

Úvod do farmakologie

Farmakologie je vědní obor, který se zabývá **interakcemi mezi léčivy a organismem**. Zahrnuje **farmakodynamiku**, která studuje **účinky léčiv na organismus** a **farmakokinetiku**, o níž lze zjednodušeně říci, že zkoumá **působení organismu na léčivo**.

Farmakodynamika

Podání různých látek vyvolává v organismu určitou **biologickou odezvu**. Tato odezva může být příznivá nebo nežádoucí, míra této odezvy – **účinek** – obvykle závisí na koncentraci látky. Léčiva jsou látkami, u nichž převažuje příznivý účinek, který lze využít v terapii. Účinek léčiva vyvolávají **interakce s určitou cílovou strukturou v organismu**. Takovou cílovou strukturou mohou být biomakromolekuly ve vlastním nebo i cizím (bakterie, viry) organismu.

Důležitými cílovými strukturami jsou buněčné receptory. V minulosti byl pojem receptor používán pro všechny cílové struktury léčiv a širší chápání pojmu receptor přetrvává v některých učebnicích farmakologie dodnes.

Farmakologové nemají jednotný názor na množství cílových struktur léčiv v lidském organismu a v lidských patogenech, což je s ohledem na rozsah výzkumu nových léčiv poněkud překvapivé.

Publikován byl údaj o 14 tisících různých cílových strukturách léčiv, reálnější odhady se však pohybují mezi 100-500 cílových struktur. Na základě rozboru účinku léčiv se hovoří o 324 cílových strukturách v lidském organismu a patogenech, z toho připadá na schválená nízkomolekulární léčiva 248 struktur. Situaci však komplikuje to, že jedna molekula léčiva může interagovat s více cílovými strukturami.

Interakce léčiva s cílovými strukturami

Na interakcích s každou cílovou strukturou může participovat jedna nebo více funkčních skupin molekuly léčiva. Uplatňují se přitom tyto typy interakcí:

- **Iontové interakce** mezi ionizovanými skupinami s opačnými náboji jsou velmi silné. Podílí se např. na vazbě některých neurotransmitérů nebo hormonů, jako je dopamin nebo adrenalin (epinefrin) na jejich receptory. Tyto látky mají v molekule ionizovanou aminoskupinu, která interaguje s ionizovanou karboxylovou skupinou receptoru (např. adrenalin se iontově váže na aspartátový zbytek Asp 113 vazebného místa adrenergních receptorů).
- **Vodíkové vazby** se vytvářejí mezi skupinami majícími charakter donorů a akceptorů protonu. Přestože jsou mnohem slabší než vazby iontové, mají při interakcích účinných látek s jejich cílovou strukturou významnou roli. Při zmíněné vazbě adrenalinu na adrenergní receptor nehraje roli jen iontová vazba methylamoniové skupiny na karboxylátový iont zbytku asparagové kyseliny, ale i vodíkové vazby mezi fenolickými hydroxyly molekuly adrenalinu (donory) a hydroxyskupinami serinových zbytků 204 a 207 receptoru (akceptory).
- Význam **interakcí dipól-dipól** pro vazbu léčiv na jejich cílovou strukturu je poměrně málo prostudovaný. Přesto je zřejmé, že interakce látek, které mají charakter dipólu, s dipolárními skupinami strukturami ve vazebném místě cílové struktury účinnost léčiv významně ovlivňují. Pokud ze sterických důvodů nemůže dipolární látka ve vazebném místě zaujmout správnou orientaci, aby opačně nabitě části dipolů mohly vzájemně interagovat, její účinnost klesá. Ukázalo se to např. při studiu účinnosti analogu cimetidinu, léčiva proti žaludečním vředům.
- Změny elektronové hustoty způsobené pohybem elektronů v nepolárních skupinách vedou k tomu, že se přechodně vytvoří místa s vyšší a nižší elektronovou hustotou, která můžeme považovat za přechodné dipóly. Přestože mají časově omezenou životnost, umožňují, aby docházelo k **van der Waalsovským** interakcím mezi místy, kde přechodně vzniká elektronový deficit s místy, kde je elektronová hustota krátkodobě zvýšena.
- Při interakcích léčiv s cílovými strukturami hraje často velkou roli přítomnost hydrofobních alkylových a arylových skupin v molekule. Hnací silou **hydrofobních interakcí** těchto skupin s hydrofobními skupinami cílové struktury, zejména s jejich „hydrofobními kapsami“, tj. paralelně orientovanými planárními aromatickými skupinami, jsou jednak van der Waalsovy síly, jednak entropické změny v systému vyvolané změnami struktury vody v okolí hydrofobních skupin. Kapalná voda není zcela homogenní, ale jsou v ní místa se zvýšenou uspořádaností. V okolí hydrofobních skupin je těchto uspořádaných míst více než v jiných místech objemu vody. Přesný fyzikální popis změn struktury vody při hydrofobních interakcích je velmi složitý. Zjednodušeně si však místa se zvýšenou uspořádaností struktury můžeme představit jako malé ledovečky. Dojde-li ke kontaktu hydrofobních skupin, pak celkový počet ledoveček v systému musí klesnout, protože se do okolí dvou interagujících skupin už nevejdou. Část proto musí „roztát“. Tím se zvýší neuspořádanost systému a entropie vzroste. Hydrofobní interakce mezi aromatickým kruhem adrenalinu a fenyllovým zbytkem fenylalaninu 290 je třetím typem interakcí, které se spolupodílejí na vazbě adrenalinu na adrenergní receptor.
- Většina léčiv se váže na cílové struktury nekovalentními vazbami, některá léčiva se však mohou navázat **kovalentně**. Např. alkylační cytostatika mohou blokovat dělení buněk vytvořením irreverzibilní kovalentní vazby s nukleofilními

skupinami guaninu v DNA, čímž znemožní transkripci a translaci genů. Zvláštní skupinu tvoří léčiva, která se na své cílové struktury (obvykle kovové ionty) váží **koordinační** vazbou

Cílovými strukturami léčiv mohou být zejména:

- **Receptory.** Jsou to bílkovinné útvary na povrchu nebo i uvnitř buněk, jejichž prostřednictvím jsou buněčné funkce řízeny z vnějšího prostředí prostřednictvím signálních molekul, tzv. chemických posílů, např. neurotransmiterů, hormonů nebo růstových faktorů.

Přenos signálů do buňky může být endokrinní (hormony sekretovanými endokrinními žlázami a transportovanými krví k cílovým buňkám), parakrinní (uvnitř tkáně), kontaktní nebo synaptický (mezi zakončeními nervových buněk). Při navázání signální molekuly změní receptor svůj tvar, což v buňce vyvolá určitou odezvu. Látky, které s receptorem interagují stejně jako přirozená signální molekula se nazývají **agonisté**. **Antagonisté** jsou látky, které se na receptor sice mohou navázat, neaktivují jej však, ale naopak zablokují. Tím brání přenosu signálu. Některá léčiva mohou ovlivňovat více typů nebo podtypů receptorů, což pak může být příčinou vedlejších účinků těchto léčiv (např. antagonistu jednoho receptoru může být současně agonistou druhého).

Receptory na povrchu buněk přenášejí signály z vnějšího prostředí do buněk. Jsou trojího typu:

- Iontové kanály, které regulují průchod iontů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) buněčnou membránou.

Řada procesů v buňce je ovlivňována koncentrací iontů. Ionty nemohou normálně procházet buněčnou membránou. Ta je tvořena lipidickou dvojvrstvou a vytváří tak pro polární látky nepropustnou bariéru. K tomu, aby se ionty dostaly do buňky nebo z ní ven, slouží iontové kanály. Jsou to jakési "tunely" tvořené soustavou bílkovin procházejících napříč buněčnou membránou. Nemohou být trvale otevřeny, protože průchod iontů do buňky a zpět by byl nekontrolovatelný. V buňce by přitom byly jen ty ionty, které jsou v jejím okolí a stejně by byly i koncentrace iontů vnitř a vně buňky. Normálně proto jsou iontové kanály zavřené a otevírají se, až k tomu dostanou signál. U iontových kanálů otevíraných ligandem se kanál otevře při „nasednutí“ určité regulační molekuly nebo iontu na receptorové místo jedné z bílkovin iontového kanálu. Bílkovina přitom změní konformaci. Dominovým efektem se následně změní konformace dalších bílkovin iontového kanálu. Kanál se přitom otevře, takže přes něj mohou procházet určité ionty. Některá léčiva ovlivňují funkci iontových kanálů. Např. "Ca blokátory" snižují krevní tlak tím, že blokují otevření iontových kanálů pro vápenaté ionty. Při blokádě klesne koncentrace vápníku v buňkách cévního a srdečního svalstva, což má za následek rozšíření cév a snížení síly potřebné k srdečnímu stahu. Jiné iontové kanály se otevírají nebo zavírají při změnách elektrostatického potenciálu buněčné membrány (takové kanály mají důležitou roli při přenosu nervového vzruchu), další (rhodopsinové kanály) se otevírají působením světla.

- receptory spřažené s G-proteiny

Receptory spřažené s G-proteiny se podílejí na smyslovém vnímání, řízení přenosu nervového vzruchu, ovlivňování chování a nálady a imunitní odezvě. Jsou tvořeny bílkovinou, která prochází buněčnou membránou. Detailní struktury nejsou příliš známé, nedávno byla rentgenokystalograficky zjištěna trojrozměrná struktura teprve druhého z řady receptorů tohoto typu. Vazebné místo pro ligand mají na extracelulární straně, uvnitř buňky mají vazebné místo pro tzv. G-protein. Aktivace receptoru extracelulárními přenašeči signálů vyvolává uvnitř buňky tvorbu "druhých posílů", tj. molekul cAMP, IP_3 , DG apod., které pak spouští kaskády aktivačních reakcí startujících různé buněčné procesy. cAMP přitom zprostředkovává v buňce přenos signálů od řady extracelulárních nízkomolekulárních látek a peptidických hormonů, např. adrenalinu, histidinu, kortikotropinu (ACTH), FSH apod. IP_3 a DG se podílejí na přenosu signálů zprostředkovaných noradrenalinem nebo vasopressinem apod. Přenos signálu z vnějšího prostředí dovnitř do buňky probíhá poměrně složitým způsobem. Po nasednutí signalizační molekuly na extracelulární část receptoru se změní konformace bílkoviny a na intracelulární straně se otevře vazebné místo pro G-protein. G-protein je složen ze tří podjednotek a obsahuje GDP. Při interakci s receptorem se změní charakter vazebného místa G-proteinu pro GDP. GDP se přitom uvolní a místo něho se naváže GTP. Tím se destabilizuje struktura G-proteinu, který se následně rozpadne. Podjednotka α s navázaným GTP se uvolní a putuje buněčnou membránou, až se dostane k dalšímu enzymu, adenylátcyklase a naváže se na něj. Přitom se změní struktura adenylátcyklasy a zpřístupní se její vazebné místo pro ATP. Adenylátcyklasa pak může katalyzovat přeměnu více molekul ATP na cAMP, čímž se signál uvnitř buňky zesiluje. Existují i jiné typy G-proteinů: G_i protein, jehož podjednotka α naopak adenylátcyklasu deaktivuje nebo G-protein, který aktivuje fosfolipasu C. Ta štěpí fosfatidylinositoldifosfát na inositoltrifosfát (IP_3) a diacylglycerol (DG), které spouští v buňce jiné signalizační dráhy než cAMP.

Dlouhodobá aktivace receptoru agonistou může však vést k jeho **desenzitizaci**. Ta může být způsobena fosforylací serinových a threoninových zbytků v třetí cytoplasmatické smyčce receptoru. Přitom se na fosforylovanou smyčku váže bílkovina β -arrestin. Vazba arrestinu vyvolá změnu aktivní konformace receptoru na inaktivní s uzavřeným vazebným místem pro G-protein. K přenosu signálu pak už nedochází. Desenzitizace receptoru je reverzibilní.

Receptory spřažené s G-proteiny jsou cílovou strukturou řady důležitých léčiv z nejrůznějších terapeutických skupin jako je např. ranitidin používaný v terapii žaludečních vředů, léky proti hypertenzi losartan a valsartan, goserelin a další protinádorově působící analoga hormonu gonadoliberinu apod.

→ receptory s tyrosinkinasovou aktivitou

Tyto receptory-enzymy také prochází buněčnou membránou. Na extracelulární straně je receptorové místo, uvnitř buňky aktivní místo enzymu tyrosinkinasy. Po navázání ligandu do receptorového místa se změní struktura receptoru a otevře se aktivní místo enzymu a enzym začne katalyzovat fosforylaci intracelulárních bílkovin. Tím jsou tyto bílkoviny aktivovány a mohou zahájit řadu různých vnitrobuněčných procesů. Agonisty tyrosinkinasových receptorů jsou např. peptidické hormony (insulin), růstové faktory a cytokiny.

Interakcí růstových faktorů s jejich receptory na povrchu buněk jsou aktivovány tyrosinkinasy receptorů. Buňka přitom dostává signál k růstu a dělení. V řadě nádorů dochází k poruchám regulace růstu buněk zapříčiněných buď nadměrnou expresí růstových faktorů nebo jejich receptorů, popř. mutacemi které vedou k trvalé aktivaci tyrosinkinasy receptoru. Výsledkem je nekontrolované dělení a růst nádorových buněk. Látky, které brání interakci růstových faktorů s receptorem nebo inhibují tyrosinkinasy receptorů proto jsou zajímavými protinádorovými léčivy. Pozornost je přitom věnována především receptorům pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) a pro epidermální růstový faktor (EGFR). VEGF aktivuje prostřednictvím tyrosinkinasy svého receptoru buněčné bílkoviny podílející se na angiogenezi, růstu a dělení buněk, které vytváří nové cévy zásobující rostoucí nádor živinami. Zabránil-li se interakci VEGF s VEGFR, zastaví se růst nových cév a tedy i přísun živin potřebných pro růst nádoru. Antiangiogenní látky sice nádorové buňky nelikvidují, ale tím, že zastaví jejich množení a růst, mohou zlepšit vyhlídky na jejich likvidaci vlastním imunitním systémem organismu a/nebo chemoterapií. K léčivům, které takto působí, patří především protilátky proti růstovým faktorům nebo jejich receptorům. Problémem přitom je existence více typů VEGF (5 typů) i VEGFR (3 typy). Přesto je takto zacílená terapie úspěšná. Příkladem uplatnění protilátky v protinádorové terapii může být trastuzamab, (Herceptin), protilátka proti VEGFR2 (označovanému také HER2), který je nadměrně exprimován v asi 30% nádorů prsu.

Intracelulární receptory tvoří další rodinu receptorů. Jsou uvnitř buňky. Reagují jen na signální molekuly, které mohou pronikat přes buněčnou membránu a mají tedy dostatečně lipofilní charakter. Jsou jimi steroidy, hormony štítné žlázy, retinoidy a eikosanoidy (thromboxan a prostaglandiny).

Příkladem jsou estrogenní receptory v buňkách některých tkání, jako je prs nebo děloha. Vyskytují se tam ve formě komplexu s jiným proteinem. Když dojde k interakci receptoru s ženským pohlavním hormonem estrogenem, komplex se rozštěpí. Uvolněný receptor s navázaným estrogenem pak může v buněčném jádře interagovat s aktivátory procesu transkripce genů regulujících růst a dělení buněk. To má velký význam pro vývoj ženského organismu a jeho funkce. Estrogeny však aktivují i růst buněk některých nádorů prsu. Látky blokující estrogenní receptory (tamoxifen, toremifen) jsou proto používány jako protinádorová léčiva.

► **Enzymy**, které katalyzují metabolické přeměny v organismu. těle. Léčiva, jejichž cílovou strukturou jsou enzymy, působí tak, že buď enzymy inhibují nebo naopak aktivují.

Enzymy působí tak, že se do jejich aktivního místa naváže substrát, který je pak reakcí katalyzovanou enzymem přeměněn na produkt. Ten je z aktivního místa uvolněn. Při vazbě substrátu do aktivního místě se uplatňují různé typy nekovalentních interakcí, jako jsou iontové nebo vodíkové vazby, interakce dipól-dipól nebo van der Waalsovy síly. Aby enzymová reakce mohla proběhnout musí charakter aktivního místa umožnit dostatečně pevnou vazbu substrátu, avšak poměrně slabou vazbu produktu. Jinak by aktivní místo zůstalo zablokováno produktem. Aktivní místo nemusí mít vždy ideální tvar pro substrát, při interakci se substrátem často dochází k indukované konformační změně. Při ní se tvar aktivního místa změní tak, aby nekovalentní vazebné síly byly maximální měrou využity pro vazbu substrátu.

Léčiva ovlivňující aktivitu enzymů lze podle mechanismu účinku rozdělit na:

→ Kompetitivní inhibitory, které soutěží s přirozeným substrátem o aktivní místo enzymu.

Čím větší je koncentrace inhibitoru, tím více aktivních míst je obsazeno a tím menší množství substrátu se může přeměnit na normální produkt. Enzymové inhibitory tak brání přirozeným metabolickým přeměnám probíhajícím v organismu. Nazývají se proto také antimetabolity.

→ Nekompetitivní inhibitory, které se neváží v aktivním místě, ale na jiném místě enzymové molekuly, tzv. alosterickém místě.

Při vazbě nekompetitivního inhibitoru do alosterického místa dochází ke změně tvaru celé molekuly enzymu, tedy i aktivního místa. Substrát pak je vázán slaběji nebo nemůže být navázán vůbec.

Kompetitivní i nekompetitivní inhibitory mohou být reverzibilní nebo ireverzibilní.

Reverzibilní inhibitory jsou vázány poměrně slabě, takže mohou být z vazby na enzym vytěsněny přirozeným substrátem. Vazba ireverzibilních inhibitorů je naopak velmi pevná, někdy může jít i o vazbu kovalentní. Blokují aktivitu enzymu trvale, protože nemohou být z vazebného místa vytěsněny.

→ Aktivátory enzymů jsou látky, které naopak reakci enzymu se substrátem podporují

Aktivátory působí tak, že zlepšují podmínky pro přeměnu substrátu na produkt tím, že příznivě ovlivňují prostorové uspořádání aktivního centra enzymu. Dochází k tomu zpravidla při vazbě aktivátoru do alosterického centra molekuly enzymu. Podobně jako inhibitory, mohou i aktivátory enzymů být reverzibilní nebo ireverzibilní. Aktivace může být i nepřímá, prostřednictvím jiných enzymů. Ty mohou aktivovat první enzym buď kovalentním navázáním vhodné skupiny, nejčastěji fosfátové (proteinkinasy) do alosterického centra nebo naopak odštěpením části molekuly, jejíž přítomnost průběh enzymatické reakce blokuje (patří sem např. přeměna neaktivních zymogenů na aktivní enzym, např. trypsinogenu na trypsin).

Léčiva ovlivňující aktivitu enzymů mají v terapii velmi důležité postavení.

Např. atorvastatin, v současné době nejprodávanější léčivo s tržbami přes 6 mld. \$ za rok, je inhibitorem 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktasy. Léky proti bolesti jako je ibuprofen inhibují cyklooxygenasu. Mezi nově zaváděné inhibitory enzymů patří cíleně směřovaná protinádorová léčiva blokuující tyrosinkinasy výše zmíněných receptorů pro EGF nebo VEGF, jako jsou imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, lapatinib apod. (koncovka -nib označuje inhibitory). Jako aktivátor enzymu působí např. nitroglycerin používaný pacienty s anginou pectoris, který aktivuje guanylátcyklasu prostřednictvím uvolňovaného oxidu dusnatého.

► **Bílkovinné přenašeče (transportéry).** Jsou to bílkoviny s lipofilním povrchem a hydrofilní dutinou, do níž mohou uzavřít hydrofilní látky. S nimi pak mohou díky svému lipofilnímu povrchu procházet buněčnou membránu. Tak se do buněk dostávají např. aminokyseliny nebo nukleotidy, ale i některé signální molekuly jako jsou neurotransmitéry adrenalin (epinefrin) nebo dopamin.

Některé látky mohou dutiny přenašečů zablokovat, takže normálně transportovaná látka se do buňky nedostane. Patří mezi ně některá léčiva onemocnění centrálního nervového systému, např. tricyklická antidepresiva, ale i drogy. Jestliže např. přenašeč adrenalinu obsadí amfetamin, pak na povrchu nervových buněk bude adrenalinu přebytek, protože nemůže být "stažen" zpět do buňky. Přebytečný adrenalin aktivuje více receptorů než normálně, což zvyšuje adrenergní aktivitu organismu. Jiná léčiva bílkovinné přenašeče neblokují, ale využívají jako "černí pasažéři" k proniknutí do buňky (např. antiparkinsonikum DOPA se tak dostává do buněk místo dopaminu).

Existuje i druhá skupina bílkovinných přenašečů, které naopak transportují molekuly léčiv ven z buněk i proti koncentračnímu gradientu.

Jsou to tzv. ABC přenašeče (ATP-Binding Cassette transporter), které získávají energii pro transport z molekul ATP. Hrají důležitou úlohu při mnohočetné lékové rezistenci (MDR, **M**ulti**D**rug **R**esistance), která se může vyvinout u některých nádorů a zapříčiňuje selhání chemoterapie. Patří mezi ně např. MRP1 (Multidrug Resistance Protein 1), BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) nebo P-gp1 (P-glykoprotein 1). Látky blokuující aktivitu ABC přenašečů mohou přispět ke zvýšení účinnosti chemoterapie nádorových onemocnění a jsou proto v poslední době intenzivně studovány. Patří mezi ně např. deriváty cyklosporinu, léčiva používaného při transplantacích, nebo kardiovaskulárního léčiva verapamilu. Mechanismus jejich účinku zatím není dostatečně prozkoumán, některé z těchto látek ovlivňují hladinu glutathionu, který se na transportu léčiv z buněk podílí.

► **Strukturní bílkoviny** jsou bílkoviny vytvářející vnější a vnitřní strukturu buněk a tkání. Patří mezi ně např. aktin, kolagen a keratin. Obvykle nejsou cílem působení léčiv, výjimkou je **tubulin**

Tubulin je bílkovina, která uvnitř buňky polymeruje za vzniku miniaturních trubiček - mikrotubulů. Ty jsou zodpovědné za integritu buněk a mobilitu struktur v buňkách - např. při dělení buněk vytváří "mitotické vřetánko" které se primárně podílí na rozdělení chromosomů a následně na dělení buněk. Po rozdělení buňky mikrotubuly depolymerují. Zablokování polymerace tubulinu (alkaloidy *Vinca*) nebo depolymerace mikrotubulů (paklitaxel) blokuje dělení buněk. Léky působící na mikrotubuly se proto používají v protinádorové terapii.

► **Mitogeny** jsou látky, které dávají buňce signál k buněčnému dělení, mitose. Mitogenní účinnost mají různé bílkoviny a polypeptidy, jako jsou **růstové faktory**, **cytokiny** nebo **hormony**, ale také **některé nízkomolekulární látky**.

Účinek mitogenů je zprostředkován receptory s proteinkinaseovou aktivitou. Jak bylo ukázáno, blokáda receptorů znemožní přenos signálu k buněčnému dělení z vnějšího prostředí do buňky. Stejný efekt však mohou mít i různé látky, které mohou mitogeny „neutralizovat“, tj. interagovat s molekulou mitogenních látek tak, že je pak vyloučen její kontakt s receptorem. Jsou jimi např. protilátky proti růstovým faktorům, které se v posledních letech

uplatňují v protinádorové terapii, nebo protilátky proti cytokinu TNF α , které jsou studovány jako potenciální protizánětlivá léčiva.

► **Nukleové kyseliny.** Jsou důležitou cílovou strukturou zejména pro řadu **protinádorových léčiv**. Patří mezi ně řada léčiv, které na nukleové kyseliny působí různými mechanismy. Jsou to:

→ **Látky síťující DNA** - zesítním je narušena normální funkce DNA a tedy i dělení buněk.

Mezi látky síťující DNA patří řada protinádorových léčiv. Jsou to v první řadě bifunkční nebo i vícefunkční alkylační činidla. Působí tak, že alkylují báze DNA, nejčastěji reagují s dusíkem v poloze 7 guaninu. Přitom dochází k propojení řetězců dvojité spirály DNA, a to buď uvnitř jednoho řetězce nukleotidů (intrastrand cross-linking) nebo k propojení bází mezi dvěma řetězci (interstrand cross-linking). Podobným mechanismem působí platinová cytostatika, která však nepropojuje báze DNA kovalentní, ale koordinační vazbou s atomem platiny. U bifunkčních alkylujících látek dochází spíše k propojení bází komplementárních řetězců, platinové deriváty reagují přednostně se sousedícími guaninovými zbytky jednoho řetězce.

→ **Interkalační látky** - "vmezeřují" se mezi páry bází v řetězcích DNA.

Interkalační látky mají planární molekulu, jinak by nemohly proniknout mezi spárované báze a jsou zpravidla poměrně hydrofobní. Mají antimikrobní a protinádorové účinky, což je vysvětlováno tím, že brání působení enzymu topoisomerasy II, enzymu, který řídí prostorové uspořádání DNA. Patří mezi ně např. anthracyklinová protinádorová antibiotika, jako je široce používaný doxorubicin.

Mezi interkalační látky lze řadit i planární sloučeniny interagující s „**G-kvadruplety**“ na konci telomer.

Telomery jsou zvláštní struktury na konci chromosomů, které obsahují mnohonásobně se opakující sekvence nukleotidů bohaté na guanin. Při každém buněčném dělení se konce telomer zkracují, zkrácení pod minimální délku dává signál k buněčné smrti – apoptose. Telomery tak působí tak jako určité biologické hodiny.

Zárodečné a nádorové buňky obsahují aktivní formu enzymu telomerasy, který koncové struktury telomer prodlužuje, takže ke zkrácení nedochází. V normálních buňkách dospělého organismu je telomerasa inaktivní. Předpokládá se proto, že inhibice telomerasy by mohla zastavit dělení nádorových buněk a inhibitory telomerasy jsou proto intenzivně studovány jako potenciální protinádorové léky. Účinek telomerasy lze však zablokovat i jiným mechanismem. Oligonukleotidové sekvence bohaté na guanin vytváří na konci telomer zvláštní struktury se čtyřmi paralelními řetězci oligonukleotidů, tzv. G-kvadruplety. Tyto struktury je třeba rozrušit, aby telomerasa mohla řetězce prodloužit. Potenciálními protinádorovými léčivy proto mohou být i takové látky, které G-kvadruplety pomáhají vytvářet nebo tyto struktury stabilizují. Podobně jako běžné interkalátory mají tyto látky planární strukturu a blokují činnost topoisomerasy II. Planární část jejich molekuly je však rozsáhlejší a s kvadruplexy interagují silněji než se zdvojenými řetězci standardní DNA.

→ **Látky přerušující řetězce DNA** se váží do malého žlábků dvojité spirály DNA, kde štěpí řetězec nukleotidů, obvykle za vzniku radikálů.

Do této skupiny patří endiiny, zajímavé látky s konjugovanými trojnými vazbami produkované mikroorganismy, které mají výrazný protinádorový účinek (kalicheamycin, neokarzinostatin). V poslední době jsou zástupci této skupiny se zajímavou strukturou intenzivně studovány, zatím však nejsou používány jako léčiva pro malou účinnost vůči běžným solidním nádorům a nepříznivé vedlejší účinky. Jejich endiinové seskupení cykloaromatizuje na aromatický biradikál, který se stabilizuje odštěpením dvou vodíků z DNA. Přitom vzniká biradikál v molekule DNA, jehož reakce s kyslíkem vede k rozštěpení nukleotidového řetězce

→ **Komplementární („antisense“) oligonukleotidy** jsou řetězce nukleotidů vytvářející sekvenci, která odpovídá sekvenci ve vybraném úseku m-RNA a může se tedy na něj vázat na základe párování bází. Tím je zablokován přepis m-RNA do bílkoviny.

Komplementární oligonukleotidy nabízí vysoce specifický účinek v přerušení exprese některých genů (např. "onkogenů") na jejich bílkovinné produkty. Studovány jsou již od 70. let, jejich využití v terapii však naráží na řadu problémů se stabilitou a přípravou, které jsou postupně řešeny. Do klinického zkoušení se dostaly první komplementární oligonukleotidy až v poslední době.

Za specifický druh komplementárních oligonukleotidů lze považovat malé interferující ribonukleové kyseliny, siRNA a mikroRNA, miRNA. Jsou to přirozené oligoribonukleotidy, které mají důležitou úlohu v regulaci buněčných procesů.

siRNA a jsou tvořeny krátkými zdvojenými řetězci RNA s 21-25 nukleotidy, miRNA jsou jednořetězcové. Oba typy mohou způsobit postranlační umlčení genů (gene silencing), tj. zablokovat přepis mRNA na odpovídající bílkovinný produkt. siRNA asociují s nukleasovým komplexem nazvaným RISC (RNA-induced silencing com-

plex) a tím jej nasměrují k m-RNA s komplementární sekvencí. RISC potom část m-RNA rozštěpí. Zbytek molekuly se tak stane vysoce náchylný k další degradaci. miRNA rovněž blokuje translaci mRNA, nemusí však vyvolávat její štěpení. V některých nádorech dochází k nadměrné produkci určitých typů miRNA. Zatímco siRNA mohou být využity přímo jako léčiva, miRNA mohou být spíše cílovou strukturou jiných léčiv tzv. antagomirů. Studium RNA interferencí je však zatím jen na samém počátku. Přesto se už objevují projekty zaměřené na potenciální využití RNA interference v léčbě virových a nádorových onemocnění, onemocnění srdce, genové terapii apod.

➔ **Látky inreagující s ribosomální RNA** - blokuje biosyntézu bílkovin v ribosomech.

Ribosomální RNA je cílovou strukturou účinku některých antibiotik, jako je streptomycin, tetracykliny nebo chloramfenikol. Působí tak, že inhibují pohyb ribosomu podél mRNA a inhibují přenos rostoucího polypeptidového řetězce z jednoho zbytku tRNA na druhý.

- ▶ **Lipidy** jsou základní složkou buněčných membrán. Membrány jsou tvořeny dvěma vrstvami fosfolipidů uspořádanými tak, že na vnějším povrchu jsou skupiny hydrofilní, zatímco uvnitř dvojvrstvy jsou hydrofobní skupiny. Dvojvrstva fosfolipidů představuje bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím buňky, která brání průchodu vody, iontů a polárních molekul a umožňuje, aby koncentrace těchto látek uvnitř a vně buněk byla odlišná.

Předpokládá se, že mnohá anestetika působí tak, že zvyšují fluiditu buněčných membrán a tím narušují přenos signálů, především nervového vzruchu. Některá antibiotika a antimykotika vytváří spirálové struktury procházející buněčnou membránou. Ty pak fungují jako kanálky pro průchod iontů a polárních molekul membránou. Jiná antibiotika slouží jako přenašeče iontů přes buněčnou membránu. Vankomycin - antibiotikum používané jako poslední šance v těch případech, kdy jiná antibiotika selhávají, atakuje bakteriální přenašeče lipidů (přesněji stavebních bloků buněčných membrán sestávajících z lipidické, disacharidické a peptidické složky). Tím blokuje výstavbu buněčných stěn rezistentních bakterií, tedy nezbytný předpoklad pro jejich růst a množení.

- ▶ **Sacharidy (glykokonjugáty) na povrchu buněk.** Konjugáty sacharidů s proteiny nebo lipidy zakotvené v buněčné membráně mají velký význam pro rozpoznávání a komunikaci buněk. Jsou rovněž důležité pro vzájemnou adhezi buněk mezi sebou v tkáních.

Na povrchu nádorových buněk jsou některé specifické glykoproteiny, které se nazývají nádorové antigeny. Protilátky proti těmto antigenům mohou být využity k přípravě tzv. cíleně směřovaných protinádorových léčiv. Konjugát léčiva s protilátkou zařídí, aby léčivo bylo přivedeno přímo k nádorové buňce. Protilátky proti nádorovým antigenům mají určitý potenciál i jako protinádorové vakcíny, v posledních letech dokonce připravených synteticky. Glykoproteiny povrchu buněčných stěn hrají velkou roli i v mechanismech virové nebo bakteriální infekce. Virus nebo bakterie rozpoznají určitou glykoproteinovou strukturu na povrchu hostitelské buňky, adherují k ní a tím nastartují proces infekce. Zablokování procesu rozpoznání nebo adheze může zabránit infekci. V poslední době se tímto směrem ubírá např. výzkum nových léků proti HIV. Látky, které blokují interakce tzv. selektinů, glykoproteinů buněčných membrán cévní výstelky, s povrchovými sacharidy bílých krvinek, mohou být novými protizánětlivými léky, jiné látky interagující s glykoproteiny zprostředkujícími buněčnou adhezi mohou být použity jako léky proti nadměrné srážlivosti krve nebo i nové antikoncepční přípravky. Interakce glykokonjugátů povrchu buněk hrají velkou roli i při alergických a autoimunitních onemocněních.

- ▶ **Volné molekuly a ionty.**

Některá léčiva mohou interagovat s molekulami a ionty, které se mohou volně vyskytovat v tělních tekutinách a jejichž nadbytek může být příčinou různých poruch. Patří mezi ně např. cholestyramin, iontoměnič, který vychytává ze zažívacího traktu žlučové kyseliny a tím vlastně snižuje i množství cholesterolu, z něhož žlučové kyseliny vznikají. S kovovými ionty interagují chelatující látky jako je desferal a podobná léčiva snižující zátěž organismu nadměrným množstvím železa, která může způsobit narušení funkce jater a zovněž zapříčinit i nadměrný vznik škodlivých kyslíkatých radikálů Fentonovou reakcí. Chelatující látky se také používají jako antidota při otravách těžkými kovy.

Afinita léčiva k cílové struktuře, vztah mezi účinkem a dávkou

Vysokomolekulární cílové struktury mohou mít v důsledku variability genetické výbavy větší či menší rozdíly ve stavbě molekuly, které se pak mohou projevit v individuálních rozdílech v účinnosti léčiv. Individuální rozdíly ve struktuře genů kódujících stejný bílkovinný produkt jsou nazývány **genový polymorfismus** (pozor – nezaměňovat s polymorfií léčiv). Polymorfismus genů je způsoben zděděnými nebo nově vzniklými mutacemi.

Často přitom jde o jednonukleotidový polymorfismus (Single Nucleotide Polymorphism, zkratka SNP), rozdíly způsobené „bodovou mutací“, tj. změnou jediného nukleotidu v genu. Důsledkem je záměna jedné aminokyseliny v kódovaném proteinu. Změněná bílkovina (enzym, receptor, strukturní bílkovina, růstový faktor) přitom může zůstat funkční, ale někdy

se v její funkci projeví rozdíly, např. se zpomalí enzymová reakce. To pak může vést ke změně účinků léčiva na pacienta. Jinak velmi účinný lék může být pro určitého pacienta bezcenný nebo může působit jen ve zvýšených dávkách, někdy však může dokonce dojít ve zvýšené míře k výskytu vedlejších účinků, což může ohrozit i pacientovo zdraví. Lékaři proto mají stav pacientů sledovat a podle potřeby upravovat nebo měnit terapeutický režim.

Rostoucí znalosti molekulární biologie umožňují definovat a zjišťovat stále více individuálních rozdílů genomu pacientů. To někdy dovoluje předem předpovídat výsledky léčby.

Počet prováděných genetických vyšetření nebo stanovení hladiny některých produktů jejich exprese roste, testy umožňující zjišťování SNP se začínají zavádět do biochemické diagnostiky. Jejich rutinní využívání je jedním z předpokladů tzv. **individualizované terapie**, podávání léků "na míru". V současné době se genetické testy uplatňují např. při výběru pacientů pro léčbu jejich nádorového onemocnění některými specificky působícími a mimořádně nákladnými léky. Běžná i při dalších diagnózách by měla být individualizovaná terapie kolem roku 2020.

Farmakodynamika (ale i farmakokinetika – viz dále) studuje vlastnosti léčiv především jako **statistické veličiny**.

Pravděpodobnostní charakter údajů o léčivech je třeba mít neustále na paměti. Farmakodynamické nebo farmakokinetické zákonitosti vztahů léčiva a organismu jsou platné pro velké soubory, nemusí však platit pro jednotlivce.

Po podání léčiva se v systému obvykle ustaví **dynamická rovnováha** mezi volným léčivem, neobsazenými cílovými strukturami a léčivem navázaným na cílové struktury. Disociační konstanta komplexu léčivo-cílová struktura je mírou **afinity** léčiva k cílové struktuře ($K_D = K_A$).

Čím je tato disociační konstanta nižší vyšší, tím snáze léčivo interaguje s cílovou strukturou. Většina agonistů buněčných receptorů má disociační (afinitní) konstanty řádu $10^{-10} - 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Protože jde o velmi malé koncentrace, vyjadřuje se afinita léčiv k cílovým strukturám pomocí hodnoty $pD_2 (= -\log K_D)$.

V r. 1920 postuloval Clark teorii, podle níž biologická odezva na podání léčiva závisí na množství obsazených cílových struktur (receptorů). Jakmile jsou veškeré cílové struktury obsazeny, pak už další zvyšování dávky (resp. plasmatické koncentrace léčiva) nemůže vést k zesílení odezvy. Zbytečné zvyšování dávky naopak může zapříčinit nežádoucí zvýšení nežádoucích vedlejších účinků. Závislost odezvy na dávce (koncentraci) léčiva má v ideálním případě typický sigmoidní charakter:



Optimální terapeutický účinek bývá dosahován při podání nižších dávek léčiva, které sice nevyvolávají maximální účinek, ale při nichž se ještě výrazně neprojeví vedlejší účinky.

Např. krevní tlak pacienta by se měl pohybovat v určitém optimálním rozmezí. Maximální účinek léků snižujících krevní tlak může být spojen s poklesem tlaku na příliš nízké hodnoty, které už nestačí k tomu, aby krev pronikla do všech kapilár. Předávkování tak může způsobit výpadky v zásobování důležitých orgánů kyslíkem a živinami.

Velikost terapeutické dávky může být omezena i schopností léčiva interagovat s více cílovými strukturami. Interakce s různými cílovými strukturami vyvolávají různé biologické odezvy. Intenzita těchto interakcí závisí na afinitě léčiva k jednotlivým cílovým strukturám. Někdy působí všechny odezvy synergisticky ve směru žádoucího účinku. Často se však stává, že interakce molekuly léčiva s jednou cílovou strukturou vyvolá žádoucí terapeutický účinek, interakce s druhou cílovou strukturou se naopak může projevit nežádoucím toxickým efektem. I když cílem práce farmakochemiků je připravovat léčiva, která mají co nejvyšší terapeutický a co nejnižší toxický účinek, obvykle se nedaří nežádoucí účinky zcela eliminovat. Do popředí se v takovém případě dostává otázka **stanovení optimální terapeutické dávky** léčiva.

Dávka se obvykle vyjadřuje v mg léčiva na kg hmotnosti nebo na m² povrchu těla. Povrch těla člověka s hmotností 70 kg přitom obvykle činí 1,7 m². Je-li léčivo podáno v **podprahové dávce**, pak jeho koncentrace je příliš nízká neprojeví se ani jeho požadovaný účinek. Je-li naopak koncentrace příliš vysoká, pak se sice projeví výrazný terapeutický účinek léčiva, současně však mohou být i vedlejší účinky natolik silné, že nad terapeutickým přínosem převáží. V tomto případě se hovoří o **toxické dávce**, jejímž krajním případem je **letální dávka** (LD). Aby byly omezeny individuální odchylky, určují se tyto dávky u většího souboru jedinců a stanoví se tak, že se zjistí dávka, kdy se účinek projeví v 50% případů. Tak např. LD₅₀ představuje dávku, která se projeví úhynem 50% pokusných zvířat. Podávání léčiva je spojeno s terapeutickým přínosem, pohybuje-li se jeho koncentrace v **terapeutickém rozmezí** („terapeutickém okénku“), v intervalu hodnot koncentrace kdy se dosahuje optimální poměr mezi terapeutickým účinkem a toxickým působením.

Vztahování účinku léčiva na dávku není vždy dostatečně vypovídající, protože individuální odchylky ve farmakokinetických parametrech (viz dále) mohou způsobit, že při stejné dávce léčiva je v určitém čase koncentrace léčiva v krevní plasmě různých pacientů různá. Při preklinických a klinických studiích se proto zkoumá účinek léčiva v závislosti na jeho plasmatické koncentraci (C_p).

Podle Clarkovy teorie závisí biologická odezva (E) na stupni obsazenosti cílových struktur (T) léčivem (L). Maximální odezva E_{max} je dosažena, jsou-li obsazeny všechny cílové struktury, je tedy úměrná celkové koncentraci cílových struktur [T_T]. Poměr zjištěné odezvy k maximální odezvě pak bude rovný poměru množství obsazených cílových struktur k jejich celkovému množství:

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[TL]}{[T_T]}$$

Pro disociační konstantu K_D komplexu léčivo – cílová struktura platí:

$$K_D = \frac{[L][T]}{[TL]}$$

Celkové množství (koncentrace) cílových struktur je: [T_T] = [T] + [TL].

Z těchto vztahů lze odvodit:

$$K_D = \frac{[L]([T_T] - [TL])}{[TL]} = \frac{[L][T_T]}{[TL]} - \frac{[L][TL]}{[TL]} = \frac{[L][T_T]}{[TL]} - [L]$$

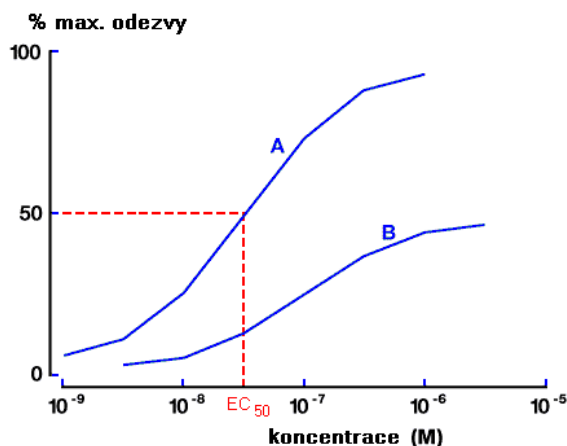
$$K_D + [L] = \frac{[L][T_T]}{[TL]}$$

$$\frac{K_D + [L]}{[L]} = \frac{[T_T]}{[TL]}$$

Dosazením do první rovnice obdržíme:

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[TL]}{[T_T]} = \frac{[L]}{K_D + [L]}$$

Pro 50% maximální odezvy (E/E_{max} = 0,5 = EC₅₀) pak odvodíme, že K_D = EC₅₀. To znamená, že koncentrace léčiva, která vyvolá 50% maximálního účinku je rovna disociační konstantě komplexu cílová struktura–léčivo a tedy i afinitní konstantě. EC₅₀ je proto vhodnou mírou pro vzájemné porovnávání účinnosti různých analog léčiv. Někdy se přitom místo EC₅₀ používá její záporný logaritmus pD₂ (pD₂ = - log K_D = - log EC₅₀).



Clarkův model účinnosti je však velkým zjednodušením situace. Při srovnávání účinků různých látek vyvolávajících biologickou odezvu stejného druhu se ukázalo, že rozdílné mohou být nejen dávky

(koncentrace) vyvolávající maximální odezvu, ale i velikost této odezvy. Tyto rozdíly a některé další výsledky nebylo možné Clarkovou teorií úplně vysvětlit.

V 50. letech modifikovali Clarkův model nezávisle na sobě Ariens a Stephenson. Rozdíly v chování různých léčiv vysvětlili tím, že proces vyvolání biologické odezvy je dvoustupňový. V prvním stupni dochází k vazbě ligandu na cílovou strukturu a teprve v druhém kroku je iniciována odezva. Tento druhý krok je řízen schopností komplexu cílové struktury s ligandem odezvu vyvolat. Ariens tuto schopnost označoval jako vnitřní aktivitu (intrinsic activity) α a zavedl pojem úplných agonistů ($\alpha = 1$), parciálních agonistů ($0 < \alpha < 1$) a antagonistů ($\alpha = 0$). Stephenson předpokládal, že vazba ligandu na cílovou strukturu vyvolá stimul (S), který jehož intenzita závisí na afinitě léčiva k cílové struktuře a jeho účinnosti e (efficacy). Čím vyšší je účinnost, tím větší je odezva a tím nižší dávka léčiva je zapotřebí k vyvolání maximálního účinku. V r. 1961 formuloval Paton „rychlostní“ teorii účinnosti. Podle této teorie stimul vzniká jen tehdy, kdy se obsazují volná vazebná místa cílových struktur. Obsazení vazebného místa je spojeno s konformační změnou, která vyvolává kaskádu změn projevujících se biologickou odezvou. Pokud však vazebné místo zůstává obsazeno, k další odezvě nedochází. (Výsledek lze přirovnat ke hře na klavír. Tón zazní jen při stisknutí klávesy, pak už dál nezní, i když zůstává klávesa stisknuta. Clarkova teorie může být v této souvislosti připodobněna situaci po stisknutí klávesy u varhan, kdy tón zní po celou dobu, kdy je klávesa stisknuta). Podle Patona nezávisí účinek na množství cílových struktur a jejich obsazenosti, ale na rychlosti, jakou se léčivo váže na cílovou strukturu a jakou je z ní uvolňováno. Účinnost pak má být závislá na rychlostních konstantách asociace a disociace ligandu, korelace však není dobrá. Dalším modelem vysvětlujícím nesoulad některých výsledků s Clarkovou teorií je model dvou stavů. Podle tohoto modelu mohou být cílové struktury buď v aktivním – relaxovaném (R) stavu nebo inaktivním – strnulém stavu (tensed state, T). Mezi těmito stavy existuje dynamická rovnováha. Vazba některých léčiv posunuje rovnováhu k relaxovanému stavu, což má za následek biologickou odezvu. Látky, které posunují rovnováhu ke strnulému stavu pak stimulaci a biologickou odezvu brzdí.

Farmakokinetika

Farmakokinetika se zabývá působením organismu na léčivo, tj. osudem léčiva v organismu od podání až po jeho vyloučení. Farmakokinetika vychází z předpokladu, že biologická odezva organismu, a to jak základní terapeutická odezva, tak i vedlejší, nežádoucí, která je spojena s toxicitou, je určena koncentrací léčiva v místě jeho cílové struktury.

Mnoho látek, které při zkouškách *in vitro* mají vynikající účinnost, tj. velmi dobře interagují se svojí cílovou biomakromolekulou, se nikdy nestane používaným léčivem. Je to proto, že účinné léčivo se musí po podání pacientovi dostat v dostatečné koncentraci do krevního oběhu a setrvat v něm dostatečně dlouhou dobu, aby mohlo z krve doputovat k cílové struktuře, na níž působí.

Studium farmakokinetických vlastností má velký význam pro správné dávkování léčiva. Koncentrace léčiva na cílovém místě není určena samotnou dávkou, ale závisí na farmakokinetických faktorech. Jsou jimi **absorpce** léčiva, jeho **distribuce** v organismu, **metabolismus** a vylučování z organismu, **exkrece**. Někdy se tyto faktory souhrnně označují zkratkou ADME.

Většina léčiv se dostává k místu působení krevním oběhem. Přímé podání léčiva do krevního oběhu formou jednorázové injekce (tzv. bolus) nebo pomalé podání infuzí je však pro pacienty nepohodlné a nepříjemné, většinou vyžaduje asistenci zdravotníka a v případě infuze i pobyt pacienta na lůžku. Výhodnější proto jsou neinvazivní způsoby podání, především orální (tablety, kapsle, sirupy a suspenze), popř. podání přes sliznice (čípky, nosní kapky, spreje a inhalační roztoky) nebo přes kůži (masti, krémy, tinktury, léčivé náplasti).

Při těchto neinvazivních způsobech podání vystupuje do popředí **absorpce** léčiva.

Většina orálně podaných léčiv je absorbována v zažívacím traktu. Aby se dostala do krevního oběhu musí projít střevní sliznicí. Látky s velmi malou molekulovou hmotností (nanejvýš 200) se přitom mohou „protlačit“ mezi buňkami, molekuly většiny léčiv však musí nejprve proniknout do buněk lemujících střevní stěnu a odtud do krevních kapilár. Léčivo přitom musí opakovaně procházet buněčnými membránami tvořenými fosfolipidickou dvouvrstvou, která brání průchodu polárních látek.

Molekuly léčiva mohou pronikat do buňky 4 různými způsoby: aktivním transportem pomocí bílkovinných přenašečů, průstupem přes „vodní kanálky“ v buněčných stěnách, difuzí přes lipidickou dvojvrstvu buněčné membrány a konečně endocytózou (pinocytózou).

Aktivní transport molekul léčiva do buňky pomocí transportních bílkovin byl zmíněn v souvislosti s výčtem cílových struktur léčiv. **Průstup léčiv vodními kanálky do buněk** se významněji neuplatňuje, protože tyto kanálky (póry) mají průměr menší (0,4 nm), než je průměr molekul většiny léčiv (kolem 1 nm). **Endocytóza** spočívá ve vchlípení části buněčné membrány s okolní extracelulární tekutinou obsahující roztok léčiva do buňky. Vchlípený útvar se pak může uzavřít buněčnou membránou, takže se tekutina dostane do buňky ve formě váčku. Zbytek buněčné membrány tvořící obal váčku se pak v buňce rozpadne a léčivo se uvolní. Tento mechanismus je důležitý např. pro transport insulínu přes hema-

toencefalickou bariéru (viz dále). Hlavním mechanismem průniku léčiva do buňky je však **difuze přes lipidickou dvojvrstvu buněčné membrány**. Jde o pasivní transport, jehož hnací silou je gradient koncentrace léčiva vně a uvnitř buňky. Aby léčivo mohlo do buněk takto pronikat, musí mít dobře vyváženou polaritu – musí být natolik polární, aby bylo dostatečně rozpustné ve vodném prostředí tělních tekutin, současně však natolik lipofilní (hydrofobní), aby se ve vnitřní lipidické části dvouvrstvy buněčné membrány „rozpouštělo“. Lipofilitu léčiva lze charakterizovat jeho rozdělovacím koeficientem mezi n-oktanolem a vodou (P), n-oktanol přitom slouží jako modelová látka simulující lipidy buněčné stěny.

Požadavky na vlastnosti léčiva z hlediska absorpce udává empirické „**pravidlo pěti**“.

To říká, že by léčivo nemělo mít molekulovou hmotnost větší než 500, nemělo mít více než 5 skupin, které jsou při tvorbě vodíkových můstků donory a ne více než 10 skupin, které jsou akceptory a logaritmus jeho rozdělovacího koeficientu mezi n-oktanolem a vodou ($\log P$) měl být přibližně rovný 5. Léčiva s vysoce polární molekulou mají nedostatečný rozdělovací koeficient a většinou nesplňují ani další podmínky pravidla. Jsou proto špatně absorbována a aby se dostala k cílovým tkáním, musí být podávána injekčně přímo do krevního oběhu. U perorálních léčiv by pravidlo pěti mělo být pokud možná nejvíce splněno, existuje však řada výjimek. I když je pravidlu věnována poměrně značná pozornost prakticky ve všech učebnicích farmakochemie, je třeba si uvědomit, že je jen určitou idealizací: Analýza provedená u používaných léčiv zahrnutých do CMC databáze např. ukázala, že v 80% případů se $\log P$ se pohyboval mezi 0,4 do 5,6, průměr činil 2,5.

Jakmile léčivo pronikne do krevního oběhu, dochází k jeho **distribuci** v organismu.

Distribuci léčiva v organismu zajišťuje krevní oběh. Léčivo se přitom dostává do krevních kapilár zásobujících tkáňové buňky krví. Póry ve stěnách kapilár pak pronikají molekuly léčiva spolu s živinami a kyslíkem do tkáně. Distribuce léčiva v tkáních není rovnoměrná, protože některé orgány jsou krví více zásobeny než jiné. Při distribuci léčiva krevním oběhem hraje významnou roli i skutečnost, že některá léčiva se mohou reverzibilně absorbovat na plasmatické bílkoviny krve (albumin) i na další složky krve. V krvi se pak ustaví rovnováha mezi absorbovaným a volným léčivem. Účinná koncentrace volného léčiva v krvi je přitom snížena a do tkání a buněk ho může proniknout méně. Od krevních kapilár běžných tkání se liší kapiláry zásobující krví mozek. Ty tvoří tzv. **hematoencefalickou bariéru**, jejímž úkolem je chránit citlivou mozkovou tkáň před nežádoucími účinky některých škodlivých látek a přitom nezamezit přísunu živin a kyslíku. Buňky stěn kapilár jsou v ní uspořádány velmi těsně, takže mezi nimi nejsou póry. Navíc jsou kapiláry v mozku lemovány buňkami, jejichž stěny mají zvýšenou lipofilitu. Překonat hematoencefalickou bariéru proto mohou jen léčiva s vysoce lipofilním charakterem nebo léčiva, která mohou být „propašována“ do mozkové tkáně pomocí transportních proteinů. Mají-li být použita jiná léčiva, pak musí být aplikována do mozkomíšního moku, podle nových poznatků by mohl být k překonání bariéry využit fokuzovaný ultrazvuk. Jiná přirozená tkáňová bariéra organismu, **placentální bariéra**, která odděluje krev matky od krve plodu, je naopak vysoce propustná. Mohou proto přes ní snadno procházet živiny potřebné pro růst embrya a také případně být odváděny jejich rozkladné produkty. Placentální bariérou pronikají však stejně snadno i léčiva. Embryo tak může být vystaveno účinku léků, které užívá matka. Stejně snadno proniká placentální bariérou alkohol, nikotin nebo drogy, které mohou značně poškodit embryo, které dosud nemá vyvinuté detoxifikační mechanismy.

Pokud léčivo nepůsobí na povrchové struktury buněk (receptory apod.), ale až uvnitř buňky, pak musí být dostatečně lipofilní (hydrofobní) aby mohlo proniknout přes membrány tkáňových buněk.

U některých silně polárních léčiv se k průniku do buněk může využít určitý trik: Na polární skupiny léčiva se naváží lipofilní substituenty, které mohou být enzymaticky odštěpeny. Tím vzniknou "**proléčiva**" neboli "**profarmaka**" (**prodrug**), prekurzory léčiv které již do buňky proniknout mohou. Sama o sobě mohou být proléčiva neúčinná nebo jen málo účinná, účinné polární léčivo z nich vznikne až uvnitř buňky působením buněčných enzymů. Příkladem mohou být fosfonátová analoga nukleotidů adefovir a tenofovir, léčiva proti hepatitidě B a AIDS vyvinutá dr. Holým na ÚOChB AV ČR. Ta jsou vysoce polární a proto špatně pronikají do buněk. Aplikují se proto jako estery pivaloyloxymethanolu (adefovir dipivoxil) nebo isopropylloxymethanolu (tenofovir disoproxil), které se po proniknutí do buněk hydrolyticky rozštěpí na účinné látky. Asi 16% všech povolených léčiv má charakter profarmak.

Léčivo je v organismu distribuováno rozpuštěné v tělních tekutinách, jejichž základem je voda. Celkový obsah vody v organismu dosahuje až 70% tělesné hmotnosti. Největší množství vody je obsaženo uvnitř buněk, pak v extracelulární tekutině v různých tkáních. Obsah vody v krevní plasmě odpovídá asi 4,4% tělesné hmotnosti.

Koncentrace léčiva v plasmě (C_p) je úměrná celkovému množství léčiva v organismu (D):

$$C_p = D/V_d$$

kde V_d označuje **zdánlivý distribuční objem**, obvykle vyjádřený v litrech na kg hmotnosti. Je to fiktivní objem tekutiny, v němž by se léčivo vyskytovalo, kdyby jeho koncentrace ve všech částech těla byla stejná jako v plasmě. Hodnota V_d proto může přesáhnout objem krve v těle. Vyšší hodnota znamená, že se léčivo kumuluje v tkáních (např. svalech nebo tukové tkáni), menší hodnota, že převládá distribuce v krevním oběhu. Hodnotu V_d lze vypočítat tak, že se celkové množ-

ství léčiva v organismu nahradí podanou dávkou (D_0), změří se koncentrace léčiva v plasmě v několika časových intervalech a pak se extrapolací zjistí C_0 , tj. hodnota koncentrace v čase t_0 .

Léčivo může v organismu podléhat různým **metabolickým přeměnám** katalyzovaných enzymy.

S některými enzymy přichází léčiva do styku již v zažívacím traktu nebo krevním oběhu. Má-li léčivo dospět ke své cílové struktuře, musí jejich působení pokud možná odolávat, jinak by došlo k jeho předčasné **metabolické inaktivaci**. V případě profarmak je naopak metabolická přeměna předpokladem účinku. V takovém případě jde o **metabolickou aktivaci**, kdy se z méně účinné nebo neúčinné látky stane působením enzymů účinné léčivo. Metabolická aktivace obvykle probíhá až v cílových tkáních nebo buňkách.

Metabolická inaktivace léčiva je důležitá pro jeho vylučování z organismu.

Část léčiv se může z organismu vylučovat v nezměněné formě, většina je však vylučována až po metabolické přeměně. Z enzymů různých tkání hrají v metabolismu léčiv klíčovou roli jaterní enzymy katalyzující reakce, jimiž se zvyšuje polarita molekul léčiva. To eliminaci léčiva usnadňuje, protože polárnější látky jsou vylučovány snáze než látky méně polární.

Metabolické reakce probíhající v játrech jsou někdy klasifikovány jako reakce fáze I a fáze II. Mezi **reakce fáze I** patří především oxidativní přeměny léčiv a hydrolýza amidů a esterů, do této skupiny jsou řazeny i redukce nitro a azosloučenin a reduktivní dehalogenace.

Oxidativní reakce jsou katalyzovány skupinou jaterních enzymů nazývaných **cytochromy P 450**. Jsou to červené hemoproteiny obsahující porfyrinový kruh s centrálním atomem železa, které byly pojmenovány podle vlnové délky jejich absorpčního pásu. Je známo nejméně 12 tříd těchto enzymů. Jejich primární úlohou je odstraňovat škodlivé látky z organismu. Substrátem mohou být vedle léčiv i toxické látky obsažené v potravě nebo i chemikálie z životního prostředí. Cytochromy jsou schopné oxidovat methylové skupiny na primární alkoholy, demetylovat aminy, oxidovat aromatické uhlovodíky na fenoly a látky s dvojnými vazbami na epoxidy. Jejich role nemusí však být pouze pozitivní, cytochromy např. oxidují polycyklické aromatické uhlovodíky na látky, které mohou vyvolávat nádorové bujení.

Velká variabilita cytochromů P450 vede k tomu, že jejich aktivita je vysoce individuální. Metabolismus léčiv se u jednotlivých pacientů často značně liší.

U někoho je léčivo oxidováno a dále odbouráváno velmi rychle, takže jeho hladina je nízká a k dosažení potřebného účinku je třeba podat vyšší dávky nebo dokonce jiný lék. U jiného pacienta může být naopak odbourávání značně zpomaleno, hladina léčiva v jeho organismu je proto vysoká, takže i malá dávka stačí k vysoké účinnosti. Přitom se však současně zvyšuje i riziko nežádoucích vedlejších účinků. Účinnost různých cytochromů P 450 není dána jen individuálními rozdíly, mohou ji ovlivňovat i některá léčiva. Tak např. fenobarbitáty aktivitu cytochromů zvyšují, zatímco např. léčiva proti žaludečním vředům ji snižují. To pak znamená, že při současném podání více léčiv může být hladina každého z nich v krvi jiná než v případě, kdy se lék podá samostatně. Podobné lékové interakce pak mohou u léků s úzkým terapeutickým intervalem (jako např. warfarin) vést k předávkování. Chemici zabývající se výzkumem léčiv se proto snaží, aby nová léčiva aktivitu cytochromů P 450 výrazněji neovlivňovala. Vedle syntetických léčiv mají na aktivitu cytochromů vliv i látky obsažené v některých léčivých bylinách (např. třezalce) nebo potravinách (např. růžičkové kapustě nebo šťáve grapefruitu).

Reakce fáze II zahrnují enzymově katalyzovaný vznik konjugátů léčiva.

Jde např. o vznik látek s navázanou kyselinou glukuronovou, kde se cukerná složka napojuje na hydroxylové nebo aminové skupiny. Některé steroidy vytváří sulfáty, epoxidy nebo halogenderiváty reagují s cysteinovým zbytkem tripeptidu glutathionu za vzniku derivátů merkapturové kyseliny.

Mezi aktivitou enzymů podílejících se na metabolických přeměnách a eliminaci léčiv z organismu u různých pacientů mohou být značné rozdíly

Je to, stejně jako v případě variability cílových struktur léčiv, způsobeno variabilitou genů, které enzymy kódují.

Exkrece je proces vylučování léčiva z organismu. Vylučována mohou být léčiva v nezměněné formě nebo produkty jejich metabolické přeměny působením jaterních enzymů. Vedle jater se na exkreci podílejí především ledviny. Léčiva a jejich metabolity však mohou být z organismu vylučovány i přes pokožku nebo sliznice (potem, slinami, slzami), plicemi (dechem), žlučové cesty (stolicí), ale i přes mléčné žlázy.

V **ledvinách** se krev obsahující léčiva a jejich metabolity dostává z přírodní tepny do uzlíků kapilár nazývaných glomeruly, které zapadají do kanálků nazývaných nefrony. Krev je v glomerulách pod tlakem, který působí tak, že dochází k její ultrafiltraci. Přitom krvinky, ale i vysokomolekulární složky krve krevními kapilárami neprocházejí, zatímco nízkomolekulární látky, tedy i běžná léčiva a jejich metabolity ano. Dostávají se tak do moči, s níž pak z organismu odchází. Při tomto procesu ultrafiltrace průstup látek stěnou kapilár výrazněji nezávisí na jejich polárním nebo nepolárním charakteru. Nefron je však obklopen hustou sítí vlásečnic, jejichž stěnami mohou být exkretované látky reabsorbovány a dostávat se tak se žilní krví zpět do krevního oběhu. Zde již polarita látek hraje důležitou roli. Metabolic-

ké přeměny léčiv vedoucí k produktům se zvýšenou polaritou proto mají za následek, že reabsorpce je silně potlačena nebo k ní vůbec nedochází. Nezměněné léčivo se naopak reabsorbuje poměrně snadno.

Přes **pokožku** může být potem exkretováno až 10-15% léčiva. **Plicní exkrece** je důležitá pro eliminaci plynů podávaných anestezií, přes plíce jsou exkretovány i některé těkavé metabolity léčiv. Mnoho metabolitů vznikajících v játrech přechází do **žlučových cest**, odkud se dostávají do zažívacího traktu. Část pak je v tenkém střevě reabsorbována, zbytek přechází do stolice. Stolicí jsou exkretovány i ty podíly léčiva, které zůstaly při perorálním podání neabsorbovány. Možnost exkrece léčiv v **mateřském mléce** velký význam především z hlediska ochrany zdraví kojence, protože vylučovaná léčiva a jejich metabolity mohou na nezralý organismus působit toxicky. Přes mléčné žlázy může být vylučován i alkohol, nikotin a další drogy.

Eliminace je nevratný proces odstranění léčiva z organismu, který zahrnuje jak metabolické přeměny, tak i exkreci.

Rychlost eliminace je důležitou charakteristikou ovlivňující způsob podání léčiva. Je-li příliš vysoká, je třeba léčivo podávat v krátkých intervalech nebo dokonce kontinuálně (infuzí), aby koncentrace léčiva neklesala pod prahovou hodnotu terapeutické dávky. Naopak, příliš pomalá eliminace může vést k tomu, že koncentrace léčiva překročí terapeutický interval a ve zvýšené míře se projeví nežádoucí vedlejší účinky.

Poměr rychlosti eliminace k jeho celkové koncentraci se označuje jako **clearance (CL)**:

$$CL = \frac{\text{Rychlost eliminace}}{C}$$

Celková clearance (CL_T) se týká eliminace léčiva z krve nebo krevní plasmy. Clearance má aditivní charakter a je tvořena příspěvky jednotlivých orgánů. Nejdůležitější místa eliminace léčiv jsou játra a ledviny. Celková clearance je proto součtem jaterní (hepatické) (CL_H) a ledvinové (renální) clearance (CL_R) a clearance ostatními orgány (CL_O). $CL_T = CL_H + CL_R + CL_O$. Každý člen přitom představuje součet clearance všech eliminačních procesů – hepatická clearance je např. součet metabolické clearance (CL_M) a žlučové (biliární) clearance (CL_B): $CL_H = CL_M + CL_B$. Clearance je ovlivněna vazbou léčiva na plasmatické bílkoviny, protože vázané léčivo není k dispozici pro eliminační procesy.

Clearance si lze představit jako takový objem krve v určité části těla, který je během jednotky času zbaven léčiva. Protože závisí na tělesné hmotnosti, vyjadřuje se v cm^3 za minutu na kg. Vedle významu clearance pro lékaře, kteří ji musí brát v úvahu při určení režimu dávkování léčiva, je znalost hodnot clearance užitečná i pro farmakochemiky. Porovnání clearance různých analog jim umožňuje posoudit vliv strukturálních změn na chování léčiva v organismu.

Celkovou clearance lze určit z měření časového průběhu změn koncentrace léčiva v krevní plasmě (C_p) po jednorázové dávce léčiva podané injekčně do žíly (intravenózní bolus):

$$CL_T = D / C_p \cdot t$$

Vynesením koncentrace proti času od podání se získá křivka, která graficky znázorňuje průběh eliminace léčiva. Plocha pod křivkou (AUC, area under curve) odpovídá celkovému množství léčiva, které se za čas t dostane do krevního oběhu. Toto množství je přímo úměrné podané dávce (D) a nepřímo úměrné celkové clearance:

$$AUC = D / CL_T$$

Rychlost eliminace vyjádřená jako časová změna (úbytek) celkového podaného množství D je přímo úměrná koncentraci léčiva v plasmě a celkové clearance:

$$dD/dt = CL_T \cdot C_p$$

Odtud:

$$dD = CL_T \cdot C_p \cdot dt$$

a po integraci:

$$D = CL_T \cdot C_p \cdot t,$$

přičemž

$$C_p \cdot t = AUC$$

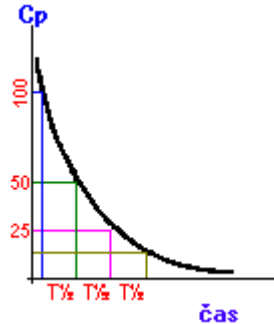
Časovou závislost rychlosti eliminace léčiva na počáteční koncentraci lze ve většině případů popsat vztahem pro kinetiku prvního řádu:

$$C_p = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

kde k_{el} je rychlostní konstantou eliminace léčiva.

Z tohoto vztahu lze odvodit další důležitý farmakokinetický parametr, kterým je **biologický poločas léčiva** ($t_{1/2}$).

Biologický poločas je dobou, za níž poklesne koncentrace léčiva v plasmě na polovinu původní hodnoty. Čím vyšší je



clearance, tím je pochopitelně biologický poločas kratší. Naopak, mezi distribučním objemem a biologickým poločasem je přímá úměra:

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / CL$$

Podobný vztah platí nejen pro injekce, ale i pro léčiva podaná jiným způsobem, pouze se místo podané dávky počítá s dávkou léčiva, která se absorbuje. Tato dávka je určena **biologickou dostupností**, která je definována jako podíl množství léčiva, které se po podání uvolní z lékové formy, vstřebá a v nezměněné formě dostane do krevního oběhu (F) k celkové podané dávce (D).

Jak bylo řečeno výše, celkové množství léčiva, které pronikne do krevního oběhu, je určeno velikostí plochy pod křivkou vyjadřující závislost plasmatické koncentrace na čase (AUC). Proto platí:

$$F = AUC/D$$

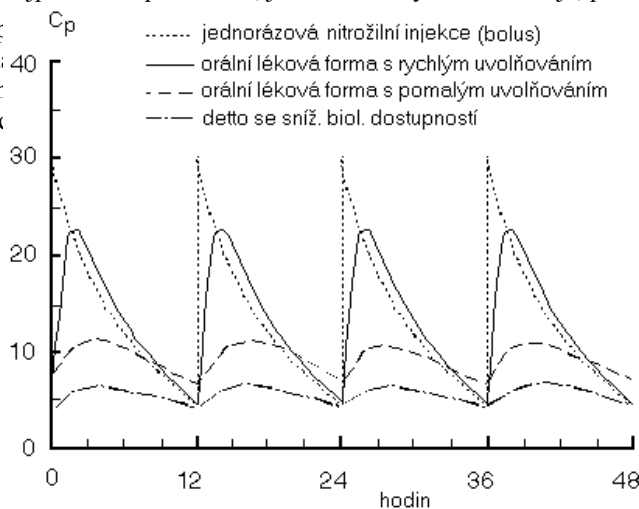
U léčiva podaného injekčně do žíly je biologická dostupnost rovna jedné. U léčiv podaných jinou cestou je biologická dostupnost nižší, protože léčivo nemusí být úplně vstřebáno nebo může být ještě předtím, než pronikne do krevního oběhu, eliminováno metabolickými procesy v žaludku, střevním traktu a také v játrech.

Znalost farmakodynamických a farmakoinetických parametrů má velký význam nejen pro určení správné dávky léčiva, ale i rychlosti a/nebo četnosti jeho podání. Optimální účinek lze dosáhnout, jestliže plasmatická koncentrace léčiva se po dobu léčení pokud možná trvale pohybuje ve vymezeném terapeutickém intervalu. Tato koncentrace se označuje jako C_{ss} (od steady state = setrvalý stav). Rychlost dávkování přitom musí být shodná s rychlostí clearance:

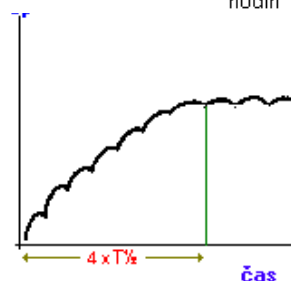
$$\text{Rychlost dávkování} = CL \cdot C_{ss}$$

Vyrovnat rychlost dávkování s rychlostí clearance lze pouze v případě infuzí. Při jednorázovém injekčním podání je třeba počítat s tím, že od doby podání plasmatická koncentrace léčiva klesá, při jiném podání (např. orální lékové formy - tablety, kapsle) koncentrace nejprve roste podle toho, jak se léčivo rychle absorbuje, pak v důsledku eliminace klesá:

Podání léčiva je v takovém či částečně setrvalého stavu plátem a minimem koncentrací dajícím čtyřnásobku biologické



tak, aby bylo dosaženo alespoň počte jako průměr mezi vrchobvykle dosahuje v čase odpoví



Je-li biologický poločas příliš dlouhý, dosahuje se někdy zkrácení doby ustavení setrvalého stavu tím, že se na počátku terapie nasadí větší počáteční dávky léčiva a pak se dávkování sníží.

Rezistence

Účinnost určitého léčiva může výrazně ovlivnit i vznik **rezistence**, k němuž dochází při opakovaném nebo dlouhodobém podávání léčiva.

Rezistence se projevuje tím, že k vyvolání terapeutické odezvy jsou zapotřebí zvyšující dávky léčiva, popř. může docházet k tomu, že k žádoucí odezvě vůbec nedojde. Vznik rezistence je jedním z velkých problémů farmakoterapie.

Na vzniku rezistence se mohou podílet jak farmakodynamické faktory (nárůst nebo pokles množství cílových struktur, mutace ovlivňující jejich afinitu k léčivu nebo jejich aktivitu), tak i změny farmakokinetiky (zvýšení aktivity degradujících enzymů nebo transportních proteinů).

Známy je vznik rezistence patogenních mikroorganismů na antibiotika. Pro účinnost penicilinů a cefalosporinů je nezbytná přítomnost β -laktamového kruhu v molekule. Rezistence na tato antibiotika pak závisí na tom, zda buňky patogenů jsou schopné produkovat enzym β -laktamasu, který β -laktamový kruh štěpí. Při častém podávání antibiotik produkce tohoto enzymu narůstá. Ke vzniku rezistence však dochází i u vyšších organismů. Tak např. je u drogově závislých k vyvolání halucinogenního účinku zapotřebí stále větší dávky drogy. Podobně se při častém používání barbituratů zvyšuje tvorba jaterních enzymů, které barbituráty oxidují. Nárůst tvorby degradačních enzymů ale není jedinou příčinou vzniku rezistence. Malé změny enzymů způsobené mutacemi genů mohou vést k tomu, že léčivo pak hůře interaguje s jejich aktivními nebo alosterickými místy. U nádorových buněk může docházet ke vzniku již zmíněné mnohočetné lékové rezistence v důsledku zvýšené tvorby transportních bílkovin, které dopravují protinádorová léčiva ven z buňky. Jinou příčinou rezistence mohou být mutacemi způsobené změny struktury a tím i afinity receptorů k jejich agonistům nebo antagonistům. Rezistenci způsobí i snížení počtu (downregulation) receptorů na povrchu buněk. Lék pak ztrácí účinnost, protože přenos signálu dovnitř buňky zprostředkovaný menším počtem receptorů je pak méně účinný.

Vznik a nárůst rezistence lze vysvětlit **selekčním tlakem**, které léčivo vyvolává.

V důsledku rozdílné exprese genů může kolísat množství enzymů nebo jiných funkčních bílkovin produkovaných jednotlivými buňkami buněčné populace (patogenní bakterie, tkáňové nebo nádorové buňky). Malé (bodové) mutace genů mohou být příčinou velkých změn v aktivitě kódovaných bílkovin. Mikrobiální buňky produkující více β -laktamasy nebo s mutací zvyšující aktivitu tohoto enzymu mohou degradovat antibiotikum rychleji. K jejich usmrcení je pak zapotřebí vyšší koncentrace antibiotika než u původních „divokých“ buněk. Není-li potřebná koncentrace dosažena, buňky přežívají. Když se pak pomnoží, jsou jejich potomci vůči antibiotiku odolnější, než původní populace. Po dalších cyklech dělení buněk se degradační schopnost dále zvyšuje až nakonec převáží rezistentní varianty mikroorganismů, na něž antibiotikum už vůbec nepůsobí. Podobným způsobem mohou zvyšovat svoji odolnost vůči cytostatikům i nádorové buňky. Nedávno bylo např. zjištěno, že určitá bodová mutace genu mnohonásobně zvyšuje účinnost transportního proteinu ABCG2 čerpající cytostatika ven z buněk. Zmutované buňky s takovou „superpumpou“ pak jsou až 6000x rezistentnější než původní nádorové buňky. Zatímco citlivé buňky s původní variantou genu jsou cytostatikem usmrceny, ve zbytkovém nádoru zůstávají a dále se množí buňky s mutovaným genem, které jsou odolné. Když pak nádor znovu naroste, cytostatikum už na něj nepůsobí.

Určitou pomocí v boji s rezistencí je **správný režim léčby**: tj. podávání léčiv v dostatečných dávkách a v intervalech určených na základě farmakokinetických studií, aby bylo zaručeno, že po celou dobu léčby bude koncentrace léčiva v organismu ve výši potřebné pro požadovanou odezvu.

V 50. letech minulého století byl v některých vyspělých zemích penicilin preventivně přidáván i do zubních past, žvýkaček apod. Dávky penicilinu v těchto přípravcích byly podprahové, takže k usmrcení patogenních mikroorganismů nestačily. Vyvolávaly však selekční tlak, který vedl k tomu, že začaly převládat rezistentní kmeny, vůči nimž penicilin už účinný nebyl. Jiná antibiotika byla v 60. a 70. letech přidávána do krmiv hospodářských zvířat. Tím byly potlačeny infekce, které snižovaly výnosy. Rezidua antibiotik se přitom ale dostávala s masem nebo dalšími živočišnými produkty v malých dávkách do lidského organismu, takže postupně se vyvíjela rezistence i u některých lidských patogenních mikroorganismů. Rezistentní mikroorganismy pak už v prostředí zůstaly, i když bylo přidávání antibiotik do krmiv zakázáno. V současné době je největším rizikem pro vznik rezistence zbytečné užívání antibiotik u virových onemocnění (např. chřipce) a také nedodržování léčebného režimu (nedodržování předepsaných intervalů podání, předčasné ukončení léčby).

Výjimečně může být vznik rezistence využit terapeuticky, většinou je však nežádoucí. Snaha o překonání rezistence vede jednak k intenzivnímu hledání nových léčiv působících i na rezistentní buňky, jednak ke studiu kombinací účinného přípravku s látkami blokujícími mechanismy rezistence.

Příkladem účinné kombinace léčiva s inhibitorem degradujícího enzymu může být přípravek amoxiclav obsahující kombinaci polosyntetického penicilinu amoxicillinu s kyselinou klavulanovou, která je účinným inhibitorem β -laktamasy. V případě protinádorových léčiv mohou podobně přispět k překonání mnohočetné lékové rezistence a tím ke zvýšení účinnosti chemoterapie látky blokující aktivitu výše zmíněných ABC přenašečů. Patří mezi ně např. látky odvozené od cyklosporinu, léčiva používaného při transplantacích, nebo od kardiovaskulárního léčiva verapamilu.

Mechanismus jejich účinku zatím není dostatečně prozkoumán. Některé z těchto látek však ovlivňují tvorbu glutathionu, který se na transportu cytostatik z buněk podílí.