

VYPRACOVANÉ OTÁZKY 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, prekursor, 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 adrenergních 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 analogy
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
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. Antidiarrhoika 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, tigecyklin, chloramfenikol, kotrimoxazol

- 87.** Makrolidová antibiotika a linkosamidy
- 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 sliznice; 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
 - s **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

- Právě roztoky nebo neprávě roztoky (suspenze, emulze) léčivých látek ve vhodném rozpouštědle
- Dělí se na roztoky k vnitřnímu a roztoky k užití jinému
- Vehikula tekutých lékových forem:
 - Voda
 - Aqua purificata – čištěná voda, vyrábí se destilací z vody, která vyhovuje požadavkům na pitnou vodu
 - Aqua pro injectione – nepyrogenní voda sterilizovaná v autoklávu
 - Líh
 - 96% (etanolum 96%)
 - Koncentrovaný líh = spiritus concentratus (etanolum 85%)
 - Zředěný líh = spiritus dilutus (etanolum 60%)
 - Olej
 - Helianthi oleum = slunečnicový olej
 - Olivae oleum = olivový olej
 - Oleum pro injectione = neutrální slunečnicový nebo olivový olej s číslem kyselosti pod 0,3 k přípravě parenterálních a očních přípravků
 - Ricini oleum = ricinový olej, laxativum, působí v tenkém střevě
 - Iecoris aselli oleum = rybí tuk, z jater tresky skvrnitě, vysoký obsah vit A a D
- Adjuvantia a korigencia tekutých lékových forem:
 - Sirupy
 - Korigencia chuti, vůně, barvy, využití v pediatrii
 - Přidávají se k perorálním roztokům v množství asi 20%
 - mukolytika, antitusika, Fe, antihistaminika
 - sirupus simplex = prostý sirup = 64% roztok sacharosy = nasycený (nasycený sám sebe konzervuje, nerostou v něm bakterie), invertní cukr = samostatná glukóza a fruktoza (rozštěpená sacharóza)
 - sirupus aurantii = pomerančový
 - sirupus thymi compositus = složený tymiánový sirup
 - sirupus ipecacuanhae = ipekakuanový
 - Silice = olea etherea = eterické oleje
 - Těkavé olejovité kapaliny
 - Rozpustné v líhu a olejích
 - Korigentia vůně, některé mají i adjuvantní účinky (např. expektorační)
 - Anisi etheroleum = anýzová silice

- Foeniculi etheroleum = fenyklová
- Eucalypti etheroleum = eukalyptová
- Aurantii amari etheroleum – pomerančová silice
- Citrii etheroleum – citronová silice

ROZTOKY

1g vodného roztoku = 1ml = 20 kapek

1 g lihového roztoku = 50 kapek

1 g olejového roztoku = 40 kapek

1 polévková lžíce = 15g vodného roztoku = 15 ml jakéhokoli roztoku

1 čajová lžička = 5g vodného roztoku = 5 ml jakéhokoli roztoku

Olejové roztoky – roztok lipofilních látek v olejích, např. Vigantol (vit D)

Kapky = guttae, ve formě kapek se předepisují silně účinná léčiva, u kterých je nutné přesnější dávkování, celkové množství obvykle 20 kapek, v kapacích lahvičkách (vitrum guttatum) nebo v lahvičce s kapátkem (guttatorium), ve formě kapek např. Algifen, Tramadol

Aromatické vody (aquae aromaticae)

- Vodné roztoky silic z aromatických rostlin (např. z máty peprné)
- Aqua carminativa = větrová voda, u meteorismu

Tinktury – koncentrované lihové výluhy z drog určené k perorální aplikaci

- Tinctura amara = hořká tinktura, zlepšuje chuť k jídlu, může být nahrazena aperitivem
- Valerinae tinctura = kozlíková tinktura, slabé sedativum a hypnotikum

SUSPENZE

- Koloidní disperze pevných látek v kapalném vehikulu
- Používány spíše k vnějšímu užití, k vnitřnímu jsou používány málo
- K vnitřnímu: např. antacida (směs hydroxidu hořečnatého s oxidem hlinitým, přípravky Anacid, Maalox) nebo mukoprotektiva (sukralfát), před použitím nutno protřepat

EMULZE

- Koloidní disperze 2 kapalných, vzájemně nemísitelných složek, z nichž jedna je ve druhé rozptýlena ve formě drobných kapek
- Stabilizace pomocí emulgátorů
- Dělíme je na emulze typu voda v oleji (v/o) nebo olej ve vodě (o/v)
- K vnitřnímu užití např. fytomenadion (vit K), simetikon (Espumizan)

Tuhé lékové formy

Prášky (pulvis)

- Jsou sypké přípravky tuhých na určitý stupeň rozdrobněných léčivých a pomocných látek.
- Dělí se na prášky pro vnitřní užití a pro užití jiné, na jednoduché a složené, na nedělené a dělené

Nedělené – pro vnitřní užití lze používat jen málo účinná léčiva, např. salinická projímadla, síran sodný (Glauberova sůl) a síran hořečnatý (hořká sůl)

Dělené

- účinnější látky (musí být přesně děleny do kapslí – jednoduché a správné dávkování)
- nesmí se vysypávat ani kousat
- želatinové kapsle (capsulae gelatinosae) – obsah 0,1 – 1g prášku, pokud je dávka léčivé látky menší, musí se doplnit indiferentním práškovým základem (nejčastěji laktoza)
- enterosolventní tvrzené kapsle – rozloží se až v tenkém střevě

Tablety (tabletae)

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 – rychlý nástup účinku), žvýkácké tablety (antileukotrieny,

antacida), buklální tableta (orodisperzní, vstřebává se v puse, nepolyká se, rychlý nástup účinku, obchází játra, vhodné u P s nevolností, tabletu z žaludku by vyvraceli – např. P po chemoterapii), sublingvální tableta

Potahované tablety = tabulettae obductae = obduktety: 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 (dražování = potahování cukrem), potahované a s nalisovaným obalem.

Retardované tablety = retardettae = retardety = tablety s řízeným uvolňováním: 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.
- retardety nesmí být před použitím narušeny – došlo by k nárazovému uvolnění celé dávky, může dojít k předávkování! – proto se nesmí drtit a podávat sondou, některé s dělicí rýhou mohou být děleny (ne všechny)
- po předávkování retardetou nestačí vypláchnout žaludek – to, co zůstalo ve střevě, se ještě dlouho vstřebává – proto podáváme P roztok, který se pije před kolonoskopií (makrogol – Forlax, Fortrans)
- retardety se hodí pro léčiva s krátkým eliminačním poločasem (nifedipin, karbamazepin), vhodné pro stabilizaci plazmatických hladin léčiv (theofylin, morfin, lithium, levodopa)
- nehodí se pro P se zvýšenou motilitou GIT (dřív, než se vstřebá léčivo, je tableta venku) nebo když hrozí zadržení tablety v místě překážky a lokální agresivní působení v daném místě

Vliv lékové formy na farmakokinetiku

- Tekuté lékové formy: rychlé vstřebávání (akutní pomoc), snadné polykání, dobré u dětí, nevýhodou je menší trvanlivost, chyby v dávkování (kapky – snadno dám pár kapek víc nebo míň)
- Pevné: pomalejší vstřebávání (výhoda u ATB, hypertenziv), hůř se polykají, jednoduché užívání – nejsou chyby v dávkování, lepší trvanlivost

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. entersolventní 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

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 rozdílu 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 (intradermální?) - 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. *fentyoin*, *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 okrsku 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. intrathekální (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 (nizkomolekulární hepariny).

Požadavek na sterilizaci (Sterilizetur!), většinou se požaduje izotonický a izoacidní roztok

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 *nitrátů, 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 určeny 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 jejich 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 infuzní 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 plasmy
 - riziko ovlivnění acidobazické rovnováhy – hyperchloremická a diluční acidoza, hyperchloremie
- a) **Fyziologický roztok** - Natrii chloridi infusio isotonica, zkratka F1/1
- (všechny roztoky mohou být v hypoionních formách, tedy smísené s 5% roztokem glukózy, např F1/2 = poloviční fyziologický roztok)
 - izotonický (0,9%) roztok NaCl, ale zcela nefyziologický (název vychází z toho, že ho první užívali fyziologové)
 - 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): hyperchloremie, 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 pufrační 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 Ca^{2+} – inkompatibilita

2. Alkalóza

- příčiny např. zvracení, NGS, diuretika
- typicky doprovázena hypokalémií
- méně závažná: fyziologický roztok, 10% NaCl, 7,5% KCl
- závažnější: NH_4Cl nebo arginin-hydrochlorid
 - $(\text{mmol}) = \text{t.hm. (kg)} \times 0,3 \times \text{deficit bází (mmol/l)}$ – 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, 1 ml obsahuje 1 mmol KCl, vždy ředit (např. do F1/1) , max. 2 amp do 500 ml fyziologického roztoku (koncentrace KCl v infuzi nesmí přesáhnout 40 mmol a max rychlost podání je 20 mmol/h)

4. Hypomagnezémie

- méně závažná: suplementace tabletami
- závažná: 10% nebo 20% magnesií 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 léčivými

6. Hyponatrémie

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

4. Infuzní roztoky cukrů, volumexpandéry

Koloidní roztoky

- polydisperzní roztoky makromolekulárních sacharidů (makromolekuly – 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%
- Glucosi infusio 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, diabetické ketoacidozy
- 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
- Injekce 40% glukózy o objemu 10 ml se používají k terapii hypoglykemického komatu

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

- Cukerný alkohol, nemetabolizovatelný sacharid, neproniká do tkání
- 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 (při oligurii), forsírovaná diuréza

Hydroxyethylškrob – Voluven®, Tetraspan®

- 6% – izoonkotický – doplnění objemu teoreticky odpovídající dávce
- 10% – hyperonkotický – expanze plazmatického objemu = volumoexpandér, expanze asi 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 × 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% – Gelatina succinata 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 výtěhu leukocytů při leukoaféze
- 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 lékové formy pro užití v dermatologii a jejich terapeutické použití

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

- Vodný roztok 3% peroxidu vodíku (hydrogenii peroxidum) – dezinfekční, oxidační, bělicí účinky
- Roztok manganistanu draselného (kalii permanganas, hypermangan) – antiseptický účinek, na bakteriální, mykotické kožní infekce, koupele při bércoých vředech, nadměrném pocení nohou
- Acidum boricum – antiseptický účinek, obsažena v Jarishově roztoku
- Adstringentní (=svíravý) účinek – 1-3% roztok taninu (taninum) a 1% roztok dusičnanu stříbrného (argenti nitras), resorcinolum
- Novikovův roztok – ke krytí a dezinfekci ran v chirurgických oborech

Lihové roztoky používáme jako antiseptika, k ochlazení nebo vysušení a odmaštění kůže. Alkoholy usnadňují rozpouštění málo rozpustných látek (jod, kys acetylsalicylová)

- Jodglycerin (Iodi solutio glycerolica) – antiseptický, k potírání sliznic
- Jodová tinktura (Iodi solutio ethanolica), jod je dále v Lugolově roztoku (Iodi solutio aquosa)
- Jodpovidon ve vodných, lihových nebo vodně-glycerolových roztocích je součástí HVLP přípravků, např. Betadine
- Salicylový líh – (ASA a etanol), působí antisepticky
- Chlumského roztok – obsahuje fenol a kafr, u hnisavých zánětů ve stomatologii a ortopedii

Suspence

- Višněvského balzám – na zhmožděnin, k urychlení hojení, z peruánského balzámu a tribromofenolátu bismutitého v ricinovém oleji
- **Tekuté pudry (pulves adspersorii liquidi)** - užívané jako dermatologická externa. Jejich účinek je podobný jako u zásypů, ale intenzivnější. Odpařováním kapalná fáze se zvyšuje jejich protizánětlivý účinek
 - Pevná fáze: zinci oxidum (protizánětlivý, adstringentní účinek) a talcum (zvyšuje odpařování kapalná fáze, lne k pokožce)
 - Tekutá fáze: aqua purificata (místo vody mohou být použity roztoky koloidů, např. bentonitová magma) a glycerol (zvláčňuje kůži, zvyšuje její smáčivost, čímž zlepšuje přilnavost suspenze), přídavek lihu má chladivý a protisvědivý účinek
 - Nejobvyklejší tekutý pudr: zinci oxidi suspensio (oficinální) – talcum, zinci oxidum, glycerol a bentonit
 - Účinné látky: chladivě působící mentol, naftol, ichtamol (ichtammolum), antisepticky působící kys acetylsalicylová (ta je inkompatibilní s oxidem zinečnatým nesmí být použity spolu)
 - V subskripci: D. ad vitrum cum collo amplo (dej do lahvičky se širokým hrdlem)
 - Před použitím protřepat

Emulze

- Emulze k zevnímu užití jsou nazývány linimenta (mazání) nebo emulzní omývadla (lotiones emulzae)
- Zvláčňují pokožku, nevysušují
- Emulze benzyl-benzoátu k léčbě svrabu

Tuhé

Prášky nedělené

Takto jsou předepisovány především zásypy (pulveres adspersorii), 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. Vehikula – oxid titaničitý nebo směs zinci oxidum a talcum. Účinné látky: kys acetylsalicylová, mentol (mentholum racemikum), ichtamol (ichtammolum) a jiné. V subskripci: D. ad scatulam adspersorium

Plynné

- **Léčivé pěny (spumae medicatae)** - 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.
 - Triamcinolon drm spm – kombinace triamcinolonu (kortikoid) a kloroxinu (antimykotický), akutní kožní záněty
 - Enyper – s kys mléčnou, urychlení hojení

Polotuhé

- Skládají se z jednoduchého nebo složeného základu, obsahují rozpuštěné nebo rozptýlené (dispergované) účinné látky, mají homogenní vzhled
- Určené k aplikaci na kůži nebo slizniční povrchy
- Účinné látky působí jak na površích, tak v hlubších vrstvách, mohou se vstřebávat do systémové cirkulace
- Masti, pasty, krémy, gely

Masti (unguenta)

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.

Masťové základy:

- Opticky homogenní (výskyt sraženin a jiných nehomogenit svědčí o špatné kvalitě)
- Jednotlivé základy se kombinují → vznikají kompozitní masťové základy
- jsou **hydrofilní** (mísitelné s vodou) nebo **hydrofobní** (mísitelné s oleji, s vodou se nemísí vůbec nebo omezeně)
- hydrofobní:
 - vazelina – žlutá (vaselinum flavum) a z ní čištěním připravená bílá (vaselinum album, hodí se na oční léčkové formy, dětské masti), připraveny z ropy, čím víc vazeliny, tím mastnější, kryje a chrání povrch kůže, brání vysychání, nevstřebává se
 - parafin – tekutý (paraffinum liquidum, ať je mast měkčí) a pevný (paraffinum solidum)
 - bílý a žlutý včelí vosk (cera alba, cera flava)
 - adeps suillus stabilizatus – stabilizované vepřové sádlo, výhoda živočišných a rostlinných tuků (oproti vazelině z ropy) – podobné kožnímu mazu, dobře se vstřebávají, nevýhoda – žluknou, malá trvanlivost
- hydrofobní emulzní (typu voda v oleji): vosk z ovčí vlny (cera laney) a hydratovaný vosk z ovčí vlny (cera laney hydrosa), používají se jako emulgátory
- kompozitní základy hydrofobní: Synderman (žlutá vazelina, tekutý parafin, vosk z ovčí vlny), Ung. simplex (vepřové sádlo, bílý včelí vosk a cetylalkohol), Ung. ophtalmicum simplex = Oculentum simplex
- hydrofilní: makrogol = polyethylenglykol (unguentum macrogoli, je to kompozitní základ)
- hydrofilní emulzní – typu olej ve vodě, Unguentum emulsificans anionicus, Ung. emulsificans nonionicus (oficinní kompozitní přípravky), Aquasorb, Neoquasorb (HVLP)

Jako účinné látky se formou IPLP předepisují:

- *kyselina salicylová (acidum salicylicum)* – ve 2% - 5% koncentraci působí desinfekčně a keratoplasticky, tj. podporuje novotvorbu pokožky, ve vyšších koncentracích 10% - 20% naopak působí keratolyticky (pozor při aplikaci na popáleniny – usnadněno vstřebávání, nebo na velké povrchy – zvláště u dětí, může dojít k intoxikaci), součást Ondřejovy masti k léčbě opruzenin a dětských dermatitid
- *kyselina boritá (acidum boricum)* v 5% - 10% koncentraci působí mírně desinfekčně a urychluje epitelizaci,
- *kamenouhelný dehet (lithanthracis pix)* v 3%, 5% až 10% na chronické ekzémy nebo ke „slupovacím“ kůrám, působí nefrotoxicky, fotosenzitivita, zápach (po jejich aplikaci pacientům už nepřijdou původní projevy tak hrozné :D)

Podle masťového základu: 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 kůže se špatně odstraňují (tam jsou vhodnější hydrofilní krémy nebo gely, které lze vymýt). Jemné promaštění pokožky malým množstvím přípravku bez krytí obzorem působí spíše povrchověji, zatímco intenzivní vtírání zesiluje penetraci. Penetraci lze zvýšit i okluzí, 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.

V subskripci: adjustace buď do kelímku (olla) nebo kovových tub (tuba metallica)

Krémy

Vmícháme-li do masťového základu s pomocí emulgátoru 10 % a více vody, vznikne krém. Mastné krémy (v kosmetice známé jako noční, výživné) jsou emulze typu v/o, nemastné krémy (denní, hydratační) - emulze typu o/v. Krémy jsou dobře smývatelné vodou. Hodí se pro přípravu IPLP, které se mají aplikovat do kštic a intertriginozních míst (místa vlhké zapáčky). Příklad- cremor refrigerans = chladivý krém

Pasty

- plasticky deformovatelné suspenzní léčivé přípravky, které na rozdíl od mastí a krémů obsahují vysoký podíl (minimálně 25% - maximálně 50%) pevných částic
- směsi masťových základů s pevnými pomocnými látkami, z nichž je nejčastěji používán *oxid zinečnatý (zinci oxidum)*, *mastek (talcum)*, *škrob (amylum)* nebo *uhlíčitán vápenatý (calcii carbonas)*
- *zinci oxidi pasta* – kompozitní základ
- měkké (neboli chladivé) nebo tuhé
- Pasty jsou tužší a sušší než masti (hůř se roztírají)
- 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 (účinek lze také zvýšit okluzí)
- k ochraně pokožky kolem mokvajících vředů, ze kterých vytéká exudát (nanáší se ve vyšší vrstvě)

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 kštic nebo na ochlupené části těla. Jako příklad může sloužit Polysan – gel hydroxidu hořečnatého s protizánětlivým, zklidňujícím a adstringentním (svíravým) účinkem.

Mimo dermatologii jsou používána gelová externa s obsahem lokálních anestetik (*trimekain*, přípravek Mesocain gel) k povrchové kožní a slizniční anestezii, dále s obsahem antihistaminik (Fenistil gel). 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*, *fentanyl* či *nikotin* při odvyk. kůře 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 sublinguální 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 lízátko (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 dávám 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

Čípky – rychlý nástup účinku, rychlejší než orální aplikace, obchází játra. 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* (ve formě gelu, u febrilních či epileptických stavů, venepunkce by u P v záchvatu křeči nebyla možná).

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 stereoizomer efedrinu a prekursor metamfetaminu a příbuzných látek, takže je často ve velkém nakupován i amatérskými chemiky, kteří rýmou rozhodně netrpí.

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 rozprašeny v jemnou mlhu -aerosol (mikrodispersní spray). Inhalují se či instilují též jemně rozptýlené prachy, jež účinkují v DC. Záleží na velikosti částec, 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 (plyn, kapalina nebo pevná látka dispergovaná v plyném vehikulu, vyrábějí se jako přípravky pro aerodisperze, tedy aerodisperze z nich vzniká až při aplikaci) 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 díky propelentům (=kapaliny nebo plyny do tlakových nádobek), obvykle jsou to zkapalněné plyny (propan, butan nebo freony – kvůli ochraně ozonové vrstvy se nepoužívají). 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 ovládní. 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

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 (piezoelektrický jev = schopnost krystalu vytvářet elektrické napětí při jeho deformaci), 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 použití 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.

(MEDICINÁLNÍ PLYNY (GASA MEDICATA) = plyny používané k léčebným a diagnostickým účelům aplikované nejčastěji inhalací. Vyrábějí se a skladují v tlakových lahvích, ze kterých se aplikují pomocí redukčních ventilů. Musí splňovat požadavky lékopisu a příslušných státních norem. Patří sem především kyslík (oxygenum), který je základní součástí léčby všech závažných akutních stavů, inhalační celkové anestetikum oxid dusný (nitrogenii oxidum) a dusík (nitrogenum)

AERODISPERZE (AERODISPERSIONES) = plyn, kapalina nebo pevná látka dispergovaná v plyném vehikulu, vyrábějí se jako přípravky pro aerodisperze, tedy aerodisperze z nich vzniká až při aplikaci, krom těch k inhalačnímu podání sem patří:

- kapalná inhalační celková anestetika (nejčastěji používané jsou sevofluran a isofluran)
- nosní spreje
- karbetopendecin (Septonex), jódpovidon (Jox), hexetidin s tetrakainem (Stopangin) – k topické orofaryngeální aplikaci
- k slizniční lokální anestezii v ORL, stomatologii a před intubací je určen například lidokain (Xylocaine)
- k urychlení hojení povrchových kožních defektů nebo lehčích popálenin je oblíbený dexpanthenol (Panthenol)
- ze systémově účinných látek nitráty nitroglycerin (Nitromint) a izosorbiddinitrát (Iso Mack), aplikované na sliznici dutiny ústní u akutní anginy pectoris

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

Oční lékové formy (ocularia)

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.

Tekuté

Oční kapky (oculoguttae)

Aplikují se do spojivkového vaku – NIKDY ne kapátko, ať se nemusí otvírat lahvička (znesterilnění). 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.

Izoosmotické (aplikace roztoku jiné osmolarity než má slzná tekutina, je bolestivá), izoacidní, sterilní. Základem je aqua pro injectione. Z účinných látek, které jsou předepisovány do individuálně připravovaných očních kapek je třeba zmínit antiseptika (*dusičnan stříbrný*, *kyselina boritá*), adstringentně – chronické neinfekční konjunktivitidy (*síran zinečnatý – zinci sulfas*), mydriatika: terapeutická (dlouhodobý účinek k terapii iridocyklitidy nebo 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 = Optalmo-Septonex*), antibiotika a chemoterapeutika (*tobramycin*, *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* – betablokátor, *pilocarpin* – parasympatomimetikum, *adrenalin* – alfa1sympatomimetikum, *klonidin* – alfa2sympatomimetikum, *dorzolamid* – inhibitor karboanhydrázy, *latanoprost* – analog prostaglandinů).

Oční vody (aquae ophthalmicae)

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

Polotuhé (oculenta)

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 (*bacillum vitreum*), nebo kónickým zakončením kovové tubičky. Doba použitelnosti je do 7 dnů.

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

Vehikulem je Unguentum ophthalmicum simplex = oculentum simplex. 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 (nasalia)

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

Nosní kapky (rhinoguttae)

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. Nemusí být sterilní, ale může být i požadavek na sterilitu, izoaciditu, izoosmolaritu – požadavek nutno vyznačit v preskripci (izoacidae, izotonicae, sterilizetur!).

Z účinných látek předepisujeme do individuálně připravovaných kapek dekonjestivně 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 dekonjestivně působící (*xylometazolin* = *Olynth*, *nafazolin*, *tetryzolin*), H1-antihistaminika (*antazolin*), epitelizačně a regeneračně působící (α -*tokoferol*), antiseptikum (*karbetopendecin* - *Mukoseptonex*).

Nosní spreje

Jsou určeny ke vstříkování 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).

Ušní lékové formy (auricularia)

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 (otagogutiae)

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 (globuli vaginales)

Jsou také nazývány vaginální globulky. Jedná se o tuhé přípravky kulovitěho nebo jiného (oválného, 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 *jódovidon* 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.)
- vaginální roztoky (*jódovidon*, *polykresulen*).

10. Absorpce léčiv, biologická dostupnost, faktory ovlivňující absorpci

Farmakokinetika=osud léčiva v těle (co dělá tělo s lékem), fáze (L)ADME=(liberace), absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece
Farmakodynamika = mechanismus účinku léku (co dělá lék s tělem)

Absorpce je přestup (účinné) látky do krevního oběhu (biofáze), 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) – dá se obejít krátký poločas léku jeho pomalým uvolňováním (retardované tablety, depotní injekce).

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

Veličiny popisující absorpci: maximální hladina (C_{max}), čas do maximální hladiny (T_{max}), plocha pod křivkou (AUC, area under the concentration-time curve) a biologická dostupnost (označovaná jako F).

T_{max}: okamžik, kdy se rychlost vylučování (roste s rostoucí koncentrací léčiva v těle) rovná rychlosti vstřebávání (klesá s klesající koncentrací léčiva v GIT) – je třeba si uvědomit, že fáze ADME probíhají všechny současně.

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 enterocytu, ale je z něj aktivně čerpána zpět do lumen střeva
- látka pronikne do enterocytu 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**.

Není problém, když je F malá (dá se prostě větší dávka), ale když je F nepředvídatelná (třeba 70 plus minus 30%)

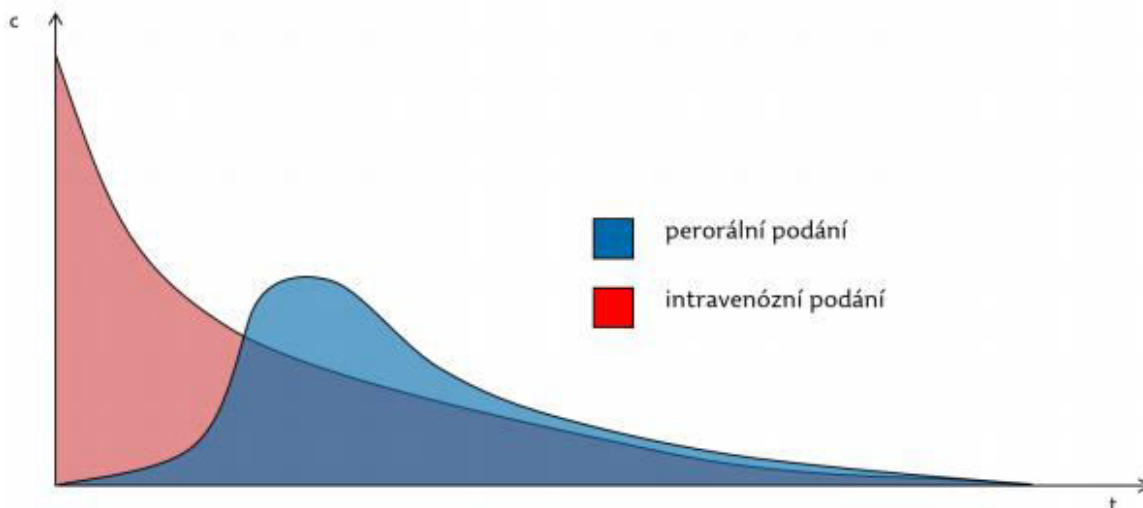
F může být různé u rychlého podání (normální tableta) a pomalého podání (retardovaná tableta) – u pomalého podání mají játra více času metabolizovat a presystémová eliminace je větší, při rychlém podání může dojít k nasycení enzymů v játrech a FPE se sníží.

FPE (first pass efekt) se sníží i při rektálním podání (obchází játra) a onemocnění jater (potokavální spojky – obcházení jater, snížená fce jater a tím i metabolizace léčiva).

C_{max} – neříká nic o expozici léku (jak moc je organismus léku vystaven), lépe to popisuje AUC

AUC = plocha pod křivkou = integrál koncentrace v čase, zjednodušeně koncentrace krát čas

$$AUC = \text{koncentrace} \cdot \text{čas} = \int_{t=0}^{t=\infty} c \cdot dt$$
$$AUC = \frac{D \cdot F}{CL} = \frac{\text{hmotnost}}{\frac{\text{objem}}{\text{čas}}} = \frac{\text{hmotnost}}{\text{objem}} \cdot \text{čas}$$



Z porovnání AUC po i.v. podání a AUC po per os podání zjistíme biologickou dostupost léčiva F (po podání stejné dávky per os a iv srovnáváme procentuální velikost AUC, např. pokud AUC po per os podání tvoří 60% AUC po i.v. podání, pak $F=60\%$)

Faktory ovlivňující adsorbci

- aplikace, koncentrace látky, přítomnost jiných látek (jídlo), plocha absorpce, délka kontaktu, prokrvení místa
- **ze strany léčiva:**
 - velikost částic (menší lépe)
 - liposolubilita – lipofilnější lépe
 - náboj (bez náboje lépe)
 - pK_a (= pH , při kterém je látka z poloviny ionizovaná) a pH , kyseliny se lépe vstřebávají v kyselém prostředí, zásadité zase v zásaditě
 - tvorba komplexů s dvojmocnými ionty (např. tetracykliny a Ca^{2+}), vazba na transportní systémy
- **ze strany organismu:**
 - doba strávená ve střevě (průjem či projímadla zkrátí dobu kontaktu, dá se využít např. při předávkování retardovanými tabletami)
 - plocha a propustnost střeva (po resekcích a při zánětech může být vstřebávání změněno)
 - prokrvení (tohle je extra důležité – kde neteče krev, tam se nevstřebává lék)
 - lékové interakce (např. dvojmocné ionty obsažené třeba v antacidech [Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}] mohou vytvářet s některými léky nevstřebatelné cheláty, známá je takováto interakce mezi mlékem a tetracyklinem)
 - stáří
 - těhotenství
 - infekce, nemoci
 - mikrobiom plocha

Léky se mohou navzájem ovlivňovat na úrovni presystémové eliminace (ovlivnění eliminačních enzymů, transportérů), tvorbou komplexů (antacida a tetracykliny), ovlivněním pH , ovlivněním motility.

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 nabitě – 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, obejití 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%, hypertenzní krize
 - inhalační: antiastmatika, kortikoidy
 - nasální: aerosol, benzodiazepiny, opiáty, nespoleprující 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

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

Distribuce je přestup látky z oběhu do tkání. Většinou dosahují látky v různých tkáních různých koncentrací, podle toho rozlišujeme takzvané „**kompartmenty**“ (česky oddíly) – centrální (myšleno krev) a periferní (myšleno tkáň) kompartment, intersticiální kompartment, svaly, tuk, CNS... Nejjednodušším příkladem je jeden kompartment, kdy lék zůstává jen v krvi (např. hydroxyetylškrob).

Je to dynamický děj závisející na řadě faktorů (jako absorpce - prostupnost membrán, velikost a náboj molekuly, lipofilita, vazba na bílkoviny, prokrvení, chorobné stavy), oproti absorpci navíc ovlivněna prostupností bariér (cévní stěna – prostupnost zvýšena při zánětu, sepsi, HE bariéra – prostupnost zvýšena při meningitidě, placentární bariéra apod).

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

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 eliminována (vázaná molekula je „chráněna“ před metabolismem). Některé léky se vážou 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 % = 2x větší koncentrace léčiva – velká změna účinku). Protože je však volná frakce metabolizována, poměrně rychle se ustanoví nová rovnováha. U některých léků (hlavně antidiabetika) to však může mít klinický významné dopady.

Vazba na bílkoviny je ovlivněna i v případě snížení množství bílkovin v krvi, např. u malnutrice, jaterního selhání, nefrotického syndromu, popáleniny (albumin v tkáních) atd. (hypoalbuminemie → větší volná frakce)

Dále může být distribuce ovlivněna **jinými léčivy** – např. verapamil inhibuje MDR-1 (P-glykoprotein), což je exfluxní pumpa, zajišťuje neprostupnost bariér pro exogenní látky. Pokud verapamil tuto exfluxní pumpu inhibuje, léčivo se dostane za bariéru, je tedy zvýšena CNS toxicita jiných léčiv. To lze využít i terapeuticky – např. zvýšení účinku chemoterapie v mozku.

Parametry charakterizující distribuci: **distribuční objem a nasycovací dávka**.

Distribuční objem, V_d (nazývaný též zdánlivý distribuční objem) = objem, v jak velkém by musela být dávka rozpuštěna, aby měla takovou koncentraci, jakou má v krvi.

$$V_d = \frac{F \cdot D}{C_{krev}} \quad (\text{pokud by vás málo to } F, \text{ je to biologická dostupnost, } F \cdot D \text{ je vstřebaná dávka})$$

Pokud V_d bude 5 l → látka zůstala jen v krvi.

Pokud V_d 20 l → látka v krvi i v ECT.

Pokud V_d 1000 l (tolik litrů v nás samozřejmě není) → látka se hromadí v jiných tkáních, nejčastěji tuk, kde se nachází ve větší koncentraci než v krvi.

- 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

při šokových stavech se může V_d zněkolikanásobit (více se dostane do tkání díky vyšší propustnosti kapilár).

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).

Nasycovací dávka = požadovaná koncentrace krát V_d (nezávisí na poločase, poločas důležitý až v případě udržovací dávky). Používá se v případě, že potřebujeme dosáhnout velmi rychle účinných hladin, např. ATB u P v sepsi, antiarytmika u závažných arytmií.

Na distribučním objemu závisí i poločas (čím větší objem, tím déle se čistí). Eliminuje se jen volná frakce léku, takže trvá, než se eliminuje lék, který je skryt v jiném kompartmentu (tedy má velký V_d). Při stejné clearance má lék s velkým V_d delší poločas.

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 CCl₄)
- **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, CO₂ 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 synthasa (cyklooxygenasa, COX) – hemové enzymy
- **Hydroxylasy** – nejdůl. hydroxylasy jsou **cytochromy P450** – u člověka 57, hemové enzymy
 - o $R-H + O_2 + NAD(P)H + H^+ \rightarrow R-OH + NAD(P)^+ + H_2O$
 - o schopnost jednak vázat molekulární kyslík, ale i uskutečnit chemickou reakci: S(CYSTEIN) – Fe(HEM) – O₂, atom síry je záporně nabitý, tedy S⁻
 - o nejdůležitější CYP:
 - **3A4**: 1/3 všech léků - statiny, verapamil, PAD, digoxin, amiodaron, takrolimus, metotrexát, cyklosporin
 - **2D6**: 1/3 všech léků – psychofarmaka, analgetika
 - **2C9**: warfarin
 - **2C19**: omeprazol, klopidoogrel (je tímto enzymem aktivován na aktivní formu), P s omeprazolem a klopidoogrelem méně aktivuje klopidoogrel, je třeba jeho dávku zvýšit
 - **1A2**: paracetamol, teofylin
 - 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	++

○ CYP2C9 – lékové interakce!

- **warfarin** – *antikoagulans*
- **ibuprofen** – *nesteroid. antirevmatikum*
- **tolbutamid** – *antidiabetikum, diab. II. typu*
- **fenytoin** – *antiepileptikum, antikonvulsivum*

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

- Konjugací = spojení s další částicí – glukuronidace, glutathionová konjug., sulfatace, acetylce, 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 relat. 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 aktivací (*bilirubin, chloramfenikol, paracetamol*)
- **Glutathion S-transferasy** – též, konverze *nitroglycerinu* (glycerol trinitrát) na NO, *glycerol* (přes uvolnění NO₂-)
- **N-acetyltransferasy** – „pomalí acetylatoři“
- **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
 - membránové proteiny, působí jako pumpy přenášející látky z buňky ven tj. do prostředí s vyšší koncentrací látky
 - potřebují energii – váží ATP do místa „ATP binding cassette“ – ABC proteiny
 - spolurozhodují o hladině léčiva v buňce a tedy o biologické dostupnosti léčiva
 - 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		Indukторы
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 furafylline	interferon methoxsalen mibefradil ticlopidine	broccoli brussel 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 fluconazol fluvastatin fluvoxamine isoniazid lovastatin) paroxetine	phenylbutazone probenicid sertraline sulfaphenazole teniposide trimethoprim zafirlukast	rifampin secobarbital
2D6	alprenolol amitriptyline amphetamine bufuralol carvedilol chlorpromazine clomipraminecodeine debrisoquine desipramine dexfenfluramine	dextromethorphan encainide flecainide fluoxetine fluvoxamine haloperidol imipramine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine	S-metoprolol mexiletine minaprine nortriptyline ondansetron paroxetine perhexiline perphenazine phenacetin phenformin	propafenone propanolol quinoxan risperidone sparteine tamoxifen thioridazine timolol tramadol venlafaxine	amiodarone celecoxib chlorpheniramine chlorpromazine cimetidine clomipramine cocaine doxorubicin fluoxetine halofantrine	levomepromazine methadone moclobemide paroxetine quinidine ranitidine reduced haloperidol ritonavir sertraline terbinafine	dexamethasone rifampin
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 delavirdine 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, zahrnuje tedy **metabolismus (přeměnu)** a **vyloučení (exkreci)**. Některá léčiva jsou vyloučena v nezměněné podobě (ampicilin, gentamicin, digoxin)- tedy neprobíhá fáze metabolismu.

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).

Exkrece je primárně renální či biliární, ostatní cesty jsou zcela okrajové! (dechem, potem, ejakulátem, slzami, slinami, mateřským mlékem, v odloučených buňkách, ..). Nutno znát cestu exkrece: pokud je látka závislá na jedné z těchto cest, je třeba snižovat dávku při dysfunkci tohoto orgánu, protože je zvýšen eliminační poločas (např. digoxin je zcela závislý na renální eliminaci – nutno snížit dávku při ren. insuficienci).

Renální exkrece:

- Pasivní: filtrace glomerulární
- Aktivní: tubulární sekrece (hlavně PT) - nosiče kyselých a zásaditých (OATP, OCTP,...) a další..... (většina léčiv)
- Může nebo nemusí probíhat i tubulární resorpce
- Clearance léku je úměrná clearance kreatininu
- Ovlivnit renální exkreci lze:
 - Zvýšením vylučovaného objemu podáním tekutin a diuretik – forsírovaná diuréza
 - Ovlivněním pH: podání NaHCO_3^- u předávkování acetylsalicyláty, pH moči je zásadité → ASA je ionizovaná → nevstřebává se = „ionizační past“

Biliární exkrece:

- Enterohepatálním oběhem: látka je vyloučena žlučí do střeva (většinou konjugovaná s glukuronátem), bakterie ve střevě ji dekonjugují a část se znovu vstřebá
- Např. Ethinylestradiol (součást antikoncepce)
- Pokud vybita střevní mikroflora (po ATB), nerobíhá dekonjugace a látka je nadměrně vylučována – má kratší eliminační poločas (antikoncepce může selhat)

Hlavní parametry popisující eliminaci jsou **poločas** a **clearance**.

Poločas = doba, za jakou koncentrace látky v těle klesne na polovinu (týká se tedy **jen kinetiky 1. řádu**)

Rychlost eliminace vyjádřena v absolutním množství látky klesá (X nultý řád - rychlost eliminace je konstantní)

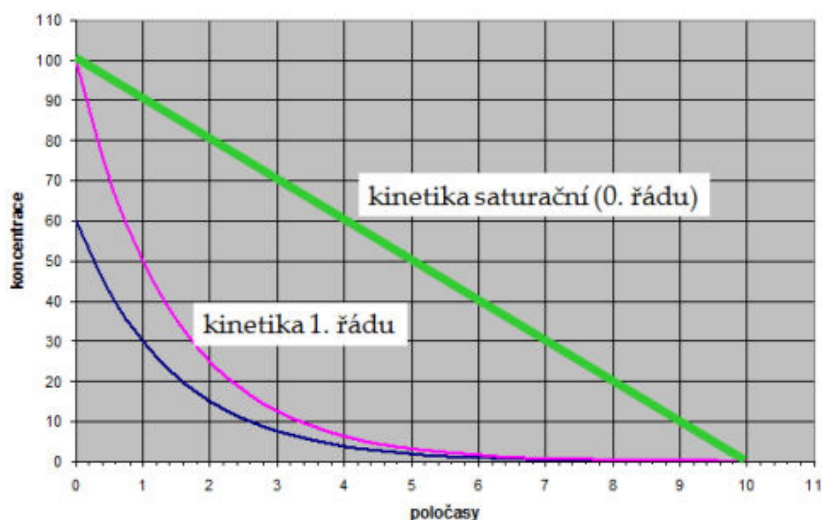
Kinetika 1. řádu

- u většiny léčiv
- exponenciální křivka: čím vyšší koncentrace látky, tím rychlejší eliminace
- eliminační systém není saturován
- čím vyšší koncentrace látky, tím vyšší šance, že se potká s enzymem
- čím vyšší koncentrace, tím víc se vyloučí močí (je víc přefiltrováno)

Kinetika 0. řádu

- lineární křivka
- množství léku odstraněného za jednotku času je konstantní (nezáleží na koncentraci léku)
- Je saturovaná – eliminační mechanismy pracují na plný výkon
- nemá poločas – nemluvíme o poločase, ale o rychlosti eliminace (množství vyloučené látky za čas)
- je nevýhodná: je těžké dosáhnout rovnovážného stavu, museli bychom za přesně daný časový úsek podávat tolik, kolik se eliminovalo
- *EtOH, salicyláty, teofylin*

Poločas je nezávislý na koncentraci



Clearance udává, jaký objem krve se očistí od léku za jednotku času (hypotetický objem, protože dochází k neustálému míšení a očistěná 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.

Vztah mezi poločasem a clearance:

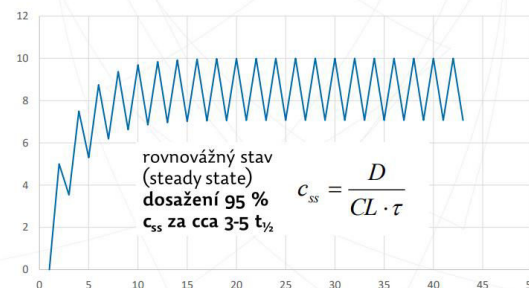
$$t_{1/2} = \frac{0,7 \cdot V_d}{CL}$$

Tedy, čím větší distribuční 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.

Užitečná vlastnost kinetiky 1. řádu je, že se při opakovaném podání dosáhne rovnovážného stavu (steady state). Za 3 až 5 poločasů se dosáhne takové koncentrace, že v dávkovacím intervalu se vyloučí tolik, kolik se dodá další dávkou. Hladina tedy kolísá mezi maximem (po podání další dávky) a minimem (před podáním další dávky). C_{ss} označuje rovnovážnou koncentraci, D dávku, CL clearance, τ dávkovací interval. Tedy 2x vyšší dávka znamená 2x vyšší koncentraci, 2x vyšší clearance 2x nižší koncentraci a 2x delší dávkovací interval 2x nižší koncentraci. Ze vztahu vyplývá, že není důležitá aktuální hladina.

Pokud není čas čekat 5 poločasů, než se dosáhne terapeutických hladin, podáme nasycovací dávku, pak dáváme dávku udržovací.

Opakované podání



14. Nespecifické a specifické účinky, základy receptorové teorie

Specifický účinek – látka vyvolává změnu v organismu vazbou na nějakou **cílovou strukturu** = **receptor** (receptor, enzym, transportní molekula, signalizační molekula, proteiny mikroorganismů ...) 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 signalizační 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 stejně 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 (tachyfylaxe) – 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,...

Receptory ve farmakologickém smyslu = specifické cíle pro léčiva

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* – $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ 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 reduktáza – statiny

Receptory (v nefarmakologickém slova smyslu)

- receptory se účastní přenosu signálu z ECT do buňky, buňka díky nim reaguje na extracelulární signály a podněty
- IC signalizační kaskáda – přenos signálu k efektorové molekule v buňce, druhý posel aktivuje proteinkinasy → fosforylace Ser, Tyr a threoninových zbytků proteinkinasy a následnou defosforylace fosfatasami
- Další enzymy (než ty viz dále) tvořící 2. posly: fosfodiesteraza cGMP (oko, G protein transducin), fosfolipasa A2 (→ * kys arachidonová)
- Receptory se dělí na:
 1. intracelulární – pro lipofilní látky – projdou plazmatickou membránou
 - komplex hormon-receptor v jádře působí jako transkripční faktor – váže se na specifickou oblast DNA - HRE = hormon-responzivní element
 - a) cytosolové – glukokortikoidy, androgeny, estrogeny
 - b) jaderné – kalcitriol, retinoidy, thyroïdní hormony
 - c) NOD-like receptory (imunitní fce)
 2. membránové – pro hydrofilní látky – neprojdou plazmatickou membránou
 - a) metabotropní = receptory spřažené s G proteiny
 - místo působení asi 45% léčiv, pomalejší děje (sec.-min.)
 - příklady: adrenergní receptory, muskarinové receptory, GABA B
 - RECEPTOR: sedminásobný průnik membránou, extracelulární část (NH_2 konec), intracelulární část (carboxy konec), místa pro vazbu ligandu, G proteinu

- G-protein (např Ras protein)– má vlastní GTPázovou aktivitu, v klidovém stavu je na G proteinu vázáno GDP, po interakci s ligandem je GDP vyměněno za GTP (= aktivní stav, dochází k přenosu signálu, GTP navázáno na alfa podjednotce a beta s gama podjednotku odštěpeny), pak GTP štěpeno vlastní GTP-ázovou aktivitou G-proteinu → vznik GDP (=klidový stav, zastaven přenos signálu, opětovné navázání beta a gama podjednotky) – G-protein tedy vypíná přenos signálu i pokud je stále navázán hormon, RF,...
- Efektor: enzym, buď stimulován (G_s proteinem) nebo inhibován (G_i proteinem)

- Receptory asociované s adenylcyklasou – produkce cAMP jako druhého posla, aktivace cAMP dependentní proteinkinasy A
- Receptory asociované s fosfolipasou C – štěpení PIP2 (fosfatidylinositol-bis-fosfátu) na DAG a IP3 (inositol-3-fosfát) jako druhé posly, DAG zůstává v membráně, IP3 se váže svůj receptor v ER a způsobí otevření Ca kanálů → Ca do cytosolu, DAG a Ca aktivují proteinkinasu C

b) Ionotropní = receptory spřažené s iontovými kanály

- ligandem je neurotransmitter, vede k otevření kanálu – změna KMP
- asi 90% synapsí v CNS, pro rychlé děje (msec.)
- 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

c) receptory s vlastní enzymatickou aktivitou

- extracelulárně se váže ligand, transmembránový segment, intracelulární segment má vlastní enzymatickou aktivitu
 - tyrosinkinasovou – např inzulinový receptor (autofosforylace Tyr zbytků)
 - guanylcyklasovou – 2. posel je cGMP, ten aktivuje proteinkinasu G, příklady ligandů – ANP, BNP

d) integriny – vazba b-b, b-ECM

e) toll-like receptory – váže PAMPs, DAMPs (PRR=Toll a Nod like receptory)

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 přípravek 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 neefektivnější. 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 neztišitelnými 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 stále vyšší 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

TDM -optimalizace dávkování 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) = optimalizace dávkování pro konkrétního pacienta (individualizace dávkování) na základě měření plazmatické koncentrace léčiva → hodnocení farmakokinetiky léčiva u daného P (cíl = co největšího **snížení toxicity** a současném **zachování účinku**). Kolísání plazmatických hladin léku může být způsobeno změnou eliminace (renální insuficience, proto nutno znát koncentraci kreatininu), polymorbiditou, interakcí léčiv, u kriticky nemocných, starých, novorozenců nebo chronicky nemocných.

(TDM je farmakokinetické monitorování, existuje ještě farmakodynamické monitorování – měříme odpověď organismu, např. antihypertenziva a TK, warfarin a INR, inzulin a glykemie)

TDM má význam, a tedy se provádí v těchto případech:

- tam, kde je účinek závislý spíše na koncentraci léčiva než na podané dávce
- tam, kde je malé terapeutické rozmezí (hrozí poddávkování nebo předávkování)
- tam kde je nízký terapeutický index (*digoxin*, *metotrexát*) → toxicita

(X DCM = drug concentration measurement)

- jednorázové stanovení koncentrace léčiva
- bez předpokladu úpravy dávkování
- u intoxikací, kontroly compliance pacienta)

Provedení

1. Změření koncentrace léčiva v plazmě:

- radioimunoanalýza - nejlevnější, nejrychlejší, ale dají se měřit jen látky, pro které existují komerčně vyráběné sety
- LC/MS – kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií - dá se změřit i koncentrace neznámé látky

2. modelování farmakokinetiky 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

Výpočet provádí počítačový program na základě populačních dat (to znamená, že P srovnáváme s populací, ale u daného P to tak být nemusí – proto se nesnažit primárně o to trefit se do daných koncentrací, ale zaměřit se hlavně na klinický stav), ale návrh jiného dávkování musí udělat člověk (ampulky a léky se vyrábí po určitých dávkách, nelze je dělit)

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*
 - Terapeutické rozmezí např. gentamicin 2–14, vhodné je mít nejnižší hladinu pod 2 (zabrání se kumulaci a kumulativním NÚ), nejvyšší hladinu 14 (je účinná, ale nejméně toxická)
 - Pokud podávku → vznik rezistence
- Antimykotika: novější azoly - vorikonazol, posakonazol
- Digoxin (0,6 - 1,2), theofylin (8-12) - u nich musíme znát i terapeutické rozmezí, u ATB atd nemusíme

- Imunosupresiva – jen u transplantací (vysoké dávky), u AI se nemonitorují (nízké dávky): *cyklosporin-A, sirolimus, tacrolimus, mykofenolát mofetil*
- Cytostatika (ne všechna): *busulfan, methotrexát* (monitoruje se v protinádorových vysokých koncentracích, v imunosupresivních nízkých ne)
- Monoklonální protilátky: je to důležité proto, že mohou vznikat protilátky proti protilátce → destrukce monoklonální protilátky, např. infliximab – u IBD, v revmatologii se to nemonitoruje
- Antiepileptika: téměř celá skupina
- Psychofarmaka: v počátcích, je totiž obtížné objektivizovat progresi nemoci

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: *meloxikam*, *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)!

Polypragmazie - 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 věk, na hmotnost
- Přepočet na dávku: Nejvyšší dávka u dosp. $\times$ věk dítěte v letech / 20
- Přepočet na povrch těla: povrch těla dítěte v m² $\times$ dávka pro dospělého / 1.7
 - o povrch těla odečítáme z nomogramů
- nejčastěji se dělá přes věk, pak hmotnost
- na povrch těla méně často – jen velmi účinné léky, kde je třeba přesné dávkování (chemoterapie)
- pokud léčivo schváleno propoužití u dětí -> najdu dávkování v SPC
- pokud není schváleno (off-label) → najdu v odborné literatuře, doporučených postupech
- pokud off-label a nikde nenajdu dávkování, tak jsem asi 1. kdo to chce podat dítěti → radši nedělat

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 nejaktivnější v dětství, CYP 3A4 v dospělosti
- ↓ aktivita glukuronyltransferázy (gray syndrom u *chloramfenikolu*, HA u vit. K)
- ↓ oxidace (↓ metabolisme *fentyoinu*, *diazepamu*) – výhodné u paracetamolu, protože jeho oxidací vzniká toxický NAPQ1, u dětí je to riziko díky nižší oxidaci nižší
- 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
 - 1. týden parenterální podání (perorálně se to moc nevstřebává), ale ne i.m!! (riziko poškození svalu, krvácení)
 - Pak sirupy, čípky – pozor u sirupů – nedoporučuje se to domácí měření na lžici, jsou speciální líce u té lahvičky atd
 - Pokud mažeme novorozence, kojence mastí – pozor na relativně větší vstřebávací plochu a jemnější kůži →větší vstřebání a riziko předávkování
- 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

LV na bolest: paracetamol a ibuprofen

Léčiva riziková/KI

- Tetracykliny - poškození kostí, zubů
- Choramfenikol - Grey baby syndrome
- Sulfonamidy-kernikterus
- Fluorochinolony -poškození chrupavky a šlach
- Kortikosteroidy - poruchy růstu (pozor i na topickou aplikaci)
- ASA (a diklofenak) - Reyeův syndrom
- Valproát - hepatotoxicita (častěji než u dospělých)
- Karbamazepin - kožní NÚ
- Opiáty – výraznější inhibice dech centra
- Benzodiazepiny – floppy child syndrom
- Propofolový infuzní syndrom – hepatomegalie a MAC

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

Gravidita

Alterace farmakokinetiky

- Nejsou příliš významné
- absorpce - bez větších změn
 - o v prvním trimestru nauzea a zvracení může snižovat hladinu léku
 - o snížená produkce HCl a zvýšení sekrece hlenu vede ke zvýšení pH žaludku
 - o ↓ intest. motilita dána ↑ hladinou progesteronu zpomaluje vyprazdňování žaludku a střeva → ovlivnění T_{max}
 - o zvýšená minutová ventilace vede ke zvýšenému vstřebávání inhalovaných farmak, snížená parenterální absorpce léku ze svalů z důvodu sníženého odtoku krve z DKK
- distribuce
 - o 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 C_{max} v séru
 - o 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 (protože matka metabolizuje za 2), také při vyšší volné frakci, kratší poločas
- eliminace: zvýšení glomerulární filtrace až o 70% (nutnost zvýšení dávek, vhodné měření hladin)
- větší distribuční objem, větší metabolismus, větší eliminace → potřeba vyšších dávek v těhotenství

Obecné problémy

- škodlivé účinky na plod v kterékoli fázi těhotenství
- preferovat známé bezpečná 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.), 14. – 60. den**
- 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 (14.-60. den)

- *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, cyclofosfamid, 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, útlum dechu – rizikové hlavně podávání před porodem

- *Perorální antidiabetika* - hypoglykémie
- *Anticholinergika* - novorozenecký mekoniový ileus
- *Barbituráty* – vznik závislosti
- NSA – konstrikce ductus arteriosus, tokolyza – oddálení porodu
- *Tetracykliny* – porucha vývoje skloviny, kostní hmoty
- *Warfarin* – intrakraniální hemoragie
- ASA (ve vyšších dávkách) – neonatální krvácení
- *Cytostatika* – cytotoxicita

Vždy je třeba vědět, v jakém fázi těhotenství matka je, např. benzodiazepiny dělají rozštěpové vady, ale v 3. trimestru už je vše srostlé, takže rozštěpovou vadu neudělám

Kategorie rizik dle FDA

- dnes se nepoužívá, je nová kategorizace, protože podle téhle se doktoři báli léčit – skoro všechny léky spadají do C kategorie, protože skoro vždy je riziko, nutno ale zvážit riziko teratogenity a riziko neléčené choroby, např. antihypertenziva a neléčená hypertenze – ty může vést k smrti matky a dítěte, horečka a paracetamol – horečka je teratogenem, je třeba ji mírnit

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, nesmí se paroxetin, ale v laktaci naopak jediný podávaný je paroxetin, protože neproniká do mléka
- 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 plasmy a mléka
 7. množství tvořeného mléka

Farmakologické ovlivnění tvorby mléka

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

Zvýšení: *Metoklopramid, 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, neuropenie, 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	paracetamolum
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>glíklazid, 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 **průmyslově v šaržích** a distribuovaná **v originálních baleních**.

Šarže 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, prekurzory, 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
methylfenidát	Ritalin	psychostimulans k léčbě hyperkinetického syndromu s poruchou pozornosti

Ostatní omamné a psychotropní látky a jejich prekurzory, 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**. (zatím není e-recept, je tištěný)

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 trojmo, 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**. (už se to latinsky nepíše)

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.*). – to *Exp. orig.* se někde využívá

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.

Příklad receptu:

Rp. Oxykodon Sandoz Retard 20 mg

Dos. orig. No. XXX (triginta)

D. S.

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.

Farmakoterapie se skládá z: Aplikace, preskripce, **dispenzace** léčiva (dispenzace = výdej léčiva lékárníkem, to lékař nesmí)

Farmakoterapie – dělení:

- Kurativní – vyléčení nemoci
- Patofyziologická – zásah do patofyziologie nemoci
- Symptomatická – zásah do příznaků nemoci

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.

1. zákon 1906 - Pure food and drug act, dnes skoro všechny státy stejné zákony

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

EMA = Evropská léková agentura

FDA = Food and drug administration (každá země má svou)

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

Problematické 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. Dále je **Zákon o zdravotní péči**.

Vyhlášky (patří k zákonu o léčivech)

Konkrétní oblasti nakládání s léčivy rozpracovávají vyhlášky ministerstva zdravotnictví (MZČR)

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 zkušební metodám, farmakognostickým technologiím, obalům, zkoumadlům a lékovým formám, a dále abecedně řazené speciální články, věnované jednotlivým léčivům a zdravotnickým prostředkům.

Národní část - ČL 2009 = Český lékopis 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 žiravin, 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

Na registraci a kategorizaci se podílí SÚKL a EMA.

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 těmhle zážitky není provázaná 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 (vztaheno 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 - Metylxantin 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 Mikrokrytalický 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
 - o 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
 - o Absence pocitu únavy může vést k dehydrataci, přetěžování oběhové soustavy a kolapsu

Opioidy

- *Heroin*
 - o Původně analgetikum
 - o Rychlý a krátký účinek
 - o Intenzivní pocit rozkoše (několik minut), pak sedace a sklidněné zhruba hodinu, účinek odeznívá do 5 hodin
 - o Rychlý rozvoj tolerance, velmi silná fyzická i psychická závislost
 - o Časté užívání kombinací (+ kokain = „speedball“)
 - o 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
 - o nezralá játra plodu dosahují maximálně 10% aktivity alkoholdehydrogenázy
 - o kritická dávka 60-80g ethanolu denně
 - o dávka nad 30g denně ovlivňuje růst embrya a může vést k alkoholické embryopatii
 - o fetální alkoholový syndrom
- tabák - spomalení 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)

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*)
- zamění se *cyklosporin A* za *takrolimus* – už ne - hladina *mykofenolátu* se zdvojnásobí

26. Interakce ve fázi absorpce a distribuce

Lékové interakce = ovlivnění účinku léku jiným lékem či složkou potravy

- Žádoucí/nežádoucí – nejsou vždy nechtěné, např. probenecid tlumí renální vylučování penicilinu a tím zvyšuje jeho poločas (používalo se to kdysi, když byl penicilin vzácný, ať ho nemusí podávat tak často), nebo sildenafil (Viagra) – pokud předtím grapefruitová šťáva → inhibice CYP3A4 → Viagra se pomaleji metabolizuje a vydrží déle
- Klinicky významné/nevýznamné – významné jsou hlavně u léků, které jsou extrémně toxické nebo na kterých závisí život. Nejčastější poléková smrtelná komplikace je krvácení – proto si dávat pozor hlavně na antikoagulanty, antiagregancia
- Různě závažné
- INOPHARM – český program na vyhodnocení interakcí (vyhodnocuje to vždy jen po dvojicích, ale P mívá mnohočetné interakce – ty počítač vyhodnotit neumí), od 0-6, důležitá interakce je od 4-6 (6 = kontraindikace)
- Zahraniční – A, B, C, D, X, kdy D je důležitá interakce a X je kontraindikace
- Kde hledat: SPC (AISLP), Lexicomp
- Dělení:
 - a) Farmaceutické – inkompatibility, např. nedávat léky do balancovaných roztoků (omeprazol do Plazmalyte → černé zbarvení, nefunkčnost omeprazolu), významné – nemísit aminoglykosidy a beta-laktamy v 1 stříkačce atd
 - b) Farmakodynamické
 - Nespecifické – funkční, např. NSAID zdekompenzuje TK pacienta na antihypertenzivech (NSAID zhorší prokrvení ledvin → změna tlaku)
 - Specifické – na úrovni receptoru, např. antikoagulanty a antiagreganty → riziko krvácení
 - c) Farmakokinetické -ve fázi absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece

Absorpce

- Ovlivnění pH – většina léků jsou slabé kyseliny nebo slabé zásady. Kyseliny se lépe vstřebávají v kyselém prostředí, zásady v zásaditěm (v neionizované formě). Existují léky, kde je tento vliv klinicky významný – příkladem je mizivé vstřebávání orálně podaného *itakonazolu* (azoly) nebo ASA při současném užívání PPI nebo H₂ blokátorů (pokud máme P chronicky na PPI a chceme mu podat azoly, musí ten azol zapíjet větším objemem kyselá tekutiny)
- Ovlivnění motility GIT = ovlivnění času kontaktu se stěvem – látky zrychlující střevní pasáž (*laxativa*) mohou zkrátit dobu kontaktu jiného léku se stěvem 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* (metoklopramid) mohou urychlit vstřebávání léků ve střevě, protože zrychlují vyprazdňování žaludku (většina léků se významně vstřebává až ve střevě)..
- Kompetice o absorpční mechanismus: např. dvojmocné kationty (buď se vstřebá Ca nebo Mg, nedávat spolu) nebo metyldopa (těhotné na snížení TK) a levodopa (Parkinson) - málo kdy má P obojí naráz
- Přímý toxický účinek na GIT (cytostatika, neomycin) → zvýší se absorpce (narušena bariéra)
- Změna mikroflory – např. zvýšení absorpce digoxinu (ten je metabolizován střevními bakteriemi, pokud bakterie nejsou → zvýšená absorpce digoxinu)
- Podobně třeba při interakci dvojmocných iontů (Mg²⁺, Ca²⁺,...) s tetracykliny dochází k tomu, že vznikají nevstřebatelné cheláty. Většinou se doporučuje udržet časový rozestup mezi podáním *antacid* a jiných léčiv.
- *Adsorbencia* – vstřebávání se může snížit podáním s látkami, jako je živočišné uhlí, kdy dochází k adsorpci léčiva.
- 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*.

Distribuce

- Ovlivnění vazby na bílkoviny plazmy (především albumin)
 - albumin: 2 vazebné místa
 - warfarinové - warfarin, ASA, PAD-deriváty sulfonmočoviny, furon
 - diazepinové

- pokud se lék silně váže (např. *aspirin, warfarin, sulfonfylmočovina*), může vytlačením 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)
- Klinicky se většinou tyto interakce moc neprojeví, protože volná frakce je ta metabolizovaná a eliminovaná a velmi rychle je dosaženo nové rovnováhy.
- Výjimkou jsou například deriváty *sulfonfylmočoviny*, kde i toto krátkodobé zvýšení volné frakce může vyvolat hypoglykemii.
- Při hypalbuminemii může být vyšší volná frakce!
- Změna distribučních objemů - některé léky mění distribuční objem jiným lékům - *diuretika, vazokonstrikční látky*, podávání infúzních roztoků. Nebývá to klinicky až zas tak významné, ale může být. Často se ale Vd mění při chorobách – otoky, sepse = větší Vd léků distribuovaných v extracelulární tekutině. Větší Vd = delší poločas, taky větší nasycovací dávka
- Vytěsnění z vazby na tkáň – špatně interferují amiodaron, digoxin a verapamil
- Změna přestupu přes bariéry – léky inhibující transportní proteiny (např. zmiňovaný MDR1) mohou zvýšit přestup přes HEB (*verapamil* takto zvyšuje dostupnost a toxicitu chemoterapie)
- Kompetice o transport:
 - *LevoDOPA* a aminokyseliny při transportu přes HEB (způsobuje on-off efekt)
 - *Cyklosporin* a *statiny* při transportu do hepatocytu – cyklosporin inhibuje OATP1B1 transportér, který transportuje statiny do jater → statiny nepůsobí na cholesterol, plus navíc obě tato léčiva jsou metabolizovány přes CYP3A4 → kompetice

27. Interakce ve fázi biotransformace a eliminace

Biotransformace

- interakce na CYP jsou ze všech klinicky nejdůležitější a nejčastější, z 10 nejzávažnějších častých interakcí se 5 týká warfarinu (warfarin má obecně nejvíc lékových interakcí, metabolizován CYP3A4 a CYP2C9), metabolická interakce mimo CYP je třeba *merkaptopurin/alopurinol*
- léčivo může být substrátem (každý substrát je i inhibitor – kompetice o CYP), inhibitorem (zvyšuje toxicitu léčiva, třeba snížit dávku) nebo induktorem (snižuje účinek, protože zvyšuje odbourávání léčiva, třeba zvýšit dávku)
- léčivo ale nemusí být CYPem jen eliminováno, může jím být i přeměňováno na aktivní formu – např. klopidoogrel je přeměňován na aktivní formu pomocí CYP2C19, substrátem CYP2C19 je omeprazol, pokud P bere obojí, pak spolu substráty soutěží, omeprazol inhibuje přeměnu klopidoogrelu na aktivní formu → snížení účinku klopidoogrelu
- inhibitory CYP3A4: makrolidy, azoly, grapefruitová šťáva
- induktory CYP3A4: ansamyciny (rifampicin), antiepileptika (karbamazepin, barbituráty), zelený čaj, třezalka
- CYP2D6: psychofarmaka, beta-blokátory, slabé opioidy (tramadol, kodein)
- Fenobarbital (=barbiturát) induktorem 2C9 (olivňuje warfarin, fenytoin, tolbutamid, NSAID)
- 1 látka může být současně induktor i inhibitor: např. ethanol – jednorázově se předávkují na paracetamol (přeměna na hepatotoxický chinon), chronicky induktor CYP2E1 – lidé jsou zvyklí na alkohol
- **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 antihypertenzivy** – 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 (spíš exkrece ne?)

- 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*), metotrexát precipituje v kyselé moči - poškození ledvin
- Kompetice v tubulární sekreci: ovlivnění MDR1 = P-glykoprotein=ABCD1, extrémně citlivý je dabigatram (perorální antikoagulační), inhibitory P-glykoproteinu: makrolidy, azoly, verapamil, amiodaron → zvyšují toxicitu (znamenávají exkreci)
- Patří sem i ovlivnění enterohepatální cirkulace (*ATB a hormonální antikoncepce*).

28. Lékové alergie, rizikové skupiny léků

Lékové alergie

- **léková hypersenzitivní rce** – nežádoucí rce vznikající v návaznosti na podání léku připomínající alerg rci
- **léková alergie** – rce z přecitlivělosti, u níž byl prokázán imunopat mechanismus – spec IgE, spec T ly
- patří mezi **typ B nežádoucích účinků**
- nepředvídatelné, nezávislé na dávce
- mohou ohrozit život – anafylaktická reakce
- jsou asi 15% nežádoucích účinku léku, význam má zkřížená alergie
- nutná senzibilizace (ale i tak může dojít při prvním podání)
- existuje genetická predispozice – atopie = predipozice k zvýšené tvorbě IgE
- 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 pacienta zlepší redukce léku, jde –li o idiosynkrazii či alergii – není možné v terapii daným lékem vůbec pokračovat
- **zkřížená reakce**: pacient citlivý k jednomu léčivu obv. 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, nefritidy, 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 účinku 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 zkřížená 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 projeví 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 *bupropionu*
 - nejčastěji se setkáváme s hepatotoxicitou
- **alergická reakce**
 - Imunologický mechanismus
 - neadekvátní odpověď IS na antigen a předpokládá se předchozí senzibilizace (nemělo by tedy dojít po prvním podání léků, ale problém u zkržřených alergií)
 - **příklady:** polékové exantémy, anafylaktická reakce

C (continuous)

- vyvolávané 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 psychomotorického 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

Mechanismus postižení

- 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 (metageneze/ karcinogeneze /teratogeneze), proteiny, lipidy

Farmakovigilance

= systém monitorování NÚ léčiv

- dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci - 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 NÚ 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 NÚ tak důležité?

Nezávažnější NÚ typu B nelze odhalit v klinickém hodnocení

Celosvětový farmakovigilanční systém umožňuje jejich odhalení po několika málo případech

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: může být na úrovni farmakokinetiky či farmakodynamiky

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, EMA
- 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
- Subjekt = pacient
- Zadavatel (angl. sponsor) = výrobce léčiv financující klinické hodnocení
- Investigátor (výzkumník, koordinátor) = lékař zodpovědný za provádění studie
- Vědecká rada - odborná komise, dohlíží na průběh studie
- Etická komise - hodnotí protokol, etické aspekty, informovanost subjektů
- Monitor - dohlíží na provádění studie, kontroluje dodržování protokolu

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 dvojité/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
- existuje možnost použití **off label** (mimo schválené indikace)

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 (lék by se sám nezaplatil)
- 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 C_{max}

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

- Syntéza z L-tryptofanu
- regulátor hladké svaloviny v GIT, KVS
 - v GIT zvyšuje propulzivní pohyby střev
 - účinek na cévy - 2 protichůdné účinky:
 1. přímý vazokonstrikční efekt
 2. nepřímo zvyšuje výdej vazodilatačních mediátorů (NO, prostacyklin) z endotelových buněk
 - ve střevě se uvolňuje jednak z EC buněk (enterochromafinní buňky) tenkého střeva, jednak jako neurotransmitter z neuronů plexus myentericus (EC buňky mohou nepřímo ovlivnit CNS a KVS)
 - po požití toxických látek perorálně jsou EC buňky stimulovány a uvolňují serotonin, který aktivuje aferentní vlákna vagu → zvracení
- neurotransmitter v CNS
- potencuje agregaci trombocytů (destičky ho netvoří, získávají ho z krve, kam se dostane z EC buněk)
- inaktivace:
 - SERT: serotoninový transportér zodpovědný za reuptake serotoninu (zpětné vychytávání serotoninu)
 - VMAT: vezikulární transportér monoaminů (příjem do specifických vezikul, tento transportér je nespecifický)
 - MAO: enzymatická degradace

Typy a subtypy serotoninergních receptorů

- **5HT₁** (subtypy A-F)
 - všechny inhibují adenylátcyklázu
 - významný 5HT_{1B} a 5HT_{1D} – vede k vazokonstrikci kraniálních tepen
 - agonista – *sumatriptan (antimigrenozum)*, může vést k vazokonstrikci koronárek → pocit tísně na hrudi
 - parciální agonista 5HT_{1A} *buspiron (anxiolytikum)*
- **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
 - agonista 5HT_{2A}: LSD a jiná psychedelika (psychotomimetika)
 - antagonist: *cyproheptadin, hydroxilin (anxiolytikum)*
- **5HT₃**
 - iontový kanál řízený ligandem – jediný serotoninový receptor, který není spřažen s G proteinem, ale s iontovým kanálem
 - excitace v area postrema a na aferentních vláknech vagu střevní sliznice
 - antagonist *ondansetron (antiemetikum)*
- **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**
 - *buspiron* - ovlivnění 5-HT_{1A} receptorů – **anxiolytikum**
 - *LSD* – ovlivnění 5-HT_{2A}
 - *cisaprid, itoprid* - ovlivnění 5-HT₄ receptorů – **prokinetika**

Buspiron = 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

LSD = diamid kyseliny lysergové

- polysyntetické psychedelická droga (psychotomimetikum)
- 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:** halucinace, kvalitativní změny vědomí, úzkostné představy, iluze, vize, změna vnímání reality, odlišné pocítování emocí a času, častá je také smyslová synestezie (prolínání smyslů)

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

- antidepresiva
- nepřímý agonistický efekt
- **SSRI:** *fluoxetin* – selektivní inhibitory 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, olanzapin (stabilizátor nálady)*
 - *SDA - risperidon*
 - **antidepresiva NASSA** (noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva)
 - *mirtazapin*
 - mechanismus účinku
 1. inhibice presynaptických α₂-autoreceptorů (zvýšení uvolňování noradrenalinu do synaptických štěrbin)
 2. zvyšování serotoninergní neurotransmise
 - a. zvýšením aktivity serotoninergních neuronů stimulací α₁-adrenoreceptorů
 - b. blokádou 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
 - *hydroxilin (anxiolytikum)* – antagonist 5-HT₂ a taky antagonist D₂ a H₁

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

- sympatikus
- adrenergní receptory jsou receptory *spřažené s G-proteiny*
- ovlivnění adrenergických receptorů
 - o přímé – agonisté a antagonisté receptorů (selektivní a neselektivní)
 - o nepřímé – inhibice MAO, inhibice zpětného vychytávání (kokainový efekt)
- Katecholaminové receptory:
 - o Alfa1: vazo (kůže, plíce, splanchnikus) a bronchokonstrikce
Kontrakce m.dilatator pupillae → mydriaza
Glykogenolýza
kontrakce svěračů
kontrakce dělohy
ejakulace
 - o Alfa2: otevření K⁺ kanálu
Presynapticky – inhibice uvolnění mediátorů
inhibice sekrece inzulinu
zvýšená agregace trombocytů
 - o Beta1: otevření Ca kanálu
srdce, pozitivně chrono, ino, dromo a bathmotropní
uvolnění reninu
uvonění inzulinu
 - o Beta2: víc Ca v cytosolu
Dilatace – bronchů, cév (srdce, svaly, játra)
relaxace střevní i děložní hl svaloviny
glykogenolýza v játrech
příčně pruhované svaly – třes (třesová termogeneze)
 - o Beta3: lipolýza hnědého tuku – netřesová termogeneze

- α₁** - napojeny na efektorový systém fosfolipáza C/fosfoinositoly, druhými posly jsou tu IP₃ a DAG
- o DAG aktivuje proteinkinázy a fosforylace proteinů
 - o IP₃ působí uvolnění Ca se sarkoplazmatického retikula, vzestup jeho koncentrace zprostředkovává účinek
- jejich stimulací dochází ke kontrakci hladkého svalstva
- v cévách a sfinkterech
- **agonisté** - α₁ mimetika – vasokonstrikční účinek
- o lokální – dekongestiva: *xylometazolin, tetrazylin, nafazolin, fenylefrin*
 - o systémová – vasopresorika (u šoku): *noradrenalin*
- **antagonisté** - α₁ lytika – vasodilatační účinek
- o antihypertenziva: *doxazosin*
 - o léky benigní hyperplazie prostaty: *alfuzosin, tamsulosin*
- α₂** - zpětnovazebný presynaptický receptor – sympatolytický účinek
- dochází zde k inhibici adenylátcyklázy – G protein inhibiční
- centrální účinky
- **agonisté** – α₂ mimetika – centrální antihypertenziva: *methyldopa*
- o *klonidin*: terapie abstinenčního syndromu
- **antagonisté** - α₂ lytika – působí dilataci v pánvi – léčba erektilních dysfunkcí: *yohimbin*
- β₁** - napojeny na efektorový systém adenylátcykláza/cAMP
- o druhý posel cAMP se tvoří s z ATP pomocí adenylátcyklázy, je inaktivován na 5'AMP pomocí fosfodiesterázy
 - o cAMP aktivuje proteinkinázy a fosforylace proteinů
- **agonisté** – látky s β₁ účinkem – kardiostimulancia: *dobutamin, dopamin*
- **antagonisté** – lytika – β blokátory: *metoprolol, bisoprolol, betaxolol, propanolol, timolol, karvedilol*
- o selektivní/neselektivní, s/bez vnitřní aktivity
 - o 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)
- napojeny na efektorový systém adenylátcykláza/cAMP
 - **agonisté** - β_2 mimetika – bronchodilatancia: *salbutamol, formoterol, fenoterol, tokolytika*; *hexoprenalin, orciprenalin*
- β_3** - jejich stimulací dochází k lipolýze přes cAMP

Přímé neselektivní sympatomimetika

- ovlivňují všechny typy adrenergických receptorů
- *noradrenalin*
 - o primárně působí na cévy
 - o nezvyšuje srdeční frekvenci, ta se spíše reflexně zpomalí
 - o parenterální podání – kontinuální injekce
 - o 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 nevstřebá, protože je na periférii edém), poději 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), cholinacetyltransferaza
- 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 - metabotropní
 - M₁, M₃, M₅ - napojeny na efektorový systém fosfolipáza C/fosfoinositoly, druhými posly jsou tu IP₃ a DAG (DAG aktivuje proteinkinázy a fosforylace proteinů, IP₃ působí uvolnění Ca se sarkoplazmatického retikula, vzestup jeho koncentrace zprostředkovává účinek agonistů)
 - M₂, M₄ - napojeny na efektorový systém adenylátcykláza/cAMP – inhibují adenylátcyklázu – mají tlumivé účinky
- **nikotinové** (nikotin – alkaloid z tabáku (jeden z nejsilnějších jedů) – iontový kanál- ionotropní receptory

receptor	lokalizace	G-protein	děje aktivované stimulací receptoru
M ₁	ganglia, parietální buňky žaludku	+	zvýšení IP ₃ , kaskáda DAG
M ₂	srdce, nervy, hladké svaly	+	snížení tvorby cAMP
M ₃	žlázy, hladké svaly, plíce, střevo	+	zvýšení IP ₃ , kaskáda DAG
M ₄	Pankreas, CNS (cortex, striatum)	+	snížení tvorby cAMP
M ₅	CNS (substantia nigra)	+	zvýšení IP ₃ , kaskáda DAG
N _M	nervosvalová ploténka	-	otevření Na/K pumpy a depolarizace
N _N	ganglia	-	otevření Na/K pumpy a depolarizace

M2 – otevření K kanálu v srdci – zpomaluje spontánní diastolickou depolarizaci → negativně chronotropní

M3 – může uvolnit NO cévním endotelu → nepřímo vyvolá vazodilataci

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, pooperační 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*
 - o mydriatické: *atropin*, *tropikamid*
 - o blokáda dáivého reflexu – antiemetika: *skopolamin*
 - o bronchodilatační – terapie CHOPN: *ipratropium*, *tiotropium*
 - o léčba křečí vnitřních orgánů: *pitofenon*, *fenpiverin*
 - o inkontinence (dráždivý močový měchýř): *solifenacin*, *tropium*
- **neselektivní s terciárním dusíkem** – pronikají do mozku
 - o *atropin*, *skopolamin*, *homatropin*, *trihexifenidil*, *benzatropin*, *biperiden*
- **neselektivní s kvarterním dusíkem** – nepronikají do mozku, ovlivňují M receptory a N_N receptory v gangliích
 - o *butylskopolamin*, *fenpiverin*, *tropium*, *ipratropium*
- **selektivní**
 - o 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 – subjektivní nepřímá vjemová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně

Opiáty – tlumí algognostickou i algotymickou složku bolesti

- algognostická složka bolesti = nocicepce
- algotymická složka bolesti = emoční reakce

viz str 196 atlas - Vedení bolesti – zadní rohy míšní (tr. spinothalamicus)

Přepojení – PAG = periaqueductální šed' – zde působí opiáty

Typy receptorů

- μ – (mí) v mozku; vyvolávají *změny nálady*
- κ – (kappa) v míše
- δ – (delta) v periferii
- λ – už se nepovažují za opioidní
- **spřažené s G proteiny (inhibiční), druhý posel cAMP**

subtyp receptoru	μ - mí (μ_{1-3})	κ - kappa (κ_{1-3})	δ - delta (δ_1, δ_2)
analgezie	supraspinální/spinální	spinální	supraspinální
útlum dýchání	++	+	-
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 míšní	met-enkefalin, Leu-enkefalin	δ	Enkefalináza
Pro-dynorfin	spinální mícha	Dynorfin A, Dynorfin B	κ	Dynorfináza

Agonisté opioidních receptorů – účinky (aktivace opioidních receptorů je zprostředkovaná *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 produkovaný celou řadou buněk, zejména však bílými krvinkami (žírné buňky a bazofily), ECL buňkami 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 rozsáhlejších okruzích 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 spřažených s G-proteinem, H1 napojené na fosfolipázu C, H2 na adenylát cyklázu.

- Žírne buňky – při alergických reakcích zprostředkovaných IgE, aktivací H1 r., vyvolává vazodilataci, zvýšení permeability a bronchokonstrikci
- Enterochromafinní (ECL) buňky žaludku – aktivací H2 r. stimuluje sekreci HCl parietálními buňkami žaludeční sliznice
- Nervové buňky CNS: aktivací H3 r. působí jako neurotransmitter, udržuje stav bdělosti

Histamin – účinky:

- Bronchokonstrikce
- Zvýšená permeabilita cév
- Vazodilatace - přímý účinek a nepřímý (přes uvolnění NO z endotelu)
- Svědění – ovlivněním senzitivních nervových zakončení
- Sekrece HCl
- Stimulace peristaltiky
- Udržení stavu bdělosti

Histamin vzniká dekarboxylací histidinu, uvolněný histamin se metabolizuje. Neexistuje zpětný příjem jako u noradrenalinu a serotoninu.

Terapeutické využití histaminu

- velmi malé – KI: alergie, AB, gravidita, HT, léčba kortikosteroidy,...
- např. AML – parenterálně s IL-2
- využití k diagnostice v alergologii
- p.o. neúčinný

Stabilizátory mastocytu

- inhibují uvolňování histaminu a leukotrienu ze žírných buněk
- *kromoglykát*
- *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, vzácně 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 Ménièreově syndromu
 - **NÚ:** kožní, GIT

H₄ receptory

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

36. Eikosanoidy, možnosti jejich farmakologického ovlivnění a terapeutického využití

- kyselina arachidonová = eikosatetraenová – součástí membránových fosfolipidů
- je z nich uvolněna fosfolipázou A_2 a dále se mění na eikosanoidy
 - o cyklooxygenázovou dráhou – pomocí cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2)
 - prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany
 - COX-1 konstitutivní – ledviny, trombocyty, žaludek...
 - COX-2 . inducibilní, zánětlivé pochody – horečka atd
 - o lipoxygenázovou dráhou – pomocí lipoxygenázy (LOX) – leukotrieny
- všechny eikosanoidy působí na *receptory spřažené s G-proteiny*
- tkáňové hormony, parakrinní účinek, rychle inaktivovány

Ovlivnění metabolismu k. arachidonové – protizánětlivé léky

- **kortikosteroidy** – inhibice fosfolipázy A_2 , exprese genů pro COX a LOX
- **NSAID** – inhibice cyklooxygenáz(y)

1. Prostaglandiny

- účinky
 - o zánětlivé pochody: senzibilizace receptorů **bolesti**, vyvolání **horečky** vlivem pyrogenů z bakterií, **vasodilatace** a příznaky zánětu
 - o udržují otevřené ductus arteriosus Botali
 - o PGE2 - zvyšují produkci žaludečního hlenu a snižují produkci HCl – protektivní vliv na žaludeční sliznici
 - o PGE2 - bronchokonstrikce
 - o PGF_{2α} stimulace hladké svaloviny v děloze a močovém měchýři – uterotonika
- *dinoprost* PGF_{2α}, **dinoproston** (PGE₂) – uterotonika, zraní čípku, indukce kontrakcí
- *latanoprost* (PGF_{2α}) – oční kapky na glaukom s otevřeným úhlem (+3 další podobné deriváty)
 - o zvyšují růst řas, používají se i k léčbě hypotrichózy očí
- *alprostadil* (PGE₁) – vazodilatace u ICHDKK, udržení průchodnosti ductus arteriosus Botali, kdysi k léčbě erektilní dysfunkce
- **syntetické deriváty**
 - o *misoprostol* – (léčba žaludečních vředů), u nás jen pro indukci porodu a k vyvolání potratu
 - o *sulproston* – působí v děloze
 - o stabilnější než přirozené PG, nemají orgánovou specifitu
 - o NÚ: GIT, bronchokonstrikce (*sulproston*), bradykardie, snížení tlaku
- *lubiproston* – u nás není, ale v některých zemích pro léčbu opioidy indukované zácpy, IBS, CIC

2. Prostacyklin PGI₂

- v cévním endotelu
- inhibice agregace trombocytů,
- vazodilatace – zlepšení prokrvení, zvyšuje vylučování Na ledvinami
- *iloprost* – syntetický analog, inhalačně k léčbě plicní hypertenze

3. Tromboxan A₂

- agregace trombocytů, vasokonstrikce
- v trombocytech
- inhibice tvorby pomocí NSA, existují antagonisté, ale nemají klinické použití

4. Leukotrieny

- v leukocytech, žírných buňkách
- vazodilatace
- migrace leukocytů do místa zánětu
- bronchokonstrikce, zvýšení sekrece
- vazodilatace, zvýšení permeability
- **antileukotrieny** – antagonisté receptoru, u nás jen *montelukast* (doplňková léčba astmatu)
- **inhibitory LOX** – zileuton, u astma už se nepoužívá, ale zkouší se u demence a aterosklerózy

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

- moderní náhrada za teofylin
- 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
- NÚ: N/V, bolesti břicha, snížení tělesné hmotnosti, úzkost, deprese, nespavost
- Interkace: substrát CYP 3A4 a 1A2

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 zkratky
- *sildenafil* (Viagra): účinek 6-8 hod, nižší selektivita, interakce na CYP 3A4
- *tadalafil* – účinek až 36 hodin, vysoká selektivita k PDE5

Xantiny: teofylin, aminofylin

- kompetitivní neselektivní inhibitor fosfodiesteráz → zvýšení intracelulární koncentrace cAMP
- inhibice adenosinových receptorů (?? Adenosin á protizánětlivý efekt – stimuluje Treg, inhibuje aktivaci zánětu, jak jako protizánětlivé účinky xantinů??) – myslím, že se jedná o agonismus adenosinových rceptorů... (adenosin dělá vazodilataci, bronchodilataci, zpomaluje AV převod)
- u P s CHOPN a kuřáků astmatiků může částečně snižovat rezistenci na kortikoidy (obnovení aktivity HDAC)
- bronchodilatátor přímým působením na hladké svaly
- protizánětlivé účinky

klinické účinky:

- bronchodilatace, vasodilatace
- slabý diuretický účinek
- zesílená kontrakce svalů (jakých??)
- zesílená sekrece v GIT
- stimulace CNS
- schopnost především u kuřáků snížit rezistenci ke KS

indikace

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

kinetika

- metabolizován v játrech, především CYP 1A2 – cigaretový kouř indukuje 1A2 – kuřáci potřebují vyšší hladinu teofylinu (když P leží na JIP a nekouří tam, je třeba zase dávku snížit)
- metabolismus se může stát saturovaným i v terapeutickém rozmezí – pak rychle roste koncentrace, protože se nestíhá metabolizovat
- změna poločasu u kuřáků!, u těhotných, u horečky, jaterního onemocnění...
- poločas od 3,5 hodin po 24 hodin
- řada interakcí!

NÚ

- nauzea a zvracení
- hyperexcitabilita, křeče
- palpitace, tachykardie, extrasystoly, arytmie
- hypokalémie

TDM (terapeutické monitorování) – plazmatické hladiny 8-20 mg/l; kuřáci musí mít dávky vyšší
(znát gentamicin, vankomycin, digoxin a teofylin ke zkoušce - ty terapeutické rozmezí)
(častější je poddávkování)

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, overexprese
- 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) - Nembuněčný 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**
 - c-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
 - 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 leukemie (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 *nilotinib*

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*)

Ibrutinib

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

Tofacitinib

- Selektivní inhibitor rodiny JAK, inhibice JAK1 a JAK3 zeslabuje signalizaci interleukinů (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) a interferonů
- Spolu s metotrexatem u revmatoidní a psoriatické artritidy – u RA lze i v monoterapii, pokud MTX nelze
- V monoterapii u ulcerózní kolitidy
- NÚ – tromboza, infekce, intersticiální plicní onemocnění, lymfopenie
- Substrát 3A4

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

Hormony hypotalamu a adenohypofýzy

- liberiny = releasing hormony = hormony hypotalamu, do adenohypofýzy se dostávají portálním řečištěm (první kapilární řečiště je ve stopce hypofýzy, kde vtoupí do krve hormony z nervových zakončení hypothalamických nervů, druhé je v adenohypofýze, kde hormony ovlivňují buňky produkující tropní hormony)
- tropní hormony = hormony adenohypofýzy, ovlivňují přímo fce periferních žláz
- **tyreoliberin TRH** – hormon uvolňující tyreotropin, k **diagnostickým** účelům, zvyšuje produkci TSH a taky PRL
 - **NÚ**: bolesti hlavy, nauzea, zvracení, hypertenze, tachykardia, bronchospasmus..
- **Tyreotropin TSH** - 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 CRH** - 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 GnRH**
 - pulzní stimulace – uvolňování gonadotropinu – stimulace sekrece pohlavních žláz
 - stimuluje uvolňování LH a FSH
 - dlouhodobě zvýšená hladina gonadoliberinu v krvi – dochází k znečistlivění 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, buserelin*
 - 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**
 - blokují GnRH receptory v hypofýze → zastavení sekrece gonadotropinů (FSH a LH)
 - k prevenci předčasného vzestupu LH u žen podstupujících řízenou hyperstimulaci ovárií
 - *ganirelix, cetrorelix*
- využití
 - **stimulace sekrece pohlavních hormonů**
 - při hypotalamických poruchách (nedostavení puberty), hypotalamické sterilitě u žen – 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 – adenohipofýza; 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 GHRH** - v **diagnostice**
 - **NÚ:** zčervenání, bolesti hlavy
- **Somatostatin GHIH**
 - 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, lanreotid* – analoga 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
- **somatotropin STH = růstový hormon**
 - stimuluje proteosyntézu
 - účinek zprostředkovan přes somatomediny (např IGF-1) – tvořeny v játrech
 - **nadprodukce:** gigantismus, akromegalie; **nedostatek** nanismus
 - **indikace** - retardace růstu při nedostatečné funkci hypofýzy
 - injekční podání
 - při adenomu se zvýšenou produkcí somatotropinu – agonisté dopaminergních receptorů – *bromokryptin*
 - *pegvisomant* – antagonist receptoru pro somatotropin, indikace: akromegalie
 - *mecasermin* = rekombinantní forma IGF-1, indikace: při nedostatečné tvorbě IGF-1

- *PRIH*
 - o inhibuje výdej prolaktinu, je identický s dopaminem (proto levodopa → hypoprolaktinémie)
 - o *bromokriptin* – D2 agonista, inhibuje uvolňování PRL, indikace: hyperprolaktinémie (např. adenomy produkující PRL) a tím navozená amenorea a anovulace
- *prolaktin*
 - o inhibuje sekreci GnRH
 - o po porodu zvýšená sekrece

Neurohypofýza

- *adiuretin*
 - o ovlivňuje V₂ receptory ve sběracích kanálcích ledvin – zpětná resorpce vody
 - o ve vysokých dávkách vyvolává vazokonstrikci – V₁ receptory
 - o reakce na zvýšení osmolarity – hlavně, taky hypovolemie
 - o výdej ADH vyvolají morfin, barbituráty, nikotin; tlumí jej alkohol
 - o dá se připravit synteticky
 - o **indikace**
 - diabetes insipidus – i.m., s.c.
 - krvácení z jícnových varixů – i.v. – vyvolání vazokonstrikce
- *desmopresin* - syntetický analog ADH, na V₂ receptorech, delší účinek, neovlivňuje TK, *nemá vazokonstrikční účinek*
 - o **aplikace**: intranasálně, p.o., injekčně
 - o **indikace**: DI, léčba primárního nočního pomočování u dětí starších pěti let s normální koncentrační schopností ledvin, symptomatická léčba nykturie dospělých spojené s noční polyurií
- *tolvaptan* – antagonist V₂ receptoru, při vysokých hladinách ADH (SIADH)
- *terlipresin* - analog vasopresinu s vazokonstrikčním účinkem, na V₁ receptorech
 - o výrazný ↓ průtoku krve splachnickou oblastí
 - o **Indikace**: krvácení z trávicího a urogenitálního ústrojí, krvácení spojená s operacemi, lokální použití např. při operacích na čípku děložním
- *Felypresin* – na V₁ receptorech, vazokonstrikce, podává se k lokálním anestetikům
- *argipresin* – na V₁ receptorech, i V₂
 - o **léčba** katecholamin-refrakterní hypotonie v rámci septického šoku
 - o kontinuální i.v. podání
 - o při předávkování „otrava vodou“ s rizikem křečí (při hyponatrémii)
- *oxytocin* - podporuje porodní kontrakce dělohy, ejekci mléka, dá se připravit synteticky
 - o stimulace kontrakcí uteru → indukce a posílení porodu
 - o hypotonie a atonie dělohy po porodu nebo potratu
 - o galaktokinetikum
 - o 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
 - o *karbetocin* - prevence děložní atonie a masivního krvácení po porodu dítěte císařským řezem

Terapie hypopituitarismu

- 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 adrenergických receptorů
- neselektivní – adrenalin a noradrenalin

Alfa 1 mimetika

- dekonjestiva - působí vazokonstrikčně – vazokonstrikce vede ke snížení otoku (vazokonstrikce tepen vede ke sníženému plnění kapilár → menší hydrostatický tlak kapilár → zmírnění otoku z městnání)
- *nafazolin, tetrazylin, xylometazolin, oxymetazolin, fenylefrin*
- indikace: léčba vazomotorické rýmy, zmírnění symptomů hyperemie při alergické rhinitidě
- omezená doba užívání na 1 týden

kontraindikace

- topicky – suchá rhinitis (protože na suchou rýmu dekonjestiva nepůsobí)
- systémově – hypertenze, feochromocytom

nežádoucí účinky

- topicky – dlouhodobě atrofie nosní sliznice (to i kokain sympatomimetikum, vede k nekroze a perforaci nosní přepážky), rhinitis sicca, rebound fenomén po vysazení (kompenzační mechanismy se při používání dekonjestiv snaží zvýšit prokrvení, po vysazení se tyto mechanismy přestřelí a rýma se zhorší)
- systémově – hypertenze, arytmie

Alfa 2 mimetika

- **nepřímá sympatolytika**
- centrální tlumivý účinek na aktivitu sympatiku v CNS aktivací alfa2 receptorů
- alfa 2 receptory = autoinhibiční presynaptické receptory, jejich aktivací dojde ke snížení uvolňování Nor → snížení aktivity na postsynaptických receptorech

alfa-metyldopa

- falešný prekurzor pro Nor, vzniká alfa-metylnordrenalin – má nižší aktivitu na postsynaptických receptorech, aktivuje hlavně alfa2 receptory
- léčba hypertenze u těhotných
- NÚ: sedace, ortostatická hypotenze, hyperPRL, Parkinsonismus (obojí z deplece dopaminu – z metyldopy i falešný dopamin?)

klonidin

- Lipofilní (projde HE bariérou)
- Léčba hypertenze (hlavně hypertenzní krize) – zvyšuje tonus PASY a snižuje tonus SY v prodoužené míše
- pomocná léčba při zvládání abstinčních příznaků při léčbě závislosti
- NÚ: sedace, ospalost, závratě, bolest hlavy

brimonidin

- Terapie glaukomu – snižuje produkci komorové vody a zvyšuje její odtok uveosklerárními cévami

Agonisté imidazolinových receptorů

- analogie k alfa 2 mimetikům – nepřímé sympatolytikum
- LV2 u hypertenze: *rilmenidin, moxonidin*

nežádoucí účinky

- menší riziko NÚ v porovnání s alfa 2 mimetiky – menší sedace
- sedace, ospalost
- nepodávat geriatrickým P! → zvýšené riziko pádu, malátnost, zhoršení kognitivních fcí

nevýhoda: nižší účinnost, výhoda: vysoká snášenlivost

Alfa 1 lytika

- vazodilatace, relaxace hl svaloviny v prostatě

indikace

- LV2 u arteriální hypertenze
- benigní hyperplazie prostaty – relaxace h sval prostaty → snižuje tlak vyvíjený na pars prostatica uretrae

- *doxazosin* – na obojí
- *tamsulozin* – na benigní hyperplazii prostaty

nežádoucí účinky

- ortostatická hypotenze
- reflexní tachykardie
- močové infekce

kontraindikace

- hypotenze
- městnání v horním močovém traktu
- nedoporučuje se pro geriatrické P (riziko pádu)

Alfa 2 lytika

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

41. Beta- sympatomimetika

Přímé neselektivní sympatomimetika

- ovlivňují všechny typy adrenergických receptorů, alfa i beta
- *adrenalin*
 - o vzniká jen v nadledvině
 - 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 nevstřebá, protože je na periférii edém), podějí též intratracheálně (intubace + tracheální rourka), intraoseálně
 - o ředí se 1:10 a podává se frakcionovaně (ředění fyziologickým roztokem nebo aqua pro injectione)
 - o DMS 1mg, DMD 2mg
 - o indikace: KPR, anafylaktický šok (stabilizuje heparinocyty a blokuje uvolňování histaminu, bronchodilatační účinek), vasokonstrikční přísada k lokálním anestetikům
 - o NÚ: tachykardie, hypertenze, arytmie, zvýšená spotřeba kyslíku myokardem
 - o KI: nejsou (indikace jsou život ohrožující)
 - o farmakokinetika: COMT a MAO, poločas 1 min, neprochází HEB
- *noradrenalin*
 - o neurotransmitter, vzniká v CNS a nadledvině
 - o působí hlavně na alfa receptory – cévy, Nor = vazopresor
 - o vazokonstrikce → zvýšení TK (STK i DTK)
 - o díky venokonstrikci zvýšen žilní návrat → zvýšen EDV → zvýšení kontrakility F-S mechanismem a zvýšení srdeční frekvence (Bainbridgeův reflex)
 - o parenterální podání – kontinuální injekce
 - o indikace: vasopresor – septický a kardiogenní šok – udržení TK, vasokonstrikční přísada k lokálním anestetikům
 - o NÚ: jako adrenalin, plus zhoršení perfuze ledvin a splanchniku (poškození bariéry ve střevě → přestup bakterií do krve)
 - o farmakokinetika jako adrenalin

Beta 1 mimetika = kardiotonika

indikace

- akutní srdeční nedostatečnost
- šokové stavy
- zvýšení diurézy na JIP (jen dopamin)

nežádoucí účinky

- tachykardie, hypertenze, arytmie, zvýšená spotřeba kyslíku myokardem

farmakokinetika

- jako adrenalin a noradrenalin

dopamin

- prekurzorem Nor a adrenalinu
- D1 receptory – mají subtypy D1 a D5
- D2 receptory – subtypy D2, D3, D4
- D1 stimulují syntézu cAMP
- D2 inhibují syntézu cAMP
- působení na D1 receptory → vazodilatace GIT a ledviny
- ostatní účinky na D2 receptorech (antiparkinsonika, neuroleptika, antiemetika = prokinetika, inhibitory sekrece PRL)
- neselektivní, působí i na jiné receptory, závisí to na dávce:
 - pod 5 mikrogramů/kg/min – aktivace D1 receptorů → vazodilatace GIT a ledviny → zvýšení diurézy
 - 5-10 mikrogramů/kg/min – aktivace beta1 receptorů
 - Nad 10 mikrogramů/kg/min – aktivace alfa 1 receptorů

dobutamin

- působí hlavně na beta 1 receptory → zvyšuje MSV
- nemá diuretický efekt (ten přes D receptory)

Beta 2 mimetika – relaxace hladké svaloviny

indikace

1. astma a CHOPN

- preferuje se podání inhalační (nízké systémové účinky), ale i i.v., per os
 - o SABA = short acting beta2 agonists
 - krátkodobě působící
 - u akutních stavů (aerosol)
 - *salbutamol (Ventolin), fenoterol*
 - o RABA = rapid acting beta2 agonists
 - Rychlý nástup účinku
 - *Salbutamol, formoterol* (kombinace RABA a LABA)
 - o LABA = long acting beta2 agonists
 - Dlouhodobě působící
 - Profylaxe astmatu, udržovací léčba
 - Kombinace s kortikoidy - *salmeterol s flutikazonem, formoterol s budesonidem*
 - *salmeterol, formoterol* – prášek k inhalaci
 - o uLABA = ultra long acting beta2 agonists
 - Ultra dlouhý účinek, stačí vzít 1x denně
 - Kombinace s kortikoidy
 - *Indakaterol, olodaterol*

2. tokolytika (uterolytika): *hexoprenalin, orciprenalin*

- Účinek na beta2, ale mírně i na beta1
- Beta2 – snižuje kontrakce dělohy, relaxace svaloviny dělohy
- **indikace:** oddálení předčasného porodu, důvodem je nezralost plic (podá se kortikoid dexametazon)
- není indikováno před 24. a po 35. týdnu
- pouze i.v.
- NÚ:
 - z ovlivnění beta1 receptorů (tachykardie, palpitace, arytmie, třes)
 - nedojde k hypertenzi, ale k hypotenzi – z ovlivnění beta2
 - Hyperglykemie – přes beta2 vyšší glykogenolýza
 - Hypokalemie spíše ne (krátkodobé podání)
 - Při dlouhodobém podání desenzibilizace receptorů, nutno zvyšovat dávkování (tachykardie pak ukončí možnost zvyšovat dávku)

Pozn.

Desenzibilizace = oslabení receptorového signálu

- po vazbě ligandu na receptor je intracelulární doména receptoru fosforylována, díky čemuž je receptor rozpoznán preteinem arestinem, který zahajuje endocytozu – endocytovaný receptor je buď znovu zabudován do membrány (recyklován), nebo degradován v lysozomu
- dlouhodobá stimulace receptorů → hodně receptorů je zničeno a nestíhají se syntetizovat nové

Tachyfylaxe = při setrvalém působení agonisty se jeho účinnost snižuje

Beta 3 mimetika

- omezené použití
- *mirabegron* (nezmiňovala bych ho, na zkoušce se tomu Urbánek divil a řekl, že to je jedna ze záhad farmakologie :D)
 - relaxace hladké svaloviny MM
 - indikace: inkontinence, syndrom hyperaktivního MM
 - NÚ: tachykardie, arytmie, IMC

Nepřímá sympatomimetika

- Zvýšené uvolňování Nor do synaptické štěrby
 - Eferin, pseudoefedrin (Modafen) – symptomatická léčba chřipkových onemocnění
 - Metylfenidát (Ritalin) – recept s modrým pruhem, zvýšené uvolňování plus inhibice zpětného vychytávání, léčba ADHD, narkolepsie a enuresis nocturna

- Modafinil- analogie metylfenydátu
- Fentermin – recept s modrým pruhem, anorektikum, NÚ: plicní hypertenze, fibrozy, chlopenní vady
- Snížené odbourávání Nor
 - Moklobemid – antidepressivum, inhibitor MAO-A
 - Selegilin – antiparkinsonikum, inhibitor MAO-B
 - Entakapon – antiparkinsonikum, inhibitor COMT
- Inhibitory zpětného vychytávání:
 - a)** Selektivní – atomoxetin – léčba ADHD
 - b)** Neselektivní – venlafaxin (antidepressivum)
 - Sibutramin (anorektikum)
 - Kokain (lokální anestetikum + sympatomimetikum)
 - amfetamin

42. Beta-sympatolytika

nepřímá lytika

- obsolentní – nejsou klinicky využívány
- alkaloid *reserpin* - navozuje depleci noradrenalinu v zásobních vezikulách, neselektivně blokuje vše, má hodně NÚ

přímá lytika = beta 1 lytika = betablokátory

- buď selektivní (automaticky se bere beta 1 selektivní), nebo neselektivní (beta 1 i 2)
- některé inhibují i alfa1 receptory
- vnitřní aktivita = ISA = vnitřní sympatomimetická aktivita = VSA: parciální agonisté, mají i agonistický efekt na beta receptorech, když nechceme plnou inhibici
- lipofilní X hydrofilní: lipofilní prochází HE bariérou
- hepatální (CYP 2D6) a renální odbourávání
- účinky závisí na lokalizaci receptorů:
 - srdce – negativně chrono, dromo, batmo a inotropní (prodloužení R-R intervalu a PQ intervalu)
 - ledvina → snížená tvorba reninu (to je hlavní mechanismus léčby hypertenze)
 - bronchokonstrikce, vazokonstrikce, snížené uvolňování inzulinu

indikace

- tachykardie
- LV1 při FiS: rate-kontrol
- CHSS – zlepšují prognózu, snižují mortalitu, negativně inotropní – přechodně se může ChSS zhoršit, roto se titruje pomalu nahoru
- ICHS – AP: snížení spotřeby O₂ myokardem díky nižší frekvenci a nižší kontraktilitě, taky lepší prokrvení koronárek díky delší diastole, nehodí se na vazospastickou anginu (beta-blokátory dělají vazokonstrikci koronárek)
- arteriální hypertenze – LV1 u P s dalšími KVS chorobami
- portální hypertenze – prevence krvácení z jícnových varixu
- hemangion – u dětí ve formě sirupu
- glaukom - lokálně
- hyperthyreóza, feochromocytom
- profylaxe migrény
- tremor (doping) – ne Parkinson
- off-label léčba trémy

nežádoucí účinky

- bradykardie
- hypotenze
- srdeční selhání
- poruchy AV převodu – KI u AV blokády
- bronchokonstrikce- víc u neselektivních, ale CHOPN ani astma nejsou KI, jen relativně
- periferní vasokonstrikce – víc u neselektivních, ale i selektivní, KI u ICHDKK
- maskování příznaků hypoglykemie (příznaky jsou zprostředkovány sympatikem – palpitace, tachykardie, třes, pocení), při beta blokátorech méně vyznačeny, P se déle zotavuje z hypoglykemie, ale DM není KI
- dyslipidemie – zvýšení HDL
- dušnost, únava, nespavost, poruchy paměti, kognice
- erektilní dysfunkce

KI

c) absolutní

- bradykardie pod 50 tepů/min
- AV blokáda 2. a 3. stupně
- Akutní srdeční selhání – léčí se sympatomimetiky
- Kardiogenní šok
- Neléčený feochromocytom
- Alergie na beta-blokátory

- závažná anafylaktická reakce – nejen na beta-blokátor, ale na cokoli – základem léčby anafylaktického šoku je podání adrenalinu, ten ale při současné terapii beta-blokátory nepůsobí

d) relativní

- Asthma bronchiale, CHOPN – preferovat selektivní beta-blokátory (selektivní jsou k beta 1, bronchokonstrikci dělají beta2 blokátory)
- DM s častými hypoglykemiemi
- ICHDKK – relativní proto, že P má zvýšené KVS riziko, beta-blokátor může přinést benefit (totéž platí u DM)
- Raynaudův fenomén
- Vazospastická (Prinzmetalova) angina – kvůli konstrikci koronárek

1. β_1 selektivní bez ISA:

- snižuje mortalitu u KV onemocnění
- min NÚ díky min ovlivnění beta2 receptorů
- *metoprolol*, *bisoprolol* – nejpoužívanější na CHSS
- *betaxolol* – FiS, hypertenze
- *Atenolol* – na hypertenze, ale už se nepoužívá, nesnižoval mortalitu (surogát- zástupné parametry, sice snižoval TK, ale to není výstup léčby hypertenze, výstupem je nemít CMP, IM atd)
- *Nebivolol* –dobře snášen, má vazodilatační účinky (uvolňuje NO), na CHSS

2. β_1 selektivní s ISA:

- dělá menší bradykardii, hypotenzi než ty bez ISA, ale mají menší efekt i na snížení mortality
- používají se u P s DM
- léčba hypertenze, AP
- *acebutolol*, *celiprolol*

3. neselektivní beta-blokátory

- mají vyšší riziko mimokardiálních NÚ
- bez ISA: *propranolol* – hemangiom, portální hypertenze
- s ISA: *timolol* – léčba glaukomu (snižuje tvorbu komorové vody a usnadňuje její odtok)
- *sotalol* – supraventrikulární arytmie (antiarytmikum III. třídy)

4. inhibitory alfa1/beta1:

- vazodilatační účinky – lépe tolerovány u ICHDKK
- *karvediol* – bez ISA, CHSS, portální hypertenze
- *labetalol* – s ISA, těhotenská hypertenze (nezhoršuje prokrvení placenty)

43. Parasympatomimetika

Přímá parasympatomimetika

mechanismus účinku

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

kontraindikace

- bradykardie

nežádoucí účinky

- podráždění oka, poruchy vidění, bradykardie, snížený MSV, průjem, zvýšená salivace, pocení (sice SY, ale cholinergní přenos)

karbachol

- kvarterní amin (neprochází HE bariérou)
- nerozkládán AChE
- indikace: glaukom, mióza během operace (intraokulární injekce), atonie střev a MM po operaci

metacholin – jako karbachol

pilocarpin

- terciární dusík – proniká HEB, ale působí jen na M receptory
- nerozkládán AChE – účinek 24h
- indikace: glaukom (obsoletní), xerostomie (Sjorgenuv syndrom)
- oční kapky, žvýkačky

arekolin

- terciární dusík, působí na N i M receptory → stimulace CNS, návykové
- léčba glaukomu a Alzheimerovy choroby

Nepřímá parasympatomimetika

mechanismus účinku

- inhibice acetylcholinesterázy
- není omezeno na M receptory – zvyšuje acetylcholin na všech synapsích
- vliv na CNS – nejdřív stimulace (křeče), pak útlum (bezvědomí)

indikace

- ileus
- pooperační atonie močového měchýře
- miotika a antiglaukomatika
- myastenia gravis a ukončení myorelaxace
- demence, Alzheimerova choroba
- otrava atropinem

kontraindikace

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

nežádoucí účinky

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

Předávkování → cholinergní krize (depolarizační blok v gangliích a na nervosvalové ploténce), terapie atropinem

Reverzibilní = karbamáty

- *fyzostigmin* – terciární dusík, léčba otravy atropinem a tricyklickými antidepresivy, glaukom, miotika
- *neostigmin* – kvartérní dusík, atonie MM, pooperační ileus, myastenia, ukončení myorelaxace
- *pyridostigmin* – jako neostigmin, ale má delší a nižší účinek

- *distigmin* – přímý účinek na neurosvalovou ploténku → vyšší riziko cholinergní krize, indikace: myastenia gravis u P neragujících na předchozí látky
- *edrofonium* – diagnostika myastenie a ukončení myorelaxace (rychlý nástup a krátkodobé působení)
- *rivastigmin, donepezil, galantamin* – terciální dusík, kognitiva = zvyšují cholinergní transmissi na úrovni CNS, ind: Alzheimerova demence a další typy demence

Ireverzibilní = organofosfáty

- organofosfáty – bojové látky: *sarin, soman, tabun*, insekticidy (*parathion, malathion, fonofos*)
- nepoužívají se terapeuticky
- vstřebávání transdermálně, inhalačně
- **intoxikace**: nejdřív stimulace CNS (křeče), pak útlum (bezvědomí, 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 parasympatolytika

- a) na M receptorech
- b) na N receptorech – na N_N gangliopegika, na N_M myorelaxancia

Přímá parasympatolytika na M receptorech

mechanismus účinku

- antagonisté M receptorů, buď selektivní pro určitý typ či neselektivní
- snížení tonu parasympatiku

indikace

- bradykardie – antiarytmika na sinusovou bradykardii
- spasmolytika – křeče, koliky
- antiemetika – kinetózy
- mydriatika – oční vyšetření
- bronchodilatancia – CHOPN a astma
- otrava organofosfáty
- premedikace před anestezií – brání reflexní bradykardii

kontraindikace

- glaukom
- retence moči
- ileus
- myastenia gravis

nežádoucí účinky

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

při předávkování = anticholinergní syndrom

- Periferní účinky: tachykardie, sucho v ústech, retence moče, zástava peristaltiky, hypertermie (ze sníženého pocení)
- Centrální účinky: zmatenost, halucinace
- diazepam na křeče, pilokarpin a fyzostigmin (parasympatomimetikum), symptomatická léčba
- i některé léky mohou vést k anticholinergnímu syndromu: tricyklická antidepressiva, antihistaminika I. generace, antiparkinsonika, antipsychotika

neselektivní s terciárním dusíkem – pronikají do mozku

atropin

- extrakt z rulíku zlomocného
- indikace: bradykardie, mydriatikum, bronchodilatans, premedikace před anestezií (brání reflexní bradykardii), otrava organofosfáty
- zhoršuje kognitivní funkce – větší NÚ u starších lidí
- léčba intoxikace: *fyzostigmin*

skopolamin – antiemetikum, mydriatikum, výraznější útlum CNS → droga

oxybutinin – částečně selektivní k M1 a M3, působí spasmolyticky na močový měchýř, indikace: inkontinence, dráždivý MM

biperiden, trihexifenidil, benzatropin – léčba *Parkinsonovy choroby*, nežádoucí účinky shodné s psychofarmaky

neselektivní s kvarterním dusíkem

nepronikají do mozku

ovlivňují M receptory a N_N receptory v gangliích

parenterální podání – špatná absorpce per os (kvarterní → obecně asi špatný průchod bariérami)

ipratropium (SAMA) - pomocné bronchodilatans u CHOPN a astmatu (spíš CHOPN, u astma spíš SABA a LABA)

tiotropium (LAMA) – jako ipratropium

N-butylskopolamin – neurotropní spasmolytikum → relaxace hl svalstva

Propiverin, fenpiverin – spasmolytika, v kombinacích (Algifen)

poldin – kardiální spasmolytika

oxyfenon – dyskineze žlučových cest

tropium – spasmolytika vývodných cest močových

selektivní

antagonisté M_1 receptorů: *pirenzepin* - **indikace**: snížení žaludeční sekrece a léčba vředů, dnes obsolentní

antagonisté M_3 receptorů: *solifenacin* (kvarterní dusík), *darifenacin* (terciální dusík) - **indikace**: léčba inkontinence a dráždivého močového měchýře

antagonisté M_4 receptorů: *tropikamid* - mydriatikum

Nepřímá parasympatolytika

1. blokáda syntézy Ach – hemicholinium, vesamikol, není terapeutické využití
2. blokáda uvolnění Ach do synaptické štěrbiny - *botulotoxin*
 - Produkován bakteriemi *Clostridium botulinum*
 - enzymaticky ničí protein SNAP-25, který je důležitý pro exocytózu granúl Ach
 - indikace:
 - spasmolytikum – blefarospasmus, torticollis
 - fokální spasticity – dětská mozková obrna, stavy po CMP
 - kosmetika - vrásky
3. reaktivátory AchE
 - mají vyšší afinitu k AchE než organofosfáty
 - nepronikají do CNS
 - indikace: otrava organofosfáty
 - KI: otrava karbamáty
 - NÚ: cholestatický ikterus
 - *obidoxim, pralidoxim*

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

- Psychofarmaka = 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 nespecifický - 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**
 - zlepšení utilizace glukózy nebo prokrvení v CNS (akutní poškození mozku, demence)
 - o **(+) kognitiva**
 - 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, mezikalin, ketamin*, vysoké dávky parasymptolytik
- **kvantitativní**
 - o **(+) psychostimulancia**
 - obvykle zvýšení noradrenergické transmise v CNS
 - omezené indikace – ADHD, narkolepsie, enuresis nocturna
 - o methyloxantiny: *kofein, etofyllin, teofyllin* – látky přírodního původu, inhibitory fosfodiesteráz, antagonisté adenosinových receptorů (inhibiční neurotransmiter) + účinky bronchodilatační, vazodilatační, diuretické
 - o budivé aminy: *efedrin* – narkolepsie, enuresis nocturna
 - *zneužívané látky: amfetamin, metamfetamin (Pervitin), MDMA (extáze)*
 - o *methylfenidát* (Ritalin, Concerta)
 - příbuzný amfetaminu, slabší účinky
 - 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 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)
 - o **(-) hypnotika, anxiolytika**
 - obvykle stimulace GABA receptorů
 - I: úzkost, poruchy spánku
 - **anxiolytika**
 - působí selektivně tlumivě na CNS
 - *barbituráty* dnes zastaralé
 - benzodiazepiny – agonisté GABA receptoru
 - o Indikace: anxiolytické, sedativně-amnestické, centrálně myorelaxační, antiepileptické
 - nebenzodiazepinová anxiolytika

- *guaifenesin* – převaha myorelaxačního účinku, minimální NÚ
- *buspiron* (Anxion)
 - parciální agonista 5-HT_{1A}, antagonist adrenegních a dopaminergních receptorů
 - 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 (= emoční stránka člověka)

- (+) **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 = multireceptorové antagonisty 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

Antipsychotika a antidepresiva – 2 typy účinku:

4. akutní - nástup účinku okamžitý, u zdravých i nemocných, přímé ovlivnění receptorů
5. antipsychotický – nástup za 2-3 týdny, jen u psychóz, nejasný vztah k receptorům

46. Antiepileptika

= antikonvulziva?

Epilepse

- Opakované záchvaty přechodné mozkové dysfunkce
 - o podmíněné excesivními výboji mozkových neuronů
 - o depolarizace více neuronů současně
 - o záchvaty parciální nebo generalizované
- **Příznaky**
 - o motorické, senzorické, psychické i vegetativní reakce
 - o ztráta vědomí, zmatenost, křeče, EEG změny
 - o vegetativní příznaky, parestezie, 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%
- Dělení důležité z terapeutického hlediska:
 - Podle typu křečí – fokální nebo generalizované
 - lamotrigin a levetiracetam – fokální záchvaty
 - valproát - generalizované
 - Podle etiologie – symptomatické/strukturální (85% případů), idiopatické/genetické (15% případů), symptomatické jsou obvykle fokální, ale mohou generalizovat (grand mal), idiopatické od počátku generalizované
- 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

- Všechny dělají sedaci a obtížné soustředění
- 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 excitační signály (glutamat na NMDA receptor – ligandem řízený iontový kanál, proudí Na a Ca do buňky)
valproát – inhibice Na a Ca kanálů
lamotrigin, fenytoin, fenobarbital – inhibice uvolňování glutamátu
 - o zesilují inhibiční působení GABAnergických receptorů
benzodiazepiny, fenobarbital → zesilují aktivaci GABA-A receptorů → větší influx Cl → hyperpolarizace
vigabatrin – inhibice destrukce GABA (inhibice GABA aminotransferazy)
 - o inhibice vstupu kalcia do talamických neuronů
- křečový práh může snížit řada léčiv (izoniazid, beta-laktamy, neuroleptika) → KI u epileptiků

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, stabilizátor nálady
- **NÚ:** sedace, vertigo, útlum kostní dřeně, antidiuretický účinek (senzibilizace sběr kan na vazopresin)

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, ale většinou se antiepileptikum v těhotenství nevysazuje – riziko poškození plodu záchvatem je větší)

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, hyperplazie dásen, teratogen (fetální hydantoinový syndrom), megaloblastická anémie (profylaxe kys listová), osteomalacie (profylaxe vit D)

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:** závažné 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 presynaptický vezikulární protein A2
- **Ind:** dnes i v monoterapii
- **NÚ:** sedace, astenie, ataxie, kožní NÚ

Gabapentin

- Vazba na Ca⁺⁺ kanál
- **Ind:** epilepsie, neuropatie (i antitusikum)
- **NÚ:** leukopenie, trombocytopenie, alergie, zmatenost, deprese, palpitace, nauzea a zvracení

Akutní stavy

- status epilepticus
- LV: benzodiazepiny (ale nejsou vhodné na dlouhodobou terapii – vyvíjí se návyk)
- *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 zánikem dopaminergních neuronů v *pars compacta substantiae nigrae*
- ze substantia nigra se táhnou inhibiční neurony nigrostriatální dráhou do corpus striatum (nucleus caudatus a putamen)
- ve striatu končí i excitační cholinergní neurony
 - ➔ farmakologicky se buď potlačuje stimulační cholinergní aktivita nebo se substituuje chybějící inhibiční dopaminergní aktivita
- základní motorické **projevy**: rigidita, bradykineze, hypokineze nebo akineze (omezená volní pohyblivost), 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**
- nenahrazuje se přímo dopamin (polární, neprostupuje HE bariérou) ➔ nahrazuje se jeho prekurzor
- dopadekarboxylaza mění DOPA na dopamin ➔ nutná kombinace s inhibitorem dopa-dekarboxylázy (aby nebyl degradován v periférii a prošel dále přes HEB do mozku)
 - s *karbidopou* – Isicom, Nacom, s *benserazidem* – Madopar) – tyto látky nepronikají HE bariérou, takže v mozku se DOPA mění na dopamin
- mírnění bradykineze
- **nežádoucí účinky**
 - hyperkinezie - indukce pozdních motorických komplikací (mimovolní pohyby, kolísání stavu hybnosti), fluktuace on-off
 - psychické poruchy – halucinace, poruchy vigility
 - GIT obtíže, 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, sám entakapon neprostupuje do CNS, takže jeho funkce je zvyšovat biologickou dostupnost L-DOPA do CNS inhibicí inaktivace L-DOPA enzymem COMT

Námelové alkaloidy

- agonisté D2, D1 a některé i D3
- *Bromokriptin* (Parlodel®), *Lisurid*, *Dihydroergokryptin*
- *Pergolid*: silný agonista, dlouhý biologický poločas; NÚ: hypotenze, silná stimulace sexuálních funkcí

Amantadin - virostatikum, stimulace uvolňování dopaminu (?? V atlase je to anticholinergikum..)

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 léčivem, 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 moči, 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 polymorfni porucha
 - o 1 – 6 měsíců – schizofreniformní porucha

Příznaky

- Pozitivní: halucinace, 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 antipsychotik

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, snížená agresivita
 - o vysoké dávky – katelepsie (ztuhlost, otevřené oči, pacient nereaguje – může přejít až do svalové rigidity)
- Dlouhodobý – antipsychotický účinek, po 2-3 týdnech

Nežádoucí účinky

- **Extrapiramidové**
 - 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
 - hypertermie
 - I při normálních dávkách (idiosynkrazie), či při předávkování
 - Terapie: *dantrolen* (zabraňuje hypertermii snížením kontrakce svalů – inhibuje uvolnění Ca ze sarkoplazmatického retikula), *lisurid* (je to agonista D receptorů), prakticky – elektrokonvulzivní terapie
- **Antimuskarinové** - parasympatolytický syndrom
 - o centrální (bradykardie, poruchy pozornosti)
 - o 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
 - o změny EKG: prodlužování QT (riziko komorové tachyarytmie; náhlá srdeční smrt), arytmie
 - o 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.)
 - o prototypová látka, dnes k zvládnutí závažného neklidu
 - o psychovegetativní rozpojení
 - o vedlejší ind: bolest, akutní intermitentní porfyrie, adjuvans při tetanu, antiemetikum
- *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
- *Amisulpirid*
- *Tiaprid* (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
 - o nežádoucí účinky – hypotenze, synkopy, prodloužení QT

MARTA = multireceptorový antagonisté

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

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)
- antiemetika

49. Antidepresiva

Deprese

- Závažné onemocnění, potenciálně život ohrožující, až 10% populace
- **příznaky:**
 - o patologicky pokleslá nálada, anhedonie (neschopnost se radovat), neschopnost rozhodování
 - o porucha spánku, nechutenství, snížený intelektuální výkon
 - o somatizující stesky
- onemocnění až u 10 % populace
- unipolární (jen deprese) nebo bipolární (depresivní a manická fáze) 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), desipramin, amitryptilin, nortryptilin

- 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 (Prozac – ten velmi známý), citalopram (Citalec®), sertralin, paroxetin

- lepší účinnost, minimální nežádoucí účinky
- v těhotenství se používá fluoxetin, je kontraindikován paroxetin, ale v laktaci se paroxetin naopak používá, protože neprostupuje do mléka
- **NÚ**
 - o nejčastěji bolesti hlavy a GIT obtíže
 - o bezpečné i v těhotenství
 - o přibývání na váze, erektilní dysfunkce, snížené libido
 - o na začátku léčby paradoxně úzkost a poruchy spánku
 - o zvýšení rizika krvácení
 - o serotoninový syndrom – vzácný; především v kombinaci serotoninergních látek

4. Novější antidepresiva

- SNRI = inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu: *Venlafaxin* (Efectin), pozor – zvýšení rizika sebevrad u adolescentů
- NaSSA = noradrenergní a specificky serotoninergní: *Mirtazapin*
 - o antagonist alfa 2 receptorů, inhibuje 5HT2 a 3, působí přes 5HT1, antagonist H1 receptorů
 - o krom antidepresivního účinku i hypnotický
 - o vhodný u starých lidí

B. Inhibitory monoaminoxidáz (thymoerektika)

- neselektivní inhibitory MAO - vyřazeny pro nežádoucí účinky a závažné interakce
- selektivní, reverzibilní inhibitory MAO-A (RIMA): *Moklobemid* (Aurorix) – výhodný u involuční deprese, moklobemid prodlužuje poločas dalších látek metabolizovaných přes MAO (efedrin, amfetamin)

Indikace antidepressiv

- afektivní poruchy – deprese, bipolární poruchy
- u těžkých depresí tricyklická antidepressiva, venlafaxin (SNRI), u lehčích depresí SSRI
- 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 (BZR)
 - o součást receptorového komplexu GABA–chloridový kanál
 - o alosterická modulace účinku, benzodiazepiny nejsou přímí agonisté GABA na stejném vazebném místě
 - o zesilují inhibiční účinek GABA na GABA-A receptoru
 - o GABA A
 - iontový kanál řízený ligandem, inhibice vzniku akčních potenciálů
 - složený z 2 podjednotek α , 2 jednotek β a jedné podjednotky γ
 - vazebné místo: benzodiazepiny, barbituráty, celkové anestetika, alkohol
 - po vazbě GABA se iontový kanál pro Cl otevře → vtok Cl do buňky → hyperpolarizace
 - benzodiazepiny zvyšují frekvenci otevírání kanálů
 - barbituráty prodlužují dobu otevření kanálu (podobně působí Z-látky: zolpidem, zopiklon)
 - o GABA B
 - Receptor spážený s G proteinem, inhibice uvolňování neurotransmiterů
 - o nejvíce GABA receptoru v mozku: limbický systém (emoce, paměť, odměna), kura (intelekt, paměť, vzrušení)
 - o hlavní tlumivý mediátor v CNS – celkové účinné

Klinické účinky:

- Nemají antipsychotický účinek
- Psychovegetativní rozpojení – ztíženo přepojení psychické alterace na vegetativní systém (při nízkém dávkování BZD – účinek na RF a LS), vhodné pokud duševní alterace ovlivňuje i somatické fce
- Všechny benzodiazepiny mají všechny účinky
 - o **Anxiolytický** – 1. volba, krátkodobá léčba úzkostných poruch
 - o *diazepam* – dlouhý poločas (proto se nehodí na léčbu nespavosti, docházelo by ke kumulaci), všechny indikace, dlouhodobý účinek, silně tlumící, používá se málo, zastaralý
 - o *oxazepam* – finální metabolit diazepamu, vstřebává se dlouho → není vhodný pro akutní účinek, používá se pro dlouhodobou terapii (totéž bromazepam), střednědobý účinek, zastaralý
 - o *bromazepam* (Lexaurin) – delší účinek, zastaralý, je bezpečnější a tolerovanější než Neurole
 - o *alprazolam* (Neurole)
 - o **Hypnotický** – při primárních poruchách spánku, při poruše zaspávání krátkodobé
 - o zkracují REM fáze – méně kvalitní spánek než přirozený
 - o *flunitrazepam* (Rohypnol) – méně používaný (recept s modrým pruhem), dnes není na trhu, byl zneužíván při kriminálních činech (aby si oběť nepamatovala pachatele díky anterográdní amnezii)
 - o *midazolam*
 - o Z-látky – nemají benzodiazepinovou strukturu
 - *Zolpidem* (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 (proto k analgosedaci nutno přidat opiát nebo u dětí ketamin)
 - 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* (Rivotril) – p.o., dlouhodobé antiepileptikum, má i sedativní a hypnotický účinek
 - o *diazepam* – i.v., p.r., akutní křečové stavy, status epilepticus

Dělení

Skupina 1

- chlordiazepoxid, flurazepam (oba dlouhý poločas), medazepam (krátký poločas)
- vhodné prodlouhodobou léčbu
- aktivní až po metabolizaci
- chlordiazepoxid = prodrug – aktivní až po metabolizaci na nordazepam
- indikace: chronická anxiolytická terapie

skupina 2

- diazepam, flunitrazepam
- vhodné pro krátkodobou léčbu
- aktivní před i po metabolizaci (např diazepam → nordazepam → oxazepam)

skupina 3

- vhodné pro krátkodobou léčbu
- aktivní před metabolizací, metabolity neaktivní
- Oxazepam, midazolam – krátký poločas
- bromazepam, alprazolam – střední poločas
- klonazepam, tetrazepam – dlouhý poločas

Indikace

- krátkodobá léčba nespavosti
- symptomatická léčba úzkosti a fobií (8-12 týdnů)
- sedace – ne anestezie
- úvod do celkové anestezie
- premedikace před operací – večer před OP, aby se P dobře vyspal
- profylaxe epilepsie (jen *klonazepam*)
- ukončení křečových záchvatů
- delirium tremens

Nežádoucí účinky

- dle indikace každý z hlavních účinků může být nežádoucí
- v terapeutických dávkách neovlivňují centra - ani dechové, ani KVS, mají velkou terapeutickou šíři – suicidia téměř nemožná (rozdíl oproti barbiturátům)
- útlum dechu (CAVE kombinované otravy s alkoholem či opiáty)
- zvýšení rizika pádů a úrazů, zhoršení koordinace a reakčního času, zhoršení demence
- rebound fenomén – u starších lidí, dezorientace, zmatenost, doporučená doba užívání 2-4 týdny
- anterográdní amnézie
- floppy child syndrome – při podání před porodem a během porodu přestupují přes placentu → svalová relaxace a apnoe novorozence
- apatie
- paradoxní excitace a agresivita, desinhibice chování
- závislost
- ovlivnění schopnosti řídit a pracovat ve výškách!
- u vnímavějších P nebo vysoké dávky: somatické NÚ - zvýšená chuť k jídlu se zvýšením hmotnosti, poruchy menstruace, ztráta libida, kožní reakce, závratě, obstrukce

Kontraindikace

- obstrukční spánková apnoe
- myasthenia gravis
- respirační insuficience - u P s nemocemi plic a bronchů → snížena ventilace, hromadění CO₂
- jaterní insuficience u P s chorobou jater → delší metabolizace → delší eliminační poločas → silnější a delší účinek

Farmakokinetika

- po perorálním podání úplné vstřebání
- lipofilní – přestup přes HE bariéru, kumulace v tuku → zdelšíuje to poločas

Lékové interakce

- CAVE silné inhibitory CYP3A4
- CAVE jiná sedativa

- CAVE opiáty a/nebo alkohol

Specifické antidotum otravy benzodiazepiny

- *flumazenil* – vazba na benzodiazepinové místo, ale nemá agonistickou aktivitu, jen blokuje, i.v. podání, pozor, účinek je jen 30-60 minut, může být potřeba opakovat, většinou ale potřeba není vůbec, pokud má pacient stabilní dech a je „jen“ v komatu, vyhýbáme se mu proto, že jeho podáním navodíme rebound fenomén a zvýšíme riziko křečí

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, melatonin (šetrný)

51. Nootropní látky a kognitiva

- látky pozitivně ovlivňující kvalitu vigily (stavu vědomí)

Nootropika

- Chemicky heterogenní skupina látek
- Účinné u poruch paměti, vědomí a pozornosti
- **Indikace**
 - o akutní poškození CNS: CMP, trauma, intoxikace, delirium tremens
 - o chronické poruchy kognitivních funkcí (ne demence): mentální retardace, hyperkinetický syndrom u dětí
 - o vertigo, tinnitus apod. - zejména látky s převahou vazodilatačních účinků
- nedávat na večer – staří lidé jsou pak zmatení
- **mechanismu účinku:**
 - o zlepšení metabolismu glukózy v mozku
 - o vasodilatace v mozkovém řečišti
- Odložený účinek
- Neúčinné u demence
- Není indikace pro dlouhodobou léčbu
- *piracetam* (Geratam)
 - volně prodejný – dá se použít i na zlepšení soustředění při učení, ale efekt není významný, i při těch CMP a traumatech se podává ve velkých dávkách (4g), ty malé podávané tablety nemají cenu (obecně nootropika a kognitiva nemají velký účinek)
 - **mechanismus účinku**
 - o Zvýšení utilizace glukózy v neuronech
 - stimuluje metabolické procesy a tím zajišťuje dostatečnou plasticitu neuronů
 - o Zlepšení reologických 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 krtice u srpkovité anémie, vertigo, psychoorganický syndrom
 - **NÚ:** zvýšení rizika krvácení, poruchy spánku, hyperkineze, GIT potíže
 - **Kinetika:** dobrá absorpce, neváže se na plazmatické bíkoviny, není metabolizován – exkrece v nezměněné formě
- *nikotin* – zlepšení paměti a kognitivních funkcí
- *klomethiazol*
 - **Mechanismus účinku**
 - o zvýšení transmise GABA v CNS (útlumu přenosů vzruchu)
 - o inhibice vzniku elektrických stimulů v CNS působením na glycinové receptory
 - o výrazné sedativní, hypnotické a antikonvulzivní účinky
 - **Indikace**
 - o delirium tremens
 - o abstinenční stavy při odvykací léčbě alkoholiků
 - o léčba neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti
- *Pyritinol*
 - derivát vitamínu B6
 - organický psychosyndrom- stavy po cévních mozkových příhodách, kraniocerebrálních traumatech a intoxikacích
- Methylxanthiny: *etofillin*, *pentoxyfillin*
 - Vazodilatační a slabý psychostimulační účinek
 - **KI** při aktivní CMP – steal fenomen
- námelové alkaloidy: *dihydroergotoxin* – léčba migrény

- blokátory Ca kanálů – vazodilatans, indikace: vertigo, tinitus
 - nespecifické Ca blokátory: *cinarizin*, *flunarizin* – vertigo, tinitus, poruchy rovnováhy
 - specifické Ca blokátory: *nimodipin* – prevence ischemické CMP (reaktivního vazospazmu) při subarachnoideálním krvácení
- rostlinné látky:
 - Tebokan: extrakt z *Ginko biloba*, pomocná léčba demence, tinitu a vertiga
 - vinpocetin z *Vinca rosea* – symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch
- *methylfenidát* (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 = syndrom, kdy poškození korových nebo podkorových funkcí vede ke ztrátě kognitivních schopností – paměť, úsudek, řeč, komunikace, abstraktní myšlení, poruchy osobnosti a chování, narozdíl od deliria není porucha vědomí
- příčiny:
 - cerebrovaskulární onemocnění – cerebrální infarkty
 - traumata: subdurální hematom
 - intoxikace: alkohol, drogy, léky
 - neurodegenerativní choroby: Alzheimerova choroba, m. Parkinson, RS
 - infekce CNS, hydrocefalus
 - endokrinní a metabolické onemocnění, včetně podvýživy
- zhoršují ji: sedativa, antidepresiva, 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 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, snáší 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, vhodné pro udržení anestezie
- ➔ **Injekční** – vhodné pro indukci anestezie, stále více se používají i pro dlouhodobou anestezii injekční anestetika

Inhalační

Mechanismus účinku

- látky různé chemické povahy
- korelace mezi lipofilitou a účinností – čím lipofilnější, tím účinnější
- kdysi se předpokládalo nespecifický účinek – inkorporace do hydrofobního nitra CPM a porušení fce neuronů
- novější předpoklady: interakce s lipofilními doménami membránových proteinů (hlavně iontových kanálů řízených liganedem), experimenty svědčí pro to, že zvyšují účinnosti GABA-A a glycinových receptorů

Charakteristika

- minimální alveolární koncentrace – MAC = koncentrace plynu v alveolech, při které 50% pacientů nereaguje obrannou reakcí na definovaný bolestivý podnět (kožní řez)
- čím je látka lipofilnější (rychleji a lépe proniká do krve) ➔ tím nižší koncentrace v alveolu je potřeba pro dosažení účinku
➔ MAC se u různých látek liší, ale součin MAC a koeficientu rozpustnosti je téměř identický u všech
 - N₂O – málo lipofilní, má velké MAC
 - Halotan – silně lipofilní, má nízké MAC
- Rychlost odeznívání účinku: také závisí na lipofilitě – čím lipofilnější, tím víc proniká do tkání
 - N₂O se moc nevychytává v tkáních, parciální tlak v krvi je vysoký ➔ po inhalaci čistého vzduchu existuje vysoký gradient pro přestup do alveolu a ven ➔ N₂O se rychle eliminuje z těla
 - Halotan – hodně vychytáván v tkáních, parciální tlak v krvi nízký ➔ eliminace trvá dlouho

Podávání

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

Plynná

Oxid dusný N₂O = rajský plyn

- slabé anestetikum – samotný nestačí pro celkovou anestezii, a to ani při 80 objemových % ve vdechovaném vzduchu (20 objemových procent musí být kyslík!)
- dobré analgetické účinky – používá se v kombinaci s jinými celkovými anestetiky
- podání z tlakových lahví/centrálních rozvodů v nemocnici
- **použití:** součást nosné směsi (směs kyslíku a oxidu dusného), porodní analgésie a jiné
- **NÚ:** supraventrikulární arytmie, halucinace v excitačním stádiu, možnost zneužití
- **Výhoda:** v nezměněné formě se všechen rychle vyloučí plícemi

Kapalná

Halotan

- Patří mezi halogenované uhlovodíky
- rychlý nástup a odeznění účinku
- částečně metabolizovaný – hepatotoxicita (halotenový ikterus)
- kardiodepresivní účinek: pokles tlaku, negativně inotropní působení, arytmie
- dnes se pro NÚ nepoužívá

Isofluran

- Halogenovaný uhlovodík – metyletyléter
- rychlý nástup a odeznění účinku
- nemá ty NÚ jako halotan

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)

Desfluran - jako izofluran, novější na trhu

Enfluran – už se nepoužívá (křeče)

Éter

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

Injekční

- většina jen účinek na vědomí, anestetický účinek má jen ketamin
- ovlivňují iontové kanály řízené ligandem:
 - inhibice NMDA receptorů
 - alosterická aktivace GABA-A receptorů
- účinek je krátký – rychlé odeznění je dáno rychlou redistribucí: nejdříve je vysoká koncentrace v dobře prokrveném mozku, pak se ale látka redistribuuje do celého organismu – koncentrace v mozku se sníží (toto snížení je nutné plynule nahrazovat inhalačním anestetikem, to injekční se použije k indukci anestezie a k intubaci P pro inhalační anestetikum, druhá injekce injekčního anestetika v premedikovaném organismu je nevyzpytatelná – pouze etomidát a propofol se mohou aplikovat delší dobu infuzí)
- pokud se používá pro celou anestezii injekční anestetikum, hovoří se o *TIVA* = totální intravenózní anestezie

Thiopental, metohexital

- barbiturátová chemická struktura
- účinek na GABA receptor
- vyvolávají bezvědomí, ale snižují práh bolesti (zvyšují schopnost vnímat bolest), útlum dechového centra
- 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 potenciace účinku GABA
- účinek do 1 minuty – rychlý nástup a rychlé odeznění účinku, a to příjemným způsobem pro P
- intenzita účinku při déletrvajícím přívodu dobře řiditelná – lze TIVA
- **použití**: úvod do anestezie nebo v kombinacích
- nemá analgetické účinky, navozuje příjemné pocity, někdy amorózní iluze (erotické sny)
- minimálně vyvolává nauzeu a zvracení
- **NÚ**
 - bolusová dávka > apnoe až 60s
 - pokles TK, vzestup TF o 10 %
 - aplikace do malých žil bolestivá
 - vzácně: bradykardie až asystolie, křeče (atypické EEG) u pacientů s epilepsií
 - propofolový infuzní syndrom = metabolická acidóza s hepatosplenomegalií – u dětí až úmrtí, u dospělých nevýznamné

Etomidát

- Taky TIVA
- Vhodný pro indukci před anestezii
- Může vyvolat myoklonické pohyby – dá se tomu zabránit premedikací benzodiazepinem či opiátem
- Snižuje syntézu kortizolu – využití u Cushingova syndromu

Ketamin

- antagonist NMDA receptoru
- dobré analgetické vlastnosti (ale neovlivňuje viscerální bolest)

- analgetický účinek trvá déle než bezvědomí
- krátkodobé výkony nebo do kombinací
- dá se podat i. m. - při katastrofách
- **NÚ:**
 - po probuzení disociační anestezie (odtržení vnitřních prožitků od okolního světa)
 - hrůzné snové prožitky při probouzení – dá se tomu zabránit benzodiazepiny (midazolam)
 - zvyšuje vyplavení katechoaminů → tachykardie, zvýšení TK (výhoda u šokových stavů)
 - návykový

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

Benzodiazepiny – *Midazolam* (Dormicum) – rychlá biodegradace, proto se používá k úvodu do anestezie

Provedení celkové anestezie:

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

Analgo-sedace

- 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 opiu

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

Receptory: inhibují adenylátcyklázu

Agonisté opioidních receptorů – účinky

- analgesie – ovlivnění obou složek bolesti, somatická i viscerální
- euforie – při rychlém podání vyšší dávky (častěji u parenterálních forem), při správné indikaci ne
- sedace, hypnotický účinek, kóma
- nemá účinek na KVS – snížení TF je důsledek tišení bolesti → snížení tonu SY
- útlum dechu – snížení citlivosti k CO₂ (terapeutické použití u terminálních stavech s dušením)
 - používá se u terminálních stadiích plicních a srdečních onemocnění s klidovou dušností, útlum dechu u nich vede paradoxně zlepšení dýchání – P s klidovou dušností dýchá s vysokou frekvencí a mělce – hodně unavuje svaly (tedy produkuje další CO₂), zároveň ty mělké nádechy nejsou efektivní, když se utlumí dech, P dýchá s nižší frekvencí
 - vede k hypoxii → hypoxické zástavě srdce
 - KI u nemocí s poruchou výměny plynů – CHOPN (u P s CHOPN CAVE s oxygenoterapií! Jsou navyklí na vysoké CO₂, mají k němu toleranci, vysoké CO₂ u nich nevede k stimulaci dých centra, pokud dám takovému P kyslík, odstraním ten stimul k dýchání = hypoxii, proože na hyperkapnii už nereaguje)
- útlum kašle - antitusika
- mioza – stimulace PASY jader
- zácpa – má receptory ve střevě → hypertonická zácpa (zvýšení tonu), zpomalení peristaltiky, řešit to hned projímadly, dřív než se to střevo zabetonuje, vznikne skybala
- retence moči – ischuria paradoxa = samovolný odtok moči díky té retenci, stagnace moči může vést až k ASL
- spasmus Oddiho svěrače – zhoršuje biliární koliku (hlavně *morfin*, ale ne *pethidin*)
- N/V
- hypotermie – při předávkování
- svědění kůže – přímé uvolnění histaminu
- snížení motility řasinkových epitelů → riziko pneumonií, infertility u žen
- vznik tolerance – fyzické (potřeba vyšší dávky pro stejný účinek), při podání s rychlým nástupem účinku
 - tolerance vzniká u těch CNS účinků, ale ne u miozy a zácpy → zácpa se zhoršuje se zvyšující se dávkou
- vznik závislosti – psychické i fyzické

Silní agonisté

morfin

- prototyp a hlavní zástupce, silný agonista na všech receptorech, působí hlavně centrálně
- krátký **poločas 3hod** (poločasy neumět, ale tady ano!), krátký účinek 4hod
- podává se o k utlumení dušnosti při respiračním selhání
- při nádorové bolesti 2x denně retardované tablety
- i.v., i.m., p.o., p.r.
- vylučování renální – zpomalené při renálním selhání
- nemá 1. fázi metabolismu, iba 2. = konjugace s kys. Glukuronovou → nevhodné pro novorozence
 - 3-glukuronidmorfin, 6-glukuronidmorfin (účinnější než samotný *morfin*)
- Dělá spasmus Oddiho svěrače → až akutní pankreatitida
- Není vhodný pro těhotné a novorozence, prochází placentou (když projde HE bariérou, pravděpodobně i placentou, obecně málo léků neprojde placentou)

hydromorfon, oxykodon – podobní morfinu, na léčbu chronické bolesti, retardované tablety

- Oxykodon – závislost v USA (tvrdilo se, že má nižší NÚ), oxykodon + naloxon = Targin

methadon

- syntetický opioid, delší poločas, substituční léčba narkomanů – nevyvolává euforii, jen brání vzniku abstinčních příznaků

pethidin (Dolsin)

- jen i.v., krátce působící (kratší než *morfin*)
- metabolizuje se demetylací - v porodní analgezi - jsou ho schopni metabolizovat i novorozenci (ne konjugací s k.glukuronovou jako morfin – novorozenec ještě nemá dokonalou konjugaci)
- akutní léčba bolesti
- je anticholinergický = parasymptolytický, nedělá miozu, nezvyšuje tonus Oddiho svěrače – vhodný u žlučnickové koliky, akutní pankreatitidy

piritramid (Dipidolor)

- jen inj., delší poločas → delší účinek, využití v pooperační analgesii

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

- použití akutně i.v., i chronicky
- nejvyšší riziko hypotenze
- *fentanyl* - náplaste na chronickou bolest
- *sulfentanyl*, *alfentanyl* – 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 (z toho žádná výhoda)
- má relativně nízký strop účinku, ani při 100% obsazení receptorů nemá 100% účinek
- delší poločas – chronické bolesti
- substituční léčba narkomanů
- tablety s *naloxonem* pro narkomany, náplaste

nalbupfin

- hlavně κ receptor, slabý agonista-antagonista na μ

Slabí agonisté

kodein (methylnorfin)

- metabolizován CYP 2D6 na morfin (polymorfismus – pomalá/rychlá metabolizace)
- obyčejný recept, zakázaný dětem
- antitusikum, antidiarhotikum
- analgetikum v kombinaci s paracetamolem

tramadol

- obyčejný recept, poměrně krátký poločas
- 2/3 spotřeby opiátů v ČR
- ZALDIAR = tramal + paracetamol (tramal někdo toleruje, někdo euforie, někdo zvrací)
- racemát (ze 2 stereoizomerů), má dvojitý efekt
 - opioidní agonista
 - 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* – neprochází do mozku, antidiarhotika

Akutní intoxikace - předávkování opiáty: míoza, porucha vědomí (somnia, sopor, koma), bradypnoe, cyanoza ze zvýšeného CO₂, obstrukce, hypotermie, areflexie

Abstinenci syndrom: mydriáza, tachypnoe, průjem, hyperexcitabilita, rinorea, lakrimace, pocení, zívání, agitovanost, agresivita, piloerectio – husí kůže („cold turkey“), selhání oběhu různé intenzity (vzniká mydriáza - na její patogenézi se podílí hypoxie mozku → ischemická odpověď CNS = masivní aktivace SY)

Antidota (antagonisté opioidních receptorů)

- *naloxon* - účinek 1 hod, morfin 3 hod, na to myslet!, naloxon se nevstřebává ze střeva, proto oxykodon + naloxon → Targin, ochrana oxykodonu před zneužitím (per os se vstřebá oxykodon a naloxon ne, ale při iv zneužití by ten naloxon zrušil účinek oxykodonu), kombinace s *buprenorfinem*
- *naltrexon* - delší doba působení – 10 hodin, neprochází HE bariérou, nevyruší tedy analgezii a CNS účinky, používá se na léčbu opioidy indukované zácpy

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 (asi aktivace descendentních inhibičních drah, asi i inibice COX)
- LV1 u těhotných a kojících

Paracetamol (acetaminophen)

- Dobrá absorpce, minimální vazba na plazmatické bílkoviny, metabolizace v játrech (konjugace s kys. sírovou nebo glukuronovou, část se metabolizuje CYP 2E1 na hepatotoxický chinon NAPQI – detoxikace vazbou s glutathionem), renální exkrece
- účinky: antipyretický - 500mg, analgetický – 1000mg
- Somatické bolesti, banální (zubů, hlavy), méně ovlivňuje zánětlivé a viscerální bolesti
- horečky, i febrilní křeče
- léčba bolesti i v kombinaci se slabými opioidy (tramadol + paracetamol → Zaldiar) nebo kofeinem, guajfenesinem
- tbl., sirupy, inj.
- DMS 1000mg, DMD 4000mg, u dětí 10 mg/kg
- Vhodný i u dětí, těhotných, P s anamnézou KVS i GIT onemocnění
- NÚ:
 - alergie, GIT obtíže
 - hepatotoxicita a renální selhání při předávkování nebo indukci CYP 2E1
 - metabolizace CYP 2E1 na NAPQI (hepatotoxický chinon), který je odbouráván pomocí glutathionu (CAVE děti) – kapacita glutathionu omezena)
 - nad 4 g NAPQI → nekroza, selhání jater, + vyčerpání glutathionu → tvorba ROS
 - indukce CYP 2E1 – po požití alkoholu (nemíchat alkohol a paracetamol)
 1. fáze do 24hod: nauzea, zvracení
 2. fáze do 72hod: bolest v pravém hypochondriu
 3. fáze po 72hod: nekroza 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)

- MÚ: jako paracetamol + mírný spasmolytický účinek
- Léčba akutní i chronické bolesti, horečky (i paraneoplastické horečky)
- na viscerální bolest: v chirurgii, kolikové bolesti, spasmolytický efekt
- v kombinacích se spasmolytiky – fempiverin, pitofenon
- NÚ:
 - Útlum KD
 - Anafylaktická reakce, alergické reakce
 - Hypotenze při rychlém iv podání

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, jehož intenzita poškozuje nebo by mohla poškodit celistvost organismu
- mechanismy 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 = snižují práh bolesti (*cytokiny, PG, IL-6*)
- nocicepce = vznik a přenos signálu o bolesti, má 4 složky:
 1. transdukce - vznik AP
 2. transmise – vedení AP do CNS
 3. perepce – uvědomění bolesti v CNS
 4. modulace – endorfiny, enkefaliny, Nor
 - descendentní antinociceptivní systém: z periakvaduktální šedi mesencefala (RF) putují endogenní opioidy (endorfiny, enkefaliny) nebo Nor do míchy, kde inhibují transmissi z 1. na 2. neuron, která je zprostředkována substancí P
- bolest vedou vlákna: (tato vlákna jsou vlákna 1. neuronu, vstupují do míchy zadními míšními kořeny, přepojení na druhý neuron, hned v daném segmentu překřížení v comisura anterior alba)
 - e) myelinizovaná: Delta, vedení ostré, lokalizované bolesti, tr. spinotamicus, ncl. ventralis posterolateralis thalami, somatosenzitivní oblast kůry (area 1, 2, 3) – gyrus postcentralis, tato dráha = neospinotalamická
 - f) nemyelinizovaná: C vlákna, vedení difuzní, tupé bolesti, tr. Spinoretikulothalamicus, nc. Intralaminares a posteriores v thalamu, asociační oblasti kůry, tato dráha = paleospinotalamická
- **komponenty** bolesti: motorická, vegetativní, emoční (algotymická), senzorio-diskriminační (algognostická)
- **typy** bolesti
 - nociceptivní – klouby, šlachy, vazy, svaly, cévy
 - periferně neurogenní – neuropatie (DM, pásový opar), kořenové bolesti, fantomové 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

- **bolest se dá ovlivnit:**
 - odstraněním příčiny
 - snížením vnímavosti nociceptorů – NSAID, lokální anestetika
 - přerušením vedení nocicepčních podnětů – lokální anestetika
 - přerušením transmise – opioidy
 - inhibicí percepce bolesti – celková anestetika, opioidy
 - ovlivněním emoční reakce na bolest - antidepresiva

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

Léky zvláštních typů bolesti

- viscerální bolest
 - o způsobená distenzií nebo kontrakcí dutých orgánů, napnutím pouzder plných orgánů, či ischemií viscerálních (hladkých) svalů
 - o neopoidní analgetika neúčinné – výnimka: *metamizol*
 - o **spasmolytika**
 - neurotropní: parasympatolytika, *atropin*, *butylskopolamin*, *fenpiverin*
 - muskulotropní (přímo relaxují hladký sval): *pitofenon*, *papaverin*, *trimebutin*,
 - o **kombinovaná spasmolytika**
 - biliární a ledvinná kolika atp.
 - neopoidní analgetikum (*metamizol*, *paracetamol*) + spasmolytikum (obvykle neuro+muskulotropní) + někdy i slabé opioidní analgetikum (*kodein*)
- neuropatická bolest
 - o způsobená poškozením nebo dysfunkcí nervů
 - o neuralgie = bolest v distribuční zóně nervu
 - o příčiny: DM polyneuropatie, pooperační, zánětová
 - o **antiepileptika**: *karbamazepin*, *gabapentin*, *lamotrigin*
 - o **antidepresiva**: *TCAD* – *amitryptilin*
 - o **analgetika**: *ibuprofen*, výjimečně a krátkodobě i opioidní
- migréna
 - o záchvatovitá unilaterální bolest (cefalgie)
 - o je primární a rekurentní
 - o s nauzeou a fotofobií, fonofobií
 - o s aurou nebo bez aury, aura = buď pozitivní zrakové symptomy (záblesk) nebo negativní (černé skvrny)
 - o vazokonstrikce cév = aura, pak pulzující vazodilatace
 - o **antimigrenika**
 - profylaktická - **β blokátory, Ca blokátory, antiepileptika, antidepresiva**
 - nespecifická – **neopoidní analgetika, kortikoidy**
 - specifická
 - **triptany** – selektivní agonisté serotoninergní receptoru 1 (5HT_{1D}) – receptor v cévách hlavy způsobující vazokonstrikci
 - o *sumatriptan* (Imigran): dobrá účinnost, potlačuje i všechny průvodní jevy, krátký poločas – riziko návratu migrény, NÚ: závratě, nauzea, ospalost
 - o *rizatriptan*, *zolmitriptan* – látky s delším účinkem
 - **námelové alkaloidy**
 - o *ergotamin*: p.o. nebo p.r., riziko nadužívání – toxicita, ergotaminová bolest hlavy
 - o *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. neopioidní analgetikum
2. výše uvedené skombinujeme se slabým opioidním
3. silný opioidní agonisté (popř. kombinace s neopioidním)

Kombinace analgetik

- výhodné je kombinovat **opioidy a neopioidy** – potenciace účinku
 - *kodein + paracetamol* = Korylan tbl
 - *tramadol + paracetamol* = Zaldiar
- **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

- po chemické stránce: aromatické jádro, na něm navázaná kys octová nebo propionová
- nimesulid se liší po chem stránce od ostatních

Mechanismus účinku

- inhibice cyklooxygenázy - selektivní, preferenční, neselektivní
- snížení tvorby prostaglandinů, prostacyklinu, tromboxanu A
- může být reverzibilní či ireverzibilní (ireverzibilní – aspirin, ostatní reverzibilní)

Účinky na organismus

- antipyretický účinek – centrální „reset“ tělesné teploty
- analgetický účinek – účinnost závislá na dávce, ale stropový efekt (nad DMD a DMS není vyšší účinek)
- antiflogistický účinek: typicky vyšší dávky (DMD a DMS), působí pouze symptomaticky - snížení lokálních projevů zánětu (bolest, otok, zarudnutí, teplota), bez vlivu na progresi onemocnění
- antiagregační účinek – jen při inhibici COX1, inhibice tvorby tromboxanu, pro snížení rizika AIM a CMP u P s aterosklerózou
- uzávěr ductus arteriosus Botalli – nežádoucí v těhotenství, lze idikovat v případě ductus arteriosus patens
- snižují kontrakce dělohy (PG zvyšují kontrakce, my inhibujeme PG) – oddálení porodu
- snížení prokrvení ledvin, menší natriuréza
- snížení ochranného vlivu na žaludek → zvýšené riziko vředů

Indikace

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

Nežádoucí účinky

- gastrointestinální:
 - vředová choroba – typické pro neselektivní NSAID, typ A NÚ, 15-30 % pravidelných uživatelů, prevence – PPI, riziko akutního krvácení (hemoragický šok) nebo chronického krvácení (anémie, melena)
 - nevolnost, průjem, pyroza, nechutenství
- hepatotoxicita: ne všechny, typické pro ASA a nimesulid, charakter idiosynkrazie (NÚ typ B)
- kardiovaskulární:
 - riziko krvácení – při inhibici COX-1 (takže neselektivní NSAID) → inhibice agregace trombocytů
 - riziko AIM a CPM – při inhibici COX-2 (preferenční a selektivní NSAID) → snížená tvorba PG, ale TX je tvořen → agregace proběhne, navíc COX-2 je v ledvinách konstitutivní, její inhibice má vliv na tlak a dlouhodobě to zhoršuje KVS riziko
 - snížení prokrvení ledvin → snížení GFR a natriurézy → otoky, zvýšený TK
 - snížené prokrvení ledvin → až analgetická nefropatie – typ C nežádoucího účinku (chronické užívání), chronická intersticiální nefritida → fibroza a atrofie ledvin → CHRI
- v těhotenství - oddálení porodu, prenatální uzavření Botalovy tepenné dučeje (rizikové v 3. trimestru) → LV v těhotenství je paracetamol
- astma (bronchokonstrikce - mírně zvyšují syntézu leukotrienů)
- fotosenzitivita - typická pro ketoprofen
- Reyův syndrom – po podání ASA při současném virovém horečnatém onemocnění u dětí

Kinetika

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

Lékové interakce

- snižují účinek antihypertenziv (hlavně ACEi a diuretik) – farmakodynamická interakce
- neselektivní CAVE s antikoagulancii
- ASA a PPI – ASA se vstřebává v kys prostředí → PPI snižují její vstřebávání
- pozor na vytlačení z vazby na albumin

Dělení dle afinity k jednotlivým typům cyklooxygenázy:

- a) Neselektivní – ovlivňují COX-1 i COX-2 – ibuprofen, indometacin, naproxen, ketoprofen
- b) Preferenční – upřednostněna je inhibice COX-2 – diklofenak, nimesulid, meloxicam
- c) Selektivní – zde se myslí ovlivnění výhradně COX-2 – celecoxib, etorikoxib

Neselektivní inhibitory COX

kyselina acetylsalicylová (Aspirin)

- Absorpce v kys prostředí žaludku
- nástup za 30min, max. úč. za 2hod, poločas 3hod
- Odlišné vlastnosti od ostatních NSAID vyplývající z ireverzibilní neselektivní inhibitor COX (acetyluje ji)
- po absorpci z GIT v portálním řečišti inhibuje COX-1 v destičkách (obnovení fce COX u jaderných buněk syntézou nového enzymu, u bezjaderných trombocytů až tvorbou nových trombocytů, životnost trombocytů je 8 dní)
- při průchodu játry je deacetylována na účinnou látku kys. **salicylovou**, která je **reverzibilním** inhibitorem COX
- indikace
 - o 100 mg denně - antiagregační léčba: inhibuje destičky, ale zůstává zachována produkce prostacyklinu, snižuje riziko IM a CMP, nutno vysadit cca 7 dní před operací (protože tak dlouho trvá, než se vyplaví nové funkční trombocyty)
 - o 400 mg denně - antipyretický účinek – prevence febrilních křečí u kardiaků, starších lidí, dětí
 - o 400-1000 mg (DMS) – analgetický
 - o až 6 gramů denně (DMD) - antiflogistický/antirevmatický
- unikátní NÚ – Reyův syndrom, kontraindikace u dětí – imunitní reakce, encefalopatie, hepatopatie
- navíc NÚ – hepatotoxicita (s nimesulidem)
- indikace u dětí – Kawasakiho nemoc (vaskulitida) – IM u dětí
- předávkování – metab. acidóza a resp. alkalóza (drážení dech centra → hyperventilace), tinitus
 - o léčba: forsírovaná diuréza, alkalizace moči

ibuprofen (Ibalgin, Nurofen)

- krátký poločas, neexistuje ve formě retardovaných tbl.
- dobře tolerovaný, oblíbený, ale riziko zejména GIT NÚ
- indikace: analgetikum, antipyretikum, antiflogistikum, uzávěr ductus arteriosus patens
- léčba i topicky (menší dostupnější klouby) – revmatoidní choroby
- DMS 800mg, DMD 2,4g

Ketoprofen

- Topicky (Fastum gel) i perorálně
- Především léčba bolesti traumatického či revmatologického původu
- fotosenzitivita

naproxen (Nalgesin)

- Dlouhodobě působící
- antiagregans, ale ne tak účinné
- analgetikum – migréna, dysmenorea, bolesti zubů
- antipyretikum i antiflogistikum (revmaologické záněty)

indometacin

- nejvíce toxický, ale neúčinnější z neselektivních NSAID
- indikace: (jako ibuprofen) - silnější bolesti (případně s opiáty), horečky (vč. paraneoplastických), dna, těžké artritidy, uzavření Botallovy dučeje u novorozenců
- CAVE centrální NÚ, **útlum kostní dřeně**
- na trhu jen v čípcích – i tato léková forma dělá vředy! – vznikají systémově, ne při topickém podání

Preferenční inhibitory COX-2

-obecně nižší riziko GIT NÚ, ale riziko AIM, CMP

diklofenak

- krátký poločas (1h) – kompenzován retardovanými lékovými formami
- nástup za 30min, max. úč. za 1hod
- vysoký first-pass efekt
- i.v., per os, per rectum, topicky - náplaste, gelech (Voltaren gel)
- topicky – nižší riziko NÚ
- indikace: bolest (migréna, dysmenorea, revmatologické bolesti) - kumuluje se v synoviální tekutině – na muskulokutánní bolesti

meloxikam

- dlouhý poločas 12hod, oblíbený v revmatologii a ortopedii

piroxikam

- poločas 50hod – nejdelší poločas ze všech NSAID
- je spíše neselektivní, je toxický

nimesulid

- chemicky nezapadá mezi ostatní NSAID
- indikace omezeny pro riziko hepatotoxicity (brát max 14 dní) – elevace jaterních enzymů, hrozí i fulminantní hepatitida
- populární na menstruační bolesti, léčba akutní bolesti

COX2 selektivní - koxiby

celecoxib, etorikoxib (nejrychlejší, nejselektivnější)

- koxiby obecně zklamání → vysoké KV riziko, riziko vředů nižší, ale ne nulové
- krátkodobě bez problémů (zubaři)
- léčba bolesti v revmatologii

57. Lokální anestetika

- tlumí vznik (vyřazení receptorů pro bolest) a vedení (přerušení aferentních nervových vláken) elektrického vzruchu nervovým vláknem
- Místně ohraničené a reverzibilní
- Provádí se v omezené oblasti
- druhy lokální anestézie
 - **povrchová** – na neporušenou kůži, sliznici - Mezokain gel
 - **infiltrační** – injekčně do kůže, podkoží - při chir. zákroku, stomatologii (extrakce zubu)
 - **svodná** – do blízkosti aferentního nervu, který senzitivně inervuje oblast kterou chceme anestetizovat (ztráta vegetativních fcí → vazodilatace)
 - **regionální** – podání k nervu, periferní nerv, u stomatologa (ve výstupu trigeminu – P/K necítí celou čelist)
 - **spinální (epidurální a intratekální)** – podání k míše, 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
- lokální anestetikum difunduje do axonu a blokuje Na kanál z cytosolové strany
- lokální anestetika nejsou selektivní – blokují Na kanály všude, proto se podávají lokálně
- sice ne selektivita, ale pro inhibice vedení v senzitivním nervu je potřeba nižších koncentrací než pro inhibice vedení v motorickém nervu – dáno rozdílnou délkou Ranvierových zářezů, motorický nerv má delší než senzitivní, takže třeba větší koncentrace anestetika, aby inhibovalo víc těch Ranvierových zářezů a bylo inhibováno vedení
- vegetativní nervy: postgangliová vlákna jsou nemyelinizovaná, nemají Ranvierovy zářezy, možno ovlivnit nerv po celé délce → vazodilatace inhibicí postgangliových vláken SY v anestetizované oblasti (nežádoucí)
- z intersticia do endoneurálního prostoru je nutno překonat bariéru = perineum (perineum obaluje více nervových vláken uložených v endoneurálním prostoru)
- perineum je tvořeno epitelialními buňkami spojenými zonulae occludentes (lipofilní bariéra) → procházejí dovnitř lipofilní látky bez náboje – používají se terciární aminy (stejnou bariéru je třeba překonat při průchodu axolemou do axoplazmy nervu)
- v endoneurálním prostoru může být jiné pH a anestetikum může získat náboj – pak by neprošlo do axoplazmy
- terciární aminy jsou v závislosti na pH a pKa ve formě:
 - a) neionizované - prostupuje membránami
 - b) amfifilní - kationická forma, je to účinná forma (takže se anestetikum musí v axoplazmě přeměnit na amfifilní formu)
- koncentrace anestetika v tkáni je tedy závislá na:
 - rychlosti průniku anestetika do endoneurálního prostoru a do axolemy – je potřeba vysoký gradient mezi depem v intersticiu a endoneurálním prostoru, ale nesmí být koncentrace příliš vysoká → systémové NÚ
 - rychlosti odsunu do kapilární krve – proto se používají vazokonstrikční látky, aby se to rychle nevstřebávalo a nebyly ty systémové NÚ
 - ➔ nevýhoda katecholaminů jako vazokonstrikčních látek (adrenalin) je reaktivní hyperemie po odeznění vazokonstrikčního účinku a stimulace srdce
 - ➔ možno použít felypresin - derivát vazopresinu, tyto NÚ nemá, ale zase je tady nebezpečí vazokonstrikce koronárek
 - ➔ vazokonstrikční látky se nesmí používat v akralních oblastech

Nežádoucí účinky

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

Toxicita: - při vstřebání hodně látky do systému → systémové NÚ – převodní systém srdeční, CNS

- srdce - útlum vedení vzruchu → AV blok až zástava, dá se terapeuticky využít
- CNS – ztráta vědomí, křeče

prevence – vazokonstrikční přísady, které zpomalují absorpci

antidotum není

pokud jsou příznaky inhibice srdce → adrenalin

pokud jsou příznaky dráždění CNS → diazepam (zabráni křečím)

Esterová

- méně používaná

- Již v tkání se inaktivují hydrolýzou plazmatickými esterázami → menší nebezpečí systémové intoxikace, ale nevýhoda – kratší doba účinku

Prokain

- nejpoužívanější ester
- krátký účinek
- neúčinný topicky – inaktivuje se dřív než projde kůží nebo sliznicí

Kokain

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

Tetrakain – slabé použití

Benzokain – jen 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

- metabolizace v játrech
- náplast, sprej, roztok
- využití i jako antiarytmikum

nové anestetikum: *zikonotid*

- blokuje neuronální Ca kanály typu N
- podává se intratekálně do míchy, kde inhibuje převod z 1. na 2. neuron v zadních míšních kořenech
- špatně snášeny -poslední volba

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 spasmolytika. 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.

Z hlediska působení je můžeme rozdělit na neurotropní, které působí na nervy inervující útrobní orgány (=parasympatikus), a na myotropní, které působí přímo na hladkou svalovinu stěny orgánů.

Indikace: viscerální bolest

- biliární, střevní či močové spasmy
- distenze nebo kontrakce dutých orgánů
- napnutí pouzder plných orgánů
- ischemie viscerálních svalů

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 ***fenpiverin, propiverin***.

NÚ: parasympatolytické (díky těmto NÚ poznám neurotropní spasmolytika, muskulotropní je nemají) – xerostomie, dyshidróza, poruchy akomodace, tachykardie a potencionálně retence moči, jsou mírné a po určité době zmizí bez léčby

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

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 (přípravek No-Spa) je 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 Ca^{2+} .

Mebeverin je muskulotropní spasmolytikum (Duspatalin) používaný k symptomatické léčbě břišních bolestí a křečí, poruch tračníku a střevních obtíží při dráždivém tračníku

Pitofenon – muskulotropní spasmolytikum, součást oblíbeného Algifenu.

Papaverin – alkaloid obsažený v opiu

- už se moc nepoužívá, má malou terapeutickou šíři
- nemá centrální účinky
- vyvolává relaxaci hladkého svalstva
- NÚ – hypotenze (ze systémové vazodilatace), snížení prokrvení málo prokrvených oblastí (mozková hypoxie při ateroskleróze mozkových cév, hypoxie DKK)

Spasmoanalgetika

Metamizol

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

Kombinovaná spazmoanalgetika

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 + fenzpiverin + pitofenon = **Algifen**

paracetamol + kodein + fenzpiverin + pitofenon = **Spasmopan**

59. Antirevmatika (chorobu modifikující léky) a antiuratika

Revmatické choroby

= bolestivé nemoci postihující primárně klouby a okolní struktury muskuloskeletálního systému

- revmatoidní artritida
- osteoartritida – málo léčiv
- juvenilní idiopatická artritida
- spondyloartropatie: např. ankylosující spondylartritida (málo léčiv), psoriatická artritida (psoriatická se léčí podobně jako RA)
- systémová onemocnění pojiva (např. SLE?)

Revmatoidní artritida

= chronické systémové AI zánětlivé onemocnění (protilátky – RF = revmatoidní faktor – proti Fc fragmentu IgG)

- chronická zánětlivá proliferace synoviální membrány (hypertrofie synoviální membrány) vedoucí ke zničení kloubní chrupavky → kloubní deformity (ankylóza = ulnární deviace metakarpofalangeálních kloubů)
- symetrická polyartritida – začíná od periferie, přítomny Celsovy znaky zánětu krom zčervenání, functio laesa = ranní ztuhlost
- typicky postižení drobných kloubů článků prstů, lokte, ramene, kolene, kotníku, zápěstí
- Dekalcifikace kosti (osteoporóza)
- Revmatické uzlíky, hlavně v podkoží – centrálně nekróza, kolem palisádovitě fibroblasty a mnohojaderné bb, periferně vrstva chronického zánětu
- Postihuje primárně klouby, ale i mimokloubně – uveitida, iritida, pleuritida, peri a myokarditida, vaskulitidy,...
- Pokud se neléčí, P zemře na dekubity, trombozy, hypostatické pneumonie = komplikace imobility (pohyb je bolí)

Terapie

- nesteroidní antirevmatika – symptomatická léčba, neléčí progresi, neovlivňuje prognózu nemoci
meloxicam (dlouhodobé), *nimesulid* (hepatotoxicita – omezuje se na 14 dní), *diklofenak* (účinný, ale ne chronicky - zvyšuje kardiovaskulární riziko, kumulace v synoviální tekutině), *aspirin* (poločas 3h)
- analgetika-antipyretika: *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 (jedna z mála)
- DMARD = disease modifying anti-rheumatoid drugs – chorobu modifikující léčiva = zpomalují progresi choroby, ale nevléčí, stojí mezi symptomatickou a kurativní léčbou, pojem se používá i u jiných chorob

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

- většinou dvojkombinace (metotrexat a něco)

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
 - Ztratil na významu s příchodem biologické léčby
 - **nežádoucí účinky**: GIT potíže, **hepatotoxicita**!

2. Antimalarika

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

3. Sulfonamidy

- *sulfasalazin*
 - konjugát → střevními bakteriemi rozkládán na:
 - *mesalazin* (kyselina 5-aminosalicylová) → jen lokální působení ve střevě (užití: IBD)

- *sulfapyridin* – vstřebán, snižuje progresi revmatoidní artritidy
- **interakce:** pozor na kombinace s azathioprinem (mesalazin inhibuje TPMT), může se používat, ale opatrně (redukovat dávku azathioprinu), radi nepoužívat u hetero a homozygotů
- **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:** imunosuprese, kožní a slizniční reakce, poškození krvevotvorby, ledvin a jater
- Toxické, dlouho zůstává v těle
- Dnes se nepoužívá

5. Chelátotvorné látky

- *penicilamim*
 - o odvozen od penicilinu, dimethylcystein
 - o vyvazuje revmatoidní faktor
 - o 75 % respondérů - nevšichni mají revmatoidní faktor, pokud ho mají → sero-pozitivní RA
 - o nástup účinku během týdnů až měsíců
 - o také indikován u Wilsonovy choroby, otravy kovy
 - o závažné **NÚ:** GIT, útlum kostní dřeně, nefrotický syndrom, zkřížené alergie s penicilinem

6. inhibitory tyrosinkinaz

7. Biologická léčba

- pokud selže metotrexat s něčím
- zásah do účinku TNF α (prozánětlivý cytokin, který hraje úlohu v patogenezi RA)
- *influximab*
 - o chimérická monoklonální protilátka proti TNF α = půl humánní, půl myší → x v názvu
 - o **indikace:** RA, IBD, Bechtěrev, psoriáza
 - o kombinace s *metotrexátem*
 - o podání v i.v. infúzi
 - o **NÚ:**
 - imunosuprese → riziko nádorů, infekční komplikace (včetně TBC – ↑ rizika manifestace latentní infekce!!!, před podáním vyšetřit - udělat Mantou kožní test - není výtěžný, hodně lidí je očkováno, plus ty lidi jsou imunosuprimovaní metotrexátem atd, výtěžný test je RTG plic)
 - chimerická protilátka → tělo je rozpoznává jako cizí → vznik Ab proti Ab (ADA – anti-drug antibodies) → neutralizace infliximabu → snížená účinnost, tvorba těch ADA je snížena současným podáváním metotrexátu, kortikoidů
 - imunogenicitu = vytváření Ig proti vlastním Ig
 - GIT – nauze a zvracení, hepatopatie
 - alergické reakce po i.v. podání, lupus like syndrom, neurologické potíže (bolesti hlavy a vertigo)
 - o používá se až když není zbyteč
- *adalimumab*
 - o rekombinantní plně humánní protilátka proti TNF α → méně dráždí imunitní systém, nevznikají ADA
 - o aplikace: s.c. a 14 dní
 - o **indikace:** jako infliximab
 - o **NÚ:** obdobné jako u *influximabu*, krom ADA
- Další anti TNF: *certolizumab pegol* (pegylovaná protilátka – polyetylglykol → delší poločas), *golimumab*
- *etanercept*
 - o fúzní protein - část receptor a část protilátka, solubilní receptor pro TNF → vazba TNF α i TNF β → jejich inaktivace (vychytává TNF)
 - o **aplikace:** s.c. 1-2krát týdně
 - o **indikace:** oblíbený pediatrii (juvenilní artritida), RA při nedostatečné odpovědi na DMARD, ankylozující spondylartritida, psoriáza, myastenia gravis, **NE IBD**
 - o **NÚ:** infekční komplikace, alergické reakce, malignity, zhoršení demyelinizací onemocnění CNS
- inhibice IL-1

- *anakinra* – analog lidského antagonisty receptoru pro IL-1 (IL-1Ra)
- *kanakinumab* – juvenilní idiopatická artritida
- anti IL-6: tocilizumab – humanizovaná protilátka proti IL-6
- inhibitor kostimulace: abatacept – brání aktivaci T lymfocytů (CD28 a CD80)
- antilymfocytární: anti CD20 (*rituximab*), anti CD 25 (*alentuzumab*)

Dna

- choroba způsobená ukládáním krystalů urátu sodného do tkání
- (X hyperurikemie – zvýšená hladina kys močové v krvi, mírou nemá smysl léčit, jen 5% lidí s hyperurikemií má dnu)
- Hladina kys močové koreluje s KVS rizikem (ale nemusí být kauzální, třeba je to protektivní, kdo ví, prostě lidi s KVS rizikem mají zvýšenou kys močovou, nevíme proč)
- **epizody** akutních záchvatů artritidy: bolest, zarudlost, napnutí, otok
- ukládání krystalů urátu sodného do kloubů (první palec na noze = nižší teplota, nižší pH, te kloub je extrémně namáhaný, skoro každý má známky artrozy), 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) = tumor lysis syndrome (hodně u leukemií)
 - zvýšený příjem purinů (kakao, maso) – toto nebývá příčina, musí k tomu být i snížené vylučování
 - snížené vylučování k. močové - chronická renální insuficience, iatrogenní (diuretika)
- dg. aspirace synoviální tekutiny – vidíme krystalky pod mikroskopem, ale příznaky jsou typický, není třeba píchat (riziko infekce), punkce jen u diagnostických rozpaků
- neřídit se řídit hladinou kys močové – může být normální urikemie

Terapie akutního záchvatu dny

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

Terapie v období mezi záchvaty = udržovací terapie

- kys močová vzniká jako degradační produkt purinů, vznik xantinoxidasou za spotřeby O₂, vzniká i H₂O₂
- všichni savci krom lidoopů a dalmatinů mají urikazu → mění kys močovou na allantoin – velmi dobře rozpustný, vymočí se bez problémů, neprecipituje
- my jsme tu urikazu měli, mutací jsme o ni přišli
- **urikosurika: *probenecid*, *benzbromaron***
 - **mechanismus účinku:** zvyšují vylučování k. močové bloádou zpětné resorpce v ledvinných tubulech
 - **NÚ:** urátová nefrolitiáza, GIT potíže
- **blokáda syntézy k. močové**
 - *allopurinol* (Milurit)
 - blokáda enzymu xantinoxidázy – inhibice přeměny purinů na k. močovou
 - **dávkování:** p.o., obvykle v jedné denní dávce, **titrovat** až do cílových hladin, DMD 800mg
 - **NÚ:** kožní reakce (Lyellův syndrom), akutní záchvat při zahájení léčby
 - **Interakce s *azathioprinem*, *ampicilinem*, *ACE inhibitory***
 - **indikace** symptomatická dna s častými atakami, urátová nefropatie (doktoři ho nasazují při hyperurikemii – to je špatně), vyvolání nezahajovat při akutní atace (allopurinol podobná struktura jako kys močová, soutěží o aktivní transport v ledvině, léčba alopurinolem může vyvolat akutní záchvat)
 - **KI u renální insuficience**
 - *febuxostat*
 - nepurinový selektivní inhibitor xantinoxidázy
 - **indikace:** při KI allopurinolu, chronická hyperurikemie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit
 - **dávkování:** p.o., 1× denně
 - **nežádoucí účinky:** kožní reakce, GIT (průjem)
 - **interakce s *allopurinolem*, *azathioprinem*, *teofylinem***

Prevence tumor-lysis syndrome

- *resburikáza*
 - rekombinantní urikáza
 - katalyzuje přeměnu k. močové na rozpustný allantoin
 - **indikace** – prevence a léčba akutní hyperurikémie při chemoterapii
 - **Dávkování:** i.v. infuze 1× denně po dobu 4-5 dní
 - **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 $<60 \text{ mg/min/1,73 m}^2$
- urátovou nefrolitiázu navzdory hydrataci a alkalizaci moči
- exkrece KM nad $1 \text{ } 100 \text{ mg/den}$ ($6,5 \text{ mmol}$) 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

- patří do biologické léčby
- jsou vyráběny rekombinantní technologií (na základě informace, kterou nese vpravený gen) na tkáňových kulturách (vhodnější je využít eukaryota, protože prokaryota mají jinou posttranslační modifikaci)
- většinou IgG (nejdelší poločas)
- obecné NÚ u protilátek: horečka, bolest v místě vpichu, anafylaxe

Kardiologie

- *abciximab* – inhibitory glykoproteinu IIb/III, **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, chronická spontánní kopřivka, s.c. od 12let.
- má NÚ navíc – snížená obranyschopnost proti parazitům

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 (zabraňuje extravazaci leukocytů), **I**: RS, Crohn., riziko reaktivace virové infekce - PVL (progresivní multifokální leukoencefalopatie), způsobuje ji JC virus, u imunokompetentních je neškodných, infikováno je asi 80% lidí
- *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 (jen akutně po transplantaci, dlouhodobě ne)
- *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.
- *palivizumab* – pasivní imunizace proti RSV, u nezralých novorozenců, inhibice vstupu do buňky (zabrání adhezi a penetraci)

61. Periferní a centrální myorelaxancia

Farmakologické ovlivnění motorických funkcí

myorelaxancia – příčně pruh. sval X spasmolytika – hladký sval

- Indikace myorelaxans – OP (aby nebyly motorické reakce na bolest), intubace, UPV (řízené dýchání vyžaduje chabou obrnu), repozice kostí, spasticita, maligní hypertermie, kosmetika (botulotoxin)
- Indikace léků potencujících transmisi – ukončení relaxace, myastenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom
Lambert-Eatonův syndrom
 - Protiátky proti Ca kanálům – je omezena excitabilita nervového zakončení
 - Je zvýšeno uvolňování Ach (kompenzačně?)
 - Terapeuticky *amifampridin* – blokuje K kanály, čímž zvyšuje excitabilitu Ca kanálů

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 – enzymaticky rozštěpí SNAP-25, což je protein nutný pro exocytózu Ach
 - účinek je velmi dlouhodobý, protože botulotoxin ireverzibilně ničí nervosvalovou ploténku, pro opětovnou funkci svalu musí dorůst nové nervové zakončení
 - 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, blefarospasmus
 - kosmetika - vyhlazování vrásek, hyperhidroze
 - fokální spasticky – stavy po CMP, dětská mozková obrna

Periferní myorelaxancia

- **kompetitivní = nedepolarizující** = antagonisté AchR – nemají vnitřní aktivitu
 - *tubokurarin*
 - kurare – šípový jed, obsahuje tubokurarin, výhodou je, že se nevstřebává skrz GIT – po pozření zabitého zvířete se nevstřebá
 - velká molekula, dost alergenní, už se nepoužívá
 - nepřechází přes HEB → neovlivní vědomí, proto potřeba podat i anestezii! (anestezie a řízené dýchání jsou podmínkou použití myorelaxancií)
 - působí různou silou na různé sval. skupiny (interkostální svaly poslední)
 - **NÚ** – smrt, histaminoliberace, hypotenze (hlavně v kombinaci s antihypertenzivy), blokáda ganglií
 - *pankuronium* (5x silnější než tubokurarin, dlouhodobě působící, vyloučení ledvinami)
 - *vecuronium* (středně dlouho účinné)
 - *mivakurium* (krátce účinné)
 - *rocuronium* (rychlý nástup účinku, středně dlouho účinné)
 - *atracurium* (Hoffmanova eliminace – rozpadá se nemetabolicky, v plazmě samo o sobě, vhodné u poruch činnosti jater)
- účinek možno zrušit:
 - podáním inhibitoru AChE (*neostigmin*) → víc Ach v synaptické štěrbině, změní se poměr agonisty a antagonisty
 - Sugammadex – vytváří molekulární klec, kam lapá rocuronium a vecuronium a inaktivuje je
- **nekompetitivní = depolarizující** = mají vnitřní aktivitu na AchR, jsou to agonisti, vyvolají depolarizaci neurosvalové ploténky, pak zůstávají navázané na receptor nebo nejsou rozloženy → perzistující depolarizace ploténky → ploténka nemůže vést další impulzy (je v refrakterní fázi – má inaktivované Na kanály)

- kdysi *dekametonium* – pro nevhodnou farmakokinetiku se nepoužívá
- *suxamethonium* = *sukcinyldicholin* = *sukcinylcholin* – zdvojená molekula Ach
 - afinita k AchR, ale není degradován acetylcholinesterázou
 - degradován sérovou cholinesterázou, to trvá dlouho → relativně dlouhodobá depolarizace
 - účinek Ach je 1 ms, účinek sukcinylcholinu 5-10 min
 - výhoda – rychlý nástup účinku
 - **použití** - úvod do celkové anestézie – intubace
 - dnes se už nepoužívá – už jsou depolarizující myorelaxancia s rychlejším nástupem účinku
 - **nežádoucí účinky** – hyperkalémie, relativně převládá SY → zvýšení TK, tachykardie, bolest svalů, zvýšení nitroočního tlaku kontrakcí zevních oních svalů (nesmí se používat při očních operacích s otevřením bulbu), chronicky denervovaný sval → kontraktura (na denervovaném svalu se vytváří AchR po celém povrchu svalového vlákna)
 - nebezpečné interakce (halotan) – maligní hypertermie

Přímá myorelaxancia

- *Dantrolen*
 - blokuje uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula
 - použití: maligní hypertermie, patologické svalové napětí u spastických stavů (RS, cerebrotrauma, úrazy míchy)

Centrální myorelaxancia

- látky uvolňující tonus na příčně pruhovaných svaích ovlivněním regulace v CNS
- na motoneuron v míše může vést:
 - inhibiční motoneuron – transmitterem je glycin nebo GABA, centrální myorelaxancia zvyšují jeho aktivitu
 - excitační motoneuron – transmitterem je glutamát, centrální myorelaxancia se zde neuplatňují
- **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 (vertebrogení 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*

V míše působí některé jedy i naopak, tedy stimule transmise → tetanické křeče

- Tetanotoxin – nepřímý antagonist glycinu, inhibuje uvolňování glycinu = transmitter inhibičních Renshawových buněk
- Strychnin – přímý antagonist glycinového receptoru

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

62. Léky chronického srdečního selhání

Srdeční selhání – ne schopnost srdce dostát své funkce jako pumpy - není přečerpávána krev v množství vyžadovaném tkáněmi (nebo je tak schopné činit jen při zvýšeném plnicím tlaku)

- ejekční frakce pod 55

Diagnostika: symptomy, RTG, echokardiografie

Symptomy srdečního selhání: dušnost, otoky nohou, bledost a chladná kůže (z aktivace SY), únavnost a snížená výkonnost (z hypoxemie, u P i L srdečního selhání - u selhání LK z plicního edému, u selhání PK z hypoperfúze plic → ↓oxygenace krve), potíže se spaním, bolesti břicha, nevolnost (kardiální kachexie, z venostazy v GIT), zpěněné sputum (z plicního edému, sputum croceum – narezavělá barva), nykturie, zmatenost, poruchy paměti

Hodnocení závažnosti: NYHA (New York Heart Association), I-IV, vyšší stupeň = vyšší závažnost

Dělení srdečního selhání

- akutní a chronické – CAVE – zásadní rozdíl v terapii akutních a chronických stavů obecně
- pravostranné, levostranné, globální
- dopředu či dozadu – vždy obojí současně, jde o jen o charakteristiku symptomů dopředu a dozadu

Příčiny:

- snížení kontraktility (kardiomyopatie, myokarditidy, ischemie)
- zvýšení afterloadu (hypertenze, stenóza aortální či pulmonální chlopně)
- zvýšení preloadu (hyperkinetická cirkulace, insuficience chlopní → regurgitace)
- poruchy srdečního rytmu (arytmie)
- snížení lusitropie → snížené plnění komor, buď se sníží poddajnost (hypertrofie myokardu, konstriktivní perikarditida, tamponáda srdeční) nebo se sníží diastolická relaxace (ischemie, tachykardie)
- metabolické a humorální faktory – anémie, hypertyreóza → hyperkinetická cirkulace (vyšší preload)

Kompenzační mechanismy srdečního selhání

- Frank-Starlingův mechanismus – čím větší EDV, tím větší kontraktilita (větší napětí vláken, víc a-m spojených)
- aktivace sympatiku
- RAAS – angiotensin způsobí hypertrofii a remodelaci srdečních komor
- vasopresin – vazokonstrikce
- tyto kompenzační mechanismy vedou k hypertrofii srdce, fibrozám → léčba zaměřena na tlumení kompenzačních mechanismů

Léčba chronického srdečního selhání

- odstranění příčiny: léčba hypertenze, arytmií, IM..
- kontrola srdečního selhání dlouhodobě 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

- ACEi, inhibitory neprilysinu, beta-blokátory, diuretika, digoxin
- Začíná se na nízké dávce (ať není bradykardie, hypotenze), postupně se titruje nahoru, bradykardie a hypotenze zastaví dávku na té konečné hodnotě
- Dle vlivu na prognózu:
 - zlepšuje prognózu, snižuje mortalitu: ACEi, inhibitory neprilysinu, beta-blokátory, antagonisté aldosteronu
 - Nezlepšuje prognózu, jen symptomatická léčba: ostatní diuretika, digoxin
- potlačení škodlivé neurohumorální aktivace: ACEi, inhibitory neprilysinu, beta-blokátory, antagonisté aldosteronu
- odstranění periferní vazokonstrikce: vazodilatacia (= ACEi, blokátory Ca kanálů, nitráty)
- 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

Vasodilatancia

- 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
- nitráty, 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

Léčba akutního srdečního selhání

- důležitá je léčba příčiny
- nefarmakologické postupy: kyslík + umělá plicní ventilace (PEEP), perkutánní koronární intervence, stenty (kovové, nepotažené nebo potažené – sirolimus – zabraňuje tvorbě nové intimy a tím restenozy), eliminační metody, mechanické srdeční podpory
- léčba AIM: MONAKO
 - M = morfin
 - O = kyslík
 - N = nitroglycerin
 - A = aspirin (antikoagulans na arteriální trombozy)
 - K = klopidogrel
 - O = kyslík
- infuze lidokainu při hrozící arytmií
- fibrinolýza na rozpuštění trombu- pokud není možno zavést stent
- 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 3)
- Do terapie též patří prevence, eliminace rizikových faktorů (pohyb, přestat kouřit, atd)
- Prevence – ACE inhibitory, statiny, ASA = neopioidní analgetika

63. Antiarytmika

= léky používané k léčbě poruch srdečního rytmu

- nesourodá směs látek, které všechny ovlivňují nějakým způsobem vznik a převod vzruchu v myokardu
- Podobný mechanismus účinku jako antiepileptika
- Bradykardie se léčí kardiosimulátorem (pacemaker), akutně na sále parasympatolytika (atropin)
- Tachykardie – antiarytmika, kardioverze, defibrilátor (i tak ale bere P léky, defibrilátor je poslední záchrana, nemůže dávat P tak často šoky, proto i léky)

= 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

Klasifikace dle Vaughan Williamse

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

Třída I – blokátory Na kanálů

Třída II – beta blokátory

Třída III – blokátory K, (Ca a Na) kanálů (prodloužení AP)

Třída IV – blokátory Ca kanálů

Třída I

- **mechanismus účinku**
 - blokují Na⁺ kanál, stejně jako lokální anestetika, váží se na alfa podjednotku
 - redukuje maximální rychlost depolarizace ve fázi 0
 - na aktivitu závislá blokáda (use-dependent channel block)
 - kanály obecně mohou být 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, AP zkrácený
 - Ic – pomalejší asociace a disociace, obecně plošná blokáda, AP nezměněn
- **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
 - rhythm control – dokáže vrátit a držet sinusový rytmus
 - farmakologická kardioverze- vrátí se sinusový rytmus, před podáním léku je nutné podat P antikoagulancia kvůli případnému trombu vzniklému při FiS

Třída III – blokátory K, Ca a Na kanálů

- **mechanismus účinku**
 - prodlužuje fázi 3 akčního potenciálu = plato
 - zpomaluje vedení v SA a AV uzlu, prodlužuje refrakterní fázi
 - širokospektré antiarytmikum na SV i V tachykardie
 - inhibice K, částečně i Na a Ca kanálů

- **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, obsahuje jod, ten se uvolňuje při metabolismu a působí jako strumigen
 - mikrodeposita v rohovce
 - hepatopatie
 - zbarvení kůže
 - neuropatie, epididymitis, gynekomastie
 - dlouhý poločas díky kumulaci v tuku – 100 dní, to je problematické při zvládnutí NÚ
- **jednotlivé látky**
 - *amiodaron*
 - *dronedaron* (méně toxický, ale hepatopatie)
 - *sotalol* – divný betablokátor, bezpečnější, ale méně účinný, podávat mladým, ať je neodsoudím k těm všem NÚ, pak se dává těm, kteří jsou KI na amiodaron, má membránu stabilizující účinky

Třída IV – blokátory Ca kanálu:

- *verapamil* a *diltiazem*
- napětově řízené Ca kanály se účastní vzniku AP v pacemakerových buňkách (buňky s pomalou diastolickou depolarizací)
- indikace: snížení rychlosti vedení v AV uzlu při fibrilaci a flutteru síní

Léky neklasifikované Vaughan Williams klasifikací:

Digoxin a *digitoxin* = srdeční glykosidy = kardiotonické glykosidy = kardiosteroidy = digitalis

- zdroj rostliny
- digitoxin se liší od digoxinu farmokineticky – digoxin jen renální vylučování, digitoxin přes metaboizaci v játrech a exkreci do žluče, s enterohepatálním oběhem – proto delší poločas (digoxin 3 dny, digitoxin 7 dní), digitoxin není závislý na fci ledvin
- **mechanismus účinku**
 - ovlivnění frekvence a převodu
 - centrální účinek, zvýšení vagové aktivity – negativně chrono a dromo (transplantovaný P nemá srdce napojené na vagus), neg dromo = zpomalení AV převodu → zpomalí se frekvence stahu komor → zlepšení plnění komor u FiS (= rate-control)
 - pozitivně inotropní účinek (skoro všechny léky s pozitivně ino zhoršují prognózu P, krom digoxinu) - blokáda Na^+/K^+ ATPázy, zvýšení intracelulárního Na^+ , snížení extruze Ca^{2+} prostřednictvím $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměny, zvýšení Ca^{2+} intracelulárně vede ke zvýšení Ca v sarkoplasmatickém retikulu, zvýšení Ca^{2+} dostupného pro kontrakci
 - akční potenciál jen minimálně ovlivněn, relaxace je neovlivněna
- **indikace**
 - léčba FiS s rychlou odpovědí komor (rate control – zpomalí se vedení v AV uzlu, zpomalí se frekvence komor), nepoužívá se na paroxysmální FiS (v sinus rytmu se tím zvyšuje riziko FiS)
 - chronické srdeční selhání při nedostatečném účinku plné léčby první linie
- **nežádoucí účinky**
 - pozn: ve stáří se zvyšuje citivost k digoxinu – proto nižší dávky u starších než u dětí
 - úzke terapeutické rozmezí (u starších pacientů s CHSS, což je většina, mezi **0,6 a 1,2 µg/l**)
 - vazba na stejné místo jako K^+ , takže vyšší toxicita u hypokalémie
 - nausea a zvracení
 - AV blok
 - miskovitě 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**
 - digoxin jen renální vylučování
 - pozor na kumulaci, TDM!
 - vazba na svalovou tkáň, menší Vd u kachexie
 - příznaky intoxikace:
 - arytmie a kontraktura
 - N/V
 - Poruchy CNS – halucinace, únava, zmatenost, žluté vidění
 - Renální poruchy – ztráta solí a vody, CAVE odlišit od ztráty edémové tekutiny, což je terapeutický účinek u CHSS s tvorbou edémů z venostázy
 - léčba předávkování
 - vysadit, vypláchnout žaludek (ne při bradykardii – proč? Dráždění vagu a větší bradykardie?, *uhlí*)
 - *KCl* dle hladiny (K a digoxin soutěží o vazebné místo), pomalu
 - *fenytoin* při komorových poruchách rytmu
 - *atropin* u bradykardie
 - nepodávat kalcium při hyperkalémii
 - u těžké intoxikace *antidigoxin* = fragment protilátky (Fab)

Další antiarytmika:

atropin, ipratropium – parasympatolytika, bradykardie

adrenalin – sympatomimetikum, u zástavy

adenosin - k terminaci supraventrikulární tachykardie

kalcium chlorid - komorová tachykardie u hyperkalémie

magnesium chlorid - ventrikulární fibrilace, toxicita digoxinu

magnesium sulfát – indikace: torsades de pointes

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 prokázaný, preferuje se u mladších
Ne všechny léky umí obojí, *beta-blokátory* 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

Uvědomit si, že farmakologicky se dá zlepšit jen primární hypertenze, sekundární hypertenze na antihypertenziva nereaguje a je nutno léčit příčinu

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
 - o monoterapie účinná u 40%, dvojkombinace u 70%, více léků v menších dávkách – menší nežádoucí účinky
 - o **nejúčinnější**: ACEI + blokátor Ca kanálu
 - o **nevhodné**: verapamil + β-blokátorem, ACEI + sartan

Centrálně působící látky

- *methyldopa*
- agonisti imidazolinových receptorů
 - o nejpoužívanější 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, prutok 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**

- **NYHA I–II** – konvenční terapie
- **NYHA II** – perorální léčba (antagonisté receptoru pro endotelin nebo inhibitory PDE5)
 - bráníme progresi do NYHA III nebo IV
- **NYHA III** – antagonisté receptoru pro endotelin, inhibitory PDE5, případně prostanoidy
 - bráníme progresi a snažíme se o zlepšení
- **NYHA IV** – prostanoidy podávané kontinuálně infuzí, zároveň zařazení do transplantačního programu
- 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*
- Inhibitory PDE5: sildenafil, tadalafil
- riociguat: produkce cGMP
- 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

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 vazokonstriktor v těle přes receptor 1 (AT1R)
- zvyšuje resorpci sodíku v proximálním tubulu
- zvyšuje uvolňování aldosteronu, ADH
- stimulace centra žízně
- hypertrofie myokardu - 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 2

- Angiotensin konvertující enzym 2, odbourává AT II
- Brána vstupu koronaviru

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 retence Na a vody
- snížení KV rizika (+ statiny, antiagregancia, beta-blokátory)
- diabetická nefropatie – zpomaluje rozvoj nefropatie, snižuje proteinurii snížení filtračního tlaku
- manifestní nediabetická makroproteinurie

nežádoucí účinky

- hyperkalémie! – (vysoké hrotnaté T), až zástava srdce v diastole
- hypotenze – citliví jsou P léčení diuretiky (mají zvýšenou aktivitu RAAS, člověku bez hypertenze ty ACEi nic neudělají, protože nemá zvýšenou aktivitu RAAS), proto se s ACEi u P s diuretiky začíná na nízké dávce a titruje se nahoru
- suchý kašel – velmi častý! 10-15 % pacientů, ACE normálně degraduje bradykinin, ale ACE je inhibováno → akumulace bradykininu, nejčastější důvod přerušení léčby a převodu na ARB, přetrvává i měsíc po vysazení léků
- angioedém – „Quinckeho edém“, otok horní poloviny těla, nebezpečný v oblasti krku, NÚ typu B
- zhoršení funkce ledvin – sníženo GFR, zvýšen kreatinin
- zvýšení plasmatické aktivity reninu inhibicí zpětné vazby

kontraindikace

- hypotenze, hyperkalemie, renální insuficience, Quinckeho edém v anamnéze
- bilaterální stenóza renálních tepen (nebo stenóza u solitární ledviny) – bez ATII není možné udržet filtraci, ledvina selže, po včasném vysazení reverzibilní, stenozu bychom zjistili Doplerem
- obstrukce výtokového traktu
- těhotenství – 2. a 3. trimestr → oligohydramnion → hypoplazie plic, deformity končetin, facies potterea..

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

lékové interakce

- s diuretiky – pozitivní interakce, diuretika dělají hypokalemii a ACEi hyperkalemii, vyrovná se to
- Interakce s beta-blokátory a antagonisty aldosteronu – negativní interakce, oba dělají hypokalemii, potenciace účinků, vede rychle k NÚ
- interakce s NSAID – snížení antihypertenzní účinnosti, zvýšení nefrotoxicity

jednotlivé látky

- krátkodobé – *kaptopril*
 - 1. ACE inhibitor a zároveň 1. lék, který byl vytvořen přímo na míru na ten mechanismus účinku
 - 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, ramipril a perindopril dělá 80% spotřeby celé skupiny

Blokátory receptoru 1 pro angiotensin II – „sartany“, „ARB“, „AT1R1B“

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 – ARN1

- nová skupina, látka *sakubitril*
- *neprilysin* je endopeptidáza, která odbourává několik vazoaktivních peptidů, především NP
- *sakubitril-valsartan* (Entresto)
 - valsartan = AT1 inhibitor, sakubitril = inhibitor neprilysinu
- 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

Jak léčit AP?

1. Zvýšit dodávku O₂ do koronárek
 - Vazodilatace – nitráty, dobrý efekt u vazospastické anginy, u námahové ne (steal fenomén)
 - Snížit TF → prodloužen diastoly (koronárky se plní v diastole)
 - Podávání O₂ – ne moc efekt (saturace O₂ je 98%, už není moc rezerva jak to zvýšit)
2. Snížit poptávku
 - Snížení TF, snížení I – obojí beta-blokátory
 - Snížit afterload – vazodilatace
 - Snížit preload – venodilatace → snížení I

Antianginóza jsou léky používané k léčbě anginy pectoris, k akutní úlevě či k profylaxi záchvatu. Používají se nitráty, 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.) – ale nutno používat ty dlouhodobě působící nebo retardované formy krátkodobě působících, aby se zabránilo reflexní tachykardii. V kombinaci s betablokátory jsou lepší dihydropyridiny, protože kombinace *verapamil* + BB (ač neúčinnější) je zatížena hodně nežádoucími účinky (bradykardie, AV blok, kontraktální selhání).

Organické nitráty

(funkce a role endogenního NO (a.k.a. EDRF = z endotelu odvozený relaxační faktor)

- vzniká NO syntázou
- vasodilatační a signální role (para- a autokrinní)
- vzestup cGMP a relaxace hladkého svalu)

mechanismus účinku

- uvolňují z molekuly NO, k uvolnění je potřeba –SH skupina (glutathion)
- účinkuje hlavně na venózní řečiště, účinek na stenózy a kolaterální oběh je vedlejší
- vasodilatace ve venózním řečišti vede ke ↓preloadu → ↓EDv → díky F-S mechanismu nižší kontraktilita → ↓spotřeby O₂ myokardem, díky ↓napětí stěny se ↑perfúze subendokardálních vrstev, dochází k relaxaci hladkého svalstva v oblasti stenóz

indikace

- profylaxe a akutní úleva u anginy pectoris - dává se sublinguálně (účinek do 5 min, obchází játra, pokud to nezabere, vzít ještě jeden, pokud 2. nezabere → volat záchranku – jedná se o akutní koronární syndrom = AIM nebo nestabilní AP)
- léčba akutního infarktu myokardu
- léčba těžké hypertenze (i.v. podání)
- srdeční selhání (specifické případy), hlavně v Americe
- léčba koronárních spasmů způsobených kokainem
- otrava kyanidy – nitráty se redukují a u toho oxidují Hb na methemoglobin → kyanidy mají vyšší afinitu k metHb než k cytochromoxidase a tak se vyvazují z tkání

nežádoucí účinky

- bolesti hlavy – tzv. nitrátové bolesti, v důsledku vasodilatace
- závratě, ospalost
- hypotenze s tachykardií – hlavně u hypovolemických, může výrazně zhoršit ischemii – zvýšení TF → zkrácení diastoly, nižší tlak → nižší plnicí tlak koronárek
- zarudnutí kůže = flush (vasodilatace)
- methemoglobinémie – hlavně u anemických pacientů
- vznik tolerance – způsobeno spotřebováním SH skupin v endotelu

kontraindikace

- oběhové selhání, hypotenze, šok
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
- konstriktivní perikarditida, tamponáda
- závažná anémie
- kombinace s inhibitory fosfodiesterázy (Viagra) – hypotenze
- choroby se zvýšeným ICP (vasodilatace nahrne víc krve do mozku a zhoršuje ICP)

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- +ě-hodinová nitrátová pauza
- 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* = *nitroglycerin* – krátký poločas, užívá se k akutní úlevě (při podání tablety do úst nástup do 3 minut, sprej ještě rychleji), existuje i.v., je vysoce výbušný, stačí zatřepat lahvičkou a může to bouchnout
- *isosorbiddinitrát* – účinek nastupuje později než u glycerol-trinitrátu, ale trvá déle, je účinnější než ISMN, ale působí kratší dobu, aktivní metabolit isosorbidmononitrát, profylaxe i akutní léčba, AP, hypertenze, IM
- *isosorbidmononitrát* – profylaktická léčba, retardované tablety 1× denně
- *riociguat* - terapie plicní hypertenze, stimuluje tvorbu cGMP

Donátory NO mimo nitráty

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 – preferenční oxidace glukózy před oxidací MK (glukóza lze i anaerobně, kdežto MK ne)

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

(AQP1 – prox tubulus, sestup HK

AQP2 – sběr kan luminárně

AQP3, 4 – sběr kan bazolaterálně)

Osmotická diuretika: *manitol, sorbitol*

- **mechanismus účinku**
 - nespecifický mechanismus účinku – ne na základě receptorů, ale na základě fyzikálních a chem vlastností
 - Buňky pro ně nemají transportní systémy → neresorbují se, neprocházejí do tkání → iv podání (po perorálním podání působí jako osmotické laxativum)
 - manitol není metabolizován, filtruje se ledvinami, sám se neresorbuje a osmoticky s sebou táhne vodu (osmoticky aktivní látka)
 - protiedémový účinek je nezávislý na renální exkreci, jde o přesun vody mezi jednotlivými kompartmenty
 - používá se na edém mozku (přes HE bariéru neprojde, vznikne osmotický gradient mezi likvorem a krví, voda jde z likvoru do krve, pak je tato voda vyloučena ledvinami)
 - podává se až 1 litr roztoku → může vést k hyperinfuznímu syndromu (zátěž srdce, může vzniknout edém plic)
- **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, nutno i hydratovat!

SULFONAMIDOVÁ DIURETIKA

- patří sem inhibitory karboanhydrázy, kličková diuretika a thiazidová diuretika
- per os
- do moči glomerulární filtrací a tubulární sekrecí
- v moči vyšší koncentrace než v krvi
- nejsilnější jsou kličková, nejčastěji se používají thiazidová

Inhibitory karboanhydrázy: *acetazolamid (p.o.), dorzolamid (oční kapky)*

- **mechanismus účinku**
 - fyziologie: karboanhydráza (na apikálním pólu tubulárních buněk) vytváří z HCO_3^- a H^+ vodu a CO_2 , takto projdou difuzí do tubulární buňky, tam se opět enzymaticky rozpadají na ionty, HCO_3^- se vstřebá spolu s Cl^- , H^+ jde zpět do moči aktivním transportem výměnou za Na^+
 - inhibice karboanhydrázy →
 - blokáda vstřebávání HCO_3^- v proximálním tubulu
 - snížená schopnost směny H^+ za Na^+ , mírné zvýšení diurézy
 - H^+ je reabsorbován společně s Cl^- alternativní cestou
 - Karboanhydráza se účastní tvorby komorové vody v oku
- **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 syčených CO_2), zvýšené riziko kalciumoxalátových a kalciumfosfátových ledvinných kamenů
- **KI** - jaterní encefalopatie – acetazolamid alkalizuje moč → NH_3 je ve formě vstřebatelné

Kličková diuretika: furosemid

- **mechanismus účinku**
 - inhibice kotransportu $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ v tlustém ascendentním raménku Henleho kličky
 - K se ztrácí i dalšími mechanismy – RAA a navíc větší objem moči v DT a sběr kan → větší gradient pro sekreci K
 - Zvýšená natriuréza vede k významnému zvýšení diurézy
 - Sekundárně ztráty i Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+ (X thiazidová hromadění Ca)
 - 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 (vazodilatace → snížen preload → snížen vypuzený objem → méně krve městná v plicích)
- **indikace**
 - závažné edémy různé etiologie, srdeční selhání
 - forsírovaná diuréza
 - hyperkalémie, hyperkalcémie
 - někdy též hypertenze (v kombinacích)
- **nežádoucí účinky**
 - hypokalémie, hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnesémie, hypokalcémie
 - hypochloremická alkalóza
 - dehydratace
 - zvýšené riziko trombózy (musí se podávat pomalu, aby se stihl doplnit intravaskulární objem tekutinami z intersticia, jinak zvýšené riziko trombozy, hypotenze až šok)
 - ototoxicita – ten transportér je i v uchu (CAVE v kombinaci s aminoglykosidy)
 - zesílení nefrotoxického účinku nefrotoxických farmak
 - poléková pankreatitis (jeden z nejčastějších léků)
 - zvýšení toxicity digoxinu (snížením kalémie)
 - hyperurikémie (může vyprovokovat záchvat dny)
 - hyperglykémie, hyperlipidémie
 - zvýšení účinku myorelaxancií, má účinek i na nervosvalovou ploténku, pozor u myasteniků
- **jednotlivé látky**
 - *furosemid (40 mg)*, diuretikum s vysokým stropem, se zvyšující dávkou se zvyšuje efekt, lze podat až 1g (velké dávkovací rozmezí)
 - *torasemid*

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, srdeční selhání
 - pomocná léčba osteoporózy
 - snížení rizika močových kamenů (způsobí hypokalciurii)
- **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 na lumenární straně v distálním tubulu → Na nevstupuje do buňky → snížená fce Na/K-ATPasy → snížená sekrece K
 - slabý účinek
- **indikace**
 - otoky různé etiologie, arteriální hypertenze
 - často v kombinaci s thiazidy (účinky na K se vyrovnají a vyruší, ale sečtou se diuretické účinky)
- **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, amenorea
- **jednotlivé látky**
 - *spironolakton* (p.o.) a jeho aktivní metabolit *kanreonát* (i.v.)
 - *eplerenon* – bez hormonálních účinků

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

BVK = CCB (calcium canal blokators) = CaB

Léčba hypertenze, anginy pectoris a arytmíí

vápníkový kanál

- **L typ** – v hladké svalovině a myokardu – ty jsou terapeutickým cílem většiny Ca blokátorů
- **T typ** – v hladké svalovině a převodní systému – cílem verapamilu
- 2 typy účinku:
 - snižuje sílu kontrakce hl svaloviny → vazodilatace
 - neg chrono, dromo a inotropní → snížení nároků na kyslík v myokardu

Fenylalkylaminy: verapamil

- víc působí na srdce -D -I -Ch, ale i na cévy (hypotenze)
- **indikace**
 - supraventrikulární tachykardie - „rate-control“ u fibrilace síní (u FiS síně jedou frekvencí 300, a proto se špatně plní komory, když upravíme tu frekvenci síně – komory se hezky naplní), nepravidelný rytmus a perfierní pulzový deficit (karotidy a a. radialis mají jinou TF, záleží, jaký je zrovna vypuzen TO, pokud malý TO, pulz není tak silný a není cítit v periferii, velikost TO závisí na EDV, tedy na plnění komor)
 - ICHS, angina pectoris
 - hypertenze (dnes výjimečně)
- **nežádoucí účinky**
 - AV blok
 - bradykardie, zástava
 - palpitace
 - srdeční selhání
 - zácpa ze snížené peristaltiky
 - hypotenze z účinku na cévy
 - 1 tableta zabije malé dítě!
 - inhibuje P-glykoprotein = MDR-1 → inhibuje funkci hematoencefalické bariéry! zvyšuje tak toxicitu celé řady léků (loperamid – opíát běžně neprostupující přes HE bariéru)
 - řada lékových interakcí: na CYP3A4 (statiny, imunosupresiva)
- **kontraindikace**
 - srdeční selhání
 - akutní infarkt
 - vyšší stupně AV bloku, sick sinus, WPW syndrom
 - velmi riziková kombinace s betablokátory (vč. očních kapek!)

Dihydropyridiny

- selektivní k cévám, neúčinkují na srdce
- **indikace**
 - hypertenze
 - stabilní angina pectoris vč. vasospastické
- **nežádoucí účinky**
 - hypotenze
 - tachykardie, palpitace
 - zácpa (méně než verapamil)
 - flush
 - periferní otoky v důsledku vasodilatace (nejdou kardiální), jsou v důsledku zvýšeného TK v kapiláře
- **kontraindikace**
 - hypotenze
 - nestabilní srdeční selhání (u kompenzovaného lze použít)
 - obstrukce levého výtokového traktu

- **jednotlivé látky**

- *nifedipin* – 1. lék z této skupiny, u nás obsoletní, protože má krátkodobý účinek, takže lidi umírali na srdeční selhání (TF se musela přizpůsobovat výchylce tlaku – při hypotenze vysoká TF a naopak), 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., patří i mezi nootropika

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
- jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů onemocnění KVS (hlavně ICHS)
- zvýšení rizika aterosklerózy - zvýšení hladin LDL, snížení hladin HDL
- **izolovaná hypercholesterolemie, izolovaná hypertriglycerolemie, kombinovaná hyperlipidémie**
- etiologie:
 - primární hyperlipoproteinemie – genetická etiologie
 - sekundární hyperlipoproteinemie – následek výživy, životního stylu (kouření, alkohol, fyzická aktivita, tělesná hmotnost), metabolických onemocnění
- ty primární se léčí farmakologicky, u sekundárních by mělo nejdříve jít o změnu životního stylu atd
- účinná léčba dyslipidémie – snížování koncentrace komplexu LDL-cholesterol vede ke
 - o snížení morbidity a mortality kardiovaskulárních komplikací
 - o navození regrese koronární aterosklerózy
 - o snížení i celkové mortality

Statiny: *simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin*

- **inhibitory HMG-CoA-reduktázy** (*hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázy = cholesterol-syntázy*) **v hepatocytech**
 - blokáda cholesterol-syntázy v hepatocytech → nízká koncentrace CH v hepatocytech → kompenzačně zvýšení LDL receptorů na povrchu hepatocytů → vychytávání LDL cholesterolu z plazmy → nižší c LDL v plazmě a taky kratší doba LDL v plazmě = nižší riziko oxidace LDL a aterosklerózy
- **indikace**
 - o primární hypercholesterolemie nebo smíšená dyslipidémie
 - o 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**
 - o pouze perorální podání, některé pro-drug (pro-drug musí být aktivovány v játrech)
 - o vysoký first-pass efekt – výhodný, aby statiny působily hlavně v játrech
 - o dlouhodobá léčba – 1 tableta denně
 - o metabolisme na **CYP 3A4** – řada interakcí – řada NÚ (*pravastatin, fluvastatin* metabolizovány na **CYP 2C9**), např. cyklosporin A je taky substrátem 3A4, navíc inhibuje transportér OATP, kterým se statiny dostanou do hepatocytu → snížení účinnosti statinů
- **NÚ**
 - o GIT nesnášenlivost, bolesti hlavy
 - o elevace jaterních testů (cerivastatin deregistrován pro hepatotoxicitu)
 - o myopatie: slabost a bolesti svalů, nejzávažnější = rhabdomyolýza – vede k následnému poškození ledvin!!! – nejčastěji při kombinaci statin – fibrát
 - o interakce mohou být farmakokinetické nebo farmakodynamické
- **KI v těhotenství**
- hlavní **účinky** statinů
 - o snížení celkové i kardiovaskulární mortality
 - o snížení výskytu nefatálních IM a CMP
 - o snížení nutnosti PTCA
 - o 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)
 - PPAR α s ligandem jde do jádra a ovlivňuje geny významné pro metabolismus lipidů → aktivace LPL (odstraňování TAG z VLDL a chylomikrů), zvýšení syntézy apoproteinů A1 a A2 (jsou součástí HDL) a snížení tvorby apoproteinu C3 (na chylomikrech, VLDL, ale tkl vdyt on je potřeba na aktivaci LPL, ne?)
- **farmakokinetika a dávkování**
 - o *fenofibrát* tbl ret a *gemfibrozil* jednou denně
 - o riziko kumulace při poruše ledvin
- **NÚ**
 - o GIT
 - o fotosenzibilizace
 - o erektilní dysfunkce
 - o elevace jaterních testů
 - o vzácně myopatie (při kombinacích se statiny!!!)
- **indikace:** hypertriacylglycerolémie, u smíšené HLP kombinace se statiny
- **KI v těhotenství**

Pryskyřice (iontoměniče): *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
- indikace: intolerance nebo kontraindikace statinů
- **NÚ** - GIT obtíže
- nejsou resorbovány – bezpečné léky

Inhibitory NPC1L1: *Ezetimib (Ezetrol)*

- inhibitor NPC1L1 protein = Niemann-Pick C1 like 1 protein = transportér sterolů v kartáčovém lemu enterocytů
 - o Blokuje vstřebávání dietního a žlučového cholesterolu v tenkém střevě → zvýšení počtu LDL receptorů na hepatocytech
 - 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
- **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 cholelithiázy – přerušení léčby, vyšetření žlučníku
 - Statiny - Potenciace rizika myopatie (i ostatní léky s rizikem)
 - o Farmakokinetické
 - Pryskyřice - Snížení absorpce ezetimibu
 - Cyklosporin - Významné zvýšení plazmatických koncentrací (díky narušení enterocytů → narušení bariéry?), nutnost monitorace

Inhibitory PCSK9

- Proprotein konvertáza subtilisin kexin-9 (PCSK9)
 - o PCSK9 usnadňuje endocytozu LDL receptoru a jeho degradaci v lysozomech
 - o inhibicí PCSK9 zůstane víc LDL receptorů vystaveno na hepatocytu → odstraňování LDL z kre
 - o přítomná v řadě tkání (játra, střevo, ledviny, nervový systém)
 - o mutace PCSK9 představuje formu autosomálně dominantní hypercholesterolémie
- *alirokumab* (Praluent)
 - o humánní monoklonální IgG1 protilátka produkovaná buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA)

- vysoká afinita a specifita k PCSK9
- léčba dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií
 - v monoterapii nebo v kombinaci se statinem, u P, kteří netolerují statiny i s jiným hypolipidemikem
- 75 mg s.c. jednou za 2 týdny, Počáteční dávka může být i 150mg s.c. 1x za 2 týdny (snížení LDL >60%)
- Předplněná stříkačka nebo pero
- Stabilní hladina LDL za 1 měsíc terapie
- *evolokumab* (Repatha)
 - humánní monoklonální protilátka IgG2 produkovaná buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA)

Obezita

- epidemické onemocnění
 - muži 10-20%, ženy 15-25%, děti 10-20%
- komplexní léčba
 - Dieta, zvýšení pohybové aktivity a změna jídelních a pohybových zvyklostí
 - farmakoterapie u BMI větším než 30 nebo větším než 27 v přítomnosti závažných komplikací obezity
 - chirurgická léčba u těžké obezity
 - užívané léky mají řadu nežádoucích účinků

Anorektika

- anorektizující účinek v CNS – snížení chuti k jídlu, obvykle krátkodobý, pomocná (!) léčiva obezity
- závažné nežádoucí účinky
 - psychostimulační – vede k závislosti
 - plicní hypertenze, fibróza
 - 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
 - snížený příjem potravy navozený pocitem sytosti
 - stimulace termogeneze nepřímou aktivací sympatiku prostřednictvím β -3 receptorů v hnědé tukové tkáni
- **Nežádoucí účinky**
 - mírné a přechodné, na začátku léčby
 - sucho v ústech, insomnie, zácpa, bolesti hlavy. Při zahájení léčby může dojít k přechodnému zvýšení TK a TF
- **Dávkování**
 - 1x denně ráno, ne déle než 1 rok
 - 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 žaludeční a pankreatické lipázy
 - enzym tak není schopen hydrolyzovat tuk obsažený ve stravě na TAG, vstřebatelné neesterifikované mastné kyseliny a glycerol
- **Nežádoucí účinky**
 - únik stolice při flatulenci, náhlé nucení na stolicí, průjem, mastná stolice
 - výskyt se při dlouhodobém podávání snižuje
- **Dávkování**
 - Obvykle 3 x 1 tobolka bezprostředně před, nebo do hodiny po každém hlavním jídle.
 - Vynechat pokud je hlavní jídlo vynecháno nebo neobsahuje žádný tuk

70. Antikoagulancia

- látky blokující aktivitu plazmatických koagulačních faktorů
- používány především u žilních trombóz (antiagregancia u arteriálních)
- klasické dělení: Přímá –blokují plazmatickou aktivitu
Nepřímá –blokují syntézu
- parenterální: heparin, nízkomolekulární hepariny, pentasacharidová frakce heparinu
- perorální: kumarinové deriváty, přímo působící perorální antikoagulancia, inhibitory f IIa (trombinu), inhibitory faktoru Xa

1. Parenterální

a. *heparin*

- přirozeně v mastocytech
- **mechanismus účinku:**
 - antitrombin III (koluje v oběhu), je schopen se ireverzibilně vázat do aktivního centra srážecích faktorů IIa a Xa
 - heparin se váže na antitrombin III a zrychluje inaktivaci faktorů II a X
- monitorování pomocí **aPTT**
- **indikace:** léčba a prevence hluboké žilní trombózy, plicní embolie, DIC, akutní tepenné uzávěry
- negativní náboj heparinu:
 - ➔ jen parenterální aplikace
 - ➔ význam pro vazbu na antitrombin III
 - ➔ význam pro vazbu na antidotum protamin (protamin je polykationický protein z lososího spermatu, CAVE při rychlém podání protaminu pokles TK)
- **aplikace** pouze parenterálně, nejlépe i.v. kontinuálně, dávkování v IU
- podává se s.c. 3 denně, nízkomolekulární hepariny a fondaparinux 1x denně
- antidotum protamin působí na heparin dobře, na nízkomolekulární hepariny a fondaparinux ne – jejich účinek není schopen zrušit
- riziko HIT II (= heparinem indukovaná trombocytopenie II) je u heparinu vysoké, u nízkomolekulárních heparinů a fondaparinuxu nízké
- **farmakokinetika:** nestandardní vstřebávání s.c., velmi krátký T 1/2
- **NÚ**
 - zvýšená krvácivost - riziko krvácení do GIT, CNS, z ran atp. - antagonizace *protaminem*
 - HIT II (= heparinem indukovaná trombocytopenie II) – způsobena vznikem protilátek proti trombocytům, trombocyty pak agregují a způsobují uzávěry cév, zvýšené riziko krvácení, pokud nastane tato komplikace → přerušit léčbu heparinem a pokračovat hirudinem
 - osteoporóza – při dlouhodobém podání
- **kontraindikace:** krvácivé stavy

b. nízkomolekulární hepariny = LMWH: *nadroparin* (Fraxiparine), *enoxaparin* (Clexane)

- **mechanismus účinku**
 - blokují především funkci f Xa
 - neovlivňují celkovou koagulaci – není třeba monitorovat laboratorní hodnoty, může se monitorovat pomocí anti-Xa
- **indikace:** léčba a prevence žilních trombóz, ale i arteriálních, prevence trombóz po chirurgických výkonech
- **aplikace:** s.c. – úplné vstřebání, 1x 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 heparinu: *fondaparinux* (ARIXTRA)

- **mechanismus účinku:** syntetický selektivní inhibitor f X_a
- **aplikace** s.c. jednou denně
- **používan** 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 (+ fenprokumon, acenokumarol)*

- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy koagulačních faktorů II, VII, IX, X, antikoagulačních proteinů C a S
 - vit K je kofaktorem karboxylace glutamátových zbytků v těchto faktorech
 - při karboxylaci se vit K oxiduje z chinonu na epoxid
 - pro přeměnu na aktivní vit K (chinon forma) – enzym vit K epoxid reduktaza
 - warfarin je kompetitivní inhibitor tohoto enzymu
 - koagulace (měřeno pomocí INR) tedy závisí na poměru vit K a warfarinu (vit K je v zelí, kapustě → třeba vyšších dávek warfarinu, vit produkován střevními bakteriemi, pokud bakterie vybijeme širokospektrými ATB → třeba nižší dávky warfarinu)
- **indikace:** profylaxe trombóz a embolií, hluboká žilní trombóza (TEN), plicní embolie, implantaci umělé srdeční schlopně, FIS
- monitorování účinku pomocí **protrombinového času (Quick** v procentech, **INR** – normální 1, při prodloužené krvácivosti větší než 1)
- **aplikace:** p.o. jednou denně, pravidelné monitorování INR 2-3,5, Quick 15-25%
- pomalý nástup účinku (3 dny), prvé dny protrombotický! (inh. syntézy proteinu C a S), proto sestupné dávkování (v úvodu třeba vyšších dávek)
- **farmakokinetika**
 - dobrá absorpce z GIT
 - metabolisme na **CYP 2C9, 3A4** – značné interakce
 - vazba na albumin - interakce
 - T_{1/2} 37-50h
- **NÚ**
 - krvácení - peptický vřed, krvácení do CNS
 - teratogenita – KI v těhotenství - fetální warfarinový syndrom – postižení CNS (krvácením), kostí, retardace růstu, riziko retroplacentárního krvácení
- **antidota:**
 - vit. K parenterálně (u lehčích forem předávkování, protože koagulační schopnost se vrátí do normálu až za několik dní)
 - mražená plazma – pro akutní stavy, koagulační faktory hned normální (mražená plazma obsahuje koagulační faktory, kdežto vitaminem K je nutno je nasycovat)
- nejvíce lékových **interakcí**
 - farmakokinetické – na CYP 2C9, CYP 3A4, vazba na plazmatický albumin
 - farmakodynamické – látky zvyšující krvácivost – NSAID, ASA kontraindikována, protože inhibuje agregaci trombocytů a k tomu ještě může vyvolat eroze z žaludeční sliznice

b. **Přímo 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
 - vylučuje se převážně ledvinami – sledovat renální fce
- *ximelagatran* – deregistrován pro idiosynkratickou hepatotoxicitu
- *hirudin* – z pijavice lékařské, inhibuje aktivní centrum trombinu
- *lepirudin, bivalirudin* – geneticky upravená analoga hirudinu, indikace: akutní koronární syndrom či heparinem indukovaná trombocytopenie

2. **Přímé inhibitory X_a**

- *rivaroxaban* (Xarelto)
 - p.o. 1x denne
 - **indikace:** jako dabigatran
 - **metabolismus:** CYP 3A4 a 2J2, necytochromová metabolisme

- 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

- průběh aktivace trombocytů:
 - poškození endotelu → odhalení kolagenu → adheze destiček na kolagen pomocí vWF → aktivace = změna tvaru a sekrece látek z granul (ADP, serotonin, aktivace COX-1 a vznik TXA2) → ADP a TXA2 aktivuje receptory spřažené s G proteinem (P2Y₁₂ receptory, reaktivní TP receptory) → konformační změna gp IIb/IIIa, čímž získá gp IIb/IIIa afinitu k fibrinogenu → trombocytová síť
- látky snižující agregabilitu krevních destiček
- používány především v prevenci **arteriálních trombóz**: IM, CMP, ICHDKK
- významně snižují morbiditu a mortalitu na akutní kardiovaskulární příhody
- **hlavní NÚ** - krvácení

inhibice COX-1

- *k. acetylsalicylová*
 - ireverzibilní inhibice COX-1
 - antiagregační účinky v nízkých dávkách
 - indikace: primární a sekundární prevence arteriálních trombóz
 - trvání účinku: 8-10 dnů
 - NÚ: krvácení, poškození žaludeční sliznice, asymptotický záchvat...
 - pozor na rezistenci na aspirin!
- *Indobufen* – reverzibilní inhibice COX-1, kratší účinek

inhibice vazby fibrinogenu na destičkovou membránu

- *tiklopidin* – při alergii nebo rezistenci na aspirin

inhibice P2Y₁₂ receptoru (receptor pro ADP)

- inhibice receptoru → nedojde ke konformační změně gp IIb/IIIa → nemůže se vázat fibrinogen
- indikace: prevence trombozy stentu a reinfarktu u P s akutním koronárním syndromem
- *klopidogrel*
 - ireverzibilní inhibice receptoru → účinek trvá 8 dní
 - metabolizován na aktivní metabolit na CYP2C19 - interakce s omeprazolem – snížení účinku klopidogrelu
- *prasugrel* – ireverzibilní inhibice P2Y₁₂ receptoru, taky nutná aktivace v játrech
- *ticagrelor* – reverzibilní inhibice receptoru, je v aktivní formě, není nutná aktivace v játrech

antagonisté gp IIb/IIIa

- *abciximab* – parenterálně při katetrizačních výkonech při nestabilní AP a perkutánní koronární vazodilataci, účinek trvá 2 dny

Fibrinolytika

- trombolitika, léčiva používaná k rozpouštění již vytvořených trombů
- **mechanismem účinku** je aktivace plazminogenu na plazmin, plazmin štěpí fibrin, ale i fibrinogen a jiné proteiny – specifitu k fibrinu je dosaženo tak, že aktivace probíhá přednostně na fibrinovém koagulu
- fyziologické aktivátory plazminogenu – tkáňový aktivátor plazminogenu, aktivátor plazminogenu urokinázového typu (urokináza)
- je možné **použít** u všech trombóz
- ale vysoké riziko krvácení (rozpustí se i ty oblasti sraženiny kryjící cévní defekt), hrozí štěpení fibrinogenu a dalších faktorů kolujících v krvi (systémový lytický stav)
- četné kontraindikace
- streptokináza - produkt β hemolytického streptokoka
 - nepřímý účinek – aktivní až po tvorbě komplexu s plazminogenem, tento komplex aktivuje další molekuly plazminogenu
 - obtížná titrace dávky
 - riziko krvácení, alergie (na základě prodělaných streptokokových infekcí – protilátky proti streptokinaze)
- *anizostreptáza* = již připravený komplex streptokinazy s plazminogenem, delší účinek
- *urokináza*
 - látka tělu vlastní, přímý aktivátor plazminogenu

- snadná titrace dávky, nealergizuje – protože je tělu vlastní, takže pro ní nemáme protilátky
- není závislá na fibrinu – funguje i v kolující krvi, mimo koagulum obsahující fibrin
- *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 hemorrhagické formy)
- *tenektepláza* – pozměněná varianta alteplázy, má delší poločas účinku

Antifibrinolytika = hemostatika

- inhibitory plazminu
- látky podobné serinu
- **indikace:** zvýšené krvácení následkem fibronolýzy (pooperační, poporodní..)
- *Kyselina tranexamová*
- *Kyselina paraaminometylbenzoová* (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, tonzilektomie, epistaxe, extrakce zubů, stomatochirurgické 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

- Kašel = reflexní reakce na podráždění v dýchacích cestách, ochranná fce, ne každý kašel je nutné tlumit
- Akutní (aspirace, infekce) X chronický (CHOPN, nádor)
- Produktivní X suchý
- definice chronického kašle – kašel trvající nad 8 týdnů (akutní do 3, subakutní 3 až 8)
- kdy tlumit, kdy podporovat: suchý budeme tlumit, produktivní většinou netlumíme kvůli odstranění hlenu z D cest, tlumí se pokud, pokud P vyčerpává, P se nevyspí atd
- možné příčiny kašle (léky!):
 - bronchitida – neléčí se ATB, 90% z nich je virových
 - aspirace
 - Reflux – GERD
 - edém plic, městnání – sputum croceum
 - CHOPN – chronická bronchitida
 - Nádor – u CHOPN s chronickým kašlem to poznáme změnou charakteru kašle, změna charakteru sputa atd
 - Polékový kašel – např po ACE inhibitech
 - Astma – nemusí to mít klasický expirační příznaky, může se projevovat kašlem
 - Arnoldův reflex – nemají to všichni lidi, při podráždění větve trigeminu u ucha vyvolá kašel

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

- a. **opiodní** = centrální agonisti mí receptoru v centru pro kašel v prodloužené míše
 - NÚ a KI - opiátové: 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 (metabolizace na morfin, neměl by se podávat u lidí, co jsou rychlí metabolizátoři – až útlum dech centra), taky opatrně u dětí-náchylnější na útlum dech centra
 - *morfin*
 - při ca plic analgetický a antitusický účinek
 - i při jiných nádorech v terminálním stadiu – objevuje se kašel, asi z hromadění toxinů
- b. **neopiodní** = 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) – nejasný účinek
 - *gabapentin, pregabalin* - GABA-ergní antiepileptika
 - 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* (Ditustat, 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
 - většina obsahuje thiolové skupiny redukující disulfidické mostky glykoproteinu – snížení viskozity
- důležitá je hydratace P
- NÚ: GIT obtíže, při inhalaci bronchospasmus

pozn. kombinace antitusik a expektorancií nedává smysl a jejich dobrá tolerance svědčí o minimálním účinku obou složek

1. Sekretomotorika - usnadňují transport hlenu aktivováním řasinkového epitelu

- *eucalypti etheroleum, menthae piperitae etheroleum, pini pumilionis etheroleum*

2. Mukolytika - snižují vazkost hlenu

- *n*-acetylcystein (ACC long) - dodává SH skupiny, redukuje disulfidické můstky mezi složkami hlenu a ředí ho, dává se inhalačně (nebulizátor - rozprašování na jemnou mlhu, dostane se to hlouběji, míň to dráždí) nebo systémově per os v tabletách, injekčně i.v. jako antidotum při předávkování paracetamolem
- *erdosteine* (Erdomed) – např. při CHOPN
- *bromhexin* - metabolizuje se na *ambroxol*
- *ambroxol* (*Mucosolvan*): 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
 - stabilizace a zabránění kolapsu na konci výdechu
 - zvýšení poddajnosti a tím snížení dechové práce
- **indikace:** léčba RDS nedošených novorozenců, nebo riziko RDS
- **aplikace:** intratracheálně
- na trhu vepřový, existuje i hovězí a rekombinantní
- **NÚ a KI:**
 - po aplikaci se významně zlepší oxygenace, je potřebné znovu nastavit parametry ventilátoru
 - zvýšená incidence otevřeného ductus arteriosus
 - KI je přecitlivělost na účinnou látku
- před porodem se matce podávají kortikoidy

73. Léky používané v terapii astma bronchiale

Asthma bronchiale

- chronické zánětlivé onemocnění s bronchiální hyperreaktivitou a reverzibilní bronchokonstrikcí
- alergické/nealergické astma
- alergické – alergie I. typu, může se podílet i III. typu
- nealergické – zátěž, námaha, zvýšení tonu PASY, snížení kortizolu (největší sklon k bronchokonstrikci je ráno), chlad, farmaka (inhibitory COX → LT nejsou inhibovány → bronchokonstrikce)
- 5% dospělých, 10% dětí
- projevuje se expirační dušností, kašlem a svíráním na hrudi
- zásady: nelze vyléčit, jen kontrola, prevence
- léčba udržovací (LABA) a úlevová (SABA)
- intermitentní astma – méně než 2x týdně, jen SABA a kortikoidy
- perzistující astma – léky se postupně přidávají dle následujícího schématu
- xantiny – teofylin, bronchodilatans a protizánětlivý účinek, dnes považovány za zastaralé (hodně NÚ na srdce a CNS)
- schéma léčby:

1. stupeň :

- beta2 mimetika - SABA (salbutamol, fenoterol)
- obecně na astma spíše beta2-mimetika než parasymptolytika (SAMA a LAMA), parasymptolytika na CHOPN
- kombinace beta2 mimetika a parasymptolytik: Berodual
- NÚ beta2 mimetik: tachykardie, palpitace, třes, nespavost, hypokalemie

2. stupeň – pokud nutnou žít SABA víc než 2x týdně, přidává se protizánětlivá látka:

glukokortikoid

- inhalačně
- **mechanismus účinku:** inhibice tvorby a uvolňování cytokinů – protizánětlivý účinek
- NÚ: soor (aby se zabránilo sooru – po použití vypláchnout ústa), vysoké dávky mohou vést k supresi kůry nadledvin → Addison
- preferují se kortikoidy s nízkou biologickou dostupností
- *beclometason dipropionát (BDP), budesonid (BUD), fluticason propionát (FP) a fluticason furoát (FF), mometason furoát (MF) a ciclesonid (CIC)*

místo glukokortikoidu se dá použít:

- antileukotrieny
 - **mechanismus účinku:** antagonisté leukotrienových D4 receptorů
 - orální podání ve žvýkacích tabletách pro malé děti
 - **indikace:** aspirinové astma, ponámačové astma, u dětí jako kortikoid šetřící lék
 - **NÚ:** častější infekce DC, vzácně bolesti hlavy
 - *montelukast* - u dětí, kortikoidy dělají u dětí zástavu růstu
 - *zafirlukast* – u dospělých
- stabilizátor mastocytů, který brání degranulaci:
 - kromoglykát – nedokromil, inhalačně, alergické astma
 - ketotifen - per os, mírné noční astma u dětí

3. stupeň – přidávají se LABA (salmeterol, formoterol), salmeterol v kombinaci s flutikazonem, formoterol s budesonidem

4. stupeň – zvýšení dávek inhalačních glukokortikoidů

5. stupeň – perzistující astma navzdory plné léčbě, protilátka prot IgE omalizumab

- s.c.
- dávkování na základě hmotnosti a hladiny IgE
- NÚ: bolest, modřiny v místě vpichu

Léčba status asthmaticus

- Oxygenoterapie - 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
 - 250 mg hydrokortisonu (i opakovaně), pokračovat prednisonem aspoň 5 dní
- Antagonisté muskarinových receptorů
 - Ipratropium v kombinaci s β 2 mimetiky
- Iv.v adrenalin
- i.v. teofylin
- Jiné – magnesium sulfát i.v.

74. Antiemetika a prokinetika

Zvracení = usilovné 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
- centrum zvracení – v prodloužené míše, aferentace z vegetativních vláken GIT, z vestibulárního aparátu, z LS, vizuální, čichové a chuťové vjemy..
- průběh: pylorus se kontrahuje, kardie a jícen relaxují, dojde ke stahu břišních svalů a bránice → zvýšení intraabdominálního tlaku → vypuzení obsahu žaludku (epiglotis se uzavře, aby nedošlo k aspiraci)
- komplikace: aspirace, rozvrat acidobazické a iontové rovnováhy (hypochloremická metabolická alkalóza, hypokalémie)

Antiemetika – látky proti zvracení

Antivertiginóza – u závratí (vestibulární poruchy, kinetóza)

Antiemetika

1. Antihistaminika

- centrální antagonisté histaminových receptorů H1
- u kinetóz, nezávažných stavů
- *embramin teoklát* (Medrin), *moxastin teoklát* (Kinedryl), *dimenhydrinát* (Travel Gum)
- NÚ: sedace, antimuskarinový účinek (parasymptolytický syndrom)

2. Neuroleptika

- výrazný antiemetický účinek
- neúčinná u kinetóz, málo účinná po cytostaticích
- *chlorpromazin*, *levomepromazin*, *haloperidol*
- *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, Méniérův 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 neuroleptický syndrom (ovlivnění D2 receptorů), hyperprolaktinémie

3. Prokinetika: *metoklopramid* (Degan, Cerucal), *domperidon*

- Antagonisté D2 receptorů v periférii i centrálně
- Zlepšuje motilitu jen v horní části GIT (zácpa!!!)
- stimulují evakuaci žaludku, průchod tenkým střevem, částečně i motilitu jícnu a tonus dolního jícnového svěrače
- indikace: zvracení, gastroesofageální a duodenogastriční reflux, pooperační gastroparéza, dysmotilní typ dyspepsie
 - při zvracení vyvoláno afekcemi GIT, hepatobiliárního systému
 - ve vysokých dávkách s glukokortikoidy při zvracení po cytostaticích
 - neúčinná u kinetóz, poruch vestibulárního aparátu

metoklopramid (Cerucal, Degan)

- **kontraindikován** u orgánového poškození GIT – hrozí ileus!!!
- i.v., p.o., per rektum
- **nežádoucí účinky**: jako Torecan + riziko long QT syndromu, riziko časných dyskynezi, u starších tarditivní dyskyneze ireverzibilní
- **omezení** dávky a délky léčby: do 5 dní, max 30mg/den, i.v. pomalý bolus, u dětí až LV2

domperidon (Motilium)

- neprochází přes HE bariéru
- **indikace:** nauzea, zvracení
- v porovnání s metoklopramidem omezené extrapyramidové účinky

4. Setrony = antagonisté 5HT₃ receptorů

- profylaxe a terapie zvracení vyvolaná emetogenními cytostatiky, po ozařování
- *ondasetron* (Zofran)
 - **mech. úč.:** antagonist 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 (orodisperzní tablety)
 - **NÚ:** bolest hlavy, zácpa, prodloužení QT intervalu, bradykardie, křeče a poruchy hybnosti včetně extrapyramidových
- *tropisetron* (Navoban), *granisetron* (Kytril) – delší účinek, pomalejší vývoj tolerance

5. Jiné

- *aprepitant* (Emend)
 - vysoce selektivní nepeptidový antagonist 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
 - *fosaprepitant* – prekurzor aprepitantu
- glukokortikoidy
 - silný antiemetický účinek (snad blokáda prostaglandinu)
 - nejúčinnější *dexamethason* i.v. (i p.o.)
 - synergie se setrony
 - při pozdním zvracení po chemoterapii
- kanabinoidy: *THC (tetrahydrokanabinol)*, *dronabinol* - u nás neregistrované
- parasympatolytika: *atropin*, *skopolamin* – jen periferní účinek (tlumí vagový reflex), početné centrální NÚ
- benzodiazepiny – nemají přímý 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 břichu, 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, Méniérův syndrom, vaskulárně podmíněné, polékové, vestibulární migréna...
- cerebrální vazodilatancia, glukokortikoidy, diuretika, intratympanická aplikace gentamicinu, centrálně působící antiemetika

- *betahistin* (Betaserc) – agonista 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** – metoklopramid, domperidon
- 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
- 1. 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

- průjem – stolice 3x denně a víc (ale přizpůsobit, P, který chodí normálně jednou za 2 dny a najednou chodí 2x denně, tak taky průjem) – vodnatá stolice, která je častější než obvykle, zeptat se i na barvu, příměsi – krev a hlen
- příčiny:
 - nejčastěji infekční průjmy (z infekčních jsou nejčastější virové, ze závažných nejčastější campylobacter, salmonela, E coli, clostridie, shigela, yersinie), paraziti (amoeba, giardia lamblia)
 - hypertyreóza, hypoparatyreóza (nízké Ca → průjem, u hyperparatyreózy vysoké Ca → zácpa), hyperkalemie
 - DM (průjem i zácpa) – u neuropatií z DM může být porucha vyprazdňování žaludku, potrava v něm stagnuje, pak se najednou celá vyprázdní – kyselý obsah se nestráví, protože pH není optimální pro působení pankreatických enzymů → průjem
 - Steatorea – z malabsorpce tuků, porucha jater i pankreatu, obecně malabsorpce vedou k průjmům
 - (neurodegenerace – RS, Alzheimer, Parkinson, – spíš zácpa, hyperparatyreóza – spíš zácpa)
 - Paradoxní průjem: za obstrukcí (nádor, skybala = ztvrdlá stolice) sekrece sliznice
- **vznik průjmů: zvýšení sekrece** (hrozí dehydratace!!!), **choleratoxin** – blokuje transport chloridových iontů
- kdy léčit, kdy ne
 - normálně netřeba léčit, P se z toho za pár dní dostane
 - varovné příznaky, kdy třeba víc vyšetřovat a léčit:
 - známky šoku z dehydratace (hypotenze, tachykardie, bledost, pocení) – zkontrolovat K, ABR atd, rehydratovat
 - krev a hlen ve stolici
 - horečka – známka systémové infekce
 - nejohroženější jsou malé děti a starší lidé – zdehydratují se snadno
- mechanismy účinku antidiarhotik:
 - antiinfektiva – střevní desinficencia a antibiotika
 - antipropulsiva – tlumí střevní peristaltiku, aktivace μ receptorů
 - adsorbencia – absorpce toxinů na povrch
 - rehydratace
- **rehydratační roztoky** – perorální, voda + sůl + cukr, jenom voda by se nevstřebávala a zhoršovala průjmy, glukóza a Na se vstřebávají kotransportem a táhnou s sebou vodu
- **adsorbencia**
 - *carbo adsorbens*, *diosmektit* (Smecta)
 - **indikace:** alimentární intoxikace, bakteriální infekce
 - **NÚ:** zácpa, lékové interakce (brání vstřebávání léčiv, proto mezi léčivy a adsorbencii rozestup 2-3h)
- **antiinfektiva**
 - *kloroxin* (Endiaron) – antiinfektivum, max 7 dní, neurotoxita, široké spektrum, neovlivňuje normální mikroflóru
 - *ftalylsulfathiazol*, *nifuroxazin*, *tanin*
 - **ATB:** *ciprofloxacin*, *rifaximin*, *dormix*
 - jen u prokázané infekce, při Salmonelle obvykle ne, jen u imunokompromitovaných, malé děti, starší lidé, známky systémové infekce
 - ATB způsobuje, že je P déle infekční (je zpomaleny vylučování bakterie střevem)
 - *ciprofloxacin* – cestovatelský průjem u E coli
 - Clostridia: *metronidazol*, *vankomycin p.o.*, *fidaxomycin*
 - *Rifaximin* – léčba encefalopatie při jaterním selháním dezinfekcí střeva
- **antipropulsiva**
 - agonisté μ receptoru
 - tlumí střevní peristaltiku, zvyšují tonus střeva
 - *difenoxylát* (Reasec), *loperamid* (Imodium) - periferně působící agonisti opioidních receptorů, bez centrálního účinku
 - Reasec obsahuje atropin = parasympatolytikum, spasmolytikum
 - **KI:** dysenterie, akutní ulcerózní kolitida, bakteriální infekce (bakterie nejsou vylučovány ze střeva a hrozí jejich přestup do krve), pseudomembranózní kolitida – riziko toxického megakolonu a peritonitidy
- *cholestyramin* – u průjmů způsobených nadprodukcí žluči
- **probiotika** – hlavně při dysmikrobiotických průjmech

Laxativa

- zácpa – frekvence nižší než je u P obvyklé (3x za týden), tuhá konzistence, zvýšení defekačního úsilí, pocit neúplného vyprázdnění
- organická nebo funkční
- příčiny:
 - nejčastější příčina – dehydratace
 - imobilizace
 - bezzbytková dieta (málo vlákniny)
 - léky (opiáty, blokátory Ca kanálů, antipsychotika, parasimpatolytika,...)
 - DM, hypotyreóza, hyperparatyreóza, neurodegenerační onemocnění
- nefarmakologická léčba: zvýšení příjmu tekutin, fyzická aktivita, nácvik defekačního reflexu (vypít ráno čaj a najíst se → gastrokolický reflex, pak se zkusit vyprázdnit)
- posloupnost: 1. mobilizace, tekutiny, pak laktuloza, pak čípek, pak klystýr, pak digitální vybavení stolice
- **objemová laxativa**
 - *vláknina*, přírodní: *jitrocel*, polysyntetická: *agar*, *methylcelulosa*, *ethulosa*
 - **mechanismus účinku**: zesilují sekundární peristaltickou vlnu
 - důležitý je příjem tekutin!!!
 - **KI** suplementace vlákniny: obstrukce, megakolon (protože vláknina nadýmá)
- **laxativa změkčující stolicí** - oleje
 - *tekutý parafín*
 - druh lipidu, už se nepoužívá
 - **mechanismus účinku** – naváže se na stolicí – 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*
 - ve formě glycerinových čípků
 - změkčují a dráždí lokálně, vyvolají defekační reflex
 - *lactulosa*
 - disacharid, který není štěpen disacharidázami, osmoticky aktivní, drží vodu, změkčuje
 - štěpena v tlustém střevě střevními bakteriemi v anaerobním cyklu – to vytvoří ve střevě kyselé prostředí, které dráždí stěnu – usnadnění peristaltického pohybu
 - kyselé prostředí → snížení vstřebávání amoniaku – ind. při cirhóze s encefalopatií
 - léčba zácpy v těhotenství
 - **NÚ** – průjem, 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*
 - zavádí se rektálně v podobě klyzmatu – k očištění střeva před endoskopickým vyšetřením
- **laxativa dráždící 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)
 - účinkují v tlustém střevě – inhibují transport pro vodu a soluty, dráždí střevní stěnu a spouští peristaltiku
 - *pikosulfát* (Guttalax), *bisakodyl* (Fenolax)
 - bakteriálně aktivované v tlustém střevě, dráždí stěnu, vedú k sekreci tekutin do lumen
 - **KI**: obstrukce a náhle příhody břišní

- **NÚ:** dehydratace, hypokalémie, vznik závislosti, vyčerpání tlustého střeva – paralytické megakolon, pseudomelanosis coli (obarvení tlustého střeva), rebound fenomén (po vysazení zácpa), používání těchto látek je prekanceróza
- **laxativa stimulující motilitu**
 - přímo stimulují 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: *neostigmin, pyridostigmin* - v terapii a profylaxi pooperační atonie střev
 - *naloxon* - v terapii zácpy provázející nadprodukcí endorfinů

Léčba dráždivého tračníku

- IBS = syndrom dráždivého tračníku
- Dg per exclusionem, nemá organický původ
- symptomatická léčba dle převažujících příznaků
- *opioidy, vápníkové blokátory, alosetron* – u průjmu
- *sumatriptan*
- *TCA, SRI* – u deprese a zácpy, mohou zhoršovat průjem
- *vláknina, klonidin, parasympatolytika, ATB, alosetron*
- *lubiproston* – analog PGE1, aktivuje CFTR kanál, v ČR není

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* – hlavní protizánětlivá látka, chemicky je to 5-aminosalicylová kyselina (5-ASA), neplést s aspirinem, není inhibitor COX, i ischemická, postradiační kolitida
- *sulfasalazin* – ve střevě se rozkládá na mesalazin a sulfapyridin, použití též u revmatoidní artritidy, mesalazin působí ve střevě a sulfapyridin se vstřebává
- *Glukokortikoidy* – na akutní exacerbaci
- *Imunosupresiva* – dlouhodobá léčba, metotrexát, azathioprin (inhibice DNA), cyklosporin
- *Biologická léčba*: anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), rituximab (monoklonální protilátka, inhibuje CD19 na B lymfocytech)

Léky onemocnění pankreatu

- **Pankreatitida**
 - a) **akutní**
 - jen symptomatická léčba
 - nic perorálně
 - hydratace
 - inzulin
 - léčba bolesti - ne *morfin*! (spasmus sphincter Oddi) – místo něho *petidin*
 - profylaxe tromboz, peptických vředů (PPI), infekcí (ATB)
 - b) **chronická**
 - substituční léčba: *lipasa, amylasa, proteasa* – Kreon, Pancreolan, Panzytrat

Léky onemocnění jater

- **jaterní selhání**
 - léčba příčiny – např N-acetylcystein na otravu paracetamolem
 - *spironolakton* a další diuretika (*furosemid*) – terapie ascitu
 - *lactulosa, rifaximin* - profylaxe jaterní encefalopatie
 - hepatoprotektiva: *silymarin, silibinin* - stabilizuje membrány hepatocytů
 - *terlipresin* - analoga ADH, při krvácení z jícnových varixů
 - beta blokátor (*propranolol*) snížení rizika krvácení z varixů

Léčba hemeroidů

- Dietní a režimová opatření: pohyb (RF je sedavé zaměstnání), zhubnout (hemeroidy se zhoršují při zvýšeném nitrobršním tlaku), léčba portální hypertenze, laktuloza (sníží námaľu při defekaci), pečlivá hygiena (i umýt, ne jen utřít po defakaci), odvar z dubové kůry (sedací koupel)
- Venofarmaka – zlepšují pevnost stěny žil, detralex, calcium dobesilat, tribenosid
- Kortikosteroidy – dexametazon (rektální čípek) – štípe
- Lokální anestetika – cinchochain, zabraňuje svědění, dává se i před aplikací dexametazonu (ten štípe)
- Hemostyptika – karboxyceluloza, snižují krvácení
- Antiseptika a protizánětlivé léky – NSAID, policresulen

Léčba ileu

- Obstrukční – léčba obstrukce, ne farmakologická
- Paralytický – parasympatomimetika (neostigmin)

Léky onemocnění žlučových cest

- **rozpouštění cholesterolových žlučových kamenu:** *k. chenodeoxycholová, k. ursodeoxycholová*
 - přívod exogenních žlučových kyselin sníží vlastní produkci kyselin endogenních
 - **NÚ:** průjmy, zvýšení aktivit jaterních enzymu
 - **KI:** gravidita, užívání kontraceptiv, cholestáza, záněty vývodných žlučových cest
- **choleretikum a cholekinetikum**
 - *k. dehydrocholová:* sekrece silně zřěděné žluči, bez terapeutického významu
 - *ceruletid:* podobný cholecystokininu, kontrahuje žlučník, použití ve funkční diagnostice, profylaxe paralytického ileu

76. Léky vředové choroby GIT a antacida

RF = H pylori, alkohol, kouření, silná káva

Ke snížení kyselosti žaludku se používá řada léků, od těch, které chemicky neutralizují žaludeční kyselinu, až po inhibitory její tvorby. Nejpoužívanější skupinou jsou v dnešní době inhibitory protonové pumpy.

Fyziologie

- **význam HCl**
 - denaturace proteinů
 - aktivace pepsinogenu
 - antimikrobní působení
 - vstřebávání Fe (redukce Fe^{3+} na vstřebatelné Fe^{2+})
 - ochrana vit C před inaktivací oxidací
 - převádí těžko rozpustný CaCO_3 na rozpustnější CaCl_2
 - není kyselina, není vřed
- **buňky a jejich produkty**
 - parietální b tvoří HCl i vnitřní faktor
 - hlavní buňky – enzymy
 - G buňky - gastrin
 - ECL buňky – histamin
 - D buňky – somatostatin (=GHIH)
 - Mucinozní b – hlen, HCO_3^-
- **Regulace kyselosti**
 - Na parietálních buňkách M1 receptor (pro Ach), receptor pro gastrin a H2 pro histamin
 - **Acetylcholin**
 - 2. posel je Ca^{2+} přes fosfolipázu C
 - receptory **M3, M1** na parietálních b (→ tvorba HCl) a na G buňkách (→ sekrece gastrinu)
 - nervové řízení
 - **Gastrin**
 - 2. poslem je Ca^{2+} přes fosfolipázu C
 - receptory na parietálních buňkách (→ tvorba HCl) a na ECL buňkách (→ sekrece histaminu)
 - endokrinní a parakrinní řízení
 - **Histamin** (parakrinní řízení, H2 receptory)
 - 2. poslem je G_s = stimulační G-protein přes adenylátcyklasu
 - receptory jen na parietálních buňkách
 - parakrinní řízení
 - somatostatin inhibuje produkci gastrinu (tím i uvolňování histaminu)
 - prostaglandiny (E_2 a I_2) zvyšují tvorbu protektivních faktorů a prokrvení a zároveň tlumí sekreci kyseliny

Antacida

- **nespecifický účinek – neutralizace kyseliny**
- **indikace:** mírný reflux, pyróza (pro léčbu vředů se nehodí a neužívají)
- neměly by se podávat dlouhodobě
- podávají se nalačno nebo mezi jídly (6-7 krát denně)
- už se moc nepoužívají
- společné NÚ:
 - lékové interakce – snížení vstřebávání řady léků!
 - tvorba chelátů
 - snížené vstřebávání látek, které se vstřebávají v kyselém prostředí (kys acetylsalicylová)
- ❖ **Resorbovatelná (systémová)**
 - **mechanismus účinku:** zvýšení pH v žaludku
 - normální pH v žaludku 1-3 → Helicobacterovi to vyhovuje – ureáza → produkce amoniaku, který mu umožňuje přežít v kyselém prostředí
 - nástup účinku v průběhu 1 minuty
 - **společné nežádoucí účinky:**
 - metabolická alkalóza
 - uvolňují CO_2 → říhání
 - milk alkali syndrom

- *Gaviscon* = *natrii hydrogencarbonas* NaHCO_3 ($\text{Na} \rightarrow$ zvyš. TK – není vhodný u hypertoniků a pacientů se SS)
- *calcii carbonas* CaCO_3 (hyperCa způsobuje obstipaci), *Rennie* = *calcii carbonas* + Mg

❖ **Neresorbovatelná (nesystémová)**

- obs. ionty Al, Mg
- nástup účinku pozvolnější – 10min
- Al dělá zácpu a hypofosfatemii (hypofosfatemie žádoucí u selhání ledvin)
- Mg dělá průjem a hypermagnesemii
- Společně se jejich NÚ vyrovnají
- *algedrát* = oxid hlinitý
- *Maalox* = *algedrát* + Mg
- *magaldrát* – $\text{Al}(\text{OH})_3$ a MgOH
- *rennie* – *calcii carbonas* s Mg
- dále je důležitá úprava režimu – jíst často a po malých porcích
- pacienti by neměli ulehát najedlí, předklánět se, požívat 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

H2 antihistaminika

- **mechanismus účinku**

- blokáda receptoru typu 2 pro histamin na krycí buňce
- zablokování nejsilnějšího stimulu pro sekreci
- přímá aktivace PASY a přímá aktivace gastrinem neovlivněna $\rightarrow$ sekrece HCl není utlumena úplně (X PPI skoro 100% tlumí sekreci HCl)
- 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
- 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

- *cimetidin* – dnes se nepoužívá pro mnoho lékových interakcí

Blokátory protonové pumpy (H^+ K^+ ATPáza)

- **mechanismus účinku**

- blokáda $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPázy}$ $\rightarrow$ zablokování tvorby kyseliny bez ohledu na stimulaci
- působí zevnitř, musí se nejdřív vstřebat! $\rightarrow$ chemorezistentní kapsle s enterosolventními částicemi – rozpouštějí se ve střevě, v žaludku chráněny před kyselinou, musí se do sliznice žaludku dostat krví
- krátký poločas, ale dlouhé trvání účinku (ireverzibilní inhibice)

- **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

- **nežádoucí účinky**

- bolesti hlavy, bolesti břicha
 - zácpa/průjem, nevolnost, nadýmání, objemná stolice – z poruchy trávení, kyselina chybí
 - hypergastrinémie
 - může být závažná hypomagnesémie!
 - zvýšení rizika osteoporotických zlomenin – ze sníženého vstřebávání Ca
 - žaludeční polypy - potvrzené, žaludeční neoplazie - nepotvrzené
 - epizodické – alopecie, trombocytopenie, leukocytopenie
 - poruchy erekce, gynekomastie
 - retroperitoneální fibróza
 - vzácně akutní intersticiální nefritida – po vysazení se upraví, charakter idiosynkrazie
 - vzácně poruchy vidění, bolesti svalů
 - zvýšení rizika infekcí (hlavně u oslabených pacientů), vč. Klostridie
 - kolonizace střeva bakteriemi - Hl. *Campylobacter* (normálně zničen kyselinou)
 - nosokomiální pneumonie
 - zvýšené riziko pankreatitidy
 - zvýšení rizika infarktu a smrti
 - alergie: buď na celou skupinu PPI, nebo jen na určitý preparát
- *omeprazol* (Helicid, Apo-Ome) – hlavní představitel skupiny, 20 mg jednou denně udrží pH nad 3, interakce přes CYP2C19, ovlivnění vstřebávání, představuje 62 % všech PPI
- *esomeprazol* - levotočivá varianta omeprazolu
- *pantoprazol* (Controloc) – nemá interakce na CYP
- *lansoprazol* (Lanzul)

Mukoprotektivní látky – cytoprotektiva

- **mechanismus účinku**
 - účinkuje lokálně vytvořením ochranné vrstvy z proteinů nekrotické tkáně v místě vředu - v H⁺ prostředí uvolňuje Al a Mg a vytváří záporně nabitý gel (nefunguje při kombinaci s PPI - není kyselé prostředí)
 - 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 bezoárů
- *sukralfát* = bazická sloučenina Al – tvoří ochranný gel na sliznici, který se vychytává na spodině vředu; dříve se používal k diagnostice vředové choroby
- *sloučeniny bismutu* – dnes není na trhu, 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 *Helicobacter*

- Eliminace (= snížení počtu) X eradikace (= úplné zničení všech)
- Pokud se hyperacidita a vředová choroba dá potlačovat jen po dobu podávání PPI → podezření na *H. pylori*
- zopakovat diagnostiku *H. pylori* – ze stolice, sérologie z krve, gastroskopie s biopsií, ureazový dechový test
- 1. týden 3-kombinace léku: omeprazol 2× 20 mg + amoxicilin 1 g á 12 h. + klaritromycin 500 mg á 12 h. 7-10 dní
- Od 2. týdne asi 4 týdny (individuální) jen PPI
- Pak přeshetřit – gastroskopie, zda se zahojil vřed, zda už eradikován *H. pylori*
- Pokud P alergický na penicilin → doxycyklin + metronidazol + PPI
- 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*, *methyletergometrin*
- **mechanismus účinku**
 - o působí na α adrenergických, serotoninergních a dopaminergních receptorech – převaha účinku na α receptory
 - o stimulace svaloviny ureteru, cév, střeva a bronchů
 - o zvyšují porodní kontrakce (pozor – nebezpečí trvalé kontraktury!!!) – užití: kontrakce dělohy po porodu
- **Indikace**
 - o medikace ve III. době porodní (I. doba je otevírací, II. je vypuzovací, III. je porod plodových obalů a placenty) při děložní hypotonii nebo atonii po porodu nebo potratu
 - o při subinvoluci dělohy v šestinedělí (pomalé zavinování dělohy, děložní fundus je uložen výš, příčinou může být retence části dělohy či plodových blan, endometritida, nebo jednoduše naplněný MM či konečník)
- **NÚ:** hypertenze, cefalea, palpitace, závratě, tinitus, bolesti břicha, průjem, dyspnoe, nauzea, zvracení
- **Kontraindikace**
 - o Gravidita (indukují potrat nebo teratogenezi)
 - o I. a II. doba porodní
 - o při sepsi, kardiovaskulárních chorobách, hepatopatii a nefropatii, hyperthyreóze
- *methyletergometrin*
 - o specifický pro uterus, způsobí trvalou kontrakci uteru v poporodním období
 - o užití u poporodní atonie – krvácení po vypuzení placenty, subinvoluce placenty, omezení krvácení po interrupci
 - o mimo graviditu je děloha na něj málo vnímavá
 - o p.o. nebo parenterální podání

Tokolytika

- léky tlumící děložní činnost
- **Indikace tokolýzy**
 - o Dlouhodobá tokolýza: hrozící předčasný porod
 - o Akutní tokolýza: potřeba potlačit kontrakce při přípravě na s.c. při akutní hypoxii plodu, potřeba relaxace při s.c. u obtížné polohy plodu
 - o 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**
 - o **mechanismus účinku:** aktivace adenylátcyklázy – snížení volného Ca v buňkách – snížení fosforylace kináz v myozinu
 - o **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
 - o **kontraindikace:** onemocnění srdce matky, hypertenze, preeklampsie, hypertyreóza, onemocnění jater a ledvin
 - o **NÚ:** tachykardie, arytmie u matky i plodu, hyperglykemie z glykogenolýzy, spíš hypotenze (vazodil)
- *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 kontrakce myometria: *oxytocin, prostaglandiny*

Oxytocin

- **indikace**
 - vyvolání porodu (nebezpečí z přenášení)
 - zesílení při slabých kontrakcích
 - poporodní krvácení atonického uteru
 - kontrakce uteru při císařském řezu
 - subinvolute dělohy v šestinedělí
- 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, prevenci a léčbě rejekce u orgánové transplantace a prevenci a léčbě GVHD u transplantace krvetvorných buněk.

Glukokortikoidy

- působí jako jediné imunosupresivně i protizánětlivě
- použití hlavně (ale ne pouze) v akutní fázi
- dlouhodobě závažné NÚ, snaha o minimalizaci expozice
- tvoří základ každé kombinované imunosupresní terapie
- **indikace:** antirejekční terapie, alergie, autoimunitní onemocnění

Antiproliferační látky (cytostatika)

- začaly jako protinádorová léčba, pak se přidala imunosupresivní léčba (dnes se používá na obojí)
- využívají vedlejší účinek klasické cytostatické terapie, která poškozuje rychle se dělící buňky
- dávky užívané v imunosupresi jsou nižší než v onkologické léčbě
- jedná se o cytostatika, která mají v nízkých dávkách imunosupresivní účinek
- **indikace**
 - transplantace – terapie i profylaxe rejekce
 - autoimunitní onemocnění – vaskulitidy, revmatoidní artritida, glomerulonefritidy

azathioprin

- purinový analog – ukončuje syntézu DNA, potlačuje imunitu zprostředkovanou T-lymfocyty
- **mechanismus účinku**
 - pro-drug, aktivní je 6-merkaptopurin, tvoří se 6-thio-inosinmonofosfat
 - falešná báze – inkorporace do DNA, buňka není schopna na ni dál stavět → inhibice replikace
 - prevence tvorby purinových bází, tvorba thioguaninu
- **indikace**
 - léčba autoimunitních chorob – RS, RA, IBD
 - u transplantací ne
 - jako aktivní GMP je užíván v léčbě hematologických nemocí u dětí
- **nežádoucí účinky**
 - inhibice replikace není selektivní, postihuje všechny rychle se dělící buňky → nejdřív leukopenie, pak trombocytopenie, nakonec anémie (velmi časté)
 - zvýšené riziko infekcí i tumorů (imunita se účastní i obrany proti nádorům)
 - jako po chemoterapii, ale menší - vypadávání vlasů, útlum KD, infertilita,...
 - teratogenita, mutagenita – po sem včetně všechny cytostatika
 - hepatopatie = poruchy jaterních funkcí, cholestáza
 - nespecifické GIT NÚ, pankreatitida
- **poznámky**
 - substrát TPMT (thiopurin-S-metyltransferaza) – v populaci je 11 % heterozygotů (1 defektní alela → pomalejší metabolizace → vyšší riziko NÚ) a 0,3 % homozygotů (obě alely defektní → až smrt po podání azathioprinu) → TPMT se genotypizuje před podáním azathioprinu
 - 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 časných fází aktivace lymfocytů)
- **indikace:** hlavně protinádorový (hematologické malignity – vysoké dávky), léčba autoimunitních chorob, LV u RA

- **nežádoucí účinky**
 - jako azathioprin to společné
 - GIT potíže (včetně aftózních stomatitid) – ulcerace v ústech (epiteli esé taky musí často obnovovat), vyšetřovat ústa každý měsíc a pak každé 3 měsíce, tento NÚ může být kontraindikací (ulcerace v ústech znemožňují jíst, navíc do toho leze infekce)
 - hepatotoxicita – sledovat jaterní testy
 - intersticiální pneumonie → fibroza plic – sledovat respirační funkce
 - nefrotoxicita – sledovat renální funkce, alkalizovat moč (krystalizace)
- **poznámky**
 - per os i s.c., ale s.c. je lepší – dají se tolerovat vyšší dávky, perorálně větší NÚ na střevo (totéž opioidy – lepší náplast, protože proč by střevo mělo dostat plnou palbu když nemusí)
 - pozor na interakce s *kotrimoxazolem*, *sulfasalazinem* – stejný mechanismus účinku, zvyšují toxicitu metotrexátu
 - *kyselina listová* – suplementace ke snížení toxicity
 - *kyselina folinová* = leukovorin = antidotum u předávkování a u onkologických pacientů

cyklofosfamid

- **mechanismus účinku**
 - alkylující látka – alkyluje DNA a vytváří 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**
 - viz azathioprin to společné
 - nefropatie
 - hemoragická cystitis -cyklofosfamid se vylučuje močí → dbát na hydrataci, tím snížím riziko tohto NÚ, profylaxe – mesna (původně mukolytikum) neutralizuje metabolit akrolein
 - plicní fibróza
 - 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
- prezentace Ag APC buňkou T lymfocyty: MHC II na APC a TCR na T lymf (součástí TCR je CD3), nutná i kostimulace CD80 na APC a CD28 na T lymf, pokud kostimulace neproběhne → klonální anergie – T lymf získá toleranci k Ag

CNI = inhibitory kalcineurinu: cyklosporin A (CyA), takrolimus

- **mechanismus účinku**
 - stimulace TCR T lymfocyty → vtok Ca do T lymf → aktivace kalcineurinu
 - kalcineurin = Ca dependentní fosfatáza, defosforyluje NFAT (transkripční faktor), defosforylovaný NFAT je aktivní → putuje do jádra → transkripce IL-2, TNF, INF...
 - IL-2 má receptor i na T lymf → autokrinní stimulace + stimulace dalších T lymf
 - CD25 = receptor na T lymf pro IL-2
 - CNI tvoří v cytoplazmě komplex se svým imunofilinem (cyklofilin pro cyklosporin A a FKBP12 pro takrolimus)
 - komplex inhibuje kalcineurin
 - 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 závažných AI chorob – refrakterní k běžné léčbě (hlavně cyklosporin)

- **nežádoucí účinky**
 - nejsou ty chemoterapeutické NÚ
 - zvýšené riziko infekce a nádorů
 - nefropatie!
 - hepatopatie
 - zvýšení krevního tlaku
 - hyperlipidémie, diabetogenní účinek (TAC víc diabetogenní a méně ty lipidy)
 - třes, neuropatie, bolesti hlavy
 - hirsutismus (CyA – velmi častý, TAC – vzácný)
 - hyperplazie dásní (CyA)
- **kinetika**
 - p.o. kapsle – mikronizované formy (Neoral)
 - biologická dostupnost 20-50% - tedy nepředvídatelná
 - nutnost TDM – oba dva
 - snaha expozici minimalizovat – kombinovaná terapie, nižší dávky
- **interakce**
 - oba substráty CYP3A4 – pozor na induktory a inhibitory, cyklosporin metabolizován jen přes 3A4, takrolimus i přes 3A5
 - pozor i na MDR-1
 - *cyklosporin* inhibuje OATP, OATP je transportér, kterým se dostávají statiny do jater, kde mají účinek, s cyklosporinem statiny neúčinné
- **poznámky**
 - *cyklosporin A* - historicky ten lék, který dovolil přežívání po transplantaci
 - *takrolimus* je dnes v transplantaci jater i ledvin lékem volby

inhibitory mTOR – sirolimus

- **nejsou selektivní**, patří do antiproliferačních
- začaly jako imunosupresiva a skončily jako protinádorová léčba (naopak než cytostatika)
- **mechanismus účinku**
 - váží se na FKBP-12 (stejný cíl jako takrolimus) a komplex inhibuje mTOR kinasu (mamalian target of rapamycin = savčí cíl rapamycinu = sirolimu)
 - zastavuje buněčný cyklus, brání přechodu z G1 do S fáze
- **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 MDR-1, pozor na induktory a inhibitory
- **poznámky**
 - *everolimus* - v onkologii k léčbě řady tumorů
 - *everolimus* a *zotarolimus* se používají k napouštění vaskulárních stentů ke snížení rizika retrombózy, taky zabraňuje proliferaci buněk a zarůstání stentu (vliv na celkovou mortalitu je kontroverzní)

Mykofenolová kyselina (mykofenolat mofetil, mykofenolat sodný)

- mykofenol mofetil – perorální forma, ten mofetil je tam jen pro absorpci, v krvi odvázan plazmatickou esterázou
- **mechanismus účinku**
 - inhibuje inosinmonofosfát dehydrogenázu → inhibuje syntézu purinů de novo → brání proliferaci
 - lymfocyty nemají alternativní metabolickou cestu syntézy purinů, ostatní buňky ano, takže si poradí
 - selektivita není 100%, ale lepší než u cytostatik

- **indikace:** adjuvantní imunosupresivum – vždy do kombinace - prevence rejekce ledvin, srdce a jater
- **nežádoucí účinky:** N/V, průjmy, lymfopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, infekce, novotvary
- **poznámky:** není indikován v monoterapii, off-label použití u některých autoimunit (lupus, systémová sklerodermie)

moderní přístup k imunosupresivní terapii:

použít kombinace imunosupresiv v menších dávkách, menší dávka = menší NÚ

CNI + MMF (mykofenolát) + GK (glukortikoidy), fce mofetilu v této trojkombinaci je hlavně umožnění použití nižších dávek GK a CNI, které mají četné NÚ

Leflunomid

- **mechanismus účinku:** inhibuje dihydroorotát reduktázu, inhibuje syntézu pyrimidinů de novo
- **indikace:** imunosuprese u RA a psoriatické artritidy
- **nežádoucí účinky:** hepatopatie!, plus ty NÚ jako cytostatika

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 vyzrání
→ 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 (inosin pranobex)

- **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:** chronické herpetické infekce, 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, hepatitida B a C
 - IF beta: RS
 - IF gama: prevence infekcí u chronické granulomatózní choroby (defekt NADPH oxidasy)
- **nežádoucí účinky:** flu-like syndrom, leukopenie, GIT poruchy, kožní projevy, neurologické příznaky, deprese

Látky ovlivňující cytokiny

- **indikace:**
 - autoimunity - RA, m.Crohn, UK, těžká psoriáza
 - peritransplantační období (příprava či zaležení akutní fáze)
- monoklonální protilátky – to x v jejich názvu znamená chimerický (není humánní), nese to s sebou problémy
- inhibitory TNF
 - protilátky – *infliximab*, *adalimumab*
 - fuzní proteiny – *etanercept* (rekombinantní receptor a konstantní region protilátky) – kompetitivní inhibice působení TNF (WTF? Jaká inhibice, když tam dávám umělý receptor?)
- 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, brání kostimulaci = vazbě CD80 (APC) na CD28 (T lymf)
- inhibitory adheze: *natalizumab* – proti VCAM-1
- antilymfocytární protilátky: *rituximab* – anti CD20, *alemtuzumab* – anti CD52 na T lymf

specifická stimulační léčba: pasivní a aktivní imunizace

80. Protivirová léčiva

Virus – nejmenší živá částice, skládá se z NK, proteinové kapsidy, někdy mají i obal – fosfolipidová dvojvrstva

Cyklus replikace

1. adsorpce = přilnutí viru – imunoglobuliny
2. penetrace = splnutí CPM buňky a obalu viru, nukleokapsida vstoupí do buňky - imunoglobuliny
3. uncoating („svlékání virionu“) = otevření kapsidy – cyklické aminy
4. časná proteosyntéza - ? syntéza enzymů viru?? (v cytoplasmě) – nejsou léky
5. syntéza NK (v jádře) – většina virostatik (nukleotidová analoga, inhibitory reverzní transkriptázy)
6. pozdní proteosyntéza ? syntéza složek viru? (v cytoplasmě) – inhibitory proteáz
7. sestavení viru – inhibitory neuraminidáz
8. uvolňování viru – inhibitory neuraminidáz

Látky účinné proti herpesvirum

- 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

acyklovir (Zovirax, Herpesin, Ranvir..)

- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy DNA – analog guaninu (acylguanosin)
 - vysoká specifita – aktivuje se jen v infikovaných buňkách a inhibuje přednostně syntézu virové DNA:
 - funkční je acyklovirtrifosfát – inhibuje aktivitu virové DNA-polymerázy, navíc po zabudování do virové DNA je ukončena syntéza DNA (neobsahuje 3-hydroxy skupinu deoxyribozy pro napojení dalšího nukleotidu)
 - první fosforylaci katalyzuje virová thymidinkinaza, terpe další dvě fosforylace dělají buněčné kinázy
 - polarita fosfátových zbytků znemožňuje proniknout mimo buňku → akumulace v infikované buňce
- topicky i systémově (p.o., u nejzávažnějších stavů parenterálně)
- **kinetika**
 - biologická dostupnost 15-20%
 - slabý přestup cez HEB
 - 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: *valaciclovir* (komplex acykloviru s kyselinou valerovou) – 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 (zahnuje ji virový enzym, ale jiný než tymidinkinaza) 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

foscarnet

- difosfátový analog
- fyziologicky se při zabudování nukleotidu do DNA odštěpuje difosfátový zbytek
- foscarnet inhibuje DNA-polymerazu tím, že interaguje s vazebným místem pro difosfát

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 ortomyxoviridae, Influenza virus (A, B, C)
- 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

- inhibice uvolnění nově vzniklého viru – neuraminidaza odštěpuje N-acetylmuramovou kyselinu od buněčného povrchu → uvolnění viru

Amantadin (i antiparkinsonikum)

- **mechanismus účinku:** blokáda M2 proteinu – kanál ve virovém obalu, kterým pronikají protony (H⁺) z kyselého prostředí edosomu do virové částice, H⁺ jsou důležité pro uvolnění RNA, blokáda M2 proteinu tedy zastavuje uncoating viru
- účinkuje pouze proti viru chřipky typu A
- použití hlavně v profylaxi, nutno podat před vypuknutím příznaků
- častá rezistence
- **NÚ:** závratě, nespavost
- **aplikace:** p.o. nebo inhalačně

Oseltamivir (Tamiflu)

- perorální
- **mechanismus účinku:** inhibice neuraminidázy
- **profylaxe i terapie 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)

- inhalační
- taky inhibice neuraminidázy
- účinný i u kmenu rezistentních k *oseltamiviru*
- nemetabolizuje se – neměla by být hepatotoxicita

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

Adsorpce: glykoprotein gp 120 na viru a CD4+ na T lymf a monocytach, liší se chemokininovým receptorem (CCR4 nebo CXCR5)

Virová RNA se přepíše reverzní transkriptázou (virus ji přinesl s sebou) na virovou DNA, tato DNA se může inkorporovat do hostitelské DNA enzymem integrazou

Replikace viru – virových RNA, proteinů (proteiny vznikají jako polyprotein – musí se rozštěpit proteazou, která je sama součástí polyproteinu)

Nové virové částice se vychlipují z buňky, z části CPM buňky se stane obal viru (v této fázi už obsahuje funkční proteiny)

Inhibitory reverzní transkriptázy:

Nukleosidové – musí se aktivovat fosforylací, trifosfáty pak inhibují reverzní transkriptázu

Purinové: *zidovudin, lamivudin*

Pyrimidinové: *abakavir, didanosin*

Nenukleosidové: inhibují reverzní transkriptázu, není nutno je aktivovat, *nevirapin, efavirenz*, lékové interakce

Inhibitory proteáz: *sakvinavir, ritonavir*, **NÚ:** hyperglykemie, hyperlipidemie, inzulinová rezistence, lékové interakce (inhibice CYP)

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

- produkt infikovaných buněk, v sousedních buňkách indukuje tvorbu protivirových proteinů – inhibují syntézu nového viru (buď destrukce virové NK nebo potlačení její translace)
- účinky protivirové, antiproliferativní a imunomodulační
- drohově specifické – musí být získány z lidských buněk
- 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 (proti HIV), účinný i 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 muže!), GIT nesnášenlivost

Přímá antivirotika (DAA)

- Inhibitory RNA polymerázy
 - NS5A (-asvir): kofaktor polymerázy, produkt NS5A oblasti virového genomu
 - NS5B (*sofosbuvir*): RNA dependentní RNA polymeráza, nukleotidové a non-nukleotidové inhibitory
- Inhibitory HCV proteázy (-previr) - *telaprevir*
 - potlačují štěpení nezralých proteinů na funkční peptidy, nedávno se přestaly vyrábět

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, průjemy, 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 – LV1 ipekakuanový sirup, až druhý *apomorfín* – přináší četná rizika – riziko aspirace, proto se to moc nedělá
 - urychlení pasáže střevem- *síran sodný*, *manitol*, *ricinový olej* (ne u jedů rozpustných v tuku)
 - výplach žaludku – nedělá se, nepřináší benefit
 - **výplach střeva:**
 - standardně se nedělá, ale vhodný je u požití retardovaných nebo enterosolventních tablet, toxinů neadsorbovaných uhlím, „body packing“
 - podává se elektrolytový roztok makrogolu nebo polyetylglykolu, podobně jako u vyprázdnění střev na koloskopii
 - kontraindikací je obstrukce, perforace střev, krvácení do GIT, šok, neutlumitelné zvracení
 - u dospělých 2 litry/hod do odchodu čistého roztoku z rektu

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)

Poznámka: U některých léků (karbamazepin, fenobarbital, teofylin, aspirin, fenytoin) může mít přínos opakované podání, které vyváží lék vylučovaný do střeva a přerušuje reabsorpci.

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
- léčba: chelátotvorné látky – netoxické, vytvoří se komplex této látky s kovem, který je vyloučen močí
- 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 hexacyanoferrusas*) - komplexní kyanid železnato-železitý, schopný vázat některé jednomocné kationty (thallium – v jedech na krysy, 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 obstipace, bledost - olovnatý kolorit, olovnatý lem - tmavé zbarvení okraje dásní (i rtuť a bizmut), svraštění ledvin, u malých dětí retardace duševního vývoje, encephalopatia saturnina - cévní spasmus mozkových cév - podrážděnost, zmatenost, křeče, halucinace, spasmus retinální arterie - atrofie n.opticus, obrny - extenzory nejnamáhanějších svalových skupin - příčina-degenerativní změny myelinových pochev neuronů

Terapie otravy olovem

- $\text{Na}_2\text{Ca-EDTA}$ = Edetan vápenato-disodný, $\text{Na}_2\text{Ca-pentetát}$ (vzniká z kyseliny DTPA) - komplexy s olovem v EC prostoru, neprochází buněčnými membránami → parenterální podání
- *D-penicilamin* - váže olovo i v intracelulárních prostorech, váže i Cu (Wilsonova choroba), cysteinové skupiny (cystinurie, zabrání tvorbě cystinových kamenů), RA

Otrava rtutí

- Především průmyslové otravy
- 1. Akutní otrava: sublimát - dezinfekční přípravek, kolikvační nekróza - usnadnění resorbce - nekróza 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 (její sodná sůl k perorálnímu užití, dimerkaprol – olejnatá látka, i.m. aplikace), *D-penicilamin*
- Chronická intoxikace: *N-acetyl-D, L-penicilamin*

Otrava arsenem

1. Akutní otrava: p.o. přívod - ochrnutí kapilár, gastrointestinální forma se zvracením a průjmem, 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, spinocelularni 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 kyanidy

- vazba CN- na Fe^{3+} cytochromoxidas → zábrana buněčnému dýchání
- zápach hořkých mandlí
- thiosulfát sodný – vzniká netoxický thiokyanát (SCN-) = rodanid enzymem rodanázou (tiosulfát-S-transferázou)
- dimetylamino-phenol – přeměna Hb na metHb, který vyvazuje CN z cytochromoxidas
- kobalamin – obsahuje Co, který váže s vysokou afinitou CN

Otrava organofosfáty

- Insekticidy: *parathion, fonofos, malathion*
- Bojové látky: *soman, sarin* nebo *tabun*
- vstřebávají se bronchiálně, intaktní kůží i trávicím ústrojím
- inhibují aktivitu acetylcholinesterázy - dochází k protrahovanému 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

- **fomepizol** = inhibitor alkoholdehydrogenazy (potlačení oxidace methanolu na toxické produkty formaldehyd a kyselinu mravenčí)
- antidotem je *ethanol* (dnes jen při nedostupnosti fomepizolu)
- úprava metabolické acidózy aplikací 8,4% hydrogenuhlčitanu sodného (*natrii hydrogenocarbonas*)
- *kyselina listová (nebo leuovorin)*, pyridoxin
- 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% *hydrogenuhlčitanu 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
- *protiřádky* 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, mioza (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 antikoagulanty

- 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*
- dabigatran – idarucizumab (monitorace není, normalizace INR, aPTT a TT neznamena konec antikoagulace)
- inhibitory Xa (apixaban, ribaroxaban) – andexanet alfa (dá se měřit přepočtená hladina dle aktivity Xa)

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**

chemoterapeutický index = poměr mezi dávkou toxickou pro člověka a dávkou účinnou na mikroba, čím vyšší, tím lepší

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 – beta-laktamy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy - aztreonam), glykopeptidy a některá antituberkulotika (1. volby izoniazid a etambutol, 2. volby ethionamid), antimykotika (echinokandiny), prakticky netoxické – lidské buňky nemají BS
- inhibice proteosyntézy – na malou podjednotku aminoglykosidy a tetracykliny, na velkou makrolidy, linkosamidy a chloamfenikol
- poškození permeability CPM - polymyxiny, polypeptidy, antimykotika (azoly a polyeny)
- interference s bakteriální DNA - fluorochinolony (inhibice DNA gyrazy), nitroimidazoly (ničí hotovou DNA dusíkovými radikály), ansamycin (inhibice syntézy mRNA, tuberkulostatika)
- kompetitivní inhibice – sulfonamidy (dnes nemají význam) a trimethoprim (diaminopyrimidiny) obojí inhibice syntézy k. tetrahydrofolátové, ale na jiném místě syntézy, sulfonamidy kompetice s PABA, diaminopyrimidiny inhibice dihydrofolátreduktasy

Dělení ATB dle účinku

- **baktericidní** – usmrcují mikroorganismy (tu působící na BS, CPM, na syntézu NK, z inhibice proteosyntézy jen aminoglykosidy)
- **bakteriostatická** – zamezují růstu a množení bakterií (ty ostatní z proteosyntézy a kompetitivní inhibice - sulfonamidy)

Důvody kombinace ATB

- rozšířit spektrum účinku
- dosáhnout synergie (vhodné kombinovat látky s různými mechanismy účinku)
- použití obou látek v nižších koncentracích → nižší toxicita
- oddálit vznik rezistence (např. u antituberkulotik)

Typy rezistence na ATB

- rezistence = schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace daného ATB
- **zkřížená rezistence** – rezistence na celou skupinu látek se stejným mechanismem účinku, na látky chemicky podobné (makrolidy a linkosamidy)
- **sdužená rezistence** - rezistence na látky s různou chemickou strukturou
- **přechodná rezistence** – původně citlivé, postupně získávají rezistenci na danou látku, pak když se déle nepoužívá, opět nabývá citlivost
- **primární** – geneticky podmíněná, důvodem je absence cíle působení ATB (např. mycoplasma bez BS a beta-laktamy, enterokoky a listerie na cefalosporiny, PSAE na kotrimoxazol)
- **sekundární** – získaná, buď fenotypickou adaptací nebo genetickými změnami, genetické změny buď na úrovni chromozomu (selektivním tlakem, méně významné, nízká frekvence, mutanti postrádají virulenci, zpomalený růst) nebo převzetím materiálu od rezistentních buněk ve formě plazmidů
- **mechanismy rezistence:**
 - produkce enzymů destruuujících ATB (β-laktamázy, penicilinázy..)
 - eflux – hlavně G-, vylučování ATB z buňky
 - změna cílové struktury – např. mutace PBP (penicilin binding protein) na PBP2a → vznik MRSA, nefunguje žádný beta-laktam, ani karbapenemy

- znemožnění penetrace přes bakteriální stěnu
- multirezistence = mnohočetná sekundární (!) rezistence
- příklady rezistentních bakterií:
 - MRSA - meticilin rezistentní S aureus
 - MRSE – meticilin rezistentní koagulasa negativní stafy
 - VRSA – S aureus rezistentní na vankomycin
 - VRE - vankomycin rezistentní enterokoky
 - PRSP – penicilin rezistentní S pneumoniae (přes PBP, ani inhibitor beta-laktamas nepomůže)

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
 - nejmenší koncentrace ATB, která inhibuje viditelný růst mikroorganismů
 - předem definované koncentrace – 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16
 - **breakpoint** – předpokládaná hranice neúčinnosti; stanoveno dohodou
 - 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)
- Dávkovat tak, ať je hladina nad MIC (zvláště pokud jde o tkáň, kam se ATB hůř dostává, nebo např absces)
- MBC = minimální baktericidní koncentrace = nejmenší koncentrace, která během 24 h usmrtí 99,9% mikrobů

Dávkování - farmakokineticko farmakodynamický přístup (PK/PD)

Účinek závislý na čase (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, erytromycin)

- účinnost závisí na době, po kterou převyšuje plazmatická koncentrace volného ATB MIC
- optimálně T>MIC delší než 50-80% dávkovacího intervalu, u kriticky chorých celý dávkovací interval
- 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, fluorochinolony, metronidazol, azitromycin a klaritromycin, echinokandiny)

- účinnost závisí na hodnotě poměru max.plazm.konc. a MIC(poměr Cmax/MIC)
- optimální účinek při hodnotě > 8 (u aminoglykosidů nebo u kriticky nemocných nad 10-12)

PostATB efekt – účinek přetrvává i při hladinách pod MIC, aminoglykosidy, tetracykliny, fluorochinolony

Nežádoucí účinky ATB

- **individuální**
 - společné pro všechna nebo většinu ATB – alergie, superinfekce
 - specifické – syndromy, pouze pro některá ATB
- **populační** - selekce určitých kmenů, vznik a šíření rezistence v populaci

d) individuální

Imunologicky zprostředkované reakce

- makulopapulózní rash (nejčastější), kopřivka, Quinckeho edém, eozinofilie, léková horečka, anafylaxe a bronchospasmy (málo časté), bulózní kožní reakce, intersticiální nefrit, hemolytická anémie

Toxicita

Superinfekce

- selekce rezistentních bakteriálních kmenů u individuálního pacienta
- **střevní** – průjem, nejtěžší forma – **pseudomembranózní kolitida** (Clostridium difficile)
 - **terapie:** *metronidazol, vankomycin, fidaxomicin, 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 (endotoxinů) 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
 - multiformní 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, chloamfenikol, 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
- všechny vylučovány rychle močí, proto se podávají často (3x denně) – jen cefoperazon i žlučí
- hydrofilní – špatně prochází přes bariéry

Mechanismus účinku

- baktericidní, závislé na čase
- Inhibice tvorby bb stěny
 - o inhibice tvorby peptidoglykanu – vzniká z N-acetylglukosaminu a N-acetylmuramové kyseliny, transglykosylázovou aktivitou se spojují podélně, transpeptidázovou aktivitou příčně
 - o beta-laktamy inhibují transpeptidazy (transpeptidázy = PBP = penicilin binding proteins)– vstoupí do jejich aktivního místa (glykopeptidy se vážou na volné konce peptidů)
 - o výsledkem je lýza bakterií → **baktericidní** účinek
 - o působí hlavně na množící se bakterie, které PG produkují nebo opravují (akutní infekce a sepsa)
 - o průnik skrz buněčnou stěnu přes poriny
- KI: mykoplasma (nemají BS), mykobakteria (nepropustná stěna pro beta-laktamy), IC parazity (rickettsie)

NÚ

- málo toxických účinků, relativně bezpečné i v těhotenství a laktaci
- Cefalea, nauzea/vomitus, průjem, flebitida v místě podání, křeče při vysokých dávkách, cefalosporiny i porucha hemokoagulace (inhibice vit K epoxid reduktasy)
- nejčastěji alergické reakce (zkřížené např. mezi peniciliny, ale mezi peniciliny a cefalosporiny není), pak dysmikrobie: postATB průjem 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 (gen mecA u MRSA)
- změna propustnosti 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

PENICILINY

- charakteristika viz beta-laktamy
- plus navíc NÚ: sérová nemoc, Stevens-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom, Jarish-Herxheimerova reakce, Hoigne a Nicolauův syndrom

Základní

Parenterální: penicilin G = benzylpenicilin - acidolabilní

- o krystalický – Na, nebo K sůl – kontrolovat vodní a solnou rovnováhu!
- o *prokain-benzylpenicilin* – depotní i.m.!!! (co 12-24 h)
- o *benzathin-benzylpenicilin* – depotní i.m. !!! (co 14 dnů)
- o **spektrum** – Streptokoky, treponemy, N. gonorrhoeae (neprodukující B-laktamázy), N. meningitis, anaeroby
- o **necitlivé:** S aureus (vůbec), pneumokok, listerie, enterokok (tito málo citlivé, spíš ne)
- o **indikace** – kapavka, streptokok. infekce kůže – spála, profylaxe revmatické horečky, syfilis
- o **Hoigneého 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 svalu

Perorální – *Penicilin V* = *fenoxymetylpenicilin* (co 4-6 h); *Penamecilin* (co 8h) - acidostabilní

- **indikace** – streptokoková tonzilitida (LV1)
- doléčení po parenterálních penicilínech

Širokospektré

Aminopeniciliny: *Ampicilin*, *Amoxicilin* (amoxicilin se vstřebává p.o, ampicilin ne)

- dnes většinou v kombinacích s inhibitory B-laktamáz
- *Amoxicilin*
 - jako *Penicilin G* + *H. influenzae*, *H. pylori*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Proteus*, pneumokok, *L. monocytogenes*
 - přirozená rezistence: G- nefermentující tyčinky
 - hlavní indikace – empirická léčba komunitních infekcí dýchacích cest, nekomplikované komunitní uroinfekce, eradikace *H. pylori*!
- **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, i na G- nefermentující tyčinky včetně PSAB
- menší odolnost vůči B-laktamázám → dnes většinou v kombinaci s *Tazobaktamem*
- určen především k léčbě nozokomiálních infekcí – sepse, ventilátorové pneumonie, chirurgické komplikace

Protistafylokokové: *Oxacilin* (v USA *methicilin*)

- stabilní proti stafy penicilináze, ale nepůsobí na MRSA (změna PBP na PBP2a)
- parenterálně (per os se vstřebává jen 1/3), vylučuje se ledvinami i žlučí
- stafy infekce, aleu stafy produkujících toxiny použít linezolid, klindamycin (inhibitory proteosyntézy)

Inhibitory B-laktamáz

- *Kyselina klavulanová* - amoxicilin/klavulanát (Augmentin, Amoxiklav)
- *Sulbaktam* - ampicilin/sulbaktam (Unasyn®) – jako amoxiklav + *Acinetobakter*
 - u nitrobřišních infekcí (gynekologické, traumatické) – inf.agens: *Acinetobacter*
- uvedené kombinace jsou dnes základními ATB u hospitalizovaných nemocných, v empirické léčbě, profylaxi v chirurgii, ambulantní léčba při pokousání psem/člověkem
- obě jsou parenterální i perorální
- *Tazobaktam*: piperacilin/tazobaktam (Tazocin®)
- *avibaktam*

84. Karbapenemy

- metabolizovány v ledvinách enzymem dehydropeptidázou (DHP)
- mají vysoký **PAE** (postantibiotický efekt) – jako jediné z B-laktamů
- pouze **parenterální** formy
- léky závažných nozokomiálních infekcí
- extrémně široké spektrum vůči G+, G-, aeroby i anaeroby (imipenem víc na G+, meropenem víc na G-)
- stejně jako ostatní B-laktamy neúčinkují na atypické patogeny
- **Rezistence**
 - o stabilní vůči většině B-laktamáz včetně AmpC a ESBL
 - o některé bakterie jsou primárně rezistentní – MRSA, E. faecium
 - o získaná rezistence produkcí **karbapenemáz** (v tom případě je bakterie rezistentní vůči všem karbapenemům)
 - o u *Pseudomonas aeruginosa*: eflux a ztráta permeability bakteriální stěny, méně pravděpodobné u meropenemu
- **Indikace**
 - o ventilátorová pneumonie
 - o febrilní neutropenie
 - o komplikované nitrobřišní infekce: gangrenózní apendicitis, akutní pankreatitida
- **Nežádoucí účinky**
 - o viz beta-laktamy

Imipenem/cilistatin = Tienam

- o cilistatin brání rozkladu imipenemu DHP
- o dávkování – 1-2g co 6h
- o neužívat u neuroinfekcí (protože způsobuje křeče) a selhání ledvin
- o snižuje účinnost valproátu a nesmí se užívat s gancyklovirem (křeče)

Meropenem

- o stabilní vůči DHP-1 – netřeba cilastatin
- o dávkování – 1-2g co 8h
- o i na bakteriální meningitidy
- o snižuje účinnost valproátu a zvyšuje toxicitu warfarinu (inhibice CYP2C9??)

Ertapenem

- o omezený účinek na G- fermentující tyčky (*P. aerugin*)
- o dlouhý biologický poločas – podání v 1-2 denních dávkách
- o **indikace**
 - infekce kůže a měkkých tkání (včetně dekubitů a diabetické nohy!!)
 - intraabdominální infekce, komunitní pneumonie, akutní gynekologické infekce
 - chirurgická profylaxe při kolorektálních výkonech

85. Cefalosporiny

- B-laktamová ATB – viz jejich charakteristika
- odolné vůči penicilinázám (rezistence – cefalosporinázy), všechny jsou neúčinné na ESBL
- relativně široké spektrum – odlišné dle generací (od 1. do 4. stoupá účinnost na G-, od 1. do 3. klesá účinnost na G+)
- primárně rezistentní jsou enterokoky a listerie
- dobrá snášenlivost – nejčastější NÚ alergie; GIT obtíže, dysmikrobie, poruchy hemokoagulace

I. generace

- **účinek** především na G+: stafy (ne MRSA), pneumo, strepto (spektrum opovídá základním penicilinům + oxacilin)
- *Cefalotin, Cefazolin* – oba parenterální; *Cefadroxil, Cefalexin* (perorální aplikace)
- další **indikace**
 - o především u stafylokokových infekcí (ne MRSA!!!)
 - o LV2 u strepto infekcí při alergii na peniciliny
 - o chirurgická profylaxe
 - o infekce měkkých tkání
 - o endokarditidy (v kombinacích)

II. generace

- **spektrum** vyrovnané G+ i G- (odpovídá cca Amox + Clav)
- *Cefuroxim* - parenterální, *Cefuroxim axetil, Cefprozil* – perorální → podání s jídlem kvůli zlepšení biologické dostupnosti
- **indikace**
 - o respirační infekce (komunitní pneumonie), ORL infekce (sinusitis, epiglotitis, otitis media), IMC
 - o nemocniční G- infekce (rychlý rozvoj rezistence) – moc NE

III. generace

- účinek především na G-, míň na G+ a anaeroby
- stabilnější vůči beta-laktamázám, ne však ESBL ani AmpC
- **základní:**
 - neúčinné na G- neferm
 - dobře pronikají přes HEB, *cefotaxim, ceftriaxon* (oba i.v.), *cefixim, cefpodoxim-proxetil* (jediné perorální III. generace)
 - cefpodoxim-proxetil – někdo řadí do 2., někdo do 3. generace, podává se před jídlem, P nesmí antacida ani PPI, použití jako 2. generace + ambulantní doléčení pyelonefritid
 - cefixim – respirační infekce, IMC
 - cefotaxim, ceftriaxon – neuroboreliozy, neurosyfilis, meningitidy způsobené meningokokem, pneumokokem, hemofilem, sepse, endokarditidy, respirační a intraabdominální infekce, IMC, infekce pojiva,...
 - ceftriaxon – precipituje ve žluči, vazba na albumin – nevhodné u novorozenců a při hyperbilirubinémii, nedávat do roztoku s Ca, nelegálně na kapavku 1 vysoká dávka ceftriaxonu i.m.
- *Protipseudomonadové:*
 - *Ceftazidim, Cefoperazon* (i.v.)
 - Sepse, febrilní neutropenie, IMC
 - jediný cefoperazon má i hepatobiliární vylučování – jaterní abscesy, infekce žlučových cest
- *S inhibitory beta-laktamas:*
 - *ceftolozan-tazobaktam* – nejúčinnější na PSAE
 - *ceftazidim-avibaktam, co-cefoperazon = sulperazon = cefoperazon-sulbaktam*
 - nejsou spolehlivé proti ESBL ani karbapenemázám

IV. generace

- **široké spektrum**, jako III. generace + G+, i proti AmpC (ne ESBL ani MRSA), AmpC – enterobakter, citrobakter, seratia, providentia
- *Cefepim, Cefpirom* (i.v.)
- **indikace** – febrilní neutropenie a popáleninové sepse, těžké komunitní pneumonie, intraabdominální infekce (+metronidazol), gynekologické infekce, komplikované IMC,...

V. generace

- I na MRSA, VRSA...**Indikace:** Komplikované pneumonie, komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- *Ceftarolin-fosamil* (i.v.)

86. Doxycyklin, tigecyklin, chloramfenikol, kotrimoxazol

Tetracykliny a glycylycykliny

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy, bakteriostatické, širokospektré, účinek závislý na době trvání nad MIC
- 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 aneobní, intracelulární i atypické
- vč. spirochet, rickettsií, mykoplasma, chlamydia, non-TBC mykobakterie
- nepůsobí na M tuberculosis ani PSAE

rezistence

- plasmidová, inducibilní
- **efluxní** pumpa
- ochrana ribosomu
- enzymatická inaktivace

kinetika

- neúplná absorpce, tigecyklin se nevstřebává, doxycyklin a minocyklin se téměř úplně vstřebávají
- snížená dostupnost v přítomnosti vícevazných kationtů – nerozpustné cheláty (mléko, antacida) – platí pro tetracyklin, pro doxycyklin už tolik ne
- lipofilní – dobrý průnik přes bariéry krom CNS, dobrá distribuce do tkání, akumulace v kostech, rostoucích zubech
- exkrece – žlučí, močí (takže není nutno tolik snižovat dávky při ren insuficienci); podléhají enterohepatálnímu oběhu
- pozor na ovlivnění antikoncepce
- zvyšují účinek PAD, metotrexátu, warfarinu a digoxinu (inhibice cyp 3A4)

nežádoucí účinky

- GIT potíže, dysmikrobie – díky tomu snížená tvorba vit K → zvýšená krvácivost
- fotosenzitivita, hepatotoxicita
- ireverzibilní žlutohnědé zbarvení rostoucích kostí a zubů, reverzibilní zástava růstu (u doxycyklinu nižší riziko)
- pseudotumor cerebri zvýšený ICP (intrakraniální tlak), benigní intrakraniální hypertenze
- KI v těhotenství a laktaci, u dětí do 8 let

indikace

- Náhrada za beta-laktamy (MRSA, GBS – Streptokok skupiny B)
- LV1 u boreliózy (pokud P nemůže tetracyklin, např. těhotná, tak LV1 makrolidy)
- volba u IC a atypických bakterií (ricketsií, coxiel, mykoplazmat, chlamydií, legionel)
- komunitní respirační infekce vč. atypických pneumonií
- STD, antrax, mor (Yersinia pestis) i Yersinia enterocolica

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

Glycylycykliny

- *tigecyklin*
 - nový glycylycyklin, strukturně podobné tetracyklinům, odvozen od minocyklinu, stejný mechanismus účinku
 - nemá plně zkříženou rezistenci
 - odolný vůči exfluxním pumpám, účinkuje i na nosokomiální patogeny (MRSA, VRE, AmpC, ESBL)
 - bakteriostatický → nevhodný pro léčbu akutní sepse (?? Proč? Vždyť když se zrovna teď množí, tak je dobré je inhibovat...)
 - pro neúčinnost na PSAE nevhodný pro empirickou léčbu febrilní neutropenie
 - i.v. podání, indikován u cSSSI a CIA, břišní infekce a komplikované kožní infekce a infekce měkkých tkání

Amfenikoly - Chloramfenikol

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy (50S) – inhibuje peptidylsyntetázu (brání elongaci)
- statický, při vyšších koncentracích cidní

spektrum

- široké, včetně G+ koků i G- tyčků, aeroby i anaeroby
- silně účinný na H.influenzae, N.meningitidis, salmonely, některé kmeny Bacteroides, streptokoky, stafylokoky, rickettsie
- záložní ATB – pro svou toxicitu indikován tam, kde bezpečnější nejdou použít, jinak je to postup non lege artis, a proto na něj není vyvinuta rezistence

kinetika

- u nás jen IV forma
- absorpce rychlá a úplná
- proniká membránami do všech tkání včetně likvoru, proniká i do buněk (na IC patogeny)
- eliminace konjugací s k.glukuronovou (zejména v játrech)
- inhibuje metabolismus warfarinu, fenytoinu

nežádoucí účinky

- útlum kostní dřeně – až těžké pancytopenie, akutní víc závislý na dávce, chronický charakter idiosynkrazie
- Gray Baby syndrome - novorozenci nemají vyvinut glukuronidázový systém
 - šedé zbarvení kůže, hypotenze, hypoperfuze orgánů, kolaps a šok
- disulfiramová reakce
- alergie, superinfekce – u všech ATB
- N/V, cefalea, dysmikrobie
- Může interferovat s imunitním systémem – neaplikovat při očkování!

indikace

- tyfus a paratyfus (LV1 jsou fulorochinolony)
- pertuse a parapertuse (LV1 jsou makrolidy)
- meningitidy (LV1 jsou cefalosporiny 3. generace), inoperabilní mozkové abscesy
- závažné infekce citlivými patogeny

KI

- Těhotné, novorozenci
- Některé choroby krve, např aplastická anémie

Sulfonamidy a trimetoprim

mechanismus účinku

- kompetitivní inhibice dihydropteroát syntázy - inhibice syntézy kyseliny listové (potřebná k syntéze/degradaci AMK, syntéze nukleotidů)
- bakteristatický účinek
- trimetoprim a pyrimetamin (diaminopyrimidiny) je inhibitor dihydrofolát reduktázy, syngisticky účinkuje se sulfonamidy
- sulfonamidy – podobné PABA (para-aminobenzoová kyselina) – kompetitivní inhibice

spektrum

- omezené kvůli rezistenci
- G+, G-, aeroby, anaeroby, protozoa (toxoplazma, pneumocystis, entamoeba)
- Nepůsobí na PSAE, enterokoky

rezistence

- rozšířená, plasmidy

kinetika

- perorální podání, dobrý průnik do tkání
- vysoká vazba na albumin
- pozor na tvorbu krystalů v kyselé moči (nejíst kyselé potraviny, nepodávat současně s ASA = kys acetylsalicylová)

nežádoucí účinky

- GIT potíže, alergie
- Útlum KD - agranulocytóza, aplastická anémie (hematotoxicita)

- kernikterus u novorozenců, fotosenzitivita, tubulární nekróza, tubulopatie, Stevens-Johnsonuv syndrom
- **KI:** těhotenství, laktace, novorozenci, ikterus, hemolytické anemie

jednotlivé látky

- *sulfisoxazol* (močové infekce), *sulfathiazol* (lokálně), *sulfadioxin* (protozoa)
- *sulfasalazin* (=sulfapyridin + kys 5-aminosalicylová, Chron, ulcerózní kolitida, ta kys 5-aminosalicylová = mesalazin)
- *dapsone* – lepra (s rifampicinem a klofaziminem), účinkuje i na parazity (pneumocystis, toxoplazma) – profylaxe pneumocystové pneumonie, když nelze použít kotrimoxazol, NÚ – dapsonový syndrom (horečka, lymfadenopatie, ikterus, hemolytická anemie)
- *pyrimetamin* – diaminopyrimidin, léčba protozoálních infekcí - malárie, toxoplazma
- *sulfamethoxazol* + *trimetoprim* = *kotrimoxazol*
 - kotrimoxazol = Biseptol, Primotren, Sumetrolim
 - látky samotné jsou statické, kombinace je cidní
 - spektrum: pneumokoky, stafylokoky, enterobakterie, hemofily, Pneumocystis carinii, nokardie
 - působí na Burkholderii, Stenotrophomonas, ale PSAE je primárně rezistentní
 - nekomplikované infekce močových cest – u nich je trimetoprim sám (bez kombinace) lépe účinný a lépe tolerovaný
 - profylaxe streptokokové infekce a revmatické horečky
 - 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 – zabraňují elongaci
- bakteriostatické, ale u hodně citlivých mikroorganismů při vysokých koncentracích mohou být i baktericidní
- závislé na čase (ale klaritromycin a azitromycin na koncentraci)

spektrum

- spektrum se překrývá s peniciliny, zahrnuje ale i organismy primárně rezistentní na betalaktamy
- G+ >>>>> G-, IC patogeny, aerobní i anaerobní
- Non-TBC mykobakteria
- protozoa – toxoplazma, plazmodia
- Neúčinné na G-nefermentující tyčky (PSAE), enterokoky a enterobakterie, M tuberculosis

rezistence

- eflux, ribosomální ochrana metylázami

kinetika

- dobrá absorpce, ale vysoký first pass effect
- pro děti i sirupy
- distribuce do intracelulární tekutiny - koncentrace ve fagocytech (40× vyšší koncentrace) = tzv. tkáňově orientovaná kinetika
- renální vylučování jen z malé části, primárně žlučí (jsou lipofilní) – enterohepatální oběh

nežádoucí účinky

- iritace GIT, dysmikrobie, průjemy, hepatotoxicita, prodloužení QTc, dysgeusie = poruchy chuti
- *erythromycin* aktivuje motilinové receptory – křeče, průjemy
- inhibice CYP3A4 (především *klaritromycin*, CAVE např. *statiny*, *digoxin*, *amiodaron*, *verapamil*, *cyklosporin A*, *PAD*)

indikace

- netoxické – lze i u dětí, těhotných
- vysoký selekční tlak – rozvoj rezistence (pokud to je, radši použít beta-laktamy)
- angina, streptokokové infekce při alergii na penicilin
- respirační infekce, atypické infekce – rickettsie, coxiely
- LV1 u legionel, difterie, pertuse, infekce HP
- kožní infekce, STD (kapavka, Ureaplasma urealyticum), nonTBC mykobakterie
- LV2 u borelie (např těhotné – nemůžou tetracykliny)

jednotlivé látky

- *erythromycin* (dnes už jen topicky) - akné
- *klaritromycin* (Klacid) – podává se per os i parenterálně, first pass efekt 50% = per os 2x nižší expozice než parenterálně, vyšší účinnost než azitromycin, ale azitromycin delší eliminace, lépe proniká do zanícené tkáně
- *azitromycin* (*Sumamed*) – podává se jen 3 dny, lidi ho vyžadují, ale nedávat jen tak kvůli vzniku rezistence, tkáňově orientovaná kinetika (zůstává zhruba ještě 10 dnů v místě infekce, makrolidový paradox – koncentrace v krvi je nulová, ale koncentrace v tkáni je účinná)
- *spiramycin* – LV1 u toxoplazmozy u těhotných (nelze použít pyrimetamin se sulfadiazinem)
- *roxitromycin* (*Rulid*) – profylaxe RH (revmatické horečky), recidivy erysipelu
- *telitromycin* – ketolid, polosyntetický, odolnější vůči rezistenci, v ČR není registrován
- *fidaxomicin* – na klostridiové kolitidy

Linkosamidy: Klindamycin (Dalacin)

mechanismus účinku, spektrum, rezistence

- jako makrolidy
- závislé na čase

spektrum

- jako makrolidy, ale neúčinné na IC bakterie
- dobře účinné na anaeroby

kinetika

- dobrá absorpce po p.o. podání
- výborná penetrace do kostí a zubů, ale do mozku neproniká vůbec

- metabolizované játry, vylučování renální
- velké dávkovací rozmezí

nežádoucí účinky

- vysoké riziko střevních komplikací – klostridiová infekce až pseudomembranózní kolitida (na ni vankomycin, fidaxomicin, metronidazol), příznaky pseudomembranózní kolitidy: průjemy s hlenem a krví, bolest břicha celkové – horečka, dehydratace, hypotenze až šok
- blokáda neurosvalového přenosu – zvyšuje účinek myorelaxans, KI u myastenia gravis

indikace

- podobně jako makrolidy + osteomyelitis, artritida, tendinitida, anaerobní infekce (plicní absces)

88. Aminoglykosidy, polymyxiny a glykopeptidová antibiotika

Aminoglykosidy

mechanismus účinku

- inhibice proteosyntézy, přesto *baktericidní*, rychle působící
- duální účinek: inhibice proteosyntézy a účinek na CPM (aberrantní proteiny bakteriální membrány – zodpovědné za baktericidní účinek)
- vazba na ribozom, 30S podjednotku, některé i 50S
- misreading a předčasná terminace čtení mRNA – brání začátku translace, elongaci (inhibice translokace z místa A do místa P) a misreading = inkorporace nesprávné AMK
- tvorba aberrantních proteinů
- izolovány bakterie rodu *Streptomyces* (-mycin) a *Micromonospora* (-micin)
- postantibiotický efekt – působí i při koncentracích pod MIC, přetrvávání IC koncentrací
- efekt závislý na koncentraci
- nemocniční, parenterální, toxické, úzkospektré
- u CF i další mechanismus účinku, interferencí s „DNA proofreading“ mohou snižovat riziko předčasného ukončení transkripce a umožnit tak tvorbu plného proteinu

spektrum

- úzkospektré
- primárně Gram negativní – poriny v BS a přes CMP aktivní transport závislý na O₂ (jsou hydrofilní, neprochází samy), nefungují tedy na anaeroby ani fakultativní anaeroby v nepřítomnosti kyslíku, nefungují při acidoze, ↑Mg a Ca, hyperosmolárním stavu
- aerobní
- včetně *Pseudomonas*, mykobakterie
- chybí efekt na G+
- synergie s inhibitory buněčné stěny (ale nesmí se mísit v 1 stříkačce, infuzi! = inkompatibilita s beta-laktamy = BL)

rezistence

- především enzymatická inaktivace, není plně zkřížená
- snížení penetrace: změna buněčné membrány bakterie → znesnadnění průniku ATB
- ochrana ribozomu: 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
- špatná penetrace do CNS (amikacin nejlépe z aminoglykosidů, ale stejně nedosahuje požadované koncentrace), malý distribuční objem
- minimální distribuce do tuku (dávka dle ideální tělesné hmotnosti)
- eliminace glomerulární filtrací
- rychlé podání infuzí (30 minut) jednou denně (postATB efekt!)
- postATB efekt – působí teda i při koncentracích pod MIC, je u nich výhodné dát další dávku vždy v tu dobu, kdy je nízká hladina ATB a bakterie nejsou inhibovány, množí se, aminoglykosidy nefungují na metabolicky neaktivní bakterie – transport závislý na kyslíku, inhibice proteosyntézy atd, navíc podávání víckrát denně vede ke kumulaci a větší toxicitě
- při renální insuficienci prodloužit interval (až 48 hod), snížit dávku (ale pozor na udržení poměru C_{max}:MIC), lepší je prodlužovat interval než snižovat dávku, aby se udržela ta vysoká koncentrace (ten pík) a zároveň před dalším podáním ta koncentrace dostatečně klesla
- c v moči je vyšší než c v krvi → dobře se léčí IMC = UTI, není nutná tak velká dávka pro dosažení správné koncentrace
- inhalační podání tobramycinu

nežádoucí účinky

- vestibulární a kochleární toxicita = ototoxicita
- nefrotoxicita!
 - Ototoxicita spíše při těch píkách – vysokých koncentracích, nefrotoxicita spíše při kumulaci, oba NÚ jsou časté (1/4 P)
 - Ototoxicita – bývá reverzibilní (blok Ca kanálu, lze napravit podáním Ca) i ireverzibilní, u streptomycinu a gentamicinu spíše ta vestibulární
 - Nefrotoxicita – kumulace v PT až akutní tubulární nekroza, měřit i kreatinin, pokud podchyceno včas a včas vysadíme aminoglykosidy, dá se zvrátit
- neuromuskulární blokáda (CAVE po anestezii, myastenii, vysoké dávky) – KI: myastenia gravis
- lokální dráždění (neomycin)

indikace

- závažné a komplikované G- infekce

- urosepse – závažné IMC = UTI
- nosokomiální infekce DCD, pneumonie (HAP = nosokomiální pneumonie – Klebsiela, PSAE)
- intraabdominální infekce (ne anaerobní)
- empirická léčba sepse (často v kombinaci s betalaktamem)
- endokarditidy
- tuberkulóza (streptomycin)
- mor, tularemie
- kombinace s beta-laktamy nebo GP = glykopeptidy

KI:

- Těhotné, novorozenci
- Myastenia gravis
- Renální selhání

jednotlivé látky

- *streptomycin* – nejstarší, první účinné antituberkulotikum – dnes rezervní
- *kanamycin* – rezervní antituberkulotikum
- *gentamicin* – nepoužívanější, 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

Poznámky

- U dětí s cystickou fibrózou je potřeba masivně vyšších dávek, terapeutické rozmezí hladin po podání je až 4× vyšší

Polymyxiny: Polymyxin B, polymyxin E (Kolistin)

- **Mech. úč.:** poškození cytoplazmatické membrány – působí i na metabolicky neaktivní bakterie, následně ztráta vnitřního prostředí - baktericidní
- **Spektrum:** G-
- **Farmakokinetika:** neresorbují se z GIT, proto jen parenterálně
- **NÚ:** nefrotoxicita, ototoxicita, neurotoxicita (KI u myastenia gravis), parestezie, závrate (polymyxin B je toxičtější než E)
- **Indikace**
 - záložní ATB – sepse, pneumonie, infekce močových cest
 - Multirezistentní kmene *pseudomonas aeruginosa*
 - Inhalačně u pacientů s cystickou fibrózou
 - polymyxin B v očních mastech a kapkách v kombinaci s neomycinem (Maxitrol)

Bacitracin

- Lokální polypeptidové ATB
- **Spektrum:** G+ koky a tyčky
- **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 (nemá smysl kombinovat s beta-laktamy)
- vazba na prekurzor a zabránění transportu přes vnější membránu
- baktericidní, závislé na čase

spektrum

- především G+, účinné na MRSA, MRSCN, účinné na klostridium

rezistence

- modifikace vazebného místa

kinetika

- minimální absorpce – per os na léčbu klostridiové infekce
- 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) – zarudnutí obličeje a krku, svědění, hypotenze – hlavně dříve, hlavně u rychlého podání, dneska se s tím moc nesetkáme, léčba: podání antihistaminika *bisulepin* (jediný i.v.)
- Ototoxicita – hlavně v kombinaci s jiným ototoxickým lékem (gentamicin, furosemid)
- nefrotoxicita – kontrolovat renální fce
- flebitida v místě vpichu (hlavně při špatné aplikaci – paravenozní)

indikace

- empirická léčba sepse (v kombinaci), endokarditis, MRSA, katetrová sepe, klostridiové infekce

KI

- Gravidita, renální insuficience, poruchy sluchu, alergie na glykopeptidy

Jednotlivé látky

- *Vankomycin* – neabsorbuje se z GIT, perorálně jen na pseudomembranózní kolitidu způsobenou *C difficile*, na sepsi i.v., provádíme TDM (měříme hladinu léku před podáním infuze 10-15 mg/l, půl hodiny po podání by měla být hladina 40 mg/l, měří se to proto, že hladina je různá u různých P, je třeba upravit dávku), 2x denně, kontrolovat renální fce, měl by kapat pomalu alespoň 2 hodiny (pomalé podání snižuje riziko red man syndromu)
- *Teikoplanin* – pokud je rezistence na vankomycin, dává se teikoplanin, na febrilní neutropenie, katetrové sepe (některé katetry impregnované teikoplaninem), stafy infekce, imunosuprimování P

89. Chinolonová chemoterapeutika

Chinolony

mechanismus účinku

- inhibice bakteriální DNA gyrázy (G-) a topoizomerázy IV (hlavně G+)
 - topoizomerazy jsou enzymy rozbalující a sbalující DNA
 - topoizomeraza II (= gyraza) a topoizomeraza IV jsou inhibovány fluorochinolony
- zabránění buňce rozplétat a číst DNA (excessive positive supercoiling)
- baktericidní, závislé na max koncentraci

spektrum

- 2. generace: tradičně hlavně G-, až na výjimky jen aerobní
 - Enterobakterie, PSAE, mykobakteria včetně TBC, IC patogeny (chlamydia, mykoplasma, legionella, brucella), campylobacter, neisserie, hemofily...
- 3. generace = respirační flurochinolony: spektrum rozšířené o G+ a některé anaeroby, použití: pneumonie

rezistence

- eflux a mutace cílových enzymů
- narůstající rezistence! – proto nasazovat dle citlivosti, ne empiricky

kinetika

- dobrá absorpce po p.o. podání (ale ionty kovů v antacidech blokují vstřebávání)
- dobrý průnik do tkání, krom CNS
- na expozici závislé (AUC:MIC)
- exkrece primárně ledvinami (2x větší koncentrace v moči než v plazmě), některé metabolizované játry
- významný postATB efekt

nežádoucí účinky

- iritace GIT, průjemy, N/V
- alergie, dysmikrobie
- fotosenzitivita, hepatotoxicita
- excitace CNS (blokace GABA), halucinace, delirium, křeče - obzvlášť v kombinaci s NSAID a teofylinem
- poškození chrupavky a šlach, růstových chrupavek (artróza, ruptury)
- prodloužení QTc, hlavně u moxifloxacinu (CAVE hypokaliémie, kardiomyopatie, napr. s amiodaronem, antihistaminiky)
- hypoglykemie
- inhibice CYP 1A2 (metabolismus kofeinu, teofylinu)

indikace

- komplikované močové infekce, prostatitis (4-6 týdnů léčby), STD
- cestovatelské průjemy, nosokomiální pneumonie (hlavně nové látky s G+ záběrem)
- GIT infekce, pánevní záněty
- osteomyelitis, antrax
- druhá linie TBC

KI

- Těhotné, kojící
- u dětí do 18 let (růstová retardace), pouze u život ohrožujících infekcí nebo když není jiná možnost (dětí s CF)

jednotlivé látky

- Fluorované a nefluorované (nefluorované se nepoužívají)
- 1. generace – patří sem nefluorované i fluorované, v ČR se nepoužívají
- 2. generace
 - *Norfloxacin* – renálně, v urologii na IMC, vylučuje se ledvinami, vysoké koncentrace v moči
 - *ofloxacin* (renálně)
 - *levofloxacin* – enantiomer ofloxacinu
 - *ciprofloxacin* (ren, hepat, + střevní exkrece) - per os i i.v., dává se po 12 h, na PSAE
 - *pefloxacin* (ren+hepat), per os i i.v. 2x denně, výhodný u P s renální insuficiencí
- 3. generace
 - *moxifloxacin*

90. Antituberkulotika

- **mykobakteria** přežívají v lysozomech makrofágů – mají velmi dlouhý čas replikace → obtížná léčba
- **tuberkulóza**
 - o na prvním místě z infekčních příčin úmrtí (2 mil úmrtí ročně)
 - o i rezistentní kmeny (karanténa)
 - o synergie mezi TBC a HIV
 - o nejen plicní formy
- **léčba tuberkulózy**
 - o dlouhodobá, perorální
 - o léčba obtížná – rychlý vznik rezistence → kombinace ATB (minimálně dvojkombinace)
 - o deeskalační léčba – úprava léčby podle výsledků citlivosti
 - o problematická compliance (dodržování předepsaného léčebného režimu)
 - o antituberkulotika první a druhé linie
 - první linie: *izoniazid* (H), *rifampicin* (R), *ethambutol* (E), *pyrazinamid* (Z), *streptomycin* (S)
 - druhá linie: *etionamid*, *k.paraminosalicylová*, *kapreomycin*, *moxifloxacin*, *cykloserin*, *polypeptidy*,

Isoniazid

- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy k.mykolové (součást buněčné stěny)
- baktericidní pro dělící se mykobakteria, bakteriostatický pro klidové formy
- rezistence – proto v kombinacích
- použití: usmrcení rychle se množících mykobakterií, nestačí na dormantní mykobakteria, navíc rychle rezistence
- v profylaxi stačí monoterapie
- **farmakokinetika**
 - o pro drug – aktivován mykobakteriální katalázou
 - o metabolizován acetylací (rychlý a pomalý fenotyp)
 - o eliminace ledvinami
- **NÚ**
 - o častější u pomalých metabolizátorů
 - o poškození jater, neurotoxicita, poruchy krvetvorby
 - o předávkování – křeče – léčba: *pyridoxin*

Ethambutol

- **mechanismus účinku:** inhibice syntézy buněčné stěny (inhibice arabinosyltransferázy)
- **bakteriostatický** a navíc působí jen na množící se bakterie (jediný statický z LV1)
- jeho hlavním úkolem je zabránit vzniku rezistence
- **farmakokinetika:** akumulace v erytrocytech, eliminace ledvinami
- **NÚ:** neuritida optiku, poruchy krvetvorby

Rifampicin

- **Patří do skupiny ansamycinů** (*rifamixin* – cestovatelské průjmy vyvolané E coli)
- **Širokospektré** (G+, mykobakterie, IC bakterie, ne na enterobakterie a nefermentující tyčky), **baktericidní**
- **mechanismus účinku:** inhibitor DNA dependentní RNA polymerázy
 - o působí baktericidně na intracelulární i extracelulární mykobakteria
 - o působí jen na prokaryonta
- nejúčinnější antituberkulotikum
- rychlý rozvoj rezistence
- používán i na infekce rezistentního S. aureus (MRSA), i na stafy infekce s tvorbou biofilmu
- **farmakokinetika**
 - o dobrá distribuce do tkání včetně likvoru, dobrý průnik do biofilmu
 - o silný induktor CYP3A4
 - o vylučován žlučí i ledvinami – barví tělní tekutiny do oranžova (moč, pot, sliny)
- **NÚ:** N/V, hepatotoxicita, flu-like syndrom při vysoké dávce (chřipkové příznaky)

Pyrazinamid

- **mechanismus účinku:** poškození genu pro syntézu mykolové kyseliny
- **prodrug** – aktivní je kyselina pyrazinová
- aktivní pouze v kyselém prostředí (fagolysosomy) – baktericidní na málo aktivní mykobakteria v kys prostředí → základní antiTBC pro likvidaci buněk v kaseočních nekrozách
- **farmakokinetika:** p.o., dobře se vstřebává, dobrý průnik
- **NÚ:** dna (sniž.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

Anti-TBC 2. volby

Kapreomycin – podobný aminoglykosidům (oto a nefrotoxicita), silně baktericidní, i na mykobakteria ve stacionární fázi, záložní ATB na multirezistentní TBC

Moxifloxacin - cidní

Etionamid – inhibice syntézy kys mykolové

Kys para-aminosalicylová – inhibice syntézy kys listové, statický

Cykloserin – statický, neurotoxický

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

Azoly – závislé na čase

Polyeny a echinokandiny – závislé na max koncentraci, obojí jen parenterální

Azolová antimykotika

mechanismus účinku

- inhibice syntézy ergosterolu (inhibice C14 demethylace) vazbou na koenzym (hem) příslušného CYP450
- ergosterol je hlavní komponentou CPM → porucha permeability CPM
- zástava dělení
- fungistatický efekt – k fungicidnímu potřebná dávka by při systémovém podání člověka zabila

interakce

- ve fázi absorpce: pro vstřebání je nutné kyselé pH - pozor na blokátory protonové pumpy, antacida
- ve fázi metabolismu: inhibice CYP 3A4 – zvyšují toxicitu statinů, amiodaronu, digoxinu, PAD, metotrexátu...

NÚ

- ovlivňují syntézu steroidních hormonů (kortizol a androgeny) – gynekomastie, oligospermie, impotence
- při vyšších dávkách hrozí poškození jater (až nekróza)

kontraindikace:

- těžké jaterní poškození
- podávání látek prodlužujících QT interval (hrozí maligní arytmie)

1. Imidazoly

- menší specifita na buňky hub → víc NÚ, proto dnes jen lokálně
- *ketokonazol (Nizoral)* - indikace: kožní a podkožní mykózy, šampon proti lupům

2. triazoly

- selektivnější na mykotické org. a tedy nižší NÚ; patří sem 1. generace (fluconazol a itraconazol) a 2. generace (voriconazol a posaconazol)
- 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
 - **aplikace**: p.o., i.v.
- *voriconazol*
 - širší spektrum, TDM
 - **indikace**: febrilní neutropenie, LV1 u invazivní aspergilózy
 - **aplikace**: p.o., i.v.
- *posaconazol* – jen per os
- topicky: *klotrimazol, ekonazol, mikonazol, oxikonazol, bifonazol...*

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 CPM - vazba na ergosterol, navíc tvorba ROS → peroxidace lipidů CPM a její destrukce
- **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
 - hematotoxicita - normocytární anémie (blokáda produkce erytropoetinu)

natamycin, nystatin (Pimafucin, Fungicidin)

- fungicidní
- vysoce toxické – pouze topické podání – krémy, roztoky
- **mechanismus účinku** – jako amfotericin B
- **indikace**: intertriginózní a slizniční kandidózy (vulvovaginální, otomykózy, mykózy GIT)

Echokandiny

- jen parenterálně
- polosyntetické lipopeptidy
- **mechanismus účinku**: inhibice syntézy glukanu (složka BS) → osmotická nestabilita buňky → lýza
- na kandidy fungicidní, na plísně fungistatické
- **spektrum**: široké, většina druhů Candida a Aspergillus
- **LV1 u invazivních kandidóz, LV2 u systémové aspergilózy (po selhání amfotericinu B)**
- NÚ: dobře tolerovány, toxicita mírná, lékové interakce bezvýznamné

kaspofungin (Canvidas)

- **indikace**: invazivní aspergilózy, empiricky u febrilní neutropenie, 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
- fungistatický, používá se v kombinacích (např s amfotericinem B)

griseofulvin – už se nepoužívá

- destrukce mitotického vřeténka, na dermatomykózy a onychomykózy, disulfiramová reakce

terbinafin (Lamisil)

- allylamin, širokospektré antimykotikum
- **mechanismus účinku:** inhibice skvalenepoxidázy – inhibice syntézy ergosterolu
- **perorální, ale koncentruje se v tkáních bohatých na keratin (vlasy, nehty)**
- **indikace:** onychomykózy, tinea, kožní kandidóza
- **NÚ:** hepatotoxicita, nefrotoxita

topické přípravky

- *amorolfín* (Loceryl)
 - morfolinový derivát blokující syntézu ergosterolu inhibicí delta-reduktázy
 - indikace: onychomykózy
- *ciklopirox* (Batrafen)
 - inhibice mitochondriálních enzymů
 - pyridinový derivát
 - indikace: dermatomykózy

Nespecifická antimykotika

- topicky na dermatomykózy a onychomykózy
- *k. undecylenová, chlornitrofenol...*

92. Chemoterapeutika protozoárních infekcí a helmintóz

Antimalarika

- malárii způsobuje prvok **Plazmodium** – 4 druhy
 - o **Plazmodium vivax** – terciána – malarické záchvaty co 48 hodin
 - o **Plazmodium ovale** - terciána – malarické záchvaty co 48 hodin
 - o **Plazmodium malarie** – kvertána – malarické záchvaty co 72 hodin
 - o **Plazmodium falciparum** – tropika – nepravidelné záchvaty
- Nejčastější je vivax (80%), pak falciparum (15%), pak zbytek
- plazmodia mají 2 životní cykly
 - o **asexuální** – hostitel (člověk) - erytrocyty
 - o **sexuální** – komár rodu Anopheles – oplodnění a vývoj v dospělého parazita
 - sporozoit – usídli se ve slinných žlázách komára – slouží jako vektor přenosu parazita
- cyklus:
 - o Člověk se nakazí sporozoity obsaženými ve slinách Anophela
 - o preerycytární cyklus: sporozoti se dostanou do jater, kde napadají hepatocyty → jejich množением vznikají schizonti obsahující merozoity → hepatocyt naplněný plazmodiemi praská → merozoity do krve, kde napadají ery → malarický záchvat
 - o Erytrocytární cyklus: merozoity uvolněné do krve napadají ery a mění se v trofozoity, ty se vyvíjejí v schizonty obsahující merozoity, po přepnutí ery praská a merozoiti do krve
 - o (U P. ovale a P. vivax ještě hypnozoiti v játrech, nejsou napadány imunitním systémem a ani léky na ně neúčinkují – asymptomatická fáze, může trvat dlouho)
 - o Bezpříznaková fáze – když je většina merozoitů zničena imunitním systémem
 - o Další záchvat v nové invazi merozoitů
 - o Zdroj živin pro plazmodia: Hb, mění ho na malarický pigment = hemozoin
 - o Po několika erytrocytárních cyklech vznikají mikrogametocyty a makrogametocyty (v krvi člověka tedy asexuální i sexuální forma, u P. falciparum nenajdeme schizonty – ti adherují k povrchu kapilár, v krvi jen trofozoiti a gametocyty)
 - o Gametocyty mohou být nasáty samičkou komára rodu Anopheles → v jejím střevě se makrogametocyty mění redukčním dělením na makrogamety a mikrogametocyty exflagelací na mikrogamety → splnutím makrogamety a mikrogamety vzniká zygota – jako pohyblivý ookinet jde přes střevní stěnu komára, vzniká oocysta plná sporozoitů, po prasknutí oocysty se sporozoity dostanou hemolymfou do slinných žláz komára → nakazí dalšího hostitele při přisátí
- Projevy:
 - o Malarický záchvat: začíná pocitem mrazení a třesavkou, pak vysoká horečka (2-6 h), po ní profuzní pocení
 - o Po záchvatu se P cítí zcela zdrav až do dalšího záchvatu – v pravidelných intervalech, postupně se záchvaty mírní
 - o Typická je hemolytická anémie a ikterus
 - o Kvertána: poškození ledvin komplexem Ag-Ab
 - o Nejzávažnější je onemocnění tropikou: infikované ery nasedají na stěnu kapilár → ucpávají je → hypoxie některých orgánů → až mozková malarie, edém plic, hypoglykemie, tubulární nekroza ledvin
- terapie a profylaxe
 - o **léčba akutního záchvatu** – eliminace parazitické formy zodpovědné za klinické symptomy (asexuální erytrocytární forma) – schizontocidní/supresivní látky – snížení parazitémie na nulu
 - o **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
 - o **chemoprofylaxe** – profylaktické podávání nízkých dávek antiparazitik (X expoziční profylaxe -ochrana před přisátím komára)
 - o **pohotovostní samoléčba** – poučený cestovatel si při vážném podezření onemocnění malárií sám vezme předepsané antimalarikum do 3 dnů od počátku symptomů
- antimalarika se dělí podle toho, na jaké stadium působí: na erytrocytární stadium, na gametocyty a hypnozoity

Antimalarika účinná proti krevním schizontům

chlorochin (Delagil) = derivát 4-aminochinolinu (patří sem i hydrochlorochin)

- **mechanismus účinku:** snižuje syntézu DNA parazita, alkalizuje jeho potravní vakuoly (lyzozomy??)
- koncentrace v napadených erythrocytech – nedojde k eradikaci exoerythrocytárních forem → proto pak i primachin
- **rezistence:** Plazmodia kumulují lék ve svých potravních vakuolách, rezistentní plazmodia jsou schopna lék vytěsnit aktivním transportem ven (můžeme to inhibovat pomocí blokátorů Ca kanálů)
- **spektrum:** účinný na všechny 4 druhy, krom chlorochinorezistentního *P. falciparum* a vivax
- **indikace**
 - o profylaxe (má dlouhý eliminační poločas), terapie, pohotovostní samoterapie malárie
 - o jiné indikace – revmatoidní artritida, SLE, extraintestinální amébiózy, fotoalergické reakce
 - o antimalarická dávka je nízká, antirevmatická je vysoká
- **NÚ:** závrať, bolesti hlavy, nejasné vidění, vyrážka, zvracení, slepota (koncentruje se v tkáních bohatých na melanin)

meflochin (Lariam) = aminoalkohol

- působí i na chlorochinrezistentní kmeny, nemá žádný účinek na jaterní formy
- stejný mechanismus účinku jako chlorochin
- pomalý nástup účinku, přetrvává dlouho (velmi dlouhý eliminační poločas)
- **indikace:** profylaxe, terapie
- **NÚ:** GIT potíže, vertigo, poruchy zraku, CNS toxicita

doxycyklin a *klindamycin* = ATB

- často v kombinaci s chlórochinem na multirezistentní infekce *Plasmodium falciparum*

chinin

artesanat, *artemether* – látky odvozené od artemisininu

Antimalarika účinná proti jaterním hypnozoitům – *primachin* = derivát 8-aminochinolinu

- **mechanismus účinku:** inhibice respiračního řetězce u exoerythrocytárního parazita (schizonty i hypnozoity v játrech), působí i gametocidně (vhodné podat pro zábranu přenosu infekce), neúčinný na erythrocytární formy
- 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 – *pyrimetamin*

- **mechanismus účinku:** diaminopyrimidin - antagonist k. listové (skládá se z PABA, glutamátu a pteridinu) – inhibitor enzymu dihydrofolát reduktázy – plazmodia nemohou přeměňovat k. dihydrolistovou na tetrahydrolistovou – inhibice syntézy DNA (podobný účinek jako trimetoprim)
- dlouhý eliminační poločas – k profylaktickému užití
- v kombinaci s rychle působícími antimalariky k zabránění přenosu malárie, účinkuje i na erythrocytární formu
- **NÚ**
 - o anorexie, zvracení, abdominální křeče
 - o nedostatek k. listové → megaloblastová anémie, leukopenie, trombocytopenie

Terapie trichonomózy

- urogenitální zánětlivé onemocnění vyvolané prvokem ***Trichomonas vaginalis***; u žen se projevuje poševním výtokem, u mužů zůstává latentní
- nitroimidazoly i nitrofurany se dobře vstřebávají per os

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:** baktericidní, závislý na koncentraci, redukce nitroskupiny - tvorba reaktivních dusíkových radikálů – poškození DNA, enzymů

- **indikace:** trichomonóza, amébiózy, giardia lamblia, anaerobní bakteriální infekce, eradikace H pylori, pseudomembranózní kolitida, má i imunosupresivní efekt – Chronova choroba
- **NÚ**
 - o GIT potíže, kovová chuť v ústech
 - o bolesti hlavy, závratě
 - o tmavé barvení moči
 - o disulfiramová reakce – intolerance alkoholu
 - o riziko rozvoje superinfekce -slizniční kandidózy či pseudomembranózní kolitidy (??)

nifuratel (Macmiror)

- nitrofuránové chemoterapeutikum (do nitrofuránů patří i nitrofurantoin- baktericidní, koncentruje se v moči, základní močové ATB spolu s kotrimoxazolem)
- antiprotozoický, antibakteriální a antifungický účinek
- **mechanismus účinku:** redukci nitroskupiny vznikají toxické metabolity, které narušují DNA protozoí
- **indikace:** trichomoniáza, amébióza, IMC
- **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 k.listové
 - o *sulfamethoxazol* = kompetitivní antagonist PABA potřebné pro syntézu k.listové
 - o *trimethoprim* = inhibice přeměny dihydrofolátu na tetrahydrofolát nutný pro syntézu NK
- začít intravenózně, po zlepšení p.o.
- i jako profylaxe pacientů po transplantacích
- pokud nefunguje kotrimoxazol, pak pentamidin či klindamycin

ANTIHELMINTIKA

- vermicida – usmrcují parazity
- vermifuga – 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) – na střevní formy
 - o derivát kyseliny chlorsalicylové, blokuje oxidativní fosforylaci
 - o **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*
 - o střevní nematodózy + proti některým formám tkáňových tasemnic (nejčastěji tkáňová u nás = toxokaróza)
 - o účinkují na dospělé formy, larvy i vajíčka (larvicidní a ovocidní)
 - o **mechanismus účinku**
 - vazba na β -tubulin – součástí cytoskeletových struktur ve střevních buňkách parazitů – narušení funkce
 - inhibice mitochondriální fumarátreduktázy
 - inhibice transportu glukózy – snížení glykogenových rezerv
 - o 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
 - o 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
 - o cíl léčby: předcházet komplikacím

Perorální antidiabetika

- perorální antidiabetika jsou látky s hypoglykemizujícím účinkem
- určeny k léčbě diabetu II. typu – cíl léčby: předejít komplikacím

Biguanidy: *metformin* (LV1 u DM2), *buformin*

- **mechanismus účinku**
 - o zpomalení resorpce glukózy ze střeva
 - o útlum jaterní glukoneogenezy
 - o stimulace transportu glukózy do tukové a svalové tkáně
 - o 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:**
 - o GIT potíže, alergie
 - o zvýšená krvácivost
 - o intolerance alkoholu – disulfiramová reakce (zvracení, průjem, tachykardie, hypotenze)
 - o laktátová acidóza – je inhibována glukoneogeneze → hromadí se pyruvát → mění se na laktát (riziko zejména u hypoxémie nebo ve stáří; nejmenší u metforminu)
- **kontraindikace:** těhotenství, laktace, těžší poruchy funkce ledvin nebo jater, onemocnění s hypoxií (těžká srdeční nebo respirační insuficience)

Deriváty sulfonylurey: *glibenklamid*, *glipizid*, *gliklazid*, *tolbutamid*, *glimepirid*

- **mechanismus účinku:**
 - o stimulace sekrece inzulinu – inhibice ATP-dependentních K kanálů (to se děje fyziologicky při přívodu glukózy do BB-buněk pomocí GLUT-2) → depolarizace → otevření Ca kanálů → sekrece inzulinu
 - o nutno upravit dietu podle přívodu antidiabetika
 - o snížení inzulinové rezistence pouze sekundárně při poklesu glykémie
- **indikace**
 - o selhání diety u nemocných s DM 2. typu
 - o 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
- **Lékové interakce:** vazba na albumin, může vytěsnit z vazby ASA nebo sulfonamidy
- **kontraindikace:** gravidita, laktace, snížená funkce jater

Meglitinidy: *repaglinid*, *nateglinid*

- jiná struktura, ale podobný mechanismus účinku jako u derivátů sulfonylurey
- **farmakokinetika:** c_{max} už za 30 minut – rychlý nástup účinku, krátký poločas - podává se těsně před jídlem
- vhodná **kombinace** s *metforminem*

Thiazolidindiony (glitazony): *pioglitazon, rosiglitazon*

- **mechanismus účinku**
 - o agonisté PPAR gama receptorů
 - o zvyšují citlivost inzulínu a zvyšují příjem glukózy do buněk ve svalu, játrech a tukové tkáni, dozrávání preadipocytů na adipocyty
 - 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:** zvýšené KVS riziko, osteoporóza (→ patologické fraktury), edémy, anémie, přibývání na váze, bolesti hlavy, GIT intolerance

Agonisté inkretinových receptorů

- inkretinová mimetika
- inkretiny
 - o hormony tenkého střeva uvolňované postprandiálně
 - o GLP-1 (glukagon-like peptid 1) a GIP (glukozo-dependenční inzulínotropní polypeptid)
 - o zvyšují sekreci inzulínu a tlumí sekreci glukagonu (→ sekrece glukózy je po perorálním podání vyšší než při parenterálním)
 - o snižují motilitu zažívacího traktu a v mozku navozují pocit sytosti
 - o degradovány enzymem dipeptidyl peptidázou (DPP-4)
- 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-1 a 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, canagliflozin*

- 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 alfa-glukosidazy (enzym kartáčového lemu, uvolňuje glukózu z disacharidů)
 - o zpomalení trávení cukrů
 - o snížení postprandiální hyperglykémie
- **NÚ:** nadýmání (kvašení cukrů střevními bakteriemi), osmotický 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 (denní dávka u DM1 je 40 jednotek)
- v 1 ml je 100 jednotek inzulínu; dnes koncentrované inzuliny, kde je těch IU více
- podávání inzulínu parenterálně má nevýhodu, že se rozloží v cirkulaci rovnoměrně, kdežto fyziologicky se nachází ve zvýšené koncentraci v portální krvi spolu se vstřebanou glukózou → inzulin i glukóza mají presystémovou eliminaci v játrech a tolik glukózy se nedostane do systému, u diabetika je menší koncentrace inzulínu v portální krvi → menší presystémová eliminace glukózy → víc glukózy se musí spotřebovat v tkáních
- **rozdělení**
 - o zvířecí (z vepřových pankreatů)
 - o humánní (biotechnologicky z E.coli) – rekombinantní metody
 - o inzulínová analoga
- **rozdělení dle délky účinku**
 - o rychle působící
 - inzulin v roztoku -**obyčejný inzulin**
 - lze podávat i.v. – krizové situace (např. hyperglykemické koma)
 - 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 ve vodě nerozpustného komplexu negativně nabitého inzulínu s pozitivně nabitým protaminem)
 - (inzulinové suspenze = **depotní inzulin**)
 - 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 (za přítomnosti iontů Zn vytváří inzulin krystaly)
 - vrchol za 10-24 hod, trvání 36 hod
 - dávkování: sestupně od snídaně do večere
- **NÚ:**
 - o hypoglykémie – tachykardie, studený pot, třes, bledost, porucha vědomí → léčba podáním Glc40% u akutní
 - potenciálně život ohrožující
 - o alergie, lipodystrofie (= atrofie tukové tkáně) 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 – nepoužívá se
- další možnost terapie: transplantace β buněk
- základem léčby hyperglykemie je hydratace!!! (poloviční ředění glukózou 5%) – i bez inzulínu jde glykemie 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

- *inzulin lispro* (Humalog)
 - o analog lidského inzulinu vyrobený rekombinantní technologií – záměna 2 AMK (humánní inzulin má tendenci agregovat – v místě podání tvoří hexamery, musí se rozložit na monomery aby se mohl absorbovat, záměnou 2 AMK v tomto analogu je snížena tendence inzulinu agregovat)
 - o neagreguje → rychlý nástup účinku a krátká doba účinnosti
 - o podává se těsně před jídlem (humánní inzulin 30 min před jídlem)
- *inzulin aspart* (Novorapid)
 - o analog lidského inzulinu vyrobený rekombinantní DNA technologií
 - o tytéž vlastnosti jako lispro
- **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 inzulinový analog
 - o vyráběn rekombinantní DNA technologií s využitím kmenů E.coli
 - o rozsáhlá záměna AMK → změna náboje inzulinu → nerozpustný ve vodě → absorpce probíhá 24 h
 - o předvídatelný profil koncentrace/čas (bez vrcholového píku)
 - o napodobuje bazální sekreci inzulinu
 - o možnost podávat jednou denně
- *inzulin detemir* (Levemir)
 - o na lysinu připojena myristová kyselina (= MK a 14 C) → MK zpomaluje uvolňování do krve a podporuje vazbu na albumin
 - 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

Dávkování inzulinu - režimy, ne podle hladiny, podle zkušeností a toho, co P/K snese

- intenzivní inzulinová terapie: dlouhodobě působící inzulin (nahrazuje bazální sekreci, aplikace večer) + bolusy rychle působícího před jídlem, dávku si určuje P sám dle změřené glykémie před jídlem a podle množství a složení jídla, nevýhoda je, že P musí být orientován a spolupracovat
- konvenční inzulinová terapie: injekce kombinovaného inzulinu, stejná dávka ráno i večer, nutná kontrolovaná dieta (pravidelná jídla, mezijídla, jídlo i na noc), aby se zabránilo hypo a hyperglykemiím, nesmí jíst sladkosti = rychle resorbovatelné sacharidy (glykemická špička)
- 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
- β-blokátory
- statiny (spustí už nachystaný DM)
- p.o. antikoncepce (slabý efekt, jen u těch, kde je geneticky sklon k DM)
- kalcineurinové inhibitory
- atypická antipsychotika
- inhibitory virových proteáz
- thiazidy (= thiazidová diuretika)

95. Léky používané u onemocnění štítné žlázy, hormony štítné žlázy a příštítných tělísek

Hormony štítné žlázy – tyroxin T4, trijodtyronin T3

- vyplavovány pod vlivem TSH z adenohypofýzy a ten pod vlivem TRH hypotalamu (somatostatin = GHIH inhibuje TSH, TRH stimuluje PRL a PRL inhibuje gonadotropiny → proto poruchy sexuálních fcí při zvýšeném TRH)
- předpoklad syntézy – kumulace jódu v buňkách
- potřeba jódu – 200 µg/den – u dospělého
- vazba na albumin, TBG
- T3 je 4x účinnější a má 10x vyšší afinitu k receptorům než T4, ve žláze vzniká víc T4, přeměněn v tkáních dejodasou na T3, pokud není tyroxin potřeba, vzniká rT3 (reverzní tyroxin – bez funkce)
- Účinek T3 nastupuje rychleji, ale je kratší (eliminační poločas v plazmě T3 je 1,5 dne a T4 7 dní)
- Fyziologická produkce T4: 150 µg/den
- inaktivace: dejodace, komplexy s kys.glukuronovou či sírovou
- Pro terapeutické účely se používá hlavně T4 – tyroxin – je výhodnější díky delšímu eliminačnímu poločasu (nejlépe se resorbuje nalačno, proto se podává 30 min před snídaní)
- Fce: důležitý v embryogenezi (růst plodu, vývoj nervové tkáně), zvyšuje BM a produkci tepla (takže zvyšuje i potřebu O₂), pozitivně chrono, ino, batmo, dromotropně, hyperglykemizující (zvyšuje resorpci glukózy ze střeva, glukoneogeneze a glykogenolýza), lipolýza, snižuje CH v krvi (zvyšuje počet LDL receptorů), proteokatabolický i anabolický, degradace GAG v intersticiu, přeměna karotenu na aktivní vit A, zvýšená citlivost vůči adrenergním látkám

Substituce hormonů štítné žlázy: levothyroxin

- Léčí se tak primární i sekundární hypotyreóza, eutyreoidní struma
- 100-150 µg tyroxinu na lačno
- Terapie se zahajuje nízkými dávkami tyroxinu, které se pozvolna zvyšují (příliš rychlé zvýšení metabolismu znamená riziko přetížení srdce)
- nedostatek hormonů štítné žlázy – myxedém; u dětí kretenismus
- snížení rychlosti syntézy: těžké nemoci, hladovění, po operacích, léky (dexametazon, propranolol, , RTG kontrast)
- **mechanismus účinku**: vazba na receptory v buněčném jádře (amiodaron inhibuje vazbu T₃ na subtypreceptor β₁ – stimulace nebo inhibice proteosyntézy)
- **NÚ**
 - o zvyšují srdeční frekvenci – až fibrilace síní
 - o u příliš rychlého navození eutyreózy – ovlivnění srdce (stenokardie, IM, arytmie)
 - o trvalé zatížení srdce – vznik srdeční insuficience!!!
 - o projevy AP u koronární sklerózy
 - o svalová slabost, nervozita, hyperreaktivita, tremor, bolesti hlavy, pocení, průjmy, bolest břicha – stimulace zprostředkovaná β adrenergními receptory

Supresivní terapie eutyreoidní strumy

- **Jako profylaxe** strumy z nedostatku jodu (soli jodu) se používá jodovaná kuchyňská sůl
- Iod ve vysoké dávce (6000 µg/den) působí na hypertyreoidní žlázu přechodně tyreostaticky, ale nikoli při eutyreóze
- snížená koncentrace jódu – sníží se koncentrace T₃ a T₄ – zvýší se vyplavování TSH (zmožení thyreotropních buněk v adenohypofýze) → eutyreoidní struma z nedostatku jodu - aby se to malé množství jodu zužitkovalo co nejlépe
- Podává se tyroxin v denní dávce 150 µg/den → inhibice sekrece TSH → žláza se zmenší
- pokud struma netrvala dlouho, stačí podávat iod – tablety s jodidem draselným (KI) → tvorba hormonů → inhibice sekrece TSH
- Pokud ale P trpí strumou hodně let, mohla se štítná žláza stát autonomní - nezávislou na TSH (mutací TSH receptorů na konstitutivní receptory), při nadbytku jodu se tvoří hodně hormonů, TSH je tlumeno, ale aktivita autonomní žlázy neklesá, je stále vysoká → hypertyreóza indukovaná jodidy
- **kombinace** jodu a tyroxinu (podávání tyroxinu – 75-100 µg/den)
- **indikace**
 - o těhotenství – prevence kretenismu - 200 µg jódu/den
 - o suprese tyreotoxikózy před thyreidektomií 6000 µg/den (extrémně vysoké dávky jodidových iontů – roztok KI, Lugolův roztok, organické sloučeniny jódu)

- **NÚ**

- u vyšších dávek kožní a slizniční příznaky (díky účinku na bronchiální sliznici dříve užívány jako expektorancia)
- „jodismus“ – rýma, konjunktivitida, bronchitida, exantém

POZOR: nejen nedostatek, ale i vysoké koncentrace iodu vedou ke strumě: vysoká koncentrace iodu v těle → snižuje se jeho vychytávání štítnou žlázou (v žláze je tedy nedostatek)

Iod je obsažen v amiodaronu

Strumigeny = látky navozující strumu, mechanismus je přes snížení produkci T3 a T4 → zvýšená produkce TSH

Iod, lithium, thyokyanáty v zelí a kapustě

TYREOSTATIKA

- tlumí fci štítné žlázy
- buď inhibice syntézy hormonů nebo inhibice uvolňování hormonů
- po přerušení syntézy se účinek dostaví až se zpožděním, protože je zásoba v koloidu
- Syntéza hormonů štítné žlázy:
 1. Cirkulace - jodid vázaný na albumin nebo volný I⁻
 2. Vstup do folikulárních buněk - transportní protein – sodík/jodid symport (NIS) 2 Na⁺ / I⁻
 3. Pendrin – transportní protein pro aniony - I⁻ je přenášen do lumen folikulu – obsahuje koloid (tyreoglobulin)
 4. Tyroidální peroxidasa na apikální membráně folikulárních buněk (TPO; hemoprotein) – oxidace jodidu na jodnan I⁻ → I⁺ (HIO)
 5. Jodace (halogenace) tyrosinových zbytků v tyreoglobulinu (MIT = moniodotyrosin, DIT) pomocí TPO
 6. kondenzace MIT a DIT (MIT + DIT → *T3, 2DIT → *T4) pomocí TPO
 7. Sekrece T4 a T3 po navázání TSH (ten působí přes cAMP)
- Navázání TSH na folikulární buňky → vazba tyreoglobulinu na apikální protein megalin → endocytóza tyreoglobulinu z koloidu do buňky → fagozom splyne s lyzozomem → vznikne fagolyzozomu → tyreoglobulin rozštěpen, uvolní se T3 a T4 (jdou do krve), MIT a DIT dejodovány, I a AMK zpět do koloidu → využijí se pro další tvorbu

Thiamidy = deriváty thiomocoviny

- obsahují síru
- *thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, methylthiouracil* – přeměňují se na účinnou látku methimazol
- **MÚ:** inhibice peroxidázy – potlačení oxidace jódu a jeho zabudování do tyreoglobulinu
- **indikace:** hypertyreóza (Grawes-Basedowova choroba) - 2 terapeutické přístupy:
 1. monoterapie thiamidem s postupným snižováním dávky v závislosti na ústupu onemocnění
 2. Thiamid ve vyšších dávkách + náhrada produkce hormonů thyroxinem
- 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 = perchlorát

- **mechanismus účinku:** inhibice iodidové pumpy → snížené vychytávání iodu
- perorální
- **NÚ:** aplastická anémie – podávat, jen když jiná léčiva pacient nesnese
- znemožňuje aplikaci radioaktivního jódu

Radioaktivní jód

- **mechanismus účinku:** kumulace ve žláze a beta-zářením 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

Krátkodobé snížení fce štítné žlázy

Iod

- ve vysoké dávce tyreostaticky při hypertyreoze, nikoli při eutyreoze
- inhibuje i uvolňování hormonů → účinek nastupuje rychleji než u thiamidů
- suprese tyreotoxikózy před thyreoidektomií 6000 µg/den (extrémně vysoké dávky jodidových iontů – roztok KI, Lugolův roztok, organické sloučeniny jódu)

Lithné ionty

- **mechanismus účinku:** inhibice uvolňování hormonů – inhibice výdeje tyroxinu z tyreoglobulinu (tím se aktivuje TSH → struma)
- používají se místo iodidů při tyreotoxikóze navozené iodem k nouzovému zablokování uvolňování hormonů
- lithné ionty sepoužívají taky při maniodepresivních psychózách

u tyreotoxické krize:

- *propylthiouracil* - inhibuje peroxidázu a navíc v periferních tkáních zpomaluje přeměnu tyroxinu na T3
- *iod* - krátkodobě snižuje fci štítné žlázy
- beta-sympatolytikum
- kortikoid - k utlumení zánětlivých pochodů v štítné žláze

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**
 - tlumí osteoklasty
 - stimuluje exkreci vápníku, fosfátů, hořčíku, draslíku a sodíku
 - analgetický efekt na těžké kostní onemocnění (Pagetova choroba, kostní metastázy)
- syntetické **formy**
 - humánní
 - lososí – má pomalejší eliminaci – účinnější
- **indikace:** Pagetova choroba, kostní metastázy, hyperkalcémie
- **NÚ:** GIT potíže, flush, riziko osteosarkomu

96. Glukokortikoidy

- hormony kůry nadledvin či jejich analoga
- glukokortikoidní a částečně mineralokortikoidní aktivita
- **kortizol** – přirozený glukokortikoid (OH skupina)
 - o v organismu se syntetizuje de novo z cholesterolu v zona fasciculata nadledvin (není tam zásoba)
 - o v plazmě vázán na CBG (kortizol binding globulin) a albumin
 - o sekrece řízená kortikotropinem (= ACTH) z hypofýzy, ACTH řízeno pomocí CRH (kortikotropin releasing hormon = kortikoliberin) z hypothalamu (ACTH tvořeno z proopiomelanokortinu POMC, ze kterého vzniká krom ACTH i MSH a endorfiny, proto u Addisonovy choroby hyperpigmentace – při tvorbě ACTH zvýšena tvorba i MSH)
 - o kortizol tlumí sekreci ACTH i CRH
 - o cirkadiánní rytmus (80 % brzo ráno), ve 4 ráno sekrece začíná, kolem 8 ráno maximum
 - o denní sekrece cca 20 mg kortizolu
 - o při zátěži až desetinásobné zvýšení sekrece (sepsy, traumata, akutní stavy, stres) 200 mg kortizolu (proto u Addisoniků třeba při stresu zvyšovat substituční dávky)
- **kortizon** – vyskytuje se v těle, keto skupina, neaktivní forma kortizolu
- **hydrokortizon** – keto skupina, syntetický
- 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenaza typ 2 – přeměňuje kortizol na kortizon (kortizon je neaktivní), ochrana tkání před glukokortikoidním účinkem, ledviny, játra, střeva a další tkáně
- 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenaza typ 1 – naopak, kortizon na kortizol

Účinky

- **glukokortikoidní**
 - stimulace glukoneogeneze v játrech
 - stavební kameny glukoneogeneze: glycerol z lipolýzy a glukogenní AMK z periferie (štěpí se svaly → až myopatie, sarkopenie)
 - proteokatabolismus na periférii, proteoanabolismus v játrech
 - mírný vzestup inzulinu (aby se mohla glukosa využít X SY inhibice sekrece inzulinu)
 - zajištění dostatečné glykemie i bez přívodu potravy (udržení glykemie mezi jídly)
- **mineralokortikoidní**
 - retence sodíku a vody – hypervolemie (i ↑TK), ↑Na, ↓K
- **protizánětlivé**
 - ve vysokých dávkách (čím vyšší dávka, tím větší imunosupresivní efekt)
 - inhibice sekrece histaminu → vazokonstrikce (používá se na mozkový edém), snížená permeabilita
 - lipokortin inhibuje fosfolipasu A2 → **nevznikají LT, PG** → blokáda vasodilatace a exsudace, vzniku edému
 - apoptóza lymfocytů → lymfopenie, používá se i v léčbě ALL a lymfomů
 - eosinopenie
 - neutrofilie – kortizol zvyšuje uvolňování neutrofilů z KD
 - blokáda migrace leukocytů a proliferace fibroblastů
 - potlačení aktivity imunitního systému
- **imunosupresivní** - potlačení aktivity imunitního systému – inhibice exprese IL2, IL1, TNFalfa, ale i NOS, **COX-2** a dalších, naopak indukce exprese protizánětlivých cytokinů (IL-10)
- **antiedematózní** – lipokortin inhibuje fosfolipasu A2 → **nevznikají LT, PG** → snížená permeabilita kapilár, toto funguje hlavně na edémy kolem nádorů, metastáz, např edém kolem metastáz v míše splaskne natolik, že P začne zas chodit), nefunguje na kardiální otok
- **permisivní** - ovlivňuje ostatní systémy, hormony, vazopresory (noradrenalin) bez glukokortikoidů nefungují, proto je Addisonská krize tak závažná
- **↑TK** - jednak z hypervolemie (mineralokortikoidní účinek glukokortikoidů) + vazokonstrikce (inhibice PG, histaminu, zesílený účinek katecholaminů, AT II), díky ↑TK i **↑GFR**
- inhibice osteoblastů, **snížení Ca** v krvi (sníženo vstřebávání a zvýšeno renální vylučování) → PTH → aktivace osteoklastů (až osteoporoza)
- snižuje syntézu kolagenu → špatné hojení ran
- zvýšená srážlivost krve, zvýšená tvorba EPO

- tvorba plicního surfaktantu
- CNS: krátkodobě euforie, dlouhodobě spíš deprese

Mechanismus účinku

- GR (= glukokortikoidní receptor) všudypřítomné
- komplexní účinek, vazba na intracelulární receptor, na GR navázány i HSP (heat shock proteiny) a imunofilin, po vazbě kortizolu se HSP i imunofilin odštěpí, vznikne dimer, komplex hormon-receptor do jádra, vazba na GRE = glukokortikoid responsive elements → ovlivnění exprese genů
 - inhibice tvorby cytokinů
 - blokáda syntézy receptorů pro cytokiny (IL, TNF)
 - inhibice syntézy PG, LT, PAF snížením exprese COX-2
 - stimulace syntézy lipokortinu – inhibice fosfolipasy A2
- mají ale i okamžitý účinek (např. inhibice sekrece ACTH) – pravděpodobně i membránový receptor
- halogenace zvyšuje účinek

Dělení

1. dle původu

- přirozené: *hydrokortizon* – syntetický lék, ale stejná molekula jako *kortizol*
- syntetické
 - nehalogenované: *prednison*, *methylprednisolon*, *prednisolon*
 - halogenované: *betamethason*, *dexamethason*, *triamcinolon*
 - s omezenou biologickou 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 (protože ráno přirozeně nejvyšší sekrece) 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! – atrofie kůry nadledvin
- topické podání: dermatologie, astma, střevní záněty
- *prednison* – nepřekračovat denní dávku 60 mg
- vysoké dávky: vazokonstrikce, protidémovo, arytmie, zvýšení krevního tlaku

Nežádoucí účinky

akutní léčba (do 7 dní):

- skoro nejsou NÚ
- objeví se retence tekutin - ↑TK, ↑Na, ↓K → hlídat kalemii, podávat K
- hyperglykemie – není ale ohrožující
- euforie

chronická léčba:

- atrofie kůry nadledvin (hrozí až akutní insuficience) – proto vysazovat pomalu, endogenní tvorba po vysazení glukokortikoidů stačí na normální denní dávky, ale při stresu (OP, trhání osmiček, infekce) → třeba podat kortikoidy, jinak Adisonská krize
- retence tekutin a Na, deplece K, zvýšení TK – mineralokortikoidní účinky, liší se dle látky
- Cushingův syndrom – měsíkovitý obličej, strie, akné, centrální obezita (abdominální - kaštan na dvou sirkách), bříčí šíje - hrb
- osteoporóza (jako prevenci podáváme Ca a vit.D) → patologické fraktury (hl. vertebrální, i krčku femuru)
- osteonekroza kyčle = nekroza hlavičky femuru
- porucha glukózové tolerance až diabetes
- sarkopenie a svalová slabost
- atrofie kůže – inhibicí fibroblastů, pergamenová kůže

- peptické vředy – někdo udává, že nejsou příčinou (inhibice jen COX-2, PG tvořené v žaludku jsou COX-1), že jen zhoršují hojení
- psychické změny (deprese, euforie)
- zhoršení hojení ran
- náchylnost k infekcím – oportunní infekce

Systémově podávané glukokortikoidy

- *hydrokortizon* – substitučně 20 mg, protišoková léčba 100 mg, per os, iv, im, dobře se vstřebává, i topické podání (Ondřejova masť), !! má největší mineralokortikoidní účinek, bude to v receptu u zkoušky!
- *prednison* (4x potentnější než hydrokortizon) – per os, není i iv formě, jedná se o prekurzor (11-beta-HSD typ 1 na prednisolon) – proto nevhodný pro akutní stavy, bere se chronicky
- *methylprednisolon* = *Medrol* (5x potentnější než hydrokortizon) – hned aktivní
- *dexamethason* (25x potentnější než hydrokortizon) – i.v., bere se na covid (brání přestělení imunitní reakce do cytokinové bouře), metabolisme přes CYP3A4 – inhibitory CYP3A4 zvyšují toxicitu dexametazonu

Indikace

Farmakodynamická léčba

- **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 – kortikoidy se podávají chronicky, u jiných AI chorob jen v akutní fázi
 - o systémové choroby pojiva
 - o glomerulonefritidy
 - o vaskulitidy
 - o nespecifické střevní záněty
 - o roztroušená skleróza
 - o psoriáza
- **imunosuprese:** po transplantaci, snaha minimalizovat, berou se vysoké dávky (3g methylprednisolonu denně, což odpovídá 15 g hydrokortizonu)
- **malignity** (zvláště hematologické) působí lymfolyticky - leukémie, lymfomy
- **edémové stavy** – edém kolem nádorů, ale na kardiální edém

substituční léčba

- o Addisonova choroba nebo po adrenalectomii (*hydrokortizon* 20-30 mg, *fludrokortizon* 50-300 µg – **mineralokortikoidní účinek**, ne vždy je fludrokortizon třeba)
- o u substituční léčby neočekáváme NÚ (náhrada přirozeně se vyskytujících kortikoidů)
- o při zátěži nutno zvýšit
- o akutní adrenokortikální nedostatečnost (*hydrokortizon* 100 mg co 6-8 hod)
- o příčiny Addisonovy choroby: tumor, zánět, TBC, infarkt nadledviny, prokrvácení nadledviny (traumata nebo Waterhouse-Friedrichsenův syndrom u akutní meningokokové sepsy), iatrogenní Addison (u P dlouhodobě léčených glukokortikoidy atrofie nadledvin)
- o Addisonská krize – hypotenze, N/V, bolesti břicha, šokový stav, imituje NBP, je třeba to rozpoznat (pokud bych indikovala P s Addisonskou krizí na OP, tak ho dorazím a zabiju)
- **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

- pokud píchnu P dexametazon, druhý den nemá pík kortizolu (utlumena produkce ACTH → není ani kortizol), pokud je to ale Cushingova nemoc, produkce ACTH je autonomní

Lokální glukokortikoidy: *beklo methason, flutikazon, budesonid, ciklesonid*

- s omezenou biologickou dostupností (F) – mají vysoká FPE = first-pass efekt (90%)
- nehodí se k systémové aplikaci, ale vysoká lokální účinnost
- budesonid (IBD, AB), mometazon, beklomethason, flutikazon, ciklesonid (extrémně nízké F – senná rýma, AB)
- *budesonid*
 - vazba na plazmatické proteiny
 - metabolizace na CYP450 3A4
 - systémová biologická dostupnost 5-15%
 - eliminace močí

Topické formy v dermatologii: triamcinolon, flutikazon (ten se i inhaluje)

- **indikace:** neinfekční zánětlivé choroby – uplatní se zde protizánětlivý a vazokonstrikční 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!!!)
 - akneiformní erupce, akne rosacea
 - atrofie kůže
 - atrofické strie, teleangiektázie
 - periorální dermatitis
 - zhoršené hojení ran
 - zvýšení růstu ochlupení v místě aplikace
- **kombinace s**
 - kys. salicylovou nebo ureou (keratolytický účinek)
 - antibiotiky nebo antimykotiky
 - 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

- estradiol (nejvyšší účinek) → estron → estriol
- účinky:
 - navozuje proliferační fázi menstruačního cyklu (X progesteron sekreční)
 - ve folikulární fázi růst folikulárních buněk, zvyšují počet receptorů pro FSH (theca interna a granulosa) a LH (theca interna)
 - v pubertě: růst dělohy, pochvy, mléčné žlázy, rozvoj sekundárních pohl. znaků (distribuce tuku na hýždě a prsa, širší a nižší pánev, ochlupení atd)
 - v těhotenství zvyšuje počet OXTR receptorů v děloze (X progesteron snižuje – ať gravidní děloha nevypudí plod)
 - zvyšuje tvorbu PRL, zvyšuje počet a délku mlékovodů (X progesteron snižuje tvorbu PRL a zvyšuje počet alveolů)
 - na GnRH a FSH a LH působí negativní i pozitivní zpětnou vazbou (X progesteron jen negativní)
 - produkce řídkého a alkalického sekretu v děložním hrdle – snadný prostup spermií (X progesteron vazký hlen)
 - zvyšuje retenci vody a solí (X progesteron snižuje retenci vody solí)
 - stimulace syntézy kosti, inhibice resorpce kosti
 - uzávěr růstové ploténky – proto ženy nižší než muži
 - ↓CH v krvi (↑počet LDL receptorů), ↑NO, antioxidační účinky → antiaterogenní efekt
 - ↓EPO
- **indikace**
 - deficit estrogenů v důsledku hypogonadismu – primární či sekundární amenorea
 - až poté, co nelze vyvolat krvácení progesteronem
 - inj. estradiol valerat nebo perorálně konjugovaný estradiol
 - dysfunkční děložní krvácení
 - deficit hormonů po ovariectomii (předčasná menopauza)
 - estradiol per os nebo lokálně (transdermální náplasti nebo nazální sprej), nebo p.o. konj. estradiol
 - klimakterium (deficit estrogenů):
 - v substituční terapii (léčiva a lékové formy jako po ovariectomii)
 - namírnění 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
- vaginální lékové formy - volí se, pokud má žena obtíže jen s atrofií dolní části urogenitálu, nevyžaduje doplnění progestiny, ale měla by být omezena na 2-3 měsíce, pak aspoň měsíc pauza (kancerogeneze?? Nebo proč?)

HRT (hormon replacement therapy) – hormonální substituční terapie

- v období perimenopauzy (preventivní) a postmenopauzy (terapeutické)
- odstranění potíží spojených s deficitem estrogenů: návaly horka, pocení (= vazomotorické potíže), profylaxe osteoporózy, virilizace (z nepoměru estro a androgenů), zvýšení katabolického vlivu kortikoidů
- začít kolem 50 let, na odstranění vazomotorických potíží stačí 2-3 roky
- estrogeny se kombinují s gestageny (progestiny) – zabrání proliferaci endometria a tím kancerogennímu působení
- **podání**
 - v období perimenopauzy – slouží k prevenci; cyklické podávání – progestin posledních 10-14 dní cyklu
 - postmenopauzální – slouží k terapii; kontinuální podávání neměnných dávek estrogenů i progestinů (snažší a rychlejší atrofizace endometria)
- k mírnění obtíží provázejících menopauzu stačí estriol p.o. nebo vaginálně

Terapie po ovariectomii (dojde k umělému navození menopauzy)

- cyklické podání, progestin v posledních 10-14 dnech cyklu – napodobení fyziologické funkce vaječníku
- dělá se do 50 let věku (do období přirozené menopauzy)

Gestageny

- *progesteron* (produkován žlutým tělískem) + *progestiny* (analoga progesteronu)
- účinky:
 - modifikují účinky estrogenů na tkáň (hl na dělohu), estrogeny ve vysoké hladině mohou antagonistovat progesterony
 - gestagenní účinek – příprava a udržení těhotenství (navozuje ovulaci, sekreční fázi dělohy pro nidaci vajíčka)
 - zvyšuje bazální teplotu účinkem na termoregulační centrum hypotalamu
 - relaxace hl svaloviny
 - antinzulinový efekt – gestační DM
- **typy**
 - přirozený progesteron
 - analoga progesteronu – čisté progestiny: *hydroxyprogesteron*, *medroxyprogesteron* (starší analogy, mají mírné androgenní působení, ale ne až virilizace), *nomegestrol*, *dydrogesteron* (novější analogy bez androgenní aktivity)
 - progestiny II. generace (androgenní působení, vyšší než u I. generace): *norethisteron*, *lynestrenol*, *levonorgestrel*
 - progestiny III. generace (pouze jako progestinová složka perorálních kontraceptiv): *desogestrel*, *gestoden*
- progestiny II. a III. generace slouží jako progestinová složka perorální kontraceptiv
- **aplikace**
 - intramuskulárně k progesteronovému testu – hodnocení endogenní aktivity estrogenů
 - depotní lékové formy - u dysfunkčního děložního krvácení, sekundární amenorey
 - p.o. – HRT prevence hyperplazie endometria
 - vaginálně – u neplodnosti (při nedostatečnosti žlutého tělíska)
- **indikace**
 - poruchy menstruačního cyklu (sekundární amenorea, dysfunkční krvácení)
 - HRT – prevence hyperplazie endometria
 - endometrióza
 - nádory (Ca endometria, prsu) – když nefunguje antiestrogen tamoxifen
 - hormonální kontraceptiva (II. a III. generace)
- **NÚ** (při vysokých dávkách) – různorodé – nauzea, dysforie, nespavost, deprese, kožní alergie, retence tekutin, hirsutismus

Hormonální antikoncepce

- používané **látky**
 - estrogeny: *ethinylestradiol*
 - progestiny – mohou mít i androgenní či antiandrogenní nebo mineralokortikoidní aktivitu
- používají se čisté progestinové preparáty nebo progestinové preparáty kombinované s estrogeny
 - čisté gestagenní kontracepce
 - v případě kontraindikace estrogenů
 - vhodná pro starší ženy, kuřáčky, ženy s DM a kojící matky
 - častější selhání antikoncepce a nepravidelnosti cyklu než u kombinovaných preparátů
- dělení podle dávky ethinylestradiolu a typ progestinu:
 - vysokodávkové (EE = ethinylestradiol = 40-50 µg)
 - nízkodávkové (EE = ethinylestradiol = 30 µg)
 - s velmi nízkým dávkováním (EE = ethinylestradiol = 20 µg)
- dělení **dle dávky hormonu**
 - monofázické – stejná dávka obou hormonů ve všech tabletách
 - bifázické – ve druhé fázi vyšší dávka progestinu
 - trifázické – dávky progestinu se mění každých 7 dnů (nejnižší celková dávka progestinu – příznivější vliv na lipidové spektrum, lepší snášenlivost, ale menší inhibice zrání folikulů – výskyt ovariálních cyst nezmenšen)
 - kombifázické – ve druhé fázi nižší dávka estrogenu a vyšší dávka progestinu

- **podání:**
 - 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
 - p.o. kontinuální způsob užívání (bez menstruace) – při hyperandrogenních stavem nebo při endometrióze
 - p.o. postkoitálně – pouze po nechráněném pohlavním styku – levonorgestrel, první tbl do 72h po styku, druhá 12h po první tbl
 - i.m. s.c. implantáty, nitroděložně
- **indikace**
 - zabránění otěhotnění, dysmenorea, endometrióza
 - hyperandrogenní stavy – hirsutismus, akné, syndrom polycystických ovarií
 - s antiandrogenním progestinem
 - obsah EE vede k produkci SHBG v játrech → sníží se podíl volné frakce androgenů
- **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, blokují účinek estrogenů na estrogenních receptorech
→ komplex receptor-antiestrogen do bb jádra → alterace transkripce genů proliferace a diferenciacie bb
Další MÚ: antagonisté kalmulinu (účastní se regulace buněčné proliferace)
- **účinky:**
 - antiestrogenní účinek
 - zvyšují sekreci gonadotropinu, indukují ovulaci
 - v děloze a prsu – antiestrogenní působení (*klomifen*, *tamoxifen*) – antiproliferativní – terapie nádorů
 - v kostech – mírný estrogenní účinek – raloxifen selektivně na kost, ty dva asi všude (*klomifen*, *tamoxifen*, *raloxifen*) – terapie osteoporózy
 - raloxifen – tkáňově specifický účinek (antiestrogenní na dělohu, prs → terapie nádorů, estrogenní na kost → terapie osteoporózy)
- **indikace:**
 - terapie anovulační neplodnosti: anovulační cykly či sekundární amenorea reagující na progesteronový test – 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 adenohipofýzy (Sertoliho-FSH, produkce ABP = androgen binding protein → vysoká koncentrace testosteronu v semených váčcích → spermatogeneze)
- v cílových orgánech se pomocí 5-alfa-reduktasy (prostata, semenné váčky) přeměňuje na *dihydrotestosteron* – vlastní účinná forma
- **účinky**
 - o prenatálně důležitý prorožvoj mužského genitálu, sestup varlat
 - o pozitivní na mužské pohlavní orgány a sekundární pohlavní znaky
 - o spermatogeneze
 - o anabolický efekt – zmnožení svalové hmoty (díky prudkému zvýšení sekrece gonadotropinu v pubertě)
 - o zvýšená tvorba EPO
 - o snižuje HDL- aterogenní efekt
 - o mužské vzorce chování, psychika
 - o uzávěr epifyzárních štěrbin – až po přeměně aromatasou (tuk, játra, mozek) na estrogenery
 - o negativní zpětná vazba na GnRH a LH, ale po přeměně na estradiol aromatasou
 - o aktivace mazových žlázek – akné
 - o posun vlasové linie – kouty

substituce androgenů

- *testosteron*
 - o při perorálním podání presystémová eliminace játry – proto se používají deriváty
 - o **indikace**
 - primární hypogonadismus – i.m., transdermálně, p.o.
 - sekundární hypogonadismus – nutno vkládat přestávky – aktivace hypotalamo-hipofyzárního systému
 - kastrace
 - o **NÚ**
 - virilizace u žen
 - útlum funkce adenohipofýzy
 - poruchy osobnosti u dětí
 - růst karcinomu prostaty
 - retence sodíku - edémy
- *17- α -methyltestosteron* – možné podání p.o., pozor na poškození jater!!
- *mesterolol* – 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*
 - o **indikace**: benigní hyperplazie prostaty, androgenně podmíněná alopecie
 - o 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*, *bikalutamid*
 - 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:**
 - podpora proteosyntézy při těžkých onemocněních
 - anorexia nervosa, kachexie
 - osteoporóza, špatné hojení ran, zlomeniny
- **NÚ**
 - ženy – prohloubení hlasu, mužský charakter
 - 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

(H2 na GERD, H3 a H4 jsou nové na trhu)

mechanismus účinku

- blokáda H1 receptoru pro histamin (histamin uvolňován z mastocytů a basofilů)
- 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

sedativní – zakázat řídit!, prochází do mozku, blokuje H1 receptory i muskarinové receptory – neselektivní, anticholinergní NÚ

- *dimetinden* (Fenistil) – lokální i systémová aplikace
- *promethazin* (Prothazin)
- *dimenhydrinat* (Travel Gum) – antiemetikum pro prevenci kinetózy
- *moxastin teoklát* (Kinedryl) – jako dimenhydrinat
- *bisulepin* (Dithiaden) – jediný i.v., vyvinut u nás, premedikace před podáním kontrastu
- *ketotifen*
- *cyproheptadin* – zvyšuje chuť k jídlu (ostatní snižují), používá se u P s poruchou příjmu potravy, kachektických P

2. generace – méně sedativní než první (stále ale sedativní!), prodloužení QTc u starších, nové spíše ne?

- *cetirizin* (Zyrtec, Zodac, Analergin...)
- *levocetirizin* (Xyzal) – levotočivá forma cetirizinu, poloviční dávka
- *loratadin* (Claritin)
- *desloratadin* (Aerius) – Nová generace? Asi ne.
- *levokabastin* – nosní sprej, oční kapky
- *bilastin* (Xados) – nemá afinitu k M receptorům, **nejméně sedativní!**

Terapie anafylaktické reakce

- **adrenalin** – bez KI (α - vazokonstrikce, β_1 - ino+, dromo+, β_2 - potlačení bronchokonstrikce)
 - dávka pro děti - **0,01 mg/kg**
 - **dospělí**: podávat **0,3 – 0,5 mg**, hlavním rozhodujícím faktorem jsou další komorbidity (srdeční selhání, hypertenze, tyreotoxikóza, DM), pak až věk (čím starší, tím víc dávku snížím) a váha
 - max jednotná dávka - **0,5 mg**
 - **i.m.** do zadku (Braunová: s.c. do předloktí)
 - další dávka **po 5 min** (adrenalin je rychle degradován)
 - autoinjektory: pro děti 0,15 mg, pro dospělé a děti nad 30 kg 0,3 mg
- tekutinová resuscitace – *krystaloidy* (**fyziologický roztok**)
- **antihistaminika**
 - i.v. bisulepin (Dithiaden),
 - p.o.- 2. a vyšší generace levocetirizin (Xyzal), desloratadin (Aerius), bilastin (Xados)
- **glukokortikoidy**
 - i.v. hydrokortizon 200 mg, methylprednison (5x potentnější na GR) 40 mg
 - nutno co nejdříve zajistit oběh, než dojde k centralizaci
 - nástup účinku do 30 min, do té doby to drží adrenalin
 - glukokortikoidy jsou ten hlavní lék na zvládnutí anafylaxe
- **bronchodilatancia** – inhalační β_2 mimetika - salbutamol, Berodual – salbutamol + ipratropium
- **oxygenoterapie** 6-8l/min

- sundat P věci, co má na krku, povolit límec atd
- pokud jsem v přírodě → stabilizovaná poloha (na bok, ať neaspiruje zvratky, nezapadne jazyk apod), pokud bodnutím včely → na to místo dát něco chladného (vazokonstrikce, ať co nejpomaleji postupuje systémově), popř. kdyby měl antihistaminika, tak podat, snažit se komunikovat, zda má autoinjektor, popř. až resuscitace – na to musím upozornit rychle, protože můžu zlomit žebro a způsobit pneumotorax, tak ať s tím počítají

Terapie polinózy

- **polinóza** = alergická sezonní rýma
- sezónní (senná) rýma, rinokonjunktivitida, méně často astmatické potíže

antihistaminika: levokabastin, azelastin, ketotifen

- pouze symptomatická léčba, neléčí zánět
- II. generace systémově
- topické podání – nosní spreje a oční kapky

kortikosteroidy: betametazon, budesonid, beklometazon

- topické podání – nosní spreje
- základ léčby polinózy

antileukotrieny – montelukast

- u dětí místo kortikoidů

dekongestiva = α_1 sympatomimetika: oxymetazolin, tetrazylin

- nosní i oční aplikace
- pouze krátkodobě - riziko rhinitis medicamentosa – atrofie nosní sliznice

100. Farmakologie vitamínů A, E, D a jejich derivátů

Vitamín A (retinol)

- **účinky:** syntéza očního purpuru, protektivní na zrak (fotosenzitivní barvivo), slizniční bariéra, diferenciace epitelových buněk (kys retinová má v buněčném jádře receptor pro retinovou kyselinu (RAR), po navázání kys retinové funguje jako transkripční faktor → role v diferenciaci buněk), antioxidant, imunita
- **nedostatek:** šeroslepost, změny kůže a sliznic → močové kameny, bronchitidy a bronchopneumonie, průjmy
- **nadbytek:** hepatopatie, pseudoikterus, suchá a svědivá kůže
- **otrava:** podrážděnost, anorexie, alopecie, suchá kůže, krvácející ragády ústních koutků
- **kontraindikace:** gravidita (teratogenní v prvním trimestru → 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

Vitamín 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**
 - o vitamín D₂ – ergokalciferol – vzniká z ergosterolu
 - o 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, inhibice negativní zpětnou vazbou)
- **mechanismus účinku** – indukce transportních proteinů pro kalcium
- **klinické účinky**
 - o střevo – podporuje vstřebávání kalcia a fosfátů
 - indukuje syntézu vazebného proteinu (kalbindin) pro přenos vápníku enterocytem (intracelulárně, od apikálního pólu k bazálnímu)
 - do enterocyty se vápník dostane pasivním transportem, protože intracelulární koncentrace je i normálně nízká a ještě tomu napomáhá právě kalbindin a kalmodulin (vázaný vápník netvoří koncentrační gradient)
 - zvyšuje expresi CaATPasy a Ca/Na výměníku pro přenos z enterocyty do krve
 - o ledviny – podporuje reabsorpci kalcia a fosfátů
 - o kost – aktivace činnosti osteoklastů, na nezralé osteoblasty působí tak, že způsobuje jejich dozrávání, zralé osteoblasty stimuluje tak, aby aktivovali osteoklasty

- **nedostatek:**
 - nedostatek vit D → špatná resorpce Ca^{2+} → hypokalcémie → aktivace parathormonu → uvolnění Ca^{2+} z kostí → **nedostatečné ukládání Ca^{2+} v kostech** → defekt mineralizace novotvořeného osteoidu (nadbytek nemineralizované matrix) – projeví se podle toho, zda jsou nebo nejsou uzavřené epifyzární chrupavky (zda je vytvořena kost)
 - **křivice (rachitis)**
 - v dětství (před uzavřením epifyzárních štěrbin)
 - **deformace skeletu** – craniotabes, rachitický růženec, změny tvaru tibie a pánevních kostí
 - **osteomalacie**
 - v dospělosti – měknutí kostí
 - kontura kosti je zachována, ale je narušena remodelace, kost je slabá → **vyšší riziko zlomenin**
- **deficit** vitamínu D – malabsorpční syndrom, chronická onemocnění jater
- **podání** p.o.
- **indikace**
 - hypokalcémie u hypoparatyreózy, rachitida, malabsorpce – vitamín D_3 (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

Osteoporóza

- metabolické onemocnění skeletu – ztráta anorg i org složky
- příčina: zvýšená resorpce kosti, porucha syntézy kosti
- porucha mikroarchitektoniky kostí, zhoršení kvality kosti
- zvýšené riziko zlomenin – krček femuru, obratle, případně cokoli
- bolesti – předepisují se opiáty
- **rizikové faktory**
 - o ženské pohlaví (myšleno po menopauze, estrogen osteosyntéza)
 - o vyšší věk, běloši a asiati
 - o kofein, kouření, alkohol
 - o nízká hmotnost, nízká fyzická aktivita
 - o časná menopauza, delší amenorrhea
 - o malnutrice
- **primární** (idiopatická, involuční): postmenopauzální, senilní
- **sekundární** – chronické endokrinní a metabolické choroby
 - o imobilizující choroby (stačí měsíc)
 - o onemocnění GIT - malabsorpce
 - o chronické zánětlivé nemoci – zánětlivé cytokiny dělají resorpci kosti
 - o revmatické nemoci – kombinuje se víc RF (hypomobilizace, zánět, kortikoidy)
 - o chronická onemocnění ledvin, jater
 - o neoplazie – osteolytické tumory (mnohočetný myelom, lymfomy, ca prostaty, plic)
 - o endokrinní onemocnění: Cushing, hyperparathyreoidismus, hypertyreóza (tyroxin – resorpce kosti), diabetes mellitus (inzulin -osteosyntéza), hypogonadismus (androgeny a progesteron - resorpce kosti)
- **léky indukovaná** osteoporóza - léky snižující kostní hustotu:
 - o glukokortikoidy
 - o hormony štítné žlázy, inhibitory aromatáz
 - o PPI
 - o SSRI
 - o antiepileptika
 - o thiazolidindiony = PAD
 - o inhibitory kalcineurinu
 - o kličková diuretika - furosemid
 - o heparin, warfarin

Profylaxe a terapie osteoporózy

- **cíl léčby**
 - o snížení morbidity a mortality v důsledku zlomenin a bolesti
 - o snížení incidence zlomenin
 - obecná opatření – prevence pádů (včetně revize medikace!)
 - útlum resorpce kostní hmoty
 - podpora kostní novotvorby
 - o dosažení co nejvyšší maximální BMD = bone mineral density (kostní minerálová hustota) – denzitometrie (založeno na RTG) – cílem není číslo na papíře, ale zlepšení života P, ať nemá bolesti, má nízké riziko zlomenin (zlomenina může vést až ke smrti – hypostatická pneumonie, nosokomiální infekce)
 - o 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 = benzodiazepiny zvyšují riziko pádu (sedace, snížené reakce), alfa blokátory (ortostatická hypotenze), anticholinergní léčiva (parasymptolytika, antipsychotika, antihistaminika, antidepresiva), sedativa, antihypertenziva

farmakologická léčba

a. suplementace kalcia

- je to základ, ne samotná léčba
- 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) – znát dávky ke zkoušce
- **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže, nefrolitiáza, lékové interakce

b. suplementace vitamínu D

- vit D = falešný vitamin (vitamin = nejsme schopni syntetizovat, ale vit D jsme schopni syntetizovat)
- **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⁺, znát dávky

c. bisfosfonáty

- syntetická analoga endogenního pyrofosfátu
- (osteoklasty důležité na kostní remodelaci a udržování kalcémie)
- **mechanismus účinku**
 - o ↓ osteoklastické resorpce kostí
 - o chelatace na Ca²⁺ - dlouhodobá kumulace v kostech v místě remodelace – poločas v kostech řádově roky
 - o osteoklast začne resorbovat kost → uvolní se bisfosfonát → osteoklast ho fagocytuje → (apoptóza osteoklastů – kdysi, teď se to nepoužívá, kosti se víc lámaly), dnes inhibice metab. cholesterolu v osteoklastu – inhibice metabolické aktivace osteoklastu – neumírají, ale jsou utlumeny
 - o velmi nízká biologická dostupnost (1 - 6 %)
- snížení rizika zlomenin obratlů - ne zcela jasný efekt na zlomeniny krčku femuru
- indikace: osteoporóza, osteolytické nádory, kostní metastázy (kost se méně láme a méně bolí), hyperkalcémie (je to život ohrožující stav, je třeba se Ca zbavit, dám bisfosfonáty a furosemid)
- **nežádoucí účinky – nádoroví pacienti (větší dávky než u osteoporózy)**
 - o hypokalcémie – když se nestíhá substituovat Ca
 - o průjemy, přechodná renální insuficience
 - o osteonekróza čelisti – špatně řešitelná, předcházet – poslat P k zubaři, ať vyléčí co jde
- **alendronát (Fosamax®)**
 - o **indikace:** postmenopauzální osteoporóza
 - o **dávkování:** 1× týdně p.o.
 - o **nežádoucí účinky:** GIT obtíže, lokální podráždění sliznice horní části GIT, perforace jícnu (pokud se tableta zasekne v jícnu) → mediastinitida (50% smrtnost), doporučuje se po požití tablety zůstat půl hodiny ve stoje či sedě, aby se to dostalo do žaludku)
- **ibandronát (Bonviva®):** p.o. 150 mg 1× měsíčně, i.v. 3 mg 1× za 3 měsíce
 - o nejčastěji používán, na osteoporózu
- **risedronát (Risendros®):** p.o. 1× týdně
- **zoledronát (Zometa®)**
 - o prevence zlomenin u pacientů s kostními metastázami
 - o analgetický účinek
 - o i.v. 1× měsíčně

d. rekombinantní lidský parathormon - teriparatid

- patří mezi centrové léky – jen na specializovaných pracovištích, co mají smlouvu s pojišťovnou, jiní to můžou psát, ale pojišťovna to nezaplatí
- docela paradoxní (PTH osteoresorpce), při dlouhodobém užívání převažuje osteosyntéza
- stimulace kostní novotvorby a jen přechodný vzestup kostní resorpce - kostní bilance ve prospěch novotvorby
- není to celý PTH, jen část - aminoterminální 1-34 sekvence aminokyselin lidského parathormonu

- **aplikace:** s.c. 1krát denně
- **nežádoucí účinky:** nauzea, křeče, zvýšené riziko osteosarkomu (zatím jen podezření - u myší)

e. Denosumab

- Monoklonální 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. 1× za 6 měsíců
- **NÚ:** hypokalcemie (substituce před zahájením léčby), vzácně osteonekroza čelisti, kožní a jiné infekce

f. selektivní modulátory estrogenového receptoru SERM- 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:** nasální, s.c., i.m., i.v.

h. stroncium ranelát

- stažen z trhu pro závažné kožní reakce DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
- jed, otrávil osteoklasty → zvyšuje tvorbu kosti a blokuje kostní resorpci
- **NÚ:** nauzea, průjem, riziko TEN a IM, riziko závažných kožních reakcí

102. Cytostatika - mechanismy účinku, zásady použití a nežádoucí účinky protinádorové chemoterapie

- **Léčba nádorů:**
 - Kurativní terapie – vyžaduje odstranění všech maligních buněk, pokud to není možné, jen se zbrzdí růst nádoru = paliativní terapie
 - Problém: nádorové b jsou tělu vlastní a nemusí vždy mít odlišné vlastnosti, které by usnadnili farmakoterapii
- **léčba nádorů**
 - chirurgická
 - radioterapie
 - 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**
 - nutno zahájit co nejdříve
 - kombinace cytostatik – zvýšení účinku, snížení NÚ
 - dostatečně vysoké dávky – dávku limitující NÚ: hematotoxicita (ne nauzea)
 - cyklické podávání (ne TKI)
 - optimalizované intervaly
 - léčit i po dosažení remise

Metody chemoterapie

- **Indukční léčba**
 - první účinná chemoterapie s cílem navodit remisi choroby
- **Konsolidační léčba (intenzifikační)**
 - změna kombinace má působit na buňky necitlivé na indukční léčbu
- **Udržovací léčba**
 - 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

CYTOSTATIKA

- cytotoxické látky, které zvláště účinně postihují rychle se dělící buňky (rychle se dělící maligní buňky, ale i tkáň, jako enterocyty, KD, epitel, spermatogeneze...)
- nepostihují pomalu se dělící tkáň – tedy tkáň s nízkou frekvencí mitoz, ale taky ani pomalu rostoucí nádory

Nežádoucí účinky

- **Společné**
 - poškození krvetvorby: komplexní, obvykle nejdříve granulocytopenie až pak trombocytopenie
 - vede ke zvýšené náchylnosti k infekcím, poruchám srážení (a nakonec i anémie)
 - léčba a prevence: CSF *filgrastim*, peg*filgrastim*
 - GIT toxicita

- nevolnost, zvracení drážděním receptorů v area postrema (léčba a prevence antiemetiky - *Setrony*)
- průjmy – z nedostatečného nahrazování enterocytů
- mukozitida (záněty sliznic),
- poškození kůže a adnex: alopecie (ale nemusí vždy), pigmentace, onycholýza, hand-foot syndrom (bolestivé zarudnutí na ploskách nohou a dlaních - *karmustin*)
- neplodnost: útlumem spermatogeneze či zraní vajíčka
- cytostatika s účinkem na DNA – mutagenní (vznik mutací v buňkách), karcinogenní (vznik nádorů, typicky leukémie několik let do chemoterapie), teratogenní (vrozené malformace plodu)
- **Typické**
 - poškození plic: intersticiální fibróza („cytostatická plic“) – nej u *bleomycinu*, *busulfanu*, *methotrexátu*, *cyklofosfamid*
 - 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 kyselé moči – podávání bikarbonátů k zvýšení pH moči), nefrotoxicita (*platina*)

1. Poškození matrice DNA

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* (poškození sliznice MM), *busulfan* (fibróza plic)
- 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
- jsou to cytostatická antibiotika
- *bleomycin* (plicní fibróza), *aktinomycin D*
- antracyklinová antibiotika: *daunorubicin*, *doxorubicin* (oba kardiotoxické, proto vyvinut *epirubicin* a *idarubicin*)
- *mitoxantron* – kardiotoxicita (i bleomycin a aktinomycin D??)

Inhibitory topoizomeraz

- Deriváty epipodofylotoxinu – inhibitory topoizomerázy II (štěpí a zase spojuje dvojvlákna DNA): *teniposid*, *etoposid*
- Deriváty kamptotecinu – inhibitory topoizomerázy I (štěpí a zase spojuje jednovlákno DNA): *topotekan*, *irinotekan*

2. Inhibice syntézy bazí nukleových kyselin

- Inhibice tvorby tetrahydrofolátové kyseliny nutné na tvorbu purinů a tymidinu
- Inhibice dihydrofolátoreduktasy: *methotrexát* = analog kys listové, u mozkových metastáz – dobře prochází HEB
- *pemetrexed* - nemalobuněčný karcinom plic, mesotheliom pleury

3. Zabudování falešných jednotek = antimetabolity

- Purinová analoga: *6-merkaptopurin* (součást Azathioprimu, alopurinol inhibuje degradaci 6-merkaptopurinu → potřeba nižší dávky), *fludarabin*
- Pyrimidinová analoga: *5-fluorouracil*, *cytarabin*, *gemcitabin* (ca pankreatu, ovaria, prsu, plic)
- 6-merkaptopurin a 5-fluorouracil = falešné báze
- gemcitabin, cytarabin = nukleosidy s falešnými cukry
- fludarabin = falešná báze + falešný cukr

4. Inhibitory mitózy

- Poškození mitotického vřeténka = vřeténkové jedy (i kolchicin)
- Stavební jednotkou vřetének jsou mikrotubuly skládající se z alfa a beta tubulinů (=proteiny)
- inhibice polymerace tubulinů na mikrotubuly:
 - Vinca alkaloidy (z barvínku = Vinca rosea): *vinorelbin*, *vinorelbin*
 - NÚ: poškození nervového systému (axonální transportní pochody jsou na mikrotubulech závislé)

- inhibice depolymerace mikrotubulů na tubuliny:
 - Taxany (z tisů): *paclitaxel*, *docetaxel* (docetaxel je polosyntetický derivát)
 - Zabraňují destrukci mikrotubulů → inhibují opětovné využití tubulinů k tvorbě správně fungujících mikrotubulů
- 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-androgeny: *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 – rozpoznatelné imunitním systémem, označené k eliminaci
 - 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 EGFR 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, pravděpodobně HER2 i na myokardu → kardiotoxicita
- *cetuximab* – anti HER1 – kolorektální Ca
- *bevacizumab* – anti VEGF – kolorektální karcinom, Ca prsu, Ca plic (off label makulární degenerace)
 - NÚ: inhibice angiogeneze při reparaci a hojení ran
- 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 tyrosinkináz

- *imatinib* - inhibitor bcr-abl - CML, ALL (bcr-abl = fúzní gen, vzniká u philadelského chromozomu – translokace 9 a 22, tento fúzní gen bcr-abl koduje tyrosinkinasu s neregulovanou, konstitutivní aktivitou)
- *dasatinib*, *nilotinib* – rezerva při rezistenci na imatinib
- *ibrutinib* - inhib Brutonovy kinázy - CLL
- *erlotinib* - inhib. EGFR - malobuněčný 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 analogy, estrogeny
- gemfibrozil, klofibrát
- 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. 3x denně, 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, závratě

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, hematoma 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 proerektálního 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 zkratky

antidepresiva (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)

α₁ sympatolytika: *doxazosin, alfuzosin, tamsulosin*

- **mechanismus účinku:** snížení tonu svalstva kapsuly a stromatu
- **NÚ:** systémová vasodilatace – hypotenze, závratě, otoky, bolesti hlavy

inhibitory 5α 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

- Onemocnění zrakového nervu charakterizované destrukcí neuronů a atrofií nervu
- Vede k ireverzibilnímu poškození zrakových funkcí
- První jsou ovlivněny periferní oblastí
- Různá etiologie, multifaktoriální onemocnění (věk, tmavší barva pleti, pozitivní rodinná anamnéza, IOP)
- IOP = zvýšený nitrooční tlak, je to jediný farmakologicky ovlivnitelný RF, blbý je, že ne každý glaukom vznikne na základě IOP

Léčba

- **Cíle**
 - o zabránit progresi poškození optického nervu
 - o minimalizovat vedlejší účinky a komplikace léčby
 - o snížení nitroočního tlaku (NT)
 - snížení produkce komorové tekutiny (produkují ji buňky procesus ciliaris)
 - zvýšení odtoku, odtok je realizován z 90% Schlemovým kanálem (popřeklonání trabekul), zbytek uveosklerálními žilami
- **Postup** – monoterapie, vyměnit za jinou, dvojkombinace, jiná dvojkombinace, laser nebo chirurgie

Léky ke snížení produkce:

- **β-blokátory**
 - neselektivní s ISA: *timolol, carteolol*
 - selektivní k β₁: *betaxolol*
 - zlepšení mikrocirkulace
 - **NÚ**: viz beta.-blokátory + zhoršení syndromu „suchého oka“
- **α₂-sympatomimetika**
 - *brimonidin* (dualista – snižuje tvorbu tekutiny a zvyšuje její odtok uveosklerální cestou), *klonidin*
 - přímá neuroprotektce, **NÚ** – alergie
 - nesel. symptomimetika – *adrenalin, dipivefrin*
- **inhib. karboanhydrázy**: *acetazolamid* (syst.), *dorzolamid* (lok.)
 - lokálně i systémově
 - **NÚ** – parestezie a hypokalcémie

Léky ke zvýšení odtoku:

- **Parasympatomimetika**: *pilocarpin, karbachol*
 - Způsobí kontrakce m. ciliaris a m. sphincter pupillae → rozšíří se odstupy trabekul → lepší odtok Schlemovým kanálem
 - **NÚ** – mióza (vtáhne a oploští rohovku), celkové pasy
- **Prostaglandiny**: *latanoprost, travoprost, unoproston, prostamid*
 - Zlepší se odtok uveosklerálními cévami
 - **NÚ** – tmavá pigmentace duhovky a řas, hyperémie v okolí

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.
- Používají se léky na snížení produkce komorové vody + osmoticky působící látky
- osmoticky působící látky: *manitol, glycerol* – diuretika, na akutní záchvat glaukomu
- **problém**: léčivo se při prostupu k místu působení mnohonásobně ředí (slzami, komorovou vodou, při pronikání spojivkou se odpavuje krevními cévami) > nutno podat koncentrované, z toho plynou celkové NÚ v KVS, DS.
- **KI**: beta-blokátory u pacientů s těžkou srdeční insuficiencí, bradykardií, CHOPN

Glaukom se širokým úhlem

- Příčina: nedostatečný průtok trabekulárním labyrintem → neefektivní drenáž Schlemmova kanálu
- nemusí být poškozen zrakový nerv
- Používají se všechny skupiny léčiv, ty snižující produkci i zvyšující odtok

Léčiva 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*.

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**.

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.

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

- **Perférní i.v.**
 - 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 (děti 0,01 mg/kg) každých 3–5 minut (při asystolii podat adrenalin hned, pokud není asystolie, podává se a po 3. neúspěšném výboji), adrenalin se ředí v 10 ml fyziologického roztoku nebo aqua pro injectione
- *Vasopresin*: Nonadrenergní vazokonstriktor, jeho účinek je srovnatelný s adrenalinem. i.v./i.o.

Antiarytmika

- *Amiodaron*: Podává se u defibrilovatelných rytmů po třetím výboji. (pokud neúspěšné, podá se i po 5. neúspěšném výboji) i.v./i.o., bolus 300 mg, druhá dávka 150 mg, ředí se v 20 ml roztoku 5% glukózy
- (po výbojích se resuscituje a kontrola rytmu až za 2 min po výboji)
- *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 adrenergických receptorů)
 - noradrenalin
 - o primárně působí na cévy, nezvyšuje srdeční frekvenci, ta se spíše reflexně zpomalí
 - o parenterální podání – kontinuální injekce
 - o septický a kardiogenní šok – udržení TK
 - adrenalin
 - o parenterální podání na počátku šoku; později se už nevstřebává, protože je na periférii edém, podějí též intratracheálně (intubace + tracheální rourka)
 - o DMS 1mg, DMD 2mg
 - o 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
 - o symptomaticky: digoxin, morfin
 - o oligurie – dopamin i.v.
 - o snížený minutový srdeční výdej – dobutamin i.v.
 - o bronchospasmus – aminofylin i.v.
 - o 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 kontraktility – pozitivně inotropní látky, kardiostimulace, transplantace
 - snížení retence vody a sodíku – omezení soli, diuretika
- 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

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
- *terlipresin*, *lipresin*, *desmipresin* - analoga ADH, při krvácení z jícnových varixů
- beta blokátor (*propranolol*, *karvediol*) 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 krize při srpkovité 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 (*plazamexpandéry*, *albumin*, *plazma* či *krev*)
- obnovení diurézy při oligoanurii:
 - zajištění normovolémie – *furosemid*
 - 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 anémii (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 %