



Farmakologie a toxikologie

Anotace předmětu:

Předmět je koncipován jako teoreticko-praktický a je součástí komplexu povinných studijních předmětů. Seznamuje se základními poznatky z oblasti klinické farmakologie, na které navazují další oborové předměty. Důležitou součástí tvoří problematika znalosti zdravotnických prostředků, včetně problematiky žádoucích a nežádoucích účinků léků, jejichž sledování patří k základním povinnostem sestry.

Garant předmětu:

Mgr. Barbora Staňková, Mgr. Vávrová Lucie

I Obecná farmakologie

1 Úvod do farmakologie

Farmakologie je vědní obor studující léčiva, což jsou látky (přípravky) podávané za účelem ovlivnění fyziologických systémů a patologických stavů. Zabývá se účinkem léčiv na živé organizmy, klinickými aspekty účinku léčiv na člověka s cílem zvýšení účinnosti, bezpečnosti a efektivity farmakoterapie a dále sleduje osud léčiva v organismu od okamžiku podání, až po jeho úplné vyloučení.

Z didaktického hlediska je farmakologie rozdělena na dva celky: obecnou a speciální farmakologii. **Obecná farmakologie** definuje obecně platné zákonitosti z oblasti farmakodynamiky a farmakokinetiky. Objasňuje mechanismus působení léčiv a popisuje souvislosti mezi chemickou strukturou a biologickým účinkem léčebné látky. **Speciální farmakologie** se věnuje konkrétnímu rozřazení farmak, popisuje jednotlivá léčiva a léčivé skupiny a charakterizuje účinky látek na organismus. Úkolem speciální farmakologie je rovněž studium potenciálních léčiv a zlepšování vlastností známých a používaných léčiv.

Farmakologie má jako obor několik specializací:

- biochemickou a molekulární farmakologii, která studuje účinky látek z hlediska jejich molekulárního působení,
- klinickou farmakologii studující působení a optimální využití léčiv u člověka,
- experimentální farmakologii, která preklinicky zkoumá působení léčiv na zvířatech,
- toxikologii zabývající se studiem vedlejších, nežádoucích a toxických účinků léčiv,
- farmakogenetiku sledující genetické aspekty účinků léčiv,
- farmakoterapii, která je praktickou aplikací farmakologie.

Hraničním oborem mezi farmakologií a imunologií je imunofarmakologie, která při použití léčiv s přímým účinkem na živé původce onemocnění zohledňuje i obranné reakce napadeného organismu, které se snaží farmaky ovlivnit.

Medicínský význam farmakologie nespočívá pouze ve farmakoterapii, ale také v objevování, vývoji a prohlubování poznatků o působení nových léčiv, které stojí za velkými pokroky v medicíně.

1.1 Definice pojmů

Farmaka (léčiva) jsou látky využívané k terapeutickým nebo diagnostickým účelům či jako prevence. Farmaky mohou být jednak některé přírodní látky (drogy), nebo chemické látky syntetického původu. Svými farmakologickými účinky ovlivňují fyziologické funkce organismu.

Jako farmaka rozeznáváme léčivé látky, léčivé přípravky a léky. **Léčivé látky** jsou látky nebo jejich směsi, které jsou určeny k přípravě léčivých látek a léků. Technologickým zpracováním léčivých a pomocných látek do určité lékové formy získáme **léčivé přípravky**. Upravené léčivé látky a léčivé přípravky, které jsou podávány nemocnému, se označují jako **léky**. Léčivé přípravky mohou být vyráběny buďto hromadně farmaceutickými firmami, nebo připravovány na vyžádání individuálně v lékárnách.

Pomocné látky nemají vlastní léčebný účinek, ale příznivě ovlivňují vlastnosti léčivých látek a usnadňují výrobu i uchovávání léčivých přípravků a léků.

Farmakokinetika zkoumá osud léčiv v organismu (působení organismu na lék). Popisuje jejich vstřebávání, rozdělování do jednotlivých tkání, přeměnu (metabolismus) a vylučování.

Farmakodynamika zkoumá účinky a mechanismus působení léčiv na organismus (působení léku v organismu) v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu.

Farmakoterapie řeší dávkování léků u různých chorobných stavů a poskytuje návody postupů k léčbě.

1.2 Používání a názvy léčiv

Léčiva mohou být pacientům podávána za účelem **terapie, diagnostiky** nebo **prevence**. Důvodem terapeutického použití léčiv je odstranění nemocí nebo jejich příznaků (např. aplikace antibiotik k léčbě bakteriálních infekcí, antipyretik ke snížení teploty). Diagnostickým důvodem pro aplikaci léčiv mohou být některá speciální vyšetření, jejichž cílem je stanovení nebo upřesnění diagnózy (např. radiofarmaka s navázaným radionuklidem, který je specificky vychytáván různými orgány). Cílem preventivního použití léčiv je zabránit vzniku onemocnění tzv. primární prevence (např. posílení imunity - imunizační prostředky, vitamíny), nebo zamezit jeho dalšímu rozvoji tzv. sekundární prevence.

V praxi se používá několik typů názvů léků a léčivých přípravků. V odborné literatuře se většinou uvádějí generické názvy léčiv v příslušném jazyce dané země.

Chemický název odpovídá názvu účinné složky po chemické stránce.

Generický název léčiva je název odvozený od sloučeniny, která tvoří jeho základ a je společná všem hromadně vyráběným přípravkům s různými obchodními názvy. Léky se stejnou účinnou látkou jsou léky generické – generika. V češtině se generický název píše s malým počátečním písmenem.

Lékopisný název je podobný nebo stejný jako název generický, ovšem v latinském jazyce.

Obchodní název je chráněný název konkrétního výrobce. V češtině se píše s velkým počátečním písmenem.

Mezinárodní nechráněný název - **INN** (International Non-proprietary Name) označuje základní účinnou látku, která je uvedena v seznamu vydávaném Světovou zdravotnickou organizací.

1.3 Zaměření farmakoterapie

Kauzální farmakoterapie je zaměřená na odstranění samotné příčiny onemocnění (tj. proti jeho původci; např. antibiotika).

Symptomatická farmakoterapie odstraňuje/potlačuje příznak onemocnění (např. bolest - analgetika).

Substituční farmakoterapie cíleně dodává organismu chybějící látku (např. hormony, enzymy).

Patogenetická farmakologie ovlivňuje podstatu onemocnění – patogenezi (chorobnou odpověď organismu na poškození; např. antialergika, léčba autoimunních chorob).

Nasazení farmakologické léčby by mělo být pod přímou kontrolou příslušného lékaře. Jakákoliv farmakoterapie by měla být efektivní a racionální, neodůvodněné podávání léčiv může vést k rozvoji závislosti nebo vzniku rezistence na danou látku.

Opomíjená by neměla být ani tzv. **placebová terapie**, tj. nasazení preparátu bez účinné složky. Podávání placebo má psychoterapeutický efekt, který může vést ke zlepšení chorobného stavu nebo úplnému uzdravení nemocného. Účinnost placebové terapie je podmíněná osobností pacienta a typem onemocnění. Používá se v případech, kdy není možná nebo nutná skutečná farmakoterapie, často se uplatňuje i u homeopatické léčby s extrémně nízkou dávkou léčiva.

2 Farmakokinetika

Farmakokinetika studuje procesy určující osud farmak v organismu. Podrobně popisuje změny jejich koncentrací v tělních tekutinách a tkáních v závislosti na čase od okamžiku podání léčiva. Základními farmakokinetickými ději jsou absorpce, distribuce, metabolismus (biotransformace) a exkrece. Tyto procesy jsou ovlivněny fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiv a strukturou biologických bariér (např. cytoplazmatické membrány) oddělujících různé části organismu (tělní kompartmenty). Požadovaný účinek léčiva je podmíněn transportem jeho aktivní formy do cílové tkáně. Vlastní účinky jsou pak zprostředkovány aktivací specifických receptorů cílové tkáně.

Podané léčivo se v organismu rozděluje mezi krev, která slouží jako transportní médium a tkáně, ve kterých je rozpuštěno v extracelulární nebo intracelulární tekutině. Je proto nutné, aby účinná složka léčiva byla v tělesných tekutinách alespoň částečně rozpustná a zároveň schopná procházet jak cévní stěnou, tak i epiteliální a buněčnou membránou.

Léčiva a jejich metabolity se v organismu vyskytují ve volné formě (aktivní) nebo vázané na různé biomolekuly nebo tělesné struktury (v krvi např. na plazmatické bílkoviny). Navázaná frakce může vytvářet zásoby léčiva a významně prodloužit jeho pobyt v organismu. Depotní vazba na bílkoviny je vratná (reverzibilní) a její vazebná síla je přímo úměrná afinitě dané látky k bílkovině.

Klinická farmakokinetika se snaží pomocí matematických vztahů vystihnout časovou závislost pohybu léčiva v organismu. Jejím hlavním cílem je optimalizace dávkování léčiv při farmakoterapii a terapeutické monitorování hladin podávaných léků. Koncentrační profil léčiva a jeho metabolitů je stanovován v dostupných tělních tekutinách, nejčastěji v plazmě, moči nebo slinách. Hlavními farmakokinetickými parametry jsou distribuční objem, clearance a biologická dostupnost.

2.1 Typy transportu

Pohyb léčiva v organismu je složitý proces, který je určen jeho fyzikálně chemickými vlastnostmi. Schopnost látek prostupovat cytoplazmatickou membránou, cévním endotelem nebo epiteliální membránou závisí na velikosti, hmotnosti a tvaru jejich molekul, stejně jako na jejich rozpustnosti ve vodě nebo tucích.

Přes biologické membrány mohou léčiva prostupovat prosou difuzí, filtrací, facilitovanou difúzi, aktivním nosičovým transportem, exocytózou nebo endocytózou. V jedné buňce mohou být zastoupeny různé transportní mechanismy, které mohou být navzájem funkčně spjaty a kontrolovány. Nejdůležitějším a nejčastějším transportním mechanismem pro většinu léčiv je volná difúze.

2.1.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

Chemická konfigurace

Podle prostorového uspořádání atomů v molekule rozlišujeme cis-trans izomery a optické izomery - enantioméry. Opticky aktivní izomery (stejný sumární vzorec, ale jiná struktura) stáčí rovinu polarizovaného světla o stejný úhel vpravo nebo vlevo. Biologické účinky vyvolávají převážně levotočivé enantioméry. Směs pravotočivých a levotočivých látek v poměru 1:1 se označuje jako racemát (účinná je tedy pouze polovina podané dávky).

Molekulová hmotnost

Relativní molekulová hmotnost se u většiny léčiv pohybuje v relativně úzkém rozmezí 100–1000 (výjimečně může být i výrazně větší – např. trombolytické enzymy). Obecně platí, že látky s nižší molekulovou hmotností snadněji prostupují přes póry v biomembránách, větší (těžší) molekuly pronikají podstatně hůře.

Polarita molekul

Stupeň polarity molekuly je určen chemickou vazbou mezi jednotlivými atomy. Rozlišujeme tři základní typy vazeb a to: kovalentní nepolární, kovalentní polární a iontovou. Molekuly s kovalentními nepolárními vazbami jsou nepolární sloučeniny, které jsou rozpustné v nepolárních rozpouštědlech a jsou tedy lipofilní a hydrofobní. Sloučeniny s vazbou polární a iontovou jsou rozpustné v polárních rozpouštědlech (např. vodě), jsou tedy hydrofilní a lipofóbní.

Rozpustnost

Podle rozpustnosti látky rozdělujeme na:

- a) **hydrofilní** – rozpustné ve vodě,
- b) **lipofilní** – rozpustné v tucích,
- c) **amfifilní** – s hydrofilní i lipofilní částí molekuly.

Poměr rozpustnosti ve vodě a v tucích vyjadřuje **rozdělovací koeficient**. Udává se pro každou látku a jeho hodnota vyjadřuje, zda se jedná o látku hydrofilní nebo lipofilní. Silně lipofilní látky jsou schopné projít cytoplazmatickou membránou a ukládají se v tucích, hydrofilní látky zůstanou ve vodní fázi (plazmě, extracelulárním prostoru).

Rozpustnost ve vodě

Absorpce léčiva z trávicího traktu je podmíněna jeho rozpuštěním ve vodném prostředí trávicích šťáv, nerozpustná léčiva se vstřebávají pomalu a neochotně.

Voda je polární rozpouštědlo, chová se jako slabá kyselina (uvolňuje H⁺) nebo jako slabá zásada (přijímá H⁺), jedná se tedy o **amfolyt**.

Rozpustnost v tucích

Pro rychlou distribuci léčiva k cílovým orgánům a tkáním je nejdůležitější jeho dobrá rozpustnost v tucích, která umožňuje jeho prostup přes lipidovou dvojvrstvu biologické membrány volnou difúzí. Číselně je vyjádřena rozdělovacím koeficientem, který se experimentálně stanovuje v systému voda (pufr):oktanol.

Acidobazické vlastnosti

Farmaka jsou převážně buď slabé kyseliny, nebo slabé zásady. Mají charakter elektrolytů, k ionizaci chemických skupin a následné disociaci iontů dochází v závislosti na pH okolního prostředí. Ionizovaná forma léčiva je hydrofilní, neionizovaná je naopak lipofilní. Stupeň disociace léčiva tedy rozhoduje o jeho možnosti prostupovat lipidovou dvojvrstvou membrán volnou difúzí. Čím větší část z celkového množství léčiva se nachází v neionizované (nedisociované formě), tím je větší rozpustnost léčiva v tucích a tím je i rychlejší jeho prostup biomembránou volnou difúzí.

Léčiva s charakterem slabé kyseliny často obsahují karboxylovou skupinu, bazické látky mívají nejčastěji aminoskupinu. Stupeň ionizace (poměr ionizované a neionizované frakce) podle Henderson-Hasselbachovy rovnice závisí na pK_a molekuly a pH prostředí.

Pokud je léčivo slabá kyselina, platí:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{ionizovaná forma}]}{[\text{neionizovaná forma}]}$$

Léčivo je ionizované (hydrofilní) v alkalickém prostředí.

Pokud je léčivo slabá zásada, platí:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{neionizovaná forma}]}{[\text{ionizovaná forma}]}$$

Léčivo je ionizované (hydrofilní) v kyselém prostředí.

2.1.2 Biologické bariéry

Přirozené bariéry mezi jednotlivými **kompartmenty** (tělovými oddíly) tvoří biologické membrány. Hlavními kompartmenty jsou plazma, extracelulární a intracelulární prostor.

Buněčné membrány

Oddělují jak intracelulární a extracelulární prostředí – cytoplazmatická membrána, tak tvoří i rozhraní mezi nitrobuněčnými organelami. Cytoplazmatické membrány tvoří dvojí vrstva fosfolipidů s integrovanými proteiny.

Cévní endotel

Stavba a vlastnosti buněk cévního endotelu se liší podle funkce příslušného orgánu. Určující je velikost případných porů v endotelu nebo přítomnost bílkovin mezi endoteliálními

buňkami. Bílkoviny zde fungují jako filtr, který zadržuje látky s vyšší molekulovou hmotností, zatímco nízkomolekulární léčiva propouští.

Porézní je například endotel kapilár ledvinových glomerulů, který je prostupný pro látky polární i nepolární, což je velmi důležité pro exkreční funkci ledvin. Naopak neporézní je cévní endotel placenty a CNS, a proto tuto bariéru nemohou překonat polární molekuly. Léčiva ovlivňující CNS (např. celková anestetika) musí být lipofilní, aby mohla endotelem procházet transcelulárně.

Epiteliální membrány

Jsou tvořeny vrstvou buněk, které jsou navzájem těsně spojené (např. střevní epitel). Při transportu musí léčivo překonat jejich vnitřní i vnější membránu - transcelulární transport. Jsou prostupné pro lipofilní látky, většinou za účasti transportních proteinů.

2.1.3 Vazba léčiva

Osud léčiv v organismu je ovlivněn jejich vazbou na bílkoviny tkání a krevní plazmy. Navázané léčivo setrvává v organismu déle a má tak delší, ale slabší účinek. Léčivo se na bílkoviny váže za účelem transportu, uložení nebo vyvolání vlastního účinku.

Transportní funkce - **vazba na plazmatické bílkoviny**, je důležitá pro transport lipofilních léčiv. Podle fyzikálně-chemických vlastností se léčiva v krvi vážou na albumin, glykoproteiny nebo lipoproteiny.

- Léčiva ve formě slabých kyselin (např. warfarin, nesteroidní protizánětlivé léky, sulfonamidy) se vážou na albumin.
- Neutrální nebo slabě zásaditá léčiva (lidokain, tricyklická antidepresiva) se vážou na glykoproteiny nebo albumin.
- Silně lipofilní léčiva (cyklosporin A) se vážou na lipoproteiny a albumin.

Vazba na plazmatické bílkoviny je **reverzibilní** (vratná), **dynamická** (rychle se ustanovuje rovnováha mezi volným léčivem, bílkovinou a komplexem léčivo-bílkovina) a **kompetitivní** (o vazebné místo léčivo soutěží s jinými molekulami).

Důsledkem vazby léčiv na plazmatické bílkoviny je ovlivnění farmakokinetiky i farmakodynamiky. Pevná vazba na proteiny krevní plazmy může omezit distribuci léčiva do jednotlivých tkání a tím zeslabit nebo oddálit jeho účinek. Zároveň snižuje rychlost glomerulární filtrace léčiva a tím i jeho eliminaci ledvinami.

Depotní funkce - **vazba na proteiny tkání**, výrazně prodlužuje setrvání léčiva v organismu. Komplexy léčivo-bílkovina jsou pro transport biomembránou příliš velké, a proto nemohou být metabolizovány ani vylučovány. Depotní vazba ve tkáních bývá u některých léčiv specifická, některé látky se vyznačují značně silnou depotní vazbou a jejich přítomnost ve tkáních se dá prokázat i po několika letech, čehož se využívá v soudním lékařství.

Transportní i depotní funkce - **vazba na krevní buňky**. Vlastnosti některých léčiv vázat se například na membránu erytrocytů se využívá k monitorování farmakoterapie, nebo kontrole disciplinovanosti pacienta v pravidelném užívání léčiva.

Podmíněný účinek léčiva – **vazba na receptor**, vyvolává děje vedoucí k postreceptorovému působení léčiva (viz kapitola 3 Farmakodynamika).

Léčivo může být současně vázáno několika způsoby, např. vazbou kovalentní nebo iontovou, vodíkovými můstky nebo pomocí Van der Waalsových sil. Nejsilnější je **vazba kovalentní**, která je ireverzibilní (trvalá) a proto představuje značné riziko intoxikace (např. vazba nervově paralytických látek na acetylcholinesterázu). Přetrvávání účinku kovalentně vázaného léčiva je důležité z hlediska posouzení bezpečnosti farmakoterapie. Například antiagregační účinek acylpyrinu je důsledkem jeho vazby na cyklooxygenázu a přetrvává po dobu sedmi dnů, dokud se nevytvoří nová cyklooxygenáza. Po tuto dobu je léčená osoba vystavena riziku nadměrného krvácení (např. v důsledku extrakce zubů nebo invazivního vyšetření). **Iontová vazba** se nejčastěji vyskytuje při vazbě léčiva na receptor. Zde se může uplatnit i **vazba vodíkovými můstky** stabilizací přesné polohy léčiva na receptoru. Při specifických konformačních změnách receptoru po navázání léčiva se uplatňují **Van der Waalsovy síly**.

2.1.4. Filtrace

Přes vodou naplněné póry plazmatické membrány mohou filtrací prostupovat pouze polární nízkomolekulární léčiva (rozpustná ve vodě). Léčivo přes póry proniká spolu s vodou vlivem rozdílu mezi hydrostatickým a osmotickým tlakem na obou stranách membrány (např. vylučování léčiv glomerulární filtrací). Nejvýznamněji se filtrace uplatňuje při intramuskulárním podání léčiva, které proniká přes póry endotelu vlásečnic zásobujících sval.

2.1.5 Prostá (volná) difúze

Mechanismus prostupu léčiva biologickou membránou prostou difúzí je založen na rozdílu jeho koncentrací na vnější a vnitřní straně membrány. Léčivo membránou prochází ve směru koncentračního gradientu, tzn. z místa vysoké na místo nízké koncentrace. Rychlost difúze je určena koncentračním spádem, vlastnostmi membrány a léčiva. Roste s koncentračním gradientem a plochou membrány (přímá úměra), s tloušťkou membrány (difúzní vzdáleností) naopak klesá (nepřímá úměra).

Přes lipidovou dvojvrstvu membrány snadno pronikají lipofilní léčiva, omezeně nízkomolekulární nenabitě polární léčiva a velké hydrofilní látky a ionty volnou difúzí neprostupují vůbec. Prostup léčiva difúzí lze popsat jako jeho rozpuštění v lipidní vrstvě jedné strany membrány, následný postup membránou na její druhou stranu a konečně uvolnění léčiva čímž dojde k vyrovnání koncentračního rozdílu na obou stranách membrány.

Proces filtrace a volné difúze nevyžaduje dodání energie, jedná se tedy o **pasivní transport**. Na rozdíl od filtrace při prosté difúzi prochází přes póry pouze léčivo, zatímco při filtraci prochází s léčivem i voda, ve které je rozpuštěno.

2.1.6 Usnadněná difúze

Podobně jako u volné (prosté) difúze probíhá transport léčiva přes biomembránu bez dodání vnější energie ve směru koncentračního spádu, ale prostupující molekula léčiva je navíc navázána na transportní protein, který tento přenos usnadňuje. Komplex léčivo-protein prochází membránou z jedné strany jejího povrchu na druhou, kde se molekula

léčiva uvolní a nosič se vrací zpět. Kapacita tohoto transportu je limitována počtem dostupných přenašečů, při vysoké koncentraci léčiva může být transport saturován. Usnadněnou (spřaženou, facilitovanou) difúzí jsou transportována léčiva polární nebo s velkou molekulou (penicilin, morfin).

2.1.7 Aktivní nosičový transport

Tento transport probíhá pomocí nosičů přítomných v membráně, proti koncentračnímu gradientu a vyžaduje dodání energie nebo je spojen s jiným transportem, který vytváří potřebný elektrochemický gradient.

Přenašeče jsou substrátově specifické a jejich kapacita je podobně jako u usnadněné difúze omezena počtem dostupných přenašečů. Mezi podanými léčivy nebo mezi léčivy a endogenními látkami může docházet ke kompetici (soutěžení) o stejný nosič a tím ke kompetitivní inhibici transportu.

Podle počtu transportovaných molekul a směru transportu rozlišujeme:

uniport - transport jednoho typu molekuly,

symport – současný transport dvou typů molekul stejným směrem,

antiport – současný transport dvou molekul opačným směrem.

Aktivní nosičový transport je mimořádně důležitý v ledvinných tubulech, hepatocytech, ve střevě, v hematoencefalické bariéře a v placentě.

2.1.8 Cytóza

Typ transportu, při kterém se molekuly léčiva dostávají do buňky nebo z buňky tvorbou vezikul (váčků) - vezikulární transport. Odškrcením váčku od buněčné membrány jsou léčiva transportována do buňky - **endocytóza**, splynutím váčku s buněčnou membránou jsou z buňky vylučována - **exocytóza**.

Endocytóza

Mechanismem endocytózy procházejí do buněk polární látky nebo látky s příliš velkou molekulou na volný průchod membránou. Léčivo je buňkou absorbováno vezikulem, který vznikne vychlípáním cytoplazmatické membrány, která pohlcovanou látku obklopí. Podle velikosti pohlcované molekuly rozlišujeme pinocytózu a fagocytózu. **Pinocytóza** je proces, kterým buňka absorbuje pouze malé částice včetně tekutiny, která je obklopuje (kapénky s rozpuštěným léčivem). Vyžaduje adenosintrifosfát jako zdroj energie. **Fagocytóza** je typ transportu pro velké molekuly (pevné částice). Specifickým transportním mechanismem je **receptorem zprostředkovaná endocytóza**, při které jsou molekuly léčiva nejprve navázány na receptor, který je umístěn na povrchu membrány a ten vyvolá odezvu, která celý proces urychlí. Přenos látek z jednoho pólu buňky na druhý se označuje jako **transcytóza**.

Exocytóza

Při exocytóze jde o transport opačného směru než u endocytózy. Obsah sekrečních vezikul je po jejich splynutí s membránou na povrchu buňky uvolněn do extracelulárního prostoru.

2.2 Absorpce léčiv

Absorpce (resorpce) proniká léčivo z místa aplikace do přilehlých krevních nebo lymfatických vlásečnic a dále do systémové cirkulace. Proces absorpce se neuplatňuje u intraarteriálního a intravenózního podání, při kterém se dostává přímo do krevního oběhu.

Rychlost absorpce a délka účinku léčiva je ovlivněna několika faktory:

- fyzikálně chemickými vlastnostmi léčiva a mechanismem jeho transportu přes biologické bariéry,
- **lékovou formou** (aerosol, kapsle, roztok, suspenze, tableta) - nejrychleji se léčivo absorbuje z vodného roztoku, nejpomaleji z tablety,
- koncentrací účinné látky - čím je léčivo koncentrovanější, tím rychlejší je jeho absorpce,
- prokrvením cílového orgánu - rychleji se bude léčivo absorbovat z více prokrveného orgánu,
- velikostí resorpční plochy (tenké střevo x žaludek) - čím větší resorpční plocha, tím rychlejší absorpce léčiva,
- biologickou dostupností – je definována jako poměr množství látky v systémové cirkulaci k podanému množství látky,
- **způsobem aplikace** – lokální x systémové, enterální x parenterální, vaskulární x extravaskulární,
- patofyziologický stav nemocného – např. průjem, šok, zvracení.

Rychlost a rozsah absorpce je především ovlivněna cestou podání a lékovou formou. Podle množství léčiva, které se absorbuje z místa podání, rozlišujeme úplnou a neúplnou absorpci. Nejrychlejšího a nejintenzivnějšího účinku lze dosáhnout intravenózním podáním léčiva, při kterém je celá jeho dávka okamžitě transportována na místo působení (bez nutnosti absorpce). Naopak je-li léčivo podáno extravaskulárně, systémové cirkulaci předchází absorpce léčiva z místa podání, kdy léčivo musí prostupovat několika bariérami (epiteliální membránou, cévním endotelem, buněčnou membránou) což výrazně zpomaluje proces absorpce a nástup jeho účinku. Při perorální aplikaci léčiva proces absorpce zahrnuje několik dílčích kroků, které většinou vedou ke snížení účinné koncentrace léčiva v systémové cirkulaci. Léčivo musí jednak projít ze střeva do krve (portální cirkulace), a jednak jaterní tkáně, kde jsou některá léčiva ještě před dosažením systémové cirkulace zčásti metabolizována – dochází k **presystémové eliminaci** léčiva.

Biologická dostupnost léčiva

Tento parametr je odrazem rozsahu absorpce a presystémové eliminace léčiva. Udává, jaký podíl z podané dávky léčiva se v účinné formě dostane do systémové cirkulace.

Biologická dostupnost – F je definována:

$$F = \frac{\text{množství léčiva v systémové cirkulaci}}{\text{množství podaného léčiva}}$$

Biologická dostupnost může nabývat hodnot 0–1, případně 0–100%. Při intravenózní aplikaci se veškeré podané léčivo dostane do systémové cirkulace – biologická dostupnost je 100%, $F = 1$. Po enterální aplikaci nabývá hodnot menších než 1 (< 100%).

Úplnost a rychlost absorpce léčiva určuje rychlost nástupu jeho účinku, a tím i intenzitu a délku terapie.

2.3 Aplikace léčiv

Podle způsobu podání léčiva rozlišujeme jednak aplikaci lokální a celkovou (systémovou). U systémového podání dále rozlišujeme aplikaci enterální a parenterální. Volba optimálního a efektivního podání léčiva je ovlivněna vlastnostmi (dostupností) léčiva a terapeutickými požadavky (rychlost nástupu účinku léčiva, celková doba farmakoterapie atd.).

Lokální podání

Lokálně je podáváno léčivo, od kterého požadujeme převážně místní účinek, absorpce léčiva při tomto typu aplikace není nutná. Vhodnými lékovými formami pro lokální podání jsou nejen masti a zásypy, ale také roztoky, emulze nebo suspenze. Léčivo aplikujeme na kůži, sliznici nebo do tělních dutin. Při aplikaci na sliznice je důležité vzít v úvahu možnost absorpce (např. u lokálních anestetik), která závisí na lékové formě a prokrvení místa aplikace.

Systémové podání

Cílem celkového podání léčiva je ovlivnění celého systému nebo jeho částí. Podmínkou systémového účinku je absorpce léčiva do krve, kterou je dále distribuováno k cílovým tkáním.

Podle účasti trávicího traktu na absorpci léčiva rozlišujeme u systémové aplikace **enterální** (do trávicího ústrojí) a **parenterální** (bez průchodu trávicím traktem) podání.

Enterální podání

Tento způsob aplikace léčiva technicky patří mezi nejpřirozenější a nejjednodušší cesty, při kterých se léčivo může absorbovat ze všech částí trávicího traktu. Enterální aplikace zahrnuje podání léčiva **per os** resp. **orální podání p. o.** (ústí) nebo **per rectum** resp. **rektální podání** (konečníkem).

Podání per os

Po perorální aplikaci je léčivo postupně absorbováno všemi úseky trávicího traktu – ústní dutinou, žaludeční sliznicí, tenkým střevem, tlustým střevem a rektum.

Ústní dutina: rychle se vstřebávají lipofilní látky, léčivo do systémové cirkulace prostupuje horní dutou žílou (podrobněji viz sublinguální aplikace).

Žaludek: omezený rozsah absorpce malou absorpční plochou, dobře se vstřebávají lipofilní látky nebo slabé kyseliny v nedisociované formě. Slabé zásady jsou disociovány, proto se žaludeční sliznicí nevstřebávají. Kumulují se v žaludeční šťávě a postupují do tenkého střeva.

Tenké střevo: hlavní místo vstřebávání perorálně podaných léčiv, ze všech úseků trávicího traktu má největší absorpční plochu, dobře se absorbují léčiva zásadité i kyselé povahy. Uplatňuje se mechanismus filtrace, difúze, aktivní transport i pinocytóza.

Tlusté střevo: minimální absorpce vlivem malé absorpční plochy a vstřebání větší části podaného léčiva v předešlých úsecích. Uplatňuje se u retardovaných lékových forem s pomalým uvolňováním aktivní látky.

Rektum: léčivo prochází do systémové cirkulace dolní dutou žílou. Podrobněji viz podání per rectum.

Proces absorpce je dále ovlivněn celou řadou dalších faktorů:

- fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiva,
- koncentrací léčiva,

- lékovou formou (tableta x roztok)
- pH prostředí (žaludek x tenké střevo x tlusté střevo),
- promícháním se současně požitou stravou,
- přítomností trávicích enzymů a mikroflóry,
- prokrvením,
- sekrecí žaludeční kyseliny, žlučových kyselin, pankreatických a střevních šťáv,
- objemem tekutin (vliv naředění, snížení koncentračního gradientu),
- presystémovou eliminací po prvním průchodu játry.

Efekt prvního průchodu léčiva játry – **firstpasseffect** (FPE)

Enterálně podané léčivo po absorpci kapilárami ve stěně trávicího traktu přestupuje portální žílou do jater, kde dochází k jeho částečné biotransformaci (metabolizmu). Důsledkem je inaktivace části léčiva a tím snížení jeho biologické dostupnosti. Léčiva, která jsou při prvním průchodu játry výrazně metabolizována, mají nízkou biologickou dostupnost pro cílové tkáně a vysoký firstpasseffect.

Mechanismus absorpce

Většina léčiv je po perorálním podání absorbována pasivní difúzí. Léčiva ve formě slabých kyselin jsou v prostředí žaludku (fyziologické pH = 1,2-1,8 na lačno, pH > 3 po jídle) málo disociována, a proto se mohou ze žaludku vstřebávat. Velikost absorpce je však omezená:

- a) relativně malou absorpční plochou žaludku,
- b) rychlou evakuací jeho obsahu do tenkého střeva.

Absorpce léčiva ze žaludku je také značně variabilní vlivem měnícího se pH žaludeční šťávy (nestabilita některých léčiv v kyselém prostředí). Hlavním místem vstřebávání většiny léčiv je tenké střevo, které má v celém trávicím traktu největší absorpční plochu. Naopak minimální je absorpce léčiva z tlustého střeva.

Podání per rectum

Konečníkem jsou většinou podávána léčiva ve formě čípků (nesmí dráždit sliznici rektu). Absorpční plocha konečníku je malá, ale bohatě zásobená cévami. Nástup účinku léčiva je proto poměrně rychlý (do 15 minut). Výhodou rektální aplikace léčiva je, že po podání léčivo neprochází játry a nedochází tak ke snížení jeho biologické dostupnosti, dále nedochází k rozkladu léčiva střevními enzymy nebo kyselým pH žaludku. Rektální aplikace se dá použít jak lokálně, tak systémově a je velmi vhodnou formou pro děti, které odmítají perorální podání léčiva (např. analgetika, antipyretika). Rovněž v případech, kdy perorální podání léčiva vede ke zvracení, je vhodnější rektální aplikace.

Parenterální podání

Nejčastější důvodem parenterální aplikace léčiv je potřeba velice rychlého nástupu účinku. Tento způsob aplikace rovněž umožňuje přesnou kontrolu množství podaného léčiva. Výhodou parenterálního podání léčiva je obehnutí efektu prvního průchodu játry.

Způsoby parenterální aplikace:

- intravenózní,
- intraarteriální,
- intramuskulární,
- intratekální,
- subkutánní,

- sublinguální,
- bukální,
- inhalační,
- transdermální,
- intranazální
- intraokulární.

Intravenózní aplikace (i.v.)

Při nitrožilní aplikaci je léčivo podáváno do žíly injekcí (jednorázová aplikace), nebo infuzí (kontinuální aplikace). Intravenózní aplikace zaručuje, že se všechno podané léčivo téměř ihned dostane do systémové cirkulace. Nástup účinku léčiva není omezen absorpcí a presystémovou eliminací v jaterní tkáni (viz firstpasseffect). Intravenózní aplikace se uplatňuje v případech, kdy je nezbytný okamžitý účinek léčiva, nebo v případech, kdy se léčivo nevstřebává v trávicím traktu.

Nevýhodou tohoto způsobu aplikace je možnost výskytu některých nežádoucích účinků způsobených rychlým dosažením vysoké koncentrace léčiva v plazmě a tkáních (např. hemolýza)

Léčivo určené k intravenózní aplikaci musí být sterilní a apyrogenní (bez mikroorganismů a toxinů), vzhledem k malé citlivosti cévní stěny lze nitrožilně aplikovat i některé dráždivé roztoky. Lékovou formou je pravý roztok, ale při nutnosti podání celkové výživy obsahující tuky je možná také mikroemulze. Podávaný roztok nemusí být izotonický, v malém objemu lze do větší žíly aplikovat i mírně hypertonický roztok, protože je léčivo okamžitě naředěno krví.

Intravenózně se nesmějí podávat léčiva s hemokoagulačním nebo hemolyzujícím účinkem.

Intraarteriální aplikace (i.a.)

Podání léčiva přímo do tepny je podobné intravenózní aplikaci, ale s rychlejší distribucí k cílovému orgánu. Intraarteriálně jsou ve formě pravého, izotonického roztoku aplikovány například cytostatika, RTG kontrastní látky k zobrazení arteriálního řečiště nebo vazodilatancia u tepenné embolie. Používá se například při aplikaci léčiva do jaterní tepny při nádorech (metastázách) v jaterní tkáni nebo do příslušné větve krční tepny při nádorech v oblasti hlavy a krku.

Intramuskulární aplikace (i.m.)

Vhodnými lékovými formami pro injekční podání léčiva přímo do svalu (nitrosvalová aplikace) jsou jak pravé izotonické roztoky, tak olejové suspenze či emulze. Všechny lékové formy musí být podobně jako u předešlých aplikací sterilní a apyrogenní, jinak by mohlo dojít k infikování tkáně patogeny a následně ke vzniku infekčního ložiska. Intramuskulární aplikace se používá pro podání léčiva v malých dávkách do kosterního svalu, odkud se vstřebává krevními a lymfatickými vlásečnicemi (cévním endotelem). Nejčastějšími místy aplikace jsou hýždě a stehenní sval. Při aplikaci do hýždě se injekce provádí do horního vnějšího kvadrantu hýždě, aby nedošlo k poškození sedacího nervu.

Nitrosvalově jsou aplikována nejen léčiva (např. adrenalin, kodein, morfin, vitamín B12), ale také některé vakcíny nebo léčiva vytvářející depa. Kontraindikací intramuskulární aplikace je zvýšená krvácivost nebo trombocytopenie (nízký počet trombocytů), protože mohou způsobovat hematomy. Příliš častá nebo chybně provedená aplikace může vést k injekční fibróze.

Intratekální aplikace

Léčivo se injekčně aplikuje do prostoru mezi mozkiem nebo míchou a mozkomíšními obaly, který je vyplněn likvorem (mozkomíšním mokem). Tato forma aplikace se používá např. při postižení mozkomíšních obalů nádorovými metastázami, protože většina léků neproniká do mozku (a tedy ani do mozkomíšního moku) přes hematoencefalickou bariéru, která mozek chrání před poškozením toxickými látkami. Léčivo je podáváno při lumbální punkci vpichem mezi bederní obratle (mícha sahá pouze ke druhému bedernímu obratli, pod touto úrovní již její postižení nehrozí).

Intratekální podání léčiva je nejčastěji používanou aplikací u akutních leukémií.

Subkutánní aplikace (s.c.)

Při tomto podání je léčivo podáno do podkoží injekčně nebo ve formě implantačních tablet. Injekční aplikace je podobná intramuskulárnímu podání, vstřebávají se lipofilní i hydrofilní léčiva, ale pomaleji.

Sublinguální aplikace

Léčivo je podáváno pod jazyk nejčastěji ve formě roztoku (kapky) nebo tablet, lépe se vstřebávají lipofilní látky. Při tomto podání léčivo difunduje do kapilární sítě, přímo vstupuje do systémového oběhu a nedochází k jeho inaktivaci jaterním metabolismem.

Podmínkou pro sublinguální podání je dostatečná hydratace a spolupráce pacienta. Nejčastěji je tímto způsobem podáván nitroglycerin.

Bukální aplikace

Podání léčiva do prostoru mezi tvář a dásně, je velmi podobné sublinguální aplikaci. Léčivo se do systémové cirkulace dostává přes dobře prokrvenou sliznici ústní dutiny.

Inhalační aplikace

Léčivo se do systémové cirkulace absorbuje dýchacími cestami. Velký povrch alveolárních membrán umožňuje velice rychlý prostup léčiva z plic do krevního oběhu mechanismem prosté difúze. Pro inhalační podání se nejčastěji používají plyny, páry (rychle se odpařující látky) nebo aerosoly. Mechanismem vstřebávání je obousměrná prostá difúze, určená směrem koncentračního gradientu.

Tato forma aplikace je nejdůležitější při celkové anestézii, lokálně se využívá např. při podávání některých antiastmatik, která se nevstřebávají a nemají tak systémový účinek.

Transdermální aplikace

Způsob podání léčiva na kůži, častěji s lokálním než systémovým účinkem. Léčivo může být ve formě masti, roztoku nebo náplasti. Pro minimalizaci rizika místního podráždění tkáně a vazokonstrikce by podané léčivo mělo mít fyziologické pH a být izotonické. Kůži snadněji procházejí nízkomolekulární lipofilní látky. Ve formě transdermální náplasti se podávají léčiva s prodlouženým uvolňováním a systémovým účinkem.

Vstřebávání kůží je ovlivněno její permeabilitou (propustností) a prokrvením podkoží. Permeabilita kůže se liší podle lokalizace (předloktí, obličej, noha). Permeabilitu kůže lze zvýšit okluzí (neprodyšným obvazem kolem místa aplikace). Absorpci lze také ovlivnit masáží nebo zahřátím místa aplikace (zvýšení absorpce), nebo podáním vasokonstrikčních látek (snížení absorpce).

Intranazální aplikace

Podání léčiva do nosu, může mít lokální i systémový účinek. Nejvhodnější formou pro tuto aplikaci je nosní sprej. Při intranazální aplikaci lokálně působí například léčiva s vasokonstrikčními účinky nebo antihistaminika. Naopak pro systémové účinky se touto cestou podávají celková anestetika, analgetika nebo hormonální substituce (kalcitonin, růstový hormon).

Intraokulární aplikace

Podání léčiva do oka, většinou lokální účinek, léčivo se absorbuje přes konjunktivální (povrchovou) sliznici, a to může vést k nežádoucím systémovým účinkům. Léčivo se podává ve formě kapek nebo masti (např. antibiotika).

2.4 Distribuce léčiv

Absorbované léčivo je systémovou cirkulací distribuováno do cílových tkání. Jedná se o obousměrný transport léčiva mezi systémovým oběhem a tkáněmi (distribučním prostorem). Koncentrace léčiva v cílové tkáni je úměrná jeho koncentraci v plazmě. Silná vazba léčiva na tkáň vede k jeho uložení (vytvoření depa) a při poklesu plazmatické koncentrace léčiva dochází k jeho opětovnému uvolnění do oběhu.

Rychlost a míra distribuce (kolik léčiva z podané dávky a jak rychle) je ovlivněna fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiva a jeho vazbou na proteiny krevní plazmy a jednotlivých tkání.

Rychlost distribuce

Jak rychle bude léčivo transportováno k cílovým tkáním, záleží na permeabilitě biologických membrán a prokrvení jednotlivých orgánů (perfúzi).

Dobře prokrvené orgány (mozek, srdce, játra, plíce) dosahují vysoké koncentrace podaného léčiva mnohem dříve, než orgány málo prokrvené (tuková tkáň).

Míra distribuce

Rozsah distribuce léčiva je ovlivněn především jeho rozpustností v lipidech a vazbou na transportní proteiny, membrány erytrocytů a proteiny různých tkání.

Výrazně lipofilní léčiva rychle prostupují buněčnými membránami, mají proto tendenci rychle pronikat z cirkulace a koncentrovat se v tkáních. Naopak hydrofilní léčiva přes membrány neprocházejí, nepronikají do buněk a zůstávají proto v krvi nebo extracelulární tekutině.

Souvislost obou parametrů distribuce lze popsat na působení tiopentalu (lipofilní narkotikum):

- po intravenózním podání se rychle dosáhne jeho vysoké koncentrace v mozku (je dobře prokrven a má vysoký obsah lipidů) → narkóza pacienta;
- v tukové tkáni je jeho počáteční koncentrace nízká (slabé prokrvení);
- postupně dochází k jeho redistribuci z mozku do tukové tkáně (vlivem vysoké lipofility narkotika);
- v tukové tkáni se narkotikum hromadí, v ostatních kompartmentech (krev, mozek) jeho hladina rychle klesá → probrání pacienta k vědomí.

Vztah mezi dávkou podaného léčiva a jeho plazmatickou koncentrací popisuje **distribuční objem V_d** . Tento farmakokinetický parametr je definován jako poměr celkového množství podaného léčiva a jeho dosažené koncentrace v krvi:

$$V_d = \frac{\text{množství podaného léčiva}}{\text{plazmatická koncentrace léčiva}}$$

Z uvedeného vyplývá, že množství léčiva v těle je součinem V_d a koncentrace léčiva v krvi. Distribuční objem je tedy objem tekutiny, ve kterém by se muselo léčivo přítomné v těle homogenně rozptýlit, aby dosáhlo stejné koncentrace jako v plazmě. Čím je hodnota distribučního objemu větší, tím je při stejné dávce nižší plazmatická koncentrace léčiva. Je to hypotetický parametr (nereálný objem), protože léčivo se mezi krví a tkáněmi nedistribuuje rovnoměrně. Pokud se léčivo preferenčně váže ve tkáních, pak má nízkou plazmatickou koncentraci, a jeho V_d bude vyšší než objem celkové tělesné tekutiny. Některá léčiva (např. antimalarika) mají tak výraznou tendenci pronikat z extracelulárního prostoru, že mohou dosahovat distribučního objemu až 50 000 litrů.

Jednotkou distribučního objemu je litr, často se ovšem vyjadřuje v litrech na kilogram tělesné hmotnosti. Přibližné hodnoty objemů tělních tekutin u dospělého člověka udává tabulka 2.1.

Tabulka 2.1: Průměrné objemy tělních tekutin u dospělého člověka s tělesnou hmotností 70 kg.

Tělní tekutina	Objem (l)	Objem (l/kg tělesné hmotnosti)
Celková tělesná	42	0,6
Intracelulární	28	0,4
Extracelulární	14	0,2
Extravaskulární	10-11	0,16
Intravaskulární (plazma)	3-4	0,04

Zdroj: autor

Porovnáním hodnoty distribučního objemu léčiva a objemů tělních tekutin můžeme odhadnout rozsah jeho distribuce z krve do jednotlivých tělních kompartmentů. Když vyjdeme z hodnot objemů tělesných tekutin uvedených v tabulce 2.1, tak léčivo s $V_d < 42$ litry působí převážně intravaskulárně, zatímco léčivo s $V_d > 42$ litrů bude vázáno ve tkáních a intracelulární tekutině. Příklady distribučních objemů některých léků a míru jejich distribuce udává tabulka 2.2.

Tabulka 2.2: Distribuční objemy a rozsah distribuce z krve.

Distribuční objem (l/kg tělesné hmotnosti)	Rozložení distribuce z krve	Léčivo



0,05	intravaskulární prostor	heparin, manitol
0,1–0,4	extracelulární prostor	polární - gentamicin, vecuronium
0,6	extracelulární i intracelulární prostor	metotrexát, erytromycinová antibiotika
nad 0,6	intracelulární prostor a tkáň (buněčné struktury)	lipofilní – amiodaron, lokren

Zdroj: autor

V klinické farmakologii se znalost hodnoty distribučního objemu využívá k určení počáteční nárazové dávky léčiva pro rychlé dosažení její terapeuticky účinné koncentrace v krvi.

2.5 Biotransformace léčiv

Metabolická přeměna podaného léčiva – **biotransformace** probíhá sledem biochemických pochodů vedoucích ke vzniku jednodušších metabolitů a jejich následné **exkreci** (vyloučení) z organismu.

Biotransformací léčiva se obvykle sníží jeho lipofilita, to vede ke snížení jeho průchodu do buněk a tkání, snížení zpětné resorpce v ledvinách, a konečně k urychlení vylučování. Důsledkem metabolismu léčiva je tedy snížení až vymizení jeho účinnosti i toxicity a jeho urychlené vylučování. Hlavním orgánem biotransformace léčiv jsou játra, někdy ledviny, méně často se na metabolismu léčiv podílí plíce, střevní stěna, kůže nebo krevní plazma. Většina léčiv je metabolizována nesespecifickými mikrosomálními enzymy endoplazmatického retikula buněk, v plazmě jsou přítomny enzymy účastníci se hydrolýzy. Biotransformací léčiva nedochází vždy ke vzniku jejího neúčinného metabolitu, tedy k jeho **biodegradaci**, ale také k přeměně neaktivního proléčiva (mateřské látky) na aktivní látku – **bioaktivaci** (valaciclovir – aciclovir), nebo ke vzniku méně účinného metabolitu - **bioinaktivaci**. Některá léčiva biotransformaci nepodléhají a vylučují se v metabolicky nezměněné podobě (gentamicin).

Biodegradace

Vznik polárnějšího metabolitu s vyšší rozpustností ve vodě, který lze dále z organismu vyloučit ledvinami (např. eliminace lipofilních léčiv).

Bioaktivace

Přeměna neúčinného nebo málo účinného léčiva (proléčiva) na účinnou – aktivní formu (např. přeměna kodeinu a heroinu na morfin), nebo na metabolit s jiným druhem účinku než mělo původní léčivo.

Pokud je původní léčivo účinné, může být výsledkem jeho bioaktivace metabolit s prodlouženým účinkem (diazepam - nordiazepam).

Hlavní fáze biotransformace:

- reakce I. fáze (oxidace, redukce, hydrolýza),
- reakce II. fáze (konjugace).

Reakcemi **I. fáze** dochází ke změně struktury léčiva, většinou za přítomnosti enzymů z rodiny cytochromů P450 (CYP450), metabolity někdy zůstávají lipofilní, ale vždy mají menší molekulu než původní látka – degradace léčiva.

Reakcemi **II. fáze** dochází ke konjugaci (vazbě) molekuly léčiva s endogenní látkou, aby bylo polárnější. Léčivo se váže například na kyselinu glukuronovou, kyselinu sírovou, glutation nebo glycin. Vzniklé metabolity mají větší molekulu, jsou dobře rozpustné ve vodě (polární) a snadno se vylučují glomerulární filtrací.

Některá léčiva mohou procházet pouze jednou fází biotransformace (prokain – hydrolýza).

Proces biotransformace léčiv probíhá v závislosti na věku, pohlaví, genetické dispozici, kouření, patologickém stavu nemocného, opakovaném podání léčiva a současném podání dvou i více léků.

Opakovaným podáním některých léčiv může dojít ke zvýšení jejich biotransformace v důsledku zvýšení syntézy a aktivity mikrosomálních enzymů, které se na ní podílejí. Výsledkem je snížení intenzity a zkrácení doby účinku léčiva. Tento děj se označuje jako **enzymová indukce**, léčivo je induktorem enzymu. Nejčastěji jsou indukovány oxidativní izoenzymy cytochromu P-450, jejich aktivitu zvyšují nejen léčiva, ale například i složky tabákového kouře nebo alkohol.

Induktory mohou vyvolat buď **autoindukci** (zvýšení vlastního metabolismu), nebo **heteroindukci** (zvýšení vlastního metabolismu i metabolismu jiných látek). Praktickým důsledkem autoindukce i heteroindukce je snižování účinku a možný vznik návyku.

2.6 Exkrece léčiv

Na rozdíl od biotransformace (neukončuje účinek) je exkrece eliminační děj, který vede k odstranění léčiva z organismu a tím většinou i k ukončení jeho účinku. Jedná se tedy o ireverzibilní (nevratný) proces, kterým se organismus definitivně zbavuje léčiva. Vylučování léčiva a jeho metabolitů z organismu probíhá hlavně v ledvinách, méně významně v plicích, střevě, slinných a potních žlázách.

Vylučování ledvinami

Hydrofilní produkty biotransformace s menší molekulovou hmotností přestupují z jaterní buňky do krve, v ledvinách z krve přestupují do moči a následně jsou z organismu močí vyloučeny. Exkrece léčiv do moči zahrnuje 4 základní děje: glomerulární filtraci, tubulární reabsorpci, tubulární sekreci a tubulární aktivní reabsorpci. Tyto procesy se při vylučování téhož léčiva často vzájemně kombinují. Pasivními ději jsou: glomerulární filtrace a tubulární reabsorpce, na druhé straně k aktivním dějům řadíme tubulární sekreci a tubulární aktivní reabsorpci. Aktivní transport se uskutečňuje pomocí různých přenašečů v proximálním tubulu ledvin. Léčiva mohou procházet jednak z tubulů do krve - reabsorpce, jednak z primární moči do lumen tubulů a definitivní moči – sekrece.

Glomerulární filtrace přes cévní stěnu je pasivní děj, při kterém dochází k ultrafiltraci krevní plazmy a tvorbě **primární moči**. Ultrafiltrát má kromě bílkovin podobné složení jako krevní plazma. Glomerulární filtrací do primární moči procházejí v krvi rozpuštěná léčiva, která nejsou vázaná na bílkoviny krevní plazmy, vázaná léčiva do primární moči filtrací neprocházejí.

Primární moč je dále upravována buňkami ledvinových tubulů, ve kterých dochází buď ke zpětné reabsorpci metabolitů léčiva do krve, nebo k jejich sekreci do lumen tubulů a následnému vyloučení v definitivní moči.

Tubulární reabsorpce (zpětné vstřebání) je proces pasivní difúze léčiv přes epiteliální membránu z lumen (vnitřek trubicovitého orgánu) ledvinových tubulů zpět do cirkulace. Tento děj je důsledkem zvýšené koncentrace vylučovaných látek v moči po resorpci značného množství vody. Vzniká velký koncentrační rozdíl mezi močí a krví a proto jsou látky, které dobře prostupují biologickými membránami (lipofilní, nedisociované), zpětně resorbovány ve směru koncentračního gradientu.

Tubulární sekrece probíhá ve střední části tubulu pomocí aktivních transportních mechanismů, kterými se do moči dostávají některé ionty. Vazba na plazmatické bílkoviny zde není překážkou, transportní mechanismus převádí pouze samotnou látku. Proces tubulární sekrece je saturabilní (má limitovanou kapacitu) a nebývá přísně specifický (stejným transportním přenašečovým systémem mohou být přenášeny různé látky).

Tubulární aktivní reabsorpce představuje zpětný transport metabolitů z primární moči v ledvinových tubulech do krve. Tento transportní mechanismus má také omezenou kapacitu, může být snížen látkami soutěžícími o tentýž nosič. Z primární moči se v tubulech nereabsorbují ionizovaná (disociovaná) léčiva.

Výsledné vyloučené množství léčiva močí je závislé zejména na funkčním stavu ledvin (při porušené funkci ledvin se některé látky mohou v organismu kumulovat), stavu cirkulace, hodnotě pH, nebo případně na podání látky blokující aktivní transport v tubulech. Snížené vylučování léčiva může mít za následek jeho nahromadění v organismu nebo prodloužení či zesílení jeho účinku. Urychlení exkrece některých látek z organismu (např. při intoxikaci) lze docílit podáním diuretik nebo úpravou pH moči. Léčiva kyselé povahy (např. acylpyrin) se rychleji vylučují do alkalické moči, protože jsou v ní disociována a tudíž se v tubulech z primární moči nereabsorbují. Slabě zásaditá léčiva se naopak lépe vylučují do okyselené moči.

Vylučování trávicím ústrojím

Stolicí se vedle nevstřebané části perorálně podaného léčiva vylučují i metabolity, které se do střeva dostávají žlučí. Metabolity léčiva s větší molekulovou hmotností přestupují z hepatocytů do žluče pomocí transportních proteinů výlučně aktivním transportem, a to proti velkému koncentračnímu gradientu.

Ostatní vylučovací cesty:

- plícemi jsou vylučovány těkavé látky (např. anestetické plyny),
- lipofilní a slabě zásaditá léčiva mohou být vylučována do mateřského mléka (důležité zohlednit při farmakoterapii kojící matky),
- zanedbatelné je vylučování léčiva potem nebo slinami.

Schopnost organismu eliminovat (biotransformovat a vylučovat) léčivo charakterizuje farmakokinetický parametr **clearance** (CL). Celková clearance léčiva je poměr rychlosti eliminace léčiva z organismu (všemi eliminačními orgány) a jeho koncentrace v krvi. Rychlost eliminace je množství léčiva eliminované za jednotku času a udává se v mol/s nebo mg/h.

$$CL = \frac{\text{rychlost eliminace}}{\text{koncentrace v krvi}}$$

Jednotkou clearance je objem za časovou jednotku (l/hod, ml/min). Clearance tedy vyjadřuje, za jakou dobu se objem určité biologické tekutiny (např. plazmy) zcela očistí od sledované látky.

3 Farmakodynamika

Farmakodynamika studuje biochemické a fyziologické účinky léčiv včetně mechanismů jejich působení na organismus, a to vše navíc v závislosti na dávce a cestě vstupu léčiva do organismu. Popisuje tedy jednak, co léčivo dělá s organismem a dále jakým způsobem k tomu dochází. Cílem farmakodynamiky je určit terapeutické účinky léčiv a toxické důsledky jejich podávání.

Farmakoterapií se snažíme cílenými zásahy ovlivnit životní procesy tak, aby se zmírnily nebo odstranily projevy (někdy i příčiny) nemoci. Podstatou účinku léčiva na organismus jako celek je jeho působení od nejnižší úrovně systému. Mechanismy působení léčiv na **molekulární úrovni** dělíme na dva typy:

- **nespecifický účinek** je založen na obecných fyzikálně-chemických vlastnostech účinné látky,
- **specifický účinek** závisí na specifických interakcích léčiv s biologickými systémy.

Kvantitativní hodnocení účinku léčiv na celý organismus popisuje:

- vztah mezi dávkou a účinkem léčiva,
- vztah mezi koncentrací a účinkem léčiva.

Hodnocení účinku léčiva je dále ovlivněno řadou faktorů týkajících se konkrétního pacienta: pohlaví, věk, tělesná hmotnost, psychický stav a případná přidružená onemocnění.

3.1 Mechanismus účinku léčiv

Snahou farmakologické léčby je změnit patofyziologický stav organismu prostřednictvím ovlivnění biochemických a fyziologických dějů v organismu. Některá léčiva působí na biologické struktury prostřednictvím receptorů, možnosti tohoto typu účinku jsou však omezeny funkčním vybavením organismu. Účinky léčiv, které působí prostřednictvím nereceptorových mechanismů, nezávisí na funkčním vybavení organismu a jsou založeny na fyzikálně-chemickém působení léčiv.

3.1.1 Nespecifický účinek

Nespecifický (nereceptorový) mechanismus působení léčiv vychází pouze z jejich obecných fyzikálně-chemických vlastností, bez vyhraněných požadavků na určitou přesnou chemickou strukturu nebo konfiguraci molekuly léčiva.

Typickým příkladem nespecifického mechanismu působení je narkotický účinek celkových těkavých anestetik. Ten je založen na jejich dobré liposolubilitě (rozpuštěnosti v tucích), díky níž snadno pronikají do plazmatických membrán neuronů a tím přímo ovlivňují nervové a synaptické přenosy vzruchů. Ostatní typy nespecifických účinků léčiv působí zprostředkovaným mechanismem, kdy se fyzikálně-chemické interakce netýkají léčiva a

biologické struktury organismu, ale vzájemných interakcí několika látek. Účinky podmíněné interakcí léčiv s různými biomolekulami organismu lze rozdělit do několika kategorií.

Příklady nereceptorových účinků:

Léčiva působící svými oxidačně-redukčními vlastnostmi: jako oxidující látka působí některá desinficiencia a antiseptika (peroxid vodíku); terapie intoxikací může být založena na oxidační/redukční inaktivaci toxické látky (např. manganistan draselný se používá při otravě některými alkaloidy).

Osmoticky aktivní léčiva neprostupují přes semipermeabilní (polopropustnou) buněčnou membránu (která je však propustná pro vodu) a pro dosažení osmotické rovnováhy strhávají vodu na svou stranu membrány (osmotická diuretika, koloidně-osmotické náhražky krevní plazmy, antiedematózní léčiva).

Léčiva ovlivňující pH (acida, antacida) se používají například k úpravě systémových poruch acidobazické rovnováhy nebo úpravě pH moči.

Léčiva působící jako adsorbencia (aktivní uhlí) mají velký aktivní povrch adsorbující (vázající) jiné látky (např. toxiny).

Chelatovná léčiva vytvářejí různě stabilní komplexy s těžkými kovy (cheláty) a tím zabraňují vazbě kovu na endogenní ligandy. Cheláty jsou netoxické a dobře rozpustné ve vodě, což umožňuje jejich vylučování močí.

Léčiva ovlivňující povrchové napětí membrán buněk (surfaktanty, detergencia) se používají jako desinficiencia a antiseptika.

Léčiva se svíravým účinkem – adstringencia. Srážejí (precipitují) bílkoviny a tím zvyšují odolnost tkáně (např. proti zánětům, zamezení povrchového krvácení – kamenec po holení).

Léčiva ovlivňující funkci DNA - modifikací její struktury působí jako cytostatika nebo protivirové preparáty.

Účinky radionuklidů - používají se v diagnostice a terapii jako zdroje záření nebo částic.

Rentgenkontrastní látky jsou nepropustné pro rentgenové paprsky a mají proto diagnostické využití.

3.1.2 Specifický účinek

Do skupiny specificky působících léčiv patří naprostá většina látek s výraznými farmakodynamickými účinky.

Při specifickém účinku je působení léčiva podmíněno schopností vázat se specificky na molekulární receptor pro dané léčivo – receptorový mechanismus.

Jako **receptory** označujeme specializované proteinové makromolekuly, které specificky přenášejí chemický signál uvnitř a mezi buňkami. Funkci receptorů mohou kromě proteinů zastávat i jiné biomolekuly (např. nukleové kyseliny).

Součástí receptoru je vysoce specificky uspořádané místo, tzv. **vazebné místo**, které přijímá (rozpoznává) pouze molekuly látek (v našem případě léčiv) s přísně určeným chemickým uspořádáním, včetně prostorové konfigurace (stereospecifické působení). Zjednodušeně si lze tento děj představit jako mechanismus fungující na principu klíče (ligand) zapadajícího do zámku (receptor).

Interakcí léčiva s vazebným místem receptoru dochází k jeho aktivaci, která se projeví například změnou jeho prostorové konfigurace nebo změnou rozložení elektrických nábojů, a tím ke spuštění řady dějů vedoucích k navození buněčné odpovědi – farmakologickému účinku.

Pro specifický účinek léčiva je charakteristické, že je vysoce selektivní (vztah struktura vs. účinek), k vyvolání účinku stačí nízká koncentrace léčiva v blízkosti receptoru a může být blokován specifickým antagonistou, který má podobnou strukturu jako dané léčivo, ale nevyvolává odpověď.

3.2 Receptory

Jak již bylo řečeno, receptor je specializovaná buněčná komponenta, která je schopná identifikovat příslušnou látku – **ligand** nebo též **aktivátor**, se kterou receptor (jeho vazebné místo) reaguje a tím dochází k jeho aktivaci a navození specifické odpovědi. Obecně jsou receptory všechny struktury vázající různé látky a vyvolávající charakteristickou odpověď. Z tohoto hlediska je můžeme rozdělit na:

- receptory, které přenosem signálu plní funkci specifických „čidel“ (čichové, chuťové, tlakové, teplotní receptory)
- receptory podílející se na přenosu **regulačních signálů** a tím vyvolávající specifický účinek léčiv.

Přirozenými aktivátory receptorů jsou různé endogenní regulační látky (např. hormony, neurotransmitery), které se vyznačují vysokou receptorovou afinitou a vnitřní aktivitou.

Afinita charakterizuje schopnost ligandu vázat se na příslušný receptor při určité koncentraci ligandu.

Vnitřní aktivita vyjadřuje schopnost ligandu vyvolat na receptoru konformační změny spouštějící biologickou odpověď neboli biologickou účinnost komplexu ligand-receptor.

V buňce jsou receptory lokalizovány buď v cytoplazmatické membráně, nebo v cytoplazmě buněk. **Membránové receptory** jsou součástí bílkovin umístěných ve dvojvrstvě membránových fosfolipidů a po jejich aktivaci léčivem dochází k okamžitému nástupu účinku, který však velmi rychle zaniká. Do skupiny receptorů cytoplazmatické membrány patří receptory spřažené s enzymy, receptory spojené s iontovým kanálem nebo s transportními proteiny. Naopak nástup účinku léčiva působícího přes **receptory umístěné v cytoplazmě** buněk je pozvolný, ale dlouhodobý (trvá řádově hodiny i dny), což souvisí s procesy transkripce genetické informace a syntézy bílkovin. Receptory lokalizované v buňce mimo buněčnou membránu plní funkci přenašeče ligandů (silně lipofilních látek - např. glukokortikoidů, vitamínu D) na cílové místo v buňce. Podrobněji viz kapitola 3.3 Typy přenosu signálu.

Cílovými strukturami receptorového působení léčiv jsou receptory pro fyziologické signální molekuly, iontové kanály, enzymy a transportní systémy (přenašečové molekuly).

3.2.1 Agonisté, antagonisté

Na receptory se kromě endogenních látek mohou vázat i různé látky exogenní – v našem případě léčiva, která mají podobnou chemickou strukturu jako endogenní ligandy. Podle hodnoty vnitřní aktivity můžeme tyto látky (léčiva) rozdělit na **agonisty**, parciální agonisty (tzv. kompetitivní dualisty) a **antagonisty**.

Agonisté

Jako čisté (plné) agonisty označujeme látky, které aktivují receptory (podobně jako endogenní ligandy), mají k nim vysokou afinitu a mají rovněž vysokou vnitřní aktivitu. Pro agonisty je charakteristické, že působí ve velmi nízkých koncentracích, jsou saturabilní

(zvýšení jejich koncentrace nad určitou hodnotu již neovlivňuje účinek) a jejich účinek lze specificky blokovat antagonisty.

Antagonisté

Léčiva s vysokou afinitou k receptoru a malou (nebo nulovou) vnitřní aktivitou působí jako antagonisté. Po vazbě antagonisticky působícího léčiva na receptor nedochází k jeho aktivaci a tudíž ani k vyvolání biologické odpovědi. Obsazením vazebného místa na receptoru antagonisté brání navázání a tím i účinku přirozených ligandů a agonistů – mají tedy inhibiční účinek. Vazba na receptor může být **reverzibilní** nebo **ireverzibilní**. V závislosti na druhu vazby potom při interakci dvou látek (agonisty a antagonisty) s jedním receptorem rozlišujeme **kompetitivní** a **nekompetitivní** antagonismus.

Kompetitivní antagonisté

Antagonisté, kteří reverzibilně interagují se stejným receptorem jako agonisté (nebo přirozený ligand), jsou nazýváni kompetitivní antagonisté. Mezi agonistou a antagonistou dochází ke kompetici (soutěžení) o společné vazebné místo na receptoru, přičemž kterákoliv z těchto dvou látek může být z této reverzibilní vazby vytěsněna vysokou koncentrací látky druhé. Antagonistický účinek může tedy být překonán vysokou koncentrací agonisty.

Nekompetitivní antagonisté

Při nekompetitivním antagonismu dochází k inhibici receptoru, a to dvěma mechanismy:

- ireverzibilním navázáním antagonisty na vazebné místo receptoru, tím se sníží počet receptorů dostupných pro agonistu,
- reverzibilním nebo ireverzibilním navázáním antagonisty na jiné místo téhož receptoru, čímž dojde k zablokování účinku agonisty po jeho navázání na receptor.

Nekompetitivní antagonisté snižují a/nebo blokují účinek agonistů a přirozených ligandů jiným mechanismem než kompeticí o vazebné místo na receptoru a proto jejich působení neovlivní zvýšení koncentrace agonistů.

Parciální agonisté (kompetitivní dualisté)

Jako parciální agonista je označováno léčivo, které má vysokou afinitu k danému receptoru, ale menší vnitřní aktivitu, než plný agonista. O stejné vazebné místo na receptoru soutěží dva agonisté s odlišnou vnitřní aktivitou a tím dochází ke dvěma různým účinkům. Parciální agonista může působit:

- jako agonista se slabším účinkem než pravý agonista,
- jako antagonistista s vlastním agonistickým účinkem.

Fyziologický a chemický antagonismus

Specifické nereceptorové interakce dvou látek na podkladě jejich chemických vlastností se označuje jako chemický antagonismus. Jedno léčivo se chemicky váže na druhé a tím dochází k jeho inaktivaci.

Pokud dvě látky působí na odlišné cílové struktury a vyvolávají tím protichůdné (opačné) účinky, hovoříme o fyziologickém (funkčním) antagonismu (např. účinek glukokortikoidů zvyšujících glykémii působí proti účinku inzulínu, který glykémii naopak fyziologicky snižuje).

3.2.2 Ostatní situace na receptorech a regulace jejich funkce

Receptorová rezerva

Konečný účinek léčiva je většinou přímo úměrný počtu obsazených receptorů. Ve speciálních případech však může dojít k plnému účinku léčiva při obsazení nepatrného podílu všech dostupných receptorů. Jedná se o abnormální vztah mezi obsazením receptorů a farmakologickou odpovědí nazývaný **receptorová rezerva** – neboli nadbytek receptorů. Obsazením části celkové kapacity receptorů ireverzibilním antagonistou nedochází ke snížení účinku léčiva. Vysoká receptorová rezerva rovněž zvyšuje citlivost dané tkáně k určitému léčivu a může být příčinou rozdílné vnímavosti různých částí orgánů ke stejnému léčivu.

Receptorová heterogenita

Znamená existenci několika odlišných receptorových podtypů jednoho receptoru v jednotlivých orgánech. Podtypy receptoru se od sebe strukturálně liší a umožňují tím selektivní ovlivnění látkami, které mají částečně změněnou strukturu oproti původnímu ligandu. Díky této variabilitě má organismus možnost relativně malým množstvím regulačních látek dosáhnout různé intracelulární odpovědi a ovlivnit tak velmi mnoho fyziologických pochodů.

Regulace funkce receptorů

Pro udržení homeostázy organismu je nezbytná kontrola funkce receptorů, která probíhá pomocí různých zpětnovazebných regulačních mechanismů. Příslušná regulace vede buď ke změně počtu receptorů, nebo ke změně jejich citlivosti k endogenním i exogenním ligandům. Podle charakteru změny rozlišujeme **desenzitizaci** (snížení citlivosti) receptoru a **hypersenzitivitu** (zvýšení citlivosti) receptoru.

Desenzitizace receptorů

Opakovaným nebo dlouhodobým působením agonistů může dojít ke snížení citlivosti receptorů, tzv. desenzitizaci receptorů. Desenzitizace receptorů může být způsobená i regulačními procesy organismu (životním cyklem receptorů) a probíhá proto různými mechanismy:

- snížením počtu receptorů v membráně,
- snížením citlivosti (afinity) vazebného místa receptoru k agonistům nebo přirozeným ligandům,
- snížením aktivity komplexu léčivo – receptor.

Snížení citlivosti receptorů vlivem dlouhodobého podávání léčiv mnohdy vede k tzv. toleranci (lékové závislosti), kdy pro dosažení původního účinku léčiva je vyžadováno jeho podávání ve stále vyšší dávce. Vzniku desenzitizace lze někdy zabránit přerušovaným dávkováním léčiva čímž dojde ke kolísání jeho plazmatických koncentrací.

Hypersenzitivita receptorů

Je pojem označující zvýšenou citlivost receptorů. Jedná se tedy o opačný stav než desenzitizace, ke kterému dochází dlouhodobým vyřazením určitého typu receptoru z funkce buď denervací postiženého místa, nebo dlouhodobým podáváním antagonisty příslušného receptoru. Náhlé vysazení antagonisty (inhibitoru) může mít někdy za následek toxický účinek běžných dávek agonistů, například vyvolání epileptického záchvatu po vysazení antiepileptik, které snižují aktivitu neuronů.

Receptorové nemoci

Poškození činnosti receptorů nebo funkční změny v přenosu signálu se projevují jako receptorové nemoci. Abnormality přenosu signálu se projevují odlišnostmi v buněčných odpovědích a jsou velmi často podmíněny geneticky. Mezi receptorové nemoci patří například diabetes mellitus typu II, abnormality receptoru pro růstový hormon nebo pro vitamín D.

3.3 Typy přenosu signálu

Vazbou agonisty nebo přirozeného ligandu na receptor vzniká komplex léčivo-receptor, receptor je aktivován a dochází k přenosu signálu na efektor (efektorový protein) a vzniku komplexu receptor-efektor (R-E komplex). R-E komplex transformuje původní extracelulární signál na buněčnou odpověď (dojde ke změně buněčné funkce). Jako efekty označujeme molekuly, které přenášejí vzájemné působení mezi ligandem a receptorem do změn buněčné aktivity.

Zjednodušeně lze přenos signálu vyjádřit a znázornit následovně - aktivací receptoru vzniká **signál**, ten ovlivní **efektor** a vzniká účinek, čili platí:

ligand L + receptor R \leftrightarrow komplex L-R \rightarrow signál \rightarrow efektor (R-E komplex) \rightarrow účinek

Podle struktury a mechanismu převodu signálu rozlišujeme čtyři typy receptorů:

- receptory spřažené s iontovými kanály (ionotropní receptory),
- receptory spřažené s enzymy,
- receptory spřažené s G-proteiny (metabotropní),
- nukleární receptory.

Receptory spřažené s iontovými kanály

Efektorovým systémem spřaženým s ionotropním receptorem je iontový kanál. Po vazbě ligandu na receptor dochází k velmi rychlé (řádově v milisekundách), ale krátkodobé odpovědi, která spočívá v otevření iontového kanálu. Ionotropní receptory jsou zahrnuty zejména v rychlém synaptickém přenosu a patří mezi ně například nikotinový acetylcholinový receptor, GABA-A typ receptor nebo 5-hydroxytryptamin typ 3 (5-HT₃) receptor. Receptory spřažené s iontovými kanály se nejčastěji skládají z několika proteinových podjednotek, které několikrát procházejí plazmatickou membránou.

Receptory spřažené s enzymy

Strukturně se jedná o transmembránový receptor, jehož vnější část (extracelulární) obsahuje vazebné místo pro ligand a vnitřní část (intracelulární) vykazuje aktivitu tyrozinkinázy. Mezi receptory spřažené s enzymy patří například receptory pro inzulin, růstové faktory nebo erythropoetinový receptor.

Receptory spřažené s G-proteiny

Jedná se o receptory s nejvyšším stupněm komplexnosti. V R-E komplexu je proteinový receptor s vazebným místem pro ligand spřažen s efektozem vyvolávajícím biologický účinek pomocí **G-proteinu**, který plní funkci transduceru (převodníku).

Vlastní receptor má heptahelikální strukturu (tzn., že 7x prochází buněčnou membránou) a jedna z jeho intracelulárních smyček váže G regulační protein, který je vazbou ligandu na receptor aktivován. Aktivované G-proteiny mohou mít stimulační (Gs) nebo inhibiční (Gi) účinek na efektor.

G-protein je membránový protein složený ze tří podjednotek α , β a γ , přičemž podjednotka α vykazuje GTPázovou aktivitu. Právě ze schopnosti vázat a rozkládat GTP (guanosin trifosfát) vychází název G-proteinu.

Hlavními efektorovými proteiny jsou adenylcykláza, katalyzující tvorbu cAMP (cyklického adenosinmonofosfátu), a fosfolipáza C, která katalyzuje štěpení fosfolipidu za vzniku IP₃ (inositol trifosfátu) a DAG (1,2-diacylglycerolu).

Přenos signálu pomocí receptorů spřažených s G-proteiny je specifický díky různým receptorovým a efektorovým proteinům a transducerům. Typickými receptory jsou receptory muskarinové, α a β adrenergní, histaminové, dopaminové, opioidní a serotoninové.

Nukleární receptory

Receptory kontrolující transkripci genů (DNA) jsou intracelulárními proteiny, z čehož vyplývá, že jejich ligandy musí být výrazně lipofilní látky, aby mohly prostupovat fosfolipidovou dvojrůstvou buněčné membrány do cytoplazmy (např. steroidní a thyroidní hormony, vitamín D, kortikoidy, pohlavní hormony).

Výsledkem aktivace receptoru je změna syntézy proteinů způsobená stimulací nebo inhibicí transkripce genů z DNA na mRNA (přepisu genetické informace). Doba nástupu účinku je proto poměrně dlouhá (nad 30 minut), dlouhodobé je ovšem i trvání účinku (hodiny až dny).

3.4 Hodnocení účinku léčiv na organizmus

Kvalitativní a kvantitativní hodnocení účinku léčiv z různých hledisek popisuje konečné jevy jejich působení. Mechanizmy, které se uplatňují při působení léčiv na celý organizmus, jsou podstatně složitější, než při účinku léčiva na molekulární úrovni. Odpověď organismu na úrovni tkání a systému se projeví změnou funkce a označuje se jako **působení léčiva**.

Podle charakteru změny funkce rozlišujeme účinky:

- stimulační (zvýšení dané funkce ve fyziologických mezích),
- excitační (zvýšení dané funkce nad fyziologickou mez),
- inhibiční (snížení dané funkce ve fyziologických mezích),
- paralytické (potlačení funkce pod fyziologickou mez).

Změny vyvolané působením léčiva můžeme podle některých dalších hledisek klasifikovat jako účinky:

- dočasné, tedy vratné, reverzibilní x trvalé, nevratné, ireverzibilní
- přímé x nepřímé, čili sekundární (přímý účinek na určitý orgán způsobí změnou jeho funkce nepřímo ovlivnění dalšího orgánu)
- hlavní x vedlejší.

Ireverzibilitnost vyvolaných změn je společným rysem mutagenních, teratogenních a kancerogenních účinků, které jsou charakterizovány relativně dlouhým intervalem mezi podáním léčiva a fenotypicky prokazatelným účinkem (tzv. pozdní účinky).

3.4.1 Faktory ovlivňující účinky léčiv

Konečný účinek jednoho léčiva na organizmus se může lišit v závislosti na několika faktorech, které lze rozdělit na faktory se vztahem k organismu a faktory se vztahem k léčivu i organismu.

Faktory týkající se organismu (pacienta):

- tělesná hmotnost, tělesná konstituce a stav organismu (těžší pacient vyžaduje vyšší dávku léčiva; atletické osoby bývají odolnější; obézní pacienti potřebují vysoké dávkování lipofilních látek),
- věk (dětem jsou podávány nižší dávky léčiv nejen vzhledem k tělesné hmotnosti, ale také ke stupni zralosti organismu; starší pacienti mohou být k léčivu citlivější (např. z důvodů snížení glomerulární filtrace),
- pohlaví (ženy mohou být k léčivu citlivější než muži; účinky jsou dále ovlivněny např. graviditou, laktací),
- psychický stav pacienta (strach pacienta z choroby a jejích následků může zhoršovat výsledky terapie).

Faktory týkající se léčiva a organismu

Základním faktorem ovlivňujícím účinek léčiva je jeho **dávka**, dalšími faktory pak může být kombinace léčiv nebo opakované podání léčiva.

3.4.2 Dávky

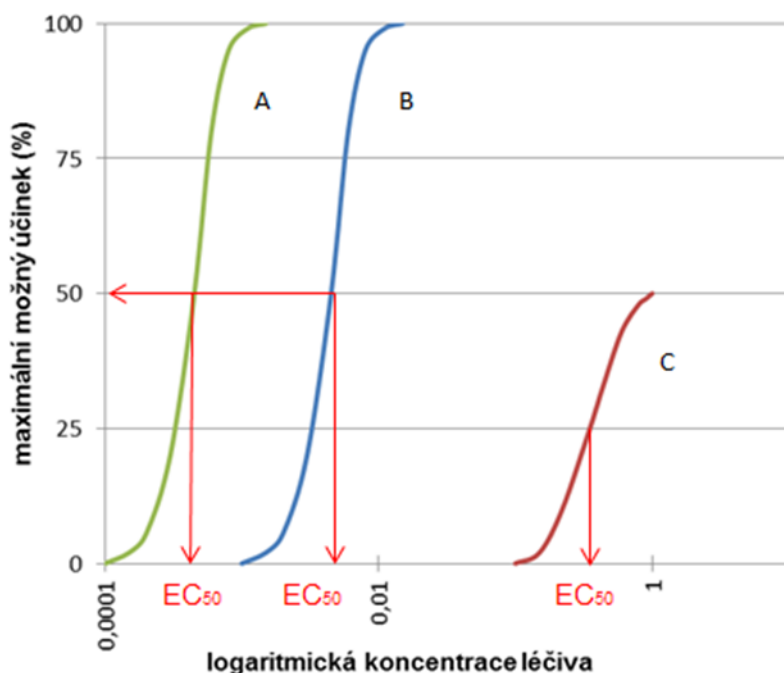
Dávka (dosis) je množství léčiva podané do organismu. Podle síly účinku kvantitativně rozlišujeme dávku:

- **podprahovou**, která ještě nevyvolá pozorovatelnou změnu sledované funkce;
- **prahovou**, tzn. nejmenší dávku, která vyvolá hodnotitelnou změnu (minimální efektivní dávku);
- **nadprahovou**, která se používá v praxi jako dávka **terapeutická - efektivní**;
- **maximální**, tj. lékopisem stanovenou dávku, která ještě nevyvolá toxické účinky (je to nejmenší dávka, při které je dosahován maximálně možný účinek), rozlišujeme jednotlivou maximální dávku a maximální dávku denní;
- **toxickou**, která vyvolá příznaky otravy (ještě vyšší dávka než toxická by byla smrtelná).

V klinické praxi jsou důležité i další pojmy, které charakterizují dávku. Jedná se o dávku jednorázovou (mnohdy nárazovou); nárazovou/útočnou, která umožní rychlé dosažení požadované plazmatické koncentrace léčiva; dále dávku nasycovací (saturační), která nasytí vazebná místa a tím umožní dosažení požadované plazmatické koncentrace volného léčiva (zpravidla je rozdělena do jednotlivých dílčích dávek) a udržovací dávku, která po nasycení udržuje koncentraci léčiva na požadované hladině.

Závislost účinku na dávce

Většinou platí, že v určitém dávkovém rozmezí vyvolá větší dávka také větší účinek, tato závislost ovšem nebývá přímou úměrou, vztah mezi dávkou (nebo koncentrací) a účinkem léčiva je logaritmický. Platí tedy, že účinek léčiva se ve středním dávkovém rozmezí zvyšuje lineárně s logaritmem dávky. Grafickým vyjádřením závislosti logaritmu dávky a účinku je esovitá křivka, jejíž maximum udává vnitřní aktivitu léčiva a inflexní bod určuje jeho afinitu (inflexní bod odpovídá koncentraci léčiva, při níž je dosaženo 50 % maximálního účinku – EC₅₀). Na osu x se vynáší dávka (koncentrace) léčiva v logaritmickém měřítku a na osu y míra účinku léčiva v procentech maximálně možného efektu (obrázek 3.1). Léčivo s vyšší afinitou působí již v nižších koncentracích (má vyšší účinnost), léčivo s vyšší vnitřní aktivitou má vyšší maximálně možný účinek.



Obrázek 3.1: Křivky závislosti účinku léčiv A, B a C na koncentraci

Osa x: koncentrace léčiva v logaritmickém měřítku (libovolné jednotky). Osa y: maximálně možný účinek léčiva v procentech. Léčiva A a B mají stejnou vnitřní aktivitu, tzn., že dosahují stejného maximálně možného účinku, ale léčivo A má vyšší afinitu (nižší EC_{50}) než léčivo B. Léčivo C má nižší afinitu (vyšší EC_{50}), nižší vnitřní aktivitu a méně strmou střední část křivky (pro vyvolání účinku je potřeba větší zvýšení dávky) než u léčiv A a B. Nejvyšší účinnost má léčivo A, nejnižší léčivo C. Léčiva A a B jsou agonisté, léčivo C je parciální agonista.

Zdroj: autor

Shrnutí důležitých pojmů a vztahů:

Účinek léčiva charakterizuje jeho schopnost vyvolat změny biochemických a fyziologických funkcí organismu (např. kvantitativní změnu funkce cílové struktury - změnu srdečního tepu, konstriktce cév, vyplavení hormonu apod.).

Vnitřní aktivita vyjadřuje schopnost léčiva vyvolat účinek. Její číselná hodnota pro dané léčivo vyjadřuje intenzitu jeho maximálního účinku a může nabývat hodnot 0-1 (0-100 %). Čím vyšší je vnitřní aktivita, tím vyšší je maximálně dosažitelný účinek daného léčiva.

Afinita vyjadřuje schopnost léčiva vázat se na receptor a její číselná hodnota odpovídá koncentraci, ve které léčivo dosahuje 50% svého maximálně možného účinku (EC_{50}). Čím vyšší je afinita léčiva, tím nižší koncentrace tohoto léčiva stačí vyvolat 50 % svého maximálního účinku.

EC_{50} odpovídá plazmatické koncentraci léčiva/dávce při níž je dosaženo 50 % maximálního účinku. Čím nižší je hodnota EC_{50} , tím vyšší má léčivo afinitu.

Účinnost léčiva je charakterizována jeho plazmatickou koncentrací, která je nutná pro dosažení určitého účinku. Na úrovni 50% maximálně možného účinku léčiva odpovídá

hodnotě EC_{50} . Léčivo s vyšší účinností působí v nižší koncentraci. Čím vyšší má léčivo účinnost, tím nižší má EC_{50} .

Sklon střední části křivky (míra strmosti) vyjadřuje, o kolik je potřeba zvýšit dávku (koncentraci) pro vyvolání požadovaného účinku. Čím strmější křivka je, tím menší zvýšení dávky vyvolá výrazný účinek.

Experimentální parametry účinnosti a toxicity dávky

Přesné vyjádření účinnosti a toxicity léčiv je možné pomocí experimentálně zjištěných parametrů, mezi které patří dávka efektivní, dávka letální a dávka toxická.

Dávka efektivní (terapeutická) je minimální koncentrace léčiva, která u 50 % pacientů (zvířat) vyvolá žádaný terapeutický účinek (ED_{50}).

Dávka letální způsobuje smrt nebo úhyn 50 % exponovaných pacientů (LD_{50}).

Dávka toxická je množství léčiva, které u 50 % pacientů vyvolá nežádoucí účinky (TD_{50}).

Rozpětí mezi dávkou efektivní a toxickou udává **terapeutickou šíři**, poměr toxické dávky a dávky terapeutické udává **terapeutický index**. Čím větší je terapeutická šíře a terapeutický index, tím je léčivo bezpečnější.

3.4.3 Kombinace léčiv a opakované podání

Kombinace léčiv

Pokud podáním jednoho léčiva dojde k ovlivnění účinku léčiva druhého, hovoříme o interakci léčiv, která se projevuje jako synergismus nebo antagonismus.

Synergismus – představuje souhlasné působení léčiv, přidáním synergisty dojde ke zvýšení účinku samotného agonisty.

Antagonismus – označuje protichůdné působení léčiv, přidáním antagonisty dojde ke snížení nebo úplnému potlačení účinku agonisty.

Opakované podání léčiva

Dlouhodobou farmakoterapií četnými léčivými nedochází ke kvalitativním a kvantitativním změnám reakcí organismu. Mnohdy ovšem opakované podání léčiva vede k různým změnám v odpovědi organismu, které mohou mít charakter zesílení nebo zeslabení účinku léčiva, případně vedou ke vzniku lékové závislosti či alergie.

K zeslabení (snížení) účinku může dojít po adaptaci organismu na dané léčivo (vznik **tolerance**) nebo vlivem **tachyfylyxe** (postupné vymizení účinku opakovaným podáním léčiva v krátkých časových intervalech).

Kumulací (hromaděním) léčiva v organismu dochází naopak ke zvýšení (zesílení) účinku po opakovaném podání léčiva. Rozlišujeme kumulaci humorální, ke které dochází opakovaným podáním dávky ještě před eliminací dávky předcházející, a kumulaci funkční, kdy se hromadí změna funkce po eliminaci léčiva.

Opakovaným působením léčiv s psychotropními účinky může dojít k rozvoji **lékové závislosti**, která má za následek změnu chování léčeného, včetně chorobného lpení na kontinuálním nebo opakovaném podávání léčiva.

Léková alergie je typem nežádoucí reakce organismu, která se vyvíjí po opakovaném podání téhož léčiva nebo jemu strukturně podobných látek.

4 Nežádoucí účinky léčiv

Smyslem farmakoterapie je používání léčiv pro jejich základní, žádoucí účinky. Většina léčiv však může vyvolat ještě účinky vedlejší, velmi často nežádoucí. Za nežádoucí účinek léčiva je považována nepříznivá a nezamýšlená odezva organismu. Podle intenzity můžeme nežádoucí účinky rozdělit na **mírné** nežádoucí účinky, které nevyžadují přerušování terapie, **středně závažné** nežádoucí účinky vyžadující změnu nebo úpravu dávkování léčiva a **nežádoucí** účinky závažné (ohrožující život pacienta) při jejich výskytu je nutné okamžité vysazení léčiva a případné zahájení terapie vyvolaných příznaků.

Mezi nežádoucí účinky řadíme i účinky **neočekávané**, jejich povaha a závažnost je v rozporu s dostupnými informacemi o léčivu (registrovaném nebo hodnoceném).

Nežádoucí účinky z farmakologického hlediska můžeme dále dělit na takové, které jsou nepříjemné, ale pacienta nepoškozují, a na toxické, k nimž dochází podáním nepřiměřeně vysokých dávek léčiva.

Toxicitu léčiva můžeme klasifikovat z několika hledisek, např. podle místa působení (místní a systémová toxicita), délky účinku (akutní a chronická toxicita) nebo podle mechanismu působení (přímý, biochemický nebo imunotoxický účinek, teratogenní, kancerogenní a mutagenní účinek).

Lokální (místní) **toxicita** se projevuje výskytem nežádoucích účinků v místě podání (poleptání pokožky, dráždění dýchacích cest), **systémové toxicitě** předchází vstřebání a distribuce léčiva do systémové cirkulace, čímž dochází k projevu nežádoucích účinků v celém organismu.

Pro terapii intoxikací je důležité rozlišení mezi akutní a chronickou toxicitou. **Akutní intoxikace** vyvolaná bezprostředně po podání jednorázové vysoké dávky vyžaduje rychlé nasazení intenzivní terapie (např. aplikaci antidot) a pokus o vyloučení látky z organismu. Ke **chronické intoxikaci** dochází opakovaným podáním malých dávek a vlastní toxický účinek (poškození zdraví) se projeví až po delší době. Pro terapii chronické intoxikace je nutná prevence dalšího vystavení organismu toxickému působení dané látky.

Mnohá farmaka mohou vyvolávat nádorová onemocnění – **kancerogenní účinek** (je způsoben změnou genetické informace, která vede ke zhoubnému nádorovému bujení), nebo způsobit poškození plodu, vedoucí k narození defektního jedince – **teratogenní účinek**. Látky, které mohou poškodit embryo, případně plod, se označují jako teratogeny. Léčivo s teratogenním účinkem nebývá toxické pro matku, dítě se většinou narodí životaschopné, ale těžce deformované.

Alergické reakce

Některá léčiva mohou vyvolat nepřiměřenou reakci imunitního systému - alergickou reakci, při které se léčivo naváže na endogenní bílkovinu a vytvoří tak antigen. Imunitní odpověď organismu mohou být mírné kožní projevy (kopřivka), ale také dýchací obtíže nebo anafylaktický šok. Pro alergickou reakci je charakteristické, že nastává po opakovaném podání a může pak být vyvolána i podáním velmi malé dávky. Tento vztah neplatí u toxických reakcí, jejichž intenzita je závislá na podané dávce léčiva. Alergické reakce můžeme rozdělit do čtyř kategorií.

Typ I – okamžitá nebo anafylaktická reakce, která je podmíněna senzibilizací žírných buněk (navázáním protilátek IgE) při prvním podání léčiva. Při dalším podání léčiva (antigenu) dochází reakcí antigen-protilátka k degranulaci buněk a vyplavení farmakologicky aktivních komponent (např. histaminu). Výsledná reakce může být lokální (např. lokalizovaná na kůži) nebo systémová – při generalizovaném vyplavení histaminu dochází k anafylaktickému šoku (život ohrožující stav s hypotenzí a edémy).

Typ II – cytotoxická reakce podmíněná tvorbou protilátek IgG a IgM. Antigen se váže na povrch některých buněk (např. erytrocytů), vyvolá tvorbu protilátek a po opakovaném podání dochází k aktivaci komplementu a poškození buňky. Cytotoxickou reakcí mohou vzniknout například hemolytické anémie nebo trombocytopenie.

Typ III – zánětlivá reakce vyvolaná imunitními komplexy. Je podmíněná protilátkami IgG: komplex antigen (léčivo) – protilátka se váže na cévní stěnu a aktivací komplementu vyvolá zánětlivou reakci (vaskulitidu), která se projevuje například horečkou, artritidami nebo glomerulonefritidou.

Typ IV – kontaktní alergická dermatitida, která je projevem pozdní přecitlivělosti na léčiva přicházející do styku s kůží. Manifestuje se až po uplynutí několika dnů po opakovaném podání antigenu, který v kůži reaguje se senzibilizovanými T-lymfocyty. K zánětlivé odpovědi dochází vlivem uvolnění lymfokinů, které zánětlivý proces spouštějí.

Přeměna léčiva v kůži na toxický produkt nebo produkt s antigenním účinkem vlivem UV záření může vyvolat fototoxické nebo fotoalergické reakce organismu.

Fototoxické reakce jsou způsobené zvýšenou citlivostí kůže vůči UV záření vlivem podaného léčiva (např. antibiotika nebo přírodní antidepresiva obsahující třezalku). Vzhledem k tomu, že dochází k přímé vzájemné interakci mezi léčivem a UV zářením je míra vyvolaného účinku závislá na koncentraci fototoxického léčiva a na intenzitě záření. Fotoalergické reakce jsou závislé na senzitivitě jedince a imunitním systémem. Působením UV záření vzniká z podaného léčiva (nebo i endogenních látek) alergen, vyvolávající na kůži alergickou reakci.

5 Vývoj a hodnocení nových léčiv

Objev a vývoj nového léku je stále náročnější multidisciplinární proces s vysokými finančními a technologickými nároky, jehož cílem je poskytnout nové a výhodnější (efektivnější) terapeutické možnosti. Nová léčivá látka nebo léková forma (inovovaný stávající lék) by měla přinášet možnosti vyléčení dosud neléčitelné choroby, nové možnosti v terapii a méně nežádoucích účinků (větší bezpečnost léčby).

Nové léčivo je produktem úzké spolupráce vědeckých oborů přírodovědného i technického zaměření s chemickým a farmaceutickým průmyslem. K vývoji nového léku je třeba shromáždit týmy vědeckých pracovníků s vysokou kvalifikací a mezioborovým přesahem.

Cesta nového léčiva od původní myšlenky k hotovému přípravku trvá několik let (deset a více) a zahrnuje několik kroků počínaje vlastní syntézou a vývojem účinné látky, přes její laboratorní testování, až po konečné klinické hodnocení.

Laboratorní testování probíhá na izolovaných buňkách a tkáňových kulturách s cílem identifikace chemické látky, která může mít nějaký terapeutický efekt. Následují experimenty na zvířatech a na základě jejich výsledků přicházejí na řadu klinické studie u člověka. Ty jsou zaměřené na farmakologický efekt nového léčiva na lidský organismus a jsou rozděleny do čtyř fází od prvního podání léčiva člověku až po peregistrační klinické hodnocení.

Rozlišujeme dvě základní etapy vývoje nového léčiva: **preklinický vývoj** a **klinický vývoj**.

5.1 Preklinický vývoj nového léčiva

Prvním krokem ve vývoji nového léčiva je chemická syntéza nové substance (potenciálního léčiva) nebo modifikace již známého léčiva. Látky, které jsou chemicky a farmaceuticky

přesně definovány jak po stránce identity, tak po stránce obsahu, čistoty a fyzikálních vlastností, následně podléhají podrobnému testování. Preklinické hodnocení nového léčiva je charakterizováno hledáním důkazů o jeho účinnosti - farmakodynamický „screening“ a bezpečnosti - toxikologický „screening“.

5.1.1 Objev nového léčiva

Vzniku nové látky s terapeutickým účinkem lze docílit jedním ze základních postupů jako je:

- modifikace chemické struktury již známého léčiva,
- objevování nových vlastností známých chemických látek,
- vyhledávání a využití přírodních látek,
- cílená syntéza nových chemických látek – **lékový design**.

Méně často se uplatňují následující postupy:

- systematický screening souboru náhodně vybraných sloučenin s určitou biologickou aktivitou,
- náhodné výsledky,
- racionální projektování na základě pochopení molekulární struktury chemických látek,
- proteomika (vychází ze studia struktury a funkce proteinů) a genomika (znalost genomu organismů, využití molekulární biologie).

Lékový design

Představuje navrhování nových léčiv pomocí výpočetní techniky – computer-assisted drug design (CADD). Pomocí speciálních softwarových aplikací je možné pro receptory najít vhodné ligandy (budoucí léčivé látky).

5.1.2 Preklinické testování – farmakologický screening

V rámci preklinického testování (screeningu) se hodnotí biologická účinnost a toxicita nové látky, a to jak na molekulární, buněčné a orgánové úrovni, tak i na živém organismu. Pomocí několika jednoduchých testů se ověřují její farmakokinetické vlastnosti (absorpce, distribuce a eliminace) a farmakodynamický účinek na jednotlivé systémy (mechanismus účinku působení).

Testování *in vitro*

Probíhá na modelech tvořených buněčnými a tkáňovými kulturami lidských nebo zvířecích buněk a systémy s jednobuněčnými organismy (např. bakterie).

- molekulární úroveň: sleduje se vazba potenciálního léčiva na buněčné receptory,
- buněčná úroveň: zkoušky velikosti vyvolaného účinku,
- orgánová úroveň: stanovení farmakologické účinnosti a selektivity.

Testování *in vivo*

Experimentální zvířata mají v preklinickém testování nezastupitelnou úlohu. Pokusy na celém organismu, které probíhají za přísného dodržování etických standardů zacházení s laboratorními zvířaty, jsou nutné k ověření účinku potenciálního léčiva na jednotlivé systémy (nervový, kardiovaskulární, trávicí, vylučovací, dýchací, endokrinní).

Výzkum probíhá jak na zdravých zvířatech, tak na zvířatech s modelovým onemocněním, u kterých se uměle navozuje patologický stav (např. hypertenze). Sleduje se terapeutický účinek možného léčiva, reakce organismu na podanou dávku, ověřuje se vhodný způsob

aplikace a léková forma. Nezbytné je rovněž prostudovat možnost výskytu nežádoucích účinků a stanovit, zda je látka natolik bezpečná, že je možné přejít do první fáze klinického hodnocení, která spočívá v prvním podání této látky člověku.

Testování bezpečnosti

Preklinické testování bezpečnosti potenciálního léčiva se provádí za účelem stanovení míry rizika jeho podání za přesně specifikovaných podmínek. Speciální studie toxicity potenciálního léčiva zahrnuje například sledování:

- karcinogenity: změny genetické informace vedoucí ke zhoubnému nádorovému bujení,
- mutagenity: změny genetické informace vedoucí ke změně vlastností následujících generací,
- teratogenity: účinek na reprodukční funkce (embryo, plod),
- akutní toxicity: účinek po podání jedné dávky,
- subakutní a chronické toxicity: účinek po opakovaném podání.

5.2 Klinický vývoj nového léčiva

Cílem klinického testování je potvrdit účinnost a bezpečnost nového léčiva pro farmakoterapeutické použití u člověka. Hodnocení léčiv je standardizováno legislativními normami, které se zakládají především na tzv. „**Správné klinické praxi**“ (SKP, GCP – Good Clinical Practice), což je mezinárodně přijatý soubor pravidel pro navrhování, provádění, zpracování a vyhodnocování dokumentace klinického hodnocení léčiv. Díky tomu jsou základní principy a postupy klinického hodnocení léčiv celosvětově prakticky shodné, čímž je zaručená přesnost a věrohodnost získaných výsledků.

Klinické hodnocení léčiv zahrnuje celkem čtyři fáze, první tři fáze probíhají před registrací léčiva, čtvrtá fáze je již poregistrační. Dalším kritériem rozdělení klinického testování může být jeho záměr nebo uspořádání.

5.2.1 Fáze I

Fáze I klinického hodnocení představuje první podání nového léčiva člověku, provádí se na specializovaných klinicko-farmakologických pracovištích pod přísným dohledem lékařů a klinických farmakologů. Hodnocené léčivo se většinou podává malému počtu (několik desítek) zdravých, plnoletých dobrovolníků, nebo malé skupině nemocných. Dobrovolníci jsou pečlivě vybíráni (vylučují se např. těhotné ženy) a vstupují do studie na základě podepsaného informovaného souhlasu. Hodnocené léčivo může být podáno jednorázově, nebo po dobu několika málo dnů, v dávce odvozené z preklinického testování (většinou se jedná o zlomek dávky, která byla experimentálními zvířaty tolerována bez nežádoucích účinků). Některá léčiva ovšem na dobrovolnících testovat nelze (např. cytostatika) vzhledem k jejich toxicitě nebo charakteru.

Cílem fáze I je především získání:

- základních farmakokinetických parametrů (např. vstřebávání, vliv současně přijaté potravy, eliminaci),
- informací o farmakodynamice (ovlivnění vitálních funkcí),
- primárních informací o bezpečnosti a snášenlivosti hodnoceného léčiva.

Výsledky této fáze hodnocení jsou podkladem pro stanovení dávkovacího schématu pro další fáze testování.

5.2.2 Fáze II

Fáze II klinického hodnocení se někdy označuje jako fáze terapeutická, protože v ní dochází k podání hodnoceného léčiva pacientům s cílovým onemocněním. Nejprve se na menší skupině pacientů (do 200) hodnotí předpokládané indikace, účinnost a bezpečnost testovaného léčiva, stanovuje se rozsah terapeutických dávek včetně závislosti účinku na dávce. Tato fáze je úvodní klinickou studií a označuje se jako fáze IIa. Fáze IIb tzv. pilotní studie, probíhá na větším počtu pacientů a zahrnuje jak kvalitativní a kvantitativní průkaz farmakodynamických účinků, tak farmakokinetické studie se zvláštním zřetelem na biotransformaci hodnoceného léčiva při opakovaném podávání. Cílem fáze II je tedy stanovení vhodných indikací testovaného léčiva.

5.2.3 Fáze III

Vrcholnou etapou klinického hodnocení je **rozšířená klinická studie - fáze III**. Tato fáze probíhá na mnohem větším počtu pacientů (několik set až tisíc), většinou na několika pracovištích ve více zemích. Cílem této fáze je prokázat terapeutickou účinnost a relativní bezpečnost hodnoceného léčiva ve srovnání s jinými již zavedenými léky nebo placebem (placebo ovšem nepodáváme pacientům, kteří nemohou zůstat bez farmakoterapie!).

V rozšířených klinických studiích jsou uplatňovány zásady objektivizace účinku léčiva v klinických podmínkách. Nejvyšší míru objektivizace hodnocení umožňuje randomizace (náhodný výběr osob do experimentální a kontrolní skupiny, slouží k vytvoření takových sledovaných skupin pacientů, které se liší jen ve studované intervenci a jsou si podobné co do ostatních determinant).

Statisticky zpracované příznivé výsledky fází I–III klinického hodnocení jsou podkladem pro rozhodnutí kontrolních úřadů (u nás Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) o registraci a zavedení léčiva do klinické praxe.

5.2.4 Fáze IV

Ve **fázi IV** probíhají klinická hodnocení až po registraci léčiva příslušným úřadem a testovací období trvá minimálně pět let od registrace. Smyslem této poslední fáze hodnocení je ověření účinku léčiva v reálném prostředí běžné klinické praxe (tj. za normálních terapeutických podmínek) na velkém souboru pacientů (nejvyšším ze všech fází hodnocení). Pečlivě se sledují informace o výskytu a závažnosti nežádoucích účinků a možných interakcích s jinými léčivy. Je velmi důležité, aby testované osoby hlásily všechny nežádoucí účinky, protože se jich mnoho manifestuje právě až v této etapě hodnocení. Získané údaje slouží k úpravě dalšího používání léčiva a doplnění registračních materiálů. Na základě výsledků klinického testování ve fázi IV může také dojít k rozhodnutí o stažení nového léčiva z oběhu, a to jak kontrolním úřadem, tak samotným výrobcem.

Uspořádáním jsou klinické studie ve fázi IV podobné jako experimenty v předcházející fázi III - kontrolované randomizované studie, ale někdy s odlišnou metodikou než je uvedeno výše. Jedná se například o srovnání skupin léčených a neléčených pacientů, nebo tzv. kohortové studie, kde se hodnotí specifický účinek léčby u podobných skupin pacientů, které se ale liší jednou určitou vlastností (kuřáci vs. nekuřáci).

5.2.5 Záměr klinického uspořádání

Pro některé studie je klinické testování upraveno tak, aby preferovalo daný primární cíl hodnocení - záměr. Podle něj potom rozlišujeme studie:

- **farmakologické** s převažující fází I klinického hodnocení (preferenčně se zabývající stanovením základní farmakokinetiky, farmakodynamiky a ověřováním tolerance léčiva),
- **průzkumné** (explorační) odpovídající fázi II s přesahem do fází III a IV (jsou zaměřené na stanovení terapeutické účinnosti a dávkování léčiva),
- **ověřovací** (konfirmační), které odpovídají fázi II–III (na velkých souborech pacientů ověřují terapeutickou účinnost, dávkovací schéma, bezpečnost a nežádoucí účinky potenciálního léčiva),
- **terapeutické** odpovídají fázi IV (jsou zaměřené na terapeutické využití léčiva a provádí se až po jeho registraci).

5.2.6 Uspořádání klinického hodnocení

Klinické hodnocení léčiva nejčastěji probíhá v uspořádání **kontrolované klinické studie**. V takovém uspořádání dochází k vzájemnému srovnávání skupiny subjektů, kterým je podáváno hodnocené léčivo, se skupinou subjektů, která dostává standardní terapii nebo placebo.

Randomizovaná klinická studie

Randomizace je proces, při kterém jsou hodnocené subjekty zcela náhodně zařazovány do jednotlivých skupin:

- skupina užívající hodnocené léčivo,
- kontrolní skupina užívající placebo a/nebo
- kontrolní skupina užívající standardní terapii.

Při kompletní randomizaci (forma náhodného výběru) je sice eliminováno subjektivní a selektivní zařazování testovaných osob do jednotlivých skupin (ramen), ale jinak tento postup neumožňuje vytvořit skupiny pacientů s homogenně rozloženými prognostickými faktory (např. věk, pohlaví, přítomnost dalších onemocnění, rizikových faktorů nebo souběžná léčba), což je nezbytné kritérium pro zajištění srovnatelnosti porovnávaných ramen klinického hodnocení. Zvýšené míry objektivity pro posouzení účinku nového léčiva můžeme dosáhnout randomizací, která se provádí podle předem určeného plánu. Požadavku zajištění kontroly distribuce prognostických faktorů v jednotlivých skupinách například vyhovuje adaptivní randomizace.

Randomizované studie mohou být dále ve svém uspořádání zaslepené nebo otevřené, paralelní, faktoriální nebo cross-over.

Zaslepení (blinding)

Pojem zaslepení znamená, že respondenti ve všech sledovaných skupinách dostávají stejnou úpravu lékové formy včetně balení, aby nebylo možné rozeznat, zda se jedná o hodnocené léčivo, placebo, nebo srovnávací léčivo.

Jednoduché zaslepení – lékař zná rozřazení pacientů ve skupinách, pacient neví, zda užívá placebo, nebo testované léčivo.

Dvojitě zaslepení (dvojitě zaslepené klinické hodnocení – double blind clinical trial) – lékař ani pacient nejsou informováni o zařazení do jednotlivých skupin. Po ukončení medikace, nebo v případě výskytu závažných nežádoucích účinků, je studie odslepena třetí osobou (např. zadavatelem klinického hodnocení), která zná rozřazovací klíč. Dvojitým zaslepením

se dá zamezit neúmyslné předpojatosti (bias) pacienta a zkoušejícího lékaře při očekávaném pozitivním nebo negativním výsledku terapie.

Trojité zaslepení (trojitě zaslepené klinické hodnocení – triple blind clinical trial) – o zařazení testovaných subjektů do skupin není informován nejen lékař a pacient, ale ani personál spravující data studie.

Pro zvýšení objektivity získaných dat je zaslepení zásadním prvkem klinických studií vzájemně srovnávajících více léčiv, nebo účinek léčiva s placebem.

Otevřená studie – pacienti i lékař jsou přesně informováni o podávané látce (tj. znají rozřazení v jednotlivých skupinách). Tento typ studie je vhodný pro průkaz dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti udržovací terapie hodnoceným léčivem.

Paralelní uspořádání – jednotlivé randomizovaně sestavené skupiny mají po celou dobu klinického hodnocení odlišný způsob léčby.

Cross-over uspořádání – v průběhu klinického hodnocení si všechny testované subjekty, v rámci sledovaných skupin, zkříženě mění léčbu tak, aby všichni podstoupili všechny druhy srovnávané léčby (testované léčivo, placebo, srovnávací léčivo). Toto uspořádání není možné u studií s chirurgickou intervencí nebo u onemocnění s rychlým zhoršováním stavu nemocného.

Faktoriální uspořádání – jednotlivým skupinám pacientů jsou podávány všechny možné kombinace sledovaných léčebných postupů. V tomto uspořádání je tedy bez navýšení počtu respondentů možné testovat současně účinek dvou a více léků, mezi kterými ovšem nesmí docházet k vzájemným interakcím.

Multicentrická studie – pro velký rozsah klinického hodnocení probíhá současně na několika pracovištích, často i v několika státech. Na všech pracovištích musí probíhat podle stejného protokolu.

Pro experimentální klinické hodnocení provádějící srovnání účinku nového a stávajícího léčiva, nebo nového léčiva a placeba je nejvhodnější kontrolovaná zaslepená randomizovaná studie. Účinek nového léčiva se pak vyhodnocuje na základě předdefinovaných kritérií (cílů), buď přímo (např. uzdravení), nebo nepřímo za pomoci biomarkerů (např. snížení krevního tlaku při hypertenzi).

5.3 Bioekvivalenční studie

Typ klinického hodnocení, které se netýká vývoje nového léčiva, ale porovnání léku originálního a generického. Cílem tohoto klinického zkoušení je prokázat **bioekvivalenci** obou **léčiv**, což se pro registraci generika považuje za dostatečně průkazné. Odpadá tedy časově i finančně náročné klinické hodnocení.

Bioekvivalentní jsou taková léčiva, která mají kvantitativně i kvalitativně stejný obsah aktivní látky se stejnou biologickou dostupností. Jsou tedy stejně účinná a bezpečná.

Bioekvivalenční studie se provádějí v uspořádání kontrolované randomizované studie u zdravých dobrovolníků. V opakovaných odběrech se sledují farmakokinetické a farmakodynamické parametry (plazmatické koncentrace) originálního a generického léku. Za bioekvivalentní lze testované generikum prohlásit v případě, že hodnoty všech

srovnávaných parametrů (charakterizujících rychlost a rozsah vstřebávání) se nacházejí v rozmezí 80–125 % hodnot originálního léčiva.

5.4 Základní pojmy a legislativa klinického hodnocení

Klinického hodnocení léčiv se účastní několik subjektů. Hlavními subjekty jsou zadavatel, zkoušející, místo hodnocení (většinou zdravotnické zařízení) a subjekty hodnocení. Významnou úlohu v procesu klinického hodnocení léčiv mají monitoři, kteří sledují průběh klinického hodnocení.

Zadavatelem může být fyzická nebo právnická osoba (společnost, instituce nebo organizace), která plně přijímá odpovědnost za přípravu, zahájení, provedení, řízení, ukončení a případně i financování klinického hodnocení. Obvykle jím bývá velká farmaceutická společnost, ale může jím být například i univerzita nebo výzkumný ústav.

Zkoušející je osoba odpovědná za průběh klinického hodnocení v daném místě jeho realizace (většinou lékař nebo vědecký pracovník).

Místo hodnocení je pracoviště, na kterém probíhá klinické hodnocení. Může to být jakékoliv veřejné nebo soukromé zařízení nebo zdravotnické zařízení. Zkoušející bývá zpravidla zaměstnancem tohoto zařízení.

Subjekt hodnocení je osoba, která se dobrovolně účastní klinického hodnocení.

Klinické hodnocení nového léčiva podléhá zákonným normám a směrnicím, jejichž účelem je ochrana zdraví a práv subjektů klinického hodnocení, včetně ochrany osobních dat a zdravotní dokumentace. Podle legislativy České republiky je schvalovací a kontrolní institucí Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Ten má dohled nad klinickým hodnocením potenciálního léčiva společně se zadavatelem studie a příslušnou **etickou komisí**. Normy a směrnice vycházejí ze zásad „Správné klinické praxe“, podle které musí žádost o schválení nového léčiva obsahovat:

- soubor informací pro zkoušejícího lékaře,
- podrobný plán klinického hodnocení (tzv. protokol),
- informace pro subjekt hodnocení,
- informovaný souhlas subjektu hodnocení.

Informovaný souhlas je dobrovolné potvrzení subjektu o podílení se na konkrétním klinickém hodnocení. K podpisu informovaného souhlasu dochází až po podrobném seznámení subjektu se všemi aspekty klinického hodnocení (většinou zkoušejícím lékařem), které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu zúčastnit se dané studie. Podle příslušných směrnic musí informovaný souhlas obsahovat následující údaje:

- popis výzkumného záměru (popis smyslu a účelu klinického hodnocení),
- informace o hodnoceném léčivu,
- popis všech vyšetření a procedur souvisejících s klinickým hodnocením (např. četnost odběrů),
- vysvětlení možných rizik (předvídatelných a známých) hodnocené terapie,
- podmínky odškodnění a léčby subjektu v případě poškození zdraví způsobeného studií,
- informace o ochraně osobních údajů a dat ze zdravotních záznamů, včetně souhlasu s jejich zpřístupněním vybraným osobám (např. kontrolním úřadům, etické komisi),
- popis povinností subjektu hodnocení (informovat lékaře o nežádoucích příhodách, další léčbě),
- informaci o možném přínosu terapie pro pacienta,

- seznam okolností, za kterých může být účast subjektu v klinickém hodnocení ukončena,
- prohlášení o naprosto dobrovolné účasti subjektu na studii.

Protokol klinického hodnocení musí obsahovat informace o stanovených cílech, uspořádání a metodice studie, údaje o sledovaných parametrech a jejich statistickém zpracování, kritéria pro výběr subjektů hodnocení, hodnocení účinnosti a bezpečnosti terapie.

Před zahájením klinického hodnocení musí zadavatel (pokud to vyžadují právní předpisy tak i zkoušející) požádat o jeho schválení příslušný úřad (v ČR - SÚKL) a etickou komisi. Každá předložená žádost musí být opatřena datem podání a obsahovat všechny potřebné informace (viz výše). Povinností zadavatele je vést studii v souladu se „Správnou klinickou praxí“, musí vypracovat protokol studie a vyhodnotit všechna získaná data. Zadavatel rovněž vybírá a jmenuje zkoušející, musí informovat příslušný úřad a etickou komisi o zahájení a ukončení studie, o výskytu nežádoucích účinků nebo změnách a dodatcích v klinickém protokolu.

5.5 Etické otázky

Posouzení etických aspektů klinického hodnocení provádějí etické komise, které by měly být nezávislé na státních orgánech, zdravotnickém zařízení, zadavateli a zkoušejícím. Jsou to posudkové komise nebo výbory, tvořené zdravotnickými a/nebo vědeckými odborníky i nezdravotníky. Právní předpisy umožňují **nezávislé** etické komisi, aby mohla jednat v souladu se „Správnou klinickou praxí“. Etická komise mimo jiné vyjadřuje svoje stanovisko k etickým otázkám spojeným s metodikou klinického hodnocení a bezpečnosti subjektů, poskytuje souhlasné stanovisko k protokolu studie, posuzuje způsob získání a formu informovaného souhlasu. Etické komisi nepřísluší odborné hodnocení klinických údajů.

Podle platných právních norem v České republice existují dva typy etických komisí:

- multicentrické pro klinická hodnocení probíhající podle stejného protokolu na několika pracovištích,
- lokální etické komise daného zařízení, které se vyjadřují pouze ke vhodnosti jejich zařízení a zkoušejícího.

K povolení klinického hodnocení je zapotřebí souhlasné stanovisko obou etických komisí.

Podobně jako kontrolnímu úřadu je etické komisi potřeba předložit k posouzení příslušnou dokumentaci, jako je například protokol studie, text informovaného souhlasu, informace pro zkoušejícího, doklad o kvalifikaci zkoušejícího pro klinické hodnocení, pojistné smlouvy pro subjekt hodnocení, zadavatele a zkoušejícího.

II Speciální farmakologie

1 Nervový systém

Nervový systém se spolu se systémem imunitním a humorálním podílí na udržení homeostázy (stálosti vnitřního prostředí) organismu. Zprostředkovává příjem informací z vnějšího i vnitřního prostředí, dále je zpracovává a následně vydá povely výkonným orgánům k příslušné odpovědi. Navazují tak na sebe všechny jeho funkce: senzoričké,

asociační a výkonné. Anatomicky je nervový systém rozdělen na dva oddíly - **centrální nervovou soustavu** (CNS) a **periferní nervovou soustavu** (obrázek 1.1).

Základní strukturní a funkční jednotkou nervového systému jsou **neurony** (nervové buňky), které se skládají z buněčného těla, dendritů (krátkých výběžků) a axonu (dlouhý výběžek). Shluk neuronů tvoří nervovou uzlinu – **ganglion**.

Centrální nervovou soustavu tvoří mozek a mícha. V míše začínají spinální neurony, které zajišťují přenos podnětů z periferního nervového systému do CNS, kde dochází k jejich registraci a zpracování. Mozek pak předá impulsy k řízení motorických a senzorických funkcí. Látky ovlivňující převážně CNS jsou popsány v kapitolách 1.1–1.7.

Periferní nervová soustava je tvořena **somatickým nervovým systémem** a **vegetativním nervovým systémem (VNS)**, mezi nimiž jsou výrazné anatomické i funkční rozdíly.

Somatický nervový systém

Somatický (neboli **cerebrospinální**) nervový systém je tvořen primárně aferentními vlákny (dostředivými, **senzorická část** – např. čítí pro bolest) a primárně eferentními vlákny (odstředivými, **motorická část**), která přenášejí vzruchy z CNS na příčně pruhované, tedy vůlí jedince kontrolované svaly. Další možné rozdělení je na **nervy hlavové** (kraniální, celkem 12 párů) a **nervy míšní** (spinální, 31 párů).

Vegetativní nervový systém

Vegetativní nervový systém se podílí na regulaci životních funkcí, které nejsou ovlivnitelné vůlí jedince (hladká svalovina - srdeční činnost, roztažnost cév, dýchání, trávení; hormonální regulace, metabolismus) a proto bývá také nazýván jako **autonomní nervový systém**. Přenos podráždění je ve vláknech VNS zprostředkován nejen elektricky (šířením akčního potenciálu), ale i chemickými látkami, tzv. **neurotransmitery**, které se uvolňují na nervových zakončeních, a proto je VNS součástí neurohumorální regulace organismu.

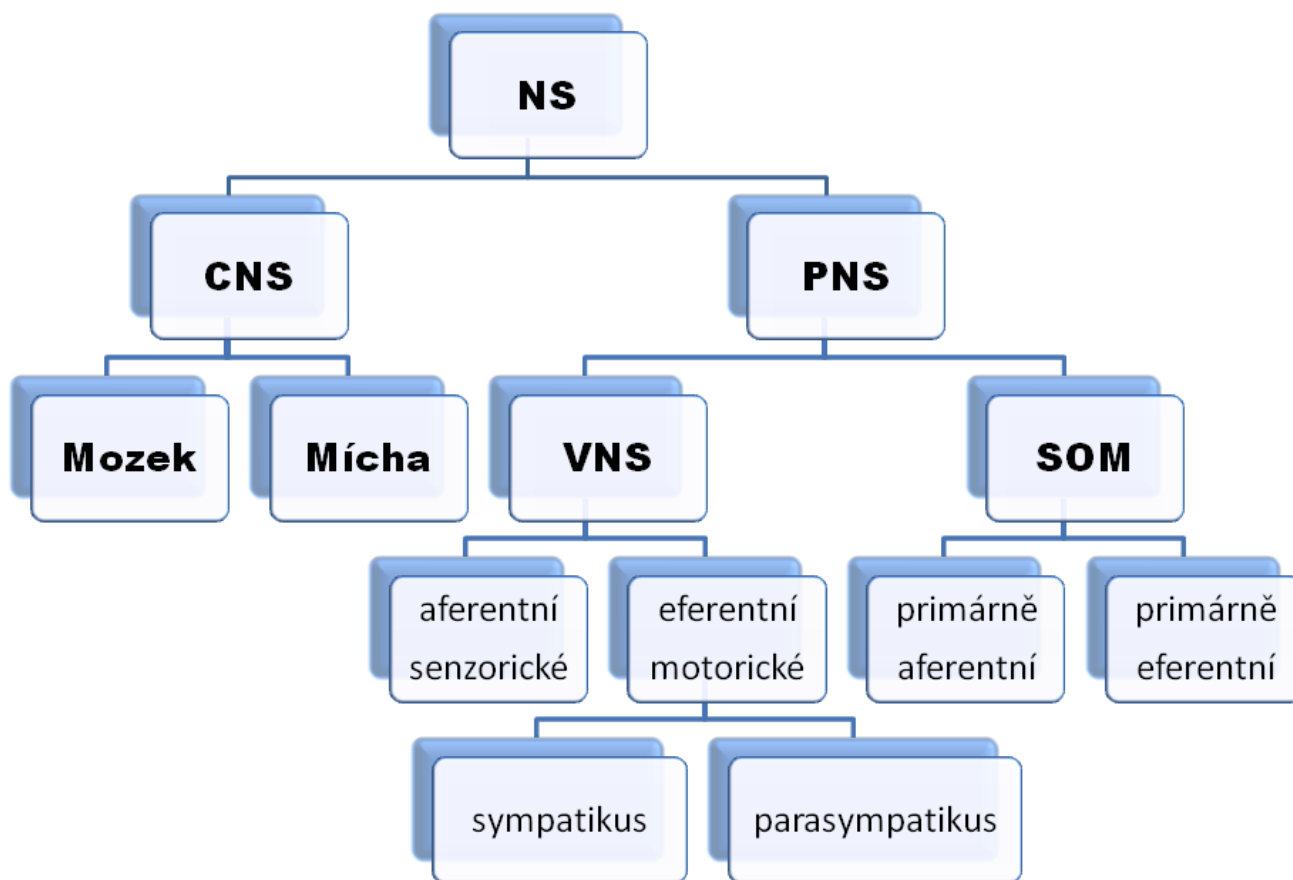
Vegetativní nervový systém se dělí na **část aferentní** (senzorickou) a **část eferentní** (motorickou). Eferentní (motorická) část se anatomicky skládá ze dvou protichůdných - antagonistických, v rovnováze se nacházejících systémů -**sympatiku** a **parasypatiku**. Eferentní dráhy VNS jsou tvořeny vegetativními nervy, které jsou přerušeny ganglii. Neuron před gangliem označujeme jako **pregangliový** a neuron za gangliem jako **postgangliový**.

Sympatikus

Pregangliová vlákna sympatiku opouští míchu v oblasti hrudních a bederních segmentů, proto je sympatikus označován jako systém **thorakolumbální**. Neurony se přepojují v gangliích poblíž páteře a jejich postgangliová vlákna vedou k cílovým orgánům.

Parasympatikus

Pregangliová vlákna parasypatiku opouštějí CNS jednak prostřednictvím některých hlavových (mozkových) nervů, jednak z předních míšních rohů v oblasti křížových segmentů. Parasympatikus je proto označován jako systém **kraniosakrální**.



Obrázek 1.1: Schématické znázornění nervové soustavy

NS – nervová soustava, CNS – centrální nervová soustava, PNS – periferní nervová soustava, VNS – vegetativní nervový systém, SOM – somatický nervový systém

Zdroj: autor

Nervová vlákna se přepojují v gangliích, která leží v blízkosti inervovaných orgánů. Postgangliová vlákna parasympatikus jsou krátká na rozdíl od dlouhých postgangliových vláken sympatikus. Z farmakologického hlediska je větší pozornost věnována eferentní části VNS, aferentní vlákna jsou sice důležitá pro regulaci homeostázy, ale ovlivňuje je minimum léčiv. Látky ovlivňující převážně periferní nervovou soustavu jsou popsány v kapitolách 1.8 a 1.9.

Neurotransmitery

Základními neurotransmitery jsou **acetylcholin** a **noradrenalin**. Neurotransmitterem ve všech vegetativních gangliích je acetylcholin, který většinou působí na nikotinové receptory. V oblasti cílových orgánů sympatikus je z postgangliových vláken uvolňován převážně noradrenalin (případně adrenalin) působící na α a β receptory – **adrenergní systém**. Ze všech zakončení postgangliových vláken parasympatikus je uvolňován acetylcholin, který působí na muskarinové receptory – **cholinergní systém**.

1.1 Celková anestetika

Celková anestetika jsou látky jinak označované též jako **narkotika**, jsou užívány k vyvolání narkózy – stavu bezvědomí, při kterém je relaxováno příčně pruhované svalstvo, jsou potlačeny reflexní reakce, je potlačeno vnímání bolesti a způsobují amnézii na dobu svého působení. Působení celkových anestetik musí být reverzibilní.

Podání celkových anestetik předchází premedikace pacienta, jejímž cílem je jednak zvýšení účinku anestezie a jednak minimalizace rizika celkové anestezie. K premedikaci se využívají analgetika, anxiolytika (látky potlačující strach, benzodiazepiny), neuroleptika, anticholinergika a antihistaminika. U některých chorobných stavů (arytmie, hypertenze, diabetes, aj.) musí být narkóza prováděna s obzvláštní opatrností.

Celková anestetika můžeme rozdělit jednak podle cesty jejich vstupu do organismu, a to na **inhalační** a **intravenózní** a dále pak podle způsobu jejich působení na CNS na **asociativní** anestetika, která působí komplexní útlum CNS a **disociativní** anestetika, která působí excitaci limbického systému a inhibici thalamokortikálního systému, což má za následek navození hypnotického stavu, ale nikoli ztrátu vědomí. Charakteristická je amnézie a analgezie.

1.1.1 Inhalační celková anestetika

Inhalační narkotika působí ve 4 stádiích: 1. **analgezie** (preanestetické stádium) – snížené vnímání bolesti, člověk je ale stále při vědomí; 2. **excitace** – ztráta vědomí za současného zvýšení krevního tlaku, tachykardie a nepravidelného dýchání; 3. **chirurgická narkóza** – myorelaxace, útlum reflexů, pravidelné dýchání – stádium vhodné pro chirurgické výkony; 4. **vazomotorický kolaps** – zástava dechu, toxické poškození center pro oběh a dýchání.

Jako inhalační narkotika se využívají malé liposolubilní (rozpustné v tucích) molekuly. Lipofilní látky se koncentrují v hydrofobní vrstvě buněčných membrán a tím ovlivňují jejich propustnost pro ionty a tak zvyšují práh dráždivosti CNS a snižují aktivitu neuronů a navozují anestezii. Pro rychlost nástupu účinku narkotika je určující jeho rozdělovací koeficient - krev/plyn, tedy podstatná je rozpustnost narkotika v krvi. Platí, že **čím je inhalační narkotikum rozpustnější v krvi** (↑ rozdělovací koeficient), **tím je pomalejší** jeho distribuce, a tedy i **nástup a odeznění účinku**. Pro intenzitu účinku je zase rozhodující rozdělovací koeficient olej/plyn. **Čím více bude inhalační narkotikum rozpustné v tucích, tím bude účinnější.**

Dnes užívaná inhalační celková anestetika prochází organizmem prakticky nezmetabolizována a v nezměněné podobě jsou pak vylučována plícemi. Nízká míra biotransformace je vyloženě žádoucí, vzhledem k toxicitě produktů biotransformace.

Inhalační celková narkotika jsou aplikována buďto jako páry nebo plyny.

Narkotika aplikovaná v podobě par jsou těkavé kapaliny. Dříve velmi využívaným narkotikem byl **éter (diethylether)**, dnes užívaný již jen výjimečně v nouzových podmínkách. Éter působí jako narkotikum i myorelaxačně, nevýhodou je výrazné 2. stádium – tj. jeho excitační působení a jeho velká výbušnost. K dnes využívaným inhalačním anestetikům patří **halothan, desfluran, sevofluran** a hlavně pak **isofluran**. Jsou to látky, které způsobují hluboké bezvědomí – tj. mají výrazné stádium 3. Nástup účinku je pomalejší než u intravenózních narkotik. Nevýhodou je silná deprese dýchání (u isofluranu větší než u halothanu) a zvyšování nitrolebního tlaku (u halothanu větší než u isofluranu).

Jediným využívaným plynným celkovým anestetikem je **rajský plyn** tedy **oxid dusný**, který má slabší narkotický účinek než ostatní inhalační anestetika a samostatně tak nemůže být

k celkové anestezii použit, ale je vhodný v kombinaci s ostatními narkotiky. Díky své nízké rozpustnosti v krvi má rychlý nástup účinku, jeho hlavní účinek je analgetický. Podává se ve směsi s kyslíkem (85% N₂O a 15% O₂).

1.1.2 Intravenózní celková anestetika

Intravenózní celková anestetika mají rychlý nástup účinku, ale působí po velmi krátkou dobu, proto jsou využívána u krátkodobých chirurgických výkonů, nebo k rychlému navození celkové anestezie, která je poté udržována inhalačními anestetiky. Předpokládá se, že celková intravenózní anestetika působí prostřednictvím receptorů, které jsou asociovány s iontovými kanály. Jejich myorelaxační účinky jsou velmi slabé nebo žádné.

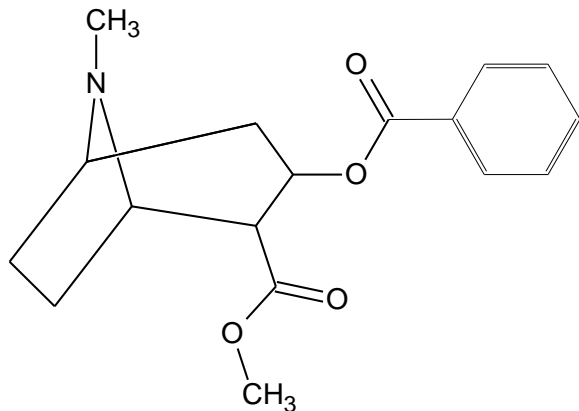
Podle typu látek jsou rozlišována intravenózní anestetika barbiturátová (**thiopental**, metohexital) a nebarbiturátová (**ketamin**, **etomidat**, **propofol**, silné opiáty – fentanyl, alfentanil, remifentanil).

Většina celkových anestetik utlumuje dýchání a snižuje krevní tlak. Jediným celkovým anestetikem, které zvyšuje krevní tlak i srdeční frekvenci a zároveň netlumí dýchání, je ketamin, takže je možno využít ho u šokových stavů. K častým nežádoucím účinkům celkových intravenózních anestetik patří následná nauzea a zvracení (thiopental, etomidat) u ketaminu potom velmi živé nepřijemné sny až halucinace.

1.2 Lokální anestetika

Lokální anestetika jsou látky působící **lokální (místní) znečitlivění** – útlum vnímání bolesti a to reverzibilní blokací vedení vzruchu senzitivním neuronem.

Nejstarším známým lokálním anestetikem je kokain (obrázek 1.2), který blokuje zpětný příjem katecholaminů do nervových zakončení. Je to rostlinný tropanový alkaloid pocházející z jihoamerického keře rudodřev koka (*Erythroxylon coca*). Má silné psychostimulační a euforizující účinky, pro které bývá často zneužíván, vyšší dávky vedou k neklidu, křečím, k smrti může při otravě dojít vlivem paralýzy dýchacího centra. Velmi nebezpečná je možnost vzniku psychické závislosti na kokainu. Jeho toxické účinky a návykovost vedly ke snaze nasyntetizovat látky podobné struktury, které by měly též účinek lokálních anestetik, ale nebyly toxické a ani návykové. Od struktury kokainu jsou odvozena esterová lokální anestetika.



Obrázek 1.2: Kokain

Zdroj: autor

Lokální anestetika jsou většinou slabě bazické látky obsahující ve své struktuře aromatické jádro (**lipofilní charakter**), které je můstkem o určité délce spojeno s **ionizovatelnou skupinou** (sekundární či terciární **aminoskupina**) a to prostřednictvím **esterové či amidové vazby**. Tyto látky jsou účinné v zásaditém prostředí a s klesající hodnotou pH klesá i jejich účinnost.

Biotransformace esterových lokálních anestetik probíhá již v plazmě prostřednictvím pseudocholinesterázy, biotransformace amidových lokálních anestetik probíhá amidázami v játrech. Proto se nedoporučuje podávání amidových lokálních anestetik pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

Lokální anestetika se aplikují v ionizované podobě (kvartérní amoniová sůl), vlivem tkáňových pufrů dochází k jejich deionizaci, která umožní jejich průchod membránou neuronů. Po průchodu membránou, uvnitř buňky dochází opět k jejich ionizaci. **V ionizované podobě interagují lokální anestetika s uzavřenými iontovými Na⁺ kanály**, čímž znemožní jejich otevření a tedy průnik Na⁺ iontů do buňky, což vede k blokaci vzniku a vedení akčních potenciálů a k blokaci vedení nervového vzruchu. Citlivost nervových vláken k působení lokálních anestetik je dána jejich tloušťkou. Čím tenčí nervové vlákno, tím citlivější vůči působení lokálních anestetik – senzitivita vůči působení lokálních anestetik klesá: vegetativní vlákna > senzitivní vlákna (mizí nejprve vnímání tepla pak bolesti a nakonec dotyku) > motorická vlákna.

Toxicita lokálních anestetik je podmíněna jejich absorpcí do oběhu a jejich následným účinkem na CNS a kardiovaskulární systém. V nízkých koncentracích lokální anestetika působí dráždivě na CNS, vyšší koncentrace mohou vést až k úplnému ochromení CNS. Objevit se mohou křeče, neklid, světloplachost, zmatenost ale i zástava dýchání. Lokální anestetika po průniku do systémové cirkulace ovlivňují též kardiovaskulární systém – způsobují snížení vodivosti převodního systému, snižují Ca²⁺ koncentraci v buňkách, což vede k snížení kontraktility a působí vasodilataci v oblasti arteriol. Důsledkem může být nebezpečné snížení krevního tlaku. Dalším možným nežádoucím účinkem je alergická reakce.

Čím pomaleji jsou lokální anestetika absorbována, tím menší je jejich toxicita. Rychlost absorpce lokálního anestetika je podmíněna jeho koncentrací a prokrvením tkáně. Lokální anestetika by se měla podávat v co nejmenší možné koncentraci a s přísadou vazokonstrikční látky. Vazokonstrikční látky způsobují pomalejší odplavování anestetika do systémové cirkulace, a tím prodlužují jeho účinek a snižují toxicitu. Jako vazokonstrikční přísada se používá např. adrenalin.

Podle místa aplikace anestetika se rozlišuje anestezie:

- povrchová: aplikace anestetika na povrch kůže či na sliznici,
 - infiltrační: aplikace anestetika do tkáně,
 - svodná: aplikace anestetika k nervovému kmeni nad místo zásahu,
 - míšní (subarachnoidální): aplikace anestetika do páteřního kanálu.
- Aplikace u všech typů anestezie kromě povrchové probíhá injekčně.

Lokální anestetika působí různě dlouhou dobu a rozlišujeme proto:

- krátkodobý účinek: prokain,

- středně-dlouhodobý účinek: lidokain, mepivakain, prilokain,
- dlouhodobý účinek: tetrakain, ropivakain, bupivakain, cinchokain.

Podle chemické struktury rozlišujeme: estery (benzokain, tetrakain, prokain) a amidy (lidokain, trimekain, ropivakain, mepivakain, prilokain, bupivakain, cinchokain, artikain).

Ne každé lokální anestetikum je možné využít u všech způsobů aplikace.

- vhodná pro všechny druhy aplikace: trimekain, lidokain,
- pouze povrchová anestezie: benzokain, cinchokain,
- svodná anestezie: mepivakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, artikain,
- infiltrační, svodná a míšňí anestezie: prokain.

1.3 Psychofarmaka

Psychofarmaka jsou látky, které ovlivňují lidskou psychiku a využívají se při léčení duševních poruch tzv. psychóz. Většinou se jedná o malé molekuly ovlivňující chemický přenos nervového signálu.

Psychóza je duševní stav, kdy nemocný má změněné vnímání reality a není schopen se chovat a jednat v souladu s okolnostmi – nerozlišuje realitu od fikce. Svého změněného stavu vědomí si však není vědom, považuje se za zcela zdravého a často odmítá léčení. U nemocných je možné rozlišit tzv. **akutní atak psychózy**, charakterizovaný výraznými příznaky nemoci a tzv. **remisi**, kdy nemocný má jen nepatrné nebo dokonce nemá potíže. Existuje celá řada psychóz, rozlišit můžeme psychózy se známou příčinou a s nejasnou dosud ne zcela objasněnou příčinou.

Psychózy se známou příčinou narušující činnost mozku- symptomatické psychózy:

- **toxické psychózy**: způsobeny otravou některými jedy či chronickým nadužíváním drog/alkoholu;
- **involuční psychózy**: způsobeny degenerativními změnami mozku ve stáří.

Psychózy s nejasnou příčinou – **funkční (endogenní) psychózy**:

- schizofrenie: porucha myšlení a jednání, vedoucí k rozpadu osobnosti;
- maniodepresivní porucha: nemoc charakterizovaná výrazným střídáním nálad – deprese a mánie;
- schizoafektivní psychóza: onemocnění, kdy se projevují jak příznaky schizofrenie, tak maniodepresivní poruchy;
- paranoidní psychóza: porucha charakterizovaná bludnými představami (vztahovačný).

Podle současných představ neexistuje jenom jedna jediná příčina, která stojí za rozvojem některé z psychóz, ale na jejím rozvoji se podílí řada dílčích příčin. Mezi tyto dílčí příčiny se řadí genetické vlivy, vlivy prostředí, ve kterém nemocný žije a události, které prožívá. Vzhledem k **multifaktoriální etiologii psychóz** se při jejich léčbě využívá současně několik různých způsobů, kromě farmakoterapie se aplikuje i psychoterapie, psychoedukace, elektrokonvulzivní (způsob léčby psychických poruch, při kterém krátký puls elektrického proudu projde mozkiem pacienta), rehabilitační a pracovní terapie. K nejčastěji využívanému způsobu patří farmakoterapie za pomoci psychofarmak. Přehled využívaných skupin psychofarmak podává tabulka 1.1.

Tabulka 1.1: Rozdělení psychofarmak

ovlivněná funkce	ovlivnění	skupina léčiv	působení
bdělost a stav vědomí	pozitivní	psychostimulancia	zvyšují schopnost udržet se v bdělém stavu
	negativní	hypnotika	látky vedoucí k navození spánku
		sedativa	látky vedoucí k uklidnění a útlumu
		celková anestetika	navozují stav bezvědomí spojený s analgezií, amnézií a myorelaxací
afektivita	pozitivní	antidepresiva	potlačují deprese a stavy sklíčenosti
		anxiolytika	odstraňují duševní napětí, úzkost a strach
	negativní	antimanika (dysforika)	potlačují patologicky povznesenou náladu
paměť	pozitivní	kognitivní a nootropní látky ^a	zlepšují vnímání, učení a paměť
psychická integrace	pozitivní	neuroleptika (antipsychotika)	potlačují psychotické symptomy (především halucinace a bludy)
	negativní	psychodysleptika	vyvolávají psychotické stavy

Zdroj: autor

1.3.1 Psychostimulancia

Psychostimulancia neboli **psychotonika** jsou látky zvyšující schopnost udržet se v bdělém stavu, odstraňují pocit únavy, zvyšují psychickou i fyzickou odolnost a tak nepřímo zlepšují náladu, jejich dalším účinkem je snížení chuti k jídlu (anorektika). V CNS v synapsích zvyšují koncentraci noradrenalinu a dopaminu na periférii se chovají jako sympatomimetika. Zvyšují také činnost životně důležitých center. Nejčastěji se podávají u stavů nadměrné ospalosti a únavy, při dlouhodobé neschopnosti se soustředit, dále k odstranění tlumivého účinku neuroleptik a antihistaminik. Podávání psychostimulancí vrcholovým sportovcům jako cesty k dosažení lepších výkonů činí podstatu dopingů.

Jsou tvořeny různorodou skupinou látek, podle míry účinku je můžeme rozdělit:

- slabý účinek: metylxantiny - **kofein**, **theofylin**, **theobromin** (obsaženy v kávě, čaji resp. kakau);
- středně účinné: **efedrin**, hydroxyamfetamin;
- silně účinné: budivé aminy – **amfetamin**, **metamfetamin**, dextroamfetamin, vzniká na ně závislost.

1.3.2 Sedativa a hypnotika

Látky tlumící CNS, jejichž působení vede k útlumu duševní i motorické aktivity, k uklidnění a k ospalosti, se nazývají **sedativa**. Jde o relativně malou skupinu látek užívanou ke zklidnění pacienta. Látky tlumící CNS, které navozují stav podobný přirozenému spánku, jsou pak označovány jako **hypnotika**. Neexistuje ostrá a přesně definovaná hranice mezi sedativy a hypnotiky. Dost často hlavním určujícím faktorem je dávka podaného léčiva.

V nízkých dávkách mají látky sedativní účinek, při středních dávkách hypnotický účinek a ve vysokých dávkách pak narkotický účinek.

Jako sedativa-hypnotika jsou využívány:

- a) barbituráty: pro jejich návykovost se již dnes moc nepoužívají, hrozí předávkování;
- b) antifobika: selektivně ovlivňují emocionální změny, bez současného ovlivnění duševní koncentrace a výkonu, např.: buspiron, benzodiazepiny (diazepam, nitrazepam, klonazepam, alprazolam) – účinky benzodiazepinů jsou vyvolány interakcí s GABA A (GABA - kyselina γ -aminomáselná) receptory chloridových kanálů;
- c) trankvilizéry – antineurotika: selektivně ovlivňují emocionální změny, bez současného ovlivnění duševní koncentrace a výkonu;
- d) bromidy: starší typ sedativ, dnes se již samostatně nepoužívají, jen v kombinovaných přípravcích.

1.3.3 Antidepresiva

Antidepresiva jsou léčiva sloužící k léčbě depresivních poruch, které se řadí k velmi častým onemocněním, ročně onemocní klinickou depresí okolo 5% obyvatel a to nezávisle na věku. Častěji depresi trpí ženy než muži a nejčastěji se objevují mezi 25. a 40. rokem života. Depresivní poruchy jsou onemocnění spojená s poruchami nálady, ale ovlivněno je též myšlení, chování a fyziologické fungování organismu. Depresivní pacienti většinou pociťují silnou únavu, vyčerpanost až malátnost, trpí pocity nedostatečnosti, méněcennosti, beznaděje a viny a mají zpomalené myšlení. Intenzita obtíží většinou kolísá v průběhu dne. Rizikovými faktory pro rozvoj deprese jsou období, kdy dochází k výraznějším změnám, jako je puberta, narození potomka, odchod do důchodu, u žen je to zejména šestinedělí či klimakterium. K dalším faktorům se řadí osamělost, chudoba či příslušnost k nějaké minoritě.

Podle závažnosti rozlišujeme:

- a) Mírnou depresi – postižený je schopen fungovat v každodenním životě, jen je pro něj vše složitější, věci ho netěší, vyhýbá se přátelům a uzavírá se do sebe. Léčba bývá většinou ambulantní.
- b) Středně těžkou depresi – nemocný zvládá jen s velkými obtížemi každodenní běžné činnosti, není schopen pracovat, má pocit vyčerpání, má porušeno soustředění, zpomalené myšlení, nemá o nic a nikoho zájem. Nemocný bývá v pracovní neschopnosti, většinou je léčba ambulantní či probíhá v denním sanatoriu, hospitalizace je nutná u pacientů se sebevražednými sklony.
- c) Těžkou depresi – pacient se o sebe není schopný sám postarat, dost často tráví veškerý čas pouze v posteli. Trpí silnými poruchami nálady, silně je ovlivněno myšlení i pohyb. Dost často se objevují sklony k sebevraždě. Léčba probíhá vždy za hospitalizace.

Antidepresiva jsou většinou amfifilní molekuly, které mají za fyziologických podmínek kladný náboj, mají tak možnost se vázat jak ke specifickým proteinovým vazebným místům, tak se mohou akumulovat v lipidové dvojvrstvě. Po vazbě do lipidové dvojvrstvy ztrácejí antidepresiva snadno svůj kladný náboj a akumulují se v hydrofobním vnitřku membrány, snadno též mohou projít na vnitřní stranu membrány, kde opět získávají kladný náboj a mohou tak na vnitřní straně membrány interagovat s proteiny či záporně nabitými fosfolipidy (např. s fosfatidylserinem nebo fosfatidylinositolem). Po uvolnění do nitrobuňčného prostředí mohou ovlivňovat procesy v cytozolu, organelách nebo buněčném jádře.

Depresivní poruchy jsou spojovány s poklesem noradrenalinu, dopaminu a také serotoninu na synapsích limbického systému, což má za následek zvyšující se množství a senzitivita

receptorů na postsynaptické membráně (up regulace). Antidepresiva upravují deficit i hypersenzitivitu receptorů - umožňují lepší přenos vzruchu v neurotransmiterových systémech mozku tím, že zvyšují dostupnost chemických přenašečů na nervových zakončeních. Podle mechanismu účinku se rozlišují dvě základní skupiny antidepresiv:

a) Inhibitory monoaminooxidázy (MAO) někdy též označované jako thymoeretika, které působí intracelulárně, kdy brání degradaci neurotransmiterů uvnitř buňky, což vede k jejich zvýšené sekreci do štěrbině a k down regulaci hypersenzitivních adrenergických a serotoninových receptorů. Příkladem MAO inhibitorů jsou moklobemid, brofaromin a toloxaton.

b) Inhibitory zpětného vychytávání neurotransmiterů jinak označované též jako thymoleptika inhibují zpětné vychytávání (reuptake) noradrenalinu, dopaminu a serotoninu ze synaptické štěrbině do presynaptického zakončení, což vede ke zvýšení koncentrace mediátoru v synaptické štěrbině a postupnému snižování počtu i hypersenzitivity receptorů. Dnes již existují 4 generace thymoleptik:

- I. generace: tzv. tricyklická antidepresiva – např. nortriptylin, norimipramin, dosulepin, amitriptylin, imipramin a klomipramin;
- II. generace: je k nim lepší snášenlivost než u 1. generace, mají silnější účinek a nejsou kardiotoxické – např. maprotilin, mianserin, trazodon, viloxazin;
- III. generace: antidepresiva se selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu jsou dnes velmi často léky volby u depresí, slouží k dlouhodobému podávání – např. maprotilin, mianserin, trazodon, viloxazin;
- IV. generace: antidepresiva se selektivní inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu – např. reboxetin, venlafaxin.

1.3.4 Anxiolytika

Anxiolytika, dříve též označovaná jako „malé trankvilizéry“, jsou léčiva využívaná při léčbě patologických úzkostí, které jsou velmi rozšířené a někdy v průběhu života postihnou asi 15 % populace. Úzkost je nepříjemný emoční stav, který může dosahovat různé intenzity od mírného neklidu až po stav paniky a trvat různě dlouhou dobu od několika sekund až po týdny, případně měsíce. Patologické úzkosti se mohou vyskytovat u pacientů s depresivní poruchou či jiným psychickým onemocněním nebo samostatně, vyvolány mohou být jiným somatickým onemocněním (infarkt myokardu, neurologická onemocnění, metabolické poruchy), požitím některých léčiv (např. psychostimulancií, sympatomimetik či dopaminergních látek) nebo naopak po vysazení některých farmak (tlumivých látek – benzodiazepiny, barbituráty, etanol). Je možné rozlišit několik druhů úzkostných poruch:

- generalizovaná úzkostná porucha,
- fobická úzkostná porucha,
- sociální úzkostná porucha,
- panická porucha,
- obsedantně-kompulzivní porucha,
- smíšená úzkostně-depresivní porucha,
- posttraumatická stresová porucha.

Anxiolytika pozitivně ovlivňují afektivitu – odstraňují strach, napětí a úzkost a současně způsobují útlum (sedativní až hypnotické účinky) a myorelaxaci. Na vzniku/regulaci úzkosti se podílejí hlavně tři neuromediátorové systémy:

- I. **GABAergní systém** v limbickém systému, mozkové kůře a hippokampu, tedy v systémech, které jsou spjaty s emocemi a celkovou aktivací mozkové kůry.

Kyselina γ -aminomáselná (GABA) prostřednictvím GABA receptorů zvyšuje transmembránový průstup chloridových iontů do buňky a působí jako inhibiční neurotransmiter. Hlavní skupinou užívaných anxiolytik, které ovlivňují GABA receptory a to mechanismem alosterické aktivace jsou **benzodiazepiny**. Mezi nejčastěji používané benzodiazepiny řadíme:

- alprazolam s vysokou specificitou účinku a s minimálním sedativním účinkem,
- bromazepam s dobrým antidepresivním účinkem,
- diazepam se silným anxiolytickým účinkem, ale i hypnotickým a myorelaxačním účinkem,
- oxazepam se slabými hypnotickými účinky a minimálními vedlejšími účinky.

Hlavní nevýhodou podávání benzodiazepinů je postupný rozvoj tolerance a závislosti. Délka jejich podávání by neměla být delší než 4–6 týdnů a dávky by se měly snižovat postupně. Účinné jsou hlavně při léčbě generalizovaných úzkostných poruch a akutních stavů panické poruchy.

II. Noradrenergí systém v hypotalamu a amygdale, s jeho aktivací jsou spojeny úzkostné stavy a stres. Jako účinné se jeví zablokování výdeje noradrenalinu a to prostřednictvím **α_2 -adrenergických agonistů**.

III. Serotonergní systém – ovlivněním serotoninových receptorů (serotonin: 5-hydroxytryptamin, 5-HT), jeho úloha při úzkostných poruchách nebyla ještě zcela objasněna. Předpokládá se, že úzkostné stavy jsou projevem nadbytku serotoninu. Experimenty ukazují, že účinná v potlačení úzkostí je stimulace receptoru 5-HT_{1A}. V léčbě úzkostí se úspěšně využívá **buspiron**, látka působící jako parciální agonista 5-HT_{1A} receptoru.

1.3.5 Antimanika

Antimanika neboli **dysforika** dnes nejčastěji obecnější název **tymoprofylaktika** jsou látky, které v pozitivním slova smyslu ovlivňují nestabilitu nálady a emoční výkyvy. Upravují manické nálady a mohou dokonce až navozovat stav podobný depresi. K léčbě mánie se využívají soli lithia, valproát sodný nebo karbamazepin.

1.3.6 Kognitiva a nootropní látky

Kognitiva, kognitivní posilovače nebo též „antiamnestické látky“ a **nootropní látky, nootropika** či neuroanabolika jsou látky, které stimulují duševní funkce, **zlepšují vnímání, soustředění, učení a paměť**. Zlepšují průtok krve mozkem - zlepšují metabolismus a oxysličení mozkových buněk. Podávají se po úrazech mozku a cévních příhodách (nootropika) nebo dlouhodobě při demencích, hlavně u Alzheimerova (kognitiva). Chemicky se jedná o nestejnorodou skupinu látek s různými mechanismy působení.

K používaným kognitivním látkám se řadí:

- cholinomimetika a inhibitory acetylcholinesterázy – takrin, rivastigmin, donepezil, galantamin;
- neuropeptidy;
- riluzol, který inhibuje uvolňování glutamátu a má neuroprotektivní účinky.

K používaným nootropním látkám se řadí:

- piracetam, což je cyklický derivát GABA, který snadno proniká do CNS, kde zvyšuje metabolismus glukózy, dále snižuje viskozitu krve a má spasmolytický účinek na cévy, čímž zvětšuje průtok krve mozkiem;
- pyritinol, který má podobnou strukturu i vlastnosti jako vitamin B6;
- meklofenoxat, který zvyšuje metabolismus glukózy v mozku, má schopnost velmi rychle pronikat do CNS.

1.3.7 Neuroleptika

Neuroleptika neboli **antipsychotika** nebo též tzv. **velké trankvilizéry** blokují různé typy postsynaptických dopaminových, případně i serotoninových (5-HT) receptorů v CNS, čímž snižují účinek dopaminu v mozku. Hlavní využití nacházejí především při léčbě schizofrenie. Jejich podávání vede ke zklidnění nemocného, k úpravě jeho spánkového režimu a ke zlepšení soustředění. Postupně dochází i k vymizení bludů a halucinací.

Neuroleptika rozdělujeme do dvou skupin – generací.

Neuroleptika 1. generace

Klasická neboli **typická neuroleptika** mají silný tlumivý účinek a závažné nežádoucí účinky. Jejich působení je založeno na blokaci postsynaptických dopaminových receptorů (převážně D2-receptorů). K nežádoucím účinkům se řadí vyvolání symptomů typických pro Parkinsonovu nemoc (tremor, bradykineze, svalová rigidita), neschopnost v klidu postát či sedět, mimovolní kontrakce svalů a mimovolní pohyby. Mezi klasická neuroleptika se řadí např.: fenothiaziny (chlorpromazin, fluphenazin, thioridazin), butyrophenony (haloperidol, droperidol), thioxanthy (chlorprotixen, thiothixen).

Neuroleptika 2. generace

Atypická neuroleptika nemají tak silné nežádoucí účinky jako neuroleptika 1. generace, i když k jejich nežádoucím účinkům patří vyšší riziko rozvoje diabetu mellitu 2. typu, hyperlipidémie, přibývání na váze, poruchy sexuálních funkcí, myokarditidy či katarakta. Podle mechanismu působení je můžeme dále rozdělit:

- MARTA (multi acting receptor targeted agents) – léčiva ovlivňující současně několik rozlišných receptorů (např. klozapin, olanzapin);
- SDA (serotonin - dopamine antagonists) - léčiva ovlivňující serotoninové a dopaminové receptory (např. risperidon, sertindol);
- selektivní D2/D3 antagonisté: např. sulpirid, amisulpirid;
- parciální dopaminergní antagonisté: např. aripiprazol.

1.3.8 Psychodysleptika

Psychodysleptika neboli **psychedelika** nebo též **psychotomimetika** jsou látky, které na přechodnou dobu vyvolávají psychotické stavy. Tyto psychotické stavy jsou velmi podobné těm, které způsobují některé psychózy. Psychodysleptika ovlivňují adrenergní, dopaminergní, serotonergní, případně cholinergních synapse, čímž ovlivňují neurotransmisi v mozku. Způsobují změny vědomí, vize, halucinace, pseudohalucinace, snové obrazy, změny myšlení a nálad (od euforie po depresi), často vyvolávají paranoii. Podle jejich převládajícího účinku můžeme rozlišit:

- halucinogeny: působí hlavně halucinace;
- delirogeny: způsobují hlavně změny vědomí.

Velmi často při jejich užívání vzniká na tyto látky závislost, jejich terapeutické využití je minimální.

K psychodysleptikům řadíme **amfetamin** a jeho deriváty, což jsou látky stimulující adrenergní receptory, které ve velkých dávkách vyvolávají nejen pocit euforie, ale též psychotické symptomy. Do této skupiny léčiv patří též **LSD** (diethylamid kyseliny d-lysergové) a jeho deriváty (psilocybin, mezkalin, fencyklidin), což jsou látky ovlivňující serotonergní i adrenergní receptory a mají významné psychotomimetické účinky, způsobují změny v percepci – intenzivnější vnímání barev, zvuků a pachů, změny nálad a narušení vnímání vlastního já. Někdy mohou též zapříčinit halucinace. Dalšími psychodysleptiky jsou **arylcyklohexylaminy** (fencyklidin, ketamin), **kanabinoidy** (marihuana, hašiš) a **anticholinergika s centrálními účinky** způsobující delirantní stavy s určitým stupněm podráždění, ke kterým patří atropin a skopolamin.

1.4 Analgetika

Jako **analgetika** se označují látky, které s dostatečnou selektivitou snižují vnímání bolesti, používají se tedy k dosažení úlevy od bolesti, k dosažení **analgesie** (tj. stav bez bolesti).

Podle definice Mezinárodní společnosti pro studium bolesti je bolest „nepříjemný smyslový a emoční prožitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, nebo popisovaný výrazy pro takové poškození“. Bolest vzniká převážně chemickou cestou (serotonin, histamin, vazointestinální peptid, kininy) zprostředkovanou stimulací prakticky všudypřítomných receptorů tzv. **nociceptorů**. Na mechanická podráždění reagují **mechanoreceptory** a vzruch je pak dále veden prostřednictvím myelinizovaných vláken A. Na mechanickou, chemickou i tepelnou stimulaci reagují **polymodální nociceptory** a vznikající podněty jsou dále vedeny převážně nemyelinizovanými vlákny C. Impulzy z nociceptorů se prostřednictvím vláken A a C dostávají do zadních rohů míšních, odkud jsou dále přenášeny do thalamu a limbického systému, k čemuž slouží ascendentní dráhy:

- Tractus spinothalamicus: vede ostrou, přesně lokalizovanou bolest, rychlý přenos vzruchu do ventrální posterolaterální části thalamu;
- Tractus spinoreticulothalamicus: přenáší spíše bolest tupou, především viscerální; pomalý přenos vzruchu do retikulární formace a odtud do thalamu;
- Tractus spinoparabrachioamygdalaris: přenos vzruchu do limbického systému;
- Tractus spinoparabrachiohypothalamicus: přenos vzruchu do limbického systému.

Účinek analgetik může být zaměřen na ovlivnění procesů v CNS – takové látky se označují jako analgetika - **anodyna**, převážně na periférii pak působí analgetika-**antipyretika** a **nesteroidní protizánětlivé látky**.

1.4.1 Analgetika - anodyna

Ze šťávy, jež vytéká z naříznutých nezralých makovic *Papaver somniferum*, se získává opium, přírodní zdroj mnoha alkaloidů jako je morfin, kodein či papaverin. Látky obsažené v opiu mající účinky morfinu se nazývají **opiáty**, (polo)syntetické látky s účinky morfinu se pak označují jako **opioidy**.

K důležitým anodynům tedy řadíme opiáty morfin a kodein a opioidy pethidin, fentanyl, tramadol, buprenorphin, či butorphanol.

Morfin působí na CNS většinou inhibičně, dochází k nescifickému útlumu CNS, který se projevuje únavou až spánkem (sedace), působí analgeticky (silné analgetikum), dochází k útlumu dechového centra v prodloužené míše (snižuje citlivost na pCO₂), útlumu

vazomotorického centra, útlumu centra pro kašel, naopak dochází k dráždění zóny pro zvracení v prodloužené míše. Dále ovlivňuje GIT (působí obstipačně - zácpa), močové ústrojí (snížená exkrece moči), pohlavní ústrojí (nižší sexuální aktivita, snížená produkce gonadotropinů), či vidění (zúžení zornic, snížení nitroočního tlaku). Účinek terapeutické dávky morfinu trvá přibližně 4-5 hodin. Při pravidelném podávání se vyvíjí psychická (později i fyzická) závislost na opětovném podávání morfinu a zároveň tolerance, je tedy nutné neustále zvyšovat dávky pro dosažení stejného účinku.

1.4.2 Analgetika - antipyretika

Analgetika-antipyretika též označovaná jako **neopioidní analgetika** způsobují pokles horečky a to útlumem termoregulačního centra v hypothalamu a především mají analgetický účinek (účinek na periferní nervovou soustavu). Blokují produkci/uvolňování prostaglandinů, které se uvolňují při poškození tkáně a následně stimulují nociceptory, které přenášejí vzruch až do mozku a vyvolávají tak pocit bolesti.

Často se podávají v kombinaci s dalšími látkami jako např. kofein, kodein, či efedrin. Účinky těchto látek se pak vzájemně potencují. Z chemického hlediska se jedná o různé skupiny látek:

- deriváty anilinu – nejdůležitější a nejužívanější látkou je **paracetamol**;
- deriváty pyrazolonu – **propyfenazon**, **metamizol** – velmi silná analgetika u kterých je nebezpečí, že dojde k útlumu krvetvorby.

1.4.3 Nesteroidní protizánětlivé látky

Nesteroidní protizánětlivé látky se díky svým účinkům označují též **nesteroidní antirevmatika** a řadí se mezi nejpoužívanější farmaka vůbec. Mají antiflogistické (protizánětlivé, působí hlavně u akutních zánětů), antipyretické (rychle a účinně snižují horečku) a analgetické (účinek na periferní nervovou soustavu) účinky. Jejich hlavním mechanismem účinku je inhibice syntézy prostaglandinů, které slouží jako mediátory zánětu a bolesti, a to díky inhibici cyklooxygenázy, která štěpí kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Z chemického hlediska se jedná o různé skupiny látek, které ale mají některé společné charakteristiky – musí obsahovat minimálně jednu kyselou skupinu a minimálně jeden aromatický kruh či heterocyklus. Do této skupiny farmak se řadí:

- salicyláty – **kyselina acetylsalicylová**;
- pyrazolidindiony – fenybutazon, oxyfenbutazon, febuzon – vysoká toxicita, upouští se od jejich užívání;
- fenamáty – mefenamová kyselina, tolfenamová kyselina, flufenamová kyselina;
- fenaky – **indometacin**, sulindak, tolmentin, diklofenak;
- profeny – **ibuprofen**, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, kyselina tiaprofenová;
- oxikamy – tenoxicam, piroxicam, meloxicam;
- koxiby – celecoxib, rofecoxib.

1.5 Antiparkinsonika

Antiparkinsonika jsou léčiva používaná k ovlivnění projevů Parkinsonovy nemoci, neodstraňují sice příčiny onemocnění, ale mají pozitivní vliv na kvalitu života pacienta a jeho zapojení do společnosti.

Parkinsonova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění postihující přibližně 0,1 % populace. Častěji se objevuje u lidí starších 50 let, častěji u mužů než u žen. Jedná

se o neurologickou extrapyramidovou poruchu spojenou s **degenerací dopaminergních neuronů** v bazálních gangliích. Onemocnění je provázeno zánikem neuronů, zbývající neurony obsahují málo nebo žádný melanin a tak je zřejmá depigmentace v substantia nigra pars compacta (dopaminergní jádro šedé hmoty). V neuronech a buňkách glie ve specifických oblastech kůry mozkové a podkoří se ukládá protein α -synuklein, Parkinsonovu chorobu tak řadíme mezi tzv. proteinopatie přesněji **synukleinopatie**. Etiologie onemocnění není zcela objasněna, k faktorům, které ovlivňují vznik onemocnění, patří genetické faktory, exotoxiny, endotoxiny a některá léčiva (neuroleptika). Nejvýznamnějším biochemickým nálezem je **snížení obsahu dopaminu** v bazálních gangliích. Deficit dopaminu je pak příčinou hlavních projevů Parkinsonovy nemoci. Příznaky onemocnění se projeví, je-li vážně poškozeno cca 60-80 % dopaminových neuronů a/či dopaminergní neurotransmise poklesne přibližně o 25-50 %. K hlavním symptomům se řadí tzv. **tremor** neboli klidový třes, **svalová rigidita** (ztuhlost) a **hypokineze** (potlačení volního pohybu). Typická je šouravá chůze, pacienti se těžko rozcházejí, špatně náhle mění směr nebo zastavují. Parkinsonova choroba je často provázena a komplikována současným rozvojem kognitivních poruch až demence.

Léčba Parkinsonovy nemoci probíhá dlouhodobě a odpověď na léčbu obecně postupně klesá, až téměř mizí. Využívají se **dopaminergní léčiva**, která mají vliv na rigiditu a hypokinezi a **anticholinergika** ovlivňující hlavně tremor.

1.5.1 Dopaminergní léčiva

Levodopa (L-dopa)

Levodopa je prekurzorem dopaminu, který z ní vzniká uvolněním molekuly CO_2 . Podává se v kombinaci s periferními inhibitory dopa-dekarboxylázy (benserazid, karbidopa), které umožňují lepší průnik L-dopy do mozku a spolu s inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT; např.: entakapon, tolcapon).

Agonisté dopaminergních receptorů

Jsou to agonisté dopaminových D2 a D3 receptorů. Mají delší poločas než levodopa. Agonisty dopaminergních receptorů můžeme rozdělit na **ergotaminové deriváty** (polysyntetické deriváty námelového alkaloidu ergotamin) a **neergotaminové deriváty**. Skupina ergotaminových dopaminových agonistů zahrnuje následující látky: bromokriptin, kabergolin, dihydroergokriptin, lisurid a pergolid. Při jejich dlouhodobém podávání způsobují fibrotické reakce a to především v plicích, retroperitoneu, perikardu či na srdečních chlopních. Mezi neergotaminové deriváty řadíme: pramipexol, ropinirol, rotigotin, apomorfín.

Inhibitory monoamin oxidázy B (MAO-B)

Inhibitory MAO-B zvyšují a prodlužují účinek L-dopy a zvyšují dostupnost dopaminu. K takovýmto látkám řadíme například selegilin či rasagilin.

1.5.2 Anticholinergika

Patří k prvním lékům využívaným při léčbě Parkinsonovy nemoci, potlačují především tremor, mnohem menší vliv mají na rigiditu či hypokinezi. Využívají se hlavně anticholinergika s dobrým průnikem do CNS, jako např.: benzatropin, biperiden, trihexyfenidyl. K nežádoucím účinkům při léčbě anticholinergiky se řadí tachykardie, zácpa,

sucho v ústech, poruchy mikce a u starších pacientů zmatenost. Další nevýhodou je jejich negativní vliv na rozvoj demence.

1.6 Antimigrenózní látky

Antimigrenózní látky neboli **antimigrenika** jsou léčiva určená k léčení záchvatů **migrény**, což je chronické neurovaskulární onemocnění charakterizované unilaterální bolestí hlavy, která bývá doprovázena ještě dalšími vizuálními (fotofobie) a GIT (nevolnost, zvracení) příznaky. Bolesti hlavy trvají od 2 do 72 hodin a je možné rozlišit 4 fáze migrény.

I. Prodrom

Fáze předcházející vlastní migréně, projevuje se obvykle změnou nálady, neklidem, nervozitou, únavou, depresí, podrážděností, či nechutenstvím.

II. Aura

Tato fáze je přítomna jen asi u 20 % pacientů s migrénou, je charakterizována abnormální funkcí některého smyslového orgánu a vymizí s nástupem bolestí hlavy. Objevují se např. poruchy zorného pole, rozmazané vidění, blikající světla, černé skvrny, poruchy čichu a sluchu.

III. Vlastní bolest hlavy

Silné většinou **pulsující jednostranné bolesti hlavy**, často lokalizované v okolí oka. Dále se objevuje abnormální citlivost na zrakové, zvukové, případně čichové i dotykové podněty. Silnější migrény bývají doprovázeny nevolností a zvracením.

IV. Postdrom

Postupné odeznívání bolestí hlavy a zotavování. Zůstává únava a nechutenství.

Předpokládá se, že migrény vznikají v důsledku kombinace environmentálních a genetických faktorů. **Spouštěcím faktorem** migrény může být únava, stres, náhlá změna klimatu, hluk, nedostatek spánku, dietní opatření, alkoholické nápoje či hormonální změny. Během migrény dojde nejdříve k regionálnímu poklesu mozkového prokrvení, následované vazodilatací (rozšířením cév) a uvolněním tzv. vazoaktivních aminů, které způsobují bolest hlavy a další rozšíření cév.

Nejčastěji se záchvaty vyskytují mezi 25. a 45. rokem života, i když první záchvaty se obvykle objevují již v dětství. S přibývajícím věkem potom frekvence záchvatů klesá a po 60 postupně vymizí. Toto onemocnění postihuje mnohem častěji ženy (cca 20 % populace) než muže (cca 6 % populace).

Léčba migrény se liší podle závažnosti (intenzity) a frekvence migrenózních záchvatů. Je nutno rozlišit mezi léčbou akutní ataky migrény a profylaktickou léčbou, tedy preventivní léčbou, která má zabránit vzniku migrén.

Konvenční – klasický způsob léčby migrény upřednostňuje nejprve perorální léčbu analgetiky, pokud ta nefunguje, tak zkouší parenterální léčbu analgetiky či antiflogistiky, teprve při neúspěšnosti této léčby se nasazují specifická antimigrenika- agonisté serotoninu 5-HT_{1B/D}.

Při stratifikovaném postupu léčby se pacienti na základě standardizovaného postupu (např. dotazníkem MIDAS, Migraine disability assessment programme, Lipton a Stewart 1994) rozřadí podle závažnosti onemocnění do několika kategorií s adekvátní léčbou. Rozlišuje se lehká, střední a těžká ataka migrény.

1.6.1 Lehká ataka migrény

Migréna, která nemocnému umožňuje pokračovat v práci, či ve společenských a rodinných aktivitách. K její léčbě se v první fázi využívají **analgetika-antipyretika** obsahující kyselinu acetylsalicylovou, paracetamol, či metamizol. Často se spolu s nimi podávají **prokinetika** (metoclopramid, domperidon, thiethylperazin) a to ke zlepšení absorpce podávaných léků a omezení nevolností a zvracení. Na trhu jsou i kombinované přípravky – analgetikum + prokinetikum. Další možností je terapie s pomocí nesteroidních protizánětlivých látek (**antiflogistik**) – Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin, Naproxen.

1.6.2 Střední ataka migrény

Jde o migrény omezující pracovní schopnosti a schopnost domácích a společenských aktivit. Při jejich léčbě je první variantou aplikace nesteroidních protizánětlivých látek, které preferenčně aplikujeme rektálně, intramuskulárně či intravenózně. Další variantou je podávání tzv. **ergotaminů** – ergotamin, dihydroergatim a to buďto samostatně či v kombinaci s kofeinem. Alternativou k nespecifické léčbě je podávání antimigrenik tzv. **triptanů** – naratriptan, sumatriptan.

1.6.3 Těžká ataka migrény

Takový záchvat migrény, který znemožňuje jakoukoliv pracovní, společenskou či domácí činnost. Zde jsou lékem první volby **triptany** tedy selektivní agonisté receptorů 5-HT_{1B/D}. V těchto případech k využívaným triptanům řadíme sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan či eletriptan. Sumatriptan působí selektivní vazokonstrikci kraniálních cév a to v periferní oblasti, inhibuje uvolnění neuropeptidů a tím tlumí proces "neurogenního" zánětu cévní stěny. Naratriptan a Zolmitriptan účinkuje nejen periferně, ale i centrálně.

1.7 Antiepileptika

Antiepileptika, tímto názvem jsou označovány léčivé přípravky používané k léčbě **epilepsie**, což je chronické záchvatové onemocnění, při kterém v mozku vznikají patologické elektrické výboje, dochází k poruchám vědomí a rozličným motorickým (svalové křeče nebo naopak ztráta svalového napětí tj. atonie), sensorickým (porucha čítí tj. parestezie, audiovizuální halucinace), vegetativním (změna reakce zornic, závrať, nevolnost, zvracení) a psychickým změnám (pláč, smích, aj.). Dřívější název pro toto onemocnění byl „**padoucnice**“ a to podle nápadného pádu s křečemi. Epilepsií je postiženo přibližně 0,5-1 % populace a u cca 75 % pacientů se onemocnění projeví do 18. roku života.

Epileptické záchvaty je možné podle jejich průběhu rozdělit na několik typů.

I. Parciální záchvaty:

- prosté (jednoduché) – zachované vědomí, projeví se např. krátkodobými křečemi končetin;
- komplexní – alterované vědomí (změněné stavy vědomí), např. psychomotorické záchvaty;
- sekundárně generalizované.

II. Generalizované záchvaty:

- **Grand mal** – nejdramatičtější typ záchvatu, nemocný najednou ztratí vědomí, spadne a následují tónicko-klonické křeče (napnutí a prudké záškuby velkého počtu svalů v celém těle), po skončení křečí pacient nabude vědomí, ale je zmatený a na dobu záchvatu má úplnou amnézii;
- **Petit mal** – absence – náhlá porucha vědomí trvající několik sekund, většinou bez křečí a pádu, člověk se zastaví uprostřed prováděné činnosti, na dobu záchvatu má amnézie, po skončení záchvatu pokračuje v předcházející činnosti; až 100 záchvatů/den;
- **Status epilepticus** – extrémně dlouho (více jak 5 min.) trvající epileptický záchvat (tónicko-klonické křeče) – sled na sebe navazujících záchvatů aniž by pacient mezi nimi nabyl vědomí – život ohrožující stav, mortalita cca 10 %.

Cílem léčby epilepsie je potlačení vzniku záchvatů, pokud možno trvalé nebo alespoň dlouhodobé a zamezení relapsu (tedy obnovení záchvatů) a u dětí umožnění jejich dalšího psychomotorického vývoje. U méně jak 10 % případů je možná chirurgická nebo elektrostimulační léčba, ostatním zbývá farmakoterapie, která potlačuje příznaky, neodstraňuje však příčinu epilepsie.

Existuje několik možných mechanismů, prostřednictvím kterých antiepileptika účinkují - mohou přímo i nepřímo ovlivňovat sodíkové, kalciové či draslíkové kanály, mohou tlumit excitační glutamatergní neurotransmisi či mohou potencovat inhibiči postsynaptické membrány (za kterou je odpovědná GABA) a tak mohou modifikovat excitabilitu neuronů a zabránit rozvoji epileptických záchvatů. Podle toho, jestli dané antiepileptikum využívá převážně či pouze jeden nebo má více slabších účinků rozlišujeme „úzkospektrá“ a „širokospektrá“ antiepileptika.

Úzkospektrá antiepileptika jsou většinou účinná na parciální záchvaty, naopak některé typy generalizovaných záchvatů mohou zhoršovat – takovýto stav označujeme za „paradoxní agravační záchvatů“.

Širokospektrá antiepileptika jsou většinou schopna potlačit jak parciální tak generalizované záchvaty a k „paradoxní agravační záchvatů“ dochází velmi zřídka. U některých druhů antiepileptik není znám jejich přesný mechanismus účinku

Podle toho, kdy byla daná antiepileptika zavedena do praxe, se dále dělí do 3. generací:

- I. generace – tzv. klasická (před r. 1970): barbituráty, hydantoináty, sukcinimidy;
- II. generace – tzv. standardní: karbamazepin, valproát, benzodiazepiny;
- III. generace – tzv. nová (od r. 1982): gabapentin, vigabatrin, tiagabin, lamotrigin; topiramát, felbamát, oxkarmazepin, levetiracetam, eslicarbazepin, zonisamid.

1.8 Adrenergní systém - sympatotropní látky

Funkce sympatiku ovlivňují sympatotropní látky působením na adrenergní receptory. Podle typu účinku rozlišujeme:

- látky napodobující (mimikující) účinky vyvolané podrážděním sympatiku (stimulující látky) – **mimetika** (agonisté adrenoreceptorů, adrenergní látky),
- látky blokující podráždění sympatiku (někdy i účinky mimetik) – **lytika** (antagonisté adrenoreceptorů, antiadrenergní látky).

1.8.1 Sympatomimetika

Sympatomimetika jsou adrenergní látky, které aktivují adrenoreceptory a napodobují tak účinky podráždění sympatiku (tabulka 1.2). Agonisty adrenergních receptorů můžeme rozdělit podle různých kritérií.

Podle afinity k jednotlivým typům adrenoreceptorů rozlišujeme látky s alfa (α_1 , α_2) a beta (β_1 , β_2) účinky. Přirozené mediátory sympatiku (adrenalin, noradrenalin) jsou neselektivními agonisty, protože ovlivňují všechny tkáňové adrenergní receptory, zatímco některá syntetická sympatomimetika mohou působit selektivně, tj. pouze na jednotlivé subtypy adrenergních receptorů.

Podle vztahu k postsynaptickým adrenoreceptorům rozlišujeme agonisty působící přímo na receptory - přímá sympatomimetika a látky působící presynapticky - sympatomimetika nepřímá, která ovlivňují množství přirozených neurotransmiterů v synaptické štěrbině. Zvýšení koncentrace mediátorů může být způsobeno jedním z následujících pochodů:

- jejich vyplavením ze zásobních vezikul (amfetaminy);
- inhibicí jejich zpětné absorpce - reuptaku (tricyklická antidepresiva, kokain);
- inhibicí jejich metabolismu, zablokováním enzymatické aktivity monoaminoxidázy (MAO).

Tabulka 1.2: Základní účinky agonistů sympatiku a parasympatiku

orgán/tkáň/funkce	sympatikus – adrenergní impulzy		parasympatikus – cholinergní impulzy	
	R	účinek	R	účinek
srdce:				
frekvence kontrakce	β_1	pozitivně chronotropní (tachykardie)	M_2	negativně chronotropní (bradykardie)
	β_1	pozitivně inotropní	M_2	negativně inotropní
krevní tlak	β	zvýšení	M	pokles
koronární cévy	α	vazokonstrikce	M_3	vazodilatace
	β	vazodilatace		
oko:				
zornice	α_1	mydriáza	M_3	mióza (kontrakce)
nitrooční tlak			M	pokles
metabolizmus	β_2	katabolizmus	M	anabolizmus
hladké svaly:				
bronchy	β_2	dilatace	M_3	kontrakce
močový měchýř	α	kontrakce	M_3	relaxace sfinkterů (svěračů)
děloha	β_2	relaxace		-----
žaludek	β	atonie (pokles tonu)	M_3	zvýšení tonu
sfinktery (žal.)	α	kontrakce (zadržení obsahu)	M_3	relaxace
střevní svalstvo	β	relaxace	M	kontrakce (\uparrow peristaltiky)

R-receptor

Zdroj: autor

Základní účinky sympatomimetik na jednotlivé orgány

CNS: je ovlivněna nepřímo působícími sympatomimetiky s psychostimulačními (amfetamin, efedrin), anorektickými nebo antidepressivními účinky; není ovlivněna katecholaminy, které neprostupují hematoencefalickou bariérou.

Srdce: katecholaminy stimulací převážně β_1 receptorů působí pozitivně chronotropně (zvyšují frekvenci), inotropně (zvyšují sílu kontrakce) i dromotropně (zvyšují rychlost vedení vzruchu).

Cévy: α sympatomimetika mají lokální vazokonstrikční účinky, β_2 agonisté mají účinky vazodilatační (zesilují periferní prokrvení).

Bronchy: agonisté β_2 receptorů mají bronchodilatační účinky (orciprenalin).

Oko: stimulací α_1 receptorů jejich agonisty (fenylefrin) dochází k navození mydriázy.

GIT: α i β sympatomimetika tlumí střevní peristaltiku relaxací podélné svaloviny.

Děloha: stimulace β_2 receptorů má tokolytický účinek (relaxace dělohy).

Toxické účinky sympatomimetik jsou podobné nadměrné stimulaci sympatiku a projevují se především v CNS a kardiovaskulárním systému. Nežádoucí účinky se vyskytují častěji u neselektivních agonistů, protože může dojít k ovlivnění funkce jiného, než původně zamýšleného orgánu. S vyšší selektivitou léčiva klesá množství nežádoucích účinků.

Zanedbatelnou toxicitu na CNS mají katecholaminy, protože neprostupují hematoencefalickou bariérou. Agonisté s centrálně stimulačním účinkem mohou navozovat pocit strachu a úzkosti, neklid a nespavost.

Zvýšená stimulace α nebo β_1 receptorů může mít velmi závažné nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém, může dojít k hypertenzi, výrazné vazokonstrikci, srdeční arytmií nebo srdeční zástavě. Katecholaminy by pro výrazné riziko zesílení stimulačního účinku na sympatický systém neměly být podávány současně s inhibitory MAO.

Základní přehled indikací sympatomimetik podává tabulka 1.3.

Tabulka 1.3: Indikace sympatomimetik

Nežádoucí stav	Ovlivněný orgán	Receptor	Léčivo	Účinek
alergie - anafylaktický šok		neselektivní	adrenalin + kortikoidy	bronchodilatační, blokáda vyplavení histaminu
obezita	CNS	působí nepřímo	amfetaminy	anorektický
deprese	CNS	působí nepřímo	imipramin	Inhibice MAO
oční zánět	oko	α_1	fenylefrin	mydriáza
glaukom	oko	α_1	adrenalin, fenylefrin	↓ nitrooční tlak
astma bronchiale	bronchy	β_2	orciprenalin, salbutamol	bronchodilatační

akutní selhání srdeční	kardiovaskulární systém	β_1	dopamin	vazodilatace, zvýšení srdečního výdeje
hypotenze	kardiovaskulární systém	α_1	metaraminol	vazokonstrikční
předčasný porod	děloha	β_2	fenoterol	tokolýza

Zdroj: autor

Terapeutické využití sympatomimetik závisí především na jejich selektivě k adrenergním receptorům. Absolutní selektivita ke konkrétnímu receptoru ovšem neexistuje - ve vysokých koncentracích např. β_2 selektivní mimetika stimulují rovněž β_1 receptory a naopak.

Neselektivní přímá sympatomimetika:

Adrenalin je přirozeným neurotransmiterem sympatiku, který ovlivňuje adrenergní α i β receptory, vyšší afinitu má však k β receptorům. Ve velmi nízkých dávkách stimuluje především β -receptory (např. v cévách kosterních svalů má vazodilatační účinky s následným poklesem krevního tlaku). Naopak vazokonstrikční účinek vyvolávají vyšší koncentrace ovlivněním α receptorů. Terapeuticky se pro své vazokonstrikční účinky používá jako přísada k lokálním anestetikům, nebo jako antialergikum, protože působí bronchodilatačně a blokuje vyplavení histaminu ze žírných buněk.

Noradrenalin je stejně jako adrenalin přirozeným mediátorem, stimuluje hlavně α adrenergní receptory, v myokardu ovlivňuje β_1 receptory. Terapeuticky se používá jako periferní analeptikum (látky povzbuzující životní funkce) a podobně jako adrenalin také jako vazokonstrikční přísada k lokálním anestetikům.

Dopamin je prekurzorem adrenalinu a noradrenalinu, stimuluje periferní dopaminové (D1 a D2) receptory a β receptory, ve vyšších dávkách i α_1 receptory. Používá se jako kardiostimulans u akutních stavů po operacích srdce, nebo u kardiogenního šoku. Účinek dopaminu závisí na dávce:

- malá dávka (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) stimuluje D1 a D2 receptory, což má za následek vazodilataci v ledvinách a tím zvýšení renální perfuze;
- střední dávka (2-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) aktivací β_1 receptorů v myokardu má pozitivně inotropní a chronotropní efekt;
- vysoká dávka (nad 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) stimuluje α_1 receptory a působí tak vazokonstrikčně.

Všechny neurotransmitery jsou podávány intravenózně, protože se v organismu velmi rychle rozkládají.

α_1 - agonisté:

Fenylefrin je hlavním syntetickým sympatomimetikem s dlouhotrvajícím účinkem. Má silné vazokonstrikční účinky, zvyšuje krevní tlak. Lokálně se používá jako mydriatikum a k dekongesci (snížení či odstranění zduření a překrvení) sliznic.

Metoxamin podobně jako fenylefrin zvyšuje krevní tlak a vyvolává reflexní (funkční) bradykardii (zpomalení srdeční frekvence).

Nafazolin je pro svoje výrazné lokální vazokonstrikční účinky na sliznici užíván k dekongesci nosní sliznice. Při opakovaném podávání dochází k reaktivní hyperémii

(překrvení - kongesce), proto by se neměl užívat déle než týden; emulze je šetrnější než roztok.

α_2 - agonisté:

Klonidin je syntetická látka s převažujícím α_2 účinkem vyvolávajícím hypotenzi. Terapeuticky se používá jako antihypertenzivum.

α -metyldopa se podobně jako klonidin používá při léčení hypertenze.

Podobné účinky jako klonidin mají také: **guanfacin**, **guanabenz** nebo **tramazolin**.

β_1 - agonisté:

Ve středních dávkách ovlivňuje β_1 receptory **dopamin** (viz výše) s pozitivně ionotropními účinky.

Dobutamin je derivátem dopaminu, s převažující afinitou k β_1 adrenergním receptorům (periferní dopaminové receptory neovlivňuje). Má silně pozitivní ionotropní účinky, podává se intravenózně např. u kardiogenního šoku nebo po operacích srdce.

Silné kardiostimulační účinky má **prenalterol**.

β_2 - agonisté:

Fenoterol je selektivní β_2 – adrenomimetikum s bronchodilatačním a tokolytickým účinkem. Je to látka s vysokou biologickou dostupností, lze proto podávat i perorálně. Jako tokolytikum se používá při předčasných kontrakcích (prevence předčasného porodu) nebo u příliš silných porodních kontrakcí. Jeho bronchodilatačního efektu se využívá při léčbě akutního záchvatu astmatu, vhodné je inhalační podání.

Salbutamol je syntetická látka s převážně bronchodilatačními účinky, indikován je u astmatiků, podává se většinou inhalačně.

Nepřímá sympatomimetika:

a) Farmaka uvolňující katecholaminy: tzv. budivé aminy (amfetamin, metamfetamin), efedrin - mají kombinované periferní a centrální účinky (procházejí přes hematoencefalitickou bariéru):

- periferně nepřímo ovlivňují α i β adrenoreceptory tím, že uvolňují neurotransmitery ze zásobních vezikul, mají pozitivně ionotropní a vazokonstrikční účinek;

- jejich centrálně stimulační účinky mají převážně psychostimulační efekt (omezení spavosti, únavy, zvyšují psychomotorickou aktivitu - doping), deriváty s oslabenými psychostimulačními účinky se používají jako anorektika (snižují chuť k jídlu stimulací centra pro potravu v hypotalamu).

b) Farmaka blokující zpětný příjem katecholaminů do neuronu (inhibitory reuptaku) mají psychostimulační účinek a terapeuticky se používají jako antidepresiva: tricyklická antidepresiva – imipramin, desipramin.

c) Farmaka ovlivňující hladinu katecholaminů inhibicí MAO se používají převážně jako antidepresiva (imipramin), případně jako antiparkinsonika (selegilin).

1.8.2 Sympatolytika

Sympatolytika jsou adrenergní látky blokující adrenergní reakce, tedy činnost sympatiku. Stejně jako sympatomimetika působí buď nepřímo (ovlivněním hladiny neurotransmiterů na postgangliovém nervovém zakončení) či přímo na adrenergní receptory. Přímě působící sympatolytika dále rozdělujeme podle toho, zda specificky blokují adrenergní α – receptory

nebo adrenergní β – receptory. Terapeuticky se využívají převážně přímo působící sympatolytika (jako antihypertenziva).

Alfalytika (α -antagonisté adrenergních receptorů, α -blokátory)

Podle specifity se dělí na selektivní α_1 lytika, selektivní α_2 lytika a neselektivní α lytika, podle délky trvání účinku můžeme α lytika rozdělit na reverzibilní (délka účinku odpovídá rychlosti s jakou opouští receptor, většina α -lytik) a ireverzibilní (váží se na receptor velmi pevnou kovalentní vazbou - dlouhodobý účinek, obnova aktivity tkání na sympatické stimuly závisí na tvorbě nových receptorů, fenoxbenzamin).

Betalytika (β -antagonisté adrenergních receptorů, β -blokátory)

Podle selektivity k adrenergním receptorům a vnitřní aktivity rozlišujeme betalytika:

- neselektivní kompetitivní (s nulovou vnitřní aktivitou) antagonisty (blokují β_1 i β_2 receptory),
- selektivní kompetitivní antagonisty (primárně blokují β_1 receptory – kardioselektivní),
- parciální agonisty adrenalinu s vnitřní sympatomimetickou aktivitou - VSA (ISA, intrinsic sympathomimetic activity), tzv. dualisty β -mimetik.

Přehled terapeuticky využívaných přímých sympatolytik je uveden v tabulce 1.4.

Tabulka 1.4: Přímá sympatolytika

Léčivo	Receptor	Indikace	Účinek	Poznámka
prazosin	α_1	hypertenze	antihypertenzní	působí krátkodobě
terazosin	α_1	hypertenze	antihypertenzní	působí dlouhodobě
fentolamin	neselektivní	hypertenze	antihypertenzní	
ergotoxin ergotamin ergometrin	neselektivní	migréna	uterotonický vazokonstrikční	námelové alkaloidy
atenolol metoprolol bisoprolol	β_1 bez VSA	hypertenze	antihypertenzní	
acetutol	β_1 s VSA	hypertenze	antihypertenzní	
propranolol	neselektivní bez VSA	arytmie	antiarytmický	
metipranolol	neselektivní bez VSA	angina pectoris	antiangiózní	snižuje srdeční výkon a spotřebu kyslíku



pindolol	neselektivní s VSA	angina pectoris	antiangiózní	
----------	--------------------	-----------------	--------------	--

uterotonický - zvyšující sílu kontrakcí děložního svalstva

Zdroj: autor

Nepřímá sympatolytika

Podle mechanismu, kterým blokují adrenergní neurony, lze nepřímá sympatolytika rozdělit na tři skupiny:

- látky zabraňující uvolnění neurotransmiterů z postgangliového zakončení sympatiku (guanetidin – venodilatační účinky, hypotenzivum),
- látky vedoucí k poklesu hladiny neurotransmiterů v zásobních gangliích (reserpin – hypotenzivum),
- falešné prekuzory, což jsou látky, které vedou k syntéze neplnohodnotného neurotransmiteru (α -metyldopa – hypotenzivum).

Pro závažné nežádoucí účinky (ortostatická hypotenze, průjmy – guanetidin, deprese - reserpin) se dnes nepřímá sympatolytika užívají jen zřídka.

1.9 Cholinergní systém

Cholinergní systém ovlivňují agonisté či antagonisté muskarinových cholinergních receptorů – **receptorů M**, a nikotinových cholinergních receptorů – **receptorů N**. Podtypem nikotinových receptorů jsou receptory N_NR (neuronální typ) vyskytující se v gangliích a receptory N_MR (muskulární typ) na nervosvalové ploténce, kde dochází k přenosu vzruchu z motorického nervu na kosterní sval.

Cholinomimetika jsou látky stimulující (agonisté) všechny typy cholinergních receptorů, **cholinolytika** jsou anticholinergní látky (antagonisté), které receptory pro acetylcholin blokují. Látky označované jako **ganglioplegika** blokují N_N receptory v gangliích, **periferní myorelaxancia** blokují N_M receptory na nervosvalové ploténce.

Funkce parasympatiku ovlivňují **parasympatotropní látky** působením na cholinergní receptory M. Agonisté M receptorů se označují jako **parasympatomimetika**, jejich antagonisté jako **parasympatolytika**.

1.9.1 Cholinomimetika a parasympatomimetika

Stimulací cholinergních receptorů cholinomimetika napodobují účinky podráždění parasympatiku endogenním acetylcholinem (tabulka 1.2.). Muskarinové receptory jsou spřaženy s G-proteinem a podle hlavní tkáňové lokalizace můžeme rozlišit tři podtypy M-receptorů:

- **neuronální M1-receptory**, které se nacházejí především v CNS (zvyšují aktivitu nervových buněk), periferních neuronech a žaludeční sliznici;
- **kardiální M2-receptory** lokalizované v srdci (snižují srdeční činnost) a hladkých svalech;
- **M3-receptory** vyskytující se v exokrinních, slinných a jiných žlázách (zvyšují sekreci, zrychlují pohyb).

Podobně jako u sympatiku rozlišujeme podle mechanismu účinku přímo a nepřímo působící parasympatomimetika, většina přímých parasympatomimetik působí neselektivně, ovlivňuje rovněž receptory N a můžeme je proto označit jako cholinomimetika. Přímo působící agonisté stimulují receptory přímo na cílových strukturách parasympatiku, nepřímo působící

parasympatomimetika inhibují enzym **acetylcholinesterázu**, čímž dochází k zablokování metabolického rozkladu endogenního acetylcholinu a tím k jeho nadměrnému hromadění. Nejčastější indikací cholinomimetik je glaukom, mezi nežádoucí účinky patří zvýšené slinění (salivace), nauzea, zvracení.

Cholinomimetika, přímá parasympatomimetika

Acetylcholin je přirozený mediátor (neurotransmitter) parasympatiku. Působí na všech místech, kde jsou přítomny receptory pro acetylcholin – na efektech parasympatiku (M-receptorech), v gangliích (N_N receptorech) i na nervosvalové ploténce (N_M receptorech), hematoencefalitickou bariérou ovšem prakticky neproniká, takže centrální účinky nemá.

Při nervovém podráždění je acetylcholin uvolňován z vezikul směrem k cholinergním receptorům, rychle je rozkládán acetylcholinesterázou na acetát a cholin, který může být opět použit pro syntézu acetylcholinu. Velmi rychlý metabolický rozklad acetylcholinu je životně důležitý – při jeho nahromadění by docházelo k vysoké frekvenci cholinergních impulzů, jejichž následkem by byly vážné projevy jako dramatický pokles krevního tlaku, kolaps nebo bronchospasmus a dušení. Působení acetylcholinu je proto krátkodobé, terapeuticky se dnes prakticky nepoužívá.

Karbachol, metacholin, betanechol - jsou syntetické deriváty acetylcholinu, odolné vůči acetylcholinesteráze. Terapeuticky se dnes používá jen karbachol v očním lékařství pro vyvolání miózy.

Pilokarpin je přirozený alkaloid, používá se ke snížení nitroočního tlaku u glaukomu.

Parasympatomimetika nepřímá

Jako inhibitory acetylcholinesterázy zvyšují hladinu endogenního acetylcholinu, mají tedy účinky parasympatomimetické i cholinomimetické, působí neselektivně.

Podle délky trvání účinku rozlišujeme inhibitory acetylcholinesterázy: krátkodobé (dočasné) - **reverzibilní inhibitory** (kompetitivní antagonisté) a dlouhodobé až trvalé - **ireverzibilní inhibitory**.

Reverzibilní inhibitory

Mají podobnou chemickou strukturu jako acetylcholin (kvartérní amin), se kterým soutěží o vazebná místa acetylcholinesterázy, jejich obsazením blokuje rozklad acetylcholinu a zesilují (prodlužují) tak jeho účinky. Terciární aminy jsou lipofilní, snadno pronikají přes biologické membrány (včetně CNS a absorpce z GIT). Kvarterní aminy jsou naopak více hydrofilní, proto je jejich účinek spolehlivější při parenterálním podání.

Neostigmin je syntetický inhibitor, který má v molekule kvartérní dusík a proto se špatně resorbuje z trávicího traktu a prakticky neproniká do CNS. Působí tedy na periférii, kde nejen nepřímo aktivuje M-receptory a N-receptory, ale také působí přímo na N-receptory prostřednictvím kvartérní dusíkové báze. Používá se v terapii myasthenia gravis (zvyšuje svalový tonus) nebo jako antidotum kompetitivně působících myorelaxancií.

Poznámka: myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění charakterizované postsynaptickou poruchou nervosvalového přenosu, projevuje se výraznou svalovou slabostí.

Fysostigmin je přirozený alkaloid, který ve své molekule obsahuje terciární dusík. Na rozdíl od neostigminu s kvartérním dusíkem v molekule, se snadno resorbuje a proniká membránami, takže má i centrální účinky při kterých hrozí nežádoucí reakce. Terapeuticky se používá převážně lokálně v očním lékařství jako miotikum a pro snížení nitroočního tlaku.

Pyridostigmin je indikován podobně jako neostigmin u myastenii gravis, působí však déle, ale slaběji. Jeho účinků na hladké svalstvo vnitřních orgánů je využíváno při atonii (ztrátě napětí tonu svalů) v oblasti GIT (ustává peristaltika) a močového měchýře.

Irreverzibilní inhibitory

Dlouhodobou inhibicí acetylcholinesterázy způsobují **organofosfáty**, které se velmi pevně vážou na esterové místo molekuly enzymu, čímž dochází k zablokování jeho funkce. Organofosfáty jsou nepolární látky výborně prostupující membránami a tedy i do CNS, proto může velmi rychle dojít k intoxikaci, terapeuticky se dnes již nevyužívají, mají převážně toxikologický význam (např. při intoxikaci insekticidy, bojovými plyny).

1.9.2 Parasympatolytika

Jsou to antimuskarinové látky blokující účinky acetylcholinu na M-receptorech. Jako kompetitivní antagonisté mají minimální vnitřní aktivitu a vysokou afinitu k muskarinovým receptorům. Pokud mají ve své molekule terciální dusík, snadno se resorbují a pronikají membránami. Parasympatolytika mají poměrně širokou indikační oblast: působí na žlázy, oko, srdce, hladké svalstvo i na CNS. Již v nízkých dávkách tlumí sekreci slinných a potních žláz; vyšší dávky vyvolávají mydriázu, tachykardii, spasmolyticky působí v trávicím ústrojí a močových cestách; ve vysokých dávkách mají antiparkinsonický efekt a při otravách inhibitory acetylcholinesterázy působí jako antagonisté parasympatomimetik (atropin). Hlavními představiteli jsou alkaloidy lilkovitých rostlin – **atropin** a **skopolamin**. Indikací atropinu může být například prevence vagového reflexu (bradykardie, bronchospazmu) nebo zvýšené salivace, podává se rovněž jako premedikace před celkovou anestézií.

Některé významné účinky a přehled látek ovlivňujících periferní nervovou soustavu podává tabulka 1.5.

Tabulka 1.5: Účinky a přehled látek ovlivňujících periferní nervovou soustavu

	orgán/tkáň funkce	receptor	agonista (mimetikum)	účinek	antagonista a (lytikum)	účinek
sympatikus	cévy	α, β	katecholamin y	vazokonstrikce		
	cévy	α_1	fenylefrin	vazokonstrikce		
	krevní tlak	α_1	fenylefrin	zvýšení	prazosin	snížení
	krevní tlak	α_2	klonidin	snížení		
	oko	α_1	fenylefrin	mydriáza		
	bronchy	$\beta_2 > \beta_1$	salbutamol	bronchodilace		
	bronchy	$\beta_2 > \beta_1$	fenoterol	bronchodilace		
	děloha	$\beta_2 > \beta_1$	feneterol	tokolýza		
	srdce	β_1	dobutamin	kardiostimulace		
KVO	neselektivní			propranolol	antihypertenzní	

	KVO	neselektivní			fentolamin	antihypertenzní
	KVO	β_1			metoprolol	antihypertenzní
parasympatikus	oko	M	karbachol pilocarpin	snížení nitroočního tlaku		
	oko	nepřímý agonista	fysostigmin	snížení nitroočního tlaku		
	nervosvalový přenos	nepřímý agonista	neostigmin	zvyšuje svalový tonus		
	oko	M			atropin	mydriatický
	GIT	M			skopolamin	antiemetický

Zdroj: autor

2 Kardiovaskulární systém

Kardiovaskulární systém je tvořen srdcem a cévami, k léčbě a kompenzaci jeho poruch (srdeční selhání, hypertenze) se používá několik skupin léčiv. Srdeční činnost ovlivňují látky **kardiotropní** (antiarytmika, kardiotonika, antianginóza) cévy a krevní tlak antihypertenziva (vazodilatancia, diuretika), blokátory kalciových kanálů mají účinek jak na srdce (jako antiarytmika) tak na cévy a krevní tlak (jako vazodilatancia).

Příčinou srdečně-cévních onemocnění může být i ateroskleróza, na jejímž rozvoji se podílí vysoké hladiny krevních lipidů, proto lze ze širšího pohledu mezi látky používané k léčbě kardiovaskulárních onemocnění zahrnout i hypolipidemika.

2.1 Kardiotonika

Kardiotonika představují skupinu léčiv, které zvyšují srdeční výdej zvýšením síly srdeční kontrakce, tj. jde o skupinu léčiv s pozitivně inotropním účinkem. Nejdéle známou skupinou kardiotonik jsou digitalisová kardiotonika označovaná jako srdeční glykosidy. Účinky kardiotonik vykazují i některé inhibitory fosfodiesterázy a β -sympatomimetika (viz kapitola 1.8).

2.1.1 Srdeční glykosidy

Skupina léčiv rostlinného původu, jejichž účinky byly známy již před cca 3000 lety v Egyptě. **Glykosidy** se řadí ke steroidním látkám obsahujícím laktonový kruh a izolují se z Digitalis purpurea a lanata (náprstník červený a vlnatý), ze semen keřů Strophantus a z listů Helleborus niger (čemeřice), Adonis vernalis (hlaváček jarní), Convallaria maialis (konvalinka), aj.

Mechanismus účinku srdečních glykosidů spočívá v inhibici Na^+/K^+ ATPázy, vzestup intracelulární koncentrace sodíku následně zvyšuje vzestup koncentrace vápníku, který zesiluje intenzitu stahu a působí vzestup minutového srdečního výdeje. Kromě pozitivně

inotropního účinku vykazují též negativně chronotropní (zpomalují frekvenci) a dromotropní (zpomalují šíření vzruchu) efekt. V důsledku vzestupu intracelulární koncentrace vápníku se zvyšuje prostupnost membrány pro draslík, což vede ke zkrácení délky akčního potenciálu a zvýšení rychlosti spontánní diastolické depolarizace.

V současnosti je hlavní indikací srdečních glykosidů fibrilace síní se známkami srdeční insuficience. Pro antiarytmický účinek se využívají u supraventrikulárních tachykardií.

Zástupci: **digoxin**, methyldigoxin, digitoxin, ouabain (strofantin).

2.1.2 Inhibitory fosfodiesterázy

Inhibitory fosfodiesterázy inhibují enzym cAMP-dependentní fosfodiesterázu, která je zodpovědná za snižování koncentrace cAMP. Následkem útlumu fosfodiesterázy dochází k vzestupu cAMP, což vede ke zvýšené kontraktilitě myokardu, vyšší srdeční frekvenci a rychlosti vedení vzruchu, působí tedy pozitivně inotropně a chronotropně. Na periférii vedou k vazodilataci, čímž napomáhají vzestupu minutového výdeje srdečního a redukují plicní kapilární tlak.

Zástupci: amrinon, milrinon, piroximon.

2.2 Antiarytmika

Jako **arytmie** jsou označovány poruchy srdečního rytmu, které vznikají v důsledku odlišného vytváření nebo vedení elektrických vzruchů/impulzů v srdci. Elektrické impulzy normálně vznikají ve specializovaném převodním systému srdce v tzv. sinusovém uzlu, který se nachází v pravé srdeční síni. Elektrický vzruch se dále šíří svalovinou obou síní do síňokomorového uzlu, který je umístěn mezi oběma síněmi a slouží k regulovanému převodu elektrického podráždění ze svaloviny síní přes tzv. Hisův svazek na svalovinu komor. Zde elektrický vzruch způsobuje jejich koordinovaný stah. Srdce se normálně stahuje asi 60-100krát za minutu. Normální srdeční rytmus se nazývá rytmus sinusový.

Při srdečních arytmiích bývá rytmus srdce abnormálně pomalý tzv. **bradyarytmie** nebo naopak abnormálně rychlý tzv. **tachyarytmie**. U bradyarytmie může být buďto porušena normální tvorba elektrických vzruchů v sinusovém uzlu, kdy srdce pracuje pomalu, nebo jsou přítomny několikavteřinové výpady, nebo se jedná o poruchu vedení elektrických vzruchů ze síní na komory. V případě tachyarytmie se buď stane místem tvorby rychlých elektrických vzruchů (**extrasystoly**) jiná malá oblast svaloviny síní nebo komor, nebo dojde k poruše normálního šíření elektrických vzruchů a ty krouží v síních po mnoha měnících se okruzích (**fibrilace síní**).

V léčbě arytmií hrají důležitou úlohu:

- u bradyarytmií implantace **kardiostimulátoru**, který napodobuje normální činnost srdce a v případě poruchy tvorby normálních vzruchů v srdci srdce stimuluje úměrně stupni zátěže,
- u tachyarytmií kardioverze, defibrilace a **katetrizační a chirurgické ablace**, při kterých dochází s pomocí vysokofrekvenčního proudu k „spálení“ místa zodpovědného za vznik arytmií.

Z farmakologického hlediska se k léčbě arytmií využívají 4 skupiny léčiv – **antiarytmik** a řadí se do 4 tříd podle jejich vlivu na membránový akční potenciál:

I. blokátory Na⁺ kanálů

- II. blokátory β -receptorů,
- III. blokátory K^+ kanálů,
- IV. blokátory Ca^{2+} kanálů.

2.2.1 Antiarytmika I třídy - blokátory Na^+ kanálů

Blokáda rychlých sodíkových kanálů, které určují rychlost depolarizace membrány během akčního potenciálu, se využívá především v léčbě tachyarytmií. Podle způsobu ovlivnění akčního potenciálu se rozlišují tři podskupiny, kdy v dnešní době se využívají již pouze léčiva ze skupiny I.C.

A. prodlužují dobu akčního potenciálu, snižují rychlost repolarizace a zpomalují tak vedení vzruchu: chinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin

B. malý vliv na dobu akčního potenciálu, zvyšují rychlost repolarizace: lidokain, mezokain, mexiletin, fenytoin

C. prodlužují dobu akčního potenciálu, rychlost repolarizace není výrazně ovlivněna: propafenon, enkainid, flecainid.

2.2.2 Antiarytmika III třídy - blokátory K^+ kanálů

Blokáda draslíkových kanálů má za následek prodloužení akčního potenciálu a útlum působení sympatiku. Výrazně je zpomalena repolarizace. Blokátory draslíkových kanálů se užívají hlavně při fibrilaci síní a komorové tachykardii. Hlavním zástupcem je amiodaron. K dalším léčivům této skupiny se řadí: sotalol, dofetilid, ibutilid.

2.3 Antianginózní léčiva

Jednou z forem tzv. ischemické choroby srdeční (onemocnění koronárních tepen) je **Angina pectoris**, při které je omezené zásobování srdečního svalu okysličenou krví. Velmi často je příčinou ateroskleróza koronárních tepen, které jsou tak výrazně zúženy sklerotickými pláty a neumožňují dostatečný průtok krve. Příčina nedostatečného zásobení srdce kyslíkem však může být i jiná jako např. zúžení aortální chlopně, či výrazné zbytnění srdce při hypertrofické kardiomyopatii.

Angina pectoris se většinou projevuje tlakovou až svíravou bolestí za hrudní kostí, střílejší do spodní čelisti, levého ramene nebo až na vnitřní stranu levé paže. Potíže se charakteristicky objevují při tělesné zátěži, zejména v chladu a mizí obvykle během několika minut po přerušení zátěže.

Proces léčby anginy pectoris zahrnuje kombinaci režimových opatření, farmakoterapie k potlačení rozvoje aterosklerózy a farmakoterapie k zmírnění nebo odstranění potíží daných anginou pectoris. Další možností je chirurgická léčba (aortokoronární bypass) či koronární angioplastika.

Z režimových opatření je zásadním zákaz kouření, doporučuje se přiměřená fyzická aktivita se zapojením více svalových skupin (rychlá chůze, klus, jízda na kole, plavání, běh na lyžích, tretražéry) a úprava jídelníčku s omezením stravy s vysokým obsahem nasycených mastných kyselin.

Při léčbě anginy pectoris se využívají léky k potlačení rozvoje aterosklerózy, jako jsou léky snižující hladinu cholesterolu (statiny) nebo triacylglycerolů (fibráty), léčiva preventivně ředící krev a snižující shlukování krevních destiček (antikoagulační terapie – heparin,

warfarin, aspirin, plavix) a léčiva zlepšující projevy anginy pectoris – tj. odstranění nepoměru mezi potřebou a dodávkou kyslíku – **antianginózní léčiva**.

Jako antianginózní léčiva se využívají:

- organické nitráty,
- antagonisté vápenatých kanálů,
- adrenergní blokátory.

2.3.1 Organické nitráty

V buňkách se z molekul nitrovazodilatátorů uvolňuje molekula oxidu dusnatého, který aktivuje cytoplazmatickou guanylycyklázu, vytvořeným cGMP se následně aktivuje proteinkináza G, snižuje se koncentrace vápenatých kationů a tím dochází k relaxaci hladké svaloviny a dilataci cév. Jsou to léčivé přípravky první volby u léčby anginy pectoris, především akutních záchvatů.

Zástupci: nitroglycerin, isosorbiddinitrát, isosorbidmononitrát, amylnitrit.

2.4 Antihypertenziva

Léčivé přípravky, které mají za úkol snižovat hodnoty krevního tlaku (TK) se nazývají **antihypertenziva**. Hodnoty krevního tlaku jsou podmíněny minutovým srdečním výdejem (MV) a periferní rezistencí v arteriolách (PR): $TK = MV * PR$. Čím větší je minutový srdeční výdej, nebo čím větší je rezistence v arteriolách, tím vyšší je krevní tlak. Jako maximální fyziologická hodnota krevního tlaku je udávána hladina systolického tlaku 130 mm Hg a hladina diastolického tlaku 80 mm Hg, tedy hodnota tlaku 130/80. Celosvětový trend zdravotnických organizací je neustále snižování této maximální hodnoty.

Onemocnění, při němž jsou hodnoty krevního tlaku nad touto maximální hladinou, se označuje jako hypertenze. Rozlišují se dva typy, a to **primární tzv. esenciální** hypertenze (neznámá příčina) a **sekundární neboli symptomatická** hypertenze (hypertenze je příznakem jiného onemocnění).

Podle pokročilosti hypertenze jsou rozlišována 3 stádia:

- I. stádium = lehká hypertenze: bez orgánových změn;
- II. stádium = středně těžká hypertenze: alespoň u jednoho z orgánů došlo k orgánovým změnám (např. hypertrofie levé komory, proteinurie, angiopatie, poškození parenchymu ledvin a jejich důsledkům, jako je proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v plazmě);
- III. stádium = těžká hypertenze: již došlo k morfologickým změnám orgánů s poškozením jejich funkce.

Těžká akutní forma, kdy dojde k prudkému vzestupu krevního tlaku, se označuje jako **hypertenzní krize**.

Ke snížení krevního tlaku přispívá snížená konzumace soli (< 6 g NaCl/den) a alkoholu, omezení kouření, snížení tělesné hmotnosti, pravidelná fyzická aktivita, omezení stresu a zvýšený příjem nenasycených mastných kyselin a iontů K^+ , Ca^{2+} a Mg^{2+} .

K léčbě hypertenze se využívá několik různých skupin farmak, a to buďto jednotlivá farmaka samostatně nebo farmaka z různých skupin v kombinaci.

Používaná farmaka:

- sympatotropní farmaka;
- vazodilatancia;

- diuretika;
- blokátory vápníkových kanálů;
- inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu II.

2.4.1 Sympatotropní farmaka

Sympatotropní farmaka působí pokles periferní cévní rezistence, redukcí srdeční činnosti a hromadění krve v kapacitním řečišti, což má za následek snížení krevního tlaku.

Podle formy účinku rozlišujeme:

- látky s periferními účinky - blokátory adrenergických receptorů (blokátory β -receptorů, blokátory α -i β -receptorů, blokátory α -receptorů), periferní sympatolytika, ganglioplegika;
- látky s centrálními účinky;
- látky s kombinovanými účinky.

Podrobněji o sympatotropních látkách pojednává kapitola 1.8.

2.4.2 Vazodilatancia

Přímá vazodilatancia způsobují dilataci hladké svaloviny cév, což vede ke snížení periferní cévní rezistence, aniž by došlo k ovlivnění kompenzačních mechanismů organismu, které jsou zprostředkovány baroreceptory, sympatickými nervy a systémem renin-angiotenzin-aldosteron.

Způsob jejich účinku, kdy aktivují renin-angiotensinový systém, vede k zadržování tekutin a následné expanzi extracelulárního objemu, na druhé straně, tím že dilatují renální arterioly, není omezen průtok ledvinami. Neovlivňují ani sexuální funkce.

K hlavním skupinám/zástupcům přímých vazodilatací, které ovlivňují arterioly, se řadí: **hydralaziny** (endralazin, dihydralazin), **minoxidil** (určen pro léčbu těžkých hypertenzií, užívá se v kombinaci s diuretiky a β -blokátory) a **diazoxid** (stabilizuje membrány, ztěžuje vazokonstrikci, užívá se u urgentních stavů a podává se intravenózně). Jak arterioly, tak žíly ovlivňuje **nitroprussid sodný**, který se aplikuje intravenózně a má velmi rychlý nástup účinku, který však mizí po ukončení infuzní terapie.

2.5 Diuretika

Diuretika jsou léčiva, která svým působením zvyšují objem vylučované moči, tj. vyvolávají **diurézu**. Využívají se k odstranění nadbytečného množství tekutin a soli z organismu (zmenšují otoky), při intoxikacích, v léčbě hypertenze, alkalózy, či diabetes insipidis renalis. Diuretika je možné rozdělit podle místa působení, mechanismu účinku či podle intenzity účinku.

2.5.1 Diuretika působící v proximálním a distálním tubulu

V **oblasti proximálního tubulu** působí diuretika, která působí jako **inhibitory karboanhydrázy**. Karboanhydráza je enzym vyskytující se v lumenální membráně proximálního tubulu a katalyzuje disociaci kyseliny uhličitě na oxoniové kationy vylučované do moči a hydrogenuhličitanové anionty reagující s Na^+ . Používají se k **zablokování vstřebávání bikarbonátů**. Využívají se k léčbě glaukomu, metabolické alkalózy, pomocný

lék u epilepsie. Jako inhibitory karboanhydrázy slouží acetazolamid, dichlorfenamid, dorzolamid.

Diuretika působící v **oblasti distálního tubulu** jsou nejčastěji užívaná diuretika, která se využívají i samostatně při léčbě hypertenze. Z chemického hlediska se jedná o sulfonamidy a hlavními představiteli jsou látky označované jako **thiazidy**. Thiazidy blokují symport Na^+ a Cl^- a vylučování Ca^{2+} . Jedná se o středně silná diuretika. Zástupci: hydrochlorthiazid, chlortalidon, indapamid, clopamid, cykletanin.

2.5.2 Diuretika působící v Henleově kličce

Diuretika působící v rozšířené části Henleovy kličky jsou velmi silná a vysoce účinná diuretika ovlivňující symport chloridových, sodných a draselných iontů v lumenální membráně, inhibují reabsorpci NaCl a snižují kladný potenciál plynoucí z recirkulace K^+ , což má za následek vyšší exkreci Mg^{2+} a Ca^{2+} . Indikována jsou u plicního edému s ostatními edematózními stavy, akutní hyperkalcémie hyperkalémie či akutního renálního selhávání.

Zástupci: **furosemid**, muzolimin, etozilin, kyselina ethakrynová.

2.5.3 Diuretika šetřící kalium

Diuretika šetřící kalium působí ve sběrném kanálku a v dolní části distálního tubulu jako antagonisté aldosteronu, a to buďto jako přímí antagonisté aldosteronu na mineralokortikoidních receptorech (př. **spironolakton**) nebo inhibicí Na^+ transportu iontovými kanály v lumenální membráně a tím snižují i únik draslíku (př. triamteren, amilorid). Patří mezi relativně slabá diuretika, používají se zejména v kombinaci s thiazidy nebo kličkovými diuretiky.

2.5.4 Diuretika zvyšující exkreci vody – osmotická diuretika

Jako **osmotická diuretika** se používají osmoticky aktivní látky, které se nereabsorbují v ledvinných tubulech zpět do oběhu a strhávají s sebou i vodu a odpovídající množství rozpuštěných látek. Využívají se především při léčbě intoxikací, u glaukomů, oligurie jako profylaxe renální insuficience během operací. Zástupci: 10-20 % roztok mannitolu, močovina.

2.6 Blokátory kalciových kanálů

Blokátory Ca^{2+} kanálů selektivně inhibují průchod vápenatých iontů přes membránu do buňky, což má za následek dilataci hladké svaloviny, kdy nejcitlivější je hladká svalovina cév, méně citlivé potom svaly bronchů a gastrointestinálního traktu a ještě méně hladká svalovina dělohy. Blokátory Ca^{2+} kanálů dále snižují inotropii (kontraktilitu) myokardu, minutový výdej srdce a vodivost.

Podle působení můžeme rozlišit blokátory Ca^{2+} kanálů:

- I. generace: do této skupiny se řadí non-dihydropyridiny (**verapamil**, diltiazem) a dihydropyridin **nifedipin**;
- II. generace – dihydropyridiny (isradipin, felodipin, nitrendipin, nisoldipin, **amlodipin**, lacidipin, barnidipin), které se vyznačují vysokou selektivitou k cévám a postrádají účinky na srdce, proto je nelze využít v léčbě arytmií.

2.7 Látky ovlivňující renin-angiotensinový systém

Renin-angiotensinový systém (RAS) řídí rovnováhu tekutin a elektrolytů v organizmu, působí tedy jako jeden z hlavních neurohumorálních regulátorů fyziologické homeostázy a hraje důležitou úlohu při regulaci objemu krve a krevního tlaku. Renin je uvolňován z juxtaglomerulárních buněk renálních arterioli, a to na základě několika různých podnětů:

- a) pokles přívodu NaCl do distálního tubulu,
- b) pokles průtoku krve aferentní arterioli,
- c) aktivace β 1-adrenoreceptorů v oblasti juxtaglomerulárních buněk,
- d) aktivace prostaglandinů a prostacyklinů.

Naopak uvolňování reninu je blokováno:

- a) β -blokátory,
- b) inhibitory cyklooxygenázy,
- c) inhibitory reninu.

Uvolněný renin katalyzuje přeměnu angiotenzinogenu na angiotenzin I (schéma 1). Angiotenziny (I, II, III) jsou oligopeptidy vyznačující se vazokonstrikčními účinky, nejsilněji angiotenzin II, nejméně naopak angiotenzin I. **Angiotenzin II** vzniká z angiotenzinu I, kdy přeměna je katalyzována **angiotenzinkonvertujícím enzymem (ACE)**, schéma 2). Angiotenzin II kromě vazokonstrikčních účinků stimuluje srdeční frekvenci, stimuluje sympatický nervový systém a stimuluje sekreci aldosteronu v kůře nadledvin, což vede ke zvýšené reabsorpci Na^+ v proximálním tubulu, zvýšenému uvolňování K^+ v distálním tubulu a katecholaminů v dřeni nadledvin a zvýšenému napětí sympatiku. Přeměna angiotenzinu II na angiotenzin III je katalyzována angiotenzinázou (schéma 3).

- (1) angiotenzinogen -----renin-----→ angiotenzin I
- (2) angiotenzin I ----- ACE-----→ histidin + leucin + angiotenzin II
- (3) angiotenzin II -----angiotenzinázy----→ angiotenzin III

Z farmakologického hlediska se využívají ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II.

2.7.1 ACE inhibitory

Podání **ACE inhibitorů** vede k poklesu tvorby angiotenzinu II a ke kumulaci bradykininu, neboť ACE kromě přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II, katalyzuje též štěpení bradykininu, který má vazodilatační účinky, důsledkem je dilatace arterioli i venul a snížení krevního tlaku. V ledvinách stoupá vylučování Na^+ a vody a klesá vylučování K^+ . Nedochozí však ke změně srdeční frekvence či minutového výdeje.

Podávání ACE inhibitorů vede k regresi už rozvinutých hypertrofických změn na cévách a srdci.

Mohou se aplikovat buď v aktivní formě (kaptopril, lisinopril) nebo častěji jako proléčiva, která se v játrech metabolizují na aktivní látku. Využívají se při léčbě hypertenze, chronického srdečního selhávání, u infarktu myokardu a diabetické nefropatie.

Zástupci: kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, spirapril, trandolapril.

2.7.2 Antagonisté angiotenzinu II

Selektivní antagonisté receptoru pro angiotenzin II (např. losartan) výrazně potlačují účinky RAS, neboť inhibují účinky angiotenzinu II vzniklého i jinou cestou než přeměnou z angiotenzinu I. Efekt terapie je srovnatelný s ACE inhibitory. Nedochází zde k nežádoucím účinkům vyplývajícím z kumulace bradykininu ve tkáních. Jejich působení vede k poklesu systolického i diastolického krevního tlaku, bez vzniku reflexní tachykardie, nástup jejich účinku je pomalý.

Zástupci: losartan, irbesartan, kardesartan, valsartan, telmisartan.

3 Gastrointestinální trakt

Gastrointestinální trakt neboli trávicí ústrojí slouží k trávení a vstřebávání živin. Trávicí ústrojí je možno podle funkce rozdělit na tři oddíly: první oddíl zahrnuje ústa, jícen a žaludek, kde dochází k rozmělnění potravy a jejímu natrávení, druhý oddíl tvoří tenké střevo od duodena po ileokolický sfinkter a tlusté střevo pak představuje třetí oddíl trávicího traktu. V tenkém střevě probíhá trávení a vstřebávání až 90 % živin, v tlustém střevě ještě též probíhá resorpce, ale hlavně zde dochází ke sběru odpadních látek, zahuštění a vyloučení zbytků. Do procesu trávení a vstřebávání živin jsou zapojeny mnohé mechanismy, kde některé jsou autonomní, tedy závislé přímo na vlastnostech příslušné hladké svaloviny a jiné fungují na základě viscerálních reflexů nebo účinků gastrointestinálních hormonů. V prvním oddíle trávicí soustavy je motorická aktivita vykonávána prostřednictvím příčně pruhované svaloviny. Mezi proximálním a distálním žaludkem se nachází tzv. pacemakerová oblast, kde s největší frekvencí vznikají vlny bazálního elektrického rytmu hladké svaloviny (kontrakce a relaxace vláken hladké svaloviny), které jsou podstatou peristaltických pohybů, jimiž je potrava posouvána dále trávicí trubicí.

3.1 Léčiva dutiny ústní

Trávení a vstřebávání živin začíná již v dutině ústní, kde slinné žlázy denně produkují okolo 1,5l slin (pH 7,0). Sliny obsahují jednak **ptyalin**, který začíná štěpit škrob a dále **mucin**, který má mnoho rozličných funkcí (napomáhá polykání potravy, usnadňuje pohyb jazyka, má antimikrobiální účinky, atd.). Sekrece slin je regulována prostřednictvím vegetativního nervstva: stimulací sympatiku dochází k sekreci hustých vazkých slin, zatímco stimulace parasympatiku vyvolává hojnou sekreci řídkých slin.

Snížená sekrece slin je spojena s některými patologickými stavy a především s blokadou parasympatiku. Zvýšenou sekreci slin vyvolávají látky stimulující vegetativní nervový systém či látky s hořkou chutí.

Sekreci slin je možno stimulovat s pomocí tzv. amar, tyto látky stimulují nejenom sekreci slin, ale zvyšují i chuť k jídlu a stimulují žaludeční sekreci. **Amara (hořčiny)** představují různorodou skupinu látek s hořkou chutí – využívají se extrakty (tinkтуры) z některých rostlin jako např. z kořene hořce, nati pelyňku, zeměžluče či vachtového listu. Běžně se podávají asi 15 minut před jídlem a mohou být účinné pouze za předpokladu funkčně schopných sekrečních orgánů.

Většina ostatních přípravků užívaných v ústní dutině spadá mezi běžné hygienické prostředky, jako jsou různé ústní vody a zubní pasty.

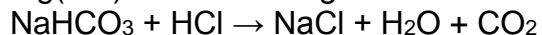
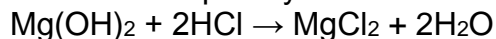
3.2 Léčiva ovlivňující funkci žaludku

Při polykání prochází potrava jícnem a postupně se dostává do žaludku, kde poté nastává mísení a rozmělnění potravy a trávení živin. Mísení potravy je umožněno tonickými kontrakcemi, kývavými a peristaltickými vlnami. Motilita žaludku je tlumena tzv. enterogastrickým reflexem (dán rozpětím duodena a hodnotou pH) a hormonem **enterogastrinem** uvolňovaným z duodenální sliznice při příliš vysokém obsahu tuků v potravě či při kyselé reakci střevního obsahu. K stimulaci žaludeční motility dochází stimulací vazu. Se změnou žaludeční motility je spjata i změna intenzity žaludeční sekrece. V průměru žaludek denně vyprodukuje asi 3l sekretu. Žaludeční sekret je tvořen vodou, trávicími enzymy, kyselinou chlorovodíkovou, mucinem, vnitřním faktorem pro vstřebávání vitamínu B a ionty. Ionty H^+ jsou do žaludečního lumen uvolňovány prostřednictvím H^+/K^+ -ATPázy tzv. **krycími buňkami** (parietálními buňkami) žaludeční sliznice, které jsou přednostně stimulovány **histaminem** (působí prostřednictvím H_2 -receptorů), ale mohou být stimulovány přímo **acetylcholinem** (působí prostřednictvím M_3 -receptorů) či **gastrinem**. Acetylcholin (působí prostřednictvím M_1 -receptorů, je uvolňován ze zakončení vazu) a gastrin (uvolňován G-buňkami žaludečního antra) jsou jinak hlavními stimulanty **buněk podobných enterochromafinním**, které uvolňují histamin. Sekrece HCl může být dále zvýšena působením glukokortikoidů, které zároveň tlumí sekreci mucinu a mění jeho složení. Inhibitori sekrece HCl způsobují prostaglandiny, které naopak **hlavní buňky** žaludku stimulují k produkci žaludečního hlenu a uvolňování iontů HCO_3^- . Za fyziologických podmínek existuje rovnováha mezi tvorbou ochranné vrstvy hlenu a uvolňováním HCl.

3.2.1 Antacida

Při „překyselení“ žaludku vlivem např. dietní chyby či abúzu alkoholu a při lehkých formách refluxní choroby jícnu se mohou podávat látky, které snižují koncentraci H^+ v žaludeční šťávě, tedy zvyšují její pH. Sekundárním účinkem je snížení aktivity pepsinu. Tyto látky se nazývají **antacida** a jsou to látky bazického charakteru. Ideálně by antacida měla zvyšovat hodnotu pH žaludeční šťávy nad 3,5. Důležité je, aby antacida působila lokálně – tedy přímo v žaludeční šťávě, a nedocházelo k jejich resorpci, která by mohla mít za následek porušení acidobazické homeostázy organismu. Antacida se podávají mezi jednotlivými jídly, asi tak 1-3 hodiny po jídle.

Rozlišována jsou antacida koloidní neboli adsorpční, což jsou nerozpustné sloučeniny s pufovací schopností a relativně pomalejším nástupem účinku a reaktivní antacida neutralizující HCl v žaludku. Reaktivní antacida působí velmi rychle, ale často též působí stimulaci další sekrece žaludeční šťávy. K užívaným koloidním antacidům patří hydroxid hlinitý – $Al(OH)_3 + 3HCl \rightarrow AlCl_3 + 3H_2O$, častým vedlejším účinkem je zácpa. Z reaktivních antacid jsou dnes využívány hydroxid hořečnatý, hydrogenuhličitan sodný (tzv. jedlá soda) či uhličitan vápenatý.



3.2.2 Látky snižující sekreci HCl

Podle nových přístupů k léčbě jsou dnes nejužívanějšími látkami, které slouží ke snížení sekrece HCl **H_2 -antihistaminika** a **inhibitory protonové pumpy**. Na významu tak ztratila nejen dříve hojně využívaná antacida, ale též **selektivní M_1 parasymphatolytika**.

Selektivní M_1 parasymptolytika blokují M_1 -receptory, tedy vazbu acetylcholinu a stimulaci buněk podobných enterochromafinním. Jedinou užívanou látkou je **pirenzepin**.

H_2 -antihistaminika jsou velmi účinnými látkami ke snížení tvorby HCl, protože blokují H_2 -receptory krycích buněk, tedy navázání jejich hlavního stimulantu – histaminu. K užívaným účinným látkám se řadí cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin a roxatidin.

Inhibitory protonové pumpy H^+/K^+ -ATPázy jsou velmi účinnými látkami, které zbraňují sekreci HCl z parietálních buněk, aniž by ovlivnily sekreci pepsinu. Podávají se většinou ve formě prolátek, které se v žaludku v přítomnosti iontů H^+ přemění na reaktivní metabolity a ty se váží na SH-skupiny protonové pumpy, což vede k její ireverzibilní inhibici. Zástupce: omeprazol.

3.2.3 Acida

Acida jsou léčiva používaná při deficitu HCl, která se podávají při hypoaciditě, achlorhydrii (deficit HCl) či achylii (deficit sekrece žaludečních šťáv). HCl se podává ve vazbě na organickou sloučeninu, která se v žaludku rozkládá a uvolňuje se tak HCl, příkladem takové látky je hydrochlorid betainu, který se většinou podává ještě v kombinaci s pepsinem.

3.2.4 Antiemetika

Antiemetika jsou léčiva potlačující pocit na zvracení (tzv. **nauzeu**) či vlastní zvracení. Zvracení je stimulováno aferentními podněty jdoucími do centra zvracení nebo jeho přímou stimulací. Důsledkem je inhibice žaludeční motility a vyvolání zvracení. Na regulaci zvracení se podílí mimo centra zvracení ještě chemorecepční spouštěcí zóna, která reaguje na látky s emetickými účinky. Nauzea a zvracení mohou být různého původu – jednak jsou to tzv. kinetózy (mořská nemoc, zvracení při cestování v dopravních prostředcích), dále zvracení u některých funkčních poruch GIT, těhotenské zvracení, zvracení po operacích a úrazech hlavy, zvracení při vysokém nitrolebním tlaku nebo zvracení provázející ozařování při protinádorové léčbě.

Na vyvolání zvracení se podílejí dopaminové, histaminové a serotoninové receptory. Proto látky blokující tyto receptory vykazují antiemetické účinky, využívají se antihistaminika, antagonisté dopaminových receptorů D_2 (fenothiaziny – perfenazin, flufenazin, butyrofenony, benzamidy) či inhibitory receptorů pro serotonin (ondansetron, granisetron, tropisetron), které se používají u těžkých zvracení způsobených protinádorovou chemoterapií.

3.3 Léčiva ovlivňující funkci střev

Střeva představují nejdelší část trávicího traktu navazující na žaludek a končící řitním otvorem. Rozlišuje se tenké a tlusté střevo, kdy v tenkém střevě probíhá enzymatické štěpení ze žaludku natrávené potravy a vstřebávání jednotlivých živin sliznicí. V tlustém střevě je pak reabsorbována ze střev voda a dochází tak k zahuštění nevstřebaných zbytků, které jsou pak z těla vylučovány. Porušení absorpční funkce střeva může vést k průjmům v případě snížené absorpce tekutin či naopak k zácpám. K léčbě průjemových onemocnění se využívají **antidiarika**, pro léčbu zácpy pak **laxancia** (průjmadla).

3.3.1 Laxativa

Laxativa (laxancia) podporují vyprazdňování střev a jsou využívána k symptomatické léčbě zácpy (odstraňují symptom nikoliv příčinu zácpy). Zácpa může být projevem jiného onemocnění (tzv. **symptomatická zácpa**) nebo může být způsobena poruchou evakuace (tzv. **primární zácpa**).

Podle mechanismu účinku se laxativa dělí na:

- a) laxativa zvětšující a změkčující střevní obsah,
- b) laxativa snižující absorpci vody a elektrolytů ve střevní sliznici,
- c) laxativa zvyšující střevní motilitu.

Laxativa zvětšující a změkčující střevní obsah

Látky zvětšující střevní obsah nazývané též **objemová laxativa** ve střevě bobtnají, zvětšují svůj objem a dráždí střevní peristaltiku, čímž dochází k defekaci. Preventivním prostředkem proti zácpě je dieta bohatá na vlákninu. Objemová laxativa působí stejně jako přirozená vláknina a jsou to látky obsahující buďto přirozeně se vyskytující (psyllium, agar) nebo synteticky připravené (methylcelulóza, etulóza) nestavitelné polysacharidy, které se nevstřebávají. Podmínkou jejich účinku je dostatečný přívod vody.

K užívaným **změkčujícím laxativům** patří tekutý parafín, který se z gastrointestinálního traktu téměř nevstřebává, brání vstřebávání látek rozpustných v tucích a působí změkčení stolice. Vhodný je k jednorázovému a krátkodobému podávání, a to v případech bolestivé defekace či při zánětlivém poškození střevní sliznice.

Laxativa snižující absorpci vody a elektrolytů ve střevní sliznici

Jsou to osmoticky aktivní látky, které se ze střeva velmi špatně vstřebávají a vážou na sebe vodu a tím zředují střevní obsah a zvětšují jeho objem, následně stimulují motilitu střeva a vyvolávají během cca 3 hodin vodnatou stolicí. Rozlišují se tzv. **salinická laxativa** (Mg_2SO_4 , Glauberova sůl – Na_2SO_4) a tzv. **osmotická laxativa** (laktulóza, laktitol). V podobě čípků se podává lokálně osmotickým mechanismem působící projímadlo – glycerol, které je vhodné k obnovení vyhaslého defekačního reflexu.

Laxativa zvyšující střevní motilitu

Laxativa zvyšující střevní motilitu se někdy nazývají též **kontaktní či stimulační projímadla** a jsou určena jen ke krátkodobé aplikaci. Jejich dlouhodobé užívání může vést k poškození motorické a sekreční funkce tlustého střeva. Mezi hlavní zástupce se řadí **antrachinony**, které jsou rostlinného původu, ve střevě se rozkládají na účinné metabolity a způsobují dráždění sliznice tlustého střeva a tlumí vstřebávání Na^+ a vody. Při perorální podání se jejich účinek dostavuje po více jak 6 hodinách. Dalšími užívanými stimulačními laxativy jsou **difenylmetanové deriváty** (bisakodyl, pikosulfát, fenolftalein), což jsou syntetická laxativa, která stimulují senzitivní nervová zakončení v tlustém střevě a tím ovlivňují reflexy zesilující motilitu střev. Jejich účinek se při rektální aplikaci dostavuje během 30 minut.

3.3.2 Antidiaroika

Látky, které se využívají v terapii průjmů, jsou souhrnně označovány jako **antidiaroika**. Průjmy jsou spojeny s velkou ztrátou tekutin a elektrolytů, která vede k dehydrataci organismu, dále s poruchou vnitřního prostředí organismu a bolestmi břicha. Druh

podávaných antidiaroidů závisí na příčině průjemového onemocnění. Při infekčních průjmech se k léčbě využívají **antibiotika** nebo **chemoterapeutika**, při intoxikacích potravou se podávají **adsorbencia**.

Adsorbencia jsou látky s velkým aktivním povrchem schopné na sebe vázat nejrůznější toxiny a tělu nebezpečné látky, které jsou následně vyloučeny stolicí. Nejčastěji užívanými střevními adsorbencii jsou adsorpční (aktivní) uhlí, diosmektit (Smecta) či pektiny.

U infekčních průjmů se k léčbě využívají **střevní dezinficiencia**. Nejužívanějšími jsou bakteriostaticky, fungistaticky a antiprotozoárně působící kloroxin (dichlorochinolol, např. Endiaron) či nifuroxazid (např. Ercefuryl), který poškozuje bakteriální DNA a komplexně narušuje bakteriální metabolismus a tak bakterie zabíjí.

U dlouhotrvajících průjmů či farmakologicky navozených průjmů se využívají **opioidní obstipancia**, která snižují motilitu GIT a mají obstipační účinky (tedy mohou nejen zastavit průjem, ale i vyvolat zácpu). Jako opioidní obstipancia se využívají periferně účinní **opioidní agonisté**, jako např.: loperamid (např. Imodium).

3.3.3 Spazmolytika trávicího traktu

Spazmolytika jsou léčiva, která uvolňují stahy hladkého svalstva (křeče). Podle mechanismu jejich působení můžeme rozlišit:

a) neurotropní spazmolytika, která působí prostřednictvím receptorů vegetativního nervového systému a řadí se mezi anticholinergní látky (př. atropin, skopolamin, oxyfenonium),

b) muskulotropní spazmolytika, která působí přímo na buňkách hladkého svalstva (př. papaverin, drotaverin, alverin, trimebutin).

Stejná spazmolytika se užívají jak k léčbě spasmů trávicího traktu tak uropoetického systému. Někdy se v léčbě využívají kombinované přípravky, které kromě spazmolytika obsahují i analgetikum, tyto látky jsou označovány jako **spazmoanalgetika**.

3.3.4 Střevní protizánětlivé látky

Akutní zánětlivá onemocnění střev, která jsou vyvolána mikroorganismy, se v závažnějších případech léčí **antibiotiky** a **chemoterapeutiky**. Speciální léčiva jsou potřebná při léčbě chronických zánětlivých onemocnění střev, jakými jsou Crohnova choroba a ulcerózní kolitida. V léčbě chronických zánětů střev se využívají především **aminosalicyláty**, a to hlavně mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová). Toto léčivo působí na sliznici tlustého střeva z lumenální strany a předpokládá se, že inhibuje tvorbu mediátorů zánětu.

V léčbě nespecifických zánětů střev mohou najít uplatnění též k lokálnímu použití určená **imunosupresiva** (např. ciklosporin, merkaptopurin) a kortikoidy (hydrokortizon, prednizolon, prednizon).

3.3.5 Antihemoroidalia

Antihemoroidalia se využívají v rámci konzervativní léčby hemoroidů a podávají se lokálně ve formě mastí či čípků. Jejich alternativou je chirurgický zákrok. Jsou to léčiva složená z několika různě působících látek – obsahují protizánětlivé látky (např. kebumon), bakteriální lyzáty a lokální anestetika (např. lidokain). K léčbě krvácejících hemoroidů se využívají přípravky se sklerotizujícím účinkem (např. polidokanol).

3.4 Léčiva užívaná u chorob žlučníku

Žlučník je vakovitý orgán uložený na spodině jater sloužící ke skladování a úpravě **žluči**, která je vytvářena **v játrech**, největší podíl tvoří voda a dále obsahuje žlučové kyseliny (kyselina cholová, chenodeoxycholová), pigmenty (bilirubin, biliverdin), hlen, mastné kyseliny, cholesterol, fosfolipidy a anorganické soli. Jaterní žluč je izotonická a složením iontů podobná krevní plazmě. Žlučníková žluč je koncentrovanější a má nižší pH než jaterní žluč. Žlučovými cestami se žluč dostává do tenkého střeva, kde se účastní trávicích procesů, především se podílí na vstřebávání tuků ze střeva. 95 % žlučových kyselin je ze střev resorbováno a transportováno zpět do jater.

3.4.1 Cholagoga

Látky působící zvýšenou sekreci žluče a větší odtok žluče ze žlučníku se označují jako **cholagoga** nebo též **choleretika**. Mezi choleretika se řadí celá řada látek rostlinného původu (extrakty z fenyklu, boldovníku, máty pepřné), či syntetická choleretika jako je hymekromon či fenipentol. Sekreci žluči zvyšují též žlučové kyseliny (užívá se semisyntetická látka – kyselina dehydrocholová).

3.4.2 Látky určené k rozpuštění žlučových kamenů

Ve žlučníku a žlučových cestách se při nadměrném množství cholesterolu či nekonjugovaného bilirubinu ve žluči vytvářejí žlučové kameny. Snížení tvorby cholesterolu tak vede k útlumu tvorby dalších žlučových kamenů a některé již existující se mohou částečně rozpouštět. Ke snížení tvorby cholesterolu se využívají kyselina chenodeoxycholová, která inhibuje 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktázu (HMG-CoA reduktázu) a kyselina ursodeoxycholová, která inhibuje střevní absorpci žlučových kyselin a tlumí jaterní syntézu cholesterolu.

4 Endokrinní systém

Endokrinní systém je tvořen žlázami s vnitřní sekrecí (hypofýza, štítná žláza, kůra a dřev nadledvin, gonády, epifýza, insulární aparát pankreatu a příštítná tělíska), kterými jsou produkovány hormony, což jsou látky různého chemického složení s regulační funkcí. Lze je rozdělovat na základě jejich původu, tedy podle žláz, ve kterých jsou vytvářeny, podle jejich chemického složení a podle mechanismu jejich působení.

Podávání hormonů může být indikováno:

- a) v případě nedostatku hormonu tzv. substituční léčba,
- b) k úpravě endokrinních či metabolických abnormalit,
- c) k úpravě neendokrinních poruch (imunosupresivní, protinádorová léčba),
- d) za účelem diagnostiky funkčnosti endokrinních žláz.

Přehled hormonů z hlediska jejich terapeutického využití je uveden v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1: Hormony a jejich terapeutické využití

Hormon	Funkce	Terapeutické využití
Somatotropin	- podporuje růst prakticky všech buněk a tkání (nejdůležitější kostní a	- terapie poruch růstu
–		

růstový hormon (STH)	svalová tkáň) - ovlivňuje vychytávání glukosy buňkami	
Thyreotropin (TSH)	- stimuluje folikulární buňky štítné žlázy k uvolňování T3 a T4	- dříve využíván k diagnostice hypofunkce štítné žlázy
Adrenokortikotropní hormon (ACTH)	- stimuluje produkci kortikosteroidů v kůře nadledvin	- diagnostika insuficience nadledvin - substituční lék (užívá se analog tetrakosaktid)
Folikuly stimulující hormon – folitropin (FSH)	- ovlivňuje zrání spermií v semenotvorných kanálcích - stimuluje tvorbu sexuálních steroidů ve vaječnicích - podílí se na cyklických změnách funkce ženských reprodukčních orgánů	- léčba anovulačních cyklů a amenorey - při poruše zrání folikulů a u polycystických ovárií - u mužů při poruše spermatogeneze
Oxytocin	- uplatňuje se při reprodukci, hlavně při porodu a během laktace	- v porodnictví k indukci porodu
Vasopresin - adiuretin	- reguluje příjem a výdej vody - zajišťuje stálost vnitřního prostředí – udržuje poměr mezi obsahem vody v buňkách a v extracelulární tekutině a jejím celkovým objemem	- léčba diabetes insipidus - jeho deriváty se využívají jako silné vazokonstriční látky (ornipresin, terlipresin)
Somatorelin	- stimuluje sekreci a biosyntézu STH	- k zjištění schopnosti sekrece růstového hormonu
Somatostatin	- inhibuje sekreci TSH a sekreci a biosyntézu STH - tlumivé účinky na sekreci v GIT - antiproliferativní účinky - snižuje žilní průtok v oblasti GIT	- u akutní hemoragie jícnových varixů - u gastroduodenálních vředů - prevence komplikací před chirurgickým výkonem v oblasti pankreatu
Tyreoliberin (TRH)	- řídí a stimuluje výdej a tvorbu TSH	- jako test tyrotropní a laktotropní funkce hypofýzy - k diagnostice poruch štítné žlázy
Gonadoliberin (GnRH)	- stimuluje výdej a syntézu LH a FSH v gonadotropech	- jako stimulační test - k navození fertility - k inhibici jeho funkce se využívá jeho antagonist cetrorelix , či ganirelix, který oddaluje ovulaci
Prolaktin inhibující faktor (PIF)	- řídí výdej prolaktinu - jedná se o dopamin	- u hyperprolaktinemií jsou podávána analoga dopaminu jako např.: bromokryptin, tergurid, lisurid

<p>Tyroxin (T₄)</p>	<p>- působí na vývoj CNS, regulátory nervového přenosu - ovlivňují celkovou energetickou bilanci - termogenní působky</p>	<p>- substituční terapie u hypotyreózy - k supresi eufunkčních strum - supresivní terapie u karcinomu štítné žlázy užívané látky: levotyroxin, liotyronin - při snaze potlačit syntézu těchto hormonů se podávají tyreostatika (např. karbimazol, thiamazol, propylthiouracil)</p>
<p>Trijodthyronin (T₃)</p>		<p>- profylaxe a terapie osteoporózy - pro rychlé snížení hladiny vápníku - u chronických hyperkalcémií, u Pagetovy nemoc - součást komplexní léčby akutní pankreatitidy</p>
<p>Glukokortikoidy (Kortisol)</p>	<p>- stimuluje glukoneogenezi, glykogenezi - snižuje vychytávání glukózy svaly a trávicím traktem - navozuje rozpad proteinů a demineralizaci kostní tkáně - stimuluje CNS, zvyšuje její dráždivost a emoční labilitu - ovlivňuje děje, probíhající při zánětu, alergických reakcích a při imunitní odpovědi – protizánětlivé, antialergenní, imunosupresivní, antiproliferativní účinky - stimulace buněčné diference a buněčné smrti - apoptózy</p>	<p>- substituční terapie u adrenokortikální nedostatečnosti - protizánětlivé působení - antialergické a antiastmatické působení - imunosupresivní působení - protinádorové působení užívané látky: hydrokortizon, kortizon, prednizolon, prednison, betametazon, mazipredon</p>
<p>Aldosteron (ALD)</p>	<p>- udržení rovnováhy v koncentraci elektrolytů - především sodných a draselných iontů - resorpci vody a Na⁺ v ledvinách a vylučování K⁺ a H⁺ iontů do moči</p>	<p>- substituční léky u Addisonovy choroby - při ztrátách elektrolytů (popáleniny, šok, průjmy) - užívá se syntetický fludrokortizon</p>
<p>Adrenalin epinefrin</p>	<p>- hormon stresové reakce, neurotransmitér - bronchodilatace; urychlení srdeční činnosti - aktivace potních žláz - zvyšuje hladinu glukagonu, snižuje</p>	<p>- antialergikum - výjimečně jako bronchodilatans - vazokonstrikční přísada do lokálních anestetik - kardiostimulans</p>

	hladinu insulinu	
Noradrenalin – norepinefrin	<ul style="list-style-type: none"> - hormon, hlavně však neurotransmitér - urychluje srdeční tep - zvyšuje rozklad glykogenu 	<ul style="list-style-type: none"> - periferní analeptikum - vazokonstrikční přísada do lokálních anestetik
Insulin	<ul style="list-style-type: none"> - způsobuje snížení koncentrace glukosy v krevním oběhu - aktivuje některé z enzymů glykolýzy (fosfofruktokinasy, glukokinasy, fosfoenolpyruvát kinasu) - ve svalu a v tukové tkáni podporuje transport glukosy do buněk, v játrech stimuluje tvorbu glykogenu - stimuluje transport aminokyselin do buněk a následnou proteosyntézu 	<ul style="list-style-type: none"> - léčba diabetes mellitus (viz též kapitola 4.1)
Glukagon	<ul style="list-style-type: none"> - zvyšuje hladiny glukosy v oběhu - stimuluje glykogenolýzu a glukoneogenesi v játrech - aktivuje fosfoenolpyruvát-karboxykinasu 	<ul style="list-style-type: none"> - podává se u akutní hypoglykémie
Testosteron	<ul style="list-style-type: none"> - odpovědný za vývoj a funkci mužského reprodukčního systému - tvorba svalové hmoty 	<ul style="list-style-type: none"> - u mužů u hypogonadismu a zpožděné puberty - u žen při postmenopauzální osteoporóze, metastazující rakoviny prsu, mastodynie - k potlačení syntézy či účinku se využívají antiandrogeny – např. cyproteron (u karcinomu prostaty)
Estrogeny estradiol, estriol, estron	<ul style="list-style-type: none"> - ovlivňují vývoj sekundárních pohlavních znaků ženského těla - ovlivňují periodický vývoj děložní sliznice - zabraňují řídnutí kostí 	<ul style="list-style-type: none"> - substituční léčba při poruše funkce ovarií - k zastavení laktace - u nádorů prostaty - léčba osteoporózy - součást kontraceptiv (viz kapitola 4.2)
Progesteron	<ul style="list-style-type: none"> - navozuje sekreční fázi menstruačního cyklu - podporuje růst děložní sliznice po ovulaci 	<ul style="list-style-type: none"> - terapeuticky se využívají hlavně jeho deriváty - u amenorey, substituce chybějícího progesteronu - prevence proti potratu - léčba endometriózy - součást kontraceptiv (viz



		kapitola 4.2)
Choriogonadotropin (HCG)	- pochází z placenty těhotných žen	- diagnostický test potvrzující graviditu - při poruchách menstruačního cyklu

Zdroj: autor

4.1 Diabetes mellitus

Metabolické onemocnění **diabetes mellitus** (DM, cukrovka) je zapříčiněno poruchou při sekreci nebo účinku **insulinu** a je charakterizované porušeným metabolismem sacharidů ale také i lipidů a proteinů. Nedostatek insulinu je způsoben destrukcí či poruchou **β-buněk pankreatu** a má za následek snížení utilizace glukózy a změnu poměru mezi glukagonem a insulinem, kdy **glukagon** je v relativním nadbytku. Insulin je hormon, který stimuluje klíčové enzymy glykolýzy (reakce vedoucí k odbourávání glukózy), kdežto glukagon stimuluje glukoneogenezi a glykogenolýzu (procesy vedoucí k vyšším hladinám glukózy). Fyziologické hladiny glukózy v krvi se pohybují v poměrně úzkém rozmezí mezi 3,3 až 5,8 mmol/l. V některých případech je organismus schopen produkovat dostatečné množství insulinu, ale je snížena jeho účinnost vlivem narušené funkčnosti insulinových receptorů. Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) je rozlišováno několik typů DM: diabetes mellitus 1. a 2. typu, gestační diabetes mellitus a potom celá řada specifických typů DM.

DM 1. typu původně označován jako insulin-dependentní DM, a to na základě absolutního nedostatku insulinu v organizmu a nutnosti insulinové terapie. Podle etiologie DM 1. typu je rozlišován tzv. **idiopatický DM 1. typu** (neznámá etiologie a patofyziologie) a **autoimunitní DM 1. typu** (autoimunitní destrukce β-buněk pankreatu). Typickými příznaky jsou únava, hubnutí, polyurie (nadměrné močení), polydipsie (nadměrná žíznivost) a polyfagie („žravost“). Pacienti bývají náchylní ke ketoacidóze. Nejčastěji se projevuje v období puberty, kolem 12 roku života, ale objevit se může v kterémkoli věku; k jeho manifestaci dochází až při zničení asi 80 % β-buněk.

Častějším typem (80–90 % případů) je však **DM 2. typu**, který je způsoben **poruchou sekrece insulinu a insulinovou rezistencí**. Příčinnou rozvoje insulinové rezistence může být snížení počtu insulinových receptorů, porucha insulinových receptorů nebo porucha v přenosu signálu v buňce. Insulinová rezistence má za následek hyperinsulinémii, která sice kompenzuje hladiny glykémie v krvi, ale dlouhodobé působení hyperinsulinémie vyčerpává β-buňky pankreatu a dochází k defektům β-buněk a tím následně i k porušení sekrece insulinu a rozvoji DM. Odhalení DM 2. typu je často náhodné, mnohdy až na základě projevů komplikací daných DM. Častými projevy bývá únava, špatné hojení ran, rekurentní infekce, neuropatie či retinopatie. Častější bývá rozvoj onemocnění až po čtyřicátém roce života, a dále pak u pacientů s hypertenzí či dyslipidemií.

Cílem léčby všech diabetiků je dosažení tzv. těsné (optimální) kompenzace, tj. udržování hladin glykémie v hodnotách blízkých fyziologickým. Nepostradatelným základem léčby jsou režimová opatření, která zahrnují volbu vhodného životního stylu (např. fyzická aktivita, kouření) a dietní opatření.

Farmakologická léčba DM 1. typu a rozvinutého DM 2. typu spočívá v injekční aplikaci **insulinu** pomocí aplikátoru inzulinu (tzv. inzulinového pera) nebo inzulinové pumpy (u obtížně kompenzovaných pacientů). Používají se humánní inzuliny nebo inzulinová analogá.

V prvních fázích rozvoje DM 2. typu může být těsné kompenzace docíleno bez nutnosti aplikace inzulínu pomocí tzv. **perorálních antidiabetik**, mezi které patří několik skupin léčiv s různými mechanismy účinku. Podle základního mechanismu účinku můžeme perorální antidiabetika rozdělit na:

- a) látky zvyšující sekreci inzulínu - **sekretagoga** (deriváty sulfonyurey - gliklazid, glimepirid, meglitinidy) a **inkretinová léčiva** (gliptiny – sitagliptin, saxagliptin);
- b) látky snižující inzulínovou rezistenci – **inzulinsenzitizéry**: biguanidy -**metformin** (lék první volby), glitazony a thiazolidindiony – stahovány pro závažné nežádoucí účinky;
- c) látky vyvolávající glykosurii – **glykosurika**: glifloziny – dapagliflozin, remogliflozin, canagliflozin;
- d) látky zpomalující vstřebávání polysacharidů a lipidů: **inhibitory α -glukosidázy** (akarbóza) a **inhibitory střevní lipázy** (orlistat).

4.2 Hormonální antikoncepce

Přípravky hormonální antikoncepce (**kontraceptiva**) ve vyspělých zemích používá přibližně 40 % žen ve fertilním věku. Jejich užívání se řadí mezi spolehlivé metody (riziko selhání během 1. roku užívání je nižší než 1 %), jak zabránit nechtěnému početí.

Rozdělení kontraceptiv je možné učinit podle několika různých kritérií. Jednak podle složení přípravku na kontraceptiva:

- a) kombinovaná: estrogen-gestagenní,
 - b) gestagenní;
- a dále podle dávky estrogení složky na kontraceptiva s:
- a) vysokou dávkou estrogení složky (> 40 μ g),
 - b) nízkou dávkou estrogení složky (30–37,5 μ g),
 - c) velmi nízkou dávkou estrogení složky (15–20 μ g).

Dalším možným kritériem rozdělení kontraceptiv je měnící se dávka podávaných hormonů v průběhu menstruačního cyklu. Podle toho, zda je v průběhu všech fází cyklu udržována stejná hladina hormonů, nebo se podávají dvě a více různých dávek hormonů, je možné rozlišit kontraceptiva:

- a) monofázická: po celou dobu cyklu se podává stejná dávka hormonů,
- b) bifázická,
- c) trifázická,
- d) kombifázická.

Podle způsobu podání se rozlišují kontraceptiva:

- a) perorální,
 - b) depotní
- I. injekční podání,
 - II. transdermální aplikace,
 - III. podkožní implantát.

5 Respirační systém

K léčbě chorob dýchacího systému se používá několik skupin léčiv, vedle látek protiviinfekčních (antibakteriálních, protivirových) a protinádorových, jsou to například

antitusika, expektorancia, surfaktanty a několik dalších skupin látek souhrnně označovaných jako antiastmatika.

5.1 Antitusika

Antitusika jsou látky tlumící kašel, který je obranným reflexem organismu sloužící k udržení průchodnosti dýchacích cest (odstraňuje hlen a cizorodé látky). Potlačení kašle je žádoucí u suchého, dráždivého, hlen neodstraňujícího kašle, který může být velmi vyčerpávající pro pacienta a nepřináší úlevu z expektorace. Rozlišujeme antitusika kodeinového a nekodeinového typu, podle místa zásahu je dále můžeme rozdělovat na látky s mechanismem účinku centrálním (inhibují centrum pro kašel) a periferním (blokují kašlací reflexy vycházející z dýchacích cest).

5.1.1 Antitusika kodeinového typu

Jedná se o opioidní látky (antagonisty opioidních receptorů) s centrálním mechanismem účinku, které snižují dráždivost dechového centra v prodloužené míše a tím zvyšují práh dráždivosti pro kašel, většinou mají také silný analgetický efekt. Jsou účinnější než periferně působící antitusika, mohou však být návykové a mají i další nežádoucí účinky (např. způsobují zácpu, zvracení, mohou vyvolávat bolesti hlavy aj.), jejich terapeutické použití by proto nemělo být dlouhodobé.

Mezi vysoce účinná antitusika s výraznými analgetickými účinky patří **kodein** a etylmorfin; analgeticky nepůsobí **folkodin** a dextrometorfan, oba mají méně nežádoucích účinků s minimálním rizikem návyku, mohou se proto podávat i dětem (starším dvou let).

5.1.2 Antitusika nekodeinového typu

Nekodeinová antitusika mají převážně periferní účinky, netlumí dýchací centrum (i při centrálním účinku), nemají analgetické účinky a nejsou návyková. Působí lokálně anesteticky a tlumivě na reflexní zóny kašle v dýchacích cestách.

Velmi dobře tolerovaným a účinným antitusikem této skupiny je **butamirát**, s malými nežádoucími účinky (nechutenství), často podávaný dětem. Nižší antitusickou účinností má pentoxyverin, formou čípku lze aplikovat per rectum, což umožňuje jeho použití i u malých dětí. K potlačení kašlacího reflexu u zásahů v dýchacích cestách (např. před bronchoskopií) se používá klobutinol.

5.2 Expektorancia

Ochranný hlenový povlak průdušek je při zánětu bronchiální sliznice suchý, hleny ulpívají na stěnách dýchacích cest a ztěžují dýchání. **Expektorancia** zvyšují sekreci bronchiálních žláz, zředují usazené hleny, omezují dráždění sliznice a usnadňují odstranění hlenu z dýchacích cest. Odkašlávání usnadňují různými mechanismy, podle nich můžeme expektorancia rozdělit na: **mukolytika**, **sekretolytika** a **sekretomotorika**, některé látky mohou mít účinek komplexní, někdy navíc působí i spazmolyticky (bronchodilancia - uvolňují stahy bronchů, efedrin), podporují pohyb řasinkového epitelu, snižují dráždivost ke kašli a mají antioxidační účinek.

Indikací expektorancií je akutní produktivní kašel provázející respirační infekty. Současné podávání spolu s antitusiky není vhodné, protože by mohlo dojít k hromadění hlenu v dýchacích cestách a vzniku superinfekce.

5.2.1 Mukolytika

Změnou molekulární struktury hleny (štěpením bílkovin – redukuje disulfidické můstky) mukolytika snižují jeho viskozitu a tím usnadňují uvolňování bronchiálního sekretu a jeho vykašlávání (objem sekretu ale nezvyšují!).

Velmi dobře snášeným mukolytikem s minimálním množstvím nežádoucích účinků (gastrointestinální obtíže) je metabolit bromhexinu **ambroxol**. Je to heterocyklická látka se dvěma atomy bromu v molekule, kromě mukolytického účinku působí i sekretomotoricky (stimuluje činnost řasinek) a urychluje tvorbu a sekreci surfaktantu. Terapeuticky se využívá i jeho výchozí látka – **bromhexin**, který má podobné účinky. Dalšími mukolytiky jsou: N-acetylcystein (ACC long, Mucobene), mesna (má velmi silný mukolytický účinek) nebo erdostein, který má rovněž významné antioxidační a protizánětlivé účinky.

Z přírodních látek se jako mukolytikum využívá břečťan popínavý (Hedelix), který obsahuje glykosidické saponiny, které působí bakteriotoxicky a antimykoticky; má spasmolytické a sekretolytické účinky.

5.2.2 Sekretolytika a sekretomotorika

Sekretolytický účinek je dán stimulací bronchiálních žlázek, což vede ke zvýšení produkce (sekrece) řídkého hleny, který ztekucuje usazený sekret a tím usnadní jeho odkašlávání. Sekreci bronchiálních žláz zvyšuje například emetin.

Sekretomotorika zlepšují pohyblivost hleny, usnadňují jeho transport a vykašlávání tím, že zvyšují aktivitu (pohyb) řasinkového epitelu v průduškách.

Sekretolytika a sekretomotorika lze uvádět společně, protože oba mechanismy podporují odstraňování hleny z dýchacích cest, mezi takto působící látky patří například rostlinné silice (éterické oleje).

5.3 Další používaná léčiva

Surfaktanty

Surfaktant je povrchově aktivní látka, která snižuje povrchové napětí v alveolech, nedostatek surfaktantu může vést k poruše dýchání (kolapsem alveolů).

Přirozenými surfaktanty jsou fosfolipidy a lipoproteiny, terapeuticky se používají surfaktanty izolované z telecích nebo vepřových plic, syntetickým surfaktantem je kolfosceril (derivát fosfatidylcholinu), jeho účinek je ovšem nižší.

Indikací surfaktantů je syndrom respirační tísně nebo syndrom hyalinních membrán u předčasně narozených dětí.

Terapeutické plyny

Mezi terapeuticky významné plyny patří kyslík, oxid uhličitý a oxid dusnatý. Dýchací plyny a jejich směsi se vždy podávají zvlhčené (probubláním vodou), aby se zamezilo vysušení sliznic.

Kyslík se používá při různých stavech tkáňové hypoxie (např. šok, infarkt myokardu), v malých koncentracích (do 10 %) se jako příměs kyslíku používá oxid pro stimulaci dýchání. Vazodilatační a bronchodilatační účinky má oxid dusnatý, který se terapeuticky používá jen ve velmi malých koncentracích.

Dechová stimulancia

Stimulační účinky na dechové centrum mají metylxantiny – **aminofylin** a teofylin. Terapeuticky se používají při respirační insuficienci u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí, u těžkých stavů je nutná řízená ventilace.

5.4 Antiastmatika

Jako **antiastmatika** označujeme skupiny látek, které se používají k léčbě a profylaxi průduškového (bronchiálního) akutního i chronického astmatu (asthma bronchiale).

Bronchiální astma je poměrně rozšířené komplexní onemocnění dýchacích cest způsobené chronickým zánětem sliznic průdušek. U astmatických pacientů dochází k opakovaným reverzibilním obstrukcím průdušek - astmatickým záchvatům, které se projevují náhlou dušností (dechovou nedostatečností). Bronchiální obstrukce (ztížení průchodnosti/zúžení dýchacích cest) je způsobena **bronchokonstrikcí** (spazmem bronchů) a **zánětem**, který vede k otoku sliznice a hyperreaktivitě průdušek. Dušnost je provázena kašlem a často se zhoršuje během noci a časně ráno. Atopické astma může být způsobeno genetickou predispozicí nebo alergeny.

Účinkem antiastmatik dochází buď k rozšíření bronchů (bronchodilatancia) nebo potlačení zánětu (glukokortikoidy) či alergické reakce (antihistaminika, glukokortikoidy). Z hlediska mechanismu a délky účinku rozlišujeme antiastmatika na:

úlevové látky – aplikují se při astmatickém záchvatu, potlačují jeho akutní obtíže, působí rychle, ale krátkodobě (krátkodobá bronchodilatancia);

protizánětlivé látky – indikací je dlouhodobá kompenzace/kontrola a prevence projevů astmatu, užívají se pravidelně (denně) a působí dlouhodobě (kortikoidy).

Antiastmatika lze aplikovat jednak systémově (formou tablet, injekcí) nebo cíleně do průdušek **inhalační formou**. Výhodou inhalační terapie je vyšší biodostupnost léčiva, rychlejší nástup účinku a méně nežádoucích účinků díky minimálnímu průniku léčiva do systémové cirkulace. Inhalační aplikace se provádí pomocí tlakového aerosolového dávkovače nebo speciálních inhalačních nástavců.

5.4.1 Bronchodilatancia

Bronchodilatancia (bronchiální spasmolytika) různým mechanismem vyvolávají uvolnění křečí bronchiálních svalů a hladkých svalů průdušinek. Mezi látky s bronchodilatačním účinkem patří především β -sympatomimetika, používají se i parasympatolytika a metylxantiny. Rozlišujeme krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia.

Mezi krátkodobě účinné látky – úlevové léky, patří selektivní β_2 -sympatomimetika s krátkým biologickým poločasem (fenoterol, salbutamol), parasympatolytika (ipratropium, tiotropium) nebo metylxantiny (teofylin, aminofylin), které se používají k léčbě akutních příznaků nebo jako profylaxe pozátěžových astmatických příznaků. Při léčbě aktuální dušnosti je nevhodnější inhalační aplikace ve formě aerosolů.

Dlouhodobě účinnými bronchodilatancií jsou β_2 -sympatomimetika s dlouhým biologickým poločasem (salmeterol, formoterol), metylxantiny v retardovaných formách s postupným uvolňováním a antileukotrieny (zafirlukast, montelukast).

Leukotrieny patří mezi prozánětlivé působky se spazmogenním účinkem, antileukotrieny jsou látky antagonistující účinky leukotrienů, tlumí alergickou reakci a bronchokonstrikci.

Bývají indikovány u těžkých forem perzistujícího astmatu jako doplněk dlouhodobé protizánětlivé léčby.

5.4.2 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou nejúčinnější skupinou léčiv s protizánětlivým účinkem používanou v léčbě astmatu. Potlačují nejen zánět bronchiální sliznice, ale tlumí také alergickou reakci. Při probíhajícím astmatickém záchvatu je použití glukokortikoidů neúčinné, mají význam při prevenci astmatu, kdy jsou součástí pravidelné léčby. K profylaktické/preventivní dlouhodobé léčbě jsou vhodné výhradně **inhalační glukokortikoidy** (beklometason, budesonid, flutikazon), které mají minimální riziko systémových nežádoucích účinků, při jejich aplikaci však může dojít k lokálním nežádoucím účinkům, např. chrapot nebo orofaryngeální kandidóza (prevence – vypláchnutí úst po aplikaci).

Ke zvládnutí akutních příznaků při velmi těžkých formách perzistujícího (chronického) astmatu (u těžkých astmatických stavů), kdy je nutný rychlý intenzivní zásah, se používají **systémově podávané glukokortikoidy** (prednison, metylprednisolon). K nežádoucím účinkům při dlouhodobém perorálním podávání patří např. změny nálady, osteoporóza, útlum imunitního systému - vzrůstá nebezpečí infekce, zhoršuje se hojivost, je potlačena tvorba protilátek aj.

5.4.3 Antihistaminika

Jedním z primárních mediátorů zánětu je histamin, který se působením alergenů uvolňuje z mastocytů a granulí bazofilů, následně stimuluje H₁-receptory, čímž dojde mimo jiné k bronchokonstrikci.

H₁ – antihistaminika (ketotifen) blokují účinky histaminu na H₁ receptorech a tím antagonizují většinu alergických projevů vyvolaných histaminem převážně na hladkých svalech.

6 Protiinfekční terapie

Terapie infekčních onemocnění je založená na podávání látek působících proti patogenním mikroorganismům – bakteriím (antimikrobiální/antibakteriální látky) plísním (antimykotika), virům (antivirotika/virostatika), parazitům (antiprotozoární látky). Nejširší protiinfekční skupinou látek jsou **antibiotika** a **chemoterapeutika**. Antibiotika bylo původně označení antimikrobiálně účinných látek, které byly přírodními produkty jiných druhů mikroorganismů, dnes se termín antibiotika používá i pro chemoterapeutika, tedy polosynteticky nebo synteticky připravené látky. Přesto, že je všeobecně termín antibiotika vnímán jako antibakteriálně působící léčivo, patří mezi antibiotika také některá antimykotika (např. amfotericin B) nebo antiprotozoární látky (např. paromomycin).

6.1 Antibiotika

Antibiotika je skupina léčiv užívaná na obranu proti mikroorganismům, buďto mohou inhibovat jejich růst a množení poté mluvíme o **bakteriostatickém účinku** (např. tetracykliny, sulfonamidy, makrolidy), nebo mohou bakterie přímo usmrcovat, tedy působí **baktericidně** (např. peniciliny, aminoglykosidy, cefalosporiny).

Některé druhy antibiotik jsou účinné pouze proti určitým druhům bakterií – tzv. **úzkospektrá antibiotika**, naopak některé druhy antibiotik jsou účinné proti širokému spektru různých bakterií, a proto se označují jako **širokospektrá antibiotika**.

Existuje několik různých mechanismů působení antibiotik, ale společnou podmínkou pro jejich terapeutické využití je **vysoká selektivita účinku** (optimální antibakteriální účinek s minimálním účinkem na hostitele). Vysoké selektivity účinku je možné dosáhnout ovlivněním syntetických procesů nebo buněčných struktur, které jsou specifické právě pouze pro mikroorganismy.

Antibiotika můžeme klasifikovat z hlediska:

- chemické struktury,
- antimikrobiálního spektra účinnosti,
- mechanismu účinku (tj. podle místa a způsobu zásahu do bakteriální buňky).

Mechanismy účinku antibiotik

a) Inhibice syntézy buněčné stěny, která je nezbytná pro přežití mikroorganismů (udržuje např. optimální nitrobuněčný tlak), vede k poruše její funkce, lýze a smrti bakteriální buňky. Stavba buněčné stěny rozhoduje o způsobu barvení dle Grama. Buněčná stěna **grampozitivních bakterií** je tvořena silnou vrstvou navzájem spojených řetězců peptidoglykanu, propojování těchto řetězců (tzv. transpeptidace) probíhá na zevní straně membrány a je katalyzováno proteinem vázícím penicilin (PBP, penicilin binding protein). Buněčná stěna **gramnegativních bakterií** je složena z tenké vrstvy peptidoglykanu a zevní fosfolipidové membrány, která brání průniku některých antibiotik k proteinu PBP. Inhibici syntézy buněčné stěny působí např. **β -laktamová antibiotika** (peniciliny, cefalosporiny) vazbou na enzymy zodpovědné za transpeptidaci (enzymy PBP), dále pak karbapenemy, vankomycin nebo bacitracin ovlivňující další enzymy bakteriální stěny. Tyto látky působí hlavně na grampozitivní bakterie, mají **baktericidní a vysoce selektivní účinek** (buňky hostitelského organismu buněčnou stěnu nemají).

b) Poškození funkce cytoplazmatické membrány vede ke změně její propustnosti (permeability) a narušení osmotické celistvosti, což má za následek zánik mikroorganismu. Tímto mechanismem působí polymyxiny, polyenová antibiotika (amfotericin B, nystatin) a azoly, jejich účinek je **baktericidní**, ale není specifický pouze pro bakteriální buňky (mohou ovlivňovat i hostitelský organismus).

c) Inhibice syntézy bílkovin je způsobena ovlivněním procesu elongace peptidového řetězce na různých místech ribozomů. Působí takto tetracykliny, aminoglykosidy, chloramfenikol, makrolidová antibiotika nebo linkomyciny; jejich účinek je většinou **bakteriostatický**.

d) Inhibice syntézy nukleových kyselin (DNA a RNA), které jsou pro život buňky nezbytné, vede k zániku buňky. Takto působící antibiotika (např. chinolony, rifampicin) mají tedy **účinek baktericidní**.

e) Porucha metabolismu specifických dějů bakteriální buňky může být způsobena inhibicí syntézy kyseliny listové (sulfonamidy), nebo inhibicí reduktázy kyseliny dihydrolistové (trimetoprim). Účinek těchto antibiotik je **bakteriostatický**.

Účinnost antimikrobiálního účinku antibiotik se hodnotí na základě dvou parametrů – jednak **minimální inhibiční koncentrace (MIC)**, což je minimální koncentrace antibiotika, která inhibuje množení a růst bakterií v testovacím médiu a dále pak **minimální baktericidní koncentrace (MBC)**, která udává nejnižší potřebnou koncentraci antibiotika,

kteřá vede k usmrcení exponované bakteriální kultury v testovacím médiu v průběhu 24 hodin. Při terapii je nutno, aby dávka odpovídala minimálně hodnotám MIC a MBC.

Pro terapeutický efekt je u většiny antibiotik navíc důležitá **doba expozice**. U některých antibiotik (např. u aminoglykosidů) se setkáváme s **postantibiotickým efektem** tzn., že dochází k potlačení množení bakterií i po určité době od vysazení antibiotika.

K **rizikům terapie antibiotiky** se řadí možná **alergická reakce** na podaná antibiotika, která je častá u penicilínů. Mezi projevy alergické reakce na antibiotika patří kopřivka, na sliznicích exantémy, edémy, horečka, konjunktivitida (zánět spojivek), a v horším případě záchvaty bronchiálního astmatu až anafylaktický šok. Při podávání antibiotik se mohou objevit i některé další **nežádoucí účinky** způsobené změnou přirozené mikroflóry sliznic či kůže, jako např. dyspeptické potíže, průjmy, hypovitaminóza K s následnými poruchami hemostázy.

Během podávání nebo při častém opakovaném podávání antibiotik může dojít k rozvoji **rezistence** (odolnosti) mikroorganismů vůči působení daných antibiotik. Tento druh rezistence označujeme jako **sekundární rezistenci** a rozlišujeme dva typy:

- **penicilinový typ**, který vzniká při dlouhodobém podávání některých antibiotik (např. penicilin, chloramfenikol),
- **streptomycinový typ**, k jehož rozvoji dojde velmi rychle (např. streptomycin, erytromycin, rifampicin).

Ke vzniku rezistence mikroorganismů vůči působení antibiotik může vést několik různých mechanismů:

- metabolické změny v bakteriální buňce vedoucí k zamezení účinku antibiotika,
- působení antibiotika je zablokováno prostřednictvím enzymatické inhibice,
- dojde ke změně struktury cílového receptoru u bakterií,
- dojde ke snížení možnosti průniku antibiotika do bakteriální buňky.

Setkat se můžeme i s tzv. **primární rezistencí**, která je dána geneticky podmíněnou necitlivostí bakterií na daná antibiotika, aniž by došlo k předchozímu kontaktu s antibiotikem.

Na základě chemické struktury a mechanismu působení můžeme antibiotika rozdělit do několika skupin.

1. β -laktamová antibiotika

- **peniciliny**: baktericidní, inhibují syntézu buněčné stěny, rozlišují se úzkospektré (penicilin G, penicilin V, antistafylokokové peniciliny) a širokospektré (ampicilin, amoxicilin) peniciliny, často vyvolávají alergickou reakci;

- **cefalosporiny**: baktericidní, inhibují syntézu buněčné stěny, podle spektra účinku na mikroorganismy se rozlišují 4 generace látek (žádná nepůsobí na enterokoky, listerie, legionelly), generické názvy začínají na „cef“:

- I. generace: cefalotin, cefazolin, cefapirin, cefalexin, cefadroxil, cefaklor - úzkospektrá antibiotika, účinná hlavně na grampozitivní koky (streptokoky a stafylokoky);
- II. generace: cefuroxim, cefamandol, cefoxitin - účinná proti infekcím způsobeným gramnegativními bakteriemi, odolná proti β -laktamázám;
- III. generace: cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon – dobře účinné na gramnegativní mikroorganismy, jsou velmi odolné proti β -laktamázám, využívají se pro empirickou antibiotickou léčbu těžších, život ohrožujících infekcí;

- IV. generace: cefpirom, cefepim - využívá se v léčbě závažných smíšených infekcí u nemocných s jiným těžkým onemocněním (imunoprese, neutropenie);
- **monobaktamy a karbapenemy**: aztreonam, imipenem, meropenem - baktericidní, rezervované pro nejtěžší (multirezistentní) infekce;
 - 2. glykopeptidová antibiotika**: vankomycin, teikoplanin - baktericidní, inhibují syntézu buněčné stěny, účinné proti infekcím způsobeným hlavně grampozitivními bakteriemi;
 - 3. polypeptidová antibiotika**: bacitracin – baktericidní, inhibuje syntézu buněčné stěny, vhodný pro lokální aplikaci (při systémovém podání nefrotoxický), účinný proti grampozitivním mikroorganismům; polymixiny – baktericidní, účinné proti gramnegativním mikroorganismům, selektivně působí na střevní mikroflóru;
 - 4. makrolidová antibiotika (makrolidy)**: erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, azitromycin - bakteriostatické, inhibují syntézu větších bílkovinných polymerů, účinné proti infekcím způsobeným hlavně grampozitivními bakteriemi, chlamydiemi;
 - 5. linkosamidy**: linkomycin, klindamycin - bakteriostatické, inhibují syntézu větších bílkovinných polymerů, účinné proti infekcím způsobeným hlavně grampozitivními bakteriemi;
 - 6. tetracykliny**: tetracyklin, doxycyklin, minocyklin - bakteriostatické, inhibují syntézu bílkovin interferencí s aminokyselinami při tvorbě peptidových řetězců, širokospektrá antibiotika dobře účinná proti většině infekcí způsobených grampozitivními i gramnegativními bakteriemi, účinkují i na chlamydie, rickettsie, mykoplazmata a některá protozoa;
 - 7. aminoglykosidy**: gentamycin, neomycin, streptomycin, amikacin, netilmicin - baktericidní, inhibují syntézu bílkovin vazbou na ribozomy bakterií, účinné proti infekcím způsobeným hlavně gramnegativními bakteriemi, a jen proti některým grampozitivním bakteriím (staphylococcus aureus, epidermidis), nepůsobí na anaerobní bakterie;
 - 8. chloramfenikol**: bakteriostatický, inhibuje syntézu bílkovin zamezením prodloužení peptidového řetězce (znemožňuje vazbu konce aminokyseliny na ribozóm), širokospektré antibiotikum, vzhledem k vysoké toxicitě se užívá převážně pouze v případech meningokové a pneumokokové infekce CNS, u anaerobních infekcí CNS, u salmonel a tyfu;
 - 9. sulfonamidy**: sulfisoxazol, sulfathiazol, sulfasalazin, sulfametoxazol -bakteriostatické, kompetitivně inhibují syntézu kyseliny listové, která je růstovým faktorem bakterií, účinné jak proti infekcím způsobeným grampozitivními tak gramnegativními bakteriemi;
 - 10. pyrimidinová chemoterapeutika**: trimetoprim - bakteriostatický, inhibuje metabolismus bakteriální kyseliny listové, má široké antibakteriální spektrum, indikován u infekcí močových cest;
 - 11. kotrimoxazol**: kombinované chemoterapeutikum sulfametoxazol a trimetoprim v poměru 5:1 (generikum např. biseptol) - baktericidní, využívá se v léčbě infekcí horních a dolních cest dýchacích a infekcí močových cest;
 - 12. chinolonová chemoterapeutika**: baktericidní, inhibují syntézu DNA inhibicí bakteriální gyrázy, což je enzym zodpovědný za správné splétání a rozplétání řetězců bakteriální nukleové kyseliny, rozlišují se na látky 1. generace (nefluorované chinolony) a 2. – 4. generace (fluorované chinolony):
- I. generace: kyselina nalidixová, oxolinová, kyselina pipemidová, rosoxacin - účinné proti infekcím způsobenými hlavně gramnegativními bakteriemi;
 - II. generace: ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin – širší antibakteriální spektrum než 1. generace;
 - III. generace: sparfloxacin, tosufloxacin - širokospektrá antibiotika dobře účinná proti většině infekcí způsobených grampozitivními i gramnegativními bakteriemi (výjimka pneumokok);

IV. generace: moxifloxacin, trovafloxacin – mají zesílenou aktivitu proti grampozitivním kokům a některým anaerobním mikroorganismům, rezervní antibiotika působící na řadu multirezistentních mikroorganismů;

13. antituberkulotika: isoniazid - baktericidní, selektivní proti mykobakteriím, nepodává se samotný, ale v kombinaci; rifampicin – baktericidní, inhibuje syntézu bakteriálních nukleových kyselin, má široké antibakteriální spektrum.

14.

6.2 Antivirotika

Antivirotika nebo též **virostatika** se využívají k léčbě virových onemocnění, i když se používají velmi zřídka, a to k léčbě závažných onemocnění virového původu a u pacientů s oslabenou imunitou. K léčbě běžných virových onemocnění jako rýma, infekce z nachlazení, chřipka se využívá léčba symptomatická (analgetika, antipyretika). Proti některým virovým onemocněním se preventivně očkuje (chřipka, hepatitida, dětské infekce).

Antivirotika působí na různé úrovně reprodukčního cyklu virů v hostitelském organizmu, jeho hlavní kroky jsou:

- průnik virů do hostitelské buňky – adsorpce, penetrace;
- uvolnění virové nukleové kyseliny do hostitelské buňky – tzv. odpláštění;
- syntéza funkčních proteinů (enzymů) potřebných k replikaci nukleové kyseliny – tzv. časné proteiny;
- replikace nukleové kyseliny;
- syntéza strukturních složek viru (jednotlivých komponent pro složení virů, např. strukturální bílkoviny) - tzv. pozdní proteiny;
- zrání virionů (jednotlivá částice viru schopná infikovat hostitelskou buňku) - sestavení nových virionů z jednotlivých komponent;
- uvolnění (vyplavení) virionů z hostitelské buňky (vede k poškození nebo smrti buňky).

Podle mechanismu účinku na reprodukční cyklus virů můžeme antivirotika rozdělit na antivirotika:

- inhibující adsorpci virů na hostitelskou cílovou buňku – **γ -globuliny** (specifické protilátky);
- blokující průnik virů (penetraci) do hostitelské buňky - amantadin, rimantadin;
- inhibující intracelulární syntézu tzv. časných proteinů, pozdních proteinů či nukleových kyselin virů - pyrimidinová a purinová analoga, idoxuridin, vidarabin, **acyklovir**, ganciklovir, cidofovir;
- inhibující sestavení a uvolňování virových částic – **interferony** (např. léčba virové hepatitidy B a C);
- inhibující reverzní transkriptázu – retrovirová antivirotika, zidovudin, ritonavir, nevirapin.

6.3 Antimykotika

Antimykotika jsou léčiva určená proti plísňovým onemocněním (mykózám), které jsou vyvolané mikromycetami (houbové mikroorganismy - kvasinky, plísně). Můžeme rozlišit **lokální (povrchové) mykózy**, které nejsou závažné, vyskytují se na sliznicích, kůži, nehtech, apod., a **systémové mykózy**, které mohou být i život ohrožující, jejich nejčastějším původcem je *Candida albicans* a *Aspergillus*.

Podle chemické struktury můžeme rozdělit antimykotika na:

- **imidazolová** (klotrimazol, mikonazol, ketokonazol) – inhibicí funkce cytochromu P-450 blokují syntézu ergosterolu (nejvýznamnější strukturní sterol buněčné membrány mikromycet);
- **triazolová** (flukonazol, itraconazol) – účinnější než imidazolová antimykotika, nejméně nežádoucích účinků;
- **polyenová** (amfotericin B) – vazbou na ergosterol způsobují perforaci buněčné stěny, vysoce účinná, ale také vysoce toxická antimykotika, účinné proti kvasinkám, plísním i prvokům.

7 Protinádorová terapie

Farmakologická léčba onkologických pacientů je tradičně založena na podávání látek s cytotoxickými nebo cytostatickými účinky. Zásluhou onkohematologického výzkumu a výzkumu biologie nádoru se v moderní onkologii využívá imunoterapie, tzv. biologická (cílená) léčba.

Základní pojmy:

Nádor – soubor samostatně (neřízeně) rostoucích abnormálních buněk. Vznik nádoru je způsoben nekontrolovatelným růstem a množením poškozených buněk, které nepodléhají apoptóze (programové smrti).

Maligní nádor – zhoubné bujení, charakteristické prorůstání (infiltrace) nádorových buněk do okolní zdravé tkáně, od okolní tkáně se morfologicky liší.

Benigní nádor – nezhoubné bujení; podobný okolní tkáni; zdravou tkáň vytlačuje, ale neprorůstá do ní; je ohraničený.

Metastázy – vytváření sekundárních nádorů.

Klasifikace nádorů – podle buněk, ze kterých nádorové buňky pocházejí, rozlišujeme několik typů nádorů. **Karcinomy** pocházejí z epitelu (povrchových membrán těla), **sarkomy** vycházejí z buněk pojivové tkáně (svaly, chrupavky), **lymfomy** vycházejí z lymfatické tkáně (mízní uzliny - Hodgkinův lymfom), hemoblastózy jsou nádory z krevních buněk (leukémie), **myelomy** vychází z plazmatických buněk (typ bílých krvinek), z pigmentových buněk vychází **melanomy** atd. Různé typy nádorů jsou odlišně citlivé k chemoterapii.

Solidní nádor je označení nádoru, který vytváří kus solidní (pevné) hmoty (nejedná se o nádor tvořený cystami či leukemií).

Chemoterapie – většinou je tento termín spojován s onkologickou léčbou, tedy s podáváním cytotoxických (pro buňku jedovatých) a cytostatických látek. Obecně chemoterapie znamená podávání chemických látek s léčivým účinkem, což mohou být například antibiotika, antivirotika nebo antimykotika.

Remise – zastavení růstu nádoru.

Relaps – obnovení nádorového růstu.

Rezistence – snížená citlivost nádorových buněk na chemoterapii způsobená například jejich biologickými změnami (adaptace na léčbu).

7.1 Cytostatika

Cytostaticky působící protinádorová chemoterapeutika zastavují růst (proliferaci) a dělení buněk. Různými mechanismy působí na buněčné struktury v různých fázích buněčného dělení (generačního cyklu buňky). Mohou mít účinek **fázově nespecifický** (postihují buněčný cyklus ve všech jeho fázích, alkylující látky, antibiotika) nebo **fázově specifický**

(postihuje pouze určité fáze buněčného cyklu, antimetabolity). Svým účinkem poškozují buď DNA (deoxyribonukleovou kyselinu) nesoucí genetickou informaci nebo mikrotubuly (buněčné struktury potřebné k dělení buňky). Základními mechanizmy účinku na DNA jsou:

- inhibice její biosyntézy (cytostatika skupiny antimetabolitů),
- poškození její struktury a funkce (alkylační a interkalační látky, inhibitory topoizomerázy).

Z terapeutického hlediska je nejefektivnější podávání kombinace cytostatik s odlišným mechanismem účinku, protože se omezí vznik rezistence a zesílí se cytostatický efekt na nádorové buňky.

Nevýhodou cytostatik je jejich nespecifický účinek - mimo nádorových buněk postihuje i buňky zdravé. Proto je důležité zajistit optimální účinek cytostatik za minimální toxicity pro zdravou tkáň, tzn., že pro každého pacienta jsou dávky cytostatik stanoveny individuálně podle jeho tělesných parametrů (povrchu těla, hmotnosti).

Z neselektivního působení cytostatik plyne řada nežádoucích účinků:

- na kostní dřeň - změny krevního obrazu, myelotoxicita;
- na GIT - průjem, zvracení;
- na vylučovací soustavu – nefrotoxicita;
- na vlasový folikul - vypadávání vlasů;
- na funkci gonád - menstruační poruchy, sterilita;
- na strukturu DNA – teratogenní, mutagenní nebo karcinogenní účinky.

Protinádorová terapie je proto většinou rozdělena do několika léčebných cyklů, aby mohlo dojít k regeneraci zdravé tkáně.

7.1.1 Alkylující látky

Tato skupina cytostatik patří k nejdéle používaným chemoterapeutikům. Účinkem alkylačních látek dochází k přenosu vysoce reaktivního alkylového radikálu na molekulu DNA, čímž dojde ke změně její funkce a potlačení buněčného dělení v kterékoliv fázi generačního cyklu buňky. Podle chemické struktury se dělí na několik skupin:

- oxazafosforiny – na účinnou látku se mění až zmetabolizováním v játrech, jedním z nejužívanějších cytostatik je **cyklofosfamid** (součást kombinační terapie u lymfomů, leukémií, myelomu; použití rovněž v dermatologii, revmatologii nebo jako imunosupresivum);
- beta-chloretylaminy (deriváty dusíkatého yperitu) – mechloreタミン (vysoká toxicita, použití omezeně), chlorambucil (selektivní účinek na lymfatickou tkáň), melfalan (použití např. u karcinomu prsu, ovaríí a varlat);
- estery sulfonových kyselin – busulfan (selektivní účinky na kostní dřeň, indikován u chronické leukémie);
- deriváty platiny – cisplatina (použití u karcinomů urogenitálního systému, toxická zejména pro trávicí systém, má velmi silný emetický (vyvolávající zvracení) účinek);
- deriváty nitrosomočoviny – karmustin, lomustin (lipofilní, pronikají do CNS, použití u mozkových nádorů).

7.1.2 Antimetabolity

Mezi antimetabolity patří látky, které mají podobnou chemickou strukturu jako přirozené substráty pro syntézu nukleotidů a nukleosidů, jako falešní prekurzoři tak vytěsňují

endogenní látky z metabolických pochodů a tím inhibují syntézu DNA a RNA (ribonukleové kyseliny). Podle substrátů, kterým jsou antimetabolity chemicky příbuzné, je dělíme na:

- analoga kyseliny listové (antifolika) – **metotrexát** je falešným substrátem pro enzym dihydrofolátreduktázu, který je nezbytný pro syntézu purinových látek a tymidinu (čímž inhibuje proliferaci buněk); působí u rychle proliferujících nádorů; má široké farmakoterapeutické použití (rovněž immunosupresivní a protizánětlivé účinky) a nižší toxicitu;
- analoga purinů – merkaptopurin (analog adeninu) se podává převážně při léčbě leukémií
- analoga pyrimidinů – fluorouracil (analog uracilu), inhibuje syntézu RNA, bývá indikován u solidních nádorů, karcinomů prsu a trávicího ústrojí).

7.1.3 Rostlinné alkaloidy – inhibitory mitózy

Alkaloidy z barvínku (*Vinca rosea*) vinkristin a vinblastin vazbou na tubulin poškozují strukturu a funkci mikrotubulů dělicího (mitotického) vřeténka, které je nezbytné pro dělení buněk (mitózu). Vinkristin je indikován u leukémií, lymfomů a u některých solidních nádorů (karcinom prsu), vinblastin se používá hlavně při Hodgkinově lymfomu nebo testikulárních nádorů.

7.1.4 Antibiotika

Antibiotika používaná v protinádorové terapii jsou produkty streptomycet (antracykliny) a aktinomycet (aktinomyciny). Cytostatická antibiotika mohou poškozovat strukturu, a tím i funkci, DNA nádorových buněk několika mechanismy:

- nekovalentní vazbou - vmezeřením (interkalací) mezi vlákna DNA,
- kovalentní vazbou - alkylací,
- rozštěpením molekuly DNA,
- inhibicí topoizomeráz.

Mezi interkalační látky patří například daunomycin, doxorubicin nebo aktinomycin. Antracyklinové deriváty daunomycin a doxorubicin se používají především v hematologii k léčbě hemoblastózy, doxorubicin se používá i u solidního karcinomu prsu, nebezpečné jsou jejich kardiotoxické účinky (mohou vyvolat poruchy srdečního rytmu) a inhibují krvetvorbu. K antibiotikům se základní strukturou akridinu (aktinomyciny) patří aktinomycin D, který se používá především při léčbě nefroblastomu (solidní nádor ledvin, tzv. Wilmsův nádor).

Alkylační účinky má antibiotikum mitomycin (produkt streptomycet), který je indikován u některých solidních nádorů (např. karcinom močového měchýře), mezi jeho nežádoucí účinky patří poškození ledvin.

Radiomimetika je označení pro antibiotika, která podobně jako ionizující záření rozštěpují molekulu DNA. Směsí glykopeptidů syntetizovaných z druhu streptomycet je bleomycin, jehož indikací jsou testikulární nádory nebo karcinomy kůže a sliznic, k nežádoucím účinkům patří horečky nebo plicní fibrózy.

Topoizomeráza I a topoizomeráza II jsou enzymy nutné pro replikaci, jejich inhibicí dochází k útlumu syntézy DNA. Irinotekan a topotekan jsou inhibitory topoizomerázy I, indikací irinotekanu jsou kolorektální karcinomy, topotekanu karcinomy ovarií. Topoizomerázu II inhibuje teniposid a etoposid.

7.1.5 Steroidní hormony

K léčbě hormonálně dependentních (závislých) nádorů se používají steroidní hormony (pohlavní hormony a glukokortikoidy), které se selektivně vážou na receptory nádorových buněk, aktivují je a následné postreceptorové děje vedou k inhibici nádorového růstu. V estrogen senzitivních nádorech prsu jsou receptory pro estrogen, receptory pro androgeny jsou v karcinomech prostaty, v prednison senzitivních lymfomech jsou receptory pro glukokortikoidy. Podávané hormony tlumí růst nádoru buď jako agonisté nebo jako antagonisté.

Estrogen diethylstilbestrol se používá při rakovině prostaty a u žen po menopauze při generalizovaném karcinomu prsu, z antiestrogenů se u karcinomu prsu podává tamoxifen (nesteroidní látka), jehož účinek spočívá v kompetici s estrogeny o receptory nádorových buněk.

Nejčastěji používaným glukokortikoidem je prednison, jeho indikací je kombinační terapie u hemoblastóz.

7.2 Biologická léčba – cílená terapie

Biologická léčba je založena na cíleném zásahu léčiv do klíčových mechanismů karcinogeneze (vzniku nádoru), využívá poznatky o molekulách účastnících se regulace růstu, diferenciaci a zániku buňky (apoptóze). Součástí biologické léčby může být také **imunoterapie**, která zásahem do imunitních reakcí ovlivňuje funkci imunitních buněk (aktivuje protinádorovou imunitu) - nádorové buňky se například stávají lépe rozpoznatelnými pro buňky imunitního systému.

Pro nádorové buňky je charakteristická aktivita proliferační, angiogenní (podporují tvorbu cév vyživujících nádor) a antiapoptotická, v cílené protinádorové terapii se proto používají inhibitory enzymů nutných pro proliferaci buněk nebo inhibitory procesů bránících apoptóze. Podle účinku můžeme léčiva cílené terapie rozdělit na inhibitory:

- enzymatických reakcí (molekul signální kaskády, nádorové tyrosinkinázy) - antiproliferační účinek, jejich názvy mají koncovku – ib (**imatinib**, gefitinib),
- molekul ovlivňujících transkripci genů pro proteiny (monoklonální protilátky) - antiproliferační účinek a apoptózu podporující účinek, jejich názvy mají koncovku – ab (rituximab, cetuximab).

Biologická léčba je z hlediska výskytu a závažnosti nežádoucích účinků výrazně bezpečnější než chemoterapie, má ovšem také svá rizika a je finančně velmi nákladná. Proto se automaticky neaplikuje u všech nádorových onemocnění, je indikována pouze u přesně definovaných případů – např. u nádorů s prokázaným účinkem na konkrétní cílenou léčbu, v případě vyčerpání jiných možností terapie nebo v případě výskytu nežádoucích účinků předešlé léčby. Nové cílené léčiva (např. inhibitor nádorové tyrosinkinázy - imatinib) patří mezi nejúčinnější léčebné postupy u chronické myeloidní leukémie nebo myelomu, další indikací biologické léčby je například kolorektální karcinom.

Mezi nežádoucí účinky cílené léčby patří horečka, bolesti hlavy, kloubů a svalů nebo nevolnost.

8 Doplnky stravy a dietetika

Přípravky označované jako **doplnky stravy** (potravní doplňky) se řadí do zvláštní kategorie potravin, které mají organizmu dodat látky s příznivým účinkem na zdravotní stav nebo

potřebné živiny, které se v běžné stravě nevyskytují nebo se v ní vyskytují v nedostatečné míře. Mezi látky, které lidský organismus není schopen syntetizovat a je tedy zcela odkázán na jejich exogenní přísun, patří například minerály, některé vitamíny, polynenasycené mastné kyseliny a aminokyseliny.

Výživa významně ovlivňuje kondici a zdravotní stav organismu a je mnohdy nedílnou součástí léčebné terapie.

8.1 Vitamíny

Vitamíny jsou nízkomolekulární organické látky v malých množstvích nezbytné pro normální fungování metabolických pochodů organismu. Jako součást živin nedodávají energii a nepatří mezi stavební jednotky, ale plní katalytickou funkci – buď samy nebo jako kofaktory (koenzymy) některých enzymů. Většina vitamínů je esenciální, jejich zdrojem je nejčastěji rostlinná strava, kde se vyskytují přímo, nebo jako provitamíny. Klasické je dělení vitamínů podle rozpustnosti na **vitamíny rozpustné v tucích** (lipofilní; A, D, E, K) a **vitamíny rozpustné ve vodě** (hydrofilní; B, C).

Částečný nedostatek určitého vitamínu (nebo i více vitamínů najednou - např. při poruše absorpce lipidů je snížena i absorpce lipofilních vitamínů) v organismu se označuje jako **hypovitaminóza**, která po dlouhodobě trvající depleci (nedostatku) vitamínu může vést k jeho nulové koncentraci v organismu a tím k celkovému onemocnění tzv. **avitaminóze**. Přílišným nahromaděním vitamínů v organismu dochází k **hypervitaminóze**, která může vyvolat vážné poruchy (předávkování, otrava vitamíny). Předávkovat se vitamíny je možné u lipofilních vitamínů (převážně A a D), které se mohou ukládat v tucích. Přbytek hydrofilních vitamínů se vylučuje močí, v organismu se tedy neukládají, jejich zásoby jsou jen velmi malé a rychleji se proto vyvíjí hypovitaminóza (hypervitaminóza se u nich projevuje minimálně).

Vitamíny jsou většinou užívány jako substituční terapie u hypovitaminóz, nebo jako profylaxe v dětství, těhotenství a po dobu kojení (vitamíny příznivě působí např. na správný vývoj plodu nebo tvorbu mléka). Vyšší potřeba vitamínů se rovněž může projevit po nemoci, při větší psychické nebo fyzické zátěži, při oslabeném imunitním systému nebo u starších lidí.

Výlučně farmakologicky jsou vitamíny používány ojedinele. K léčbě hyperlipidemií se používá kyselina nikotinová (niacin), která při podávání ve vysokých dávkách způsobuje snížení hladin triacylglycerolů i cholesterolu a zvýšení hladiny HDL cholesterolu. Jedním z nezávislých rizikových faktorů ischemické choroby srdeční nebo cévních onemocnění mozku je hyperhomocysteinémie, k jejíž léčbě (nebo sekundární prevenci) se doporučuje užívání kombinace kyseliny listové a vitamínů B6 a B12. V dermatologii lze pro léčbu psoriázy (lupénky) použít deriváty vitamínu D a A, nutná je však dlouhodobá aplikace (rok). Vitamín K bývá indikován jako antidotum při předávkování kumarinových antikoagulancií (Warfarin, Pelentan).

Přehled vitamínů rozpustných v tucích je uveden v tabulce 8.1 a vitamínů rozpustných ve vodě v tabulce 8.2.

Tabulka 8.1: Přehled lipofilních vitamínů

Vitamín	Zdroj	Funkce	Hypovitaminóza	Hypervitaminóza	Poznámka
A retinol	mléko, játra, karoten	součást fotosenzitivní ho	špatná adaptace na šero, atrofie	hrubá kůže, poškození jater (hepatomegalie),	v potravě se vyskytuje přímo, nebo ve formě

		pigmentu v sítnici, nutný pro normální funkci epitelových buněk kůže a sliznic, nezbytný pro růst dětí a syntézu glukokortikoidů, mírný antioxidant	epitelu sliznic a kůže, poruchy růstu dětí, porucha syntézy glukokortikoidů	zvýšení plazmatické koncentrace Ca, řídnutí vlasů	provitamínu β-karotenu (zdroj: rostlinná barviva - karotenoidy), ve srovnání s vitamínem A je bezpečný z hlediska možnosti intoxikace
D karciferol	mléko, játra, rybí tuk	regulace hladin Ca a P, ovlivňuje funkci pankreatu	demineralizace kostí, křivice, osteoporóza	zvýšení koncentrace Ca v srdci, ledvinách, průjem, zvracení	
D2 ergokalci ferol	potrava rostlinného původu				endogenně vzniká v kůži působením UV záření
D3 cholekal ciferol	potrava živočišného původu				endogenně vzniká v kůži z dehydrocholesterolu působením UV záření
E tokoferol	vejce, rostlinné oleje	antioxidant			
K1 fytomen adiol	zelené části rostlin	tvorba koagulačních faktorů	zvýšená krvácivost		

Zdroj: autor

Tabulka 8.2: Přehled hydrofilních vitamínů

Vitamín	Zdroj	Funkce	Hypovitaminóza	Poznámka
B1 thiamin	celozrnná mouka, kvasnice, mléko, maso, zelenina	koenzym dekarboxyláz – metabolismus sacharidů	závratě, tachykardie, avitaminóza beri-beri (může vyústit až v srdeční selhání)	beri-beri je onemocnění nervového systému
B2 riboflavin		složka oxidačních enzymů	poškození kůže a sliznic (ústní koutky), dermatitida	

B6 pyridoxin	kvasnice, játra, rýže, obilné klíčky	koenzym dekarboxyláz a transamináz, důležitý pro normální funkci CNS a kůže	zvýšení nervosvalové dráždivosti, kožní a slizniční změny, některé typy anemie	
B12 kobalamin	maso, mléko	obnova myelinu nervových vláken, nepostradatelný v metabolismu kyseliny listové, nezbytný pro krvetvorbu	porucha syntézy nukleotidů, megaloblastické anémie, nervové poruchy	
kyselina listová	listová zelenina	nezbytná pro syntézu nukleotidů a procesy buněčného dělení	megaloblastické anémie, změny na sliznicích	
PP niacin	kvasnice, játra	součást koenzymů NAD, které katalyzují oxidačně redukční reakce	kožní dermatitidy, průjmy	endogenně syntetizován z tryptofanu
C kyselina askorbová	ovoce, zelenina	nezbytný pro tvorbu kolagenu, správnou funkci a stavbu mezibuněčné hmoty, antioxidant	poškození dásní, špatné hojení ran, avitaminóza kurděje	

NAD – nikotinamidadenin dinukleotid

Zdroj: autor

8.2 Minerální látky a stopové prvky

Podobně jako většina vitamínů jsou i minerální látky esenciální, lidský organizmus je nedokáže sám vytvořit a je proto zcela odkázan na jejich přísun výživou – potravou a vodou. Jsou nepostradatelné pro správné fungování organismu, uplatňují se jako aktivátory nebo součásti hormonů a enzymů, hrají důležitou úlohu například při růstu, vedení nervových vzruchů a látkové výměně. Špatnou výživou dochází k jejich nedostatku a tím i ke změně jejich vzájemného poměru.

Stejně jako vitamíny jsou minerální látky a stopové prvky indikovány převážně jako substituční terapie při projevech jejich nedostatku v organismu.

Přehled některých minerálů a stopových prvků je uveden v tabulce 8.3.

Tabulka 8.3: Přehled minerálních látek

	Zdroj	Výskyt	Funkce	Nadbytek	Nedostatek	Poznámka
vápník Ca	luštěniny, špenát, brokolice, mák, lískové a vlašské ořechy,	kosti, zuby	mineralizace kostí, regulace srdečního rytmu, nervosvalové dráždivosti a srážení krve, aktivace některých enzymů, nutný pro		špatná mineralizace kostí	fyziologicky aktivní je vápník v ionizované formě Ca ²⁺

	mandle, mléčné výrobky		laktaci			
hořčík Mg	zelená listová zelenina, luštěniny, ořechy, ryby, celozrnné obiloviny	kosti, svaly, tvoří struktury nukleových kyselin	regulace srdečního rytmu a svalové kontrakce; kofaktor více než 300 enzymů; působí protialergicky, protizánětlivě a antitoxicky; účastní se přeměny glukózy na energii	poruchy funkce ledvin, útlum CNS, pokles krevního tlaku	svalové křeče, závratě, nervozita	důležitý vzájemný poměr Mg : Ca 1:2
fosfor P	ryby, luštěniny, ořechy, mléčné výrobky	kosti, zuby, součást nukleových kyselin, fosfolipidů, koenzymů	stavba kostí a zubů; účastní se transportu mastných kyselin a tuků, syntézy fosfolipidů; důležitý pro funkci mozku a nervů			
sodík Na	sůl	extracelulární kationt	regulace osmotického tlaku, přenos nervových impulsů	vysoký krevní tlak, vyšší zátěž ledvin, ztráty K		
draslík K	brambory, luštěniny, ořechy	intracelulární kationt	přenos nervových impulsů, správná činnost svalů, stimuluje duševní činnost		únava, slabost, zácpa, nespavost, poruchy srdečního rytmu	
železo Fe	vnitřnosti, maso, luštěniny, listová zelenina, kopřivy, meruňky	součást hemu, enzymů	důležitý pro stavbu a funkci hemoglobinu – přenos kyslíku;	hemochromatózy (nadbytek Fe ve tkáních), hemolytické anémie	chudokrevnost, chronické záněty, některé zhoubné nádory	
jód I	jodidovaná sůl, třešně, višně, ryby, mořské řasy		tvorba hormonů štítné žlázy, ovlivnění mentálních funkcí			
zinek Zn	dýňová semena, luštěniny,	součást enzymů	podílí se na tvorbě inzulínu a prodlužuje dobu jeho působení;		nedostatečný vývoj a poruchy	musí být podáván s vitamínem

	cibule, vejce		účastní se funkce zraku důležitý k léčbě alergií a kožních onemocnění		pohlavních žláz	A, aby se vstřebal;
selén Se	kukuřice, cibule, semena, pšeničné klíčky, plody moře, luštěniny, vejce, chřest	součást enzymů	antioxidant, nezbytný pro tvorbu prostaglandinu, zvyšuje imunitu, ovlivňuje krevní tlak			

Zdroj: autor

8.3 Probiotika a prebiotika

Jako **probiotikum** se označují zdraví prospěšné bakterie, nejčastěji z rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, které se vyskytují v zažívacím traktu. Probiotické mikroorganismy osidlují střevní sliznici a brání jí před zachycením nežádoucích bakterií. Probiotika rovněž produkují látky, které pomáhají škodlivé bakterie ničit (např. snížením střevního pH). V potravě se probiotika nacházejí v zakysaných mléčných výrobcích, tvrdých sýrech ementálského typu, kyselém zelí. Jako doplněk stravy se probiotika využívají např. pro obnovení střevní mikroflóry po užívání antibiotik, pro správnou funkci zažívacího systému, jako prevence alergických a atopických projevů u dětí a k celkovému posílení imunitního systému.

Prebiotika představují nestrávitelnou složku stravy, která slouží jako potrava pro probiotika. Mezi prebiotika patří především vláknina na bázi oligosacharidů, která se nachází v obilovinách, ovoci a zelenině.

8.4 Enzymoterapie

Pro komplexní enzymoterapii se používá cíleně sestavené směsi enzymů ve formě tablet. Takto připravené přípravky se podávají například na podporu trávení a imunitního systému. Proteolytické enzymy se perorálně podávají pro zlepšení příznaků u revmatické nemoci, nádorových onemocnění a jiných chorobných stavů. Účinnost tohoto typu enzymoterapie zatím nebyla objektivně prověřena, mnohdy je založena na principu placeba.

Proteolytické enzymy se v dermatologii lokálně používají k léčbě špatně se hojících ran nebo nekrotických tkání. Zdravá tkáň působení proteolytických enzymů nepodléhá, protože obsahuje tkáňové inhibitory. Terapeuticky se pro své proteolytické účinky používá trypsin a chymotrypsin. Fibrinové sraženiny lze rozpustit streptokinázou.

Pankreatické enzymy se podávají při poruchách trávení (např. poruchy zevní sekrece pankreatu). Jako substituční léčiva se v těchto případech používají směsi trávicích enzymů označované jako pankreatin, pankrealipáza, rizolipáza nebo takadiastáza. Všechny tyto přípravky obsahují amylázu, některé dále proteázy a lipázu.

8.5 Fytoterapie

Terapeutické využití léčivých rostlin (nejen bylin, ale i keřů, polokeřů, stromů), hub a řas se označuje jako fytotherapie. Nejpropracovanější je fytotherapie v rámci tradiční čínské medicíny, čínská fytotherapie je ovšem založena na odlišných principech než fytotherapie západní.

Rostlinná choleretika (látky zvyšující sekreci žluče) se používají u nekomplikovaných onemocnění žlučníku (cholecystopatie) nebo po operacích žlučových cest. Cholerektický účinek má např. fenykl a máta peprná.

Používání léčivých rostlin přináší i možná rizika – některé byliny mohou být při větších dávkách nebo dlouhodobém používání toxické.

8.6 Polynenasycené mastné kyseliny

Vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3 příznivě působí na rozvoj a progresi aterosklerotického procesu. Jejich hlavními představiteli jsou kyseliny eikosapentaenová (EPA) a dokosahexaenová (DHA) obsažené zejména v tucích ryb a mořských živočichů. Pro endogenní syntézu těchto kyselin je prekurzorem kyselina α -linolenová (ALA), která je obsažená v rostlinných olejích. Podávání preparátů obsahujících EPA a DHA příznivě ovlivňuje koncentrace krevních lipidů a snižuje reaktivitu krevních destiček. Pro svůj výrazný hypolipidemický účinek jsou vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3 farmakoterapeuticky využívány zatím například v Rakousku a USA, v ČR se podávají jako substituční terapie.

8.7 Nutriční podpora

Podstatou nutriční podpory je dosáhnout adekvátního příjmu energie, živin, minerálů a vitamínů pro normální funkci organismu. Používá se jako součást **komplexní terapie** při léčbě patologických stavů, které jsou provázeny energetickou, iontovou a vitamínovou dysbalancí (malnutricí). Většinou bývá indikována u hospitalizovaných pacientů, může ovšem vést i k výraznému zlepšení zdravotního stavu u pacientů ambulantních. Nutriční podpora může být zajištěna **enterální** nebo **parenterální** výživou, případně jejich kombinací. U pacientů v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče se používá vysoce specializovaná nutriční podpora.

Nutriční podpora musí mít pro každého pacienta optimální složení vzhledem k jeho aktuálním nutričním potřebám. Je důležité stanovit energetický obsah (podíl glukózy a tuků) a celkový objem výživy s potřebným obsahem živin (aminokyselin, sacharidů a tuků), minerálů a vitamínů. Tekutiny lze doplnit i čistou vodou nebo čajem.

Pro enterální výživu se používají farmaceuticky připravené roztoky (polymerní, oligomerní), které mohou být do trávicího ústrojí podávány například perorálně, nazogastrickou sondou nebo nazoenterální sondou. Indikací enterální výživy jsou například gastroenterologické, neurologické nebo stomatologické poruchy.

Polymerní výživa je nutričně definovaná dieta, která obsahuje jednotlivé živiny v původní formě (proteiny, polysacharidy, triacylglyceroly) spolu s vlákninou (pokud není kontraindikována), její složení tedy odpovídá fyziologickým potřebám organismu.

Oligomerní nízkomolekulární výživa je chemicky definovaná dieta obsahující nízkomolekulární a rozštěpené živiny (aminokyseliny, disacharidy, oleje s krátkým řetězcem) a neobsahuje vlákninu, což může vést ke vzniku průjmu a horší toleranci. Používá se v případech, kdy je polymerní výživa trávicím ústrojím špatně tolerována.



Výhodou enterální výživy je stimulace střevní motility, komplikací může být například infekce nebo gastrointestinální potíže (průjem, zácpa).

Parenterální výživa představuje podávání živin, minerálů a vitamínů přímo do cévního řečiště, tedy mimo trávicí ústrojí. Používá se u stavů s dysfunkcí trávicího ústrojí, kdy nelze použít výživu enterální. Podle zvažované délky podávání volíme periferní přístup (maximálně po dobu 10 dnů) nebo aplikaci do centrální žíly (dlouhodobé podávání). Metabolickou komplikací parenterální výživy může být přetížení glukózou s následnou hyperglykemií, porucha jaterních funkcí nebo narušení funkce trávicího ústrojí (atrofie střevní sliznice, zmnožení patogenních bakterií).