

OTÁZKY KE ZKOUŠCE Z FARMAKOLOGIE

1. Lékové formy pro enterální podání a jejich vliv na farmakokinetiku podaného léčiva
2. Lékové formy pro parenterální podání a jejich vliv na farmakokinetiku podaného léčiva
3. Elektrolytové infuzní roztoky; přípravky ke korekci poruch iontové a acidobazické rovnováhy
4. Infuzní roztoky cukrů, volumexpandéry
5. Topické lékové formy pro užití v dermatologii a jejich terapeutické použití
6. Lékové formy pro transdermální a slizniční aplikaci systémově působících látek a jejich terapeutické použití
7. Lékové formy pro inhalační aplikaci a jejich terapeutické použití
8. Oční, nosní a ušní topické lékové formy a jejich terapeutické použití
9. Lékové formy k topické rektální a vaginální aplikaci a jejich terapeutické použití
10. Absorpce léčiv, biologická dostupnost, faktory ovlivňující absorpci
11. Distribuce léčiv, kompartmenty, vazba na plazmatické proteiny, faktory ovlivňující distribuci
12. Metabolismus léčiv, metabolity, cytochrom P450, faktory ovlivňující metabolismus
13. Eliminace léčiv, biologický poločas. Faktory ovlivňující eliminaci
14. Nespecifické a specifické účinky léčiv, základy receptorové teorie
15. ~~Vztah léčiva a receptoru (agonismus atd; selektivita a stereospecifita a jejich praktický význam)~~
16. Typy receptorů, přenos signálu receptory
17. Dávkování léčiv. Typy dávek, terapeutická šíře a terapeutický index. Individualizace dávkování.
18. Terapeutické monitorování léčiv
19. Volba léků, změny farmakokinetiky a terapeutické riziko u starých lidí
20. Volba léků, dávkování, zvláštnosti farmakokinetiky a terapeutické riziko u dětí
21. Volba léků, změny farmakokinetiky a terapeutické riziko v graviditě a laktaci
22. Názvy léčiv, hromadně vyráběné a individuálně připravované léčivé přípravky, označování léčiv
23. Omamné a psychotropní látky, prekursorzy, zásady předepisování a nakládání s OL a PL
24. Základní právní předpisy o léčivech, lékopis, zdroje informací o lécích
25. Léková závislost, hlavní typy lékových závislostí a skupiny léků rizikové pro rozvoj závislosti
26. Interakce léčiv ve fázi absorpce a distribuce
27. Interakce léčiv ve fázi biotransformace a eliminace
28. Lékové alergie, rizikové skupiny léků
29. Nežádoucí účinky léků – definice, klasifikace a význam pro klinickou praxi
30. Vývoj a registrace nových léčiv, jednotlivé fáze hodnocení nových léčiv, hodnocení bioekvivalence
31. Látky ovlivňující serotoninové receptory a jejich terapeutické použití
32. Typy a subtypy adrenergických receptorů a možnosti jejich farmakologického ovlivnění
33. Typy a subtypy cholinergních receptorů a možnosti jejich farmakologického ovlivnění
34. Typy a subtypy opioidních receptorů a možnosti jejich farmakologického ovlivnění
35. Histamin, histaminové receptory a možnosti jejich farmakologického ovlivnění
36. Eikosanoidy, možnosti jejich farmakologického ovlivnění a terapeutického využití
37. Fosfodiesterázy a možnosti jejich farmakologického ovlivnění
38. Tyrozinkinázy a možnosti jejich farmakologického ovlivnění
39. Terapeuticky využívané hormony hypotalamu a hypofýzy a jejich analoga
40. Alfa-sympatomimetika a alfa-sympatolytika
41. Beta- sympatomimetika
42. Beta-sympatolytika
43. Parasympatomimetika
44. Parasympatolytika
45. Psychofarmaka - základní skupiny z hlediska účinku a terapeutického použití
46. Antiepileptika
47. Antiparkinsonika
48. Antipsychotika
49. Antidepresiva
50. Benzodiazepiny
51. Nootropní látky a kognitiva
52. Celková anestetika
53. Opioidní analgetika

54. Analgetika - antipyretika
55. Kombinace analgetik; adjuvantní látky používané v léčbě bolesti → přidat antimigrenika
56. Nesteroidní antiflogistika
57. Lokální anestetika
58. Neurotropní a muskulotropní spazmolytika. Kombinovaná spazmoanalgetika
59. Antirevmatika (chorobu modifikující léky) a antiuratika
60. Monoklonální protilátky pro léčbu nenádorových onemocnění
61. Periferní a centrální myorelaxancia
62. Léky chronického srdečního selhání
63. Antiarytmika
64. Přehled antihypertenziv, principy farmakoterapie hypertenze
65. ACE-inhibitory, antagonisté angiotenzinových receptorů
66. Nitráty a léky používané v léčbě anginy pectoris
67. Diuretika
68. Blokátory vápníkového kanálu
69. Hypolipidemika, antiobezitika
70. Antikoagulancia
71. Antiagregancia, fibrinolytika, hemostatika
72. Antitusika, expektorancia, surfaktanty
73. Léky používané v terapii astma bronchiale
74. Antiemetika a prokinetika
75. Antidiarhoika a laxativa, léky onemocnění pankreatu, jater a žlučových cest
76. Léky vředové choroby GIT a antacida
77. Uterotonika a tokolytika. Oxytocin a prostaglandiny používané v porodnictví
78. Imunosupresiva
79. Imunomodulancia, cytokiny (růstové faktory, interferony, látky ovlivňující funkce TNF)
80. Protivirová léčiva
81. Otravy těžkými kovy, organofosfáty, metanolem, glykolem a předávkování paracetamolem, kardiotoniky, opioidy, benzodiazepiny, antikoagulancii – symptomatologie a farmakologická léčba
82. Základní mechanismy účinků antibiotik, nežádoucí účinky a rezistence na antibiotika.
83. Penicilinová antibiotika
84. Karbapenemy
85. Cefalosporiny
86. Doxycyklin, tigecklin, chloramfenikol, kotrimoxazol
87. Makrolidová antibiotika a linkosamidy, chinolonová chemoterapeutika
88. Aminoglykosidy, polymyxiny a glykopeptidová antibiotika.
89. Chinolonová chemoterapeutika.
90. Antituberkulotika.
91. Antimykotika
92. Chemoterapeutika protozoárních infekcí a helmintóz
93. Perorální antidiabetika
94. Inzuliny a analoga inzulínů
95. Léky používané u onemocnění štítné žlázy, hormony štítné žlázy a příštítných tělísek
96. Glukokortikoidy
97. Estrogeny a gestageny, hormonální antikoncepce
98. Androgeny a anabolické steroidy, antiandrogeny
99. H1 antihistaminika a léky používané při léčbě alergií a anafylaxe
100. Farmakologie vitamínů A, E, D a jejich derivátů
101. Léky používané v terapii osteoporózy
102. Cytostatika - mechanismy účinku, zásady použití a nežádoucí účinky protinádorové chemoterapie
103. Protinádorové monoklonální protilátky.
104. Léky používané v terapii benigní hyperplazie prostaty a erektilních dysfunkcí
105. Léky používané v terapii glaukomu a věkem podmíněné makulární degenerace
106. Léky používané při kardiopulmonální resuscitaci a při selhávání životně důležitých orgánů

1. Lékové formy pro enterální podání a jejich vliv na farmakokinetiku podaného léčiva

Lékové formy můžeme rozdělit podle několika hledisek. Podle **skupenství** rozdělujeme lékové formy na:

- **pevné**, především tablety, čípky, prášky a další; zcela obvyklé je vyčlenění tzv. polotuhých forem (masti, pasty, gely), i když samozřejmě nejde o charakteristiku fyzikálního skupenství;
- **kapalné**, tj. roztoky, emulze a suspenze;
- **plynné**, především medicínální plyny, aerosoly a pěny.

Podle **aplikační cesty** existují formy:

- **enterální**, kdy je léčivo aplikováno do GIT, odkud se obvyklým způsobem absorbuje;
- **parenterální**, kdy je léčivo podáno přímo do krevního oběhu po narušení kožního krytu nebo do tkání, ze kterých se do systémové cirkulace uvolňuje; patří sem především přípravky pro podání intravenózní, intramuskulární a subkutánní;
- **topické**, ve kterých je léčivo aplikováno na neporušenou kůži nebo sliznici; patří sem především lékové formy kožní, oční, nosní, rektální, orální (sublingvální nebo bukalní) i inhalační; mohou se dále dělit podle požadovaného účinku:
 - s **místním účinkem**, u kterých je účinek léčiva omezen na kůži nebo sliznici
 - se **systémovým účinkem**, ze kterých se léčivo vstřebává neporušenou kůží nebo sliznicí do systémové cirkulace.

Enterální - léčivo je aplikováno do GIT, odkud se obvyklým způsobem absorbuje.

Tekuté lékové formy

Roztoky, kapky

1g = 1ml = 20 kapek

1 polévková lžíce = 15g vodného roztoku

1 čajová lžička = 5g vodného roztoku

Suspenze

Jsou používány málo, např. antacida (směs hydroxidu hořečnatého s oxidem hlinitým, přípravky Anacid, Maalox) nebo mukoprotektiva (sukralfát).

Tuhé lékové formy

Prášky

Jsou sypké přípravky tuhých na určitý stupeň rozdrobněných léčivých a pomocných látek.

Nedělené - málo účinná léčiva (např. salinická projímadla).

Dělené - želatinové kapsle, enterosolventní tvrzené kapsle – rozloží se až v tenkém střevě.

Tablety

Jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškových nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tzv. tabletoviny). Podle místa disoluce a absorpce účinné látky rozlišujeme tablety perorální, orální, sublingvální a bukalní. Zvláštní formou k vnitřnímu užití jsou tablety k přípravě šumivého roztoku (efervescentní tablety).

Potahované tablety: Cílem potahování tablet je buď usnadnění polknutí a zamaskování nepříjemné chuti nebo zápachu účinné látky, nebo zvýšení stálosti a ochrana účinné látky před vnějšími vlivy, nebo přenesení absorpce ze žaludku do oblasti tenkého střeva. V posledním případě jde o obduktety enterosolventní. Podle způsobu obalování a tloušťky obalové vrstvy dělíme potahované tablety na dražované, potahované a s nalisovaným obalem.

Retardované tablety: Jsou to tablety obsahující speciální složky nebo vyrobené specifickými způsoby, které modifikují rychlost uvolňování léčiva nebo místo, na kterém uvolňování proběhne. Důvodem k retardování perorálních lékových forem je prodloužení doby účinku a ustálení plazmatické koncentrace léčiva a také usnadnění dávkovacího režimu pro pacienta.

Existují dva základní typy retardet:

- zásobníkový, který má jádro, obsahující léčivo v pevné nebo kapalné formě a polymerový obal (membránu), který ovládá uvolňování léčiva do organismu,
- matricový typ nemá membránu, léčivá látka je dispergována v polymeru, který ji postupně uvolňuje.

Vlastní perorální aplikace

75% podaných látek absorbovaných do 3 hodin, efekt po 30min, maximum v plazmě po 2-4 hodinách.

Perorálně se aplikují léčiva jednak v tekutých lékových formách (roztoky, včetně roztoků připravených z tzv. šumivých - effervescentních tablet, emulze, suspenze) a dále v pevných lékových formách (prášky, tablety, kapsle, dražé, granulát a pod.). Vedle běžných perorálních přípravků, které umožňují uvolňování léčiva bezprostředně po aplikaci, existují lékové formy, ze kterých se léčiva uvolňují až po průchodu žaludkem (např. enterosolventní tablety) - acidorezistní vrstva na povrchu tablety chrání léčivo před destrukcí v žaludku, případně ochraňuje žaludeční sliznici před dráždivým účinkem látky

Léčivo se může uvolňovat z lékové formy též postupně při průchodu trávicím traktem (např. z matricových nebo vícevrstevných tablet a také z tobolek či tablet obsah. množství drobných peletek potažených různě silným ochranným filmem). Tyto přípravky umožňují postupné uvolňování léč. látky při průchodu GIT traktem. Jedná se o tzv. retardované formy tj. formy s pomalým nebo kontrolovaným uvolňováním, případně s dlouhodobým působením

Největší význam mají retardované lékové formy pro léčiva s krátkým eliminačním poločasem. Tak např. se tímto způsobem tlumí rychlý nástup účinku a tím také projevy vyšších dávek např. *nifedipinu* a *karbamazepinu*. Tyto formy se dále užívají ke stabilizaci plasmatických hladin látek např. *theofylinu*, *levodopy*, *morfinu*, ale také *lithia*, i když tato látka má dlouhý eliminační poločas. Retardované přípr. se však nehodí pro pacienty se zvýšenou motilitou GIT traktu nebo v těch případech, kdy hrozí nebezpečí zadržení tablety nějakou překážkou a následovalo by lokální agresivní působení např. po aplikaci tablet s KCl či s nesteroidními antiflogistiky

Také látky s výrazným „efektem prvního průchodu“ („first pass effect“), jež jsou významnou měrou metabolizovány v játrech, či ve stř. sliznici, se obvykle nehodí pro aplikaci v retardov. formách

Žaludeční sliznice je především prostupná pro neionizovanou formu léčiva v lipidech rozpustnou a relativně neprostupná je pro formu ionizovanou. Alkohol a v lipidech rozpustné neelektrolyty se vstřebávají ze žaludku dobře. Slabé kyseliny, např. *salicylany*, *barbiturany* (jež jsou při pH žaludečního obsahu neionizovány) se ze žaludku také vstřebávají. Vlivem rozdílů pH mezi obsahem žaludečním a cytoplasmou epitelu se může část vstřebávané kyseliny (např. *acetylsalicylové*) v epitelu žaludeční sliznice zachycovat. Tento fakt se významně spolupodílí na vzniku žaludečního poškození po aplikaci nesteroidních antiflogistik

Slabé zásady (např. *morfin*, *efedrin*) jsou v žaludku v převážně ionizované formě, proto se prakticky odtud nevstřebávají. Tyto látky, zejména *morfin*, se naopak vylučují sliznicí do žaludečního obsahu, což je významné z toxikologického hlediska. Sloučeniny zcela ionizované typu kvartérních aminů se ze žaludku nevstřebávají. Alkalizací žaludečního obsahu se slabé baze stávají neionizované, a jejich absorpce se zvýší. U slabých kyselin je tomu naopak

Absorpce léčiv probíhá hlavně v horní části tenkého střeva a je založena na podobných zákonitostech jako v žaludku. Vstřebávají se především v lipidech rozpustné neionizované molekuly, vstřebávání ionizovaných molekul je omezené. Obsah střevní má pH rovné 6,0, pH povrchu střevního epitelu, z něhož dochází k absorpci, činí 5,3. Toto pH povrchové vrstvy určuje stupeň ionizace částečně ionizovaných léčiv při jejich vstřebávání. Slabé baze jsou ve střevě vstřebávány lépe a slabé kyseliny hůře než v žaludku. Rozdíl však vyrovnává délka tenkého střeva a tedy i plocha, ze které ve střevech k absorpci dochází

Většina léčiv prochází epitelem jednoduchou difúzí, některá léčiva se však mohou vstřebávat pomocí speciálních transportních systémů a to tehdy, jestliže jejich chemická struktura se podobá struktuře přirozených substrátů těchto systémů. Specializovaným transportem jsou vstřebávány některé anorganické a organické ionty, cukry, aminokyseliny a pyrimidiny. Z léčiv jsou to např. *levodopa* (systémem transportujícím fenylalanin), *fluorouracil* (systémem transportující pyrimidiny). Aktivně se vstřebává také železo a vápník

Kvartérní amoniové baze (např. *aminoglykosidová antibiotika*, *tubokurarin*, apod.) jsou prakticky neabsorbovatelné. Neionizované avšak v tucích nerozpustné látky, např. některé *sulfonamidy* se také špatně vstřebávají

Vlivy, které působí na vyprazdňování žaludku, ovlivňují rychlost absorpce. Tak např. při migréně, vzhledem k útlumu motility žaludku, je rychlost absorpce analgetik zpravidla redukována, a tedy je opožděný nástup jejich účinku. Zrychlená peristaltika zrychluje pasáž léčiva trávicím traktem a konečným výsledkem je snížená absorpce. Léčebné látky podané ve formách, které uvolňují léčivou látku pomalu, mohou tak být zcela bez účinku

Absorpci látek ovlivňuje i malabsorpce a to různou měrou u různých látek (zvýšení či snížení). Rychlost peristaltiky a vyprazdňování žaludku lze ovlivnit farmaky (např. účinky prokinetik nebo naopak atropinu)

2. Lékové formy pro parenterální podání a jejich vliv na farmakokinetiku podaného léčiva

Parenterální - léčivo je podáno přímo do krevního oběhu po narušení kožního krytu nebo do tkání, ze kterých se do systémové cirkulace uvolňuje; patří sem především přípravky pro podání intravenózní, intramuskulární a subkutánní;

Parenterální léčiva jsou přípravky určené k podání injekcí, infúzí, nebo implantací do lidského nebo zvířecího těla. Musí být sterilní a apyrogenní. Rozlišují se injekce a infúze, které se od sebe z technologického hlediska liší pouze objemem. Vehikulem pro injekce a infúze je nejčastěji voda pro injekce (*aqua pro iniectione*), v případě použití účinné látky rozpustné v tucích pak olej pro injekce (*oleum pro iniectione*). Někdy se používají koncentráty nebo prášky pro injekce a infúze, což jsou kapalné, resp. pevné přípravky účinných látek, které se těsně před použitím ředí na požadovanou koncentraci.

Implantáty jsou sterilní pevné přípravky, určené k aplikaci pod kůži nebo do tkání. Zaručují dlouhodobé uvolňování léčivé látky, proto je řadíme mezi depotní parenterální přípravky. Příkladem mohou být podkožní implantáty s obsahem *levonorgestrelu* k dlouhodobé hormonální antikoncepci. Kombinaci implantátu protetické povahy a lékové formy představují

koronární stenty potažené imunosupresivem *sirolimem*, který zabraňuje jejich obliteraci. Populární implantáty silikonové do farmakologie nepatří, jsou to protetika.

Parenterální přípravky můžeme rozdělit podle místa aplikace:

a. intrakutánní - do kůže

- Zřídka, většinou k účelům diagnostickým nebo k desenzibilizaci.

b. subkutánní - do podkoží (s.c.)

- Podání do podkoží, ze kterého se léčivo poměrně rychle vstřebává krevními i lymfatickými kapilárami. Používají se roztoky i suspenze o maximálním objemu 2 ml (reálně do 0,5 ml). Limitující faktor – difuze tkaniv. Nástup za 15-20min.
- Mohou tak být aplikována léčiva, která lokálně nedráždí. Záleží též na pH aplikovaného roztoku. Látky, jež jsou rozpustné v lipidech, se vstřebávají jednoduchou difúzí. Látky v tucích nerozpustné procházejí póry endotheliální membrány kapilár. Obojí se však vstřebávají poměrně rychle
- Záleží opět na rozpustnosti v lipidech a jiných fyzikálně chemic. vlastnostech léčiva. Např. krystalický *insulin* začíná působit za 30 minut a účinek trvá 5 hodin, po aplikaci suspenze amorfního insulinu začíná insulin působit za 1 - 1,5 hod. a účinek přetrvává 12 - 16 hodin
- Přípravek vasokonstričních látek zpomaluje vstřebávání (*adrenalin* při aplikaci lokálních anestetik). Přípravek *hyaluronidázy*, enzymu, jenž depolymerizuje hyaluronovou kyselinu – základní substanci pojivových tkání, naopak umožňuje, že léčivo difunduje do širšího okolí a lépe se resorbuje
- Do podkoží lze léčivo aplikovat i v jiné formě (např. sterilní implantace ve formě pelet), jde-li nám o vytvoření depa, z něhož se léčivo po dlouhou dobu uvolňuje (hormonální přípravky)

c. intramuskulární - do svalu (i.m.)

- Aplikujeme jak vodné roztoky, tak i olejové emulze a vodné i olejové suspenze. Aplikace do svalu může být dosti bolestivá, maximálním objemem je 5 ml. Léčivo vytvoří ve svaly depo, ze kterého je absorbováno do oběhu různou rychlostí v závislosti na svých fyzikálně-chemických vlastnostech. Nástup za 10-15min. Malá inervace a cévní zásobení.
- Jde o hlubokou injekci do svalové tkáně. Léčiva ve vodných roztocích jsou rychleji resorbována než z podkoží. Svalová tkáň není tak dráždivá jako podkoží, a proto lze často aplikovat tímto způsobem i léčiva, jež by při subkutánním podání dráždila
- Intramuskulárně lze také aplikovat léčiva rozpuštěná nebo suspendovaná v oleji a vodní suspenze léčiv (např. depotní preparáty penicilinu - *prokainbenzylpenicilin*, *benzathinbenzylpenicilin*). Absorpce léčiva ze suspenzí je pomalá. V lipidech špatně rozpustné látky se vstřebávají pomalu. Rovněž absorpce z jednotlivých svalů se liší podle stupně prokrvení. Intramuskulární aplikace se používá např. při podání *adrenalinu* při anafylaktických reakcích (bezpečnější než i.v.), při aplikaci látek určených ke zklidnění a ovlivnění zmatenosti psychiatrických pacientů (kdy pro neklid pacienta i.v. aplikaci užít nelze)
- Dále i.m. aplikujeme např. *vitamin B12*. Při intramuskulární aplikaci olejových roztoků a všech suspenzí je třeba zachovávat opatrnost, aby nedošlo k aplikaci do žíly a tím k embolizaci
- Některé látky touto cestou aplikovat nelze. Tak např. aplikace přípravků obsah. železo je bolestivá, nesteroidní antiflogistika vyvolávají řadu reakcí včetně sterilního abscesu. I.m. injekce se nepoužívá u krvácivých stavů a při terapii antikoagulancii a trombolitiky. V místě i.m. aplikace mohou vykrystalizovat např. *fenytoin*, *digoxin*, *diazepam* a *chlordiazepoxid*

d. Intraperitoneální a inter- či intrapleurální (i.p.)

- Do perit. dutiny experimentálně - absorpce velmi rychlá, v chirurgii intra či interpleurální aplikace analgetika *fentanyl*.

e. intravenosní - do žíly (i.v.)

- Můžeme aplikovat pouze vodné roztoky nebo emulze typu olej ve vodě (např. roztoky tuků u parenterální výživy). Přesné a okamžité dosažení žádoucí koncentrace v plazmě. Lze podat i dráždivé látky. Bolus (aspoň 1min) nebo kapková infúze.
- Léčivo se dostává bezprostředně do oběhu krevního a doba nástupu účinku je tak zkrácena na minimum. Nástup za 2min.
- Léčiva v hypertonických roztocích, roztoky, jejichž pH se výrazně liší od pH fyziologického a roztoky jinak dráždivé se mohou podávat injekčně jen tímto způsobem. Po i.v. podání dochází k okamž. zředění
- Také tato aplikace má určité nevýhody. Nežádoucí účinky léčiva se mohou projevit mnohem dříve a v prudší formě, než by tomu u jiného způsobu podání. Možnost opakovaných injekcí závisí na stavu žil

f. intraarteriální - do tepny (i.a.)

- Léčivo- aplikuje do artérie, chceme-li, aby dosáhl hlavně určitého okruhu v těle. Podávají se tak např. látky proti nádorovému bujení při léčení lokálních tumorů nebo rtg kontrastní látky při arteriografii

g. intrakardiální - do srdečního svalu (i.c.)

- Byl tak aplikován adrenalin. Tento způs. aplikace této látky je opuštěn pro riskantnost. Dává se přednost intratracheálnímu podání (např. roztok *adrenalinu* v injekční stříkačce smísený se vzduchem)

h. intraoseální

- Látky, jež se aplikují do dřeně kostní, dostávají se do cirkulace prakticky stejně rychle jako při aplikaci intravenózní. Užívá se u dětí a dále u dospělých, jestliže není možná i.v. aplikace (trombóza, kolaps). Jde zpravidla o aplikaci do sternu, u malých dětí se aplikuje do tibie či do femuru. Je kontraindikována u pacientů s osteomyelitidou a bakteriemií

i. intratekální (spinální)

- Jde o aplikaci do subarachnoidálního prostoru po odebrání části likvoru (aby nevznikl přetlak). Léčiva jsou rozpuštěna v Tyrodově nebo Ringerově roztoku bez dalších přísad. Podávají se tak látky, jež mají rychle a v dostatečné koncentraci účinkovat na meningy či tkáň CNS - např. *metotrexat, baclofen, opiátová analgetika, antibiotika*
- Tímto způsobem se aplikují též *lokální anestetika*. Hustota aplikovaného roztoku lokálního anestetika a poloha pacienta určí, která oblast míchy bude ovlivňována. Lokální anestetika se mohou aplikovat též epidurálně, tj. vně dura mater.

Injekce

Injekce jsou roztoky, emulze nebo suspenze určené k jednorázové parenterální aplikaci v malém objemu (obvykle do 10 ml). Jsou plněny do skleněných, málokdy plastových ampulek, výjimečně přímo do stříkaček s jehlou (nízkomolekulární hepariny).

Injekce je možné podávat nejen najednou (formou **bolusu**), ale také velmi pomalu (**kontinuálně**). K tomu se využívá **lineárních dávkovačů**, které umožňují velmi pomalou aplikaci malých objemů z injekční stříkačky. Běžně se používají v intenzivní péči, například při aplikaci *nitratů, silných diuretik, inzulinu, ale někdy i antibiotik*.

Injekcí podáváme léčiva zejména tehdy, chceme-li dosáhnout rychlého účinku a přesnějšího dávkování, jedná-li se o léčiva, která by z různých důvodů nebylo možné podat enterálně nebo v případě bezvědomí pacienta. Tento způsob má také své nevýhody. Musí být dodržována aseptika, aplikace je většinou bolestivá a pacient si ji většinou nemůže provádět sám. Dávka jednou aplikovaná je podána nezvratně.

Infúze

Infúze jsou parenterální roztoky nebo emulze o velkém objemu (obvykle nad 100 ml). Jsou určené k pomalé intravenózní aplikaci kapkovou infúzí do žíly (obvykle 100 – 500 ml/hod), jiným způsobem se používají výjimečně. Infúzní roztoky používáme ke korekci poruch vodní, minerálové a acidobazické rovnováhy, k parenterální výživě, dočasné náhradě krve a plazmy při jejích velkých ztrátách, k osmotické diuréze, nebo jako nosné roztoky pro léčiva, u kterých chceme udržet stabilní dlouhodobé plazmatické koncentrace.

Infúze se vyrábějí ve skleněných infúzních lahvích nebo plastových vacích, umožňujících napojení infúzního setu. Obvykle používané objemy infúzí jsou 100, 250 a 500 ml. Přípravky o objemu 100 ml používáme především jako nosné roztoky pro aplikaci injekčních léčiv, přidávaných do infúze před aplikací. Infúzní přípravky o objemu 1000 ml a větším jsou používány méně často, např. u parenterální výživy.

K zajištění přesného nastavení rychlosti aplikace infúze je nejvhodnější použít infúzní pumpu, neboť nastavení infúzním setem je poměrně nepřesné a může být ovlivněno různými faktory. Zkušení pacienti si také po odchodu sestry aplikaci infúzí zrychlují, aby mohli dříve opustit lůžko a jít si tajně zapálit.

- Infúzní roztoky** - dělení z hlediska objemové účinnosti
 - krystaloidy = elektrolytové roztoky
 - koloidy = makromolekulární látky (sacharidy, proteiny)
- dělení podle složení – roztoky: elektrolytů, sacharidů, aminokyselin, proteinů, tuků.

3. Elektrolytové infúzní roztoky; přípravky ke korekci poruch iontové a acidobazické rovnováhy

Krystaloidy = roztoky obsahující vodu a elektrolyty. Volně procházejí cévní membránou. Nižší objemová účinnost

1. Nebalancované

- obsahují zejména Na⁺ a Cl⁻ a jiné ionty v poměru neodpovídajícímu složení plazmy
- riziko ovlivnění acidobazické rovnováhy
- a) **Fyziologický roztok** - Natrii chloridi infusio isotonica, zkratka F1/1
 - izotonický (0,9%) roztok NaCl, ale zcela nefyziologický
 - především jako nosný roztok pro parenterální podání léčiv nebo k léčbě ztrát vody a sodíku
 - pH kolem 5, poměr Na / Cl 1:1 (plazma 3:2)
 - riziko hyperchloremické acidózy
 - chybí draslík (diluční hypokalémie), hořčík, vápník, hliník
 - nežádoucí účinky (ve větších objemech): hyperchlorémie, hypokalémie, acidóza (hyperchloremická i diluční)
 - klinické indikace: hyponatrémie, úrazy hlavy, hypochloremická metabolická alkalóza, nosný roztok pro podání léčiv
- b) **Darrowův roztok** - „Darrowi infusio“, D1/1

- se kromě toho používá i ke korekci mírné hypokalémie a mírné acidózy vzhledem k vyššímu obsahu draslíku (35mmol/l) a laktátu
- poměr Na / Cl 1,2 :1
- neobsahuje vápník (výhoda z hlediska interakcí)

c) **Hartmannův roztok** - „Hartmanni infusio“, H1/1

- ke korekci ztrát vody a elektrolytů (popáleniny, traumata, hypovolemický šok)
- obsahuje draslík a vápník
- obsahuje laktát, který se v játrech metabolizuje na oxid uhličitý a má alkalizační účinky

d) **Ringerův roztok** - „Ringeri infusio“, R1/1

- u nezávažné metabolické alkalózy, u ztrát vody a sodíku nebo jako nosný roztok pro léčiva
- obsahuje vápník a draslík
- poměr Na / Cl zcela nevhodný 1:1,1
- nemá výhody oproti F1/1
- Ringer-laktát, Ringer-acetát - s pufrací kapacitou

Roztok	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Ca ²⁺	Mg ²⁺	laktát ⁻
F1/1	154,0			154,0			
D1/1	121,3	35,8		104,2			52,9
H1/1	129,7	5,4		111,8	0,9	1,0	27,0
R1/1	147,1	4,0		155,6	2,3		
Plazma	142,0	4,5	27,0	103,0	2,5	1,0	1,3

2. Balancované krystaloidy

- obsahují metabolizovatelné anionty (slabě alkalizační)
 - při metabolizaci odebírají vodík z H₂CO₃, tím zvyšují hladinu bikarbonátu v plazmě
 - laktát už není považován za výhodný – metabolizace pouze v játrech, riziko acidózy
 - preferován acetát, glukonát a malát
- dále obsahují K, Mg; maximálně napodobují plazmu
- potenciální BE se blíží 0
- Plasmalyte®, Ringerfundin®, Isolyte®

	Ringerfundin	Isolyte	Plasmalyte
Na ⁺ (mmol/l)	140	137	140
K ⁺ (mmol/l)	4,0	4,0	5,0
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,5		
Mg ²⁺ (mmol/l)	1,0	1,5	1,5
Cl ⁻ (mmol/l)	127	110	98
Laktát (mmol/l)		27	
Acetát (mmol/l)	24	34	27
Malát (mmol/l)	5,0		
Glukonát (mmol/l)			23
Osmolarita (mmol/l)	304	286	296
BE pot. (mmol/l)	0	?	26
Spotřeba O ₂ (l O ₂ /l roztoku)	1,4	cca 1,7	4,0

Korekce poruch ABR a iontové rovnováhy

1. Acidóza

- příčiny: průjem, NBD, renální selhávání, hypoaldosteronismus ...
- u mírné acidózy Darrowův roztok
- Infusio natrii hydrogenocarbonatis 8,4%
 - 1000 mmol bikarbonátu sodného v 1 litru
 - NaHCO₃ (mmol) = t.hm. (kg) × 0,3 × deficit bází (mmol/l) - obvykle podat jen polovinu vypočtené dávky!
 - přípravky o objemu 100 ml, 250 ml
 - lze použít i 4,2% (půlmolární) – příznivější osmolalita k podání do periferní žíly
 - použití: acidóza renálního původu, intoxikace (k. acetylsalicylová, barbituráty) a alkalizace moči při podání nefrotoických látek (metotrexát), postresuscitační acidóza
 - nepodávat: respirační acidóza, diabetická a alkoholová ketoacidóza, nesmí se kombinovat s roztoky s obsahem Ca²⁺ – inkompatibilita

2. Alkalóza

- příčiny např. zvracení, NGS, diuretika
- typicky doprovázena hypokalémií
- méně závažná: fyziologický roztok, 10% NaCl, 7,5% KCl
- závažnější: NH₄Cl nebo arginin-hydrochlorid
 - (mmol) = t.hm. (kg) × 0,3 × deficit bází (mmol/l) – podáváme plnou vypočtenou dávku
 - cíl pH 7,4; alkalóza je větší zlo než acidóza

3. Hypokalémie

- méně závažná: tablety KCl
- závažná: 7,5% kalii chloridum i.v. - injekce po 10 ml, vždy ředit (např. do F1/1), max. 2 amp do 500 ml

4. Hypomagnezémie

- méně závažná: suplementace tabletami
- závažná: 10% nebo 20% magnesi sulfas i.v. - obvykle ředěný
 - bolusově u křečí, tetanie, srdečních arytmií – např. Torsade de pointes

5. Hypokalcémie

- méně závažná: suplementace tabletami
- 10% roztok CaCl_2 (calcii chloridum) nebo glukonanu vápenatého (calcii gluconas) - obvykle ředěný ve FR nebo G
 - inkompatibilní s jinými léčivy

6. Hyponatrémie

- tobolky p.o., fyziologický roztok i.v., Natrium chloratum 10%

4. Infuzní roztoky cukrů, volumexpandéry

Koloidní roztoky

- makromolekulární struktura – snížený přestup do intersticia
- klinické indikace
 - tekutinová resuscitace
 - hypovolémie, šokové stavy, ztráty krve
 - udržení intravaskulárního objemu („volumexpandéry“)
 - udržení orgánové perfúze
 - obnovení rovnováhy mezi potřebou a dodávkou kyslíku tkáním
- vždy v kombinaci s krystaloidními roztoky - nejdříve podat krystaloidní roztok, poměr krystaloid:koloid 4:1

Roztoky glukózy

- 5% (izoosmolární), 10%, 20%, 40%
- Glucosiinfusio 5%, G 5
- slouží jako nosný roztok pro léčiva a k náhradě ztrát vody (bez deplece elektrolytů)
- koncentrovanější roztoky slouží jako zdroj energie a cukru např. u diabetiků bez příjmu p.o. (spolu s inzulinem)
 - glukóza + inzulin slouží i k terapii hyperkalémie
- nenahrazuje parenterální výživu! - 30 gramů glukózy denně není výživa pro nemocného
- 20% a 40% se podávají do centrální žíly, pokud je možno, nebo se zaplachují izoosmolárním roztokem

Osmotická diuretika – *manitol* (10% nebo 20%)

- nemetabolizovatelný sacharid
- po i.v. podání omezený na extracelulární prostor
 - osmoticky táhne tekutinu z intracelulárního prostoru
 - nepřechází přes HEB
- volně filtrovaný v glomerulech, minimální reabsorpce
- indikace: edém CNS, akutní glaukom, zvýšení diurézy v rané fázi renálního selhání, forsírovaná diuréza

Hydroxyethylškrob – Voluven®, Tetraspan®

- 6% – izoonkotický – doplnění objemu teoreticky odpovídající dávce
- 10% – hyperonkotický – expanze plazmatického objemu 1,5 x dávka
- účinek závisí na dávce, rychlosti podání, koncentraci, počtu onkoticky aktivních molekul
- indikace: akutní hypovolémie způsobená akutní ztrátou krve - léčba nesmí přesáhnout 24 hodin
- nežádoucí účinky
 - zhoršení prokrvení ledvin – vyšší výskyt AKI a potřeba dialýzy
 - anafylaktoidní reakce – přímý účinek na mastocyty a bazofily, incidence 1:1200 (asi 8 x vyšší než u albuminu)
 - elevace sérové amylázy – nejde o poškození pankreatu, ale o ↓ renální eliminace komplexu HES a AMS, přetrvává až 72 h (až 5 dnů není dg markerem)
 - porucha srážlivosti (společné všem koloidům) – následek hemodiluce (?), zvýšené riziko krvácení

Sukcinylovaná želatina – Sukcinylovaná (MFG) želatina 4% – Gelatinasuccinata 4% (Gelofusine®)

- dlouhé polypeptidové řetězce s výrazným (-) nábojem
- přírodní zdroj – hovězí tkáň s obsahem kolagenu
- indikace
 - hypovolemie při izotonické ztrátě
 - izovolemická hemodiluce
 - profylaxe hypotenze při sympatolytickém účinku epidurální a subarachnoidální anestezie

- zvýšení výtěžku leukocytů při leuкоаferéze
- NÚ v běžných dávkách nejsou, vyšší dávky vedou k hemodiluci, zhoršení hemokoagulace, přetížení oběhu

Další plazma expandéry

- *albumin lidský* –20% - hyperonkotický – velmi vysoká cena, riziko přenosu infekcí
- (*dextran 6% -70kD*) – aktuálně prakticky nepoužíván pro vysoký výskyt poruch koagulace

5. Topické léčivé formy pro užití v dermatologii a jejich terapeutické použití

Topické – léčivo je aplikováno na neporušenou kůži nebo sliznice; patří sem především léčivé formy kožní, oční, nosní, rektální, orální (sublingvální nebo bukalní) i inhalační; mohou se dále dělit podle požadovaného účinku na topické léčivé formy:

- s místním účinkem, u kterých je účinek léčiva omezen na kůži nebo sliznici
- se systémovým účinkem, ze kterých se léčivo vstřebává neporušenou kůží nebo sliznicí do systémové cirkulace.

Tekuté

Roztoky - o tekuté přípravky, které se aplikují potíráním, v podobě koupelí nebo obkladů vysychavých nebo zapařujících.

Vodné roztoky jsou většinou aplikovány formou vysychavých obkladů u akutních mokvavých a puchýřnatých krust nebo k čištění píštělí a ulcerací. Zapařující obklady se aplikují na zánětlivé a ohraničené edematózní projevy.

Lihové roztoky používáme jako antiseptika, k ochlazení nebo vysušení a odmaštění kůže.

Suspenze

Tekuté pudry jsou suspenze užívané jako dermatologická externa. Jejich účinek je podobný jako u zásypů, ale intenzivnější. Odpařováním kapalné fáze se zvyšuje jejich protizánětlivý účinek.

Emulze

Jsou koloidní disperze dvou kapalných, vzájemně nemísitelných složek, z nichž jedna je v druhé rozptýlena ve formě drobných kapek. Stabilizované jsou pomocí emulgátorů. Podle typu základu a vmísené složky je dělíme na emulze typu voda v oleji (v/o) a olej ve vodě (o/v).

Tuhé

Prášky nedělené

Takto jsou předepisovány především zásypy, tj. jemné prášky určené k aplikaci na kůži nebo na sliznice či poraněné tkáně. Používají se zejména v dermatologii, vhodné jsou k aplikaci na akutní nemokvající zánětlivé procesy, naopak nevhodná je aplikace na mokvající nebo vysušenou kůži. Podle složení mohou mít účinek krycí, vysušovat nebo odmašťovat pokožku, případně působit antibakteriálně.

Léčivé pěny

Jsou disperzní systémy bublin plynu v kapalině. Kapalná fáze obsahuje jednak léčivé látky, jednak tenzidy umožňující zpěňování. Aplikují se obvykle z tlakových balení s ventilem a rozprašovačem. Určeny jsou k lokálnímu ošetření kůže, sliznice nebo obnažených tkání. Dobře ulpívají na povrchu kůže, pronikají do kožních záhybů a jsou vhodné i na ochlupené části těla.

Polotuhé

Masti

Topické polotuhé přípravky, které se používají k aplikaci na zdravou, poraněnou nebo patologicky změněnou kůži, sliznici nebo tkáň. Pokud se aplikují na otevřené rány nebo vážně poškozenou kůži, mají být sterilní.

Základy jsou **hydrofilní** (mísitelné s vodou) nebo **hydrofobní** (mísitelné s oleji, s vodou se nemísí vůbec nebo omezeně)

Jako účinné látky se formou IPLP předepisují:

- *kyselina salicylová* – ve 2% - 5% koncentraci působí desinfekčně a keratoplasticky, tj. podporuje novotvorbu pokožky, ve vyšších koncentracích 10% - 20% naopak působí keratolyticky
- *kyselina boritá* v 5% - 10% koncentraci působí mírně desinfekčně a urychluje epitelizaci,
- *kamenouhelný dehet* v 3%, 5% až 10% na chronické ekzémy nebo ke „slupovacím“ kůrám

Složení masťového základu významně ovlivňuje vlastnosti vzniklého léčivého přípravku. Vznikají tak masti **krycí**, působící povrchově a **penetrační**, působící do hloubky. Typ základu volíme i podle fyzikálně-chemických vlastností léčiva. Nelze vždy kombinovat libovolné účinné látky a vehikula.

Léčiva v mastech obsažená často působí intenzivně do hloubky. Změkčují také rohovou vrstvu, šupiny a strupy i zbytky předchozích léčiv a usnadňují jejich odstraňování. Masti se nehodí na mokvající plochy a do intertriginózních míst; ze křtice se špatně odstraňují (tam jsou vhodnější hydrofilní krémy nebo gely, které lze vymýt). Jemné promaštění pokožky malým množstvím přípravku bez krycí obvazem působí spíše povrchověji, zatímco intenzivní vtírání zesiluje penetraci. Penetraci lze

zvýšit i okluzi, tj. překrytím vrstvy masti neprodyšnou fólií, která je u okrajů přichycena adhezivní náplastí. Pod neprodyšnou fólií se hromadí neodváděné teplo a dojde k vazodilataci kožních kapilár, která penetraci přes pokožku zintenzivní.

Krémy

Vmícháme-li do masťového základu s pomocí emulgátoru 10 % a více vody, vznikne krém. Krémy jsou dobře smývatelné vodou. Hodí se pro přípravu IPLP, které se mají aplikovat do kštice a intertriginozních míst (místa vlhké zapádky).

Pasty

Pasty jsou měkké nebo tuhé, plasticky deformovatelné suspenzní nebo suspenzně emulzní léčivé přípravky, které na rozdíl od mastí a krémů obsahují vysoký podíl (minimálně 25% - maximálně 50%) pevných částic. Jsou to tedy směsi masťových základů s pevnými pomocnými látkami, z nichž je nejčastěji používán *oxid zinečnatý*, *mastek škrob* nebo *uhličitan vápenatý*. Podle vzájemného hmotnostního poměru jednotlivých složek a případně příměsí vody je lze dělit na měkké, neboli chladivé, a tuhé.

Pasty jsou tužší a sušší než masti. Jsou vzhledem ke své poréznosti prodyšné, méně macerují kůži, u akutních projevů jsou lépe tolerovány než masti. Léčiva v nich obsažená působí povrchověji a slaběji, než když jsou ve stejné koncentraci obsažená v masti. Tuhé pasty lze mimo jiné využít ke krytí a ochraně kůže na okrajích vředů proti maceraci exsudátem vředu a léčivy. Nanášejí se ve vyšší vrstvě. Také účinek pasty lze zvýšit okluzí.

Gely

Gely se skládají z kapalin a gelotvorných látek, které na kůži nebo sliznici vytvářejí ulpívající film. Mohou být hydrofobní, nebo hydrofilní. Samy jsou součástí některých masťových základů. Ve formě gelu jsou vyráběna některá dermatologika určená k aplikaci do kštice nebo na ochlupené části těla. Jako příklad může sloužit Polysan – gel hydroxidu hořečnatého s protizánětlivým, zklidňujícím a adstringentním účinkem.

Mimo dermatologii jsou používána gelová externa s obsahem lokálních anestetik (*trimekain*, přípravek Mesocain gel) k povrchové kožní a slizniční anestezii. Velmi rozšířené jsou také gely obsahující nesteroidní antiflogistika jako *diklofenak* (Voltaren, Veral), *ibuprofen* (Dolgit, Ibalgin), *indometacin* a další, která penetrují do podkoží a hlubších struktur (svalů, kloubů). Vzhledem k této penetraci jsou pochopitelně systémově resorbována a mohou tedy mít obvyklé celkové nežádoucí účinky.

6. Lékové formy pro transdermální a slizniční aplikaci systémově působících látek a jejich terapeutické použití

Transdermální aplikace

Tento způsob aplikace má hl. význam toxikologický (např. absorpce organofosfátů). Terapeuticky se používají náplasti či technologicky dokonalejší tzv. transdermální terapeutické systémy, z nichž se účinná látka uvolňuje plynule po předem stanovenou dobu a vhodným vehikulem je zaručena absorpce do hlubších vrstev kůže a vstup do krevního oběhu. Aplikují se tak léčiva, kt. mají obejít portální oběh, např. *skopolamin*, *nitroglycerin*, *fentanyl* či *nikotin* při odvyk. kůže kuřáků.

Transdermální terapeutické systémy

Dostatečnou koncentraci léčiva v krevní plazmě lze zajistit i resorpcí přes kůži – pomocí transdermálního terapeutického systému (TTS). Jde o náplast, která se skládá z rezervoáru s léčivem a ze speciální membrány, která účinnou látku po přilnutí na pokožku kontinuálně uvolňuje do kůže. Následně je léčivo absorbováno mikrocirkulací a dostává se do systémového oběhu. Mezi výhody TTS patří: velmi dlouhá doba účinku, stálý a kontrolovatelný přívod látky do organismu (výhoda u léčiv s krátkým biologickým poločasem) s vyloučením first-pass efektu a možnost okamžitého ukončení přívodu látky do organismu. V neposlední řadě je díky snadné aplikaci (přiložením na pokožku) také zlepšena spolupráce pacienta.

Náplast je nutno lepit na čistou, vodou (ne mýdlem) omytou kůži, na místa bez výrazného ochlupení, otoku, jizev, oděrek či jiných defektů, které by změnily kinetiku průniku látky do hlubokých vrstev kůže.

Pomocí TTS jsou podávány nejčastěji *estrogeny* pro hormonální substituční terapii žen v menopauze (Estraderm TTS, System CONTI), kombinace norelgestrominu a *ethinylestradiolu* k hormonální antikoncepci (Evra), *nikotin* k substituční léčbě při odvykání kouření (Nicotinell TTS) nebo opioidní analgetika *fentanyl* (Durogesic) a *buprenorfin* (Transtec) k léčbě chronické bolesti nádorového původu.

Slizniční aplikace

Bukální a sublingvální

Při bukální a sublingvální aplikaci se podává léčivo buď ve formě malé tbl, jež se nechává rozpouštět v ústech či pod jazykem. Další možností jsou aplikační spreje. Tak se podává např. *nitroglycerin*. Pro děti se používají lízátká (např. s *fentanylem*) nebo porézní cukrové kostičky s *tramadolem*, *ketaminem*, *fentanylem*, *midazolamem* či *neostigminem*

Sliznice dutiny ústní představuje pro léčivé látky především lipidovou bariéru. Vstřebávají se zde zejména léčiva v lipidech rozpustná. Sliznice je dobře prokrvená, což napomáhá rychlé absorpci, i když celková plocha je malá. Absorpce je poměrně

rychlá, zejména jsou-li látky podány v roztoku. V krvi může být dosaženo poměrně vyšších hladin než při aplikaci z dalších částí trávicího traktu. Léčiva obcházejí portální oběh, nedostávají se primárně do jater, nedochází tak k jejich destrukci trávicími procesy, případně ani k tvorbě komplexů s potravou

Tento způsob se nehodí pro látky, které mají nepříjemnou chuť, ev. dráždí sliznice. Dávky bývají analogické dávkám nitrosvalovým, nástup účinku začíná do 15 minut. Spolupráce pacienta je nutná. Zpravidla je třeba, aby pacient byl dobře hydratován a měl ústní sliznici vlhkou. Výhodou je, že nemusí být nalačno a nevádí ev. nesnášenlivost u perorálních přípravků.

Aplikace rektální

V čípcích používáme dva druhy účinných látek – látky, které působí lokálně v rektu, a látky účinné systémově. Rektální podání systémových látek volíme u pacientů, kteří obtížně přijímají per os, zvrací, nebo perorální formy špatně tolerují. Výhodou rektální aplikace je, že část absorbované účinné látky obchází portální řečiště a dostává se přímo do systémové cirkulace, což zrychluje nástup účinku (např. u analgetik). Ze systémově účinných látek podáváme běžně rektálně antiemetika (*thietylperazin*, přípravek Torecan), opioidní analgetika (*kodein*, *tramadol*), analgetika-antipyretika (*paracetamol*, přípravek Paralen), nesteroidní antiflogistika (*ibuprofen*, *diklofenak*, *indometacin*) a protikřečově působící *diazepam*.

Nosní přípravky se systémovým účinkem

Nejčastěji jsou to oligopeptidy, které nelze podávat perorálně a parenterální aplikace je pro pacienta i lékaře zbytečně zatěžující. Jedná se například o *kalcitonin* (už se nepoužívá!) ve formě kapek, používaný k léčbě osteoporózy, analog vasopresinu *desmopresin*, *gonadorelin* a jeho syntetický analog *buserelin*, vyráběné ve formě nosních sprejů. Některé systémově podané látky vedou k dekongesci nosní sliznice. Populární je zejména sympatomimetikum *pseudoefedrin*, který je součástí mnoha kombinovaných přípravků proti chřipce a nachlazení (Modafen) a zřejmě podstatně přispívá k jejich oblíbenosti.

Tracheální aplikace

Aplikace tracheální se využívá zejména při ohrožení života pacienta (neodkladná farmakoterapie). Provádí se transtracheální jehlou, tracheální rourkou či cestou tracheostomické kanyly. Instiluje se vzduchem. Podává se tak např. *adrenalin*, *atropin* aj.

7. Lékové formy pro inhalační aplikaci a jejich terapeutické použití

Aplikace dýchacím traktem

Inhalovány mohou být plyny a páry lehce těkajících tekutin (celková anestetika) a dále tekutiny netěkavé, jsou-li rozprášeny v jemnou mlhu -aerosol (mikrodispersní spray). Inhalují se či instilují též jemně rozptýlené prachy, jež účinkují v DC. Záleží na velikosti částic, jak hluboko se do dýchacího systému dostanou. Částičky menší jsou nazpět vydechovány, částičky větší ulpívají na sliznici.

Největší význam má pulmonální aplikace (plícemi) a to především *celkových anestetik*. Jde o malé, v lipidech rozpustné molekuly, které snadno procházejí alveolární membránou. Do oběhu krevního se dostávají poměrně rychle, což je výhodné. Rychlá absorpce je umožněna rozsahem absorpční plochy (cca 100 m²), tenkou membránou, kterou látky procházejí a hustou kapilární sítí na stěnách alveolů. Kinetika celkového anestetika závisí na jeho rozpustnosti v krvi a v tkáňových lipidech. Důležitá je funkce kardiovaskulárního systému a respiračního traktu. Tento způsob aplikace lze též využít pro lokální působení některých léčiv při plicních onem. Nevýhodou však je, že celková dávka léčiva se obtížně reguluje. Některé z plynů či par mohou při inhalaci dráždit sliznice. Celková anestetika se stejnou cestou také převážně vylučují. Příjem látek inhalací má také velký význam toxikologický.

Některá léčiva lze aplikovat pro celkový účinek cestou nosní sliznice ve formě kapek (intranasální aplikace). Je to např. *kalcitonin* (už se nepoužívá!) a jiné látky peptidického charakteru. Tento způsob podání má podobné výhody jako aplikace bukalní.

Aplikace tracheální se využívá zejména při ohrožení života pacienta (neodkladná farmakoterapie). Provádí se transtracheální jehlou, tracheální rourkou či cestou tracheostomické kanyly. Instiluje se vzduchem. Podává se tak např. *adrenalin*, *atropin* aj.

Inhalační lékové formy

Jsou topické lékové formy, které slouží k přívodu účinných látek ve formě aerodisperzí do dýchacího systému, ve kterém působí lokálně a po absorpci mají i systémové účinky.

Výhodou inhalační aplikace je distribuce léčivých látek přímo do místa očekávaného působení, rychlý nástup účinku a potřeba velmi malé dávky k dosažení požadovaného účinku. Nevýhodou je nutnost dokonalého zvládnutí techniky inhalace, která může být u některých inhalátorů poměrně komplikovaná.

Dávkované aerosoly (spreje)

Jsou kapalná léčiva vyráběná v tlakových nádobách s dávkovacím ventilem. Pod tlakem jsou udržovány propelenty, obvykle zkapalněnými plyny (propan, butan nebo freony). Tato léková forma má ovšem několik nedostatků, především obtížnost

koordinace vdechu s otevřením dávkovacího ventilu (malé děti nebo nemocní s poruchou motoriky prstů je prakticky nedokážou správně použít). Nízká teplota směsi může také podráždit zvýšeně citlivé dýchací cesty. I při optimální manipulaci dosáhne jemných bronchiolů a alveolů méně, než 10% podávané dávky léčiva; zbytek se dostává do GIT nebo je zachycen na proximálních částech dýchacích cest. Tyto nevýhody lze částečně odstranit použitím inhalačních nástavců (tzv. spacerů), což jsou plastové nádoby, do kterých se jedním koncem aplikuje aerosol z tlakovky a druhým se postupně inhaluje. Dávkované aerosoly dnes používáme především u krátkodobě působících *beta-sympatomimetik* k léčbě akutních astmatických obtíží.

Práškové inhalátory

Ve srovnání s dávkovanými aerosoly usnadňují inhalaci a také nepotřebují propelenty. Jsou tvořeny různými typy zásobníků léčivé látky ve formě prášku, který je po otevření inhalován silou pacientova nádechu. Manipulace s nimi je jednodušší a distribuce léčiva v bronchiolích je lepší. Existuje několik patentovaných forem, které se od sebe liší způsobem ovládání. Jsou preferovanou formou aplikace dlouhodobých *beta-sympatomimetik* (*salmeterol*, *formoterol*), kortikoidů s omezenou biologickou dostupností (*beclometazon*, *budesonid*) a bronchodilatačních parasympatolytik (*ipratropium*, *tiotropium*). Jejich nevýhodou je ovšem obvykle nepřiměřeně vysoká cena.

Nebulizátory

K tvorbě aerosolu a inhalování kapalných léčivých látek se používají také nebulizátory. Jsou to přístroje, které vytvářejí aerosol z kapalných léčiv. Podle způsobu, kterým se aerosol k inhalování vytváří, je rozdělujeme na ultrazvukové a tryskové.

V ultrazvukových nebulizátorech pochází energie, potřebná k tvorbě aerosolu, z piezoelektrického krystalu, který vytváří vysokofrekvenční ultrazvukové vlnění. To způsobuje vibrace roztoku, z jehož hladiny jsou uvolňovány částice aerosolu. Malým ventilátorem jsou pak tyto částice hnány k inhalační trubici, na kterou je napojen náustek či maska.

Tryskové nebulizátory využívají k tvorbě aerosolu rychle proudící plyn, obvykle vzduch, který z rezervoáru inhalátoru nasává roztok léku do tenké trubičky. Na konci trubičky je roztok proudícím plynem rozprašován na aerosolové částice.

Přístroje k nebulizaci jsou poměrně velké a musí mít zdroj energie. Účinnost nebulizace je velmi významně závislá na tom, zda je pacient schopen s nebulizátorem správně zacházet. Nácvik inhalace je proto u těchto nemocných nezbytnou součástí léčby.

Velmi dlouho je známo, že i samotná inhalace vodních par může mít u některých onemocnění dýchacích cest příznivé účinky. Nebulizací se podávají především bronchodilatancia, protizánětlivá antiastmatika a expektorancia při léčbě plicních chorob (zvláště je použitím tobramycinu u chronických pseudomonádových infekcí při plicní fibróze). Nebulizací někdy podáváme léky i v intenzivní péči, například bikarbonát při poleptání plic nebo při aspiraci kyselého žaludečního obsahu.

8. Oční, nosní a ušní topické lékové formy a jejich terapeutické použití

Oční lékové formy

Jsou určeny k aplikaci na oční bulbus, na spojivku nebo do spojivkového vaku. Musí být připravovány nebo vyráběny za aseptických podmínek. Jejich účinky jsou topické, mohou se však resorbovat spojivkovými cévami nebo nosní sliznicí (po průniku slznými cestami) a tak vyvolávat systémové nežádoucí účinky.

Oční kapky

Aplikují se do spojivkového vaku vkapáváním. Vzhledem k tomu, že aplikace roztoku, jehož osmotický tlak se výrazněji liší od tlaku slzní tekutiny, je bolestivá, připravují se jako izosmotické. Obsahují obvykle konzervační látky a jejich doba použitelnosti je omezena na dobu 2 – 3 týdnů. Celkové množství bývá obvykle 10 – 20 g a jednotlivá dávka léčiva bývá obsažena v 1 – 2 kapkách.

Z účinných látek, které jsou předepisovány do individuálně připravovaných očních kapek je třeba zmínit antiseptika (*dusičnan stříbrný*, *kyselina boritá*), adstringentně (*síran zinečnatý*), mydriatika: terapeutická (dlouhodobý účinek k terapii iridocyklitidy, k prevenci srůstů duhovky s čočkou) - *atropin* a diagnostická (krátkodobě) *homatropin*, antiglaukomatika (*pilocarpin*), lokální anestetika (*trimekain*), roztok viskózní *hypromelózy* k ochraně před vysycháním

Jako HVLP jsou často předepisovány oční kapky s následujícími účinnými látkami antiseptiká (*karbetopendecin*), antibiotika a chemoterapeutika (*sulfathiazol*, *gentamycin*..), antivirotika (*aciklovir*), kortikoidy (*kortizon*), nesteroidní antiflogistika (*diklofenak* k tlumení zánětlivé reakce po operačních výkonech a také k zamezení miózy po operaci katarakty), sympatomimetika (*nafazolin*, *tetryzolin* u alergických konjunktivitid, antihistaminika (*antazolin*), antiglaukomatika (*timolol*, *pilocarpin*, *adrenalin*, *klonidin*, *dorzolamid*, *latanoprost*).

Oční vody

Od očních kapek se z farmaceutického hlediska neliší, protože jsou však určeny k výplachům, předepisují se v objemu až 100 ml. Například officinální oční borová voda se používá při první pomoci k vypláchnutí dráždivých látek nebo cizích tělísek z oka.

Polotuhé

Jsou masti nebo gely určené k aplikaci na okraje očních víček (u blefaritid) nebo do spojivkového vaku. Oproti tekutým přípravkům prodlužují dobu účinku léčiva. Předepisují se v celkovém množství 10g a aplikují se buď pomocí skleněné tyčinky, nebo kónickým zakončením kovové tubičky. Doba použitelnosti je do 7 dnů.

Oční masti se aplikují na noc vzhledem k prodlouženému účinku oproti očním kapkám.

V hromadně vyráběných očních mastech bývají obsaženy látky, uvedené u očních kapek, zejména antiseptika, antibiotika, kortikosteroidy a mydriatika.

Oční injekce

Kromě již zmíněných přípravků se do oka aplikují také injekce, zejména antibiotik, mydriatik nebo kortikoidů. Používají se cestou podspojivkové aplikace v případě nedostatečného účinku instilací, neboť při tomto způsobu aplikace je difúzí dosaženo podstatně vyšších koncentrací ve sklivci i očních komorách. Lze tak podat maximálně objem 1 ml. Vzácně se u endoftalmitid aplikují injekce přímo do přední komory či sklivce.

Nosní lékové formy

Jsou určeny k podání na sliznici nosní dutiny. Mohou být účinné topicky nebo systémově.

Nosní kapky

Nosní kapky jsou roztoky, emulze nebo suspenze určené ke vkapávání do nosní dutiny. Jednotlivá dávka bývá obsažena v 1 – 4 kapkách, celkové množství bývá 5 – 20 g. Z účinných látek předepisujeme do individuálně připravovaných kapek dekongestivně působící *efedrin*, *nafazolin*, slabě antisepticky působící 3% *kyselinu boritou* nebo 2% *tetraboritan sodný* a další látky.

Jako HVLP jsou vyráběny nosní kapky s následujícími účinnými látkami dekongestivně působící (*nafazolin*, *tetryzolin*), H1-antihistaminika (*antazolin*), epitelizačně a regeneračně působící (α -*tokoferol*), antiseptikum (*karbetopendecin*).

Nosní spreje

Jsou určeny ke vstřikování do nosní dutiny. Dodávají se v nádobkách s rozprašovači. Velikost dispergovaných částic sprejů musí umožňovat optimální distribuci v nosní dutině.

Vyrábějí se jako HVLP a obsahují například dekongestiva, kortikosteroidy (*flunisolid*), H1-antihistaminika, antialergicky působící (*kromoglykát a nedokromil*), epitelizans (*dexpantenol*).

Na rozdíl od inhalačních dávkovaných aerosolů jsou nosní spreje opatřeny jednoduchým mechanickým rozprašovačem. Použití aerosolu hnaného tlakovým plynem k nosní aplikaci by se nejspíš u pacientů nesetkalo s příznivou odezvou.

Polotuhé

V zásadě se neliší od přípravků používaných v dermatologii. Příkladem může být nosní mast s obsahem antibiotika *mupirocinu* (Bactroban nasal) nebo nosní gel obsahující sympatomimetikum *fenylefrin* (Vibrocil).

Nosní přípravky se systémovým účinkem

Vzhledem k dobré resorpci některých látek nosní sliznicí je této aplikační cesty využíváno i při podání systémově účinných léčiv. Musí jít o léčiva silně účinná vzhledem k omezenému množství, které je možno takto podat. Nejčastěji jsou to oligopeptidy, které nelze podávat perorálně a parenterální aplikace je pro pacienta i lékaře zbytečně zatěžující. Jedná se například o *kalcitonin* (už se nepoužívá!), používaný k léčbě osteoporózy, analog vasopresinu *desmopresin*, *gonadorelin* a jeho syntetický analog *buserelin*, vyráběné ve formě nosních sprejů.

Dokladem efektivity nosní aplikace systémově účinných látek je dříve velmi rozšířené šňupání tabáku nebo méně rozšířené, ale o to nebezpečnější šňupání kokainu.

Naopak některé systémově podané látky vedou k dekongesci nosní sliznice. Populární je zejména sympatomimetikum *pseudoefedrin*, který je součástí mnoha kombinovaných přípravků proti chřipce a nachlazení (Modafen) a zřejmě podstatně přispívá k jejich oblibě. Je to stereoisomer efedrinu a prekurzor metamfetaminu a příbuzných látek, takže je často ve velkém nakupován i amatérskými chemiky, kteří rýmou rozhodně netrpí.

Ušní lékové formy

Jsou přípravky s topickým působením určené k aplikaci do zevního zvukovodu. Mohou být kapalné, polotuhé i tuhé. Aurikularia určená k aplikaci na poraněné ucho, zejména u perforovaného bubínku nebo při chirurgických zákrocích, musí být sterilní a nesmějí obsahovat antimikrobiální přísady.

Ušní kapky

Jsou roztoky, emulze nebo suspenze aplikované do zevního zvukovodu vkapáváním nebo formou výplachu. Pokud je použito kapátko, musí mít oblý konec. Mohou se aplikovat i tampónem, který se jimi impregnuje. Vyrábějí se v množství 10 – 20g, jednotlivá dávka bývá obsažena ve 2 – 5 kapkách. Platí analogické zásady předpisu jako u kapek nosních.

K výplachům nebo obkladům se také používají běžné roztoky s antiseptickými a adstringentními účinky, jako je *borová voda*, *Jarischův roztok* a další.

Hromadně vyráběné ušní kapky obsahují mimo jiné antibiotika *polymyxin B* (Otosporin) a kombinaci *neomycin/bacitracin* (Framykoin), kortikoidy *dexametason* a *beclometazon* pro léčbu neinfekčních otitid. Někdy se také do zevního zvukovodu aplikují oční kapky a masti obsahující antibiotika a kortikoidy.

9. Lékové formy k topické rektální a vaginální aplikaci a jejich terapeutické použití

Rektální čípky

Čípky jsou tuhé, tvarově specifické jednodávkové léčivé přípravky, tvarem, hmotností a konzistencí přizpůsobené rektální aplikaci. Účinné látky jsou co nejjemněji rozdrobněny v čípkovém základu, který taje při teplotě těla. Může jím být kakaové máslo (*Cacao oleum*), nebo hmota pro přípravu čípků (*Massa pro suppositoriis*). Pomocné látky používané v čípcích zvyšují teplotu tání, viskozitu, zlepšují rozdělení účinné látky v základu nebo lékovou formu barví, konzervují a stabilizují.

Čípky se vyrábějí o hmotnosti 2 – 3 g pro dospělé a 1g pro děti. Balí se do umělohmotných nebo pokovovaných fólií a skladují se při teplotě do 20°C, nejlépe v chladničce.

V čípcích používáme dva druhy účinných látek – látky, které působí lokálně v rektu, a látky účinné systémově. Topicky účinné látky užíváme k léčbě rektálních zánětů, hemoroidů a fisur, nebo obstipace (sodné mýdlo s glycerolem – *Supp. glycerini*).

Hromadně vyráběné čípky k léčbě hemoroidů obsahují venofarmaka zlepšující vlastnosti žilní stěny s mírným protizánětlivým účinkem (*kalcium dobesilát*, *tribenosid*), lokální anestetika pro jejich protisvědivý a analgetický účinek (*lidokain*, *cinchokain*) a protizánětlivě působící látky, jako je *polykresulen* nebo zásaditý *gallan bismutitý* (dříve nazývaný subgalát bismutu). V jednotlivých přípravcích bývají i kortikoidy (*dexamethazon*, *hydrokortizon*) a hemostypticky působící *karboxycelulóza*. Protizánětlivě působící *mesalazin* nebo kortikoidy *budesonid* a *prednisolon* ve formě čípků podáváme u idiopatických střevních zánětů lokalizovaných v rektu.

Další rektálně používané lékové formy jsou rektální klyzmata (enema), používaná u distálně lokalizovaných idiopatických střevních zánětů k aplikaci mesalazinu nebo budesonidu (při správné aplikaci působí až po flexuru lienalis). Tímto způsobem jsou podávány také přípravky k očištění tlustého střeva před diagnostickými výkony (např. emoliens a laxativum dokusát sodný v kombinaci se sorbitolem v hypertonickém roztoku, přípravek Yal). Masti k rektální aplikaci jsou používány k léčbě hemoroidů a rektálních fisur. Obsahují látky uvedené výše a aplikují se obvykle pomocí aplikátoru.

Poševní kuličky

Jsou také nazývány vaginální globulky. Jedná se o tuhé přípravky kulovitěho nebo jiného (oválněho, mandlovitého) tvaru, přizpůsobené svou velikostí a konzistencí aplikaci do pochvy, které tají při teplotě lidského těla. Obvyklá hmotnost se pohybuje v rozmezí 2 – 4 g. Základem bývá glycerogel želatiny (*gelatinae glycerogelatum*), kakaový olej a další.

Účinné látky aplikované pomocí vaginálních lékových forem mají výhradně topický účinek, nejčastěji antibakteriální, antimykotický nebo spermicidní.

Příkladem hromadně vyráběných vaginálních globulek jsou přípravky s obsahem polyenového antimykotika *natamycinu* (Pimafucin), nebo kombinace antibiotika *nifuratelu* s antimykotikem *nystatinem* (Macmiror Complex 500). Více přípravků je dostupných v podobné formě vaginálních čípků (odlišují se tvarem), ve které jsou vyráběna antimykotika jako je *ekonazol* (Gyno-Pevaryl), antiseptikum *jódopovidon* a estrogeny jako *estriol* nebo *estradiol* k topické léčbě atrofie poševní sliznice po menopauze nebo při dysmikrobiích.

Jako HVLP se vyrábějí také jiné lékové formy k vaginální aplikaci, především:

- vaginální tablety (antibakt. *nitrofurantoin* – *Furantoin*, antimykotika *klotrimazol* - Canesten, *natamycin*, *oxikonazol*, antiprotozoikum *metronidazol* – Entizol k léčbě trichomonázy), kultura *L. acidophilus* k normalizaci poševní mikroflóry;
- vaginální tobolky (*Lactobacillus bulgaricus* normalizující poševní mikroflóru, *mikonazol* k léčbě vulvovaginálních mykóz, *nystatin*);
- vaginální krémy (antibiotikum *klindamycin*, antimykotika *klotrimazol*, *ciklopirox* aj.) a roztoky (*jódopovidon*, *polykresulen*).

10. Absorpce léčiv, biologická dostupnost, faktory ovlivňující absorpci

Absorpce je přestup (účinné) látky do krevního oběhu, kterým je potom distribuována do tkání a do místa účinku. Z absorpce se někdy vyčleňuje farmaceutická fáze liberace, tedy samotného uvolnění látky z lékové formy (např. disintegrace a disoluce tablety).

Při orálním podání se absorpce děje nejčastěji prostou difúzí po koncentračním gradientu. Méně se uplatňuje facilitovaná difúze nebo aktivní transport.

Absorpce záleží na způsobu podání – lékové formě

- enterální (per os, per rectum)
 - disoluce ve vodném mediu - žaludeční šťáva, překonání bariéry epitelu – nepolární látky difundují přes membránu prostou difúzí nebo póry, látky nabité – ionty – nutno i.v. (*suxamethonium* svalové relaxans se prakticky neabsorbuje z GIT), nebo aktivním transportem, (*fluorouracil* využívá přenašeč pro báze NK), pinocytóza
 - 75% podaných látek absorbováno do 3 hod., efekt po 30 min., maximum v plasmě po 2-4 hodinách
 - per rectum
 - nausea, zvracení, nevhodné sensorické vlastnosti (chuť, čich), bezvědomí, lokální efekt – ulcerózní kolitida
 - *diazepam*- status epilepticus, antiemetika...
 - rychlý nástup – téměř jako i.v.
 - obejde se (téměř) portální cirkulace do jater a tedy i first pass efekt = efekt prvního průchodu orgánem před vstupem do systémové cirkulace, snižuje často hladinu léčiva
- parenterální
 - i.v. - rychlý nástup, 2 min., jednorázově – bolus (konc. vlna, 1 min)/ infusí; dobře rozpustná media, vodné roztoky
 - i.a. – malé objemy koncentrovaného léčiva do specifické tkáně či orgánu, diagn. účely
 - i.m. – nejč. horní vnější kvadrant gluteál. svalu, nástup 10-15 min
 - subkutánní - limitující faktor: difuze tkání, 15-20 min
 - intratekální – do mozkomíšního moku, do míšního subarachnoidálního prostoru, obejít hematoencef. bariéry- *methotrexát* k léčbě akutní lymfoblastické leukemie u dětí – prochází HEB jen málo
 - intraperitoneální – vzácně, iritace, infekce
- topické
 - transdermální, jen málo látek neprojde kůží, *nikotin* NicoFume 40%, hypertensní krize
 - inhalační: antiastmatika, kortikoidy
 - nasální: aerosol, benzodiazepiny, opiáty, nespoupracující pacienti a děti (ale i liposomy, gen. terapie, hormony)
 - sublingvální a bukální – rychlý nástup, obejde se FPE - *nitroglycerin*, *kaptopril* vs. tbl, bukálně analgetika (*morfin*)
 - intraokulární, intrakardiální

Biologická dostupnost – udává, jaký podíl (kolik procent) podané dávky se dostane do systémového oběhu. Značí se jako BA (z angl. bioavailability) nebo F. Biologická dostupnost i.v. podání je z definice 100 %. Pokud má lék BA 25 %, znamená to, že jen 25 % z podané dávky se dostane do systémového oběhu. Osud zbývajících 75 % podané dávky může být různý:

- látka se vůbec nevstřebá a odejde stolicí
- látka pronikne do enterocyty, ale je z něj aktivně čerpána zpět do lumen střeva
- látka pronikne do enterocyty a je tam eliminována systémem CYP
- látka pronikne do portálního řečiště, ale je eliminována při průchodu játry (**first pass effect**)

Poslední dva procesy se souhrnně označují jako **presystémová eliminace**.

Kromě biologické dostupnosti charakterizuje absorpci i T_{max} (čas do maximální hladiny) a c_{max} (maximální dosažená koncentrace).

Faktory ovlivňující adsorbci

- aplikace, koncentrace látky, přítomnost jiných látek (jídlo), plocha absorpce, délka kontaktu, prokrvení místa
- pH, pK => kyseliny se lépe vstřebávají v kyselém prostředí, zásadité zase v zásaditěm
- **ze strany léčiva:** velikost částic, náboj, ionizace (pK_a a vliv acidity obsahu střev), tvorba komplexů s dvojmocnými ionty (např. tetracykliny a Ca²⁺), vazba na transportní systémy
- **ze strany organismu:** plocha (vyhlazení klků, stavy po resekci), čas kontaktu (průjmy), stáří, prokrvenost, clearance kreatininu, těhotenství, nemoci, infekce, mikrobiom
- Léky se mohou navzájem ovlivňovat na úrovni presystémové eliminace (ovlivnění eliminačních enzymů, transportérů), tvorbou komplexů (antacida a tetracykliny), ovlivněním pH, ovlivněním motility.

11. Distribuce léčiv, kompartmenty, vazba na plazmatické proteiny, faktory ovlivňující distribuci

Dynamický děj závisící na řadě faktorů: prostupnost membrán, velikost a náboj molekuly, lipofilita, vazba na bílkoviny, prokrvení, chorobné stavy.

Distribuce je přestup látky z oběhu do tkání. Většinou dosahují látky v různých tkáních různých koncentrací, podle toho rozlišujeme takzvané „**kompartmenty**“ (česky oddíly, jen víc nóbl). Nejjednodušším příkladem je jeden kompartment, kdy lék zůstává jen v krvi (např. hydroxyetylškrob).

Distribuce je ovlivňována řadou faktorů – funkce a stav různých bariér, jako je cévní stěna (propustnost zvýšena při zánětu), hematoencefalická bariéra, placenta...

Látky často kolují **navázané na bílkoviny plazmy** (nejčastěji albumin, ale třeba i orosomukoid a další). V takovém případě vázaná frakce tvoří depo, které není aktivní (vázaná molekula neobsazuje receptor) a není eliminováno (vázaná molekula je „chráněna“ před metabolismem). Některé léky se váží velmi silně (aspirin až 99 %), kdy potom i malá změna vazby, např. vytlačením jiným lékem, může vést k výrazné změně účinku (změna volné frakce z 1 % na 2 %). Protože je však volná frakce metabolizována, poměrně rychle se ustanoví nová rovnováha. U některých léků (hlavně antidiabetika) to však může mít klinický významný dopady.

Vazba na bílkoviny je ovlivněna i v případě snížení množství bílkovin v krvi, např. u malnutrice, jaterního selhání, nefrotického syndromu.

Distribuce závisí na **krevním oběhu** – látka neprochází tam, kde neteče krev (např. ischemická končetina), při městnavém srdečním selhání může být zpomalena.

Jeden z parametrů popisujících distribuci je tzv. **zdánlivý distribuční objem**, V_d . Udává, v jak velkém objemu by musela být dávka rozpuštěna, aby měla takovou koncentraci, jakou má v krvi.

Pokud například podáme 500 mg látky (řekněme i.v. jako bolus, tedy biologická dostupnost je 100 % a zanedbáme eliminaci) a změřená koncentrace v krvi bude 100 mg/l, distribuční objem je 5 litrů (dávka dělena koncentrací). Můžeme tedy předpokládat, že veškerá dávka zůstala v oběhu.

Pokud je po podání 500 mg látky koncentrace v krvi 1 mg/l, V_d bude 500 litrů (500/1). V těle samozřejmě není 500 litrů krve, znamená to tedy, že látka z krve přechází do jiných oddílů (např. tuková, svalová tkáň), kde se koncentruje.

- vazba na bílkoviny periferní – nízká plazmatická koncentrace – vysoký V_d přesahující reálná čísla (50 L)
- vazba na bílkoviny plazmy – vysoká celková koncentrace v plasmě – nízký V_d
- praktická veličina – pro většinu léčiv v tabulkách (buď v L, nebo v L/kg hmotnosti)
- znám koncentraci, chci vědět dávku (toxikologie) nebo znám dávku, chci odhadnout koncentraci

Praktická důležitost – toxikologie – zda dialýzu (když hodně v krvi, tj. nízký V_d), nebo hemoperfúzi – nepolární látky, přes sloupec s aktivním materiálem, látky s vysokým V_d . Vazba na proteiny plazmy (albumin, orosomukoid, lipoproteiny) warfarin! Drug targeting – látky s cílenou distribucí – konjugáty s protilátkami – penetrující do buněk (nádorových, EPR efekt – enhanced permeation and retention).

Protože eliminační orgány (játra, ledviny) pracují jen s látkou přítomnou v krvi, znamená velký distribuční objem při stejné clearance delší poločas.

Distribuce může být ovlivněna např. inhibicí efluxních transportérů (MDR) na HE bariéře.

Dle distribučního objemu počítáme **nasycovací dávky** v případě, že potřebujeme dosáhnout rychlého „naplnění“ do účinných hladin. Nasycovací dávka je logicky objem, který je potřeba naplnit, krát koncentrace, které chceme dosáhnout. Chceme-li mít 4 mg/l v 15 litrech, musíme logicky podat 4×15 mg, tj. 60 mg.

Při postupném dávkování dochází ke **kumulaci látky** v těle a dosažení tzv. rovnovážného stavu za 3-5 poločasů (při dávkování plus/mínus v poločase).

12. Metabolismus léčiv, metabolity, cytochrom P450, faktory ovlivňující metabolismus

- metabolismus je součástí dějů, ke kterým dochází po podání látky
- eliminace = metabolismus + exkrece
- cíl: lepší exkrece – polárnější metabolity
- Detoxikace/aktivace Drug/Prodrug
- probíhá hlavně v játrech, ale i v jiných tkáních: v ledvinách, plicích, myokardu, mozku, ve stěně střevní, v placentě a v krvi
- Pochody nespecifické, tentýž enzym často transformuje několik typů látek
- principem je, aby se z látky stala látka polární a tím lépe exkretovatelná
- enzymy: proteiny, váží substráty, mají/nemají „prostetické skupiny, koenzymy“ – např. hem nebo nukleotidy, lokalizace v buňce – cytosol, endoplasmatické retikulum (mikrosomy), méně mitochondrie, přítomny i mimo buňku – např. krevní plasma (esterasy)

1. fáze - oxidace, redukce, hydrolýza (nesyntetické reakce)

- Funkcionalizační = uvolnění nebo vnesení funkční skupiny – OH, -NH₂, -COOH, -SH cestou hydroxylace, dealkylace, oxidace

- Chemickou reakcí se látka mění na více polární (ve vodě rozpustné)
 - Některá léčiva jsou aplikována z různých důvodů jako prekursor (prodrugs) a teprve biotransformací jsou aktivována na vlastní účinnou látku. Chemickými reakcemi I. fáze se však může v určitých případech zvýšit také toxicita výchozí látky. Nejde tedy jen o pochody detoxikační.
 - Příklady aktivace (prekurzoru): *kortizon* → *hydrokortizon*, *prednison* → *prednisolon*, *enalapril* → *enalaprilat*
 - aktivní látky se mění na látku podobně účinnou: *heroin* či *kodein* → *morfin*, *diazepam* → *nordiazepam* → *oxazepam*
 - Toxické sloučeniny vznikají v I.fázi např. z *paracetamolu* a *halothanu* (hepatotoxicita), z *cyklofosfamidu* (poškození sliznice močového měchýře)
 - Řada látek je zcela inaktivována již v I.fázi: např. estery a amidy (hydrolýzou - lokální anestetika, *suxamethonium*, *noradrenalin* (oxidace), *warfarin* (redukce)
 - Některé látky jsou metabolizovány jen reakcí I.fáze např. Etanol
 - **Hydrolasy** – např. esterasy – karboxyesterasy: hydrolýza esteru (*enalaprilu*), vzniká enalaprilát (vlastní léčivo, inhibitor ACE)
 - **Reduktasy** – např. azoreduktasy (redukce azoskupiny Prontosilu – uvolnění *sulfanilamidu* nebo redukční dehalogenace CCl_4)
 - **Oxidasy** – např. alkoholdehydrogenasa
 - o 85% Japonců, Vietnamců, Číňanů – ADH rychle přeměňující EtOH na acetylaldehyd a 50% Japonců pomalu odbourává acetaldehyd na kys. octovou → nevolnost, zarudnutí
 - o methanol: vzniká formaldehyd, dále rychle kys. mravenčí – acidóza, CO_2 pomalu 15 ml slepota, 70 ml smrt acidózou, antidotum - EtOH)
 - **Aminoxidasy** (MAO, substrát 5-HT – *serotonin*),
 - **Flavinové monooxygenasy** (N-oxidy), játra, plíce, ledviny
 - **Peroxidasy** – např. prostaglandin H syntasa (cyklooxygenasa, COX) – hemové enzymy
 - **Hydroxylasy** – nejdůl. hydroxylasy jsou **cytochromy P450** – u člověka 57, hemové enzymy
 - o $\text{R-H} + \text{O}_2 + \text{NAD(P)H} + \text{H}^+ \rightarrow \text{R-OH} + \text{NAD(P)}^+ + \text{H}_2\text{O}$
 - o schopnost jednak vázat molekulární kyslík, ale i uskutečnit chemickou reakci: S(CYSTEIN) – Fe(HEM) – O_2 , atom síry je záporně nabitý, tedy S^-
 - o základní vlastnost stejná, substráty a funkce jiné: syntéza steroidních hormonů a oxidu dusnatého, aktivace polycyklických aromatických uhlovodíků a karcinogenu, metabolismus léčiv
- | Enzym | Substráty | Existence polymorfismu | význam |
|-----------|-----------------------|------------------------|--------|
| CYP1A/1A2 | karcinogeny, paracet. | 16 alel | ++ |
| CYP1B1 | dtto, estrogeny | 23 alel | + |
| CYP2A6 | nikotin, léčiva | 22 alel | + |
| CYP2B6 | antivirotika | 16 alel | ++ |
| CYP2C9 | warfarin, fenytoin | 12 alel | ++++ |
| CYP2C19 | omeprazol, diazep. | 19 alel | +++ |
| CYP2D6 | antidepresiva | >60 alel | +++ |
| CYP2E1 | paracetamol, nitros. | 13 alel | ++ |
| CYP3A4 | mnoho | 25 alel | ++++ |
| CYP3A5 | mnoho | zatím 23 alel | ++ |
- o CYP2C9 – lékové interakce!
 - **warfarin** – *antikoagulant*
 - **ibuprofen** – *nesteroid. antirevmatikum*
 - **tolbutamid** – *antidiabetikum, diab. II. typu*
 - **fenytoin** – *antiepileptikum, antikonvulsivum*

2. fáze - konjugace (reakce syntetické) s endogenní látkou

- Konjugace = spojení s další částicí – glukuronidace, glutathionová konjug., sulfatace, acetylace, aminokyselinová konjug.
- Vznikající sloučeniny jsou zpravidla neaktivní, méně lipofilní než látky výchozí, jsou vylučovány močí či žlučí
- Některé látky jsou metabolizovány jen reakcemi II.fáze, např. sulfonamidy acetylací.
- Výsledným produktem takové konjugace je zpravidla organická kyselina (pK_a 3,0 – 4,0), jež je ionizována při fyziologickém pH a je z organismu rychle vylučována. Obvykle je relativně netoxická, takže konjugace vede zpravidla k detoxikaci cizích látek.
- Konjugací se také inaktivují i některé látky tělu vlastní, např. bilirubin, steroidní hormony aj.
- **UDP glukuronosyltransferasy** – nejběžnější detoxikace, může se účastnit aktivaci (*bilirubin*, *chloramfenikol*, *paracetamol*)
- **Glutathion S-transferasy** – též, konverze *nitroglycerinu* (glycerol trinitrát) na NO, *glycerol* (přes uvolnění NO_2^-)
- **N-acetyltransferasy** – „pomalí acetylátoři“
- **Sulfotransferasy**

3. fáze - transportní

- není de facto fází metabolismu – týká se transportu léčiv do buňky a z buňky ven
- přenašečové systémy lokalizované v membráně, do/ven z buňky (intake/efflux)
- přenášejí látky nabité (kationty, anionty) i nepolární (neionizovaná léčiva)
- efluxní transportéry rodiny ABC
 - o membránové proteiny, působí jako pumpy přenášející látky z buňky ven tj. do prostředí s vyšší koncentrací látky
 - o potřebují energii – váží ATP do místa „ATP binding cassette“ – ABC proteiny
 - o spolurozhodují o hladině léčiva v buňce a tedy o biologické dostupnosti léčiva
 - o P glykoprotein (MDR1, ABCB1), multidrug resistance related proteins MRP1,2,3,4,5...

4. fáze – další proměny mimo bunku

Faktory ovlivňující biotransformaci látek

Věk: Nízká aktivita glukuronyltransferázy se projeví např. neschopností novorozenců detoxikovat bilirubin a také *chloramfenikol* (vznik nebezpečného grey syndromu). Ve stáří lze počítat s možným úbytkem biotransformační kapacity, jsou však velké individuální rozdíly. Sníženy bývají spíše oxidační reakce (např. dealkylace a hydroxylace - *pethidin*, *diazepam*). Je snížen jejich „first pass effect“ (*propranolol*, *lidokain*, *morfin*).

Dieta: Inhibice metabolismu léčiv grapefruitovou šťávou (bioflavonoidy), u těžkých malnutričních stavů

Genetické faktory: Řada enzymů vykazuje polymorfismus - např. CYP.

Indukce enzymů: Typickým příkladem látky indukující je *fenobarbital*. Tato látka však kromě toho, že zvyšuje svůj vlastní metabolismus, ovlivňuje též metabolismus jiných látek (endo- i exogenních) např. *tolbutamidu*, *fenytoinu*, *kortizolu*, *kumarinu*). Jedině CYP2D6 není indukovatelný

Vliv onemocnění: Vzhledem k tomu, že játra jsou základní orgán v metabolismu léčiv, mohou některá onemocnění jako hepatitida, alkoholové poškození jater, biliární cirhóza, tuková játra a karcinom jater narušit biotransformaci léčiv.

Chronofarmakologické vlivy: U řady látek lze pozorovat závislost účinku (metabolismu) na denní době, kdy látka byla aplikována (kortikoidy, *lithium*).

Inhibice biotransformace: Některé inhibitory jsou specifické, např. CYP3A (*erytromycin*, *klaritromycin*, blokátory Ca-kanálů, obsahové látky z grapefruitové šťávy). Další inhibitory jsou nespecifické - blokují více CYP enzymů (*cimetidin*, *fluoxetin*)

Přehled nejdůležitějších substrátů, inhibitorů a induktorů jednotlivých izoformů důležitých v metabolismu léčiv u člověka.

CYP	Substráty		Substráty		Inhibitory		Induktory
1A2	amitriptyline caffeine clomipramine cyclobenzaprine fluvoxamine estradiol	haloperidol imipramine mexiletine naproxen ondansetron	phenacetin propranolol riluzole ropivacaine tacrine	theophylline verapamil warfarin zileuton zolmitriptan	amiodarone cimetidine fluoroquinolones fluvoxamine furaflavine	interferon methoxsalen mibefradil ticlopidine	broccoli brussels sprouts char-grilled meat insulin methyl cholanthrene modafinil nafcillin a-naphthoflavone omeprazole tobacco
2B6	bupropion cyclophosphamide ifosfamide				thiotepa		phenobarbital phenytoin rifampin
2C19	amitriptyline citalopram clomipramine cyclophosphamide diazepam hexobarbital imipramine N-deME	indomethacin lansoprazole S-mephenytoin R-mephobarbital moclobemide nelfinavir nilutamide	omeprazole pantoprazole phenytoin phenobarbitone primidone	progesterone proguanil propranolol R-warfarin teniposide	cimetidine felbamate fluoxetine fluvoxamine indomethacin ketoconazole lansoprazole	modafinil omeprazole paroxetine probenicid ticlopidine topiramate	carbamazepine norethindrone prednisone rifampin
2C9	amitriptyline celecoxib diclofenac fluoxetine fluvastatin	glipizide ibuprofen irbesartan losartan naproxen	phenytoin piroxicam rosiglitazone sulfamethoxazole suprofen	tamoxifen torsemide tolbutamide S-warfarin	amiodarone fluconazole fluvastatin fluvoxamine isoniazid lovastatin paroxetine	phenylbutazone probenicid sertraline sulfaphenazole teniposide trimethoprim zafirlukast	rifampin secobarbital
2D6	alprenolol amitriptyline amphetamine	dextromethorphan encainide flecainide	S-metoprolol mexiletine minaprine	propafenone propanolol quinoxan	amiodarone celecoxib chlorpheniramine	levomepromazine methadone moclobemide	dexamethasone rifampin

	bufuralol carvedilol chlorpromazine clomipraminecodeine debrisoquine desipramine dexfenfluramine	fluoxetine fluvoxamine haloperidol imipramine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine	nortriptyline ondansetron paroxetine perhexiline perphenazine phenacetin phenformin	risperidone sparteine tamoxifen thioridazine timolol tramadol venlafaxine	chlorpromazine cimetidine clomipramine cocaine doxorubicin fluoxetine halofantrine	paroxetine quinidine ranitidine reduced haloperidol ritonavir sertraline terbinafine	
2E1	acetaminophen aniline benzene chlorzoxazone	enflurane ethanol	halothane isoflurane methoxyflurane N,N-dimethylformamide sevoflurane theophylline		diethyl-dithiocarbamate disulfiram		ethanol isoniazid
3A4	alfentanil alprazolam amlodipine astemizole atorvastatin azithromycin buspirone caffeine cerivastatin chlorpheniramine cisapride clarithromycin cocaine codeine cyclosporine	dapsone dextromethorphan diazepam diltiazem erythromycin estradiol felodipine fentanyl finasteride haloperidol hydrocortisone indinavir lercanidipine lidocaine	lovastatin methadone midazolam nelfinavir nifedipine nisoldipine nitrendipine odanestron (in part) pimozide progesterone propranolol quinidine quinine ritonavir salmeterol	saquinavir sildenafil simvastatin tacrolimus (FK506) tamoxifen taxol terfenadine testosterone trazodone triazolam verapamil vincristine zaleplon zolpidem	amiodarone azithromycin cimetidine ciprofloxacin clarithromycin delaviridine diethyl-dithiocarbamate diltiazem erythromycin fluconazole fluvoxamine gestodene grapefruit juice	indinavir interleukin-10 itraconazole ketoconazole mibefradil mifepristone nefazodone nelfinavir norfloxacin norfluoxetine ritonavir saquinavir	barbiturates carbamazepine efavirenz glucocorticoids modafinil nevirapine phenobarbital phenytoin pioglitazone rifampin St. John's wort troglitazone

13. Eliminace léčiv, biologický poločas. Faktory ovlivňující eliminaci

Eliminace označuje souhrnně odstranění látky z oběhu, to se může stát jednak její přeměnou (**metabolická eliminace**), jednak jejím vyloučením (**exkrece**).

Exkrece je primárně renální či biliární, ostatní cesty jsou zcela okrajové! (Maličký zlomek může být vydýchán, ztracen potem, v odhozených buňkách, ejakulátu, při amputaci končetin nebo při liposukci). Látky, které jsou zcela závislé na jedné z těchto cest, jsou náchylnější k ovlivnění eliminačního poločasu při selhávání dotčeného orgánu nebo v případě lékových interakcí (např. digoxin je zcela závislý na renální eliminaci).

Ledviny: Filtrace glomerulární – do 20 000 (jen volná frakce)

Aktivní tubulární sekrece – nosiče kyselých a zásaditých (OATP, OCTP,...) a další..... (většina léčiv)

Difúze – reabsorpce, „ionizační past“ – lépe se reabsorbují neionizované látky

Hlavní parametry popisující eliminaci jsou poločas a clearance.

Poločas udává, za jak dlouho klesne koncentrace látky na polovinu (týká se tedy jen kinetiky 1. řádu).

Farmakologická křivka: První řád – u většiny léčiv, to je ta „naše“ exponenciála

Nultý řád – úbytek nezáleží na hladině ale je pořád stejně rychlý, dokud se vše neeliminuje –EtOH, salicyláty, teofylin

Clearance udává, jaký objem se očistí za jednotku času (hypotetický objem, protože dochází k neustálému míšení a očištěná krev se vrací do oběhu). Objem plasmy zbavený daného léčiva za jednotku času, rozmezí od <1 – 700 ml/min.

CL = rychlost eliminace látky/plasmatická koncentrace látky

Celková = součet renální, extrarenální, hepatální.

Poločas a clearance spolu přímo souvisí: $\text{poločas} = \text{konstanta} \times \text{distribuční objem} / \text{clearance}$

Tedy, čím větší objem, tím delší poločas. Čím nižší clearance, tím delší poločas. Je tedy potřeba si uvědomit, že při zvětšení distribučního objemu (např. výrazný podíl tělního tuku u pacienta léčeného benzodiazepiny) je prodloužen poločas, i pokud je eliminační funkce (játra, ledviny) jinak stejná jako u pacienta, který má tuku méně. Totéž platí v případě zvětšení distribučního objemu třeba v důsledku otoků.

Eliminace může být ovlivněna na úrovni enzymů (inhibitory, induktory CYP), na úrovni ledvin (inhibice transportů, kompetice o transport, přímé ovlivnění funkce ledvin) a např. i ovlivněním pH (tzv. ionizační past při předávkování kys. acetylsalicylovou, kde se využívá alkalizace moči ke snížení reabsorpce látky z primární moči).

14. Nespecifické a specifické účinky, základy receptorové teorie

Specifický účinek – látka vyvolává změnu v organismu vazbou na nějakou **cílovou strukturu** (receptor, enzym, signální molekula, ...) a mění tak funkci buňky, tkáně nebo orgánu. Takto funguje většina léků. Příklady: *adrenalin* – aktivuje adrenoreceptory alfa a beta, *citalopram* – inhibuje transportér pro zpětné vychytávání serotoninu, *moklobemid* – inhibuje enzym odbourávající serotonin, *natalizumab* – deaktivuje signální molekulu alfa4-integrin, ...

Nespecifický účinek – látka působí svými **fyzikálními či chemickými vlastnostmi**, nespecificky. Takovýchto léků je méně, ale jsou celkem běžné. Příkladem mohou být antacida (neutralizují kyselinu), kontrastní látky (fyzikálně brání průchodu záření), osmotické diuretikum *manitol* (drží vodu) nebo osmotická projímadla (totéž), plasmaexpandéry, infuzní roztoky obecně, aktivované uhlí, oční kapky ke zvlhčení oka...

Receptorová teorie používá modely receptorových systémů k vysvětlení účinku léků (v širším slova smyslu je receptorem pro lék cílová makromolekula, tedy třeba enzym, nemusí se jednat o buněčný receptor v pravém slova smyslu). Receptor vykazuje strukturální a sterickou **specifitu** k ligandu, je ho omezené množství (je satureovatelný) a vazba ligandu vede k nějaké detekovatelné události. Každá látka může mít **afinitu** – váže se na receptor, a **vnitřní aktivitu** – receptor aktivuje, vyvolává odezvu. V závislosti na koncentraci léku v tzv. biofázi (místo účinku) dochází k obsazování receptoru s určitou pravděpodobností. To vede ke klasické esovitě závislosti účinku na koncentraci, kdy při vysokých koncentracích jsou již obsazeny skoro všechny receptory, a další zvyšování vede jen k malé změně účinku. Vedlejší účinek => dáno interakcí léčiva s vícero receptory (bisulepin (Dithiaden), difenhydramin – antiemetikum a antihistaminikum).

Klasické receptory dělíme na **nitrobuněčné** (kortikoidy, hormony štítné žlázy) a **transmembránové**: s G-proteinem spřažený (opiáty, sympatikus), iontový kanál (nikotinové, GABA komplex), kinázové (inzulín). Existují však i další typy receptorů (toll-like a další).

15. Vztah léčiva a receptoru (agonismus atd; selektivita a stereospecifita a jejich praktický význam)

Abychom mluvili o vztahu léčiva k receptoru, musí mít léčivo k receptoru afinitu, tj. je schopno se na receptor vázat. Pokud nemá žádnou afinitu (řekněme betablokátor k receptoru pro glukokortikoidy), je otázka po vztahu irelevantní, látka pak není ani agonista, ani antagonist, není prostě nic.

(Plný) agonista je látka, která má k receptoru afinitu (váže se na něj) a zároveň na něm má vnitřní aktivitu (je schopna jej aktivovat). To je klasický vztah endogenního ligandu, jako je třeba *adrenalin*, *acetylcholin*, *serotonin* a podobně.

Látka, která se naváže na receptor a vyvolá v buňce méně výraznou odezvu, se nazývá **parciální agonista** (má nižší vnitřní aktivitu). Tato látka ani při maximální koncentraci nikdy nevyvolá stejný účinek jako agonista (protože i při obsazení 100 % receptorů nepovede ke stejné silné aktivaci).

Existuje i tzv. **superagonista**, tedy látka schopná vyvolat po navázání na receptor silnější odezvu, než přirozený plný agonista. Ve výše uvedeném grafu by taková látka byla nad červenou čarou. Příkladem jsou např. superagonisté receptorů pro pohlavní hormony s využitím v léčbě některých onemocnění.

Látka, která se na receptor váže (má afinitu), ale nevede k jeho aktivaci, brání obsazením vazebného místa vazbě agonisty a působí tedy jako **antagonista**. Podle charakteru vazby jsou antagonisté kompetitivní (nejčastěji) nebo nekompetitivní. Důležité je uvědomit si, že parciální agonista působí vůči plnému agonistovi jako antagonist (pokud je receptor obsazen látkou s nízkou potencí, brání plné aktivaci receptoru potentnějším agonistou).

Látka, která se váže jen k určitému podtypu receptoru (např. β_2 receptoru) se nazývá **selektivní agonista**. Selektivita označuje jen specifitu k určitému podtypu, nevyjadřuje se k potenci (selektivní agonista tedy může být plný, parciální či superagonista). Stejně tak existuje **selektivní antagonist**.

V novějším popisu některých receptorových systémů existuje i tzv. **inverzní agonista**. Tato konstrukce předpokládá složitější interakci než je klasický „zámek a klíč“. Některé receptory přecházejí spontánně do různých konformací, přičemž v některých jsou schopny se spontánně aktivovat i bez přítomnosti ligandu. Klasický antagonist obsadí vazebné místo pro agonistu, ale neovlivňuje tuto spontánní aktivaci. Tedy i při plné „blokádě“ klasickým antagonistou může být přítomna určitá konstitutivní aktivita receptoru. Inverzní agonista se váže na receptor v konformaci, kdy není schopen spontánní aktivace a tím snižuje účinek ještě pod úroveň dosaženou antagonistou. Příkladem takového systému může být GABA receptorový systém nebo kanabinoidní systém.

Stereospecifita je schopnost receptoru vázat jen určitou formu látky (nejčastěji levotočivou). Některé léky jsou podávány jako racemáty (směs více forem), kdy třeba jen určitá isoforma je aktivní (příkladem je *omeprazol*). Někdy může mít pravotočivá forma jiný účinek (+/- *tramadol*) a někdy může dokonce být zodpovědná za nežádoucí účinky (+/- *cetirizin*).

Změny ve funkci receptorů

desenzitizace (tachyfyaxe) – opakovaným podáním agonistů (minuty, hodiny) kdy látka ještě není metabolizována

- snížená odpověď na běžné dávky (např. *efedrin* na krevní tlak, někdy beta adrenomimetika při asthma bronchiale), buď na danou látku, nebo dokonce i pro látky jiné se stejným mech. účinku
- příčiny – úbytek receptorů, změny ve struktuře (fosforylace), vyčerpání mediátorů či efektorů

tolerance – návyk, nejčastěji zvýšený metabolismus nebo upregulace receptorů, potřeba vyšší dávky.....

- nemusí pro všechny účinky stejně – *morfin*: návyk na analg. účinek, ale netýká se obstrukce a miózy (zúžení zornic)

hypersenzitivita – po dlouhodobém blokování a následném podání agonisty nebo vysazení blokujícího antagonisty (rebound fenomén = syndrom z vysazení léčby – pomalé vysazování beta blokátorů)

- často syntéza nových molekul receptoru

receptorové choroby – autoprotilátky, mutace (SNP) v genech pro receptory, gen. polymorfismus

16. Typy receptorů, přenos signálu receptory

Dělení receptorů dle výskytu

1. v buněčné membráně: iontové kanály/ovlivnění AC
2. v buňce – recept. steroidních hormonů
3. molekuly extracelulárních enzymů – plasmatická acetylcholinesteráza

Mechanismy přenosu signálu přes cytoplasmatickou membránu

1. ligand rozpustný v tucích
2. transmembránová receptorová bílkovina
3. transmembránový iontový kanál
4. spřažené receptory s G proteinem
5. neznáme: růstový hormon, interferon, lymfokiny,...

Druzí poslové: cAMP, kalcium a fosfoinositidy, cGMP - společný motiv – fosforylace (tyrosinkinázy, proteinkinázy)

Molekulární mechanismy účinku léčiv – 4 hl. cíle (místa zásahu) léčiv na molekul. úrovni:

1. **receptory** – membránové: *receptory na iontových kanálech*, *receptory spřažené s G proteiny*, *receptory na kináze* – intracelulární
2. **iontové kanály** - napětově řízené kanály
 - *vápníkové kanály* – Ca^{2+} do buňky, blokátory vápníkových kanálů
 - *sodíkové kanály* – Na^+ do buňky, blokují lokální anestetika
 - *draslíkové kanály* – K^+ do buňky, tlumí deriváty sulfonylurey

- kanály řízené ligandy (přímo nebo cestou 2. poslu), G proteinem, aj.
3. **transportní molekuly** - pumpy
 - *sodíková pumpa* – Na^+/K^+ ATPáza, pumpuje Na^+ ven z buňky, tlumí ji srdeční glykosidy
 - *protonová pumpa* – H^+ ven z buňky, inhibitory protonové pumpy

- transportéry (přenašeče): *transportéry pro NA*, *5-HT* (zpětné vychytávání do nervového zakončení, tlumí je thymoleptika)
4. **enzymy** jsou místem působení asi 30% léčiv
 - cholinesterázy – léčiva inhibující enzym = inhibitory cholinesteráz
 - cyklooxygenázy – nesteroidní antirevmatika
 - monoaminoxidázy – IM AO
 - angiotenzin konvertující enzym – inhibitory ACE
 - HMG-KoA reductáza – statiny

Receptory na iontových kanálech (ionotropní receptory):

- asi 90% synapsí v CNS, pro rychlé děje (msec.)
 - příklady: nikotinový receptor - pentamerní struktura – 5 jednotek obklopuje kanálek, který je v klidu uzavřený,
 - pro Na^+ + (dovnitř), K^+ (ven), po vazbě dvou molekul ACh (též i nikotinu)
- GABA A receptor - pentamerní struktura

Receptory spřažené s G proteiny (metabotropní receptory)

- místo působení asi 45% léčiv, pomalejší děje (sec.-min.)
 - příklady: β -adrenergní receptory, muskarinové receptory, GABA B
1. RECEPTOR: sedminásobný průnik membrány, extracelulární část (NH_2 konec), intracelulární část (carboxy konec), místa pro vazbu ligand, G proteinu

2. **G PROTEIN**: trimér, jednotka $GDP \leftrightarrow GTP$, GTPázová aktivita, stimulace (G_s), inhibice (G_i) efektoru aj. G prot.
3. **EFEKTOR**:
 - a/ enzym:
 - adenylátcykláza – 2.posl. cAMP→
 - fosfolipáza C – 2. poslové IP_3 (uvolnění Ca^{2+}), DAG→
 proteinkinázy→aktivace buněčných funkcí (např. kontraktilních proteinů, transportérů, iontových kanálů)
 - b/ iontový kanál

Receptory obsahující proteinkinázovou (tyrosinkinázovou) aktivitu

- receptor je přímo spřažen s fosforylací proteinu
- Insulinový receptor, receptory pro cytokiny,...
- trvá sekundy až minuty

17. Dávkování léčiv. Typy dávek, terapeutická šíře a terapeutický index. Individualizace dávkování.

Dávky léčiv

Určení správné dávky léku je podmínkou úspěšnosti léčby. Doporučené dávkování jednotlivých léčiv najdeme ve všech informačních zdrojích pro lékaře, vždy je však třeba zvažovat situaci konkrétního pacienta a případně dávku upravit. Lékař musí být také informován o posledních poznatcích ve svém oboru, neboť pohledy na dávkování se mohou na základě výsledků výzkumu a klinických zkušeností radikálně měnit.

Dávky léčiv jsou obvykle uváděny v hmotnostních jednotkách, nejčastěji miligramech (případně gramech, mikrogramech). U vysoce účinných látek je dávkování někdy uváděno v přepočtu na hmotnost pacienta (mg/kg), nebo na povrch těla (mg/m²). I pokud tomu tak není, je třeba si uvědomit, že doporučené dávky bývají stanoveny pro osoby průměrné hmotnosti s normálními funkcemi orgánů, zodpovědných za metabolizaci a eliminaci léků.

U některých látek biologického původu (vitaminy, penicilinová antibiotika, inzulin) je dávkování uváděno v mezinárodních jednotkách (I.U. – international units), které charakterizují jejich biologickou aktivitu bez ohledu na způsob výroby nebo obsah příměsí.

Dávky terapeutické a maximální

Dávku, kterou používáme v léčbě, nazýváme terapeutická dávka (*dosis therapeutica*). Orientační hodnoty obvyklé terapeutické dávky jsou sice uvedeny v lékopise, tam však mají význam spíše při předpisu IPLP. Při mnohem obvyklejším podání HVLP se při určení léčebné dávky řídíme především dávkováním doporučeným výrobcem léčivého přípravku. To bylo ověřeno v klinických studiích a potvrzeno státní registrační autoritou jako účinné a bezpečné.

Lékař samozřejmě někdy používá dávkování jiné, neboť musí přizpůsobit dávku stavu pacienta a aktuální klinické situaci.

Zanedbatelný není ani význam lékové formy a spolupráce (compliance) pacienta. Než nechat krátkozrakého parkinsonika po CMP užívat třikrát denně čtvrt tablety, může být účelnější zvážit změnu terapie. U mnoha moderních látek je zřetelný trend vyrábět přípravky tak, aby se dávkoval stylem „jedna tableta jednou denně“. Pokud je přípravek k dispozici v dostatečném rozsahu dávek v jedné tabletě, nelze nic namítat – z hlediska spolupráce pacienta je to nejeftektivnější. Je-li přípravek vyráběn jen v jedné síle, mělo by nás to vést k jisté opatrnosti – aby byla dávka účinná u všech pacientů, bude zřejmě poněkud nadsazena.

Některé léčivé látky mají lékopisem stanoveny maximální dávky. Je to **maximální jednotlivá dávka (*dosis maxima singula*, zkratka DMS) a maximální denní dávka (*dosis maxima pro die*, DMD)**. Tyto dávky samozřejmě můžeme v odůvodněných případech překročit.

Obvyklé je to například u opioidních analgetik, na které se rychle rozvíjí tolerance, u pacientů s neztižitelnými bolestmi, nebo u léků nejzávažnějších akutních stavů (adrenalin).

Dávky léčiv pro děti

U dětí mladších 15 let nelze použít dávky pro dospělé, a to ani přepočtené na tělesnou hmotnost, neboť v dětském věku může být výrazně odlišná reaktivita na léčiva i farmakokinetické parametry. Většina léků, používaných u dětí, má dávkování doporučené výrobcem. Dětské dávky některých látek jsou také uvedeny v lékopise. Pokud tomu tak není, lze použít orientační výpočet z dávky pro dospělé. Nejtěsněji koreluje dávka pro děti s povrchem těla, takže lze použít vzorec:

Dávka pro dítě = povrch těla dítěte v m² x dávka pro dospělého / 1,73

Povrch těla dítěte lze nalézt v nomogramech, nebo i vypočítat; při známých matematických schopnostech studentů medicíny a lékařů se o to budeme raději pokoušet co nejméně.

Není-li jiná možnost, nebo při podávání léků málo účinných, můžeme použít velmi hrubě orientační výpočet z věku dítěte:

Dávka pro dítě = dávka pro dospělého x věk dítěte / 20

U některých látek je však z různých důvodů dávka pro děti vyšší, než by odpovídalo přepočtům podle hmotnosti nebo povrchu těla (například u teofylinu nebo digoxinu).

Dávky toxické a letální

Dávku, která u jedince vyvolá toxické příznaky, nazýváme toxická dávka (*dosis toxica*), dávka, která jej usmrtí je dávka smrtelná (*dosis lethalis*). Tyto dávky se pro nově zkoušená léčiva stanovují v toxicitních studiích na pokusných zvířatech. Důležitým parametrem je zejména střední smrtelná dávka (LD50), tedy dávka, která v experimentu usmrtí polovinu z počtu pokusných zvířat, kterým byla podána. Toxické a letální dávky pro člověka jsou pochopitelně určeny pouze odhadem – přepočtem na hmotnost z pokusu na zvířeti, nebo na základě náhodně získaných empirických zkušeností.

Definované denní dávky

V mnoha informačních zdrojích najdeme také údaj o definované denní dávce (DDD). Jedná se o statistickou veličinu, která je určena k vyjádření spotřeby léčiv. Je stanovována pro jednotlivé účinné látky komisí WHO v rámci systému ATC/DDD. Stanovuje se jako průměrná udržovací dávka pro dospělého pacienta v hlavní indikaci. Při stanovování DDD je dodržován princip ekvipotence, tzn. efekt jedné DDD by měl být stejný v rámci příslušné ATC skupiny do 4. nebo 3. hladiny třídění.

Je třeba zdůraznit, že definovaná denní dávka je statistickou jednotkou (jako například tunokilometr nebo kilowatthodina), která není určena k volbě dávkování léků u konkrétních pacientů a podobným ryze terapeutickým účelům. Na této skutečnosti nic nemění ani fakt, že u léčiv s velmi jednoduchými dávkovacími schémata (moderní antihypertenziva, antibiotika) se DDD často kryje s obvyklou terapeutickou dávkou.

S DDD se můžeme setkat v údajích o spotřebě léčiv v různých zemích nebo zdravotnických zařízeních. K tomu se používají relativní jednotky, jako je například počet spotřebovaných DDD na 1000 obyvatel a den. Je to jediný skutečně objektivní způsob, jak kupříkladu zjistit, zda se v ČR spotřebovává více antibiotik než v Nizozemí a podobně.

Dávka nárazová

Nárazovou dávku (bolus) podáváme chceme-li dosáhnout vysoké koncentrace léčiva v organismu a maximálního účinku.

Nasycovací dávka

Nasycovací dávka je taková dávka, při které se musí dosáhnout určité koncentrace v organismu, než se projeví účinek léčiva. Je zpravidla rozdělena do jednotlivých dílčích dávek. Po nasycení organismu léčivem se udržuje hladina na stálé výši udržovacími dávkami. Např. *aminoglykosidy*, *amiodaron*.

Základní faktory dávkování farmaka

1. *cesta přívodu farmaka – biologická dostupnost (F) u extravaskulární aplikace*
2. *dávka (D) – množství jednorázově podaného léčiva*
3. *dávkovací interval (T) – poměr FD/T tj. poměr dávky a dávkovacího intervalu*
4. *trvání léčby*

- Při opakovaném podávání léčiva pozorujeme v plasmě typické střídavé kolísání hladiny léčiva v závislosti na jednotlivých dávkách. Takovéto změny hladiny lze vyjádřit komplexními farmakokinetickými rovnicemi
- Je-li při opakovaném podávání dávkovací interval kratší než 1,44 násobek eliminačního poločasu, dochází vždy ke kumulaci látky (léčiva). Tato kumulace léčiva v organismu je obecný farmakokinetický jev. Kumulace může být žádoucí (vytváří-li konstantní terapeutické hladiny léčiva v organismu) nebo nežádoucí, hrozí-li nebezpečí toxických účinků látky

Terapeutický index

Terapeutický index (TI) informuje o relativní bezpečnosti léčiva. Je dán poměrem mezi dávkou toxickou (TD) a minimální účinnou (ED).

$$TI = TD_{50} / ED_{50}.$$

Čím vyšší je TI, tím větší je relativní bezpečnost léčiva.

Léčiva s vysokým TI – např. *penicilin*.

Léčiva s nízkým TI – např. *digoxin*, *warfarin*, *teofylin*.

Terapeutická šíře

Terapeutická šíře (účinnost) je dána rozdílem TD a ED. Určuje o kolik se může zvednout dávka → informuje o absolutní hodnotě rozdílu uvedených dávek, nikoliv však o relativní schopnosti látky vyvolat terapeutické a toxické příznaky.

Individualizace dávkování

Účelem TDM je také návrh dávkovacího režimu pro konkrétního pacienta. Nejdůležitější je věk a funkce ledvin. Kolísání plazmatických hladin léku může být způsobeno zdravotním stavem, polymorbiditou, interakcí léčiv, u kriticky nemocných, starých, novorozenců nebo chronicky nemocných.

18. Terapeutické monitorování léčiv

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) je prostředek pro nalezení optimálního dávkovacího intervalu s cílem co největšího **snížení toxicity** a současném **zachování účinku**. Jedná se o stanovení koncentrace hladin léčiv v biologických vzorcích, které se hodnotí v souvislosti s klinickým stavem.

Metoda individualizace dávkování. Základem je měření (plazmatických) hladin léků. Provádí se tam, kde je vztah hladina-účinek (to je podmínkou, aby se TDM mělo význam) a kde léčivo vykazuje úzké terapeutické okno (tj. tam, kde tuto informaci nutně potřebujeme).

TDM se provádí v těchto případech

- nesnadná monitorace účinku léčiva
- složitý mechanismus účinku
- toxicita (nízký terapeutický index – *digoxin*, *metotrexát*)
- předpoklad významné interakce léčiv
- podezření na sníženou účinnost léčiva u konkrétního pacienta
- intoxikací, prevence intoxikací
- genetický polymorfismus (rychlí a pomalí metabolizátoři, velké interindividuální rozdíly v účinku – *teofylin*)
- profylaktické podávání léčiv
- pochybnost o compliance (spolupráci) pacienta

Individualizace dávkování

Účelem TDM je také návrh dávkovacího režimu pro konkrétního pacienta. Kolísání plazmatických hladin léku může být způsobeno zdravotním stavem, polymorbiditou, interakcí léčiv, u kriticky nemocných, starých, novorozenců nebo chronicky nemocných.

1. Změření koncentrace léčiva v plazmě
2. Výpočet kinetiky na základě znalosti doby podání, intervalu a délky podávání, dosavadní dávky a způsobu podání, parametrů pacienta, věk, hmotnost, výška, pohlaví, clearance K_r
3. Doporučení dalšího dávkování

Strategie

Nejprve bývá stanovena **terapeutická koncentrace**, které má být dosaženo. Dolní hranicí je terapeutický účinek, horní hranice již vykazuje toxické účinky. Proto se volí přibližně střed tohoto rozmezí. Léčiva se většinou podávají ve formě opakovaných dávek nebo kontinuální infuzí. Proto je cílem stanovení vhodné **udržovací dávky**. Někdy je však potřebné, aby bylo cílové koncentrace (c_{ss} koncentrace v ustáleném stavu) dosaženo již na začátku terapie – je třeba **iniciační** (úvodní, nárazová, loading) **dávka**. To je vhodné zejména u léčiv, u kterých by docílení ustálené koncentrace trvalo příliš dlouhou dobu s ohledem na účel léčby (např. *lidokain*). Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu, při konstantním přívodu i eliminaci léčiva, se dosáhne přibližně za 4–5 eliminačních poločasů (hladina bude 95–97 % c_{ss}).

Odběr vzorků

Odběr biologických vzorků pro TDM má svá pravidla. Vzorky mají být odebírány po předchozí dávce a před příští plánovanou dávkou. Některá léčiva však jsou po podání velmi rychle eliminována, pak je odběr vzorku vhodný po podání dávky. První vzorek má být odebrán po dvou eliminačních poločasech. Sice ještě nedošlo k ustálení stavu, ale můžeme tak předejít poškození pacienta při podávání toxických léčiv. Pokud je naměřená koncentrace 90 % koncentrace očekávané, můžeme rychlost dávkování snížit na polovinu.

TDM je vhodná u těchto léků

- Antibiotika: aminoglykosidy (*gentamicin*, *amikacin*), *vankomycin*
- Antiepileptika: *ethosuximid*, *fenobarbital*, *fenytoin*, *karbamazepin*, *kyselina valproová*, *lamotrigin*, *primidon*
- Thymoprolaktika: *lithium*
- Bronchodilatancia: *teofylin*
- Cytostatika: *busulfan*, *methotrexát*
- Imunosupresiva: *cyklosporin-A*, *mykofenolát mofetil*, *sirolimus*, *tacrolimus*
- Kardiovaskulární léčiva: *digoxin*, antiarytmika, *warfarin*, *heparin*

19. Volba léků, změny farmakokinetiky a terapeutické riziko u starých lidí

Mladý starý od 65, středně starý od 70, starý od 75

Podávání – nevhodné velké tablety, želatinové tobolky, kapky.

Alterace farmakokinetiky

Změny absorpce

- klinicky většinou málo relevantní, vliv polymorbidity
- produkce kyseliny zachována, ale PPI (snížení absorpce např. *flukonazolu*)
- nedostatečný příjem tekutin
- snížení prokrvení, hypomotilita střeva, zpomalené vyprazdňování
- většinou zpomalená, ale zachovaná

Změny distribuce

- relativní pokles plazmatického albuminu (snížení vazby - *fenytoin*)
- relativní pokles svalové hmoty (*digoxin*)
- pokles vody (*peniciliny*, *aminoglykosidy*)
- relativní zvýšení tuku (*diazepam*)

Změny metabolismu

- bypass jater může snížit FPE
- pokles metabolické aktivity hlavně 1. fáze
- prodloužení poločasu eliminace: *paracetamol*, *teofylin*, *metipranolol*, *barbituráty*, *nifedipin*

Změny eliminace

- snížené prokrvení ledvin, pokles glomerulární filtrace, částečně i tubulárních funkcí
- redukce dávkování: *digoxin*, *aminoglykosidy*, *lithium*, *statiny*
- zhoršení při dehydrataci/obstrukci může být velmi rychlé
- CAVE odhad clearance výpočtem, vzorce selhávají u velmi starých/kachektických/obézních...

Změny farmakodynamiky

- Nedostatečné kompenzační mechanismy – zvýšená incidence NÚ
- Alterace odpovědi na receptorové úrovni
 - *digoxin* - zvýšená senzitivita ATPázy
 - snížená senzitivita beta-receptorů - betamimetika (avšak hypokalemizující účinek plně zachován)
- Alterace fyziologické odpovědi
 - zvýšené riziko hypotenze u antihypertenziv
 - vyšší citlivost k antikoagulaci
 - vyšší odpověď na hypnotika, sedativa, antidepresiva a neuroleptika

Obecné problémy

Compliance - poruchy paměti, zmatenost

(adherence)- komplikované dávkování

- nevhodné lékové formy
- nákladnost léčby
- většinou chyba na straně lékaře!

Léky obecně nevhodné ve stáří

- **Beersova kritéria, START/STOP kritéria** a další
- U některých léků ve stáří riziko převažuje nad přínosem, obecně ty s úzkým terap. rozmezím, sedativní, anticholinergní,
- Anticholinergní NÚ: *antihistaminika*, *antidepresiva* (TCA), *močová spasmolytika*, *antipsychotika*, *indometacin*
- Benzodiazepiny s aktivními metabolity nebo dlouhým $t_{1/2}$: *diazepam*, *chlorodiazepoxid*
- Centrálně působící látky: *alfa metyldopa*, *klonidin*, *moxonidin*, *rilmenidin*
- Analgetika: *meloikam*, *etorikoxib*, *diklofenak*, *pentazocin*, *pethidin*, *indometacin*

Polyfarmacie - mnoho diagnóz

- snaha léčit všechny diagnózy za každou cenu
- léčení laboratorních hodnot nebo nálezů
- nezohlednění prognózy dožití

- nepředvídatelnost interakcí
- volně prodejné přípravky
- většinou chyba na straně lékaře(ů)!

Polypragmazio - neznalost nevhodných léků

- neznalost účinných látek
- neznalost interakcí
- neznalost léčby předepsané jiným lékařem
- předpis bez anamnézy a vyšetření
- vždy chyba na straně lékaře(ů)!

20. Volba léků, dávkování, zvláštnosti farmakokinetiky a terapeutické riziko u dětí

Osobitosti farmakoterapie v dětství

- Léky netoxické pro dospělého mohou těžce postihnout plod nebo dítě (thalidomid)
- Spektrum vedlejších a toxických účinků u dětí odlišné (tetracykliny)
- Dítě se vyvíjí a roste
- Farmakokinetika nepřímo závisí od věku a velikosti dítěte
- Off-label – má specifika, ale použití v jiné dávce/formě/indikaci
- Unlicensed – nemá specifika pro děti

Výpočet dávky

- Přepočet na povrch těla: povrch těla dítěte v m² × dávka pro dospělého / 1.7
 - o povrch těla odečítáme z nomogramů
- přepočet na věk, na hmotnost
- Přepočet na dávku: Nejvyšší dávka u dosp. × věk dítěte v letech / 20

Období dětského věku

- Novorozenec: od narození do 28. dne života
- Kojenec: 2.-12. měsíc života
- Batole: 1. až 3. narozeniny
- Předškolák: den po 3. narozeninách až 6. narozeniny
- Školák: do dne 15. narozenin
- Dospívající: období mezi počátkem dospívání a dospělostí

Změny absorpce

- zpomalení vyprazdňování žaludku a peristaltiky
- snížená kyselost žaludeční šťávy (stabilizace pH mezi 1. a 2. rokem)
- rychlejší absorpce *penicilínu* u novorozenců, pomalá resorpce *fenobarbitalu*
- snížené vylučování enzymu pankreatu a menší počet sekrečních buněk ve střevě

Změny distribuce

- ↓ vazba léčiv na sérové bílkoviny, ↓ koncentrace sérových bílkovin
- kompetice léčiv s bilirubinem- *sulfonamidy*-jádrový ikterus
- CTV u novorozenců 80% hmotnosti, u dospělého 55-60%
- ECT 50% těl. hmotnosti, v dospělosti 20-25%
- Největší pokles objemu CTV a ECT v prvním roce života

Změny metabolismu

- jaterní enzymy nezralé – CAVE *paracetamol*, *morfin*
- CYP 3A7 neaktivnější v dětství, CYP 3A4 v dospělosti
- ↓ aktivita glukuronyltransferázy (gray syndrom u *chloramfenikolu*, HA u vit. K)
- ↓ oxidace (↓ metabolisme *fenytoinu*, *diazepamu*)
- alternativní formy metabolismu (*fenobarbital*- vážne konjugace, metabolizuje se hydroxylací)

Změny exkrece

- snížená vylučovací schopnost léků především u novorozenců a kojenců závisí na :
 - snížené aktivitě enzymů metabolizujících léky v játrech

- snížené exkrekční schopnosti ledvin (tubulární sekrece dozrává později než glomerulární filtrace)

Obecné problémy

- Non-compliance (nedostatečné poučení rodičů o potřebě léčby)
- Volba léku, léková forma (do 5 let roztok), jednoduché dávkování
- Pozitivní sledování – chronici
- Unlicensed – nejsou specifika pro děti x off-label – specifika jsou, ale použití v jiné indikaci/dávce/formy
- Čípky – např. *antipyretika*
- Aerosoly – použití spaceru

Léčiva riziková/KI

- Tetracykliny - poškození kostí, zubů
- Choramfenikol - Grey baby syndrome
- Kortikosteroidy - poruchy růstu (pozor i na topickou aplikaci)
- ASA (a diklofenak) - Reyeův syndrom
- Valproát - hepatotoxicita (častěji než u dospělých)
- Karbamazepin - kožní NÚ

21. Volba léků, změny farmakokinetiky a terapeutické riziko v graviditě a laktaci

Gravidita

Alterace farmakokinetiky

- Nejsou příliš významné
- absorpce - bez větších změn
 - v prvním trimestru nauzea a zvracení může snižovat hladinu léku
 - snížená produkce HCl a zvýšení sekrece hlenu vede ke zvýšení pH žaludku
 - ↓ intest. motilita dána ↑ hladinou progesteronu zpomaluje vyprazdňování žaludku a střeva → ovlivnění Tmax
 - zvýšená minutová ventilace vede ke zvýšenému vstřebávání inhalovaných farmak, snížená parenterální absorpce léku ze svalů z důvodu sníženého odtoku krve z DKK
- distribuce
 - zvýšení plazmatického volumu a distribučního volumu až o 50%, nárůst CTV až o 20% (placenta, plodová voda a plod), zvýšený minutový srdeční objem (zvýšení prokrvení ledvin a dělohy) → z toho všeho plyne pokles Cmax v séru
 - snížení kce albuminu (fyziologická diluční hypoalbuminemie) a tedy vazby na albumin, steroidní hormony a placentární také snižují vazebnou kapacitu albuminu → stoupá volná frakce léku, která je AKTIVNÍ → kompenzace zvýšeným metabolismem a clearance
- metabolismus: zvýšení, také při vyšší volné frakci, kratší poločas
- eliminace: zvýšení glomerulární filtrace až o 70% (nutnost zvýšení dávek, vhodné měření hladin)

Obecné problémy

- škodlivé účinky na plod v kterékoli fázi těhotenství
- preferovat známé bezpečné léčiva
- nejasná bezpečnost nových léčiv
- pozor na volně prodejné léky a chronické onemocnění (zisk vs. riziko)

Teratogen

- poruchy prenatálního vývoje – vznik vývojových vad

= exogenní látka, která je schopna vyvolat vrozené malformace nebo funkční defekt během embryonálního nebo fetálního vývoje

Teratogenní působení léčiv „načasování“ teratogenního impulsu (tzv. okno)

- druhová specifika působení (zvířecí modely mají jen omezenou hodnotu)
- testování nových léčiv na těhotných ženách je nepřípustné!!
- před implantací – vše nebo nic
- během prvního trimestru mohou léky vyvolat vrozené malformace (teratogenesis)
- **nejvyšší riziko od 3. do 11. týdne gravidity (4.-8.)**
- během druhého a třetího trimestru mohou ovlivnit růst plodu nebo vyvolat funkční poškození

- léčiva podaná krátce před porodem mohou nepříznivě ovlivnit porod či poporodní adaptaci novorozence

Teratogeny v 1. trimestru

- *Fenytoin, carbamazepin, valproat* – def. neurální trubice (spina bifida)
- *Lithium* – srdeční malformace
- *Warfarin* – kostní deformity, chondrodysplasie, CNS defekty = fetální warfarinový syndrom
- *Heparin* – demineralizace kostí u matky
- *Retinoidy* – def. CNS (hydrocefalus), srdce, končetin, jater
- *Androgeny* - virilizace, pseudohermafroditismus
- *Cytostatika* (fluorouracil, metotrexat, cyclofosamid, busulfan..) - malformace končetin a CNS

Riziko poškození ve fetálním období

- *ACEI* - renální selhání, oligohydramnion
- *Tyreostatika* – *carbimazol, thiamazol, propylthiouracil* - hypotyreóza
- *Benzodiazepiny, opioidy* – vznik závislosti, útlum CNS
- *Perorální antidiabetika* - hypoglykémie
- *Anticholinergika* - novorozenecký mekoniový ileus
- *Barbituráty* – vznik závislosti
- *NSA* – konstrukce duktus arteriosus
- *Tetracykliny* – porucha vývoje skloviny, kostní hmoty
- *Warfarin* – intrakraniální hemoragie
- *ASA* (ve vyšších dávkách) – neonatální krvácení
- *Cytostatika* – cytotoxicita

Kategorie rizik dle FDA

A – kontrolované studie u těhotných žen neprokázaly riziko – *levothyroxin, liothironin*

B – studie na zvířatech neprokázaly riziko a kontrolované studie u žen nebyly provedeny – *paracetamol*

C – prokazatelně teratogenní nebo embryocidní u zvířat, žádné studie u žen nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u žen – *teofylin, amlodipin*

D – existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodu nenahraditelnosti v kritických situacích může být podán – *β- blokátory, ACE inhib.* (III. trimestr)

X – riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem – *statiny*

Léky volby

- Hypertenze – *methyldopa, dihydralazin, labetalol, diuretika, Ca blokátory*
- Diabetes – *humánní inzulin*
- Trombózy, chlopenní náhrady – *LMWH*
- Asthma – *topicky steroidy a beta-mimetika*
- Deprese – *SSRI fluoxetin, TCA*
- Zvracení – *metoklopramid, chlorpromazin, ondansetron, antihistaminika*
- Bolesti hlavy – *paracetamol*, akutně běžné dávky NSAID
- Epilepsie - *lamotrigin*

Laktace

Přestup léků do mateřského mléka

- Přestupují téměř všechny léky, nepřestupují – velké molekuly, jako *heparin, inzulin*
- Většina pasivní difúzí (koncentrační gradient)
- Některé aktivním transportem (např. *cimetidin*)
- Transcelulární difúze (prostory mezi buňkami) – nejmenší molekuly
- Přestup závisí na:
 1. farmakokinetice léku v organismu matky
 2. prokrvení mléčné žlázy
 3. anatomii a fyziologii mléčné žlázy
 4. fyzik.-chemické vlastnosti léku (polarita, pK)
 5. složení mléka
 6. pH plasy a mléka
 7. množství tvořeného mléka

Farmakologické ovlivnění tvorby mléka

Snížení: Bromokriptin, Estrogeny, Androgeny, Antihistaminika, Barbituráty, Apomofin, Levodopa, Pyridoxin

Zvýšení: Metoclopramid, Reserpin, Imipramin, Fenothiazin, Sulpirid, TSH

Klinický význam přestupu léku do mateřského mléka

- stupeň přestupu
- frekvence kojení
- množství vypitého mléka
- farmakokinetika léku v organismu kojence
- klinické působení léku na kojence

Léky kontraindikované během kojení

1. *cytostatika, imunosupresiva* – imunosuprese, neutropenie, vliv na růst? , kancerogeneze?
2. *návykové látky* (amfetamin, kokain, heroin, marihuana, LSD, alkohol, nikotin) – ovlivňuje CNS, mateřského chování
3. *námelové alkaloidy* (bromokriptin snižuje laktaci, ergotamin – zvracení, průjem, křeče)
4. *jodidy* – riziko strumy, hypotyreosy
5. *radioaktivní izotopy* – přerušit kojení
6. *solí zlata*
7. *lithium* – vysoké hladiny v mléce, možný efekt na CNS
8. *estrogeny* (orální kontraceptiva) – až po 6. týdnu
9. *thiouracil* – možnost strumy, thyreosuprese, agranulocytóza
10. *amiodaron*
11. *sulfonamidy, chinolony, tetracyklin*

Látky zasluhující zvýšenou opatrnost

- léky ovlivňující CNS – *antidepresiva, antipsychotika, benzodiazepiny*
- léky, u nichž byly hlášeny závažné NÚ – *aspirin* (metabolická acidosa), *atenolol* (beta blokáda), karbamazepin (sedace, hyperexcitabilita, cholestatická hepatitis), *clemastin* (hyperexcitabilita, ospalost), *phenobarbital* (sedace, methemoglobinémie), *sulfasalazin* (krvavý průjem), *metronidazol* (potenc. kancerogenní), *TTC?*
- Antiepileptika: obvykle 40 – 80% koncentrace, sedace, spavost, neprospívání, při přerušení laktace hyperexcitabilita až křeče, nevysazovat, monitorovat hladiny

22. Názvy léčiv, hromadně vyráběné a individuálně připravované léčivé přípravky, označování léčiv.

Názvy léčiv

Každé léčivo je především chemickou látkou, takže má svůj **chemický** název. Užívá se však pouze výjimečně; pro použití v lékařství je nevhodný, neboť je obvykle velmi složitý a existuje v několika variantách.

Základním názvem každého léčiva v daném jazyce je název **generický**. Je obvykle jednoslovný a vytváří se podle určitých pravidel. Většinou je podobný ve všech jazycích, ale nemusí tomu tak být vždy (například paracetamol je v USA a Kanadě znám pod názvem acetaminophen). V textu jej píšeme vždy s malým prvním písmenem.

Ve snaze sjednotit generické názvy vydává WHO pro každé léčivo tzv. **mezinárodní nechráněný název** (rINN – recommended International Nonproprietary Name). Tyto názvy jsou dnes celosvětově preferovány. Jsou stanovovány v latině, angličtině, francouzštině a španělštině.

Název, pod kterým je léčivo uvedeno v lékopise, se nazývá **lékopisný**. Dnes se obvykle jedná o latinskou formu mezinárodního nechráněného názvu.

Pro laickou veřejnost je nejvýznamnější **výrobní** název (chráněný, firemní), který označuje konkrétní přípravek a je vlastnictvím výrobce. Někdy se doplňuje symboly ® nebo TM, které označují, že se jedná o registrovanou obchodní značku. Tento název používáme při předepisování receptů na HVLP. V textu jej píšeme vždy s velkým prvním písmenem. Většina léčiv je vyráběna několika různými výrobci, kteří používají názvy, ze kterých není možno odvodit o jakou látku se jedná (extrémem je diklofenak, který je u nás dostupný pod desítkami různých názvů), což může způsobit nebezpečné komplikace. Nejsou výjimečné případy, kdy pacienti užívají jednu účinnou látku ve dvou přípravcích, což vede k předávkování a ohrožení jejich zdraví. Zvláště vysoké je toto riziko u volně prodejných léčiv.

V odborné medicínské literatuře používáme zásadně názvy generické. Výrobní název použijeme pouze tehdy, chceme-li hovořit o vlastnostech konkrétního přípravku daného léčiva.

TYP NÁZVU	PŘÍKLAD
-----------	---------

Chemický	N-(4-hydroxyfenyl) acetamid
Generický	paracetamol
Mezinárodní nechráněný	paracetamol
Lékopisný	paracetamololum
Výrobní	Paralen, Panadol, Mexalen, Medipyrin, Efferalgan, Daleron, Ben-u-ron a další

Generické a mezinárodní nechráněné názvy novějších léčiv obvykle obsahují informaci o terapeutické nebo chemické skupině, ke které daná látka náleží. Jsou vytvářeny tak, že obsahují společný morfém (tj. nejmenší seskupení hlásek), což může být předpona, kmen nebo – nejčastěji - přípona názvu. Znalost morfému, který charakterizuje skupinu léčiva, může pomoci i studentům a lékařům. Umožňuje určit, do které skupiny léčivo patří, byť jeho název slyšíme poprvé. Takto lze úspěšně budit dojem, že farmakologii skutečně ovládáme.

TYP	MORFÉM	TERAPEUTICKÁ SKUPINA	PŘÍKLAD
prefix	<i>cef-</i>	cefalosporinová antibiotika	<i>cefaklor, cefalexin, ceftriaxon</i>
	<i>gli-</i>	perorální antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey	<i>gliklazid, glipizid, glimepirid</i>
infix	<i>-gest-</i>	gestageny	<i>levonorgestrel, gestoden, norgestimat</i>
	<i>-prost-</i>	prostaglandiny a jejich analoga	<i>alprostadil, dinoprost, misoprostol</i>
sufix	<i>-vastatin</i>	inhibitory HMG-CoA reduktázy	<i>lovastatin, pravastatin, atorvastatin</i>
	<i>-olol</i>	beta-sympatolytika	<i>atenolol, metoprolol, pindolol, celiprolol</i>
	<i>-pril</i>	ACE inhibitory	<i>kaptopril, enalapril, perindopril, spirapril</i>
	<i>-am</i>	benzodiazepiny	<i>diazepam, tofizopam, alprazolam</i>
	<i>-mab</i>	monoklonální protilátky	<i>abciximab, rituximab, adalimumab</i>

Hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP)

Jedná se o léčiva vyráběná **přůmyslově v šaržích** a distribuovaná **v originálních baleních**.

Šarží se rozumí určité množství výrobku vyrobené najednou v jednom výrobním cyklu anebo zhomogenizované během výroby. Základním znakem šarže je její stejnorodost.

Originální balení je vždy označeno výrobním a generickým názvem léčiva, číslem šarže a dobou použitelnosti nebo datem expirace (tj. konečné datum použitelnosti, po kterém přípravek nesmí být použit bez zvláštního povolení). Musí také obsahovat příbalový leták s nejdůležitějšími informacemi pro pacienty nebo pro zdravotnický personál, který lék aplikuje.

Předností HVLP je jejich standardní kvalita, která je zajištěna správnou výrobní praxí u výrobce, relativně nízká cena a jednoduchá kontrola. Zjistí-li se například závada v jedné ampulce injekčního léčiva, je snadné shromáždit ze všech zdravotnických zařízení a distribučních skladů celou vadnou šarži a zajistit tak, aby se nedostala k pacientům.

Individuálně připravované léčivé přípravky (IPLP)

Jsou to léčiva **připravovaná v lékárně individuálně podle lékařského předpisu** pro konkrétního pacienta. Jsou používána stále méně, neboť příprava je náročná na technologii i personál a dosažení standardní kvality je obtížnější. Jejich výhodou je to, že takto mohou být připraveny léky, které nejsou vyráběny jako HVLP, anebo lze složení přípravku individualizovat podle potřeby pacienta. V dnešní době jsou častěji používány v dermatologii, otorhinolaryngologii a oftalmologii, v ostatních oborech již podstatně méně. Tradičně je někdy pro tato léčiva používán termín „magistraliter“ předepisované a připravované léky.

IPLP nejsou adjustovány do originálních balení, ale do obalů, označených štítky. Barva štítku charakterizuje způsob použití: **červený štítek je určen pro léky pro zevní užití, bílý pro užití vnitřní**. Štítky žluté jsou určeny pro označení laboratorního zkoumadla a zelené pro veterinární léky. Dnes se obvykle používají štítky s předtištěnými texty, které upozorňují na správné zacházení s přípravkem (např. *Oční kapky, Mast, zevně, Pozor hořlavina* a další).

Některé individuálně připravované léčivé přípravky jsou uvedeny v lékopise pod svým tradičně užívaným názvem; lékopis určuje jejich složení a postup přípravy. Těmto přípravkům říkáme **oficinální kompozitní přípravky**.

Třídění léčiv

Pro potřeby zpracování údajů o léčivech a jejich spotřebě je nezbytné použití jednotného klasifikačního systému, který je přizpůsoben potřebám zpracování pomocí výpočetní techniky. Takovým systémem je mezinárodní Anatomicko-terapeuticko-chemická (ATC) klasifikace. Je vytvářena centrem WHO v norském Oslu spolu se systémem definovaných denních dávek.

ATC klasifikace rozděluje léčiva do skupin v pěti úrovních, z nichž pátá přesně specifikuje účinnou látku nebo kombinaci více látek. První úroveň dělí léčiva podle anatomických systémů, dále následují dvě terapeutické úrovně, chemickoterapeutická úroveň a poslední je úroveň chemické látky. K označení účinné látky je používán mezinárodní nechráněný (INN) název. Každá účinná látka je zařazena podle své hlavní indikace. Existuje-li více významných indikací, komise WHO rozhodne, podle které bude účinná látka zařazena. Účinná látka může být zařazena do více ATC skupin v případě, že se různé indikace liší dávkou nebo aplikační cestou. Je tomu tak například u acetylsalicylové kyseliny.

ÚROVEŇ	SKUPINA	ATC KÓD	VÝZNAM
1.	anatomická	N	léčiva CNS
2.	hlavní terapeutická	N05	psycholeptika
3.	terapeutická	N05B	anxiolytika
4.	chemickoterapeutická	N05BA	bezodiazepiny
5.	účinná látka	N05BA01	diazepam

23. Omamné a psychotropní látky, prekursor, zásady předepisování a nakládání s OL a PL

Hospodaření s návykovými látkami se řídí zákonem o návykových látkách v platném znění a vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR, kterou se stanoví způsob předepisování léčivých přípravků, náležitosti lékařských předpisů a pravidla jejich používání.

Zvláštní způsob předpisu se používá při předepisování návykových látek uvedených v Příloze 1 (deriváty morfinu, Omamné látky skupiny I podle Jednotné úmluvy o omamných látkách) a v Příloze 5 tohoto zákona (psychostimulační aminy a jejich deriváty, Psychotropní látky II). Léčiva této skupiny, která se u nás používají v humánní medicíně, jsou uvedena v tabulce:

GENERICKÝ NÁZEV	VYBRANÉ VÝROBNÍ NÁZVY	POUŽITÍ
morfin <i>morphini hydrochloridum</i>	Morphin Biotika, M-Eslon, Slovalgin, MST Continus, Vendal Retard, <i>příprava v IPLP</i>	silné opioidní analgetikum
hydromorfon	Jurnista, Palladone SR	silné opioidní analgetikum
oxykodon	Oxykodon Sandoz	silné opioidní analgetikum
pethidin	Dolsin	silné opioidní analgetikum
piritramid	Dipidolor	silné opioidní analgetikum
fentanyl	Fentanyl, Durogesic	silné opioidní analgetikum, také v anesteziologii
alfentanil	Rapifen	krátce působící opioidní analgetikum k použití v anesteziologii
sufentanil	Sufenta	krátce působící opioidní analgetikum k použití v anesteziologii
remifentanil	Ultiva	ultrkrátce působící opioidní analgetikum k použití v anesteziologii
buprenorfin	Temgesic, Subutex, Transtec	silné opioidní analgetikum, substituční léčba závislosti na opioidech
flunitrazepam	Rohypnol	benzodiazepinové hypnotikum
<i>cocaini hydrochloridum</i>	<i>příprava v IPLP</i>	lokální anestetikum
methylenidát	Ritalin	psychostimulans k léčbě hyperkinetického syndromu s poruchou pozornosti

Ostatní omamné a psychotropní látky a jejich prekursor, používané v lékařství, jsou předepisovány a používány běžným způsobem, podléhají však zvláštním předpisům o evidenci. Jedná se především o slabé agonisty opioidních receptorů, barbituráty a benzodiazepiny.

Návykové látky uvedené v přílohách 1 a 5 zákona se předepisují na **recepturní tiskopisy nebo žádanky označené šikmým modrým pruhem**.

Bloky s recepturními tiskopisy nebo žádankami pro oddělení jsou přísně zúčtovatelné. Výrobu a distribuci tiskopisů zajišťují místně příslušné obecní úřady obcí s rozšířenou působností na základě objednávek výhradně do rukou oprávněné fyzické osoby. Požadavky na uvedené návykové látky nesmí být uplatňovány výpočetní technikou. Není přípustné razítkovat prázdné tiskopisy předem, aby nemohly být zneužity.

Recepturní tiskopis se vyplňuje vždy trojnásobně, tj. originál (1. list) a 2 průpisy. Originál a 1 průpis se odevzdá pacientovi pro lékárnu, 2. průpis zůstává v bloku použitých receptů lékaře.

Při předpisu na žádanku se vyplní originál a 3 průpisy. Originál a 2 průpisy jsou určeny pro výdej předepsaného přípravku, 3. průpis se ponechává v bloku použitých žádanek.

Na jeden recept nebo žádanku lze předepsat pouze jeden druh léčiva obsahujícího výše uvedené návykové látky v jedné síle, nesmí být k němu připsán žádný jiný předpis – ani na běžný léčivý přípravek.

Doba platnosti receptu na uvedené látky je 14 kalendářních dnů počínaje dnem vystavení. Nelze vyžadovat opakované vydávání léčivého přípravku na jeden tiskopis.

V případě podání uvedených návykových látek pacientovi je lékař povinen medikaci pečlivě zapsat jednak do Záznamu o výdeji OL (tzv. „opiátové knihy“), jednak červeně do pacientovy dokumentace – název a dávku použitého léčivého přípravku, datum, hodinu a vlastnoruční podpis.

Relativně složité předpisy mají za cíl omezit riziko zneužívání omamných a psychotropních látek. V dobách, kdy léčiva byla u nás prakticky jediným významným zdrojem zneužitelných omamných látek, byl na jejich dodržování kladen až přehnaný důraz.

Bohužel tím byla mezi českými lékaři vyvolána jistá „opiátofobie“, takže opioidní analgetika jsou i dnes mnohdy nasazována po zbytečně dlouhém váhání, nebo dokonce vůbec ne i v případech, kdy jsou plně indikována. Nedostatečná analgetická terapie patří k relativně častým a závažným nedostatkům v terapii.

Způsob předpisu omamných a psychotropních látek v HVLP

Pro předpis je třeba znát:

- počet jednotek (tablet, čípků, ampulek...) v jednom originálním balení – pokud je kusově dělitelné – nebo objem roztoku – pokud se jedná o kapky v lahvičce (balení kusově nedělitelné),
- obsah účinné látky v jednotce balení.

V preskripci **vypisujeme vždy sílu (dávku) účinné látky** arabskou číslicí a **slovně (latinsky) v závorce za číslicí**.

Pokud je záměrně překročena maximální dávka, musí se za slovní vyjádření napsat vykřičník, stejně jako u běžných léčiv.

V subskripci uvádíme výhradně počet jednotek v balení, pokud je kusově dělitelné – tzn. počet jednotlivých ampulí, tablet, náplastí, čípků. Nikdy neuvádíme počet celých originálních balení (tedy ne *Exp. orig.*).

Tento způsob předpisu není ovšem v současné době stanoven obecně závaznou právní normou. Jedná se tedy o dlouholetý úzus, který je však alespoň v našem regionu dodržován vždy.

Zvláštností je předpis kapek, kde za označení balení *Lag. orig.* uvádíme objem roztoku v lahvičce arabskou číslicí a slovy.

Signatura na receptu musí být přesná s uvedením maximální jednotlivé a denní dávky léčiva, který smí pacient užít.

Ostatní náležitosti předpisu jsou shodné s předpisem běžných léčivých přípravků.

Způsob předpisu omamných a psychotropních látek v IPLP

Při předpisu IPLP na recepturní tiskopis s modrým pruhem se postupuje stejně jako u běžných léčiv, rozdíl je v povinnosti vypsát dávku omamné látky slovy.

Zásady nakládání

Lékopis - Tabulka I obsahuje seznam **omamných a psychotropních látek**. Tyto látky se v lékárnách skladují v samostatných místnostech nebo v kovových uzamčených skříních. Označují se štítky s červeným písmem na bílém podkladě, omamné látky se navíc označují šikmým modrým pruhem na štítku z levého dolního do pravého horního rohu. Aktuální seznam návykových látek a předpisy o zacházení s nimi však určuje zvláštní obecně závazná, tedy vyšší, právní norma, Zákon o návykových látkách (viz příslušná kapitola).

Vybrané **prekurzory**: *efedrin, pseudoefedrin, ergotamin*

24. Základní právní předpisy o léčivech, lékopis, zdroje informací o lécích

Léčivo je zákonem definováno jako léčivý přípravek, léčivá látka nebo směs léčivých látek určených k podání lidem nebo zvířatům. Hovorově často používáme jako synonymum termín **lék**, který však v našich základních právních předpisech není používán.

Léčivý přípravek vzniká technologickým zpracováním léčivých a pomocných látek do určité lékové formy, která je balená ve vhodném obalu, náležitě označená a určená k podání lidem anebo zvířatům.

Léčivá látka je látka přírodního nebo syntetického původu s farmakologickým účinkem, která slouží k prevenci, léčení a mírnění chorob, určení diagnózy nebo k ovlivňování fyziologických funkcí organismu.

Pomocné látky jsou suroviny nebo jejich směsi potřebné k výrobě nebo přípravě léčiv, avšak bez vlastního léčebného účinku. Mají umožňovat zpracování léčivých látek na léčivo s charakteristickou lékovou formou. Zvyšují také stálost léčiv nebo mohou upravovat smyslové vjemy, které léčiva vyvolávají.

Zákony o léčivech

Ve všech vyspělých zemích světa je nakládání s léčivy upraveno zvláštním zákonem. V České republice je to **Zákon o léčivech** v platném znění. Účelem tohoto zákona je stanovit podmínky pro výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, kontrolu a zneškodňování léčiv a také pro registraci, předepisování a výdej léčivých přípravků.

Zákon také určuje kompetence ve výkonu státní správy v oblasti léčiv. Nejdůležitějším úřadem pro oblast humánních léčiv je Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), který vykonává většinu činností, spojených s registrací, klinickým hodnocením, kontrolou jakosti, monitorováním nežádoucích účinků, tvorbou Českého lékopisu atp.

Lékař se v praxi dostává do kontaktu s tímto úřadem především pokud hlásí nežádoucí účinky léků, nebo pokud se podílí na klinickém hodnocení léčiv.

Problematiku návykových látek upravuje **Zákon o návykových látkách** v platném znění. Upravuje zacházení s návykovými látkami, s přípravky obsahujícími návykové látky a s jejich prekurzory. Upravuje také pěstování máku, konopí a koky a vývoz a dovoz makoviny.

Vyhlášky

Konkrétní oblasti nakládání s léčivy rozpracovávají vyhlášky ministerstva zdravotnictví a ministerstva zemědělství.

Nejvýznamnější z nich jsou pro oblast humánní medicíny tyto (čísla vyhlášek neuvádíme vzhledem k častým novelizacím):

- vyhláška, kterou se stanoví způsob předepisování léčivých přípravků, náležitosti lékařských předpisů a pravidla jejich používání,
- vyhláška, kterou se vydává seznam léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků,
- vyhláška, kterou se stanoví vyhrazená léčiva a správná praxe prodejců vyhrazených léčiv,
- vyhláška, kterou se stanoví správná laboratorní praxe,
- vyhláška, kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

Lékopis

Lékopis (*Pharmacopoea*) je základní farmaceutické dílo normativního charakteru. Zajišťuje standardní složení, čistotu a kvalitu léčiv na všech pracovištích, která se zabývají jejich přípravou, výdejem a kontrolou. Lékopis sestavuje tzv. Lékopisná komise. Nové verze jsou vydávány po několika letech, v mezidobí jsou k nim podle potřeby vydávány doplňky. Léčiva uvedená v lékopise označujeme jako **oficinální**, ostatní léčiva jako neoficinální. Léčiva zastaralá, již vyřazená z lékopisu, jsou léčiva obsoletní.

V současné době je v platnosti **Český lékopis 2017**, latinsky **Pharmacopoea Bohemica MMXVII**. Skládá se z Evropské části, která je překladem Evropského lékopisu a Národní části, která obsahuje potřebné národně specifické statě a články. V případě potřeby jsou k platnému lékopisu vydávány doplňky.

Evropská část obsahuje obecné statě věnované především zkušebními metodám, farmakognostickým technologiím, obalům, zkoumadlům a lékovým formám, a dále abecedně řazené speciální články, věnované jednotlivým léčivům a zdravotnickým prostředkům.

Národní část ČL 2009 obsahuje také obecné a speciální články, většinou převzaté z předchozích národních lékopisů.

Informace uvedené v lékopise jsou podstatné především pro farmaceuty. Články o jednotlivých léčivech shrnují informace o výrobě, vlastnostech, zkouškách totožnosti, stanovení obsahu a čistoty a dále nečistoty, způsoby uchovávání a označování. V záhlaví je uveden latinský lékopisný název, český lékopisný název a jejich synonyma. Dále je zde sumární a někdy i strukturní chemický vzorec látky, její relativní molekulová hmotnost, definice látky a rozmezí čistoty. Každý článek však nemusí uvádět všechny zmíněné informace.

Pro lékaře nejdůležitější informace obsahují následující tabulky ve třetím díle lékopisu:

Tabulka I obsahuje seznam **omamných a psychotropních látek**. Tyto látky se v lékárnách skladují v samostatných místnostech nebo v kovových uzamčených skříních. Označují se štítky s červeným písmem na bílém podkladě, omamné látky se navíc označují šikmým modrým pruhem na štítku z levého dolního do pravého horního rohu. Aktuální seznam návykových látek a předpisy o zacházení s nimi však určuje zvláštní obecně závazná, tedy vyšší, právní norma, Zákon o návykových látkách (viz příslušná kapitola).

Tabulka II obsahuje seznam léčiv, která jsou velmi silně účinná, zvláště nebezpečné jedy, latinsky **venena**. Uchovávají se v uzamčených skříních a označují se štítky s bílým písmem na černém pozadí a obvykle také tzv. jedovým štítkem.

Tabulka III obsahuje seznam silně účinných léčiv a zíravín, které se skladují odděleně od ostatních léčiv, proto se nazývají **separanda**. Označují se štítky s červeným písmem na bílém podkladě. Do této skupiny patří většina účinných látek. Látky neuvedené v žádné tabulce označujeme jako **inoxia** – látky neškodné, které se označují černým písmem na bílých štítcích. Patří sem většina pomocných látek a některé rostlinné drogy.

Tabulka IV obsahuje doporučené jednotlivé a denní dávky některých léčiv pro dospělé pro různé způsoby aplikace. U některých léčivých látek je zde uvedena i maximální jednotlivá a denní dávka.

Tabulka V obsahuje doporučené dávky pro kojence a děti těch léčiv, u kterých nelze dávkování odvodit z dávek pro dospělé jednoduchým přepočtem podle věku dítěte. Doporučené dávky jsou v ní uvedeny v gramech na kilogram hmotnosti a den pro věkové skupiny 0 – 1, 1 – 6 a 6 – 15 let.

Registrace a kategorizace léčiv

Všechny hromadně vyráběné léčivé přípravky, používané v ČR, podléhají **registraci**. Registrační řízení probíhá ve Státním ústavu pro kontrolu léčiv, který při něm posuzuje především účinnost, bezpečnost a kvalitu přípravku, a také zda byly při jeho vývoji a výrobě dodrženy podmínky správné laboratorní, klinické a výrobní praxe. Při registraci je léčivému přípravku přidělen pětimístný číselný kód, který je v informačních zdrojích označován jako kód SÚKLu.

Neregistrované přípravky mohou být použity pouze se zvláštním povolením, v klinické praxi obvykle jako individuálně dovezené přípravky pro léčbu konkrétního pacienta, není-li vhodný přípravek u nás registrován. Druhou výjimkou je výzkum nebo jiné vědecké účely.

Individuálně připravované léčivé přípravky registraci nepodléhají, musí však být připravovány v souladu s příslušnými vyhláškami a lékopisem.

Jakmile je léčivo registrováno, může být používáno v běžné klinické praxi. Pokud však má být hrazeno z veřejného zdravotního pojištění, musí ještě projít **kategorizací**, která stanoví způsob a výši jeho úhrady. V současné době je u nás využíván systém úhrady za definovanou denní dávku, která je stejná pro všechny přípravky obsahující shodnou účinnou látku.

Zdroje informací

AISLP

Nejkomplexnějším zdrojem informací o léčivech v ČR je počítačový program AISLP (Automatizovaný informační seznam léčivých přípravků), který je dostupný ve většině zdravotnických zařízení. Obsahuje kompletní databázi léčivých přípravků, registrovaných v ČR, včetně podrobných článků. V těch najdeme indikace, kontraindikace, nežádoucí účinky i doporučené dávkování léčiv. U novějších látek můžeme najít i velmi podrobné informace v SPC (zkratka Summary of Product Characteristics).

Pharmindex

Knižní příručka Pharmindex vychází ve zkrácené podobě jako Pharmindex Breviř, v úplném rozsahu pod názvem Pharmindex Compendium. Obsahuje informace převzaté z programu AISLP ve velmi zkrácené podobě. Její výhodou je možnost rychlého vyhledání nezbytných informací při předpisu léku.

Číselník HVLP

Je to jediný kompletní zdroj informací o úhradách, cenách a možnosti předpisu HVLP. Má dvě části – v první jsou přípravky seříděny podle ATC klasifikace, v druhé abecedně dle výrobních názvů. Při předpisu receptů se bez něj neobejdeme. Zvláště pokud potřebujeme informace o indikačních nebo preskripčních omezeních a úhradách, sáhneme vždy nejdříve po tomto zdroji.

Lékopis

V klinické praxi jej příliš nevyužijeme. Při předpisu IPLP a oficiálních kompozitních přípravků se jím ovšem musíme řídit. Užitečné mohou být i informace v tabulkách. Nicméně Lékopis nemáme v ordinacích nebo na nemocničních odděleních obvykle k dispozici, takže s případnými dotazy kontaktujeme lékárnou.

Remedia Compendium

Vynikající knižní i elektronický zdroj informací, potřebujeme-li se zorientovat v možnostech léčby určitého typu onemocnění. Na rozdíl od databázových zdrojů je tříděn podle terapeutických skupin.

Farmakoterapeutické informace

Informační zdroj ze skupiny lékových bulletinů, vydávaný měsíčně SÚKlem a distribuovaný všem lékařům i lékárníkům, kteří jsou členy svých profesních komor. Kromě článků o jednotlivých stěžejních otázkách farmakoterapie jsou v něm publikována důležitá aktuální sdělení o nově zjištěných rizicích léků a jiné aktuální informace.

Odborná literatura

25. Léková závislost, hlavní typy lékových závislostí a skupiny léků rizikové pro rozvoj závislosti

= stav, při kterém je užívání látek, které vedou k produkci příjemných pocitů a/nebo k redukci nepříjemných pocitů, charakterizován těmito dvěma podmínkami: opakovaná neschopnost kontrolovat užívání jedné nebo více drog a pokračování v užívání drog bez ohledu na významné škodlivé důsledky

Složky – nemusí být vyjádřené všechny stejně (simultánní působení mnoha faktorů podmiňujících vznik závislosti)

1. psychická závislost

- Duševní stav vzniklý konzumací látky, která se projevuje přáním drogu opět požívat
- Vznik je vázaný na přežití istých pocitů – nestačí jenom pasivní konzumace, ak těmihle zážitky není provázána automaticky
- Je často závislostí na některé okolnosti, které požívání látky provázejí (společnost, doba, prostředí, rituál)

2. fyzická závislost

- Stav, který se vyvíjí jako následek adaptace vnitřního prostředí na opakovaný přívod látky
- Charakteristickým projevem je syndróm z vysazení (přehnaná kompenzační reakce, E typ NÚ, pozor! může existovat i bez závislosti)
- Významným faktorem jsou farmakokinetické vlastnosti látky

3. tolerance

- Snížení účinku po opakovaném podávání látky
- K dosažení rovnakého účinku je při dlouhodobém podávání třeba zvyšovat dávky
- Pozor – může se vyskytovat i bez závislosti a závislost může existovat i bez tolerance

Faktory vedoucí k závislosti

A. vlastnosti látky

- Schopnost vyvolat zneužívání – účinky euforizující, psychostimulační

- Rychlost nástupu účinku (kokain: žvýkání listů < topicky < inhalace)
- Délka trvání účinku
- Aplikační cesta
- Dostupnost
- Cena

B. vlastnosti uživatele

- Dědičné faktory: vrozená tolerance, rychlost vývoje získané tolerance, pravděpodobnost příjemných pocitů při podání
- Rychlost metabolismu
- Psychiatrické symptomy
- Předcházející zkušenost/očekávání
- Pravděpodobnost rizikového správnání

C. vlastnosti prostředí

- Sociální
- Postoje společnosti
- Dostupnost jiných zdrojů příjemných zážitků
- Zaměstnání, vzdělání
- Podmíněné stimuly – typicky při kouření

Zneužívání terapeuticky podávaných látek

- Relativně málo časté: benzodiazepiny a jiné anxiolytika, opioidní analgetika (hlavně slabé), kombinované analgetické přípravky (závislost vyvolá anxiolytikum, poškození analgetikum – typicky nefropatie)
- Vyjíměčně: silné opioidy, ketamin, oxid dusný, antiparkinsonika

Látky vyvolávající závislost

Ethanol

- Relativně nízké riziko závislosti (vztaženo k počtu konzumentů)
- Těžké individuální a populační následky závislosti
- Farmakoterapie syndromu z vysazení: *klomethiazol* (Heminevrin)

Nikotin

- Nejnebezpečnější z hlediska zdravotních dopadů na populaci
- Výrazný vliv podmíněných faktorů a prostředí
- Farmakoterapie syndromu z vysazení
 - o *Nikotin, lobelin* – slabá účinnost
 - o *Varenciklin* (Champix): tbl, parciální agonista N_N receptoru, začátek podávání 1-5 týdnů před ukončením kouření, doba léčby 12 týdnů

Kofein - Methylxantin s nízkým rizikem, většinou jen slabá závislost

Kanabinoidy

- Agonisté kanabinoidních receptoru, přirozeným mediátorem je anandamid
- Hlavní látka: *tetrahydrokanabinol*
- Psychická závislost
- Deteriorace kognitivních funkcí
- Účinek typ „high“, trvání asi 2 hodiny
- Porucha kognitivních funkcí, percepce, reakčního času, učení, paměť
- Závratě, zvýšení chutě k jídlu
- Někdy akutní psychóza, u 10% uživatelů pocit úzkosti
- *Marihuana* – antiemetikum, při kachexii

Psychostimulancia

- *Metamfetamin* (Pervitin, perník, péčko, peří)
 - o Nepřímý sympatomimetický efekt (inhibice reuptake)
 - o Rychlý rozvoj tolerance, silná psychická závislost, slabá fyzická závislost
 - o Mikrokrystallický bílý prášek bez zápachu, horké chuti
 - o Intoxikace při užití velmi vysoké dávky – toxická psychóza ve formě paranoidně-halucinatorního syndromu
 - o Organické mozkové psychosyndrómy doprovázené demencí
- *Metylendioxymetamfetamin* (extáze)
 - o Původně anorektikum
 - o Vlastnosti psychostimulační i halucinogenní

- Spočátku neklid a mírná zmatenost, v další fázi obvykle nastává fáze klidu a pohody, projasnění nálady, při užití v páru nastávají pocity empatie, lásky, zvyšuje se komunikativnost
- Absence pocitu únavy může vést k dehydrataci, přetěžení oběhové soustavy a kolapsu

Opioidy

- *Heroin*

- Původně analgetikum
- Rychlý a krátký účinek
- Intenzivní pocit rozkoše (několik minut), pak sedace a sklidněné zhruba hodinu, účinek odeznívá do 5 hodin
- Rychlý rozvoj tolerance, velmi silná fyzická i psychická závislost
- Časté užívání kombinací (+ kokain = „speedball“)
- Léčba závislosti látkami s dlouhodobým a slabším účinkem: *methadon, buprenorfin*

Méně obvyklé látky

- *Kokain*: absence fyzické závislosti
- Halucinogeny: *LSD, psilocybin, fencyklidin (PCP)*
- Inhalancia: *toluen* (rychlá progresse demence, poškození parenchymatozních organu a KVS), *amylnitrit, oxid dusný*

Návykové látky v těhotenství

- ethanol
 - nezralá játra plodu dosahují maximálně 10% aktivity alkoholdehydrogenázy
 - kritická dávka 60-80g ethanolu denně
dávka nad 30g denně ovlivňuje růst embrya a může vést k alkoholické embryopatii
 - fetální alkoholový syndrom
- tabák - zpomalení růstu plodu vlivem tabákového kouře, nízká porodní váha, spontánní potrat, mrtvonarozené dítě, mentální retardace
- marihuana – jako tabák
- metamfetamin – nižší porodní hmotnost, funkční poruchy hlavně CNS
- kokain – urogenitální malformace
- opioidy - potrat, mrtvonarozené dítě, novorozenecká úmrtnost, abstineční příznaky po porodu (třes, svalový hypertonus, křeče, horečka, průjem, pocení, hyperreflexe)

26 Interakce ve fázi absorpce a distribuce

Lékovou interakcí se rozumí změna farmakodynamických nebo farmakokinetických vlastností nebo projevů léčiva způsobená současným podáním jiného léčiva, vlivem složek stravy nebo zvyklostmi (např. kouření, alkohol).

Farmaceutické povahy – „inkompatibilita“, fyzikální/chemické povahy, např. vznik komplexů Mg a Al s *tetracykliny*, zvýšená exkrece ledvinami po podání *diuretika*.

Farmakodynamické povahy – účinek, např. *ethanol + benzodiazepiny, mibefradil + nifedipin*

Farmakokinetické povahy – ADME

- transportní proteiny – vazba na albuminy
- transport ABC pumpami – kompetice o Pgp
- metabolismus – CYP

Transportní děje – lékové interakce – podle farmakoterapie: „Personalizace“

- ABCB1, Pgp, MDR1 – „substrátem“ je *cyklosporin A* i *mykofenolát* – obě léčiva u imunosuprimovaných pacientů
- mykofenolát – „victim“ drug, jen z poloviny přejde z GIT do cirkulace (nedostane se kvůli zablokování pumpy *cyklosporinem*)
- zaměnění se *cyklosporin A* za *takrolimus* – už ne - hladina *mykofenolátu* se zdvojnásobí

Absorpce

- Ovlivnění času kontaktu se střevem – látky zrychlující střevní pasáž (*laxativa*) mohou zkrátit dobu kontaktu jiného léku se střevem a tak snížit množství, které se vstřebá. Obzvláště významné to může být u tablet s pomalým uvolňováním. Terapeuticky toho lze využít při otravách, kdy podání vyprazdňovacích roztoků může ukončit vstřebávání požitého léku
 - *Prokinetika* mohou urychlit vstřebávání léků ve střevě, protože zrychlují vyprazdňování žaludku (většina léků se významně vstřebává až ve střevě)..

- Interakce s chorobou - střevní resekce zkracující střevo, vyhlazení sliznice při zánětech, špatné prokrvení GIT při městnavém srdečním selhání(!)
- *Adsorbencia* – vstřebávání se může snížit podáním s látkami, jako je živočišné uhlí, kdy dochází k adsorpci léčiva.
- Podobně třeba při interakci dvojmocných iontů (Mg^{2+} , Ca^{2+} ,...) s tetracykliny dochází k tomu, že vznikají nevstřebatelné cheláty. Většinou se doporučuje udržet časový rozestup mezi podáním *antacid* a jiných léčiv.
- Ovlivnění pH – většina léků jsou slabé kyseliny nebo slabé zásady. Kyseliny se lépe vstřebávají v kyselém prostředí, zásady v zásaditém (v neionizované formě). Existují léky, kde je tento vliv klinicky významný – příkladem je mizivé vstřebávání orálně podaného *itakonazolu* při současném užívání *PPI* nebo *H2 blokátorů*.
- Další léky, které mohou ovlivnit vstřebávání, jsou inhibitory MDR1 (např. *verapamil*), kdy může být biologická dostupnost zvýšena „vypnutím“ efluxu z enterocytů.
- Podobně léky ovlivňující CYP450 mohou ovlivňovat biologickou dostupnost dalších léčiv tím, že ovlivní míru presystémové eliminace ve střevní stěně. Příkladem je inhibice střevního CYP *azolovými antimykotiky* či *makrolidy*.
- Jiné mechanismy - soupeření o transport, ovlivnění střevní flóry (*ATB* vs. *vitamin K*), vliv potravy obecně (u většiny léků zpomaluje/omezuje vstřebávání, ale u některých naopak zlepšuje).

Distribuce

- Ovlivnění vazby na bílkoviny plazmy (především albumin)
 - o pokud se lék silně váže (např. *aspirin*, *warfarin*, *sulfonylmočovina*), může vytlačení z vazby dojít k výrazné změně volné, tj. účinné, frakce. Např. změna vazby z 98 % na 97 % znamená vzestup volné frakce o 50 % původních hodnot (ze 2 na 3 % celkového množství)
 - o Klinicky se většinou tyto interakce moc neprojeví, protože volná frakce je ta metabolizovaná a eliminovaná a velmi rychle je dosaženo nové rovnováhy.
 - o Výjimkou jsou například deriváty *sulfonylmočoviny*, kde i toto krátkodobé zvýšení volné frakce může vyvolat hypoglykemii.
 - o Při hypalbuminemii může být vyšší volná frakce!
- Změna distribučních objemů - některé léky mění distribuční objem jiným lékům - *diuretika*, *vasokonstriční látky*, podávání infúzních roztoků. Nebývá to klinicky až tak významné, ale může být. Často se ale Vd mění při chorobách - otoky = větší Vd léků distribuovaných v extracelulární tekutině. Větší Vd = delší poločas.
- Kompetice o transport. *Levodopa* a aminokyseliny při transportu přes HEB (způsobuje on-off efekt). *Cyklosporin* a *statiny* při transportu do hepatocytu (zvýšuje toxicitu statinů a přitom jim to ale neumožňuje působit na cholesterol).
- Změna přestupu přes bariéry – léky inhibující transportní proteiny (např. zmiňovaný MDR1) mohou zvýšit přestup přes HEB (*verapamil* takto zvyšuje dostupnost a toxicitu chemoterapie).

27. Interakce ve fázi biotransformace a eliminace

Biotransformace

- pokud do terapie dám nějaký INHIBITOR CYP, musím dávku léku metabolizovaného na něm snížit (inhibuji odbourávání, nikoliv ten lék) a naopak
- interakce na CYP jsou ze všech klinicky nejdůležitější a nejčastější, z 10 nejzávažnějších častých interakcí se 5 týká warfarinu
- metabolická interakce mimo CYP je třeba *merkaptopurin/alopurinol*
- **inhibice** – „soutěž“ o vazebné místo na CYP každé léčivo, které je substrátem daného CYP, může působit jako inhibitor metabolismu druhého léčiva, to je kompetitivní inhibice, nekompetitivní – grapefruitový džus (snížení obsahu enzymu), nebo ireverzibilní vazba na CYP
 - *mibefradil* - Posicor®, Hoffmann- La Roche , blokátor Ca^{2+} kanálů,
 - určité inhibiční účinky na CYP2D6 a 3A4, nicméně úspěšně „přežil“ klinické zkoušení
 - ALE: v průběhu měsíců – napřed (prosinec 1997) “Dear Doctor Letter” o nebezpečí interakcí s beta-blokátory (CYP2D6) a jinými bradykardizujícími léčivy, a interakcí se substráty CYP3A4, poté – červen 1998 – stažení (dobrovolné) z trhu a používání vůbec. Důvod – lékové interakce na úrovni CYP3A4 a 2D6. Náhrada jinými antihypertensivy – nifedipin- ale: Poločas mibefradilu je 24 h!!!!
 - pravidlo pěti poločasů
 - Antihistaminika (*astemizol*, *terfenadin* – CYP3A4)
 - Antimikrobiální léčiva (azoly kromě flukonazolu – CYP3A4)
 - Prokinetikum – *cisaprid* (CYP3A4)
 - Makrolidová antibiotika (*erythromycin*, *roxithromycin*, *oleandomycin*, *klarithromycin* – CYP3A4)

- Statiny (*lovastatin, simvastatin, pravastatin* – CYP3A4, grapefruitový džus)
- Antiarytmika (*propafenon* – CYP2D6)
- Antihypertenziva (*nifedipin* – CYP3A4, *metoprolol* – CYP2D6)
- Antidepresiva (SSRI: *fluoxetin* – CYP2D6, *paroxetin* CYP2D6, *fluvoxamin* – CYP1A2)
- Antikoagulační – *warfarin* (CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2)
- Složky potravy, návyky – grapefruit.....
- **indukce:** Látka → vazba na receptor → aktivace proteosyntézy
 - důsledek: Zvýšená hladina enzymu (např. metabolizujícího léčiva, zde P450)
 - projev: Urychlený metabolismus – snížená hladina
 - CYP3A – barbituráty, *rifampicin*, steroidy, *karbamazepin* (CBZ)
 - CYP1A – polycykl. aromat. uhlovodíky, kouření, CBZ
 - CYP2C9/10/19 – barbituráty, *rifampicin*, CBZ
 - CYP2E1 – ethanol, aceton (diabetes, hladovění)
 - Složky potravy, návyky – EtOH (CYP2E1), kouření, třezalka (CAVE: kontraceptiva!)

Eliminace

- Léky mohou soupeřit o eliminaci v ledvinách, třeba *furosemid* bude vylučování většiny z nich urychlovat (viz forsírovaná diuréza u otrav), pokud se ovšem ledvinami vůbec vylučují.
- Změna pH moči (cílená alkalizace u otrav *kyselinou acetylsalicylovou*).
- Patří sem i ovlivnění enterohepatální cirkulace (ATB a *hormonální antikoncepce*).

28. Lékové alergie, rizikové skupiny léků

Lékové alergie

- nepředvídatelné reakce na léky klinickým průběhem připomínající alergické reakce
- mohou ohrozit život
- jsou asi 15% nežádoucích účinků léku, význam má zkřížená alergie
- patří mezi B-typy, je nutná senzibilizace (ale i tak může dojít při prvním podání)
- existuje genetická predispozice, nezávislost na dávce (neplatí 100%), reakce není závislá na chemické struktuře (neváže se na spec. receptor)
- základem je reakce antigen-protilátka (obvykle jde o reakci na léčivo, s jehož malou dávkou se pacient už dříve setkal), přímý důkaz alergie je téměř neproveditelný
- v praxi rozlišovat, neboť: pravý toxický účinek či projev intolerance – stav pacientalepší redukce léku, jde –li o **idiosynkrazii** či alergii – není možné v terapii daným lékem vůbec pokračovat
- **zkřížená reakce:** pacient citlivý k jednomu léčivu obvykle reaguje podobně i na řadu chemicky příbuzných látek. Má-li osoba reakci na urč. lék, nedáváme ani léky s podobnou chem. látkou – nevíme, nezareaguje-li zkříženě
- **terapie:** nespecifická: kortikoidy, antihistaminika, katecholaminy

Mechanismy lékových alergií

- I. anafylaktická (zprostředkovaná IgE) → kopřivka, angioneurotický edém, anafylaktický šok
- II. cytotoxická (zprostředkovaná IgG) → hemolytická anémie, trombocytopenická purpura
- III. Zprostředkovaná imunokomplexy → sérová nemoc, vaskulitidy, nefritida, granulocytopenie
- IV. pozdní (zprostředkovaná T-lymfocyty) → kontaktní dermatitis, lékové horečky (aminoglykosidové ATB)

Anafylaktický šok (typ I)

- Nejzávažnější ale málo častý
- Peniciliny, lokální anestetika, streptokináza, dextran, inzulin

Hematologické reakce (typ II, III, IV)

- Hemolytická anémie: sulfonamidy, metyldopa
- Agranulocytóza: nesteroidní antiflogistika, thiazidy, sulfonamidy
- Trombocytopenie: chinin, heparin, thiazidy
- Aplastická anémie: chloramfenikol

Alergické poškození jater (typ II, III): halotan

Kožní reakce (typ I, IV): Nejčastější, typicky ATB

Lupus-likesyndrom (typ II)

- prokainamid, hydralaziny
- Dnes zřídka - karbamazepin, kaptoprilaj

Lyellův syndrom (Toxická epidermální nekrolýza)

- nejtěžší forma polékového exantému
- postihuje až 100% kožního povrchu
- multiformnímorfy, puchýře, odlučující se epidermis, na sliznicích eroze a hemoragické krusty
- Nikolskéhoznamení pozitivní - tlak prstu vede k tvorbě puchýře
- horečky, neklid, ztráta tekutin, nebezpečí infekčních komplikací
- život ohrožující choroba
- část případů může být i infekční etiologie (stafylokoky)

Prevence alergických reakcí

- anamnéza
- per os je bezpečnější než parenterální
- desenzibilizace (pomalé zvyšování dávky)
- polovině nežádoucích účinků se dá předejít (hlavně typu A a u hospitalizovaných pacientů)
- nejzávažnější nežádoucí účinky nejsou vůbec prediktovatelné ani preventabilní
- je proto třeba zvážit benefit/riziko

Rizikové skupiny léčiv

- *Kontrastní látky*: nejrizikovější, obsahující jod
 - Rizikové faktory: atopie, opakované podávání, Prevence: antihistaminika, kortikoidy
- ATB
 - *peniciliny* 4-8%, *aminoglykosidy*, *sulfonamidy*, *cefalosporiny* 2-4%
 - částečné zkřížené PEN x CEF
 - nelze podat po těžké anafylaxi
- Lokální anestetika: nejčastěji *prokain*, většina není alergií – vazovagální reflexy
- *aspirin* a *NSAID*
 - 20% astmatiků senzitivních na ASA
 - zkřížené s NSA, často benzoáty, není zkřížená z paracetamole
- *Monoklonální protilátky* → ty jsou dost významné v poslední době

29. Nežádoucí účinky léků – definice, klasifikace a význam pro klinickou praxi

Nežádoucí účinky léčiv

= škodlivý a nezamýšlený účinek léků, který se dostavuje po podání obvyklých terapeutických nebo profylaktických dávek (což není to samé jako intoxikace!! či léková chyba – aplikace i.m. do i.v.)

Dělení podle kvality projevu:

1. mírné - nevyžaduje změnu terapie
2. středně závažné - vede ke změně terapie, ale nejde o závažný účinek
3. vážné - má za následek smrt, nebo vyžaduje hospitalizaci, ohroží život, má za následek významné poškození zdraví nebo se projevuje jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků

Dělení z hlediska frekvence výskytu:

1. časté => 1:100 (obvykle nebývají příliš závažné)
2. méně časté => 1:1000 až 1:100
3. vzácné=> 1:10 000 až 1:1000
4. velmi vzácné: méně než 1:10000 (zde je většina těch nejzávažnějších)

Klasifikace:

A (augmented)

- nejčastější, každá léčivá látka
- jsou vyvolány stejným mechanismem jako účinek terapeutické
- předvídatelné a jsou přímo závislé na dávce (většinou stačí snížit dávku)

- **příčina:** špatné individuální dávkování, změna farmakokinetiky (třeba porucha funkce ledvin, hypalbuminémie), změna hemodynamiky
- dá se jim předcházet, mortalita je nízká (nejčastěji krvácení do CNS, GIT – např. U NSAID a léky na ředění krve)
- **př.:** ortostatická hypotenze u *anihypertenzitiv*, hypoglykemie po per os *antidiabeticích*, funkční renální selhání při léčbě NSAID, hypokalémie navozené *diuretiky*, krvácení po *antikoagulans* či *antiagregans*

B (bizarre)

- nepředvídatelné, na dávce nezávislé, méně časté, vyšší mortalita
- **idiosynkrazie**
 - neznámá příčina, předpokládá se genetická predispozice
 - **př.:** nedostatečná biodegradace *suxamethonia* (myorelaxans) u jedince s atypickou cholinesterásou, agranulocytóza po *chloramfenikolu*, hepatopatie po *buprionu*
 - nejčastěji se setkáváme s hepatotoxicitou
- **alergická reakce**
 - neadekvátní odpověď IS na antigen a předpokládá se předchozí senzibilizace (nemělo by tedy dojít po prvním podání léků, ale problém u zkřížených alergií)
 - **příklady:** polékové exantémy, anafylaktická reakce

C (continuous)

- vyvolané dlouhodobým užíváním léků
- jsou předvídatelné, závislé na kumulativní dávce
- **př.:** *analgetická* nefropatie (intersticiální nefritida), kardiomyopatie po antracyklinových *cytostaticích*

D (delayed)

- nastupují po delší době od ukončení léčby
- jen částečně předvídatelné a jen někdy závislé na dávce
- **př.:** maligní nádory po protinádorové chemoterapii (např. vyléčení po Hodgkinově lymfomu za 30 let další malignity právě vlivem předchozí léčby), teratogenita léčiv
- **antiepileptika**
 - *hydantoiny* → fetální hydantoinový syndrom
 - *valproát* → vrozené malformace, opoždění psychomotorické vývoje

E (ending)

- syndrom z vysazení léčby (**rebound fenomén**), jedná se o přehnanou kompenzační reakci při ukončení podávání účinné látky
- předvídatelné, závislé na dávce
- **př:** *benzodiazepiny* – nespavost; *betablokátory* – hypertenze, IM; *antiepileptika* – křeče, *glukokortikoidy* - hypotenze

Mechanismus poškození

- mateřská látka/metabolit (paracetamol → N-acetylbenzochinonimim (CYP 2E1 x alkohol))
- nekovalentní interakce:
 - lipoperoxidace – poškození integrity membrán
 - tvorba ROS
 - deplece glutathionu – oxidativní stres
 - modifikace –SH skupin – poškození enzymatické aktivity Ca-ATP-dep transportéry, zvýš. Ca
- kovalentní interakce – DNA (metagenese/ karcinogeneze /teratogeneze), proteiny, lipidy

Farmakovigilance

= dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům

- je včleněna do lékové politiky a povinností státní správy, je povinností výrobců léčiv

Hlášení nežádoucích účinků léčiv

Povinnost hlásit podezření na NÚL Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv vyplývá ze zákona o léčivech

Hlásí se: neočekávané - nejsou uvedeny v dokumentaci (SPC) a závažné - vedou k hospitalizaci, prodloužení hospitalizace, poškození zdraví nebo úmrtí

Proč je hlášení NÚL tak důležité?

Nejzávažnější NÚ typu B nelze odhalit v klinickém hodnocení

Celosvětový farmakovigilanční systém umožňuje jejich odhalení po několika málo případech

Cerivastatin stažen po 52 úmrtích, Troglitazon stažen po 12 úmrtích

Diagnostika nežádoucích účinků léčiv

Specifický test

Specifický test není k dispozici: vyloučení ostatních příčin, souslednost s nasazením, ústup po vysazení, test reexpozicí

Hodnocení kauzality

Hodnocení pomocí algoritmů: Naranjo algoritmus, Liverpoolský algoritmus

Jistý (Definite), Pravděpodobný (Probable), Možný (Possible), Nepravděpodobný (Unlikely)

Genetická vnímavost k NÚ (farmakogenetika)

Genetický polymorfismus:	Farmakokinetika	Adsorpce, Distribuce, Metabolismus, Exkrece
	Farmakodynamika	Receptory, Iontové kanály, Enzymy, Imunitní systém

30. Vývoj a registrace nových léčiv, jednotlivé fáze hodnocení nových léčiv, hodnocení bioekvivalence

Vývoj a hodnocení nových léčiv

- objev účinné látky → preklinická fáze → klinická fáze → registrace → postregistrační hodnocení → bioekvivalence – generické kopie

Objev účinné látky

- v historii přírodní látky; dnes syntetické, ale přírodní látky stále významné
- zdroj:** rostliny, bakterie, houby
- výhoda je v tom, že se s nimi můžeme setkávat (příroda) a mají komplexní molekulární strukturu a výroba bývá drahá
- identifikace cíle → známe cílovou strukturu a látka tedy bude max. selektivní (ale tohle se zatím 100% nepodařilo)
 - např.:** blokáda ATII-R (angiotenzinový receptor), substance-P
- počet terapeutických cílů je známo cca 400
- většinou se identifikace dohledá retrospektivně, kdy se objeví nějaká látka, která léčí dosud nevyléčitelnou nemoc a teprve pak dojde k objasnění patogeneze

Výběr optimální účinné látky

- dochází ke zvýšení potence, selektivity a stability pomocí testů vč. Modelů na zvířatech
- tyto projekty vedou k tzv. **drug candidate**
- trvá to až 5 let, šance ¼ že jde do preklinické fáze

Preklinické hodnocení

- farmakodynamika (mechanismus účinku): buňky a subbuněčné struktury, izolované tkáně, izolované orgány, experimentální zvířata i simulace na PC
- farmakokinetika
- hodnocení bezpečnosti – tohle se primárně testuje na zvířatech
- zkoušení na zvířatech: musí daná choroba být přítomna u daného zvířete, rozdíly v kinetice – CYP450 (nejčastěji se používala mini-prasata), ADME studie (kvantifikační metody, metabolity, vztah mezi koncentrací a účinkem, dávkou a účinkem a toxicitou, distribuce a vazba na bílkoviny, transplacentární přenos)
- testování toxicity**
 - akutní toxicita: single dose, 14 dní, LD50, pitva zvířat (hlodavec a nehlodavec – nejčastěji bígl)
 - dlouhodobá toxicita: 6-9-12 měsíců, orgánová toxicity, reverzibilita
 - teratogenita a fetotoxicita
 - reprodukční toxicita → ovlivňuje schopnosti se množit
 - mutagenita → vliv na genom, pomocí Amesova testu
 - karcinogenita → vliv na incidenci tumoru
 - ovlivnění imunity a jiné

Povolení klinického hodnocení

- regulační autorita → SÚKL, FDA, EmeA
- etická komise
- správná klinická praxe (GCP – good clinical practice) → soubor předpisů při hodnocení léčiv na lidi

Klinické hodnocení

- pokračuje dále preklinické → dlouhodobá toxicita
- samotné klinické zkoušení → 4 fáze (ale je jich v 5, aby ses v tom nevyznal už vůbec)
- etické aspekty - **Helsinská deklarace**: respekt k autonomii, beneficence, non-maleficence, rovnost

0. (first in human study)

- malá skupina zdravých dobrovolníků, je zde velmi vysoké riziko, jsou na to superspecializovaná pracoviště
- jsou zde časté etické potíže – dobrovolníci? pacienti?

I.

- hlavním cílem je hodnocení farmakokinetiky u člověka
- ZDRAVÍ dobrovolníci, 20-80 jedinců, bezpečnost, tolerabilita
- výjimky: vysoce toxická cytostatika (to se zkouší u pacientů s terminálním stadiem dané nemoci)

II. (test účinnosti)

- hodnotí se již na pacientech, otevřené klinické studie, většinou 100-300
- testuje se účinnost na nový cíl a dávají se různé indikace a dávky
- efektivní dávka a účinnost se hlavně sleduje (takže dávka a jestli se problém zlepší)
- některé léky v této fázi se mohou dostat na trh (hlavně na nádory)

III. (test účinnosti)

- Kontrolované studie
 - jsou dvě: kontrolní látka (placebo) a testovaná látka
 - srovnání se známou alternativou
 - multicentrické (studie musí být decentralizovaná), nejépe dvojitě/trojitě slepá, randomizovaná
- 1000 – 3000 pacientů, je to nákladné a časově náročné
- poté požádání o registraci

Registrace

- umožňuje podávání léků v klinické praxi
- **registruje se**: léčivo, indikace, dávkování
- **off label** (mimo schválené indikace) – léčivo je pro děti od 12 let, ale dítě v 10 ho vpoho může vzít

IV. (postmarketingové sledování = postregistrační)

- už po registraci léčiva; alespoň 5 let, jsou zde tisíce až miliony pacientů
- dohlíží se na bezpečnost = farmakovigilance
- odhalují se nežádoucí účinky, někdy se omezují indikace použití v nejhorším až stažení z trhu (cerivastatin)
- rozšíření použití

Proč jsou léky deregistrovány?

- Hlavně z důvodu idiosynkrastických (B) nežádoucích účinků
- nejčastěji hepatotoxicita
- tohle není možné zachytit ve III.fázi – málo pacientů

Orphan drugs

- látky pro léčbu vzácných chorob s prevalencí 5:10.000
- je zjednodušené registrační zřízení (mukoviscidóza, plicní hypertenze (vrozená))

Hodnocení generických kopií

- jakmile vyprší patentová ochrana, může se začít vyrábět generické kopie
- testuje se jenom
 - chemická (farmaceutická) ekvivalence
 - **bioekvivalence** = průkaz ekvivalentní biologické dostupnosti
- zdraví dobrovolníci a každý dostane originál a generickou látku, hodnotí se AUC a Cmax

Hodnocení biosimilars

- Biosimilars –biologicky podobná léčiva
- Kopie biotechnologicky vyráběných léčiv: Monoklonální protilátky, interferony atp.

- Vyžaduje se preklinické a klinické testování - klinické studie pouze na pacientech: porovnání originál vs biosimilární přípravek, obvykle dvě – jedna farmakokinetika a druhá klasická studie 3. fáze
- Základní princip –extrapolace indikací: musí být vědecky (např. experimentálně) doložený předpoklad, že výsledky u jedné indikace platí i pro ostatní indikace, u kterých se klinické studie neprováděly

31. Látky ovlivňující serotoninové receptory a jejich terapeutické použití

Serotonin = 5-hydroxytryptamin

- regulátor hladké svaloviny v GIT, KVS
- neurotransmitter v CNS
- potencuje agregaci trombocytů

Typy a subtypy serotoninergních receptorů

- **5HT₁** (subtypy A-F)
 - všechny inhibují adenylátcyklázu
 - významný 5HT_{1D} – vede k vasokonstrikci kraniálních tepen
 - agonista – *sumatriptan*
 - parciální agonista 5HT_{1A} *bupiron*
- **5HT₂** (podtypy A-C)
 - všechny aktivují fosfolipázu C
 - 5HT_{2A} – jeho aktivace vede k agregaci destiček, v hladké svalovině ke kontrakci
 - 5HT_{2B} – kontrakce fundu žaludku
 - antagonist: *cyproheptadin*
- **5HT₃**
 - iontový kanál řízený ligandem
 - excitace v periferních nervech a area postrema
 - antagonist *ondansetron*
- **5HT₄**
 - aktivace adenylátcyklázy
 - excitace neuronů v hippocampu a GIT
 - agonisté: *cisaprid*, *itoprid* - prokinetika
- **5HT₅ - 5HT₇**
 - spřažené s adenylátcyklázou
 - neznámá funkce

Serotoninergní agonisté

- neselektivní: *námelové alkaloidy* (antimigrenika, léky poporodního krvácení), *LSD*
- selektivní
 - *sumatriptan* (triptany) – ovlivnění 5-HT_{1D} receptorů – kontrakce intrakraniálních cév – **antimigrenika**
 - *bupiron* - ovlivnění 5-HT_{1A} receptorů – **anxiolytikum**
 - *cisaprid*, *itoprid* - ovlivnění 5-HT₄ receptorů – **prokinetika**

Bupiron = serotoninergní anxiolytikum

- antagonist na adrenergních i dopaminergních receptorech a parciální agonista na 5-HT_{1A}
- klinické **účinky**
 - zvýrazněné působení proti strachu a napětí
 - účinky sedativní, myorelaxační a antikonvulzivní oslabeny
- **indikace**
 - úzkostné poruchy
 - doplněk při léčbě pacientů závislých na alkoholu a pacientů s depresí

LSD = *diamid kyseliny lysergové*

- polysyntetické psychedelická droga
- velmi intenzivní účinky i při velice nízkých dávkách
- orální podání ve formě papírků napuštěných LSD či ve formě želatiny, tablet nebo krystalků
- po dobu 8-14 hodin se dostávají halucinace

- **účinky:** iluze, vize, změna vnímání reality, odlišné pociťování emocí a času, častá je také smyslová synestezie (prolínání smyslů)

Inhibitory zpětného vychytování serotoninu

- antidepresiva
- nepřímý agonistický efekt
- **SSRI:** *fluoxetin* – selektivní inhibice reuptake serotoninu
- **SNRI:** *venlafaxin* – inhibice reuptake serotoninu a noradrenalinu
- **SARI:** *trazodon*
 - selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, antagonist 5HT₂
 - **účinky**
 - sedativní – přispívá k tomu i α-lytický efekt a mírná blokáda H₁
 - anxiolytický
 - vliv na spánek – zlepšení insomnie včetně spánkové architektury
 - minimální účinek na sexuální funkce
- **NÚ**
 - serotoninové – serotoninový syndrom = hyperstimulace serotoninového systému, zejména postsynaptických 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorů
 - psychické -úzkost, zmatenost, hypománie, agitovanost
 - neurologické -myoklonus, třes, ztráta koordinace
 - GIT -průjem, zvracení
 - KV -hypertenze, tachykardie
 - vegetativní -pocení, horečka
- vzniká především jako léková interakce
- **Léčba:** *benzodiazepiny, betablokátory, cyproheptadin*

Serotoninergní antagonisté

- neselektivní
 - **atypická neuroleptika** (vliv i na dopaminergní receptory)
 - MARTA - *klozapin*
 - SDA - *risperidon*
 - **antidepresiva NASSA** (noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva)
 - *mirtazapin*
 - mechanismus účinku
 1. působení na presynaptických α₂-autoreceptorech (zvýšení uvolňování noradrenalinu do synaptických štěrbin)
 2. zvyšování serotoninergní neurotransmise
 - a. zvýšením aktivity serotoninergních neuronů stimulací α₁-adrenoreceptorů
 - b. bloádou α₂-receptorů
 - pravděpodobně nejpodstatnější pro antidepresivní a anxiolytické působení mirtazapinu je specifické zesílení neurotransmise převážně cestou 5-HT_{1A}-receptoru, přičemž 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory jsou mirtazapinem blokovány
- selektivní
 - setrony (*ondansetron*) (ovlivnění 5-HT₃ receptorů – area postrema) – centrální antiemetikum
 - *cyproheptadin* (ovlivnění 5-HT_{2A} receptorů, antiH₁, anticholinergní) – indikace: anorexie, kachexie, karcinoidní syndrom, serotoninový syndrom, migrény, alergie

32. Typy a subtypy adrenergních receptorů a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

- sympatikus
- adrenergní receptory jsou receptory *spřažené s G-proteiny*
- ovlivnění adrenergních receptorů
 - přímé – agonisté a antagonisté receptorů (selektivní a neselektivní)
 - nepřímé – inhibice MAO, inhibice zpětného vychytávání (kokainový efekt)

receptor	tkáň	účinek
α_1	většina vaskulárních, hladká sval. <i>m. dilatator pupilae</i> děloha penis, vesiculae seminales GIT – sfinktery	kontrakce (zvýš. cévní rezistence) kontrakce (mydriaza) kontrakce ejakulace kontrakce
α_2	presynaptický destičky	inhibice uvolnění mediátoru stimulace agregace
β_1	srdce juxtaglomerulární bb B-bb pankreatu	pozitivně chrono, bathmo, dromo i inotropně uvolnění reninu uvolnění inzulinu
β_2	bronchiální, cévní, podélní střevní i děložní hladká svalovina játra příčně pruhované svaly	relaxace (dilatace) stimulace glykogenolýzy třes
β_3	lipocyty	lipolýza

- α_1** - napojeny na efektorový systém fosfolipáza C/fosfoinositoly, druhými posly jsou tu IP_3 a DAG
- DAG aktivuje proteinkinázy a fosforylace proteinů
 - IP_3 působí uvolnění Ca se sarkoplazmatického retikula, vzestup jeho koncentrace zprostředkovává účinek
 - jejich stimulací dochází ke kontrakci hladkého svalstva
 - v cévách a sfinkterech
 - **agonisté** - α_1 mimetika – vasokonstrikční účinek
 - lokální – dekongestiva: *xylometazolin, tetrazylin, nafazolin, fenylefrin*
 - systémová – vasopresorika (u šoku): *noradrenalin*
 - **antagonisté** - α_1 lytika – vasodilatační účinek
 - antihypertenziva: *doxazosin*
 - léky benigní hyperplazie prostaty: *alfuzosin, tamsulosin*
- α_2** - zpětnovazebný presynaptický receptor – sympatolytický účinek
- dochází zde k inhibici adenylátcyklázy
 - centrální účinky
 - **agonisté** – α_2 mimetika – centrální antihypertenziva: *methyldopa*
 - *klonidin*: terapie abstinenčního syndromu
 - **antagonisté** - α_2 lytika – působí dilataci v pánvi – léčba erektilních dysfunkcí: *yohimbin*
- β_1** - stimulační účinky na myokard – pozitivní chrono-, dromo-, bathmo- a inotropní účinek
- napojeny na efektorový systém adenylátcykláza/cAMP
 - druhý posel cAMP se tvoří s z ATP pomocí adenylátcyklázy, je inaktivován na 5'AMP pomocí fosfodiesterázy
 - cAMP aktivuje proteinkinázy a fosforylace proteinů
 - **agonisté** – látky s β_1 účinkem – kardiostimulancia: *dobutamin, dopamin*
 - **antagonisté** – lytika – β blokátory: *metoprolol, bisoprolol, betaxolol, propranolol, timolol, karvedilol*
 - selektivní/neselektivní, s/bez vnitřní aktivity
 - antihypertenziva, antianginózní látky, léky CHSS, antiarytmika (tachyarytmie), antiglaukomatika, léčba hemangiomu, glaukomu, feochromocytomu, hypertyreózy, profylaxe migrény
- β_2** - jejich stimulací dochází k relaxaci hladkého svalstva a aktivaci metabolismu (katabolismus)
- bronchy (bronchodilace), gravidní děloha, koronární arterie
 - napojeny na efektorový systém adenylátcykláza/cAMP
 - **agonisté** - β_2 mimetika – bronchodilatacia: *salbutamol, formoterol, fenoterol, tokolytika*: *hexoprenalin, orciprenalin*
- β_3** - jejich stimulací dochází k lipolýze
- Přímé neselektivní sympatomimetika**
- ovlivňují všechny typy adrenergických receptorů
 - *noradrenalin*
 - primárně působí na cévy
 - nezvyšuje srdeční frekvenci, ta se spíše reflexně zpomalí
 - parenterální podání – kontinuální injekce
 - indikace: vasopresor – septický a kardiogenní šok – udržení TK, vasokonstrikční přísada k lokálním anestetikům

- *adrenalin*
 - o tělu vlastní látka, neselektivní, ovlivní všechny receptory
 - o mírná převaha β účinku – působí tachykardii
 - o parenterální podání – i.v., i.m., s.c. (na počátku šoku; později se už nevstřebává, protože je na periférii edém), podějí též intratracheálně (intubace + tracheální rourka); ředí se 1:10 a podává se frakcionovaně (ředění fyziologickým roztokem nebo vodou pro injekce)
 - o DMS 1mg, DMD 2mg
 - o indikace: KPR, anafylaktický šok (stabilizuje heparinocyty a blokuje uvolňování histaminu, bronchodilatační účinek), vasokonstrikční přísada k lokálním anestetikům

Nepřímé sympatomimetika

- inhibice MAO v CNS – *antidepresiva, antiparkinsonika*, inhibice COMT v CNS – *antiparkinsonika*
- inhibice reuptake – *antidepresiva* – kokainový efekt
- zvýšení vylučování NA do štěrbin

33. Typy a subtypy cholinergních receptorů a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

- parasympatikus
- syntéza acetylcholinu – cholin + acetát (acetylCoA)
- degradace acetylcholinu – pomocí enzymu acetylcholinesterázy na cholin a acetát

2 typy cholinergních receptorů

- **muskarinové** – na zakončeních parasympatiku (muskarin – alkaloid muchomůrky červené)
 - o spřaženy s G proteiny
 - M_1, M_3, M_5 - napojeny na efektorový systém fosfolipáza C/fosfoinositoly, druhými posly jsou tu IP_3 a DAG (DAG aktivuje proteinkinázy a fosforylace proteinů, IP_3 působí uvolnění Ca se sarkoplazmatického retikula, vzestup jeho koncentrace zprostředkovává účinek agonistů)
 - M_2, M_4 - napojeny na efektorový systém adenylátcykláza/cAMP – inhibují adenylátcyklázu – mají tlumivé účinky
- **nikotinové** (nikotin – alkaloid z tabáku (jeden z nejsilnějších jedů) – iontový kanál

receptor	lokalizace	G-protein	děje aktivované stimulací receptoru
M_1	nervy, parietální buňky žaludku	+	zvýšení IP_3 , kaskáda DAG
M_2	srdce, nervy, hladké svaly	+	snížení tvorby cAMP
M_3	žlázy, hladké svaly	+	zvýšení IP_3 , kaskáda DAG
M_4	CNS?	+	snížení tvorby cAMP
M_5	CNS?	+	zvýšení IP_3 , kaskáda DAG
N_M	nervosvalová ploténka	-	otevření Na/K pumpy a depolarizace
N_N	ganglia	-	otevření Na/K pumpy a depolarizace

Parasympatomimetika

- **přímá** – agonisté cholinergních receptorů: neselektivní, selektivní k M receptorům, selektivní k N receptorům
 - o *pilocarpin* (glaukom, sucho v ústech), *karbachol* (intraokulární inj.), *arekolin* (kognitivum)
- **nepřímá** – inhibitory AChE
 - o reverzibilní: myastenia gravis - *neostigmin, pyridostigmin*
ileus, postoperační atonie moč. měchýře, ukončení myorelaxace
antidotum atropinu – *physostigmin*
kognitiva – *rivastigmin, donepezil, galantamin*
 - o ireverzibilní: organofosfáty *sarin, soman, tabun*
- **účinky**
 - o vasodilatační: periferní vasodilatancia
 - o stimulace motility GIT a močového měchýře – léky pooperační atonie, prokinetika

Parasympatolytika

- antagonisté M receptorů: selektivní a neselektivní, s terciárním a kvarterním dusíkem
- **účinky**
 - o relaxace svaloviny GIT a močových cest – spasmolytika: *atropin, N-butylskopolamin*
 - o negativně chronotropní – antiarytmika (léčba bradyarytmií): *atropin*

- mydriatické: *atropin, tropikamid*
- blokáda dáivého reflexu – antiemetika: *skopolamin*
- bronchodilatační – terapie CHOPN: *ipratropium, tiotropium*
- léčba křečí vnitřních orgánů: *pitofenon, fempiverin*
- inkontinence (dráždivý močový měchýř): *solifenacin, trospium*
- neselektivní s terciárním dusíkem – pronikají do mozku
 - *atropin, skopolamin, homatropin, tropikamid, trihexifenidil, benzatropin, biperiden*
- neselektivní s kvarterním dusíkem – nepronikají do mozku, ovlivňují M receptory a N_N receptory v gangliích
 - *butylskopolamin, fempiverin, trospium, ipratropium*
- selektivní
 - M₁ receptorů: *pirenzepin* - **indikace**: snížení žaludeční sekrece a léčba vředů
 - M₃ receptorů: *darifenacin, solifenacin* - **indikace**: léčba inkontinence a dráždivého močového měchýře
 - M₄ receptorů: *tropikamid* - užití v očním lékařství
 - *oxybutinin* – částečně selektivní k M₁ a M₃ – působí spazmolyticky na hladkou svalovinu močového měchýře

Další možnosti ovlivnění cholinergních receptorů

- blokáda cholinergních receptorů v CNS – *antiparkinsonika*
- stimulace cholinergních receptorů v CNS – *kognitiva*
- blokáda N_M receptorů – *periferní myorelaxancia*
- blokáda N_N receptorů – *ganglioplegika*

34. Typy a subtypy opioidních receptorů a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

Bolest – nepřímá vjemová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně

Opiáty – tlumí nocicepci i emoční složku bolesti (algognostickou i algotymickou složku bolesti)

Vedení bolesti – zadní rohy míšni (tr. spinothalamicus)

Přepojení – PAG = periaquidukální šed' – zde působí opiáty

Typy receptorů

- **μ** – v mozku; vyvolávají *změny nálady*
- **κ** – v míše
- **δ** – v periferii
- **λ** – už se nepovažují za opioidní

subtyp receptoru	μ - mí (μ ₁₋₃)	κ - kappa (κ ₁₋₃)	δ - delta (δ ₁ , δ ₂)
analgezie	supraspinální/spinální	spinální	supraspinální
útlum dýchaní	++	+	-
zornice	konstrikce	-	-
motilita GIT	redukována	-	-
spasmus hl. svalů	++	-	+
chování, afektivita	euforie ++, sedativita +	dysforie +, sedativita +	euforie ++
fyzická závislost	++	+	+

prekurzor	lokalizace	endogenní opioid	typ opioid. r.	špetící enzym
Propio-melanokortin	adenohypofýza, hypothalamus	β-endorfin	μ	β-endorfináza
Olyenkefalin-peptid	dřeň nadledvin, striatum, zadní rohy míšni	met-enkefalin, Leu-enkefalin	δ	Enkefalináza
Pro-dynorfin	spinální mícha	Dynorfin A, Dynorfin B	κ	Dynorfináza

Agonisté opioidních receptorů – účinky (aktivace opioidních receptorů je zprostředkována *inhibicí adenylátcyklázy*)

- **analgezie**
- **euforie**
- **závislost** – psychická a fyzická
- **tolerance** – organismus si na léčivo zvyká; nutno podávat vyšší a vyšší dávky
- **útlum dechového centra**
- **antitusický účinek**
- **sedace** – tlumivé účinky, **hypnotický účinek, kóma**

- **mióza** – na ni nevzniká tolerance
- **útlum peristaltiky** – rovněž nevzniká tolerance, **zvýšení tonu střeva**
- **nevolnost, zvracení**
- **zvýšení tonu Oddiho svěrače** – hlavně morfin
- **retence moči**
- **snížení tělesné teploty** – při předávkování
- **svědění kůže** – přímé uvolnění histaminu

Silní agonisté

- *morfin, hydromorfon, oxykodon, metadon, pethidin, piritramid, fentanyl*

Dualisté, agonisté-antagonisté

- *buprenorfin, nalbupin*

Slabí agonisté

- *kodein, tramadol, dihydrokodein, tapentadol*

Odvozené látky s periferním účinkem

- *difenoxylát, loperamid*

35. Histamin, histaminové receptory a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

Histamin je hormon a neurotransmitter produkováný celou řadou buněk, zejména však bílými krvinkami (žírné buňky a bazofily) a nervovými buňkami. Primárně funguje lokálně – na krátkou vzdálenost při komunikaci mezi sousedními buňkami. Pokud je produkován ve vysokém množství, např. v reakci na alergen, vyvolává efekt v rozsáhlejší okrsku tkáně (např. otok po bodnutí hmyzem) nebo v celém těle (anafylaktický šok).

Histamin je přítomen ve vysokém množství především v kůži, plicích a střevech, ale také v mozku a míše a dalších tkáních. V klidovém stavu je většina histaminu ukryta v granulích uvnitř žírných buněk nebo cirkulujících bazofilů. Uvolňuje se při aktivaci těchto buněk – obvykle navázáním antigenu na imunoglobulin E. Na molekulární úrovni funguje následně histamin tak, že se váže na histaminové receptory. Jedná se o skupinu receptorů spážených s G-proteinem, H1 napojené na fosfolipázu C, H2 na adenylát cyklázu.

- Žírné buňky – při alergických reakcích a aktivaci H1 r., vyvolává vazodilataci, zvýšení permeability a bronchokonstrikci
- Enterochromafinfromné buňky žaludku – aktivaci H2 r. stimuluje sekreci HCl parietálními buňkami žaludeční sliznice
- Nervové buňky CNS: aktivaci H3 r. působí jako neurotransmitter

Terapeutické využití histaminu

- velmi malé – KI: alergie, AB, gravidita, HT, léčba kortikosteroidy,...
- dg. v alergologii
- p.o. neúčinný

Stabilizátory mastocytu

- inhibují uvolňování histaminu a leukotrienu ze žírných buněk
- *nedokromil* – inh., astma, alergie
- *ketotifen* – p.o., mírná noční astma u dětí

H₁ receptory

- endotel, hladká svalovina (cévy, bronchy, děloha, GIT), periferní nervová zakonč., CNS
- vazodilatace malých arteriol a kapilár, zvýšení permeability cévní stěny s tvorbou edémů, bronchokonstrikce, svědění
- antihistaminika H₁
 - symptomatická **léčba** alergických onemocnění (dimetinden, prometazin, cetirizin, loratadin), pruritus, hmyzí kousnutí (*dimetinden*), kinetózy a nauzea a vomitus (*embramin teoklát, moxastin teoklát, dimenhydrinát*), nespavost
 - 1. generace (*dimetinden, difenhydramin meklozin, levokabastin*) – cholinolytické, sedativní, antiemetické účinky
 - 2. generace (*cetirizin, loratadin*)

H₂ receptory

- žaludeční sliznice, srdce, imunitní systém, cévy, CNS, děloha
- sekrece HCl v žaludku
- antihistaminika H₂: *ranitidin, famotidin*

- snižují tvorbu žaludeční šťávy
- **ind.:** reflux, dyspepie, VCHGD, Zollinger-Ellisonův syndrom
- **NÚ:** zvýšení sekrece gastrinu, bolesti hlavy, nauzea, průjmy, únava, sucho v ústech, vzácné ovlivnění AV převodu, halucinace

H₃ receptory

- CNS, PNS – presynaptické autoreceptory, inhibují uvolňování histaminu z histaminergních neuronů
- *Betahistin* (Betaserc) – agonista H₃ receptoru, antiverginosum
 - vazodilatace arteriol středního ucha
 - nástup účinku po dnech až týdnech
 - **efekt** při závratích a Méniérově syndromu
 - **NÚ:** kožní, GIT

H₄ receptory

- izoforma H₃ (T-lymf., eozinofily, bazofily, střeva, slezina, thymus)

36. Eikosanoidy, možnosti jejich farmakologického ovlivnění a terapeutického využití

- kyselina arachidonová – složka biologických membrán
- je z nich uvolněna fosfolipázou A₂ a dále se mění na eikosanoidy
 - o cyklooxygenázovou drahou – pomocí cyklooxygenázy (COX) – prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany
 - o lipooxygenázovou drahou – pomocí lipooxygenázy (LOX) – leukotrieny
- všechny eikosanoidy působí na *receptory spřažené s G-proteiny*

Ovlivnění metabolismu k.arachidonové – protizánětlivé léky

- **kortikosteroidy** – inhibice fosfolipázy A₂
- **NSAID** – inhibice cyklooxygenázy

1. Prostaglandiny

- účinky
 - o senzibilizace receptorů bolesti
 - o vyvolání horečky vlivem pyrogenů z bakterií
 - o vazodilatace a příznaky zánětu
 - o zvyšují produkci žaludečního hlenu a snižují produkci HCl – protektivní vliv na žaludeční sliznici
 - o stimulace hladké svaloviny v děloze a močovém měchýři – uterotonika
- *dinoprost* PGF_{2α}, *dinoproston* PGE₂ – uterotonika
- *alprostadil* PDE₁ – intrakavernózní léčba erektilní dysfunkce – vazodilatace, už se nepoužívá
- *latanoprost* PGF_{2α} – oční kapky na glaukom
- **syntetické deriváty**
 - o *misoprostol* – léčba žaludečních vředů
 - o *sulproston* – působí v děloze
 - o stabilnější než přirozené PG, nemají orgánovou specifitu
 - o NÚ: GIT, bronchokonstrikce (*sulproston*), bradykardie, snížení tlaku

- **2. Prostacyklin PGI₂**
 - v cévní endotelu
 - inhibice agregace trombocytů – vazodilatace – zlepšení periferního prokrvení
 - *iloprost*
- **3. Tromboxan A₂**
 - agregace trombocytů, vazokonstrikce
 - v trombocytech
- **4. Leukotrieny**

Terapeuticky využívané prostaglandiny

alprostadil	PGE ₁ (Prostasin, Prostin) vazodilatans – ICHDKK III. – IV. udržení průchodnosti ductus art. Botalli erektilní dysfunkce
iloprost	synt. analog PGI ₂ vazodilatans: ICHDKK, M.Burger
misoprostol	synt.analog PGE ₁ prevence ulcerací žaludku
karboprost	analog F ₂ α i.m. abortivum
dinoproston	PGE ₂ (Prostin E2) tbl. vag. – indukce porodu
dinoprost	PGF _{2α} intraamniálně nebo i.v. uterotonikum, abortivum
latanoprost	analog PGF _{2α} oční kapky- glaukom

- v leukocytech, žírných buňkách
- vazodilatace
- migrace leukocytů do místa zánětu
- bronchokonstrikce
- **antileukotrieny** se používají v terapii astmatu - *montelukast* (nepřetržité užívání)

37. Fosfodiesterázy a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

PDE = enzym štěpící esterové vazby, rozkládající cyklické nukleotidy (cAMP, cGMP), a tak nepřímo ovlivňující řadu buněčných dějů, vyvolaných např. hormony či mediátory. Existuje několik typů (t.č. popsáno jedenáct) f. (1–11, event. I–XI). Ovlivnění enzymu se využívá i terapeuticky, někdy při selektivním působení na jednotlivé typy – viz inhibitory fosfodiesterázy.

Inhibitory PDE3: *milrinon, amrinon*

- zvýšení koncentrace cAMP
- zvyšuje kontraktilitu, srdeční frekvenci a rychlost vedení vzruchu = působí pozitivně inotropně a chronotropně
- léčbě akutního a refrakterního srdečního selhání

Inhibitory PDE4

roflumilast

- selektivní inhibice PDE4, akumulace cAMP v zánětlivých buňkách, suprese uvolnění cytokinů
- zmírňuje remodelaci plic, zlepšuje mukociliární dysfunkci
- udržovací léčba těžké CHOPN s post-bronchodilatační FEV1 pod 50 % náležitých hodnot spojené s chronickou bronchitidou u dospělých pacientů s anamnézou častých exacerbací jako přídatná terapie k bronchodilatační léčbě

drotaverin (No-Spa)

- muskulotropní spazmolytikum
- inhibitor fosfodiesterázy IV selektivní k hladké svalovině útrobních orgánů s minimálním ovlivněním kardiovaskulárního systému
- inhibice PDE vede k nahromadění cAMP a v důsledku ke snížení intracelulární koncentrace Ca²⁺

Inhibitory PDE5

- obnoví schopnost cév vazodilatace
 - o zabraňují degradaci cGMP, který způsobuje fyziologickou relaxaci hladké svaloviny
- zesilují účinek nitrátů a látek uvolňujících NO
- selektivní k PDE5 (PDE6 sítnice, PDE11 hladká svalovina) – významné kvůli NÚ
- rozdíly v délce účinku a vzniku interakcí
- **indikace:**
 - o erektilní dysfunkce - prodloužení proerektilního působení, pro dosažení účinku je nezbytná stimulace
 - o plicní hypertenze 3xdenně 20mg
 - o neonatologie – vrozené pravo-levé zkraty
- *sildenafil* (Viagra): účinek 6-8 hod, nižší selektivita, interakce na CYP 3A4
- *tadalafil* – účinek až 36 hodin, vysoká selektivita k PDE5

Xantiny: *teofylin, aminofylin*

- inhibice fosfodiesteráz zvýšení intracelulární koncentrace cAMP
- inhibice adenosinových receptorů
- u P s CHOPN a kuřáků astmatiků může částečně snižovat rezistenci na kortikoidy (obnovení aktivity HDAC)
- bronchodilatátor přímým působením na hladké svaly

klinické účinky: bronchodilatace, stimulace CNS, vasodilatace, slabý diuretický účinek, schopnost především u kuřáků snížit rezistenci ke KS

indikace

- bronchodilatancia v léčbě astmatu a CHOPN (dlouhodobá perorální léčba)
- akutní bronchospasmus (aminofylin i.v.)
- apnoe novorozenců

TDM (terapeutické monitorování) – plazmatické hladiny 8-20 mg/l; kuřáci musí mít dávky vyšší

38. Tyrozinkinázy a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

Proteinkinázy

- skupina enzymů
- Mají katalytickou podjednotku která přenáší terminální (gamma) fosfát z nukleotid trifosfátů (často ATP) na aminokyselinové zbytky v postranních řetězcích bílkovin výsledkem je změna konformace s ovlivněním jeho funkce
- Dvě základní třídy charakteristické svou substrátovou specifitou:
 - serin/threonin-specifické
 - tyrosin-specifické
- Katalyzují fosforylaci tyrozinových zbytků na proteinech
- To způsobuje změny funkce těchto proteinů
 - Řídí mnoho funkcí proteinů jako enzymovou aktivitu, subcelulární lokalizaci a interakce mezi molekulami
 - Mají funkce v mnoha signálních kaskádách, kde jsou signály přenášeny skrz buněčné membrány do cytoplazmy a často i jádra kde modifikují expresi genů
 - Mutace mohou způsobit u některých tyrozinkináz konstitutivní (setrvalou) aktivitu, která může iniciovat vznik nebo stimulovat progresi nádoru
- Rodiny
 - Cytoplasmatické/ne-receptorové - u lidí 32 cytoplasmatických tyrosinkináz
 - Transmembránové/receptorové tyrozinkinázy - 58 receptorových tyrozinkináz ve 20 podrodinách
 - Mají klíčovou roli v řadě buněčných funkcí: růst, diferenciaci, metabolismus, adheze, motilita, smrt

Receptorové tyrozinkinázy

- Struktura
 - extracelulární doména váže specifický ligand
 - transmembránová doména
 - intracelulární katalytická doména váže a fosforyluje specifické proteiny
- Mnoho z nich se podílí na onkogenezi: genové mutace, chromosomové translokace, overexpresi
- Výsledkem je hyperaktivní enzym: dává aberantní na přítomnosti fyziologických ligandů nezávislé stimuly k růstu nádorovým buňkám
- Důležité podrodiny
 - Podrodina receptorů pro Epidermální růstový faktor (EGFR)
 - V mnoha lidských nádorech, excesivní signalizace může způsobovat růst a malignitu nádoru
 - Podrodina receptorů pro Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR)
 - Nádory které exprimují VEGF jsou schopny růst a metastazovat
 - Nádor nemůže překročit limit velikosti bez adekvátního přísunu krve cévami
 - Podrodina receptorů pro růstový faktor fibroblastů (FGFR)
 - Podrodina receptorů RET

Inhibitory tyrozinkináz

- mechanismy inhibice
 - Kompetice s adenosin trifosfátem (ATP)
 - Kompetice s fosforylující jednotkou - substrátem
 - Kompetice s obojím
 - Allosterická inhibice
- důležité látky
 - *Imatinib* (Glivec) - Chronická myeloidní leukémie, GIST
 - *Sunitinib* (Sutent) - Renální karcinom, GIST
 - *Erlotinib* (Tarceva) - Nemalobuněčný karcinom plic, Karcinom pankreatu
 - *Ibrutinib* (Imbruvica) - Chronická lymfatická leukémie, MC lymfom

Imatinib

- patří mezi inhibitory tyrozinkináz (TKI)
- je prototypovou látkou (dnes tzv. 1. generace)
- řazen mezi „cílená léčiva“ - platí ve smyslu cílená k nádorovým buňkám
- NENÍ biologickým léčivem, zcela selektivním lékem (inhibuje celou řadu tyrozinkináz)
- obsazením vazebného místa pro ATP **inhibuje aktivitu leukemické tyrozinové kinázy Bcr-Abl**

- selektivně inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu u Bcr-Abl pozitivních buněčných linií – mech. úč. u **Ph + leukémií** - získaná chromozomová aberace vzniká reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22
- protein bcr-abl stimuluje buňky k nekontrolovatelné proliferaci
- **inhibitor tyrosinkinázových receptorů pro růstový faktor destiček** - PDGF-R (platelet-derived growth factor receptor) - mechanismus účinku u **MDS/MPD, HES/CEL a DFSP**
 - mutace s aktivací u části pacientů s GIST, overexprese u sarkomů a dalších tumorů
- **inhibitor dalších tyrozinkinázových receptorů**
 - KIT
 - receptor pro růstový faktor kmenových buněk
 - jiné názvy: CD117, KIT tyrozinkináza, protoonkogen c-KIT
 - overexprese nebo mutace vede k nádorové proliferaci: GIST, seminom, melanom, AML
 - receptory discoidinové domény (DDR1 and DDR2)
 - receptor kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R)
- **Farmakokinetika**
 - Absorpce: biologická dostupnost 98%, vysoká variabilita AUC - minimální ovlivnění potravou
 - Distribuce: vazbě na plazmatické proteiny 95%, převážně na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein
 - Metabolismus: hlavní metabolizace na CYP3A4, hlavní metabolit N-demetylovaný -účinný jako mateřská látka
 - Exkrece: 80 % stolicí a 13 % močí, nezměněno 20% a 5%, při renální insuficienci zvýšení AUC 1.5x - odpovídá zvýšení koncentrace kyselého alfa-1-glykoproteinu
- **Užívání**
 - perorálně, trvale
- **Indikace a dávkování imatinibu**
 - Hematoonkologické
 - Chronická myeloidní leukémie (Ph pozitivní)
 - Myelodysplastická/myeloproliferativní nemoc
 - syndrom pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronická eozinofilní leukémie (CEL)
 - Onkologické
 - Gastrointestinální stromální tumory
 - Dermatofibrosarkom protuberans
- **Nežádoucí účinky**
 - Neutropenie, trombocytopenie
 - Retence tekutin – otoky, výpotky, ascites - oči, DKK
 - Křeče, bolesti svalů, kloubů
 - Nevolnost, průjem, poškození jater
- **Lékové interakce**
 - Inhibitory CYP3A4 – zvýšení toxicity: azoly, makrolidy, inhibitory HIV proteáz
 - Induktory CYP3A4 – snížení účinku: rifampicin, antiepileptika, dexametazon, třezalka
 - Efekty imatinibu
 - Zvýšení hladin substrátů CYP3A4
 - Zvýšení hladin metoprololu (CYP2D6)
 - Snížení hladiny levotyroxinu
- Rezistence na léčbu: Primární nebo sekundární
- Při selhání: TKI 2. generace - *dasatinib* (Sprycel®) nebo allo-TKD

Sunitinib

- **Mechanismus účinku:** inhibitor více receptorových tyrosinkináz
 - Receptor pro Platelet-Derived Growth Factor (PDGF-Rs)
 - Receptory pro Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFRs)
 - CD117 (c-KIT), RET, CD114, CD135
- **Indikace:** metastazující karcinom ledvin, GIST, inoperabilní nebo metastatické dobře diferencované neuroendokrinní nádory

Erlotinib

- **Mechanismus účinku:** inhibitor receptoru pro Epidermal Growth Factor (EGFR)
- **Indikace:** nemalobuněčný karcinom plic (zlepšil celkové přežití o 19% a přežití bez progresu o 29%), lokálně pokročilý, inoperabilní nebo metastatický Ca pankreatu (kombinace s *gemcitabinem*)

- **Mechanismus účinku:** inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy - hraje klíčovou roli ve vývoji B-lymfocytů
- **Indikace:** Chronická lymfocytární leukémie, Waldenstromova macroglobulinémie, Lymfom z pláštěvých buněk, Druhá linie léčby GVHR

39. Terapeuticky využívané hormony hypotalamu a hypofýzy a jejich analoga

Hypothalamus, adenohypofýza

- koordinace funkcí vegetativního a somatického NS, limbického systému, imunity a endokrinních žláz → **udržování homeostázy**
- **termoregulace**
- **chemická homeostáza** (osmolarita, acidobáza, cirkulující volum)
- kontrola uvolňování **hormonů** z adenohypofýzy
- produkce hormonů transportovaných axony do **neurohypofýzy**: ADH a oxytocin
- kontrola **energetického** metabolismu: množství tukových zásob; pocit sytosti/hladu
- kontrola **reprodukčních** (sexuálních) funkcí
- koordinace **stresové** reakce
- regulace **vegetativních** funkcí
- poruchy funkce = endokrinologické symptomy doprovázené
 - poruchami příjmu potravy (hypothalamická obezita)
 - poruchou spánku a bdění
 - poruchou termoregulace (hypertermie)
 - poruchami sexuálního chování
- **tyreoliberin** – hormon uvolňující tyreotropin, k **diagnostickým** účelům
 - **NÚ:** bolesti hlavy, nauzea, zvracení, hypertenze, tachykardia, bronchospasmus..
- **tyreotropin** - jeho hladina v krvi závislá na sekreci hormonů štítné žlázy – negativní zpětná vazba
 - **diagnostika, terapeuticky** (zvýšení absorpcie jódu pro ablaci zvyšku štítné žlázy při thyroidektomii)
- **kortikoliberin** - v **diagnostice** – zjištění schopnosti hypofýzy uvolňovat kortikotropin
 - **NÚ:** tachykardia, hypotenze, dyspnoe, sčervenání
- **kortikotropin (ACTH)**
 - **diagnostika** funkčního stavu kůry nadledvin
 - stimuluje vyplavování glukokortikoidů z kůry nadledvin
 - cirkadiánní uvolňování + při zvýšené fyzické a psychické zátěži
 - **nevýhody:** nelze podat p.o. – lepší kortikoidy p.o.; výhody – nedochází k atrofii kůry nadledvin
- **gonadoliberin**
 - pulzní stimulace – uvolňování gonadotropinu – stimulace sekrece pohlavních žláz
 - dlouhodobě zvýšená hladina gonadoliberinu v krvi – dochází k znecitlivění receptorů na gonadoliberin!! – vyhasíná jejich sekrece
 - **diagnostika** dysfunkce osy hypothalamus-hypofýza-gonády
 - **NÚ:** GIT potíže, bolest hlavy, menorrhagie; paradoxní suprese hypofýzy – zvýšení rizika osteoporózy , flushing, sexuální dysfunkce u mužů, změny nálady, úzkost, akné, změny tělesného ochlupení včetně vlasů, hepatopatie, hypofyzární apoplexie
 - **superaktivní analoga gonadoliberinu** – pevná vazba na receptory předního laloku hypofýzy – přechodné zvýšení sekrece gonadotropinů, poté následuje jejich úplná inhibice – dochází k funkční kastraci
 - *goserelin, triptorelin, leuprorelin*
 - k hormonální terapii endometriózy
 - k hormonální terapii symptomatických děložních myomů před plánovanou myomektomií/hysterektomií
 - centrální formy pubertas praecox u dětí obou pohlaví
 - ke kontrolované ovariální stimulaci před IVF
 - „funkční kastrace“ u karcinomu prostaty, prsu
 - **NÚ** muži: návaly horka, erektilní dysfunkce, ztráta libida, hypertenze
 - **NÚ** ženy: (pseudomenopauza) návaly horka, pocení, suchost pochvy, snížení libida, bolesti hlavy, deprese, změny velikosti prsu

- **antagonisté receptorů pro gonadoliberin** – vyhasínání sekrece gonadotropinu – vyhasínání funkce pohlavních žláz
 - k prevenci předčasného vzestupu LH u žen podstupujících řízenou hyperstimulaci ovárií
 - *ganirelix, cetrorelix*
- využití
 - **stimulace sekrece pohlavních hormonů**
 - při hypotalamických poruchách (nedostavení puberty) – pulzní podávání gonadoliberinu pomocí speciálních pump, při kryptorchismu – vyvolání sekrece luteinizačního hormonu – sestup varlete
 - **snížení sekrece pohlavních hormonů – analogy gonadoliberinu**
 - karcinom prostaty, prsu, u žen – endometrióza, u dětí – pubertas praecox
- **gonadotropiny** (FSH, LH – adenohypofýza; HCG v choriu placenty)
 - **FSH**
 - u žen zvyšuje zrání folikulů, zvyšuje sekreci estrogenů; u mužů stimuluje spermatogenezi
 - **indikace:** léčba neplodnosti
 - látky
 - *lidský menopauzální gonadotropin* – z moči žen po menopauze, obsahuje FSH i LH rovným dílem
 - *urofolitropin* – také z moči postmenopauzálních žen, ale obsahuje jen FSH
 - *humánní folitropin* – získává se genovou technologií
 - **LH**
 - u žen vyvolává ovulaci a tvorbu corpus luteum (to produkuje progesteron); u mužů stimuluje výdej testosteronu z Leydigových buněk
 - **přípravky:** *HCG, humánní lutropin připravený genovou technologií* – léčba ženské sterility (vyvolání ovulace)
 - **HCG**
 - z moči těhotných nebo genovou technologií
 - působí pomocí LH receptorů
 - **indikace:** kryptorchismus, hypofunkce gonád
- **somatotoliberin** - v **diagnostice**
 - **NÚ:** sčervenání, bolesti hlavy
- **somatostatin**
 - hypotalamický hormon, který tlumí sekreci somatotropinu, tyreotropinu, ACTH + snižuje sekreci inzulinu, glukagonu, gastrinu, cholecystokininu (i v pankreatu, žaludku a tenkém střevě)
 - **ind:** léčba akutního krvácení z žaludečních nebo dvanáctníkových vředů, hemoragické gastritidy nebo krvácejících jícnových varixů, léčba střevních a pankreatických píštělí, symptomatická léčba nadměrné sekrece endokrinně aktivních nádorů GIT
 - **oktreotid** – analog somatostatinu, s.c. aplikace, výraznější inhibiční účinek, delší t_{1/2}
 - **indikace:** jako somatostatin + akromegalie, karcinoid, VIPom, glukagonom
 - **NÚ:** GIT potíže, žlučové kameny, steatorea, DM
 - akromegalie: agonisté dopaminu, analoga somatostatinu, *pegvisomant* (blokátor receptoru GH)
- **somatotropin**
 - stimuluje proteosyntézu
 - v játrech tvorba somatomedinů – zprostředkovaný účinek
 - **nadprodukce:** gigantismus, akromegalie; **nedostatek** nanismus
 - **indikace** - retardace růstu při nedostatečné funkci hypofýzy
 - injekční podání
 - při adenomu se zvýšenou produkcí somatotropinu – agonisté dopaminergních receptorů – *bromokryptin*
- **prolaktin**
 - tlumí gonadotropní a gonadální hormony (osa hypotalamus – hypofýza – gonády)
 - po porodu zvýšená sekrece
 - při hyperprolaktinémii (a tím způsobené amenorey a anovulace, např. prolaktinom) se podávají agonisté dopaminergních receptorů (*bromokryptin*)

Neurohypofýza

- **adiuretin**
 - ovlivňuje V₂ receptory ve sběracích kanálcích ledvin – zpětná resorpce vody
 - reakce na zvýšení osmolarity
 - výdej ADH vyvolají morfin, barbituráty, nikotin; tlumí jej alkohol

- ve vysokých dávkách vyvolává vasokonstrikci
- dá se připravit synteticky
- **indikace**
 - diabetes insipidus – i.m., s.c.
 - krvácení z jícnových varixů – i.v. – vyvolání vazokonstrikce
- *desmopresin* - syntetický analog ADH, delší účinek, neovlivňuje TK, *nemá vasokonstrikční účinek*
 - **aplikace:** intranasálně, p.o., injekčně
 - **indikace:** DI, léčba primárního nočního pomočování u dětí starších pěti let s normální koncentrační schopností ledvin, symptomatická léčba nykturie dospělých spojené s noční polyurií
- *terlipresin* - analog vasopresinu s vasokonstrikčním účinkem
 - výrazný ↓ průtoku krve splachnickou oblastí
 - **Indikace:** krvácení z trávicího a urogenitálního ústrojí, krvácení spojená s operacemi, lokální použití např. při operacích na čípku děložním
- *argipresin*
 - **léčba** katecholamin-refrakterní hypotonie v rámci septického šoku
 - kontinuální i.v. podání
 - při předávkování „otrava vodou“ s rizikem křečí (při hyponatrémii)
- *oxytocin* - podporuje porodní kontrakce dělohy, ejekci mléka, dá se připravit synteticky
 - stimulace kontrakcí uteru → indukce a posílení porodu
 - hypotonie a atonie dělohy po porodu nebo potratu
 - galaktokinikum
 - možné **NÚ**
 - hyperstimulace až tetanická kontrakce dělohy
 - retence tekutin, hypertenze, hyponatrémie
 - u plodů: bradyarytmie, asfyxie, neonatální žloutenka
 - intranazální aplikace: iritace nosní sliznice, rhinorea, slzení, krvácení z dělohy, prudké kontrakce dělohy
 - *karbetocin* - prevence děložní atonie a masivního krvácení po porodu dítěte císařským řezem

Terapie hypopituitarizmu

- hypotyreóza: *tyroxin*
- centrální hypokortikalismus: *glukokortikoidy (hydrokortison)*
- nedostatek růstového hormonu: *somatotropin*
- nedostatek LH,FSH: *pohlavní hormony (testosteron, estrogen/progesteron)* k udržení libida, potence a sekundárních pohlavních znaků, možný i pokus o substituci reprodukční funkce aplikací *gonadotropinů* (LH, FSH) nebo u hypotalamického hypopituitarismu aplikací *gonadoliberinu* pulzně

40. Alfa-sympatomimetika a alfa-sympatolytika

Alfa sympatomimetika

- agonisté adrenergních receptorů, působí kontrakci hladké svaloviny

adrenalin

- neselektivní agonista
- ind: anafylaktický šok, resuscitace, vazopresorikum
- DMS 1mg, DMD 2mg
- NÚ: aktivace SY – tachykardie, vazokonstrikce

alfa 1 mimetika – působí na alfa1 receptory v cévách vasokonstrikčně, topicky či systémově

indikace

- lokální vasokonstrikce – dekongestiva: *nafazolin, tetrazylin, xylometazolin, fenylefrin*
- pomocná látka k lokálním anestetikům (snížení krvácení – lepší přehlednost, prodloužení účinku lokálního anestetika, snížení systémových NÚ)
- systémová vasokonstrikce – vasopresory: *noradrenalin*

kontraindikace

- topicky – suchá rhinitis
- systémově – hypertenze, feochromocytom

nežádoucí účinky

- topicky – dlouhodobě atrofie, rhinitis sicca, rebound fenomén po vysazení
- systémově – hypertenze, arytmie

alfa 1 lytika – vasodilatace, relaxace hladké svaloviny v prostatě

indikace

- arteriální hypertenze – brání vasokonstrikci (né léky první volby, do kombinací): *doxazosin*
- benigní hyperplazie prostaty – snižuje tonus hladké svaloviny v prostatě: *alfuzosin*, *tamsulosin*

kontraindikace

- hypotenze, městnání v horním močovém traktu

nežádoucí účinky

- ortostatická hypotenze
- reflexní tachykardie
- močové infekce

alfa 2 mimetika – centrální tlumivý účinek na aktivitu sympatiku v CNS aktivací alfa2 receptorů – nepřímé sympatolytikum

indikace

- hypertenze, např. u těhotných - *methyldopa* (působí i nepřímo přes své metabolity – alfamethylnoradrenalin)
- pomocná léčba odvykání při závislostech - *klonidin*

nežádoucí účinky

- sucho v ústech
- sedace

Agonisté imidazolinových receptorů – analogie k alfa 2 mimetikům – nepřímé sympatolytikum

indikace

- hypertenze: *rilmenidin*, *moxonidin* (LV2)

nežádoucí účinky

- menší riziko NÚ v porovnání s alfa 2 mimetiky
- ospalost, nespavost, trávicí problémy

nevýhoda: nižší účinnost, **výhoda:** vysoká snášenlivost

alfa 2 lytika

- léky s centrálním adrenergním, dopaminergním a serotoninergním účinkem, perférně působí vasodilataci v pánvi
- indikace: erektilní dysfunkce: *yohimbin*
- NÚ: nespavost, pocení, bolesti břicha

41. Beta- sympatomimetika

adrenalin

nepřímá mimetika – kokain, metylfenidát, iMAO, amfetaminy

beta 1 mimetika

indikace

- akutní srdeční nedostatečnost
- šokové stavy
- zvýšení diurézy na JIP

nežádoucí účinky

- tachykardie, zvýšená spotřeba kyslíku, hypertenze

dobutamin

dopamin – neselektivní, i jiné receptory

- nízkodávkový: dopaminové receptory – zvýšení prokrvení ledvin a zvýšení diurézy
- střednědávkový: beta 1 receptory – pozitivně ino a chronotropní (při akutním srdečním selhání) – zvýšené riziko arytmií
- vysokodávkový: alfa 1 a beta 1 receptory - vazokonstrikce

beta 2 mimetika – relaxace hladké svaloviny

indikace

- astma a CHOPN
 - o krátkodobé: *salbutamol, fenoterol* – dnes se užívají pouze u akutních stavů - aerosol
 - o dlouhodobé: *salmeterol, formoterol* – pravidlené profylaktické podávání – prášek k inhalaci
 - kombinují se steroidy – *salmeterol s flutikazonem, formoterol s budesonidem*
- tokolytika: *hexoprenalin, orciprenalin*
 - o **indikace**: riziko předčasného porodu - tlumení děložních kontrakcí

nežádoucí účinky

- třes
- palpitace, tachykardie (vliv na beta 1 receptory)
- hypokalémie
- hyperglykémie

beta 3 mimetika

zatím jen teoretická možnost

42. Beta-sympatolytika

nepřímá lytika – alkaloid *reserpin*

beta 1 lytika = betablokátory = negativní chrono, ino, dromo a bathmotropní účinek

selektivní (beta 1) – menší NÚ (bez bronchokonstrikce)

- *metoprolol* – ZOK, při CHSS
- *bisoprolol* – SS, hypertenze
- *betaxolol, nebivolol, atenolol*

neselektivní (beta 1 i 2)

- *propanolol* - hemangiom
- *timolol* – glaukom (oční kapky)
- *karvedilol* – selektivní k beta 1 a alfa 1 – vazodilatace, CHSS, jícnové varixy

vnitřní aktivita (ISA)

- ano: může zlepšit snášenlivost, ale nižší účinek: *acebutolol* (selektivní)
- ne: účinnější

indikace

- tachykardie
- LV1 při FiS
- CHSS
- ICHS – AP: snížení spotřeby O₂ myokardem
- arteriální hypertenze – LV1
- portální hypertenze – prevence krvácení z jícnových varixu
- hemangion – u dětí ve formě sirupu
- glaukom - lokálně
- hyperthyreóza, feochromocytom
- profylaxe migrény
- tremor (doping)

KI

- AV blokáda 2. a 3. stupně
- Asthma bronchiale, CHOPN – relativní
- Hypothyreóza, závažná anafylaktická reakce

nežádoucí účinky

- bradykardie, bradyarytmie, hypotenze, srdeční selhání
- periferní vasokonstrikce, bronchokonstrikce
- maskování příznaků hypoglykemie
- dyslipidemie - hypercholesterolemie
- poruchy převodu

- dušnost, únava, nespavost, poruchy paměti
- erektilní dysfunkce
- 1. neselektivní bez ISA: *propranolol, karvedilol*
- 2. neselektivní s ISA: *timolol, pindolol* (hypertenze, AP, též inhibitor 5-HT_{1A} – so SSRI léčba deprese)
- 3. β₁ selektivní bez ISA: *metoprolol, betaxolol, atenolol*
- 4. β₁ selektivní s ISA: *acebutolol* - vhodnější u diabetiků II. typu
- 5. další látky
 - *labetalol* = β blokátor + α₁ sympatolytikum, **indikace**: těhotenská hypertenze (nezhoršuje prokrvení placenty)
 - *sotalol* = β blokátor + antiarytmikum III. třídy

43. Parasympatomimetika

Přímá parasympatomimetika = agonisti muskarinových receptoru

mechanismus účinku

- aktivace M receptorů
- *acetylcholin* se nedá použít – nízká biologická dostupnost, rychlá degradace AChE

indikace

- glaukom – miotika

kontraindikace

- bradykardie

nežádoucí účinky

- podráždění oka, poruchy vidění, bradykardie

pilocarpin – oční kapky, žvýkačky (zvýšení slinění při xerostomii – Sjorgenuv syndrom), v léčbě glaukomu obsolentní, terciární

dusík – proniká HEB, nerozkládán AChE – účinek 24h

karchachol – mióza během operace, intraokulární injekce

arekolin – kognitivum, návykové, terciární dusík

Nepřímá cholinomimetika

mechanismus účinku

- reverzibilní inhibice acetylcholinesterázy
- není omezeno na M receptory – zvyšuje acetylcholin na všech synapsích

indikace

- ileus
- pooperační atonie močového měchýře
- myastenia gravis a ukončení myorelaxace
- demence
- otrava atropinem

kontraindikace

- obstrukce střeva/močových cest
- bradykardie
- těžké astma
- Parkinson

nežádoucí účinky

- ortostatická hypotenze
- reflexní tachykardie
- močové infekce
- bronchokonstrikce
- střevní potíže

Reverzibilní

- *physostigmin* – léčba otravy atropinem a podobnými, terciární dusík
- *neostigmin* – myastenia, atonie detrusoru, kvartérní dusík
- *pyridostigmin* – myastenia, atonie detrusoru, atonická obstipace
- *amibenonium* – dlhodobější účinek
- *edrofonium* – dg. myastenie (rychlý nástup a krátkodobé působení)

- *rivastigmin, donepezil, galantamin* – kognitiva = zvyšují cholinergní transmissi na úrovni CNS, ind: Alzheimerova demence a další typy demence

Ireverzibilní

- organofosfáty – bojové látky: *sarin, soman, tabun*, insekticidy
- nepoužívají se terapeuticky
- vstřebávání transdermálně, inhalačně
- **intoxikace**: křeče, zhoršení až zástava dechu, bradykardie, hypotenze, srdeční zástava, mióza, zvýšené pocení a slinění, nauzea, zvracení, únik moči a stolice
- **terapie**
 - o masivní dávky *atropinu* (2 mg co 5 min až do projevů nežádoucích účinků atropinu)
 - o reaktivátory AchE (do 6-7 hod od začátku příznaků) – oximy: *obidoxim, pralidoxim* (KI: otrava karbamáty, cholestatický ileus)
 - o *diazepam* i.v. na křeče

44. Parasympatolytika

= přímá, antagonisté M receptorů

mechanismus účinku

- (non)selektivní antagonisté M receptorů
- snížení tonu parasympatiku
- kvarterní a terciární dusík

indikace

- bradykardie
- spasmolytika – křeče, koliky
- antiemetika – kinetózy
- otrava organofosfáty
- mydriatika – oční vyšetření
- bronchodilatancia – CHOPN a astma

kontraindikace

- glaukom
- retence moči
- ileus
- myastenia gravis

nežádoucí účinky

- sucho v ústech
- mydriáza
- snížené pocení
- útlum peristaltiky
- retence moči
- tachykardie

atropin

- terciární dusík
- bradykardie, premedikace před anestezií (brání reflexní bradykardii), otrava organofosfáty, dlouhodobé mydriatikum, spasmolytikum
- zhoršuje kognitivní funkce
- otrava: zmatenost/halucinace/koma, mydriáza, tachykardie, utlumená peristaltika až zástava, suchá červená horká kůže, retence moči, sucho v ústech
- léčba intoxikace: *physostigmin*

tropikamid – krátkodobá mydriáza

butylskopolamin – kvarterní dusík, neurotropní spasmolytikum

pitofenon, fenpiverin – spasmolytika, v kombinacích

oxybutinin – částečně selektivní k M1 a M3 působí spasmolyticky na močový měchýř

solifenacin (M3 selektivní), *tropium* (M1 a M3 selektivní) – inkontinence: dráždivý močový měchýř

skopolamin – antiemetikum, droga, NÚ: poruchy paměti

tolterodin – preferenční k M₃

ipratropium (SAMA), *tiotropium* (LAMA), *aklidinium*, *glykopyrronium* – CHOPN a astma

neselektivní s terciárním dusíkem – pronikají do mozku

atropin, *skopolamin*, *tropikamid*

biperiden - léčba Parkinsonovy choroby, nežádoucí účinky psychofarmak

neselektivní s kvarterním dusíkem – nepronikají do mozku, ovlivňují M receptory a N_N receptory v gangliích

butylskopolamin, *fenpiverin*, *oxyfenon* (diskineze žlučových cest), *trospium*, *ipratropium*

selektivní

antagonisté M₁ receptorů: *pirenzepin* - **indikace**: snížení žaludeční sekrece a léčba vředů

antagonisté M₃ receptorů: *solifenacin* - **indikace**: léčba inkontinence a dráždivého močového měchýře

antagonisté M₄ receptorů: *tropikamid* - užití v očním lékařství

nepřímě působící cholinergní antagonisté: *botulotoxin*, *ionty hořčiku*

45. Psychofarmaka - základní skupiny z hlediska účinku a terapeutického použití

- Psychofarmaka můžeme definovat jako léky primárně používané k ovlivnění psychických procesů (mají tzv. psychotropní účinek) a k dosažení změny duševního stavu nebo k léčbě psychických onemocnění.
- účinek na CNS je možný pouze u látek, které při systémovém podání prochází přes HEB
- průnik závisí na: velikosti molekuly elektrickém náboji, lipofilitě látky (hlavně)
- **Mechanismus účinku obecně**
 - o nescifický - látka působí svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi - ethanol
 - o specifický - látka ovlivňuje receptory - většina psychofarmak
- ne všechny látky působící na CNS psychotropně jsou léčiva (ethanol, THC, ...)
- účinky na CNS mají i jiná léčiva, než psychofarmaka - analgetika, anestetika, antiepileptika
- u některých jde o vedlejší účinek - betablokátory, PASY-lytika, ...

Látky ovlivňující stav vědomí (vigilitu)

- **kvalitativní**
 - o (+) **nootropika, kognitiva**
 - n: zlepšení utilizace glukózy nebo prokrvení v CNS (akutní poškození mozku, demence)
 - k: zlepšení kognitivních funkcí – obvykle inhibitory AChE s převahou centrálního účinku (demence)
 - o (-) **delirogeny** - nemají medicínské indikace
 - kvalitativní porucha vědomí, celková či ostrovkovitá amnézie (psychotomimetika)
 - *LSD*, *psilocybin*, *fencyklidin*, *mezkalin*, *ketamin*, vysoké dávky parasymptolytik
- **kvantitativní**
 - o (+) **psychostimulancia**
 - obvykle zvýšení noradrenergí transmise v CNS
 - omezené indikace – narkolepsie, enuresis nocturna
 - o **methyloxantiny**: *kofein*, *etofyllin*, *teofylin* – látky přírodního původu, inhibitory fosfodiesteráz, antagonisté adenosinových receptorů (inhibiční neurotransmiter) + účinky bronchodilatační, vazodilatační, diuretické
 - o **methylenidát** (Ritalin, Concerta)
 - hyperkinetický syndrom s poruchou pozornosti u dětí (LMD, organický psychosyndrom)
 - mírně stimuluje CNS s výraznějším účinkem na mentální než motorické aktivity
 - hyperaktivita s poruchou pozornosti (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších
 - NÚ: snížená chuť k jídlu, nespavost, nervozita, bolest hlavy, nauzea, sucho v ústech, méně často afektivní labilita, agresie, agitovanost
 - o **budivé aminy**: *efedrin* – narkolepsie, enuresis nocturna
 - **zneužívané látky**: *amfetamin*, *metamfetamin* (Pervitin), *MDMA* (extáze)
 - o **anorektika**
 - pomocné léčiva obezity: anorektický účinek, obvykle krátkodobý
 - NÚ: plicní hypertenze, fibróza, získané chlopenní vady
 - *fentermin* (Adipex retard) – nepřímé sympatomimetikum se psychostimulačním účinkem

- *sibutramin* (Meridia) – neselektivní inhibitor reuptake monoaminů, registrace pozastavená pro zvýšený výskyt nefatálních KV příhod (CMP, IM)
- (-) **hypnotika, anxiolytika**
 - obvykle stimulace GABA receptorů
 - úzkost, poruchy spánku
 - **anxiolytika**
 - odstraňují úzkost, působí selektivně tlumivo na CNS
 - *barbituráty* dnes zastaralé
 - I. generace: benzodiazepiny – agonisté GABA receptoru
 - Indikace: anxiolytické, sedativně-amnestické, centrálně myorelaxační, antiepileptické
 - II. generace
 - *guaifenesin* – převaha myorelaxačního účinku, minimální NÚ
 - *bupiron* (Anxion)
 - parciální agonista 5-HT_{1A}, působí i na adrenergní a dopaminergní receptory
 - krátkodobá léčba úzkostní poruchy, hlavně generalizované
 - doplněk při léčbě depresivní poruchy
 - malé riziko závislosti a jiných NÚ
 - *hydroxyzin* (Alarax) – antagonist H₁, 5-HT₂, alfa₁, D₂, rychlý nástup účinku

Látky ovlivňující afektivitu

- (+) **antidepresiva**
 - zvýšení monoaminergní transmise (NA, 5-HT) - inhibice MAO nebo inhibice reuptake monoaminů
 - hlavní indikace: deprese a bipolární afektivní porucha
- (-) **dysforika, stabilizátory nálady, antimanika**
 - antimanika – útlum vedení v CNS – stabilizují membrány
 - indikací manické poruchy a jejich profylaxe
 - stabilizátory nálady
 - eliminují frekvenci a intenzitu manických, depresivních a smíšených epizod
 - nástup účinku po několika měsících
 - *lithium*
 - kationy lithia v terapeutických koncentracích potlačují patologickou euforii, patologické zrychlení toku asociací a další změny charakteristické pro manickou fázi mániodepresivní psychózy
 - indikace: profylaxe bipolární afektivní poruchy (LV1), některé formy sexuálních deviací, léčba patologické agresivity u pacientů s organickými psychickými poruchami
 - NÚ: průjem, nauzea a zvracení, třes, slabost svalů, únava, polydypsie, polyurie, edémy, kardiomyopatie, poruchy štítné žlázy a ledvin
 - antiepileptika: *karbamazepin*, *valproát*, *lamotrigin*
 - *olanzapin* - atypické antipsychotikum – patří mezi MARTA = multireceptorový antagonisté D₂, 5HT₂, alfa, H a M, působí na pozitivní i negativní příznaky

Látky ovlivňující psychické integrace

- (+) **antipsychotika (neuroleptika)**
 - hlavní účinek = inhibice dopaminergních receptorů D₂ v limbickém systému a kůře
 - hlavní indikace: schizofrenie, akutní psychózy
- (-) **halucinogeny** - nemají medicínské indikace
 - nepůsobí kvalitativní poruchu vědomí, nenastává amnézie

46. Antiepileptika

Epilepse

- Opakované záchvaty přechodné mozkové dysfunkce
 - podmíněné excesivními výboji mozkových neuronů
 - depolarizace více neuronů současně
 - záchvaty parciální nebo generalizované

- **Příznaky**
 - o ztráta vědomí, zmatenost, křeče, EEG změny
 - o vegetativní příznaky, parestzie, psychické příznaky, trhání koutky úst
 - o u všech typů záchvatů dochází k stratě vnímání okolí
- Výskyt v populaci 3-5%, u dětí 0,5-1%
- Jednoduché parciální příznaky
 - o záchvat postihuje jenom určité ložisko mozku, projeví se dočasnou poruchou postihnuté oblasti (hmat, sluch, zrak, myšlení..), vědomí není narušeno
- Komplexní parciální záchvaty
 - o záchvat postihuje širší oblasti mozku, často se projevuje automatickými pohyby od jednoduchých (mrkání, mlaskání) až po složité (chůze), vědomí bývá narušeno a bývá porucha paměti
- Generalizovaný záchvat bez křečí – tzv. absence
 - o záchvat postihující celý mozek, projevuje se náhlou a krátkou poruchou vědomí, projeví se strnulým vzhledem a přerušením práce nebo jiné činnosti
- Generalizovaný záchvat s křečmi
 - o křeče a porucha vědomí, záchvat trvá několik minut a potom ještě několik minut (až hodin) trvá, než se normalizuje stav CNS

Antiepileptická léčba

- Dlouhodobá léčba, individuální přístup, preference monoterapie
- Malý terapeutický index – riziko toxicity, postupná titrace směrem nahoru, nemožnost generické substituce
- Opatrné vysazování – syndrom z vysazení
- TDM – účinek i toxicita jsou závislé víc na plazmatické koncentraci než na dávce
- Významné lékové interakce – většinou silné induktory CYP, kompetice, významná vazba na plazmatické proteiny
- Mechanismus účinku: „use-dependent“ inhibice kanálu na synapsích neuronu
 - o blokují neuronální sodíkové kanály (antagonizace NMDA receptorů – glutamátových aktivačních receptorů)
 - o zesilují inhibiční působení GABAnergických receptorů
 - o inhibice vstupu kalcia do talamických neuronů

Antiepileptika 1. volby

Karbamazepin (Biston, Tegretol)

- **MÚ:** Inhibitor Na⁺ kanálu, metabolizován na epoxid na CYP3A4, induktor CYP – poločas z 20 na 8 hodin
- **Ind:** generalizované záchvaty, parciální záchvaty, neuropatická bolest n.V
- **NÚ:** sedace, vertigo, útlum kostní dřeně

Valproát (Depakine, Convuler)

- **MÚ:** Inhibitor Na⁺ (i Ca⁺⁺) kanálu, 95% vazba na proteiny, metabolizace UGT, méně CYP2C9, poločas 8-15hodin
- **Ind:** široké spektrum včetně absencí, stabilizátor nálady
- **NÚ:** tremor, hepatotoxicita, stráta vlasů, teratogenita (fetální valproátový syndrom – vrozené malformace a vývojové potíže)

Ethosuximid (Petinimid)

- **MÚ:** Blokátor T-vápníkového kanálu, poločas 20 hodin
- **Ind:** absence
- **NÚ:** ataxie, útlum kostní dřeně

Klomazepam (Rivotril)

- **MÚ:** Benzodiazepin (GABA A), poločas 18-50 hodin
- **Ind:** absence, epilepsie u dětí
- **NÚ:** ataxie, útlum kostní dřeně

Rezervní antiepileptika

Fenytoin (Sodanton)

- Příbuzný barbiturátum, komplikovaná kinetika, silný induktor, vazba na proteiny
- **Ind:** široké spektrum, antiarytmikum
- **NÚ:** sedace, psychotické příznaky, lupus, hyperplazie dásen, teratogen (fetální hydantoinový syndrom)

Fenobarbital (Luminal)

- Silný induktor, malá vazba na proteiny
- **Ind:** nejstarší stále používaný

- **NÚ:** sedace, závislost

Vigabatrin (Sabril)

- **MÚ:** Inhibitor GABA aminotransferázy, poločas 2-4 hodin
- **Ind:** závažní formy epilepsie
- **NÚ:** sedace, redukce zorního pole

Lamotrigin (Lamictal)

- **MÚ:** Inhibitor sodíkového kanálu, inhibitor glutamátu
- **Ind:** syndrom Lennox-Gastaut, kombinace na epilepsii, bipolární porucha
- **NÚ:** kožní, agresivita, bolest hlavy, ospalost, ataxie, nauzea, zvracení, rozmazané vidění

Levetiracetam (Keppra)

- Nejasný **mechanismus účinku**, ovlivňuje Ca^{++} a GABA, inhibice glutamátové transmise?, vazební místo je predynaptický vezikulární protein A2
- **Ind:** dnes i v monoterapii
- **NÚ:** sedace, astenie, ataxie, kožní NÚ

Gabapentin

- Vazba na Ca^{++} kanál
- **Ind:** epilepsie, neuropatie
- **NÚ:** leukopenie, trombocytopenie, alergie, zmatenost, deprese, palpitace, nauzea a zvracení

Akutní stavy

- status epilepticus
- *diazepam* (Diazepam, Apaurin)
 - o 0,15 – 0,25 mg/kg
 - o i.v., i.m, p.r.
 - o riziko respirační deprese

Jiné použití antiepileptik

- Antiarytmický účinek: *fenytoin* při digitalosové intoxikaci – obsolentní
- Léčba neuropatické bolesti: hlavně *gabapentin*, *pregabalin*, předtím *karbamazepin*
- Stabilizátory nálady: *valproát* nebo *karbamazepin*, též *lamotrigin*
- Křeče jiné etiologie: *diazepam*

47. Antiparkinsonika

Parkinsonova nemoc

- neurodegenerativní onemocnění s prevalencí okolo 1:1000
- charakterizováno nadměrným odumíráním dopaminergních neuronů v *pars compacta substantiae nigrae*
- základní motorické **projevy**: rigidita, bradykineze, hypokineze nebo akineze, třes (převážně klidového charakteru) posturální instabilita
- mezi vedlejší motorické příznaky patří: hypomimie, mikrografie, hypofonie
- 10 – 20 % pacientů nereaguje na léčbu

Dopaminergní látky

- zvyšují patologicky snížené dopaminergní transmise

Levodopa

- **lék 1. volby v monoterapii**
- nutná kombinace s inhibitorem dopa-dekarboxylázy (aby nebyl degradován v periférii a prošel dále přes HEB do mozku)
 - o s *karbidopou* – Isicom, Nacom, s *benserazidem* – Madopar)
- mírnění bradykineze
- **nežádoucí účinky**
 - o indukce pozdních motorických komplikací (mimovolní pohyby, kolísání stavu hybnosti), fluktuace on-off
 - o GIT obtíže, poruchy vigility (bdělosti), halucinace, arytmie

Inhibitory MAO-B (monoaminoxidázy): *Selegilin*: v kombinaci s levodopou; ve vyšších dávkách antidepressivní účinky

Inhibitory COMT (catechol-orto-methyltransferaza): *Entakapon*: v kombinaci s L-dopou u těžkých forem

Námelové alkaloidy

- agonisté D2, D1 a některé i D3

- *Bromokriptin* (Parlodel®), *Lisurid*, *Dihydroergokriptin*
- *Pergolid*: silný agonista, dlouhý biologický poločas; NÚ: hypotenze, silná stimulace sexuálních funkcí

Amantadin - virostatikum, stimulace uvolňování dopaminu

Pramipexol, *ropirinol* - agonisté D2, D3, také u RLS, zjištěn i antidepressivní účinek

Apomorfín - silný a krátkodobý agonista D1, D2

- subkutánně pumpou u nejtěžších forem, rescue u off-zvrátů

Anticholinergní látky

- blokují kompenzačně zvýšené cholinergní transmise
- doplňková terapie u mírných příznaků s převahou třesu i u syndromu vyvolaného léčiv, nezlepší tardivní dyskinezi

Biperidin (Akineton) - i nitrožilně u polékových dystonií; riziko zneužívání

Dexethimid (Tremblex), *Diethazin* (Deparkin)

Nežádoucí účinky: periferní parasymptolytika (sucho v ústech, rozmazané vidění, retence moču, tachykardie, zácpa)

48. Antipsychotika

Schizofrenie

- závažné duševní onemocnění, řazená mezi neurovývojové poruchy
- ústředním příznakem všech schizofrenních poruch je postupný rozpad osobnosti a dezorganizace myšlení
- potíže trvající déle než 6 měsíců
 - o do 1 měsíce – akutní psychotická polymorfní porucha
 - o 1 – 6 měsíců – schizofreniformní porucha

Příznaky

- Pozitivní: halucinace, bludy, excitace – víc viditelné, dobře ovlivnitelné léky
- Negativní: apatie, anhedonie (neschopnost zažívat radost – emoční opoždění), izolace – nejsou tak nápadné, léčbou zle ovlivnitelné
- afektivní – deprese, mánie
- kognitivní – omezení intelektu
- v akutní fázi – převažují pozitivní příznaky
- v chronické fázi převažují negativní a kognitivní příznaky

Mechanismus účinku

Hlavní účinek: blokáda dopaminergních receptorů D2, mesolimbická a mezokortikální oblast

Další účinky: blokáda 5HT receptorů a jiné

Dráhy	Funkce	Při schizofrenii	Vztah k příznakům	Výsledek dopaminergní blokády
mesokortikální	kognitivní komunikace	dopaminergní hypoaktivita	negativní příznaky	sekundární negativní příznaky, zhoršení negativních příznaků
mesolimbická	paměť, motivační chování, pohybová aktivita	dopaminergní hyperaktivita	pozitivní příznaky	antipsychotický efekt

Účinky

- Akutní – neuroleptický účinek
 - o zachované vědomí ale ztráta spontaneity
 - o snížená emotivita, agresivita
 - o vysoké dávky – katalapsie (ztuhlost, otevřené oči, pacient nereaguje – může přejít až do svalové rigidity)
- Dlouhodobý – antipsychotický účinek, po 2-3 týdnech

Nežádoucí účinky

- **Extrapyramidové**
 - o důsledek blokády D-receptorů ve striatu
 - o časná dyskineze (Parkinsonský syndrom, akatázie – syndrom neklidných nohou)
 - o tardivní dyskineze (opakované mimovolní pohyby – typicky v obličeji, jazyku, rtech)
 - o maligní neuroleptický syndrom
 - Ztuhlost s facies oleosa, poruchy vědomí, kolísání vegetativních funkcí, inkontinence
 - I při normálních dávkách (idiosynkrazie), či při předávkování

- Terapie: *dantrolen*, *lisurid*, prakticky – elektrokonvulzivní terapie
- **Antimuskarinové** - parasympatolytický syndrom
 - centrální (bradykardie, poruchy pozornosti)
 - periferní (suchost v ústech, poruchy akomodace, retence moči, tachykardie, zácpa – v tomto pořadí!)
- **Antidopaminergní** - hyperprolaktémie (snížení libida, poruchy plodnosti, gynekomastie, riziko Ca prsu)
- **Antihistaminové** - sedace, přírůstek hmotnosti
- **Serotonergní** - přírůstek hmotnosti
- **Adrenergní** - posturální hypotenze, sexuální poruchy
- Vzácné
 - změny EKG: prodlužování QT (riziko komorové tachyarytmie; náhlá srdeční smrt), arytmie
 - agranulocytóza, poškození jater

1. generace (neuroleptika)

Sedativní neuroleptika

- relativně nižší blokáda D₂/D₃ a 5-HT
- vyšší antihistaminové antimuskarinové účinky
- příznivě ovlivňují pozitivní a afektivní příznaky, méně negativní
- časté anticholinergní, antihistaminové a kardiovaskulární nežádoucí účinky, méně extrapyramidové
- výrazně tlumivé
- *Chlorpromazin* (Plegomazin inj.)
 - prototypová látka, dnes k zvládnutí závažného neklidu
 - vedlejší ind: bolest, akutní intermitentní porfyrie, adjuvans při tetanu..
- *Chlorprotixen* - v nízkých dávkách sedativní a anxiolytický
- *Zuklopentixol* (Cisordinol) - silně sedativní, i v depotní i.m. formě (1x 2-4 týdny)

Incisivní neuroleptika

- vysoká afinita k D₂, nižší efekt na ostatní receptory
- dobře působí na pozitivní příznaky, méně na negativní a málo na afektivní symptomy
- účinné tlumení neklidu nebo agresivity
- časté a závažné extrapyramidové NÚ, málo anticholinergní a kardiovaskulární
- *Haloperidol* - prototypová látka, inj (depotní 1x za měsíc), tbl., kapky, vyšší riziko arytmií – kontrola EKG a iontu
- *Flupentixol* – lepší snášenlivost
- *Melperon* (Buronil) – kratší účinek, nízká intenzita extrapyramidových NÚ, velmi mírné sedativní a anticholinergní NÚ, vhodné pro léčbu starších a polymorbidních

2. generace (atypická neuroleptika)

- Léky 1. volby
- ovlivňují negativní, pozitivní i afektivní příznaky
- málo extrapyramidových a téměř bez anticholinergních NÚ

Selektivní D₂/D₃ antagonisté

- *Sulpirid* (Prosulpin®) - schizofrenní poruchy i těžké deprese, v nízkých dávkách u poruch motility GIT
 - málo extrapyramidových NÚ
- *Amisulpirid*
- *Tiapid* (Tiapridal®) - zejména poruchy chování ve stáří a u demencí

SDA = antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů

- *Risperidon* (Risperdal) - u schizofrenie, schizoafektivních poruch, u poruch chování a demencí
 - nežádoucí účinky – hypotenze, synkopy, prodloužení QT

MARTA = multireceptorový antagonisté

- *Klozapin* (Leponex®) - nejúčinnější antipsychotikum
 - riziko hematotoxicity - agranulocytóza → nutnost kontrol krevního obrazu
 - užití jen u pacientů, kteří jsou rezistentní na ostatní druhy antipsychotik
- *Olanzapin* (Zyprexa)
 - kromě hlavních účinků i antimanický
 - bez hematotoxicity; metabolizovaný CYP 450 1A2

Indikace antipsychotik

- schizofrenie a schizoafektivní poruchy

- deprese – u psychotických forem a agitovanosti
- manické stavy a thymoprofylaxe
- demence a deliria (nealkoholická)
- obsedantně-kompulzivní poruchy
- tiky, závažný neklid, farmakorezistentní nespavost
- těžké nezvladnutelné bolesti (do kombinací)

49. Antidepresiva

Deprese

- Závažné onemocnění, potenciálně život ohrožující, až 10% populace
- **příznaky:**
 - o patologicky pokleslá nálada, anhedonie, neschopnost rozhodování
 - o porucha spánku, nechutenství, snížený intelektuální výkon
 - o somatizující stesky
- onemocnění až u 10 % populace
- unipolární nebo bipolární afektivní porucha
- **léčba:**
 - o hlavní léčebná modalita = farmakoterapie
 - o léčebné epizody 4 – 6 měsíců
 - o pomalý nástup plného účinku (až 2 – 3 týdny)
 - o 2. možnost – elektrokonvulzivní terapie
- dysfunkce serotoninergního a noradrenergního systému v CNS (nedostatek neurotransmiterů na postsynaptické membráně)
- původ psychogenní nebo organický (endokrinní poruchy), endogenní (25%) nebo exogenní

A. Inhibitory zpětného vychytávání (thymoleptika, rozdělení na „generace“)

1. Tricyklická antidepresiva: Imipramin (Melipramin), Amitryptilin, Dosulepin (Prothiaden)

- neselektivní inhibice reuptake monoaminů, inhibice M a H1 receptorů...
- **nežádoucí účinky:**
 - o parasympatolytické – riziko arytmií; cholinergní rebound fenomén (sy z vysazení – PASY-mimetické účinky)
 - o přibývání na váze, sexuální dysfunkce

2. Tetracyklická a heterocyklická antidepresiva

- omezené antimuskarinové účinky
- *Mianserin* (Lerivon®) – potlačeny sedativní účinky na začátku terapie, slabé vegetativní NÚ
 - o antagonist H1, 5HT, alfa receptorů, inhibice reuptake noradrenalinu
- *Maprotilin*
 - o inhibice reuptake monoaminů (silná u NA, slabší u 5HT), antagonist H1, 5HT, alfa, M a D2 receptorů

3. SSRI = selektivní inhibitory reuptake serotoninu: Fluoxetin (Deprex, Prozac), Fluvoxamin (Fevarin), Citalopram (Citalec®)

- lepší účinnost, minimální nežádoucí účinky
- **NÚ**
 - o nejčastěji bolesti hlavy a GIT obtíže
 - o bezpečné i v těhotenství - zvýšené riziko KV malformací a plicní hypertenze
 - o parasympatolytický syndrom
 - o zvýšení rizika krvácení, přibývání na váze, zvýšení rizika sebevražd u adolescentů
 - o serotoninový syndrom – vzácný; především v kombinaci serotoninergních látek

4. Novější antidepresiva

- SNRI = inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu: *Venlafaxin* (Efectin)
- NaSSA = noradrenergní a specificky serotoninergní: *Mirtazapin*
 - o antagonist alfa 2 receptorů, inhibuje 5HT2 a 3, působí přes 5HT1, antagonist H1 receptorů

B. Inhibitory monoaminoxidáz (thymoeraktika)

- neselektivní inhibitory MAO - vyřazeny pro nežádoucí účinky a závažné interakce
- selektivní, reverzibilní inhibitory MAO-A (RIMA): *Moklobemid* (Aurorix) – výhodný u involuční deprese

Indikace antidepressiv

- afektivní poruchy – deprese, bipolární poruchy
- bolesti – chronická, neuropatická
- úzkostné poruchy – generalizovaná úzkostná porucha; ostatní úzkostné poruchy
- sexuální dysfunkce u žen
- farmakorezistentní nespavost

Léky indukované deprese

- obvykle méně závažné či atypické formy
 - o interferon-alfa (u roztroušené sklerózy)
 - o glukokortikoidy (kolísavé nálady: dobrá X špatná), meflochin (antimalarikum)
 - o progestiny uvolňující implantáty
 - o analoga gonadoliberinu

50. Benzodiazepiny

- nahradili barbituráty u psychických indikací ale i jiných
- mech. úč.: agonisté benzodiazepinového receptoru
 - o součást receptorového komplexu GABA – chloridový kanál
 - o alosterická modulace účinku, benzodiazepiny nejsou přímí agonisté GABA na stejném vazebném místě
 - o GABA A
 - iontový kanál řízený ligandem, inhibice vzniku akčních potenciálů
 - složeny z 2 podjednotek α , 2 jednotek β a jedné podjednotky γ
 - vazební místo: benzodiazepiny, barbituráty, celkové anestetika, alkohol
 - o GABA B
 - Receptor spřažený s G proteinem, inhibice uvolňování neurotransmiterů
 - o nejvíc GABA receptoru v mozku: limbický systém (emoce, paměť, odměna), kůra (intelekt, paměť, vzrušení)
 - o hlavní tlumivý mediátor v CNS – celkové účinné

Klinické účinky:

- o **Anxiolytický** – 1. volba, krátkodobá léčba úzkostných poruch
 - o *diazepam* – všechny indikace, dlouhodobý účinek, silně tlumící, používá se málo, zastaralý
 - o *oxazepam* – střednědobý účinek, zastaralý
 - o *bromazepam* (Lexaurin) – delší účinek, zastaralý
 - o *alprazolam* (Neurol), *tofisopam* (Gradaxin)
- o **Hypnotický** – při primárních poruchách spánku, při poruše zaspávání krátkodobé
 - o skracojí REM fázi – méně kvalitní spánek než přirozený
 - o *flunitrazepam* (Rohypnol) – méně používán (recept s modrým pruhem)
 - o *midazolam*
 - o Z-látky – nemají benzodiazepinovou strukturu
 - *Zoldipem* (Stilnox, Hypnogen) – extrémně rychlý nástup, krátký poločas
 - *Zopiklon* – delší poločas, může lépe pokrýt celou noc
- o **Sedativně-amnestický**
 - o P utlumení, při vědomí, pak si nepamatuje, nemají analgetické účinky
 - o krátkodobé nepříjemné výkony (koronarografie, MRI)
 - o *midazolam* (Dormicum) – krátkodobý, parenterálně
- o **Centrálně myorelaxační** – při centrálních spasticitách, vertebrogenních bolestech
 - o *tetrazepam* – zakázaný, kožné NÚ – Lyellův s.
 - o *diazepam*
- o **Antikonvulzivní** – epilepsie, febrilní křeče
 - o *klonazepam* (Rinotril) – p.o., dlouhodobé antiepileptikum
 - o *diazepam* – i.v., p.r., akutní křečové stavy, status epilepticus

Indikace

- o ukončení křečových záchvatů
- o symptomatická léčba úzkosti a fobií (8-12 týdnů)

- sedace
- krátkodobá léčba nespavosti
- profylaxe epilepsie (jen *klonazepam*)
- delirium tremens
- úvod do celkové anestezie, premedikace

Nežádoucí účinky

- dle indikace každý z hlavních účinků může být nežádoucí
- útlum dechu (CAVE kombinované otravy s alkoholem či opiáty)
- zvýšení rizika pádů a úrazů, zhoršení koordinace a reakčního času, zhoršení demence
- floppy child syndrome
- paradoxní excitace a agresivita, desinhibice chování
- závislost
- ovlivnění schopnosti řídit a pracovat ve výškách!

Kontraindikace

- obstrukční spánková apnoe
- myasthenia gravis
- respirační insuficience
- jaterní insuficience

Lékové interakce

- CAVE silné inhibitory CYP3A4
- CAVE jiná sedativa
- CAVE opiáty a/nebo alkohol

Specifické antidotum otravy benzodiazepiny

- *flumazenil* – i.v. podání, pozor, účinek je jen 30-60 minut, může být potřeba opakovaně, většinou ale potřeba není vůbec, pokud má pacient stabilní dech a je „jen“ v komatu.

Nebenzodiazepinové anxiolytikum

- *buspiron* – parciální agonista 5-HT_{1A} receptoru, antagonist adrenergických a dopaminergních receptorů, moduluje serotonin, neinteraguje s alkoholem, nemá závislost a toleranci

Poznámky k léčbě poruch spánku

- odebrat anamnézu! „špatně spím“ není indikace
- rozlišovat poruchy usínání a předčasné probouzení
- hledat a léčit příčinu!!! – bolest, úzkost, deprese, rakovina, srdeční selhání, hypertyreóza, ... nic z toho se neléčí hypnotiky
- indikace jen krátkodobě
- zkoušet každou 3. noc vynechat, pokud 2krát po sobě dobře spal
- volně prodejné alternativy – antihistaminika (hlavně 1. generace), čaje

51. Nootropní látky a kognitiva

- látky pozitivně ovlivňující kvalitu vigility (stavu vědomí)

ppt

Nootropika

- Chemicky heterogenní skupina látek
- Účinné u poruch paměti, vědomí a pozornosti
- **Indikace**
 - akutní poškození CNS: CMP, trauma, intoxikace, delirium tremens
 - chronické poruchy kognitivních funkcí (ne demence): mentální retardace, hyperkinetický syndrom u dětí
 - vertigo, tinnitus apod. - zejména látky s převahou vazodilatačních účinků
- nedávat na večer – staří lidé jsou pak zmatení
- **mechanismu účinku:**
 - zlepšení metabolismu glukózy v mozku
 - vasodilatace v mozковém řečišti
- Odložený účinek

- Neúčinné u demence
- Není indikace pro dlouhodobou léčbu
- *piracetam* (Geratam)
 - volně prodejný
 - **mechanismus účinku**
 - Zvýšení utilizace glukózy v neuronech
 - stimuluje metabolické procesy a tím zajišťuje dostatečnou plasticitu neuronů
 - Zlepšení hemoreologických vlastností krve
 - zvýšení deformability erytrocytů
 - snížení agregace trombocytů
 - snížení adheze erytrocytů na stěny cév
 - snížení kapilárního vazospasmu
 - **indikace:** ischemická CMP, toxické poškození mozku (postresuscitační encefalomalacie), dyslexie, dysgrafie, vazookluzivní ktize u srpkovité anémie, vertigo, psychoorganický syndrom
 - **NÚ:** zvýšení rizika krvácení, poruchy spánku
- *nikotin* – zlepšení paměti a kognitivních funkcí
- *klomethiazol*
 - **Mechanismus účinku**
 - zvýšení transmise GABA v CNS (útlumu přenosů vzruchu)
 - inhibice vzniku elektrických stimulů v CNS působením na glycinové receptory
 - výrazné sedativní, hypnotické a antikonvulzivní účinky
 - **Indikace**
 - delirium tremens
 - abstinenční stavy při odvykací léčbě alkoholiků
 - léčba neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti
- *Pyritinol*
 - derivát vitamínu B6
 - organický psychosyndrom
 - stavy po cévních mozkových příhodách, kraniocerebrálních traumatech a intoxikacích
- Methylxanthiny: *oxyfyllin*, *pentoxyfillin*
 - Vazodilatační a slabý psychostimulační účinek
 - **KI** při aktivní CMP – steal fenomen
- námelové alkaloidy: *dihydroergotoxin* – léčba migrény
- blokátory Ca kanálů – vazodilatans, indikace: vertigo, tinitus
 - *cinarizin*
 - *nimodipin* – prevence ischemické CMP (reaktivního vazospasmu) při subarachnoideálním krvácení
- rostlinné látky: extrakt z *Ginko biloba*, vinpocetin z *Vinca rosea*
- methyلفenidát (Ritalin)
 - psychostimulans, derivát amfetaminu, návykový, recept s modrým pruhem
 - inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
 - **indikace:** léčba ADHD, narkolepsie, enuresis nocturna
 - **NÚ:** zhoršení psychózy, deprese, tiky, zvýšení agresivity a rizika sebevraždy
- *atomoxetin*
 - vysoce selektivní a silný inhibitor presynaptického transportéru pro noradrenalin
 - není psychostimulans, nejsou takové NÚ, ale příliš drahý

Kognitiva

- zlepšují paměť a kognitivní funkce u demencí, zlepšují celkový stav u lehké až středně těžké demence
- demence = ztráta kognitivních schopností – paměť, úsudek, řeč, komunikace, abstraktní myšlení
 - různé příčiny: subdurální hematom, alkohol, drogy, léky, infekce CNS, hydrocefalus, podvýživa
 - neurodegenerativní choroby: Alzheimerova choroba, m. Parkinson, RS
 - vaskulární onemocnění – cerebrální infarkty
 - zhoršují ji: sedativa, antidepressiva, betablokátory, benzodiazepiny, antipsychotika
- inhibitory acetylcholinesterázy – nepřímá parasymptomimetika: *rivastigmin*, *donepezil*, *galantamin*
 - u lehké a středně těžké demence

- **KI:** CHOPN, astma, bradykardie, obstrukční ileus
- **memantin**
 - derivát amantadinu
 - antagonist of N-methyl-D-aspartátových receptorů
 - u středně těžké až těžké Alzheimerovy demence
 - také u parkinsonismu a centrální spasticity, kraniotraumatů a kómat
 - **nežádoucí účinky:** závratě, poruchy rovnováhy, somnolence, hepatopatie

52. Celková anestetika

Celková anestezie – farmakologicky vyvolaný **reverzibilní** stav, při kterém je pacient v bezvědomí, znáší operační stimuly bez vnímání bolesti a bez motorických nebo vegetativních obranných reakcí. **POŽADOVANÉ ÚČINKY:** **anestezie** (porucha vědomí, **analgezie**, **myorelaxace** -> kombinace)

Guedelovo schéma – 4 fáze: analgezie (člověk nevnímá bolest), excitace – u moderních není (bouřlivé reakce), chirurgická tolerance (dokonalá analgezie, myorelaxace, anestezie), paralýza (asfyktická - smrt).

Rozdělení: dle aplikační cesty:

- ➔ **Inhalační** – plynná, kapalná
- ➔ **Injekční** – thiobarbituráty (dnes už ne); ostatní struktury – různé; látky jiných skupin – opioidy, benzodiazepiny

Inhalační

Mechanismus účinku

- látky různé chemické povahy, nespecifický účinek
- stabilizace membrán – horší přestup iontů kanály?
- korelace mezi lipofilitou a účinností
- hlavní místo účinku = synapse – snížení uvolňování transmitterů, zvýšení inhibičních účinků GABA a glycinu aktivací jejich receptorů

Charakteristika

- minimální alveolární koncentrace – MAC
 - u různých látek se liší, ale součin MAC a koeficientu rozpustnosti je téměř identický u všech

Podávání

- inhalačně pomocí anestetických přístrojů – odpařovače
- dávkování v objemových procentech – účinné koncentrace 1-5%

Plynná

Oxid dusný

- slabé anestetikum, dobré analgetické účinky
- podání z tlakových lahví/centrálních rozvodů v nemocnici
- **použití:** součást nosné směsi (směs kyslíku a oxidu dusného), porodní analgézie a jiné
- **NÚ:** supraventrikulární arytmie, halucinace v excitačním stádiu, možnost zneužití

Kvapalná

Halotan

- rychlý nástup a probouzení
- částečně metabolizovaný – hepatotoxicita (halotenový ikterus)
- kardiodepresivní účinek: pokles tlaku, arytmie

Enfluran, Isofluran

Éter

- nepoužívaný pro výbušnost
- anestetický, analgetický i myorelaxační účinek
- dnes jenom jako rezervní anestetikum

Sevofluran (Sevorane)

- halogenovaný éter, dnes preferovaný
- není riziko pro játra, minimální ovlivnění KVS
- 0,5-3% ve směsi s kyslíkem nebo kyslíkem a N₂O, podává se kvantitativním odpařovačem
- **NÚ:** hypotenze, útlum dechu, nauzea a zvracení po probuzení (u dětí agitovanost)

Injekční

Thiopental

- barbiturátová chemická struktura
- účinek na GABA receptor
- rychlá distribuce z CNS do tuku
- rychlá metabolizace v játrech
- účinek několik minut
- k úvodu do celkové anestezie
- obsoletní prototypová látka

Propofol

- **mechanismus účinku:** pravděpodobně potence účinku GABA
- účinek do 1 minuty
- **použití:** úvod do anestezie nebo v kombinacích
- nemá analgetické účinky, navozuje příjemné pocity, někdy amorózní iluze (erotické sny)
- minimálně vyvolává nauzeu a zvracení
- **NÚ**
 - o bolusová dávka > apnoe až 60s, pokles TK, vzestup TF o 10 %
 - o aplikace do malých žil bolestivá
 - o vzácně: bradykardie až asystolie, křeče (atypické EEG) u pacientů s epilepsií
 - o propofolový infúzní syndrom = metabolická acidóza s hepatosplenomegalií – u dětí až úmrtí, u dospělých nevýznamné

Ketamin

- antagonist NMDA receptoru - disociativní anestetikum (člověk při vědomí, otevřené oči, ale zklidněný)
- krátkodobé výkony nebo do kombinací
- dobré analgetické vlastnosti - ale neovlivňuje viscerální bolest
- dá se podat i. m. - při katastrofách
- **NÚ:** tachykardie, zvýšení TK (výhoda u šokových stavů), halucinace až delirantní stavy při odeznívání účinku (u dětí se kombinuje s benzodiazepinem), návykový

Silná opioidní analgetika – *Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil* – krátkodobé (*Carfentanil* – nejsilnější, uspávaní slona)

Benzodiazepiny – *Midazolam* (Dormicum)

Provedení celkové anestezie:

- premedikace: *anxiolytikum* (+ *opioid* + *parasymptolytikum*)
- úvod: *propofol* + *sukcynylcholin* (intubace)
- vedení
 - o inhalační celkové anestetikum v nosné směsi (kyslík a N₂O)
 - o nebo směs inj. anestetik
 - o kompetitivní myorelaxans

Analgesedace

- farmakologicky navozený stav zklidnění a analgezie.
- krátkodobé nepříjemné výkony (kolonoskopie, koronarografie, ERCP, zubní ošetření)
- dlouhodobě u pacientu v intenzivní péči, na UPV (kontinuální aplikace inj. lineárním dávkovačem)
- dospělí: *sufentanil* + *midazolam* i. v. (někdy + *propofol*)
- děti: *midazolam* + *ketamin* (někdy také *klonidin* k vegetativní stabilizaci – i. v., i. m. nebo p. r.)

53. Opioidní analgetika

Opiáty – přírodní látky odvozené z opia (směs alkaloidů z nezralých makovic)

Opioidy – synteticky vyráběné látky podobné opiátům

Endogenní opioidy = endorfiny: vylučované při příjemných aktivitách, hlavně fyzických

Receptory: inhibují adenylátcyklázu

Agonisté opioidních receptorů – účinky

- analgesie – ovlivnění obou složek bolesti
- euforie – při rychlém podání vyšší dávky (častěji u parenterálních forem), při správné indikaci ne

- sedace, hypnotický účinek, kóma
- útlum dechu – snížení citlivosti k CO₂ (terapeutické použití u terminálních stavech s dušením)
- útlum kašle
- mióza
- zpomalení peristaltiky a zvýšení tonu střeva
- nevolnost + zvracení
- spasmus Oddiho svěrače – zhoršuje biliární koliku (hlavně *morfin*, ale ne *pethidin*)
- retence moči
- hypotermie – při předávkování
- svědění kůže – přímé uvolnění histaminu
- vznik tolerance – při podání s rychlým nástupem účinku
- vznik závislosti

Silní agonisté

morfin

- prototyp a hlavní zástupce, silný agonista na všech receptorech, působí hlavně centrálně
- krátký poločas 3hod, krátký účinek 4hod
- podává se o k utlumení dušnosti při respiračním selhání
- i.v., i.m., p.o., p.r., vylučování močí
- při nádorové bolesti 2x denně retardované tbl
- nemá 1. fázi metabolismu, iba 2. = konjugace s kys. glukuronovou
 - 3-glukuronidmorfin, 6-glukuronidmorfin (účinnější než samotný *morfin*)

hydromorfon, oxykodon – podobní morfinu

methadon

- syntetický opioid, delší poločas, substituční léčba narkomanů

pethidin (Dolsin)

- iba i.v., kratší než *morfin*
- nezvyšuje tonus Oddiho svěrače – vhodný u žlučnickové koliky
- metabolizuje se demetylací - v porodní analgezii - jsou ho schopni metabolizovat i novorozenci (ne konjugací s k.glukuronovou jako morfin – novorozenec ještě nemá dokonalou konjugaci)
- akutní léčba bolesti

piritramid (Dipidolor)

- iba inj., delší účinek, využití v pooperační analgesii

fentanyl – silné opiáty, krátce působící (polhodinu až hodinu), velmi potentní

- použití akutně i.v.
- *fentanyl* - náplaste na chronickou bolest
- *alfentanyl*
- *sulfentanyl* – součást anestezie
- *remifentanyl* – nejkratší poločas, při krátkých operacích

heroin - diacetylmorfin

Dualisté, agonisté-antagonisté

buprenorfin

- zvláštní selektivní parciální agonista k μ receptorům a antagonist k κ , má relativně nízký strop účinku, ani při 100% obsazení receptorů nemá 100% účinek
- tablety s *naloxonem* pro narkomany, náplaste

nalbufin

- hlavně κ receptor, slabý agonista-antagonista na μ

Slabí agonisté

kodein (methylmorfin)

- metabolizován CYP 2D6 na morfin (polymorfismus – pomalá/rychlá metabolizace)
- obyčejný recept, zakázaný dětem
- léčba kašle a průjmu

tramadol

- obyčejný recept, poměrně krátký poločas

- racemát, má dvojitý efekt
 - o opioidní agonista
 - o selektivní serotoninergní reuptake inhibitor (SSRI) – podobný antidepressivum, serotoninový syndrom

tapentadol

- recept s modrým pruhem
- dva mechanismy účinku – serotoninergní noradrenalinový reuptake inhibitor (SNRI)

DHC = dihydrokodein - léčba středně silné bolesti

Odvozené látky s periferním účinkem

loperamid, difenoxylát

Předávkování opiáty: mióza, obstrukce, porucha/zástava dechu, vpichy, koma, hypotermie

Abstinenční syndrom: mydriáza, hyperventilace, zívání, agitovanost, agresivita, piloerekce („cold turkey“), zvýšená motilita střev

Antidota (antagonisté opioidních receptorů)

- *naloxon* - účinek 1 hod, kombinace s *buprenorfinem*
- *naltrexon* - delší doba působení – 10 hodin

54. Analgetika – antipyretika

- látky s **analgetickým a antipyretickým účinkem** – teplota se sníží, jen pokud je vyšší než nastavená termoregulačním centrem, pokud je teplota normální, tak se nemění
- nemají protizánětlivý a protiagregační účinek
- působí centrálně, neznámý mechanismus účinku
- LV1 u těhotných a kojících

Paracetamol (acetaminophen)

- u somatických bolestí mírného a středního stupně a/nebo horečky
- tbl., sirupy, inj.
- účinky: antipyretický - 500mg, analgetický – 1000mg
- DMS 1000mg, DMD 4000mg
- NÚ: alergie, GIT
- metabolisme CYP 2E1 na NAPQI, který je odbouráván pomocí glutathionu (CAVE děti)
 - kapacita glutathionu omezena
 - nad 4g hepatotoxicita NAPQI – nekróza, selhání jater
 - + vyčerpání glutathionu – tvorba ROS
 - 1. fáze do 24hod: nauzea, zvracení
 - 2. fáze do 72hod: bolest v pravém hypochondriu
 - 3. fáze po 72hod: nekróza jater – koagulopatie, encefalopatie, hepatorenální syndrom, ikterus, koma
 - 4. fáze: smrt nebo uzdravení
 - léčba intoxikace
 - černé uhlí 1g/kg do 24hod
 - *N-acetylcystein* – regeneruje SH skupiny glutathionu

Metamizol (Novalgin)

- na viscerální bolest: v chirurgii, kolikové bolesti, spasmolytika
- i na paraneoplastické teploty
- NÚ: alergické reakce s poklesem tlaku, deprese funkce kostní dřeně, analgetická ledvina

55. Kombinace analgetik; adjuvantní látky používané v léčbě bolesti

- **bolest** = nepříjemná vjemová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, přirozený obranný mechanismus, když je příliš intenzivní či dlouhodobá, poškozuje organismus
- bolestivý podnět = podnět, kterého intenzita poškozuje nebo by mohla poškodit celistvost organismu
- nocicepce = vznik a přenos signálu o bolesti

- mechanizmy vzniku bolesti
 - přímý účinek bolestivé stimulace na nocisenzory
 - následek zánětového procesu, který uvolňuje látky dráždící nocisenzory
- typy **nocisenzorů**
 - volné nervové zakončení: citlivé na změny pH, zvýšení konc. K⁺
 - polymodální nocisenzory: bolest, teplo, chlad
 - vysokoprahé mechanosenzory: velmi silný mechanický podnět se změnil na podnět bolestivý
 - mlčící, tiché nocisenzory: aktivují se až po určitém patologickém podráždění
- **látky** způsobující bolest
 - látky vyvolávající zánět (*bradykinin, histamin, K⁺*)
 - látky působící na nocisenzory (*K⁺*)
 - látky zvyšující citlivost (*cytokiny, PG, IL-6*)
- **komponenty** bolesti: motorická, vegetativní, emoční (algotymická), senzorio-diskriminační (algognostická)
- **typy** bolesti
 - nociceptivní – klouby, šlachy, vazy, svaly, cévy
 - periferně neurogenní – neuropatie, kořenové bolesti
 - centrálně neurogenní – léze, poškození CNS
 - z aktivace sympatiku – komplexní regionální bolestivý syndrom
 - psychogenní - u hypersenzitivních osob
- akutní bolest – symptom, informuje o tkáňovém poškození a brání tak před dalším poškozením, trvá do 1 měsíce
- chronická bolest - přetrvává 3-6 měsíců, i po zhojení základního procesu, nádorová/nenádorová
- somatická, viscerální, jiná (neuropatická, psychogenní, migréna, ischemická srdeční)
- **léčba** bolesti
 - farmakologická – od slabších analgetik k silnějším
 - ostatní – chirurgická, psychoterapie, akupunktura (uvolňování endorfinů – přehlušení bolesti)

Farmakologická léčba bolesti

- **analgetika**
 - opioidní analgetika – agonisté opioidních receptorů v CNS
 - neopoidní analgetika
 - nesteroidní antiflogistika – inhibitory COX – mají zároveň účinky protizánětlivé a antiagregační
 - analgetika – antipyretika - působí v CNS
- **anestetika** (celková, lokální)
- **adjuvantní látky**
 - antidepresiva – u chronických, nádorových bolestí, fantomová bolest
 - samotná antidepresiva zabírají na neuralgii n.V
 - ovlivnění algotymické složky bolesti – bolest cítíme, ale už nám nevadí
 - neuroleptika
 - anxiolytika – odstraňují úzkost
 - antiepileptika – neuropatie (DM)
 - kortikosteroidy

Léky zvláštních typů bolesti

- viscerální bolest
 - způsobená distenzí nebo kontrakcí dutých orgánů, napnutím pouzder plných orgánů, či ischemií viscerálních (hladkých) svalů
 - neopoidní analgetika neúčinné – výnimka: *metamizol*
 - **spasmolytika**
 - neurotropní: parasympatolytika, *atropin, butylskopolamin, tolterodin*
 - muskulotropní (přímo relaxují hladký sval): *fenpiverin, pitofenon, papaverin, trimebutin*,
 - **kombinovaná spasmolytika**
 - biliární a ledvinná kolika atp.
 - neopoidní analgetikum (*metamizol, paracetamol*) + spasmolytikum (obvykle neuro+muskulotropní) + někdy i slabé opioidní analgetikum (*kodein*)
- neuropatická bolest

- způsobená poškozením nebo dysfunkcí nervů
- neuralgie = bolest v distribuční zóně nervu
- příčiny: DM polyneuropatie, pooperační, zánětová
- **antiepileptika**: *karbamazepin, gabapentin, lamotrigin*
- **antidepresiva**: *TCAD – amitriptylin*
- **analgetika**: *ibuprofen*, výjimečně a krátkodobě i opioidní
- migréna
 - unilaterální primární rekurentní cefalgie s aurou nebo bez aury, s nauzeou a fotofobií
 - vazokonstrikce cév = aura, pak pulzující vazodilatace
 - **antimigrenika**
 - profylaktická - **β blokátory, Ca blokátory, antiepileptika, antidepresiva**
 - nespecifická – **neopiooidní analgetika, kortikoidy**
 - specifická
 - **triptany** – selektivní agonisté serotoninergní receptoru 1 (5HT_{1D}) – receptor v cévach hlavy způsobující vazokonstrikci
 - *sumatriptan* (Imigran): dobrá účinnost, potlačuje i všechny průvodní jevy, krátký poločas – riziko návratu migrény, NÚ: závratě, nauzea, ospalost
 - *rizatriptan, zolmitriptan* – látky s delším účinkem
 - **námelové alkaloidy**
 - *ergotamin*: p.o. nebo p.r., riziko nadužívání – toxicita, ergotaminová bolest hlavy
 - *dihydroergotamin*: sprej do nosa nebo inj., v úvodě záchvatu profylakticky, neovlivní nauzeu
- ischemická bolest srdeční - AP
 - **antianginózní látky**
 - působí vazodilataci v koronárním řečišti nebo snižují spotřebu kyslíku v myokardu pomocí systémové vasodilatace
 - **nitráty, β blokátory, Ca blokátory**

Stupně intenzity léčby bolesti

1. neopiooidní analgetikum
2. výše uvedené skombinujeme se slabým opioidním
3. silný opioidní agonisté (popř. kombinace s neopiooidním)

Kombinace analgetik

- výhodné je kombinovat **opioidy a neopioidy** – potenciace účinku
 - *kodein + paracetamol* = Zaldiar
 - *tramadol + paracetamol* = Korylan tbl
- **analgetika + spasmolytika** – kombinace výhodná u viscerálních bolestí
 - *metamizol + fempiverin + pitofenon* = Algifen
 - *paracetamol + kodein + fempiverin + pitofenon* = Spasmopan
- **analgetika + adjuvantní látky**
 - antidepresiva, neuroleptika, anxiolytika
 - antiepileptika
 - centrální myorelaxancia
 - metoklopramid, kofein (zvýšené vstřebávání)
 - **analgetika s barbituráty – nesprávná kombinace**
- **analgetikum-antipyretikum** (*paracetamol*) + **alfa-1-mimetikum** (dekongestivum) + kyselina askorbová + antitusikum = Coldrex, Paralen Plus, Modafen
- naprosto **nevhodná kombinace – opioid + opioid**
 - slabý opioid bude vystupovat vůči silnému jako antagonist a může jeho účinek snížit!
 - ale jsou výjimky – třeba *fentanyl* a k tomu *tramadol* se používá
- **2 neopioidy – obecně nesprávná kombinace** (s výjimkou NSAID (ASA) + analgetika-antipyretika (*paracetamol*))
- **mnohočetné kombinace**: *propyfenazon + papaverin + fenobarbital + efedrin + kodein + atropin* = Spasmoveralgin Neo

56. Nesteroidní antiflogistika

- prostaglandiny
 - o vazodilatace, zvýšení permeability kapilár
 - o snižují práh bolesti
 - o v hypothalamu zvýšení tělesné teploty
 - o chrání žaludek před vředy – zvýšení tvorby hlenu a bikarbonátu, snížení tvorby HCl a zvýšení prokrvení
 - o v ledvinách proti angiotensinu II – působí dilataci cév
 - o v těhotné děloze stimulace kontrakcí a otevření čípku
- tromboxan A₂ – agregace doštiček, vazokonstrikce
- prostacyklin – vazodilatace, antiagregační účinek (produkuje ho endotel)
- 2 typy COX
 - o **COX 1 – konstitutivní** – stále přítomná (např. v destičkách)
 - o **COX 2 – indukibilní** – zmnoží se v mastocytech vlivem mediátorů zánětu

Mechanismus účinku

- inhibice cyklooxygenázy, selektivní, preferenční, neselektivní
- snížení tvorby prostaglandinů, prostacyklinu, tromboxanu A
- může být reverzibilní či ireverzibilní

Účinky na organismus

- antipyretický účinek – centrální „reset“ tělesné teploty
- antiagregační účinek – jen COX1, inhibice tvorby tromboxanu
- analgetický účinek, antiflogistický účinek - snížení lokálních projevů zánětu – bolest, otok, zarudnutí, teplota
- snížení ochranných faktorů v žaludku, snížení perfuze ledvin

Indikace

- antiagregační léčba – *aspirin*
- analgesie
- léčba zánětu
- uzavření Botalovy dučeje

Kinetika

- dobrá absorpce pro perorálním podání
- maxima za (1)-2-3 hodiny
- silná vazba na bílkoviny 95-99%
- poločas krátký (1-3 hodiny) až extrémně dlouhý (50 hodin)

Nežádoucí účinky

- gastrointestinální – iritace, nechutenství, nevolnost, průjem
- vředová choroba – typ A NÚ, 15-30 % pravidelných uživatelů, prevence - PPI
- anémie, krvácení
- analgetická nefropatie – typ C nežádoucího účinku (chronické užívání)
- snížení funkce ledvin, retence soli a vody, zvýšení krevního tlaku (hlavně u léčených hypertoniců)
- infarkt, mrtvice, trombóza
- zpomalení průběhu porodu, prenatální uzavření uzavření Botallovy tepenné dučeje
- astma (bronchokonstrikce - mírně zvyšují syntézu leukotrienů)

Lékové interakce

- snižují účinek antihypertenziv (hlavně ACEi a diuretik)
- neselektivní CAVE s antikoagulancii
- pozor na vytlačení z vazby na albumin

Neselektivní inhibitory COX

kyselina acetylsalicylová (Aspirin)

- ireverzibilní neselektivní inhibitor COX (acetyluje ji)
- po absorpci z GIT v portálním řečišti inhibuje COX-1 v destičkách
- při průchodu játry je deacetylována na účinnou látku kys. salicylovou, která je reverzibilním inhibitorem COX
- unikátní indikace – antiagregační léčba (30-100 mg jednou denně) – inhibuje destičky, ale zůstává zachována produkce prostacyklinu
 - o snižuje riziko arteriálních trombóz (IM, CMP)

- nutno vysadit cca 7 dní před operací
- antipyretický účinek – 400-500 mg – kardiaci, starší lidé, děti (febrilní křeče)
- analgetický 400-1000 mg (DMS)
- antiflogistický/antirevmatický – až 6 gramů denně (DMD)
- unikátní NÚ – Reyův syndrom, kontraindikace u dětí – imunitní reakce, encefalopatie, hepatopatie
- indikace u dětí – Kawasakiho nemoc – IM u dětí
- nástup za 30min, max. úč. za 2hod, poločas 3hod
- předávkování – metab. acidóza nebo resp. alkalóza, tinitus
 - léčba: forsírovaná diuréza, alkalizace moči

ibuprofen

- derivát k. propionové, krátký poločas, neexistuje ve formě retardovaných tbl., relat. bezpečný, dobře tolerovaný, oblíbený, léčba i topicky (menší dostupnější klouby)
- DMS 800mg, DMD 2,4g

ketoprofen

naproxen - taky dlouhodobější antiagregans, ale ne tak účinné

indometacin

- derivát k. octové, nejvíce toxický, ale nejúčinnější
- silnější bolesti (případně s opiáty), horečky (vč. paraneoplastických), dna, těžké artritidy
- uzavření Botallovy dučeje u novorozenců
- CAVE centrální NÚ, vředy, útlum kostní dřeně
- na trhu jen v čípcích

Preferenční inhibitory COX-2

meloxicam - dlouhý poločas 12hod, oblíbený v revmatologii a ortopedii

piroxikam - poločas 50hod, toxický

nimesulid

- indikace omezeny pro riziko hepatotoxicity (max 14 dní)
- populární na menstruační bolesti

diklofenak

- derivát k. octové, dříve považovaný za neselektivní
- nástup za 30min, max. úč. za 1hod, poločas 1hod, krátký poločas, ale retardované tablety
- i.v., tablety, náplaste, oblíbený v gelech a krémech topicky
- CAVE kardiovaskulární riziko
- Kumuluje se v synoviální tekutině – na muskulokutánní bolesti

COX2 selektivní - koxiby

celecoxib, *etorikoxib* (nejrychlejší, nejselektivnější)

- koxiby obecně zklamání, vysoké KV riziko, riziko vředů nižší, ale ne nulové
- krátkodobě bez problémů (zubaři)

57. Lokální anestetika

- Místně ohraničené a reverzibilní
 - přerušení aferentních nervových vláken pro vedení bolestivého vjemu
 - nebo vyřazení receptorů pro bolest
- Provádí se v omezené oblasti
- Způsoby lokální anestézie
 - **povrchová** – na neporušenou kůži, sliznici - Mezokain gel
 - **infiltrační** – injekčně do kůže, podkoží - při chir. zákroku, stomatologii (extrakce zubu)
 - **svodná** – do oblasti aferentního nervu (ztráta vegetativních fcí → vasodilatace)
 - **regionální** – periferní nerv, u stomatologa (ve výstupu trigeminu – P/K necítí celou čelist)
 - **spinální (epidurální a intratekální)** – přerušení vedení bolestivého vjemu velmi vysoko; v ortopedii, porod

Mechanismus účinku

- inhibice vstupu Na⁺ napěťově řízenými kanály vede k inhibici vzniku a vedení akčních potenciálů

- v nocicept. nervech – lokální analgezie (nejsou však selektivní – ve vyšších koncentracích i blokáda af. vláken – motorických)
- v dalších buňkách – převodní systém srdeční, CNS – toxické systémové účinky

Nežádoucí účinky

Alergie – B typ NÚ, méně závažné, typ I, exantém, více u esterů, někdy mylná diagnóza (kolaps z vazodilatace)

Toxicita: srdce (útlum vedení vzruchu – arytmie), CNS (dráždění – neklid, třes, křeče)

- prevence – vazokonstrikční přísady zpomalující absorpci

Esterová

- méně používaná, metabolizovaná plazmatickými esterázami

Prokain – nejpoužívanější ester, krátký účinek, neúčinný topicky

Kokain

- dnes iba k povrchové anestezii, jediný vazokonstrikční
- nepřímé sympatomimetické účinky – inhibice zpětného vychytávání monoaminu
- centrální euforizující účinky

Tetrakain – slabé použití

Benzokain – topický účinek

Amidová

- delší účinek, metabolizovaná v játrech

Trimekain (Mesocain inj, gel) – středně dlouhý účinek (60 minut), rychlá absorpce i z ranné plochy

Bupivakain (Marcaine inj)

- dlouhý účinek (4 – 12 h dle koncentrace), především u spinální anestézie
- dnes také levotočivý enantiomer *levobupivakain* (Chirocaine) s menším kardiotoxickým účinkem

Artikain (Ultracain inj) – lze použít u alergických na estery i amidy

Lidokain (náplast, sprej)

Vedlejší indikace

Antiarytmická – *lidokain* (*trimekain*) i.v. u komorových arytmií při IM, ne profylaxe ale léčba

Vazodilatační – poruchy prokrvení DKK, *Infusio procaini 0,2%*

Myorelaxační – vertebrogenní bolestivé syndromy – *Infusio procaini 0,2%*

Analgezie – viscerální bolesti – *Infusio procaini 0,2%*

Tlumení svědění – topické formy (gely, masti, čípky) – EMLA krém – k topické anestezii např. u dětí před injekcí

58. Neurotropní a muskulotropní spazmolytika. Kombinovaná spazmoanalgetika

Spasmolytika

Jako spasmolytika označujeme léky snižující tonus hladkých svalů trávicího a urogenitálního ústrojí. Nejedná se tedy o léky ovlivňující kosterní svalstvo (těm říkáme myorelaxancia), hladké svaly cév (těm říkáme vasodilatancia) či bronchů (bronchodilatancia). Jejich využití je především v léčbě kolikovitých bolestí útrobních orgánů, kdy je bolest vyvolána zvýšeným napětím stěny.

Indikace: viscerální bolest

- distenze nebo kontrakce dutých orgánů
- napnutí pouzder plných orgánů
- ischemie viscerálních svalů

NÚ: parasympatolytika, opioidy

KI: glaukom, atonie střev, benigní hyperplazie prostaty, tachykardie, retence moči

Neurotropní spasmolytika

Tyto látky patří do třídy parasympatikolytik, ovlivňují muskarinové a neuronální nikotinové receptory v gangliích, nepronikají do mozku. Připomeňte si účinek parasympatiku na útrobní orgány – mimo zvýšení sekrece žláz se jedná především o zvýšení peristaltické aktivity a napětí stěny. Abychom předešli centrálním nežádoucím účinkům, dáváme přednost parasympatikolytikům s kvarterním dusíkem, které díky náboji v molekule jen minimálně přecházejí přes hematoencefalickou bariéru. Typickou látkou z této skupiny je *N-butylskopolamin*, kvarternizovaný derivát skopolaminu (přípravek se jmenuje Buscopan a je u nás dostupný ve formě injekcí a tablet).

Látkou s anticholinergním působením a zároveň přímým působením na hladkou svalovinu je *propiverin*

Myotropní spasmolytika

Myotropní (muskulotropní) spasmolytika působí přímo na hladkou svalovinu stěny útrobních orgánů. Snížení kontraktility dosahují selektivní inhibicí vápníkových kanálů či jiným mechanismem snížení intracelulárního Ca^{2+} .

Drotaverin (No-Spa) je inhibitor fosfodiesterázy IV selektivní k hladké svalovině útrobních orgánů s minimálním ovlivněním kardiiovaskulárního systému. Inhibice PDE vede k nahromadění cAMP a v důsledku ke snížení intracelulární koncentrace Ca^{2+} .

Pitofenon – muskulotropní spasmolytikum, součást oblíbeného Algifenu.

Papaverin – alkaloid obsažený v opiu

- už se moc nepoužívá, má malou terapeutickou šíři
- nemá centrální účinky
- vyvolává relaxaci nezávislou na inervaci svalstva
- systémová vasodilatace – snížení TK
- NÚ – hypotenze, snížení prokrvení málo prokrvených oblastí (mozková hypoxie při ateroskleróze mozkových cév, hypoxie DKK)

Fenpiverin – kvarterní dusík

Spasmoanalgetika

Metamizol

- silný analgetický i antipyretický účinek, spasmolytický efekt (vysoké dávky i.v.)
- přípravky: Algifen, Novalgin
- indikace: žlučníková kolika
- NÚ: alergické reakce s poklesem tlaku, deprese funkce kostní dřeně, fenacetinová ledvina

Kombinovaná spasmoanalgetika

Jako spasmoanalgetika označujeme kombinaci spasmolytika (či více spasmolytik) a analgetika (nejčastěji ze skupiny analgetik-antipyretik). Často používané analgetikum metamizol má sám o sobě určité spasmolytické účinky na útrobní svalstvo.

- **neopioidní analgetika** (*paracetamol, metamizol*)
- **spasmolytika** (neurotropní, muskulotropní)
- **slabá opioidní analgetika** (*kodein*)

metamizol + fenpiverin + pitofenon = **Algifen**

paracetamol + kodein + fenpiverin + pitofenon = **Spasmopan**

59. Antirevmatika (chorobu modifikující léky) a antiuratika

Revmatické choroby

- bolestivé nemoci postihující primárně klouby a okolní struktury muskuloskeletálního systému
- revmatoidní artritida
- osteoartritida
- juvenilní idiopatická artritida
- spondyloartropatie: např. ankylosující spondylartritida, psoriatická artritida
- systémová onemocnění pojiva

Revmatoidní artritida

= chronická zánětlivá destruktivní autoimunitní choroba

- bolestivé onemocnění postihující primárně klouby a okolní měkkotkáňové struktury a kosti
- dochází k synoviální hypertrofii, infiltrace kloubu zánětlivými buňkami
- progredující eroze chrupavky a kosti, místní dekalifikace kosti (osteoporotická ložiska kolene, kloubů)
- klouby získávají vřetenovitý tvar, symetrická polyartritida + mimokloubní příznaky
- typicky postižení drobných kloubů článků prstů, lokte, ramene, kolene, kotníku, zápěstí

Terapie

- nesteroidní antirevmatika - *meloxicam* (dlouhodobé), *nimesulid* (hepatotoxicita – omezuje se na 14 dní), *diplofenak* (účinný, ale ne chronicky - zvyšuje kardiiovaskulární riziko, kumulace v synoviální tekutině), *aspirin* (poločas 3h), *paracetamol* (max dávka 4g denně, má protizánětlivý účinek, ale to nedokáže zastavit chorobu, inhibuje tvorbu PG, ale horší jsou právě ty cytokiny...)
- glukokortikoidy – terapie vzplanutí, udržovací léčba
- DMARD = chorobu modifikující léčiva – zpomalují progresi choroby

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

1. Imunosupresiva

- **metotrexát (u většiny LV)** – účinky v nižších dávkách, než které vedou k systémové imunosupresi, p.o., i.m. 1x t
 - vysoké dávky inhibují dihydrofolát reduktázu
 - nižší inhibují purinový metabolismus, inhibují aktivaci T buněk, down-regulace B buněk, inhibice vazby IL1-beta na povrchový receptor
- *azathioprin, cyklofosamid, cyklosporin A*
- *leflunomid (Arava®)*
 - inhibitor dihydroorotátdehydrogenázy - blokáda syntézy pyrimidinů
 - DMARD s antiproliferativními vlastnostmi
 - účinek za 4 týdny
 - **nežádoucí účinky:** hypertenze, GIT potíže, afty, hepatotoxicita! hubnutí, alopecie

2. Antimalarika

- u RA pouze cholinové deriváty - *chlorochin, hydroxychlorochin*
- protizánětlivý a imunomodulační účinek
- méně účinné, nízká toxicita, dobře tolerovány
- **NÚ:** keratopatie, retinopatie, svalová slabost, fotosenzitivita, alopecie, kardiotoxicita, hypoglykemie u PAD

3. Sulfonamidy

- *sulfasalazin*
 - používá se, ale spíše u enteropatických artritid → střevními bakteriemi rozkládán na:
 - *mesalazin* (kyselina 5-aminosalicylová) → lokální působení ve střevě (užití: nespecifické střevní záněty)
 - *sulfapyridin* – vstřebán, snižuje progresi revmatoidní artritidy
- **NÚ:** GIT potíže, leukopenie, hepatotoxicita, kožní
- u těhotných

4. Soli zlata

- látky: *auranofin* (p.o.), *aurothiomalát sodný* (i.m.)
- vliv na imunitní pochody, analgetický a protizánětlivý účinek
- **NÚ:** kožní a slizniční reakce, poškození krevetvorby, ledvin a jater
- toxické, minimální počet P

5. Chelátotvorné látky

- *penicilamim*
 - dimethylcystein
 - ↓ revmatoidní faktor, ↓ počet T-lymfocytů, inhib. fci makrofágů, ↓ IL-1, prevence cross-linking kolagenu
 - nástup účinku během týdnů až měsíců
 - 75 % respondérů
 - také indikován u Wilsonovy choroby, otravy kovy
 - závažné **NÚ:** GIT, útlum kostní dřeně, nefrotický syndrom, zkřížené alergie s penicilinem

6. Biologická léčba

- zásah do účinku TNF α (prozánětlivý cytokin, který hraje úlohu v patogenezi RA)
- *influximab*
 - chimérická monoklonální protilátka proti TNF α = půl humánní, půl myší → x v názvu
 - **indikace:** RA, Crohnova choroba, Bechtěrev, psoriáza, UC
 - kombinace s *metotrexátem*
 - podání v i.v. infúzi
 - **NÚ:** infekční komplikace (včetně TBC – ↑ rizika manifestace latentní infekce!!!), alergické reakce po i.v. podání, lupus like syndrom, neurologické potíže (bolesti hlavy a vertigo), GIT – nauze a zvracení, hepatopatie, myalgie, imunogenicita = vytváření Ig proti vlastním Ig
 - používá se až když není zbytl
- *adalimumab*
 - rekombinantní plně humánní protilátka proti TNF α
 - **aplikace:** s.c. a 14 dní
 - **indikace:** RA, ankylozující spondylartritis, Crohnova choroba, psoriatická artritis, psoriáza
 - **NÚ:** obdobné jako u *influximabu*
- *certolizumab pegol* (delší poločas), *golimumab*

- *etanercept*
 - o solubilní receptor pro TNF → vazba TNF α i TNF β → jejich inaktivace
 - o **aplikace**: s.c. 1-2krát týdně
 - o **indikace**: RA při nedostatečné odpovědi na DMARD, juvenilní artritida, ankylozující spondylartritida, psoriáza, myastenia gravis, NE u střevních zánětů
 - o **NÚ**: infekční komplikace, alergické reakce, malignity, zhoršení demyelinizací onemocnění CNS
- inhibice IL-1
 - o *anakinra* – analog lidského antagonisty receptoru pro IL-1 (IL-1Ra)
 - o *kanakinumab* – juvenilní idiopatická artritida
- anti IL-6: *tocilizumab* – humanizovaná protilátka proti IL-6
- inhibitor kostimulace: *abatacept* – brání aktivaci T lymfocytů
- anti CD20: *rituximab*

Dna

- epizody akutních záchvatů artritidy: bolest, zarudlost, napnutí, otok
- hyperurikémie (5% z P/K má dnu) – mírnou hyperurikémií nemá smysl léčit
- ukládání krystalů urátu sodného do kloubů (první palec na noze = nižší teplota a pH), fagocytóza krystalků, zánětlivá infiltrace → vznik tofů, otok, bolest, opakované záchvaty vedou k destrukci kloubu
- primární – geneticky podmíněný defekt v metabolismu purinů
- sekundární - zvýšený rozpad nukleotidů (nádorová onemocnění)
 - snížené vylučování k. močové - chronická renální insuficience, iatrogenní (diuretika)

Terapie akutního záchvatu dny

- o NSAID – snížit bolest a zánět: *indometacin* (+PPI na vředy), *ibuprofen*, *diklofenak* (NE aspirin – kompetuje s k. močovou – snižuje její vylučování)
- o orální kortikoidy
- o *kolchicin* - mitotický jed, účinně snižuje migraci leukocytů do kloubu (vazbou na tubulin), **NÚ**: průjemy
- o intraartikulární kortikoidy – u monoartikulární formy, pozor na infekce v kloubu

Terapie v období mezi záchvaty = udržovací terapie

- **urikosurika**: *probenecid*, *benzbromaron*
 - o **mechanismus účinku**: zvyšují vylučování k. močové bloádou zpětné resorpce v ledvinných tubulech
 - o **NÚ**: urátová nefrolitiáza, GIT potíže
- **blokáda syntézy k. močové**
 - o *allopurinol* (Milurit)
 - blokáda enzymu xantinoxidázy – inhibice přeměny purinů na k. močovou
 - **dávkování**: p.o., obvykle v jedné denní dávce, titrovat, DMD 800mg
 - **NÚ**: kožní reakce (Lyellův syndrom), akutní záchvat při zahájení léčby
 - **Interakce** s *azathioprinem*, *ampicilinem*
 - **indikace** např. u léčby nádorových onemocnění
 - o *febuxostat*
 - nepurinový selektivní inhibitor xantinoxidázy
 - **indikace**: chronická hyperurikémie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit
 - **dávkování**: p.o., 1× denně
 - **nežádoucí účinky**: kožní reakce, GIT (průjem)
 - **interakce** s *allopurinolem*, *6MP*, *teofylinem*

Prevence tumor-lysis syndrome

- *resburikáza*
 - o rekombinantní urát oxidáza
 - o katalyzuje přeměnu k. močové na rozpustný alantoin
 - o **indikace** – prevence a léčba akutní hyperurikémie při chemoterapii
 - o **Dávkování**: i.v. infuze 1× denně po dobu 4-5 dní
 - o **NÚ**: alergie, velmi vzácně: methemoglobinémie, hemolýza

Indikace pro antiurátovou léčbu – Pacienti, kteří mají dnu a:

- časté nebo invalidizující ataky
- klinické a radiologické známky artropatie
- tofy

- renální insuficience <60 mg/min/1,73 m²
- urátovou nefrolitiázu navzdory hydrataci a alkalizaci moči
- exkrece KM nad 1 100 mg/den (6,5 mmol) u mužů mladších 25 let nebo premenopauzálních žen

Asymptomatická hyperurikémie

- Elevace hladin KM bez známek depozice krystalů
- bez dny, bez nefropatie
- Korelace s KV rizikem
- Hranice je 480 micromol/l měřeno urikázovou metodou
- Asymptomatická hyperurikémie sama o sobě není nutně chorobou

60. Monoklonální protilátky pro léčbu nenádorových onemocnění

Kardiologie

- *abciximab* – inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa, **antiagregans** = snižuje agregabilitu destiček, parenterálně při katetrizačních výkonech
- *evolokumab* (IgG2), *alirokumab* (IgG1) = inhibitory PCSK-9, z buněk ovarií křečků. PCSK-9 degraduje LDL-receptor podle obsahu cholesterolu v dietě a v buňkách, po inhibici receptory zůstávají a vychytávají LDL. Dávkování **s.c. 1x/2t**, snížení LDL >60%, stabilní hladina za 1 měsíc. Monoterapie nebo v kombinaci se statinem.

Pneumologie

- *omalizumab* – proti IgE, I: perzistentní astma, s.c. od 12let.

Osteologie

- *denosumab* – proti RANK ligandu osteoblastů – nenaváže se na RANK receptor osteoklastů, inhibice resorpce kostí, **s.c.**

Oftalmologie

- *ranibizumab* – proti VEGF-A (cévní endoteliální růstový faktor). Váže se na něj, brání jeho vazbě na receptory a tím proliferaci cév > zpomalení neovaskulární (vlhké) formy AMD. Dokáže částečně obnovit zrak. Aplikace 0,05ml do sklivce. **NÚ:** zvýšení nitroočního tlaku, oční komplikace (i slepota), systémové – zvýšení rizika mrtvice a IM.

Imunosuprese (autoimunitní on)

- **proti TNF α** (prozánětlivý cytokin, hraje úlohu v patogenezi RA), snižují hladinu TNF v synovii kloubů, střevní mukose atd.
- *infliximab* i.v. **1x/6-8t**. Chimérická lidská/myší, variabilní myší domény napojeny na konstantní lidské IgG1. I: RA, Crohn, Bechtěrev, kombinace s metotrexátem. **NÚ:** infekční komplikace (riziko manifestace latentní **tbc!!!**), alergické reakce po i.v. podání, lupus like syndrom, možný rozvoj cytopenie, vzácně malignit, neurologické potíže (bolesti hlavy a vertigo), GIT potíže, myalgie. Používá se, až když není zbytlí
- *adalimumab*, *golimumab* – plně humánní, **s.c. 1x/2t**. I: RA, Crohn, Bechtěrev, psoriáza, juvenilní artritida s metotrexátem.
- *Natalizumab* – proti alfa-4 integrinu. I: RS, Crohn.
- *Certolizumab pegol* – Fab fragment proti TNF. Připojený PEG řetězec > delší účinek. **I.v./s.c. 1x/2-4t**. I: střední a těžké formy RA
- *Ustekinumab* s.c. – proti IL-12 a IL-23 – brání aktivaci imunitních buněk a produkci cytokinů. I: těžká lupénka, lék poslední volby, 1x/12t.
- *Basiliximab* – chimérická lidská/myší, proti alfa-řetězci receptoru pro IL-2 (antigen CD25). Blokuje navázání IL-2 a tím proliferaci T-bb. Nepůsobí myelosupresi, účinek asi 4 týdny. I: potlačení rejekce po transplantaci ledvin a jater
- *lidský globulin anti-D* – indikace: u druhé těhotenství matek Rh- s plodem Rh+

Antivirové protilátky

- *Raxibacumab* – humánní, proti součásti antraxového toxinu (sněť slezinná). Povoleno snad (?) v USA.

61. Periferní a centrální myorelaxancia

Farmakologické ovlivnění motorických funkcí

myorelaxancia – příčně pruh. sval X spasmolytika – hladký sval

- Indikace myorelaxans - intubace, OP, UPV, repozice kostí, spasticita maligní hypertermie, kosmetika (botulotoxin)

- Indikace léků potencujících transmissi – ukončení relaxace, myastenia gravis, lambert-Eatonův syndrom

Presynapticky působící myorelaxancia – nepřímé cholinolytika

- *β-bungarotoxin*
 - účinná složka hadího jedu – vazbou na aktin blokuje uvolnění Ach – smrt udušením
 - toxický a experimentální význam
- *alfa-bungarotoxin* – ireverzibilní blokáda Ach receptoru
- *Botulotoxin*
 - protein tvořený Clostridium botulinum, blokuje uvolnění Ach z presynaptické membrány
 - botulismus: centripetálně postupující myorelaxace, smrt udušením
 - zneužití jako boj. látky
 - **antidotum**: Serum antibotulin – urychluje vylučování, nutnější je umělá ventilace (když dýchá, nezemře)
 - **indikace** - lokálně
 - do postiženým svalů - torticollis spasticus, blefarospasmus
 - kosmetika - vyhlazování vrásek, hyperhidroze
 - fokální spasticky – stavy po CMP, dětská mozková obrna

Periferní myorelaxancia

- **kompetitivní** = nedepolarizující = antagonisté – nemají vnitřní aktivitu
 - *kurare* – výhodou je, že se nevstřebává skrz GIT – po pozření zabitého zvířete se nevstřebává
 - tubokurarin – velká molekula, dost alergenní, už se nepoužívá
 - nepřechází přes HEB neovlivní vědomí, anestezie před relaxací!
 - působí různou silou na různé sval. skupiny (interkostální svaly poslední)
 - účinek možno zrušit podáním inhibitoru AChE (*neostigmin*)
 - **NÚ** – smrt, histaminoliberace, hypotenze (hlavně v kombinaci s antihypertenzivy), blokáda ganglií
 - *pankuronium* (5x silnější než tubokurarin, rychlejší, vyloučení ledvinami)
 - *vecuronium* (rychlejší, kratší)
 - *rocuronium* (velmi rychlé, střední poločas)
 - *atracurium* (Hoffmanova eliminace – rozpadá se nemetabolicky, v plazmě samo o sobě)
 - *mivakurium* (vhodnější pro dlouhodobou relaxaci – ventilace)
- **nekompetitivní** = depolarizující = mají vnitřní aktivitu - agonisti → perzistující depolarizace ploténky
 - trvale depolarizují postsynaptickou membránu, která pak nemůže přenést další impulsy
 - *suxamethonium* – dvě spojené molekuly Ach – sukcinylcholin
 - pomalá degradace = relativně dlouhodobá depolarizace
 - **použití** - krátkodobá relaxace, úvod do celkové anestézie – intubace, dnes se už nepoužívá
 - **nežádoucí účinky** – bolest svalů, ganglioplegický účinek, vegetativní symptomy, hyperkalémie, zvýšení nitroočního tlaku, nebezpečné interakce (halotan) – maligní hypertermie

Přímá myorelaxancia

- *Dantrolen*
 - blokuje uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula
 - neuroleptický syndrom, snižuje sílu kontrakce, užívá se u spastických stavů (RS, cerebrotrauma, úrazy míchy), léčba maligní hypertermie (jediná účinná léčba)

Centrální myorelaxancia

- látky uvolňující tonus na příčně pruhovaných svaích ovlivněním regulace v CNS
- většina agonistický efekt na GABA receptorech → tlumí
- **indikace** – patologický svalový tonus (sclerosis multiplex, míšní onemocnění infekčního, degenerativního, traumatického nebo neoplastického původu), svalové spasticky centr. původu, tlumení bolestivých reflexních svalových spasmů při vertebrogenních poruchách – VAS (vertebrogenní algické syndromy)
- **NÚ** – centrální útlum, ospalost, závislost, při VAS ruší ochranný mechanismus (bolest omezuje pohyby postiženého segmentu páteře) – měly by se podávat pouze u akutních potíží se zřetelným svalovým hyperonem, pouze krátkodobě, lidem, dodržujícím klidový režim
- benzodiazepiny – *diazepam*, *tetrazepam* – alosterický účinek na GABA A receptor
- *tizanidin* – nepřímá inhibice NMDA receptorů (receptor pro Ach)
- *baklofen* – přímý agonista GABA B

- *mefenoxalon, guaifenesin*

Polékové poruchy motoriky: antipsychotika, prokinetika, antikonvulziva, antiparkinsonika, lithium, antidepresiva, cinnarizin, lunarizin, otravy CO, sirouhílkem, CN, manganem,...

62. Léky chronického srdečního selhání

Srdeční selhání – porucha srdeční funkce vedoucí k neschopnosti srdce přečerpávat krev v množství vyžadovaném tkáněmi, nebo je tak schopné činit jen při zvýšeném plnicím tlaku

- ejekční frakce pod 55
- diagnostika: symptomy, RTG, echo

Symptomy srdečního selhání: dušnost, otoky nohou, ztráta energie, potíže se spaním, bolesti břicha, nevolnost, zpěněné sputum, nykturie, zmatenost, poruchy paměti

Dělení a příčiny srdečního selhání

- akutní a chronické / pravostranné, levostranné, globální / dopředu či dozadu
- snížení kontraktility, zvýšení afterloadu, zvýšení preloadu, porucha koordinace kontrakce, porucha dystenzibility, metabolické a humorální faktory

Kompenzační mechanismy srdečního selhání

- Frank-Starlingův mechanismus
- aktivace sympatiku
- RAAS – angiotensin způsobí hypertrofii a remodelaci srdečních komor
- vasopresin – vazokonstrikce

Léčba

- odstranění příčiny: léčba hypertenze, arytmií, IM..
- kontrola srdečního selhání dlhodobě p.o.
 - snížení zátěže – klid, redukce váhy, vazodilatace
 - zlepšení kontraktility – pozitivně inotropní látky, kardiostimulace, transplantace
 - snížení retence vody a sodíku – omezení soli, diuretika

Farmakologické intervence

- potlačení škodlivé neurohumorální aktivity: inhibitory ACE, blokátory AT-1, beta-blokátory, blokátory aldosteronu
- odstranění periferní vazokonstrikce: inhibitory ACE, vazodilatacia
- odstranění retence sodíku a vody: diuretika
- zvýšení kontraktility selhávajícího myokardu: léky s pozitivně inotropním účinkem, především *digoxin*

Diuretika

- léčba P se známkami městnání (otoky, dušnost)
- nejlépe kombinovat s ACEI
- u lehších forem *HCTZ* či *chlortalidon*, z počátku i intermitentně
- při závažnějších stavech a poruše funkce ledvin kličkově – *furosemid*
- CAVE NÚ: dehydratace, hypokalémie, hyperurikémie, hypomagnezémie

Vasodilatacia

- ACE inhibitory = LV, výhodní s diuretiky
 - snížení periferní rezistence, snížení retence Na a vody
 - zabránění remodelace komory
 - NÚ: hyperkalémie, kašel, renální selhání
 - pokles mortality u CHSS až o 23%
 - ind. u každého P se symptomatickým CHSS, které vzniklo na podkladě systolické dysfunkce LK, ak nemá KI nebo intoleranci
 - měli by nimi být léčeni všichni P, kteří užívají diuretika
- nitraty, dihydralazin, Ca blokátory

β blokátory

- účinky: snížení nároků na kyslík, snížení tonu sympatiku, prodloužení diastoly, snížená pohotovost k arytmiím
- léky volby – dlouhodobé β blokátory bez ISA – *karvedilol, metoprolol ZOK, bisoprolol*
- nesmí se užívat u AV blokády

Kardiotonické glykosidy - *digoxin*

- neovlivňuje celkovou mortalitu, ale zlepšuje příznaky
- indikace: symptomatické CHSS při systolické dysfunkci LK a tachyfibrilaci síní
- silný vliv na potlačení SY aktivace spojené s CHSS

Inhibitory neprilysinu

- neprilysin = enzym odbourávající ANP, BNP, CNP, bradykinin, adrenomedulin
- *sakubitril-valsartan* (Entresto)
 - valsartan = AT1 inhibitor, sakubitril = inhibitor neprilysinu
 - indikace: symptomatické CHSS se sníženou ejekční frakcí
 - NÚ: hypokalémie, hypotenze, porucha funkce ledvin, angioedém

Akutní srdeční selhání

- důležitá je léčba příčiny
- nefarmakologické postupy: kyslík + umělá plicní ventilace (PEEP), eliminační metody, mechanické srdeční podpory
- nitráty (NTG nebo ISDN) i.v. + *furosemid* i.v. – kontinuální pomalé injekce
- bolus
 - symptomaticky: *digoxin*, *morfin*
 - oligurie – *dopamin* i.v.
 - snížený minutový srdeční výdej – *dobutamin* i.v.
 - bronchospasmus – *aminofylin* i.v.
 - pozitivní inotropní účinek: *dobutamin* (sympatomimetikum), *levosimendan* (vápníkový senzibilizátor), *milrinon* (inhibitor fosfodiesterázy)

63. Antiarytmika

= léky používané k léčbě poruch srdečního rytmu, patří mezi ně nesourodá směs látek, které všechny ovlivňují nějakým způsobem vznik a převod vzruchu v myokardu.

= poruchy srdečního rytmu

- většinou způsobená poškozením převodního systému srdečního
- dg: EKG, EFV (elektrofyzilogické vyšetření)
- dle místa vzniku – axiální, junkční, ventrikulární
- dle frekvence – tachy a brady
- palpitace či náhla smrt jako symptom
- základem léčby nefarmakologické metody: stimulace/kardioverze, radiofrekvenční ablace

Klasifikace dle Vaughan Williamse

založena na mechanismu, omezená klinická relevance, řada běžných léků nezapadá

Třída I

- **mechanismus účinku**
 - blokují Na⁺ kanál, stejně jako lokální anestetika, váží se na alfa podjednotku
 - redukují maximální rychlost depolarizace ve fázi 0
 - na aktivitě závislá blokáda (use-dependent channel block)
 - kanály v klidové, aktivní a refrakterní fázi
 - třída I se váže v aktivní nebo refrakterní fázi
 - dělení na Ia, Ib, Ic (Ia ignorujeme)
 - Ib – preferenčně v refrakterní fázi, disociují dostatečně rychle pro normální rytmus, ale blokují abnormální
 - Ic – pomalejší asociace a disociace, obecně plošná blokáda
- **indikace**
 - Ia - obsolentní
 - Ib – prevence ventrikulární tachykardie a fibrilace během a těsně po IM
 - Ic – prevence paroxysmální FiS
- **jednotlivé látky**
 - *lidokain* – Ib, ne profylakticky, jen i.v.
 - *fenytoin* – Ib, dnes obsoletní, někdy u předávkování *digoxinem*

- *propafenon* – Ic, léčba řady arytmií, především FiS, nevhodný u strukturálního onemocnění myokardu, nevhodný u starších pacientů a CHSS

Třída II – beta blokátory

Třída III – blokátory K, Ca a Na kanálů

- **mechanismus účinku**
 - prodlužuje fázi 3 akčního potenciálu
 - zpomaluje vedení v SA a AV uzlu, prodlužuje refrakterní fázi
 - širokospektré antiarytmikum na SV i V tachykardie
- **indikace**
 - KPR s defibrilací – recentně přidán do algoritmu rozšířené resuscitace
 - komorové tachykardie (monomorfní)
 - síňové tachykardie (včetně FiS)
- **nežádoucí účinky**
 - prodloužení QTc intervalu!!!
 - dále NÚ pro *amiodaron*:
 - plíce – plicní fibróza (během týdnů až let)
 - štítná žláza – hypo- i hypertyreóza, podobá se tyroxinu
 - mikrodeposita v rohovce
 - hepatopatie
 - zbarvení kůže
 - neuropatie, epididymitis, gynekomastie
- **jednotlivé látky**
 - *amiodaron*
 - *dronedaron* (méně toxický, ale hepatopatie)
 - *sotalol* – divný betablokátor, bezpečnější, ale méně účinný

Třída IV – blokátory Ca kanálu: *verapamil* a *diltiazem*

Léky neklasifikované Vaughan Williams klasifikací:

Digoxin

- **mechanismus účinku**
 - ovlivnění frekvence a převodu
 - centrální účinek, zvýšení vagové aktivity
 - zpomalení AV převodu – zlepšení plnění komor u FiS
 - pozitivně inotropní účinek
 - blokáda Na⁺/K⁺ATPazy
 - zvýšení intracelulárního Na⁺, snížení extruze Ca²⁺ prostřednictvím Na⁺/Ca²⁺ výměny
 - zvýšení Ca²⁺ intracelulárně vede ke zvýšení Ca v sarkoplasmatickém retikulu, zvýšení Ca²⁺ dostupného pro kontrakci
 - akční potenciál jen minimálně ovlivněn, relaxace je neovlivněna
- **indikace**
 - léčba FiS s rychlou odpovědí komor (rate control)
 - chronické srdeční selhání při nedostatečném účinku plné léčby první linie
- **nežádoucí účinky**
 - úzke terapeutické rozmezí (u starších pacientů s CHSS, což je většina, mezi 0,5 a 1,2 µg/l)
 - vazba na stejné místo jako K⁺, takže vyšší toxicita u hypokalémie
 - nausea a zvracení
 - AV blok
 - miskovitá deprese ST úseku
 - poruchy vidění, ostře bílé obrysy tmavých předmětů, porucha barvocitu
 - poruchy rytmu – bigeminie, komorové tachykardie a fibrilace
 - řada lékových interakcí
- **kontraindikace**
 - čerstvý infarkt s tachykardií
 - hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí
 - bradykardie a vyšší stupně AV blokády

- WPW syndrom
- **kinetika, intoxikace**
 - jen renální vylučování, poločas 1 den až 6 dnů dle funkce ledvin
 - pozor na kumulaci, TDM!, vazba na svalovou tkáň, menší Vd u kachexie
 - léčba předávkování – vysadit, vypláchnout žaludek (ne při bradykardii, *uhlí*), *KCl* dle hladiny, pomalu, *fenytoin* při komorových poruchách rytmu, *atropin* u bradykardie, nepodávat kalcium při hyperkalémii
 - u těžké intoxikace *antidigoxin*

atropin, ipratropium – parasymptolytika, bradykardie

adrenalin – sympatomimetikum, u zástavy

adenosin - k terminaci supraventrikulární tachykardie

kalcium chlorid - komorová tachykardie u hyperkalémie

magnesium chlorid - ventrikulární fibrilace, toxicita digoxinu

Poznámky k léčbě FiS:

rate-control – léčba frekvence komor, FiS přetrvává, ale zlepšuje se hemodynamika komor a tím srdeční funkce (více času na plnění)

rhythm-control – kardioverze na sinusový rytmus a jeho udržení, benefit není jasně prokázán, preferuje se u mladších

Ne všechny léky umí obojí, BB a *digoxin* pouze rate control. *Amiodaron* a *propafenon* umí obojí.

Do terapie FiS patří i antikoagulace!

64. Přehled antihypertenziv, principy farmakoterapie hypertenze

Hypertenze = opakované zvýšení TK nad 140/90 mmHg prokazované alespoň u 2 ze 3 měření TK, pořízených aspoň při dvou různých návštěvách u lékaře

Izolovaná systolická hypertenze systolický TK nad 140 a současně diastolický TK < 90 mmHg

Stadia hypertenze

1. prosté zvýšení tlaku
2. orgánové projevy bez poruch funkce – hypertrofie LK, kalcifikace aorty
3. hypertenze s těžšími orgánovými změnami provázené změnami jejich funkce (levostranné srdeční selhání, CMP)
4. maligní hypertenze

Nefarmakologická léčba (léčba mírné hypertenze)

- redukce tělesné hmotnosti, redukce přívodu sodíku, snížení přívodu alkoholu, zvýšení aerobní zátěže, ovlivnění dalších rizikových faktorů (hyperlipoproteinémie, kouření), omezení léků podporujících retenci vody a sodíku, kortikoidů, steroidní antikoncepce
- i u mírné hypertenze, pokud nejsou režimová opatření účinná, můžeme přistoupit ke zvážení rizik farmakoterapie

Cíl léčby hypertenze

- omezit výskyt komplikací, zpomalení rozvoje, ev. regrese orgánových projevů
- snížení tlaku pod 140/90 – u mladších pacientů, diabetiků a pacientů s renálním onemocněním pod 130/80
- u starších pacientů snižujeme tlak pomalu – nižší dávky antihypertenziv

Antihypertenziva

- léky první volby: ACE inhibitory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika, β-blokátory
- léky druhé volby: antagonisté angiotensinových receptorů, centrálně působící látky, α-blokátory, přímá vasodilatancia

Postup léčby

- začíná se **monoterapií** – lék první řady – volba dle přidružených nemocí a rizik
- **dvojkombinace** - + jiný lék první řady
- **trojkombinace** – vždy by měla obsahovat diuretikum
- **čtyřkombinace** – centrálně působící léčivo
- kombinace
 - monoterapie účinná u 40%, dvojkombinace u 70%, více léků v menších dávkách – menší nežádoucí účinky
 - **nejúčinnější:** ACEI + blokátor Ca kanálu
 - **nevhodné:** verapamil + β-blokátorem, ACEI + sartan

Centrálně působící látky

- *methyldopa*

- agonisti imidazolinových receptorů
 - o nepoužívanější skupina centrálních antihypertenziv
 - o selektivní agonisti I1 receptorů v CNS: snížení tonu SY, snížení systémové vaskulární rezistence, snížení arteriálního tlaku
 - o *moxonidin, rilmenidin* – velmi dobře znášeny

ACE inhibitory

- nejlepší efekt na morbiditu a mortalitu
- kardio-, vaso-, renoprotektivní
- nemají nepříznivé metabolické účinky
- nejhodnější kombinace: diuretika, blokátory kalciového kanálu
- **indikace:** hypertenze s CHSS, se systolickou dysfunkcí LK, s DM nefropatií, s parenchymatózním onemocněním ledvin s preteinurií nebo renálním selháním
- u hypertenzní krize: krátkodobá ACE-I – *kaptopril*

Blokátory Ca kanálů

- systémová vazodilatace
 - o nevyvolávají obvykle ortostatickou hypotenzi, nepodporují sklon k retenci Na⁺ a vody, neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů, nevedou k bronchokonstrikci, příznivě ovlivňují regresi hypertrofie LK, prtok krve ledvinami a periferním řečištěm
- u starších pacientů a pacientů s DM, CHOPN, hypertrofií LK, renálním postižením, ischemickou chorobou dolních končetin a paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi
- časté otoky DKK – projev lokální změny propustnosti kapilár

Diuretika

- **indikace:** u starších pacientů, u pacientů se srdečním selháním, u nemocných s retencí sodíku a vody
- u starších pacientů snižují mortalitu
- nejprve thiazidy (*hydrochlorthiazid*) – přechodné zvýšení plazm. konc. lipoproteinů, bez zvýšení KV rizika
- silná diuretika (*furosemid*) – pouze u současného srdečního či renálního selhání

Beta blokátory

- LV u hypertenze provázené ICHS, AP, po AIM, u mladých osob
- selektivní pro diabetiky a léčbu těhotenské hypertenze
- mírná ISA – při DM
- silná ISA (*pindolol*) – nemá kardioprotektivní účinek, nevhodné pro pacienty s ICHS
- *karvedilol, bisoprolol, metoprolol* zlepšují prognózu u CHSS
- **KI:** asthma bronchiale a CHOPN (rel.), AV blok II. a III. stupně, bradykardické formy SSS, AKS, insulin dependentní DM

Hypertenzní krize = akcelerovaná hypertenze

- projevy zhoršování srdečních, renálních nebo neurologických funkcí – nitráty i.v. - ISDN
- bez těchto projevů – neredukovat TK příliš rychle!!! – *kaptopril* p.o.

Těhotenská hypertenze

- ohrožující matku i plod
- před 20. týdnem – esenciální hypertenze
- manifestuje se později – chronická hypertenze, gestační přechodná hypertenze nebo preeklampsie
- nutno léčit tlak 170/110
- nesmí se podávat ACE inhibitory a blokátory receptorů angiotensinu – poškození ledvin plodu – oligohydramnion - smrt
- **léčba**
 - o *MgSO₄* i.v.
 - o *methyldopa* p.o.
 - o *labetolol* (nebo jiný BB – metoprolol, studie iba na labetalol)
 - o *dihydralazin* (není dostupný v ČR)

Hypertenze u diabetiků

- reálný cíl – snížit tlak pod 150/85
- ACE inhibitory, dlouhodobé Ca blokátory, α_1 sympatolytika, diuretika (*indapamid*), β blokátory (selektivní s ISA)

Plicní hypertenze

- syndrom charakterizovaný zvýšením tlaku v plicnici: zvýšení středního tlaku v plicnici nad 25mmHg v klidu nebo nad 30mmHg při zátěži a zvýšení plicní cévní rezistence nad 3WU
- **klasifikace**
 - o plicní arteriální hypertenze (PAH)
 - o plicní hypertenze při onemocnění levého srdce
 - o plicní hypertenze u respiračních chorob a nebo při hypoxémii
 - o plicní hypertenze u chronické trombotické nebo embolické nemoci
 - o plicní hypertenze z jiných příčin
- **léčba**
 - o **NYHA I–II** – konvenční terapie
 - o **NYHA II** – perorální léčba (antagonisté receptoru pro endotelin nebo inhibitory PDE5)
 - bráníme progresi do NYHA III nebo IV
 - o **NYHA III** – antagonisté receptoru pro endotelin, inhibitory PDE5, případně prostanoidy
 - bráníme progresi a snažíme se o zlepšení
 - o **NYHA IV** – prostanoidy podávané kontinuálně infuzí, zároveň zařazení do transplantačního programu
 - o Antagonisté receptoru pro endotelin
 - *bosentan* (Styveer)
 - neselektivní antagonist receptorů pro endotelin-1 větší afinitu má k receptoru ETA
 - při plicní arteriální hypertenzi jsou zvýšené koncentrace ET-1 v silné korelaci se závažností a prognózou onemocnění
 - snižuje pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci
 - zvýšení minutového objemu srdečního bez zvýšení srdeční frekvence
 - *ambrisentan, sitaxsentan*
 - o Inhibitory PDE5: sildenafil, tadalafil
 - o Prostanoidy
 - *iloprost* (Ventavis)
 - syntetický analog prostacyklinu (PGI₂)
 - po inhalaci působí přímou vazodilataci plicního arteriálního řečiště s následným výrazným zlepšením plicního arteriálního tlaku, plicní vaskulární rezistence, srdečního výdeje a saturace smíšené venózní krve kyslíkem
 - *treprostinil, epoprostenol*

65. ACE-inhibitory, antagonisté angiotenzinových receptorů

= léky blokující aktivitu RAAS, používané v léčbě hypertenze a srdečního selhání

renin – angiotensin – aldosteronová osa

- hlavní nástroj ledvin k regulaci krevního tlaku a objemu tekutin
- angiotenzinogen (z jater) je přeměňován pomocí reninu (z juxtaglomerulárních buněk) na angiotensin I, ten je pomocí ACE přeměňován na angiotensin II.

angiotensin II

- nejmocnější vasokonstriktor v těle přes receptor 1 (AT₁R)
- ovlivňuje i resorpci sodíku v proximálním tubulu
- zvyšuje uvolňování aldosteronu, ADH
- stimulace centra žízně
- potentní růstový faktor pro myokard, remodelace, fibróza cév a myokardu

ACE

- angiotensin konvertující enzym (nezaměňovat s AChE)
- konvertuje angiotensin I na angiotensin II (vasokonstriktor)
- degraduje bradykinin (vasodilatátor)

ACE inhibitory

mechanismus účinku

- inhibice přeměny ATI na ATII zablokováním ACE
- inhibice odbourávání bradykininu

indikace

- hypertenze – primárně vasodilatace
- CHSS – ovlivnění remodelace myokardu, snížení periferní resistance
- snížení KV rizika
- diabetická nefropatie – zpomaluje rozvoj nefropatie, snižuje proteinurii
- manifestní nediabetická makroproteinurie

nežádoucí účinky

- hyperkalémie!
- hypotenze
- suchý kašel – velmi častý! 10-15 % pacientů, akumulace bradykininu, nejčastější důvod přerušení léčby a převodu na ARB
- angioedém – „Quinckeho edém“, otok horní poloviny těla, nebezpečný v oblasti krku
- zhoršení funkce ledvin
- zvýšení plasmatické aktivity reninu inhibicí zpětné vazby

kontraindikace

- oboustranná stenóza renálních tepen (nebo u solitární ledviny) – bez ATII není možné udržet filtraci, po včasném vysazení reverzibilní
- obstrukce výtokového traktu
- těžší renální insuficience
- těhotenství – 2. a 3. trimestr
- hyperkalémie
- hypotenze a hypovolémie
- angioedém v anamnéze

zvláštní rizika a sledování

- při zahájení léčby u pacienta léčeného diuretiky výrazné riziko hypotenze po první dávce (hyperaktivace RAAS po diureticích)
- hlídat hladinu draslíku, hlídat kreatinin
- interakce s NSAID – snížení antihypertenzní účinnosti, zvýšení nefrotoxicity

jednotlivé látky

- krátkodobé – *kaptopril* – účinná látka, rychle a krátce působící, dnes už jen akutně u hypertenzní krize (rozkousat p.o.)
- střednědobé – *enalapril* – dnes už méně používaný, 2× denně
- dlouhodobé – *ramipril*, *perindopril*, *lisinopril*, *fosinopril*, ... - dávkování jednou denně, vyrovnanější účinek, *ramipril* u hypertenze a IM, *perindopril* u CHSS

Blokátory receptoru 1 pro angiotensin II – „sartany“, „ARB“, „ATII R1B“

mechanismus účinku

- blokáda receptoru AT1 (vazokonstrikce, remodelace) pro angiotensin II, efekt viz výše
- stejné účinky jako ACEI, ale bez akumulace bradykininu

rozdíl proti ACEI

- nezpůsobují kašel
- terapeutická ekvivalence je zpochybňována (není bradykinin, který je protektivní)

jednotlivé látky

- *losartan*, *valsartan*, *telmisartan* – stejné indikace jako ACEI

Inhibitory neprilysinu + sartany – ARNI

- nová skupina, látka *sakubitril*
- *neprilysin* je endopeptidáza, která odbourává několik vazoaktivních peptidů, především NP
- kombinace se zdá být lepší než ACEI, ale další studie ukáží

66. Nitráty a léky používané v léčbě anginy pectoris

AP = klinický syndrom bolesti nebo tlaku na hrudi vyvolané přechodnou ischemií myokardu bez uzávěru

- nejčastější příčinou je ICHS
- diagnostika: symptomy, EKG, koronografie

typy anginy

- námahová angina, způsobena aterosklerotickým poškozením

- variantní (spastická) angina, způsobena spasmy koronárních tepen
- stabilní vs. nestabilní

nepoměr mezi nabídkou a poptávkou O₂

funkce a role endogenního NO (a.k.a. EDRF)

- NO syntéza
- vasodilatační a signalizační role (para- a autokrinní)
- vzestup cGMP a relaxace hladkého svalu

Antianginóza jsou léky používané k léčbě anginy pectoris, k akutní úlevě či k profylaxi záchvatu. Používají se nitraty, Ca blokátory, betablokátory a antiischemika.

Profylaktickými léky první linie jsou betablokátory, často se ale používají v kombinaci (jako u hypertenze záleží hodně na komorbiditách). Pokud monoterapie nestačí, kombinace jsou lépe tolerované a účinnější než eskalace dávky. Betablokátory dokáží nejlépe předcházet reinfarktu (vizte jejich indikace), nejsou ale indikovány u spastické anginy, kde mohou stav zhoršovat. Ca blokátory se používají jak fenylalkylaminy (*verapamil*), tak dihydropyridiny (*amlodipin* a spol.). V kombinaci s betablokátory jsou lepší dihydropyridiny, protože kombinace *verapamil* + BB (ač neúčinnější) je zatížená hodně nežádoucími účinky (bradykardie, AV blok, kontraktilní selhání).

Organické nitraty

mechanismus účinku

- uvolňují z molekuly NO, k uvolnění je potřeba –SH skupina (glutathion)
- vasodilatace ve venózním řečišti vede ke ↓preloadu, ↓ plnění, to vede k ↓práce levé komory a ↓ spotřeby O₂ myokardem, díky ↓ napětí stěny se ↑ perfuze subendokardálních vrstev, dochází k relaxaci hladkého svalstva v oblasti stenóz
- účinek na stenózy a kolaterální oběh je vedlejší

indikace

- profylaxe a akutní úleva u anginy pectoris
- léčba akutního infarktu myokardu
- léčba těžké hypertenze (i.v. podání)
- srdeční selhání (specifické případy)
- léčba koronárních spasmů způsobených kokainem
- otrava kyanidy – snížení afinity na hemoglobin

nežádoucí účinky

- bolesti hlavy – tzv. nitrátové bolesti, v důsledku vasodilatace
- závratě, ospalost, hypotenze s tachykardií – hlavně u hypovolemických, může výrazně zhoršit ischemii v důsledku selhání perfuze
- zarudnutí kůže (vasodilatace)
- methemoglobinémie – hlavně u anemických pacientů

kontraindikace

- oběhové selhání, hypotenze, šok
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
- konstriktivní perikarditida, tamponáda
- závažná anémie (vizte NÚ)
- kombinace s inhibitory fosfodiesterázy - hypotenze

zvláštní rizika, interakce a sledování

- vznik tolerance – při kontinuálním užívání vyšších dávek dochází ke ztratě účinku, zřejmě snížením metabolického uvolňování NO z molekuly léku, vyčerpání –SH skupin? řešením je podávání s vynecháním dávky, tzv. nitrate free interval, dle kliniky, nejčastěji ráno a v poledne, s vynecháním noci
- léková forma musí být vhodná pro dané použití – spreje a sublinguální tablety u akutní úlevy, retardované tablety u profylaxe, náplasti nejsou vhodné z důvodu rozvoje tolerance

jednotlivé látky

- *glycerol-trinitrát* – krátký poločas, užívá se k akutní úlevě (při podání tablety do úst nástup do 3 minut, sprej ještě rychleji), existuje i.v.
- *isosorbiddinitrát* – aktivní metabolit isosorbidmononitrát, profylaxe i akutní léčba, AP, hypertenze, IM
- *isosorbidmononitrát* – profylaktická léčba, retardované tablety 1× denně

Donátory NO mimo nitraty

mechanismus účinku - uvolňují z molekuly NO bez spotřeby –SH skupin, bez tolerance, jinak stejné jako nitráty

indikace - profylaxe anginy pectoris

nežádoucí účinky a KI - stejné jako u nitrátů

molsidomin – pro-drug, v játrech se metabolizuje na aktivní metabolit, lze využít k překlenutí beznitrátového intervalu

Antiischemika

mechanismus účinku

- předchází snížení intracelulárního ATP při hypoxii
- inhibice 3-ketoacyl CoA thiolázy – **redukce oxidace mast. kyselin → stimulace oxidace glukózy**

indikace - přídatná léčba stabilní anginy pectoris u pacientů nekompenzovaných na standardní léčbě

nežádoucí účinky - bolesti hlavy, třes, akinéza, poruchy hybnosti

kontraindikace - Parkinsonova choroba

trimetazidin

67. Diuretika

- léky zvyšující vylučování vody (a sodíku), které se používají především v léčbě edémů, hypertenze, srdečního selhání
- nepůsobí primárně na KVS, ale na **tubuly ledvin**, žádná diuretika nepůsobí na glomeruly
- léčba tlaku diuretiky: závisí na snížení periferní rezistence, snižují mortalitu, levná cena

Proximální tubulus

Inhibitory karboanhydrázy: *acetazolamid (p.o.), dorzolamid (oční kapky)*

- **mechanismus účinku**
 - inhibice karboanhydrázy, blokáda vstřebávání HCO_3^- v proximálním tubulu
 - H^+ je reabsorbován společně s Cl^- alternativní cestou
 - snížená schopnost směny H^+ za Na^+ , mírné zvýšení diurézy
- **indikace**
 - omezené využití, schválen pro léčbu glaukomu, snižuje nitrooční tlak (p.o., oční kapky)
 - off-label léčba vysokohorské nemoci, určitých typů epilepsie a mírné alkalózy
- **nežádoucí účinky**
 - acidóza, brnění prstů a prstců, změny chuti (parageusie, hlavně u nápojů sycených CO_2), zvýšené riziko kalciumoxalátových a kalciumfosfátových ledvinných kamenů

Osmotická diuretika: *manitol*

- **mechanismus účinku**
 - osmoticky aktivní látka vylučovaná ledvinami, „táhne“ s sebou vodu, neresorbuje se
 - protiedémový účinek je nezávislý na renální exkreci, jde o přesun vody mezi jednotlivými kompartmenty
 - aplikace: i.v. (při podání p.o. urychlí peristaltiku, vážou vodu ve střevě – **osmotická laxativa**)
- **indikace**
 - urgentní edémové stavy
 - udržení funkce ledvin u šokových stavů
 - snížení nitroočního tlaku u glaukomové krize
 - forsírovaná diuréza: zvýšení vylučování ve vodě rozpustných látek při intoxikacích

Kličková diuretika: *furosemid*

- **mechanismus účinku**
 - inhibice kotransportu $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ v tlustém ascendentním raménku Henleho kličky
 - Zvýšená natriuréza vede k významnému zvýšení diurézy
 - Sekundárně ztráty i Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+
 - Nástup diuretického účinku po i.v. podání do 15-30 minut, po orálním do 2 hodin
 - Působí přímo vasodilatačně, především na kapacitní cévy – okamžitý efekt u edému plic
- **indikace**
 - závažné edémy různé etiologie, srdeční selhání
 - forsírovaná diuréza
 - hyperkalémie, hyperkalcémie
 - někdy též hypertenze (v kombinacích)

- **nežádoucí účinky**
 - hypokalémie (arytmie), hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnesémie (křeče), hypokalcémie
 - dehydratace, zvýšené riziko trombóz
 - ototoxicita (CAVE v kombinaci s aminoglykosidy)
 - poléková pankreatitis (jeden z nejčastějších léků)
 - zvýšení toxicity digoxinu (snížením kalémie)
 - hyperurikémie (může vyprovokovat záchvat dny)
 - hyperglykémie
 - zvýšení účinku myorelaxancií
 - hypochloremická alkalóza

Distální tubulus

Thiazidová diuretika: hydrochlorothiazid

- jedny z nejpoužívanějších u nás – kvůli adjuvantním účinkům (antihypertenzní – rozvoj účinku 14 dní)
- přechodný diuretický efekt – po 14 dnech se rozvinou kompenzační mechanismy
- **mechanismus účinku**
 - inhibice kotransportu Na^+/Cl^- v distálním tubulu, na lumenální straně
 - zvýšená natriuréza vede ke zvýšení diurézy
 - mají antihypertenzní účinek nezávislý na diuréze, přímé ovlivnění cévní stěny
 - na rozdíl od kličkových má účinek nízký strop
- **indikace**
 - mírné a střední otoky různé etiologie
 - arteriální hypertenze
 - hyperkalciurie, hypokalcémie, pomocná léčba osteoporózy
- **nežádoucí účinky**
 - hypokalémie (sekundární), hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnesémie, **hyperkalcémie(!)**
 - dehydratace
 - hyperurikémie (může vyprovokovat záchvat dny)
 - hyperglykémie
 - mírné zhoršení lipidového spektra (u vyšších dávek)
- dále existují thiazidům podobná diuretika s podobným účinkem, ale jinou strukturou, příkladem jsou *indapamid* (postrádá NÚ na glukózu, lipidy a kyselinu močovou) či *chlortalidon*

Kalium šetřící diuretika: amilorid

- **mechanismus účinku**
 - inhibice Na^+ kanálu v distálním tubulu, na bazální straně
 - inhibice výměny Na za K , retence K
 - slabý účinek
- **indikace**
 - otoky různé etiologie, arteriální hypertenze
- **nežádoucí účinky**
 - **hyperkalémie**, ostatní podobné thiazidům

Antagonisté aldosteronu

- **mechanismus účinku**
 - inhibice účinku aldosteronu v distálním tubuluablokováním jeho receptoru
 - zvýšená retence K^+ , vylučování Na^+
 - slabý diuretický účinek
 - efekt u srdečního selhání
 - blokáda androgenního receptoru, inhibice 17alfa-hydroxylázy, inhibice 5alfa-reduktázy
 - mírný progestogenní účinek
- **indikace**
 - chronické srdeční selhání
 - hypertenze (v kombinaci)
 - hyperaldosteronismus
 - otoky u cirhózy, ascites
- **nežádoucí účinky**

- hyperkalémie, hyponatrémie
- gynekomastie
- **jednotlivé látky**
 - *spironolakton* (p.o.) a jeho aktivní metabolit *kanreonát* (i.v.)
 - *eplerenon*

Poznámka: sekvenční blokáda nefronu – použití kombinace diuretik účinkujících na různá místa nefronu – synergistický efekt, kdy se zabrání kompenzačnímu zvýšení reabsorbce sodíku v distálnějších částech nefronu.

68. Blokátory vápníkového kanálu

Blokátory vápníkových kanálů jsou léky užívané v léčbě hypertenze, anginy pectoris a arytmií.

vápníkový kanál

- **L typ** – v hladké svalovině a myokardu – na tyto kanály působí dnes všechny používané blokátory
- **T typ** – v srdci (převodní systém) a hladké svalovině – *verapamil*
- blokáda vede k relaxaci hladké svaloviny, ke zpomalení vedení v AV uzlu
- snížení nároků na kyslík v myokardu (snížením dotížení, případně přímým účinkem na myokard)

Dihydropyridiny

- selektivní k cévám (ostatní ne)
- **indikace**
 - hypertenze
 - stabilní angina pectoris vč. vasospastické
- **nežádoucí účinky**
 - hypotenze
 - zácpa
 - tachykardie
 - flush
 - periferní otoky v důsledku vasodilatace (nejsou kardiální)
- **kontraindikace**
 - hypotenze
 - nestabilní srdeční selhání (u kompenzovaného lze použít)
 - obstrukce levého výtokového traktu
- **jednotlivé látky**
 - *nifedipin* – u nás obsoletní, někde ještě užíván v retardovaných tabletách
 - *amlodipin* – nejpoužívanější (60 % spotřeby)
 - *nitredipin*, *felodipin* a řada dalších „-dipinů“
 - *nimodipin* - prevence cévních spasmů po subarachnoidálním krvácení, inf. i.v.

Fenylalkylaminy: verapamil

- účinek na srdce –D a -I, účinek na cévy
- **indikace**
 - supraventrikulární tachykardie - „rate-control“ u fibrilace síní
 - ICHS, angina pectoris
 - hypertenze (dnes výjimečně)
- **nežádoucí účinky**
 - AV blok
 - bradykardie, zástava
 - palpitace
 - srdeční selhání
 - zácpa
 - inhibuje funkci hematoencefalické bariéry! zvyšuje tak toxicitu celé řady léků
 - řada lékových interakcí: na CYP3A4 (statiny, imunosupresiva) a P-gp (*loperamid*, eliminace *digoxinu*)
- **kontraindikace**
 - srdeční selhání

- akutní infarkt
- vyšší stupně AV bloku, sick sinus, WPW syndrom
- velmi riziková kombinace s betablokátory (vč. očních kapek!)

Benzothiazepiny diltiazem

- účinek na srdce i cévy
- **indikace**
 - hypertenze
 - stabilní angina pectoris
- **nežádoucí účinky, kontraindikace**
 - podobně jako verapamil

69. Hypolipidemika, antiobezitika

Dyslipidémie

- onemocnění charakterizované změnou koncentrací cholesterolu a/nebo TAG a/nebo HDL
- etiologie: kombinace faktorů genetických a faktorů daných životním stylem (složení a množství stravy, kouření, alkohol, fyzická aktivita, telesná hmotnost)
- jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů onemocnění KVS (hlavně ICHS)
- **izolovaná hypercholesterolémie, izolovaná hypertriglycerolémie, kombinovaná hyperlipidémie**
- zvýšení hladin LDL, snížení hladin HDL – nezávislé faktory ICHS
- účinná léčba dyslipidémie – snížování koncentrace komplexu LDL-cholesterol vede ke
 - snížení morbidity a mortality kardiovaskulárních komplikací
 - navození regrese koronární aterosklerózy
 - snížení i celkové mortality

Statiny: simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin

- **inhibitory HMG-CoA-reduktázy** (*hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázy* = *cholesterolsyntázy*) **v hepatocytech**
 - blokáda cholesterol-syntázy v hepatocytech
 - zmnožení LDL receptorů na povrchu hepatocytů
 - vychytávání LDL cholesterolu z plazmy
- regrese aterosklerózy – stabilizace ateromového plátu – obtížnější nasedání trombů
- **indikace**
 - primární hypercholesterolémie nebo smíšená dyslipidémie
 - sekundární prevence arteriálních trombóz
 - po infarktu myokardu a po perkutánní koronární intervenci 2. den hospitalizace všem nemocným s příjmovou hladinou LDL-cholesterolu > 2.6 mmol/l
 - po prodělané ischemické CMP nebo TIA k dosažení cílové hodnoty LDL < 2,0 mmol/l
 - při ischemické chorobě DKK
- **farmakokinetika a dávkování**
 - pouze perorální podání, některé pro-drug
 - dlouhodobá léčba – 1 tableta denně
 - metabolizace na **CYP 3A4** – řada interakcí – řada NÚ (*pravastatin, fluvastatin* metabolizovány na **CYP 2C9**)
- **NÚ**
 - GIT nesnášenlivost, bolesti hlavy
 - elevace jaterních testů (cerivastatin deregistrován pro hepatotoxicitu)
 - myopatie: slabost a bolesti svalů, nejzávažnější = rhabdomyolýza – vede k následnému poškození ledvin!!! – nejčastěji při kombinaci statin – fibrát
 - interakce mohou být farmakokinetické nebo farmakodynamické
- **KI v těhotenství**
- hlavní **účinky** statinů
 - snížení celkové i kardiovaskulární mortality
 - snížení výskytu nefatálních IM a CMP
 - snížení nutnosti PTCA
 - u diabetiků snížení KVS rizik na úroveň nediabetické populace

- extralipidové účinky statinů – pozitivní vliv na inzulinovou rezistenci (snížení výskytu DM II.), demenci a osteoporózu

Fibráty: *fenofibrát, gemfibrozil, bezafibrát*

- **aktivace receptoru aktivovaného peroxisomovým proliferátorem typu α** (PPAR α)
 - o aktivací lipoproteinové lipázy zvyšují lipolýzu a eliminaci aterogenních částic bohatých na TAG z plazmy
 - o aktivace PPAR α také vyvolává zvýšení syntézy apoproteinů A1 a A2 a snížení tvorby apoproteinu C3
- **farmakokinetika a dávkování**
 - o *fenofibrát* tbl ret a *gemfibrozil* jednou denně
 - o riziko kumulace při poruše ledvin
- **NÚ**
 - o GIT
 - o fotosenzibilizace
 - o elevace jaterních testů
 - o vzácně myopatie (při kombinacích se statiny!!!)
- **indikace:** hypertriacylglycerolémie u smíšené HLP kombinace se statiny
- **KI v těhotenství**

Pryskyřice: *cholestyramin, kolestipol*

- **vazba žlučových kyselin ve střevě a přerušení jejich enterohepatální cirkulace**
 - o dojde ke zvýšení syntézy žlučových kyselin z cholesterolu v hepatocytech
 - o dále ke zvýšení exprese komplexu LDL-cholesterol v játrech
 - o pokles LDL-částic v krvi
- nejsou resorbovány – bezpečné léky, používají se u intolerance nebo kontraindikace statinů

Inhibitory NPC1L1: *Ezetimib (Ezetrol)*

- Vysoce účinný a **selektivní inhibitor absorpce cholesterolu**
 - o Blokuje vstřebávání dietního a žlučového cholesterolu v tenkém střevě
 - o Neovlivňuje absorpci mastných kyselin, žlučových kyselin, TAG, steroidů nebo vitaminů rozpustných v tucích
- V kombinaci se statiny, nebo v monoterapii u pacientů, kteří nemohou užívat statin
- Tbl 10 mg 1x denně
- **Mechanismus účinku** - Inhibitor transportního proteinu NPC1L1
 - o Blokuje Niemann-Pick C1 Like 1 protein
 - Klíčový protein absorpce cholesterolu v kartáčovém lemu tenkého střeva
 - Transportní protein kódovaný genem NPC1L1
 - Lokalizovaný na apikálním konci enterocytů a hepatocytů
 - o vede to k zvýšení počtu LDL receptoru na hepatocytech
- **Nežádoucí účinky**
 - o Časté (výskyt nad 1 %): Bolesti břicha, průjem, Bolesti hlavy, Myalgie, Zvýšení ALT anebo AST
 - o Závažné: Vzácně rhabdomyolýza - většinou v interakci se statinem
- **Lékové interakce**
 - o Farmakodynamické
 - Fibráty - Zvýšené riziko cholelitiázy – přerušení léčby, vyšetření žlučníku
 - Statiny - Potenciace rizika myopatie (i ostatní léky s rizikem)
 - o Farmakokinetické
 - Pryskyřice - Snížení absorpce ezetimibu
 - Cyklosporin - Významné zvýšení plazmatických koncentrací, nutnost monitorace

Inhibitory PCSK9

- Proprotein konvertáza subtilisin kexin-9 (PCSK9)
 - o přítomná v řadě tkání (střevo, ledviny, nervový systém, játra)
 - o zásadně ovlivňuje množství LDL-receptorů = degradace LDL-R
 - o regulována obsahem cholesterolu v dietě a buňkách
 - o mutace PCSK9 představuje formu autosomálně dominantní hypercholesterolémie
- *alirokumab* (Praluent)
 - o humánní monoklonální IgG1 protilátka produkovaná buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA)

- o vysoká afinita a specifita k PCSK9
- o léčba dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií
 - v monoterapii nebo v kombinaci se statinem, u P, kteří netolerují statiny i s jiným hypolipidemikem
- o 75 mg s.c. jednou za 2 týdny, Počáteční dávka může být i 150mg s.c. 1x za 2 týdny (snížení LDL >60%)
- o Předplněná stříkačka nebo pero
- o Stabilní hladina LDL za 1 měsíc terapie
- *evolokumab* (Repatha)
 - o humánní monoklonální protilátka IgG2 produkovaná buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA)

Obezita

- epidemické onemocnění
 - o muži 10-20%, ženy 15-25%, děti 10-20%
- komplexní léčba
 - o Dieta, zvýšení pohybové aktivity a změna jídelních a pohybových zvyklostí
 - o farmakoterapie u BMI větším než 30 nebo větším než 27 v přítomnosti závažných komplikací obezity
 - o chirurgická léčba u těžké obezity
 - o užívané léky mají řadu nežádoucích účinků

Anorektika

- anorektizující účinek v CNS – snížení chuti k jídlu, obvykle krátkodobý, pomocná (!) léčiva obezity
- závažné nežádoucí účinky
 - o psychostimulační – vede k závislosti
 - o plicní hypertenze, fibróza
 - o chlopenní vady

Fentermin (Adipex Retard) - **nepřímé sympatimimetikum s psychostimulačním účinkem**, maximálně 3 měsíce

Sibutramin (Meridia)

- **neselektivní inhibitor reuptake monoaminů**
- aktivní metabolity sibutraminu inhibují reuptake serotoninu a NA
 - o snížený příjem potravy navozený pocitem sytosti
 - o stimulace termogeneze nepřímo aktivací sympatiku prostřednictvím β -3 receptorů v hnědé tukové tkáni
- **Nežádoucí účinky**
 - o mírné a přechodné, na začátku léčby
 - o sucho v ústech, insomnie, zácpa, bolesti hlavy. Při zahájení léčby může dojít k přechodnému zvýšení TK a TF
- **Dávkování**
 - o 1x denně ráno, ne déle než 1 rok
 - o ukončit u P, kteří neodpovídají na dávku 15 mg nebo jejichž úbytek hmotnosti po 3 měsících nižší než 5%

Orlistat (Xenikal)

- **specifický dlouhodobý inhibitor lipáz v GIT**
- v žaludku a tenkém střevě vytváří kovalentní vazbu s aktivním serinovým místem žludeční a pankreatické lipázy
 - o enzym tak není schopen hydrolyzovat tuk obsažený ve stravě na TAG, vstřebatelné neesterifikované mastné kyseliny a glycerol
- **Nežádoucí účinky**
 - o únik stolice při flatulenci, náhlé nucení na stolici, průjem, mastná stolice
 - o výskyt se při dlouhodobém podávání snižuje
- **Dávkování**
 - o Obvykle 3 x 1 tobolka bezprostředně před, nebo do hodiny po každém hlavním jídle.
 - o Vynechat pokud je hlavní jídlo vynecháno nebo neobsahuje žádný tuk

70. Antikoagulancia

- látky blokující aktivitu plazmatických koagulačních faktorů
- používány především u žilních trombóz

- klasické dělení: Příímá –blokují plazmatickou aktivitu, podávaná parenterálně
Nepříímá –blokují syntézu, podávaná perorálně
- parenterální: heparin, nízkomolekulární hepariny, pentasacharidová frakce heparinu
- perorální: kumarinové deriváty, přímo působící perorální antikoagulantia, inhibitory f IIa (trombinu), inhibitory faktoru Xa

1. Parenterální

a. heparin

- přirozeně v mastocytech
- **mechanismus účinku:** váže se na antitrombin III, který aktivuje – aktivovaný antitrombin III blokuje trombin a faktor X_a
- monitorování pomocí **aPTT**
- **indikace:** léčba a prevence hluboké žilní trombózy, plicní embolie, DIC, akutní tepenné uzávěry
- **aplikace** pouze parenterálně, nejlépe i.v. kontinuálně, dávkování v IU
- **farmakokinetika:** nestandardní vstřebávání s.c., velmi krátký T_{1/2}
- **NÚ**
 - zvýšená krvácivost - riziko krvácení do GIT, CNS, z ran atp. - antagonizace *protaminem*
 - trombocytopenie –typ I a II
 - osteoporóza – při dlouhodobém podání
- **kontraindikace:** krvácivé stavy, stavy s vysokým rizikem krvácení (ulcus pepticus, stp. CMP)

b. nízkomolekulární hepariny: nadroparin (Fraxiparine), enoxaparin (Clexane)

- **mechanismus účinku**
 - blokují především funkci f Xa
 - neovlivňují celkovou koagulaci – není třeba monitorovat laboratorní hodnoty
- **indikace:** léčba a prevence žilních trombóz (ale i arteriálních), prevence trombóz po chirurgických výkonech
- **aplikace:** s.c. – úplné vstřebání, v profylaxi 1x denně, v terapii 2x denně, účinek 12-24 hod
- **dávkování** v IU nebo mg, dávka podle hmotnosti P (v chirurgii dle rizika)
- neprochází placentou – vhodné i v těhotenství
- **NÚ** (minimální) – drobné hematomy v místě aplikace
- **KI:** krvácivé stavy

c. pentasacharidová frakce: fondaparinux

- **mechanismus účinku:** syntetický selektivní inhibitor f X_a
- **aplikace** s.c. jednou denně
- **používán** hlavně při akutních koronárních syndromech
- může být použitý při heparinem indukované trombocytopenii
- **NÚ:** krvácení, elevace jaterních testů, otoky

2. Perorální

a. kumarinové deriváty (kumarin – extrakt z komonice)

- *warfarin*
 - **mechanismus účinku:** inhibice syntézy faktorů II, VII, IX, X – antagonizace redukce vit. K
 - pomalý nástup účinku (3 dny), prvé dny protrombotický! (inh. syntézy proteinu C a S)
 - monitorování účinku pomocí **protrombinového času (Quick v procentech, INR – normální 1, při prodloužené krvácivosti větší než 1)**
 - **indikace:** profylaxe trombóz a embolií, stp. hluboké žilní trombóze, plicní embolii, implantaci umělé srdeční schlopně, FIS
 - **aplikace:** p.o. jednou denně, zostupné dávkování, pravidelné monitorování Q 15-25%, INR 3,5 –4,5
 - **farmakokinetika**
 - dobrá absorpce z GIT
 - metabolizace na **CYP 2C9** – značné interakce
 - T_{1/2} 37-50h
 - **antagonizace:** vit. K parenterálně, mražená plazma
 - **NÚ**
 - krvácení - peptický vřed
 - teratogenita – KI v těhotenství - fetální warfarinový syndrom – postižení CNS, kostí, špatný vývoj obličeje
 - nejvíce lékových **interakcí**

- farmakokinetické – na CYP 2C9, vazba na plazmatický albumin
- farmakodynamické – látky zvyšující krvácivost – NSAID

b. Přímě působící

1. Přímé inhibitory trombinu

- *dabigatran* (Pradaxa)
 - p.o. 1 nebo 2x denne
 - **indikace:** prevence TEN po velkých ortopedických výkonech, prevence embolizace do CNS při FiS
- *ximelagatran* – deregistrován pro idiosynkratickou hepatotoxicitu

2. Přímé inhibitory X_a

- *rivaroxaban* (Xarelto)
 - p.o. 1x denne
 - **indikace:** prevence TEN v ortopedii, prevence CMP při FiS, léčba a prevence DVT a PE
 - **metabolismus:** CYP 3A4 a 2J2, necytochromová metabolizace
 - 70% metabolizovaných na neúčinné metabolity
 - **eliminace:** T_{1/2} 5-12 hodin (závislost na věku)
 - zapojení P-glykoproteinu
 - ledvinami, střevem
- *apixaban* (Eliquis)

71. Antiagregancia, fibrinolytika, hemostatika

Antiagregancia

- látky snižující agregabilitu krevních destiček
- **používány** především v prevenci arteriálních trombóz: IM, CMP, ICHDKK
- významně snižují morbiditu a mortalitu na akutní kardiovaskulární příhody
- **hlavní riziko** - krvácení
- **mechanismy účinku**
 - inhibice cyklooxygenázy – inhibice vzniku tromboxanu A₂, který umožňuje agregaci trombocytů - inhibice COX může být ireverzibilní (k. *acetylsalicylová*) nebo reverzibilní (*indobufen*)
 - inhibice vazby fibrinogenu na destičkovou membránu - *tiklopidin*
 - inhibice vazby ADP na destičkový receptor (*klopidogrel*)
 - inhibice glykoproteinu IIb/IIIa (*abciximab*)
- k. *acetylsalicylová*
 - antiagregační účinky v nízkých dávkách
 - indikace: primární a sekundární prevence arteriálních trombóz
 - trvání účinku: 8-10 dnů
 - NÚ: krvácení
 - pozor na rezistenci na aspirin!
- *Indobufen* – kratší účinek
- *tiklopidin* – při alergii nebo rezistenci na aspirin
- *klopidogrel*
 - Aktivní metabolit se ireverzibilně váže na receptor pro ADP na povrchové membráně trombocytů -nedochází k ADP dependentní aktivaci glykoproteinu GP IIb/IIIa a k vazbě fibrinogenu na tento receptor
 - používán v kombinaci s ASA jako prevence restenózy po zavedení intrakoronárního stentu
 - metabolizován na aktivní metabolit na CYP2C19 - interakce s omeprazolem – snížení účinku klopidogrelu
- *abciximab* – parenterálně při katetrizačních výkonech

Fibrinolytika

- trombolytika, léčiva používaná k rozpouštění již vytvořených trombů
- **mechanismem účinku** je aktivace plazminogenu na plazmin
- je možné **použít** u všech trombóz, ale vysoké riziko krvácení, četné kontraindikace
- plazminogen se pomocí enzymu urokinázy přes tkáňově aktivovaný plazminogen mění na plazmin – ten rozpouští fibrin
- *streptokináza* - produkt β hemolytického streptokoka

- nepřímý účinek, tvoří komplex s plazminogenem, tento komplex aktivuje další molekuly plazminogenu, obtížná titrace dávky, riziko krvácení, alergie
- *urokináza* – látka tělu vlastní, přímý aktivátor plazminogenu, snadná titrace dávky, nealergizuje
- *altepláza* (Actilyse®) - rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu –rt-PA
 - preferuje fibrin v trombech a ne v cirkulující krvi - menší riziko krvácení
 - indikace: IM, trombózy, ischemická CMP (jediná účinná léčba, do 4,5 h po nástupu příznaků - po vyloučení hemorragické formy)

Antifibrinolytika = hemostatika

- inhibují aktivitu plazminu
- látky podobné serinu
- **indikace:** zvýšené krvácení následkem fibrinolýzy (pooperační, poporodní..)
- *Kyselina epsilon-aminokapronová*, *Kyselina tranexamová*
- *Kyselina paraaminobenzoová* (PAMBA)
 - syntetická látka blokující selektivně vazbu plazminu na fibrin
 - aplikace injekční nebo p.o. tbl
 - indikace -fibrinolytické krvácení:
 - lokální: hypermenorea, metroragie, gynekologické a urologické operace, krvácení do močových cest, tonsilektomie, epistaxe, extrakce zubů, stomatologické operace, poruchy krevní srážlivosti
 - generalizované: v průběhu terapie streptokinázou nebo urokinázou, operační výkony břišní a hrudní, karcinom prostaty, leukemie, porodnické komplikace

72. Antitusika, expektorancia, surfaktanty

Kašel

- reflexní reakce na podráždění dýchacích cest
- obranná funkce, může být symptomem
- akutní (infekce, aspirace) a chronický (CHOPN, nádory, léky)
- produktivní (hypersekrece žláz – sputum) a suchý

Antitusika

- **indikace**
 - tlumení dráždivého neproduktivního kašle
 - tlumení produktivního kašle, ak příliš vyčerpává pacienta (na noc)
 - tlumení kašlacího reflexu v případě vyšetření
- **KI:** zvýšená bronchiální sekrece

1. centrálně působící

- opiodní = centrální agonisti mí receptoru v centru pro kašel v prodloužené míše
 - NÚ a KI - opiatové: zácpa, útlum dechového centra, závislost
 - *kodein*
 - nižší dávky než u analgesie, zlatý standard antitusik, dle metaanalýz je přesně tak účinný jako placebo
 - omezení indikace u dětí do 12 let a u ultrarapid 2D6
 - *morfin*
 - při ca plic analgetický a antitusický účinek
 - další užití: **analgetika, obstipancia**
- neopioidní = nejasný mechanismus účinku
 - *dextrometorfan* (Robitussin): jeho aktivní metabolit je zřejmě antagonist NMDA receptoru, aktivita i na mí receptoru?, NÚ: halucinace
 - *butamirát* (Sinecod, v kombinaci s *guaifenesinem* ve Stoptusinu)
 - mají méně NÚ než opiodní, ale zároveň jsou méně účinné

2. periferně působící

- účinek na nervové zakončení v bronchech
- NÚ: dobře znášané, GIT obtíže

- (levo)dropropizin (Divustat, Levopront) – ovlivňuje laryngotracheální oblast, snižuje dráždivost, snad nějaké antihistaminové účinky, netlumí dech, není sedativní
- lokální anestetika - před bronchoskopií

Expektorancia

- indikace: usnadňují vykašlávání při produktivním kašli
- mech. úč.: snížení vazkosti hlenu, zvýšení objemu hlenu, stimulace řasinek
 - o většina obsahuje thiolové skupiny redukující disulfidické mostky glykoproteinu – snížení viskozity
- NÚ: GIT obtíže, při inhalaci bronchospasmus

1. Sekretolytika - stimulují činnost bronchiálních žlázek – zvyšují produkci hlenu a snižují jeho viskozitu

2. Sekretomotorika - usnadňují transport hlenu aktivováním řasinkového epitelu

- *eucalypti etheroleum, menthae piperitae etheroleum, pini pumilionis etheroleum*

3. Mukolytika - snižují vazkost hlenu

- *n*-acetylcystein (ACC long) - antidotum při předávkování paracetamolem – i.v.
- *erdostein* (Erdomed) – např. při CHOPN
- *bromhexin* - metabolizuje se na *ambroxol*
- *ambroxol*: zvyšuje produkci surfaktantu, zvyšuje aktivitu alveolárních makrofágů, antioxidační účinek – zvyšuje lokální obranu sliznic, zvyšuje penetraci ATB do plicní tkáně, snižuje bronchiální hyperreaktivitu
- *guaifenesin* – všelék, snižuje napětí, bolesti páteře, pomáhá vykašlávat i tlumí kašel, centrálně působící myorelaxans, anxiolytikum, NÚ: únava (GABA)
- *mesna* – dnes už ne jako mukolytikum, ale k snížení toxicity *cyklofosfamidu* apod.
- *α-dornáza* – rekombinantní enzym štěpící extracelulární DNA, redukuje viskozitu purulentního hnisu při cystické fibróze

Surfaktanty

- směs fosfolipidů a proteinů snižujících povrchové napětí v alveolech
 - o stabilizace a zabránění kolapsu na konci výdechu
 - o zlepšení poddajnosti, dechového objemu
- **indikace:** léčba RDS nedošených novorozenců, nebo riziko RDS
- **aplikace:** intratracheálně
- na trhu vepřoví, existuje i hovězí a rekombinantní
- **NÚ a KI:** po aplikaci se významně zlepši oxygenace, je potřebné znovu nastavit parametry ventilátoru, zvýšená incidence otevřeného ductus arteriosus, přecitlivělost
- před porodem se matce podávají kortikoidy

73. Léky používané v terapii astma bronchiale

Asthma bronchiale

- heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem a remodelací průdušek spojenými s jejich hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní, obstrukcí, 5% dospělých, 10% dětí
- projevuje se opakovanými stavy hvězdavého dýchání, kašlem, dušností a svíráním na hrudi.
- zásady: nelze vyléčit, udržení kontroly, preventivní léčba, režimová opatření, inhalační podání, edukace, IKS, úlevová

I. Eozinofilní, alergické	Dominujícím znakem je přítomnost klinicky významné alergie. Eozinofilie rychle ustupuje po zavedení preventivní léčby. Začíná často v dětství, často jej předchází jiná alergická onemocnění (tzv. atopický pochod). Nejzávažnější bývá senzibilizace na plísňe			
II. Eozinofilní, nealergické	Dominujícím znakem je výrazná eozinofilie. Začíná ve středním věku, alergologické vyšetření je negativní; pokud je alergie zjištěna, nemá větší klinický význam. Nejzávažnější formy bývají při intoleranci NSA a u autoimunit.			
III. Non-eozinofilní, nealergické	Chybí jak eozinofilie, tak klinicky významné alergie, jsou však přítomny BHR a typické příznaky astmatu. Závažnost bývá spojena s nadváhou, jinými komorbiditami a ženským pohlavím.			
Stupeň 1 intermitentní	Stupeň 2 lehké	Stupeň 3 středně těžké	Stupeň 4 těžké	Stupeň 5 refrakterní
Inhalační úlevové léky (RABA, SABA, RABA/SABA), IKS?				
bez nutnosti kontrolujícího antiastmatika	jedno z následujících:	jedno z následujících:	jedno nebo více:	předchozí + další

ev. nízká dávka IKS	IKS low dose	IKS low dose (U)LABA	IKS (U)LABA	KS systémově
	LTRA	IKS	IKS (U)LABA ULAMA	anti IgE
	kromon	IKS + LTRA	LTRA	antimykotika
	teofylin	IKS + teofylin	teofylin	bronchiální termoplastika
zvážení alergenové imunoterapie				
léčení komorbidit				
režimová opatření				

1. Bronchodilatační léky

a. β_2 sympatomimetika

- **mechanismus účinku:** stimulace β_2 receptorů, která způsobí relaxaci hladké svaloviny bronchů - bronchodilatace
- **indikace:** asthma bronchiale, CHOPN (předčasný porod, hyperkalémie)
- **aplikace:** p.o., i.v., inhalačně
- **farmakokinetika**
 - o preferuje se inhalační podání – aerosol či prášek k inhalaci
 - prášek k inhalaci – dlouhodobější užití (i u profylaxe)
 - aerosol – akutní stavy
 - o u těžších případů p.o. či i.v. podání
- **NÚ:** nespavost, tremor, palpitace a tachykardie, zvýšení nároků myokardu na kyslík, hyperglykémie, hypokalémie, bronchospasmus
- **SABA krátkodobé:** *salbutamol, fenoterol* – dnes se užívají pouze u akutních stavů
- **LABA dlouhodobé:** *salmeterol, formoterol* – pravidlené profylaktické podávání 2x denne
 - kombinují se steroidy – *salmeterol s flutikazonem, formoterol s budesonidem*
- **ULABA ultradlouhodobé:** *indakaterol, olodaterol, vilanterol* - 1x denně

b. **Xantiny:** *teofylin, aminofylin* (teofylin + etylendiamin)

- o **mechanismus účinku**
 - inhibice fosfodiesteráz
 - zvýšení intracelulární koncentrace cAMP
 - inhibice adenosinových receptorů
 - u P s CHOPN a kuřáků astmatiků může částečně snižovat rezistenci na kortikoidy (obnovení aktivity HDAC)
 - bronchodilatátor přímým působením na hladké svaly
- o **klinické účinky:** bronchodilatace, stimulace CNS, vasodilatace, slabý diuretický účinek, schopnost především u kuřáků snížit rezistenci ke KS
- o **indikace**
 - bronchodilatancia v léčbě astmatu a CHOPN (dlouhodobá perorální léčba)
 - akutní bronchospasmus (aminofylin i.v.)
 - apnoe novorozenců
- o **farmakokinetika**
 - p.o. tablety s řízeným uvolňováním každých 12 hod, i.v. infuze
 - metabolizován v játrech, především CYP 1A2
 - metabolismus se může stát saturovaným i v terapeutickém rozmezí
 - změna poločasu u kuřáků!, u těhotných, u horečky, jaterního onemocnění...
 - poločas od 3,5 hodin po 24 hodin
 - řada interakcí!
- o **TDM** (terapeutické monitorování) – plazmatické hladiny 8-20 mg/l; kuřáci musí mít dávky vyšší
- o **NÚ**
 - GIT – nauzea, zvracení, průjem
 - CNS – nespavost, bolesti hlavy, nervozita, třes, křeče
 - KVS – palpitace, tachykardie, extrasystoly, arytmie
 - hypokalémie

c. **parasympatolytika**

- léky volby u **CHOPN**, u astmatu jen jako adjuvantní léčba

- inhalační podání
- SAMA - *ipratropium* (Atrovent®)
- LAMA - *aklidiinium*
- ULAMA - *tiotropium* (Spiriva®), *glykopyrronium*, *umeklidinium*
- kombinace s β mimetiky – berodual

2. Protizánětlivé léky

a. kortikosteroidy

- klíčové v léčbě astmatu
- preferují se látky s omezenou biologickou dostupností, podávají se topicky
- **mechanismus účinku:** inhibice tvorby a uvolňování cytokinů – protizánětlivý účinek
- **farmakokinetika**
 - o inhalační podání – dávkovače
 - o silné protizánětlivé působení, malá biologická dostupnost pro velký first pass effect (přes 95 %)
 - o malá biologická dostupnost, vysoký first pass efekt
- **NÚ**
 - o u inhalačních přípravků – orální kandidóza (profylaxe – správná metoda aplikace)
 - o vysoké dávky – suprese kůry nadledvin
- *beclometason dipropionát (BDP)*, *budesonid (BUD)*, *fluticason propionát (FP)* a *fluticason furoát (FF)*, *mometason furoát (MF)* a *ciclesonid (CIC)*

b. stabilizátory žírných buněk

- **mechanismus účinku:** inhibice degranulace mastocytů zabraňuje uvolnění histaminu a leukotrienů
- **indikace:** dlouhodobá léčba astmatu – nemají efekt u akutních stavů; profylakticky jako doplněk a náhražka kortikosteroidů
- kromoglykany: *nedokromil* - inhalační podání, ale spíš na alergie
- *ketotifen:* orální podání v tabletách, mírné noční astma u dětí

c. antileukotrieny: *zafirlukast* (pro dospělé), *montelukast* (pro děti)

- **mechanismus účinku:** antagonisté leukotrienových D4 receptorů
- **indikace:** aspirinové astma, u dětí jako kortikoid šetřící léky, ponámačové astma, astma + rýma + atopie, kortikofobie, léčba závažnějších forem astma
- **farmakokinetika:** orální podání ve žvýkacích tabletách pro malé děti, jednou denně
- **NÚ:** častější infekce DC, vzácně bolesti hlavy

d. Anti IgE protilátka: *Omalizumab*

- persistující astma navzdory plné léčbě
- dávkování na základě hladiny IgE a hmotnosti, s.c. jednou za 2-4 týdny
- bolest a modřiny v místě vpichu

Léčba intermitentního astmatu (méně než dvakrát týdně)

1. β_2 agonisté
2. inhalační kortikosteroidy

Léčba perzistentního astmatu – léky se postupně přidávají

1. β_2 agonisté
2. inhalační kortikosteroid nebo dlouhodobě působící agonista
3. teofylin
4. orální kortikosteroidy

Léčba status asthmaticus

- Kyslík k udržení SpO₂ 94-98 %
- Nebulizovaná β_2 mimetika
 - V případě život ohrožujícího stavu v O₂
 - Pokud nelze inhalačně, podávají se i.v.
- Intravenózní podání kortikoidů
 - Ekvivalent 250 mg hydrokortisonu (i opakovaně), pokračovat prednisonem aspoň 5 dní
- Antagonisté muskarinových receptorů
 - Ipratropium v kombinaci s β_2 mimetiky
- Jiné – magnesium sulfát i.v.

74. Antiemetika a prokinetika

Zvracení = užitečné vyvrhnutí obsahu žaludku ústy

- užitečné: otravy, iritace GIT
- škodlivé: kinetóza (nemoc z pohybu), gravidita, zvýš. intrakraniálního tlaku, chemoterapie, vestibulární poruchy (způsobené aterosklerózou), radioterapie, pooperační nauzea a zvracení

Komplikace: aspirace, rozvrat acidobazické a iontové rovnováhy (hypochloremická metabolická alkalóza, hypokalcémie)

Antiemetika – látky proti zvracení

Antivertiginóza – u závratí (vestibulární poruchy, kinetóza)

Antiemetika

1. Antihistaminika

- centrální antagonisté histaminových receptorů H₁
- u kinetózy, nezávažných stavů
- *embramin teoklát* (Medrin), *moxastin teoklát* (Theodryl, Kinedryl), *dimenhydrinát* (Travel Gum)
- NÚ: ospalost (někdy paradoxní reakce), antimuskarinový účinek (parasymptolytický syndrom)

2. Neuroleptika

- výrazný antiemetický účinek, neúčinná u kinetózy, málo účinná po cytostaticích
- *chlorpromazin*
- *thietylperazin* (Torecan)
 - **mech. úč.**
 - antagonizace centrálních dopaminergních receptorů
 - tlumí chemorecepční zónu
 - **indikace**
 - nauzea a zvracení různé etiologie, včetně gravidity
 - závratě při ateroskleróze, po úrazech hlavy, Ménièreův syndrom (záchvaty silné závratě, nevolnosti a zvracení, doprovázeném pískáním v uších a zhoršením sluchu)
 - jediné neuroleptikum s účinkem na kinetózy
 - **kinetika**: antiemetické – nízké dávky, aplikace i.m., i.v., p.o., p.r.
 - **NÚ**: útlum, ospalost, sucho v ústech, hypotenze, extrapyramidový syndrom = maligní neuroseptický syndrom (ovlivnění D₂ receptorů), hyperprolaktinémie, parasymptolytické účinky

3. Prokinetika: *metoklopramid* (Degan, Cerucal), *domperidon*

- látky ovlivňující motilitu GIT
- při zvracení vyvoláno afekcemi GIT, hepatobiliárního systému
- ve vysokých dávkách s glukokortikoidy při zvracení po cytostaticích
- neúčinná u kinetózy, poruch vestibulárního aparátu

4. Setrony = antagonisté 5HT₃ receptorů

- profylaxe a terapie zvracení vyvolaná emetogenními cytostatiky, po ozařování
- *ondasetron* (Zofran)
 - **mech. úč.**: antagonisté serotoninergních receptorů centrálních i v periférii
 - nejúčinnější známý antiemetický účinek
 - **indikace**: zvracení po chemoterapii, radioterapii, závažné pooperační zvracení, gravidita
 - **kinetika**: krátký poločas, podávání po 12 hod, aplikace p.o., i.v., bukalně
 - **NÚ**: bolest hlavy, zvýš. jaterních testů, zácpa, pocity tepla v abdominální krajině
- *tropisetron* (Navoban), *granisetron* (Kytrol) – delší účinek, pomalejší vývoj tolerance

5. Jiné

- *aprepitant* (Emend)
 - vysoce selektivní nepeptidový antagonisté NK₁ neurokininových receptorů = receptory pro substanci P
 - účinek v area postrema a ncl. tr. solitarii
 - prevence pozdní nevolnosti po protinádorové chemoterapii
 - tablety
 - v kombinaci se setronem a dexametasonem po dobu 3 dní
- glukokortikoidy
 - silný antiemetický účinek (snad blokáda prostaglandinu)
 - nejúčinnější *dexamethason* i.v. (i p.o.)

- synergie se setronmi
- při pozdním zvracení po chemoterapii
- kanabinoidy: *THC, dronabinol* - u nás neregistrované
- parasympatolytika: *atropin, skopolamin* – iba periferní účinek (tlumí vagový reflex), početné centrálné NÚ
- benzodiazepiny – nemají přímí antiemetický účinek, tlumí psychickou reakci na zvracení

Pooperační nauzea a zvracení

- o rizikové faktory: ženy, nekuřáci, anamnéza kinetózy/pooperační nauzey a zvracení
 - o podání opioidů, inhalační anestetika, oxid dusnatý, délka výkonu, výkony na břiše, orchidektomie
- o prevence nefarmakologická i farmakologická: dexametazon, setrony, antihistaminiká

Těhotenské zvracení

- o *MgSO₄* i.v. 1 mg v 15 min inf.
- o *pyridoxin* – účinek iba na nauzeu, profylaxe
- o antihistaminia, glukokortikoidy, *thietylperazin*, setrony (jenom když benefit převažuje rizika)

Polékové zvracení

- o cytostatika, celkové anestetika, opioidní analgetika, antibiotika..
- o centrální mechanismus – chemorecepční zóna
- o periferní mechanismus – dráždění 5-HT receptoru atd.

Antiverginóza

- **vertigo** = subjektivní nepříjemný pocit prostorové dezorientace
 - o iluze pohybu, nejčastěji rotačního – charakteristické pro vestibulární původ
 - o dif.dg.: KVS - synkopa, neuropatie – nestabilita
 - o etiologie: benigní paroxysmální pohybové vertigo, Ménièreův syndrom, vaskulárně podmíněné, polékové, vestibulární migréna...
- cerebrální vazodilatancia, glukokortikoidy, diuretiká, intratympanická aplikace gentamicinu, centrálně působící antiemetika
- *betahistin* (Betaseren) – antagonist H3 receptoru, vazodilatans arteriol středního ucha
 - o nástup účinku po dnech a týdnech
 - o efekt u závratí a Ménièreova syndromu
 - o NÚ: kožné a GIT

Prokinetika

- stimulují a normalizují motilitu v GIT
- 1. **Periferní antagonisté dopaminergních receptorů**
 - stimulují evakuaci žaludku, průchod tenkým střevem, částečně i motilitu jícnu a tonus dolního jícnového svěrače
 - motilita jen v horní části GIT (zácpa!!!)
 - *metoklopramid* (Cerucal, Degan)
 - **mech. úč.:** antagonist D2 receptoru centrálně i v periférii, zrychluje a prohlubuje peristaltické pohyby horní části GIT
 - **indikace:** nauzea, zvracení, reflux, dyspepsie, pooperační gastroparéza, dysmotilitní typ funkční dyspepsie
 - **kontraindikován** u orgánového poškození GIT – hrozí ileus!!!
 - neúčinný u kinetózy
 - i.v., p.o., per rektum
 - **nežádoucí účinky:** únava, poruchy menstruace, hyperprolaktinémie, u mužů poruchy potence, gynekomastie, extrapyramidové symptomy – motorické poruchy, riziko long QT syndromu
 - **omezení dávky a délky léčby:** do 5 dní, max 30mg/den, i.v. pomalý bolus, u dětí až LV2
 - *domperidon* (Motilium)
 - **mech. úč.:** antagonist D2 receptoru v periférii a v chemorecepční zóně – mimo HEB (těžce prostupuje HEB)
 - **indikace:** nauzea, zvracení
 - v porovnání s metoklopramidem omezené extrapyramidové účinky
- 2. **Látky uvolňující acetylcholin z plexus myentericus - léčiva působící na 5HT₄ receptory (agonisté)**
 - zvyšují motilitu po celé délce GIT
 - *cisaprid* (Prepulsid) – deregistrován pro riziko prodloužení PQ intervalu – interakce CYP 3A4
 - *itoprid* (Ganaton)

- komplexní mechanismus účinku: agonista 5HT₄, antagonist D₂, inhibitor AChE

3. Jiná prokinetika

- *neostigmin* – reverzibilní inhibitor AChE, pooperační poruchy motility
- *erythromycin* – agonista motilinových receptorů, parenterálně
- *sulpirid* – antipsychotikum 2. generace; snižuje sekreci gastrinu, upravuje GIT motilitu

75. Antidiarrhoika a laxativa, léky onemocnění pankreatu, jater a žlučových cest

Antidiarotika

- prujem – změna objemu, frekvence
- příčiny: alimentární intolerance, infekce, předávkování živýčkami, bakteriální toxiny, iatrogenní, hypertyreóza, DM, obstrukce (rakovina), insuficience pankreatu, nadprodukce žluči
- **vznik průjmů:** zvýšení sekrece (hrozí dehydratace!!!), choleratoxin – blokuje transport chloridových iontů
- **rehydratační roztoky** – sladké tekutiny se sodíkem
- **adsorbencia**
 - *carbo adsorbens, attapulgit, diosmektit* (Smecta)
 - **indikace:** alimentární intoxikace, bakteriální infekce
 - **NÚ:** zácpa, lékové interakce (rozcup 2-3h)
- **antiinfektiva**
 - *kloroxin* (Endiaron) – max 7 dní, neurotoxicita, široké spektrum, neovlivňuje normální mikroflóru
 - *ftalylsulfathiazol, nifuroxazin, tanin*
 - **ATB:** *ciprofloxacin, rifaximin, dormix* - jen u prokázané infekci, při Salmonelle obvykle ne
 - Clostridia: *metronidazol, vankomycin p.o., fidaxomycin*
 - *Rifaximin* – léčba encefalopatie při jaterním selhání dezinfekcí střeva
- **antipropulsiva**
 - tlumí črevní peristaltiku, aktivace mí receptoru
 - *difenoxylát, loperamid* - periferně působící agonisti opioidních receptorů, bez centrálního účinku
 - **KI:** dysenterie, akutní ulcerózní kolitida, bakteriální infekce, pseudomembranózní kolitida – riziko toxického megakolon a peritonitidy
- *cholestyramin* – u průjmů způsobených nadprodukcí žluči
- **probiotika** – hlavně při dysmikrobiotických průjmech

Laxativa

- zácpa – snížená frekvence, zvýšené defekační úsilí - organická nebo funkční
- příčiny: hypertyreóza, DM, neuropatie, imobilita, vyšší věk, dehydratace, těhotenství, nedostatek vlákniny
- zvýšení příjmu tekutin, fyzická aktivita, trénink
- **objemová laxativa**
 - *vláknina*, přírodní: *osemení jitrocele vejčitého*, polysyntetická: *agar, tragant, methylcelulosa, ethulosa*
 - **mechanismus účinku:** zesilují sekundární peristaltickou vlnu
 - důležitý je příjem tekutin!!!
 - **KI** suplementace vlákniny: obstrukce, megakolon
- **laxativa změkčující stolici** - oleje
 - *tekutý parafin*
 - druh lipidu, už se nepoužívá
 - **mechanismus účinku** – naváže se na stolici – dojde k jejímu rozmělnění a tím se usnadní pasáž v tlustém střevě
 - **indikace:** při intoxikaci vitamíny rozpustnými v tucích
 - při **předávkování** se tvoří depa v játrech - hrozí jaterní steatóza až selhání
- **salinická**
 - soli silných kyselin a zásad: *Magnesii sulfas, Natrii sulfas*
 - musí se podávat s dostatečným množstvím vody, jinak hrozí dehydratace
 - **NÚ:** hypertenze
 - použití před vyšetřením
- **osmotická**
 - nevstřebatelné cukry osmoticky aktivní

- *glycerol*
 - o ve formě glycerinových čípků
 - o změkčují a dráždí lokálně, vyvolají defekační reflex
- *lactulosa*
 - o disacharid, který není štěpen disacharidázami, osmoticky aktivní, drží vodu, změkčuje
 - o štěpena v tlustém střevě střevními bakteriemi v anaerobním cyklu – to vytvoří ve střevě kyselé prostředí, které dráždí stěnu – usnadnění peristaltického pohybu
 - o amoniak, vznikající fermentací se díky kyselému prostředí udrží v ionizovaném stavu – snížení vstřebávání amoniaku – ind. při cirhóze s encefalopatií
 - o léčba zácpy v těhotenství
 - o **NÚ** – nadýmání (ionizovaný amoniak)
- *makrogol* (Forlax, Fortrans) - dlouhé lineární polymery, na něž jsou vázány molekuly vody, při perorálním podání zvyšují objem střevní tekutiny, méně nadýmá, příprava před koloskopií
- cukerné alkoholy: *manitol*, *sorbitol*, *laccitol*
 - o zavádí se rektálně v podobě klyzmatu – k očištění střeva před endoskopickým vyšetřením
- o **laxativa dráždivá střevní stěnu**
 - *ricinový olej* - účinkuje v *tenkém střevě*, indikace: intoxikace toxiny rozpustnými v tucích
 - antrachinony: *Sennae folium* (projímavá čajová směs), *sennoidy A a B* (způsobují průjemy kojenců)
 - o účinkují v tlustém střevě – inhibují transport pro vodu a soluty, dráždí střevní stěnu a spouští peristaltiku
 - *pikosulfát* (Guttalax), *bisakodyl* (Fenolax)
 - o bakteriálně aktivované v tlustém střevě, dráždí stěnu, vedú k sekreci tekutin do lumen
 - o **KI**: obstrukce a náhle příhody břišní
 - o **NÚ**: dehydratace, hypokalcémie, vznik závislosti, vyčerpání tlustého střeva
- o **laxativa stimulační motilitu**
 - přímo stimuluje hladkou svalovinu střeva
 - terapie funkční zácpy na podkladě hypomotility a náhle vzniklých poruch pasáže (paralytických)
 - prokinetika: *metoclopramid*, *domperidon*, *cisaprid* - používaná v terapii poruch pasáže v oblasti žaludku.
 - inhibitory cholinesterázy: *distigmin*, *neostigmin*, *pyridostigmin* - v terapii a profylaxi pooperační atonie střev
 - *naloxon* - v terapii zácpy provázející nadprodukci endorfinů.

Léčba dráždivého tračníku

- symptomatická léčba dle převažujících příznaků
- *opioidy*, *vápníkové blokátory* – u průjmu
- *sumatriptan* a další látky ovlivňující serotonin
- *TCA*, *SRI* – u deprese a zácpy, mohou zhoršovat průjem
- *vláknina*, *klonidin*, *parasympatolytika*, *ATB*, *alosetron*
- *lubiproston*, *misoprostol* – analoga PGE1
- *linaklotid*, *plekanatid* - agonista receptoru guanylátcyklázy - zvýšení cGMP – aktivace CFTR – sekrece do lumen

Idiopatické střevní záněty

- akutně i chronicky: Crohnova choroba a ulcerózní kolitida (lepší účinek)
- lokální protizánětlivá léčba – vychytávání volných radikálů, snížení migrace leukocytů, snížení produkce cytokinů
- **NÚ**: průjemy, bolesti břicha, zvracení, bolesti hlavy, kožní projevy, myokarditida, perikarditida, pankreatitida
- *Mesalazin* – aktivní molekula, 5-aminosalicylová kyselina
- *Sulfasalazin* – ve střevě se rozkládá na mesalazin a sulfapyridin, použití též u revmatoidní artritidy

Léky onemocnění pankreatu

- **pankreatitida**
 - o hydratace, nic perorálně, ne *morfin*! (spasmus sphincter Oddi) – místo něho *petidin*
 - o substituční léčba: *lipasa*, *amylasa*, *proteasa* – Kreon, Pancreolan

Léky onemocnění jater

- **jaterní selhání**
 - o *spironolakton* a další diuretika (*furosemid*) – terapie ascitu
 - o *lactulosa* - profylaxe jaterní encefalopatie
 - o hepatoprotektiva: *silymarin*, *silibinin* - stabilizuje membrány hepatocytů
 - o *termipresin*, *lipresin*, *desmipresin* - analoga ADH, při krvácení z jícnových varixů

- beta blokátor (*propranolol*) snížení rizika krvácení z varixu

Léky onemocnění žlučových cest

- **rozpuštění cholesterolových žlučových kamenu:** *k. chenodeoxycholová*, *k. ursodeoxycholová*
 - přívod exogenních žlučových kyselin sníží vlastní produkci kyselin endogenních
 - **NÚ:** průjemy, zvýšení aktivit jaterních enzymů
 - **KI:** gravidita, užívání kontraceptiv, cholestáza, záněty vývodných žlučových cest
- **choleretikum a cholekinetikum**
 - *k. dehydrocholová:* sekrece silně zředěné žluči, bez terapeutického významu
 - *ceruletid:* podobný cholecystokininu, kontrahuje žlučník, použití ve funkční diagnostice, profylaxe paralytického ileu

76. Léky vředové choroby GIT a antacida

HCl

- denaturace proteinů, aktivace pepsinogenu, antimikrobiální působení
- sekrece: parietální buňky, H⁺K-ATPáza, obrovský gradient
- Ach z PASY působí přímo na krycí buňky a na ECL buňky
- ECL prostřednictvím histaminu aktivují krycí buňky – H₂ receptor
- somatostatin inhibuje uvolňování histaminu
- prostaglandiny E₂ a I₂ zvyšují tvorbu protektivních faktorů a prokrvení a tlumí sekreci kyseliny

Antacida

- **nespecifický účinek – neutralizace kyseliny**
- **indikace:** mírný reflux, dyspepie, pyróza (nemají léčebný účinek na vředy)
- podávají se nalačno nebo mezi jídly (6-7 krát denně)
- už se moc nepoužívají
- ❖ **Resorbovatelná (systémová)**
 - **mechanismus účinku:** zvýšení pH v žaludku
 - normální pH v žaludku 1-3 → *Helicobacter* to vyhovuje – ureáza → produkce amoniaku, který mu umožňuje přežít v kyselém prostředí
 - nástup účinku v průběhu 1 minuty
 - **nežádoucí účinky:** metabolická alkalóza (milk alkali syndrom)
 - vzniká oxid uhličitý – stimulace tvorby kyseliny
 - ❖ *natrii hydrogencarbonas* NaHCO₃ (zvýš. TK – není vhodný u hypertoniků a pacientů se SS, přetížení Na⁺)
 - ❖ *calcii carbonas* CaCO₃ (hyperCa způsobuje obstipaci)
- ❖ **Nesorbovatelná (nesystémová)**
 - obs. ionty Al, Mg, Ca
 - nástup účinku pozvolnější – 10min
 - **interakce** na úrovni absorpce = tvorba chelátů, které se nevstřebávají (např. s ATB)
 - ❖ *algedrát* – oxid hlinitý
 - **NÚ:** snižuje hladinu fosfátu – tím je ale žádoucí u selhání ledvin; Al encefalopatie, osteomalacie, zácpa
 - ❖ *magnesium hydroxidum*
 - **NÚ:** hypermagnesemie, průjem
 - ❖ *maalox (magnesium hydroxidum)* – obs. **Al i Mg** - průjem se vylimínuje zácpou
 - ❖ *rennie* – *calcii carbonas* s Mg
 - dále je důležitá úprava režimu – jíst často a po malých porcích
 - pacienti by neměli ulehát najedlí, předklánět se, pít alkohol, kávu, čaj

Alginát sodný – není antacidum, na hladině žaludečního obsahu vytváří ochranní film, ind: refluxní choroba

Parasympatolytika (*atropin*, *pirenzepin*) – blokáda muskarinového receptoru M₁, obsolentní

Léčba gastroduodenální vředové choroby

Antisekreční

Blokátory histaminových receptorů H₂

- **mechanismus účinku**

- blokáda receptoru typu 2 pro histamin na krycí buňce
- zablokování nejsilnějšího stimulu pro sekreci
- přímá aktivace PASY neovlivněna
- přímá aktivace gastrinem neovlivněna
- ve skutečnosti inverzní agonisté
- **indikace**
 - léčba refluxu, léčba dyspepsie, prevence vředové choroby u nízkého a středního rizika
- **nežádoucí účinky**
 - zvýšení sekrece gastrinu
 - bolesti hlavy, sucho v ústech, nevolnost, nadýmání, dyspepsie
 - vzácně ovlivnění AV převody, asystolie
 - někdy zmatenost, halucinace, agitace
 - ovlivnění vstřebávání léků vyžadujících kyselé prostředí
- *ranitidin* – dvakrát denně, pozor na interakce na CYP, může zvýšit hladinu alkoholu, prodlužuje QTc
- *famotidin* – delší poločas, nemá interakce, prodlužuje QTc

Blokátory protonové pumpy (H⁺ K⁺ ATPáza)

- **mechanismus účinku**
 - blokáda H⁺K⁺ATPázy
 - zablokování tvorby kyseliny bez ohledu na stimulaci
 - působí zevnitř, musí se nejdříve vstřebat!
 - krátký poločas, ale dlouhé trvání účinku (ireverzibilní inhibice)
- p.o. v podobě kapslí – chemorezistentní s enterosolventními částicemi (musí přežít kyselost v žaludku);
- **indikace**
 - léčba těžkého refluxu
 - léčba dyspepsie
 - léčba a prevence vředové choroby
 - gastropatie z NSAIDs
 - refluxní GERD
 - eradikace *H. pylori*
 - léčba Zollinger-Ellisonova syndromu
 - profylaxe aspirace žaludečního obsahu (u hospitalizovaných)
 - akutní pankreatitida (i.v.)
 - akutní krvácení z vředu (i.v.)
 - profylaxe stresových vředů po OP/traumatu/kriticky nemocný
- **NÚ**
 - bolesti hlavy, bolesti břicha, zácpa/průjem, nevolnost
 - může být závažná hypomagnesemie!
 - žaludeční polypy
 - alopecie
 - vzácně poruchy vidění, bolesti svalů, intersticiální nefritida
 - zvýšení rizika osteoporotických zlomenin
 - zvýšení rizika infekcí (hlavně u oslabených pacientů) – *Clostridia difficile*, *Campylobacter*, *Shigella*
 - nozokomiální pneumonie
 - nozokomiální bakteriální peritonitida u P s cirhózou
 - zvýšení rizika infarktu a smrti
 - myopatie
 - alergie
 - hypergastrinémie
- *omeprazol* – hlavní představitel skupiny, 20 mg jednou denně udrží pH nad 3, interakce přes CYP2C19, ovlivnění vstřebávání, představuje 62 % všech PPI (*esomeprazol* je jeho levotočivá varianta)
- *pantoprazol* – nemá interakce na CYP, *lansoprazol* a další

Mukoprotektivní látky – cytoprotektiva

- **mechanismus účinku**

- účinkuje lokálně vytvořením ochranné vrstvy z proteinů nekrotické tkáně v místě vředu
- inhibuje ze 30 % aktivitu pepsinu
- snižuje vstřebávání fosforu
- **indikace:** profylaxe vředů, snížení hyperfosfatémie u dialyzovaných
- **NÚ:** zácpa, svědění, poruchy spánku, hromadění hliníku u renální insuficience, riziko tvorby bezoáru
- **sukralfát** = bazická sloučenina Al – tvoří ochranný gel na sliznici, který se vychytává na spodině vředu; dříve se používal k diagnostice vředové choroby
- **sloučeniny bismutu** – slouží k eradikaci *Helicobacteria*; ve velkých dávkách mohou způsobovat encefalopatii
- **misoprostol** – používá se při dlouhém užívání NSAID; NÚ: poruchy menstruace a zvýšené kontrakce dělohy → kontraindikován v těhotenství; průjem

Eradikace *Helicobacteria*

- *omeprazol* 2× 20 mg + *amoxicilin* 1 g á 12 h. + *klaritromycin* 500 mg á 12 h. 7-10 dní
- *omeprazol* 8 týdnů – hojení vředu
- alternativně *ciprofloxacin*, *levofloxacin*, *metronidazol*, místo klaritromycinu jde i *azitromycin*

77. Uterotonika a tokolytika. Oxytocin a prostaglandiny používané v porodnictví

Uterotonika

- látky vyvolávající dlouhotrvající tonický stah myometria
- námelové alkaloidy a jejich deriváty: *ergometrin*, *methylergometrin*
- **mechanismus účinku**
 - působí na α adrenergních, serotoninergních a dopaminergních receptorech – převaha účinku na α receptory
 - stimulace svaloviny ureteru, cév, střeva a bronchů
 - zvyšují porodní kontrakce (pozor – nebezpečí trvalé kontraktury!!!) – užití: kontrakce dělohy po porodu
- **Indikace**
 - medikace ve III. době porodní, při děložní hypotonii nebo atonii po porodu nebo potratu
 - při subinvoluci dělohy v šestinedělí
- **NÚ:** hypertenze, cefalea, palpitace, závratě, tinitus, bolesti břicha, průjem, dyspnoe, nauzea, zvracení
- **Kontraindikace**
 - Gravidita (indukují potrat nebo teratogenezi)
 - I. a II. doba porodní
 - při sepsi, kardiovaskulárních chorobách, hepatopatii a nefropatii, hyperthyreóze
- *methylergometrin*
 - specifický pro uterus, způsobí trvalou kontrakci uteru v poporodním období
 - užití u poporodní atonie – krvácení po vypuzení placenty, nedostatečné involuce placenty, omezení krvácení po interrupci
 - mimo graviditu je děloha na něj málo vnímavá
 - p.o. nebo parenterální podání

Tokolytika

- léky tlumící děložní činnost
- **Indikace** tokolýzy
 - Dlouhodobá tokolýza: hrozící předčasný porod
 - Akutní tokolýza: potřeba potlačit kontrakce při přípravě na s.c. při akutní hypoxii plodu, potřeba relaxace při s.c. u obtížné polohy plodu
 - Parciální tokolýza: akutní hypoxie plodu během porodu per vaginam při nadměrné činnosti dělohy. prevence při abdominálních operacích během gravidity, před a po cerkláži apod.
- **β_2 sympatomimetika**
 - **mechanismus účinku:** aktivace adenylátcyklázy – snížení volného Ca v buňkách – snížení fosforylace kináz v myozinu
 - **indikace**
 - předčasné porodní bolesti - zklidnění 24-48 hodin – potřebná doba pro nástup glukokortikoidů k urychlení zralosti plodu (surfaktant)
 - potřeba relaxace dělohy při císařském řezu

- hypoxie plodu v souvislosti s kontrakcemi
- **kontraindikace:** onemocnění srdce matky, hypertenze, preeklampsie, hypertyreóza, onemocnění jater a ledvin
- **NÚ:** tachykardie, arytmie u matky i plodu
- **magnesium sulfát** - ionty hořčíku uvolňují acetylcholin a senzitivizují postsynaptické membrány na acetylcholin
- **inhibitory COX** – *indometacin, nimesulid* - inhibice syntézy prostaglandinů
- **Ca blokátory** – *nifedipin*
- **antagonisté oxytocinu** – *atosiban*
- **gestageny** – *progesteron*
- *nitroglycerin*
- *aminofylin* – inhibice fosfodiesterázy

Uterokinetika jsou látky vyvolávající pravidelné, periodické kontrakce myometria: *oxytocin, prostaglandiny*

Oxytocin

- **indikace**
 - vyvolání porodu (nebezpečí z přenášení)
 - zesílení při slabých kontrakcích
 - poporodní krvácení atonického uteru
 - kontrakce uteru při císařském řezu
- nedávat moc vysoké dávky na začátku porodu!!! – tetanická stah ohrožuje plod
- **NÚ** (při vysokých dávkách) – porucha renálních funkcí
- při parenterálním podání trvá účinek krátce – podávání v infuzích

Prostaglandiny

- PGE_2 – *dinoprost, dinoproston* – vyvolání porodních kontrakcí, vyvolání abortu
- syntetický derivát *sulproston* (stabilnější)
 - stačí nižší dávky
 - mizí charakter lokálního hormonu – nežádoucí účinky
 - **NÚ:** nauzea, průjemy, bronchokonstrikce, snížení tlaku, bradykardie

78. Imunosupresiva

Látky tlumící imunitní reakci, využívají se k léčbě autoimunitních chorob, profylaxi a léčbě rejekce u orgánové transplantace a prevenci a léčbě GVHD u transplantace krvetvorných buněk.

Glukokortikoidy

- působí jako jediné imunosupresivně i protizánětlivě
- účinek na GRE v cytoplasmě, efekt v jádře, změna exprese genů
- hlavně suprese IL-2, ale komplexní efekt
- použití hlavně (ale ne pouze) v akutní fázi
- dlouhodobě závažné NÚ, snaha o minimalizaci expozice
- tvoří základ každé kombinované imunosupresní terapie
- lymfolytický účinek + inhibice interleukinů, prostaglandinů a leukotrienů
- **indikace:** antirejekční terapie, alergie, autoimunitní onemocnění

Antiproliferační látky (cytostatika)

- využívají vedlejší účinek klasické cytostatické terapie, která poškozuje rychle se dělící buňky
- dávky užívané v imunosupresi jsou nižší než v onkologické léčbě, tři uvedené látky se dodnes používají jako protinádorová cytostatika i jako imunosupresiva
- **indikace**
 - transplantace – terapie i profylaxe rejekce
 - autoimunitní onemocnění – vaskulitidy, revmatoidní artritida, glomerulonefritidy
- jedná se o cytostatika, která mají v nízkých dávkách imunosupresivní účinek

azathioprin

- purinový analog – ukončuje syntézu DNA, potlačuje imunitu zprostředkovanou T-lymfocyty
- **mechanismus účinku**
 - pro-drug 6-merkaptopurinu, tvoří se 6-thio-inosinmonofosfat

- prevence tvorby purinových bází, tvorba thioguaninu
- **indikace**
 - léčba autoimunitních chorob
 - podpora přežívání transplantovaných orgánů (v kombinaci jako cortoid-sparing drug)
 - jako aktivní 6MP je užíván v léčbě hematologických nemocí u dětí
- **nežádoucí účinky**
 - leukopenie, trombocytopenie, anémie (velmi časté), zvýšené riziko infekcí
 - poruchy jaterních funkcí, cholestáza, nespecifické GIT NÚ, pankreatitida
 - teratogenita, mutagenita
- **poznámky**
 - substrát TPMT (thiopurin-S-metyltransferaza) – v populaci je 11 % heterozygotů a 0,3 % homozygotů
 - interakce – *allopurinol* (inhibitor xantinoxidazy), *sulfasalazin* a *mesalazin* (inhibitory TPMT)
 - nutno sledovat krevní obraz
- lékové formy: tablety, injekce
- v kombinaci s *alopurinolem* můžeme snížit dávku na ¼, dále kombinujeme s glukokortikoidy

methotrexát

- **mechanismus účinku**
 - antifolát, falešný substrát pro dihydrofolatreduktázu
 - blokuje syntézu tetrahydrolistové kyseliny → syntézy DNA
 - v nižších dávkách zřejmě další mechanismy účinku (inhibice časně fáze aktivace)
- **indikace:** léčba autoimunitních chorob, lék volby u revmatoidní artritidy, léčba hematologických malignit (vysoké dávky)
- **nežádoucí účinky**
 - GI potíže (včetně aftózních stomatitid) – vyšetřovat ústa každý měsíc a pak každé 3 měsíce
 - poruchy krvetvorby
 - hepatotoxicita – sledovat jaterní testy
 - intersticiální pneumonie – sledovat respirační funkce
 - nefrotoxicita – sledovat renální funkce, alkalizovat moč (krystalizace)
 - zvýšené riziko infekcí, tumorů (EBV infekce, lymfomy)
- **poznámky**
 - pozor na interakce s *kotrimoxazolem*, *sulfasalazinem*
 - *kyselina listová* – suplementace ke snížení toxicity
 - *kyselina folinová* – antidotum u předávkování a u onkologických pacientů

cyklofosfamid

- **mechanismus účinku**
 - alkylující látka
 - váže se na DNA a poškozuje DNA – intrastrand/interstrand můstky
- **indikace**
 - léčba autoimunitních chorob (hlavně vaskulitidy)
 - léčba hematologických malignit (vysoké dávky)
 - toxický lék používaný ke zvládnutí aktivní choroby, pak výměna za bezpečnější
- **nežádoucí účinky**
 - nefropatie
 - hemoragická cystitis (profylaxe – mesna neutralizuje metabolit akrolein)
 - útlum kostní dřeně
 - plicní fibróza
 - oligospermie
 - kardiotoxicita
- podává se jako “puls” i.v. za hospitalizace, k dispozici je i jako perorální forma

Selektivní imunosupresiva

- léky, které blokují aktivaci imunitního systému bez obecného cytotoxického účinku – nepoškozují rychle se množící tkáň jako cytostatika

inhibitory kalcinurinu: *cyklosporin A*, *takrolimus*

- **mechanismus účinku**

- tvoří v cytoplazmě komplex se svým imunofiliem (cyklofilin pro CyA a FKBP12 pro takrolimus)
- komplex inhibuje kalcineurin (kalcium dependentní protein fosfatáza, která aktivuje RNA polymerázu a tím stimuluje proliferaci)
- snižuje se tvorba IL-2 a příbuzných cytokinů
- brání časné aktivaci T-buněk, zprostředkovaně snižuje aktivitu cytotoxické imunity
- **indikace**
 - potransplantační profylaxe rejekce
 - prevence GVHD
 - léčba autoimunitních chorob – refrakterní k běžné léčbě (hlavně cyklosporin)
- **nežádoucí účinky**
 - nefropatie!
 - zvýšení krevního tlaku
 - hyperlipidémie
 - třes, neuropatie, bolesti hlavy
 - hepatopatie
 - hirsutismus (CyA – velmi častý, TAC – vzácný)
 - hyperplazie dásní (CyA)
 - infekce
- **kinetika**

p.o. kapsle – mikronizované formy (Neoral)
biologická dostupnost 20-50%
nutnost TDM
- **interakce**
 - oba substráty CYP3A4 – pozor na induktory a inhibitory
 - *cyklosporin* pozor na OATP a PGP
- **poznámky**
 - *takrolimus* je dnes v transplantaci jater i ledvin lékem volby
 - oba se monitorují, biologická dostupnost je velmi variabilní
 - snaha expozici minimalizovat – kombinovaná terapie, nižší dávky
 - *cyklosporin* je kruhová molekula složená z 11 aminokyselin, jedna z nich je pravotočivá

inhibitory TOR – sirolimus

- **mechanismus účinku**
 - váží se na FKBP a komplex inhibuje mTOR (savčí cíl rapamycinu = sirolimu)
 - zastavuje buněčný cyklus, brání přechodu z S1 do G faze
- **indikace**
 - potransplantační profylaxe rejekce u transplantace ledvin
 - náhrada inhibitoru kalcineurinu
- **nežádoucí účinky**
 - výrazné zvýšení cholesterolu
 - poruchy krvetvorby (hlavně anémie)
 - infekce, novotvary
 - zpomalení hojení ran (hlavně u vysokého BMI)
- **interakce:** substrát CYP3A4 a PGP, pozor na induktory a inhibitory
- **poznámky**
 - další inhibitory mTOR se dnes používají v onkologii k léčbě řady tumorů
 - *everolimus* a *zotarolimus* se používají k napouštění vaskulárních stentů ke snížení rizika retrombózy (vliv na celkovou mortalitu je kontroverzní)

Mykofenolová kyselina (mykofenolat mofetil, mykofenolat sodny)

- **mechanismus účinku**
 - inhibuje inosinmonofosfát dehydrogenázu
 - inhibuje syntézu purinů de novo
 - lymfocyty nemají alternativní metabolickou cestu syntézy purinů
 - brání proliferaci

- **indikace:** v kombinované terapii prevence rejekce ledvin, srdce a jater
- **nežádoucí účinky:** průjmy, lymfopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, infekce, novotvary
- **poznámky:** není indikován v monoterapii, off-label použití u některých autoimunit (lupus, systémová sklerodermie)

Leflunomid

- **mechanismus účinku:** inhibuje dihydroorotát reduktázu, inhibuje syntézu pyrimidinů de novo
- **indikace:** imunosuprese u RA a psoriatické artritidy
- **nežádoucí účinky:** hepatopatie!, infekce, hematologická toxicita, poškození fertility

79. Imunomodulancia, cytokiny (růstové faktory, interferony, látky ovlivňující funkce TNF)

- užití: **stimulace imunitního systému při jeho nedostatečné odpovědi**

Růstové faktory bílé krevní řady – filgrastim, pegfilgrastim

- **mechanismus účinku**
 - rekombinantní lidský faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF)
 - vyvolává vzestup prekursorů neutrofilů zvýšením jejich proliferativní schopnosti a zrychlením jejich vyzrávání → zkracuje trvání neutropenie
- **indikace**
 - redukce doby trvání neutropenie se snížením rizika vzniku febrilní neutropenie u pacientů po standardní cytotoxické chemoterapii malignity
 - redukce doby trvání neutropenie u myeloablativní terapie následované transplantací kostní dřeně
 - mobilizace PBPC u zdravých dárců před alogenní transplantací kostní dřeně
- **nežádoucí účinky:** bolesti skeletu, chřipkový syndrom, reakce v místě vpichu, alergie

Isoprinosin

- **mechanismus účinku**
 - virostatikum, imunomodulans
 - stimuluje proliferaci T lymfocytů a NK buněk, indukuje dozrávání a diferenciaci lymfocytů, indukuje produkci interferonu a lymfokinů
 - inhibuje replikaci některých virů - hlavně herpetických, ale i respiračních virů
- **indikace:** u virových infekcí s těžším nebo recidivujícím průběhem u pacientů s laboratorními známkami buněčného imunodeficitu
- stimulační vliv na lymfocyty T je nejvýraznější na počátku léčby, při dlouhodobém podávání se snižuje

Bakteriální lyzáty: Broncho-vaxom, Imunor, Luivac, Ribomunyl, Urovaxom

- **mechanismus účinku**
 - bakteriální lyzáty s různým zastoupením bakteriálních kmenů, zejména Klebsiella pneumoniae (respirační), E-coli (urologické)
 - nespecifická stimulace imunity
- **indikace:** k dlouhodobé prevenci u opakovaných infekcí

Interferony

- **mechanismus účinku**
 - cytokiny s funkcí intercelulárních posílů
 - účinkují virostaticky, antiproliferačně, zasahují do imunitních reakcí
- **indikace:**
 - IF alfa: hematologické malignity, MM, hepatitida B a C
 - IF beta: RS
 - IF gama: prevence infekcí u chronické granulomatózní choroby
- **nežádoucí účinky:** flu-like syndrom, leukopenie, GIT poruchy, kožní projevy, neurologické příznaky, deprese

Látky ovlivňující cytokiny

- **indikace:** RA, m.Crohn, těžká psoriáza
- **inhibitory TNF**
 - protilátky – *infliximab, adalimumab, golimumab, kertolizumab pegol*
 - fuzní proteiny – *etanercept* (rekombinantní receptor a konstantní region protilátky)

- anti IL-1 léky
 - *anakinra* – rekombinantní verze lidského antagonisty receptoru pro IL-1 (IL-1 Ra)
 - *kanakinumab* – protilátka proti IL-1
- anti IL-2 léky: *basiliximab* – protilátka proti receptoru pro IL-2
- anti IL-6 léky: *tocilizumab* – proti receptoru pro IL-6
- inhibitory kostimulace: *abatacept* – fuzní protein IgG a CTLA-4
- inhibitory adheze: *natalizumab* – proti VCAM-1
- antilymfocytární protilátky: *rituximab* – anti CD20, *alemtuzumab* – anti CD52

80. Protivirová léčiva

Virus – nejmenší živá částice, skládá se z NK, lipoproteinové schránky a lipidového obalu

Cyklus replikace

1. přilnutí viru – imunoglobuliny
2. penetrace – imunoglobuliny
3. uncoating („svlékání virionu“) – cyklické aminy
4. časná proteosyntéza (v cytoplasmě) – nejsou léky
5. syntéza NK (v jádře) – většina virostatik (nukleotidová analoga, inhibitory reverzní transkriptázy)
6. pozdní proteosyntéza (v cytoplasmě) – inhibitory proteáz
7. sestavení viru – inhibitory neuraminidáz
8. uvolňování viru – inhibitory neuraminidáz

Látky účinné proti herpesviru

- HSV 1: akutní gingivostomatitis, herpes labialis, keratitis, eczema herpeticatum, encefalitida
- HSV 2: infekce novorozenců, diseminovaná infekce u imunodeficitních P, herpetická paronychia, traumatický herpes
- HSV 1 i 2: akutní i opakovaný herpes genitalis, meningitida
- VZV
 - primoinfekce nejčastěji v dětském věku jako generalizovaný exantém = varicella (plané neštovice)
 - herpes zoster (pásový opar) – zánětlivé onemocnění spinálních ganglií zadních kořenů míšních nebo mozkových nervů
 - vzniká reaktivací VZV - výsev exantému na pokožce po stresových situacích, imunodeficiencích..
 - relativně často dlouhodobé postherpetické neuralgie

aciklovir (Zovirax, Herpesin, Ranvir..)

- **mechanismus účinku**: inhibice syntézy DNA – analog guaninu (acylguanosin)
 - nutná fosforylace virovou tymidinkinázou (200 x vyšší afinita vůči virové než savčí TK)
 - buněčné enzymy přeměňují acikloGMP na acikloGTP 40-100x intenzivněji u infikovaných buněk než u zdravých
- topicky i systémově (p.o., u nejzávažnějších stavů parenterálně)
- **kinetika**
 - biologická dostupnost 15-20%
 - slabý přestup cez HEB
 - distribuce
 - ledviny 100% plazmatické koncentrace
 - játra, srdce, plíce 130%
 - cerebrospinální mok 50%
 - mateřské mlíko 325% mateřské plazmatické koncentrace
 - eliminace v nezměněné formě, 45-79% renální, T_{1/2} po i.v. 2-3hod
- **indikace**:
 - léčba VZV infekcí a komplikací (tbl, inj) - u imunokompromitovaných, u nemocných s AIDS
 - profylaxe HSV u imunokompromitovaných
 - profylaxe CMV infekce u příjemců kostní dřeně
 - neonatální HSV infekce (inj)
 - iniciační stádium HSV infekce (ung, tbl, inj)
 - HSV keratitis (ung opht)

- **NÚ:**
 - systémová aplikace: kožní vyrážky, bolesti břicha, nevolnost až zvracení, třes, zmatenost, závratě, bolesti hlavy, ospalost, zvýšená únavnost, vzácně halucinace
 - topická aplikace: svědění, pocit mírného pálení, suchost nebo olupování kůže

estery acykloviru: *valaciklovir* (komplex acikloviru s valinem) – po esterifikaci lepší p.o. dostupnost

Látky účinné proti CMV

• kongenitální infekce (u 5% malformace), infekce u imunokompromitovaných (pneumonitis, hepatitis, retinitis, colitis)
ganciklovir (Cymevene)

- syntetický analog 2 – deoxyguanidinu, po fosforylaci na ganciklovir3P kompetitivně inhibuje syntézu virové DNA
- **indikace**: závažné CMV infekce (retinitis, kolitis, pneumonitis) u P s defekty imunity (AIDS, po transplantacích)
- vysoce toxický lék
- **aplikace**: 14-21 dní i.v., pak udržovací p.o. (nízká biologická dostupnost – 30%)
- **NÚ**: neutropenie, trombocytopenie, GIT nesnášenlivost
- **kontraindikace**: těhotenství – teratogenita, mutagenita, reprodukční toxicita (většinou ale není na výběr)

valganciklovir (Valcyte)

- ester gancikloviru pro p.o. podání, biologická dostupnost 60%
- léčba i profylaxe CMV – až 100 dní po transplantaci

cidofovir (Vistide)

- analog nukleosidu - acyklický nukleosidový fosfonát
 - nezávislý na virové thymidinkináze – metabolizován přímo bb enzymy na difosfát
 - v komplexu s cholinem přetrvává intracelulárně až 87 hodin
- **indikace**: CMV retinitida u imunokompromitovaných
- **aplikace**: 1 týdně i.v.
- **NÚ**: nefrotoxicita (prevence *probenecid* + hydratace FR), neutropenie, kancerogenita, reprodukční toxicita

Látky účinné proti respiračním virům

virus chřipky

- RNA Myxovirus influenze
- akutní, vysoce nakažlivé onemocnění respiračního traktu
- zdroj člověk, kapénkový přenos, vstup dýchacími cestami
- rychlý nástup, celková únavnost
- sezonní charakter, epidemie – druhá polovina zimy
- typické příznaky: náhlý nástup, horečka, bolesti kloubů, bolesti svalů, postižení respiračního traktu
- 3 typy: A (epidemie a pandemie, okrem lidí i savci a ptáci), B a C (jenom lidi)
- 2 povrchové proteiny : hemaglutinin, neuraminidáza
- proměnlivost virů
 - drift = mutace v důsledku drobných antigenních změn (bodových mutací), menší epidemie, typické pro B
 - shift = vznik nového viru v intervale 10-30 let, vzniká kombinací lidských a zvířecích chřipkových antigenů (asi u prasat, zdrojem je vodní ptactvo), typické pro A
- **komplikace**:
 - primární: respirační - intersticiální pneumonie, novorozenecká laryngotracheobronchitida
 - mimorespirační: myozitida, myokarditida, postižení CNS
 - sekundární: bronchopneumonie (bakteriální superinfekce)
- **profylaxe**
 - očkování
 - virostatika profylakticky v průběhu epidemie u neočkovaných a u očkových v případě, ak epidemie vypukla krátce po očkování
- **kauzální léčba chřipky – protichřipková virostatika**
 - cyklické aminy
 - inhibitory kanálového M2 proteinu
 - účinné jen u virů chřipky A
 - rychlý nástup rezistence
 - inhibitory neuraminidázy
 - účinné u virů chřipky A i B

Amantadin

- **mechanismus účinku:** blokáda M2 proteinu, zastavuje uncoating viru
- účinkuje pouze proti viru chřipky typu A, při profylaktickém použití 50-80% ochrana proti infekci
- **NÚ:** závratě, nespavost, častá rezistence
- **aplikace:** p.o. nebo inhalačně

Oseltamivir (Tamiflu)

- **mechanismus účinku:** inhibice neuraminidázy, zabrání uvolnění vyzrálého viru z bb
- **účinnost**
 - předchází vzniku komplikací, pokud je užit do 48 h po nástupu příznaků
 - trvání chřipky zkracuje maximálně o 1 den
 - zřejmě nesnižuje počet hospitalizací
 - vliv na přenos infekce není prokázán
 - zvyšuje výskyt zvracení u chřipky
- **farmakokinetika**
 - prodrug, aktivován v játrech, renální exkrece
 - 2x denně 1 tbl p.o.
- **NÚ**
 - GIT intolerance (užívat s jídlem), zvracení, hepatopatie
 - rezistence – změna struktury neuraminidázy (u H1N1 nárůst až na 99 %)

Zanamivir (Relenza)

- účinný i u kmenu rezistentních k *oseltamiviru*
- nemetabolizuje se – neměla by být hepatotoxicita
- inhalační podání
 - průměrná depozice do plic je 13 % (podobně jako u inhalačních antiastmatik)
 - nutno proškolit lékaře i pacienty o správné technice inhalace

Ribavirin

- nukleosidový analog guanosinu
- u závažných infekcí RS virem ve formě aerosolu
- u hemoragické horečky Lassa – při včasném podání i.v. snižuje mortalitu z 80 na 9%
- v kombinaci se používá u chronické HCV infekce (Rebetol)

Látky účinné proti HIV

Inhibitory reverzní transkriptázy:

Nukleosidové

Purinové: *zidovudin, lamivudin*

Pyrimidinové: *abakavir, didanosin*

Nenukleosidové: *nevirapin, efavirenz*

Inhibitory proteáz: saquinavir, ritonavir

Látky účinné proti hepatotropním virům

- infekce hepatotropními viry mohou probíhat inaparentně
- zpočátku nespecifické symptomy, připomínají chřipku, později se dostaví ikterické stádium
- dg: anamnéza, laboratoř
- zvýšení AST, ALT, v moči bilirubin a urobilinogen, specifické markery hepatitid
- terapie dle typu a závažnosti onemocnění

virus hepatitidy A

- fekálně-orální přenos
- farmakologicky se zpravidla neléčí, symptomaticky

virus hepatitidy B

- parenterální přenos
- u 60% subklinický průběh, může přecházet do chronicity
- očkování

virus hepatitidy C

- parenterální přenos – hlavně pohlavním stykem (HCV je 300krát infekčnější než HIV)
- probíhá zpravidla inaparentně (90% případů)

- 60 - 80% případů přechází do chronicity – riziko cirhózy a hepatocelulárního karcinomu
- očkování neexistuje

Terapie hepatitidy B

- akutní – symptomatická léčba
- chronická
 - *interferon α , lamivudin*
 - indikace protivirové léčby: aktivní replikace viru, bioticky verifikovaná chronická hepatitida nebo cirhóza

interferon α = produkt infikovaných buněk

- **mechanismus účinku:** při navázání na specifické receptory aktivuje enzymatické systémy, blokující syntézu virové RNA
- účinky protivirové, antiproliferativní a imunomodulační
- klasifikace dle 23 a 24 AK, klasifikace dle metody přípravy
- s.c. 3x za týden, T_{1/2} 3-4 hod
- *pegintron A* = pegylovaný interferon α 2b – navázán na molekulu PEG, účinek 160 hod, aplikace 1x za týden
- **NÚ:** chřipkový syndrom, nauzea, zvracení, průjem, nechutenství, granulocytopenie, trombocytopenie, deprese
- **interakce:** inhibice oxidativního metabolismu – *paracetamol, warfarin, teofylin*

lamivudin

- nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy účinný proti HBV
- **farmakokinetika:** p.o. podání – biologická dostupnost 87%
- **NÚ** (slabé, srovnatelné s placebem) – bolesti hlavy, GIT nesnášenlivost
- **dávkování:** u chronické hepatitidy B jednou denně, terapie řadu let
- i profylakticky při chemoterapii u P s chronickou hepatitidou B

adefovir

- nukleotidový analog – ukončuje syntézu řetězce DNA
- **indikace:** chronická HBV
- lze kombinovat s *lamivudinem*
- **dávkování:** 1 tableta jednou denně

Terapie hepatitidy C

- akutní: *interferon α 2b* ve vysokých dávkách
- chronická
 - indikace: pozitivita HCV RNA; i u jaterní cirhózy
 - není u trvale normální hladiny ALT
 - bezinterferonové režimy
 - volba přípravku dle genotypu HCV (1-6)

ribavirin (Rebetol)

- nukleosidový analog v kombinacích účinný proti HCV
- kinetika
 - 2x denně p.o., biologická dostupnost 50%
 - kumulace ve spermatu a erytrocytech
 - T_{1/2} 20-50 hod, třífázová eliminace, vylučován močí
- **NÚ:** hemolytická anémie (kontroly KO), riziko teratogenity (antikoncepce i u mužů!), GIT nesnášenlivost

Přímá antivirotika (DAA)

- Inhibitory RNA polymerázy
 - NS5A (-asvir): kofaktor polymerázy, produkt NS5A oblasti virového genomu
 - NS5B (-busvir): RNA dependentní RNA polymeráza, nukleotidové a non-nukleotidové inhibitory
- Inhibitory NS3/4A proteázy (-previr)
 - Iniciální proteáza, produkt NS3/4 oblasti virvého genomu

Kombinace s pangenotypovou účinností

Glecaprevir + pibrentasvir (Maviret)

- **dávkování:** 1x denně 8 nebo 12 (P s cirhózou) týdnů
- **interakce**
 - mohou být významné
 - inhibice PGP, OATP1B1, BRCP, slabá CYP 3A4 - *statiny, dabigatran..*
- **NÚ:** bolesti hlavy, únava, nauzea, průjem, zvýšení sérového bilirubinu

81. Otravy těžkými kovy, organofosfáty, metanolem, glykolem a předávkování paracetamolem, kardiotoniky, opioidy, benzodiazepiny, antikoagulancii – symptomatologie a farmakologická léčba

Otrava je chorobný stav vyvolaný přítomností jedu v organismu

Všeobecné zásady terapie intoxikací: Dýchání, Krevní tlak, Krevní oběh, Tělesná teplota, Epileptické paroxysmy

Primární eliminace – zabránit vstřebání toxické látky

- mechanickým odstraněním, chemickou vazbou
- odstranění látky před vstřebáním do oběhu
 - z tělesného povrchu dostatečným množstvím vody nebo fyziol. roztoku, v případě vysoce toxických látek (organofosfáty) s vybavením ochrannými rukavicemi, pláštěm
 - ze žaludku a GIT – max. do 4 hodin od požití léčiva, salicyláty do 24 hodin od požití, u tricyklických antidepresiv do 8 hodin po požití
 - zvracení – *apomorfin*
 - urychlení pasáže střevem- *síran sodný, manitol, ricinový olej* (ne u jedů rozpustných v tuku)
 - výplach žaludku

Podáním antidota zabránit účinku toxické látky

Aktivní uhlí = univerzální antidotum

- největší efekt má do hodiny po požití toxické látky
- první dávku – již na místě – doma, ambulantně
- druhou dávku - 1 g/kg na konci výplachu žaludku

Indikace: většina chemických látek, většina léků, přírodní toxiny (houby, rostliny)

Neváže: vysoce ionizované soli (železo, lithium), malé polární molekuly (alkoholy, glykoly)

Sekundární eliminace – urychlit vylučování toxické látky

- forsírovaná diuréza
- intestinální dialýza
- extrakorporální eliminace: hemodialýza, hemoperfúze

Otravy těžkými kovy

- olovo, arzen, zlato, rtuť, měď, zinek, chrom, mangan a thallium
- některé radioizotopy - radiocesium a radioizotopy plutonia
- antidota těžkých kovů dimercaprol a jeho derivát natrii dimercaprolis sulfas, penicillamin a succimer obsahují sulfhydrylovou skupinu schopnou vázat některé těžké kovy
- dále dinatrii calcii edetas a calcii trinati pentetas - vytvářejí s těžkými kovy rozpustné komplexní sloučeniny, v nichž je těžký kov velmi pevně vázán a prakticky se nemůže uvolnit
- berlínská neboli pruská modř (ferri hexacyanoferrosas) - komplexní kyanid železnato-železitý, schopný vázat některé jednomocné kationty (thallium, cesium včetně radiocesia)

Otrava olovem

1. Akutní otrava: vzácná, vyvíjí se po příjmu masivní dávky olovnatých solí
2. Chronická otrava: únavnost, bolesti hlavy, ztráta chuti k jídlu, spastická obšipace, bledost - olovnatý kolorit, olovnatý lem - tmavé zbarvení okraje dásní (i rtuť a bizmut), svrštění ledvin, u malých dětí retardace duševního vývoje, encephalopatia saturnina - cévní spasmie mozkových cév - podrážděnost, zmatenost, křeče, halucinace, spasmus retinální arterie - atrofie n.opticus, obrny - extenzory nejnamáhanějších svalových skupin - příčina-degenerativní změny myelinových pochv neuronů

Terapie otravy olovem

- *Edetan vápenato-disodný, pentetan vápenato-trisodný* - komplexy s olovem v EC prostoru
- *D-penicilamin* - váže olovo i v intracelulárních prostorech

Otrava rtutí

- Především průmyslové otravy
- 1. Akutní otrava: sublimát - dezinfekční přípravek, kolikvační nekroza - usnadnění resorbce - nekroza ledvinných tubulů - oligurie - anurie
- 2. Subakutní otrava: zvýšená salivace, ulcerace, tmavý lem na okraji dásní
- 3. Chronická otrava: poškození mozku, erethismus mercurialis - nervozita a neklid, neschopnost koncentrace, nespavost, tremor, kachexie

Terapie otravy rtutí

- Akutní otrava - výplach žaludku, aktivní uhlí, kyselina dimerkaptopropansulfanová-DMPS, D-penicilamin
- Chronická intoxikace: N-acetyl-D, L-penicilamin

Otrava arsenem

1. Akutní otrava: p.o. přívod - ochrnutí kapilár, gastrointestinální forma se zvracením a průjemem, poruchy elektrolytové rovnováhy, oběhové selhání. Paralytická forma po vysokých dávkách: slabost, ztráta vědomí, koma, exitus ochrnutím vasomotorů a dechu
2. Chronická otrava: hornictví, metalurgie- hyperkeratozy, hyperpigmentace kůže, změny nehtů, pošk.jater a KD, za 15-20 let bazaliomy, spinocelulární ca, cirhoza, jaterní nádory, bronchiální ca

Terapie otravy arsenem

- *dimerkaprol* a jeho deriváty, látky obsahující SH skupiny, symptomatická terapie těžkých poruch vodního a elektrolytového hospodářství

Otrava organofosfáty

- Insekticidy: *parathion*, *dimethoát*, *fonofos*, *malathion*. Bojové látky: *soman*, *sarin* nebo *tabun*
- vstřebávají se bronchiálně, intaktní kůže i trávicím ústrojím
- inhibují aktivitu acetylcholinesterázy - dochází k protražovanému a zvýšenému účinku nahromaděného acetylcholinu
- klinické symptomy - úzkost, slabost, únava, závratě, bolesti hlavy, mióza, nauzea, zvracení, kolikovitě bolesti břicha, průjem, hypersalivace, pocení a bradykardie, svalová slabost - může progredovat do celkové paralýzy včetně okohybných a dýchacích svalů, u těžké intoxikace epileptické paroxysmy, kóma, plicní edém s výraznou bronchiální sekrecí, hypoxie, arytmie, může být také přítomna hyperglykémie a glykosurie bez ketonurie

Terapie otravy organofosfáty

- *Atropin* zruší muskarinový efekt acetylcholinu
- reaktivátory AChE dokáží uvolnit organofosfáty z vazby na AChE: *pralidoxim* nebo *obidoxim*
- symptomatická terapie: například podání *diazepamu* proti křečím

Otrava methanolem

- otravy jsou nejčastěji perorální, ale možná cesta vstupu je i inhalační a transkutánní
- latence klinických příznaků po požití je 12-48 hodin, na počátku bývají přítomny pouze nespecifické příznaky intoxikace alkoholem
- Metanol sám o sobě vykazuje nízkou toxicitu, ale produkuje toxické metabolity: formaldehyd, kyselinu mravenčí
- **Kyselina mravenčí** se akumuluje v těle, zejména v sítnici, očním nervu a bazálních gangliích, způsobuje metabolickou acidózu, dále inhibuje cytochromoxidázu
- dominují obdobné potíže jako při otravě ethanolem, tj. bolesti hlavy, závratě, zrakové poruchy až slepota (na rozdíl od ethanolu), poruchy ventilace, při těžké metabolické acidóze Kussmaulovo dýchání, gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení, bolesti břicha), epileptické paroxysmy, edém mozku

Terapie otravy metanolem

- antidotem je *ethanol* (potlačení oxidace methanolu na toxické produkty formaldehyd a kyselinu mravenčí).
- úprava metabolické acidózy aplikací 8,4% hydrogenuhličitanu sodného (*natrii hydrogenocarbonas*)
- *kyselina listová*
- při epileptických paroxysmech *diazepam* i.v. nebo rektálně; antiedematózně působící léčiva

Otrava ethylenglykolem

- ethylenglykol a vyšší glykoly - součástí nemrznoucích směsí
- často náhodné použití, zvláště pro svoji sladkou chuť
- klinický obraz v prvních 3-4 hodinách je obdobný jako u intoxikace ethanolem, nauzea, zvracení, bolesti břicha
- za 4-12 hodin následuje hyperventilace (při metabolické acidóze), epileptické paroxysmy, kóma, arytmie, plicní edém

Terapie otravy ethylenglykolem

- antidotem, které zabrání biotransformaci glykolů, je *ethanol* aplikovaný nitrožilní infuzí a *pyridoxin*
- úprava metabolické acidózy - aplikace 8,4% *hydrogenuhličitanu sodného* za kontroly ABR

Předávkování paracetamolem

- požití 10-15 g (20-30 tablet) paracetamolu může způsobit těžkou intoxikaci se závažným selháním funkce jater a méně častou renální tubulární nekrózou
- nauzea a zvracení - do 24 hodin od požití, může být přetrvávající bolest a napětí v pravém podžebří, které bývají prvními příznaky jaterní nekrózy

- poškození jater dosahuje maxima za 3-4 dny od požití a vede k encefalopatii, poruchám hemokoagulace, hypoglykémii, edému mozku a úmrtí
- každý pacient musí být po požití nadměrné dávky paracetamolu urgentně převezen do nemocnice a patřičně sledován.

Terapie otravy paracetamolem

- antidotum *acetylcystein* zabrání ireverzibilnímu poškození jater, pokud jsou podána do 10-12 (16) hodin od požití paracetamolu

Předávkování kardiotoniky

- *Digoxin* - hlavní indikací pacient se srdečním selháváním, který má navíc rychlejší tepovou frekvenci při fibrilaci síní
- Digoxin má velmi úzké terapeutické rozmezí, tj. je u sebe velmi blízko účinná hladina a toxická hladina
- Kardiální: bradykardie, extrasystolická arytmie, bigeminie, supraventrikulární tachykardie, AV blokáda
- Neurologické: bolesti hlavy, únava, dezorientace, poruchy vidění, halucinace, delirium, křeče
- Gastrointestinální: nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha

Terapie otravy kardiotoniky

- při AV bloádě je výhodné podání *phenytoinu*, *trimecain* bývá aplikován při komorové extrasystolii
- *Atropin* i.v.- inhibice senzibilizace vagu
- *protilátky* proti srdečním glykosidům při závažných intoxikacích

Předávkování opioidy

- Při předávkování dochází k útlumu vědomí, útlumu dechového centra (brachypnoe, apnoe) v prodloužené míše a smrti.
- Klinický obraz: euforie, mióza (jako špendlíkové hlavičky), somnolence, hypotenze, bradykardie, svědění kůže, nauzea, zvracení, hypotonie, snížení střevní motility, obstipace.

Terapie

- Antidotem je specifický opioidní antagonist *naloxon*, *naltrexon*, u těžších stavů je zapotřebí UPV, při plicním edému kyslík a PEEP.

Předávkování benzodiazepiny

- ospalost, nesrozumitelná řeč, nystagmus, hypotenze, ataxie, kóma, respirační útlum až kardiopulmonární zástava

Terapie

- Proti otravě benzodiazepiny existuje antidotum: *flumazenil*. Jeho rutinní použití ale není doporučeno vzhledem k velkému riziku resedace (opětovný útlum) a křečí. Existuje také řada kontraindikací - například u pacientů po dlouhodobém užívání benzodiazepinů, při užívání látek zvyšující pohotovost ke křečím nebo sklony k arytmií u osob s abnormálním stavem vitálních funkcí.

Předávkování antikoagulantů

- Krvácení je nejčastější komplikací terapie. Je nutno rozlišovat krvácení závažné (major) a mírné (minor). Ačkoliv hodnocení závažného a mírného krvácení není stále ještě jednotné, za závažné krvácení se zpravidla pokládá intrakraniální krvácení, retroperitoneální krvácení a krvácení, které si vynutilo převod 2 a více transfuzních jednotek erytrocytární masy. Nejčastější příčinou fatálního krvácení je krvácení do CNS. Mírné krvácivé projevy se projevují většinou epistaxí, hematomy, sufúzemí či mikroskopickou nebo makroskopickou hematurií.

Terapie

- Warfarin (INR): *Vitamin K a mražená plazma*
- Heparin (aPTT): *protamin*

82. Základní mechanismy účinků antibiotik, nežádoucí účinky a rezistence na antibiotika.

Antibiotika: Jde o antimikrobiální látky mající za cíl zničit (usmrtit) původce onemocnění nebo alespoň omezit jeho růst a pokud možno přitom nepoškodit hostitelský organismus

- **antibiotika** – léčiva biologického původu, přírodní produkty mikroorganismů
- **chemoterapeutika** – léčiva synteticky vyrobená
- dnes ale obvykle souhrnný název **antibiotika**

Bakterie

- G+ silná stěna, tvořená peptidoglykanem, neobsahuje lipidy (streptokoky, stafylokoky..)
- G- tenčí stěna, obsahuje lipidy (pseudomonády, E. coli...)
- atypické
- dělení podle nároků na kyslík – aerobní, anaerobní, fakultativně anaerobní

Mechanismy účinku

- inhibice syntézy buněčné stěny
- inhibice proteosyntézy
- poškození permeability buněčné membrány (polymyxiny)
- interference s bakteriální DNA (fluorochinolony, tuberkulostatika)
- inhibice syntézy k. tetrahydrolistové (sulfonamidy – dnes již nemají význam)

Dělení ATB dle účinku

- **baktericidní** – usmrcují mikroorganismy (β laktamy, aminoglykosidy, chinolony)
- **bakteriostatická** – zamezují růstu a množení bakterií (tetracykliny, makrolidy, sulfonamidy)

Typy rezistence na ATB

- **primární** – geneticky podmíněná
- **sekundární** – získaná
- **zkřížená rezistence** – na celou skupinu látek se stejným mechanismem účinku
- **přechodná rezistence** – původně citlivé, postupně získávají rezistenci na danou látku, pak když se déle nepoužívá, opět nabývá citlivost
- **mechanismy rezistence**
 - produkce enzymů destruuujících ATB (β laktamázy, penicilinázy..)
 - efflux – hlavně G-, vylučování ATB z buňky
 - alterace cílové struktury
 - neprostupnost bakteriální stěny

Vznik infekce

- narušení ze strany **mikroorganismu**: zvýšení virulence, přesun do jiného kompartmentu, zvýšení růstu při změně prostředí
- narušení ze strany **makroorganismu**: snížení obranyschopnosti – aj farmakologicky: *glukokortikoidy, cytostatika*

Hodnocení účinku ATB

- MIC = minimální inhibiční koncentrace (mg/l) – pouze laboratorní hodnota
 - o nejmenší koncentrace ATB, která inhibuje viditelný růst mikroorganismů
 - o předem definované koncentrace – 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16
 - o **breakpoint** – předpokládaná hranice neúčinnosti; stanoveno dohodou
 - o používá se jako surogát (náhradní parametr) pro odhad klinické účinnosti
 - zhruba ukazuje požadované koncentrace ATB v plazmě nemocného
- Nelze přesně stanovit koncentraci volného ATB v místě působení (intra nebo extracelulárně)

Dávkování - farmakokineticko farmakodynamický přístup (PK/PD)

Účinek závislý na čase (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, erytromycin)

- o účinnost závisí na době, po kterou převyšuje plazmatická koncentrace volného ATB MIC
- o optimálně $T > MIC$ delší než 50-80% dávkovacího intervalu, u kriticky chorých celý dávkovací interval
- o možnost prodloužení $T > MIC$
 - zvýšení dávky (zvýšení ceny a NÚ)
 - zvýšení frekvence dávkování
 - prodloužení doby i.v. aplikace
 - kontinuální aplikace

Účinek závislý na koncentraci (aminoglykosidy)

- o účinnost závisí na hodnotě poměru max.plazm.konc. a MIC (poměr C_{max}/MIC)
- o optimální účinek při hodnotě > 8 (u aminoglykosidů nebo u kriticky nemocných nad 10-12)

Nežádoucí účinky ATB

- **individuální**
 - o společné pro všechna nebo většinu ATB – alergie, superinfekce
 - o specifické – syndromy, pouze pro některá ATB
- **populační** - selekce určitých kmenů

Imunologicky zprostředkované reakce

- makulopapulózní rash (nejčastější), kopřivka, Quinckeho edém, eozinofilie, léková horečka, anafylaxe a bronchospasmy (málo časté), bulózní kožní reakce, intersticiální nefritida, hemolytická anémie

Superinfekce

- selekce rezistentních bakteriálních kmenů u individuálního pacienta
- **střevní** – průjem, nejtěžší forma – **pseudomembranózní kolitida** (*Clostridium difficile*)
 - **terapie:** *metronidazol, vankomycin, probiotika*
 - kontraindikace opioidních obštipans, kolonoskopie a kontrastního RTG
- **vaginální - kandidóza** – *antimykotika*, méně často **bakteriální** – topicky *klindamycin*

Specifické syndromy

- **Jarisch-Herxheimerova reakce**
 - typicky při léčbě syfilis, také u leptospirózy a boreliózy
 - vzniká masivním uvolněním pyrogenů z rozpadajících se spirochét
 - horečka, flush, rigor, hypotenze (u syfilis i AP, dilatace aneurysmatu aorty)
 - 12 - 24hod, úprava po aspirinu nebo glukokortikoidech
- **Stevens-Johnsonův syndrom**
 - polékový exantém postihující sliznici a kůži
 - těžká léková reakce postihuje sliznice (rty, ústní sliznici, spojivky, pharynx, genitál)
 - léze do 30% kožního povrchu (více – Lyellův s.), makulopapulózní vyrážka, zčervenání kůže
 - i infekční etiologie
- **Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza)**
 - nejtěžší forma polékového exantému, až 100% kožního povrchu, život ohrožující
 - multifonní morfy, puchýře, odlučující se epidermis, na sliznicích eroze a hemoragické krusty
 - horečka, neklid, ztráta tekutin, nebezpečí infekčních komplikací
 - **Nikolského příznak** – když přitlačíme prst, vznikne puchýř
 - i infekční etiologie (stafylokoky)
- **Hoigného syndrom**
 - aplikace prokainpenicilinu i.v. místo i.m.
 - mikroembolizace do plic a CNS s toxicitou prokainu
 - pocit dušnosti a porucha vědomí
 - není potřeba léčit, pouze pacienta uložit a uklidnit
 - dlouhodobý strach z injekce
- **Nikolauův syndrom**
 - aplikace prokainpenicilinu i.a. místo i.m.
 - mikroembolizace do periferních arterií
 - periferní nekróza kůže, podkoží a svalů
- **Ampicilinový exantém**
 - i po amoxicilinu
 - nejčastěji při virových infekcích (u mononukleózy)
 - obvykle omezen na trup
 - nejde o alergii, zřejmě toxicita
 - není kontraindikace dalšího použití penicilinů
- **Disulfiramový efekt**
 - tzv. antabusová reakce (při léčbě alkoholiků – po požití alkoholu nauzea, zvracení)
 - intolerance alkoholu - inhibice acetaldehyd – dehydrogenázy
 - zčervenání, pocení, hypotenze, tachykardie, závratě
 - *metronidazol, cefoperazon, cefamandol*

Populační - selekce rezistentních kmenů

- neindikované požívání ATB (bronchitidy)
- zbytečné užívání širokospektrých ATB
- nesprávné dávkování
- používání ATB jako růstového promotoru (veterina)

83. Penicilinová antibiotika

Betalaktamová antibiotika: Peniciliny, Cefalosporiny, Karbapenemy, (Monobaktamy), Inhibitory betalaktamáz

- charakterizovány chemickou strukturou – obsahují čtyřčlenný betalaktamový kruh
- společný mechanismus účinku a mechanismy rezistence, rozdíly v bakteriálním spektru a farmakokinetice

Mechanismus účinku

- Inhibice tvorby bb stěny
 - o inhibicí enzymů, které uspořádávají trojrozměrnou strukturu vláken peptidoglykanů (PBP)
 - o výsledkem je lýza bakterií → **baktericidní** účinek
 - o průnik skrz buněčnou stěnu přes poriny
- Nejsou účinná na intracelulární parazity (rickettsie)

NÚ

- málo toxických účinku, relativně bezpečné i v těhotenství a laktaci
- nejčastěji alergické reakce, pak dysmikrobie: postATB prujem až kolitis, vaginální dysmikrobie a kandidózy

Mechanismus rezistence

Enzymatický typ rezistence

- produkce **betalaktamáz** – inaktivačních enzymů (penicilinázy, cefalosporinázy = **AmpC**, **ESBL** – extended spectrum B-laktamase)

Neenzymatický typ rezistence

- modifikace struktury PBP
- syntéza nových PBP, které B-laktam nerozliší
- impermeabilita – snížení počtu porinů
- vznik efluxní pumpy

PK/PD charakteristika - ATB s účinkem závislým na čase

- účinnost závislá na době, po kterou převyšuje plazmatická koncentrace volného ATB hodnotou MIC
- optimální účinek ATB je dózažen, pokud je $T > MIC$ delší než 50 – 80 % dávkovacího intervalu
- u kriticky nemocných musí být tato doba celý dávkovací interval

Základní

Parenterální: *penicilin G* = *benzylpenicilin* - acidolabilní

- o krystalický – Na, nebo K sůl
- o *prokain-penicilin* – depotní i.m.!!! (co 12-24 h)
- o *benzathinpenicilin* – depotní i.m. !!! (co 14 dnů)
- o **spektrum** – Streptokokoy, S. aureus, N. gonorrhoeae (neprodukující B-laktamázy), N. meningitis, ...
- o **indikace** – kapavka, streptokok. infekce kůže – spála, profylaxe revmatické horečky, syfilis
- o **Hoigného syndrom** - aplikace prokainpenicilinu i.v. místo i.m.
 - mikroembolizace do plic a CNS s toxicitou prokainu, pocit dušnosti a porucha vědomí
 - není potřeba léčit, pouze pacienta uložit a uklidnit, dlouhodobý strach z injekce
- o **Nikolauův syndrom** - aplikace prokainpenicilinu i.a. místo i.m.
 - mikroembolizace do periferních arterií, periferní nekróza kůže, podkoží a svalů

Perorální – *Penicilin V* = *fenoxymetylpenicilin* (co 4-6 h); *Penamecilin* (co 8h) - acidostabilní

- o **indikace** – streptokoková tonzilitida (LV1)
- o doléčení po parenterálních penicilínech

Širokospektré

Aminopeniciliny: *Ampicilin*, *Amoxicilin* (lepší vstřebávání p.o.)

- o dnes většinou v kombinacích s inhibitory B-laktamáz
- o *Amoxicilin*
 - jako Penicilin G + H. influenzae, B. pertusis, H. pylori, Salmonela, Shigela, E. coli, Proteus
 - hlavní indikace – empirická léčba komunitních infekcí dýchacích cest, nekomplikované komunitní uroinfekce, eradikace H. pylori!
- o **Ampicilinový extantém**
 - při virové infekci léčené ATB, obvykle po 7 – 10 dnech
 - trvá 1 – 2 týdny, bývá generalizovaný (mimo tvář), někdy teplota, svědění

- NEJDE o alergii na peniciliny!

Acylureidopeniciliny: Piperacilin

- pouze **parenterální**, vysoko dávkovaný (4 g co 8h)
- velmi široké spektrum
- menší odolnost vůči B-laktamázám → dnes většinou v kombinaci s *Tazobaktamem*
- určen především k léčbě nozokomiálních infekcí

Protistafylokokové: Oxacilin

- odolný proti B-laktamázám, nepůsobí na MRSA
- parenterálně, dnes využíván jen výjimečně

Inhibitory B-laktamázy

- *Kyselina klavulanová* - amoxicilin/klavulanát (Augmentin, Amoxiklav)
- *Sulbaktam* - ampicilin/sulbaktam (Unasyn®)
 - u **nitrobřišních infekcí** (gynekologické, traumatické) – inf.agens: *Acinetobacter*
- uvedené kombinace jsou dnes základními ATB u hospitalizovaných nemocných, v empirické léčbě i profylaxi
- obě jsou parenterální i perorální
- *Tazobaktam*
 - piperacilin/tazobaktam (Tazocin®)
 - velmi účinná širokospektrá kombinace
 - pouze **parenterální**
 - v léčbě závažných nozokomiálních infekcí, dobrá účinnost i na *P. aeruginosa*
 - sepse, chirurgické komplikace, ventilátorové pneumonie

84. Karbapenemy

- metabolizovány v ledvinách enzymem dehydropeptidázou (DHP)
- *Imipenem/cilistatin*
 - cilistatin brání rozkladu imipenemu DHP
 - dávkování – 1-2g co 6h
- *Meropenem*
 - stabilní vůči DHP-1
 - dávkování – 1-2g co 8h
- pouze **parenterální** formy
- léky závažných nozokomiálních infekcí
- extrémně široké spektrum vůči G+, G- a anaerobním patogenům
- stejně jako ostatní B-laktamy neúčinkují na atypické patogeny
- mají vysoký **PAE** (postantibiotický efekt) – jako jediné z B-laktamů
- **Rezistence**
 - stabilní vůči většině B-laktamázy včetně AmpC a ESBL
 - některé bakterie jsou primárně rezistentní – MRSA, *E. faecium*
 - získaná rezistence produkcí **karbapenemázy** (v tom případě je bakterie rezistentní vůči všem karbapenemům)
 - u *Pseudomonas aeruginosa*: eflux a ztráta permeability bakteriální stěny, méně pravděpodobné u meropenemu
- **Indikace**
 - ventilátorová pneumonie
 - febrilní neutropenie
 - komplikované nitrobřišní infekce: gangrenózní apendicitis, akutní pankreatitida
- **Nežádoucí účinky**
 - velmi dobře tolerované (10 % P má NÚ – ale jde o P v kritických stavech)
 - průjem, nauzea / zvracení, bolesti hlavy, flebitida, svědění a vyrážky, křeče
- *Ertapenem*
 - omezený účinek na G- fermentující tyčinky (*P. aerugin*)
 - dlouhý biologický poločas – podání v 1-2 denních dávkách
 - **indikace**
 - intraabdominální infekce

- chirurgická profylaxe při kolorektálních výkonech
- akutní gynekologické infekce
- komunitní pneumonie
- infekce kůže a měkkých tkání (včetně diabetické nohy!!)

85. Cefalosporiny

- B-laktamová ATB
 - baktericidní účinek závislý na čase, dobrý průnik do tkání
 - odolné vůči penicilinázám (rezistence – cefalosporinázy)
 - relativně široké spektrum – odlišné dle generací
 - dobrá snášenlivost – nejčastější NÚ alergie; GIT obtíže, dysmikrobie

I. generace

- **účinek** především na G+ (odpovídá cca na širokospektré PNC + Oxacilin)
- *Cefalotin, Cefazolin* – oba parenterální; *Cefadroxil* (perorální aplikace)
- **další indikace**
 - především u stafylokokových infekcí (ne MRSA!!!)
 - chirurgická profylaxe
 - infekce měkkých tkání
 - endokarditidy (v kombinacích)

II. generace

- **spektrum** vyrovnané G+ i G- (odpovídá cca Amox + Clav)
- *Cefuroxim, Cefuroxim axetil* – perorální → podání s jídlem kvůli zlepšení biologické dostupnosti
- **indikace**
 - bakteriální infekce dýchacích cest (komunitní pneumonie), sinusitis, epiglottitis, otitis media
 - nemocniční G- infekce (rychlý rozvoj rezistence) – moc NE

III. generace

- účinek především na G-
- *Cefotaxim, Ceftriaxon* (vylučován i žlučí)
- *Ceftazidim, Cefoperazon* – látky účinné i na *P. aeruginosa*
- **indikace** - nozokomiální infekce a sepse, **LV1 u meningitid** (léčba do 1hod od dg.), nelegálně na kapavku jedna vysoká dávka *ceftriaxomu* i.m.

IV. generace

- **široké spektrum**, jako III. generace + G+ a anaerobny
- *Cefepim, Cefpirom*
- **indikace** – febrilní neutropenie a popáleninové sepse

86. Doxycyklin, tigecyklin, chloramfenikol, kotrimoxazol

Tetracykliny a glycylycykliny

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy, bakteriostatické, širokospektré
- vazba na ribozom, 30S podjednotku, prevence vazby tRNA na vazebné místo A
- selektivita k bakteriím díky aktivní koncentraci v bakteriální buňce
- nekombinovat s betalaktami

spektrum

- široké spektrum, G+ i G-, aerobní i aneareobní, intracelulární i atypické
- vč. spirochet, ricketsií, mykoplasma, chlamydia, non-TBC mykobakterie

rezistence

- plasmidová, inducibilní
- efluxní pumpa
- ochrana ribosomu
- enzymatická inaktivace

kinetika

- neúplná absorpce, snížená dostupnost v přítomnosti vícevazných kationtů – nerozpustné cheláty (mléko, antacida)
- *tigecyklin* se nevstřebává
- dobrá distribuce do tkání, akumulace v kostech, rostoucích zubech
- exkrece – žlučí, močí; podléhají enterohepatálnímu oběhu
- pozor na ovlivnění antikoncepce

nežádoucí účinky

- iritace GIT, dysmikrobie, fotosenzitivita, hepatotoxicita, poškození a zbarvení rostoucích kostí a zubů, pseudotumor cerebri, benigní intrakraniální hypertenze
- KI v těhotenství a laktaci, u dětí do 8 let

indikace

- volba u rickettsií, mykoplasmat, chlamydií, borelióza, komunitní respirační infekce vč. atypických pneumonií, STD, antrax

1.generace

- *tetracyklin*, *oxytetracyklin* – dnes už jenom ve veterinární léčbě

2.generace

- *minocyklin* – akné
- *doxycyklin* – semisyntetický, lepší dostupnost, méně ovlivněn jídlem a kationty, menší toxicita, nezávislý na renálních funkcích, enterohepatální oběh

Glycylcykliny

- *tigecyklin* – strukturně podobné tetracyklinům, odvozen od minocyklinu, stejný mechanismus účinku, i.v. podání, indikován u cSSSI a CIA, nemá plně zkříženou rezistenci, nový glycylcyklin, břišní infekce a komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání

Amfenikoly - Chloramfenikol

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy (50S)

spektrum

- široké, včetně G+ koků i G- tyčků
- silně účinný na H.influenzae, N.meningitidis, salmonely, některé kmeny Bacteroides, streptokoky, stafylokoky, rickettsie
- záložní ATB (pro svou toxicitu se podává a proto na něj není vyvinuta rezistence)

kinetika

- u nás jen IV forma
- absorpce rychlá a úplná, proniká membránami do všech tkání včetně likvoru
- eliminace konjugací s k.glukuronovou (zejména v játrech)

nežádoucí účinky

- útlum kostní dřeně
- Gray Baby syndrome - novorozenci nemají vyvinut glukuronidázový systém
 - šedé zbarvení kůže, hypotenze, hypoperfuze orgánů, kolaps a šok
- disulfiramová reakce

indikace

- tyfus a paratyfus
- závažné infekce citlivými patogeny

Sulfonamidy a trimetoprim

mechanismus účinku

- kompetitivní inhibice dihydropteroát syntázy - inhibice syntézy kyseliny listové
- bakteriostatický účinek
- trimetoprim je inhibitor dihydrofolát reduktázy, synergisticky účinkuje se sulfonamidy

spektrum

- omezené kvůli rezistenci
- G+, G-, aeroby, anaeroby, protozoa (entamoeba)

rezistence

- rozšířená, plasmidy

kinetika

- perorální podání
- vysoká vazba na albumin

- pozor na tvorbu krystalů v kyselé moči

nežádoucí účinky

- agranulocytóza, aplastická anémie, reakce z přecitlivělosti, kernikterus u novorozenců, fotosenzitivita, tubulární nekróza, tubulopatie, Stevens-Johnsonuv syndrom
- KI: těhotenství, laktace, novorozenci

indikace

- nekomplikované močové infekce za předpokladu citlivého agens
- profylaxe streptokokové infekce a revmatické horečky

jednotlivé látky

- *sulfisoxazol* (močové infekce), *sulfathiazol* (lokálně), *sulfasalazin* (ulcerózní kolitida)
- *sulfamethoxazol* + *trimetoprim* = *kotrimoxazol* - baktericidní
 - spektrum: pneumokoky, stafylokoky, enterobakterie, hemofily, *Pneumocystis carinii*
 - infekce močových cest
 - respirační infekce s předpokládanou pneumokokovou či hemofilovou infekcí
 - těžší průjemovitá onemocnění (salmonely, shigely)
 - pneumocystová pneumonie

87. Makrolidová antibiotika a linkosamidy

Makrolidy

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy, vazba na 50S podjednotku
- bakteriostatické, ale u hodně citlivých mikroorganismů při vysokých koncentracích mohou být i baktericidní

spektrum

- spektrum se překrývá s peniciliny, zahrnuje ale i organismy primárně rezistentní na betalaktamy
- lepra, legionela, mykoplazma, chlamydie
- G+, G-, IC patogeny, aerobní i anaerobní
- obecně nejsou účinné proti G- střevním tyčkám

rezistence

- eflux, ribosomální ochrana metylázami

kinetika

- dobrá absorpce, ale vysoký first pass effect
- pro děti i sirupy
- distribuce do intracelulární tekutiny - koncentrace ve fagocytech (40x vyšší koncentrace) = tzv. tkáňově orientovaná kinetika
- renální vylučování jen z malé části, primárně žlučí

nežádoucí účinky

- iritace GIT, dysmikrobie, průjemy, hepatotoxicita, prodloužení QTc, dysgeusie
- *erythromycin* aktivuje motilinové receptory – křeče, průjemy
- inhibice CYP3A4 (především *klaritromycin*, CAVE např. *statiny*, *digoxin*, *amiodaron*, *verapamil*, *cyklosporin A*)

indikace

- respirační infekce, náhrada za peniciliny, atypické infekce
- legionela, kožní infekce, kapavka, difterie, pertuse, infekce h. pylori, nonTBC mykobakterie

jednotlivé látky

- *erythromycin* (dnes už jen topicky) – akné lokálně
- *klaritromycin* (Klacid), *azitromycin* (Sumamed), *roxitromycin* (Rulid)

Linkosamidy: Klindamycin (Dalacin)

mechanismus účinku, spektrum, rezistence

- jako makrolidy

kinetika

- dobrá absorpce po p.o. podání
- výborná penetrace do kostí a zubů
- metabolizované játry, vylučování renální

nežádoucí účinky

- vysoké riziko střevních komplikací – klostridiová infekce až pseudomembranozní kolitida
- inhibice NS převodu – zvyšuje účinek myorelaxans

indikace

- podobně jako makrolidy + osteomyelitis, artritida, tendinitida

88. Aminoglykosidy, polymyxiny a glykopeptidová antibiotika

Aminoglykosidy

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy, přesto baktericidní
- vazba na ribozom, 30S podjednotku, některé i 50S
- misreading a předčasná terminace čtení mRNA, tvorba aberantních proteinů
- inhibice ribozomální translokace z místa A na místo P
- aberantní proteiny bakteriální membrány – zodpovědný za baktericidní účinek
- mají významný postantibiotický účinek – inhibice růstu i po poklesu plazmatických hladin, irreverzibilní vazba a přetrvávání intracelulárních koncentrací
- u CF i další mechanismus účinku, interferencí s „DNA proofreading“ mohou snižovat riziko předčasného ukončení transkripce a umožnit tak tvorbu plného proteinu

spektrum

- primárně G-, aerobní - pseudomonas, enterobacter, E.coli, yersinia, salmonella, shigella, proteus, mykobakterie
- synergie s inhibitory buněčné stěny

rezistence

- především enzymatická inaktivace, není plně zkřížená
- změna buněčné membrány bakterie → znesnadnění průniku ATB
- receptor na S podjednotce bakteriálního ribosomu může být vypuštěn nebo změněn

kinetika

- účinek závisí na C_{max}, rychlý nástup účinku, úzké terapeutické rozmezí, nutnost TDM
- zanedbatelná biologická dostupnost po orálním podání do zdravého GIT, proto topicky nebo i.v.
- špatná penetrace do CNS, malý distribuční objem, minimální distribuce do tuku (ideální dávka dle tělesné hmotnosti)
- eliminace glomerulární filtrací
- rychlé podání infuzí (30 minut) jednou denně (postATB efekt!)
- při renální insuficienci prodloužit interval (až 48 hod), snížit dávku (ale pozor na udržení poměru C_{max}:MIC)
- inhalační podání *tobramycinu*

nežádoucí účinky

- vestibulární a kochleární toxicita, nefrotoxicita!
- neuromuskulární blokáda (CAVE po anestezii, myastenii, vysoké dávky)
- lokální dráždění (*neomycin*)
- KI: myastenia gravis

indikace

- závažné a komplikované G- infekce, urosepsy
- nosokomiální infekce DCD, pneumonie
- intraabdominální infekce (ne anaerobní)
- empirická léčba sepse (často v kombinaci s betalaktamem)
- endokarditidy, tuberkulóza (*streptomycin*)

jednotlivé látky

- *streptomycin* – nejstarší, první účinné antituberkulotikum – dnes rezervní
- *gentamicin* – nejpoužívanější, terapeutické rozmezí 10-12mg/l, před podáním by koncentrace měla klesat pod 2, ideálně 1mg/l, vyšší maxima poškozují sluch, nedostatečně nízké minima ledviny
- *amikacin* – alternativa ke gentamicinu, u rezistentních, hlavně Pseudomonas, monitorace (30, pod 5)
- *tobramycin* – inhalačně u pseudomonas u CF; oční kapky
- *neomycin* – topicky, v kombinaci s bacitracinem je ve Framykoinu

Polymyxiny: Polymyxin B, polymyxin E (Kolistin)

- **Mech. úč.:** poškození cytoplasmatické membrány, následně stráta vnitřního prostředí - baktericidní
- **Spektrum:** G-
- **Farmakokinetika:** neresorbují se z GIT, proto iba parenterálně
- **NÚ:** nefrotoxická, ototoxická, neurotoxická, parestezie, závrate
- **Indikace**
 - záložní ATB – seps, pneumonie, infekce močových cest
 - Multirezistentní kmene *Pseudomonas aeruginosa*
 - Inhalačně u pacientů s cystickou fibrózou

Bacitracin

- Lokální polypeptidové ATB
- **Spektrum:** G+ koky a tyčinky
- **Mech. úč.:** Inhibice tvorby buněčné stěny
- V kombinaci s *neomycinem* (na G-) = framykoin
 - Zásyp, mast, oční mast
 - Pyodermie, konjunktivity, otitidy, otevřené rany

Glykopeptidy: vankomycin, teikoplanin

mechanismus účinku

- inhibice tvorby buněčné stěny
- vazba na prekurzor a zabránění transportu přes vnější membránu
- baktericidní

spektrum

- především G+, účinné na MRSA, účinné na klostridium

rezistence

- modifikace vazebného místa

kinetika

- minimální absorpce
- pouze i.v. podání (s výjimkou léčby klostridiové infekce)
- exkrece glomerulární filtrací
- závislé na expozici = AUC:MIC - při vankomycinu by měl být kolem 400 – 2-3 hodinové infuze

nežádoucí účinky

- *Red man syndrome* při rychlém podání (uvolnění histaminu) – podání antihistaminika *bisulepin* (jediný i.v.)
- ototoxická, nefrotoxická

indikace

- empirická léčba seps (v kombinaci), endokarditis, MRSA, klostridiové infekce

89. Chinolonová chemoterapeutika

Chinolony

mechanismus účinku

- inhibice bakteriální DNA gyrázy (G-) a topoizomerázy IV (hlavně G+)
- zabránění buňce rozplétat a číst DNA (excessive positive supercoiling)
- baktericidní

spektrum

- tradičně hlavně G-, novější látky také G+ koky, až na výjimky jen aerobní
- *E. coli*, *salmonella*, *shigella*, *enterobacter*, *campylobacter*, *neisseria*, také *pseudomonas aeruginosa*, *chlamydia*, *mykoplasma*, *legionella*, *brucella*, *mykobakteria* (vč. TBC)

rezistence

- eflux a mutace cílových enzymů

kinetika

- dobrá absorpce po p.o. podání
- na expozici závislé (AUC:MIC)
- exkrece primárně ledvinami, některé metabolizované játry

nežádoucí účinky

- iritace GIT, dysmikrobie, průjmy, fotosenzitivita
- excitace CNS, halucinace, delirium, křeče (CAVE kombinace s NSA)
- poškození chrupavky a šlach (artróza, ruptury)
- kontraindikace u dětí mimo život ohrožujících infekcí
- prodloužení QTc, hlavně u moxifloxacinu (CAVE hypokalémie, kardiomyopatie, napr. s amiodaronem, antihistaminiky)

indikace

- komplikované močové infekce, prostatitis (4-6 týdnů léčby), STD
- cestovatelské průjmy, nosokomiální pneumonie (hlavně nové látky s G+ záběrem)
- osteomyelitis, antrax, druhá linie TBC

jednotlivé látky

- *norfloxacin*, *ofloxacin* (renálně)
- *ciprofloxacin* (ren, hepat, +střevní exkrece)
- *pefloxacin* (ren+hepat)
- *levofloxacin* (enantiomer ofloxacinu)
- respirační fluoroquinolon – *moxifloxacin*

90. Antituberkulotika

- **mykobakteria** přežívají v lysozomech makrofágů – mají velmi dlouhý čas replikace → obtížná léčba
- **tuberkulóza**
 - na prvním místě z infekčních příčin úmrtí (2 mil úmrtí ročně)
 - i rezistentní kmeny (karanténa)
 - synergie mezi TBC a HIV
 - nejen plicní formy
- **léčba** tuberkulózy
 - dlouhodobá, perorální
 - minimálně dvojkombinace
 - problematická compliance (dodržování předepsaného léčebného režimu)
 - antituberkulotika první a druhé linie
 - první linie: *izoniazid* (H), *rifampicin* (R), *ethambutol* (E), *pyrazinamid* (Z), *streptomycin* (S)
 - druhá linie: *k.paraminosalicylová*, *aminoglykosidy*, *polypeptidy*, *fluoroquinolony*, *tionamidy*, *cykloserin*

Rifampicin

- **mechanismus účinku:** inhibitor DNA dependentní RNA polymerázy
 - působí baktericidně na intracelulární i extracelulární mykobakteria
 - působí jen na prokaryonta
- nejúčinnější antituberkulotikum
- rychlý rozvoj rezistence
- používán i na infekce rezistentního *S. aureus* (MRSA)
- **farmakokinetika**
 - dobrá distribuce do tkání včetně likvoru
 - silný induktor CYP
 - vylučován žlučí i ledvinami – barví tělní tekutiny do oranžova (moč, pot, sliny)
- **NÚ:** dyspepsie, hepatotoxicita, rash, zvýšení tělesné teploty, flu-like syndrom při vysoké dávce (chřipkové příznaky)

Izoniazid

- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy k.mykolové (součást buněčné stěny)
- baktericidní pro dělící se mykobakteria, bakteriostatický pro klidové formy
- rezistence – proto v kombinacích
- v profylaxi stačí monoterapie
- **farmakokinetika**
 - pro drug – aktivován mykobakteriální katalázou
 - metabolizován acetylací (rychlý a pomalý fenotyp)
 - eliminace ledvinami
- **NÚ**

- častější u pomalých metabolizátorů
- poškození jater, neurotoxicita, poruchy krvetvorby
- předávkování – křeče – léčba: *pyridoxin*

Ethambutol

- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy buněčné stěny (inhibice arabinosyltransferázy)
- **farmakokinetika:** akumulace v erytrocytech, eliminace ledvinami
- **NÚ:** optická neuritis, poruchy krvetvorby

Pyrazinamid

- **mechanismus účinku:** poškození genu pro syntézu mykolové kyseliny
- aktivní pouze v kyselém prostředí (fagolysosomy)
- **farmakokinetika:** p.o., rychlé vstřebávání
- **NÚ:** dna (sníž.vylučování k.močové ledvinami), poškození jater (hlavně vysoké dávky)

Streptomycin

- 1.dostupné antituberkulotikum, baktericidní (patří mezi aminoglykosidy)
- **aplikace:** i.m. jednou denně, pak 2-3krát týdně
- **NÚ:** nefrotoxicita, ototoxicita, bolestivé podání

Základní léčebné režimy

Zkrácený režim (6-7 měsíců)

- úvodní fáze (2-3 měsíce) – *izoniazid + rifampicin + ethambutol + pyrazinamid* či *streptomycin*
- další fáze (4 měsíce) – *izoniazid + rifampicin*

Normální režim (9-12 měsíců)

- úvodní fáze (2-3 měsíce) – *izoniazid + rifampicin + ethambutol* či *streptomycin* či *protionamid*
- další fáze (7-10 měsíců) – *izoniazid + rifampicin*

91. Antimykotika

Mykotické infekce

- systémové: systémová kandidóza, plicní aspergilóza, kryptokoková meningitida a endokarditida, rhinocerebrální mukormykóza
- superficiální: dermatomykózy (trichophyton, microsporum, epidermophyton), povrchové kandidózy

Azolová antimykotika

mechanismus účinku

- fungálního CYP450
- inhibice C14 demetylase
- blokáda syntézy ergosterolu
- porucha permeability buněčné membrány
- zástava dělení
- fungistatický efekt – k fungicidnímu potřebná dávka by při systémovém podání člověka zabila

interakce

- ve fázi metabolismu: inhibice CYP 3A4 – zvyšují toxicitu statinů
- ve fázi absorpce: pro vstřebání je nutné kyselé pH - pozor na blokátory protonové pumpy, antacida

1.Imidazoly

- lokálně, ne perorálně (kdysi i systémová aplikace)
- *ketokonazol* - indikace: kožní a podkožní mykózy

2.triazoly

- k systémové aplikaci
- *flukonazol* (Diflucan, Mycomax)
 - širokospektré antimykotikum
 - **aplikace:** p.o., i.v.
 - 30krát vyšší afinita k fungálnímu CYP450 než k lidskému
 - **indikace:** systémové mykózy, kožní a podkožní mykózy, imunosuprimovaní

- **NÚ:** nauzea, zvracení, hepatopatie
- *itraconazol*
 - lépe tolerovaný
 - lék první volby u fungální meningitidy
- *vorikonazol*
 - širší spektrum, TDM
 - **indikace:** febrilní neutropenie, LV1 u invazivní aspergilózy
- *posakonazol*
- topicky: *bifonazol, klotrimazol, ekonazol, isokonazol...*

Polyenová antimykotika

amfotericin B

- širokospektré antimykotikum
- v klinicky dosažitelných koncentracích působí fungistaticky
- ke snížení toxicity (hlavně nefrotoxicita) se používá v lipidových komplexech (Abelcet) nebo koloidních disperzích (Amphocil)
- **mechanismus účinku:** porušení integrity buněčné stěny vazba na ergosterol – porucha integrity
- **indikace**
 - závažné systémové mykózy
 - kandidová endokarditida, pneumonie, diseminovaná kandidóza (LV však azoly)
 - aspergilóza, mukormykózy, kryptokokózy, kokcidiomykózy, blastomykózy, histoplazmózy
- **farmakokinetika**
 - nevstřebává se p.o., jenom pomalá i.v. infuze
 - pomalá eliminace močí a žlučí
- **NÚ**
 - bolesti hlavy, nauzea, zvracení, horečka, slabost, bolesti svalů a kloubů
 - nefrotoxicita tubulární i glomerulární – většinou reverzibilní
 - normocytární anémie (blokáda produkce erytropoetinu)

natamycin, nystatin (Pimafucin, Fungicidin)

- fungicidní
- vysoce toxické – pouze topické podání – krémy, roztoky
- **mechanismus účinku** – porušení buněčné stěny
- **indikace:** intertriginózní a slizniční kandidózy (vulvovaginální, otomykózy, mykózy GIT)

Echokandiny

- iba parenterálně

kaspofungin (Canvidas)

- polosyntetické lipopeptidové
- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy beta(1,3)-D-glukanu, který je základní složkou buněčné stěny mnoha vláknitých hub a kvasinek
- **spektrum:** široké, většina druhu *Candida* a *Aspergillus*
- **indikace:** invazivní aspergilózy, empiricky u febrilní neutropenii, kandidózy rezistentní na azoly
- používá se u dospělých pacientů při rezistenci na *amfotericin B* nebo při nesnášenlivosti předchozích látek
- **NÚ:** horečka, flebitida, nauzea, návaly horka, histaminoliberace
- **aplikace:** i.v. infuze 1 hodina 1x denně

anidulafungin (Ecalta)

- **indikace:** invazivní kandidózy u P bez neutropenie
- není metabolizován v játrech

mikafungin (Micamine)

- léčba a prevence invazivních kandidóz, i pro děti (1. studie, dnes už asi i ostatní mají studie)

Antimykotika jiné chemické struktury

flucytosin – už se nepoužívá

- odvozen od cytostatik, inhibice syntézy RNA (deaminován na fluoruracil), léčba nejzávažnějších kandidóz

griseofulvin – už se nepoužívá

- destrukce mitotického vřeténka, na dermatomykózy a onychomykózy, disulfiramová reakce

terbinafin (Lamisil)

- allylaminové širokospektré antimykotikum
- **mechanismus účinku:** inhibice skvalenepoxidázy – inhibice syntézy ergosterolu
- **indikace:** onychomykózy, tinea, kožní kandidóza
- **NÚ:** GIT, hepatotoxicita

topické přípravky

- *amorolfín* (Loceryl)
 - morfolinový derivát blokující syntézu ergosterolu inhibicí delta-reduktázy
 - indikace: onychomykózy
- *ciklopirox* (Batrafen)
 - pyridinový derivát
 - indikace: všechny kožní mykózy

Nespecifická antimykotika

- topicky na dermatomykózy a onychomykózy
- *k. udecylenová, chlornitrofenol...*

92. Chemoterapeutika protozoárních infekcí a helmintóz

Antimalarika

- malárii způsobuje prvok **Plazmodium** – 4 druhy
 - **Plazmodium vivax** – terciána – malarické záchvaty co 48 hodin
 - **Plazmodium ovale** - terciána – malarické záchvaty co 48 hodin
 - **Plazmodium malarie** – kvartána – malarické záchvaty co 72 hodin
 - **Plazmodium falciparum** – tropika – nepravidelné záchvaty
- plazmodia mají 2 životní cykly
 - **asexuální** – hostitel (člověk) - erytrocyty
 - **sexuální** – komár rodu Anopheles – oplodnění a vývoj v dospělého parazita
– sporozoit – usídí se ve slinných žlázách komára – slouží jako vektor přenosu parazita
- terapie a profylaxe
 - **léčba akutního záchvatu** – eliminace parazitické formy zodpovědné za klinické symptomy (asexuální erytrocytární forma) – schizontocidní/supresivní látky – snížení parazitémie na nulu
 - **radikální léčba** – úplná eliminace parazita z těla
 - u *Plazmodium falciparum* – nevytváří preerytrocytární latentní ložiska (hypnozoity) v játrech a proto eradikace erytrocytární formy znamená úplné vyléčení
 - **chemoprophylaxe** – profylaktické podávání nízkých dávek antiparazitik
 - **pohotovostní samoléčba** – při vážném podezření onemocnění malárií do 3 dnů od počátku symptomů

Antimalarika účinná proti krevním schizontům

chlorochin (Delagil)

- **mechanismus účinku:** snižuje syntézu DNA parazita a alkalizace jeho potravinových vakuol
- koncentrace v napadených erytrocytech
- **rezistence:** Plazmodia kumulují lék ve svých potravních vakuolách
- **indikace**
 - profylaxe, terapie, pohotovostní samoterapie malárie
 - jiné indikace – revmatoidní artritida, SLE, extraintestinální amébozy, fotoalergické reakce
- **NÚ:** závratě, bolesti hlavy, nejasné vidění, vyrážka, zvracení, slepota

meflochin (Lariam)

- působí i na chlorochinrezistentní kmeny, nemá žádný účinek na játerní formy
- pomalý nástup účinku, přetrvává dlouho
- **indikace:** profylaxe, terapie
- **NÚ:** GIT potíže, vertigo, poruchy zraku, CNS toxicita

doxycyklin a klindamycin

- často v kombinaci s chininem na multirezistentní infekce *Plazmodium falciparum*

Antimalarika účinná proti jaterním hypnozoitům – *primaquine*

- **mechanismus účinku:** inhibice respiračního řetězce u exoerytrocytárního parazita
- krátký poločas – třeba užívat denně
- **indikace:** zábrana relapsu, radikální léčba (*Plasmodium falciparum*)
- **NÚ**
 - o u deficitu glukóza-6-fosfát dehydrogenázy hemolýza
 - o při vysokých dávkách GIT potíže, bolesti hlavy, pruritus, leukopenie, agranulocytóza

Antimalarika účinná proti gametocytům – *pyrimethamine*

- **mechanismus účinku:** antagonist klistové – inhibitor enzymu dihydrofolátreduktázy – plazmodia nemohou přeměňovat klistovou na tetrahydroklistovou – inhibice syntézy DNA (podobný účinek jako trimetoprim)
- dlouhý eliminační poločas – k profylaktickému užití
- v kombinaci s rychle působícími antimalariky k zabránění přenosu malárie
- **NÚ**
 - o anorexie, zvracení, abdominální křeče
 - o nedostatek klistové může vést k rozvoji megaloblastové anémie, leukopenie, trombocytopenie a průjmu

Terapie trichomonózy

- urogenitální zánětlivé onemocnění vyvolané prvokem ***Trichomonas vaginalis***; u žen se projevuje poševním výtokem, u mužů zůstává latentní

metronidazol (Entizol)

- nitroimidazolové chemoterapeutikum
- T_{1/2} 8 hodin – dávkování p.o. každých 8 hodin po dobu 7 dnů, vaginální tablety hluboko do pochvy denně na noc po dobu 10 dnů
- lokálně: antioxidační a lokální protizánětlivý účinek
- **mechanismus účinku:** redukce nitroskupiny – metabolity jsou pro bakterie a protozoa toxické
- **indikace:** trichomonóza, amébozy, anaerobní bakteriální infekce
- **NÚ**
 - o GIT potíže, bolesti hlavy, závratě
 - o tmavé barvení moči
 - o disulfiramová reakce – intolerance alkoholu
 - o riziko rozvoje slizniční kandidózy či pseudomembranózní kolitidy

nifuratel (Macmilor)

- nitrofuranové chemoterapeutikum
- antiprotozoický, antibakteriální a antifungický účinek
- **mechanismus účinku:** redukcí nitroskupiny vznikají toxické metabolity, které narušují DNA protozoí
- **indikace:** trichomonóza, améboza, infekce močových cest
- **aplikace** p.o. + vaginální – 10 dnů po 8 hodinách

Terapie pneumocystózy

- pneumocystová intersticiální pneumonie – nejčastější oportunní infekce u imunokompromitovaných

kotrimoxazol (Biseptol, Septrin)

- kombinace 2 bakteriostatických chemoterapeutik, které dohromady působí baktericidně
- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy NK
 - o ovlivňují metabolismus klistové
 - o *sulfamethoxazol* = kompetitivní antagonist kyseliny potřebné pro syntézu klistové
 - o *trimethoprim* = inhibice přeměny dihydrofolátu na tetrahydrofolát nutný pro syntézu NK
- nejprve intravenózně, pak p.o.
- i jako profylaxe pacientů po transplantacích

Anthelmintika

- helmicida – usmrcují parazity
- helmifuga – vyvolávají paralýzu, po které následuje vypuzení parazita ze střeva

Antitrematodika – na schistosomy i ostatní formy motolic

- *praziquantel* – ovlivňuje metabolismus Ca⁺⁺

Anticestodika – na střevní i tkáňové formy tasemnic

- *niklosamid* (Yomesan)

- derivát kyseliny chlorsalicylové, blokuje oxidativní fosforylaci
- **NÚ:** nechutenství, GIT potíže, vzácně závratě, alergické kožní reakce
- *praziquantel*

Antinematodika

- **indikace:** střevní nematodózy (enterobióza, askarióza, trichurióza) i nematodózy tkáňové (larvální toxokaróza, filariózy)
- deriváty benzimidazolu: *mebendazol, albendazol*
 - střevní nematodózy + účinky proti některým formám tkáňových tasemnic
 - účinkují na dospělé formy, larvy i vajíčka
 - **mechanismus účinku**
 - vazba na β -tubulin – součástí cytoskeletových struktur ve střevních buňkách parazitů – narušení funkce
 - inhibice mitochondriální fumarátreduktázy
 - inhibice transportu glukózy – snížení glykogenových rezerv
 - KI těhotné a děti do 2 let

93. Perorální antidiabetika

DMI (10%) – inzulin dependentní – absolutní nedostatek inzulinu

- autoimunitní onemocnění, reakce proti β -bb pankreatu
- dieta, prevence komplikací, režimová opatření
- **léčba:** analogy inzulinu
 - cíl léčby: substituovat chybějící inzulin (maximálně napodobit fyziol. stav), předcházet komplikacím

DMII (90%) – relativní nedostatek inzulinu – porucha sekrece v kombinaci s rezistencí cílových tkání

- **léčba** – zvýšit citlivost na vlastní inzulin → dieta, redukce váhy, p.o. antidiabetika
- zajistit dostatečné mn. inzulinu → inzulin, režimová opatření
 - cíl léčby: předcházet komplikacím

Perorální antidiabetika

- cíl léčby diabetu: předejít komplikacím
- perorální antidiabetika jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem
- určeny k léčbě diabetu II. typu

Biguanidy: *metformin* (LV1 u DM2), *buformin*

- **mechanismus účinku**
 - zpomalení resorpce glukózy ze střeva
 - útlum jaterní glukoneogenezy
 - stimulace transportu glukózy do tukové a svalové tkáně
 - nezvyšují sekreci inzulinu – není riziko hypoglykemie
- **indikace:** u pacientů s DM 2. typu nedostatečně kompenzovaných a obézních
- vhodná **kombinace** s deriváty sulfonylurey
- **aplikace:** retardované tablety po 12 hodinách
- **NÚ:**
 - laktátová acidóza (riziko zejména u hypoxémie nebo ve stáří; nejmenší u metforminu)
 - GIT potíže, alergie, zvýšená krvácivost
 - intolerance alkoholu – disulfiramová reakce (zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze)
- **kontraindikace:** těhotenství, laktace, těžší poruchy funkce ledvin nebo jater

Deriváty sulfonylurey: *glibenklamid, glipizid, gliklazid, tolbutamid, glimepirid*

- **mechanismus účinku:**
 - stimulace sekrece inzulinu
 - zvýšení citlivosti B-buněk ke glukóze
 - uzavření ATP-dependentních K kanálů vede k depolarizaci a sekundárnímu otevření Ca kanálů
 - snížení inzulinové rezistence pouze sekundárně při poklesu glykémie
- **indikace**
 - selhání diety u nemocných s DM 2. typu
 - především u málo obézních pacientů, kde lze předpokládat významnější poruchu sekrece než rezistenci

- **kombinace** s biguanidy a inhibitory glukosidáz
- **NÚ:** hypoglykémie vedoucí k poruše kognitivních funkcí až komatu, alergie, GIT potíže, bolesti hlavy
- **kontraindikace:** gravidita, laktace, snížená funkce jater

Meglitinidy: *repaglinid*

- jiná struktura, ale podobný mechanismus účinku jako u derivátů sulfonylurey
- **farmakokinetika:** C_{max} už za 30 minut – podává se před hlavním jídlem
- vhodná **kombinace** s *metforminem*

Thiazolidindiony: *pioglitazon*

- **mechanismus účinku**
 - o agonisté PPAR gama receptorů
 - o přímo stimulují účinek inzulínu ve svalu, játrech a tukové tkáni
 - o ke svému účinku potřebují inzulín, jeho sekreci nestimulují
 - o ovlivňují kromě hyperglykémie i další projevy inzulínové rezistence (hyperlipoproteinémii, hyperinzulinémií, hypertenzi, prokoagulační stav)
- **indikace:** DM2 pouze v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky
- **NÚ:** edémy, anémie, přibývání na váze, bolesti hlavy, GIT intolerance

Agonisté inkretinových receptorů

- inkretinová mimetika
- **inkretiny** – hormony tenkého střeva produkované v odpovědi na procesy spojené s příjmem a zpracováním potravy
 - o GLP-1 a GIP
 - o zvyšují produkci inzulínu a tlumí produkci glukagonu
 - o snižují motilitu zažívacího traktu a v mozku navozují pocit sytosti
- agonisté – nepřímý – inhibitory dipeptidyl peptidázy DPP-4 (Gliptiny)
 - přímý – GLP-1 agonisté
- **výhody** – malé riziko hypoglykémie, inhibice apoptózy B-buněk, nezvyšují hmotnost
- **NÚ:**
 - o srovnatelné s placebem – GIT poruchy, bolesti hlavy, periferní edémy
 - o vzácně akutní pankreatitida, nádory štítné žlázy a pankreatu

❖ Gliptiny: *sitagliptin, vildagliptin*

- **mechanismus účinku:** selektivní inhibitory DPP-4 (dipeptidyl peptidáza)
 - o brání hydrolýze – prodlužují účinky endogenních inkretinových hormonů GLP-1a GIP
 - o nepřímý agonisté inkretinových receptorů
- **indikace:** lék druhé volby při nedostatečné kompenzaci při režimových opatřeních a léčbě metforminem nebo thiazolidindiony

❖ Přímý agonisté GLP-1: *exenatid, liraglutid*

- nepodléhají metabolizaci DPP-4
- podání s.c.
- LV2 při nedostatečné kompenzaci při režimových opatřeních a léčbě metforminem nebo thiazolidindiony

Inhibitory SGLT2: *dapagliflozin*

- inhibitory reabsorpce glukózy v ledvinových tubulech (SGLT2 = sodíko-glukózový transportér typu 2)
- ztráta glukózy až 70g denně
- p.o. 1xdenně
- **kombinace** s *metforminem*
- **NÚ:** hypoglykémie, ketoacidóza, dehydratace, hypotenze, zvýšené riziko močových infekcí a amputací DKK

Inhibitory střevních glukosidáz: *akarbóza*

- **mechanismus účinku:** inhibice sacharázy a izomaltázy
 - o zpomalení trávení cukrů
 - o snížení postprandiální hyperglykémie
- **NÚ:** nadýmání, průjem, bolesti břicha – nutné dodržovat dietu

94. Inzuliny a analoga inzulínů

Inzuliny

- Inzulin je makromolekula bílkovinné povahy, z 2 polypeptidových řetězců (A a B) spojených disulfidickými můstky
- bazální sekrece a stimulovaná sekrece po přijetí potravy
- denní produkce 48 – 50 IU
- v 1 ml je 100 jednotek inzulínu; dnes koncentrované inzuliny, kde je těch IU více
- **rozdělení**
 - o zvířecí (z vepřových pankreatů)
 - o humánní (biotechnologicky z E.coli)
 - o inzulínová analoga
- rozdělení **dle délky účinku**
 - o rychle působící
 - čiré neutrální roztoky
 - lze podávat i.v. – nástup účinku za 15-30 minut, vrchol za 1-3 hod, trvání 4-6 hod
 - o střednědobě působící
 - suspenze amorfního nebo krystalického inzulínu, případně s protaminem
 - vytvoření podkožního depa, podle toho, jak velké depo tu je, tak dlouho se to bude uvolňovat
 - s kratší dobou účinku (8-12 hod)
 - s prodlouženým účinkem (až 24 hod)
 - s bifázickým účinkem (nástup do 30 min, vrchol 2-9 hod, trvání 12-24 hod)
 - o dlouze působící
 - suspenze se zinečnatými ionty
 - vrchol za 10-24 hod, trvání 26-28 hod
 - dávkování: sestupně od snídaně do večere
- **NÚ:**
 - o hypoglykémie – studený pot, třes, bledost, porucha vědomí → léčba podáním Glc40% u akutní
 - potenciálně život ohrožující
 - o alergie, lipodystrofie v místě podání
 - o přibývání na váze, otoky, poruchy akomodace, riziko zneužívání (kulatisti, sportovci)
- **aplikace**
 - o i.v. – akutní stavy – krátkodobý inzulin nebo analog
 - o s.c. – obvyklá, všechny typy inzulínů; dnes nejčastěji inzulínová pera, dále inzulínové pumpy
 - o inhalační – značné riziko předávkování
- další možnost terapie: transplantace β buněk
- základem léčby hyperglykémie je hydratace!!! (poloviční ředění glukózou 5%) – i bez inzulínu jde glykémie dolů

Analoga inzulínů

- biotechnologicky připravované molekuly s modifikovanou strukturou
- změna farmakokinetických vlastností
- **krátkodobá**
 - o začátek účinku 5-10 minut po aplikaci
 - o trvání účinku 1-3 hodiny
 - o snížené riziko hypoglykémie mezi jídly
 - o inzuliny volby pro CSII
- **dlouhodobá**
 - o doba trvání 12 nebo 24 hodin
 - o bez kolísání hladin glykémie
 - o snížené riziko noční hypoglykémie
- *inzulin glargin* (Lantus)
 - o dlouhodobě působící bazální inzulínový analog
 - o vyráběn rekombinantní DNA technologií s využitím kmenů E.coli
 - o předvídatelný profil koncentrace/čas (bez vrcholového píku)
 - o napodobuje bazální sekreci inzulínu
 - o možnost podávat jednou denně

- *inzulin detemir* (Levemir)
 - o na lysinu připojena myristová kyselina
 - o prodloužený účinek – uvolňuje se pozvolna za 1 hod, max za 6-8 hod, trvání 12-20 hod
 - o spojeno s nižší fluktuací (kolísáním) glykémie, nižším rizikem noční hypoglykémie, menšími hmotnostními přírůstky
- *inzulin lispro* (Humalog)
 - o analog lidského inzulínu vyrobený rekombinantní technologií – změna lizynu za prolin
 - o rychle působící – rychlejší nástup a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulin – lze podat i těsně před jídlem nebo po jídle - účinek nastupuje přibližně během 15 minut, celková doba působení 2-5 hod, C_{max} za 30-70min
- *inzulin aspart* (Novorapid)
 - o analog lidského inzulínu vyrobený rekombinantní DNA technologií
 - o rychlejší a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulin
 - o krátkodobě působící – nástup účinku 10-20 min, trvání 3-5 hod

Dávkování inzulínu - režimy, ne podle hladiny, podle zkušeností a toho, co P/K snese

- bolus bazál + bolusy před jídlem
- intenzifikovaný režim – používá se jen krátkodobý inzulin, ale vícekrát, 48 jednotek na 24 hodin, největší dávka je ráno, i dávky v noci

Polékové poruchy glukózové tolerance

- glukokortikoidy – až steroidní diabetes
- kalcineurinové inhibitory
- atypická antipsychotika
- inhibitory virových proteáz
- thiazidy (antipsychotika)
- β-blokátory
- statiny (spustí už nachystaný DM)
- p.o. antikoncepce (slabý efekt, jen u těch, kde je geneticky sklon k DM)

95. Léky používané u onemocnění štítné žlázy, hormony štítné žlázy a příštítných tělísek

Hormony štítné žlázy – tyroxin, trijodtyronin – vyplavovány pod vlivem TSH z adenohypofýzy

- předpoklad syntézy – kumulace jódu v buňkách
- potřeba jódu – 200 µg/den – u dospělého
- snížená koncentrace jódu – sníží se koncentrace T₃ a T₄ – zvýší se vyplavování TSH (zmožení thyreotropních buněk v adenohypofýze – eutyreoidní struma z nedostatku jódu)

Léčba ionty jódu

- **profylaxe** strumy z nedostatku jódu (soli jódu) – jodovaná kuchyňská sůl
- **kombinace** jódu a tyroxinu (podávání tyroxinu – 75-100 µg/den)
- **indikace**
 - o těhotenství – prevence kretenismu - 200 µg jódu/den
 - o suprese tyreotoxikózy před thyreoidektomií (extrémně vysoké dávky jodidových iontů – roztok KI, Lugolův roztok, organické sloučeniny jódu)
- **NÚ**
 - o u vyšších dávek kožní a slizniční příznaky (díky účinku na bronchiální sliznici dříve užívány jako expektorancia)
 - o „jodismus“ – rýma, konjunktivitida, bronchitida, exantém
 - o navození hypertyreózy – u lidí trpících strumou způsobenou nedostatkem jódu – nedostatek jódu ve tkáni – neprodukuje se T₃ a T₄ – následkem zvýšeného přísunu jódu se začnou produkovat T₃ a T₄ nezávisle na TSH (ten to ještě zvyšuje)

Substituce hormony štítné žlázy: levothyroxin

- 100-150 µg tyroxinu na lačno u hypotyreózy a eutyreoidní strumy
- tyroxin se váže na plazmatický specifický globulin (TBG) – ve tkáních dejodace – vzniká trijodtyronin – 4krát účinnější a má 10krát větší vazebnou afinitu

- trijodtyronin přímo nepodáváme – nastalo by zvýšení plazmatické koncentrace
- snížení rychlosti syntézy: těžké nemoci, hladovění, po operacích, léky (dexamatazon, propanolol, , RTG kontrast)
- inaktivace: dejodace, komplexy s kys.glukuronovou či sírovou
- **mechanismus účinku**: vazba na receptory v buněčném jádře (amiodaron inhibuje vazbu T₃ na subtypreceptor β₁ – stimulace nebo inhibice proteosyntézy)
- **klinické účinky**
 - o zvyšují metabolismus - katabolické působení
 - o snížení jaterního glykogenu, snižují krevní lipidy
 - o zvyšují srdeční frekvenci – až fibrilace síní
 - o svalová slabost, nervozita, hyperreaktivita, tremor, bolesti hlavy, pocení, průjmy, bolest břicha – stimulace zprostředkovaná β adrenergními receptory
 - o trvalé zatížení srdce – vznik srdeční insuficience!!!
 - o projevy AP u koronární sklerózy
 - o zvýšená citlivost vůči adrenergním látkám
- nedostatek hormonů štítné žlázy – myxedém; u dětí kretenismus
- **NÚ** – u příliš rychlého navození eutyreózy – ovlivnění srdce (stenokardie, IM, arytmie)

Tyreostatika

- slouží k potlačení syntézy hormonů štítné žlázy

Thiamidy

- obsahují síru
- deriváty thiomočoviny: *thiamazol*, *karbimazol*, *propylthiouracil*, *methylthiouracil* – přeměňují se na účinnou látku methimazol
- **MÚ**: inhibice peroxidázy – potlačení oxidace přijatého podílu jódu a jeho zabudování do tyreoglobulinu
- u tyreotoxické krize se kombinují s *propylthiouracilem* - též inhibuje peroxidázu a navíc v periferních tkáních zpomaluje přeměnu tyroxinu na T₃
- **indikace**: hypertyreóza (Grawes-Basedowova choroba)
- nutno podávat opatrně – hrozí hypotyreóza!!
- **NÚ** (závisí na dávce): alergie – exantémy, agranulocytóza, ohrožení plodu (štítné žlázy)
- **kontraindikace**: retrosternální struma (riziko komprese trachey zvětšením žlázy)

Chloristan sodný

- **mechanismus účinku**: sníží vychytávání jodidů do štítné žlázy
- **NÚ**: aplastická anémie – podávat, jen když jiná léčiva pacient nesnese
- znemožňuje aplikaci radioaktivního jódu

Radioaktivní jód

- **mechanismus účinku**: zářič – kumulace ve žláze – ničí tkáň – dojde ke zmenšení žlázy
- **farmakokinetika**: vylučován ledvinami, T_{1/2} 8 dní
- **indikován** u neoperabilních nádorů
- **NÚ**: hypotyreóza – nutná substituční terapie
- **kontraindikace**: těhotenství

Beta sympatolytika

- **mechanismus účinku**: podpoření tyreostatické terapie – snížení dráždění sympatiku

Lithné ionty

- **mechanismus účinku**: při tyreotoxikóze nouzové zablokování výdeje tyroxinu z tyreoglobulinu

Kalcitonin – při osteoporóze se už nepoužívá! – riziko osteosarkomu, jen krátkodobě při Pagetově chorobě

- vylučován z C-buněk thyroidey při zvýšené hladině Ca v krvi
- **klinické účinky**
 - o tlumí osteoklasty
 - o stimuluje exkrece vápníku, fosfátů, hořčíku, draslíku a sodíku
- syntetické **formy**
 - o humánní
 - o lososí – má pomalejší eliminaci – účinnější
- **indikace**: Pagetova choroba, hyperkalcémie
- **NÚ**: GIT potíže, flush

96. Glukokortikoidy

- hormony kůry nadledvin či jejich analoga
- glukokortikoidní a částečně mineralokortikoidní aktivita
 - o ledviny mají schopnost deaktivovat kortizol na kortizon
- *hydrokortizon/kortizol*
 - o v organismu se syntetizuje de novo z cholesterolu
 - o sekrece řízená kortikotropinem, cirkadiánní rytmus (80 % brzo ráno)
 - o denní sekrece cca 20 – 25 mg kortizolu
 - o při zátěži až desetinásobné zvýšení sekrece (sepsa, traumata, akutní stavy, stres)

Účinky

- **glukokortikoidní**
 - stimulace syntézy glukózy z aminokyselin v játrech
 - uvolňování AMK pro glukoneogenezu na periférii
 - zajištění dostatečné glykemie i bez přívodu potravy (udržení glykemie mezi jídly)
- **protizánětlivé**
 - ve vysokých dávkách
 - blokáda vasodilatace a exsudace, vzniku edému
 - blokáda migrace leukocytů a proliferace fibroblastů
 - potlačení aktivace imunitního systému
- **mineralokortikoidní**
 - retence sodíku a vody – syntéza proteinů nutných pro transport sodíku
- **imunosupresivní** - potlačení aktivace imunitního systému – inhibice exprese IL2
- **antiedematózní**
- permissivní - ovlivňuje ostatní systémy, hormony
- ovlivnění osteoklastů a osteoblastů
- tvorba plicního surfaktantu

Mechanismus účinku

- komplexní účinek, vazba na intracelulární receptor
- účinek na úrovni transkripce genů, mají ale i okamžitý (membránový?) účinek
- inhibice tvorby cytokinů
- blokáda syntézy receptorů pro cytokiny (IL, TNF)
- inhibice syntézy PG, LT, PAF snížením exprese fosfolipázy A2 a COX
- stimulace syntézy lipokortinu – inhibice uvolňování fosfolipidů
- halogenace zvyšuje účinek

Dělení

1. dle původu

- přirozené: *hydrokortizon (=kortizol)*
- syntetické
 - o nehalogenované: *prednison, methylprednisolon, prednisolon*
 - o halogenované: *betamethason, dexamethason, triamcinolon*
 - o s omezenou dostupností (k lokální aplikaci – inhalace, čípky): *budesonid, flutikazon*

2. dle aplikační cesty

- parenterální: *hydrokortizon, methylprednisolon, dexamethason*
- perorální: *hydrokortizon, methylprednisolon, prednison, triamcinolon, dexamethason*
- topické: *budesonid...*

Dávkování

- 1 denní dávka ráno při chronickém podávání
- nízká 5-20 střední 20-30 vysoká 40-60 mg
- alternativní – obden dvojnásobek denní dávky – ke snížení rizika suprese nadledvin a při vysazování
- aby se zabránilo nežádoucím účinkům, je snaha podávat co nejnižší dávku co nejkratší dobu
- vysazovat postupným snižováním dávky!

- topické podání: dermatologie, astma, střevní záněty
- *prednison* – nepřekračovat denní dávku 60 mg
- vysoké dávky: vazokonstrikce, protiedémovo, arytmie, zvýšení krevního tlaku

Ekvivalentní dávky

- *hydrokortizon 20mg*
- *prednison 5mg*
- *methylprednisolon 4mg*
- *dexamethason 0,75mg*

Nežádoucí účinky

- atrofie kůry nadledvin (hrozí až akutní insuficience)
- retence tekutin a Na, deplece K, zvýšení TK – mineralokortikoidní účinky, liší se dle látky
- Cushingův syndrom – měsíčkovitý obličej, strie, akné, centrální obezita (abdominální - kaštan na dvou sirkách), hrb
- osteoporóza (jako prevenci podáváme Ca a vit.D)
- porucha glukózové tolerance až diabetes
- sarkopenie a svalová slabost
- peptické vředy
- psychické změny (deprese, euforie)
- zhoršení hojení ran
- náchylnost k infekcím
- při akutním podání vysokých dávek hlavně hypokalemie, hyperglykemie, euforie

Indikace

- **akutní stavy**
 - o premedikace před alergií i.v. hydrokortizon (100 – 300 mg) či methylprednisolon (250 mg)
 - o akutní alergická reakce
 - o status asthmaticus
 - o šokové stavy
 - o edém mozku při nádoru mozku
- **chronická onemocnění – protizánětlivá léčba, především při akutním vzplanutí choroby**
 - o revmatoidní artritida – často i chronicky
 - o systémové choroby pojiva
 - o glomerulonefritidy
 - o vaskulitidy
 - o nespecifické střevní záněty
 - o roztroušená skleróza
 - o psoriáza
- **imunosuprese:** po transplantaci, snaha minimalizovat
- **malignity** (zvláště hematologické) působí lymfolytický - leukémie, lymfomy
- **edémové stavy**
- **substituční léčba**
 - o Addisonova choroba nebo po adrenektomii (*hydrokortizon 20-30 mg, fludrokortizon 50-300 µg – mineralokortikoidní účinek*)
 - o při zátěži nutno zvýšit
 - o akutní adrenokortikální nedostatečnost (*hydrokortizon 100 mg co 6-8 hod*)
- **topická protizánětlivá léčba**
 - o kožní zánětlivé onemocnění (ekzémy, dermatitidy, psoriáza)
 - o neinfekční zánětlivé onemocnění oka (keratitidy, konjunktivitidy)
 - o chronické plicní záněty (asthma bronchiale)
 - o chronické záněty ORL (senná rýma)
 - o idiopatické střevní záněty

Poznámky

Léčivá snižující produkci glukokortikoidu: antimykotika

Dg. Cushingova syndromu – dexametazonový test

Lokální glukokortikoidy: *beklo methason, flutikazon, budesonid, ciklesonid*

- s omezenou biologickou dostupností
- vysoká lokální účinnost
- first pass efekt kolem 90% (při prvním průchodu játry) – nevhodné k systémové aplikaci
- *budesonid*
 - o vazba na plazmatické proteiny
 - o metabolizace na CYP450 3A4
 - o systémová biologická dostupnost 5-15%
 - o eliminace močí

Topické formy v dermatologii

- **indikace:** neinfekční zánětlivé choroby – uplatní se zde protizánětlivý a vasokonstrikční efekt
- **kontraindikace:** infekce, akné, otevřené rány; neaplikovat na obličej!!!
- **dělení:** 4 skupiny dle účinnosti (ta závisí na účinné látce, použití soli či esteru, koncentraci, lékové formě a vehikulu)
- **NÚ** (při dlouhodobé aplikaci na velké plochy i systémové!!!)
 - o akneiformní erupce, akne rosacea
 - o atrofie kůže
 - o atrofické strie, teleangiektázie
 - o periorální dermatitis
 - o zhoršené hojení ran
 - o zvýšení růstu ochlupení v místě aplikace
- **kombinace s**
 - o kys. salicylovou nebo ureou (keratolytický účinek)
 - o antibiotiky nebo antimykotiky
 - o kamenouhelným dehtem

IV. Velmi silně účinná kortikosteroidní externa: *halcinonid, clobetazol*

- **indikace:** rezistentní dermatózy, akutní exacerbace chronických dermatóz nebo při neúčinnosti slabších
- ne déle než 3 týdny!!!

III. Silně účinná kortikosteroidní externa: *betamethason, flucinolon acetonid, budesonid, mometazon furoát*

- **indikace:** akutní, subakutní nebo chronické dermatózy, zejména kontaktní nebo atopické dermatitidy, mycosis fungoides, lichen simplex chronicus, lichen planus, psoriasis pustulosa palmoplantaris nebo při neúčinnosti slabších

II. Středně účinná kortikosteroidní externa: *triamcinolon acetonid, hydrokortizon butyrát*

- indikace: jako III.

I. Slabě účinná kortikosteroidní externa: *dexametazon acetát, hydrokortizon acetát, prednisolon*

- indikace: jako III.

97. Estrogeny a gestageny, hormonální antikoncepce

Estrogeny

- účinky: sekundární pohlavní znaky, proliferace endometria, růst děložní svaloviny, ...
- **indikace**
 - o hypogonadismus (deficit estrogenů) – primární či sekundární amenorea
 - inj., p.o. konjugovaný estrogen
 - o dysfunkční děložní krvácení
 - o deficit hormonů po ovariektomii (předčasná menopauza)
 - p.o. konj., transdermální náplasti nebo nazální sprej
 - o klimakterium (deficit estrogenů) – mírnění symptomů (především urogenitální atrofie či vazomotorických projevů)
 - tzv. „slabý“ („zbrzděný“) estrogen estriol (p.o. nebo vaginální lékové formy)
- volit co nejnižší ještě účinné dávky!!! – proliferace endometria, které pak na progestiny reaguje krvácením
- *estradiol*
 - o inj., p.o. – u hypogonadismu
 - o p.o., transdermální náplasti nebo nazální sprej – při substituční terapii, po uměle navazené menopauze

HRT – hormonální substituční terapie

- odstranění klimakterických potíží, profylaxe osteoporózy

- u žen kolem 50 let 2-3 roky k odstranění vazomotorických potíží
- estrogeny se kombinují s gestageny (progestiny) – zabrání proliferaci endometria
- **podání**
 - o v období menopauzy – slouží k prevenci; cyklické podávání – progestin posledních 10-14 dní cyklu
 - o postmenopauzální – slouží k terapii; kontinuální podávání estrogenů i progestinů – atrofizace endometria
- k mírnění obtíží provázejících menopauzu stačí estriol p.o. nebo vaginálně

Terapie po ovariektomii (dojde k umělému navození menopauzy)

- cyklické podání, progestin v posledních 10-14 dnech cyklu – napodobení fyziologické funkce vaječníku

Gestageny

- *progesteron* (produkován žlutým tělískem) + *progestiny*
- modifikují účinky estrogenů na tkáně
- **typy**
 - o přirozený progesteron
 - o analoga progesteronu – čisté progestiny: *hydroxyprogesteron*, *medroxyprogesteron*
 - o progestiny II.generace (i mírné androgenní působení): *norethisteron*, *lynestrenol*
 - o progestiny III.generace: *desogestrel*, *gestoden*
- progestiny II. a III. generace slouží jako progestinová složka perorální kontraceptiv
- **aplikace**
 - o intramuskulárně k progesteronovému testu – hodnocení endogenní aktivity estrogenů
 - o depotní lékové formy - u dysfunkčního děložního krvácení, sekundární amenorey
 - o p.o. – substituce v klimakteriu
 - o vaginálně – u neplodnosti (při nedostatečnosti žlutého tělíska)
- **indikace**
 - o poruchy menstruačního cyklu
 - o HRT – prevence hyperplazie endometria
 - o endometrióza
 - o nádory (Ca endometria, prsu) – když nefunguje antiestrogen tamoxifen
 - o hormonální kontraceptiva (II. a III. generace)
- **NÚ** (při vysokých dávkách) – různorodé – nauzea, dysforie, nespavost, deprese, kožní alergie, retence tekutin, hirsutismus

Hormonální antikoncepce

- používané **látky**
 - o estrogeny: *ethinylestradiol*
 - o progestiny – mohou mít i androgenní či antiandrogenní nebo mineralokortikoidní aktivitu
- používají se čisté progestinové preparáty nebo progestinové preparáty kombinované s estrogeny
 - o čistě gestagenní kontracepce
 - vhodná pro starší ženy, kuřačky, ženy s DM a kojící matky
 - častější selhání antikoncepce a nepravidelnosti cyklu
- dělení podle dávky ethinylestradiolu a typ progestinu
- dělení **dle dávky hormonu**
 - o monofázické – stejná dávka obou hormonů ve všech tabletách
 - o bifázické – ve druhé fázi vyšší dávka progestinu
 - o trifázické – dávky progestinu se mění každých 7 dnů (nejnižší celková dávka progestinu – lepší snášenlivost)
 - o kombifázické – ve druhé fázi nižší dávka estrogenů a vyšší dávka progestinu
- **podání:**
 - o p.o. cyklický způsob užívání
 - 21 tablet, 7 dní bez tablet (v této pauze proběhne pseudomenstruace)
 - 24 tablet + 4 dny placebo
 - 21 tablet + 7 dní placebo
 - o p.o. kontinuální způsob užívání (bez menstruace) – při hyperandrogenních stavem nebo při endometrióze
 - o p.o. postkoitálně – pouze po nechráněném pohlavním styku – první tbl do 72h po styku, druhá 12h po první tbl
 - o i.m. s.c. implantáty, nitroděložně
- **indikace**

- zabránění otěhotnění, dysmenorea, endometrióza
- hyperandrogenní stavy – hirsutismus, akné, syndrom polycystických ovaríí
- **NÚ**
 - nauzea, deprese, snížení libida, zvýšení hmotnosti
 - závažné komplikace: tromboembolická nemoc (spíše u mladších žen), zvýšení tlaku, IM nebo CMP u starších žen
 - velmi vážné poškození jater
- **kontraindikace:** jaterní choroby

Antiestrogeny (SERM)

- nesteroidní struktura - dualisté na estrogenních receptorech
→ komplex r-a do bb jádra → alterace transkripce genů proliferace a diferenciací bb
- **účinky:**
 - zvyšují sekreci gonadotropinu, indukují ovulaci
 - v děloze a prsu – antiestrogenní působení (*klomifen*, *tamoxifen*) – antiproliferativní – terapie nádorů
 - v kostech – mírný estrogenní účinek (*klomifen*, *tamoxifen*, *raloxifen*) – terapie osteoporózy
- **indikace:**
 - terapie anovulační neplodnosti – klomifen, tamoxifen
 - karcinom prsu – tamoxifen (aktivován na CYP 2D6)
 - musí být pozitivní estrogenové receptory, vyšší odpověď po menopauze
 - osteoporóza – raloxifen (selektivní k estrogen. rec.) – postmenopauzálně v případě KI podávání estrogenů

98. Androgeny a anabolické steroidy, antiandrogeny

Androgeny

- *testosteron* – produkován Leydigovými buňkami varlete na základě stimulace LH z adenohypofýzy
- v cílových orgánech se přeměňuje na *dihydrotestosteron* – vlastní účinná forma
- **účinky**
 - pozitivní na mužské pohlavní orgány a sekundární pohlavní znaky
 - anabolický efekt – zmnožení svalové hmoty (díky prudkému zvýšení sekrece gonadotropinu v pubertě)
 - uzávěr epifyzárních štěrbin
 - spermatogeneze
 - vliv na psychiku a chování

substituce androgenů

- *testosteron*
 - při perorálním podání presystémová eliminace játry – proto se používají deriváty
 - **indikace**
 - primární hypogonadismus – i.m., transdermálně, p.o.
 - sekundární hypogonadismus – nutno vkládat přestávky – aktivace hypotalamo-hypofyzárního systému
 - kastrace
 - **NÚ**
 - virilizace u žen
 - útlum funkce adenohypofýzy
 - poruchy osobnosti u dětí
 - růst karcinomu prostaty
 - retence sodíku - edémy
- *17- α -methyltestosteron* – možné podání p.o., pozor na poškození jater!!
- *mesterolone* – p.o., nepoškozuje játra
- *testosteronundekanoát* – lipofilní látka – obchází játra

inhibice androgenů

- inhibitory 5 α -reduktázy, která je zodpovědná za katalýzu tvorby dihydrotestosteronu ve tkáni (např. v prostatě)
- *finasterid*
 - **indikace:** benigní hyperplazie prostaty, androgenně podmíněná alopecie
 - snižuje objem prostaty, neovlivňuje kosti a svaly

Antiandrogeny

- antagonisté na androgenních receptorech
- **indikace:** terapie karcinomu prostaty
- steroidní: *cyproteron*
 - o antagonizace androgenních receptorů, inhibice sekrece gonadoliberinu; i estrogenní účinky
 - o **NÚ:** poškození jaterních funkcí
- nesteroidní: *flutamid, bicalutamid*
 - o léky ca prostaty
 - o **NÚ:** gynekomastie, zvýšená citlivost prsu, astenie, vyrážky, příbytek na váze, hepatotoxicita, edémy

Anabolické steroidy: *klostebolol, nandrolon, metenolon*

- změna molekuly testosteronu – změna poměru virilizačního a anabolického účinku
- **zneužití:** sportovci, živočišná výroba
- **indikace:**
 - o podpora proteosyntézy při těžkých onemocněních
 - o anorexia nervosa, kachexie
 - o osteoporóza, špatné hojení ran, zlomeniny
- **NÚ**
 - o ženy – prohloubení hlasu, mužský charakter
 - o děti – zpomalení růstu, uzavření epifyzárních štěrbin
- **kontraindikace:** těhotenství (virilizace plodu), Ca prostaty

99. H1 antihistaminika a léky používané při léčbě alergií a anafylaxe

H1 antihistaminika

mechanismus účinku

- histamin uvolňován z mastocytů a basofilů
- blokáda H1 receptoru pro histamin
- histamin na H1 vyvolává pruritus, vasodilataci, hypotenzi, zarudnutí, potencuje bolest
- nejlépe účinkují, pokud jsou podány před kontaktem s alergenem

indikace

- zmírnění nosních a očních příznaků alergické rinitidy
- zmírnění symptomů chronické idiopatické urtikarie
- alergické reakce, anafylaktický šok

nežádoucí účinky

- především 1. generace – sedace, útlum, snížená schopnost řídit
- anticholinergní účinky (sucho v ústech, zvýšený nitrooční tlak)
- bolest hlavy

1. generace

- *dimetinden* (Fenistil) – lokální i systémová aplikace
- *promethazin* (Prothazin)
- *dimenhydrinat* (Travel Gum) – antiemetikum pro prevenci kinetózy
- *moxastin teoklát* (Kinedryl) – dtto
- *bisulepin* (Dithiaden) – možnost i.v. aplikace, premedikace před podáním kontrastu
- *ketotifen*
- *cyproheptadin* – zvyšuje chuť k jídlu

2. generace – méně sedativní než první (stále ale sedativní!), prodloužení QTc u starších, nové spíš ne?

- *cetirizin* (Zyrtec, Zodac, Analergin...)
- *levocetirizin* (Xyzal) – levotočivá forma cetirizinu, poloviční dávka
- *loratadin* (Claritine)
- *desloratadin* (Aerius) – Nová generace? Asi ne.
- *levokabastin* – nosní sprej, oční kapky
- *bilastin* (Xados) – nemá afinitu k M receptorům, nejméně sedativní!

Terapie akutní alergické reakce

1. *adrenalin* i.m. frakcionovaně
2. tekutinová resuscitace – *krystaloidy* (fyziologický roztok)
3. antihistaminikum i.v. – *bisulepin*
4. glukokortikoidy parenterálně – vysoké dávky *hydrokortizonu*
5. *bronchodilatancia*

Terapie polinózy

- **polinóza** = alergická sezonní rýma
- sezónní (senná) rýma, rinokonjunktivitida, méně často astmatické potíže

antihistaminika: *levokabastin, azelastin, ketotifen*

- II.generace systémově
- topické podání – nosní spreje a oční kapky

kortikosteroidy: *betametazon, budesonid, beklometazon*

- topické podání – nosní spreje
- základ léčby polinózy

dekongestiva = α_1 sympatomimetika: *oxymetazolin, tetrazylin*

- nosní i oční aplikace
- pouze krátkodobě

100. Farmakologie vitamínů A, E, D a jejich derivátů

Vitamín A (retinol)

- **účinky:** protektivní na zrak (fotosenzitivní barvivo), slizniční bariéra, růst epitelu
- **nedostatek:** šeroslepost, změny kůže a sliznic
- **nadbytek:** hepatopatie, hrubá kůže
- **otrava:** podrážděnost, anorexie, suchá kůže, krvácející ragády ústních koutků
- **kontraindikace:** gravidita (malformace plodu) – neměly by se jíst ani játra
- **deriváty** vitamínu A – retinoidy
 - o nearomatické
 - *tretinoin*
 - inhibuje mazové žlázy, způsobuje keratolýzu - **indikace:** léčba akné (topické podání)
 - systémové podání – indukce diferenciace myeloidních buněk – **indikace:** promyelocytární leukémie
 - *isotretinoin* – léčba nejtěžších forem akné
 - *adapalen* – syntetický analog
 - o aromatické
 - *acitretin*
 - **systémové** podání
 - **indikace:** psoriáza
 - nelze podat ženám ve fertilním věku – početí až 2 roky po ukončení terapie
 - **NÚ:** suchost kůže, keratinizace, GIT potíže, hepatopatie
 - *tazoreten* – **lokálně** u psoriázy

Vitamin E

- skupina látek, z nichž nejdůležitější je α -*tokoferol*
- antioxidant
- nebyla popsána avitaminóza
- **indikace**
 - o profylaxe deficitu – u malabsorpce, jaterních onemocnění, chronických průjmech
 - o pomocné léčivo u infekčních onemocnění, kožních onemocnění a poruchách menstruačního cyklu
- **NÚ** (ve velkém množství): GIT potíže, poruchy vidění, svalová slabost

Vitamín D (kalcitriol)

- **formy**

- vitamín D₂ – ergokalciferol – vzniká z ergosterolu
- vitamín D₃ – cholekalciferol – vzniká z cholesterolu (působením UV) – v játrech se přeměňuje na hydroxykalciferol, v ledvinách je dále hydroxylován na konečnou účinnou formu 1,25-dihydroxykalciferol (stimulována parathormonem a poklesem plazmatických koncentrací kalcia a fosfátů)
- **mechanismus účinku** – indukce transportních proteinů pro kalcium
- **klinické účinky**
 - střevo – podporuje vstřebávání kalcia a fosfátů
 - ledviny – podporuje reabsorpci kalcia a fosfátů
 - kost – aktivace činnosti osteoklastů
- **deficit** vitamínu D – malabsorpční syndrom, chronická onemocnění jater
- **podání** p.o.
- **indikace**
 - hypokalcémie u hypoparatyreózy, rachitida, malabsorpce – vitamín D₃ (levný)
 - renální osteopatie – 1,25-dihydroxykalciferol (kalcitriol) – při porušené funkci ledvin se nemůže přeměňovat na tento aktivní metabolit
 - těžké jaterní onemocnění – hydroxykalciferol – nemusí se už metabolizovat v játrech
- **deriváty** vit.D
 - *dihydrotachysterol* – v podobě perorálních kapek při těžké hypokalcémii (u hypoparatyreózy)
 - *kalcipotriol, takalcitol*
 - užití v dermatologii – ovlivnění specifických receptorů zodpovědných za diferenciaci buněk
 - **indikace:** mírná až střední psoriáza
 - **léková forma:** mast

101. Léky používané v terapii osteoporózy

ppt

Osteoporóza

- metabolické onemocnění skeletu
- zhoršení kostní kvality a úbytek kostního materiálu
- porucha mikroarchitektoniky kostí
- zvýšené riziko zlomenin
- **rizikové faktory**
 - ženské pohlaví, vyšší věk, běloši a asiati
 - kouření, alkohol, nízká hmotnost, nízká fyzická aktivita
 - časná menopauza, delší amenorrhea, vysoký příjem kofeinu, malnutrice
- **primární** (idiopatická, involuční): postmenopauzální, senilní
- **sekundární** – chronické endokrinní a metabolické choroby
 - imobilizující choroby
 - onemocnění GIT - malabsorpce
 - chronická onemocnění ledvin, jater
 - revmatické nemoci, chronický zánět
 - neoplazie (mnohočetný myelom, lymfomy, ca prostaty, plic)
 - endokrinní onemocnění: Cushing, hyperparathyreoidismus, hypertyreóza, diabetes mellitus, hypogonadismus
- **léky indukovaná** osteoporóza - léky snižující kostní hustotu:
 - glukokortikoidy
 - hormony štítné žlázy, inhibitory aromatáz
 - PPI
 - SSRI
 - antiepileptika
 - thiazolidindiony
 - inhibitory kalcineurinu
 - kličková diuretika
 - heparin, warfarin

Profylaxe a terapie osteoporózy

- cíl léčby
 - snížení morbidity a mortality v důsledku zlomenin a bolesti
 - snížení incidence zlomenin
 - obecná opatření – prevence pádů (včetně revize medikace!)
 - útlum resorpce kostní hmoty
 - podpora kostní novotvorby
 - dosažení co nejvyšší maximální BMD
 - stabilizace BMD a prevence ztrát kostní hmoty

nefarmakologická léčba

- mobilizace, zvýšení fyzické aktivity
- dostatečný přívod vápníku v potravě
- dostatečný přívod vit D (☼)
- úprava životního stylu (kouření, kofein, alkohol)
- prevence pádů: BZD, alfa blokátory, anticholinergní léčiva, sedativa, antihypertenziva

farmakologická léčba

a. suplementace kalcia

- formy: *kalcium karbonát*, *kalcium glukonát*, *kalcium citrát*, kombinované preparáty s vit. D
- ke snížení incidence obratlových zlomenin
- **podání:** per os - tbl, efervescentní tbl, výjimečně i.v., 1000 – 2000 mg/den (vč. diety)
- **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže, nefrolitiáza, lékové interakce

b. suplementace vitamínu D

- **mechanismus účinku:** zvyšují střevní resorpci vápníku
- **formy:** vit D₂ – *ergokalciferol* (rostliny), vit D₃ – *cholecalciferol*
- prevence non-vertebrálních zlomenin
- **podání:** p.o. kapky (Vigantol®), i.m., 600 – 800 IU/den, kombinované preparáty s Ca²⁺

c. bisfosfonáty

- syntetická analoga endogenního pyrofosfátu
- **mechanismus účinku**
 - chelatace na Ca²⁺
 - dlouhodobá kumulace v kostech v místě remodelace
 - po rozpuštění matrix uvolněny v blízkosti osteoklastu
 - (apoptóza osteoklastů), inhibice metab. cholesterolu v osteoklastu
 - ↓ osteoklastické resorpce kostí
 - velmi nízká biologická dostupnost (1 - 6 %)
- snížení rizika zlomenin obratlů - ne zcela jasný efekt na zlomeniny krčku femuru
- **nežádoucí účinky**
 - relat. vzácné, výskyt především po parenterálním podání
 - hypokalcémie
 - průjmy, přechodná renální insuficience
 - chřipkový syndrom
 - osteonekróza čelisti
 - typicky u pacientů s nádory
- *alendronát* (Fosamax®)
 - **indikace:** postmenopauzální osteoporóza
 - **dávkování:** 1× týdně p.o.
 - **nežádoucí účinky:** GIT obtíže, lokální podráždění sliznice horní části GIT, perforace jícnu
- *ibandronát* (Bonviva®): p.o. 150 mg 1× měsíčně, i.v. 3 mg 1× za 3 měsíce
 - nejčastěji používán
- *risedronát* (Risendros®): p.o. 1× týdně
- *zoledronát* (Zometa®)
 - prevence zlomenin u pacientů s kostními metastázami
 - analgetický účinek
 - i.v. 1× měsíčně

d. rekombinantní lidský parathormon - teriparatid

- aminoterminální 1-34 sekvence aminokyselin lidského parathormonu
- stimulace kostní novotvorby (ale i resorpce)
- **aplikace:** s.c. 1krát denně
- stimulace kostní novotvorby a jen přechodný vzestup kostní resorpce - kostní bilance ve prospěch novotvorby
- **nežádoucí účinky:** nauzea, křeče, zvýšené riziko osteosarkomu (?) (u myši)

e. Denosumab

- protilátka proti RANK ligandu, blokuje aktivaci jeho receptoru na povrchu osteoklastů
- inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů
- snižuje riziko zlomenin obratlů, non-vertebrálních zlomenin a zlomenin proximálního femuru
- **indikace:** osteoporóza u postmenopauzálních žen, muži se zvýšeným rizikem zlomenin (např. po hormonální ablaci pro rakovinu prostaty)
- **dávkování:** s.c. 1x za 6 měsíců
- **NÚ:** hypokalcemie (substituce před zahájením léčby), vzácně osteonekroza čelisti, kožní a jiné infekce

f. selektivní modulátory estrogenového receptoru - raloxifen

- parciální agonista (tkáňově selektivní)
 - o estrogenní agonismus: kost, játra
 - o estrogenní antagonismus: reprodukční tkáň
- snížení kostní resorpce + snížení rizika karcinomu prsu
- **indikace:** osteoporóza žen po menopauze
- **NÚ:** flebotrombózy, křeče

g. Kalcitonin – už se nepoužívá – riziko osteosarkomu

- syntetický lososí kalcitonin
- **mechanismus účinku:** přechodný funkční defekt osteoklastů
- má i analgetizující účinek (cestou opioidních receptorů)
- **aplikace:** s.c., i.m., i.v.

h. stroncium ranelát

- zvyšuje tvorbu kosti a blokuje kostní resorpci
- 2g denně p.o. suspenze
- **NÚ:** nauzea, průjem, riziko TEN a IM, riziko závažných kožních reakcí

102. Cytostatika - mechanismy účinku, zásady použití a nežádoucí účinky protinádorové chemoterapie

- **léčba nádorů**
 - o chirurgická
 - o radioterapie
 - o chemoterapie – málokdy kurativní
- 4 skupiny nádorů dle citlivosti k chemoterapii
- nádory, které lze vyléčit chemoterapií: ALL u dětí, Wilsonův tumor, Burkittův tumor, Hodgkinova choroba, Ewingův sarkom, choriokarcinom, retinoblastom, testikulární a ovariální nádory, histiocytární lymfom
- **zásady léčby**
 - o nutno zahájit co nejdříve
 - o kombinace cytostatik – zvýšení účinku, snížení NÚ
 - o dostatečně vysoké dávky – dávku limitující NÚ: hematotoxicita (ne nauzea)
 - o cyklické podávání (ne TKI)
 - o optimalizované intervaly
 - o léčit i po dosažení remise

Metody chemoterapie

- **Indukční léčba**
 - o první útočná chemoterapie s cílem navodit remisi choroby
- **Konsolidační léčba (intenzifikační)**
 - o změna kombinace má působit na bb necitlivé na indukční léčbu
- **Udržovací léčba**
 - o neprodlužuje bezpříznakové období

- dnes u solidních nádorů nepoužívaná (resp. nepoužívá se běžně – u klasických cytostaticích, bývají výjimky - TKI)
- **Reindukční léčba**
 - pozdní intenzifikace
 - ovlivnění zbytkové populace nádoru
- **Adjuvantní léčba**
 - doplňuje nebo zvyšuje účinnost jiné základní léčebné metody (chirurgický výkon, radioterapie)
 - zbytečná u nádorů s malou invazivitou (záleží na metastázách atp)
 - účelná u Wilmsova tumoru, Ca prsu, ovaria, osteosarkomu
 - podat co nejdříve po operaci
- **Neoadjuvantní léčba**
 - podání před chirurgickým výkonem nebo radioterapií
 - u dětských nádorů, sarkomů, osteosarkomů
 - ukáže se citlivost k chemoterapii (pro případnou následnou farmakologickou léčbu)
 - obvykle 3 cykly

Nežádoucí účinky

- **Společné**
 - poškození krve: komplexní, obvykle nejdříve granulocytopenie až pak trombocytopenie
 - léčba a prevence: CSF *filgrastim*, *pegfilgrastim*
 - GIT toxicita
 - nevolnost, zvracení (léčba a prevence antiemetiky - *Setrony*)
 - mukozitida (záněty sliznic), hemoragické průjemy
 - poškození kůže a adnex: alopecie (ale nemusí vždy), pigmentace, onycholýza, hand-foot syndrom (bolestivé zarudnutí na ploškách nohou a dlaních - *karmustin*)
 - poškození plic: intersticiální fibróza („cytostatická plíce“) – nej u *bleomycinu*, taky *methotrexát*
- **Typické**
 - kardiomyopatie – *antracykliny*, *mitoxantron* – kumulace, léčba jak srdeční selhání
 - poškození ledvin a močových cest
 - nepřímé – hyperurikémie (tumor lysis syndrom – sy nádorového rozpadu – uvolní se k. močová a tím dochází k poškození ledvin) – dostatečná hydratace, *alopurinol*
 - přímé – mechanicky (*methotrexát* precipituje v kyselém moči – podávání bikarbonátů k zvýšení pH moči), nefrotoxicita (*platiny*)

Alkylační látky

- struktura s reaktivní alkylovou skupinou (elektrofilní!)
- touto skupinou alkylují DNA a způsobují její defekty - nejsou-li tyto defekty záhy opraveny, buňka umírá
- účinnost alkylačních cytostatik je závislá na reparační funkci buňky
- odvozené od dusíkatého yperitu: *cyklofosfamid*, *busalfan*
- sloučeniny platiny: *cisplatina*, *karboplatina*, *oxaliplatina* – největší emetogenní efekt
- deriváty nitrosomočoviny: *karmustin*, *lomustin*, *bendamustin* (v kombinaci s *rituximabem* v léčbě CLL)

Interkalační látky

- vmezeření cytostatika mezi řetězce DNA
- cytostatická antibiotika: *daunorubicin*, *doxorubicin*, *aktinomycin D*
- kardiotoxická

Antimetabolity

- Analoga k. listové: *metotrexát* (u mozkových metastáz – dobře prochází HEB), *pemetrexed* (nemalobuněčný karcinom plic, mesotheliom pleury)
- Purinová analoga: *merkaptopurin* (součást Azathioprimu), *fludarabin*
- Pyrimidinová analoga: *fluoruracil*, *cytarabin*, *gemcitabin* (ca pankreatu, ovaria, prsu, plic)
- Deriváty epipodofylotoxinu – inhibitory topoizomerázy II: *teniposid*, *etoposid*
- Deriváty kamptotecinu – inhibitory topoizomerázy I: *topotekan*, *irinotekan*

Inhibitory mitózy

- inhibice polymerizace nebo depolymerizace mitotického vřeténka
- inhibice polymerace - Vinca alkaloidy (z barvínku): *vinkristin*, *vinblastin*, *vinorelbin*
- inhibice depolymerace - Taxany (z tisů): *paclitaxel*, *docetaxel*
- speciální rozpouštědla k i.v. – alergické reakce (premedikovat)

Hormonální léčba

- glukokortikoidy: *prednison* - akutní a chronické leukémie, Hodgkin a nonHodgkinove lymfomy
- progestiny: *megestrol* - Ca endometria, prsu
- anti-estrogeny: *tamoxifen* - Ca prsu
- inhibitory aromatáz: *anastrozol* - Ca prsu
- anti-adrogeny: *flutamid*, *bicalutamid* - Ca prostaty
- analoga gonadoliberinu: *leuprorelin* - Ca prostaty

Cílená léčba

- monoklonální protilátky
- inhibitory tyrozinkináz

103. Protinádorové monoklonální protilátky

Cílená léčba nádorů

- blokuje proliferaci buněk ovlivněním molekul potřebných pro růst nádoru
- skupiny
 - o monoklonální protilátky - váží se na specifické antigeny nádorové buňky
 - o malé molekuly způsobující inhibici tyrosinkináz

Cílové struktury, které mohou být ovlivněny

- povrchové antigeny nádorů (CD20, CD33, CD52)
- signální cesty geneticky podmíněných abnormalit nádoru (BCR-ABL, c-KIT, k-Ras)
- signální cesty stimulující růst epitelu (epidermoidní růstový faktor EGF a jeho receptor HER)
- angiogeneze (vaskulární endotelový růstový faktor VEGF)
- apoptóza – proteazom S26

Monoklonální protilátky

- *rituximab* – proti CD20 – nonhodgkinské lymfomy, CML
- *alemtuzumab* – proti CD52 – CLL
- *trastuzumab* – anti HER2 – Ca prsu
- *cetuximab* – anti r-EGFR – kolorektální Ca
- *bevacizumab* – anti VEGF – kolorektální karcinom, Ca prsu, Ca plic (off label makulární degenerace)
- odlišné spektrum **nežádoucích účinků**
 - o akneiformní rash – predikuje klinický efekt
 - o anafylaxe (*Cetuximab*)
 - do hodiny po 1. infuzi
 - podání za monitorace na KAR
 - o hypalbuminémie, edémy

Inhibitory proteazomů

- Proteazom = multikatalytický enzymový komplex, který hraje klíčovou roli v řízení proteinů kontrolujících vývoj bb cyklu a proces apoptózy
- *bortezomib* (maligní myelom)

Inhibitory tyrozinkináz

- *imatinib* - inhibitor bcr-abl - CML, ALL
- *ibrutinib* - inhib Brutonovy kinázy - CLL
- *erlotinib* - inhib. EGFR - Ca plic
- *sunitinib* - inhib. vícero tyrosin kináz - Ca ledvin, GIST

104. Léky používané v terapii benigní hyperplazie prostaty a erektilních dysfunkcí

Erektilní dysfunkce

- trvalá (6 měsíců trvající) neschopnost dosáhnout a/nebo udržet dostatečnou erekci pro uspokojivou sexuální aktivitu
- porucha vazodilatace
- incidence 10%

- prevalence se zvyšuje s věkem
- příčiny: psychogenní, organické, smíšené

Poléková erektilní dysfunkce 10-15%

- β blokátory, thiazidy
- antidepressiva – SSRI, TCAD, IMAD
- fenothiaziny, karbamazepin, risperidon
- antiandrogeny, LHRH analoga, estrogeny
- gemfibrozil, klobibrát
- levodopa
- H_2 antagonisté

α_2 sympatolytika – yohimbin

- alkaloid z kůry Carinanthal yohimbal
- zlepšení prokrvení v pánevní oblasti, ale příznivý účinek na erektilní dysfunkci není vysvětlitelný pouze tímto periferním způsobem
- centrální adrenergní, dopaminergní i serotoninergní působení
- p.o. 3xdenně, slabý účinek i slabé **nežádoucí účinky**: nespavost, pocení, bolesti břicha

dopaminergní agonisté – apomorfin

- dříve užíván jako emetikum
- centrální účinky přes oxytocinové dráhy
- aplikace sublinguálně 20 minut před pohlavním stykem
- riziko nadužívání, **NÚ**: zvracení, nauzea, bolesti hlavy, závrate

prostaglandiny alprostadil PGE_1

- nutné užití bezprostředně před pohlavním stykem – intrakavernózní aplikace – autoinjektor
- u nás se už nepoužívá, jinde jako gel intrauretrálně
- účinek za 5 – 15 minut, trvání 20-60min
- vasodilatační účinek
- **NÚ** lokální bolesti, hematom v místě aplikace, systémová vazodilatace, priapismus (erekce neodchází)

inhibitory fosfodiesterázy 5

- specifický **mechanismus účinku** – obnoví schopnost cév vazodilatace
 - o zabraňuje degradaci cGMP, který způsobuje fyziologickou relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles
 - o prodloužení proerektilního působení
 - o pro dosažení účinku je nezbytná stimulace
 - o neovlivňují libido, ejakulaci a orgasmus
- zesilují účinek nitrátů a látek uvolňujících NO
- selektivní k PDE5 (PDE6 sítnice, PDE11 hladká svalovina) – významné kvůli NÚ
- rozdíly v délce účinku a vzniku interakcí
- účinkují u organické poruchy v 66-80%
- *sildenafil* (Viagra): účinek 6-8 hod, nižší selektivita, **interakce** na CYP450 3A4
- *tadalafil* – účinek až 36 hodin, vysoká selektivita k PDE5
- **NÚ**:
 - o vazodilatace → bolest hlavy, závratě, rudnutí obličeje, vzácně tachykardie, arytmie
 - o poruchy vidění – porucha barvocitu, rozostřené vidění
 - o protrahovaná erekce, priapismus
 - o nespecifické příznaky – GIT nevolnosti, alergie, vyrážky
- **kontraindikace**: užívání nitrátů, jaterní cirhóza, hypotenze, onemocnění KVS, kde není vhodná sexuální aktivita, degenerativní poškození sítnice, poškození ledvin, inhibitory CYP 3A4
- **jiné indikace**:
 - o plicní hypertenze 3xdenně 20mg
 - o neonatologie – vrozené pravo-levé zkraty

antidepressiva (u příčiny psychogenní), **testosteron** (u poruch jeho tvorby a působení)

látky rostlinného původu– ty, které v močových cestách působí dráždivě

Benigní hyperplazie prostaty

- nejčastější urologické onemocnění
- 50% mužů nad 50 let
- adenom = zmnožení žlázové a stromální složky
- dochází ke zúžení prostatické části uretry

Terapie

- transuretrální resekce
- farmakologická (upraví symptomatologii, zpomalí progresi)

α_1 sympatolytika: *doxazosin, alfuzosin, tamsulosin*

- **mechanismus účinku:** snížení tonu svalstva kapsuly a stromatu
- **NÚ:** systémová vasodilatace – hypotenze, závratě, otoky, bolesti hlavy

inhibitory 5 α reduktázy: *finasterid*

- **mechanismus účinku:** snižují hladinu dihydrotestosteronu
- dochází ke snížení objemu prostaty až o 30%
- neovlivňuje fyziologické funkce testosteronu
- **NÚ** (malé): erektilní dysfunkce, snížení libida, reprodukční toxicita

látky rostlinného původu: *slivoň africká, americká trpasličí palma* - pochybné účinky

105. Léky používané v terapii glaukomu a věkem podmíněné makulární degenerace

Glaukom

- skupina klinicky podobných onemocnění různé etiologie, která způsobují neuropatii zrakového nervu a vedou k ireverzibilnímu poškození zrakových funkcí. Je to onemocnění multifaktoriální, pro jehož rozvoj je nejdůležitějším rizikovým faktorem zvýšený nitrooční tlak

Léčba

- **Cíle**
 - o zabránit progresi poškození optického nervu
 - o minimalizovat vedlejší účinky a komplikace léčby
 - o snížení nitroočního tlaku (NT)
 - snížení produkce nitrooční tekutiny
 - zvýšení odtoku uveosklerální cestou
 - zvýšení odtoku trávčinou
- **Postup** – monoterapie, vyměnit za jinou, dvojkombinace, jiná dvojkombinace, laser nebo chirurgie

Léky ke snížení produkce:

- **β -blokátory**
 - neselektivní: *timolol*
 - neselektivní s ISA: *carteolol*
 - selektivní k β_1 : *betaxolol*
 - zlepšení mikrocirkulace
 - **NÚ:** KVS, RS (neselektivní, bronchospasmus), zhoršení syndromu „suchého oka“
- **α_2 -sympatomimetika**
 - *brimonidin* (dualista – snižuje tvorbu tekutiny a zvyšuje její odtok uveosklerální cestou), *klonidin*
 - přímá neuroprotektce, **NÚ** – alergie
 - nesel. symaptomimetika – *adrenalin, dipiverfrin*
- **inhib. karboanhydrázy: *acetazolamid* (syst.), *dorzolamid* (lok.)**
 - lokálně i systémově
 - **NÚ** – parestezie a hypokalémie

Léky ke zvýšení odtoku:

- **Parasympatomimetika: *pilocarpin, karbachol***
 - **NÚ** – mióza (vtáhne a oploští rohovku), celkové pasy
- **Prostaglandiny: *latanoprost, travoprost, unoproston, prostamid***
 - **NÚ** – změny řas, pigmentace kůže v okolí, hyperémie

Poměr tvorby a odtoku komorové vody reguluje nitrooční tlak.

Glaukom s úzkým úhlem

- Vzácnější. Duhovka naléhá na rohovku, brání přístupu k Schlemmovu kanálu, vždy poškozena papila n. optici. Kromě farmakologické léčby chirurgický výkon.
- **MÚ:** snížení produkce komorové tekutiny (první 3 skupiny léčiv) řasnatým tělískem
- beta-blokátory: *timolol*
- inhibitory karboanhydrázy: *acetazolamid Diluran p.o., dorzolamid, brinzolamid*
- α -2 mimetika: *klonidin, brimonidin*
- osmoticky působící látky: *manitol, glycerol* – diuretika, na akutní záchvat glaukomu
- **problém:** léčivo se při prostupu k místu působení mnohonásobně ředí > nutno podat koncentrované, možné celkové NÚ v KVS, DS.
- **KI:** beta-blokátory u pacientů s těžkou srdeční insuficiencí, bradykardií, CHOPN

Glaukom se širokým úhlem

- Nedostatečný průtok trabekulárním labyrintem, neefektivní drenáž Schlemmova kanálu, nemusí být poškozen zrakový nerv
- Používají se všechny 3 skupiny léčiv a navíc:
- Parasympatomimetika
 - o *pilocarpin 1%* – **MÚ:** stimulace m. ciliaris a m. sphincter pupillae > rozšíření trabekul, lepší drenáž do Schlemmova kanálu. **NÚ:** mióza, šeroslepost.
- Deriváty prostaglandinů
 - o *latanoprost, bimatoprost* – **MÚ:** zvýšená drenáž do uveosklerálních vén. **NÚ:** tmavá pigmentace duhovky a řas

Léiva KI při glaukomu:

- o adrenalin ??, noradrenalin, β -2mimetika (léčba astmatu), pasy-lytika vč. spasmolytik, např. Algifen
- o tricyklická AD, některá antipsychotika, antiepileptika
- o kortikosteroidy

Fixní kombinace léčiv

timolol + pilokarpin

timolol + dorzolamid

timolol + latanoprost

Hyperosmolární látky

glyceron p.o., manitol i.v.

indikace: léčba těžkých stavů s vysokým NT

Neuroprotektce

ginko, memantin, bromovudin

- obrana nervu nezávisle na NT

Aplikace

- odtažení víčka, do spojiv vaku dané mn. kapek, po nakapání zavřít oči na minutu a stlačit slzné cesty (u kořene nosu)
- odstup mezi více antiglaukomatiky VŽDY minimálně 5 minut!

Věkem podmíněná makulární degenerace (AMG = age-related makulary degeneration)

Příznaky

- u lidí starších než 50 let, více ženy než muži
- nejčastější příčina slepoty starých lidí
- **příčina:** prorůstání novotvořených cév pod sítnicí > prosakování krve do sítnice, její otok a tvorba koláčovitých jizev se ztrátou zrakové funkce.
- zpočátku nenápadně – zhoršení při soumraku a za tmy, zamlžené vidění, nejasné barvy
- nejdříve jen jedno oko -> přijde se na to až pozdě
- druhé oko po několika letech (každý rok roste riziko o 10%, za 10 let je to jisté)
- subjektivně – zamlžený pohled, šedavá místa uprostřed zrakového pole, rozostřené vidění, rozvlněné a zprohýbané linie a písmena, neschopnost číst, rozeznávat známé tváře, barvy...
- později se tyto příznaky akcentují a jsou nevratné

- suchá (atrofická) forma – neschopnost ostře vidět místo, na které soustředí svůj zrak, střed rozmazaný, periferní vidění zůstává, později v centru pohledu šedá nebo černá skvrna - 85-90% nemocných s VPMD
- vlhká (exsudativní) forma – dochází k novotvorbě cév, prorůstají do okolí, krvácejí a následně fibrotizují; v 90% případů má za následek závažnou ztrátu zraku

Rizikové faktory

- považována za civilizační chorobu
- genetické faktory, pohlaví, věk, rasa (víc běloši), barva duhovky (více světlá barva), UV záření, kouření (>25/den), antioxidanty a vitaminy (málo vit. E, betakarotén, Zn), obezita (nezdravá strava + vysoký tlak)

Léčba AMD

- pro suchou formu lék neexistuje
- pro vlhkou formu lék zpomalující další progresi, nebo dokonce mírně zlepšující vadu, ale není možné zrak plně obnovit - > aspoň zlepšení kvality života
- Anti-VEGF injekce: *ranibizumab*, *bevacizumab*, *pegaptanib*
 - o potlačení růstových faktorů VEGF, které způsobují novotvorbu cév
 - o nitrooční injekce s protilátkami proti vzniku novotvořených cév a růstovému faktoru
 - o snižuje riziko ztráty zraku, efekt už po 6 týdnech
 - o výhodou účinnost a možnost aplikace u všech forem vlhké VPMD
- Laser, fotodynamická terapie (také s pomocí laseru), radioterapie, trabekulektomie, vitrektomie (vyjmutí části postiženého sklivce), extrakce oka

Ranibizumab (Lucentis®) - humanizovaná monoklonální protilátka proti lidskému VEGF-A, což je cévní endoteliální růstový faktor. Vazbou na tento růstový faktor brání jeho vazbě na receptory a tak zabraňuje proliferaci cév. Tím může zpomalovat neovaskulární (vlhkou formu AMD). Nedokáže chorobu vyléčit, ale dovede částečně obnovit zrak - pacienti získají další písmena na optotypu při tzv. BCVA (nejlepší korigovaná zraková ostrost; tj. s optimálními brýlemi vidí víc, než předtím). Podává se přímo do sklivce intravitreální injekcí, ale má i určité nežádoucí systémové účinky. Dává se jednou za měsíc 3 měsíce po sobě a dále dle odpovědi. **Nežádoucí účinky** jsou zvýšení nitroočního tlaku (podává se 0,05 ml) a spousta dalších očních komplikací (včetně slepoty). Systémové nežádoucí účinky jsou možné zvýšení rizika mrtvice a infarktu.

Existuje také *bevacizumab* - jiná protilátka proti VEGF, která je ovšem indikována v léčbě karcinomu střeva, prsu, plic a ledvin. Trik je v tom, že jde zřejmě stejně tak dobře použít do oka, ale jedna dávka je potom 50x levnější než *ranibizumab*.

Verteporfin (Visudyne®) - derivát porfyrinu, látka určená k tzv. fotodynamické terapii. Látka se aplikuje i.v. a po 15 minutách se laserem v oku aktivuje a poškozuje tam nově tvořené cévy. **Nežádoucí účinek** je opět možný IM po aplikaci (u lidí s KVS chorobou). Protože se podává systémově, neměli by pacienti po aplikaci na slunce, ale nedoporučuje se ani schovávat se do tmy, přiměřené světlo urychluje eliminaci léku z těla.

Pegaptanib (Macugen®) - jedná se o modifikovaný oligonukleotid, který se váže na VEGF a inaktivuje jej. **Mechanismus** je tedy podobný s ranibizumabem, ale není to protilátka. Váže se selektivně na VEGF165. Podává se do oka, jednou za 6 týdnů. Teoreticky je taky spojen s KVS **nežádoucími účinky**.

106. Léky používané při kardiopulmonální resuscitaci a při selhávání životně důležitých orgánů

Kardiopulmonální resuscitace

Je nutné ji zahájit při poruše jedné ze tří základních životních funkcí (vědomí, dýchání, srdeční činnosti). Zatímco u dýchání a srdeční činnosti hodnotíme pouze zda je u postiženého zachována či nikoliv, u vědomí je nutné umět rozeznat dva stavy – mdlobu a bezvědomí.

Náhlá srdeční zástava je hlavní příčinou smrti u dospělých v Evropě. 80 % těchto případů má kardiální příčinu nejčastěji na základě ischémie. Cca. 10 % má příčinu v jiném interním onemocnění a zbývajících 10 % má jiné příčiny jako např.: intoxikace, traumata, sebevražedné pokusy.

Farmakoterapie

Farmakoterapie má při resuscitaci za úkol zvýšit prokrvení důležitých orgánů (srdce, mozek) a navodit obnovení cirkulace (return of spontaneous circulation, ROSC).

Kyslík, tekutiny, léčba příčiny (antidota apod)

Možné způsoby podání léků při neodkladné resuscitaci

- **Perforní i.v.**
 - o terénu jde o optimální volbu podávání léku

- každou dávku léku by měl následovat bolus 20 ml tekutiny, urychlující její transport do centrálního řečiště
- **Centrální žilní katetr**
 - teoreticky umožní rychlejší účinek léku
 - může být KI k fibrinolytické terapii
 - obtížnost jeho zavádění.
- **Intraoseální podání**
 - doporučený, pokud nelze provést i.v. aplikaci
 - dávkování i účinky léků jsou v tomto případě srovnatelné s i.v. aplikací
- **Endotracheální podání**
 - prokazatelně absorbovány léky *adrenalin*, *vasopresin*, *lidokain*, *atropin* a *naloxon*
 - u *amiodaronu* nejsou k dispozici potřebná data
 - je třeba zvýšit dávkování 2–2,5× a dávku zředit v 5–10 ml sterilní vody
 - současné Guidlines pro Kardiopulmonální resuscitaci endotracheální podání nedoporučují

Léky doporučené k rutinnímu užívání při resuscitaci

Vazopresory

- *Adrenalin*: Vazokonstriktor s účinkem na α - i β -adrenergní receptory. Zvyšuje perfúzní tlak koronárních tepen a perfúzi mozku. i.v./i.o., dávka 1 mg každých 3–5 minut.
- *Vasopresin*: Nonadrenergní vazokonstriktor, jeho účinek je srovnatelný s adrenalinem. i.v./i.o.

Antiarytmika

- *Amiodaron*: Podává se u defibrilovatelných rytmů po třetím výboji. i.v./i.o., bolus 300 mg, druhá dávka 150 mg.
- *Lidokain*: Je považován za alternativu k *amiodaronu*, pokud tento není dostupný. i.v.
- *Magnesium sulfát*: Jeho použití je doporučeno jen při výskytu torsades de pointes

Léky nedoporučené k rutinnímu užívání při resuscitaci

- *Atropin*: Lék, dříve doporučovaný při PEA bradykardii a asystolii.
- *Sodium bikarbonát*: může vést k intracelulární acidóze nebo může při simultánním podání potlačit účinek katecholaminů. Jeho užití je doporučeno ve speciálních případech (např. předávkování tricyklickými antidepresivy)
- *Kalcium*: Nemá jednoznačné účinky.
- *Fibrinolytika*: Jejich podání je možné při zástavě s příčinou v plicní embolii.

Terapie u defibrilovatelného rytmu (shockable rhythm)

Týká se komorové fibrilace (VF) a komorové tachykardie (VT). Postupuje se podle schématu pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci. Po třetím výboji a následně se podává adrenalin a amiodaron (dávka a způsob podání výše).

Terapie u nedefibrilovatelného rytmu (non-shockable rhythm)

Doporučuje se okamžité podání adrenalinu, amiodaron se v tomto případě nepoužívá.

Ohrožující stavy – základ farmakoterapie

- Udržení krevního proudu, diurézy, předcházení infekcí, udržení vitálních funkcí
- O₂, ionty
- Vazopresory - Přímé neselektivní sympatomimetika (ovlivňují všechny typy adrenergních receptorů)
 - *noradrenalin*
 - primárně působí na cévy, nezvyšuje srdeční frekvenci, ta se spíše reflexně zpomalí
 - parenterální podání – kontinuální injekce
 - septický a kardiogenní šok – udržení TK
 - *adrenalin*
 - parenterální podání na počátku šoku; později se už nevstřebá, protože je na periférii edém, poději též intratracheálně (intubace + tracheální rourka)
 - DMS 1mg, DMD 2mg
 - KPR, anafylaktický šok (stabilizuje heparinocyty a blokuje uvolňování histaminu, bronchodilatační účinek)
- ATB
- Antihistaminika
- Hyper/hypoglykémie – *inzulin/glukóza*
- koloidní roztoky - makromolekulární struktura – snížený přestup do intersticia
 - tekutinová resuscitace
 - hypovolémie, šokové stavy, ztráty krve
 - udržení intravaskulárního objemu („volumexpandéry“)
 - udržení orgánové perfúze

- obnovení rovnováhy mezi potřebou a dodávkou kyslíku tkáním
- vždy v kombinaci s krystaloidními roztoky - nejdříve podat krystaloidní roztok, poměr krystaloid:koloid 4:1
- roztoky *glukózy*: nosný roztok pro léčiva a k náhradě ztrát vody, glukóza + inzulin slouží i k terapii hyperkalémie
- *manitol*: edém CNS, akutní glaukom, zvýšení diurézy v rané fázi renálního selhání, forsírovaná diurézy
- *hydroxyethylškrob*, *Sukcinylovaná želatina*, *albumin lidský*
- Podpora diurézy - furosemid

Akutní srdeční selhání

- důležitá je léčba příčiny
- nefarmakologické postupy: kyslík + umělá plicní ventilace (PEEP), eliminační metody, mechanické srdeční podpory
- *nitráty* (NTG nebo ISDN) i.v. + *furosemid* i.v. – kontinuální pomalé injekce
- bolus
 - symptomaticky: *digoxin*, *morfin*
 - oligurie – *dopamin* i.v.
 - snížený minutový srdeční výdej – *dobutamin* i.v.
 - bronchospasmus – *aminofylin* i.v.
 - pozitivní inotropní účinek: *dobutamin* (sympatomimetikum), *levosimendan* (vápníkový senzibilizátor), *milrinon* (inhibitor fosfodiesterázy)

Chronické srdeční selhání

- odstranění příčiny: léčba hypertenze, arytmií, IM..
- kontrola srdečního selhání dlouhodobě p.o.
 - snížení zátěže – klid, redukce váhy, vazodilatace
 - zlepšení kontrakility – pozitivně inotropní látky, kardiostimulace, transplantace
 - snížení retence vody a sodíku – omezení soli, diuretika
- potlačení škodlivé neurohumorální aktivity: inhibitory ACE, blokátoři AT-1, beta-blokátoři, blokátoři aldosteronu
- odstranění periferní vazokonstrikce: inhibitory ACE, vazodilatancia
- odstranění retence sodíku a vody: diuretika
- zvýšení kontrakility selhávajícího myokardu: léky s pozitivně inotropním účinkem, především *digoxin*

Jaterní selhání

- léčba příčiny: otrava *paracetamolem* – *N-acetylcystein*
- léčba koagulopatie: *mražená plasma*, *vitamin K*
- *spironolakton* a další diuretika (*furosemid*) – terapie ascitu
- *lactulosa*, *rifaximin* - profylaxe jaterní encefalopatie
- hepatoprotektiva: *silymarin*, *silibinin* - stabilizuje membrány hepatocytů
- *termipresin*, *lipresin*, *desmipresin* - analoga ADH, při krvácení z jícnových varixů
- beta blokátor (*propranolol*) snížení rizika krvácení z varixu

Poškození mozku

- akutní poruchy – CMP, trauma, intoxikace, delirium tremens
 - nootropika
 - **mechanismu účinku**: zlepšení metabolismu glukózy v mozku, vasodilatace v mozkovém řečišti
 - *piracetam* (Geratam)
 - **indikace**: ischemická CMP, toxické poškození mozku (postresuscitační encefalomalacie), dyslexie, dysgrafie, vazookluzivní krtize při kosáčkové anémii
 - **NÚ**: zvýšení rizika krvácení, poruchy spánku
 - *nimodipin* – prevence ischemické CMP (reaktivního vazospazmu) při subarachnoideálním krvácení
- edém mozku: *manitol*

Akutní selhání ledvin

- úprava objemu + vazopresorické léky
 - doplnění cirkulujícího objemu u pravých hypovolémií podle charakteru ztrát (*elektrolytové roztoky*, *plazma*, *krev*)
 - zlepšení efektivního plazmatického objemu u nepravých hypovolémií (*plazmexpandéry*, *albumin*, *plazma* či *krev*)
- obnovení diurézy při oligoanurii:
 - zajištění normovolémie – *furosemid*
 - *mannitol* při crush syndromu + myoglobinurie

- kontinuální podávání *dopaminu* → vazodilatace v ledvinách
- hyperkalémie: restrikce příjmu draslíku, při akutním ohrožení:
 - akutní hemodialýza (nejúčinnější)
 - calcium gluconicum/NaCl (inhibice membránového účinku K)
 - Glc/NaHCO₃ (podpora utilizace K v buňce)
- hypokalémie: suplementace K (*kalium chlorid*)

Chronické selhání ledvin

- nízkoproteinová dieta;
- úprava volémie (může být jak retence tekutin, tak dehydratace);
- při retenci tekutin *furosemid* → Na⁺ podáváme tolik, kolik se ho vylučuje močí;
- tendence k hyperkalemii → *furosemid*;
- akutní nebezpečí z hyperkalemie → 40 % *glukóza s inzulinem*, Ca-gluconicum;
- hypokalemie → podávání *kalia* p.o.;
- úprava metabolické acidózy (podávání *NaHCO3*);
- hypokalcemie → *CaCO3*, v těžších případech *vit. D*;
- hyperfosfatemie → restrikce příjmu fosfátů potravou, vazba fosfátů (Al(OH)₃, CaCO₃);
- úprava krevního obrazu – při anemii (Hb pod 100, HTK pod 0,3) rekombinantní EPO;
- léčba hypertenze (urychluje zánik reziduálních nefronů a progresi renální insuficience) – ACEI, BVK;
- hemodialýza – při vzestupu kreatinemie nad 500 μmol/l.

Respirační insuficience

- léčba základního onemocnění
- úprava hypoxie a hyperkapnie – dodávka kyslíku
- dostatečný srdeční výdej, SpO₂ > 90 %, hematokrit > 30 %