

reakcích nejvíce podílí sulfotransferázy (z 59 %), UDP-glukuronosyltransferázy (z 31 %) a cytochromy P450 (z 5 %). S rostoucím věkem se podíl UDP-glukuronosyltransferáz (UGT) a sulfotransferáz (SULT) obrací, kdy v dospělosti dosahuje UGT podíl 54 %, kdežto SULT klesá na 31 % (34). To, jak je detailní znalost ontogeneze konjugčních reakcí důležitá, ukazují například případy oběhového selhání po nesprávném podávání chloramfenikolu (35).

UDP-glukuronosyltransferázy

Nejdůležitějšími enzymy II. fáze jsou UDP-glukuronosyltransferázy. Přibližně třetina léčiv podléhá této konjugaci; u člověka je známo 22 forem UGT (36). Hlavními formami v dětském věku jsou UGT1A1 a UGT2B15 (34, 36). UGT1A1 má zvláštní význam při konjugaci bilirubinu. Indukovatelná je např. fenobarbitalem. Absence funkčního enzymu vede ke Crigler-Najjar syndromu, mírnější, benigní, formou je pak kongenitální hyperbilirubinémie, tzv. Gilbertova choroba (36). Po 10. roce věku dítěte nabývá plné aktivity UGT1A6, který je zodpovědný za glukuronidaci paracetamolu. Velký klinický význam má i forma UGT2B7, podílející se na konjugaci morfinu a chloramfenikolu. Aktivita většiny izoform je v intrauterinním vývoji minimální, po narození je již možno jejich aktivitu detekovat, přičemž plné aktivity dosahují ve starším dětském věku (37). Nezralost UGT2B podrodiny má za následek vznik „grey baby“ syndromu při podání chloramfenikolu (38).

Sulfotransferázy

Další skupinou enzymů II. fáze je skupina cytosolových sulfotransferáz. Rozlišujeme nejméně 13 odlišných forem sulfotransferáz, které hrají klíčovou roli v metabolismu steroidů, katecholaminů nebo tyreoidálních hormonů (36). Zastoupení SULT1A1, SULT1A3, SULT1B1 a SULT2A1 je typicky vysoké u novorozenců, s narůstajícím věkem se jejich podíl na metabolismu snižuje. SULT1A1 se účastní biotransformace například tamoxifenu nebo nalbufinu. Významný je její podíl na biotransformaci paracetamolu, v dospělosti naopak převažuje jeho konjugace pomocí UGT. SULT1A3 konjuguje cirkulující katecholaminy, z léčiv například beta-2 sympatomimetikum salbutamol nebo antiparkinsonikum apomorfín. Nejvyšší úroveň aktivity dosahuje v raném fetálním vývoji, což napomáhá chránit vyvíjející se plod před nepříznivými účinky cirkulujících katecholaminů. Naproti tomu pokles aktivity

Tab. 1. Příklady látek metabolizovaných cytochromy P450

	Senzitivní substráty	Středně senzitivní substráty
CYP1A2	koфеin, duloxetin	theofylin
CYP2B6	-	efavirenz
CYP2C8	-	montelukast
CYP2C9	ibuprofen, diklofenak	fentyoin, valproát, warfarin
CYP2C19	omeprazol	diazepam, fentyoin, propranolol, vorikonazol
CYP2D6	atomoxetin, dextromethorfan, kodein, ondansetron	imipramin, metoprolol, propafenon, propranolol, tramadol
CYP2E1	isofluran, sevofluran, paracetamol, theofylin, ethanol	verapamil
CYP3A4/5/7	alfentanil, budesonid, darunavir, dasatinib, ethinylestradiol, midazolam, sildenafil, simvastatin	atorvastatin, kolchicin, lidokain

Tab. 2. Příklady inhibitorů cytochromu P450

	Silné inhibitory	Středně silné inhibitory	Slabé inhibitory
CYP1A2	ciprofloxacin	gestageny	aciklovir, allopurinol, peginterferon
CYP2B6	-	-	tenofovir, vorikonazol
CYP2C8	-	-	trimethoprim
CYP2C9	-	flukonazol	fluvastatin, vorikonazol
CYP2C19	flukonazol, fluoxetin	-	omeprazol, vorikonazol
CYP2D6	fluoxetin	cinakalcet	haloperidol, klobazam, ritonavir, sertralin
CYP3A4/5/7	itrakonazol, ketokonazol, klarithromycin, ritonavir, saquinavir, vorikonazol, grapefruitová šťáva	aprepitant, ciprofloxacin, cyklosporin, flukonazol, imatinib, verapamil	klotrimazol, ranitidin

Tab. 3. Příklady induktorů cytochromu P450

	Silné induktory	Středně silné induktory	Slabé induktory
CYP1A2	-	fentyoin, rifampicin, ritonavir, cigaretový kouř	-
CYP2B6	karbamazepin	efavirenz, rifampicin	nevirapin, ritonavir
CYP2C8	-	rifampicin	-
CYP2C9	-	rifampicin	aprepitant, karbamazepin, ritonavir
CYP2C19	rifampicin	efavirenz, fentyoin	ritonavir
CYP3A4/5/7	karbamazepin, mitotan, fentyoin, rifampicin, třezalka tečkovaná	bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon	rufinamid

v pozdějším fetálním vývoji zajišťuje dostupnost těchto hormonů pro adekvátní regulaci krevního tlaku a glukózy při přechodu do postnatálního života dítěte. SULT2A1 se podílí na prenatální biosyntéze pohlavních hormonů a žlučových kyselin a také metabolizuje alkohol (39).

Glutathion S-transferázy

Existují tři rodiny glutathion S-transferáz: mikrozomální, cytosolické a mitochondriální. Nachází se převážně v játrech, ale i v ledvinách a plicích. Rodina cytosolických enzymů GST se skládá z osmi podskupin: GSTA (alfa), GSTM (mí), GSTK (kappa), GSTS (sigma), GSTO (omega), GSTP (pi), GSTT (theta) a GSTZ (zeta). U člověka je zatím známo pět forem GST: alfa, mí, pí, kappa a theta (36). Substrátová specifita se u těchto enzymů

vzájemně překrývá. Proto je obtížné ontogeneticky determinovat jejich vývoj. GSTP dosahuje nejvyšší aktivity ve 20. gestačním týdnu a postupně klesá až do vymizení aktivity v 1 roce. GSTA dosahuje vyšší aktivity u dětí mladších 2 let, po 6. roce věku jeho aktivita klesá. Starší děti mají úroveň aktivity GSTM stejně vysokou jako dospělí (39).

N-acetyltransferázy

N-acetyltransferázy (NAT) zahrnují dva typy enzymů (NAT1 a NAT2). Data týkající se ontogeneze těchto enzymů jsou bohužel velmi limitovaná (33). NAT2 je důležitou součástí metabolismu hned z několika hledisek. Tato izoforma je odpovědná za biotransformaci antituberkulotika isoniazidu. Snížení enzymatické