyvatel zemí Perského zálivu, Etiopie a Oceánie. U Evropanů je nejvyšší výskyt ve Středozemí a nejnižší ve Skandinávii (20). V České republice je výskyt fenotypu pomalých metabolizátorů 6,7 % a ultrarychlých 3,1 % (21).

Genetický polymorfismus může mít závažné klinické důsledky u pomalých metabolizátorů. Příkladem je nedostatečná analgetická účinnost kodeinu nebo tramadolu (22, 23), způsobená jejich nedostatečnou metabolizací na aktivní metabolity. Opačným příkladem jsou vyšší účinky atomoxetinu, využívaného v pediatrii pro léčbu ADHD, u pomalých metabolizátorů (24). Byl popsán i klinicky významný případ ultrarychlé metabolizace, kdy u kojící matky s duplikovanou alelou CYP2D6*2x2 došlo po podání zvýšené dávky kodeinu k otravě kojeného dítěte aktivním metabolitem kodeinu – morfinem (25).

Podíl CYP2D6 v játrech dospělého člověka se pohybuje kolem 5 %, přičemž se podílí na metabolismu přibližně 20 % léčiv (8). Mezi jeho nejvýznamnější substráty patří kodein, dextromethorfan, atomoxetin, ondansetron, beta-blokátory a antidepresiva (6, 8). Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1 % ve srovnání s aktivitou u dospělého. Množství enzymu a tedy i jeho metabolická aktivita po narození postupně narůstá, u novorozenců do jednoho měsíce je aktivita zhruba 30 % a u dětí do 5 let zhruba 70 %, ve srovnání s dospělými (26).

CYP2C8/9/19

Podrodina CYP2C se u člověka sestává ze tří hlavních enzymů, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Jejich společný podíl na celkovém obsahu CYP v játrech je zhruba 20 % a stejným dílem se podílejí na biotransformaci používaných farmak (6, 8). CYP2C8 nemá v pediatrii farmakologii zásadní význam. Mnohem důležitější jsou formy CYP2C9 a CYP2C19. Mezi typické substráty CYP2C9 patří ibuprofen, diklofenak a jiná nesteroidní antirevmatika, blokátory AT1 receptorů a S-warfarin. Substráty CYP2C19 jsou např. inhibitory protonové pumpy, antidepresivum citalopram, R-warfarin, antiepileptikum fenytoin a betablokátor propranolol (6, 8).

Ontogenetický vývoj exprese CYP2C9 a CYP2C19 byl zjišťován v práci Koukouritakiho

a kol. (27). V in vitro studii bylo použito 237 vzorků mikrosomální frakce jater od 8. týdne po početí do 18 let. Množství CYP2C9 dosahovalo v 1. trimestru 1–2 % hodnot dospělého, zatímco ve 2. a 3. trimestru 30 %. Ve věku od narození do 5. měsíce věku vykazovalo 51 % vzorků obsah a aktivitu srovnatelnou s dospělými. Od 5. měsíce byly hodnoty plně srovnatelné. CYP2C19 vykazoval v prenatálním vývoji 12–15 % hodnot dospělého. Po narození vykazovaly hodnoty lineární nárůst až do věku 10 let, kdy již byly srovnatelné s dospělými jedinci.

Flavinové monooxygenázy

Flavinové monooxygenázy jsou podobné jako CYP mikrosomálními enzymy. Genom člověka obsahuje 5 genů, které kódují 5 enzymů (označeny FMO1-FMO5). Nejvýznamnější formou je u dospělého člověka FMO3, která se vyskytuje v játrech. FMO metabolizují léčiva obsahující ve své molekule nukleofilní dusík, síru nebo fosfor, přičemž jejich substrátová specifita se často kryje s CYP (28). Nejdůležitějšími substráty jsou prokinetikum gastrointestinálního traktu itoprid, antipsychotika promethazin, chlorpromazin, klopazin a olanzapin, antidepresivum imipramin a psychostimulační návyková látka metamfetamin (29).

V prenatálním vývoji hraje důležitou roli FMO1, která je u plodu hlavní hepatální formou. U dospělého se tato forma vyskytuje v ledvinách. Po narození její aktivita a množství v játrech rychle klesá, podle práce Koukouritakiho byla již tři dny po narození nedetekovatelná. Naproti tomu hlavní hepatální forma u dospělého, FMO3, je detekovatelná pouze v prvním trimestru, dále se její aktivita ztrácí. K nárůstu dochází během prvního roku života a její aktivita postupně roste až do dosažení dospělosti, přičemž mezi 1.–10. rokem věku dosahuje asi 50 % aktivity (30, 31).

Enzymy II. fáze metabolismu

Enzymy druhé fáze mají za úkol konjugovat metabolit vzniklý v první fázi s produktem endogenního metabolismu za vzniku polárnějšího konjugátu, který se bude lépe vylučovat z organismu. Výzkum v oblasti konjugčních reakcí prozatím značně zaostává za výzkumem enzymů první fáze. Enzymy účastníci se těchto reakcí však nejsou o nic méně důležité, o čemž svědčí množství lékových interakcí (33). Zastoupení enzymatických systémů ve II. fázi metabolismu se značně liší v závislosti na věku dítěte. U novorozenců se na konjugčních