



Univerzita Pardubice

Základy speciální farmakologie

Mgr. Ondřej Pleskot
doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.
prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Základy speciální farmakologie

Tato publikace neprošla jazykovou korekturou.

1. vydání

Recenzenti: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc., doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

© Mgr. Ondřej Pleskot; Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.; prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.

ISBN 978-80-7560-258-9 (PDF)

Souhrn

Učební text *Základy speciální farmakologie*, který navazuje na již vydanou *Obecnou farmakologii* stejného autorského kolektivu, si klade za cíl přehledně představit, případně zopakovat, klíčové skupiny léčiv a podat studentům základní a s farmakologií úzce související a dále také nové informace z rychle se rozvíjejícího vědního oboru farmakologie.

Jedním z cílů autorů publikace bylo připomenout studentům fyziologické, patologické i biochemické souvislosti, které mohou usnadnit pochopení aktuální farmakologické problematiky. Tomu odpovídá také název tohoto učebního textu, který tímto zohledňuje různorodost absolvovaného středoškolského studia studenta bakalářských, nebo magisterských programů.

Publikace je členěna na kapitoly, které pojednávají o jednotlivých skupinách léčiv a podle výukových potřeb jsou uvedeny údaje: Mechanismus účinku (MÚ), indikace (I), nežádoucí účinky (NÚ), kontraindikace (KI), interakce léčiv (IL). U dané skupiny léčiv jsou uvedena léčiva ve formě generických názvů (Z) případně i obchodní názvy léčiv ([®]).

Tento učební text je určen primárně pro studenty nelékařských zdravotnických studijních programů, nicméně může být přínosnou pomůckou pro všechny studenty lékařských disciplín.

Poděkování

Velké poděkování vyslovují autoři recenzentům PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. a doc. PharmDr. Františku Trejtnarovi, CSc. za velice cenné připomínky napříč všem kapitolám v tomto učebním textu a Mgr. Kristýně Pleskotové, která laskavě a pečlivě připravila podklady obrázků pro odpovídající témata v tomto učebním textu.

Obsah

1	Základy farmakologie	13
1.1	Základní pojmy farmakologie.....	13
1.2	Cíl terapie	14
1.3	Třídění, klasifikace léčiv	14
1.4	Mechanismus působení účinné látky v těle	15
1.5	Prostup látek buněčnou membránou.....	17
1.6	Farmakokinetika	18
1.7	Popis farmakokinetiky léčiv	18
1.8	Farmakodynamika	19
1.9	Způsob podání léčiva.....	19
2	Základy biochemie	20
2.1	Sacharidy	20
2.2	Lipidy	22
2.3	Aminokyseliny, proteiny a další dusíkaté látky	23
2.4	Enzymy	27
2.5	Acidobazická rovnováha	29
2.6	Vnitřní prostředí – minerální látky a vitaminy	30
2.7	Vybrané hormony	34
2.8	Nádorové markery	36
3	Látky působící na nervový systém	37
3.1	Nervový přenos.....	37
3.2	Členění nervové soustavy	43
3.3	Autonomní nervový systém (ANS, VNS)	44
3.4	Léčiva centrální nervové soustavy (CNS)	55
4	Analgetika, antipyretika, antiflogistika, spasmolytika	72
4.1	Související fyziologické děje v těle	72
4.2	Rozdělení skupiny analgetik, antipyretik, antiflogistik, spasmolytik	78
4.3	Analgetika-antipyretika	78
4.4	Analgetika, nesteroidní antiflogistika (NSAIDs, NSA).....	80
4.5	Analgetika v těhotenství a laktaci	80
4.6	Spasmolytika	81
4.7	Opioidní analgetika (analgetika-anodyna).....	81
5	Anestetika.....	84
6	Myorelaxancia.....	86
6.1	Centrální myorelaxancia.....	86
6.2	Periferní myorelaxancia.....	86
6.3	Myorelaxancia – blokátory vápenatých iontů.....	88
7	Látky působící na kardiovaskulární systém (srdce a cévy)	89
7.1	Fyziologie srdce.....	89
7.2	Fyziologie cév.....	89
7.3	Vazodilatancia	90
7.4	β -sympatolytika (β -SL, Beta-blokátory, BB)	95
7.5	Diuretika, saluretika.....	95
7.6	Antidysrytmika, antiarytmika	96
7.7	Inotropika	98
7.8	Methylxantinová vazodilatancia	99
7.9	Venofarmaka, vazoprotektiva – přírodní látky	100
8	Krev	101
8.1	Krevní srážení.....	101
8.2	Antiagregancia.....	102
8.3	Antikoagulancia.....	105

8.4 Fibrinolytika, trombololytika.....	109
8.5 Hemostatika.....	110
8.6 Antianemika.....	111
9 Metabolizmus.....	112
9.1 Antidiabetika.....	112
9.2 Hypolipidemika.....	119
9.3 Antiobezitika.....	123
9.4 Hepatoprotektiva.....	124
10 Dýchací soustava.....	125
10.1 Kašel.....	126
10.2 Antitusika.....	126
10.3 Expektorancia.....	127
10.4 Antiastmatika a léčba CHOPN.....	128
10.5 Antiseptika pro respirační systém, bolest v krku.....	131
11 Trávicí soustava (GIT).....	132
11.1 Antacida.....	132
11.2 Inhibitory protonové pumpy (IPP).....	134
11.3 H ₂ antihistaminika – antagonisté H ₂ receptorů.....	136
11.4 Antiemetika.....	136
11.5 Antidiarhoika, látky proti průjmu.....	138
11.6 Deflatulancia, deflatulencia.....	140
11.7 Laxativa, laxancia, projímadla při zácpě.....	141
11.8 Prokinetika.....	142
11.9 Probiotika, prebiotika.....	143
11.10 GIT protizánětlivá léčiva.....	143
11.11 Antihemoroidika.....	144
11.12 Trávicí enzymy.....	145
12 Vylučovací systém.....	146
12.1 Diuretika, saluretika.....	146
12.2 Urologika – měnič pH moči.....	150
13 Ženské pohlavní hormony, léčiva působící na ženské pohlavní ústrojí.....	151
13.1 Estrogeny.....	151
13.2 Gestageny.....	151
13.3 Hormonální kontraceptiva.....	151
13.4 Uterotonika.....	153
13.5 Tokolytika.....	155
14 Mužské pohlavní hormony, léčiva působící na mužské pohlavní ústrojí.....	157
14.1 Léčiva poruch erekce.....	157
14.2 Léčiva benigní hyperplazie prostaty (BHP).....	157
15 Látky ovlivňující imunitní systém.....	159
15.1 Buňky imunitního systému.....	159
15.2 H ₁ - antihistaminika.....	161
15.3 Imunosupresiva – glukokortikoidy.....	162
15.4 Imunosupresiva – inhibitory kalcineurinu.....	163
15.5 Imunosupresiva – inhibitory mTOR.....	164
15.6 Imunosupresiva – monoklonální protilátky.....	164
15.7 Imunosupresiva – antiproliferativní látky.....	165
16 Antibiotika, protibakteriální látky (ATB).....	166
16.1 ATB β-laktamy.....	167
16.2 ATB Aminoglykosidy.....	169
16.3 ATB Chinolony, fluorochinolony.....	170
16.4 ATB Glykopeptidy.....	170
16.5 ATB Makrolidy.....	171

16.6	ATB Tetracykliny (TET)	171
16.7	ATB Sulfonamidy	172
16.8	ATB Linkosamidy	173
16.9	ATB Nitroimidazoly	173
16.10	ATB Nitrofurantoin.....	173
16.11	Ansamyciny	174
17	Antivirotika	175
17.1	Antivirotika – maravirok.....	176
17.2	Antivirotika – enfuvirtid	176
17.3	Antivirotika – inhibitory odpláštění virionu.....	176
17.4	Antivirotika – inhibitory DNA polymerázy	177
17.5	Antivirotika – inhibitory reverzní transkriptázy.....	177
17.6	Antivirotika – inhibitory retrovirové integrázy	178
17.7	Antivirotika – inhibitory proteázy.....	178
17.8	Antivirotika – inhibitory neuraminidázy.....	179
17.9	Antivirotika – modulátory imunitní odpovědi – interferony	179
18	Anthelmintika.....	181
18.1	Anthelmintika – luminální	181
18.2	Anthelmintika – systémová.....	181
19	Antiprotozoální látky.....	183
19.1	Antiprotozoální látky – nitroimidazoly	183
19.2	Antiprotozoální látky – nifuratel.....	183
20	Antimykotika.....	184
20.1	Antimykotika – polyenová.....	184
20.2	Antimykotika – azolová	184
20.3	Antimykotika – echinokandiny	185
20.4	Antimykotika – allylaminová.....	185
20.5	Antimykotika – morfolinová.....	186
20.6	Antimykotika – pyridinová	186
21	Dezinficiencia, antiseptika	187
22	Cytostatika, antineoplastika.....	189
22.2	Klasická cytostatika	191
22.3	Cílená protinádorová léčiva	197
23	Léčiva kůže, dermatologika	203
23.1	Dermatologika – emolienca a protektiva	203
23.2	Dermatologika – kožní antiseptika a dezinficiencia.....	203
23.3	Dermatologika – antibiotika a chemoterapeutika pro lokální podání.....	204
23.4	Dermatologika – Antimykotika pro lokální podání	204
23.5	Dermatologika – k terapii akné.....	204
23.6	Dermatologika – lokální kortikosteroidy	204
23.7	Dermatologika – ostatní.....	205
24	Oftalmologika	206
24.1	Oftalmologika – proti suchosti oka	206
24.2	Oftalmologika – proti konjunktivitidě.....	206
24.3	Oftalmologika – antiglaukomika.....	206
25	Štítná žláza (ŠZ).....	209
25.1	Štítná žláza (ŠZ) – hormony	209
25.2	Štítná žláza (ŠZ) – tyreostatika	209
26	Významné vlastnosti léčiv v těhotenství a kojení	211
26.1	Prokázané teratogeny v 1. trimestru těhotenství	211
26.2	Prokázaně nevhodná léčiva v 2-3. trimestru těhotenství	211
26.3	Léčiva kontaindikovaná při kojení.....	211
26.4	Vitamíny a minerální látky v těhotenství	212

26.5	Problematiky v souvislosti s těhotenstvím, či kojením	212
27	Farmakologie přednemocniční neodkladné péče (PNP).....	214
27.1	PNP – analgetika anodyna	214
27.2	PNP – nesteroidní analgetika a spasmolytika.....	214
27.3	PNP – anestetika	214
27.4	PNP – antiagregancia	216
27.5	PNP – antiarytmika	216
27.6	PNP – antidiarhoika	217
27.7	PNP – antidota	217
27.8	PNP – antiemetika.....	218
27.9	PNP – antifibrinolytika	219
27.10	PNP – antikoagulancia	219
27.11	PNP – antihypertenziva.....	219
27.12	PNP – antihistaminika.....	220
27.13	PNP – bronchodilatancia.....	220
27.14	PNP – diuretika.....	220
27.15	PNP – kortikoidy.....	221
27.16	PNP – monosacharidy	221
27.17	PNP – periferní myorelaxancia	221
27.18	PNP – Parasympatomimetika.....	222
27.19	PNP – Psychofarmaka.....	222
27.20	PNP – sedativa, antikonvulsiva.....	223
27.21	PNP – Spasmolytika.....	223
27.22	PNP – Sympatomimetika	224
27.23	PNP – Uterotonika	224
27.24	PNP – Vasodilatancia.....	224
27.25	PNP – Vazokonstriktory	225
28	Biologický materiál a jeho vyšetření.....	226
28.1	Biologický materiál.....	226
28.2	Vyšetření moče	227
29	Informační zdroje k dalšímu studiu.....	229
30	Rejstřík pojmů.....	232
31	Rejstřík generických názvů léčiv	236
32	Rejstřík obchodních názvů léčiv	241

Seznam obrázků

Obr. 1.1 Interakce ligand a receptor (volně dle Parker, 2007 a Silbernagl, 2004)	16
Obr. 1.2 Agonismus a antagonismus léčiva (volně dle Parker, 2007, s. 72 a Silbernagl, 2004 s. 44-56).....	16
Obr. 1.3 Inhibitor enzymu kompetitivní a nekompetitivní (volně dle Lincová, 2007, s. 20)	17
Obr. 1.4 Prostup látek biologickou membránou (volně dle Martínková, 2018, s. 25).....	17
Obr. 2.1 Sacharidy (volně dle Ledvina, 2009)	20
Obr. 2.2 Lipidy (volně dle Ledvina, 2009).....	22
Obr. 2.3 Aminokyselina (volně dle Ledvina, 2009).....	24
Obr. 2.4 Vznik bílkovin z aminokyselin (volně dle Ledvina, 2009)	24
Obr. 2.5 Proteosyntéza – Předloha bílkovin je v DNA (volně dle Atlas lidského těla, 2009, s. 15 a Parker, 2007, s. 26-29)...	25
Obr. 2.6 Proteosyntéza – Transkripce (volně dle Ledvina, 2009)	25
Obr. 2.7 Proteosyntéza – Translace (volně dle Ledvina, 2009).....	26
Obr. 2.8 Inhibice enzymu dle místa vazby (volně dle Lincová, 2007, s. 20)	28
Obr. 2.9 Acidobazická rovnováha – Bikarbonátový pufrovací systém (volně dle Silbernagl, 2004, s. 138-147).....	30
Obr. 3.1 Stavba neuronu (volně dle Parker, 2007, s. 70)	37
Obr. 3.2 Synapse (volně dle Atlas lidského těla, 2009, s. 131).....	37
Obr. 3.3 Klidový membránový potenciál (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)	38
Obr. 3.4 Přenos nervového impulsu mezi dvěma buňkami (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	39
Obr. 3.5 Depolarizace buňky Na ⁺ kanály (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	40
Obr. 3.6 Repolarizace buňky K ⁺ kanály (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	40
Obr. 3.7 Repolarizace buňky Na ⁺ /K ⁺ ATP-ázou (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	40
Obr. 3.8 Stimulace uvolňování neurotransmiteru v axonu neuronu (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	41
Obr. 3.9 Enzymy rozkládající neurotransmitery v synapsi (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	42
Obr. 3.10 Zpětné vychytávání (reuptake) neurotransmiteru (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)	42
Obr. 3.11 Enzymy rozkládající neurotransmitery v neuronu (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	43
Obr. 3.12 Autoregulace uvolňovaného neurotransmiteru (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55).....	43
Obr. 3.13 Nervová soustava (volně dle Parker, 2007, s. 82-85).....	44
Obr. 3.14 Sympatikus = útok, útěk (volně dle Parker, 2007, s. 84-85).....	45
Obr. 3.15 Parasympatikus = odpočinek, trávení (volně dle Parker, 2007, s. 84-85)	46
Obr. 3.16 Agonismus a antagonismus léčiva (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)	47
Obr. 3.17 Sympatikus - alfa a beta receptory (volně dle Silbernagl, 2004, s. 84-87 a Lüllmann, 2012, s. 86-87)	49
Obr. 3.18 Blokování zpětného vstřebávání neurotransmiteru (volně dle Silbernagl, 2001, s. 350-351 a Lüllmann, 2012, s. 210-213).....	57
Obr. 3.19 Blokování enzymu monoaminooxidázy, který rozkládá neurotransmitery v neuronu (volně dle Silbernagl, 2001, s. 350-351 Lüllmann, 2012, s. 210-213)	57
Obr. 3.20 Inhibiční neurotransmise - Hyperpolarizace (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209).....	60
Obr. 3.21 Stimulace inhibiční neurotransmise CNS sedativními léčivy (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209)	60
Obr. 3.22 Fyziologie iontových kanálů a excitačních/inhibičních neurotransmiterů (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209).....	63
Obr. 3.23 Mechanizmy účinku antiepileptik (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209).....	64
Obr. 3.24 Blokování (antagonismus) receptoru léčivem (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)	68
Obr. 4.1 Vedení bolesti (volně dle Silbernagl, 2001, s. 320-321 a Lüllmann, 2012, s. 180-181).....	72
Obr. 4.2 Látky zvyšující tělesnou teplotu (volně dle Silbernagl, 2001, s. 20-21).....	73
Obr. 4.3 Regulace tělesné teploty (volně dle Silbernagl, 2001, s. 20-21)	73
Obr. 4.4 Zánět – signál do okolí (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)	74
Obr. 4.5 Zánět – zpomalení průtoku a vstup buněk imunitního systému (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51).....	75
Obr. 4.6 Zánět – zásah imunitního systému (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)	75
Obr. 4.7 Zánět – zregenerovaná tkáň (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)	76
Obr. 4.8 Stimulace tvorby prostaglandinů (volně dle Silbernagl, 2004, s. 318-321).....	76
Obr. 4.9 Účinky prostaglandinů v těle (volně dle Lüllmann, 2012, s. 186-187)	77

Obr. 4.10 Blokování vápenatých kanálů u presynaptického neuronu opioidním léčivem (volně dle Lüllmann, 2012, s. 194-199).....	82
Obr. 6.1 Myorelaxancia - periférní (volně dle Lüllmann, 2012, s. 174-179)	86
Obr. 7.1 Vliv autonomního nervového systému na srdce (volně dle Silbernagl, 2004, s. 212-217)	89
Obr. 7.2 Svalové buňky cév (volně dle Silbernagl, 2004, s. 60-65).....	90
Obr. 7.3 Systém renin-angiotenzin-aldosteron (volně dle Silbernagl, 2004, s. 184-185)	92
Obr. 7.4 Cévní endotel - uvolnění oxidu dusnatého (volně dle Lüllmann, 2012, s. 122-123)	94
Obr. 8.1 Krvácení (volně dle Silbernagl, 2004, s. 102-105)	101
Obr. 9.1 Vstřebání Glc ze střeva do krevního oběhu (volně dle Silbernagl, 2004, s. 258-259)	112
Obr. 9.2 Uvolnění inzulínu z B-buněk slinivky břišní (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287).....	113
Obr. 9.3 Inzulín putuje krevním řečištěm do všech částí těla (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287).....	113
Obr. 9.4 Inzulín stimuluje vstřebávání Glc z krve do buněk (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287).....	114
Obr. 9.5 Metabolismus glukózy (Glc) v buňce (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287)	114
Obr. 9.6 Tuky (volně dle Silbernagl, 2004, s. 227).....	119
Obr. 9.7 Lipoproteiny = lipidy + proteiny (volně dle Ledvina, 2009).....	120
Obr. 9.8 Cholesterol (volně dle Ledvina, 2009).....	120
Obr. 10.1 Výstelka plic (volně dle Parker, 2007, s. 324-327)	125
Obr. 10.2 Průdušky (volně dle Parker, 2007, s. 324-327).....	125
Obr. 11.1 Antacida (volně dle Silbernagl, 2004, s. 242-243).....	133
Obr. 11.2 Inhibitory protonové pumpy (volně dle Silbernagl, 2004, s. 242-243)	135
Obr. 12.1 Ledviny a nefron (volně dle Silbernagl, 2004, s. 148-149)	146
Obr. 15.1 Fagocytóza (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59).....	159
Obr. 15.2 Eosinofily (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59).....	160
Obr. 15.3 NK-buňka (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)	160
Obr. 15.4 B-lymfocyt, plazmatická buňka, protilátky (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)	160
Obr. 15.5 T-lymfocyty (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)	161
Obr. 16.1 Grampozitivní bakterie (volně dle Lüllmann, 2012, s. 250-267)	166
Obr. 16.2 Gramnegativní bakterie (volně dle Lüllmann, 2012, s. 250-267)	167
Obr. 16.3 Mykobakterie (volně dle Lüllmann, 2012, s. 250-267).....	167
Obr. 17.1 Virus - životní cyklus (volně dle Lüllmann, 2012, s. 268-269)	175

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

®	označení chráněného názvu	CTZ	ceftazidim (antibiotikum)
¹³¹ I	radioizotop jódu	CYP450	cytochrom P450
50 S	podjednotka ribozómu	DA	dopamin
5-HT	serotonin	DNA	deoxyribonukleová kyselina
AB	astma bronchiale	DPP-4	dipeptidylpeptidáza-4 (štěpí inkretiny)
ABR	acidobazická rovnováha	dTMP	deoxythymidin monofosfátu
ACE	angiotenzin konvertující enzym	EGRF	receptor epidermálního růstového faktoru
ACEi	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu	FS	frekvence srdce
ACTH	adrenokortikotropní hormon	FSH	folikuly stimulující hormon
ADH	antidiuretický hormon	FT	flebotrombóza
ADP	adenosindifosfát	G-	gramnegativní bakterie
AFP	α-fetoprotein	G+	grampozitivní bakterie
ACh,AChE	acetylcholin	GABA	kyselina gama-aminomáselná
ALT	alaninaminotransferáza	GIT	gastrointestinální trakt
AMK	aminokyseliny	H1, H2	histaminové receptory
AMO	amoxicilin (antibiotikum)	H ⁺	vodíkový kation
AMP	ampicilin (antibiotikum)	HER	receptor lidského epidermálního růstového faktoru
ANS	autonomní nervový systém	HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas	HIV	virus vyvolávající lidskou imunitní nedostatečnost
ASA	kyselina acetylsalicylová	HSV	herpes simplex virus
AST	aspartátaminotransferáza	HVLP	hromadně vyráběný léčivý přípravek
AT	antitrombin	CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ATB	antibiotika	CHSZ	chemorecepční spouštěcí zóna v mozku
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv	i.d.	intradermální
ATP	adenosintrifosfát	i.m.	intramuskulární podání
AV blok.	atrioventrikulární blokády	i.v.	intravenózní podání
AZL	azlocilin (antibiotikum)	I:	indikace
BB	β-sympatolytika (Beta-blokátory)	iACHE	inhibitory enzymu acetylcholinesterázy
BHP	benigní hyperplazie prostaty	iCA, ICA	inhibitory karboanhydrázy
BKK	blokátoři vápníkových kanálů	iCOX	inhibitory enzymu cyklooxygenázy
CaB	blokátoři vápníkových kanálů	ICHS	ischemická choroba srdeční
CD20	antigen na povrchu B-lymfocytů	IKS	inhalačními kortikosteroidy
CEA	karcinoembryonální antigen	IL:	lékové interakce, interakce léčiv
CG	lidský choriový gonadotropin	IL-X	cytokin ze skupiny interleukinů číslo X
CMV	cytomegalovirus	IM	infarkt myokardu
CNS	centrální nervová soustava	INR	mezinárodní normalizovaný poměr
COX	enzym cyklooxygenáza	IPP	inhibitory protonové pumpy
CTX	cefotaxim (antibiotikum)	ISMN	isosorbid-mononitrát

IVLP	individuálně připravované léčivé přípravky	SERDs	látky selektivně degradující (snižující) počet receptorů pro estrogeny
KI:	kontraindikace	SERMs	selektivní modulátoři estrogenových receptorů
LH	luteinizační hormon	SL	sympatolytika
LI:	lékové interakce, interakce léčiv	SM	sympatomimetika
LMWH	nízkomolekulární hepariny	SS	srdeční selhání
MAO	monoaminoxidáza	STH	růstový hormon
MAOI, IMAO	inhibitor monoaminoxidázy	SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
MCA	antigen mucinózních karcinomů	ŠZ	štítná žláza
mRNA	messengerová RNA	TAG	triacylglyceroly
MÚ:	mechanismus účinku	TEN	tromboembolická nemoc
NA	noradrenalin	TET	tetracyklinová antibiotika
NF-AT	nukleárního faktoru aktivovaných T lymfocytů	THL	kyselina tetrahydrolistová
NK-buňky	přirození zabíječi ze skupiny lymfocytů	TK	tlak krve, krevní tlak
NO	oxid dusnatý	TNF- α	tumor nekrotizující faktor α
NOT	nitrooční tlak	TRH	tyreoliberin
NSAID	nesteroidní antiflogistika	TSH	tyreotropin, tyreotropní hormon
NÚ:	nežádoucí účinek	TT	tělesná teplota
P	plazma	TX	tromboxan
P:	podání	VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
p.o.	perorální podání	VSA	vnitřní sympatomimetická aktivita
PAB	kyselina p-aminobenzoová	VZV	v aricella zoster virus
PAD	perorální antidiabetika	Z:	zástupce (generické léčivo)
PAR	paracetamol	ŽK	žlučové kyseliny
PE	plicní embólie		
PEN	penicilin		
PNP	přednemocniční neodkladné péče		
PNS	periferní nervový systém		
pO ₂	parciální tlak kyslíku		
PSA	prostatický specifický antigen		
PSL	parasypatolytika		
PSM	parasypatomimetika		
PVP	polyvinylpyrrolidon		
PVPI	povidonum iodinatum		
rect.	rektální podání		
RFM	rifampicin (antibiotikum)		
RH	releasing hormony tvořené v hypothalamu		
s.c.	subkutánní (podkožní) podání		
s.l.	sublinguální podání		
SCCHJ	succinylcholinjodid		

1 Základy farmakologie

1.1 Základní pojmy farmakologie

Farmakologie

- Medicínský obor studující vztahy mezi léčivem a organismem.

Farmakokinetika

- Farmakokinetika studuje a popisuje pohyb látek v organismu.

Farmakodynamika

- Farmakodynamika popisuje působení účinné látky na organizmus.

Farmakoterapie

- Nebo-li farmakologická léčba znamená léčbu pomocí léčiv.

Farmacie

- Farmacie je obor zabývající se výzkumem, výrobou, kontrolou a vydáváním léčiv.

Léčivo

- Léčivo je látka, či přípravek, který způsobuje žádoucí léčebný efekt, může jít o synteticky (uměle) připravenou látku, i přírodní látku (drogu).

Léková forma

- Léková forma je konkrétní podoba léčiva (léčivý přípravek) připravená k podání pacientovi. K lékové formě se dostaneme, např. vylisováním tablet, vyrobením kapalného sirupu, čajové směsi z listu léčivé rostliny.

Lék

- Lékem se látka stává, je-li ve vhodný čas a ve vhodném množství podán člověku.
- Lék má za cíl léčit, ideálně vyléčit dané onemocnění.

Exspirace

- Exspirace je doba možnosti použití léku uvedená na přebalu.

Nástup účinku léčiva

- Jak rychle začne léčivo působit, což závisí na dávce a způsobu podání.

Trvání účinku léčiva

- Jak dlouho bude léčivo působit v organismu, což závisí na rychlosti metabolismu a vylučování léčiva (→ farmakokinetika) z organismu.

Interakce léčiv

- Vzájemné ovlivnění účinků současně podaných léčiv (zvýšení, snížení žádoucích i nežádoucích účinků léčiv).

Placebo efekt a placebo

- Placebo efekt je příznivý efekt jinak farmakologicky neúčinné látky, tedy vliv psychiky na terapii (vedle přesvědčení pacienta má také významnou úlohu i důvěra v osobnost samotného terapeuta).
- Placebo je farmakologicky neúčinná látka podaná místo léčiva. Po jeho podání se zjistí stupeň psychologického efektu.

Indikace léčiv

- Platný důvod či soubor okolností, kdy je vhodné léčivo podat.

Kontraindikace léčiv

- Stav, při kterých lék podán být nemá nebo nesmí.

SÚKL

- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) zajišťuje, aby v ČR byla dostupná pouze kvalitní, účinná a bezpečná léčiva.

1.2 Cíl terapie

Druhy léčby:

- Kurativní léčba má mít charakter léčebný, tedy vedoucí k vyléčení obtíží.
- Adjuvantní (podpůrná) léčba má mít pomocný charakter, v onkologii také ve smyslu zajišťovací léčba po chirurgickém odstranění nádoru.
- Neoadjuvantní (někdy i neadjuvantní) léčba: podání léku před plánovaným chirurgickým zákrokem obvykle v onkologii (vzácněji i před radioterapií)
- Paliativní léčba má zmírňovat utrpení, zejména bolest.

1.3 Třídění, klasifikace léčiv

- Dle ATC (anatomicko-terapeuticko-chemického) klasifikace, kde třídíme léčiv podle vlivu na danou soustavu orgánů, např. dýchací soustava. Dále jsou léčiva v dané soustavě dělena podle terapeutického (indikačního) působení. V našem příkladě dýchací soustavy by šlo o podkategorie antitusika, expektorancia, nebo např. antiastmatika. Dalším dělením už je třídění dané podskupiny na kategorie podle chemické struktury léčiva.
- Dle chemické struktury (vzorec).
- Dle původu (přírodní, syntetické).
- Dle způsobu přípravy:
 - HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky.
 - IVLP – individuálně připravované léčivé přípravky.

- Dle způsobu výdeje:
 - Vázané na lékařský předpis (Rx léčiva).
 - Vázané na lékařský předpis s modrým pruhem (například opiáty).
 - Volně prodejné – OTC (over-the-counter) léčiva.

Mimo rámec legislativní rámec léčiv patří doplňky stravy, které v současnosti spadají v ČR pod zákon o potravinách.

1.4 Mechanismus působení účinné látky v těle

1.4.1 Nespecifické mechanismy

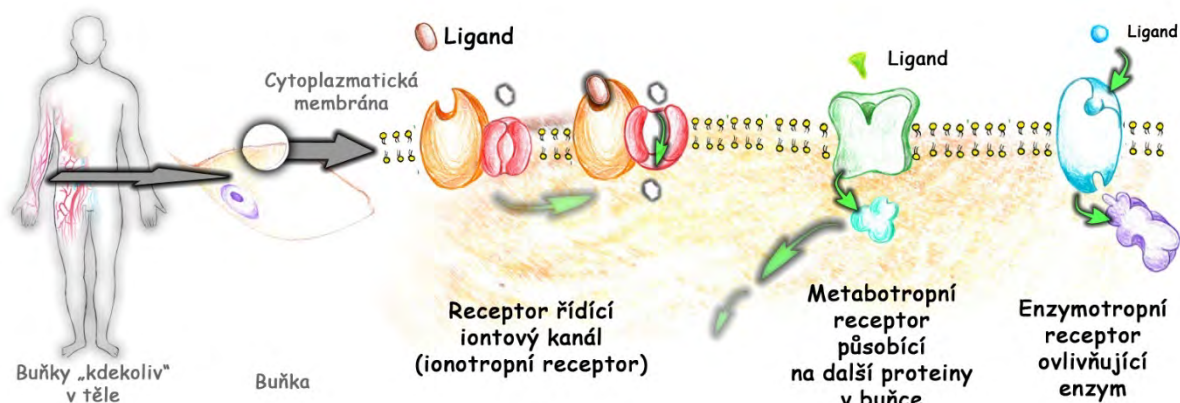
Nespecifický mechanismus znamená, že daná látka (léčivo) nepůsobí selektivně na konkrétní druh molekuly v těle, působí fyzikálně-chemickým mechanismem:

- Osmoticky aktivní látky způsobují prostup vody a ředění koncentrovanějšího prostředí (např. projímadla a močopudné látky na sebe vážou vodu, čímž zvyšují objem tekutin ve střevě či množství moči).
- Acidobazicky působící látky mění pH daného prostředí, např. antacida (látky na snížení kyselosti žaludku).
- Oxido-redukční účinné látky působí oxidačně, nebo redukčně na své okolí (např. dezinfekční působení peroxidu vodíku).
- Adsorbencia na sebe vážou okolní molekuly (např. aktivní – biomedicinální – uhlí).
- Surfaktanty, detergentia mění povrchové aktivity prostředí (např. deflatulancia na plynatost snižují povrchového napětí ve střevech, což umožní vznik větších bublin, které snadněji opouští tělo).
- Chelátotvorné účinné látky tvoří s kovy komplexy, čímž znemožňují působení těchto kovů (např. antidota pro léčbu intoxikace organismu těžkými kovy).

1.4.2 Specifické mechanismy

V našem organismu je nesčetně specifických míst (různých receptorů a dalších cílových molekul), kam se mohou vázat konkrétní látky (ligandy), buď endogenního charakteru, jako jsou hormony, nervové přenašeče (neurotransmitery), nebo kde působí specifické enzymy. Stejná cílová místa jsou pak ovlivňována léčivy (→ exogenní látky, xenobiotika).

Specifické mechanismy jsou založeny na faktu, že daná látka (léčivo) působí v těle na konkrétní vazebné místo (např. receptory pro hormony, receptory pro nervové přenašeče, vazba na enzym), což v těle vyvolá příslušnou odezvu, viz obr. 1.1.

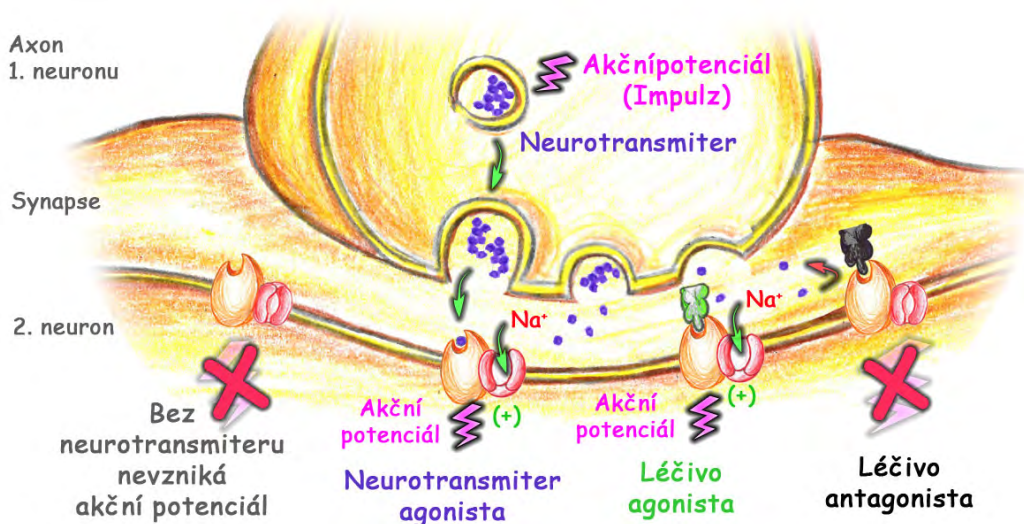


Obr. 1.1 Interakce ligand a receptor (volně dle Parker, 2007 a Silbernagl, 2004)

1.4.2.1 Působení na specifické receptory

U působení léčiv na receptory je klíčové rozlišovat, jaký účinek léčivo (daná látka) na receptoru vyvolá, viz obr. 1.2:

- Agonista receptoru se váže na receptor, čímž jej stimuluje ke své činnosti → vyvolá stejný účinek jako příslušný tělu vlastní hormon či neurotransmitter.
- Antagonista receptoru se váže na receptor, ale jeho vazba způsobí blokování činnosti daného receptoru → antagonist nevyvolá příslušnou reakci.



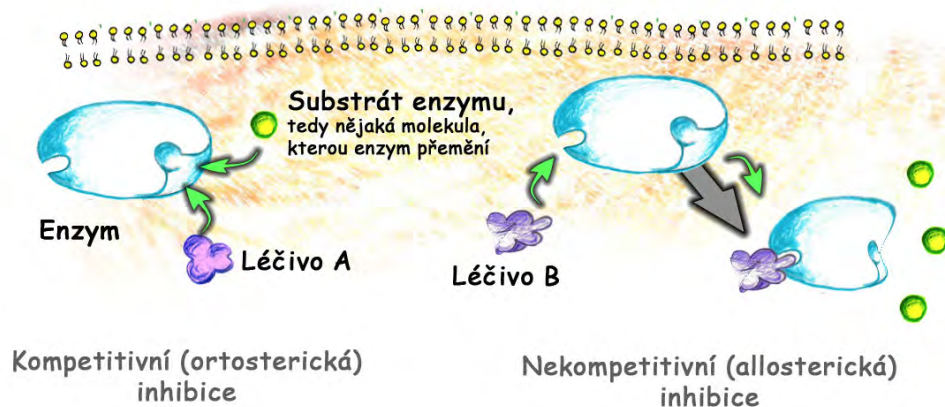
Obr. 1.2 Agonismus a antagonismus léčiva (volně dle Parker, 2007, s. 72 a Silbernagl, 2004 s. 44-56)

1.4.2.2 Působení na specifické enzymy

V případě enzymů se na enzym váže substrát a tento substrát se přeměňuje na produkt. U inhibičního (blokujícího) působení na enzymy rozlišujeme působení dané látky na:

Kompetitivní inhibitor enzymu, kdy daná látka (např. léčivo) soutěží se substrátem o aktivní (ortosterické) místo na enzymu. Toto soutěžení „zpomaluje“ až zastavuje přeměnu substrátu na produkt. Vyšší koncentrace léčiva zvyšuje inhibiční vliv enzymu, viz obr. 1.3. Tento typ inhibice může též být označován jako ortosterická inhibice.

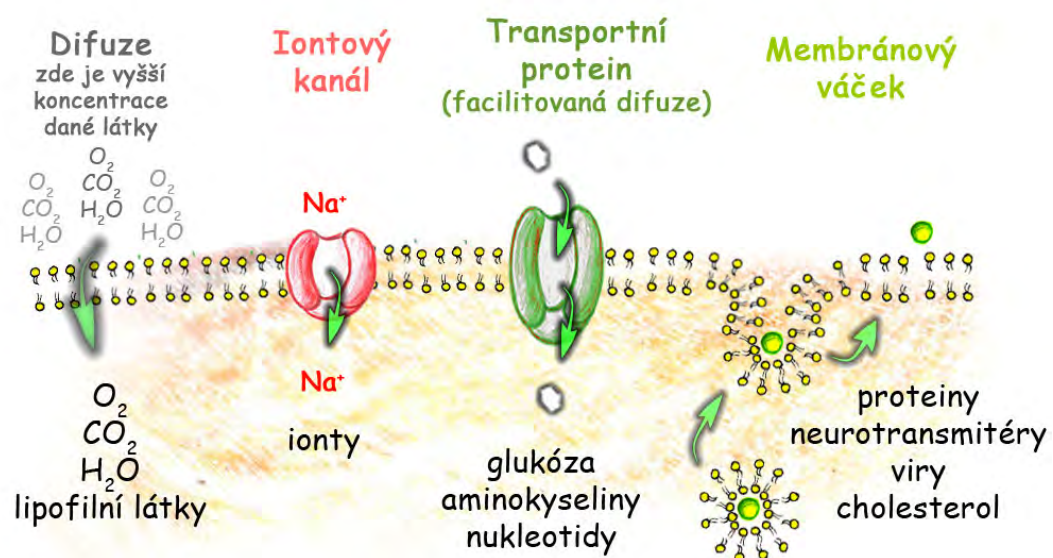
Nekompetitivní inhibitor enzymu se váže na jiné (allosterické) místo (není tedy totožné s aktivním místem), čímž mění tvar (konformaci) enzymu a aktivního místa, a enzym už není schopen vázat a přeměňovat substrát (modulace enzymu léčivem). Jakmile dojde k nasycení enzymu léčivem, tak už vyšší dávka léčiva nezvyšuje inhibiční vliv, viz obr. 1.3. Tento typ inhibice může též být označován jako allosterická inhibice.



Obr. 1.3 Inhibitor enzymu kompetitivní a nekompetitivní (volně dle Lincová, 2007, s. 20)

1.5 Prostup látek buněčnou membránou

Každá buňka živého organismu si udržuje svou stálost pomocí cytoplazmatické membrány (fosfolipidové dvojvrstvy), viz obr. 1.4.



Obr. 1.4 Prostup látek biologickou membránou (volně dle Martínková, 2018, s. 25)

Mechanismy prostupu látek přes uvedenou cytoplazmatickou membránu:

- Prostá difuze, obecně přestup lipofilních molekul (včetně mnoha léčiv);
- Iontové kanály obecně přenáší hydrofilní molekuly (ionty Na, K, Ca, Cl);
- Transportní (transmembránové) proteiny (přenašeče, „transportéry“); mohou přenášet látky po koncentračním spádu (facilitovaná difuze), nebo proti gradientu (aktivní transport);
- Membránové váčky (putující váčky cytoplazmatické membrány) přenáší proteiny, neurotransmitery, viry, cholesterolové molekuly pomocí exo/endocytózy.

1.6 Farmakokinetika

Farmakokinetika studuje a popisuje pohyb látek v organismu. Osud látek lze zpravidla rozčlenit do několika procesů – absorpce, distribuce, metabolismu (=biotransformace, přeměny) a exkrece (vyloučení).

- Absorpce je proces přechodu účinné látky z místa podání do systémového oběhu (krve);
- Distribuce je pohyb účinné látky mezi krevním řečištěm a cílovými tkáněmi;
- Metabolizmus je přeměna účinné látky na jiné (lépe vyloučitelné, zpravidla méně toxické produkty) pomocí enzymů;
- Exkrece je proces odstranění dané látky z organismu:
 - polární látky (= rozpustné ve vodě) se vylučují ledvinami do moče;
 - nepolární látky (= rozpustné v tucích, nerozpustné ve vodě) se vylučují játry do žluče a se žlučí do střev stolice.

1.7 Popis farmakokinetiky léčiv

1.7.1 Biologický poločas

Biologický poločas (správněji eliminační poločas) je čas, za který klesne koncentrace látky v plazmě na polovinu.

1.7.2 Biologická dostupnost

Biologická dostupnost účinné látky je definována jako podíl podané dávky účinné látky, který se z podané dávky dostane do systémové cirkulace a je dostupný pro účinek. Při přímém podání do krevního oběhu je tedy dostupnost 100 %. Při jiných způsobech aplikace (např. při perorálním podání) je dostupnost menší díky neúplné absorpci a probíhající eliminaci ve střevech a játrech po vstřebání. Závisí tedy zejména na způsobu podání účinné látky, a také vlastnostech léčiva.

1.8 Farmakodynamika

Farmakodynamika popisuje působení účinné látky na organizmus, konkrétně tedy jaký účinek a v jaké míře vyvolá účinná látka změny v organizmu.

Účinek může být na molekulární úrovni, buněčně, tkáňové, či systémové úrovni.

1.9 Způsob podání léčiva

Z hlediska vlivu na organizmus je nutné rozlišovat podání léčiva:

- Lokální (místní) podání
- Celkové (systémové) podání

Jednotlivé formy podání členíme na:

- Enterální forma je podání léčiva do trávicí trubice (enteron – střevo);
 - Perorální podání (p.o.) je ústní podání, tedy podání ústy do žaludku a střev;
 - Rektální (rect.) je podání do konečníku, kde je husté prokrvení, takže se může léčivo rychle vstřebat opět přímo do krve;
- Parenterální forma je podání léčiva mimo trávicí trubici (para enteron – mimo střevo);
 - Neinjekční aplikace;
 - Inhalační (inh.) je podání vdechováním po plic, kdy léčivo dostane nejen na samotnou průduškovou a plicní tkáň, ale může se touto cestou dostat i do krve;
 - Dermální, transdermální znamená kožní podání, kdy dochází ke vstřebání pokožkou;
 - Nasální, transnasální znamená aplikaci skrze nosní sliznici;
 - Sublinguální (s.l.) podání je podání pod jazyk, kde je husté prokrvení, takže se léčivo může rychle vstřebat přímo do krve, bez nutnosti procházet trávicím traktem;
 - Injekční aplikace
 - Intravenózní (i.v.) je podání nitrožilní;
 - Intramuskulární (i.m.) je podání nitrosvalové (do svalu);
 - Subkutánní (s.c.) je podání pod kůži;
 - Intradermální (i.d.) podání do kůže;

2 Základy biochemie

2.1 Sacharidy

2.1.1 Dělení sacharidů

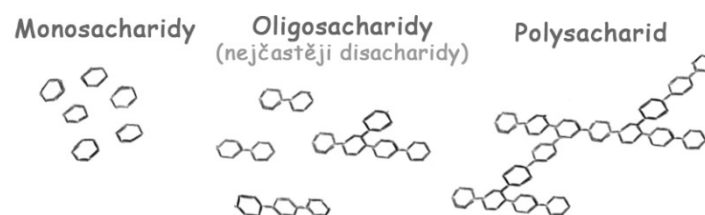
Sacharidy (glycidy, uhlohydráty, cukry) jsou základním zdroje energie pro naše tělo, ale nacházejí své uplatnění i jako stavební součásti buněk.

Sacharidy lze dělit podle chemické struktury (dle počtu uhlíků, podle zacyklení/nezacyklení, podle funkční skupiny).

Sacharidy rozdělujeme obvykle na:

- Monosacharidy (obsahují jednu základní stavební sacharidovou jednotku);
 - glukóza (hroznový cukr);
 - fruktóza (ovocný cukr);
- Oligosacharidy (2-10 monosacharidových jednotek);
 - disacharid laktóza (mléčný cukr)
 - disacharid maltóza (sladový cukr)
 - disacharid sacharóza (třtinový cukr);
- Polysacharidy (mají desítky i stovky základních sacharidových jednotek, jsou špatně rozpustné ve vodě);
 - glykogen (zásobní polysacharid živočichů);
 - celulóza (stavební polysacharid rostlin);
 - škrob (zásobní polysacharid rostlin);
 - chitin (stavební polysacharid členovců, hub).

Vazbou jednoho monosacharidu na druhý vznikají vlivem specifických enzymů oligosacharidy a následně i polysacharidy, viz obr. 2.1.



Obr. 2.1 Sacharidy (volně dle Ledvina, 2009)

Různorodost oligosacharidů i polysacharidů spočívá v možnosti propojení monosacharidů na různých místech, čímž vznikají různé sacharidy.

Stejně tak jako syntéza, je i štěpení zpět na monosacharidy zprostředkováno enzymaticky (např. enzymy v trávicí soustavě).

2.1.2 Cesta monosacharidů do buněk

Oligosacharidy a polysacharidy ze stravy se v trávicí soustavě štěpí na monosacharidy.

Monosacharidy se následně vstřebávají přes střevní sliznici do krve (konkrétně do vrátnicové žíly vedoucí krev ze střev do jater). V játrech mohou být monosacharidy (glukóza) ihned uskladněny do podoby zásobního glykogenu, nebo projít přes játra do krve a do celého těla.

Na zvýšenou hladinu sacharidů v krvi reaguje slinivka břišní uvolněním inzulínu, jenž v buňkách „odemyká“ možnost přijetí glukózy z krve do buněk.

2.1.3 Osud sacharidů v buňkách

- Energie pro buňky ($\text{Sacharid} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Energie} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, katabolismus = rozklad na jednodušší molekuly);
- Zásobní zdroj energie (polysacharid glykogen, anabolismus = tvorba složitějších struktur);
- Zdroj uhlíku pro vznik jiných struktur (tuků, proteinů, nukleových kyselin).

2.1.3.1 *Katabolismus sacharidů*

Katabolismus představuje proces využití „spálení, rozložení“ monosacharidu na energii. Tomuto ději se říká glykolýza (lýza = rozklad).

Monosacharidy mohou být využity pro získání energie za přítomnosti kyslíku (aerobně), nebo i do určité míry bez přítomnosti kyslíku (anaerobně). Názorným příkladem anaerobního rozložení monosacharidu je jeho rozklad v intenzivně namáhaném svalu, kdy sval nestačí zásobovat své svalové buňky kyslíkem, a kromě energie pro rychlé stahy svalů vzniká ještě laktát (kyselina mléčná), který je příčinou výskytu bolesti svalů po výkonu.

2.1.3.2 *Anabolismus sacharidů*

V momentě, kdy množství monosacharidů v buňce převyšuje potřebu energie, tak buňky volí její uskladnění.

Již zmíněnou volbou je spojování monosacharidů v zásobní polysacharid glykogen. Nicméně pokud i toho je vlivem nadbytku glukózy dost, sahají buňky po další anabolické dráze – přeměně monosacharidů (glukózy) na mastné kyseliny (triacylglyceroly, TAG, tuky) – která je pouze jednosměrná (takže jednou vytvořené tuky z cukru tělo neumí zpět měnit na cukry).

2.1.3.3 *Nedostatek sacharidů*

V případě nedostatku sacharidů tělo volí pro tvorbu nejprve cestu získávání glukózy rozkladem zásobního cukru glykogenu v játrech. Tento proces se nazývá glykogenolýza. Při vyčerpání zásob glykogenu je aktivován proces tvorby glukózy pomocí glukoneogeneze. Hlavními substráty tohoto procesu jsou glukogenní aminokyseliny (alanin, arginin, glycin, glutamin a další), glycerol a laktát.

Tento jev může např. nastat při nemoci, kdy se naše zažívání projevuje nižší chutí k jídlu. Tělo sahá pro energii do svalů, což může vysvětlit náš svalový úbytek např. po nemoci.

2.2 Lipidy

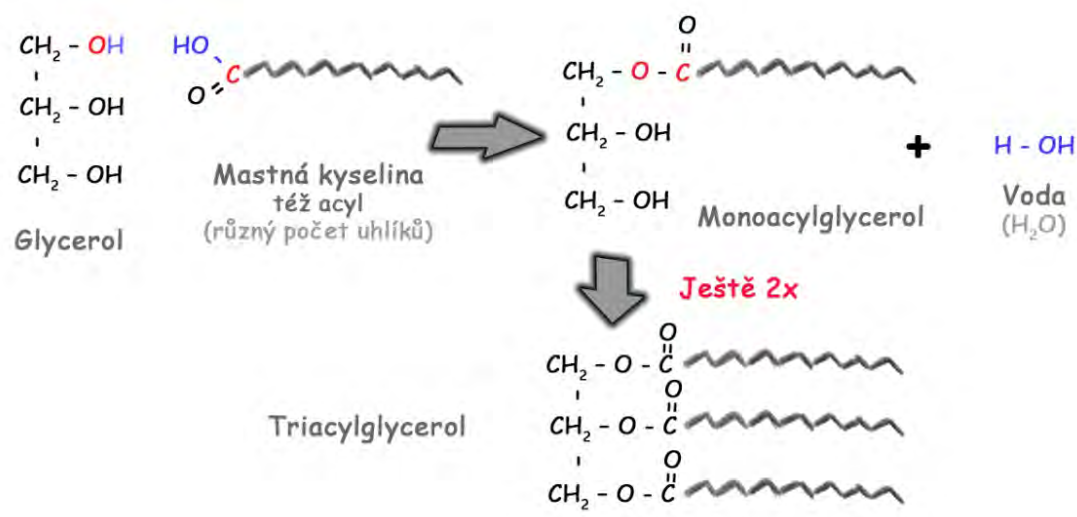
Lipidy (tuky, podrobněji triacylglyceroly – TAG a mastné kyseliny) jsou látky, které jsou nerozpustné, nebo špatně rozpustné (podle konkrétní struktury lipidu) ve vodě, a naopak dobře rozpustné v nepolárních rozpouštědlech.

2.2.1 Zastoupení a dělení lipidů

Význam lipidů v těle je:

- Klíčová součást buněčné membrány (fosfolipidové dvojvrstvy);
- Zdroj energie (6x více energie, nežli srovnatelné množství sacharidů);
- Substrát pro tvorbu dalších látek:
 - cholesterol a žlučové kyseliny;
 - steroidní hormony;
 - vitamin D, A, karotenoidy;
 - prozánětlivé a protizánětlivé prostaglandiny;
 - myelinové pochvy neuronů tvořené sfingolipidy;
- Tuková tkáň v podkoží pro udržení tělesné teploty.

Nejčastější lipidy si můžeme chemicky definovat jako estery tří mastných kyselin (proto tri-acyly) a alkoholu glycerolu (proto triacylglyceroly), viz obr. 2.2. Mastné kyseliny jsou kyselina palmitová (15 uhlíků), stearová (17 uhlíků) či olejová (17 uhlíků a dvojná vazba na 9. uhlíku).



Obr. 2.2 Lipidy (volně dle Ledvina, 2009)

Z hlediska biochemie výživy rozdělujeme mastné kyseliny podle přítomnosti a počtu násobných vazeb v jejich chemické struktuře na:

- Nenasycené (máslo, sádlo, lůj);
- Mononenasycené (rostlinné oleje, např. slunečnicový, olivový olej);
- Polynenasycené (zejména rybí tuk, lněný olej, v menší míře i jiné rostlinné oleje);
 - Omega 3 (α -linolenová a z ní vznikající kyseliny eikosapentaenová, zk. EPA a dokosahexaenová, zk. DHA);
 - Omega 6 (kyselina linolová, kyselina γ -linolenová a kyselina arachidonová).

Pokud je lipid složen z mastných kyselin s více uhlíky (např. lignocerová C_{24} a cerotová C_{26}) a zároveň je i glycerol nahrazen více uhlíkovým analogem (např. cetylalkohol C_{11}), pak se jedná o podskupinu lipidů – vosky.

2.2.2 Cesta lipidů z GIT do buněk

Štěpení lipidů ze stravy (jde o triacylglyceroly, fosfolipidy a estery cholesterolu) probíhá pomocí enzymů lipáz v žaludku, a především tenkém střevě.

Dále jsou důležité žlučové kyseliny, které tvoří v tenkém střevě s tuky útvary jménem micely. Micely jsou malé kapičky tuku, na místo velké louže tuku (jako když na mytí mastného nádobí použijeme mýdlo). Malé kapky tuků mají větší povrch, čímž pomáhají lipázám snadněji se dostat k jednotlivým molekulám lipidů.

2.2.3 Osud lipidů v buňkách

Spalování, též oxidace (nejčastěji β -oxidace) lipidů pro získání energie je sled buněčných reakcí, při nichž vzniká množství energie.

Lipidy se nicméně mohou v našem těle nejen štěpit na nemalé množství energie, ale mohou se naopak ukládat pro pozdější potřebu. K tomu dochází především při nadbytečném kalorickém příjmu. Na buněčné úrovni dochází k syntéze lipidů především v játrech, tukové tkáni, nervové soustavě a ženské mléčné žláze.

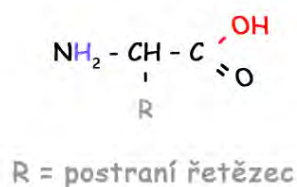
Mezi lipidy dále patří řada látek zastávajících různé funkce v organismu (fosfolipidy buněčných membrán, cholesterol, žlučové kyseliny, některé vitaminy).

2.3 Aminokyseliny, proteiny a další dusíkaté látky

Aminokyseliny a proteiny jsou pro naše potřeby pochopení biochemie a farmakologie ze všech makroživin zřejmě nejdůležitější, protože proteiny dávají vzniknout klíčovým regulačním strukturám.

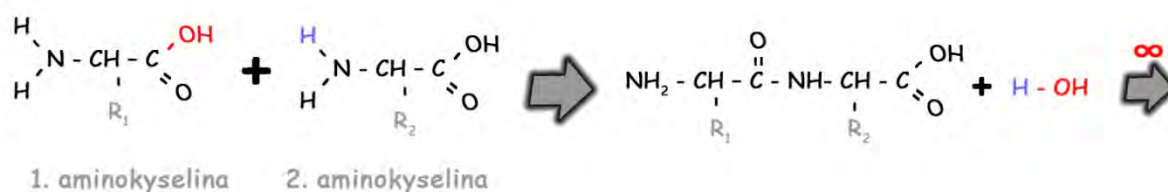
2.3.1 Struktura aminokyselin a proteinů

Aminokyseliny (AMK) jsou molekuly, které mají společnou základní chemickou strukturu. Na základní struktuře je dále vázán různý postranní řetězec, čímž se dostáváme k 21 přirozených AMK, viz obecný vzorek AMK na obr. 2.3.



Obr. 2.3 Aminokyselina (volně dle Ledvina, 2009)

AMK se mezi sebou navzájem spojují, viz obr. 2.4.



Obr. 2.4 Vznik bílkovin z aminokyselin (volně dle Ledvina, 2009)

Dostáváme se ke košaté kombinatorice, kdy pomocí 21 AMK je příroda schopna tvořit nezměrné množství bílkovinných látek a struktur.

2.3.2 Esenciální a neesenciální aminokyseliny

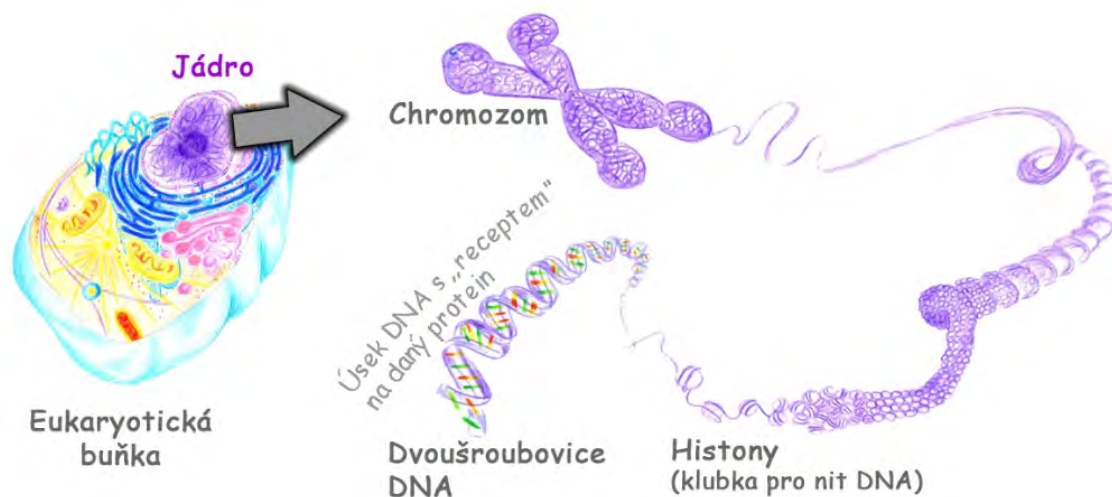
Některé AMK si dovedou buňky lidského těla samy syntetizovat z jiných AMK, dokonce i ze sacharidů. Některé však musí lidské tělo přijímat ve stravě, protože je nedovede samo vyrobit (esenciální = tělem nevyrobitelné AMK).

Hypoteticky může znamenat absence esenciálních AMK, že tělo nemůže vyrobit dostatečné množství některých proteinů.

2.3.3 Vznik bílkovin z aminokyselin

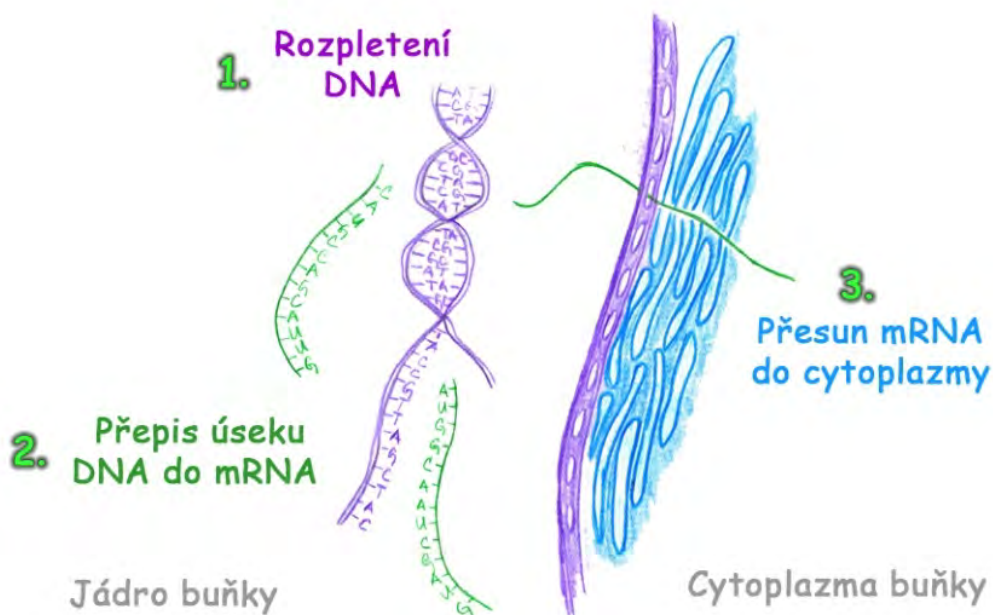
Nukleové kyseliny (kyselina deoxyribonukleová – DNA a kyselina ribonukleová – RNA) určují průběh syntézy proteinů (proteosyntézy), způsobují odlišnost bílkovin a tím i odlišnost druhů. Nukleové kyseliny se vyskytují v buněčné plazmě, jádře, mitochondriích, ribozomech. Syntéza proteinů se nazývá proteosyntéza a je založena na procesu transkripce a translace.

V DNA buněčného jádra je zakódována instrukce pro syntézu bílkovin, viz obr. 2.5.



Obr. 2.5 Proteosyntéza – Předloha bílkovin je v DNA (volně dle Atlas lidského těla, 2009, s. 15 a Parker, 2007, s. 26-29)

Transkripce je děj, při kterém se malý úsek DNA nesoucí tuto instrukci přepíše do mRNA, která putuje ven z jádra do cytosolu buněk, viz obr. 2.6.



Obr. 2.6 Proteosyntéza – Transkripce (volně dle Ledvina, 2009)

Následuje translace, kdy dochází na ribozomech v cytoplazmě ke tvorbě bílkoviny podle řetězce mRNA. mRNA si můžeme představit jako kulinářský recept z obsáhlé kuchařky (soubor informací nesený DNA).

tRNA (v našem příkladu by to mohl být kuchař) přináší na ribozom (kuchyň) jednotlivé AMK (kulinářské suroviny), čímž vzniká konkrétní protein (výsledný pokrm), viz obr. 2.7.



Obr. 2.7 Proteosyntéza – Translace (volně dle Ledvina, 2009)

2.3.4 Cesta proteinů z GIT do buněk

Štěpení bílkovin zpět na jednotlivé AMK probíhá především v žaludku a tenkém střevě pomocí trávicích enzymů (proteasy, též peptidasy).

Jednotlivé AMK nebo i krátké proteinové řetězce mohou prostupovat z GIT do krve.

2.3.5 Osud proteinů v buňkách

V buňkách jsou AMK významné pro vznik například:

- Enzymů;
- Hormonů;
- Nervových přenašečů (neurotransmiterů, mediátorů);
- Hemu v hemoglobinu;
- Purinů a pyrimidinů pro genetickou informaci;
- Strukturních proteinů;
- Transportních proteinů.

2.3.6 Katabolismus aminokyselin a bílkovin

V případě potřeby (např. hladovění) sáhne naše tělo po uložených energetických zásobách, čímž může dojít na bílkoviny v krvi, játrech, ale i ve svazech.

Stejně jako u sacharidů a lipidů dochází ke vzniku energie, CO_2 a H_2O , ale vznikají ještě dusíkaté látky (močovina a NH_4^+), kterých se tělo zbavuje močí.

2.3.7 Kreatinin

Kreatinin vzniká ve svalecth jako odpadní látka při svalové práci. Množství tvořené ve svalecth je u každého z nás poměrně konstantní.

Stanovení kreatininu v moči je využíváno pro diagnostické posouzení funkce ledvin kdy snížené vylučování kreatininu ledvinami signalizuje snížení glomerulární filtrace.

V ojedinělých případech může být vysoký kreatinin způsoben například rozpadem svalových buněk (šok, popáleniny, jedy, toxiny, nedokrvění svalu).

S kreatininem souvisí pojem ledvinná clearance, což je funkční ledvinný parametr vyjadřující objem plazmy, který se za časovou jednotku úplně očistí od dané látky.

2.3.8 Kyselina močová

Kyselina močová (pozor, neplést s močovinou) je konečným produktem metabolismu purinů, základních stavebních jednotek nukleových kyselin a také např. adenosintrifosfátu (ATP). Není pouhým „odpadním“ produktem, ale má i určité antioxidační účinky. Kyselina močová je převážně vylučována močí.

2.3.9 Močovina (urea)

Močovina je nejvýznamnějším produktem biodegradace AMK a proteinů. Vzniká v játrech z amoniaku uvolňovaného při procesu deaminace AMK. Syntéza močoviny je energeticky náročná, na 1 mol močoviny se spotřebují 3 moly ATP. Amoniak je toxický, při vysoké hladině dochází především k poruchám mozku (→ hyperamonemická encefalopatie).

2.4 Enzymy

Enzymy (biokatalyzátory) jsou molekuly, které dovedou podpořit průběh dané biochemické reakce. Z fyziky víme, že reakce lze podpořit např. změnou teploty, nebo tlaku.

V živých organizmech nicméně nelze razantně měnit teplotu, či tlak. Z toho důvodu se v přírodě osvědčilo podpořit průběh reakce specifickými molekulami (biokatalyzátory) – enzymy.

2.4.1 Názvosloví enzymů

U názvu enzymů se vžilo názvosloví s koncovkou –asa (–áza), kdy kořen slova je název substrátu, nebo typ reakce.

Například molekula zvaná lipáza, bude enzym, jenž štěpí lipidy.

2.4.2 Kofaktory

Kofaktory jsou látky, které jsou nezbytné pro správné fungování daného enzymu.

Například enzym, který tvoří koagulační faktory, potřebuje pro svou recyklaci (znovuobnovení) vitamin K. Takže vitamin K je pro daný enzym jeho kofaktor.

2.4.3 Zymogeny (proenzymy)

Zymogeny (proenzymy) jsou enzymy, které jsou ve své neaktivní formě. Jakmile se odštěpí konkrétní část proenzymu, vzniká funkční enzym s patřičnými vlastnostmi.

Příkladem jsou například žaludeční proenzym pepsinogen, jenž je aktivován v kyselém prostředí HCl na pepsin.

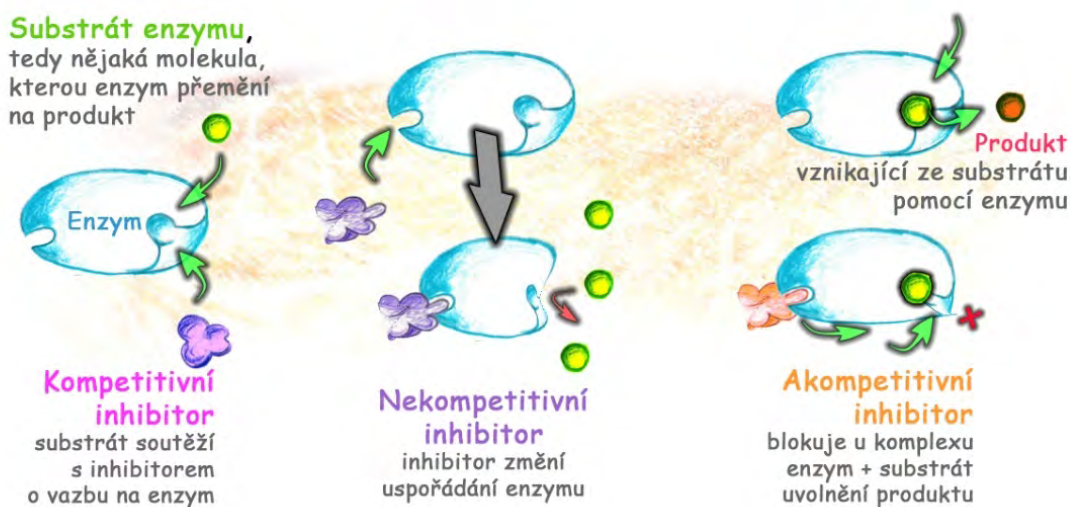
2.4.4 Inhibice enzymů

U tématu inhibice enzymů je žádoucí vysvětlit, že máme nejen enzym, který přeměňuje substrát na produkt, ale ještě nám do hry vstupují látky (inhibitory), které různými způsoby snižují působení daného enzymu.

2.4.4.1 Inhibice z hlediska místa vazby

Z hlediska místa působení inhibice rozlišujeme, viz obr. 2.8:

- Kompetitivní inhibice, kdy inhibitor kompetuje (soutěží) se substrátem o vazebné (aktivní) místo na enzymu (bude-li v těle více substrátu, bude inhibitor v početní nevýhodě);
- Nekompetitivní inhibice, znamená, že se inhibitor váže na enzymu na jiné než aktivní místo nežli substrát (zvýšení koncentrace substrátu tedy nebude mít vliv na inhibici);
- Akompetitivní inhibice, kdy se inhibitor váže pouze na komplex enzym + substrát (nedostatek substrátu sníží i účinek inhibitoru).



Obr. 2.8 Inhibice enzymu dle místa vazby (volně dle Lincová, 2007, s. 20)

2.4.4.2 *Inhibice z hlediska vratnosti (reverzibility)*

- Reverzibilní inhibice znamená, že jde o inhibici vratnou, takže inhibitor se naváže na enzymy, ale kdykoliv se může zase z enzymu vyvázat (uvolnit).
- Ireverzibilní inhibice znamená, že se inhibitor nevratně váže na enzym, čímž enzymy přestanou fungovat.

2.4.5 Příklad diagnosticky významných enzymů

- Alaninaminotransferáza (ALT) z cytosolu hepatocytů.
- Aspartátaminotransferáza (AST) z mitochondrií hepatocytů.
- Pankretická lipáza ze slinivky břišní.

2.5 Acidobazická rovnováha

Acidobazická rovnováha (ABR) je dynamická (stále se měnící) rovnováha mezi kyselinami a zásadami v našem těle.

Za klíčovou považujeme rovnováhu uvnitř krve, kde je fyziologické rozmezí acidobazické rovnováhy definováno pomocí pH v rozsahu 7,36-7,44.

Vychýlí-li se rovnováha do kyselého prostředí (pH pod 7,36), tak tento stav nazýváme acidóza.

Naopak zvýšení pH nad 7,44 znamená zásaditější prostředí, které nazýváme alkalózou.

2.5.1 Stavy acidobazické nerovnováhy

Metabolická acidóza je stav, kdy dochází k vytlačení HCO_3^- jinými kyselějšími anionty, nebo ke ztrátám tohoto aniontu z těla:

- Průjem, tedy ztráta zásaditých (tedy i HCO_3^-) trávících šťáv ze střev;
- Laktátová acidóza, například výraznou fyzickou zátěží, kdy netrénovaný sval spaluje cukry bez kyslíku na laktát (kyseliny mléčnou = překyselení = bolest svalů), laktátová acidóza je velmi vzácným, ale závažným NÚ perorálního antidiabetika metforminu;
- Ketoacidóza, při vyšším katabolismu tuků, kdy vznikají β -hydroxybutyrát a acetacetát;
- Selhávání funkce ledvin, kdy se z těla nevyklučují sulfáty, fosfáty a jiné anionty;
- Předávkování etanolem, jenž se metabolizuje na acetát.

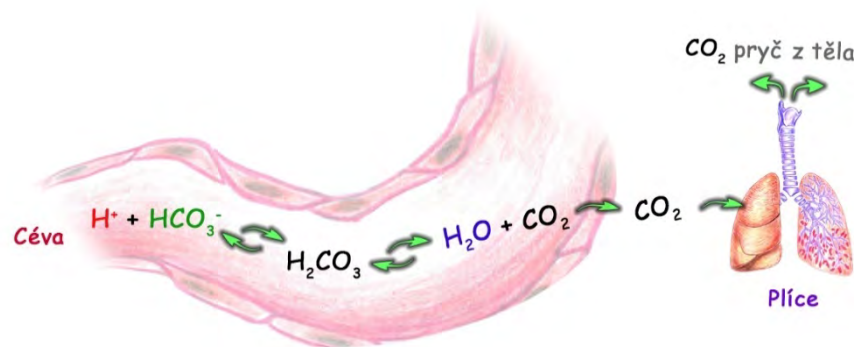
Metabolická alkalóza je naopak stav, při kterém nahradí chybějící anionty právě zásaditější HCO_3^- :

- Dlouhodobější zvracení způsobí ztráty kyseliny chlorovodíkové (HCl), konkrétně chybějící Cl^- ionty jsou nahrazeny HCO_3^- ;

- Snížení hladin bílkovin (jde vlastně o anionty) v tělních tekutinách řeší tělo též zvýšením hladin HCO_3^- . Důvodem může být snížená syntéza bílkovin (zejména v játrech), nebo vyšší ztráty ledvinami do moči.

Respirační acidóza spočívá v nedostatečném vylučování CO_2 ven z těla. Pro pochopení: CO_2 totiž s vodou dává vzniknout kyselině uhličitě H_2CO_3 . Příčinou jsou stavy sníženého dýchání, viz obr. 2.9.

Respirační alkalóza je stav, kdy tělo vylučuje více CO_2 , nežli vzniká v těle vlivem metabolismu, viz obr. 2.9.



Obr. 2.9 Acidobazická rovnováha – Bikarbonátový pufovací systém (volně dle Silbernagl, 2004, s. 138-147)

2.6 Vnitřní prostředí – minerální látky a vitaminy

Zdravotnický pracovník jakékoliv odbornosti by měl mít alespoň základní znalosti o vitamínech a minerálních látkách v lidském těle. Minerální látky se obecně rozdělují na makroelementy (denní spotřeba je vyšší než 100 mg/den): sodík, draslík, vápník, hořčík, chlor; mikroelementy (spotřeba nižší než 100 mg/den): železo, zinek, měď, selen, chrom; stopové prvky (denní spotřeba pouze v mikrogramech), např. fluor a mangan.

2.6.1 Vitaminy rozpustné v tucích

2.6.1.1 Vitamin A a karotenoidy

- Součást pigmentu v sítnici oka, podpora integrity epiteliálních buněk;
- Důležitý pro růst, přispívá k funkci imunitního systému;
- Rozpustný v tucích, ztráty způsobuje UV záření;
- Předávkování vitaminem A (nikoliv karotenoidy): zvýšení nitrolebního tlaku, zvětšení jater, poruchy růstu, teratogenita (poruchy vývoje plodu);
- Zdroje vitaminu A: **vejce, máslo, sýry, rybí tuk**;
- Zdroje rostlinných barviv karotenoidů (prekursorů vitaminu A): **ovoce, mrkev**.

2.6.1.2 Vitamin D, kalciferoly

- Podílí se na udržení správné hladiny vápníku a fosforu v těle (důležité pro zdraví kostí), podílí se na regulaci imunitních a endokrinních procesů;
- Rozpustný v tucích, tělo si jej samo vytváří za přispění slunečního UV záření;
- Hypovitaminóza: osteomalacie, křivice;
- Předávkování vitaminem D: nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, průjem, křeče, arytmie, polyurie (nadměrné močení);
- Další zdroje: **ryby, rybí olej, vejce, máslo, sýry.**
- Vigantol[®]

2.6.1.3 Vitamin E, tokoferoly

- Antioxidant;
- Rozpustný v tucích, ztráty především UV zářením, skladování, pečení;
- Hypovitaminóza: u zvířat poruchy reprodukce;
- Zdroje: **rostlinné oleje (např. olej z obilných klíčků).**

2.6.1.4 Vitamin F

- Jde o nenasycené esenciální mastné kyseliny, viz příslušná kapitola lipidy.

2.6.1.5 Vitamin K

- Kofaktor jaterního enzymu při syntéze srážecích faktorů krve;
- Rozpustný v tucích, ztráty UV zářením a tepelnou úpravou potravy;
- Zdroje: **tvořen střevním mikrobiomem, případně syrová a kvašená zelenina.**
- Kanavit[®]

2.6.1.6 Koenzym Q₁₀, ubichinon, CoQ

- V mitochondriích buněk zprostředkovává buněčné dýchání, konkrétně přenos elektronů;
- Rozpustný v tucích,
- Zdroje: **celozrnné obiloviny, rostlinné oleje, maso, ryby, vejce, luštěniny, ořechy, semena, čerstvá zelená zelenina.**

2.6.2 Vitaminy rozpustné ve vodě

2.6.2.1 Vitamin B₁, tiamin

- Součást enzymů při katabolismu sacharidů a aminokyselin;
- Rozpustný ve vodě, choulostivý na tepelnou úpravu (méně rozkládán smažením, více vařením);
- Avitaminóza: beri-beri (poruchy svalstva, neurologické potíže);
- Zdroje: **obiloviny, luštěniny, vejce, kvasnice.**
- thiamin (Thiamin Léčiva[®], Thiamin Generica[®])

2.6.2.2 *Vitamin B₂, riboflavin*

- Součást enzymů při metabolismu sacharidů, tuků, bílkovin (FAD a FMN koenzymy);
- Rozpustný ve vodě, poměrně stabilní k tepelné úpravě, choulostivý na UV záření;
- Avitaminóza: dermatitidy;
- Zdroje: **obiloviny, luštěniny, vejce, maso, kvasnice, sýry, listová zelenina.**

2.6.2.3 *Vitamin B₃, niacin, kyselina nikotinová*

- Součást enzymů při metabolismu sacharidů, tuků, bílkovin (NAD a NADP koenzymy);
- Rozpustný ve vodě, ke ztrátám vitamínu dochází výluhem;
- Hypovitaminóza: pelagra (dermatitida, demence);
- Zdroje: **obiloviny, luštěniny, vejce, maso, ryby, kvasnice, sýry, brambory, ovoce, ořechy, houby, listová zelenina.**

2.6.2.4 *Vitamin B₅, kyselina pantotenová*

- Součást enzymů při metabolismu sacharidů, tuků, bílkovin (součástí koenzymu A);
- Rozpustný ve vodě, ztráty způsobuje jak tepelná úprava, tak i výluh;
- Zdroje: **luštěniny, vejce, maso, ryby, kvasnice, sýry, zelenina, ovoce, ořechy.**

2.6.2.5 *Vitamin B₆, pyridoxin*

- Součást enzymů při metabolismu řady důležitých aminokyselin a sacharidů;
- Rozpustný ve vodě, ztráty způsobuje výluh, vaření i dlouhodobé skladování, choulostivý k UV záření;
- Hypovitaminóza: poruchy CNS, kožní vředy, anémie;
- Zdroje: **obiloviny, obilné klíčky, luštěniny, vejce, maso, ryby, kvasnice, sýry, brambory, ovoce, ořechy, zelenina.**

2.6.2.6 *Kyselina listová, acidum folikum, vitamin B₉*

- Důležitá pro syntézu nukleových kyselin, metabolismus aminokyselin, pro správný vývoj plodu;
- Rozpustná ve vodě, choulostivá na světlo, výrazné ztráty tepelnou úpravou (i 90%), skladováním;
- Hypovitaminóza: makrocytární anémie;
- Zdroje: **především listová zelenina, dále celozrnné obiloviny, luštěniny, játra, kvasnice, vejce.**
- ®: Acidum folicum Léčiva®

2.6.2.7 *Vitamin B₁₂, kobalamin, kyanokobalamin*

- Klíčový pro syntézu nukleových kyselin, potřebný pro krvetvorbu a obnovu myelinových obalů nervových vláken;
- Rozpustný ve vodě, ztráty pouze případným výluhem;
- Hypovitaminóza: perniciózní anémie;
- Zdroje: **maso, vnitřnosti (zejména játra), vejce, mléčné výrobky.**
- Milgamma®

2.6.2.8 *Vitamin H, biotin*

- Součást enzymů při metabolismu bílkovin a tuků;
- Rozpustný ve vodě, ztráty pouze případným výluhem a dlouhodobým skladováním;
- Zdroje: **obiloviny, luštěniny, vaječné žloutky, kvasnice, maso, ryby, vnitřnosti.**

2.6.2.9 *Vitamin C, kyselina askorbová*

- Antioxidant, nezbytný pro tvorbu kolegeneru, látek steroidní povahy;
- Rozpustný ve vodě, ztráty UV zářením, tepelnou úpravou i skladování mohou být až 100%;
- Zdroje: **čerstvé ovoce (rybíz, šípky, citrusy), zelenina.**

2.6.3 Minerály

2.6.3.1 *Minerál sodík, Na*

- Klíčový extracelulární kationt;
- Zdroj: **NaCl (sůl);**
- Společně s chlorem představuje rozhodující osmoticky aktivní částice; v této dvojici je však významnější sodík, protože organismus disponuje citlivými nástroji pro jeho regulaci.

2.6.3.2 *Minerál draslík, K*

- Klíčový intracelulární kationt;
- Zdroj: **běžně přítomný ve všech potravinách, bohatým zdrojem jsou brambory, rajčata, fazole, banány.**
- Kalnormin®

2.6.3.3 *Minerál vápník, Ca*

- Důležitou složkou nejen našich kostí a zubů, ale stejně důležitý je i jeho kationt v buněčné i mezibuněčné komunikaci, pro svalový stah, kofaktor srážení krve;
- Zdroj: **mléko, mléčné výrobky, celozrnné obiloviny, luštěniny, mák.**

2.6.3.4 **Minerál hořčík, Mg**

- Další klíčový intracelulární kationt, potřebný pro enzymy metabolismu živin (v Krebsově cyklu) i v dýchacím řetězci;
- Zdroj: **mléko, mléčné výrobky**.
- *Magnosolv*[®]

2.6.3.5 **Minerál fosfor, P**

- Složka kostí a zubů;
- Zdroj: **běžně přítomný ve všech potravinách**, bohatým zdrojem jsou **sýry, vejce, luštěniny**.

2.6.3.6 **Minerál železo, Fe**

- Klíčový prvek pro tvorbu hemoglobinu červených krvinek, myoglobinu svalových buněk, součást enzymů (např. cytochrom P450);
- Zdroje: **maso (zejména červené), vnitřnosti, rostlinné zdroje** (obiloviny, luštěniny, zelenina) mají nižší vstřebatelnost.
- [®]: *Aktiferrin*[®], *Sorbifer Durules*[®]

2.6.3.7 **Minerál jód, I**

- Minerál nezbytný pro tvorbu hormonů štítné žlázy;
- Zdroje: **jodizovaná sůl, mořské ryby, mořské řasy**.

2.6.3.8 **Minerál měď, Cu**

- Podílení na katabolizmů makroživin, implementace železa do červených krvinek, tvorba kolagenu a elastinu, melaninu;
- Zdroje: **obiloviny, luštěniny, listová zelenina**.

2.6.3.9 **Minerál selen, Se**

- Antioxidant, složka enzymů;
- Zdroje: **maso, vnitřnosti, mořské produkty, vejce, mléčné výrobky, ořechy**.

2.6.3.10 **Minerál zinek, Zn**

- Součást enzymů, které se podílejí např. na syntéze DNA, tvorbě proteinů, nebo vzniku inzulínu;
- Zdroje: **maso, vnitřnosti, mořské produkty, vejce, luštěniny**.

2.7 **Vybrané hormony**

Hormony jsou látky, které jsou produkovány žlázami s vnitřní sekci a vylučovány do krevního oběhu. Krví jsou dopravovány k cílovým orgánům a tkáním.

Hormony působí specificky na vybrané tkáně, obsazují v těchto tkáních specifické receptory, čímž vyvolávají příslušné reakce.

Základní informace o účincích hormonů na vybrané orgánové systémy jsou uvedeny dále.

2.7.1 Hypotalamické regulační hormony

- Tyreotropin uvolňující hormon, tyreoliberin (TRH) : stimulace tyreotropinu (TSH) z adenohypofýzy.

2.7.2 Hormony adenohypofýzy (předního laloku hypofýzy)

- Adrenokortikotropní hormon, kortikotropin (ACTH) : ↑ tvorba kortikoidních hormonů v nadledvinách;
- Růstový hormon, somatotropin (STH) : růst, tvorbu svalů;
- Tyreotropní hormon, tyreotropin (TSH) : stimulace štítné žlázy (→ ↑ metabolismus, ↑ tvorba tepla);
- Luteinizační hormon, lutropin (LH) : tvorba pohlavních hormonů;
- Folikuly stimulující hormon, folitropin (FSH) : tvorba pohlavních buněk (vajíček, spermií);
- Prolaktin, laktotropin: růst mléčné žlázy a tvorba mateřského mléka.

2.7.3 Hormony neurohypofýzy (zadního laloku hypofýzy)

- Antidiuretický hormon, též vazopresin (ADH): ↑ reabsorpce vody v ledvinách → zadržetí vody v těle;
- Oxytocin: stimulace kontrakcí dělohy při porodu, stimulace sekrece mateřského mléka, stimulace dělohy a semenných kanálů při orgasmu;

2.7.4 Hormony epifyzy (šišinky mozkové)

- Melatonin: cirkadiální rytmy (střídání dne a noci).

2.7.5 Hormony štítné žlázy

- Tyroxin, trijodtyronin: stimulace metabolismu sacharidů, tuků i bílkovin, vliv na růst a diferenciaci buněk.
- Kalcitonin snižuje hladinu plazmatického kalcia (Ca^{2+}) inhibicí vstřebávání kalcia ze střeva, inhibicí vzpětného vstřebávání kalcia v ledvinách, tlumením aktivity osteoklastů (které rozkládají kostní tkáň).

2.7.6 Hormony příštítných tělísek

- Parathormon, parathyrin: zajišťuje dostatečnou hladinu vápníku v krvi a tkáních (uvolněním z kostí, vyšším příjmem z GIT, nižším uvolňováním do moči).

2.7.7 Hormony kůry nadledvin

- Glukokortikoidy (kortizol): ↓ imunity, regulace metabolismu, mobilizace energetických rezerv (pro boj s „chronickými stresory“);
- Mineralokortikoidy (aldosteron) : ↑ retence (zádrž) Na^+ a tím i vody (→ hypertenze, otoky) a vyšší vylučování K^+ (→ ↓ K^+).

2.7.8 Hormony dřeně nadledvin

- Adrenalin: stimulace sympatiku (↑ srdeční činnosti, ↑ prokrvení svalů, rozšíření dýchacích cest).

2.7.9 Hormony pankreatu (slinivky)

- Inzulin: stimuluje příjem glukózy z krve do buněk (→ ↓ glykémie);
- Glukagon: tlumí využití glukózy z krve do buněk;

2.7.10 Pohlavní hormony

- Estrogeny (estradiol, estron a další): zrání vajíčka ve vaječníku, ženské pohlavní znaky (šířka pánve, poprsí, ochlupení);
- Gestageny (progesteron) : připravuje a udržuje dělohu pro těhotenství;
- Androgeny (testosteron) : mužské pohlavní znaky (stavba těla, hlas, ochlupení), anabolické účinky.

2.8 Nádorové markery

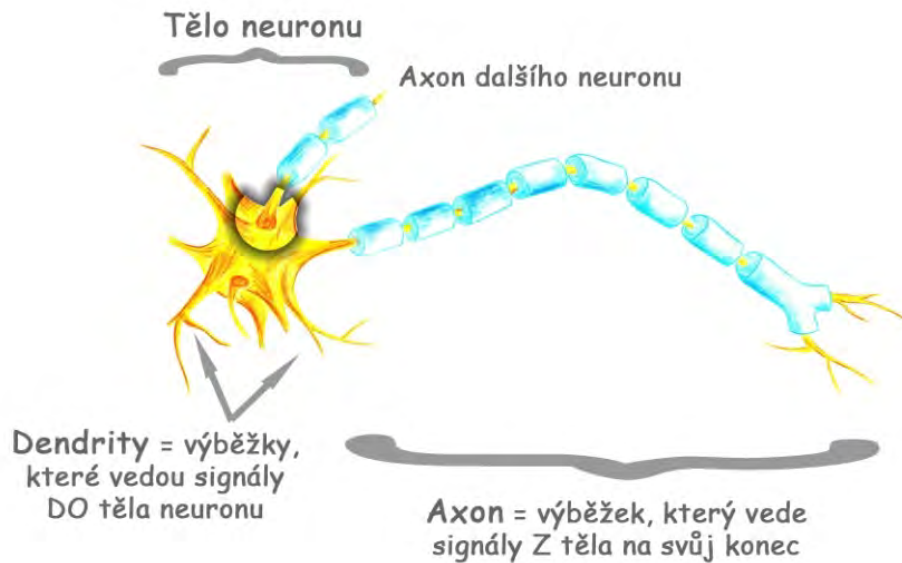
Nádorové markery jsou látky, které vytvářejí samotné nádorové buňky, případně okolní tkáň jako reakci na rakovinné bujení. U celé řady markerů si musíme být vědomi faktu, že jejich zvýšení ještě nemusí znamenat rakovinné bujení, protože k jejich zvýšení může dojít např. při zánětu, infekci.

Nádorovými markery mohou být antigeny, hormony, enzymy, bílkoviny. Příkladem nádorových markerů může být u dané věkové skupiny standardně vyšetřovaný prostatický specifický antigen (PSA) indikující přítomnost zánětu či karcinomu prostaty, nebo karcinoembryonální antigen (CEA) zvýšený u zánětů a nádorů GIT, nádorů jater, slinivky, plic, vaječníků, prsu.

3 Látky působící na nervový systém

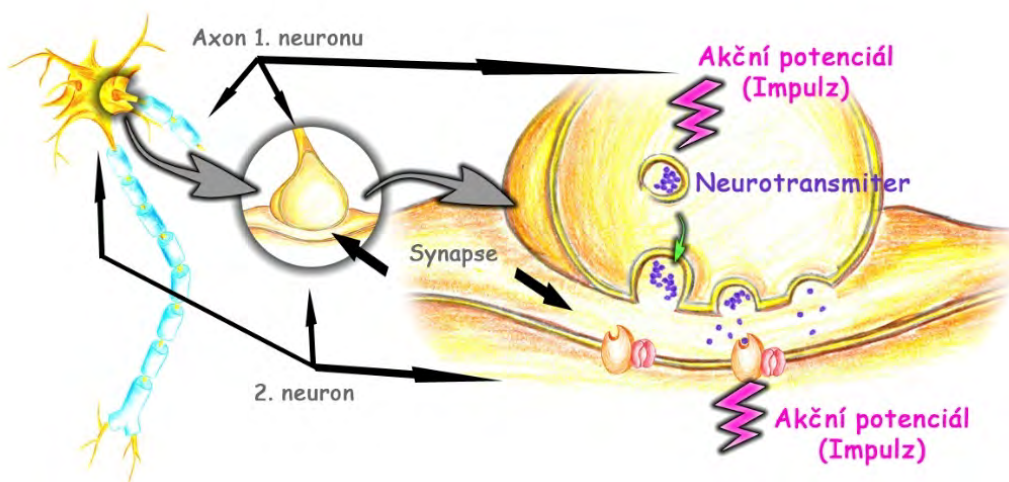
3.1 Nervový přenos

Přenos nervového signálu v nervové buňce (viz obr. 3.1), je děj, díky kterému se z jednoho konce nervové buňky (z dendritických trnů a těla neuronu) šíří impulz na druhý konec nervové buňky (axon, konkrétně do axonových zakončení, nebo-li axonových terminálů).



Obr. 3.1 Stavba neuronu (volně dle Parker, 2007, s. 70)

Jednotlivé nervové buňky jsou mezi sebou propojeny specializovanými útvary. Místa spojení neuronů se nazývají synapse, viz obr. 3.2.



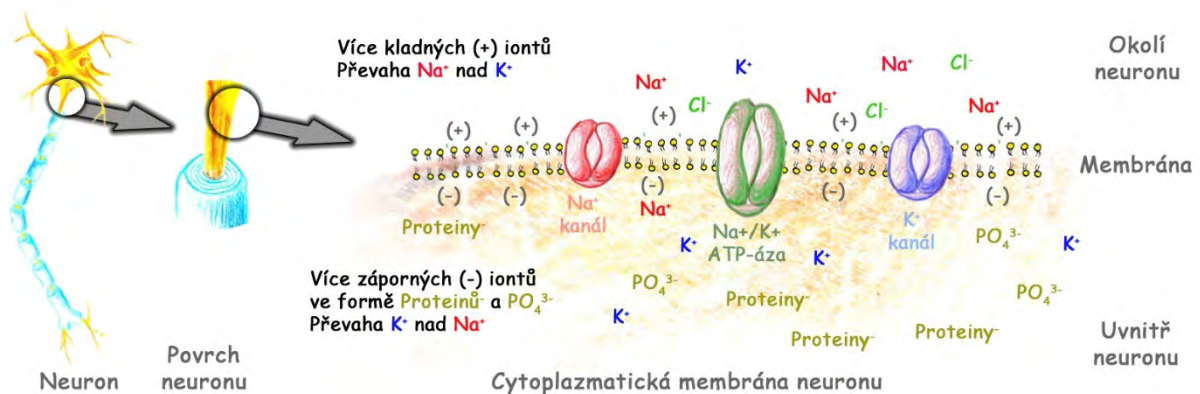
Obr. 3.2 Synapse (volně dle Atlas lidského těla, 2009, s. 131)

3.1.1 Klidový stav neuronu

Nervové buňky jsou neustále atakovány impulzy. To však neznamená, že na všechny impulzy neuron bude reagovat.

V nečinnosti panuje vně a uvnitř nervové buňky rozdílný poměr iontů, který je důsledně udržován specifickými vlastnostmi buněčné membrány, např. rozdílnou propustností klíčových iontů, viz obr. 3.3.

V okolí buněk převládají kladné ionty (kationty) nad zápornými ionty (anionty). Naopak uvnitř buňky převládají ionty záporné. Tato rozdílnost je objektivně zjiřitelná jako elektronegativita vnitřku neuronu, která se označuje jako klidový membránový potenciál, nebo také – vzácněji – klidová polarizace buněčné membrány s hodnotou blízkou –70 mV. Dále je ještě důležité vědět, že vně buněk převládají kationty sodné (Na^+). Uvnitř buňky jsou z kationtů v převaze ionty draselné (K^+).



Obr. 3.3 Klidový membránový potenciál (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)

Ionty mají snahu vyrovnat tyto rozdíly (potenciály, rozdílné napětí). Elektrochemické gradienty berou v úvahu jak rozdílné rozložení iontů v extra- a intra-celulárním prostoru, tak jimi nesených nábojů):

- Kladné (+) ionty (s výjimkou draslíku) mají tendenci pronikat do buňky.
- Záporné (-) ionty mají tendenci proudit dovnitř.
- Na^+ ionty mají tendenci proudit dovnitř buňky,
- K^+ ionty proudí ven z buňky.

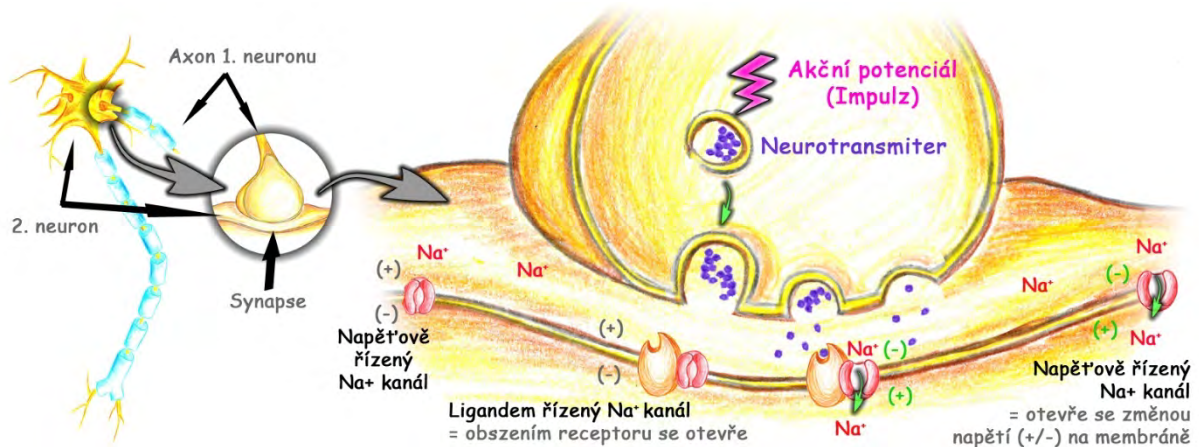
Snaha iontů k prostupu přes membránu je principem, na kterém funguje právě šíření signálu (impulzu) v nervové buňce. V této souvislosti je nutné vzít v úvahu rozdílnou propustnost buněčné membrány pro jednotlivé ionty, která je až 100x vyšší pro K^+ ve srovnání s Na^+ ionty, propustnost pro Cl^- leží přibližně uprostřed. Lze tedy říci, že v případě Na^+ musí příslušný iontový kanál „otevřít“ buď specifická molekula (ligand) nebo změna napětí, naopak v případě K^+ se mohou uplatnit i stále otevřené (tzn. neřízené) kanálky.

3.1.2 Přenos nervového signálu mezi nervovými buňkami

V momentě, kdy je impulz zvenčí dostatečně silný, tak na to nervová buňka zareaguje šířením signálu (akční potenciál).

Z předcházející (presynaptické = před synaptickou štěrbinou) dráždivé buňky (neuronu) se uvolní molekula mediátoru (neurotransmiteru, jde vlastně o endogenní ligand).

Neurotransmitter putuje synaptickou štěrbinou k druhé (postsynaptické = za synaptickou štěrbinou) vzrušivé (nervové, případně svalové či žlázné) buňce. Zde se váže na receptor ležící v membráně této postsynaptické vzrušivé buňky, viz obr. 3.4.

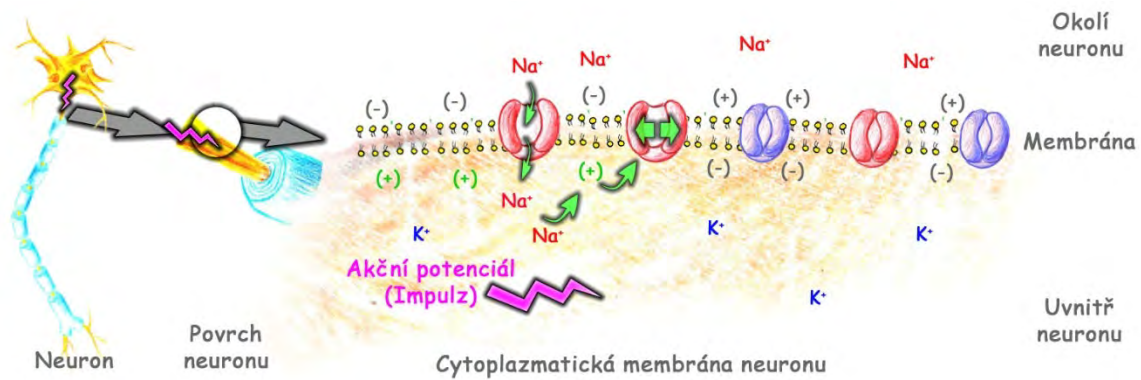


Obr. 3.4 Přenos nervového impulsu mezi dvěma buňkami (volně dle Silbermagl, 2004, s. 42-55)

Navázání neurotransmiteru na receptor způsobí otevření iontového sodného (Na^+) kanálu. Tento typ iontového kanálu je řízen ligandem, což znamená, že se otevře pouze při navázání příslušné molekuly mediátoru na receptor. Do nervové buňky následně ligandem řízenými sodnými (Na^+) kanály vtékají sodné ionty. Přechodný přebytek Na^+ iontů v cytosolu nervové buňky pochopitelně znamená úbytek elektronegativity na vnitřní ploše buněčné membrány (původně negativní klidový membránový krátce nabývá pozitivních hodnot).

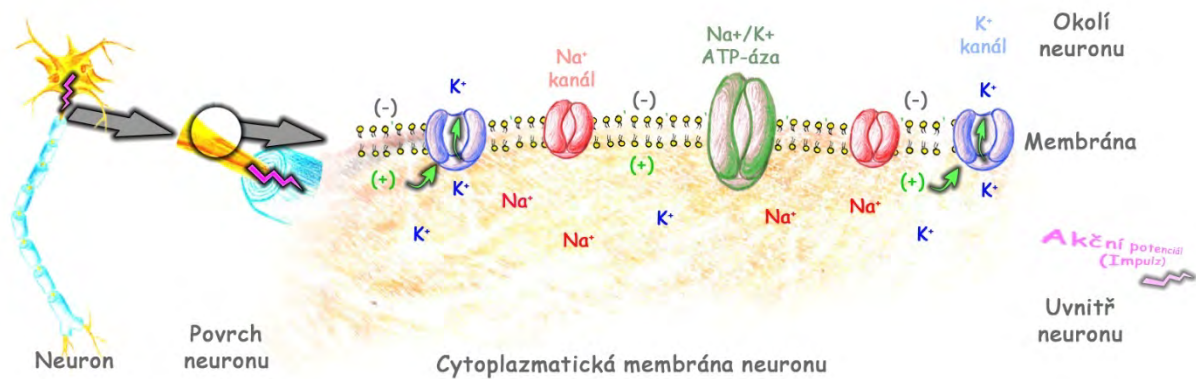
Změna napětí v buňce začne otevírat napětově řízené sodné (Na^+) iontové kanály, které umožní šíření vzruchu axonem nervové buňky. Napětově řízené znamená, že se otevřou při změně napětí (poměru iontů).

Po celé délce neuronu se tedy na základě změny poměru iontů otevírají iontové sodné (Na^+) kanály. Dochází ke vtékání sodných iontů do buňky, čímž se šíří signál až na konec buňky. Tato přechodná změna napětí (polarity) povrchu membrány se nazývá depolarizace buňky, viz obr. 3.5.



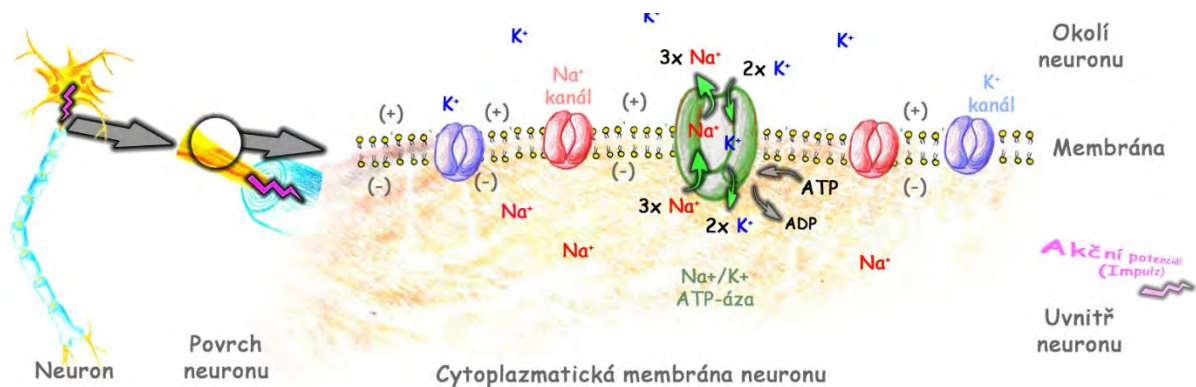
Obr. 3.5 Depolarizace buňky Na⁺ kanály (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)

Signál (impulz, vtok iontů) se šíří dál až na konec buňky. Ale už v tento moment se na začátku buňky musí okamžitě znovu obnovovat původní stav, tzn. úroveň klidového membránového potenciálu. Jinak nervová buňka není schopna šířit nový impulz (signál, podnět). Toho se docílí otevřením napěťově řízených draselných (K⁺) iontových kanálů. Z buňky proudí draselné kationty (K⁺), viz obr. 3.6.



Obr. 3.6 Repolarizace buňky K⁺ kanály (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)

Zároveň obsahuje buněčná membrána důležitý transportní protein (= Na⁺/K⁺ ATP-ázu), který zpětně přečerpává sodné ionty z buňky ven a draselné zpět do buňky, viz obr. 3.7.

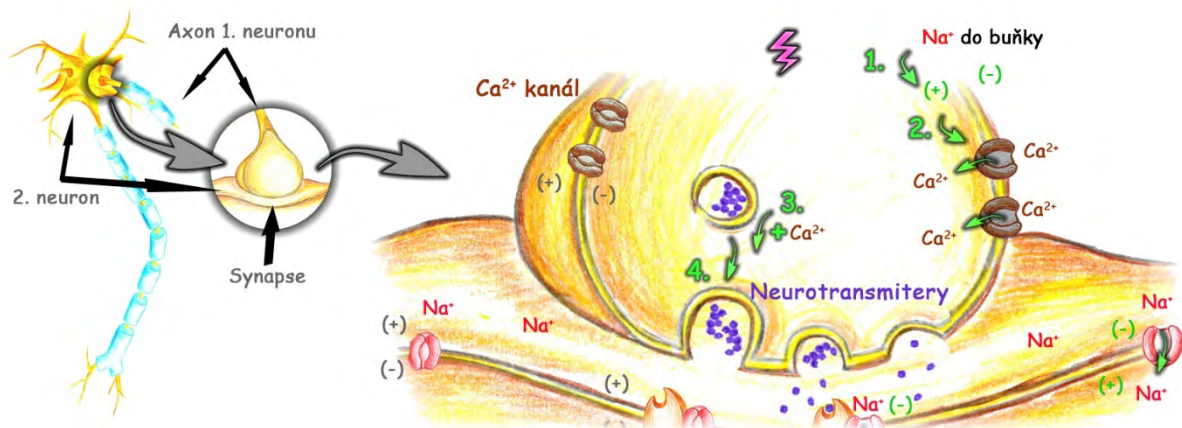


Obr. 3.7 Repolarizace buňky Na⁺/K⁺ ATP-ázou (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)

V daném místě je tedy rovnováha obnovena a daný úsek buňky je opět připraven přijímat nové podněty, viz obr. 3.3.

Mezítím nervový impulz (akční potenciál) doputoval až na konec nervové buňky, kde je třeba jej předat dál.

Na konci axonu buněčná membrána obsahuje ještě napětově řízené vápníkové (Ca^{2+}) iontové kanály. Vtokem sodných iontů se změní napětí, což otevře vápníkové (Ca^{2+}) iontové kanály a dochází ke vtoku Ca^{2+} iontů, jedná se tedy o další příklad napětově řízeného iontového kanálu, viz obr. 3.8.



Obr. 3.8 Stimulace uvolňování neurotransmiteru v axonu neuronu (volně dle Silbernagl, 2004, s. 42-55)

Zvýšená koncentrace vápenatých (Ca^{2+}) iontů vyvolá:

- U nervové buňky uvolnění molekul neurotransmiteru (mediátoru, ligandu), viz obr. 3.8.
- U svalových buněk umožní uvolnění Ca^{2+} posun svalových vláken aktinu a myosinu proti sobě, tedy svalovou kontrakci.

3.1.3 Fyziologie neurotransmíse synaptické štěrbině

Jednotlivé nervové buňky jsou mezi sebou propojeny. Místa spojení neuronů se nazývají synapse (synapse = v češtině „zápoj“). Na úrovni nervového systému se můžeme setkat s axodendritickými (naprostá převaha), axosomatickými a axoaxonovými synapsami v závislosti na tom, jaké základní součásti nervové buňky jsou propojeny.

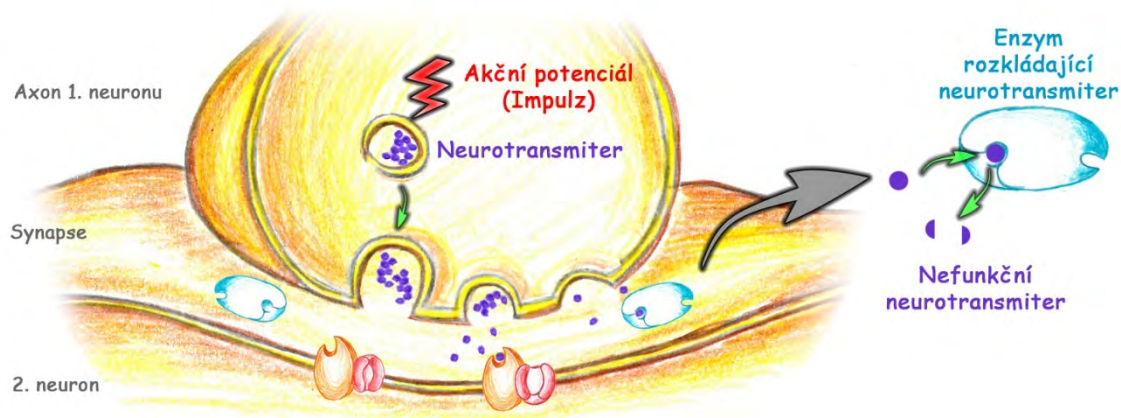
Popsali jsme si přenos nervového impulzu, nicméně intenzita potřebná pro vyvolání vysvětleného impulzu je řízena vnímavostí v synaptické štěrbině, kterou lze objektivně snímat jako synaptický potenciál.

Většina léčiv působících na CNS cílí právě na ovlivnění citlivosti tohoto potenciálu v synaptické štěrbině.

Akční potenciál presynaptické buňky vyvolá uvolnění molekul neurotransmiteru do synaptické štěrbině. V synaptické štěrbině molekuly neurotransmiterů vazbou na receptory

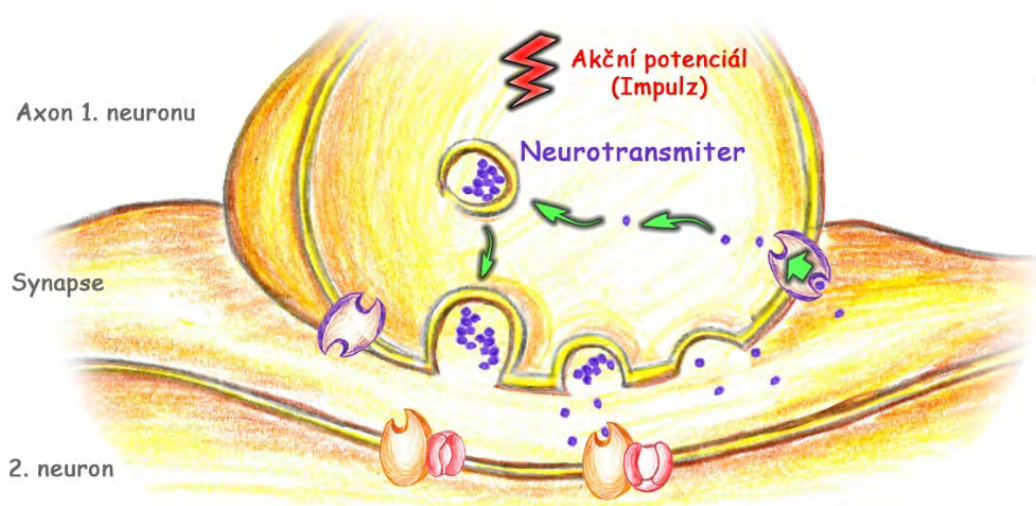
v membráně postsynaptické buňky způsobí pokračování šíření signálu (impulzu) na další a další buňky.

V prostoru synapse jsou enzymy, které mají za úkol štěpit molekuly uvolněného neurotransmiteru, čímž se zajistí ukončení jeho působení, viz obr. 3.9.



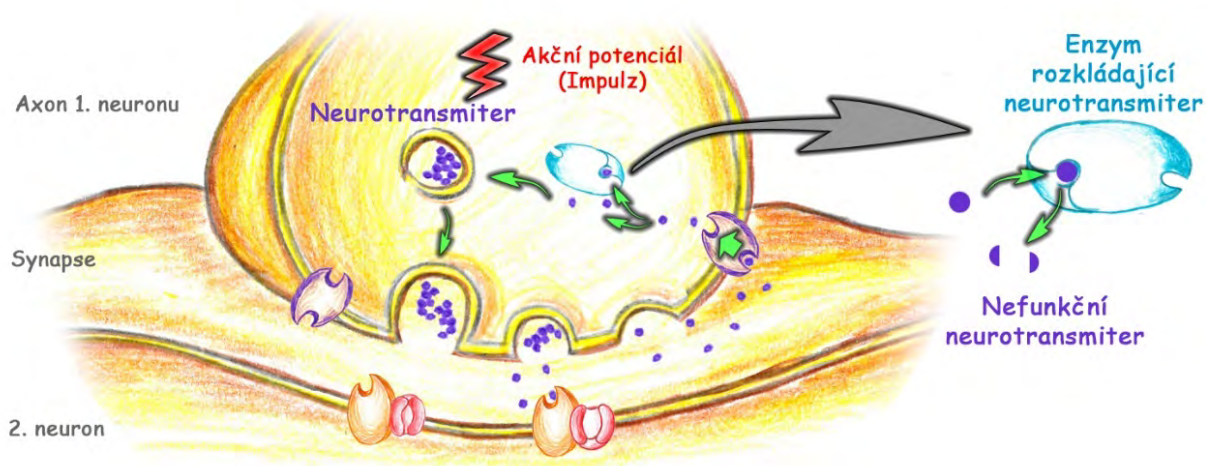
Obr. 3.9 Enzymy rozkládající neurotransmitery v synapsi (volně dle Silbermagl, 2004, s. 42-55)

Neurotransmitter uvolněný buňkou se také může opět transportovat (= zpětný příjem; *re-uptake*) pomocí transportních proteinů zpět do stejné (presynaptické) buňky. Buňka se vlastně snaží tímto způsobem neplýtvat s drahocenně vyrobenými molekulami neurotransmiterů, viz obr. 3.10.



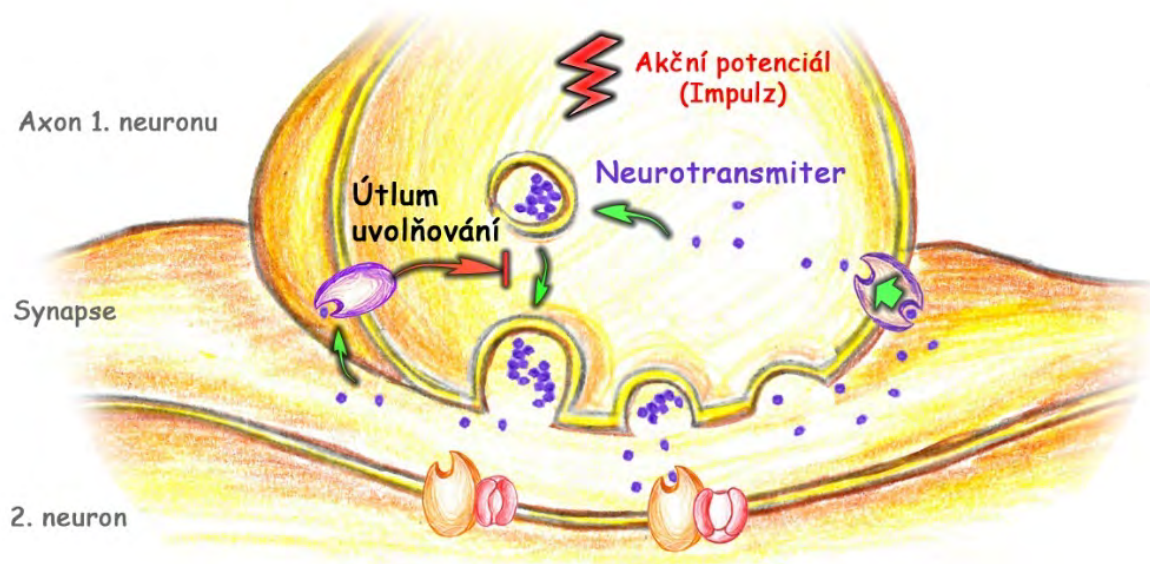
Obr. 3.10 Zpětné vychytávání (reuptake) neurotransmiteru (volně dle Silbermagl, 2004, s. 42-55)

Enzymy rozkládající neurotransmitery se nacházejí nejenom v synaptické štěrbině, viz obr. 3.9. Ale jsou přítomny i uvnitř presynaptické buňky, v níž metabolizují nadbytečné molekuly neurotransmiterů, nacházející se mimo zásobní vesikuly, viz obr. 3.11.



Obr. 3.11 Enzymy rozkládající neurotransmitery v neuronu (volně dle Silberagl, 2004, s. 42-55)

Presynaptická buňka má na presynaptické membráně také receptory pro molekuly neurotransmiteru, který sama uvolňuje (jedná se o tzv. autoreceptory). Mají za úkol autoregulaci výdeje neurotransmiteru. Pokud jsou tyto receptory obsazovány neurotransmiterem, znamená to, že jich je v synaptické šterbině dostatek. V takovém případě se v presynaptickém zakončení zastaví uvolňování neurotransmiteru, a to nezávisle na případné snaze aktuálně přicházejícími akčními potenciály uvolňovat další a další molekuly neurotransmiteru, viz obr. 3.12.



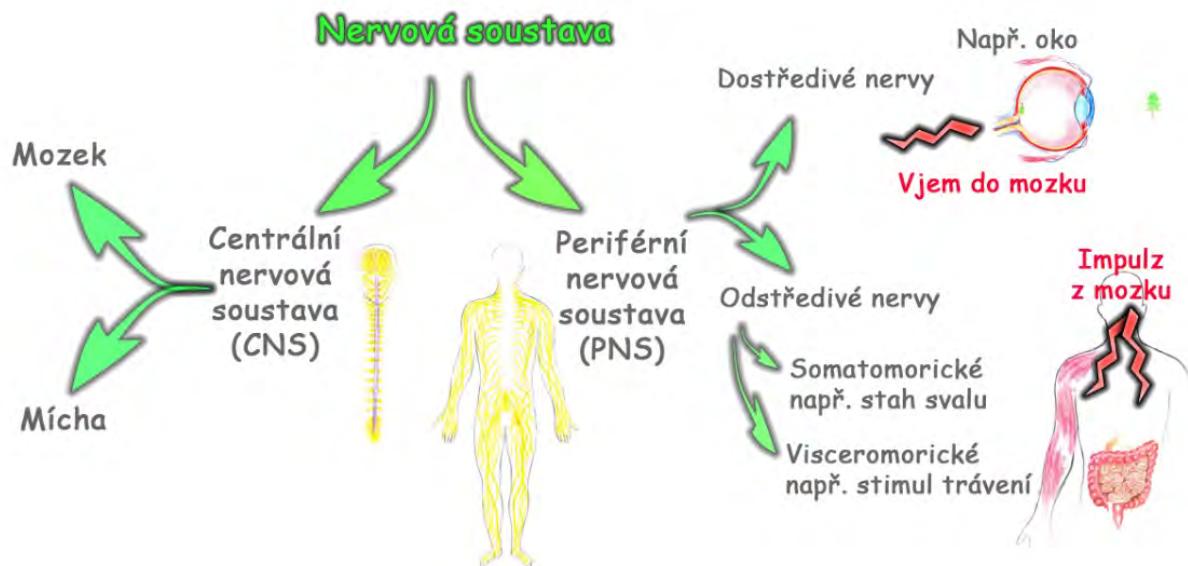
Obr. 3.12 Autoregulace uvolňovaného neurotransmiteru (volně dle Silberagl, 2004, s. 42-55)

3.2 Členění nervové soustavy

Po objasnění klíčových dějů v rámci nervových přenosů na úrovni jednotlivých neuronů, je na místě popis jednotlivých částí nervové soustavy, viz obr. 3.13.

Nervová soustava v těle:

- centrální nervový systém (CNS):
 - mozek;
 - mícha;
- periferní nervový systém (PNS):
 - dostředivé – aferentní (vlastně senzitivní) - nervy (vedou impulzy „do středu“, tedy do CNS z různých sensorů – např. tyčinky a čípky sítnice, vláskové buňky vnitřního ucha, propriosenzory informující o poloze končetin a těla atd.);
 - odstředivé – eferentní (vlastně motorické) – nervová vlákna vedoucí signály z CNS do výkonných orgánů – řídí stahy kosterního (somatického) svalstva, např. kontrakce svalů paže při zvedání břemene, nebo visceromotorické nervy regulující činnost vnitřních orgánů příslušející k autonomnímu nervovému systému.



Obr. 3.13 Nervová soustava (volně dle Parker, 2007, s. 82-85)

3.3 Autonomní nervový systém (ANS, VNS)

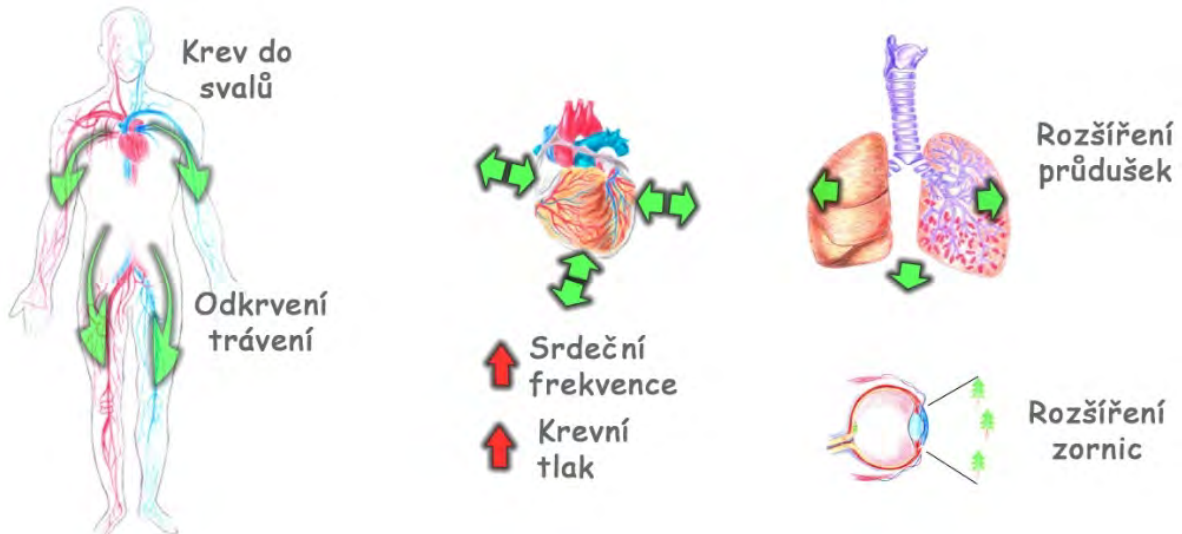
Autonomní nervový systém (ANS), též označován jako vegetativní nervová soustava (VNS) je část nervové soustavy, která reguluje viscerální (útrobní, neuvědomované) funkce těla, např. krevní tlak, srdeční činnost, průchodnost dýchacích cest, motilitu (pohyblivost) střev, tělesnou teplotu a řadu dalších neuvědomých funkcí.

Pokud se pokusíme celou problematiku ANS zjednodušit, tak můžeme tvrdit, že jde o dva protichůdné podsystémy či pododdíly: sympatikus a parasympatikus, které většinou na funkce těla působí opačně (ne však vždy).

Sympatikus bychom si mohli pro snazší pochopení popsat jako tu část ANS, která se aktivuje v případě potřeby boje, nebo útěku, viz obr. 3.14.

Dochází k:

- Zvýšení průtoku krve kosterním svalstvem a recipročně ke snížení průtoku krve trávicím systémem (s cílem přednostně dodat svalům více krve);
- Zrychlení srdeční frekvence a síly srdeční kontrakce (opět s cílem rychle mobilizovat krev a v krvi přítomné živiny a kyslík především pro kosterní svalstvo);
- Rozšíření průdušek (bronchů, pro vyšší zajištění přívodu kyslíku);
- Mydriáze, tedy rozšíření zornic (s cílem vnímat maximální zorné pole, pro nejrychlejší rozpoznání nebezpečí).

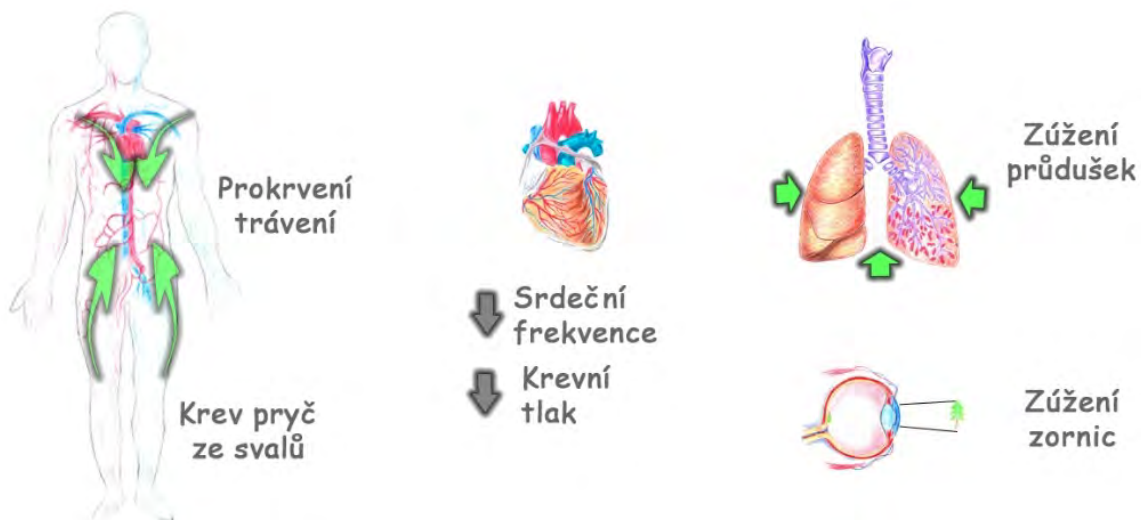


Obr. 3.14 Sympatikus = útok, útěk (volně dle Parker, 2007, s. 84-85)

Parasympatikus je naopak aktivován v momentě klidu, odpočinku a trávení potravy, viz obr. 3.15.

Jeho projevy tedy jsou:

- Zvýšené zásobení trávicího systému krví, stimulace peristaltiky a sekrece trávicích šťáv (s cílem posílit regeneraci těla efektivním využitím živin);
- Zpomalení srdeční frekvence, udržování klidového krevního tlaku (při odpočinku není třeba silného krevního zásobení).
- Udržování klidového průsvitu průdušek (protože není nezbytná taková kyslíková dotace organismu);
- Míóza, tedy zúžení zornic – s cílem zaměřit pozornost na odpočinek, potravu (tzv. „hledět si svého talíře“).



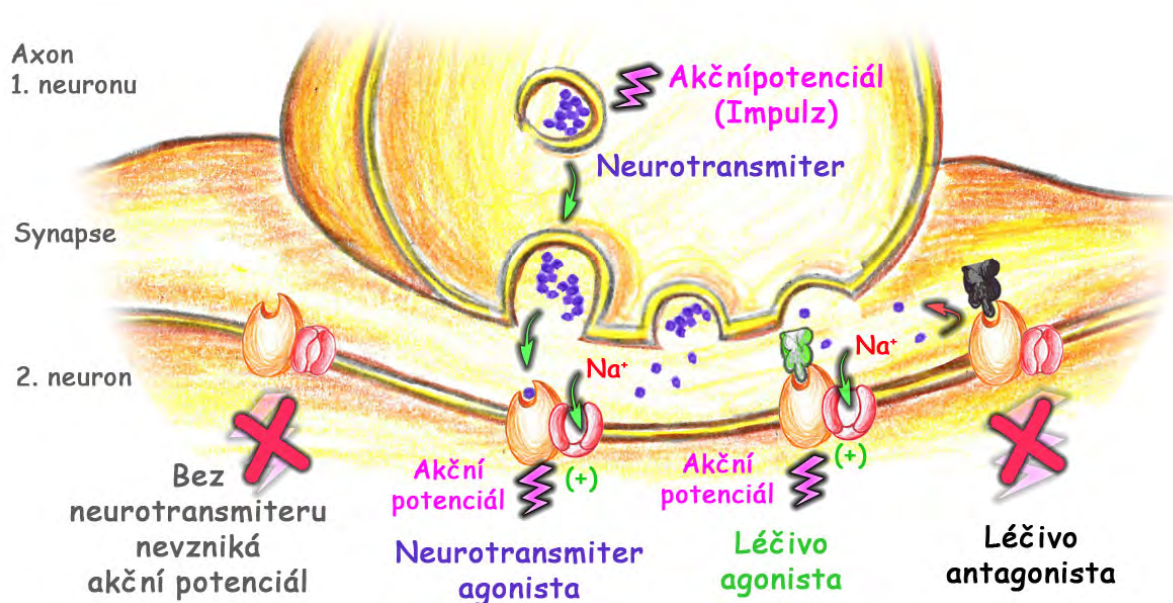
Obr. 3.15 Parasympatikus = odpočinek, trávení (volně dle Parker, 2007, s. 84-85)

3.3.1 Pojmy: mimitika, lytika

ANS komunikuje prostřednictvím nervových vláken, která si předávají informace tak, že jedna nervová buňka uvolní neuromediátor (neurotransmitter, molekula aminové či proteinové povahy), který se váže na svůj specifický receptor na další nervové buňce. Impulz (signál) postupně doputuje až k příslušnému orgánu, kde vyvolá požadovaný účinek (např. zvýšení srdeční frekvence, stah hladkého svalu apod.), viz též kapitola 3.1.2.

V terminologii ANS se ustálily pojmy mimitika a lytika:

- Mimetikum je látka (léčivo), která se stejně jako mediátor (neurotransmitter) váže na receptor další nervové buňky či jiné buňky, čímž vyvolá podobný účinek, jako neurotransmitter sám. Můžeme říci, že mimitikum působí jako agonista (aktivátor) daného receptoru, viz obr. 3.16.
- Lytikum je látka (léčivo), která se opět váže, stejně jako mediátor (neurotransmitter), na receptor další nervové buňky, ale NEVYVOLÁ stejný účinek, jako neurotransmitter, receptor neaktivuje. Takže lytikum tlumí reakci těla řízenou daným receptorovým systémem. Můžeme říci, že lytikum působí jako antagonist (blokátor) daného receptoru, viz obr. 3.16.



Obr. 3.16 Agonismus a antagonismus léčiva (volně dle Silbermagl, 2004, s. 42-55)

Z uvedeného vyplývá, že v terminologii ANS je klíčové: 1. zda daná látka (léčivo) působí na sympatikus, či parasympatikus. 2. zda působí mimeticky, či lyticky.

- Sympatomimetika jsou látky stimulující sympatikus (zvýšení srdeční činnosti, útlum aktivity trávicí a vylučovací soustavy, rozšíření dýchacích cest);
- Sympatolytika jsou látky blokující činnost sympatiku, čímž převáží tonus parasympatiku (zrychlení trávení, snížení srdeční činnosti, zúžení dýchacích cest);
- Parasympatomimetika jsou látky stimulující parasympatikus (zrychlení trávení, snížení srdeční činnosti, zúžení dýchacích cest);
- Parasympatolytika jsou látky blokující parasympatikus, čímž dochází k funkční převaze sympatiku (zvýšení srdeční činnosti, útlum trávicí a vylučovací soustavy, rozšíření dýchacích cest).

3.3.2 Typy receptorů v ANS

Léčiva ANS působí na receptory sympatiku, nebo receptory parasympatiku. Léčiva mohou daný systém stimulovat (mimetika), nebo jeho činnosti tlumit (lytika).

Aby složitost v ANS nebylo málo, tak je potřeba říci, že sympatický i parasympatický systém není regulován jen jediným typem receptoru. Moderní medicínské výzkumy popsaly řadu podtypů receptorů a jejich odlišností.

Pro farmakologii vzniká prostor snažit se léčivem ovlivnit jen jeden konkrétní podtyp receptoru, a tím působit cíleně jen na konkrétní orgán či funkci, které jsou řízeny ANS. Chceme-li tedy správně pochopit účinky z hlediska různých receptorových podtypů „selektivních“ léčiv, je nezbytná základní znalost, kde a jaké se v těle nacházejí podtypy receptorů.

V ANS se vyskytují dva základní typy receptorů:

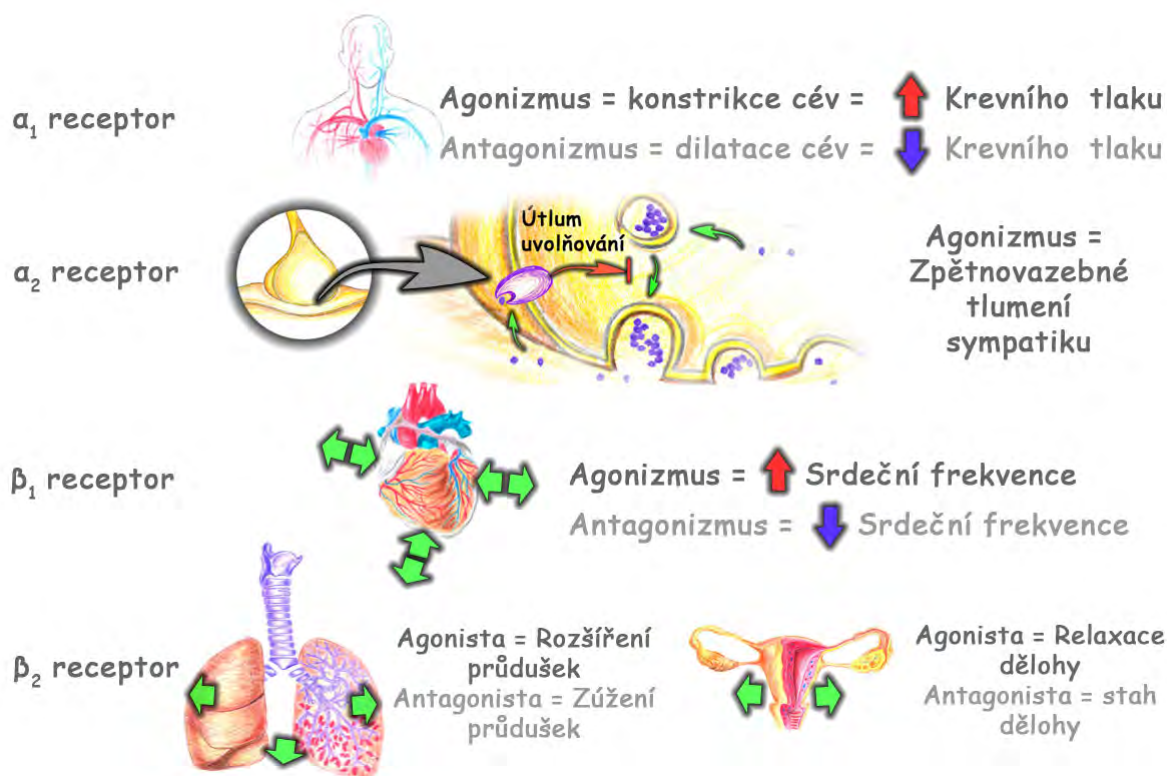
- Adrenergní receptory, aktivované noradrenalinem (případně adrenalinem) či léčivými s podobným efektem (adrenergní látky, adrenomimetika);
- Cholinergní receptory, které jsou aktivovány acetylcholinem a látkami, které jeho účinek napodobují (cholinergní látky, cholinomimetika).

V sympatiku se nacházejí adrenergní receptory, viz obr. 3.17:

- α_1 receptory, jejichž stimulace způsobí vazokonstrikci cév ($\rightarrow \uparrow$ TK), naopak jejich blokáce (antagonismus) přispívá k vazodilataci ($\rightarrow \downarrow$ TK).
- α_2 receptory jsou autoregulační receptory, které informují daný neuron, že už do svého okolí uvolnil dostatečné množství neurotransmiteru a má další sekreci zastavit. Stimulační (agonistický) účinek na tyto receptory tedy způsobí nižší uvolňování neurotransmiteru \rightarrow tedy tlumení aktivity sympatiku, viz též obr. 3.12. Léčiva stimulující tento podtyp adrenergního receptoru obecně snižují krevní tlak.
- β_1 receptory jsou přítomny v srdeční svalovině a jejich aktivace vede ke stimulaci srdce. Blokování těchto receptorů tedy tlumí srdeční činnost ($\rightarrow \downarrow$ FS a stažlivosti).
- β_2 receptory jsou lokalizovány např. na buňkách hladkého svalstva a jejich stimulace vyvolává uvolnění (relaxaci) hladkých svalů. Stimulace těchto receptorů lokalizovaných v cévách srdce, v dýchacích cestách, nebo děloze vede k rozšíření cév srdce (\uparrow prokrvení myokardu), rozšíření dýchacích cest (bronchodilatace $\rightarrow \uparrow$ O_2 pro tkáň), uvolnění kontrakcí dělohy (tokolýza). Blokování vyvolává opačné účinky.

Látky ovlivňující sympatikus (\rightarrow sympatotropní látky) můžeme dále rozdělit na:

- Látky s přímými účinky, tedy s přímou vazbou na adrenergní receptory; jak již bylo naznačeno v případě selektivních léčiv se jedná o vazbu na určitý podtyp adrenergního receptoru, v případě neselektivních léčiv pak o vazbu na více podtypů těchto receptorů;
- Látky s nepřímými účinky, zvyšují nebo snižují hladiny přirozeného mediátoru noradrenalinu v synapsích, případně i hladiny hormonu adrenalinu. Protože endogenní ligandy se vážou (byť s rozdílnou afinitou) na všechny podtypy adrenergních receptorů, jedná se u tohoto typu (nepřímo účinkujících) léčiv vždy o neselektivně působící mimetika či lytika (ovlivňují řadu orgánů či funkcí).



Obr. 3.17 Sympatikus - alfa a beta receptory (volně dle Silbernagl, 2004, s. 84-87 a Lüllmann, 2012, s. 86-87)

Parasympatikus se rovněž v těle manifestuje prostřednictvím více typů a subtypů receptorů.

Základní dělení receptorů aktivovaných acetylcholinem je na nikotinové a muskarinové receptory, kdy tyto dva základní typy se následně dělí na 3 subtypy nikotinové a 5 subtypů muskarinových receptorů.

Je skutečností, že i u této skupiny léčiv ovlivňujících parasympatikus jsou léčiva s přímým-selektivním účinkem na daný subtyp receptoru, tak s nepřímým účinkem – nepůsobících na receptorech, ale ovlivňujících množství přirozeného mediátoru acetylcholinu v synapsích.

3.3.3 Sympatomimetika (SM)

Sympatomimetika jsou látky vyvolávající stejné účinky, které vidíme po stimulaci sympatiku.

3.3.3.1 Neselektivní sympatomimetika

MÚ:

Neselektivní sympatomimetika vyvolávají stimulaci srdečního stahu i srdeční frekvence účinek, vazokonstrikci → ↑ TK, bronchodilataci (rozšíření dýchacích cest). Obecně stimulují alfa i beta-adrenergní receptory v rozdílném stupni, např. adrenalin

v nízkých koncentracích přednostně stimuluje beta-podtypy, dobutamin v nízkých koncentracích stimuluje hlavně β_1 podtyp adrenergního receptoru.

I:

- Srdeční zástava, selhání krevního oběhu a kardiogenní šok (zde hlavně při hypotenzi k udržení dostatečného perfuzního tlaku).
- Lokálně jako přísada k periferním myorelaxancím.

NÚ:

- Hypertenze.

Z + [®]:

- adrenalin (*Adrenalin Léčiva*[®])
- noradrenalin (*Noradrenalin Léčiva*[®])
- dobutamin (*Dobutamin*[®])
- dopamin (*Tensamin*[®])

3.3.3.2 α_1 sympatomimetika (α_1 agonisté)

Systémové využití α_1 sympatomimetik by znamenalo stah cév (vazokonstrikci), tedy \uparrow TK. Lokální vazokonstrikce cév nosní sliznice či oka vyvolá nižší prokrvení sliznice, čímž dojde k potlačení otoku sliznice (zprůchodnění nosu, či zčervenání očí).

MÚ:

- Vazokonstrikce cév nosní či oční sliznice \rightarrow \downarrow překrvení (dekongesce) nosní sliznice u rýmy \rightarrow zprůchodnění nosu či potlačení prokrvení očí při jejich podráždění.

I:

- Rýma, dospělý max. týden, děti 2-3 dny.
- Podráždění očí.

NÚ:

- Návyk, který se rozvíjí po cca 10 dnech intranazální aplikace (trvalé změny funkce sliznice, riziko trvalé rýmy), tachyfylaxe (přechodné vymizení efektu při krátkém intervalu mezi podáváním).

Z + [®]:

- nafazolin (*Sanorin*[®])
- oxymetazolin (*Afrin*[®], *Nasivin*[®], *Sinex*[®])
- xylometazolin (*Olynth*[®], *Otrivin*^{®®})

3.3.3.3 α_2 sympatomimetika (α_2 agonisté)

α_2 autoregulační receptory sympatiku jsou umístěny na presynaptických membránách. Po uvolnění neurotransmiteru do synaptické štěrbině dojde k jejich stimulaci, což vede k útlumu dalšího výdeje mediátoru z presynaptického zakončení.

Stimulací těchto receptorů α_2 mimetiky je tedy paradoxně tlumen efekt sympatiku. Ovšem hlavním místem účinku klinicky používaných α_2 sympatomimetik je CNS, viz obr. 3.17 (část α_2 receptor).

3.3.3.4 β -sympatomimetika

V praxi se používají pouze beta₂ mimetika, a to buď při léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci (viz kapitola 10.4 Antiastmatika) nebo v porodnictví pro snížení tonu dělohy (viz kapitola 13.5 Tokolytika).

3.3.3.5 Nepřímá sympatomimetika

Jejich mechanismus účinku spočívá ve stimulaci uvolňování noradrenalinu (NA) ze zásobních vezikul presynaptického zakončení do synaptické štěrbině, nebo může spočívat v blokování zpětného vychytávání neurotransmiteru zpět do presynaptického neuronu.

Protože jejich mechanismus účinku není založen na přímém účinku na adrenergní receptory (tj. receptory v sympatickém systému), tak je tato skupina označovaná jako nepřímá sympatomimetika.

3.3.4 Sympatolytika (SL)

Sympatolytika jsou látky tlumící sympatikus díky antagonizaci účinku NA na adrenergních receptorech:

α_1 -sympatolytika budou blokací α_1 receptorů dilatovat cévy → ↓ TK.

β_1 -sympatolytika (β -blokátory) jsou léky s účinkem na β_1 receptory (převažující v myokardu), kde jejich inhibice tlumí srdeční činnost. Patří mezi důležitou skupinu léčiv pro terapii různých poruch kardiovaskulárního systému.

β_2 -sympatolytika jsou nicméně v dnešní farmakologii nežádoucí skupinou, protože jejich účinek blokují relaxační β_2 receptory, což způsobí vazokonstrikci srdečních cév (snížení prokrvení srdce) a zejména bronchokonstrikci (zúžení průdušek), která může u osob se sklonem k astmatu vyvolat astmatický záchvat. Účinky takových léčiv by byly tedy spíše nevhodné a v současné farmakoterapii se takové látky nepoužívají.

Z uvedeného důvodu jsou u β -sympatolytik (β -blokátorů) vyvíjeny léky s přednostně β_1 -sympatolytickým účinkem. Označují se pak jako kardioselektivní β -blokátory, protože β_1 receptory jsou především v srdci.

Další pojem u β -sympatolytik je VSA (= vnitřní sympatomimetická aktivita, angl. ISA). Tento pojem znamená, že léčivo má kromě β -sympatolytického účinku zachován i malý β -agonistický, sympatomimetický (β -SM) účinek. Což zní rozporuplně, nicméně díky β -SM

účinku je sníženo riziko příliš výrazného blokačního účinku, který může vést až k bradykardii. Látky s VSA mají tak nižší potenciál vyvolat srdeční zástavu či srdeční blokádu.

3.3.4.1 β -sympatolytika (β -SL, beta-blokátory, BB)

MÚ:

- Blokování β_1 receptorů sympatiku \rightarrow tlumení srdeční činnosti (\downarrow srdeční frekvence, síla stahu) \rightarrow \downarrow množství krve dodávané do arterií (tepen) \rightarrow \downarrow TK.
- Zpomalení srdečního rytmu vede k snížení nároků srdce na kyslík a zlepšení prokrvení \rightarrow úprava ischemie (nedostačného zásobení kyslíkem).

I:

- Hypertenze, srdeční selhávání, arytmie, ischemická choroba srdeční.

NÚ:

- Bradykardie, AV blokády (zpomalení vedení vzruchu v srdci).
- Při současné blokaci β_2 -receptoru existuje riziko vyvolání astmatických potíží u vnímavých osob (astmatici).

KI:

- Bradykardie, akutní srdeční selhání (BB snižují vedení vzruchu po srdci, až riziko srdeční zástavy).
- V graviditě a laktaci pod častějším lékařským dohledem.

IL:

- Blokátory vápníkových kanálů a srdeční glykosidy (digoxin) mohou zpomalovat vedení vzruchu v srdci \rightarrow společné užívání tedy = \uparrow riziko srdeční zástavy při současném podávání s BB.
- Nesteroidní antiflogistika snižují efekt BB na vysoký TK.

Z +[®]:

- atenolol (*Apo-Atenol[®]*, *Tenormin[®]*) [kardioselektivní bez VSA]
- metoprolol (*Egilok[®]*) [kardioselektivní bez VSA]
- betaxolol (*Betaxa[®]*, *Lokren[®]*) [kardioselektivní bez VSA]
- bisoprolol (*Bisocard[®]*, *Rivocor[®]*, *Tyrez[®]*) [kardioselektivní bez VSA]
- nebivolol (*Nebivolol[®]*, *Nebilet[®]*) [kardioselektivní bez VSA]
- acebutolol (*Sectral[®]*) [kardioselektivní s VSA]

3.3.4.2 α sympatolytika (α blokátory)

α receptory sympatiku v cévách způsobují stimulaci vazokonstrikci \rightarrow \uparrow TK. Naopak jejich tlumení (α sympatolytiky) způsobuje vazodilataci.

MÚ:

- Blok α_1 receptorů sympatiku v cévách \rightarrow vazodilatace \rightarrow \downarrow TK.

I:

- Hypertenze, rezistentní stavy, v kombinacích s antihypertenzivy první linie.
- Léčba benigní hyperplazie prostaty (včetně současné léčby vysokého TK).

NÚ:

- Reflexní tachykardie (srdce reaguje na ↓TK svou zvýšenou činností = tachykardie), kolaps na začátku terapie (prudký pokles TK).

Z +[®]:

- doxazosin (*Zoxon*[®], *Doxazosin*[®])
- terazosin (*Hytrin*[®])
- urapidil (*Ebrantil*[®]) [α_1 -SL, slabé β_1 -SL, slabé α_2 -SM, nedochází k reflexní tachykardii]

3.3.4.3 α/β sympatolytika

MÚ:

- Blok α i β receptorů sympatiku = současně vazodilatace i útlum činnosti srdce.

NÚ:

- Hypotenze, bradykardie, vzácně riziko zhoršení srdečního selhání (přílišného útlumu srdce).

Z +[®]:

- labetalol (*Trandate*[®])
- karvedilol

3.3.4.4 Centrální sympatolytika

Centrální sympatolytika ovlivňují periferní ANS svým centrálním účinkem v CNS.

MÚ:

- Snížení aktivity sympatiku centrálním mechanismem (agonistický účinek na α_2 receptory či agonistické působení na imidazolinové receptory v prodloužené míše → aktivace α_2 receptorů v mozku) → pokles TK.
- Částečně i aktivace presynaptických α_2 receptorů sympatiku v periférii → pokles TK.

I:

- Hypertenze u těhotných žen (α -metyldopa).
- Hypertenze, rezistentní stavy, v kombinacích s hypertenzivy první linie.

Z +[®]:

- α -metyldopa (*Dopegyt*[®])
- rilmenidin (*Tenaxum*[®], *Rilmenidin*[®])
- moxonidin (*Cynt*[®], *Moxostad*[®])

3.3.5 Parasympatomimetika (PSM)

3.3.5.1 *Parasympatomimetika nepřímá (inhibitory acetylcholinesterázy)*

Inhibitory enzymu acetylcholinesterázy (iACHE, ACHEi) snižují štěpení neurotransmiteru acetylcholinu (ACh) a zvyšují koncentraci funkčních molekul ACh v synapsích. Nepůsobí přímo na ACh receptory, proto jsou označována jako nepřímá parasympatomimetika.

MÚ:

- Inhibice enzymu acetylcholinesterázy (ACHE), která v synapsích rozkládá ACh → zvýšení stimulace ACh receptorů.

I:

- Útlum střevní peristaltiky, retence (zadržování) moči
- Myasthenia gravis (autoimunitní poškození ACh-receptorů nervosvalové ploténky → neschopnost dlouhodobé kontrakce svalů → svalová slabost).

NÚ:

- ↓TK, ↓FS (stimulace parasympatiku).
- Zvracení, průjem (stimulace parasympatiku).

KI:

- Retence moči.
- Střevní obstrukce (nadměrný útlum peristaltiky).

Z + [®]:

- neostigmin (*Syntostigmin*[®])
- distigmin (*Ubretid*[®])

3.3.5.2 *Parasympatomimetika (PSM) přímá*

Působí jako agonisté přímo na receptory pro neurotransmitter ACh.

MÚ:

- Stimulace receptorů parasympatiku vyvolává zúžení zornice a další účinky na oko → což usnadňuje odtok komorové vody.

I:

- Lék první volby u glaukomu s uzavřeným úhlem (na snížení nitroočního tlaku).

NÚ:

- ↑ slinění, ↓TK, ↓FS.

Z + [®]:

- Pilokarpin (*Fotil*[®] = Timolol + Pilokarpin)

3.3.6 Parasympatolytika (PSL)

MÚ:

- Parasympatolytikum → blokáda receptorů pro ACh v parasympatiku → ↓ parasympatiku → relaxace (povolení stahu) svěračů, útlum peristaltiky (pravidelných stahů hladkého svalstva) → spasmolytický účinek.
Další projevy inhibice parasympatiku: dilatace bronchů, inhibice sekrece žláz, vyšší FS, retence moči aj.

I:

- Spasmy útrobních hladkých svalů (GIT, močových, žlučových a ženských pohlavních cest), potlačení kolikovitých bolestí v břišní krajině.
- Chronická obstrukční plicní choroba (CHOPN), astma (viz 10.4 Antiastmatika).
- Zvracení při kinetóze (skopolamin).

NÚ:

- Sucho v ústech, poruchy vidění, ↓ pocení a močení, nevolnost, zácpa, antiemetický účinek (útlum parasympatiku).
- Bušení srdce (převaha sympatiku).

KI:

- Glaukom, tachykardie, opatrnost u ICHS (riziko převahy sympatiku → ↑ TK, ↑ FS).
- Střevní atonie, nečinnost střev (pro útlum parasympatiku).
- Zvětšená prostata (další zhoršení odtoku moči při již ztíženém vyprazdňování).
- Myasthenia gravis (další pokles již chorobou snížené ACh mediace v kosterním svalstvu).

Z +[®]:

- butylskopolamin (*Buscopan*[®])
- atropin (*Atropin Biotika*[®], *Reasec*[®])
- skopolamin

3.4 Léčiva centrální nervové soustavy (CNS)

Do této skupiny látek patří léčiva, které působí na nervové buňky v CNS.

Pro objasnění účinku těchto látek je důležitá tzv. funkční neuroanatomie, která spojuje standardní anatomickou klasifikaci jednotlivých částí a struktur mozku do určitých funkčních jednotek. Velice zjednodušeně řečeno: mozkový kmen zahrnující prodlouženou míchu, Varolův most a střední mozek, představuje vývojově starou část mozku, která je důležitá pro udržování bdělého stavu (vigility) a řízení životně důležitých funkcí spojených s dýcháním a činností srdečně cévní soustavy. Samotná centra řídící průsvit cév, srdeční činnost a dýchání, jsou uložena v prodloužené míše. Na rozhraní prodloužené míchy a Varolova mostu jsou uloženy neurony syntetizující noradrenalin a podél Sylviova kanálku (mokovod

mezi III. a IV. komorou mozkovou) se nacházejí malé shluky neuronů produkujících serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT). Producentem dopaminu (DA) jsou pak nervové buňky formující „černou hmotu“ – substantia nigra – ve středním mozku.

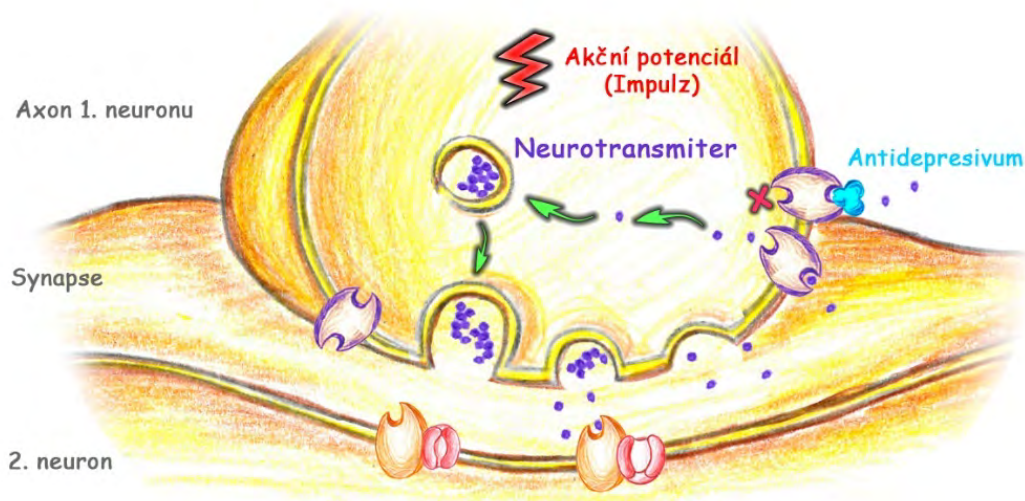
Významnou částí předního mozku je komplex korových a podkorových struktur označovaný jako limbický (někdy též – vzhledem k umístění – jako mesolimbický) systém, který má úzký vztah k citové, náladové (emotivní) a paměťové složce osobnosti. Prostřednictvím hypothalamu pak mozek reguluje všechny hormonální a útrobní funkce. Typickým příkladem propojení jednotlivých funkčních systémů je stresová reakce. V důsledku působení stresového podnětu (stresogenu), v moderní společnosti se nejčastěji jedná o tzv. psychosociální stres, se aktivuje systém pro řízení srdečně cévní soustavy, stoupá krevní tlak, zvyšuje se frekvence srdečních sáhů atd. V důsledku propojení hypothalamu se strukturami limbického systému a mozkovou kůrou se objevuje úzkost, při nadměrném stresu pak zmatek a panika. Zároveň se může – především na počátku stresu – zlepšit paměť a učení.

3.4.1 Antidepresiva

Deprese je v rámci populace vyspělých zemí světa nejčastějším duševním onemocněním, které postihuje přibližně dvojnásobný počet žen ve srovnání s muži. Uvádí se také, že přibližně až 20 % lidí evropské a severoamerické populace prodělá depresivní epizodu během svého života nejméně jednou. Původní „monoaminergní“ hypotéza (tj. nedostatek 5-HT, případně i NA a DA) nevysvětluje disproporci mezi prakticky okamžitým efektem antidepresiv spočívajícím ve zvýšení nabídky monoaminů receptorům postsynaptických neuronů a latencí mezi vlastní úpravou symptomů onemocnění, která je většinou několikatydenní. V současné době se proto za příčinu onemocnění považují adaptační změny cílových neuronů spočívající v narušení funkce nervových růstových faktorů (např. neurotrofinu BDNF, z angl. *brain derived neurotrophic factor*), genové exprese a translačních mechanismů zajišťujících jinak syntézu proteinů důležitých pro funkci nervových buněk. Jisté je i to, že při depresi je narušen regulační mechanismus osy kortikolibelin-kortikotropin (ACTH)-kortizol vedoucí ke kortizolémii. Tento poznatek však dosud nenalezl praktické uplatnění v léčebné strategii a zůstává stále předmětem experimentálních studií.

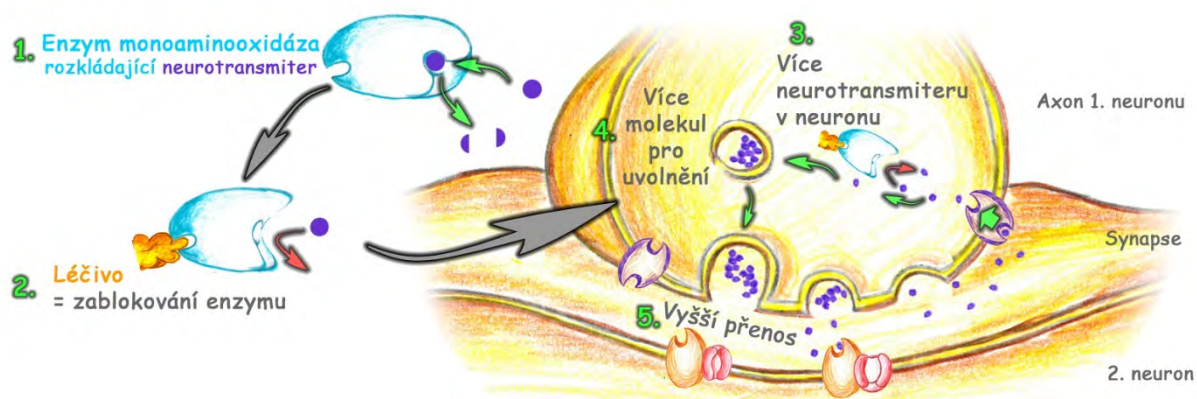
Antidepresiva obecně zvyšují množství 5-HT, případně i NA a DA v interneuronálních synapsích. Ovlivnění konkrétního mediátoru se liší podle typu (generace) daného antidepresiva.

Jednak mohou blokovat zpětné vychytávání (reuptake) neurotransmiteru zpět do neuronu, čímž budou neurotransmitery setrvávat v synaptické štěrbině déle a zvyšovat tak synaptický přenos signálu, viz obr. 3.18.



Obr. 3.18 Blokování zpětného vstřebávání neurotransmiteru (volně dle Silberagl, 2001, s. 350-351 a Lüllmann, 2012, s. 210-213)

Nebo mohou antidepresiva blokovat činnost enzymů, které rozkládají neurotransmitery. Konkrétně se jedná o inhibici enzymu monoaminoxidázy typu A (MAO A), viz obr. 3.19.



Obr. 3.19 Blokování enzymu monoaminoxidázy, který rozkládá neurotransmitery v neuronu (volně dle Silberagl, 2001, s. 350-351 Lüllmann, 2012, s. 210-213)

3.4.1.1 Antidepresiva tricyklická

MÚ:

- Blokování zpětného vychytávání neurotransmiteru zpět do neuronu = \uparrow koncentrace neurotransmiteru. Název vychází z chemické struktury tvořené třemi kruhy.

NÚ:

- Mají účinek na řadu různých druhů receptorů (cholinergní, histaminové, adrenergní) = řada NÚ.
- Bušení srdce, pocení, sucho v ústech, zácpa, ospalost a zvýšení tělesné hmotnosti.

Z +[®]:

- imipramin (*Melipramin*[®])
- amitriptylin (*Amitriptylin*[®])
- maprotilin (*Ludiomil*[®])
- dosulepin (*Prothiaden*[®])

3.4.1.2 Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) typu A

MÚ:

- Blokování enzymu MAO typu A, které štěpí přednostně 5-HT a NA → ↑ jejich přítomnosti v synaptické štěrbině → ↑ přenos impulzů.

NÚ:

- ↑ srdeční frekvence, ↑ krevní tlak, nespavost, nevolnost, sucho v ústech.

Z +[®]:

- moklobemid (*Aurorix*[®], *Apo-Moclob*[®])

3.4.1.3 Antidepresiva SSRI (selektivní inhibitory zpětného příjmu serotoninu)

MÚ:

- Blokují zpětné vychytávání neurotransmiteru serotoninu zpět do neuronu, který jej uvolnil → ↑ serotoninu v synaptické štěrbině → ↑ přenos impulzů.

NÚ:

- Nevolnost, nespavost, bolest hlavy.

Z +[®]:

- fluoxetin (*Prozac*[®], *Deprex*[®], *Fluzak*[®])
- citalopram (*Citalec*[®], *Seropram*[®], *Zoloft*[®])
- escitalopram (*Cipralex*[®], *Elicea*[®])
- paroxetin (*Seroxat*[®])
- sertralin (*Zoloft*[®])

3.4.1.4 Ostatní (atypická) antidepresiva

MÚ:

- Jedná se o různorodou skupinu léčiv v psychiatrii řazených do několika generací. Vedle inbibice zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) blokují i zpětný příjem noradrenalinu (NA), součástí jejich efektu může být i blokace α_2 autoreceptorů nebo blokace inhibičních 5-HT_{3c} receptoru vedoucí ke zvýšenému uvolňování NA a DA (dopaminu).

NÚ:

- V podstatě obdobné SSRI, obecně antidepresiva mohou vzácně vyvolat příznaky serotoninového syndromu (horečka, svalové záškuby, neklid a zmatenost).

Z +[®]:

- bupropion (*Wellbutrin*[®])
- mirtazapin (*Esprital*[®], *Mirtazen*[®])
- venlafaxin (*Efectin*[®], *Velaxin*[®])
- trazodon (*Trittico*[®])

3.4.1.5 *Antimanika*

Mánie je definována jako patologicky nadnesená nálada (pocity všemocnosti).

Z:

- lithium

3.4.1.6 *Antidepresiva rostlinného původu*

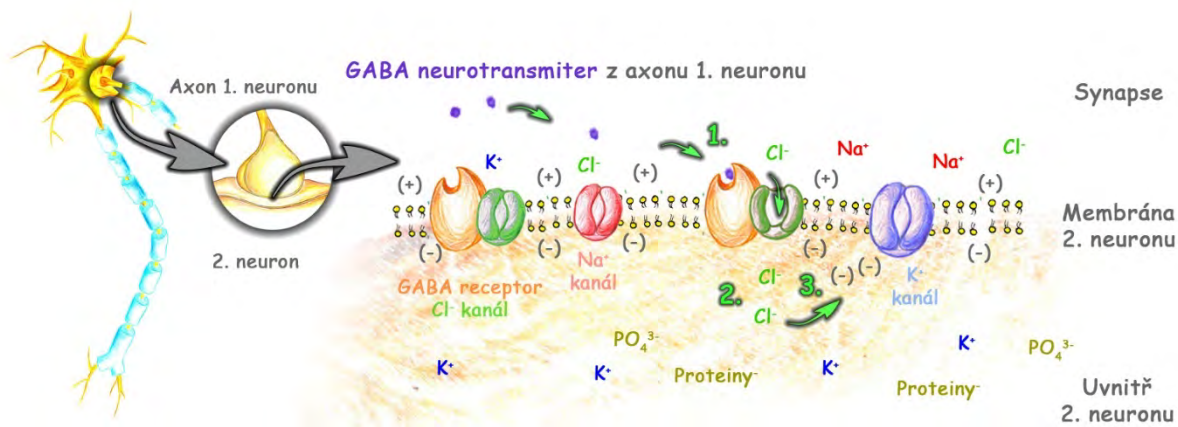
- Preparáty třezalky tečkované extrakt
NÚ: Fotosenzitivita (zvýšená citlivost kůže na slunce)

3.4.2 Hypnosedativa

Látky navozující útlum CNS, stav snížené vigility a spánek. Léčiva ze skupin hypnotik, sedativ, ale i anxiolytik mají obdobný mechanismus účinku, liší se v síle a délce působení. Obecně snižují účinky excitačních mediátorů (zejména kyseliny glutamové, glutamátu) a zvyšují účinky inhibičních mediátorů, zejména kyseliny gama-aminomáselné (GABA) různými mechanismy. Vedle vlastních hypnosedativ mají podobný účinek i léčiva z jiných skupin, např. antipsychotika, některá H₁-antihistaminika a anxiolytika, bylinné směsi apod.

Mechanismus účinku hypnosedativních léčiv spočívá v efektu na receptory pro neurotransmitter GABA. Aktivovaný GABA_A receptor stimuluje buď otevření chloridových iontových kanálů (Cl⁻ následně vtékají po koncentračním spádu do buňky).

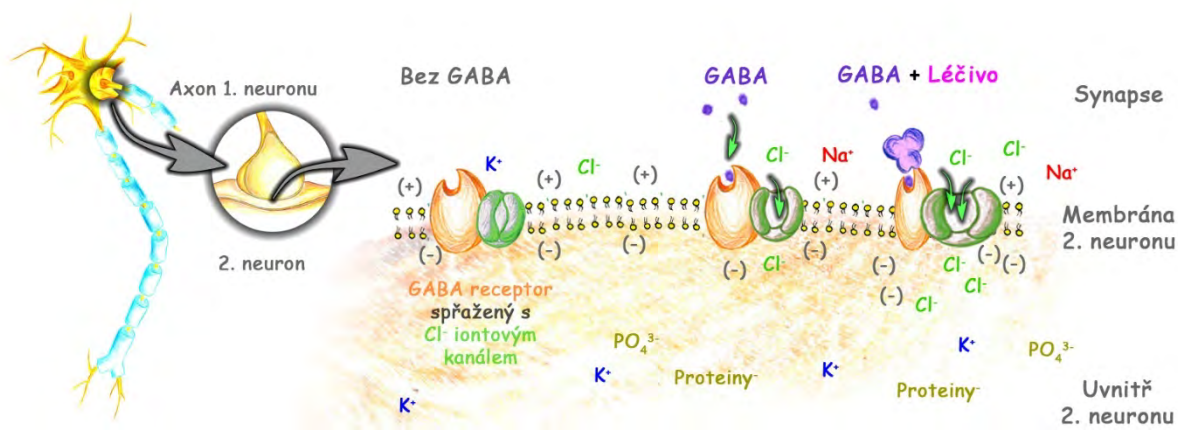
Pokud tedy GABA přes svůj GABA_A receptor (obr. 3.20), vyvolává vtok Cl⁻ (v obr. 3.20 bod 1. a 2.), tak se zvyšuje koncentrace záporných chloridových iontů v nervových buňkách a dochází k hyperpolarizaci (obr. 3.20 bod 3) a je tedy obtížnější vyvolat akční potenciál (dosažení prahové hodnoty – 55 mV pro jeho vznik je ztíženo). Jinými slovy je potřeba mnohem více kladných iontů k překlopení záporného potenciálu uvnitř buňky, a tudíž i k vyvolání excitačního potenciálu.



Obr. 3.20 Inhibiční neurotransmise - Hyperpolarizace (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209)

Tímto znesnadněním (ztížením) vyvolání akčního potenciálu (nastartování šíření impulzů) vlivem hyperpolarizace (zvýšení negativity klidového membránového potenciálu) se vysvětluje sedativní účinek.

Léčiva se sedativním účinkem buď zesilují, nebo zastupují efekt GABA (= nepřímý a přímý GABA-mimetický účinek), čímž dochází buď k delšímu, nebo častějšímu otevření Cl⁻ iontového kanálu, viz obr. 3.21.



Obr. 3.21 Stimulace inhibiční neurotransmise CNS sedativními léčivy (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209)

3.4.3 Hypnotika

Hypnotika mají sedativní (tlumivý) účinek vystupňovaný (vhodné večer na rychlé navození spánku) a zároveň relativně krátký účinek (umožňující druhý den bez následků bdít).

MÚ:

- Stimulace ionotropních GABA_A receptorů a influx Cl⁻ do nitra nervových buněk.

I:

- Poruchy spánku.

NÚ:

- Návyk na léčivo, ospalost, noční můry.

II:

- Vzájemné zesílení sedativního účinku, až riziko zástavy dechu při kombinaci s jinými inhibitory CNS (alkohol, sedativa, hypnotika, anxiolytika, antipsychotika).

Z + [®]:

- zolpidem (*Hypnogen*[®], *Stilnox*[®])
- zopiklon
- zaleplon
- midazolam (*Dormicum*[®])
- melatonin (*Circadin*[®])

3.4.4 Anxiolytika

Tato léčiva jsou používána pro léčbu úzkostných stavů a neuróz (nikoli však závažných depresí či psychóz). Úzkost představuje heterogenní skupinu stavů s určitým podílem dědičnosti. Obdobně i neurochemické mechanismy, vedoucí k jejímu vyvolání, jsou různé. Není proto překvapivé, že anxiolytického – úzkost potlačujícího – účinku může být dosaženo více způsoby a to:

- Agonistickým (GABA-mimetickým) efektem docíleného buď zesílením účinků endogenního mediátoru GABA či přímou vazbou léčiva na ionotropní GABA_A receptor.
- Použitím parciálních agonistů 5-HT; zjednodušeně řečeno: v případě nadbytku endogenního mediátoru jeho efekt potlačují, v případě nedostatku naopak zvyšují (nevýhodou je pomalý nástup účinku).
- Blokadí mediátoru ACh v mozku (dnes se tento přístup využívá málo).
- V některých případech se osvědčila i blokáce β_1 a DA receptorů v mozku.

MÚ:

- Stimulace GABA_A receptorů (benzodiazepinová anxiolytika), modulace 5-HT receptorů (parciální agonista receptoru 5-HT_{1A} buspiron).

I:

- Strachy, úzkosti, fobie.

NÚ:

- Zmatenost, otupělost.
- Při dlouhodobém užívání návyk (až závislost).

- Deprese (součást syndromu z odnětí léčiva při přerušení léčby).

II:

- Vzájemné zesílení sedativního účinku, až riziko zástavy dechu při kombinaci s jinými inhibitory CNS (alkohol, sedativa, hypnotika, anxiolytika, antipsychotika).

Z +[®]:

- diazepam (*Diazepam*[®], *Apaurin*[®])
- alprazolam (*Neuro*[®], *Xanax*[®], *Frontin*[®])
- bromazepam (*Lexaurin*[®])
- oxazepam (*Oxazepam*[®])
- buspiron (*Buspiron-EGIS*[®]) – parciální agonista receptoru 5-HT_{1A}

Antidotum při předávkování:

- flumazenil (*Anexate*[®])

3.4.5 Antiepileptika (též antikonvulziva)

3.4.5.1 *Epilepsie*

Epilepsii si můžeme zjednodušeně definovat jako vytváření ohnisek nadměrné excitace skupin neuronů s tendencí šířit tuto excitaci do dalších oblastí mozku (pak se mluví o generalizaci epileptického záchvatu).

Záchvaty mohou postihnout různé části mozku, přitom intenzita daného záchvatu se může různit. Častým zdrojem epileptického záchvatu jsou struktury s nízkým prahem pro vznik excitace, např. hippocampus.

Základním projevem podráždění CNS jsou křeče motorického (kosterního) svalstva, které mohou být lokalizované v části těla či generalizované, samotná epilepsie se však často manifestuje záchvaty typu absencí.

Antiepileptika jsou zpravidla podávána trvale, tedy s cílem předcházet křečovým záchvatům.

Naopak akutní podání má zastavit právě probíhající epileptický záchvat, a to zejména v jeho nejzávažnější podobě označované jako *status epilepticus* (opakované křeče svalstva celého těla).

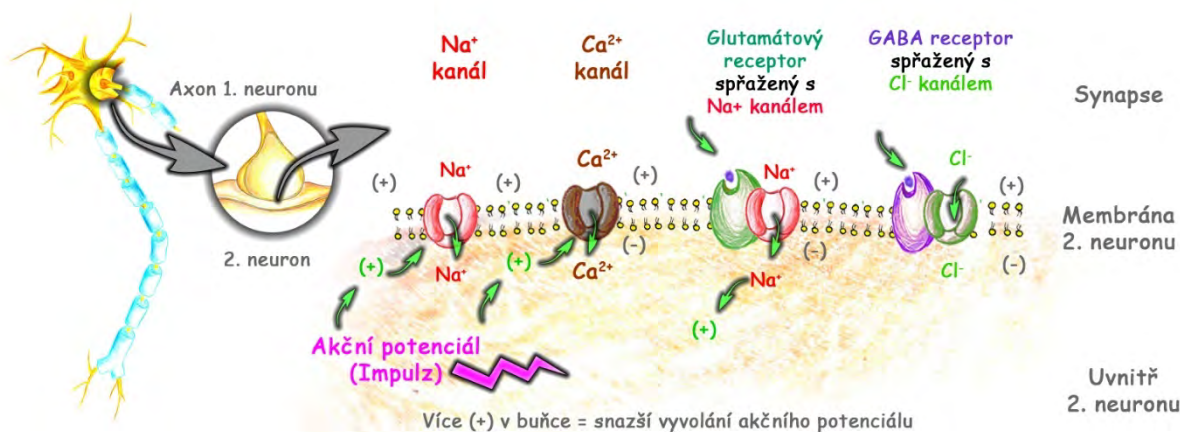
3.4.5.2 *Fyziologické děje související s účinkem antiepileptik*

Pro pochopení mechanismů účinků antiepileptik je třeba připomenout, že v membránách neuronů v našem mozku je celá řada iontových kanálů, které regulují šíření nervových impulzů.

Napěťově řízené iontové kanály se otevírají/zavírají při změně napětí (potenciálů) na membráně.

Nebo jde o ligandem/mediátorem řízené iontové kanály, které se otevírají/zavírají při navázání neurotransmiteru na receptor spojený s iontovým kanálem, viz obr. 3.22.

Příklady ligandů mohou být GABA ligand spřažený s kanálem pro chloridy, či glutamát spřažený s kanály pro sodík, případně i kanálem pro vápník.



Obr. 3.22 Fyziologie iontových kanálů a excitačních/inhibičních neurotransmiterů (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209)

Podle toho, jak daný neurotransmitter a jeho receptor působí na danou nervovou buňku, můžeme, v souvislosti s antiepileptiky, rozlišovat neurotransmitery excitační a neurotransmitery inhibiční.

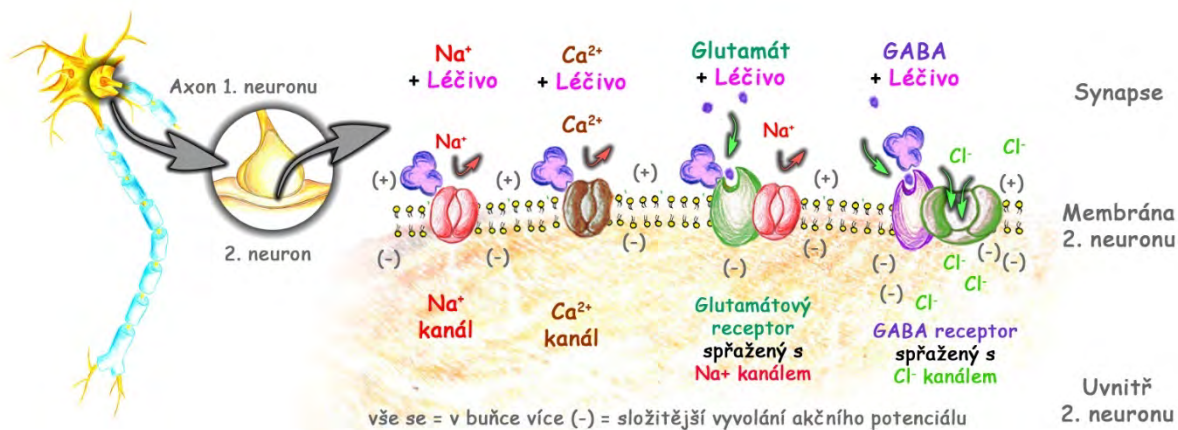
Excitační neurotransmitery stimulují nervové přenosy, tedy zvyšují počet a sílu nervových vzruchů (akčních potenciálů). Příkladem může být např. neurotransmitter glutamát, jenž stimuluje vtok (influx) kladných iontů do buňky, čímž je snazší vyvolání akčního potenciálu.

Inhibiční neurotransmitery způsobují svým navázáním na příslušné receptory nižší ochotu nervových buněk k vyvolání vzruchové aktivity. Příkladem je již zmiňovaná GABA, která zvyšuje influx Cl^- iontů, čímž je obtížnější vyvolat akční potenciál, viz obr. 3.21 a obr. 3.22.

3.4.5.3 Mechanismy účinku antiepileptik

Základním mechanismem účinku antiepileptik je útlum nervového přenosu v mozku. Některá antiepileptika působí přímo na napětově řízené iontové kanály jejich zablokováním, čímž nedochází k zahájení akčního potenciálu (depolarizaci).

Dalšími možnými mechanismy účinku antiepileptik jsou buď tlumení excitačních neurotransmiterů, nebo naopak přímá či nepřímá stimulace inhibičních GABA_A receptorů, viz obr. 3.23.



Obr. 3.23 Mechanizmy účinku antiepileptik (volně dle Lüllmann, 2012, s. 206-209)

3.4.5.4 Antiepileptika I. generace

3.4.5.4.1 Fenytoin

MÚ:

- Blokace napět'ově řízených sodíkových kanálů → tlumení šíření vzruchu.

NÚ:

- Arytmie, deprese, akné, potenciální teratogen, megaloblastická anémie.

®:

- *Epilan D[®]*, *Epanutin[®]*

3.4.5.5 Antiepileptika II. generace

3.4.5.5.1 Karbamazepin

MÚ:

- Blokace napět'ově řízených sodíkových kanálů → tlumení šíření vzruchu.

NÚ:

- Nevolnost, zvracení, poruchy krvetvorby, poruchy pohybové koordinace.

®:

- *Biston[®]*, *Neurotop[®]*, *Tegretol[®]*

3.4.5.5.2 Kyselina valproová, valproát

MÚ:

- Nepřímý GABA-mimetický efekt, hlavně snížení biodegradace GABA → ↑ konc. GABA → ↑ inhibičního účinku na přenos signálů.

NÚ:

- Nevolnost, zvracení, vyrážka;
- Hepatotoxičita, vliv na aktivitu jaterních enzymů (může měnit metabolismus i jiných léčiv).
- Teratogenita (vrozené vývojové vady plodu).

®:

- *Orfiril*[®], *Depakine*[®], *Convulex*[®]

3.4.5.5.3 Klonazepam

MÚ:

- Zvýšení citlivosti GABA receptorů → zvýšení vtoku Cl⁻ iontů.

NÚ:

- Ospalost, lhostejnost, agresivita, hyperaktivita u dětí.

®:

- *Rivotril*[®]

3.4.5.6 Antiepileptika III. generace

3.4.5.6.1 Lamotrigin

MÚ:

- Blokace napěťově řízených sodíkových iontových kanálů → útlum šíření vzruchu v mozku.

NÚ:

- Nevolnost, zvracení, vyrážka;
- poruchy koordinace pohybů.

®:

- *Lamictal*[®]

3.4.5.6.2 Levetiracetam

MÚ:

- Vazbou na vezikulární protein zřejmě zabraňují splynutí (fúzi) váčků (vezikulů) s presynaptickou membránou, a tím inhibují sekreci excitačního mediátoru do synaptické štěrbiny.

NÚ:

- Agresivita, nespavost, poruchy rovnováhy.
- GIT potíže.

®:

- *Keppra*®

3.4.5.6.3 Pregabalin

MÚ:

- Blokace napětově řízených vápníkových kanálů v presynaptické části (axonovém zakončení) → snížení uvolnění neurotransmiteru ze zásobních vezikul → ↓ nervového přenosu.

NÚ:

- Ospalost/nespavost, závratě, poruchy koordinace, poruchy vidění.

®:

- *Lyrica*®

3.4.6 Psychostimulancia

Jedná se o skupinu látek, které různými mechanismy zvyšují bdělost, oddalují únavu a spánek. Mohou také tlumit pocit hladu (anorektický účinek). Vedle stimulačního působení na CNS však současně působí stimulačně i na kardiovaskulární systém (zvýšení FS, zvýšení TK, arytmie), což může být u některých osob rizikové. Často jsou tyto látky zneužívány.

I:

- Narkolepsie (nadměrná spavost).
- Hyperaktivita a poruchy pozornosti u dětí (mechanismus není objasněn).

Z:

- kofein (káva, čaj, maté, guarana)
- efedrin
- metamfetamin
- methylfenidát (*Concerta*®)

3.4.7 Kognitiva a nootropika

Látky zlepšující funkce mozku lepším využitím kyslíku (nootropika) a podporující procesy učení a paměti (kognitivní funkce, odtud kognitiva). Některá z těchto léčiv se používají pro léčbu Alzheimerovy choroby.

Principem účinku kognitiv (nikoliv nootropik) je zvýšení obsahu ACh v mozku inhibicí enzymu acetylcholinesterázy s výjimkou memantinu, který je nekompetitivním antagonistou napětově řízených N-metyl-D-aspartát receptorů (NMDA) a snižuje efekt glutamátu.

Z⁺®:

- piracetam (*Geratam*®) – nootropikum, klinický efekt je sporný, zvyšuje ale účinky některých antiepileptik. Podpůrná léčba stavů po cévních mozkových příhodách a komocích.
- donepezil (*Aricept*®) – kognitivum
- rivastigmin (*Evertas*®, *Exelon*®) – kognitivum
- memantin (*Ebixa*®) – kognitivum

3.4.8 Antipsychotika (dříve též neuroleptika)

Antipsychotika jsou látky indikované při psychózách, halucinacích, bludech, schizofrenii.

Psychóza je definovaná jako porucha myšlení, chování, osobnosti. Halucinace jsou neexistující vidiny, či neexistující hlasy. Bludy si můžeme definovat jako falešné mínění, domněnky. Schizofrenie je popisována jako porucha osobnosti, a jejími projevy mohou být právě zmíněné psychózy, halucinace, bludy.

U psychóz rozlišujeme dvě skupiny příznaků, pozitivní a negativní. Pozitivní příznaky si můžeme pro zjednodušení definovat jako přehnané (vygradované) stavy. Patří sem právě uvedené psychózy, halucinace, bludy. Negativní příznaky jsou naopak projevy útlumu až vytracení některých rysů osobnosti. Příkladem je apatie, lhostejnost, emoční nezájem, uzavřenost, pokles motivace (v zásadě odpovídají poruše označované jako autismus; autistická – emočně uzavřená – osobnost).

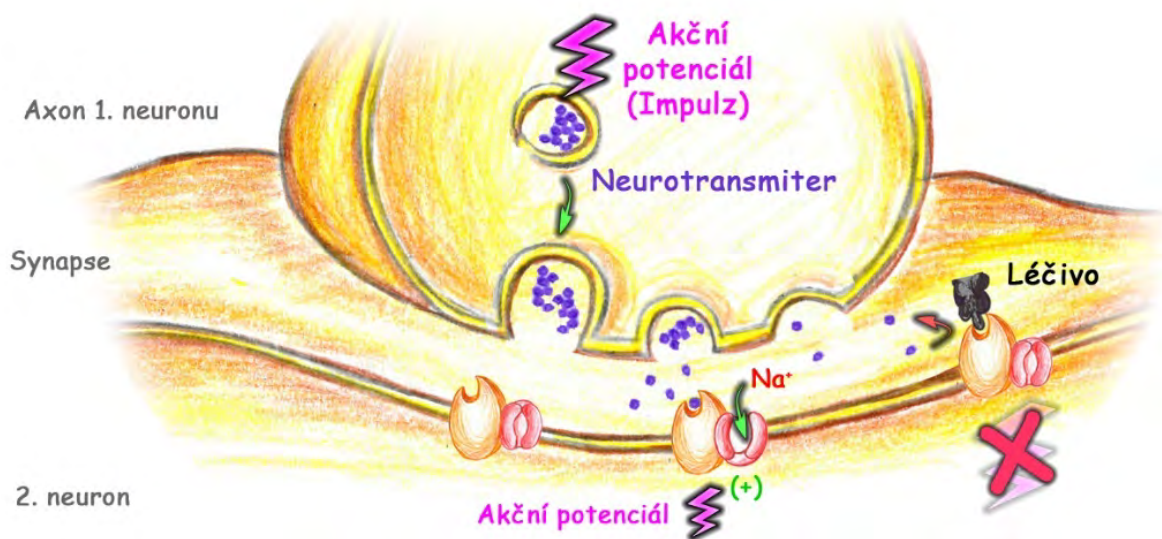
Neuropatologické změny v mozku schizofreniků mají v podstatě dvojí charakter:

1) Zvýšení aktivity DA, včetně zvýšení hustoty DA receptorů především v limbickém systému.

2) Znamky úbytku nervových buněk v několika oblastech mozkové kůry. Tyto morfologické změny jsou zřejmě provázeny hypodopaminerním stavem (nedostatkem neuromediátoru dopaminu).

3.4.8.1 *Mechanismus účinku antipsychotik*

Na buněčně a membránové úrovni spočívá účinek antipsychotik v blokování (antagonizmu) především DA (hlavně DA₂ podtyp) a u některých i 5-HT receptorů v příslušných částech mozku, viz obr. 3.24.



Obr. 3.24 Blokování (antagonismus) receptoru léčivem (volně dle Silberagl, 2004, s. 42-55)

Ačkoliv je snahou vyvíjet stále specifitěji působící léčiva, tak přesto některá antipsychotika působí i na receptory pro NA, histamin, či ACh, čímž můžeme vysvětlit vedlejší účinky daného léčiva. Navíc blokace dopaminergních drah ze substantia nigra do bazálních ganglií, může vyvolat poruchy hybnosti (často podobné projevům Parkinsonovy nemoci).

3.4.8.2 *Obecné vlastnosti antipsychotik*

NÚ:

- Parkinsonský syndrom, třes, křeče svalů, narušení hybnosti, stereotypní pohyby, mimovolní pohyby, poruchy souhry pohybů (v riziku jsou mezi skupinami významné odlišnosti).
- Ospalost, zmatenost, únava, zvýšená chuť k jídlu.
- Sucho v ústech, zácpa.
- Bušení srdce, zrychlený tep.
- Impotence, poruchy erekce.
- Maligní neuroleptický syndrom (vzácná, ale závažná komplikace): rigidita (extrémní svalová ztuhlost), hyperpyrexie, oblužení, zmatenost.

KI:

- Těhotenství a kojení.
- Poruchy jater, ledvin.
- Epilepsie, Parkinsonova choroba.

IL:

- Vzájemné zesílení sedativního účinku, až riziko zástavy dechu při kombinaci s jinými inhibitory CNS (alkohol, sedativa, hypnotika, anxiolytika, antipsychotika).

3.4.8.3 **Antipsychotika klasická („neuroleptika“, I. generace antipsychotik)**

Účinek:

- Útlum převážně pozitivních příznaků (halucinací, bludů, neklidu, agresivity, bizarního chování).

Z +[®] jsou často ve formě depotních (déle účinkujících) lékových forem:

- haloperidol (*Haloperidol*[®])
- chlorpromazin (*Plegomazin*[®])
- levomepromazin (*Tisercin*[®])

3.4.8.4 **Antipsychotika atypická (novější, II. generace antipsychotik)**

Účinek:

- Útlum pozitivních příznaků (halucinace, bludy, neklid, agresivita, bizarní chování).
- Útlum i negativních příznaků (netečnost, apatie, ztráta vůle, nezáměr o okolí).

Z +[®]:

- risperidon (*Risperdal*[®])
- sulpirid (*Dogmatil*[®], *Prosulpin*[®], *Sulpirol*[®])
- amisulprid (*Amisulprid*[®], *Solian*[®])
- klozapin (*Clozapin*[®])
- olanzapin (*Zyprexa*[®])
- ziprasidon (*Zeldox*[®], *Zypsilan*[®], *Ziprasidon*[®])

3.4.9 Antiparkinsonika

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění CNS, při kterém dochází k zániku DA neuronů v *substantia nigra* středního mozku. V důsledku jejich úbytku se snižuje produkce DA a dopaminergní neuromediace. Nedostatek DA je provázen relativní převahou cholinergní mediace.

Příznaky (klinický obraz) onemocnění:

- Poruchy hybnosti, třes (dobře patrný v klidu).
- Rigidita (svalová ztuhlost v důsledku zvýšeného napětí svalstva).
- Hypokineze (snížená a zpomalená hybnost).
- Posturální nestabilita (poruchy stoje a chůze).

Cílem léčby antiparkinsoniky je zvýšit nervový přenos na DA neuronech. Současná antiparkinsonika působí jako:

- Tělu vlastní DA = agonista DA receptorů, zde ve formě prekurzoru DA – levodopy.
- Inhibitory enzymu monoaminoxidázy typu B, který štěpí DA uvnitř neuronu = ↑ DA, viz obr. 3.11;
- Antagonisté (blokátory) ACh receptorů, viz též obr. 3.16.

- Látky zvyšující uvolňování DA.

3.4.9.1 Antiparkinsonika – agonisté (D) dopaminu

MÚ:

- Léčivo se v mozku přeměňuje na DA.
Přímo dopamin nelze podat, protože se do mozku dostává díky hematoencefalické bariéře obtížně, tzn. v terapeuticky nedostatečných koncentracích.

NÚ:

- Nausea, zvracení.

KI:

- Gravidita, laktace, glaukom.

Z +[®]:

- levodopa + karbidopa (*Lecardop[®]*, *Levodopa/Carbidopa[®]*)
Karbidopa blokuje enzymy rozkládající levodopu před vstupem do mozku, a tím zvyšuje její nabídku pro DA neurony nigrostriátální dráhy.
- pramipexol (*Calmolan[®]*, *Glepark[®]*, *Medopexol[®]*, *Mirapexin[®]*, *Oprymea[®]*, *Pramipexol Mylan[®]*)

3.4.9.2 Antiparkinsonika – inhibitory monoaminoxidázy typu B (IMAO)

MÚ:

- Blokování enzymu, který rozkládá neurotransmitery = ↑ DA.

NÚ:

- ↑ srdeční frekvence, ↑ krevní tlak, nespavost.
- Nevolnost, sucho v ústech.

Z +[®]:

- selegilin (*Jumex[®]*)
- rasagilin (*Azilect[®]*)

3.4.9.3 Antiparkinsonika – Centrální anticholinergika

Cholinergika jsou látky působící na ACh receptory, anticholinergika jsou tedy antagonisté (blokátory) těchto receptorů.

V případě antiparkinsonik – anticholinergik v mozku chceme snížit ACh ve striatu, čímž dojde k vyvážení s nedostatečnou dopaminergní mediací. Samy o sobě efektivně netlumí všechny příznaky nemoci, snižují zejména třes.

MÚ:

- Snížení ACh přenosu ve striatu, a z toho plynoucí vyrovnání se sníženou aktivitou DA.

NÚ:

- Ospalost, zmatenost, sucho v ústech, rozmazané vidění, zadržování moči, zácpa.

Z +[®]:

- biperiden (*Akineton*[®])
- procyklidin (*Kemadrin*[®])

3.4.9.4 Antiparkinsonika – inhibitory COMT

MÚ:

- Katecholaminy (dopamin) jsou v synaptické štěrbině inaktivovány enzymem katechol-O-metyltransferasou (COMT), viz obr. 3.9.
Inhibitory COMT → ↑ koncentrace dopaminu v synaptické štěrbině.
V praxi se podává společně s levodopou.

NÚ:

- Hepatotoxicita (tolkapon).

IL:

- Inhibitor CYP2C (entakapon).

Z +[®]:

- entakapon (*Comtan*[®])
- tolkapon (*Tasmar*[®])

3.4.9.5 Antiparkinsonika – stimulanty uvolnění DA

MÚ:

- Stimulace uvolňování DA z neuronu → ↑ DA v synaptické štěrbině → ↑ DA přenosu.

NÚ:

- Nauzea, nespavost.

Z +[®]:

- amantadin (*Viregyt-K*[®])

4 Analgetika, antipyretika, antiflogistika, spasmolytika

Všechna tato léčiva se používají pro léčbu bolestivých stavů. Mezi jednotlivými skupinami jsou však podstatné rozdíly nejen v mechanismu účinku, ale i v síle a povaze analgetického efektu a v dalších účincích (protizánětlivém, antipyretickém, spasmolytickém). Mají proto v praxi odlišná užití, v některých případech se však jejich užití překrývá a doplňuje. Výběr konkrétní skupiny či léčiva pro terapii je závislý na povaze bolesti (spojená se zánětem, viscerální bolest, spasmy hladkého svalstva) a doprovodných projevech.

4.1 Související fyziologické děje v těle

4.1.1 Bolest

Připomeňme si, že signál o bolestivém podnětu vzniká na nervových zakončeních, které jsou přítomny ve většině oblastí v těle.

V momentě poškození tkáně, nebo přítomnosti cizorodých látek, jsou nervová zakončení neuronů bolesti drážděny např. prostaglandinem E₂, zvýšenou koncentrací K⁺ či poklesem pH. Impuls bolesti je následně veden do míchy a thalamu, což může vyvolat okamžitý ochranný reflex, např. nevědomé ucuknutí ruky.

Dále je tentýž impuls veden prostřednictvím thalamu i do mozkové kůry, díky čemuž jsme tak schopni lokalizovat konkrétní místo bolesti.

Z pohledu farmakologie jsou klíčová místa:

- začátek senzitivních neuronů bolesti, kde potlačujeme vznik signálů pomocí analgetik inhibujících tvorbu prostaglandinů (viz obr. 4.1);
- Dále pak místa nervových spojení (synapse) v dráze bolesti, kde tlumíme přenos signálů.
(též obr. 4.1).

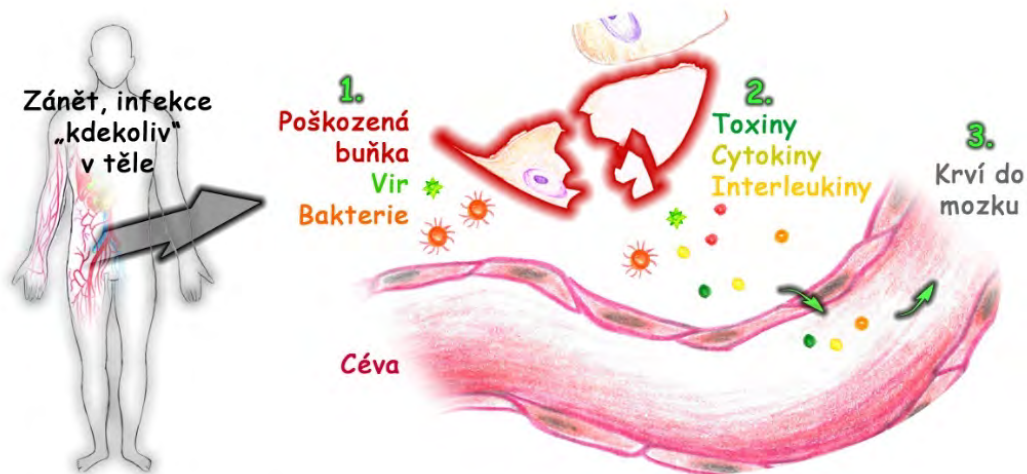


Obr. 4.1 Vedení bolesti (volně dle Silbernagl, 2001, s. 320-321 a Lüllmann, 2012, s. 180-181)

4.1.2 Horečka

Horečka, respektive zvýšení tělesné teploty, je mechanismus našeho těla, který ovlivňuje a mění řadu pochodů v těle.

V této kapitole je podstatné pochopit, že v těle jsou přítomny látky, které dovedou tělesnou teplotu zvýšit. Jsou to nejen cizorodé látky a toxiny, ale i tělu vlastní signální molekuly – endogenní pyrogeny – (např. interleukin 1 a 6, interferony makrofágů atd.), viz obr. 4.2.

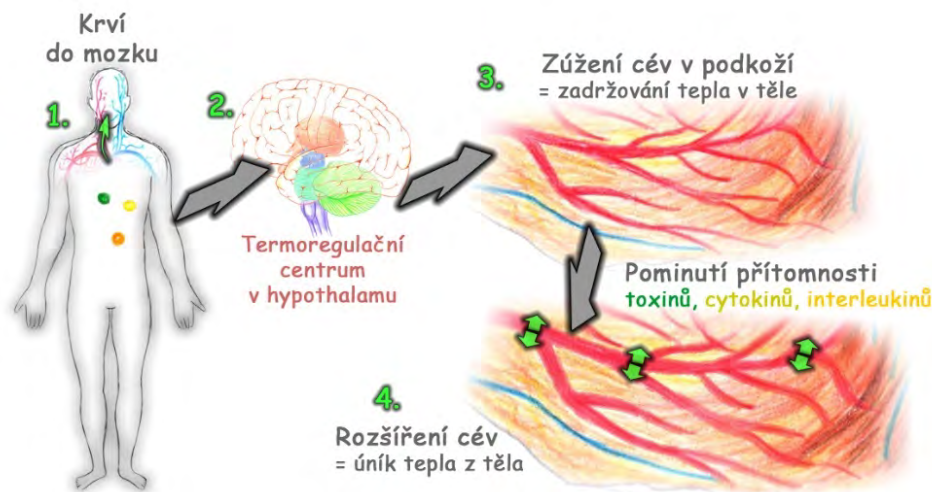


Obr. 4.2 Látky zvyšující tělesnou teplotu (volně dle Silbernagl, 2001, s. 20-21)

Uvedené molekuly putují krví do mozku, konkrétně do termoregulačního centra v hypothalamu (není chráněno hematoencefalickou bariérou).

V mozku uvedené látky vyvolají stimulaci procesů, které zajistí v organismu zvýšení teploty (výsledkem zvýšení teploty dojde k zefektivnění činnosti imunitního systému).

Konkrétně, neurony termoregulačního centra vyšlou signál nervové soustavě zúžit cévy v okrajových částech těla a podkoží. Objevuje se pocit zimy a studených končetin. Dochází tak k nižšímu sálení tepla z těla, čímž teplota uvnitř těla vzrůstá, viz obr. 4.3.



Obr. 4.3 Regulace tělesné teploty (volně dle Silbernagl, 2001, s. 20-21)

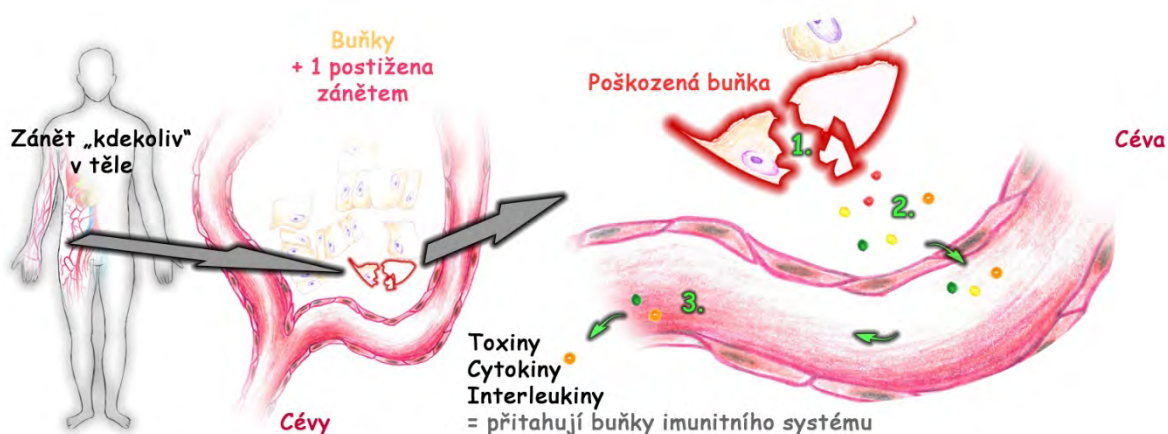
Jakmile pyrogeny přestanou dráždit termoregulační centrum, tak je prostřednictvím nervové soustavy dán impulz k rozšíření drobných cév v podkoží a tělesná teplota se vrací do fyziologických hodnot, též viz obr. 4.3.

4.1.3 Zánět

Zánět si můžeme definovat jako ochrannou reakci pro boj s poškozením tkání a negativními vlivy (infekce i neinfekční poškození tkání).

Spouštěčem zánětu v daném místě je setkání buď s cizorodými mikroorganismy, stejně tak ale může jít o poranění (narušení celistvosti těla), popálení, ischemii atd.

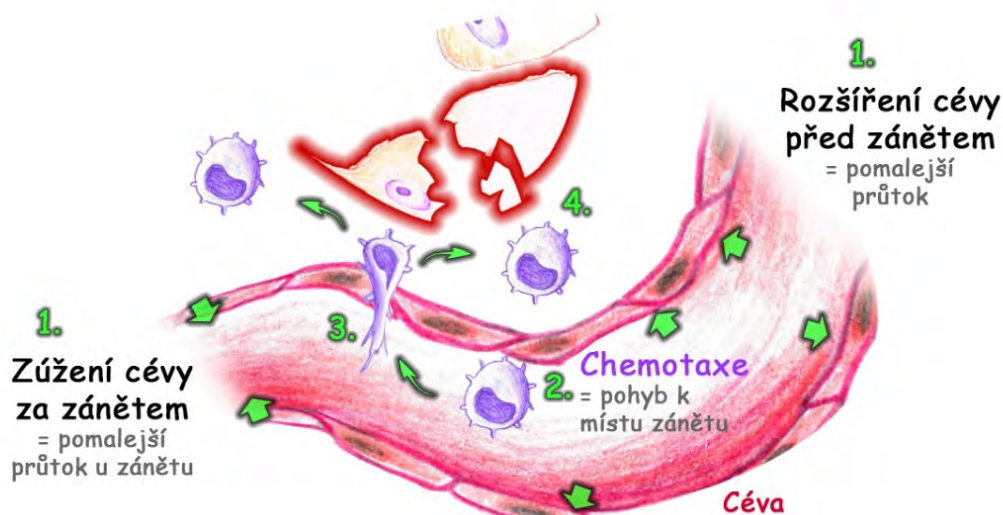
Tělo reaguje na mikroby (a jejich toxiny), nebo i poškozené části buněk nastartováním zánětlivé reakce. Zapojují se také okolní buňky a uvolňují signální molekuly (prozánětlivé prostaglandiny, interleukiny aj.), které přitahují bílé krvinky do místa zánětu (chemotaxe), viz obr. 4.4.



Obr. 4.4 Zánět – signál do okolí (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)

Dochází ke změně prokrvení. V místě zánětu proudí krev pomaleji vlivem rozšíření cév, což vysvětluje zpomalení průtoku, otok, prohřátí, zarudnutí místa, viz obr. 4.5.

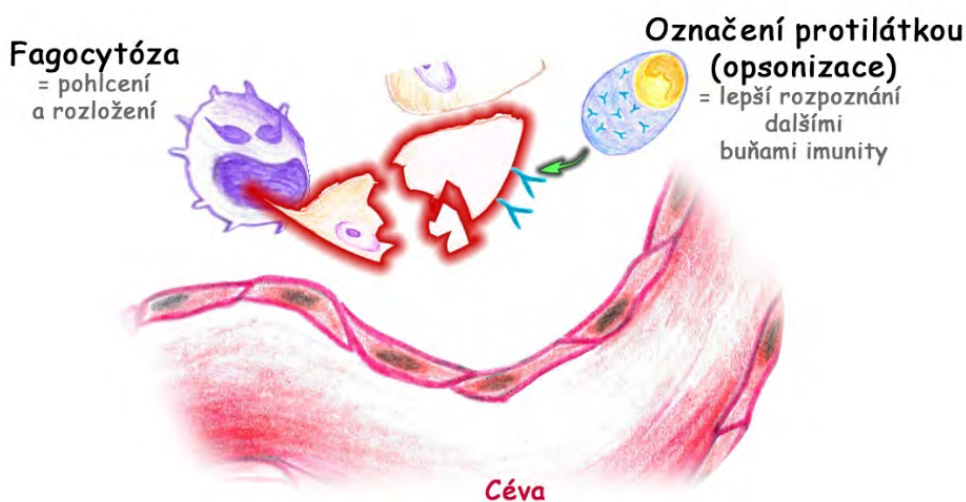
Cévní stěna se uvnitř stává „lepivější“ vlivem aktivace adhezních molekul a tím i prostupnější pro buňky imunitního systému (usnadnění procesu diapedézy, tj. prostupu pohyblivých makrofágů přes stěnu vlásečnic). Tyto vlivy zvyšují šanci prostupu buněk imunitního systému z krve k zánětlivému místu.



Obr. 4.5 Zánět – zpomalení průtoku a prostup buněk imunitního systému (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)

Následuje samotný zásah imunitního systému, který nelze označit jinak, než jako souboj imunitních mechanismů s cizorodým protivníkem, či patologickým stavem.

Podrobněji o působení imunitního systému je uvedeno níže v příslušné kapitole léčiv imunitního systému. Na tomto místě lze uvést jako příklad fagocytózu, při které buňky imunitního systému pohlcují cizorodé částice. Nebo opsonizaci, kdy dochází k označení cizorodých částic, aby byly lépe rozpoznatelné buňkami imunitního systému za účelem eliminace, obr. 4.6.



Obr. 4.6 Zánět – zásah imunitního systému (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)

Jakmile zánětlivá reakce vyřeší lokální problém, může dojít s regeneraci dané tkáně. Například při poranění přichází na řadu fáze regenerační, kdy jsou obnoveny poškozené buňky, viz obr. 4.7.

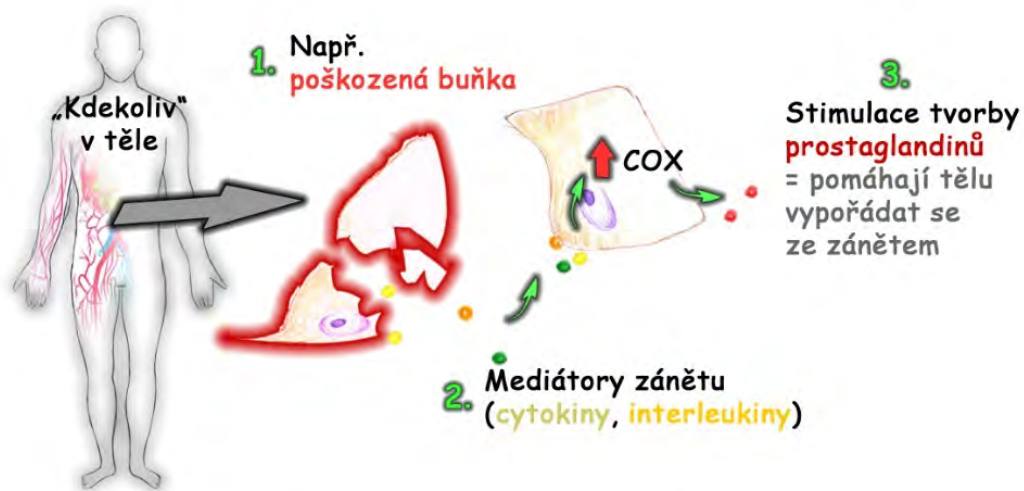


Obr. 4.7 Zánět – zregenerovaná tkáň (volně dle Silbernagl, 2001, s. 48-51)

Při rozsáhlejší zánětu může tělo využít místo specifických původních buněk pro hojení buňky vazivové tkáně. Typickým příkladem je vznik viditelné jizvy při hojení kožních poranění (např. řezná poranění, popáleniny, poleptání).

4.1.4 Cyklooxygenáza a prostaglandiny

U řady analgetik-antipyretik a nesteroidních antiflogistik neopiodního typu se setkáváme se společným mechanismem jejich účinku, kterým je inhibice enzymu cyklooxygenázy (COX). Jedná se o enzym, který je v těle klíčový pro syntézu důležitých regulačních působků (mediátorů) – prostaglandinů a thromboxanů – z kyseliny arachidonové, viz obr. 4.8.



Obr. 4.8 Stimulace tvorby prostaglandinů (volně dle Silbernagl, 2004, s. 318-321)

Účinky prostaglandinů v těle, viz též obr. 4.9.

- Zvyšují citlivost nocireceptorů (receptorů bolesti);
- v mozku v termoregulačním centru zvyšují teplotu těla → reflektorické stažení podkožních kapilár → zadržení tepla v těle → ↑ TT (tělesné teploty);
- stimulují v žaludku a střevech tvorbu ochranných hlenů;
- stimulují prokrvení ledvin (patrně s cílem zvýšit vylučování nežádoucích látek z těla).



Obr. 4.9 Účinky prostaglandinů v těle (volně dle Lüllmann, 2012, s. 186-187)

Blokování aktivity COX pomocí inhibitorů (iCOX léčiva) tedy naopak způsobuje snížení tvorby prostaglandinů, což má tyto účinky:

- Snížení citlivosti nocireceptorů;
- Snížení teploty, kdy inhibitory iCOX v termoregulačním centru nastaví centrálně nižší teplotu těla → otevření kapilár podkoží → pocení, a tím únik tepla z těla pryč → ↓ TT;
- Oslabení tvorby ochranných hlenů GIT → ↑ riziko GIT erozí (= poškození sliznic a vysvětlení NÚ a KI vředových chorob);
- Snížení průtoku krve ledvinami (vysvětlení LI s léčivy snižujícími tvorbu moči).

Pro úplnost celé problematiky je potřebné uvést, že dnes už víme, že enzym cyklooxygenáza existuje ve více formách.

Podrobněji jsou popsány isoenzymy cyklooxygenázy 1 a 2:

- Cyklooxygenáza 1 (konstitutivní) tvoří „fyziologické“ prostaglandiny pro regulaci trombocytů, sliznice GIT a ledvin.
- Cyklooxygenáza 2 (indukovatelná) je aktivována jen v místech zánětu.

Znalost této skutečnosti tedy pochopitelně otevírá prostor pro vznik léčiv, která budou působit hlavně nebo výlučně na cyklooxygenázu 2, čímž by se měl přednostně tlumit zánět, a naopak účinek na ochranné mechanismy GIT, ledviny, trombocyty by byl nižší (viz např. koxiby).

4.2 Rozdělení skupiny analgetik, antipyretik, antiflogistik, spasmolytik

Ve skupině analgetik, antipyretik, antiflogistik, spasmolytik je vhodné rozdělení na:

- Silná analgetika (anodyna) odvozená od opiodních látek tlumících – na rozdíl od zbývajících – i bolesti silné intenzity (např. provázející nádorová onemocnění), viz kap. 4.7, která ovšem nemají protizánětlivé účinky;
- Analgetika-antipyretika, která mají menší antiflogistický účinek (s výjimkou vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové);
- Nesteroidní antiflogistika, která vykazují účinek analgetický, antipyretický, antiflogistický;
- Spasmolytika, která svým působením uvolňují svalové spazmy (křečovitá stažení) hladké svaloviny (u tohoto typu bolesti jsou klasická analgetika-antipyretika neúčinná), nemají také významný protizánětlivý účinek.

4.3 Analgetika-antipyretika

Tato skupina látek má účinek analgetický (u bolestí mírné až střední intenzity) a antipyretický, v menší míře pak i účinek antiflogistický (protizánětlivý). Analgetický účinek se týká bolestí hlavy a zubů, svalových a kloubních bolestí, pro odstranění spastických bolestí v oblasti GIT je nutná kombinace s dalšími léčivy, např. s pitofenonem.

4.3.1 Kyselina acetylsalicylová (aspirin, zk. ASA, KAS)

MÚ:

- Inhibice cyklooxygenázy (COX) = ↓ prostaglandinů → snížení bolesti, teploty.

Vztah dávky a účinku:

- Denní dávka 50-100 mg inhibuje jen COX trombocytů a snižuje srážlivost trombocytů (antiagregancium) zpravidla bez dalších významných vlivů (viz Antiagregancia).
- 2-3 g (500 mg po 4-6h) = účinek analgetický (proti bolesti), antipyretický (proti horečce).
- Cca 4g za den účinek antiflogistický (proti zánětu) a antirevmatický (tlumí revmatická onemocnění).
- Dávka nad 5 g denně může vyvolat poruchu acidobazické rovnováhy až salicylismus (= poruchy sluchu, hluchota, závrať).

NÚ:

- Riziko krvácení do GIT, GIT vředy;
- Poruchy funkce ledvin, nižší prokrvení ledvin;

- Aspirinové astma (vlivem blokování COX-1).

KI:

- Děti do 14 let, protože vzácně hrozí Reyův syndrom (= poškození enzymatické výbavy jaterních buněk → ↓ detoxikace zplodin metabolismu → průnik škodlivých látek do CNS → zvracení, poškození CNS).
- GIT vředy, GIT krvácení, protože ↓ prostaglandinů = snížená tvorba ochranného hlenu GIT.
- 3. trimestr těhotenství: inhibice porodních kontrakcí (spoluúčast prostaglandinů) a zvýšení rizika krvácení (díky antiagregačnímu účinku) a zvýšení porodní krevní ztráty;
- Novorozenci pro riziko krvácení u dítěte a předčasné uzavření ductus arteriosus plodu (otvor v srdeční přepážce pro vedení okysličené krve z pupečnickové krve do plodu).

®:

- *Aspirin*[®], *Acylpyrin*[®], *Anopyrin*[®], *Godasal*[®]

4.3.2 Paracetamol

Paracetamol je látka s antipyretickými a analgetickými účinky, efekt protizánětlivý je slabý (velmi slabý inhibitor COX na periférii). Paracetamol je považován za bezpečné léčivo, není to však úplná pravda, neboť je třeba zvýšené pozornosti při dávkování. Jinak by hrozilo poškození jater vlivem předávkování. Vzhledem k nižší účinnosti jsou vhodnější lékové kombinace např. s kofeinem či guaifenezinem.

MÚ:

- Účinek na termoregulační centrum a analgetický efekt.

Jednotlivá denní dávka paracetamolu + maximum těchto dávek denně:

- Perorální dávka 10-15 mg/kg, max 4x denně;
- Příklad dospělý 75 kg → 1 g paracetamolu, max 4x denně (max. tedy 4 g denně);
- Příklad dítě 10 let, 35 kg → 0,5 g paracetamolu, max 4x denně;
- Předávkování → poškození jater, za toxickou dávku je označována u dospělého denní dávka 7,5 g.

®:

- *Panadol*[®], *Paralen*[®]
- kombinované přípravky *Acifein*[®], *Ataralgin*[®], *Acifein*[®], *Coldrex horký nápoj*[®]

Antidotum paracetamolu (deaktivuje toxické metabolity léčiva při předávkování):

- acetylcystein (*ACC*[®], *Fluimucil*[®], *Mucobene*[®], *NAC*[®], *SolmucoI*[®])

4.3.3 Metamizol

MÚ:

- Inhibice cyklooxygenázy (COX) = ↓ prostaglandinů → snížení bolesti, teploty.

®:

- *Novalgin*[®], *Algifen*[®], *Analgin*[®]

4.4 Analgetika, nesteroidní antiflogistika (NSAIDs, NSA)

U této početně bohaté skupiny léčiv jsou přítomny účinky analgetické a antipyretické, tak i výrazné antiflogistické.

MÚ:

- Inhibice cyklooxygenázy (COX) = ↓ prostaglandinů → snížení bolesti, zánětu, teploty.

NÚ:

- Riziko krvácení do GIT, GIT vředy.
- Poruchy funkce ledvin, nižší prokrvení ledvin.
- U kožního podání: kožní vyrážky, silná alergická reakce při slunění.

KI:

- GIT vředy, GIT krvácení, protože ↓ prostaglandinů = snížená tvorba ochranného hlenu GIT.
- 3. trimestr a novorozenci pro riziko krvácení u dítěte a předčasné uzavření ductus arteriosus plodu (otvor v srdeční přepážce pro vedení okysličené krve z pupečnickové krve do plodu).

Z +[®]:

Kombinovat odlišné lékové formy (např. přes den tableta, na noc čípek) je možné, ale je třeba všechny lékové formy počítat do doporučené denní dávky. Dále je třeba mít na paměti, že při kombinování více léčiv ze skupiny antiflogistik dochází ke kumulaci NÚ této skupiny léčiv.

- ibuprofen (*Ibalgin*[®], *Nurofen*[®], *Brufen*[®]) bez předpisu max 3x denně 400 mg
- diklofenak (*Dolmina*[®], *Diclofenac AL*[®], *Veral*[®], *Voltaren*[®], *Olfen*[®])
- nimesulid (*Aulin*[®])
- ketoprofen (*Fastum gel*[®], *Ketonal*[®])
- indometacin (*Indometacin*[®])

4.5 Analgetika v těhotenství a laktaci

V těhotenství jsou první volbou paracetamol, opioidní léčiva pouze krátkodobě.

Během kojení jsou první volbou paracetamol či ibuprofen. Vhodné je podání těchto léčiv hned po kojení a následně po 3 hodiny nekojit, nebo mléko odstříkat a nepoužít pro kojení.

4.6 Spasmolytika

Principem působení této skupiny léčiv je uvolnění křečových stahů hladkých svalů.

Rozlišovat lze:

- Neurotropní spasmolytika: blokují M-receptory parasymptiku a relaxují tedy hladké svalstvo prostřednictvím inhibice regulujícího VNS, viz 3.3.6 Parasymptolytika (PSL);
- Muskulotropní spasmolytika: blokují kontrakci hladkých svalů přímo, např. inhibicí transportu Ca^{2+} = ↓ kontrakce hladkého svalstva v různých orgánech.

Nejčastěji jsou spasmolytika ovlivněny hladké svaly trávicí trubice i její svěrače, močové cesty, pohlavní orgány a žlučové cesty. Spasmolytika prakticky nepůsobí na kosterní svalstvo na rozdíl od myorelaxancií, viz kap. 6 Myorelaxancia.

MÚ:

- Navození relaxace hladkého svalstva.

I:

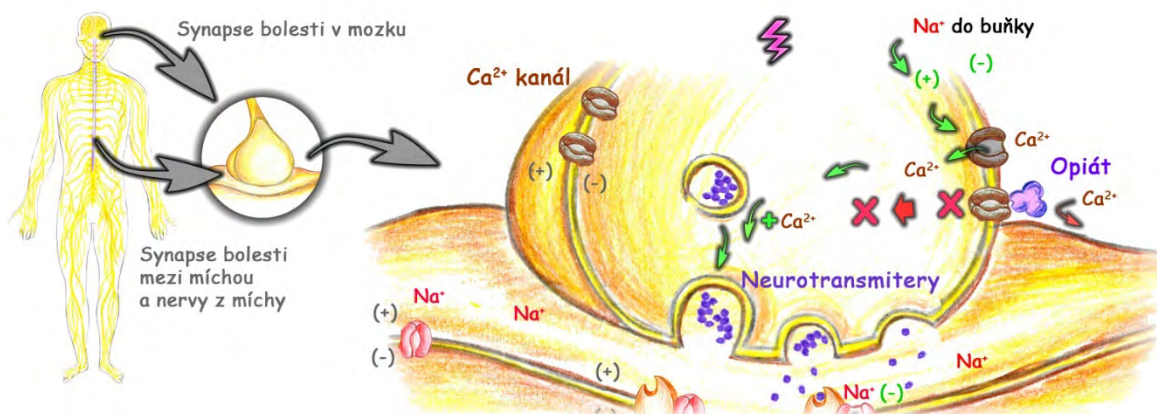
- Křeče GIT, močových cest, či dělohy.

Z + [®]:

- metamizol + neurotropní spasmolytikum pitofenon (*Algifen*[®])
- paracetamol + kodein + pitofenon (*Spasmopan*[®])
- muskulotropní spasmolytikum drotaverin (*No-spa*[®])

4.7 Opioidní analgetika (analgetika-anodyna)

K tlumení silné bolesti, jsou využívány látky odvozené od přirozených opiátů morfinu a kodeinu. Tato léčiva blokují přenos signálů bolesti na úrovni míchy a mozku (→ spinální a supraspinální analgezie) vazbou na μ , κ a δ podtyp opioidních receptorů (jejich endogenními ligandy jsou peptidové neuromediátory endorfiny a enkefaliny). Rozhodující pro analgetické účinky jsou μ receptory, afinita k dalším subtypům je odpovědná za další účinky opioidů. Výsledkem vazby na opioidní receptory je blokáce napětově (otevření změnou napětí) řízených Ca^{2+} iontových kanálů presynaptických neuronů → ↓ uvolnění excitačního neurotransmiteru do synaptické štěrbině tímto presynaptickým neuronem → útlum přenosu signálu bolesti, viz obr. 4.10.



Obr. 4.10 Blokování vápenatých kanálů u presynaptického neuronu opioidním léčivem (volně dle Lüllmann, 2012, s. 194-199)

Blokování Ca^{2+} iontových kanálů (blokování přenosu nervových impulzů) též vysvětluje i nežádoucí účinky této podskupiny analgetik.

MÚ:

- Aktivace opioidních receptorů v mozku a míše.

NÚ:

- Útlum dechu (inhibice dechového centra), závratě;
- Nauzea, zácpa (útlum peristaltiky), zvracení, stažení svěračů hladké svaloviny (= retence moči, stah žlučových cest);
- Hypotenze, bradykardie;
- Mióza (zúžení zornice i ve tmavém prostředí);
- Vznik tolerance a fyzické závislosti při dlouhodobé aplikaci).

KI:

- Gravidita (vývoj závislosti u plodu).
- Látky tlumící CNS a dechové centrum (alkohol, sedativa, hypnotika).
- Hypotenze.
- Astma, CHOPN (další zhoršení ventilace).

Slabší opioidní analgetika:

- I: akutní i chronické středně silné bolesti
- tramadol (*Tramal[®]*, *Tralgit[®]*)
- kodein (např. kombinovaný *Korylan[®]* = paracetamol + kodein)

Silná opioidní analgetika:

- I: silné bolesti (kde nestačila NSA, či slabá opioidní analgetika)
- morfin (*Morphin[®]*)
- fentanyl (*Fentanyl[®]*, *Durogesic[®]*)
- sufentanil (*Sufentanil[®]*)

- pethidin (*Dolsin*[®])
- piritramid (*Dipidolor*[®])
- buprenorfin (*Transtec*[®])
- nalbuphin (*Nalbuphin OrPha*[®])

Antidotum, antagonist opioidních látek:

- naloxon (*Naloxone*[®])

5 Anestetika

Anestetika lze rozdělit na dvě odlišné skupiny – celková a lokální. Na rozdíl od analgezie (viz výše), což je snížení nebo odstranění bolesti účinkem na CNS bez ztráty vědomí, je celková anestezie navozená reverzibilní ztráta vědomí a vnímání bolesti. Vedle toho existuje ještě velmi často využívaná anestezie lokální, která je založena na lokální inhibici vedení signálů bolesti periferními vlákny či míchou bez ovlivnění vědomí (není zde přímý účinek na mozek). U lokální anestezie je výhodou minimalizace rizik provázejících celkovou anestezii (bronchospasmus, laryngospasmus, arytmie, hypoxie, obstrukce dýchacích cest hlenem, kardiodepresivní efekt atd.). Cílem podání anestetika je navození vratného (reverzibilního) útlumu buď CNS (až do bezvědomí), nebo lokální znecitlivění vnímání bolesti.

5.1.1 Anestetika lokální

U lokální anestezie rozlišujeme na podkladě místa podání tyto druhy anestézie:

- Povrchová anestezie podaná na povrch kůže, či sliznice a její následné působení na nervové zakončení;
- infiltrační anestezie je podkožní podání s cílením působit na nervová zakončení;
- svodná anestezie je aplikace do oblasti, kde probíhá nervový svazek, čímž je blokováno vedení nervových impulzů z celé inervované oblasti;
- podání míšní (epidurální a subarachnoidální).

Lokální anestetika se mnohdy kombinují s vazokonstrikčními přísadami (např. adrenalinem), aby se zabránilo vstřebávání do systémové cirkulace, prodloužil se účinek a snížila se potřebná dávka anestetika.

NÚ:

- Při správné aplikaci jde o relativně bezpečná léčiva, NÚ mohou souviset:
 - S vazokonstrikčními přísadami;
 - S nadměrnou dávkou, nebo s nesprávným způsobem podání;
- CNS nežádoucí účinky: neklid, světloplachost;
- Kardiovaskulární nežádoucí účinky: tlumí rychlost vedení vzruchu v srdci;
- Vazodilatace → ↓ TK.
- Alergické reakce (prokain).

Z +[®]:

- prokain (*Injectio procainii chlorati Ardeapharma[®]*)
- artikain (*Septanest cum adrenalino[®], Supracain[®], Ubistesin[®]*)
- trimekain (*Mesocain[®]*)
- bupivakain (*Marcain[®]*)
- mepivakain (*Mepivastesin[®]*)
- lidokain (*Lidocain Egis[®], Versatis[®]*)

5.1.2 Anestetika celková

Celková anestetika působí útlum přímo v CNS, a proto si musíme být vědomi možného rizika zástavy dechu či srdce vlivem předávkování (útlum funkce vitálních center v prodloužené míše). Podávají se buď inhalačně (inhalační anestetika) nebo nitrožilně (intravenózní anestetika).

5.1.2.1 Anestetika celková inhalační

V případě inhalačních anestetik se jedná o vysoce lipofilní molekuly vstupující snadno do fosfolipidových buněčných membrán neuronů v mozku, kde navozují její dysfunkci, viz obr. 1.4.

NÚ:

- Kardiodepresivní působení (snížení síly srdečního stahu i vedení srdečního impulzu);
- Před nástupem samotné anestézie předchází fáze excitace (riziko tachykardie, zvracení, poruchy dechu).

Z + [®]:

- isofluran (*Isofluran*[®])
- sevofluran (*Sevofluran*[®])

Od roku 2011 se v ČR používá medicínální plyn složený z oxidu dusného a kyslíku v poměru 1:1. Tato směs navozuje velmi rychlý nástup analgezie (do 3 minut) a současně i rychlé odeznění efektu cca do 5 minut. Současná přítomnost sedativního i anxiolytického efektu favorizuje její využití v porodnictví pro odstranění porodních bolestí a stresu.

Z + [®]:

- oxid dusný + kyslík (*Entonox*[®])

5.1.2.2 Anestetika celková intravenózní

Intravenózní anestetika jsou hypnosedativně působící inhibitory CNS, které při vyšších dávkách vyvolávají celkovou anestezii prostřednictvím ovlivnění receptorů navozujících útlum CNS (viz 3.4.2 Hypnosedativa).

U celkových intravenózních anestetik není rizikové excitační stádium. Podstatně slabší je analgetický účinek. Pomocí může být premedikace opioidním léčivem.

Z + [®]:

- propofol (*Propofol*[®])
- thiopental (*Thiopental*[®])
- ketamin (*Calypsol*[®])

6 Myorelaxancia

Myorelaxancia jsou látky navozující uvolnění (relaxaci) kosterního svalstva.

6.1 Centrální myorelaxancia

Ve spinální (páteřní) míše dochází k převodu nervových impulzů z centrálního i periferního nervového systému na motorické neurony.

MÚ:

- Tlumení přenosu nervových impulzů v CNS.

I:

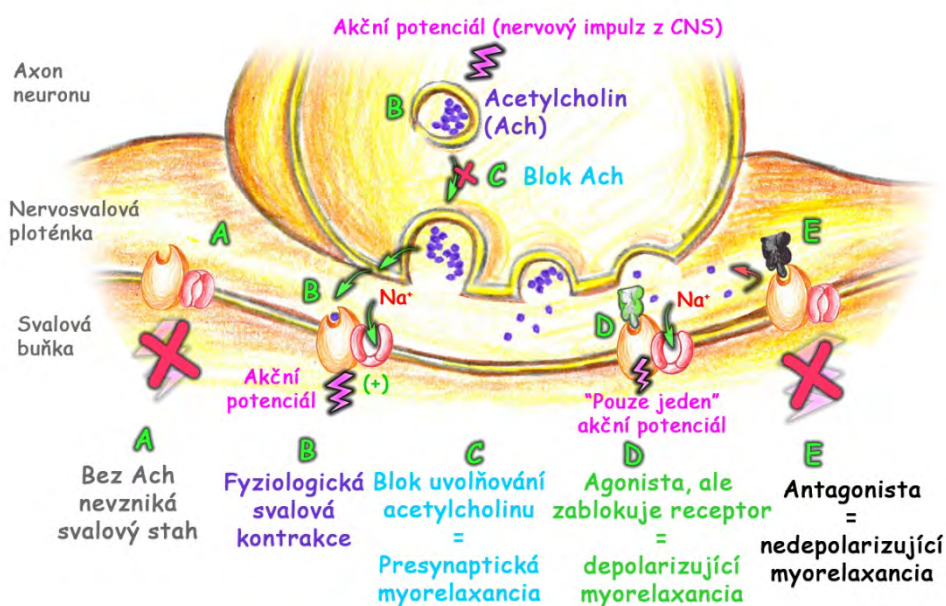
- Bolestivé svalové kontraktury a spazmy.

Z⁺®:

- mefenoxalon, tolperison (*Mydocalm*®)
- baklofen (*Baclofen*®) MÚ: antagonist GABA_B receptorů → hyperpolarizace neuronů → obtížnější vyvolání akčního potenciálu, KI: peptický vřed

6.2 Periferní myorelaxancia

Periferní myorelaxancia působí, na rozdíl od centrálních myorelaxancií, na nervosvalové ploténce kosterního svalstva. A to buď presynapticky (na neuron, který přivádí impuls k svalové kontrakci), nebo postsynapticky (tedy účinkem za synapsí, konkrétně působením na N_M receptory svalových buněk spřažených s Na kanálem), viz obr. 6.1. Některá periferní myorelaxancia mohou též inhibovat aktivaci buněk kosterního svalstva tím, že inhibují mobilizaci vápníku ve svalových buňkách, která je potřebná pro svalový stah.



Obr. 6.1 Myorelaxancia - periferní (volně dle Lüllmann, 2012, s. 174-179)

6.2.1 Periferní presynaptická myorelaxancia

MÚ:

- Blokování uvolňování acetylcholinu (ACh) z presynaptického neuronu v nervosvalové štěrbině → ↓ sekrece ACh → ↓ stimulace kontrakcí kosterní svalové buňky.

Z + [®]:

- botulotoxin

6.2.2 Periferní postsynaptická myorelaxancia

Periferní postsynaptická myorelaxancia účinkují buď jako kompetitivní antagonisté ACh, nebo jako dlouze depolarizující agonisté ACh.

6.2.2.1 Perifévní nedepolarizující myorelaxancia

Jako nedepolarizující je tato skupina označována, protože navázáním antagonisty na N_M receptory nedojde k depolarizaci viz obr. 3.5.

MÚ:

- Mechanismu účinku je založen na kompetitivním antagonismu s ACh na nervosvalové ploténce, kdy léčivo soutěží s ACh o N_M receptory svalových buněk. Antagonista tak blokuje svalovou kontrakci.

I:

- Chirurgické výkony – myorelaxace při celkové anestezii.
Nástup účinku 3-6 min, délka účinku ½ až 2 hodiny.

Antidotum:

- iACHE (neostigmin, edrofonium) blokováním acetylcholinesterázy zvyšují koncentraci ACh v nervosvalové štěrbině → vytěsnění myorelaxancia z receptorů.

NÚ:

- Antagonismus na N receptorech v gangliích sympatiku a v dřeni nadledvin → tlumení sympatiku → bradykardie, ↓ arteriálního TK, bronchospasmus.

Z + [®]:

- pankuronium – doba účinku 85-100 min
- vekuronium – doba účinku 40 min
- atrakurium – doba účinku 15-35 min (*Atracurium*[®], *Tracrium*[®])
- rocuronium – doba účinku 35-70 min (*Esmeron*[®])

6.2.2.2 *Periferní depolarizující myorelaxancia*

Periferní depolarizující myorelaxancia účinkují na N_M receptory svalových buněk v nervosvalové ploténce jako agonisté ACh, tedy vyvolávají stejný účinek jako ACh → svalovou kontrakci. Nicméně depolarizující myorelaxancia zůstávají na N_M receptorech vázána delší čas, nežli fyziologický ACh.

Po dobu navázání depolarizujícího myorelaxancia se na N_M receptory nemůže vázat ACh. Po první svalové kontrakci (agonistický účinek depolarizujícího myorelaxancia) dochází k paralýze svalové kontrakce a ke svalové relaxaci.

MÚ:

- Dlouhotrvající depolarizace N_M receptorů nervosvalové ploténky vede k nemožnosti opakované stimulace, která je nutná pro udržení svalového tonu → myorelaxace.

I:

- Tracheální intubace, krátké relaxace, laryngospasmus.
Nástup účinku do 1 min, délka účinku 6-11 min (pro zajímavost ACh účinkuje 1-2 ms).

NÚ:

- Účinek na N receptory ganglií → tachykardie/bradykardie, \uparrow/\downarrow arteriálního TK, \uparrow nitroočního tlaku.
- Hyperkalémie, svalové bolesti.

KI:

- Vrozený defekt cholinesterázy.
- Hyperkalémie, myopatie
- sukcinylcholin, neboli suxamethonium (*Suxamethonium*[®])

6.3 Myorelaxancia – blokátory vápenatých iontů

MÚ:

- Blokování uvolňování Ca^{2+} iontů.

I:

- Maligní neuroleptický syndrom (svalové křeče a z nich plynoucí zvýšení tělesné teploty).
- Maligní hypertermie (kombinace genetické dispozice a užití anestetik, kdy dojde k vysoké hladině Ca^{2+} ve svalové buňce → svalové křeče → život ohrožující zvýšení tělesné teploty).

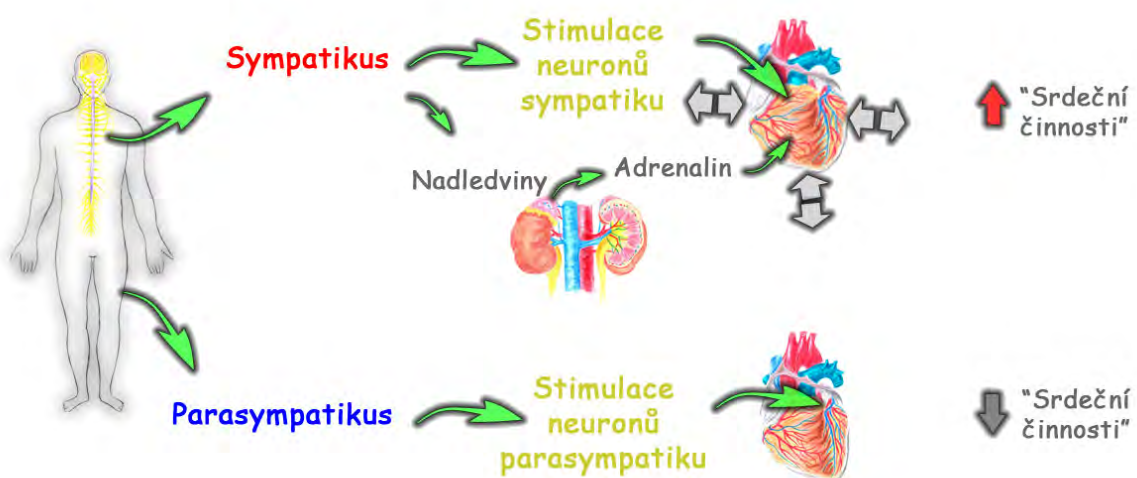
Z:

- dantrolen

7 Látky působící na kardiovaskulární systém (srdce a cévy)

7.1 Fyziologie srdce

Farmakologické ovlivnění srdeční činnosti může spočívat v pozitivním či negativním účinku na stažlivost srdečního svalu (inotropní účinek), na srdeční frekvenci (chronotropní účinek), na vedení vzruchu v srdci (dromotropní účinek) a na excitabilitu srdečního svalu (batmotropní účinek). Léčiva mohou ovlivňovat jen jeden z těchto procesů nebo několik z nich. Účinek může být zprostředkován vlivem na VNS (viz obr. 7.1.), či se může jednat o přímý efekt na srdeční tkáň.

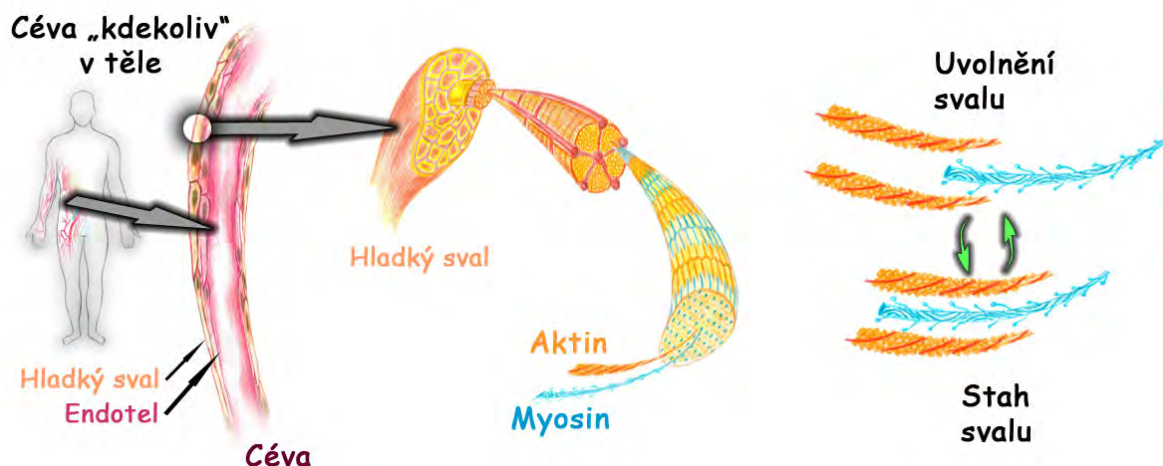


Obr. 7.1 Vliv autonomního nervového systému na srdce (volně dle Silbernagl, 2004, s. 212-217)

7.2 Fyziologie cév

Cíleně z hlediska farmakologie si uvedme důležitou funkci cév – schopnost vazokonstrikce ($\rightarrow \uparrow$ TK) a vazodilatace ($\rightarrow \downarrow$ TK). Právě ovlivnění krevního tlaku je často využíván farmakologický zásah.

Stěna větších cév je trojvrstevná, kdy vnitřní vrstva je tvořena výstelkou plochých endotelových buněk, střední vrstva obsahuje hladké svalové buňky (u velkých artérií však převládají lamely tvořené elastinem), vnější vrstva je vazivová. U kapilár (vlásečnic) je střední a vnější vrstva silně redukována v zájmu usnadnění výměnné funkce krevního řečiště. Arterioly (tepénky) mají naopak ve střední vrstvě nejvyšší podíl hladké svaloviny (\rightarrow rezistentní = odporové cévy). Princip kontrakce svalové buňky spočívá v nárůstu koncentrace vápenatých iontů (Ca^{2+}) v buňce. Vápenaté ionty jsou nezbytné pro posun svalových vláken aktinu a myozinu po sobě, což je principem svalové kontrakce, viz obr. 7.2.



Obr. 7.2 Svalové buňky cév (volně dle Silbernagl, 2004, s. 60-65)

Faktory ovlivňující krevní tlak jsou:

- Srdeční stažlivost a frekvence (vyšší srdeční výdej → ↑ TK);
- pokles pO_2 → stimulace sympatiku → ↑ TK;
- příjem a výdej tekutin;
- angiotenzin II (přirozený vazokonstriktor);
- antidiuretický hormon, zkr. ADH, též vazopresin (zvyšuje zadržování vody v těle stimulací fakultativní reabsorce v ledvinách);
- sympatický nervový systém:
 - vazokonstrikce přes alfa receptory v cévách;
 - ↑ stažlivost srdce stimulací β_1 receptorů v koronárních cévách → ↑ TK;
- oxid dusnatý (NO) – přirozený vazodilatátor produkovaný cévním endotelem;
- atriální natriuretický peptid/faktor (ANP/ANF) – snižuje množství vody v krvi stimulací sekrece Na^+ do primární moči;

7.3 Vazodilatancia

Vazodilatancia jsou látky, které způsobují rozšíření cév, čímž může dojít ke snížení krevního tlaku, případně lepšímu prokrvení (a tím prokysličení) dané tkáně.

7.3.1 Blokátory vápníkových kanálů (antagonisté kalcia, BKK, CaB, CCB)

Jedná se o skupinu léčiv blokujících influx (vstup) Ca^{2+} iontů do buněk myokardu, převodního systému srdečního a hladkého svalstva cév (zde především rezistentních cév jako jsou menší artérie a arterioly). V zásadě se tato skupina dělí na dihydropyridiny, kam patří např. amlodipin, felodipin, nitrendipin atd. a nedihydropyridinovou skupinu reprezentovanou diltiazemem a verapamilem. Dihydropyridiny mají výrazný vazodilatační efekt využitelný především při léčbě hypertenze a anginy pectoris. U léčiv druhé skupiny převládá účinek na

kardiomyocyty, který vede ke zpomalení tvorby vzruchů v sinoatriálním uzlu (negativně chronotropní efekt) a snížení síly srdečního stahu (negativně inotropní efekt).

MÚ:

- Blok napětově řízených Ca^{2+} kanálů v hladkém svalstvu cév → relaxace svalové buňky → vazodilatace (především v oblasti malých tepen a tepének).

I:

- Hypertenze, angina pectoris (ICHS), sekundární prevence (= po prodělání) IM;
- Non-dihydropyridiny též arytmie.

NÚ:

- Blok vedení vzruchu v srdci (AV blokády) = poruchy vedení stahu na srdci až selhání srdce;
- Kotníkové (perimaleolární) otoky (rozšířené tepny + stah žil, aby v nich byl zachován tlak → hromadění krve v kapilárách, především v nejnižší položené oblasti cirkulace – v dolních končetinách);
- Relaxace hladkého svalstva nejen cév, ale i GIT → zácpa.

KI:

- AV bloky (BKK by ještě stav prohloubily), hypotenze, podání dětem.

II:

- Beta-blokátory i BKK tlumí přenos impulzů na srdci → zvýšení rizika AV bloků;
- BKK i opiáty (působí též blok Ca^{2+}) tlumí peristaltiku (zácpa);
- BKK inhibuje přenos K^+ → snížení agregace (shlukování) krevních destiček → s antiagregancii tedy roste protisrážlivý účinek = ↑ riziko krvácení;
- Snižují eliminaci digoxinu → ↑ koncentraci kardiotonika digoxinu.

Z⁺®:

- Dihydropyridiny
 - amlodipin (*Agen*®, *Zorem*®, *Cardilopin*®)
 - isradipin (*Lomir*®)
 - nitrendipin (*Lusopress*®)
 - felodipin (*Plendil*®)
- Non-dihydropyridiny
 - verapamil (*Isoptin*®, *Verogalid*®) [též antiarytmikum]

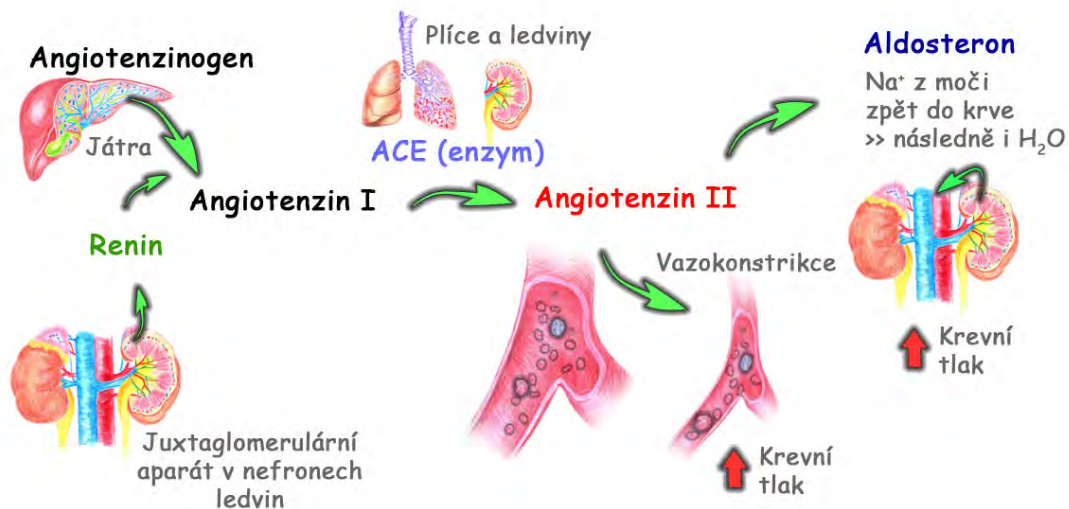
7.3.2 Systém renin-angiotenzin-aldosteron

V ledvinách je přítomen juxtaglomerulární aparát, který v případě snížení krevního tlaku, stimulací sympatiku, nebo při snížení perfuze (průtoku) ledvin, uvolňuje enzym renin.

Renin způsobuje přeměnu angiotenzinogenu (vzniká v játrech) na angiotenzin I, který je následně pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na peptid angiotenzin II.

Tento peptid vyvolává vazokonstrikci a zároveň stimuluje tvorbu aldosteronu, který následně přispívá ke zvýšení krevního tlaku zvětšením náplně krevního řečiště ($\rightarrow \uparrow$ preload). Aldosteron totiž stimuluje reabsorpci Na^+ (a sekundárně i vody) z moči zpět do krve (\rightarrow což vede ke zvýšení objemu tekutin v těle a \uparrow TK) a recipročně zvyšuje vylučování K^+ iontů močí.

Schématicky je celý systém renin-angiotenzin-aldosteron znázorněn na obr. 7.3.



Obr. 7.3 Systém renin-angiotenzin-aldosteron (volně dle Silberagl, 2004, s. 184-185)

Léčiva mohou ovlivnit systém renin-angiotenzin-aldosteron následujícími mechanismy:

- blokováním (inhibicí) reninu $\rightarrow \downarrow$ tvorba angiotenzinu II,
- blokováním (inhibicí) angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) $\rightarrow \downarrow$ tvorba angiotenzinu II,
- blokáci receptorů pro angiotenzin II v cévách $\rightarrow \downarrow$ vazokonstrikce vlivem angiotenzinu II,
- \downarrow stimulace tvorby aldosteronu $\rightarrow \downarrow$ zpětné vstřebávání Na^+ a H_2O z moči do krve \rightarrow menší objem tělních tekutin včetně krve \rightarrow snížení TK.

7.3.3 Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi)

MÚ:

- Inhibice ACE $\rightarrow \downarrow$ konc. angiotenzinu II \rightarrow vazodilatace.

I:

- Hypertenze, chronické srdeční selhávání (ACEi snižují riziko vzniku SS), prevence po IM, nefropatie (poškození ledvin).

NÚ:

- Hypotenze při prvních dávkách;

- Suchý kašel (ACE též odbourává mediátor bradykinin, ACEi zvýší koncentraci bradykininu v bronchiální sliznici → dráždění nervových zakončení);
- Angioedém (zvýšení kininů – vazodilatátorů), bolesti hlavy, nevolnost, alergická reakce;
- Hyperkalemie (pokles hladin hormonu aldosteronu stimuluje vylučování K^+ močí → zadržování K^+ v těle);
- Zhoršení glomerulární filtrace v ledvinách (ACEi dilatují odvodnou cévu nefronu = ↓ tlak v glomerulu = ↓ filtrace).

KI:

- Gravidita, laktace, děti;
- Stenóza ledvinných artérií, aortální stenóza (zapříčiněná poškozením chlopně). (V místě stenózy protéká méně krve, za stenózou je menší prokrvení. Nebezpečné je to v ledvinách, protože nedostatečný průtok krve neumožňuje tělem požadovanou míru filtrace krve. Při podání vazodilatátoru se tento stav prohloubí a sníží se glomerulární filtrace kvůli poklesu filtračního tlaku).

II:

- ACEi i kalium šetřící diuretika → obě skupiny ↑ K^+ v krvi (zadržování K^+) → hyperkalemie (↑ K^+) = nevhodná kombinace;
- ACEi (↑ K^+) + thiazidová diuretika (↓ K^+) = vhodná kombinace.

Z + [®]:

- kaptopril (*Tensiomin*[®])
- enalapril (*Apo-Enalapril*[®], *Enap*[®])
- quinapril, někdy chinapril (*Accupro*[®])
- trandolapril (*Gopten*[®])
- perindopril (*Prenessa*[®], *Prestarium*[®])
- ramipril (*Tritace*[®])

7.3.4 Blokátory receptorů angiotenzinu, sartany

Receptory pro angiotenzin II jsou přítomny v cévách. Aktivace těchto receptorů angiotenzinem II způsobí vazokonstrikci → ↑ TK.

Blokátory (antagonisté) receptorů pro angiotenzin vazbou na příslušné receptory znemožní navázání angiotenzinu II, čímž dochází k vazodilataci → ↓ TK.

MÚ:

- Antagonisté (blokátory) receptorů pro angiotenzin II v cévách → ↓ TK.

NÚ:

- Hypotenze při zahájení léčby;
- Bolesti hlavy, nevolnost, alergická reakce;

- Hyperkalémie (pokles hladin aldosteronu, který má stimulovat vylučování K^+ → zadržetí K^+ v těle);
- Zhoršení glomerulární filtrace v ledvinách (dilatace odvodné cévy nefronu = ↓ tlak v glomerulu = ↓ filtrace).

KI:

- Gravidita (od 2. trimestru), laktace;
- Stenóza ledvinných artérií, aortální stenóza.

II:

- Sartany + kalium šetřící diuretika → obě skupiny ↑ K^+ v krvi → hyperkalemie (↑ K^+) = nevhodná kombinace.
- Sartany (↑ K^+) + thiazidová diuretika (↓ K^+) = vhodná kombinace.

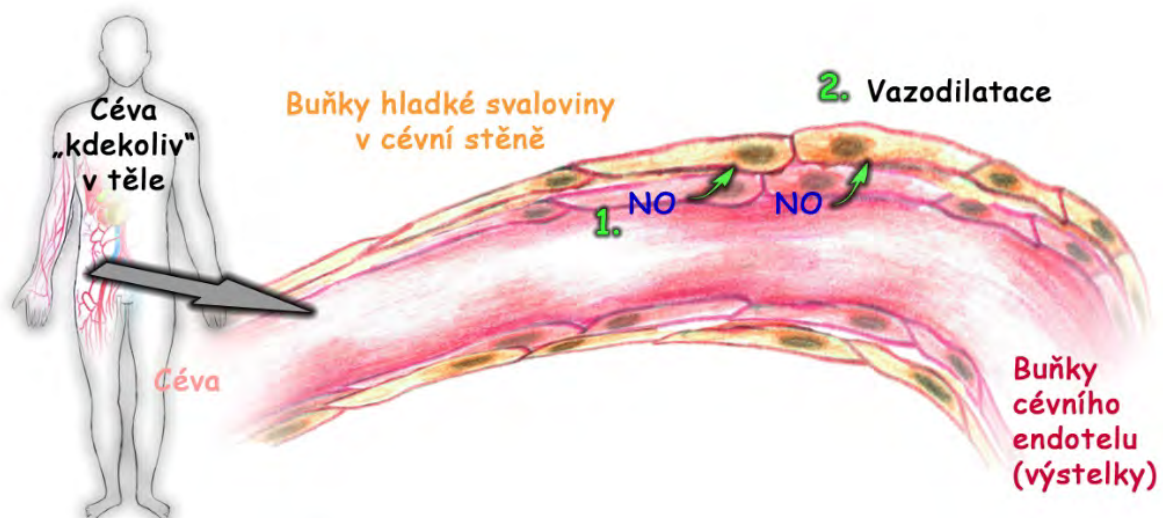
Z + [®]:

- losartan (*Lorista*[®], *Lozap*[®])
- telmisartan (*Micardis*[®])
- valsartan (*Kylotan*[®], *Valsacor*[®])

7.3.5 Nitráty a donátory NO

Cévní endotel je schopen prostřednictvím uvolnění NO (oxidu dusnatého) vyvolat relaxaci hladkých svalů cév, čímž dojde k vazodilataci. Látky schopné ovlivnit množství NO v cévách mohou být použity jako vasodilatátory.

Donátory NO (oxidu dusnatého) jsou látky, které v cévách uvolňují oxid dusnatý, jenž putuje přes cévní endotel (výstelku) do hladkých svalů cév, kde způsobuje relaxaci těchto hladkých svalů, což vyvolává dilataci především žil, vyšší dávky i dilataci tepen, viz obr. 7.4.



Obr. 7.4 Cévní endotel - uvolnění oxidu dusnatého (volně dle Lüllmann, 2012, s. 122-123)

MÚ:

- NO uvolněný z léčiva vyvolá v buňkách hladkých svalů cév relaxaci.

I:

- Profylaxe (předcházení) záchvatům anginy pectoris i akutní anginózní stavy (angina pectoris) u pacientů s ICHS.

NÚ:

- Větší pokles tlaku způsobí reflexně tachykardii (= srdce prostě zareaguje na ↓ TK zvýšenou srdeční činností s cílem zvýšení TK);
- Nitrátová bolest hlavy (vazodilatace mozkových cév způsobí nepříjemný tlak);
- Dlouhodobým užíváním vzniká tolerance → snížení účinnosti při opakovaném podání.

KI:

- Hypotenze (↓TK);
- Akutní selhání pravé komory nebo plicní embolie (oboje způsobí nízký plnicí tlak levé komory, dilatace donátory NO by stav ještě zhoršila);
- Zvýšený nitrolební tlak (vazodilatace způsobí zvýšení prostupu tekutin z cév do mezibuněčného prostoru → ↑ tlak na mozkovou tkáň);
- Obstrukční kardiomyopatie, stenóza (zúžení) aorty;
- Ztížený výtok krve do aorty nedovoluje v obou případech adekvátně reagovat na pokles krevního tlaku zvýšenou dodávkou krve;
- Glaukom (vazodilatace zvýší množství tekutiny v oku, čímž roste nitrooční tlak).

Z + [®]:

- nitroglycerin (*Nitromint[®]*, *Perlinganit[®]*) na záchvat 1. volba, nástup za 2-3 min, trvání 20-30 min
- isosorbid-mononitrát, zk. ISMN (*Monosan[®]*) nástup za 30 min, trvání 1-2h
- donor NO molsidomin (*Corvaton[®]*)

7.4 β-sympatolytika (β-SL, Beta-blokátory, BB)

- Použití β-blokátorů při léčbě kardiovaskulárních poruch je podrobně uvedeno v kapitole věnované farmakologii ANS, viz kap. 3.3.4.1 Beta-sympatolytika.

7.5 Diuretika, saluretika

- Využití diuretik při léčbě kardiovaskulárních onemocnění je uvedeno v kapitole 12.1 Diuretika, saluretika.

7.6 Antidysrytmika, antiarytmika

Terapeutickým cílem této skupiny léčiv je úprava patologicky změněné tvorby či vedení vzruchů v srdci. Většina antiarytmik ovlivňuje jak tvorbu vzruchu v SA uzlu, tak jeho vedení srdečním převodním systémem. Léčiva jednak normalizují činnost sinoatriálního uzlu (primárně odpovědného za srdeční frekvenci), jednak potlačují ektopickou aktivitu (tvorbu vzruchů mimo SA uzel) v podřízených místech převodního systému srdečního. Většina léčiv se používá pro léčbu tachyarytmií (vyšší srdeční frekvence než normální), menšina pro léčbu bradyarytmií (srdeční frekvence snížena pod normu).

Terapeutickým cílem této skupiny léčiv je úprava porušeného vedení impulzů, tzn. jednak normalizace činnosti sinoatriálního uzlu, jednak potlačení ektopické (→ nacházející se mimo obvyklé místo) aktivity v podřízených místech převodního systému srdečního.

V zásadě se jedná o:

- Léčiva ovlivňující převodní systém myokardu;
- Léčiva působící prostřednictvím účinku na VNS (na parasympatikus např. atropin, na adrenergní receptory např. β -blokátory).

Na základě mechanismu účinku se antidysrytmika nejčastěji dělí do následujících tříd:

- I. blokátory Na^+ kanálu;
- II. β -blokátory;
- III. léčiva prodlužující repolarizační fázi akčního potenciálu (blokace K^+ kanálu);
- IV. blokátory Ca^{2+} kanálu.

7.6.1 Atropin

MÚ:

- Parasympatolytikum (= tlumí PS, což vede k převaze sympatiku a stimulace srdce).

I:

- Bradyarytmie (nízká srdeční frekvence).

®:

- *Atropin Léčiva*®

7.6.2 Amiodaron

MÚ:

- III. třída, zpomalují atrioventrikulární vedení, vedení vzruchu v srdci inhibicí K^+ kanálů;

I:

- Tachykardie, fibrilace síní.

NÚ:

- Poškození funkce štítné žlázy (tyreopatie);
- Bradykardie, srdeční bloky.

®:

- *Amiohexal*[®], *Amiokordin*[®], *Cordarone*[®], *Rivodaron*[®], *Sedacoron*[®]

7.6.3 Verapamil

MÚ:

- IV. třída antiarytmik – zpomalení vedení vzruchu v srdci blokadí vápníkových kanálů.

I:

- Arytmie, tachykardie (další užití je při hypertenzi).

NÚ:

- Bradykardie, zácpa.

®:

- *Lekoptin*[®], *Isoptin*[®], *Verahexal*[®], *Verogalid*[®]

7.6.4 Propafenon

MÚ:

- I. třída antiarytmik – blokem Na⁺ kanálů snižuje frekvenci tvorby srdečních vzruchů = zlepšení přenosu impulzu pro srdeční stah.

®:

- *Rytmonorm*[®], *Prolekofen*[®], *Propanorm*[®]

7.6.5 Sotalol

MÚ:

- II. třída antiarytmik – β-sympatolytický účinek vyvolává útlum srdeční činnosti včetně zpomalení vedení vzruchů převodním systémem.

-

I:

- Tachykardie, fibrilace síní.

®:

- *Sotahexal*[®]

7.6.6 Další antiarytmika

7.6.6.1 Adenosin

MÚ:

- Antiarytmikum, konkrétně navozuje zpomalení vedení vzruchu po srdci pravděpodobně stimulací K⁺ kanálu, krátkodobý efekt, málo NÚ.

I:

- Tachykardie, lze podat i v těhotenství.

KI:

- Zpomalená rychlost vedení vzruchu v srdci (srdeční blok).

®:

- *Adenocor*®

7.6.6.2 Magnezium (hořčík)

MÚ:

- Fyziologický antagonist Ca²⁺, vyvolává inhibici srdeční funkce a vedení vzruchu.

Z:

- magnezium (hořčík)

7.7 Inotropika

Jako inotropika označujeme léčiva se schopností zvyšovat stažlivost srdečního svalu (s pozitivním inotropním účinkem), a tím zlepšovat výkonnost (zvýšení srdečního výdeje) srdce při přečerpávání krve.

7.7.1 Inotropika – sympatomimetika

MÚ:

- Stimulace především β_1 receptorů v srdci → stimulace srdeční činnosti - ↑ srdečního stahu (pozitivně inotropní účinek) i srdeční frekvence (pozitivně chronotropní účinek).

I:

- Srdeční zástava, selhání krevního oběhu (šokové stavy).

NÚ:

- Nekrózy kvůli vazokonstrikci po podání do tkáně.

Z + ®:

- adrenalin (*Adrenalin Léčiva*®)

- noradrenalin (*Noradrenalin Léčiva*[®])
- dobutamin (*Dobutamin*[®])
- dopamin (*Tensamin*[®])

7.7.2 Kardiotonika - srdeční glykosidy

Zesílení srdečního stahu přináší vyšší dodávku okysličené krve tělu. Nižší srdeční frekvence stahu naopak šetří srdce a dává mu více času regenerovat mezi jednotlivými srdečními stahy.

MÚ:

- ↑ síly stahu, ↓ srdeční frekvence, ale i ↓ šíření vzruchů po srdci.

I:

- V současnosti užívány jako antidysrytmika.

NÚ:

- Malý rozdíl mezi účinnou dávkou a předávkováním → arytmie, toxicita CNS (žluté vidění, zmatenost, halucinace), GIT (nechutenství, zvracení, průjem);
- Nadměrné zpomalení vedení vzruchu v srdci (srdeční blok).

KI:

- Poruchy ledvin → ↓ filtrace ledvin → ↑ koncentrace digoxinu v těle (vyučování probíhá ledvinami).

IL:

- Blokátory vápenatých kanálů snižují eliminaci z organismu → ↑ konc. glykosidů v těle.
- Střevní bakterie inaktivují glykosidy. Pokud ATB zničí mikroflóru střev → ↑ koncentrace glykosidů.

Z +[®]:

- digoxin (*Digoxin Léčiva*[®])

7.8 Methylxantinová vazodilatancia

MÚ:

- Uvolnění hladkých svalů cév → vazodilatace.
- Zlepšují tvárnost (poddajnost, plasticitu) červených krvinek – nižší viskozita krve a její lepší průtokové vlastnosti.
- Snižují shlukování krevních destiček (antiagregancium).

I:

- Chronická postižení periferních cév různého původu (diabetes, ateroskleróza, zánět aj.)

Z +[®]:

- pentoxifylin (*Pentomer[®]*, *Trental[®]*)

7.9 Venofarmaka, vazoprotektiva – přírodní látky

Látky používané jako pomocná léčiva zejména u chronických žilních onemocnění.

7.9.1 Jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*) a jeho extrakty

MÚ:

- Venofarmakum (zlepšuje vlastnosti cévní výstelky cév, takže má i antiagregační účinek)
- Lepší průtok drobnými cévami → kognitivum a nootropikum (= lepší prokrvení mozku).
- Antioxidant (neutralizuje volné radikály).

IL:

- Může významně zvyšovat účinek léčiv na snížení srážení krve (antikoagulancia, antiagregancia).

[®]:

- *Gingio[®]*, *Tanakan[®]*, *Tebokan[®]*

7.9.2 Aescin, též Escin

Směs látek izolovaných ze semen pakaštanu koňského.

MÚ:

- Zlepšení cirkulace krve.
Účinky protizánětlivé, spasmolytické, antiedematózní, antitrombotické.

[®]:

- *Aescin[®]*, *Reparil[®]*

8 Krev

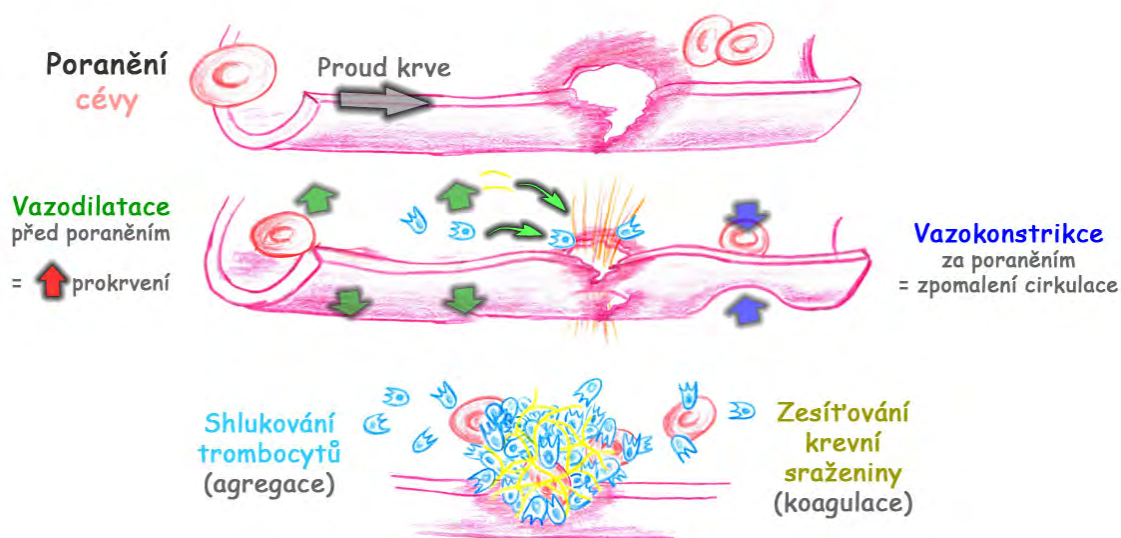
8.1 Krevní srážení

Při poranění cév organismus okamžitě aktivuje ochranná opatření s cílem zastavit případné krvácení, viz obr. 8.1.

Vedle faktorů, které stimulují srážení krve, existuje v krvi ovšem řada faktorů protisrážlivých, které udržují systém v rovnováze, či faktorů schopných odstranit zbytečné tromby.

Pro potřeby farmakologie je potřebné vědět, že celý proces zahrnuje několik na sebe navazujících fází:

- Reflexní vazokonstrikce s cílem snížit ztráty krve;
- Adheze, aktivace a agregace destiček v místě poškození cévní stěny, což je doprovázeno uvolňováním řady faktorů, které aktivují další trombocyty (destičková fáze hemokoagulace), viz 8.1.1.
- Hemokoagulace, tzn. kaskádová aktivace koagulačních faktorů vedoucí až k přeměně rozpustného plazmatického proteinu fibrinogenu na nerozpustný fibrin a vytvoření trombu, viz 8.1.2.
- Fibrinolýza, též trombolýza = rozpouštění vytvořené krevní fibrinové sraženiny pomocí plazminu, viz 8.1.3.



Obr. 8.1 Krvácení (volně dle Silbernagl, 2004, s. 102-105)

8.1.1 Agregace

Poškozením cévy se uvolňuje Von Willebrandův faktor (protein) a dochází také k obnažení kolagenu. Oba tyto děje stimulují agregaci (shlukování) a adhezi (přilnutí) krevních destiček (trombocytů) v místě poškození.

Trombocyty (krevní destičky), které se již zapojily do krevního srážení v poraněném místě a došlo k jejich aktivaci, uvolňují do svého okolí molekuly ADP a tromboxanu A₂ (TXA₂). Tyto molekuly stimulují rychlou aktivaci dalších okolních trombocytů. Změnu konformace (uspořádání) receptoru IIb/IIIa na povrchu aktivovaných trombocytů. Změnou konformace tohoto receptoru se mění afinita trombocytu k fibrinogenu, což znamená, že dojde k navázání jeho molekul a tvorbě spojů mezi trombocyty.

8.1.2 Koagulace

Srážení krve je velmi složitý a komplexní proces, na kterém se podílí řada koagulačních faktorů obsažených v krvi. Většinou se jedná o proteinové molekuly enzymové povahy, které jsou nezbytné pro postupnou aktivaci hemokoagulační kaskády, která končí vytvořením fibrinové sítě a finální krevní sraženiny.

Pro potřeby farmakologie je vhodné o koagulační kaskádě vědět následující:

- Protrombin (koagulační faktor II) se při aktivaci koagulačního systému pomocí aktivované formy nadřazeného faktoru X mění na aktivní enzym trombin (faktor IIa), jenž vyvolá enzymatickou přeměnu fibrinogenu na fibrin.
- Fibrinogen je rozpustná plazmatická (v plazmě přítomná) bílkovina, která se pomocí trombinu mění na nerozpustný fibrin, který je základem pro propojení (vytvoření sítě) krevní sraženiny.
- Antitrombin III (AT III) je jeden z krevních antikoagulačních faktorů, který je odpovědný za deaktivaci srážecích faktorů trombinu a faktoru Xa. Udržuje tím rovnováhu a zabraňuje nadměrné koagulační aktivitě.

8.1.3 Fibrinolýza, též trombolýza

Fibrinolýza (trombolýza) je děj, při kterém se po aktivaci fibrinolytického systému z neaktivního plazminogenu vytvoří enzymaticky účinný plazmin. Plazmin je schopen rozkládat fibrin i fibrinogen v krevních sraženinách, čímž se krevní sraženiny rozpadají a obnovuje se krevní průtok cévou.

8.2 Antiagregancia

Základní účinek antiagregancií spočívá v inhibici adheze (přilnutí), aktivace a agregace (shlukování, spojování) krevních destiček. Již vzniklé tromby však antiagregancia neovlivňují. Jejich podávání pozitivně ovlivňuje zejména riziko komplikací a s tím

souvisejících úmrtí u pacientů s diagnostikovanou aterosklerózou na infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodou apod.

I:

- Léčba a prevence ICHS (angina pectoris, IM);
- Sekundární prevence IM;
- Prevence ischemických mozkových příhod.

KI platná obecně pro antiagregancia:

- Krvácivé stavy, poruchy hemokoagulace (hemofilie, trombocytopenie), poruchy jater, ledvin.
- Zvýšený dohled: děti, těhotné, kojící.

8.2.1 Antiagregancia – ireversibilní inhibice COX-1

Vedle působků, které se podílí na vnímání bolesti, zánětlivé reakci, či zvyšování tělesné teploty (viz kap. 4.1), enzym cyklooxygenáza (COX) vytváří též látky, které významně podporují krevní srážení, jako je TXA₂. Tento velmi významný aktivátor trombocytů je tvořen COX přítomnou v destičkách a po sekreci z destiček stimuluje aktivaci dalších trombocytů.

Při podání nízkých dávek ireverzibilního inhibitoru COX bude léčivo iCOX působit přednostně na krevní destičky a méně ovlivňovat COX na jiných místech těla. Důvodem je to, že krevní destičky jsou bezjaderné buňky, což znamená, že nejsou schopny vytvářet nové proteiny (tedy i molekuly COX) pomocí proteosyntézy. Pokud tedy podáním ASA (50-100 mg) ireverzibilně zablokujeme destičkovou COX, je tento účinek trvalý, protože deaktivované molekuly COX nemohou být nahrazeny novými. COX v jiných buňkách může být obnovena, a tak je u jiných buněk efekt inhibitorů COX menší. Inhibice trvá po celý život trombocytu, tzn. po dobu 7-10 dní. U reversibilních inhibitorů COX je antiagregační účinek přirozeně slabší a kratší.

MÚ:

- Ireversibilní (ASA) nebo reversibilní (ostatní inhibitory) blok COX → snížená produkce TXA₂ → ↓ agregace trombocytů.

Z + [®]:

- kyselina acetylsalicylová (ASA) (*Anopyrin*[®], *Godasal*[®], injekční varianta *Kardegic*[®] např. při IM)

8.2.2 Antiagregancia – inhibitory ADP-receptoru

ADP (adenosindifosfát) uvolňují trombocyty již zapojené do krevního srážení, aby aktivovaly další krevní destičky a zapojily je do krevního srážení.

Inhibitory ADP-receptoru se mohou na tento receptory vázat ireverzibilně (nevratně), čímž trvá jejich účinek po celý život trombocytu (7-10 dní), nebo reverzibilně (vratně), kdy účinek odezní cca za 1 den po vysazení léčiva.

MÚ:

- Blokování (antagonizmus) ADP-receptoru → další trombocyty nejsou stimulovány k agregaci → ↓ agregace trombocytů.

NÚ:

- GIT potíže, krvácení, úbytek bílých krvinek, krevních destiček.

Z +[®]:

- klopidogrel (*Clopidogrel*[®], *Trombex*[®], *Platel*[®]) účinek 7-10 dní
- tiklopidin (*Apo-Tic*[®], *Tagren*[®]) účinek 7-10 dní
- prasugrel (*Efient*[®]) účinek 7-10 dní
- tikagrelor (*Brilique*[®]) účinek 1 den

8.2.3 Antiagregancia – inhibice IIb/IIIa receptoru

V membráně trombocytů je lokalizován glykoproteinový receptor IIb/IIIa, na který se váže koagulační faktor fibrinogen, čímž může docházet k propojování krevních destiček se sítí koagulačních faktorů (molekul).

Tato skupina léčiv blokuje receptor IIb/IIIa na povrchu aktivovaných trombocytů. Vlivem blokády se nemůže navázat fibrinogen, což zabraňuje agregaci trombocytů.

MÚ:

- Blok (inhibice) receptorů pro fibrinogen na povrchu krevních destiček → ↓ agregace trombocytů.

NÚ:

- Krvácení, trombocytopenie, nevolnost, horečka.

Z +[®]:

- abciximab i.v. (*Reopro*[®]) monoklonální protilátka, ireverzibilní účinek (cca 1-2 dny)
- eptifibatid i.v. (*Integrilin*[®]) peptidový inhibitor, reverzibilní účinek (cca 4h)

8.2.4 Antiagregancia – inhibitory fosfodiesterázy (PDE)

Inhibice enzymu fosfodiesterázy (PDE) snižuje koncentraci Ca²⁺ iontů v trombocytech, což snižuje schopnost uvolnění aktivátorů agregace z trombocytů.

MÚ:

- Snížení uvolňování aktivátorů agregace z trombocytů.

Z +[®]:

- dipyridamol (*Aggrenox*[®])
- iloprost (*Ventavis*[®])
- treprostinil (*Remodulin*[®])

8.3 Antikoagulancia

Antikoagulancia inhibují srážení krve působením na jeden či více faktorů hemokoagulace. Antikoagulancia nerozpouštějí již vzniklé krevní sraženiny.

I antikoagulancií obecně:

- Tromboembolická nemoc (TEN), flebotrombóza (FT), plicní embólie (PE);
- Dialýza;
- Náhrada chlopní, fibrilace síní (zábrana tvorby trombů v srdci);
- Ischemické cévní mozkové příhody;
- Prevence trombóz u onkologických a imobilizovaných pacientů.

8.3.1 Antikoagulancia – přímé inhibitory trombinu

MÚ:

- Zablokování aktivity enzymu trombinu → čímž nebude přeměňován fibrinogen na fibrin.

Z +[®]:

- lepirudin (injekčně) (*Refludan*[®])
- dabigatran etexilát (*Pradaxa*[®]) (výhodou je p.o. aplikace); jde o proléčivo = aktivace v plazmě a játrech, KI: kojení, gravidita

8.3.2 Antikoagulancia – Xabany (inhibitor faktoru Xa)

Koagulační faktor Xa se podílí na přeměně protrombinu na aktivní trombin.

MÚ:

- Blok (inhibice) přeměny protrombinu na aktivní trombin. Zásadní výhodou xabanů je perorální aplikace (srovnej s hepariny).

I:

- Prevence žilních tromboembolií při náhradách velkých kloubů.
- Fibrilace síní.

NÚ:

- Zatím neexistuje antidotum.

KI:

- Kojení, gravidita.

Z + [®]:

- rivaroxaban (*Xarelto*[®])
- apixaban (*Eliquis*[®])

8.3.3 Antikoagulancia – aktivátory antitrombinu III

Tato skupina antikoagulancií zahrnuje heparin a látky od něj odvozené, které nemají přímý inhibiční vliv na koagulační faktory. Velmi silně aktivují přirozený deaktivátor trombinu a faktoru Xa antitrombin III.

Aktivace antitrombinu III (AT III) změní tvar jeho molekuly → ↑ účinku (trvalá vazba AT III na protrombin a faktor Xa). Deaktivace molekul trombinu a faktoru Xa snižuje koagulační kapacitu krve množství → ↓ přeměna fibrinogenu na fibrin.

Heparin (nefrakcionovaný h. = UFH) je přírodní látka, tvořená různě dlouhými řetězci aminocukrů s karboxylovými a sulfonovými skupinami. Nízkomolekulární hepariny (LMWH) jsou frakce heparinu s kratšími řetězci, a se spolehlivějším a delším účinkem, než původní heparin. U heparinu je nutné monitorování účinku, u LMWH nikoliv.

Nevýhodou této skupiny je nutnost parenterálního (mimo GIT) podávání.

MÚ:

- ↑ účinku (vazebnost) AT III → blok trombinu (faktor II) a faktoru Xa → ↓ přeměna fibrinogenu na fibrin.

I:

- Hluboká žilní trombóza, plicní embolie, fibrilace síní;
- Úvodní léčba před nástupem účinku warfarinu (rychlý nástup účinku);
- Příprava nesrážlivé krve in vitro při krevních odběrech.

NÚ:

- ↑ krvácivost, krvácení do vnitřních orgánů, hematurie (krev v moči).
- Alergické reakce.
- Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) = úbytek krevních destiček.
- Osteoporóza (při užívání nad 6 měsíců).

KI:

- Nepodávat i.m. pro závažné hematomy (aplikace i.v., s.c.).
- Čerstvé GIT krvácení, žaludeční vřed.
- Mozkové krvácení, poranění a operace CNS.
- Nekontrolovaná hypertenze.
- Nedostatek krevních destiček, hemofilie.

IL:

- Antiagregancia = zvýšení rizika krvácení.

Z +[®]:

- heparin, zk. UFH (*Heparin*[®]) podání s.c., i.v., (NE i.m. → pro hematomy)
- Nízkomolekulární hepariny (LMWH) podání s.c.+ i.v.
 - enoxaparin (*Clexane*[®])
 - bemiparin (*Zibor*[®])
 - nadroparin (*Fraxiparine*[®])

Antidotum heparinů:

- protamin (bazická sloučenina, která se chemicky váže na volný heparin v krevním řečišti a vytváří neúčinný komplex)

Vyšetření koagulace krve u terapie hepariny

- Test APTT (aPTT)

8.3.4 Antikoagulancia nepřímá – antagonisté vit. K

Koagulační faktory jsou proteiny, které jsou syntetizovány v játrech. Pro syntézu některých z nich je třeba postsyntetická (posttranslační) úprava, těchto koagulačních molekul je potřeba vitamin K, jenž funguje v této syntéze jako kofaktor (potřebná část na enzymu).

Antagonisté vitamínu K, jak název napovídá, blokují působení vitamínu K, čímž zabraňují tvorbě funkčních forem molekul koagulačních faktorů (proto jsou označovány jako nepřímá antikoagulancia). Účinek nenastupuje okamžitě, naopak než tělo degraduje funkční molekuly koagulačních faktorů, tak uběhne 3-5 dní od zahájení léčby těmito antikoagulancii.

MÚ:

- Blokování vitamínu K → vznik nefunkčních koagulačních (srážecích) faktorů.

NÚ:

- Teratogenita (poškození vývoje kostry a chrupavek plodu), zvýšení náchylnosti k potratu;
- Krvácení (do GIT, mozku...);
- Poškození jater.

KI:

- Gravidita;
- Náchylnost pacienta ke krvácení (hemofilie, trombocytopenie, vředy, hypertenze, chirurgické výkony...);
- Těžší jaterní, ledvinná dysfunkce (protože Warfarin je pomaleji metabolizován).

Nástup účinku:

- Po 3-5 dnech (do té doby se podávají antikoagulantia s rychlým nástupem účinku – LMWH).

Z + [®]:

- warfarin (*Warfarin*[®], *Lawarin*[®])

LI s vitamínem K:

- Vitamin K (*Kanavit*[®]) = ↑ vit. K v těle → warfarin musí blokovat více molekul vit. K → ↓ účinku warfarinu;
- ATB cefalosporiny inhibující produkci a tím i funkci vitamínu K → ↓ vit. K = Warfarin má ↑ účinek;
- Širokospektrá ATB → ↓ bakterií v GIT včetně produkujících vitamín K) → ↓ vit. K = ↑ účinek warfarinu.

Warfarin je enzymaticky rozkládán na neúčinné látky v játrech. Množství a aktivita enzymů je ovlivňována dalšími léčivými. Proto dochází k situacím, že řada léčiv takto zvyšuje/snižuje koncentraci, a tedy i účinek warfarinu.

LI – vytěsnění warfarinu z plazmatických bílkovin → warfarin má ↑ účinek:

- NSAID
- PAD (perorální antidiabetika)
- ATB – sulfonamidy

LI Warfarin a střevní adsorbence:

- Adsorbence = ↓ vstřebávání warfarinu ze střeva.

Warfarin je enzymaticky rozkládán na neúčinné látky v játrech. Výkonnost enzymů (jak rychle warfarin rozloží) je ovlivňována dalšími léčivými. Proto dochází k situacím, že řada léčiv takto zvyšuje/snižuje koncentraci, a tedy i účinek warfarinu.

LI – léčiva ↑ koncentraci warfarinu:

- Makrolidová ATB.
- Azolová antimykotika.
- Blokátor vápníkových kanálů verapamil.
- Antiarytmikum amiodaron.
- Byliny: ginkgo, česnek, šalvěj.

LI – léčiva ↓ koncentraci warfarinu:

- Antiepileptikum karbamazepin.
- Extrakt třezalky tečkované.

LI – zvyšující účinek warfarinu i samotného léčiva:

- Hypolipidemika statiny.
- Steroidní hormony.
- Blokátory kalciových kanálů (BKK, CaB).

Stanovení krevní srážlivosti (INR-mezinárodní normalizovaný poměr, International Normalized Ratio) označuje rychlost srážení krve:

- Hodnota INR u zdravého člověka je přibližně 1 = jeho krev se sráží fyziologickou rychlostí.
- INR 2-3 = krev se sráží 2-3x pomaleji, toto rozpětí je ideál při protisrážlivé léčbě.
- INR nad 3 = riziko krvácení.

Možné řešení předávkování warfarinem:

- Akutní řešení: transfúze krevní plazmy (→ dodání funkčních srážecích faktorů).
- Vícedenní řešení: podávání vitamínu K (*Kanavit*[®]).

Potraviny bohaté na vitamin K snižující antikoagulační aktivitu warfarinu:

- Zelenina (především kapusta, špenát, zelí, brokolice, salát).
- Fermentované potraviny, především nakládaná (kvašená) zelenina.

8.3.5 Antikoagulancia v těhotenství a laktaci

Heparin, nízkomolekulární hepariny (LMWH) neprostupují přes placentu, ale představují riziko děložního krvácení, nebo indukovanou trombocytopenii typu II (HIT II (→↓ trombocytů)).

Heparinoidy: danaparoid (*Orgaran*[®])

8.3.6 Antikoagulancia – zevní (lokální)

I:

- Modřiny, hematomy, záněty povrchových žil, bércové vředy.

®:

- *Heparoid*[®], *Lioton*[®], *Ibu-Hepa*[®]

8.4 Fibrinolytika, trombolitika

Fibrinolytika (trombolitika) rozpouštějí již vzniklé krevní sraženiny.

MÚ:

- Rozpouštění fibrinu i fibrinogenu (aktivace přeměny plazminogenu na plazmin, který degraduje fibrinovou síť).

I:

- Akutní infarkt myokardu, akutní cévní mozková trombóza, žilní trombózy, plicní embolie, trombotické uzávěry (podávání bezprostředně po příhodě – čím dříve, tím lépe).

NÚ:

- Krvácení GIT, krvácení do mozku, anafylaktické reakce.

KI:

- Gravidita, hojící se rány a chirurgické výkony, mozková skleróza, historie cévní mozkové příhody, peptické vředy, těžká hypertenze.

Řešení předávkování:

- Podání koagulačních faktorů.

Z + [®]:

- alteplasa (*Actilyse*[®])
- tenektepláza (*Metalyse*[®])
- reteplasa

8.5 Hemostatika

Hemostatika jsou látky snižující krvácení. Krvácivé stavy lze obecně ovlivnit podporou:

- Tvorby a účinků koagulačních faktorů, případně i jejich přímým podáním.
- Agregací funkce krevních destiček.

8.5.1 Vitamin K

MÚ:

- Kofaktor při syntéze koagulačních faktorů v játrech.

I:

- Prevence i léčba ↓ krevní srážlivosti (koagulopatie).
- Profylaxe před porodem (riziko poporodní hypovitaminózy u novorozenců).
- Antidotum warfarinu.

[®]:

- *Kanavit*[®]

8.5.2 Etamsylat

MÚ:

- ↑ adheze (přilnavosti) trombocytů k cévnímu endotelu → ↑ srážlivost.

I:

- Krvácení během operací (interna, gynekologie, porodnictví).

[®]:

- *Dicynone*[®]

8.5.3 Terlipresin

Terlipresin je analog antidiuretického hormonu vazopresinu.

MÚ:

- Zúžení cév → prokrvení orgánu → ↓ krvácení.

I:

- Krvácení z trávicího a urogenitálního ústrojí
- Podání i.v., i.m.

®:

- *Remestyp*®

8.5.4 Hemostatika – tělu vlastní látky (koagulační faktory)

- fibrinogen
- trombin

8.6 Antianemika

Látky podporující tvorbu a funkci červených krvinek (erytrocytů) v nejrůznějších případech útlumu jejich tvorby v kostní dřeni a poruch jejich funkce ať již z vrozených či získaných příčin.

Nedostatečná erythropoéza (tvorba červených krvinek) vzniká při nedostatku železa, vitamínu B₁₂, nebo při nedostatku kyseliny listové. Léčebný zásah spočívá v podávání těchto chybějících látek (nejlépe v kombinaci).

Další příčinou anémie mohou být i některá léčiva, nejčastěji ze skupiny protinádorových léčiv, dále i některá ATB, antiepileptika, či antipsychotikum klozapin atd.

Z + ®:

- vitamin B₁₂
- kyselina listová
- síran železnatý (*Tardyferon*®)
- hydroxid železitý (*Maltofer*®)
- fumaran železnatý + kyselina listová (*Ferretab Comp.*®)

8.6.1 Antianemika – Růstový faktor pro erytrocyty

MÚ:

- Stimulace tvorby a zrání červených krvinek.

I:

- Chronické renální selhání (→ snížení ledvinné tvorby erythropoetinu).

- Nedonošení novorozenci.
- Zmírnění cytotoxické chemoterapie, po transplantaci kostní dřeně.

Z⁺[®]:

- epoetin (*Neorecormon*[®])

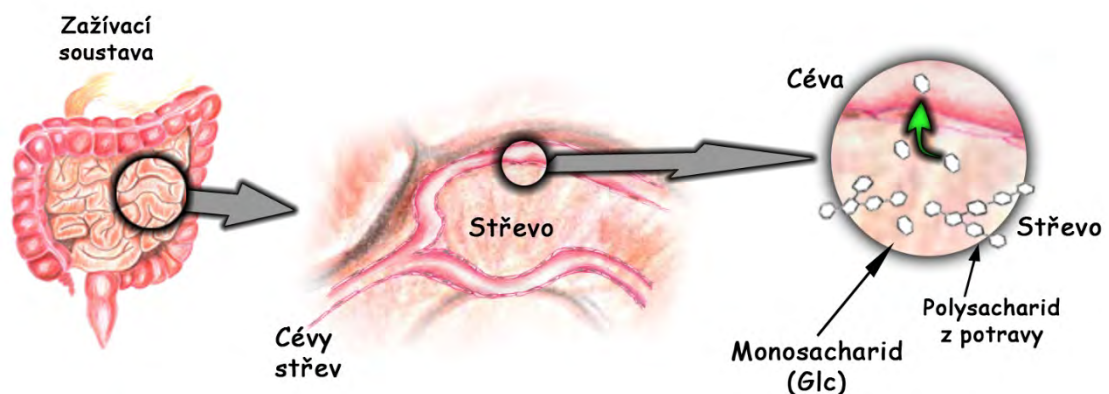
9 Metabolizmus

9.1 Antidiabetika

Antidiabetika jsou látky, které snižují hladinu glukózy v krvi.

9.1.1 Metabolizmus sacharidů

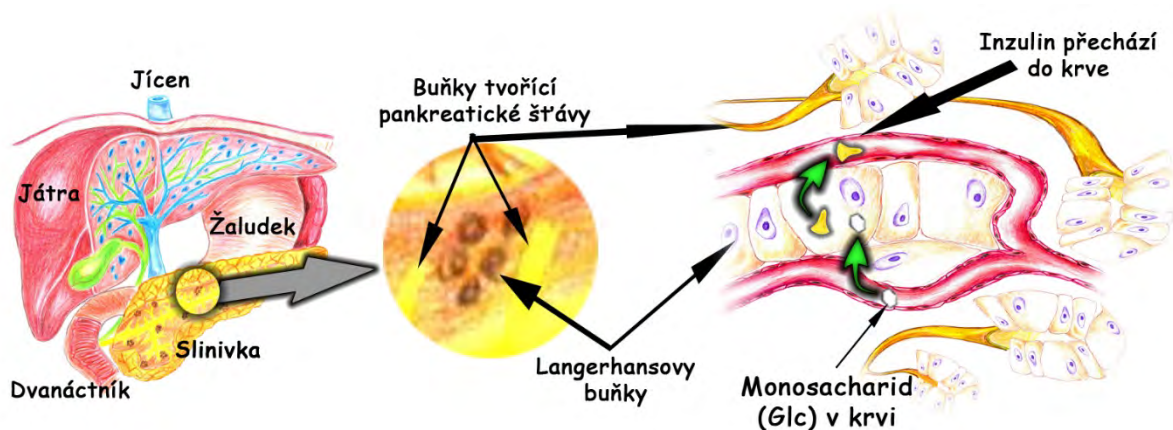
Ve trávicím systému se rozkládají polysacharidy (složené cukry) přijímané potravou na jednoduché monosacharidy (např. glukózu – Glc), které se ze střev vstřebávají do krevního oběhu, viz obr. 9.1.



Obr. 9.1 Vstřebání Glc ze střeva do krevního oběhu (volně dle Silbernagl, 2004, s. 258-259)

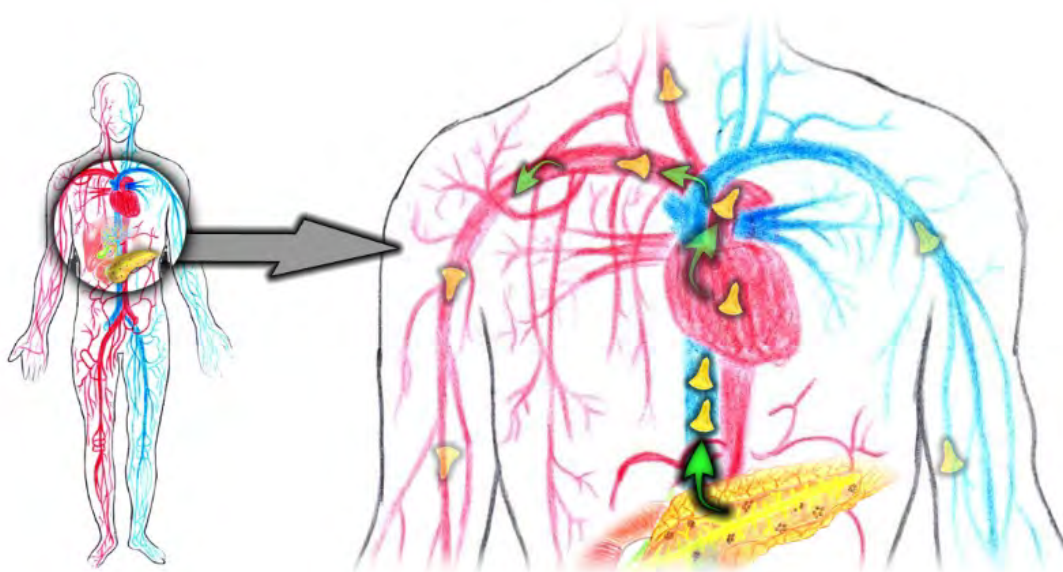
9.1.1.1 Inzulin

Zvýšení koncentrace Glc v krvi stimuluje slivivku břišní (pankreas) k uvolnění inzulinu z β -buněk Langerhansových ostrůvků, viz obr. 9.2.



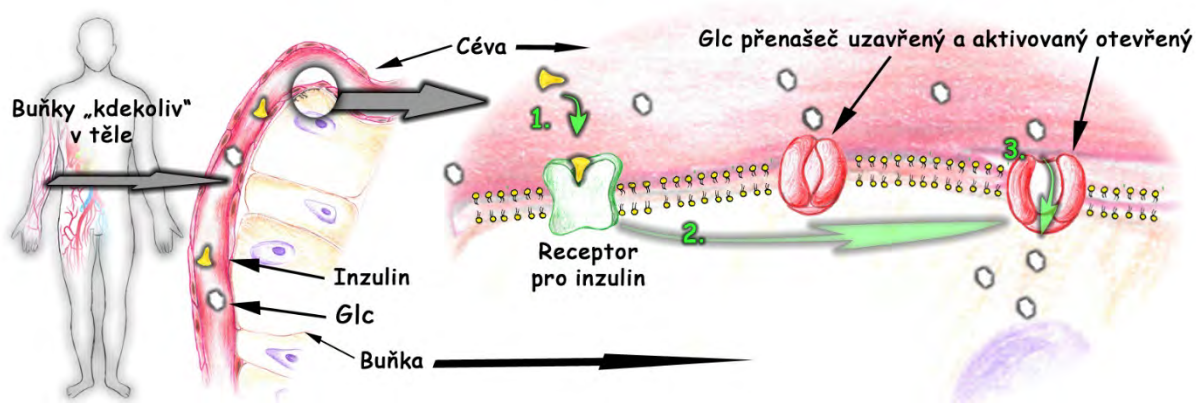
Obr. 9.2 Uvolnění inzulínu z B-buněk slinivky břišní (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287)

Ve slinivce břišní se v β -buňkách Langerhansových ostrůvků tvoří proinzulin (složen z peptidických řetězců A, B a C), jenž je následně v β -buňkách štěpen na aktivní inzulín (řetězec A a B) a C peptid. Obě molekuly (inzulín i C peptid) jsou v případě zvýšení hladiny cukru v krvi uvolněny do krve, viz obr. 9.3. C peptid je využíván jako diagnostický marker tvorby a sekrece inzulínu.



Obr. 9.3 Inzulín putuje krevním řečištěm do všech částí těla (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287)

Hormon inzulín se krevním řečištěm dostává ke všem buňkám v lidském těle, kde u většiny buněk zabezpečuje příjem Glc z krve do dané buňky, viz obr. 9.4.

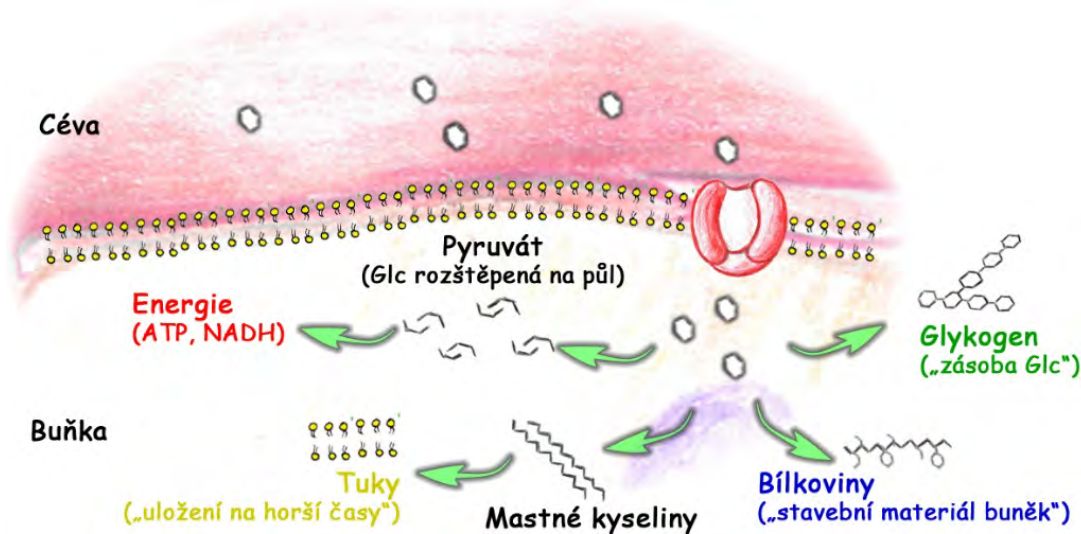


Obr. 9.4 Inzulin stimuluje vstřebávání Glc z krve do buněk (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287)

Výjimkou, kde inzulin neřídí příjem Glc, jsou buňky v mozku, očích a ledvinách. Tento fakt vysvětluje nežádoucí účinky dlouhodobě vysoké hladiny Glc v krvi. Nadměrný příjem Glc z krve (není regulace inzulinem) u buněk v mozku, oku, ledvinách představuje vyšší riziko poškození těchto tkání následkem dlouhodobě zvýšené glykémie: Retinopatie (poškození sítnice), nefropatie (konkrétně změna propustnosti stěn nefronu navázáním Glc), neuropatie (poškození nervu → porucha fce nervu).

Jak buňky využívají glukózu (Glc, viz obr. 9.5):

- Jako zdroj energie. Glc je za účasti kyslíku spalována na CO_2 a H_2O . Při této metabolizaci (spalování) vznikají energeticky bohaté sloučeniny (konkrétně jde o molekuly ATP a NADH).
- Spojení více molekul Glc v molekulu glykogenu, jenž je v dané buňce zásobárnou Glc a tedy energie.
- Přeměna přebytečné Glc na tuky, či aminokyseliny (a z nich na proteiny).



Obr. 9.5 Metabolismus glukózy (Glc) v buňce (volně dle Silbernagl, 2001, s. 286-287)

9.1.1.2 *Glukagon*

V momentě, kdy hladina glukózy klesne, tak opět reaguje slinivka břišní uvolněním hormonu glukagonu, který (naopak od inzulínu) tlumí v buňkách příjem Glc. Buňky kdekoli v těle přijímají méně Glc, čímž je udržena minimální potřebná hladina Glc v krvi.

Nepletme si pojem glukagon a glykogen:

- Glukagon je zmíněný hormon, jenž tlumí přestup glukózy z krve do buněk = ↑ glykémie.
- Glykogen je zásobní polysacharid („zásobárna energie“) složený z molekul Glc.

9.1.2 *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus (úplavice cukrová, laicky „cukrovka“) je klinickým projevem poruchy endokrinní funkce (tj. produkce inzulínu) pankreatu.

U tohoto onemocnění jsou rozlišovány základní 2 podtypy tohoto onemocnění:

Diabetes mellitus I. typu znamená, že se ve slinivce břišní inzulínu tvoří málo, nebo se tento hormon netvoří vůbec.

Diabetes mellitus II. typu je definován jako stav, kdy inzulínu je dostatek (někdy i přebytek), ale buňky v těle nedostatečně reagují na jeho účinek.

V obou případech dochází ke stavu hyperglykémie, tedy zvýšení koncentrace Glc v krvi.

9.1.3 *Inzuliny*

Jedná se o peptidový hormon, proto musí být vždy podáván parenterálně (mimo GIT), např. s.c. či i.v. Vedle přirozeného lidského inzulínu se dnes se používá i řada obměněných analogů připravovaných biosynteticky.

MÚ:

- Stimulace transportu Glc do buněk.

I:

- Diabetes mellitus I. typu;
- Diabetes mellitus II. typu, kde již nestačí perorální antidiabetika (PAD).

NÚ:

- Hypoglykemie, vlivem předávkování.

9.1.3.1 *Inzuliny – velmi krátce působící (3-5 hodin)*

P:

- i.v. podání působí okamžitě a účinek trvá 30 min;
- s.c. nástup 30 min, trvání 3-5 hodin.

Z +[®]:

- inzulín lispro (*Humalog*[®])

- inzulin aspart (*NovoRapid*[®])
- inzulin glulisin (*Apidra*[®])

9.1.3.2 **Inzuliny – rychle a krátce působící (5-8 hodin)**

Z + [®]:

- lidský inzulin (*Actrapid*[®], *Insuman Rapid*[®], *Humulin R*[®])

9.1.3.3 **Inzuliny – středně dlouze působící (12-16 hodin)**

MÚ:

- Inzulin v komplexu se zinkem + protaminsulfát (= obě látky způsobují pomalejší uvolňování inzulinu).

Z + [®]:

- lidský inzulin NPH (*Insulatard*[®], *Humulin N*[®], *Insuman Basal*[®])

9.1.3.4 **Inzuliny – dlouze působící (20-26 hodin)**

Z + [®]:

- inzulin glargin (*Abasaglar*[®], *Lantus*[®], *Toujeo*[®])
- inzulin detemir (*Levemir*[®])

9.1.3.5 **Inzuliny – premixované směsi (10-16 hodin)**

MÚ:

- Směs rychlého a dlouhodobého inzulinu (různé poměry).

[®]:

- inzuliny premixované *Humulin M3*[®], *Mixtard*[®], *Insuman Comb*[®]

9.1.4 **Perorální antidiabetika (PAD)**

Syntetická léčiva určená pro perorální léčbu diabetu.

I:

- Diabetes mellitus II. typu.

9.1.4.1 **PAD – Biguanidy**

MÚ:

- Biguanidy zvyšují citlivost buněk na inzulin (působí jako inzulinový senzitizer), čímž buňky více reagují na podmět inzulinu přijímat Glc z krve. Nezvyšují hmotnost pacienta.

I:

- Diabetes mellitus II. typu, kde již nestačí dietní opatření.

P:

- Užívat s jídly pro lepší snášenlivost, nižší projevy nevolnosti.

NÚ:

- Nechutenství;
- Laktátová acidóza (kdy se laktát, neboli kyselina mléčná, hromadí v těle a překyseluje tkáň);
- Disulfiramová reakce (hromadění acetaldehydu z alkoholu).

KI:

- Gravidita;
- Těžké poruchy ledvin (snížení eliminace léčiva);
- Těžké poruchy jater (pro nedostatečné odbourávání laktátu).

Z + [®]:

- metformin (*Metformin*[®], *Siofor*[®], *Glucophage*[®])

9.1.4.2 PAD – Thiazolidindiony (glitazony)

MÚ:

- Zvyšují citlivost buněk k inzulínu (inzulinové senzitivizéry), kdy po dnech až týdnech zvyšují proteosyntézu Glc přenašečů (transportních proteinů) v buněčných membránách inzulín-senzitivních tkání.

NÚ:

- Zvýšení hmotnosti (v důsledku podpory funkce inzulínu);
- Možné zhoršení jaterních funkcí;
- Zadržování tekutin v těle → ↑ TK až srdeční selhání, edémy, relativní (diluční) anémie, kdy je ↑ objem plazmy, ale krvinek je stejně (= proto relativní).

KI:

- Srdeční selhání;
- Závažná jaterní onemocnění (metabolismus glitazonů v játrech).

Z + [®]:

- pioglitazon (*Actos*[®])

9.1.4.3 PAD – Sulfonylmočoviny

MÚ:

- Inzulínová sekretagoga (stimulují vyplavení inzulínu z β-buněk slinivky).

P:

- 30 min před jídlem.

NÚ:

- Hypoglykemie (= lék může stimulovat vyplavení inzulínu příliš);
- Nejsou účinné při glykémii nad 15 mmol/l;
- ↑ hmotnosti, GIT-problémy, alergické vyrážky, poškození kostní dřevě;
- Procházejí placentou, teratogeny (toxické pro plod);
- Disulfiramová reakce (hromadění acetaldehydu při metabolizaci alkoholu).

KI:

- Gravidita, laktace;
- DM 1. typu;
- Opatrnost u ledvinných a jaterních chorob.

IL:

- NSAIDs, ASA, sulfonamidy ↑ koncentrací sulfonylmočoviny (dochází k vytěsnění sulfonylurey z vazby na plazmatické bílkoviny a stoupá tak její volná frakce);
- Thiazidová diuretika způsobují hypokalemii (↓K⁺), kdy K⁺ je třeba na uvolňování inzulínu z β-buněk slinivky → snížení vyplavování inzulínu = ↓účinku sulfonylmočoviny.

Z +[®]:

- glipizid (*Minidiab*[®]) kratší působení
- glimepirid (*Oltar*[®], *Amaryl*[®]) malý růst hmotnosti

9.1.4.4 PAD – Glinidy (meglitinidy)

MÚ:

- Inzulínová sekretagoga (stimulují vyplavení inzulínu z β-buněk slinivky).

Z +[®]:

- repaglinid (*Novonorm*[®])

9.1.4.5 PAD – Inhibitory alfa-glukosidáz

MÚ:

- Alfa-glukosidáza rozkládá sacharózu ve střevech → její inhibice = cukry se nevstřebávají → snížení postprandiální (po jídle) hyperglykémie, podáváme těsně před jídlem.

Z +[®]:

- akarbóza (*Akarbóza*[®])

9.1.4.6 PAD – Analoga inkretinů (inkretinová mimetika)

Inkretiny jsou hormony GIT podporující uvolňování inzulínu po jídle, zlepšuje sekreci inzulínu z β-buňky závislou na glukóze a má řadu dalších efektů (např. zpomalené vyprazdňování žaludku, snížení chuti k jídlu).

MÚ:

- Analoga s agonistickým účinkem (= mimetika) inkretinů → stimulace uvolňování inzulínu.

Z +[®]:

- exenatid (*Byetta*[®])
- liraglutid (*Victoza*[®])

9.1.4.7 **Inhibitory DPP-4**

MÚ:

- DPP-4 je peptidáza, která rozkládá inkretiny, takže inhibice DPP-4 = ↑ inkretinů → stimulace uvolňování inzulínu

Z +[®]:

- sitagliptin (*Januvia*[®])
- vildagliptin (*Galvus*[®])

9.1.4.8 **PAD – Glifloziny**

MÚ:

- Inhibitor sodno-glukózového ko-transportéru (SGLT 2) v proximálních tubulech ledvin → snížení zpětného vstřebávání Glc v ledvinách → glukóza vyloučena močí.

NÚ:

- Zvýšená koncentrace Glc v močových cestách může zvýšit výskyt bakterií a mykóz v močových cestách a genitáliích a tím usnadnit vznik infekcí močových cest.

Z +[®]:

- dapagliflozin (*Forxiga*[®])

9.2 **Hypolipidemika**

Hypolipidemika jsou látky snižující koncentraci cholesterolu nebo triacylglyceridů (tuků) v krvi.

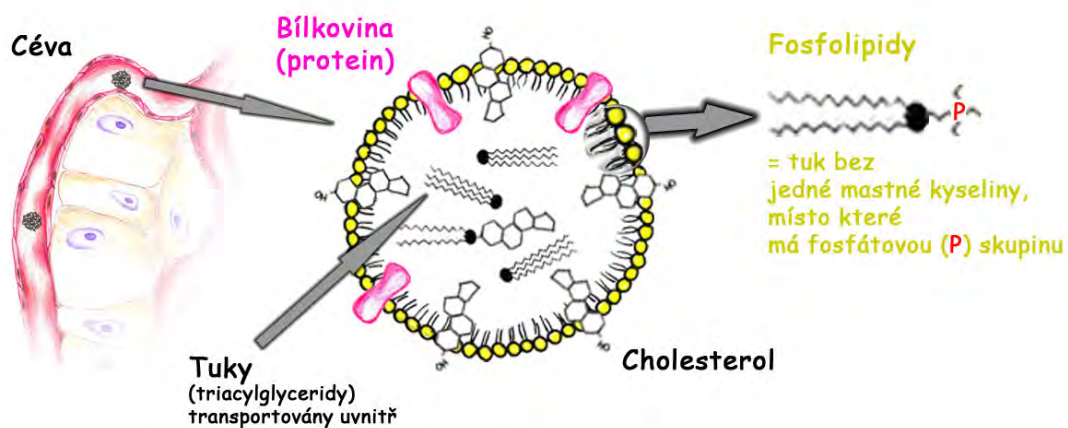
Tuky (lipidy), nejčastěji ve formě triacylglyceridů, viz obr. 9.6, jsou pro tělo jak zdrojem energie, tak i stavební látkou (podkožní tuk, zásobní tuk, nebo např. jako důležité ochranné obaly neuronů, komponenty buněčných membrán apod.).



Obr. 9.6 Tuky (volně dle Silbernagl, 2004, s. 227)

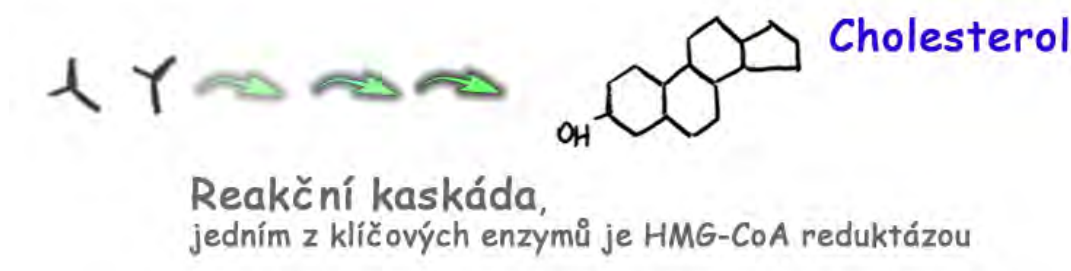
Lipoproteiny (LP) jsou shluky (micely) lipidů a proteinů, které umožňují transport ve vodě nerozpustných lipidů, viz obr. 9.7. Vytvářejí částice, na jejichž povrchu je vrstva hydrofilnějších fosfolipidů, uvnitř částic jsou obsaženy ve vodě nerozpustné lipofilní sloučeniny (estery cholesterolu, TAG aj.).

Dle jejich hustoty rozeznáváme několik typů LP: VLDL (s velmi nízkou hustotou), LDL (s nízkou hustotou), a HDL (s vysokou hustotou). Liší se nejenom složením (nejvíce cholesterolu obsahují LDL), ale i funkcí v organismu. LDL částice mají nejvyšší aterogenní potenciál (podporují aterosklerotické změny v cévách).



Obr. 9.7 Lipoproteiny = lipidy + proteiny (volně dle Ledvina, 2009)

Do skupiny lipidů patří i estery cholesterolu, viz obr. 9.8. Cholesterol je součástí biologických membrán (cytoplazmatické membrány) každé naší buňky, dále je zdrojem pro tvorbu žlučových kyselin, slouží jako výchozí surovina pro syntézu steroidních hormonů, nebo vitamínu D.



Obr. 9.8 Cholesterol (volně dle Ledvina, 2009)

Zjednodušíme-li si fyziologické hodnoty lipidů a cholesterolu, tak dostaneme číselnou řadu 4-3-2-1:

- Cholesterol celkový do 4 mmol/l;
- Triglyceridy (TG, TAG) do 3 mmol/l;
- LDL menší jak 2 mmol/l (označován jako „zlý cholesterol“);
- HDL vyšší jak 1 mmol/l (označován jako „hodný cholesterol“).

9.2.1 Hypolipidemia - statiny

Statiny snižují syntézu cholesterolu blokováním kroku katalyzovaného enzymem HMG-CoA reductázou (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase). Sniženou syntézu cholesterolu kompenzují játra jeho vychytáváním z krve ve formě LDL, čímž přispívá ke snížení jeho hladiny a nepříznivého účinku např. na cévy.

Syntéza cholesterolu je v našem těle nejvyšší v noci. Krátce působící statiny je tedy vhodné podávat večer.

MÚ:

- Blokování syntézy cholesterolu v játrech;
- ↑ LDL receptorů na hepatocytech → ↑ vychytávání LDL („zlého“) cholesterolu → ↓ konc. LDL v krvi;
- Oboje → ↓ cholesterolu v těle.

I:

- Vysoké hladiny cholesterolu;
- Familiární hypercholesterolemie (FH);
- Nepříznivé kardiovaskulární skóre (↑ cholesterol, tuky, kouření);
- Sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění: akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin.

NÚ:

- Poškození svalů, myopatie (reversibilní bolest, slabost svalů), vzácně rozpad svalstva (rhabdomyolýza) s únikem myoglobinu → ukládání do ledvinných tubulů → selhání ledvin);
- Poškození jater;
- Poruchy nervů (neuropatie), nespavost, ↑ riziko diabetu.

KI:

- Těhotenství, laktace.
- Závažné postižení jater.

IL:

- Statiny + warfarin = zvýšení účinku obou léčiv → ↑ INR → ↑ riziko krvácení.
- Grapefruitová šťáva, makrolidová ATB, verapamil (BKK a antiarytmikum), amiodaron (antiarytmikum) → inhibují jaterní biotransformační izoenzym CYP 3A4 → ↑ konc. statinů.
- Rifampicin (ATB), karbamazepin (antiepileptikum), extrakt třezalky tečkované → stimulace aktivity CYP 3A4 → ↓ konc. statinů.

Z +[®]:

- rosuvastatin (*Rosucard[®]*, *Sorvasta[®]*)
- lovastatin (*Medostatin[®]*)

- simvastatin (*Simgal*[®], *Simvacard*[®], *Simvastatin*[®], *Zocor*[®])
- atorvastatin (*Atoris*[®], *Sortis*[®], *Torvacard*[®], *Tulip*[®])

9.2.2 Hypolipidemika – fibráty

Fibráty (deriváty kyseliny fibrové) zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy, čímž dochází ke štěpení triacylglyceridů (TAG), poklesu jejich koncentrace a zvýšení HDL.

MÚ:

- Stimulace metabolismu lipidů (→ ↓ TAG) a lipoproteinů (→ ↑ HDL).

I:

- Zvýšená hladina TAG, smíšené hyperlipidemie.

NÚ:

- Dyspepsie, myalgie (bolesti svalů).

KI:

- Závažné postižení jater či ledvin.
- Gravidita, laktace, děti.

IL:

- Fibráty zvyšují účinek warfarinu (vytěsní jej z vazebných míst plazmatických bílkovin) → ↑ krvácivost.
- V kombinaci se statiny ↑ riziko rhabdomyolýzy (rozpad příčně pruhovaných svalů).

Z +[®]:

- fenofibrát (*Lipanthyl*[®])

9.2.3 Hypolipidemika – selektivní inhibitory absorpce cholesterolu

Blok vstřebávání cholesterolu z GIT způsobí ↓ cholesterolu v játrech. Jaterní buňky nedostatek kompenzují vychytáváním cholesterolu z krve. Zároveň je ovšem snížením cholesterolu stimulována jeho syntéza v játrech (a účinek se tohoto léčiva se snižuje).

Pokud k inhibitorům absorpce cholesterolu přidáme ještě statin, potom jde o duální inhibici (1. blok absorpce a 2. blok syntézy cholesterolu).

MÚ:

- Inhibice transportéru pro cholesterol v tenkém střevě.
(cholesterol z potravy, ale především ze žluče.)

I:

- Kombinace se statiny, případně monoterapie při KI statinů.

NÚ:

- GIT potíže (zácpa, průjem, flatulence, nauzea).

- Bolesti kloubů a svalů.

KI:

- Gravidita, laktace, děti do 10 let.

Z + [®]:

- ezetimib (*Ezetrol*[®])

9.2.4 Hypolipidemika – pryskyřice – inhibitory absorpce žlučových kyselin

Ve žluči je značný podíl žlučových kyselin (ŽK), které jsou normálně reabsorbovány zpět do krve a vycytány v játrech (enterohepatální cirkulace) a znovu využity. Jejich množství je doplňováno syntézou v játrech z cholesterolu.

MÚ:

- Vazba ŽK a blok jejich vstřebávání ze střev zpět do krve → ↓ ŽK v játrech → vyšší spotřeba cholesterolu pro jejich syntézu → vyšší vychytávání cholesterolu z krve → snížení jeho hladin.

NÚ:

- Časté zažívací potíže (úporná zácpa, pálení žáhy, nauzea, zvracení, méně často průjem).
- Změny vstřebávání vit. A, D, E, K.

IL:

- ↓ vazba a snížení vstřebávání warfarinu a dalších léčiv z trávicí soustavy = ↓ účinku.

Z + [®]:

- cholestyramin (*Vasosan*[®])
- colesevelam (*Cholestagel*[®])

9.3 Antiobezitika

Antiobezitika jsou látky působící různými mechanismy proti obezitě.

9.3.1 Orlistat

MÚ:

- Inhibice pankreatické lipázy ve střevech → nerozkládají se TAG na mastné kyseliny + glycerol, čímž se nevstřebávají z GIT.

NÚ:

- Průjmy, flatulence, bolesti břicha (takže nám znepríjemní přejídání).

®:

- *Alli*[®], *Xenical*[®]

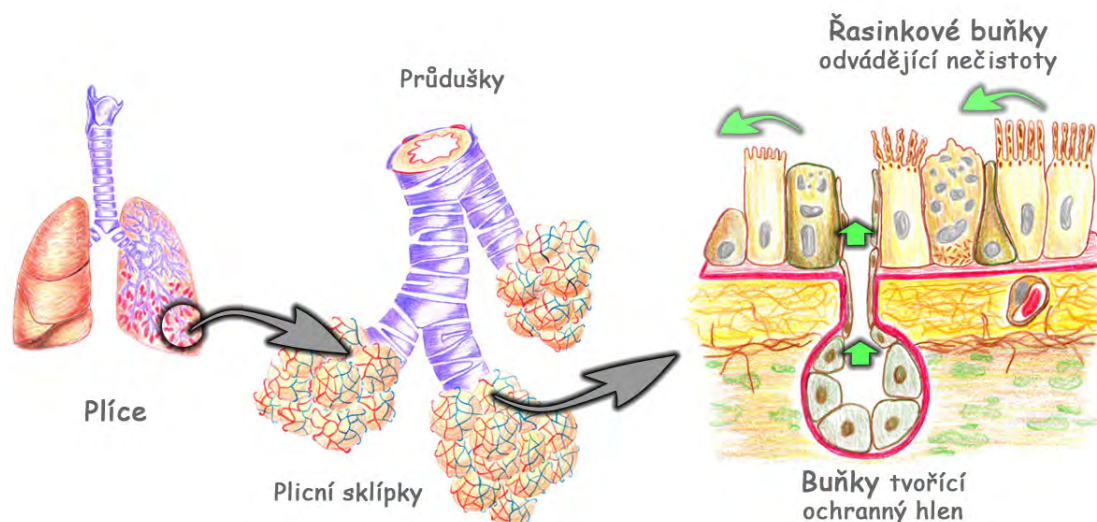
9.4 Hepatoprotektiva

Hepatoprotektiva jsou látky používané u různých jaterních poruch s cílem podpořit jaterní funkce. Setkat se můžeme s léčivy, ale častěji s doplňky stravy. Pro jejich deklarované účinky není ovšem zatím dostatek důkazů.

- Silymarin (směs flavonoidů z ostropestřce mariánského).
- S-adenosylmethionin, antioxidant (dárce methylové skupiny při tvorbě glutathionu).
- Kyselina ursodeoxycholová, může přispívat k obnově buněčné membrány hepatocytů, *Ursofalk*[®], *Ursosan*[®].
- Nenasycené mastné kyseliny (především linolová, linolenová).
- *Essentiale forte*[®] obsahuje esenciální (tělo si je neumí vyrobit) fosfolipidy s obsahem nenasycených mastných kyselin. Tyto látky příznivě působí na jaterní buňky.

10 Dýchací soustava

Pro vysvětlení efektu léčiv dýchací soustavy je důležité si uvědomit, že dýchací cesty jsou hojně pokryty buňkami, které tvoří ochranný hlen a zároveň řasinkovými buňkami, které svým pohybem vznikající hlen i nečistoty posunují vzhůru z dýchacích cest do dutiny ústní, viz obr. 10.1.

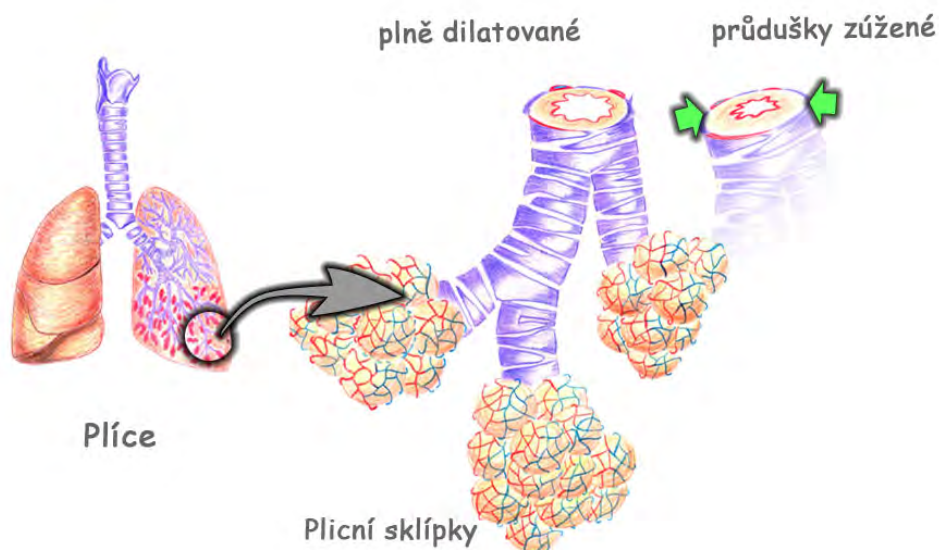


Obr. 10.1 Výstelka plic (volně dle Parker, 2007, s. 324-327)

Průdušky dýchacích cest mohou mít různý průměr, viz obr. 10.2.

Jiný je pochopitelně stav, kdy při intenzivním pohybu potřebujeme dodat tělu dostatek kyslíku. Průdušky jsou tedy rozšířené (bronchodilatace).

Naopak při odpočinku tělo nepotřebujete intenzivní zásobení kyslíkem, průdušky se tedy méně dilatují.



Obr. 10.2 Průdušky (volně dle Parker, 2007, s. 324-327)

10.1 Kašel

Kašel je ochranným reflexem našeho těla, který má napomoci zprůchodnění dýchacích cest.

Z terapeutického hlediska je klíčové dělit kašel na:

- Kašel vlhký (produktivní = s vykašláváním hlenu) a takovýto kašel je vhodné stimulovat expektorancií, aby došlo k vyčištění dýchacích cest.
- Kašel suchý (neproduktivní = nevykašláváme), kdy jsou dýchací cesty drážděny ke kašli, ale nedochází k vykašlávání hlenu. Takový kašel pochopitelně zbytečně dráždí sliznice a je možné jej tlumit antitusiky.
- Expektorancia a antitusika nepodáváme zároveň!

10.2 Antitusika

Antitusika jsou léčiva, která tlumí kašlací reflex, což je vhodné při suchém kašli, nikoliv však při kašli vlhkém.

Antitusika můžeme dělit na:

- Centrální antitusika, která působí přímo na centrum kašlacího reflexu v prodloužené míše;
- Periferní antitusika, která tlumí dráždění v laryngotracheální oblasti.

10.2.1 Antitusika morfinového typu (též centrální antitusika)

MÚ:

- Útlum kašle v centru pro kašel v CNS.

I:

- Suchý (neproduktivní) kašel.

NÚ:

- Ospalost, záпча, vzácně útlum dechového centra.

KI:

- Děti, gravidita, laktace, astma, CHOPN (vše pro útlum dechu).

IL:

- Ethanol i další léčiva tlumící CNS → prohloubení útlumu.

Z + [®]:

- kodein (*Codein[®]*, *Korylan[®]*)
dextrometorfan (*Humex[®]*, *Meddex[®]*, *Robitussin[®]*, *Stopex[®]*, *Tussidril[®]*)

10.2.2 Antitusika nemorfinového typu (též periferní antitusika)

MÚ:

- Útlum kašle (patrně v průduškách i prodloužené míše).

I:

- Suchý (neproduktivní) kašel.

NÚ:

- Obecně dobře snášeny, případně ospalost.

Z +[®]:

- butamirát (*Sinecod[®]*, *Tussin[®]*, *Stoptussin[®]*) má i mírný centrální antitusický účinek
- dropropizin (*Ditustat[®]*)
- levodropropizin (*Levopront[®]*)

10.3 Expektorancia

Expektorancia jsou léčiva, která stimulují vykašlávání. Stimulace vykašlávání je zprostředkována dvěma mechanismy působení, které mohou být přítomny i u jedné účinné látky, a to působení jako:

- Mukolytika (sekretolytika) snižují viskozitu hlenu (sputa), čímž mají hleny vyšší tekutost.
- Sekretomotorika stimulují pohyb řasinek v epitelu dýchacích cest.

MÚ:

- Usnadňují odkašlávání snížením viskozity hlenu dýchacích cest a stimulací pohybu řasinek dýchací cest.

I:

- Vlhký (produktivní) kašel.

P:

- Pro efektivní účinek léčiva je třeba zvýšený pitný režim.

Z +[®]:

- acetylcystein (*Acc[®]*, *Fluimucil[®]*, *Mucobene[®]*, *Nac[®]*, *Solmucol[®]*) IL: s ATB → 2 hodiny odstup podání.
- bromhexin (*Bromhexin[®]*)
KI: Těhotné a kojící ženy.
- erdosteín (*Erdomed[®]*)
- ambroxol (*Ambrosan[®]*, *Ambroxol[®]*, *Ambrobene[®]*, *Mucosolvan[®]*)
- karbocystein (*Pectodril[®]*)
- jitrocelový sirup.

- břečťanový sirup KI: Těhotné, kojící.

10.4 Antiastmatika a léčba CHOPN

Antiaastmatika jsou látky, které mají za úkol rozšířit dýchací cesty (úlevová bronchodilatace), nebo tlumí zánět a hyperaktivitu v dýchacích cestách (↓ zánětu). Některá léčiva, skupiny léčiv, nebo kombinované léčivé přípravky nabízejí oba tyto účinky.

Z hlediska způsobu podání, tak mají přednost přípravky lokálně podávané, před přípravky podávanými systémově.

I:

- Astma bronchiale;
- Chronická obstrukční plicní nemoc.

Astma je plicní onemocnění charakterizované patologickým záchvatovitým zúžením dýchacích cest v důsledku hyperaktivity bronchů a průvodního zánětu. To je spojeno se sníženou dechovou kapacitou (až dušením pacientů).

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je poněkud odlišné onemocnění, charakterizované rozedmou plic (plicní emfyzém = dilatace plicních sklípků zčásti daná rozpadem interalveolárních sept) a chronickým zánětem průdušek (bronchitidou). Onemocnění je též spojeno s vysokou tvorbou hlenu a obtížným vydechováním.

Při terapii astmatu je základem inhalace β 2-sympatomimetik (β 2-SM) + inhalačních kortikosteroidů (IKS).

V případě terapie CHOPN mají přednost parasymptolytika (PSL). Inhalační kortikosteroidy nemusejí být vždy účinné. β 2-sympatomimetika se u CHOPN podávají pro úlevu.

10.4.1 Antiastmatika – glukokortikoidy

MÚ:

- Protizánětlivý a imunosupresivní účinek (podrobněji viz kap. 15.3).

I:

- Inhalační – udržovací léčba astmatu, systémové užití (p.o. aplikace) – dlouhodobá léčba, při akutních potížích, pokud inhalační kortikosteroidy nejsou efektivní.

NÚ:

- Inhalační: kašel, chrapot, poruchy hlasu (dysfonie), moučnivka ústní kandidóza (plísň) vlivem ↓ imunity.

Řešením jsou výplachy úst, kloktání po užití léku.

10.4.1.1 **Antiastmatika – glukokortikoidy inhalační (IKS)**

Účinek farmakoterapie zlepšily „fixní kombinace“ inhalačních kortikosteroidů + β_2 -sympatomimetika, např.: IKS budesonid + β_2 -SM fenoterol v jednom přípravku.

Z +[®] INHALAČNÍ:

- beklometason (*Beclomet[®], Ecobec[®]*)
- budesonid (*Budair[®], Giona[®], Miflonid[®], Pulmicort[®]*)
- flutikason (*Flixotide[®], Seretide[®]*)

10.4.1.2 **Antiastmatika – glukokortikoidy systémové**

Z +[®] SYSTÉMOVÉ:

- prednizon
- methylprednizon
- hydrokortizon

10.4.2 **Antiastmatika – β_2 -sympatomimetika (β_2 -SM)**

Stimulace β_2 receptorů sympatiku bronchiálního hladkého svalstva rozšiřuje průdušky. Cílenou stimulací β_2 receptorů, ideálně inhalačním způsobem, se snažíme působit pouze na dýchací cesty. Systémové, či příliš vysoké dávky budou mít i stimulační (jako sympatikus) vliv i na srdce (tachykardie, hypertenze), případně navozují tokolýzu (uvolnění děložní svaloviny) využitelnou u rizikových těhotenství.

MÚ:

- Rozšíření průdušek (bronchů) vlivem stimulace β_2 receptorů sympatiku.

NÚ a KI:

- Arytmie, tachykardie.
- Hypertenze.
- Opatrnost v těhotenství (vlivem tokolytického účinku).

Z +[®]:

- salbutamol (*Ventolin[®], Buventol[®], Ecosal[®], Buventol Easyhaler[®]*)
- salmeterol (*Seretide[®]* = IKS flutikason + salmeterol)
- fenoterol (*Berotec[®]*)
- fenoterol + PSL ipratropium (*Berodual[®]*)
- terbutalin (*Bricanyl[®]*)

10.4.3 **Antiastmatika – parasymptolytika (PSL)**

Při převaze parasympatiku (odpočinek, trávení) se dýchací cesty zužují, protože při odpočinku nejsou tak vysoké nároky na zásobení kyslíkem. Blokování muskarinových (M)

receptorů parasympatiku pomocí parasympatolytik (PSL) vede k rozšíření (relaxaci) dýchacích cest.

MÚ:

- Tlumení parasympatiku snížením vstupu Ca^{2+} do cytosolu, ke kterému jinak dochází při stimulaci M receptoru → bronchodilatace.

I:

- Astma či CHOPN u kardiaků (kde by β_2 -SM mohla částečně stimulovat srdce).

Z +[®]:

- tiotropium (*Spiriva*[®], *Braltus*[®])
- aclidinium (*Bretaris Genuair*[®])
- ipratropium + β_2 -SM fenoterol (*Berodual*[®])

10.4.4 Antiastmatica – antileukotrienová

Leukotrieny obecně patří mezi prozánětlivé (stimulující zánět) eikosanoidy uvolňované z mastocytů a eozinofilů. U astmatu navozují bronchokonstrikci a podporují zánět.

MÚ:

- Antagonisté leukotrienových receptorů.

I:

- Udržovací léčba astmatu.

Z +[®]:

- montelukast (*Montelukast*[®], *Singulaire*[®])

10.4.5 Antiastmatica – methylxantinová (teofylin a jeho deriváty)

MÚ:

- Uvolnění hladkého svalstva bronchů (systémově i případně cév, GIT, žluč. cest).

Z +[®]:

- theofylin, aminofylin (*Euphyllin*[®], *Aminophyllum*[®], *Syntophyllin*[®])

10.4.6 Antiastmatica – monoklonální protilátky

Z +[®]:

- omalizumab (*Xolair*[®]) je protilátka proti molekule IgE, která zabraňuje vazbě IgE na specifické receptory → ↓ alergické reakce
- mepolizumab (*Nucala*[®]) je protilátka proti interleukinu-5 (IL-5), jehož blokování reguluje tvorbu eozinofilů

10.5 Antiseptika pro respirační systém, bolest v krku

Využívá se jejich dezinfekční účinek, podávají se lokálně do dutiny ústní.

- iodpovidon (*Jox*[®])
- benzalkonium (*Septolete*[®])
- chlorhexidin (*Septofori*[®], *Hexoraletten N*[®], *Drill*[®])
- aminotridekan (*Septisan*[®])
- benzydamin (*Tantum Verde*[®])
- dichlorbenzylalkohol/amylmetakresol (*Neo-Angin*[®], *Strepsils*[®])
- hexetidin (*Stopangin*[®])

11 Trávicí soustava (GIT)

GIT obecně zajišťuje mechanické a chemické zpracování potravy s cílem vstřebávání (absorpce) živin, a naopak vyloučení nestravitelných zbytků a metabolitů.

Řízení GIT je zajištěno komplexní souhrou nervových a endokrinních vlivů za významného přispění střevního mikrobiomu (novější varianta původního pojmu střevní mikroflóra). Důležitý je tonus parasymptiku a lokální hormonální regulace.

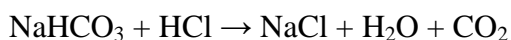
Hlavní mediátory a hormony GIT:

- ACh (myenterická a submukozní nervová pletěň trávicí trubice): obecně stimulace motility a sekrece GIT, emetický efekt.
- Gastrin (G buňky žaludku a duodena): stimulace sekrece HCl a pepsinu, podpora žaludeční motility.
- Sekretin (S buňky duodena a jejunu): stimulace pankreatické sekrece, útlum sekrece HCl.
- Cholecystokinin (I buňky duodena a jejunu): kontrakce žlučníku, stimulace sekrece pankreatu.
- Žaludeční inhibiční polypeptid (K buňky duodena a jejunu): blokáce efektu gastrinu.
- Vazoaktivní intestinální peptid (D1 buňky duodena a jejunu): podpora sekrece trávicích šťáv v tenkém střevě.
- Glukagonu podobný peptid (jeden z inkretinů produkovaných v tenkém střevě):
 - zvýšení citlivosti β -buněk pankreatu (\rightarrow inzulinový senzitivizér), snížení sekrece glukagonu.

11.1 Antacida

Antacida jsou látky, které neutralizují kyselinu chlorovodíkovou (HCl).

Příkladem je reakce jedlé sody s žaludeční kyselinou chlorovodíkovou, viz též obr. 11.1.

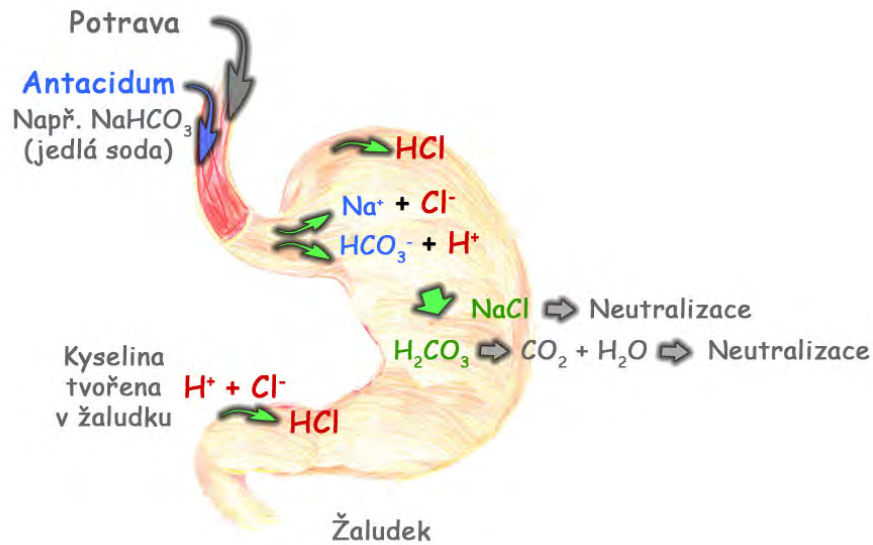


Případně mohou antacida tvořit ochranný povlak na sliznicích trávicí trubice.

Antacida slouží k úlevové léčbě při pálení žáhy a gastroezofageálním refluxu (= zpětný tok žaludečního, případně duodenálního obsahu do jícnu). Jejich léčebný význam u vředové choroby žaludku a duodena poklesl vzhledem k účinnějším způsobům terapie. Pokud jsou přesto využity jako doplňkový lék, pak je potřeba časové oddělení (nejméně 2 hodiny) od použití jiných léků.

Maximální délka samoléčby (= bez lékařského dohledu) je 14 dní, po této lhůtě by měl pacient konzultovat své přetrvávající potíže s lékařem, protože tlumení překyselení antacidy může maskovat vážnější onemocnění.

Užití antacid mimo jídla (2-3 h po jídle) bude tlumit žaludeční sekreci bez vlivu na trávení (užívání na noc, mimo jídla).



Obr. 11.1 Antacida (volně dle Silbernagl, 2004, s. 242-243)

11.1.1 Antacida – soli sodné a vápenaté

Sodná antacida spočívají v užití jedlé sody (= hydrogenuhličitan sodný, NaHCO₃). Vápenatá antacida jsou zastoupena v podobě uhličitanu vápenatého (= CaCO₃, calcii carbonas).

MÚ:

- Neutralizace HCl na H₂O + CO₂.

Čas účinku:

- Cca 60 min.

NÚ:

- Vstřebávání iontů → ↑ Ca²⁺, systémový (v celém organismu) účinek – alkalóza (zásaditost krve).
- NaHCO₃ vlivem rozkladu na CO₂ dilatuje žaludek, což následně ↑ produkci HCl.

®:

- Rennie®

11.1.2 Antacida – solí hořečnaté a hlinité

Z hořečnato-hlinitých solí jsou nejčastěji využívány hydroxidy, případně křemičitany. Málo se vstřebávají, a proto nemají významný systémový efekt.

MÚ:

- Neutralizace pomocí hořečnato-hlinitých solí.

Nástup účinku:

- Cca 60 min.

NÚ:

- Soli Mg^{2+} způsobují průjem a Al^{3+} naopak zácpu (kombinace je tedy vhodná)
- $\uparrow Mg^{2+}$

KI:

- Konzultovat podání dětem do 6 let.
- Poruchy ledvin (=riziko kumulace Al^{3+}).

®:

- *Anacid*®
- *Maalox*®
- *Talcid*®

11.1.3 Antacida – gelotvorné látky

MÚ:

- Tvorba gelového povlaku na sliznici jícnu a žaludku → \uparrow ochrana GIT sliznic před samonatrávením.

Čas účinku:

- 2-2,5 h.

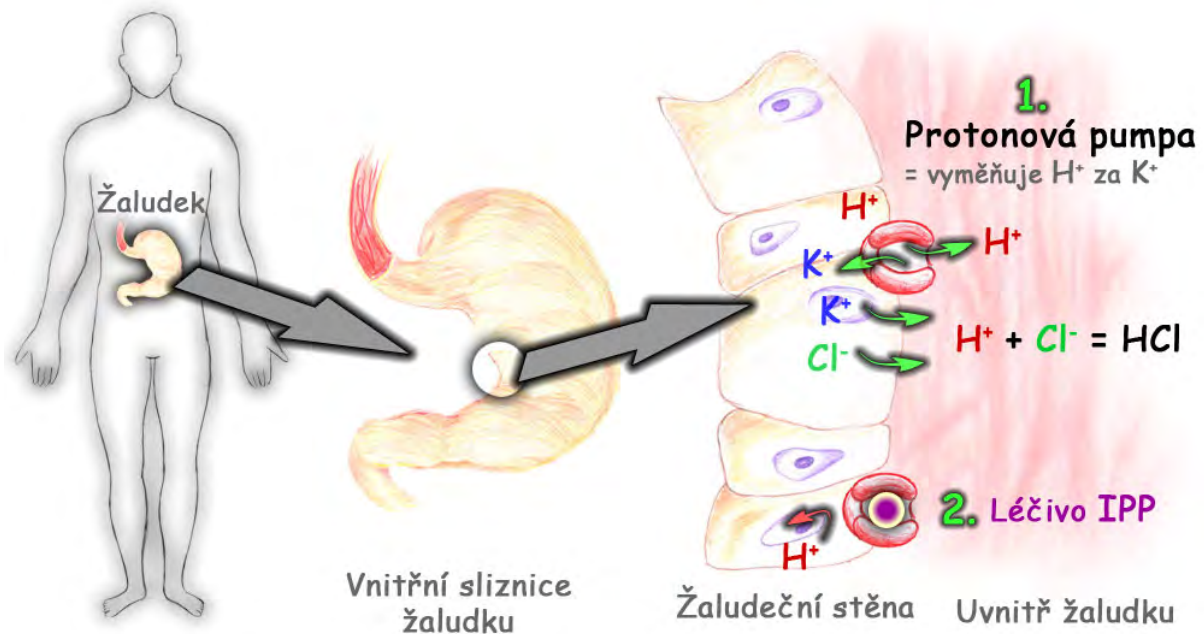
Z + ®:

- kyselina alginová (*Gaviscon*®)

11.2 Inhibitory protonové pumpy (IPP)

Protonová pumpa (H^+/K^+ ATP-áza), je integrální transmembránový protein buněk žaludku, který za účasti ATP (dodání energie) zabezpečuje aktivní transport vodíkového iontu (H^+) přes buněčnou membránu parietálních buněk do žaludku a ze žaludku přijímá K^+ , viz obr. 11.2. Inhibitory protonové pumpy (IPP) představují v současné době nejúčinnější léky pro léčbu onemocnění souvisejících se zvýšenou žaludeční aciditou. Jedná se o ireverzibilní inhibici, takže tvorba HCl se plně obnovuje až po syntéze nového enzymu, tj. přibližně za 3 dny.

Závažným onemocněním GIT (může dojít i k život ohrožujícímu krvácení) jsou žaludeční nebo dvanáctníkové vředy. Porušení sliznice a vznik vředů je spojen s bakterií *Helicobacter pylori*. Eradikace (odstranění) této bakterie s využitím příslušných léčiv je vysoce účinnou léčbou těchto chorob.



Obr. 11.2 Inhibitory protonové pumpy (volně dle Silbernagl, 2004, s. 242-243)

Blokování této protonové pumpy parietálních buněk žaludku snižuje transport H^+ do lumen žaludku, čímž klesá množství HCl.

Podání je vhodné cca 30 min před jídlem, aby mohla proběhnout přeměna léčiva v kyselém prostředí žaludečních sekrečních kanálků (tam se dostanou z krve) na účinný metabolit (sulfenamid).

MÚ:

- Blokování sekrece H^+ iontů do lumen žaludku.

I:

- Refluxní choroba jícnu, pálení žáhy;
- Žaludeční, či duodenální (dvanáctníkové) vředy;
- Nadměrná tvorba žaludeční kyseliny;
- Eradikace *Helicobacter pylori* – v kombinaci s ATB (např. IPP + amoxicilin + klarithromycin);
- Poškození žaludeční sliznice léčivy (např. NSA inhibicí COX snižují tvorbu prostaglandinů stimulujících tvorbu ochranného hlenu v žaludku).

NÚ:

- ↓vstřebávání Fe, vit. B;
- Dyspepsie (bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, flatulence), protože trávení je snížením kyselosti zhoršeno.

KI:

- IPP mohou tlumením HCl maskovat závažnější GIT onemocnění;

- Opatrnost u poruch jater, i v graviditě a laktaci.

Z +[®]:

- omeprazol (*Omeprazol[®]*, *Helicid[®]*)
- lansoprazol (*Lansoprazol[®]*)
- pantoprazol (*Controloc[®]*, *Nolpaza[®]*, *Pantogastrin[®]*, *Pantul[®]*)
- esometrazol (*Emanera[®]*, *Mesopral[®]*, *Moproc[®]*)

11.3 H₂ antihistaminika – antagonisté H₂ receptorů

V žaludku stimuluje histamin tvorbu HCl. Blokování histaminových receptorů v žaludku tlumí tvorbu žaludeční HCl. Speciálně v žaludku jsou histaminové receptory typu 2.

MÚ:

- Blokování H₂-histaminových receptorů v žaludku = ↓ účinek histaminu = ↓ tvorby HCl.

I:

- Léčiva druhé volby po inhibitech protonové pumpy.

NÚ:

- Bolesti hlavy, sucho v ústech, kožní vyrážky, nevolnost, zácpa, průjem.

KI:

- Děti, gravidita, laktace.

Z +[®]:

- ranitidin (*Ranisan[®]*, *Ranital[®]*)
- famotidin

11.4 Antiemetika

Antiemetika tlumí pocity na zvracení (nauzea) i samotné zvracení. Centrum zvracení je v přítomno v prodloužené míše.

Do centra zvracení mohou přicházet (a tedy nevolnost až zvracení vyvolat):

- Podněty z trávicí soustavy:
 - z periferie (z GIT);
 - z CNS (z chemorecepční spouštěcí zóny);
- toxiny z krve (infekce bakteriemi produkujícími toxiny, různé intoxikace);
- stimulace z koronárních (srdečních) cév (vysvětluje nevolnost např. u IM);
- podněty z centra rovnováhy (vysvětluje nevolnosti z pohybu těla, mořské nemoci a podobně);
- psychické vlivy;
- nebo dráždění samotného CNS (edém mozku a vyšší nitrolební tlak, migrény).

Přenosy impulzů z uvedených tkání do centra zvracení mají za úkol nervové buňky. Cílíme tedy na ovlivnění neurotransmiterů (mediátorů) zprostředkávajících tyto přenosy.

Z neurotransmiterů se jedná o serotonin, histamin, dopamin, případně i substanci P, acetylcholin, somatostatin. Inhibice receptorů pro tyto uvedené neurotransmitery nabízí možnost tlumit nevolnost i zvracení.

11.4.1 Antiemetika – antagonisté H₁ receptorů

Do centra zvracení v prodloužené míše se dostává řada impulsů, včetně těch, které jsou zprostředkovány histaminovými receptory.

Antagonisté H₁ receptorů (H₁ antihistaminika) obsadí tyto histaminové receptory, čímž je tlumena stimulace centra zvracení. Útlum centra zvracení lze dosáhnout i dalšími mechanismy, viz kap. 11.4.2 a 11.4.3.

MÚ:

- Blok receptorů histaminu v centru zvracení → ↓ pocitu na zvracení.

I:

- Především kinetózy (nevolnost spojená s pohybem), nejvyšší účinek má podání preventivní.

Čas účinku:

- Nástup 15-30 min, trvání 2-3h.

NÚ:

- Sedativní účinky → útlum CNS (pozor u řidičů), potencují sedativní účinek alkoholu.

KI:

- Těhotenství, laktace, dětí do 2 let (moxastin) či do 15 let (dimenhydrinát).

Z +[®]:

- moxastin (+ kofein = *Kinedryl*[®] tbl.) kofein omezuje sedativní účinky
- dimenhydrinát (*Travel-gum*[®] žvýkačka na kinetózy)

11.4.2 Antiemetika – antagonisté 5-HT₃ receptorů

Jedná se o účinná a bezpečná antiemetika. Úspěšně působí i u velmi závažných a úporných stavů spojených se zvracením (např. u pacientů s chemoterapií).

MÚ:

- Blok (inhibice) specifických serotoninových receptorů (5-HT₃ receptorů) v žaludku, tenkém střevu i centru zvracení → ↓ zvracení.

I:

- Cytostatická léčba vyvolávající zvracení, radioterapie, pooperační zvracení.

NÚ:

- Bolest hlavy, zácpa.

Z +[®]:

- ondansetron (*Zofran*[®])
- palonosetron (*Aloxi*[®])

11.4.3 Antiemetika – antagonisté D receptorů

MÚ:

- Blok (inhibice) dopaminových receptorů – tlumí jak podněty z periferie, tak zejména D receptory v CNS.

NÚ:

- Sedace (útlum), ale i paradoxně neklid.

KI:

- Děti do 15 let.

Z +[®]:

- thiethylperazin (*Torecan*[®])

11.4.4 Antiemetika – doplňky stravy

Z:

- zázvor a extrakty z něho, lze i v těhotenství

11.5 Antidiarhoika, látky proti průjmu

11.5.1 Antidiarhoika – opioidní

Opioidní látky prostřednictvím μ -receptorů myenterické nervové pleteně zvyšují tonus a snižují motilitu hladkého svalstva trávicí trubice. Důsledkem toho je tlumení peristaltiky, stimulace svěračů a zpomalení pasáže tráveniny, čímž se zvyšuje absorpce vody, zahušťuje obsah střev a následně navozuje tuhost stolice.

MÚ:

- \uparrow tonus hladkých svalů \rightarrow \downarrow peristaltiky, ale i tonus (sevření) svěračů.

I:

- Funkční průjem (např. dráždivý tračník, psychické příčiny).

KI:

- Infekční průjmy (zastavení peristaltiky = setrvání infekce v těle).
- Děti do 6 let, těhotenství a kojení, u všech pro riziko útlumu dechu dítěte.

Z + [®]:

- loperamid (*Imodium* [®])

11.5.2 Antidiarhoika – adsorbentia, adsorbencia

Tato skupina antidiarhoik představuje nevstřebatelné a farmakologicky inertní látky s velkým povrchem. Díky tomu na sebe dovedou navázat nejrůznější látky, tedy i bakteriální a jiné toxiny, a tím je inaktivovat.

MÚ:

- Adsorpce látek na léčivo.

I:

- Bakteriální průjmy – mnohdy léčiva první volby.
- Průjmy způsobené dietními chybami, otravami.

P:

- Důležitá je dostatečná dávka pro navození účinku.

Z + [®]:

- adsorpční uhlí též carbo adsorbens (*Carbo* [®], *Carbocit* [®], *Carbosorb* [®]), I: od 3 let věku
- diosmektit (*Smecta* [®]) I: i děti do 1 roku, těhotné, kojící

11.5.3 Antidiarhoika – střevní antiseptika

MÚ:

- Bakteriostatické, fungistatické a antiprotozoální vlastnosti.

I:

- Bakteriální průjmy – mnohdy léčiva druhé volby.

NÚ:

- Nausea, zvracení, alergické reakce.

KI:

- Kojící, těhotné, dlouhodobé užívání – neužívat déle jak 10 dní.

Z + [®]:

- kloroxin, konkrétně dichlorhydroxychinolin s jeho antiseptickým účinkem Cl (*Endiaron* [®])

11.5.4 Antidiarhoika – střevní adstringentia

Adstringencia jsou látky, které navozují srážení (koagulaci) bílkovin. Můžeme sem zařadit rostlinné třísloviny, které vyvolají vysrážení bílkovin na povrchu nežádoucích mikroorganismů a zároveň tvoří na sliznicích GIT bílkovinný povlak (opět vysrážením bílkovin).

MÚ:

- Třísloviny působí vysrážení bílkovin → ochranné koagulum.

Z:

- nať řepíku lékařského, plod borůvky, nať kontryhelu obecného, oddenek mochny nátržníku.

11.5.5 Rehydratační roztoky

Rehydratační roztoky mají za úkol dodat tělu průjmem nebo zvracením, ztracené látky. Především vodu, ale i sodné, draselné ionty, sacharidy.

Z +[®]:

- *Fluidex[®]*, *Kulíšek[®]*, *Rehydron[®]*
- Rehydratačních roztok v polních podmínkách:
3,5 g NaCl (kuchyňské soli), 2,5 g NaHCO₃ (jedlá soda), 1,5 g KCl a 50 g glukózy na 1 litr převařené vody.
- Domácí rehydratační roztok:
1 litr převařené vychladlé vody + 8 čajových lžiček cukru, 1 čajová lžička soli (dodá Na⁺), 1 šálek (200 ml) neslazeného ovocného džusu, nebo 2 pomeranče (dodá K⁺).

11.6 Deflatulancia, deflatulencia

Plyny jsou přítomny v GIT v malých kapičkách (pěně), snížení povrchového napětí plynů umožní vznik větších bublin, které ochotněji odcházejí z těla ven.

MÚ:

- Silikonový olej umožní vznik větších bublin plynů, které ochotněji odcházejí z těla ven.

I:

- Trávicí potíže, nechutenství, nadýmání, pocit plnosti, plynatost, meteorismus.

Z +[®]:

- simeticon (*Espumisan[®]*)
- dimeticon (*SAB simplex[®]*)

11.7 Laxativa, laxancia, projímadla při zácpě

Indikacemi laxativ jsou:

- Vyprázdnění střeva před diagnostickým nebo terapeutickým výkonem;
- ke snížení potřebné síly břišního lisu při těžkých onemocněních, při obstipaci;
- vyjmečně využíváno pro akutní vyprázdnění střeva po p.o. otravě.

Shrnutí užití laxativ u jednotlivých skupin populace:

- Do 1 roku – režimová opatření, laktulosa;
- do 6 let – režimová opatření, objemová laxativa, laktulósa;
- dospělí – režimová opatření, objemová laxativa, laktulósa, glycerinové čípky, kontaktní laxativa;
- gravidita, laktace – objem. laxativa, laktulósa, glycerinové čípky;
- u zácpy pozor, je-li způsobena neprůchodností střev (laxativa mohou stav zhoršit).

11.7.1 Laxativa – kontaktní

Kontaktní laxativa stimulují nervová zakončení ve střevní sliznici, čímž je stimulována sekrece elektrolytů do lumen střeva. Pro střevní peristaltiku je větší objem ve střevech signálem k pohybu, takže se tím zrychluje pohyb střev.

MÚ:

- Stimulace sekrece vody a elektrolytů → aktivace peristaltiky.

NÚ:

- Průjem, bolestivé střevní spasmy, návyk.

KI:

- Děti do 6 let, těhotenství, kojení.
- Nevhodné k dlouhodobému užívání.

Z +[®]:

- bisakodyl (*Dulcolax[®]*, *Fenolax[®]*) nástup cca 8 h
- pikosulfát (*Guttalax[®]*) nástup cca 8 h
- kasie sennová (*List senny[®]*) nástup cca 10 h

11.7.2 Laxativa – objemová

Objemově působící látky zvětšují objem ve střevě, čímž stimulují peristaltiku. Nezbytný je opět vyšší pitný režim, jinak bude i tak natrávenina příliš tuhá. Účinek nastupuje až po několika dnech, ale zástupce této skupiny lze užívat dlouhodobě.

MÚ:

- Zvětšení střevního objemu → aktivace peristaltiky.

Z:

- vláknina, laktulóza, psyllium (osemení jitrocele) , lněná semena , agar, chia semena.

11.7.3 Laxativa – osmotická

MÚ:

- Ze střeva špatně absorbovatelné osmoticky působící látky → zadržují ve střevech vodu.

Z:

- salinická laxativa, např. šaratice, zaječická (minerálka)
- síran sodný, síran hořečnatý
- laktulosa se rozkládá (zkvasí) v tlustém střevě, nástup 1-2 dny, I: průjem, hepatální encefalopatie (váže škodlivé dusíkaté látky)
- sorbitol
- polyethylenglykoly (*Fortrans*[®])
- glycerin (účinek osmotický i kontaktní, nástup 10-20 min)

11.7.4 Laxativa – změkčující (emoliencia)

MÚ:

- Neabsorbují se, změkčují stolici.

Z:

- dokusát anionický surfaktant
- tekutý parafín (*Paraffinum liquidum*) užívat pouze jednorázově

11.8 Prokinetika

Úlohou této skupiny léčiv je zvýšení hybnosti (motility) GIT. Toho lze docílit především blokadou účinku dopaminu, případně stimulací cholinergní neuromediace v myenterickém plexu (nervová pleteň ve stěně střev). Antidopaminergní efekt prokinetik vede rovněž ke snížené dráždivosti centra pro zvracení.

MÚ:

- Blokování dopaminu → stimulace peristaltiky GIT.

I:

- Nevolnost, žaludeční plnost, zvracení, jícnový reflux, podání před jídlem.

NÚ:

- Sexuální dysfunkce, gynekomastie (růst prsů u mužů), galaktorea (tvorba mateřského mléka u žen).
Důvodem je blok dopaminových receptorů v hypofýze → ↑ prolaktinu (ovlivňuje některé pohlavní funkce).

KI:

- Neprůchodnost střev.

Z +[®]:

- domperidon (*Motilium*[®])
- metoklopramid (*Cerucal*[®], *Degan*[®])

11.9 Probiotika, prebiotika

Probiotika jsou běžné střevní bakterie. Prebiotika jsou nestravitelné látky, které příznivě působí na růst zdravé střevní mikroflóry. Obě skupiny působí prospěšně na střevní mikrobiální osídlení.

I:

- Akutní i chronické průjemy, užívání širokospektré ATB, porucha střevního mikrobiomu.

Z +[®]:

- laktobacily a bifidobakterie (*Lacidofil*[®], *Biopron 9*[®], *Laktobacily*[®]), jde o prospěšné bakterie
- bakteriální metabolity (*Hylak forte*[®]) obsahuje metabolické produkty bakterií, nikoliv bakterie
- kvasinky *Saccharomyces* (*Enterol*[®]) prospěšné kvasinky
- bakterie *Escherichia coli* (*Colinfant*[®]) běžné střevní bakterie

11.10 GIT protizánětlivá léčiva

11.10.1 GIT protizánětlivá léčiva – antiflogistika

MÚ:

- Po p.o. podání se z léčiv této skupiny v tlustém střevě uvolňuje účinná látka kyselina 5- aminosalicilová, která působí jako lokální antiflogistikum a tlumí střevní záněty.

I:

- Zánětlivá střevní onemocnění – ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc.

Z +[®]:

- mesalazin (*Pentasa slow*[®], *Salofalk*[®])

- sulfasalazin

11.10.2 GIT protizánětlivá léčiva – imunosupresiva

Řada imunosupresiv díky inhibici různých složek imunitního systému vykazuje i významný efekt na zánětlivé procesy zejména těch, které provázejí autoimunitní onemocnění.

MÚ:

- Blok enzymů syntetizujících DNA a RNA → leukopenie (↓ leukocytů v periferní krvi).

Z +[®]:

- azathioprin (*Imuran*[®], *Azaprine*[®]) V těle z něho vzniká merkaptopurin.
- merkaptopurin (*Xaluprine*[®])

11.10.3 GIT protizánětlivá léčiva – biologická léčba

Monoklonální protilátky jsou biosynteticky vyráběné protilátky, kde jako předloha byl požit jeden buněčný klon bílé krvinky, čímž je docíleno cíleného účinku na určitou složku imunitního systému, např. vůči faktorům stimulujícím zánět, jako je tumor nekrotizující faktor (TNF α).

MÚ:

- Monoklonální protilátky proti TNF α → ↓ imunity i ↓ zánětu.

Z +[®]:

- infliximab (*Remicade*[®])

11.11 Antihemoroidika

Látky používané při terapii hemoroidů. Častá je lokální aplikace ve formě ve formě mastí, či čípků.

Mezi antihemoroidika řadíme léčiva z různých farmakologických skupin (např. antiseptika, antiflogistika, analgetika, lokální anestetika).

Antihemoroidika upravují permeabilitu cévních kapilár a mají i antitrombotické účinky.

Z +[®]:

- policresulen (*Faktu*[®]) koaguluje bílkoviny nekrotické tkáně a kontrahuje drobné kapiláry

11.12 Trávicí enzymy

11.12.1 Pankreatin

Jde o substituční léčbu podáváním směsi trávicích enzymů. Skládá se z enzymů: amylázy (štěpí cukry), proteázy (štěpí bílkoviny) a lipázy (štěpí tuky). Existují i acidorezistentní lékové formy, ze kterých se enzymy uvolňují až v duodenu.

I:

- Trávicí potíže, nechutenství, nadýmání, pocit plnosti, plynatost, meteorismus.
- Podpůrná léčba u chronických zánětů slinivky, žlučníku, žlučových kamenech.

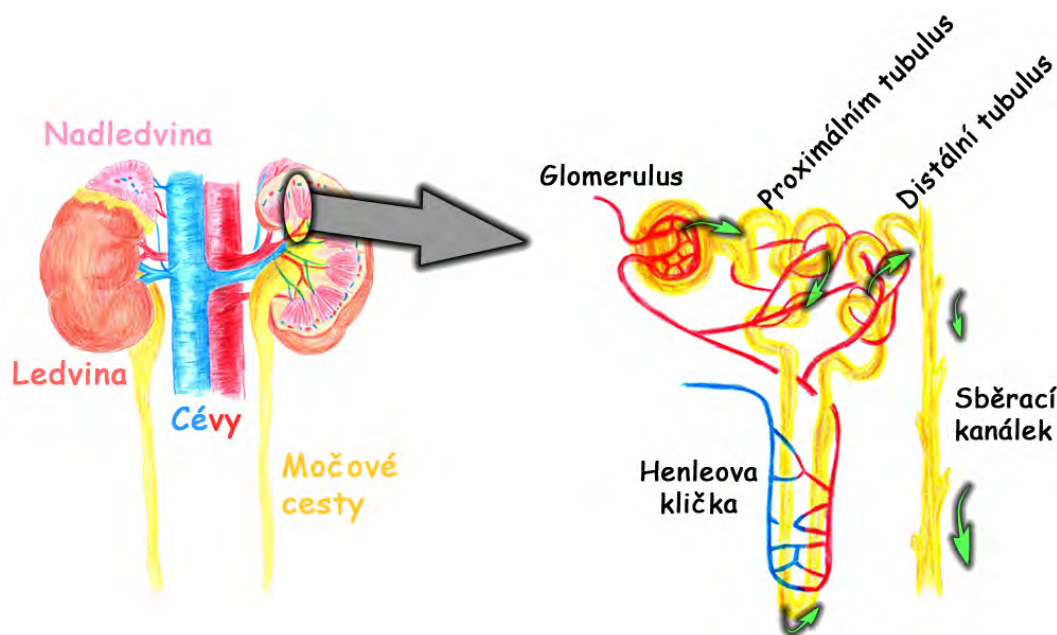
®:

- *Pancreolan forte*[®], *Pangrol*[®], *Panzytrat*[®], *Kreon*[®]

12 Vylučovací systém

Ledviny plní v organismu především exkreční (vylučovací) funkci, důležitou nejen pro „detoxikaci“ organismu, ale i pro udržování rovnováhy vnitřního prostředí. Vedle toho mají i funkci endokrinní, a to produkci enzymu reninu důležitého pro regulaci krevního tlaku (viz kap. 6.3.2), dále pak hormonů erythropoetinu, regulujícího tvorbu erytrocytů a kalcitriolu – aktivní formy vitamínu D – zvyšujícího hladinu Ca^{2+} v krvi.

Základní funkční jednotku ledvin je nefron, který se skládá z glomerulu a tubulárního systému, viz obr. 12.1.



Obr. 12.1 Ledviny a nefron (volně dle Silbernagl, 2004, s. 148-149)

Každý den se z krve přes ledvinné glomeruly (váčky, kde se plazma filtruje z kapilár přes filtr – můžeme si jej přirovnat k sítku) přefiltruje přibližně 170 – 180 litrů, což je za den opravdu nemalé množství (krve má dospělý 4-5,5 litru, takže se denně všechna krev přefiltruje více než 30 krát). Této moči říkáme primární moč.

Následně moč prochází proximálním tubulem, Henleovou kličkou, distálním tubulem až do sběracího kanálku. V těchto částech se z relativně velkého objemu moči zpět vstřebává přečištěná voda s minerálními látkami zpět do krve, takže díky tomuto koncentrování se ze 180 litrů filtrátu vytvoří jen přibližně 1,5 litru moči za den (sekundární, výsledná moč).

12.1 Diuretika, saluretika

Diuretika snižují primárně zpětné vstřebávání solutů (rozpuštěných iontů, hlavně sodíku) z primární moče zpět do krve, čímž zvyšují zadržování vody v tubulech a zvyšují množství sekundární (výsledné) moči. Jinými slovy snižují množství zpětně vstřebané tekutiny zpět do krve.

KI všech diuretik:

- Anurie (zástava tvorby moči), protože se nedostanou na místo účinku v ledvinných tubulech s močí (není glomerulární filtrace, ani sekrece v tubulech);

Diuretika se liší s ohledem na délku a sílu působení:

- Diuretika – kličková: silný, ale krátký (cca 3 h) účinek. Zvyšují vylučování Na^+ , Ca^{2+} i Mg^{2+} v moči;
- Diuretika – thiazidová: středně silná diuretika, dlouhý účinek. Zvyšují vylučování Mg^{2+} , K^+ , zesilují zpětné vstřebávání Ca^{2+} ;
- Diuretika – kalium šetřící: slabá diuretika, ale jejich výhodou je, že při kombinaci s předchozími diuretiky je kompenzován jimi způsobený nepříznivý pokles K^+ v organismu.

12.1.1 Diuretika – Kličková

Kličková diuretika působí v Henleově kličce.

MÚ:

- Blokování vstřebávání Na, K, Cl z moči zpět do krve i intersticia, čímž je držena v moči i voda → ↓ otoků, pokles TK.

I:

Stavy s edémy (srdeční, jaterní selhávání);

Závažná hypertenze.

NÚ:

- Vyšší ztráty močí K^+ (hypokalémie), Ca^{2+} , Mg^{2+} ;
- ↓ K^+ v organismu je rizikové u kardiaků;
- Hyperurikémie (↑ kyselina močová v krvi);
- Poruchy sluchu;
- Hypovolémie (snížení objemu krve).

KI:

- Anurie (zástava močení).
- Arytmie, protože diuretikum bude tělo připravovat o K^+ .
- Pacienti s ↓ Na^+ ↓ K^+ , opět pro riziko prohloubení potíží.

Z +[®]:

- furosemid (*Furon*[®], *Furosemid*[®], *Furorese*[®])

12.1.2 Diuretika – Thiazidová

Působí v distálním tubulu ledvin.

MÚ:

- Blok reabsorpce Na^+ (a tím i vody) a Cl^- z moči zpět do krve v distálním tubulu ledvin \rightarrow \downarrow TK (ale mechanismus není jasný).

I:

- Hypertenze – léčiva do kombinované antihypertenzivní terapie.
- Vhodná kombinace thiazidového diuretika ($\downarrow\text{K}^+$) je s ACEi, či sartany, protože tyto 2 skupiny vazodilatancií, na rozdíl od těchto diuretik, zadržují draselné ionty v těle, čímž se navzájem kompenzují jejich účinky na hladiny K^+ .

NÚ:

- Hypokalémie.
- \uparrow cukr v krvi (hyperglykemie), protože snižují sekreci inzulínu z β -buněk slinivky.
- Zvýšení cholesterolu a tuků v krvi (hyperlipoproteinémie).
- \downarrow vylučování kys. močové v ledvinách (soutěží o přenašeče pro organické kyseliny, takže se kys. močová vylučuje pomaleji) \rightarrow \uparrow konc. kyseliny močové.

KI:

- Těhotenství pro přestup diuretik placentou.
- Hypokalemie ($\downarrow\text{K}^+$).
- Hyponatremie ($\downarrow\text{Na}^+$).
- Hyperkalcemie ($\uparrow\text{Ca}^{2+}$).
- Hyperurikemie a dna (\uparrow kys. močová).

Z⁺®:

- hydrochlorothiazid (*Hydrochlorothiazid Léčiva*®)
- hydrochlorothiazid + sartan losartan (*Lorista H*®)
- hydrochlorothiazid + ACEi enalapril (*Enap-H*®)
- hydrochlorothiazid + kalium šetřící amilorid (*Moduretic*®, *Rhefluin*®)
- účinná látka podobná thiazidům indapamid (*Indap*®)

12.1.3 Diuretika – Kalium šetřící

Skupina diuretik, které působí částečně v distálním tubulu a ve sběracím kanálku.

I:

- Vhodný doplněk ke kličkovým a thiazidovým diuretikům, protože zadržuje K^+ v těle (krvi).

MÚ:

- Blok reabsorpce Na^+ a tím i vody z moče zpět do krve.
- V důsledku snížené reabsorpce Na^+ ve sběracím kanálku se následně snižuje exkrece K^+ \rightarrow \uparrow K^+ v těle (krvi).

Z⁺[®]:

- amilorid + thiazid hydrochlorothiazid (*Moduretic*[®], *Rhefluin*[®])

12.1.4 Diuretika - přímí antagonisté (blokátory) aldosteronu

Mineralokortikoid aldosteron stimuluje syntézu Na⁺/K⁺-ATPázy, tedy přenašeče, který se významně podílí na transportu Na⁺ (čímž i vody) z moči do krve (→ ↑ TK) a vylučování K⁺ a H⁺ do moče ve sběracích kanálcích.

Antagonisté (blokátory) aldosteronu blokací tohoto přenašeče zvyšují vylučování Na⁺ (čímž i vody) a snižují exkreci K⁺.

MÚ:

Antagonizmus aldosteronových receptorů:

- → blok zpětného vstřebávání Na⁺ (čímž i vody) z moči zpět do krve → snižuje se množství extracelulární tekutiny → ↓ TK;
- → blok vylučování K⁺ z těla (aldosteron stimuluje výměnu Na⁺ a K⁺, blok výměny vede k menší exkreci K⁺).

NÚ:

- Hyperkalemie (↑K⁺), nebo hyponatremie (↓Na⁺).
- Gynekomastie (zvětšení prsu), amenorea (absence menstruace), protože působí nejen na receptory pro mineralokortikoidy, ale i na receptory pro pohlavní hormony (jedná se též o steroidní látky).

KI:

- Gravidita a laktace.
- Porucha funkce ledvin.

Z⁺[®]:

- spironolakton (*Verospiron*[®])

12.1.5 Osmotická diuretika

MÚ:

- Zfiltrují se do primární moči, ne reabsorbují se (nevstřebávají se) zpět z moči do krve, ale naopak osmoticky zadržují vodu, a tím zvětšují objem moči → větší vylučování vody z těla → zmenšení otoků.

Z⁺[®]:

- mannitol (*Mannitol*[®])

12.2 Urologika - měnící pH moči

MÚ:

- Alkalizace (snížení kyselosti) moči → působí preventivně proti krystalizaci léčiv typu slabých kyselin (zvyšují jejich rozpustnost ve vodě) a ↑ jejich exkreci močí.

I:

- Močové, ledvinné kameny.

KI:

- Selhání ledvin, alkalóza.

Z + [®]:

- kalium-natrium-hydrogen-citrát (*Uralyt*[®])

13 Ženské pohlavní hormony, léčiva působící na ženské pohlavní ústrojí

Nejdůležitějšími hormony vaječníků jsou estrogeny a gestageny.

13.1 Estrogeny

Estrogeny (estradiol, estron a estriol) jsou hormony, které se vytvářejí u žen převážně ve vaječnících (v malém množství také v játrech a nadledvinkách, v těhotenství rovněž v placentě), jejich produkci řídí luteinizační hormon (LH), který řídí ovulaci a tvorbu žlutého tělíska.

Estrogeny ovlivňují:

- Vývoj primárních i sekundárních pohlavních znaků, růst pohlavních orgánů, utváření ženského habitu.
- První fázi menstruačního cyklu.
- Růst a udržování výstavby (pevnosti) kostí.
- Retenci vody a solí, koncentraci cholesterolu (snížení).

13.2 Gestageny

Progesteron (hormon žlutého tělíska) je přirozeným gestagenem, je klíčový pro přípravu a udržení těhotenství, následně podporuje rozvoj mléčné žlázy. Spolu s estrogeny připravuje progesteron ve 2. fázi menstruačního cyklu vnitřní stěnu dělohy pro těhotenství. Dojde-li k oplodnění vajíčka, přebírá funkci progesteronu placenta.

13.3 Hormonální kontraceptiva

Hormonální kontraceptiva (kontracepce, antikoncepce) založená na použití ženských hormonů velmi efektivně brání otěhotnění. Setkat se můžeme s perorálním i parenterálním způsobem aplikace přípravků.

NÚ kontraceptiv:

- Vlivem účinku estrogenů → ↑ krevní srážlivost → ↑ tromboembolická rizika a ↑ riziko cévních srdečních, či mozkových příhod;
- Diskutováno je vyšší riziko karcinomu prsu, případně děložního hrdla.

LI kontraceptiv:

- Selhání hormonální kontracepce vlivem CYP induktorů (= stimulace rozkladu kontraceptiv v těle) a při kombinaci se širokospektrými ATB (narušení enterohepatálního oběhu hormonů díky eliminaci mikroflóry ve střevech).

13.3.1 Perorální kontraceptiva

13.3.1.1 Kombinovaná p.o. kontraceptiva

Kombinovaná p.o. kontraceptiva spočívají v kombinaci estrogenů a gestagenů, která jsou užívána 21, nebo 24 dní s následnou přestávkou 4-7 dní. Dávky estrogenu a gestagenu během cyklu se u většiny přípravků během cyklu mění. Setkat se můžeme s mnoha typy přípravků, z nichž nejběžnější jsou fázické:

- Monofázické (dávka estrogenu i gestagenu je během cyklu konstantní);
- Bifázické (dávka estrogenu je konstantní a dávka gestagenu se druhý týden zvyšuje);
- Trifázické (dávka estrogenu je konstantní a dávka gestagenu se každý týden zvyšuje).

MÚ:

- ↑ hladina pohlavních hormonů zpětnově tlumí sekreci hypofyzárních gonadotropinů (hlavně FSH) regulujících zrání vajíčka ve vaječnících → útlum zrání folikulu → znemožnění ovulace;
- Podílejí se i další mechanismy: zahuštění cervikálního hlenu (horší průnik spermií), inhibice motility vejcovodů.

Z:

- estrogeny: estradiol, estriol, etinylestradiol
- gestageny: norethisteron, cyproteron, dienogest, drospirenon

13.3.1.2 Progestinová p.o. kontraceptiva

MÚ:

- Podobný jako u kombinované kontracepce.

I:

- U kojících žen a dalších případů, kde není vhodné nebo možné podávání estrogenů.

Z:

- norethisteron, lynestrenol

13.3.1.3 Postkoitální p.o. kontraceptiva

MÚ:

- Podání vysokých dávek pohlavních hormonů může vytvořit nepříznivé podmínky pro oplodnění a pro uhnízdění vajíčka v děloze. Zabránění graviditě je možné při časném podání (dle typu do 72 h či 120 h po styku). Spolehlivost účinku je ovšem značně menší než u běžné hormonální kontracepce.

Z:

- levonorgestrel, případně v kombinaci s ethinylestradiolem

13.3.2 Parenterální kontraceptiva

P:

- i.m. (injekce), s.c. (inserty), případně nitroděložní (tělíška)

Z + [®]:

- medroxyprogesteron (*Depo-Provera*[®])
- levonorgestrel

13.4 Uterotonika

Uterotonika zvyšují kontrakce hladké svaloviny dělohy.

Z farmakologického hlediska jsou pro léčiva ovlivňující tonus a kontraktilitu dělohy významná působení na tyto receptorové systémy:

- Stimulace β_2 -receptorů inhibuje (snižuje) děložní kontrakce;
- Stimulace α -receptorů zvyšuje kontrakce dělohy;
- Oxytocin prostřednictvím vlastních receptorů stimuluje stahy hladkého svalstva dělohy.
- Vazopresin prostřednictvím V1 receptoru indukuje kontrakce hladké svaloviny, včetně děložní; tento efekt je spojen až s vyššími hladinami tohoto hormonu.

13.4.1 Uterotonika – hormon zadního laloku hypofýzy

MÚ:

- Působením na oxytocinové receptory $\rightarrow \uparrow$ intersticiální konc. $\text{Ca}^{2+} \rightarrow$ rytmické kontrakce děložní svaloviny.
- Nižší dávky \rightarrow fyziologické kontrakce dělohy (s relaxací mezi stahy), ejekce mléka.
- Vyšší dávky \rightarrow trvalá kontrakce dělohy.

I:

- Vyvolání porodu, nedostatečné kontrakce při porodu.
- Poporodní krvácení, zástava krvácení.
- Involuce (zmenšení) dělohy po porodu.

P:

- i.v. infuze

NÚ:

- Hypotenze, tachykardie, poruchy funkce ledvin.

Z + [®]:

- oxytocin (*Oxytocin*[®])
- karbetocin (*Duratocin*[®])

13.4.2 Uterotonika – námellové alkaloidy

Stimulací α receptorů a také serotoninových receptorů v děloze vyvolávají námellové alkaloidy kontrakce hladké svaloviny dělohy. Děloha je nejcitlivější v období porodu.

MÚ:

- Stimulace α_1 receptorů a blokáda 5-HT_{1D} receptorů → ↑ kontrakcí a tonu hladké svaloviny dělohy.

I:

- Prevence a léčba děložního krvácení po porodu, potratu;
- Involuce dělohy.

P:

- Parenterální (především i.v.).

NÚ i KI:

- Nepodávat pro indukci (vyvolání) porodu (nesmí se podávat před porodem);
- Vyšší dávky → spazmy svalstva.
- Hypertenze, zvracení, cévní onemocnění, nemoci jater, ledvin.

Z + [®]:

- methylergometrin (*Methylergometrine*[®])

13.4.3 Uterotonika – prostaglandiny

Prostaglandiny urychlují zrání děložního hrdla, vyšší dávky vyvolávají kontrakci dělohy.

MÚ:

- Kontrakce gravidní, i negravidní dělohy.

I:

- Stimulace zrání děložního hrdla;
- Vyvolání kontrakcí dělohy u porodu, zástava poporodního krvácení;
- Vyvolání potratu (v kombinaci s antagonistou progesteronu mifepristonem).

NÚ:

- Silnější porodní bolesti (prostaglandiny zcitlivují vnímání bolesti).

Z + [®]:

- dinoprost (Prepidil[®], Prostin E2[®]) I: uvolnění děložního hrdla a vyvolání porodu
- carboprost (Prostin 15 M[®]) I: 2. volba po oxytocinu a ergometrinu na zástavu poporodního krvácení

13.4.4 Uterotonika – antagonisté progesteronu

MÚ:

- Blok progesteronových receptorů v placentě a děložní svalovině

I:

- Vyvolání potratu a menstruace.

Z + [®]:

- mifepriston (*Mifegyne*[®]) I: pro vyvolání potratu (v kombinaci s prostaglandiny)

13.5 Tokolytika

Tokolytika potlačují různými mechanismy kontrakce děložní svaloviny.

13.5.1 Tokolytika – Antagonisté oxytocinu

MÚ:

- Blokování receptorů oxytocinu v děloze = ↓ účinku oxytocinu ke stahům dělohy = relaxace dělohy.

NÚ:

- Nevolnost, zvracení.

Z + [®]:

- atosiban (*Tractocile*[®])

13.5.2 Tokolytika – antagonisté kalcia

Některé látky mohou kompetovat (soutěžit) s Ca^{2+} , čímž klesá konc. Ca^{2+} iontů, které jsou k dispozici pro svalový stah. Díky podobnosti k nim patří hlavně Mg^{2+} .

MÚ:

- Pokles konc. vápenatých iontů ve svalech → relaxace hladkých svalů dělohy.

NÚ:

- Útlum hladkých svalů i v GIT → nauzea, zvracení, zácpa, ↓ peristaltiky střev.

Z + [®]:

- síran hořečnatý i. v. (*Magnesium sulfát*[®])

13.5.3 Tokolytika – β_2 -sympatomimetika

β_2 -sympatomimetika stimulují děložní β_2 receptory sympatiku, což sníží kontrakce dělohy.

MÚ:

- β_2 stimulace receptorů dělohy → tokolýza (uvolnění děložní svaloviny).

I:

- Oddálení předčasného porodu;
- Zástava porodu, tlumení děložních stahů při porodu.

NÚ:

- Potencionální vliv na β_1 receptory srdce matky (tachykardie, palpitace) i plodu (tachykardie).

Z + [®]:

- hexoprenalin (*Gyniprat*[®])

14 Mužské pohlavní hormony, léčiva působící na mužské pohlavní ústrojí

Mužské pohlavní hormony (androgeny) se tvoří ve varlatech (v Leydigových buňkách), v menší míře také v nadledvinách. Hlavním zástupcem je testosteron a tvoří se z cholesterolu. Tvorbu stimuluje luteinizační hormon (LH) uvolňovaný z adenohipofýzy.

Androgeny jsou zodpovědné za správný vývoj pohlavních orgánů muže, rozvoj primárních a sekundárních pohlavních znaků (ochlupení, hlas, růst svalové hmoty a sexuální libido).

14.1 Léčiva poruch erekce

MÚ:

- Vazodilatace cév topořivých těles → ↑ přítok krve do penisu → erekce.

I:

- Erektální dysfunkce.

NÚ:

- Bolest hlavy, závratě, přechodné poruchy vidění.

KI:

- Kardiovaskulární choroby (riziko poklesu TK v důsledku vasodilatace → tachyarytmie).

Z + [®]:

- sildenafil (*Viagra*[®]), tadalafil (*Cialis*[®])

14.2 Léčiva benigní hyperplazie prostaty (BHP)

Benigní hyperplazie prostaty znamená nezhoubné (= benigní) zvětšení prostaty. Prostata je umístěna pod močovým měchýřem a prochází jí močová trubice. Zvětšená prostata tedy bude tlačit na močové cesty (= časté močení malého množství moči) a způsobovat zadržování moči v močovém měchýři (= ↑ riziko infekcí v moči), sevření močové trubice (= její zúžení).

14.2.1 Benigní hyperplazie prostaty (BHP) – α -sympatolytika

α -sympatolytika blokují α_1 -receptory v prostatě, což vyvolá relaxaci hladkých svalů prostaty. Uvolnění svalů sníží útlak močových cest.

MÚ:

- Blok α_1 -receptorů v prostatě → relaxace hladké svaloviny prostaty → snížení obstrukce (zúžení) a tlaku na močový měchýř.

Z +[®]:

- tamsulosin (*Omnice*[®])
- alfuzosin

14.2.2 Benigní hyperplazie prostaty (BHP) – bylinné extrakty

MÚ:

- Uváděny jsou protizánětlivé, antiedematózní účinky, antiandrogenní působení (tlumení syntézy dihydrotestosteronu), avšak efekt není zcela ověřen.

Z +[®]:

- extrakt z trpasličí palmy (*Serenoa repens*) a kopřivy (*Urtica dioica*)
Prostakan[®]

15 Látky ovlivňující imunitní systém

Imunitní systém můžeme popisovat a třídit dle různých kritérií a úhlů pohledů. Pro naši potřebu základního pochopení si funkce imunitního systému rozdělíme na nespecifické a specifické.

Nespecifická imunita přistupuje k cizorodým částicím v těle bez ohledu na to, o jakou cizorodou částici je jedná. Jinými slovy imunitní systém reaguje na všechny tělu cizorodé látky stejně, tedy nespecificky.

Do kategorie nespecifické imunity můžeme zařadit fixní makrofágy kůže a sliznic dutých orgánů, které tvoří nezastupitelné a účinné ochranné bariéry našeho těla. Dále lze do nespecifické imunity zařadit NK-buňky (z *angl. natural killers*), mobilní fagocyty (neutrofilů a monocytů) i enzymy produkované eosinofily a dalšími buňkami imunitního systému.

Specifická imunita na straně druhé registruje cizorodou částici a snaží se proti každé cizorodé makromolekule vyvinout ideální postup její eliminace. Reakce této složky imunitního systému se tedy snaží být specifická vždy na určitý podnět.

Mezi hlavní buněčné představitele specifické imunity řadíme B a T-lymfocyty a dále z B-lymfocytů vznikající plazmatické buňky produkující protilátky.

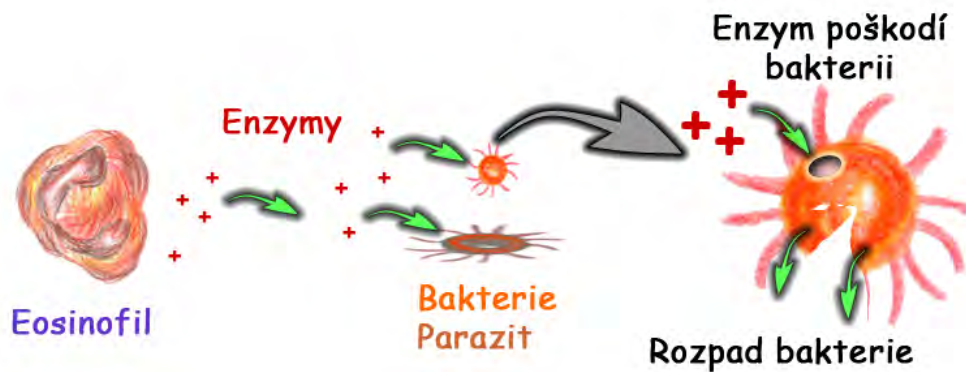
15.1 Buňky imunitního systému

Imunitní systém má ve svém arzenálu fagocytující buňky: neutrofilů, monocytů, fixní (tkáňové) makrofágy, které fagocytózou (pozřením) pohltnou cizorodé látky a rozloží je na neúčinné části, viz obr. 15.1.



Obr. 15.1 Fagocytóza (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)

Další skupinou jsou buňky s agresivními enzymy (např. eosinofily), jejichž enzymatický aparát vytvoří („prostřílí“) např. v membráně cizorodého mikroba otvory, kterými dojde k rozvratu jeho kontinuity a stability, viz obr. 15.2.



Obr. 15.2 Eosinofily (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)

Skupina NK-buněk, jsou velké granulární lymfocyty, které vznikají z lymfoidních progenitorových buněk (tedy stejně jako T a B lymfocyty). Jejich úlohou je likvidace buněk tělu vlastních, které byly napadeny buď virem, nebo u nich došlo k přeměně na nádorové buňky, viz obr. 15.3.



Obr. 15.3 NK-buňka (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)

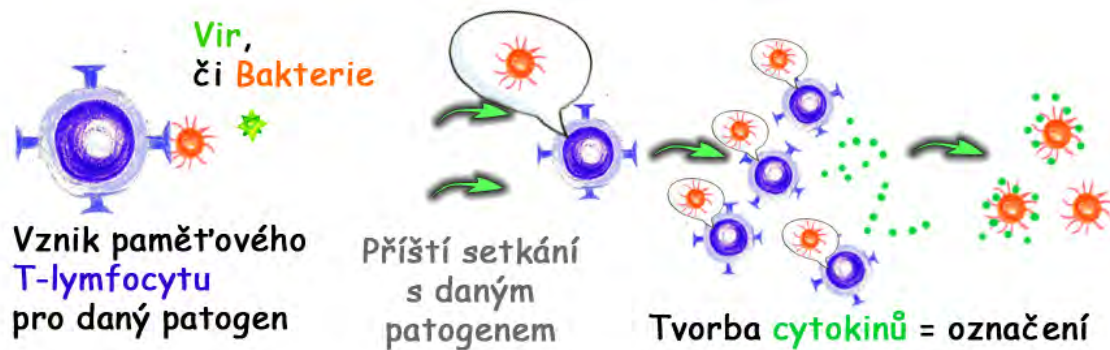
Pro jednoznačné odhalení cizorodých látek produkuje imunitní systém protilátky. B-lymfocyty se změnou na plazmatické buňky stanou producenty protilátek. Protilátky se váží na cizorodé látky v těle (označení, opsonizace). Cizorodé makromolekuly (→ antigeny) označené protilátkami jsou lépe rozpoznávány dalšími složkami imunitního systému (např. jsou rychleji fagocytovány), viz obr. 15.4.



Obr. 15.4 B-lymfocyt, plazmatická buňka, protilátky (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)

Další neméně významnou složkou imunitního systému jsou T-lymfocyty, jejichž úlohou je rozpoznání antigenu a zahájení odpovídající reakce na jeho přítomnost.

Pokud se tělo již s cizorodou látkou setkalo, tak mohlo dojít k zapamatování si vhodného postupu zneškodnění cizorodé látky. Tuto úlohu mají na starost paměťové T-lymfocyty, viz obr. 15.5.



Obr. 15.5 T-lymfocyty (volně dle Silbernagl, 2001, s. 42-59)

Na tomto principu si můžeme vysvětlit funkci očkování, která spočívá v prvním vystavení těla konkrétnímu mikroorganismu nebo jeho součásti, kdy si paměťové T-lymfocyty zafixují efektivní způsob, jak reagovat s těmito cizorodými částicemi.

V zásadě se může farmakologické ovlivnění funkce imunitního systému (→ imunomodulace) odvíjet ve směru:

- Imunomodulace = normalizace, nebo stimulace imunitního systému.
- Imunosuprese v případě jeho nadměrné funkce (autoimunitní onemocnění, alergie, potlačení reaktivity v transplantologii).

15.2 H₁ - antihistaminika

Součástí imunitních reakcí je uvolňování řady mediátorů. Jedním z nich je histamin, jehož účinky vedou k tvorbě otoku, překrvení, zvýšení teploty v daném místě, což má zefektivnit (zintenzivnit) obrannou reakci. Avšak v případě alergických reakcí může být tento účinek histaminu nadměrný a nežádoucí.

Antihistaminika jsou látky, které obsazením receptorů pro histamin potlačují alergickou reakci, čímž dochází ke zmírnění otoků, snížení prokrvení i tlumení imunity.

MÚ:

- Blok histaminových H₁ receptorů → tlumení alergické, zánětlivé, imunitní reakce.

I:

- Léčba alergií: alergická rýma, alergická konjunktivitida, kopřivka, angioedém, alergický exantém, anafylaxe (prudká šoková reakce), atopický ekzém, astma bronchiale;
- Terapie migrény, zvracení.

NÚ:

- GIT (bolest břicha, nauzea), sedace, závrať, hučení v uších, závrať, nespavost, bolest hlavy.

Z +[®]:

- cetirizin (Zyrtec[®], Zodac[®])
- levocetirizin (Xyzal[®])
- desloratadin (Aerius[®])

15.3 Imunosupresiva – glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou steroidní hormony (kortisol a kortikosteron) tvořené kůrou nadledvin, jejich tvorbu řídí adrenokortikotropní hormon (ACTH) předního laloku hypofýzy. Vznikají z cholesterolu, který je enzymaticky přeměněn na pregnenolol, z něj následně vzniká kortisol a také jiné steroidy. Z buněk nadledvin je kortisol uvolňován do krve, váže se na plazmatický globulin – transkortin, dále na plazmatický albumin a část je volná frakce. Krví se glukokortikoidy dostávají do cytoplazmy cílových buněk, ovlivňují expresi genů, transkripci v jádře, posttranskripční a posttranslační mechanismy v cytoplasmě.

Glukokortikoidy jsou jedněmi z nejúčinnějších protizánětlivých léků využívaných v terapii zánětlivých a imunopatologických onemocnění (mají protizánětlivé, protialergické, imunosupresivní a antiproliferativní účinky). Mají ovšem i řadu důležitých metabolických účinků (na glykémii, metabolismus lipidů aj.).

Hlavní účinky:

- Útlum imunitního systému, protizánětlivé působení:
 - snížení pro-zánětlivých cytokinů (např. IL-1, IL-6), tlumení T-lymfocytů;
 - stabilizují lysozomální membrány (z lysozomů se jinak uvolňují proteolytické enzymy, které stimulují zánět)
 - snížení propustnosti kapilár (nedochází k takovému uvolnění tekutin z cév a tvorbě otoků);
 - snížení fagocytózy (pohlcování mikrobů) i snížení migrace leukocytů do místa zánětu;
 - útlum horečky pomocí snížení cytokinů IL-1 (který jinak v mozku stimuluje termoregulační centrum – zvýšení teploty těla);
- Metabolické účinky:
 - katabolický (rozkladný) účinek na svaly a kosti → úbytek svalů (steroidní myopatie = rozklad proteinů ve svalech → úbytek svalů končetin → vyhublé končetiny), řídnutí kostí (osteoporóza) – útlum obnovy kostí → ↑ vylučování Ca²⁺ ledvinami a snižují jeho vstřebávání ve střevech (→ řídnutí kostí, poruchy růstu u dětí);
 - anabolický účinek (tvorba, syntéza) v játrech → ↑ glukózu a glykogen;

- ↑ glukoneogeneze v játrech (= tvorba glukózy z necukrů, hlavně z aminokyselin);
- ↓ využití glukózy tkáněmi → ↑ glykémie (steroidní diabetes) → z toho plyne ↑ inzulínu → jenž způsobí tvorbu zásob glykogenu v játrech a přeměnu Glc na tuky → hyperlipidémie (↑ ateroskleróza);
- redistribuce tuků → tuky se tvoří z nevyužívaných cukrů a ukládají se především v břiše, obličej, šíjí → „měsíčkový obličej, tučné břicho, buvolí šíje“;
- mineralokortikoidní působení = ↑ retence (zádrž) Na⁺ a tím i vody (→ hypertenze) a vyšší vylučování K⁺ (→ ↓ K⁺, otoky).

MÚ:

- ↓ imunity, zánětu, alergické reakce.

I:

- Nižší dávky mají protizánětlivý účinek, až dávky vyšší mají imunosupresivní účinek.
- Autoimunitní, alergická, zánětlivá onemocnění, nádorová onemocnění.

NÚ:

- NÚ především ve spojitosti s dlouhodobým užíváním.
- ↑ glykémie, nadváha, strie.
- ↑ TK.
- ↓ ochrany sliznic GIT → ↑ riziko žaludečního vředu, osteoporóza.

KI:

- Infekční choroby (mykózy, viry, TBC), až týdny po očkování.
- Akutní psychózy.
- Vředová choroba.
- Cukrovka závislá na inzulínu.
- Tromboembolické příhody.
- V těhotenství a laktaci až po posouzení lékařem.

Z +[®]:

- dexamethason (*Dexamed[®]*, *Fortecortin[®]*)
- methylprednisolon (*Medrol[®]*, *Metypred[®]*)
- prednison (*Prednison[®]*)
- hydrokortison (*Hydrocortison[®]*)

15.4 Imunosupresiva – inhibitory kalcineurinu

Kalcineurin je cytosolový enzym patřící mezi fosfatázy, který odpovídá za přemístění (translokaci) nukleárního faktoru aktivovaných T lymfocytů (NF-AT) z cytosolu do jádra.

Funkcí NF-AT je zabezpečení syntézy řady cytokinů T lymfocyty, zejména interleukinu 2, dále tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a dalších.

MÚ:

- Inhibice tvorby cytokinů účastnících se imunitních procesů.

Z + [®]:

- cyklosporin (*Cyclaid*[®], *Equoral*[®], *Sandimmun*[®])
- takrolimus (*Advagra*[®], *Prograf*[®], *Tacni*[®])

15.5 Imunosupresiva – inhibitory mTOR

Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) vykazují antiproliferační a imunosupresivní účinky.

MÚ:

- Blokování buněčného cyklu v pozdní G1/S fázi → blokování zrání (proliferace) T-lymfocytů.

Z + [®]:

- everolimus (*Certican*[®])

15.6 Imunosupresiva – monoklonální protilátky

15.6.1 Imunosupresiva – inhibitory TNF- α

TNF- α je cytokin uvolňovaný zejména aktivovanými makrofágy. Řadí se mezi proteiny (reaktanty) akutní fáze zánětu. Léčiva této skupiny neutralizují funkci TNF- α (např. syntézu prozánětlivých cytokinů) obsazením jeho receptorů na povrchu buněk.

Z + [®]:

- adalimumab (*Humira*[®])
- infliximab (*Inflektra*[®])
- etanercept (*Enbrel*[®])

15.6.2 Imunosupresiva – proti adhezním molekulám

Tato skupina blokuje adhezivní molekuly cévních stěn pro bílé krvinky, čímž dochází k blokování prostupu lymfocytů z krve do cílových tkání.

Z + [®]:

- natalizumab (*Tysabri*[®])

15.7 Imunosupresiva – antiproliferativní látky

15.7.1 Kyselina mykofenolová

Kyselina mykofenolová a její ester mofetil-mykofenolát potlačuje produkci buněk lymfoidní řady cestou narušení syntézy guanosinových nukleotidů. Dochází tak nejen k potlačení proliferace lymfocytů, ale i tvorby protilátek B lymfocyty a plazmatickými buňkami.

MÚ:

- Inhibice inosinmonofosfátdehydrogenázy – klíčového enzymu pro syntézu purinů a potlačení syntézy DNA.

Z +[®]:

- mykofenolová kyselina (*Cellcept[®]*, *Mycophenolate Mofetil[®]*, *Myfenax[®]*)

15.7.2 Imunosupresiva – imunosupresivní cytostatika

Cytostatický účinek lze ve farmakologii využít též pro účely imunosuprese. Cytostatika vyvolávají útlum všech rychle proliferujících buněk, včetně leukocytů.

Z +[®]:

- azathioprin (*Imuran[®]*)
- methotrexát (*Trexan[®]*)

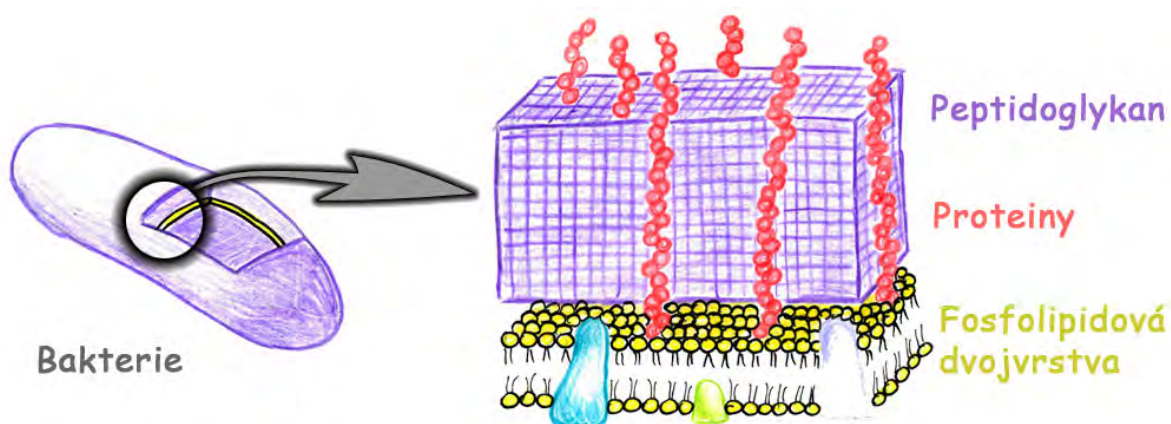
16 Antibiotika, protibakteriální látky (ATB)

Léčiva přírodního nebo syntetického původu, která inhibují růst bakteriálních původců infekčních onemocnění. Liší se antibakteriálním spektrem, což znamená, že působí zpravidla jen na určitou skupinu či druhy bakterií. Tato různorodá skupina má různé mechanismy účinku:

- Blokování stavby buněčné stěny bakterií; savčí buňky buněčnou stěnu nemají.
- Narušení již vytvořené stěny bakterií.
- Narušení syntézy bakteriální DNA.

Pro lepší pochopení indikace antibiotik je vhodné si připomenout rozdíl mezi G+ (grampozitivními) a G- (gramnegativními) bakteriemi, který spočívá v rozdílném složení buněčné stěny. Grampozitivní bakterie mají stěnu složenou z vrstvy peptidoglykanu (mureinu, polysacharid zesíťovaný peptidovými spoji), pod níž se nachází cytoplazmatická membrána (známá ze savčích buněk – fosfolipidová dvojvrstva), viz obr. 16.1.

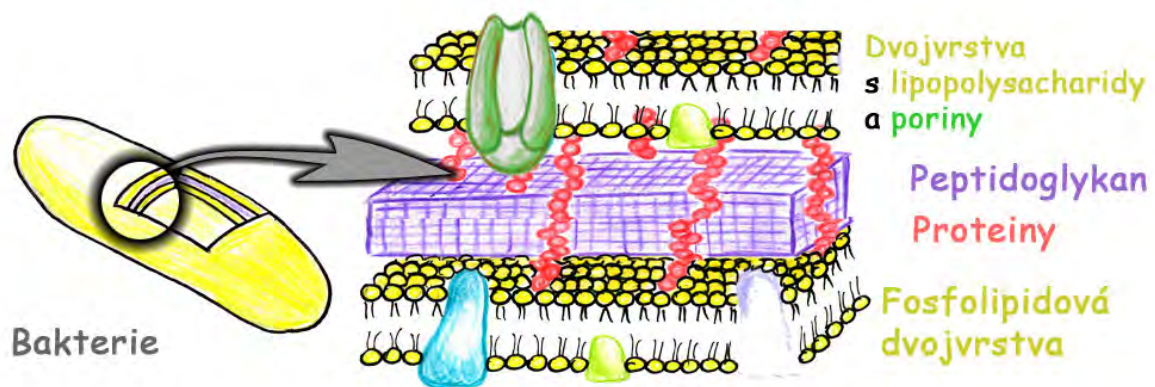
Mezi grampozitivní bakterie patří např. rody *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Listeria*, *Clostridium* *Corynebacterium* aj.



Obr. 16.1 Grampozitivní bakterie (volně dle Lüllmann, 2012, s. 250-267)

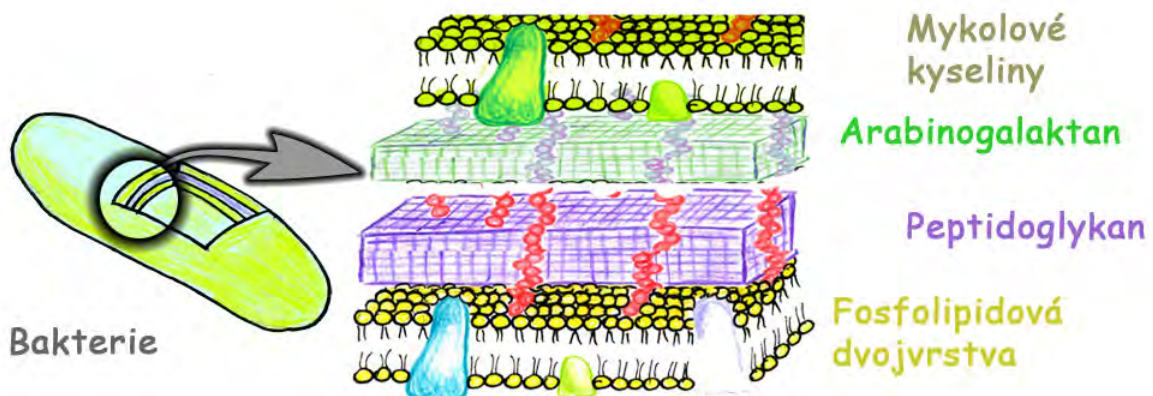
Gramnegativní bakterie se odlišují jinou stavbou buněčné stěny, neboť se u nich vyskytuje další vrstva – lipopolysacharidová dvojvrstva s poriny (kanály pro vstup malých molekul), která je lokalizována na povrchu bakterií, vně od peptidoglykanové vrstvy a cytoplazmatické membrány, viz obr. 16.2.

Mezi gramnegativní bakterie patří např. rody *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas* aj.



Obr. 16.2 Gramnegativní bakterie (volně dle Lüllmann, 2012, s. 250-267)

Další bakteriální skupinou jsou mykobakterie, které mají ještě složitější buněčnou stěnu. Disponují druhou fosfolipidovou dvojrstvou, která je složena z hydrofobnějších mykolových kyselin. Tyto mykolové kyseliny lze přirovnat k látkám na bázi vosku. Pod touto vrstvou je dále polysacharidová vrstva arabinogalaktanu A, a pod ní se nacházejí peptidoglykanová a cytoplazmatická membrána, viz obr. 16.3.



Obr. 16.3 Mykobakterie (volně dle Lüllmann, 2012, s. 250-267)

Mimo rámec uvedeného dělení bakterií podle stavby buněčné stěny lze zařadit ještě bakterie, které buněčnou stěnu nemají.

16.1 ATB β -laktamy

β -laktamy blokují tvorbu buněčné stěny (konkrétně vznik spojů mezi řetězci peptidoglykanů) bakterií. Peptidoglykanová stěna je typická u G+ bakterií, z tohoto důvodu budou mít β -laktamy vyšší účinek u této skupiny bakterií.

MÚ:

- Poškození buněčné stěny bakterií.

I:

- G+ bakterie (streptokoky, pneumokoky, meningokoky, gonokoky, stafylokoky), kmeny neprodukující beta-laktamázy.

NÚ:

- Nevolnost, průjem, alergické reakce (kopřivka, horečka, bolest kloubů, anafylaktický šok).

16.1.1 ATB β -laktamy, peniciliny – úzkospektré

Nejstarší a základní skupina penicilinů s užším antibakteriálním spektrem.

Z + [®]:

- benzylpenicilin zk. PEN G (*Penicilin G*[®])
P: i.v. podání, I: G+ bakterie, tonsilitida
- fenoxymethylpenicilin zk. PEN V (*Ospen*[®], *V-Penicilin*[®])
I: tonsilitida, infekce ve stomatologii
P: p.o. acidorezistentní, užívání po 6-8 h na lačno, sirup mít v chladu, protřepat

16.1.2 ATB β -laktamy, peniciliny – širokospektré

Širokospektré peniciliny mají účinek na širší spektrum bakterií, což nabízí jejich širší využití, ale mají i silnější vliv na mikroflóru GIT.

Z + [®]:

- ampicilin zk. AMP, p.o. (*Ampicilin*[®])
P: i.v., p.o., I: respirační a močové infekce
- amoxicilin zk. AMO (*Duomox*[®], *Ospamox*[®])
P: i.v., p.o., I: respirační a močové infekce
- azlocilin zk. AZL
- piperacilin (*Pipril*[®])

16.1.3 ATB β -laktamy + inhibitory beta-laktamáz

β -laktamázy jsou enzymy bakterií, které štěpí antibiotika s beta-laktamovou strukturou, čímž narušují účinek β -laktamových antibiotik. Mezi inhibitory beta-laktamáz patří kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam. Předpona co- značí kombinaci příslušného antibiotika s inhibitorem beta-laktamáz.

MÚ:

- β -laktamy (\rightarrow blok buněčné stěny) + inhibitory beta-laktamáz (brání štěpení β -laktamového ATB bakteriemi).

Z +[®]:

- co-amoxicilin (*Augmentin*[®], *Amoksiklav*[®], *Curam*[®])
P: i.v., p.o., I: respirační a močové infekce
- co-ampicilin (*Unasyn*[®])
I: respirační a močové infekce
- co-piperacilin (*Tazocin*[®])

16.1.4 ATB β -laktamy, cefalosporiny

Další skupina beta-laktamových ATB s mnoha zástupci (více než 40) se stejným mechanismem účinku jako peniciliny a větší odolností vůči beta-laktamázám.

Z +[®]:

- cefotaxim zk. CTX (*Cefotaxime*[®])
P: i.v., I: meningitida, sepse, vážné respirační a močové infekce
- ceftazidim zk. CTZ (*Fortum*[®])
- cefuroxim (*Zinnat*[®], *Xorimax*[®], *Axetine*[®])
- cefazolin (*Azepo*[®], *Cefazolin*[®])
- co-cefoperazon obsahující cefoperazon + sulbactam (*Sulperazon*[®])

16.1.5 ATB β -laktamy, karbapenemy a monobaktamy

I:

- Jde o skupinu rezervních antibiotik pro život ohrožující infekce, způsobených bakteriemi odolnými vůči jiným beta-laktamům. Vyznačují se vysokou odolností vůči beta-laktamázám.

Z +[®]:

- imipenem (*Tienam*[®])
- meropenem (*Meropenem*[®])
- aztreonam (*Cayston*[®])

16.2 ATB Aminoglykosidy

Aminoglykosidová ATB se vážou na 30 S podjednotku ribozomů a narušují syntézu proteinů. Znemožňují, aby se na mRNA vážala nesprávná tRNA → do proteinu se tedy začleňuje chybná AK → vzniká nefunkční protein.

MÚ:

- Blokování proteosyntézy.

I:

- G- bakterie.

P:

- Podání i.m., i.v., protože jde o silně polární polykationty.

NÚ:

- Poruchy sluchu (ototoxicita), poruchy ledvin (nephrotoxicita).

KI:

- Gravidita.

Z + [®]:

- gentamicin (*Gentamicin*[®])
- amikacin (*Amikin*[®])

16.3 ATB Chinolony, fluorochinolony

MÚ:

- Poškození syntézu DNA (blokádou enzymu odpovědného za správné splétání a rozplétání řetězců DNA v buňce).

I:

- Močové infekce;
- Těžké systémové (celotělové) infekce;
- Podávat před/s jídlem, u moč. infekcí nutný ↑ pitný režim.

NÚ:

- Průjem, dyspepsie, kožní alergie.

KI:

- Gravidita, děti (možné poškození chrupavek).

Z + [®]:

- norfloxacin (*Nolicin*[®])
- ofloxacin (*Zanocin*[®])
- ciprofloxacin (*Cifloxinal*[®], *Ciplox*[®], *Ciprinol*[®])

16.4 ATB Glykopeptidy

Peptidová ATB pro léčbu nejzávažnějších infekcí, u kterých nejsou účinná běžná ATB.

MÚ:

- Blok tvorby buněčné stěny.

I:

- Záložní ATB proti G+ bakteriím rezistentním k β-laktamům, lze i v graviditě.

P:

- Infúze.

NÚ:

- Hypersenzitivita (přecitlivělá reakce), poruchy sluchu (ototoxicita), poruchy ledvin (nefrotoxicita).

Z + [®]:

- vankomycin (*Edicin*[®])
- teikoplanin (*Targocid*[®])

16.5 ATB Makrolidy

Makrolidy se váží na větší podjednotku (50 S) ribozómu a inhibují translaci. Patří k málo toxickým ATB.

MÚ:

- Blok proteosyntézy.

I:

- G+ i G- bakterie, speciálně legionely, mykoplasmata, chlamydie;
- Lze použít u dětí i těhotných, nutno doužívat, jinak riziko vzniku rezistence;
- Alternativa k beta-laktamům.

NÚ:

- Dyspepsie, hepatitida, tachykardie, vratné poruchy sluchu (ototoxicita).

Z + [®]:

- klarithromycin (*Klacid*[®], *Fromilid*[®])
P: p.o., i.v., I: v kombinaci s IPP eradikace *Helicobacter pylori*, infekce dýchacích cest i atypické pneumonie
- spiramycin (*Rovamycine*[®])
- erythromycin (*Zineryl*[®]) kožní infekce = zevní roztok

16.6 ATB Tetracykliny (TET)

Tetracykliny se vážou na menší podjednotku (30 S) ribozómu a blokují vazbu tRNA na podjednotku → blok navazování AK do řetězce syntetizovaného proteinu.

MÚ:

- Blok proteosyntézy.

I:

- G+ i G- bakterie, i anaerobní (atypické pneumonie, tularémie, borrelióza).

NÚ:

- Dyspepsie, kumulace v kostech a zubech, riziko toxicity na játra, slinivku.

IL:

- Tvoří cheláty s vícemocnými ionty (např. mléko, antacida) → snížení střevní absorpce.

Z + [®]:

- doxycyklin (*Deoxymykoin*[®], *Doxybene*[®])
P: p.o., I: chlamydie, borelie, legionely, mykoplasmata
- tigecklin (*Tygacil*[®])

16.7 ATB Sulfonamidy

Pro přenos methylových zbytků při syntéze nukleových bází (tedy pro syntézu DNA, RNA) je nutná kyselina tetrahydrolistová (THL), kterou bakterie syntetizují z kyseliny p-aminobenzoové.

Sulfonamidy jsou strukturou podobné kyselině p-aminobenzoové (PAB), čímž kompetitivně inhibují enzym dihydropteroátsyntázu, který přeměňuje PAB na prekursor THL – kyselinu dihydrolistovou. Její další přeměnu na THL inhibuje jiné antibiotikum trimetoprim. Tato inhibice dvou po sobě jdoucích metabolických procesů se nazývá sekvenční blokáda.

Organismus člověka kyselinu listovou nesyntetizuje, musíme ji přijímat preformovanou potravou. Popsané enzymatické blokády se nemohou u lidí uplatnit tak, jako u bakterií a nemohou tedy syntézu nukleových bází v lidských buňkách významně ovlivnit.

MÚ:

- Inhibice tvorby bází pro syntézu nukleových kyselin.

I:

- G+ a G- (aerobní) bakterie.
Infekce močových cest, pneumocystová pneumonie, nokardióza.

P:

- Podávat s/po jídle, ↑ pitný režim, alkalizace moči (riziko krystalizace v kyselé moči).

NÚ:

- Kožní alergie, poruchy jater, ledvin, krvetvorby.

KI:

- Gravidita, děti do 2 měsíců věku.

Z + [®]:

- kotrimoxazol (*Biseptol*[®]) = sulfametoxazol a trimetoprim

16.8 ATB Linkosamidy

MÚ:

- Blok proteosyntézy.

I:

- Osteomyelitidy (patrně pro dobrý prostup do kostní tkáně);
- Stejně jako makrolidy lze indikovat v případě nesnášenlivosti penicilinů.

NÚ:

- Vymýcení GIT bakterií → rozmnožení patogeních kmenů → průjem, kolitida.

Z + [®]:

- klindamycin (*Dalacin C[®]*, *Klimicin[®]*)

16.9 ATB Nitroimidazoly

MÚ:

- Poškození DNA u anaerobních bakterií, citlivých prvoků.

I:

- Infekce způsobené anaerobními bakteriemi a některými prvoky.

NÚ:

- Bolest hlavy, nauzea, suchá ústa a kovová chuť, zvracení, průjem;
- CNS – toxicita (závrať, křeče, ataxie);
- Alergie, leukopenie (↓ bílých krvinek).

KI:

- Alkohol (hromadění toxického acetaldehydu vznikajícího při metabolismu ethanolu), těhotenství a kojení (pro poškození DNA).

Z + [®]:

- metronidazol (*Entizol[®]*, *Metronidazol[®]*)

16.10 ATB Nitrofurantoin

I:

- Lokálně na vaginální infekce;
- Rychle se vylučuje ledvinami → systémově na močové infekce (močové dezinficiens).

NÚ:

- Nauzea, hypersenzitivita, cholestatická žloutenka, neurologické komplikace (závrať, ospalost), nefrotoxicita (riziko u starších).

KI:

- Těhotné, novorozenci (kancerogenní riziko);
- Selhání ledvin.

®:

- *Furantoin*®

16.11 Ansamyciny

Ansamyciny jsou využívána jako antituberkulotika.

MÚ:

- Blok proteosyntézy.

I:

- Tuberkulóza (v kombinaci s dalšími antituberkulotiky);
- Legionelová pneumonie.

NÚ:

- Poškození jater, červené zbarvení moče, potu, slz, nevolnost, průjem.

LI:

- Indukce jaterních enzymů → selhání léčby léčivy metabolizovanými CYP450.

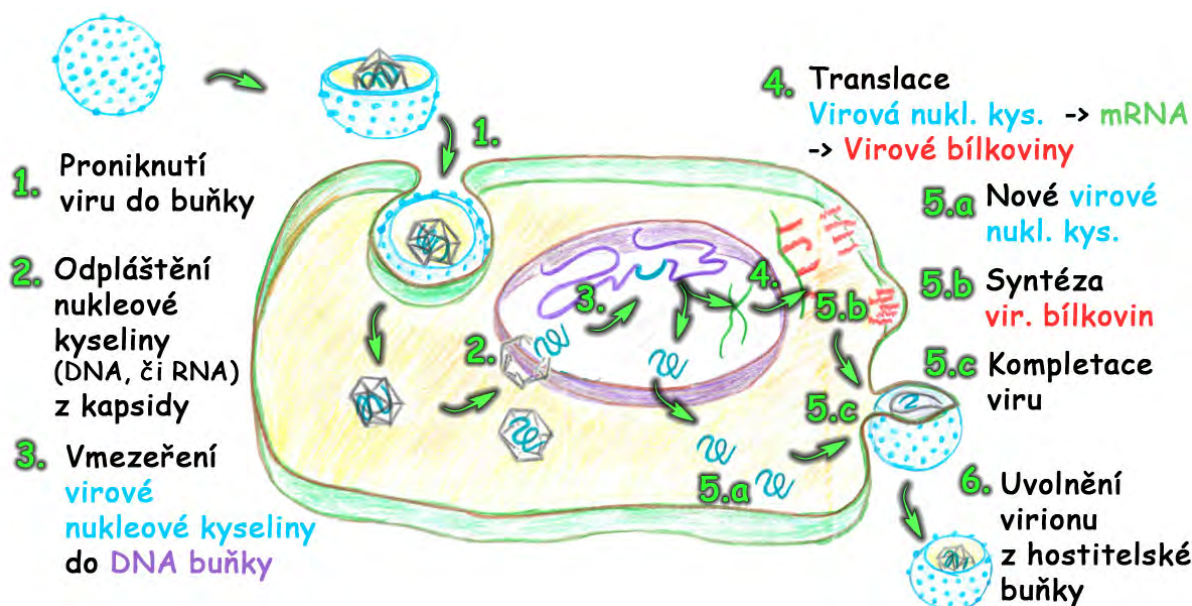
Z + ®:

- rifampicin, RFM (*Benemicin*®)

17 Antivirotika

Viry představují nebuněčné organismy, které nemají buněčný aparát potřebný k reprodukci (nemají jádro, ribozomy atd.), a proto musí pro množení využívat hostitelskou buňku (jsou tedy intracelulárními parazity). Vzhledem k tomu, že nemají vlastní, od lidských buněk odlišné metabolické systémy, je mnohem obtížnější nalézt specifické cíle pro zásah léčiv. Obecně je léčba řady virových infekcí méně úspěšná než zásahy proti bakteriálním infekcím.

Antivirotika jsou látky, které různými mechanismy blokují růst a pomnožení virů v hostitelské buňce. Životní cyklus viru v hostitelské buňce je uveden na obr. 17.1.



Obr. 17.1 Virus - životní cyklus (volně dle Lüllmann, 2012, s. 268-269)

Viry můžeme dělit na:

- DNA viry, u kterých je DNA viru v hostitelské přepsána do mRNA (replikace DNA polymerázou);
- RNA viry (retroviry), kde je RNA viru přepsána za pomoci reverzní transkriptázy do sekvence DNA.

Koncem sedmdesátých let minulého století byla do klinické praxe zavedena antivirotika typu acikloviru k profylaxi a léčbě onemocnění vyvolaných herpetickými viry. Léčebný benefit v případě chronické virové hepatitidy typu C ve srovnání s konvenčními interferony („nespecifická antivirotika“), případně kombinace interferon + ribavirin, byl dosažen zavedením inhibitorů proteázy v tomto století (r. 2011). Diskutovanou skupinou z hlediska benefitu jsou antivirotika u chřipkových infekcí, v případě oseltamiviru uvádí výrobce zkrácení onemocnění na 4,2 dne proti 5,2 dne u placebové skupiny. Jejich současný význam je proto spíše profylaktický a v podání rizikovým skupinám populace.

Na druhou stranu, velký význam má antivirová léčba infekce HIV (virus imunitní nedostatečnosti), při které lze dosáhnout velmi dobrých terapeutických výsledků a významně prodloužit život pacientů.

17.1 Antivirotika – maravirok

Blokuje navázání HIV na membránu lymfocytu (hostitelské buňky), viz fáze 1 v obr. 17.1.

MÚ:

- Blokuje jednu ze dvou cest, jakou se HIV dostává do buněk imunitního systému.

I:

- Léčba infekce HIV.

®:

- *Celsentri*®

17.2 Antivirotika – enfuvirtid

Blokuje průnik HIV membránou hostitelské buňky, viz fáze 1 obr. 17.1.

MÚ:

- Inhibicí membránového receptoru blokuje vstup HIV do lymfocytů.

I:

- HIV infekce.

®:

- *Fuzeon*®

17.3 Antivirotika – inhibitory odpláštění virionu

Léčivo interaguje s virovým proteinem, který je důležitý pro odpláštění viru. Zasahuje tedy na úrovni fáze 2 (obr. 17.1).

MÚ:

- Blok uvolnění RNA z virové částice.

I:

- Prevence chřipky A.

KI:

- Snížená funkce ledvin.

Z + ®:

- amantadin (*Viregyt*®)

17.4 Antivirotika – inhibitory DNA polymerázy

DNA polymeráza je enzym, který syntetizuje komplementární DNA řetězec při replikaci DNA.

Tato skupina léčiv kompetitivně inhibuje virovou DNA-polymerázu zasahuje tedy do fáze 3 (obr. 17.1).

MÚ:

- Blok replikace virové DNA.

I:

- Herpes simplex virus (HSV 1 či 2), Herpes zoster (pásový opar);
- Varicella zoster virus (VZV, plané neštovice);
- Cytomegalovirus (CMV).

Z +[®]:

- acyklovir (*Herpesin*[®], *Provirsan*[®], *Zovirax*[®])

17.5 Antivirotika – inhibitory reverzní transkriptázy

Jedná se o léčiva působící na specifickou skupinu RNA virů (retrovirů), pro jejichž replikaci je třeba přepis RNA → DNA.

Virovou RNA do DNA, která je včleněna do hostitelského genomu, přepisuje enzym reverzní transkriptáza, čímž následně může být v hostitelské buňce (podle virové DNA) syntetizována mRNA a virové proteiny.

Inhibitory reverzní transkriptázy tvoří vazbu kompetitivně, nebo nekompetitivně (výsledek je podobný) s reverzní transkriptázou, čímž inhibují její funkci. Inhibovaná reverzní transkriptáza už nepřepisuje virovou RNA na virovou DNA, viz blok fáze 3 (obr. 17.1).

MÚ:

- Blok syntézy virové DNA → nevznikají virové proteiny.

17.5.1 Antivirotika – inhibitor reverzní transkriptázy – nukleosidy

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy jsou falešné nukleosidy (syntetické obdoby přirozených nukleosidů = nukleové báze + cukr kompetitivně blokující reversní transkripci.

NÚ:

- Anémie, snížení bílých krvinek, neuropatie (poruchy nervů).

Z +[®]:

- lamivudin (*Lamivudin*[®], *Epivir*[®], *Zeffix*[®])
- tenofovir (*Tenofovir*[®], *Viread*[®])
- abakavir (*Ziagen*[®])
- entekavir (*Baraclude*[®])

- adefovir (*Hepsera*[®])
- zidovudin (*Retrovir*[®])

17.5.2 Antivirotika – inhibitor reverzní transkriptázy – nenukleosidy

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy sice nemají molekulární podobnost s nukleosidy, přesto však dovedou blokovat enzym reverzní transkriptázu. Tato léčiva blokují enzym nekompetitivně.

NÚ:

- Vyrážka, nauzea;
- Indukce CYP3A4 = zvýšený metabolismus léčiv (steroidních hormonů, warfarinu, statinů, BKK).

Z + [®]:

- rilpivirin (*Edurant*[®])
- efavirenz (*Efavirenz*[®])
- etravirin (*Intelence*[®])

17.6 Antivirotika – inhibitory retrovirové integrázy

Integráza je virový enzym, který zabudovává virovou DNA do hostitelské. Tato antiretrovirotika tedy zasahují do fáze 3 v obr. 17.1.

MÚ:

- Inhibice virové integrázy.

I:

- HIV infekce.

Z + [®]:

- raltegravir (*Isentress*[®])
- dolutergavir
- dolutegravir (*Tivicay*[®]), *Triumeq*[®])

17.7 Antivirotika – inhibitory proteázy

Jedná se o velmi důležitou skupinu antiretrovirotik, která značně přispěla k zvýšení účinnosti léčby pacientů s AIDS. Virová proteáza štěpí syntetizované nově vytvořené virové polyproteiny (dlouhé úseky) vzniklé při translaci na finální funkční virové proteiny (enzymy, strukturní proteiny). Léčiva ovlivňují fázi 5 v obr. 17.1. a blokují tak dokončení tvorby virových komponent.

MÚ:

- Inhibice vytvoření finálních složek virové částice.

I:

- HIV, hepatitida.

NÚ:

- Nausea, zvracení, průjem;
- Hepatotoxičita;
- Při dlouhodobém užívání hyperlipidémie, redispozice tuku v těle („bůvolí hrb“ na šíji) a inzulínová rezistence (hyperglykemie);
- Hepatotoxičita.

LI:

- Výrazná inhibice CYP450 v játrech → velmi významné interakce s jinými léčivými (statiny, opioidy, benzodiazepiny...).

Z +[®]:

- ritonavir (*Norvir*[®])
- simeprevir (*Olysio*[®])
- fosamprenavir (*Telzir*[®])
- atazanavir (*Reyataz*[®])
- darunavir (*Prezista*[®])
- boceprevir (*Victrelis*[®])

17.8 Antivirotika – inhibitory neuraminidázy

Neuraminidáza je enzym chřipkových virů nezbytný k uvolnění zralých virových částic (partikulí, virionů) z hostitelských buněk.

Inhibice (blokování) neuraminidázy inhibuje proces uvolňování virů, tedy zásah do fáze 6v obr. 17.1.

MÚ:

- Blokování uvolňování zralých virionů z hostitelských buněk.

I:

- Časné stadium (prvních 12h) chřipky A, B.

Z +[®]:

- oseltamivir (*Tamiflu*[®])
- zanamivir
- peramivir

17.9 Antivirotika – modulatory imunitní odpovědi – interferony

Na patogenní podnět produkují buňky (především imunitního systému) glykoproteinové obranné látky – interferony.

Interferony stimulují tvorbu protivirových proteinů, které poškozují viry.

MÚ:

- Stimulace obranné reakce proti virům.

I:

- Virová hepatitida typu B, C.

NÚ:

- GIT, kožní poruchy, leukopenie, neuropatie;
- Flu-like syndrom (příznaky podobné chřipce).

18 Anthelmintika

Látky proti parazitickým červům (červ je na rozdíl od prvoků vícebuněčný organizmus). Hlístice (*Nematodes*) představují nejpočetnější a z praktického hlediska nejvýznamnější kmen helmintů, kam patří především roup dětský (*Enterobius vermicularis*) a škrkavky (dětská – *Ascaris lumbricoides*, psí – *Toxocara canis* a kočičí – *Toxocara cati*). Méně častým zdrojem nákazy může být tenkohlavec lidský (*Trichocephalus trichium*) a měchovec lidský (*Ankylostoma duodenale*). Tenióza je infestace (*infesto* z lat. napadení) tasemnicemi (např. *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus* – tasemnice psí a další).

Z praktického hlediska rozlišujeme anthelmintika:

- Luminální, tzn. neabsorbující se z trávicího traktu či s biologickou dostupností nižší než 20 %, typickým představitelem je mebendazol.
- Systémová, vhodná k použití u tkáňových helmintóz (prazikvantel, ivermektin).

18.1 Anthelmintika – luminální

MÚ:

- Blokáda mikrotubulů (interakce s β -tubulinem) → mj. zábrana vstřebávání glukózy (Glc) přes Glc přenašeče = vyhladovění parazita.

I:

- Širokospektré anthelmintikum, hubí i larvální stádia a také vajíčka.
- Enterobióza (roup dětský), askarióza (škrkavka dětská), tenióza (tasemnice bezbranná).

NÚ:

- U cca 1% GIT potíže.

KI:

- 1. trimestr.

Z + [®]:

- mebendazol (*Vermox*[®])

18.2 Anthelmintika – systémová

18.2.1 Anthelmintika – systémová – prazikvantel

MÚ:

- Stimulace otevření napěťově řízených Ca-kanálů parazita → influx Ca^{2+} → ochrnutí až smrt parazita.

NÚ:

- Časté ale mírné GIT NÚ, závrať, bolest svalů, kloubů, horečka, vyrážka, hořká chuť.

Z +[®]:

- prazikvantel (*Cesol*[®])

18.2.2 Anthelmintika - systémová - ivermektin

MÚ:

- Zvýšení permeability membrán svalových a nervových buněk pro Cl⁻ ionty vede k hyperpolarizaci a následné paralýze a smrti parazita.

Z +[®]

- Ivermektin (*Biomec*[®], *Biomectin*[®], *Ivomec*[®])

19 Antiprotozoální látky

Protozoa (prvoci) jsou eukaryotické jednobuněčné organizmy. Nejčastějším protozoárním onemocněním mírného klimatického pásu je toxoplazmóza. Jejím původcem je výtrusovec *Toxoplasma gondii* a přirozeným rezervoárem kočka. Zdrojem nákazy však může být i neomytá zelenina. Lambliózy (giardiózy) jsou záněty tenkého střeva vyvolané bičíkovcem *Giardia lamblia* (také *intestinalis*) probíhající pod obrazem „cestovatelských“ průjmů či virové gastritidy (lidově „střevní“ chřipky). Trichomoniáza je onemocnění močopohlavních cest – především žen – způsobené bičenkou poševní (*Trichomonas vaginalis*). Vedle „klasických“ antiprotozoárních léčiv mají léčebný efekt i některá antibiotika, např. doxycyklin, klarithromycin a sulfonamidy (co-trimoxazol).

19.1 Antiprotozoální látky – nitroimidazoly

MÚ:

- Poškození DNA u anaerobních bakterií a protozoí.

I:

- Infekce způsobené anaerobní bakteriemi a prvoky.

NÚ:

- Bolest hlavy, nauzea, suchá ústa a kovová chuť, zvracení, průjem, CNS – toxicita (závrať, křeče, ataxie), alergie, leukopenie.

KI:

- Alkohol (hromadění toxického acetaldehydu vznikajícího metabolismem ethanolu);
- Těhotenství a kojení (riziko poškození DNA).

Z +[®]:

- metronidazol (*Entizol[®]*, *Metronidazol[®]*)

19.2 Antiprotozoální látky – nifuratel

MÚ:

- Není přesně znám.

I:

- Léčivo druhé volby (po metronidazolu) na trichomoniázu (bičenka poševní) pochvy či močové trubice.
- Urogenitální bakteriální, kvasinkové infekce.

Z +[®]:

- nifuratel (*Macmiror[®]*)

20 Antimykotika

Mikroskopické houby mohou být zdrojem postižení vnitřních orgánů (→ systémové mykózy), častěji pak sliznic a kůže. Časté jsou např. mykotické infekce nehtů (onychomykózy). Systémové a slizniční mykózy jsou častější u novorozenců, zvláště pak u „oslabeného“ organismu (imunodeficitní stavy), např. během cytostatické a imunosupresivní léčby apod.

Stavba buněk hub se významně odlišuje od lidských buněk, neboť mají buněčnou stěnu, jejíž důležitou součástí jsou beta-glukany a cytoplazmatickou membránu, která obsahuje namísto cholesterolu ergosterol.

20.1 Antimykotika – polyenová

Polyenová antimykotika interagují s ergosterolem v buněčné stěně hub a vytváří v ní póry, čímž dochází ke zvýšení propustnosti (permeability) buněčné stěny a ztrátám iontů z buněk.

MÚ:

- Zvýšení propustnosti buněčné stěny mykotických buněk.

KI:

- Oční aplikace, první trimestr gravidity.

Systémově Z + [®]:

- amfotericin B (*Abelcet*[®]) i.v. antimykotikum
I: život ohrožující systémové mykotické infekce
NÚ: neuro a nefrotoxicita

Lokálně Z + [®]:

- nystatin (*Macmiror complex*[®] je nystatin + nifuratel), I: vaginální kandidózy
- natamycin (*Pimafucin*[®], *Pimafucort*[®])

20.2 Antimykotika – azolová

Azolová antimykotika blokují jeden z mezikroků při syntéze ergosterolu. Tato léčiva inhibují enzym C14-alfa-demetylázu (jde o jeden z cytochromů P450), která zajišťuje demetylaci lanosterolu.

MÚ:

- Inhibice syntézy ergosterolu – narušení funkce buněčné stěny mikroskopických hub.

NÚ:

- Inhibitory CYP3A4 (= pomaleji se odbourávají substráty CYP3A4) → ↑ účinek např. warfarinu, statinů.

20.2.1 Antimykotika – imidazolová

Celá řada těchto většinou starších azolových antimykotik se používá lokálně pro léčbu povrchových kožních a slizničních (např. vaginálních) mykóz.

Z +[®]:

- lokálně podávaný bifonazol (*Canespor*[®])
- lokálně podávaný klotrimazol (*Canesten*[®], *Clotrimazol*[®], *Mikonazol*[®])
- lokálně podávaný ketokonazol (*Nizoral*[®])

20.2.2 Antimykotika – triazolová

Novější, účinnější azolová antimykotika pro systémovou léčbu i nejzávažnějších systémových mykóz (kandidóza, aspergilóza) a systémovou léčbu kožních mykotických onemocnění.

Z +[®]:

- systémově užívaný flukonazol, též psán fluconazol (*Fluconazol*[®], *Diflucan*[®])
inhibitor CYP2C9
- systémově užívaný itrakonazol (*Prokanazol*[®], *Sporanox*[®])
- posakonazol (*Noxafil*[®])
- vorikonazol (*Vfend*[®], *Vorikonazol*[®])

20.3 Antimykotika – echinokandiny

Inhibice syntézy beta (1,3)-D-glukanu, který je součástí buněčné stěny vláknitých hub a kvasinek.

MÚ:

- Blokování syntézy buněčné stěny.

I:

- Záložní antimykotika – i.v. léčba systémových aspergilóz a kandidóz rezistentních na amfotericin B a azolová antimykotika.

Z +[®]:

- kaspofungin (*Cancidas*[®])
- micafungin (*Mycamine*[®])

20.4 Antimykotika – allylaminová

Léčiva z této skupiny se používají především pro lokální a systémovou léčbu onychomykóz (mykóza nehtů), ale i lokálně pro léčbu kožních mykóz.

MÚ:

- Inhibice enzymu skvalenepoxidázy podléjícím se na syntéze ergosterolu
→nedostatek ergosterolu a hromadění skvalenu v buněčné stěně hub.

KI:

- Děti do 12 let.
- Opatrnost gravidita, laktace, poruchy jater, ledvin.

Z +[®]:

- systémově i lokálně podávaný terbinafin (*Lamisil[®]*, *Terbistad[®]*, *Terfimed[®]*)
- lokálně podávaný naftifin (*Exoderil[®]*)

20.5 Antimykotika - morfolinová

MÚ:

- Snížení syntézy ergosterolu.

I:

- Lak na nehty.

Z +[®]:

- lokálně podávaný amorolfín (*Loceryl[®]*)

20.6 Antimykotika - pyridinová

Ciklopirox (ciclopirox), pyridinové antimykotikum, užitečný k terapii *tinea capitis* (mykózy vlasové části hlavy), jako šampon.

I:

- Mykózy vlasů, onychomykózy.

Z +[®]:

- lokálně podávaný ciclopirox, též psán ciklopirox (*Batrafen[®]*, *Polinail[®]*, *Stieprox[®]*)

21 Dezinficiencia, antiseptika

Antiseptika jsou látky s antimikrobiálním účinkem aplikovaná na živou tkáň.

Dezinficiencia jsou látky s antimikrobiálním účinkem používaná k odstranění mikrobiální kontaminace na neživých předmětech (dezinfekce nástrojů, povrchů apod.).

4-chlorfenol, 4-chlorxylenol, hexachlorofen, chlorhexidin

- S: dezinficiencia, antiseptika – deriváty fenolu
- MÚ: denaturace (změna struktury) bílkovin (→ nefunkčnost bílkovin) mikroorganismů
- I: antiseptikum operační lokality, mytí rukou

formaldehyd

- MÚ: denaturace (změna struktury) bílkovin (→ nefunkčnost bílkovin) mikroorganismů
- I: jen dezinfekce povrchů, protože silně dráždí

ethanol

- MÚ: denaturace (změna struktury) bílkovin (→ nefunkčnost bílkovin) mikroorganismů
- účinná koncentrace by měla být 70% (vyšší, či nižší koncentrace jsou méně účinné)

kyselina boritá (*acidum boricum*)

- povrchové antiseptikum, KI: těhotenství

kyselina benzoová (*acidum benzoicum*) a její estery

- kyselina benzoová využívána v potravinářství
- jako konzervanty léčiv užívány její estery – parabeny (methylparaben, propylparaben)

peroxid vodíku 3% roztok

- I: lokální antiseptikum

manganistan draselný 0,02-0,05% roztok

- I: lokální antiseptikum

kyselina peroctová (peroxyoctová) 0,2% roztok

- I: Dezinficiens předmětů
- ®: *Persteril*®

povidon-jod

- povidon-jod (povidonum iodatum, PVPI) je komplexem jodu a polyvinylpyrrolidonu (PVP)
- I: všestranně a četně využívané antiseptikum

sloučeniny stříbra

- Např. targesin je koloidně vázané stříbro

mýdla sodná (sapo medicinalis) a draselná (sapo kalinus)

- mechanické očištění povrchu, tkáně, mírný dezinfekční a antiseptický účinek

22 Cytostatika, antineoplastika

Zhoubné bujení lze charakterizovat jako nekontrolovanou proliferaci (→ nadměrné množení) nezralých buněk. Zhoubné (maligní) nádory se vyznačují invazivním růstem, především tvorbou dceřiných metastáz. Volba terapeutického postupu závisí na typu nádoru a na stadiu jeho rozvoje.

Obecně můžeme rozlišit léčbu (→ chemoterapii) na:

- kurativní, směřující k vyléčení pacienta (např. u akutní lymfatické leukémie, karcinomu varlete, Hodgkinovy choroby, choriokarcinomu),
- adjuvantní, podání cytostatik po chirurgickém odstranění nádoru s cílem omezit vznik mikrometastáz,
- neoadjuvantní, s podáním cytostatik před chirurgickým zákrokem s cílem dosažení operability (zmenšení tumoru a jeho metastáz např. u karcinomu prsu s metastázami v lymfatických uzlinách v podpaží),
- paliativní, vedoucí ke zmírnění symptomů vyvolaných nádorem s cílem zlepšení kvality života nemocného,
- konkomitantní v případě podání cytostatik současně s radioterapií (→ radiochemoterapie) s cílem zvýšit radiosenzitivitu nádorových buněk; lze i v režimu neo- či adjuvantním obvykle v intervalu podání cytostatika 8 – 48 hodin před či po ozáření pacienta.

Na základě odpovědi pacienta na léčbu rozeznáváme:

- Kompletní remisi, kdy dojde k úplnému vymizení tumoru a potvrzení kompletní remise použitím všech současných diagnostických postupů;
- parciální remisi s přibližně 50% zmenšením nádoru (nemusí být spojena s prodloužením života);
- bezpříznakové období: interval mezi ukončením terapie a novým objevením známek tumoru;
- celkové přežití: období od stanovení diagnózy do úmrtí pacienta.

Z hlediska mechanismu účinku lze rozlišit tři základní možnosti zásahu „konvenčních“ cytostatik:

- Inhibice syntézy nukleových kyselin (→ antimetabolity);
- narušení funkce již syntetizovaných nukleových kyselin (alkylační cytostatika, inhibitory topoizomerázy, interkalační cytostatika a látky štěpící DNA);
- inhibice mitózy – narušení mikrotubulární struktury v průběhu mitózy (vzniku dceřiných buněk) inhibicí polymerace a depolymerace, narušením syntézy proteinů či kombinací těchto mechanismů;
- ovlivnění cytoplazmatických receptorů (hormony a jejich antagonisté).

Nové možnosti protinádorové terapie představuje cílená léčba monoklonálními protilátkami, které působí na receptory exprimované na povrchu nádorových buněk, či

antiangiogenní léčba potlačující novotvorbu cév nezbytnou pro růst nádoru. Další možnost představuje inhibice enzymů (např. inhibice cyklindependentních kináz, proteasomů atd.) s cílem aktivovat či urychlit apoptózu nádorových buněk.

Vzhledem k standardně vysokodávkové („útočné“) chemoterapii a častým lékovým kombinacím je nutno počítat se zvýšenou frekvencí nežádoucích účinků.

22.1.1 Obecné nežádoucí účinky cytostatik, antineoplastik

Nejvyšší výskyt nežádoucích účinků cytostatik a antineoplastik je u tkání s vysokým dělením, regenerací (krev, GIT sliznice, kůže, játra, vlasové folikuly).

22.1.2 Vliv na krev – myelotoxicita

Toxicita cytostatik pro kostní dřeň může vést k úbytku leukocytů, trombocytů a v poslední řadě i erytrocytů.

Možná řešení jsou granulocyty stimulující látky (filgrastim, pegfilgrastim), antianemika (železo, kyselina listová, pyridoxin – vit. B₆).

22.1.3 Vliv na GIT – GIT toxicita

Poruchy regenerace sliznic a z toho plynoucí zvracení, nevolnost, sucho úst (xerostomie), poškození slinných žláz. Pokles ústní imunity (mukositida – mykózy ústní dutiny). Dráždění centra zvracení (chemorecepční spouštěcí zóna, CHSZ) v mozku.

Možným řešením zvracení jsou antiemetika, např. setrony.

22.1.4 Vliv na kůži – alopecie

Poruchy hojení ran. Kožní toxicita podobná akné (vhodné promastit, hydratovat), olupování kůže dlaní rukou a plosek nohou (opět promazávat, chránit), změny na nehtech. Reverzibilní (vratné) padání vlasů, chlupů, řas u některých chemoterapeutik a radioterapie, protože vlasový folikul je místem intenzivního dělení buněk.

22.1.5 Vliv na rozmnožovací soustavu – reprodukční toxicita

Inhibice spermatogeneze, oogeneze, teratogenita.

22.1.6 Ostatní

Neurotoxicita (poruchy nervů), nefropatie (poruchy funkce ledvin), mutagenita, teratogenita, u některých vyšší riziko leukemie (sekundární kancerogenita).

22.2 Klasická cytostatika

22.2.1 Cytostatika – alkylační látky

Alkylací vznikají kovalentní (pevné) vazby v řetězci DNA, čímž je znemožněna její funkce.

22.2.1.1 Cytostatika – alkylační látky – alkansulfonáty

MÚ:

- Reaktivní methylový radikál (CH_3^\bullet) se nevratně váže na DNA.

NÚ:

- Inhibice tvorby krevních buněk;
- Neplodnost.

Z:

- busulfan (*Myleran*[®], *Busilvex*[®])

22.2.1.2 Cytostatika – alkylační látky – dusíkaté yperity

MÚ:

- Tvoří cyklické aminové ionty, které jsou silnými alkylačními činidly.

NÚ:

- Nechutenství, nauzea, silné zvracení, průjem, ztráta vlasů, poruchy kostní dřeně, neplodnost.
- Toxický metabolit cyklofosfamidu, akrolein způsobuje hemoragickou cystitidu (poškození sliznic močových cest).

Z + [®]:

- cyklofosfamid
- chlorambucil (*Leukeran*[®])
- ifosfamid (*Holoxan*[®])
- melfalan (*Alkeran*[®])

22.2.1.3 Cytostatika – alkylační látky – triaziny, tetraziny

MÚ:

- Mění se na účinný methyldiazoniový ion, jenž působí jako alkylační látka.

NÚ:

- Nauzea a silné zvracení, hemolytická anemie, s alkoholem disulfiramová reakce.

Z + [®]:

- dakarbazin (*Dacarbazine*[®]) MÚ: antimetabolit i alkylační látka

22.2.1.4 Cytostatika – alkylační látky – deriváty nitrosomočoviny

MÚ + I:

- Mění se na účinný methyldiazoniový ion, jenž působí jako alkylační látka. Prostupují přes HEB (hematocefalickou bariérou).
- I: Nádory mozku, míchy.

NÚ:

- Silný pozdní útlum kostní dřeně.

Z + [®]:

- karmustin
- lomustin

22.2.1.5 Cytostatika – alkylační látky – komplexy platiny

MÚ:

- Rozštěpení, nebo naopak nevratná (kovalentní) vazba jednotlivých vláken DNA na sebe.

NÚ:

- Nevolnost, zvracení, poruchy krevetvorby, anémie, poškození ledvin (nefrotoxicita), poruchy sluchu (ototoxicita), poruchy nervů (neuropatie), neplodnost.

Z + [®]:

- cisplatina (*Cisplatin*[®])
- karboplatina (*Carboplatin*[®], *Cycloplatin*[®])
- oxaliplatina (*Oxaliplatin*[®])

22.2.2 Cytostatika – antimetabolity

Antimetabolity jsou molekuly podobné přirozeným látkám, které jsou potřebné pro syntézu DNA. Mohou se zabudovávat do řetězce DNA (analoga bází) a vznikají tak nesprávné nukleové kyseliny, čímž vzniká nefunkční a chybná genetická informace.

22.2.2.1 Cytostatika – antimetabolity – antagonisté kyseliny listové

MÚ:

- Strukturou podobný kyselině listové, čímž zablokuje enzym dihydrofolát reduktázu, čímž je narušena syntéza nukleových bází (purinů a deoxythymidin monofosfátu – dTMP).

NÚ:

- Útlum kostní dřeně;
- Poruchy obnovy sliznic: ústní vřídka, postižení GIT sliznic, záněty plic.

IL:

- V ledvinách soutěží ve vylučování do moči s antiflogistiky, peniciliny = ↑ konc. methotrexátu.

Z +[®]:

- methotrexát (*Methotrexate*[®], *Metobject*[®])

22.2.2.2 Cytostatika – antimetabolity – analoga purinových bází

MÚ:

- Analoga purinů zablokují enzymy při tvorbě purinů → poškození syntézy DNA.

NÚ:

- Poškození kostní dřeně, GIT, jater, slinivky břišní (pankreatitida).

IL:

- Allopurinol (blokuje xanthinoxidázu, která puriny metabolizuje na kyselinu močovou), čímž ↑ konc. purinových cytostatik.

Z +[®]:

- azathioprin (*Azathioprin*[®], *Imuran*[®], *Imasup*[®])
- 6-merkaptopurin (*Puri-nethol*[®]) se v těle mění (= proléčivo) na azathioprin
- thioguanin (*Lanvis*[®])
- fludarabin (*Fludarabin*[®], *Fludara*[®])
- dakarbazin (*Dakarbazin*[®]) MÚ: antimetabolit i alkylační látka

22.2.2.3 Cytostatika – antimetabolity – analoga pyrimidinových bází

MÚ:

- Analoga pyrimidinových bází zablokují enzymy, které syntetizují DNA.

NÚ:

- Poškození kostní dřeně, GIT, jater.

Z +[®]:

- 5-fluorouracil (*Fluorouracil*[®])
- kapecitabin (*Xeloda*[®]) se v těle mění (= proléčivo) na fluorouracil
- cytarabin (*Cytosar*[®], *Depocyte*[®])
- gemcitabin (*Citegin*[®], *Gemcirena*[®], *Gemzar*[®])

22.2.2.4 Cytostatika – antimetabolity – hydroxyurea

MÚ:

- Snížení tvorby DNA bílých krvinek [blok ribonukleosid difosfát reduktázy, potřebné pro vznik nukleových bází].

Z:

- hydroxyurea

22.2.3 Cytostatika – inhibitory mitózy

Mitóza je dělení buněk, při kterém je mateřská buňka rozdělena na dvě dceřiné s identickou DNA. Antimitotické látky blokují procesy tohoto buněčného dělení.

22.2.3.1 Cytostatika – inhibitory mitózy – deriváty vinka alkaloidů

Vinka alkaloidy pocházející původně z barvínkovce růžového (*Cararanthus roseus*, *Vinca rosea*).

MÚ:

- Blokování tvorby mikrotubulů z tubulinu při dělení buněk = inhibice tvorby mitotického vřeténka
Mikrotubuly a mikrofilamenta si můžeme představit jako pomyslné lešení, či kosterní soustavu buňky. Drží totiž buňku pohromadě. Při dělení buněk, pro potřebu rozdělení původní buňky na buňky dceřiné, dochází k jejich přeskupování.

NÚ:

- Nevolnost, zvracení.
- Neurotoxicita (poruchy nervových přenosů, především vinkristin) a z toho plynoucí poruchy motoriky prstů, zácpa, svalové křeče, úzkosti, poruchy kostní dřeně.

Z +[®]:

- vinblastin (*Vinblastin*[®])
- vinflunin (*Javlor*[®])
- vinkristin (*Vinkristine*[®])
- vinorelbin (*Navelbine*[®], *Navirel*[®])

22.2.3.2 Cytostatika – inhibitory mitózy – taxany

Taxany pocházející původně z kůry tisů (*Taxus brevifolia*, *Taxus baccata*).

MÚ:

- Blokování rozpadu (depolymerizace) mikrotubulů → blokování formování mitotického vřeténka
→ znemožnění rozdělení buňky při dělení buněk.

NÚ:

- Myelosuprese (útlum kostní dřeně), periferní neuropatie (poruchy nervů), hypersenzitivní (přecitlivělá alergická) reakce, bradykardie, hypotenze.

Z +[®]:

- docetaxel (*Docetaxel*[®])

- paklitaxel (*Taxol*[®], *Paclitaxel*[®], *Abraxane*[®])
- kabazitaxel (*Jevtana*[®])

22.2.4 Cytostatika – interkalační látky

Interkalace DNA je definována jako vmezezení dané látky mezi dvě vlákna DNA.

22.2.4.1 Cytostatika – interkalační látky – antracykliny

MÚ:

- Interkalace DNA → zlom DNA.

NÚ:

- Kardiotoxicita (většinou ireverzibilní → poruchy rytmu, kardiomyopatie), plicní fibróza, kancerogenita, mutagenita.

Z +[®]:

- doxorubicin (*Adriblastina*[®], *Caelyx*[®])
- bleomycin (*Bleomedac*[®])
- epirubicin (*Epimedac*[®], *Farmorubicin*[®])
- idarubicin (*Zavedos*[®])

22.2.4.2 Cytostatika – interkalační látky – antrachinony

MÚ:

- Interkalační cytostatikum.

NÚ:

- Poruchy krvetvorby.

Z +[®]:

- mitoxantron

22.2.4.3 Cytostatika – interkalační látky – aktinomyciny

MÚ:

- Interkalační cytostatikum.

NÚ:

- Zvracení, poruchy kostní dřeně, atrofie uzlin, nekrózy kůže.

Z +[®]:

- aktinomycin D
- plikamycin

22.2.4.4 Cytostatika – interkalační látky – polypeptidy

Cytostatika odvozena od polypeptidových antibiotik.

MÚ:

- Interkalační cytostatikum.

NÚ:

- Zvracení, padání vlasů.

Z +[®]:

- peplomycin

22.2.5 Cytostatika – inhibitory topoizomerázy

Topoizomerázy jsou enzymy, které rozvolňují (rozplétají) dvoušroubovici na jednotlivá vlákna a přestřihávají DNA.

Topoizomeráza I přestřihává a následně zaceluje pouze jedno vlákno DNA. Topoizomeráza II činí totéž, ale na obou vláknech DNA.

22.2.5.1 Cytostatika – inhibitory topoizomerázy I – kamptoteciny

MÚ:

- Vazbou na topoizomerázu I nedochází ke spojení jednoho rozpojeného vlákna DNA. Následuje apoptóza buňky.

NÚ:

- Myelosuprese (útlum kostní dřeně).

Z +[®]:

- topotekan (eliminace ledvinami)
- irinotekan (metabolizován CYP 3A4)

22.2.5.2 Cytostatika – inhibitory topoizomerázy II – podophylotoxiny

MÚ:

- Inhibice topoizomerázy II.

NÚ:

- Zvracení, poruchy krvetvorby, padání vlasů.
- U vysokých dávek jaterní toxicita.
- Dlouhodobě riziko leukémie.

Z +[®]:

- etoposid (*Etoposide*[®])
- teniposid

22.2.6 Cytostatika – inhibitory proteosyntézy

Proteosyntéza = syntéza proteinů z aminokyselin. Tento proces zahrnuje transkripci (přepis DNA na mRNA) a translaci (syntéza proteinu dle mRNA předlohy pomocí tRNA a aminokyselin).

22.2.6.1 Cytostatika – inhibitory proteosyntézy – asparagináza

Zablokování enzymu asparaginázy způsobí nedostatek aminokyseliny asparagové, kterou leukemické buňky potřebují ke svému růstu.

MÚ:

- Inhibice proteosyntézy → blokování růstu nádorové buňky.
- Nepůsobí útlum kostní dřeně ani GIT potíže.

NÚ:

- Poškození jater, ledvin, slinivky břišní (pankreatitidy), snížená krevní srážlivost.

22.3 Cílená protinádorová léčiva

22.3.1 Cytostatika – inhibitory proteinkináz

Proteinkinázy jsou cytosolové enzymy zapojené do signálních drah řady receptorů; jejich vlastní funkce spočívá v přenosu fosfátové skupiny z ATP na aminokyseliny cílových proteinů, např. u tyrozinkináz je to tyrozin.

MÚ:

- Inhibice proteosyntézy → blokování růstu nádorové buňky.

Z +[®]:

- imatinib (*Glivec*[®])
- erlotinib
- gefitinib

22.3.2 Cytostatika – monoklonální protilátky

Tělem (konkrétně plazmatickými buňkami a B-lymfocyty) vytvářené protilátky mají za úkol stimulovat imunitní reakce proti specifickému antigenu.

Monoklonální protilátky pro terapii maligních nádorů jsou vždy namířeny proti určitému povrchovému proteinu, který nádorová buňka exprimuje v hojné míře. Jsou připravovány postupy genetického inženýrství, kde jako předloha byl použit jeden buněčný klon bílé krvinky, čímž je docíleno naprosto cíleného účinku, prakticky proti jedné cílové struktuře (např. receptoru).

Mechanismy účinku jednotlivých protilátek se liší, zahrnují např. indukci apoptózy, T-buňkami zprostředkovanou cytotoxickou reakci.

MÚ:

- Inhibice proliferace nádorových buněk a patrně stimulace apoptózy (programované buněčné smrti), následně protilátkami zprostředkovaná cytotoxicita, komplementem zprostředkovaná cytotoxicita.

NÚ časté u protilátek:

- Příznaky podobné chřipce (třesavka, nevolnost, horečka).
- Vzácněji se vyskytne bronchospasmus, pruritus (svědění) až urtica (kopřivka).

22.3.2.1 Cytostatika – monoklonální protilátky – cetuximab

Receptor epidermálního růstového faktoru, EGRF, případně jeho varianta HER (receptor lidského epidermálního růstového faktoru) je exprimován na membránách některých nádorových buněk (typickým příkladem je kolorektální karcinom). Aktivace EGRF vede k proliferaci nádorových buněk a relapsu onemocnění.

MÚ:

- Protilátka proti EGRF/HER

NÚ:

- Vyrážka.

®:

- *Erbix[®]*

22.3.2.2 Cytostatika – monoklonální protilátky – trastuzumab

MÚ:

- Vysoká afinita k HER2 receptoru (exprimován u karcinomu prsu žen).

NÚ:

- Vazba i na buněčné proteiny srdečních buněk → stimulace imunity → kardiomyopatie.

®:

- *Herceptin[®]*, *Kadcyla[®]*

22.3.2.3 Cytostatika – monoklonální protilátky – bevacizumab

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) řídí růst cév.

MÚ:

- Protilátka proti VEGF → snížení novotvorby cév nádoru → zhoršená dodávka živin pro růst nádoru.

®:

- Avastin®

22.3.2.4 Cytostatika – monoklonální protilátka – rituximab

CD20 je označení pro molekulu, která se vyskytuje pouze na povrchu B-lymfocytů. Tohoto faktu lze využít u nádorových buněk vzniklých z B-lymfocytů → léčba lymfomů.

MÚ:

- Protilátka proti CD20 molekule, po jejím navázání je buňka s CD20 rozeznatelná pro imunitní systém a následně je zničena (aktivace cytotoxicity).

®:

- Mabthera®

22.3.3 Cytostatika – hormonálně účinné látky

Jde o látky, které mají cytostatické účinky a zároveň jsou svou strukturou či funkcí stejné, nebo podobné hormonům.

Stejně jako hormony vyžadují přítomnost specifických receptorů a na ostatní části (tkáně) organismu proto nemají vliv, tak analogicky přirozeným hormonům cytostatika na bázi hormonů v těle působí cíleně.

22.3.3.1 Cytostatika – glukokortikoidy

MÚ:

- Inhibice proliferace (nadměrného tvoření, „bujení“) lymfocytů.

I:

- Hormon dependentní nádory.
- V kombinaci s cytostatiky, tlumení imunitní odezvy na léčbu.
- Přímý účinek na hematologické nádory.
- Leukémie, lymfomy, nádory prsu, do kombinace u dalších nádorů.

Z:

- prednizon
- dexametazon

22.3.3.2 Cytostatika – inhibitory syntézy kortikosteroidů

MÚ:

- blok syntézy kortikosteroidů

I:

- nádory kůry nadledvin

Z +[®]:

- mitotan (*Lysodren*[®])

22.3.3.3 Cytostatika – agonisté gonadoliberinu

Gonadoliberiny (FSH/LH RH) jsou hormony produkované hypothalamem a uvolňující hypofyzární tropiny FSH a LH, které stimulují pohlavní orgány (produkce pohlavních hormonů, regulace menstruačního a ovariálního cyklu).

MÚ:

- Po počáteční stimulaci hypofýzy dochází k inhibici (blokování) sekrece gonadotropinů (LH, FSH) → pokles hladiny pohlavních hormonů.

I:

- Nádor prostaty, karcinom prsu.

NÚ:

- Osteoporóza, myalgie (svalové bolesti), návaly horka.

Z +[®]:

- goserelin (*Zoladex*[®])
- leuprorelin (*Leptoprol*[®], *Eligard*[®])
- buserelin
- triptorelin (*Decapeptyl*[®])

22.3.3.4 Cytostatika – antiandrogeny

Blokují vazbu dihydrotestosteronu na androgenní receptory včetně nádorových buněk prostaty, čímž dochází k inhibici růstu na androgenech závislého nádoru.

MÚ:

- Blok androgenních hormonů → ↓ růstu karcinomu prostaty.

I:

- Nádor prostaty.

Z +[®]:

- cyproteron acetát (*Cysaxal*[®], *Climen*[®], *Androcur*[®])

22.3.3.5 Cytostatika – antiestrogeny SERMs

Látky selektivně modulující estrogenové receptory (*Selective estrogen receptors modulators* – SERMs) mají antagonistický účinek na receptory pro estrogeny v některých tkáních (např. v prsu), takže v dané tkáni inhibují účinky estrogenů. Jsou při tom současně i parciálními agonisty estrogenových receptorů v některých jiných tkáních (např. v kostech).

MÚ:

- Antagonista estrogenního účinku na dělohu, prsní žlázu = blok zrání těchto buněk.

- Agonistický účinek na kosti = vyšší densita (hustota) kostí.
- Agonistický účinek na metabolismus lipidů = snížení LDL.

I:

- Nádor prsu.

NÚ:

- Zadržování tekutin v těle.

Z + [®]:

- tamoxifen (*Tamoxifen*[®])
- bazedoxifen

22.3.3.6 Cytostatika – antiestrogeny SERDs

Léčiva působící jako čisté antagonisté (*Selective estrogen receptors downregulators* – SERDs) jsou skupinou látek, které zablokováním receptorů pro estrogen inhibují jejich účinky na proliferaci (rozvoj) na estrogenech závislých nádorů.

MÚ:

- Blokuje estrogení receptory.

Z + [®]:

- fulvestrant (*Faslodex*[®])

22.3.3.7 Cytostatika – inhibitory aromatázy

Aromatáza je enzym, který se podílí na syntéze estrogenů.

MÚ:

- Blok tvorby estrogenů → ↓ estrogenů.

I:

- Nádor prsu a dělohy po menopauze.

NÚ:

- Únava, ospalost, nadváha, otoky, bolest svalů, kloubů.

Z:

- anastrozol
- letrozol
- exemestan

22.3.3.8 Cytostatika – progestiny (gestageny)

MÚ:

- Útlum sekrece hypofyzárních gonadotropinů.

I:

- Hormon-dependentní nádory dělohy, nádory prsu.

NÚ:

- Galaktorea (tvorba mléka), neurotoxicita, horečka, zadržování vody.

Z + [®]:

- medroxyprogesteron (*Provera*[®], *Divina*[®], *Indivina*[®])
- hydroxyprogesteron
- megesterol acetát (*Megace*[®], *Megaplex*[®])

22.3.3.9 Cytostatika – analoga somatostatinu

MÚ:

- Aktivace somatostatinových receptorů → inhibice a proliferace a sekrece růstového hormonu.

I:

- GIT endokrinní nádory pankreatu, akromegalie.

Z + [®]:

- oktreatid (*Sandostatin*[®])

22.3.4 Cytostatika – retinoidy

MÚ:

- Blokování vývoje (dozrávání) nádorových krevních buněk.

Z + [®]:

- bexaroten (*Targretin*[®])
- tretinoin (*Acnatac*[®])

22.3.5 Radioizotopy jódu (¹³¹I)

MÚ:

- Redukce tkáně působením zářiče. Kumuluje se v buňkách štítné žlázy, kde také přednostně účinkuje.

Z + [®]:

- ¹³¹I

23 Léčiva kůže, dermatologika

Dermatologika představují skupinu léčiv nejčastěji podávaných místně ve formě roztoků, krémů, mastí, past, náplastí, olejů, zásypů, případně vaginálních tablet. U některých přípravků se můžeme stále setkat s magistraliter způsobem jejich přípravy (tj. přímo v lékárnách) především pro jejich relativně krátkou dobu expirace (= doba jejich použitelnosti v deklarované stabilní kvalitě). Vedle toho se v dermatologii uplatňují i léčiva podávaná systémově (do celého organismu) a to zejména ze skupiny antimikrobních léčiv, antimykotik, kortikoidů, antiflogistik i cytostatik (zde odkazujeme na příslušné kapitoly). Zde se budeme převážně věnovat popisu nejdůležitějších dermatologik zaměřených na lokální léčbu. Je třeba brát také v úvahu, že některé přípravky řazené do této skupiny či jejich obdoby, mohou být použity vedle lokální léčby kožních onemocnění i při onemocněních sliznic. Nejedná se tedy výhradně o terapeutika kožní.

23.1 Dermatologika – emolienca a protektiva

Obecně se jedná o látky změkčující a zjemňující kůži a sliznice (lat. *emollire* = změkčit) s využitím u všech stavů spojených se suchou kůží a narušenou funkcí kožní bariéry. Používají se nejčastěji ve formě olejů a mastí. Samotné látky fyzikálně kryjí pokožku, čímž snižují odpar kožní vody.

Z:

- vazelína
- parafin
- rostlinné oleje (např. slunečnicový, sojový, mandlový, lněný, olivový olej)
- živočišné tuky (sádlo, lůj, tuk z ovčí vlny)

23.2 Dermatologika – kožní antiseptika a dezinficiencia

Dezinfekční účinek na povrchy tkání (antiseptika), či předměty (dezinficiencia).

Na rozdíl od antibiotik mají nespecifický účinek a výsledkem jejich působení je bakteriostatický až baktericidní účinek.

Z:

- peroxid vodíku
- manganistan draselný, hypermangan
- jód, či jódpolyvidon
- líh (ethanol)
- chlorhexidin
- draselné (mazlavé) mýdlo

23.3 Dermatologika – antibiotika a chemoterapeutika pro lokální podání

Z:

- mupirocin (*Bactroban*[®])
- kyselina fusidová (*Fucidin*[®])
- neomycinum
- bacitracin (*Framykoin*[®], *Pamycon*[®]); oba HVLP kombinace neomycinum sulphas + bacitracin)
- metronidazol (*Rosalox*[®])
- retapamulin (*Altargo*[®])

23.4 Dermatologika – Antimykotika pro lokální podání

Z:

- nystatin (*Fungicidin*[®])
- klotrimazol (*Aknecolor*[®], *Candibene*[®], *Canesten*[®])
- ketokonazol (*Nizoral*[®])
- kyselina undecylenová (*Mykoseptin*[®])
- ciclopirox (*Batrafen*[®])
- lokálně podávaný terbinafin, viz 20.4 Antimykotika – allylaminová
- lokálně podávaný bifonazol, viz 20.2.1 Antimykotika – imidazolová
- lokálně podávaný amorolfín, viz 20.5 Antimykotika – morfolinová

23.5 Dermatologika – k terapii akné

Z:

- tretinoin
- isotretinoin
- kyselina azealová (*Skinoren*[®], *Neostrata Spot*[®])
- erythromycin (*Aknemycin*[®])
- klindamycin (*Dalacin T*[®])

23.6 Dermatologika – lokální kortikosteroidy

Lokální kortikosteroidy mají v dermatologii široké využití zejména při symptomatické léčbě zánětlivých i proliferativních dermatóz, např. atopické, iritační a kontaktní dermatitidy.

KI:

- Dlouhodobé užívání způsobuje ztenčení kůže;
- K léčbě mykotických a virových onemocnění kůže.

23.6.1 Kortikosteroidy slabě účinné

Z:

- hydrokortizon acetát

23.6.2 Kortikosteroidy středně účinné

Z:

- hydrokortizon butyrát (*Locoid*[®])
- triamcinolon acetonid
- alklometazon (*Afloderm*[®])

23.6.3 Kortikosteroidy silně účinné

Z:

- betametazon dipropionát (*Beloderm*[®], *Betnovate*[®], *Diprosone*[®])
- fluocinolon acetonid (*Flucinar*[®], *Gelargin*[®])
- flutikason (*Cutivate*[®])
- methylprednisolon aceponát (*Advantan*[®])
- mometazon (*Elocom*[®])

23.6.4 Kortikosteroidy velmi silně účinné

Z:

- klobetazol propionát (*Clobex*[®], *Dermovate*[®])

23.7 Dermatologika – ostatní

K léčbě lupénky se používají dehty (např. *Ichtoxyl*[®] či *Pityol*[®] mast) nebo kalcitriol, kalcipotriol v krému či masti. Dimetinden (*Fenistil*[®]) má protisvědivý a antialergický efekt. Minoxidil (*Belohair*[®], *Neocapil*[®], *Rogaine*[®]) podporuje růst vlasů. U lupénky se též používají sloučeniny zinku, či biologická léčba.

24 Oftalmologika

24.1 Oftalmologika – proti suchosti oka

Slzný film vytváří na povrchu rohovky ochrannou vodnou vrstvu. Úbytek, vymizení tohoto ochranné filmu způsobí pocity suchých očí, písku v oku a podobné projevy. Využít lze jak oční kapky, tak i oční gely, masti.

MÚ:

- Látky, které tvoří ochranný film na povrchu rohovky → nižší dráždivost oka.

Z +[®]:

- povidon (*Arufil oční kapky*[®])
- duasorb (*Tears*[®])
- carbomerum (*Oftagel*[®])

24.2 Oftalmologika – proti konjunktivitidě

levocabastin

- MÚ: H₁ antihistaminikum
- I. alergické svědění, zarudnutí očí, při edému očních víček – alergické konjunktivitidě
- [®]: *Livostin*[®]

tetryzolin

- MÚ: α 1 sympatomimetikum → vazokonstrikce → zúžení cév překrvených spojivek → snížení otoku spojivek
- I: Překrvení spojivek
- [®]: *Visine*[®], *Vasopos N*[®]

24.3 Oftalmologika – antiglaukomika

Zelený zákal (glaukom) je onemocnění, kdy dochází k poškození očního nervu vlivem účinku zvýšeného nitroočního tlaku.

Rozlišujeme dva druhy tohoto onemocnění: zákal s otevřeným úhlem (až 90 % případů) a závažnější zelený zákal s uzavřeným úhlem. Pojem otevřený či uzavřený označuje, zda je umožněn odtok nitrooční tekutiny, či je odtok uzavřen (stlačením odtokových kanálků). Mimo jiné, je odtok nitrooční tekutiny snadnější, pokud je stimulováno zúžení zornice (tedy při stimulaci parasymptiku).

24.3.1 Oftalmologika – antiglaukomika – beta blokátory (BB)

MÚ:

- Antagonismus β -receptorů v hladké svalovině očních cév vyvolá vazokonstrikci → nižší průtok krve snižuje tvorbu nitrooční tekutiny → snížení nitroočního tlaku (\downarrow NOT).

I:

- Glaukom.

Z + [®]:

- timolol (*Timolol*[®], *Timoptol*[®], *Arutimol*[®])
- levobunolol (*Vistagan*[®])
- betaxolol (*Betoptic*[®])

24.3.2 Oftalmologika – antiglaukomika – sympatomimetika (SM)

MÚ:

- α i β SM agonisté = snižují tvorbu i zvyšují odtok nitrooční tekutiny.

I:

- Glaukom s otevřeným úhlem.

KI:

- Glaukom s uzavřeným úhlem.

Z + [®]:

- brimonidin (*Alphagan*[®])
- klonidine (*Iso-Glaucon*[®], *Aruclonin*[®])
- adrenalin (*Epinephrin*[®])

24.3.3 Oftalmologika – antiglaukomika – parasympatomimetika (PSM)

MÚ:

- Stimulace parasymptatiku = zúžení zornice → což mimo jiné usnadňuje odtok komorové vody.

I:

- První volba u glaukomu s uzavřeným úhlem.

Z:

- pilokarpin (*Fotil*[®] = timolol + pilokarpin)

24.3.4 Oftalmologika – antiglaukomika – prostaglandiny a prostamidy

MÚ:

- Usnadnění odtoku oční komorové vody.

I:

- Glaukom.

Z + [®]:

- latanoprost (*Xalatan*[®])
- bimatoprost (*Lumigan*[®])
- travoprost (*Travatan*[®])

24.3.5 Oftalmologika – antiglaukomika – inhibitory karboanhydrázy (iCA, ICA)

MÚ:

- Snížení množství hydrogenuhličitanu v nitrooční tekutině → ↓ tvorby nitrooční tekutiny = ↓ NOT.

I:

- Glaukom.

Z + [®] systémově:

- acetazolamid (*Diluran*[®], *Diamox*[®])
- diclofenamid (*Oratrol*[®])

Z + [®] lokálně:

- dorzolamid (*Trusopt*[®])
- brinzolamid (*Azopt*[®])

25 Štítná žláza (ŠZ)

Štítná žláza produkuje hormony trijodthyronin (T3) a tyroxin (T4) a pro úplnost ještě hormon kalcitonin.

Pro tvorbu T3 a T4 hormonů štítné žlázy je zapotřebí stopový prvek jód, který vycytává štítná žláza z krevní cirkulace. Sekrece T3 a T4 je řízena kaskádou:

TRH (tyreoliberin) z hypotalamu → TSH (tyreotropin z adenohypofýzy) → T3 a T4 hormony štítné žlázy.

Vyšší hladina T3 a T4 zpětnovazebně tlumí sekreci TSH, čímž je snížena tvorba T3 a T4 ve štítné žláze.

Trijodthyronin (více) a tyroxin stimulují buněčný metabolismus a mají obecně „prorůstový“ účinek na organismus: Stimulují využití sacharidů, tuků, bílkovin. Zvyšují počet buněčných mitochondrií, podněcují tvorbu adrenergních receptorů (↑ účinek katecholaminů), stimulují tvorbu růstového hormonu (STH).

25.1 Štítná žláza (ŠZ) – hormony

Hormony štítné žlázy mají velký význam při řízení metabolismu v organismu. Jejich nadměrná či nedostatečná produkce pacienty vážně ohrožuje. Při nedostatku podáváme substituční léčbu ve formě hormonů, při nadprodukcí tuto různými mechanismy tlumíme.

MÚ:

- Udržování bazálního metabolismu.

Účinek a podání:

- Účinek za 2-4 týdny a trvá ještě 3 měsíce po vysazení.
- Podávat na lačno (½-1 h před jídlem, různá jídla odlišný vliv na vstřebávání).

NÚ:

- Předávkování → hypertyreóza (= ↑ funkce ŠZ) → tachykardie, ↑ teplota, třes, nespavost, hubnutí, průjem.

KI:

- Akutní IM, akutní myokarditida (zánět srdce), akutní perikarditida (zánět obalu srdce).

Z +[®]:

- levothyroxin (*Letrox[®]*, *Euthyrox[®]*)

25.2 Štítná žláza (ŠZ) – tyreostatika

Tyreostatika jsou látky, které snižují činnost štítné žlázy (ŠZ).

MÚ:

- Blok oxidace jodidů na jód → blok zabudování jódu do tyrosinu.
- Účinek až za 1-2 měsíce, kvůli zásobám T3 (trijod tyroninu) a T4 (tetrajod tyroninu) ve štítné žláze.

NÚ:

- Nausea, zvracení, vyrážky, myalgie (= bolesti svalů), edémy.
- Předávkováním thyreostatik dochází k hypotyreóze (řešení je podávání hormonů ŠZ).

Z + [®]:

- methimazol (*Thyrozol*[®])
- propylthiouracil (*Propycil*[®])

26 Významné vlastnosti léčiv v těhotenství a kojení

V období těhotenství a kojení dochází v těle ženy k přechodným fyziologickým, především hormonálním změnám.

Z hlediska základních znalostí farmakologie jsou však důležité znalosti působení léčiv na vývoj plodu v těhotenství, případně vliv léčiv na kojené dítě.

26.1 Prokázané teratogeny v 1. trimestru těhotenství

- Antiepileptika fenytoin, karbamazepin, valproát – poruchy vývoje neurální trubice;
- antimanikum lithium – poruchy vývoje srdce;
- antikoagulancium warfarin – poruchy vývoje kostí a CNS;
- retinoidy – látky blízké vitamínu A, též poruchy vývoje;
- androgeny – (mužské pohlavní hormony a jejich analoga) – poruchy vývoje virilizace);
- cytostatika – poruchy vývoje CNS a končetin.

26.2 Prokázaně nevhodná léčiva v 2-3. trimestru těhotenství

- Inhibitory ACE (ACEi) – poruchy ledvin, či nedostatek plodové vody;
- beta-blokátory (Atenolol) – zpomalení růstu plodu;
- thyreostatika – hypothyreóza;
- benzodiazepiny, barbituráty, opioidní látky – pro silný tlumící vliv na CNS plodu;
- nesteroidní antiflogistika, kyselina acetylsalicylová, antirevmatika – předčasné uzavření fetálního ductus arteriosus (otvor mezi plicnicí a aortou);
- ATB tetracykliny – poruchy vývoje kostí, či zubů;
- antikoagulancium warfarin – poruchy vývoje kostí a CNS;
- antidiabetika p.o. – novorozenecká hypoglykémie;
- cytostatika – poruchy vývoje CNS a končetin.

26.3 Léčiva kontaindikovaná při kojení

- Cytostatika, imunosupresiva – útlum vytváření a funkceschopnosti imunitního systému;
- estrogeny – útlum laktace;
- lithium – útlum CNS;
- námelové alkaloidy, bromokriptin – snížení laktace;
- ergotamin – zvracení, průjem, křeče;
- návykové látky – silný vliv na psychické a somatické funkce dítěte.

26.4 Vitamíny a minerální látky v těhotenství

Obezřetnost je třeba u vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E, K), kde je vyšší riziko kumulace v organismu. Doporučená denní dávka vitamínu D je 400 IU, u vitamínu A je to 5000 IU (1,5 mg). Vyšší dávky mohou mít nepříznivý vliv na vývoj a zdraví plodu.

Opačný případ, tedy riziko nedostatečného příjmu, je v případě těhotenství u:

Kyseliny listové (vitamin B₉), která je potřebná pro správný vývoj plodu. Její doporučená dávka je 400 µg, nicméně v případě těhotných se můžeme setkat až s doporučeními 4–5 mg denně.

V případně těhotenství a kojení se též můžeme setkat s opodstatněnými doporučeními podávat od 2. trimestru 30 mg železa denně v těhotenství, respektive 30 – 60 mg denně při kojení.

26.5 Problematiky v souvislosti s těhotenstvím, či kojením

26.5.1 Nevolnost a zvracení

Nevolnost a zvracení 1 – 2x denně je považována za fyziologický projev těhotenství. Častější a urputnější případy by měl řešit odborný lékař.

Z volně prodejných léčiv je doporučován pyridoxin (vitamín B₆), přípravky se zázvorem do 250 mg. Antacita jsou doporučována pouze příležitostně, nikoliv pravidelně. Z léčiv může lékař indikovat ve všech 3 trimestrech thiethylperazin.

26.5.2 Bolest, nachlazení

Při teplotě nad 38 °C se doporučuje v těhotenství užití antipyretika, protože zvýšená teplota může mít nepříznivý vliv na plod.

Dle trimestru jsou první volbou následující léčiva:

- V 1. trimestru – paracetamol, kyselina acetylsalicylová;
- V 2. trimestru – paracetamol, kyselina acetylsalicylová;
- Ve 3. trimestru – paracetamol (nesteroidní antiflogistika jsou kontraindikována);
- V období kojení – ibuprofen, paracetamol.

26.5.3 Antitusika

- 1. a 2. trimestr – dextromethorfan;
- 2. a 3. trimestr, období kojení – butamirát.

26.5.4 Expektorancia

Doporučovány jsou přípravky s obsahující:

- jitrocel;
- mateřídoušku;
- ambroxol (2. a 3. trimestr).

Naopak kontraindikována je:

- šalvěj (zástava kojení, diskutovaný vliv na stahy dělohy, alkaloid thujon);
- břečtan (alkaloid emetin).

26.5.5 Bolest, dezinfekce v krku

Doporučit lze lokální antiseptika, salinická kloktadla, kloktání heřmánku.

Nedoporučována jsou lokálního anestetika, kloktadla na bázi jódu, formaldehydu, šalvěje.

26.5.6 Astma, alergie

Pro dlouhodobé tlumení projevů je lékem volby inhalační kortikosteroid budesonid.

Pro akutní stavy lze doporučit inhalační β -sympatomimetika s krátkým účinkem, ideálně je hodnocen salbutamol.

26.5.7 Hypertenze, vysoký krevní tlak

V období těhotenství je lékem volby na hypertenzi $\alpha 1$ sympatomimetikum α -metyldopa. Při kojení nahrazeno jiným antihypertenzivem.

26.5.8 Zácpa

Režimová opatření (pitný režim, pohyb, vláknina).

V těhotenství i kojení lze užívat laktulózu, glycerínové čípky, psyllium.

Pikosíran sodný lze v těhotenství podávat jen krátkodobě a v období kojení se nedoporučuje.

26.5.9 Průjem

Průjem trvající 2 dny a více vyžaduje lékařský zásah. V období těhotenství i kojení jsou bezpečné:

- Rehydratační roztoky;
- živočišné uhlí;
- diosmektit;
- probiotika.

27 Farmakologie přednemocniční neodkladné péče (PNP)

27.1 PNP – analgetika anodyna

Fentanyl (*Fentanyl*[®]), morfin *Morphin*[®], sufentanil *Sufentanil*[®], tramadol *Tramal*[®]

- S: Silná opioidní analgetika
- MÚ: tlumí přenos bolesti přímo na neuronech
- NÚ: útlum dechu, závratě, nauzea, zácpa, zvracení, stažení svěračů hladké svaloviny (= zácpa, retence moči, stah žlučových cest), hypotenze, bradykardie, mióza (zúžení zornice i ve tmavém prostředí)
- KI: gravidita, látky tlumící CNS (alkohol, sedativa, hypnotika), hypotenze, astma, CHOPN

27.2 PNP – nesteroidní analgetika a spasmolytika

Algifen[®]

- S: Analgetika, antipyretika + spasmolytikum
- I: bolest "střední intenzity"
- Z: metamizol + pitofenon + fempiverin

Novalgin[®]

- S: Analgetika, antipyretika, spasmolytika
- I: bolest "střední intenzity"
- Z: metamizol

Paralen[®]

- S: Analgetika, antipyretika
- I: horečka, bolest dospělí, děti, i těhotné, kojící
- Dospělý: max. dávka 1 g 4x denně
- Z: paracetamol

27.3 PNP – anestetika

Calypsol[®]

- S: Anestetika intravenózní s krátkodobým účinkem
- I: chirurgické výkony do 15 min, úvod do celkové anestézie, vhodné s benzodiazepiny, pro potlačení nežádoucích účinků (halucinace, neklid)
- KI: glaukom, preeklampsie, eklampsie, křeče v anamnéze, schizofrenie, akutní psychóza
- Z: ketamin

Dormicum[®]

- S: Hypnotika, anestetika
- MÚ: útlum CNS
- I: navození sedace při zachovaném vědomí
- NÚ: útlum dechu, ospalost, noční můry
- KI: zástavy dechu
- IL: alkohol, sedativa, anxiolytika, antipsychotika (neuroleptika) = zvýšení účinku (protože mají společné sedativní účinky na CNS)
- Antidotum: flumazenil (*Anexate*[®])
- Z: midazolam

Hypnomidate[®]

- S: Anestetika intravenózní celkové
- Nástup 15 vteřin, délka 5 min
- I: krátké výkony, úvod do celkové anestézie
- NÚ: zástava dýchání, snížení TK
- Z: etomidát

Mesocain[®]

- S: Anestetika lokální
- Topická, infiltrační, lokální, povrchová slizniční a inhalační, spinální anestezie
- Z: trimekain

Propofol[®]

- S: Anestetika intravenózní
- Celkové anestetikum s krátkým účinkem
- I: Úvod a udržování celkové anestézie
- Z: propofol

Thiopental[®]

- S: Anestetika intravenózní, barbiturát
- MÚ: útlum CNS
- I: Celková anestézie, tetanie, eklampsie, epilepsie, předávkování lokálními anestetiky
- NÚ: arytmie, útlum dechu, astmatický záchvat
- KI: alergie, srdeční slabost, astma, všechny sepse, hypotenze, šok
- Z: thiopental

Lidocain (lidokain) (*Lidocain*[®], *Xylocaine*[®])

- S: Lokální anestetikum + antiarytmikum
- I: krátká anestezie, 2. volba po amiodaronu, extrasystoly, tachykardie, ischemie srdce

27.4 PNP – antiagregancia

Kardegic[®], Aspegic[®]

- S: Antiagregancia – ireversibilní inhibice COX-1
- MÚ: inhibice (blok) COX trombocytů → ↓ agregace (shlukování) trombocytů
- trvalé dávky cca 100 mg blokují nevratně COX jen na krevních destičkách (nevratně = po dobu života trombocytu, tedy 7-10 dní)
- Z: kyselina acetylsalicylová, zk. ASA

Clopidogrel[®]

- S: Antiagregancia – inhibitory ADP-receptoru
- MÚ: blokování (antagonismus) ireverzibilně (nevratně) ADP-receptoru na trombocytech → blokování agregace trombocytů 7-10 dní
- NÚ: GIT potíže, krvácení, úbytek bílých krvinek, krevních destiček
- Z: klopidogrel (clopidogrel)

Brilique[®]

- S: Antiagregancia – inhibitory ADP-receptoru
- MÚ: blokování (antagonismus) reverzibilně (vratně = účinek několik hodin) ADP-receptoru → blokování agregace trombocytů 7-10 dní
- NÚ: GIT potíže, krvácení, úbytek bílých krvinek, krevních destiček
- Z: tikagrelor

27.5 PNP – antiarytmika

atropin

- S: Antidysrytmika
- MÚ: parasimpatolytikum
- I: v případě bradyarytmie

Brevibloc[®]

- S: β-sympatolytika (BB)
- MÚ: blok β receptorů = ↓ FS (negativně chronotropní účinek) i síly stahu (negativně inotropní účinek) → ↓TK
- I: Tachyarytmie
- NÚ: bradykardie, AV blokády, bolest hlavy, deprese, nespavost, halucinace, děsivé sny
- KI: astma, bradykardie, akutní srdeční selhání, opatrnost v graviditě a laktaci
- IL: BB i BKK i srdeční glykosidy ↓ vedení vzruchu po srdci → riziko srdeční zástavy
- NSAID ↓ útlum vysokého TK
- Z: esmolol

Betaloc[®]

- S: β -sympatolytika (BB)
- MÚ: blok β receptorů = \downarrow FS i síly stahu \rightarrow \downarrow TK
- I: Tachyarytmie
- NÚ: bradykardie, AV blokády, bolest hlavy, deprese, nespavost, halucinace, děsivé sny
- KI: astma, bradykardie, akutní srdeční selhání, opatrnost v graviditě a laktaci
- IL: BB i BKK i srdeční glykosidy \downarrow vedení vzruchu po srdci \rightarrow riziko srdeční zástavy
- NSAID \downarrow útlum vysokého TK
- Z: metoprolol

calcium chloratum

- S: Minerální látka – Vápník
- I: \downarrow Ca²⁺, \downarrow kontrakce myokardu

Amiodaron (*Cordaron*[®], *Sedacoron*[®])

- S: Antidysrytmika, antiarytmika
- MÚ: antiarytmika (především tlumení A-V vedení a síly srdečního stahu)
- I: Poruchy rytmu
- NÚ: poškození funkce štítné žlázy (tyreopatie, viz 25.2 Štítná žláza (ŠZ) – tyreostatika)

Propafenon (*Prolekofen*[®], *Rytmonorm*[®])

- S: Antidysrytmika, antiarytmika
- MÚ: antiarytmikum, konkrétně blokuje iontové kanály = nižší tvorba srdečních vzruchů = jednodušší přenos impulzu pro srdeční stah

27.6 PNP – antidiarhoika

Carbo[®]

- S: Antidiarhoika – adsorbencia
- Adsorpční uhlí
- MÚ: navázání (adsorpce) škodlivých látek na léčivo
- I: od 3 let věku
- Z: aktivní uhlí (carbo adsorbens)

27.7 PNP – antidota

Anexate[®]

- S: Antidotum benzodiazepinů (sedativa, anxiolytika)
- Z: flumazenil

atropin

- S: V kombinaci s reaktivátory je antidotem intoxikací organofosforovými látkami

ethanol

- S: Otravy metanolem, etylenglykolem.

glukagon

- hormon
- I: Hypoglykémie, antidotum při předávkování beta-blokátory, kdy glukagon zpět zvýší srdeční kontraktilitu i tepovou frekvenci

hydroxykobalamin

- S: Otravy kyanidy.

kalcium

- S: Předávkování blokátory vápníkových kanálů.

kyslík

- S: Otravy oxidem uhelnatým (CO).

N-acetylcystein

- S: Otravy paracetamolem.

naloxon

- Antidotum při akutní otravě opiáty
- MÚ: antagonistů opioidních receptorů
- I: Intoxikace opioidy
- NÚ: abstinenční příznaky, nauzea, zvracení, pocení, tachykardie, ↑ TK

27.8 PNP – antiemetika

Torecan[®]

- S: Antiemetika – blokátory dopaminu
- KI: děti do 15 let
- Z: thiethylperazin

Degan[®]

- S: Prokinetika
- MÚ: blokování dopaminu a serotoninu
- I: nevolnost, žaludeční plnost, zvracení, jícnový reflux, podání před jídlem
- NÚ:
sexuální dysfunkce, gynekomastie (růst prsu u mužů), galaktorea (tvorba a sekrece mateřského mléka u žen)
blokování dopaminu = extrapyramidové nežádoucí účinky

- Z: metoklopramid

27.9 PNP – antifibrinolytika

Exacyl[®]

- S: Antifibrinolytika
- MÚ: vazbou na plazmin (obsazením vazebného místa pro fibrin) blokuje fibrinolýzu (=rozpuštění krevní sraženiny) = proti krvácení
- I: zástáva drobnějších krvácení
- Z: kyselina tranexamová

27.10 PNP – antikoagulancia

heparin

- S: Antikoagulancia – aktivátory antitrombinu III
- MÚ: ↑účinku (vaznosti) AT III = blokování srážecího faktoru II (trombinu) a a inaktivace faktoru Xa
- s.c. nebo i.v., účinek 1-3 h
- i.m. NE! → hematomy (modřiny, krevní podlitiny)
- NÚ: alergie, trombocytopenie, osteoporóza, ↓K⁺
- KI: čerstvé GIT krvácení, žaludeční vřed, mozkové krvácení, poranění a operace CNS nekontrolovaná hypertenze, nedostatek krevních destiček, hemofilie

27.11 PNP – antihypertenziva

Ebrantil[®]

- S: α1-sympatolytikum
- MÚ: α1-sympatolytikum, snížení TK bez reflexní tachykardie
- I: hypertenze, hypertenze rezistentní na běžnou léčbu
- NÚ: nevolnost zvracení, únava, palpitace
- KI: odchylky aorty
- Z: urapidil

Tensiomin[®]

- S: Inhibitory angiotenzin-konvert. enzymu (ACEi)
- MÚ: nevzniká angiotenzin II = vazodilatace
- NÚ: hypotenze, suchý kašel, ↓ filtrace krve, ↓ aldosteronu, angioedém, bolesti hlavy, nevolnost, alergická reakce
- KI: gravidita, laktace, děti, zúžení aorty, chlopní srdce, či ledvinných artérií, porfyrie

- IL: ACEi i kalium šetřící diuretika → hyperkalemie ($\uparrow K^+$)
- Vhodné: ACEi ($\uparrow K^+$) a thiazidová diuretika ($\downarrow K^+$)
- Z: kaptopril

27.12 PNP – antihistaminika

Dithiaden[®]

- S: Antihistaminika
- MÚ: blokování histaminových receptorů → tlumení alergické, zánětlivé reakce
- I: alergická rýma, alergická konjunktivitida, urtikarie (kopřivka), angioedém, alergický exantém, anafylaxe, atopický ekzém, astma bronchiale, migrény, zvracení
- NÚ: GIT (bolest břicha, nauzea), sedace, závrať, hučení v uších, závrať, nespavost, bolest hlavy
- Z: bisulepin

27.13 PNP – bronchodilatancia

Berodual[®]

- S: Antiastmatika – β_2 -sympatomimetika
- MÚ: rozšíření průdušek (bronchů) vlivem stimulace β_2 receptorů sympatiku a blokadou M receptorů parasimpatiku
- NÚ/KI: tachykardie, sucho v ústech, závrať, hypertenze, v těhotenství po dohodě s lékařem
- Z: fenoterol + ipratropium
- β_2 -SM fenoterol + PSL ipratropium (*Berodual*[®])

Ventolin[®]

- S: Antiastmatika – β_2 -sympatomimetika
- MÚ: rozšíření průdušek (bronchů) vlivem stimulace β_2 receptorů sympatiku
- NÚ/KI: arytmie, tachykardie, hypertenze, v těhotenství po dohodě s lékařem
- Z: salbutamol

27.14 PNP – diuretika

Furosemid[®]

- S: Diuretika – Kličková (Henleovy kličky)
- MÚ: inhibují kotransport Na^+ , K^+ , Cl^- a vody v moči = \uparrow moči, \downarrow TK
- Silný, ale krátký (cca 3-4 h) účinek
- NÚ: $\downarrow K^+$ (riziko u kardiaků), $\downarrow Ca^{2+}$, $\downarrow Mg^{2+}$ v krvi, postižení jater, alergické reakce
- KI: anurie (zástava močení), arytmie, jaterní poruchy, pacienti s $\downarrow Na^+$ $\downarrow K^+$
- Z: furosemid

27.15 PNP – kortikoidy

Dexamed[®]

- S: Glukokortikoid
- I: alergie, astma, polékové alergické reakce, potransfúzní reakce, sérová nemoc, edém laryngu, anafylaktické reakce, šokové stavy, mozkový edém.
- Z: dexametazon

Rectodelt[®]

- S: Imunosupresiva – glukokortikoidy
- MÚ: ↓ imunity
- I: u dětí akutní laryngitida, spastická bronchitida
- NÚ: ↑ glykémie, nadváha, strie, ↑ TK, ↓ ochrany sliznic GIT → ↑ riziko žaludečního vředu, osteoporóza
- KI: mykózy, viry, TBC, očkování, akutní psychózy, vředová choroba, cukrovka závislá na inzulinu, tromboembolické příhody, pokročilá osteoporóza, v těhotenství a laktaci po zvážení lékařem
- Z: prednison

Solu-Medrol[®]

- S: Imunosupresiva – glukokortikoidy
- MÚ: ↓ imunity
- I: akutní stavy: astma, CHOPN, alergické reakce, autoimunitní choroby
- NÚ: ↑ glykémie, nadváha, strie, ↑ TK, ↓ ochrany sliznic GIT → ↑ riziko GIT vředu, osteoporóza
- KI: mykózy, viry, TBC, očkování, akutní psychózy, vředová choroba, cukrovka na inzulinu, tromboembolie, pokročilá osteoporóza, v těhotenství a laktaci po zvážení lékařem
- Z: methylprednisolon

27.16 PNP – monosacharidy

glukóza

- S: Živina, sacharid
- I: Hypoglykemické stavy

27.17 PNP – periferní myorelaxancia

Esmeron[®]

- S: Myorelaxancia periferní postsynaptická nedepolarizující (střednědobě působící)
- MÚ: antagonisté N acetylcholinových receptorů nervosvalové ploténky (naváží se, ale nevyvolají svalový stah), antidotum iACHE

- I: anestézie před zákrokem
- NÚ: zástava dýchání = nutno zajistit dýchání, ↓ TK
- Z: rokuronium

Succinylcholinjodid[®] (SCCHJ)

- S: Myorelaxancia periferní postsynaptická depolarizující
- MÚ: agonista receptorů nervosvalové ploténky, není rozkládán ACHE, vyvolává depolarizaci (úvodní svalové stahy), ale zůstane navázáno (není další stah)
- I: tracheální intubace, krátké relaxace, laryngospasmus
- NÚ: bradykardie, bronchospasmus, sinusová tachykardie, systémová hypertenze
- KI: nepřítomnost umělého dýchání
- Z: suxamethonii iodidum

Tracrium[®]

- S: Myorelaxancia periferní postsynaptická nedepolarizující (krátkodobě působící)
- MÚ: kompetitivní antagonisté (N) receptorů nervosvalové ploténky (naváží se ale nevyvolají svalový stah), antidotum iACHE
- I: anestézie před zákrokem
- NÚ: zástava dýchání = nutno zajistit dýchání, snížení TK
- Z: atrakurium (atracurium)

27.18 PNP – Parasympatomimetika

Syntostigmin[®]

- S: Parasympatomimetika – inhibitory acetylcholinesterázy (iACHE)
- MÚ: ↑ koncentraci ACh inhibicí AChE (= acetylcholinesterázy) → stimulace hladkých svalů
- I: poruchy, útlum peristaltiky, zadržování moči, myasthenia gravis
- NÚ: ↓TK, ↓FS, zvracení, průjem
- KI: hypotyreóza
- Z: neostigmin

27.19 PNP – Psychofarmaka

Haloperidol[®]

- S: Antipsychotika klasická (starší)
- MÚ: Tlumí pozitivní příznaky u endogenních psychóz: halucinace, bludy, neklid, agresivitu, bizarní chování
- NÚ: třes, křeče svalů, ospalost, zmatenost, únava, zvýšená chuť k jídlu, sucho v ústech, zácpa, bušení srdce, zrychlený tep, impotence, poruchy erekce
- KI: těhotenství a kojení, poruchy jater, ledvin, epilepsie, Parkinsonova choroba

- IL: alkohol, hypnotika, sedativa, anxiolytika, protože vše působí sedativně
- Z: haloperidol

27.20 PNP – sedativa, antikonvulsiva

Apaurin[®]

- S: Sedativa, anxiolytika: benzodiazepiny
- MÚ: dlouhý, ale mírný útlum CNS bez ztráty vědomí
- I: stresy, strachy, úzkosti, fobie
- NÚ: zmatenost, otupělost, dlouhodobě návyk, deprese
- IL: alkohol, sedativa, anxiolytika, antipsychotika (neuroleptika) = zvýšení účinku (protože působí všichni sedativně na CNS)
- Z: diazepam

Diazepam[®]

- S: Sedativa, anxiolytika: benzodiazepiny
- MÚ: dlouhý, ale mírný útlum CNS bez ztráty vědomí
- I: stresy, strachy, úzkosti, fobie
- NÚ: zmatenost, otupělost, dlouhodobě návyk, deprese
- IL: alkohol, sedativa, anxiolytika, antipsychotika (neuroleptika) = zvýšení účinku (protože působí sedativně na CNS)
- Z: diazepam

27.21 PNP – Spasmolytika

Buscopan[®]

- S: Parasympatolytika – spasmolytika
- MÚ i I: uvolnění útrobních (GIT, moč., žluč, ženských pohlavních cest) hladkých svalů
- NÚ: sucho v ústech, ↓ pocení a močení, nevolnost, bušení srdce, zácpa
- KI: glaukom, střevní atonie (ochablost), tachykardie
- opatrnost u ICHS, zvětšené prostaty (ta samo již způsobuje retenci moči), myasthenia gravis
- Z: butylskopolamin

Magnesium sulfát[®]

- S: Tokolytikum, spasmolytikum, antiarytmikum
- MÚ: blok Ca = relaxace svalů
- I: křečové stavy, ↓ Mg²⁺, tokolytická léčba
- NÚ: předávkování → svalová ochablost, ↓ TK, poruchy srdečního rytmu
- Z: síran hořečnatý

Syntophyllin[®]

- S: Antiaistmatika – methylxantinová
- MÚ: uvolnění hladkého svalstva bronchů (i cév, GIT, žlučových cest)
- I: astma, CHOPN, apnoe novorozenců
- NÚ: GIT potíže, bušení srdce, alergie, bolest hlavy
- KI: tyreotoxikóza, tachyarytmie, akutní IM, epilepsie
- Z: aminofylin

27.22 PNP – Sympatomimetika

adrenalin, noradrenalin

- S: Sympatomimetika, Inotropika
- MÚ: Stimulace síly stahu (inotropie) i srdeční frekvence (chronotropie), ↑ TK, bronchodilatace.
- I: srdeční zástava, selhání krevního oběhu.
- NÚ: nekrózy při podání do tkáně.

Tensamin[®]

- S: Sympatomimetika, Inotropika
- MÚ: Stimulace síly stahu (inotropie) i srdeční frekvence (chronotropie), ↑ TK, bronchodilatace, ↑ zvýšení prokrvení ledvin
- I: srdeční zástava, selhání krevního oběhu
- NÚ: nekrózy při podání do tkáně
- Z: dopamin

27.23 PNP – Uterotonika

Methergin[®]

- S: Uterotonika – námelové alkaloidy
- MÚ: kontrakce hladké svaloviny dělohy (stimulací α adrenergních a serotoninových receptorů v děloze)
- děloha je nejcitlivější před porodem
- I: poporodní atonie, či krvácení
- NÚ a KI: hypertenze, zvracení, cévní onemocnění, nemoci jater, ledvin
- Z. methylergometrin

27.24 PNP – Vasodilatancia

Isoket[®]

- S: Vasodilatancia – nitráty
- MÚ: NO z endotelu cév navozuje relaxaci hladkých svalů cév → vazodilatace

- I: angina pectoris, akutní IM, akutní levostranné srdeční selhání
- NÚ: reflexně tachykardie, nitrátová bolest hlavy, dlouhodobě ↓ účinnosti → tolerance na léčivo
- KI: hypotenze (↓TK), akutní selhání pravé komory, nebo plicní embolie, stenóza aorty, zvýšený nitrolební tlak, obstrukční kardiomyopatie, glaukom
- Z: isosorbid dinitrát

nitroglycerin (glycerol trinitrát) (*Nitromini[®]*, *Perlinganit[®]*, *Nitro Pohl[®]*)

- S: Vasodilatancia – nitráty
- MÚ: NO z endotelu cév navozuje relaxaci hladkých svalů cév → vazodilatace
- I: na záchvat 1. volba, nástup za 2-3 min, trvání 20-30 min
- NÚ: reflexně tachykardie, nitrátová bolest hlavy, dlouhodobě ↓ účinnosti → tolerance na léčivo
- KI: hypotenze (↓TK), akutní selhání pravé komory, nebo plicní embolie, stenóza aorty, zvýšený nitrolební tlak, obstrukční kardiomyopatie, glaukom

Oxantil[®]

- S: Xantinová vazodilatancia
- MÚ: uvolnění hladkých svalů cév → vazodilatace
- I: Poruchy prokrvení mozku, srdce, lze i na CHOPN, akutní astma
- NÚ: bušení srdce, bolesti hlavy, třes rukou
- Z: etofylin + teofylin

27.25 PNP – Vazokonstriktory

Remestyp[®]

- S: Hormon, vazokonstriktor
- MÚ: odvozen od vazopresinu (hormon s účinkem vazokonstrikce, zadržování vody)
- I: na snížení krvácení (vazokonstrikcí) u GIT krvácení, porodu, gynekologii, operace břicha, pánve
- NÚ: bušení srdce až riziko poruchy srdečního rytmu, ↑ TK, bolesti břicha, hlavy
- Z: terlipresin

28 Biologický materiál a jeho vyšetření

28.1 Biologický materiál

28.1.1 Cíle vyšetření biologického materiálu

- Biochemická vyšetření: stanovení uhlohydrátů, tuků, bílkovin, minerálních látek, vitaminů, enzymů, hormonů, léčiv;
 - stanovení základního spektra (screening);
 - specializované vyšetření (funkce jater, ledvin);
- hematologická vyšetření (množství červených krvinek, hemoglobin, krevní srážlivost);
- mikrobiologická vyšetření: přítomnost bakterií, virů, plísní, či parazitů;
- cytologické vyšetření: (stěr volných buněk např. z děložní sliznice, či odběr tekutiny např. z plic);
- histologické vyšetření: odběr a vyšetření části tkáně (orgánu);
- sérologické vyšetření: přítomnost protilátek;
- imunologické vyšetření: látková i buněčná imunita;
- toxikologické vyšetření: stanovení cizorodých reziduí;
- genetické vyšetření: genetické a dědičné choroby, vyšetření příbuznosti.

28.1.2 Druhy biologického materiálu

- Tělní tekutiny: krev, mozkomíšní mok, žaludeční a střevní tekutiny;
- sekrety: z patologických ložisek, pochvy;
- exkrekty: moč, stolice, pot, sputum (z dýchacích cest), natrávenina ze žaludku;
- tkáně: jater, ledvin, kostní dřeně, sliznice močového měchýře, žaludku, nebo tkáně patologických ložisek.

28.1.3 Klíčové zkratky

- B: plná krev (blood)
- P: plazma (plasm)
- S: sérum (serum)
- U: moč (urine)
- F: stolice (faeces)

28.2 Vyšetření moče

28.2.1 Čas odběru vzorku

- První ranní moč;
- Druhá ranní moč (vhodné u vyšetření močového sedimentu);
- Náhodný vzorek moči (např. při akutních stavech);
- Časový sběr moči za stanovený čas (např. za 24 h) pro kvantitativní stanovení např. bílkovin, iontů, clearance.

28.2.2 Způsob odběru vzorku

- Spontánní mikce (vyprázdnění močového měchýře);
- Sterilní katetrizace z močového měchýře (cévkování) např. při menzes;
- Suprapubická punkce (odběr punkcí plného močového měchýře).

28.2.3 Fyzikální vyšetření moči

- Objem (pitný režim, fyzická aktivita, pocení, stav ledvin, stolice, věk);
- Barva (množství moči, barviva ze stravy);
- Pěna (bilirubin, bílkoviny, glukóza);
- Zápach (organické kyseliny, aceton = katabolizmus tuků);
- Zákal (nepatrné zakalení fosfáty, uráty);
- Hustota (množství moči a množství rozpuštěných látek, poruchy ledvin, diabetes, bílkoviny v moči).

28.2.4 Chemické vyšetření

- Bílkoviny (poškození glomerulu, krevní plazma v moči);
- Erytrocyty v moči (zánět, rakovina vylučovací soustavy, močové kameny, onemocnění oběhové soustavy);
- Glukóza (diabetes, poškození ledvinných tubulů);
- Hemoglobin (anémie, popáleniny);
- Ketolátky (dekompenzace diabetu, námaha, bezsacharidové diety);
- pH moči (fyziologické pH moči 5 – 7; strava, infekce);
- Žlučová barviva, např. bilirubin, urobilinogen (poruchy jater, kameny, či nádory žlučových cest).

28.2.5 Morfologické vyšetření močových elementů

- Centrifugovaný vzorek moči poskytne sediment z moči;

- vyšetření množství erytrocytů, leukocytů, proteinů v moči, krystaly (kyseliny močová, uráty, fosfáty).

28.2.6 Mikrobiologické vyšetření moči

- Bakterie v moči (infekce vylučovací soustavy).

29 Informační zdroje k dalšímu studiu

- Atlas lidského těla*. 5. vyd. Ilustroval Myriam FERRÓN, ilustroval Miquel FERRÓN GEIS, přeložil Marek PLÁNIČKA, přeložil Jan KOHOUT. Čestlice: Rebo, 2009. 164 s. ISBN 978-80-255-0294-5.
- ČEŠKA, Richard, TESAŘ, Vladimír, Petr DÍTĚ a Tomáš ŠTULC, ed. *Interna*. Praha: Triton, 2010. 876 s. ISBN 978-80-7387-423-0.
- FAIT, Tomáš, Michal ZIKÁN a Jaromír MAŠATA. *Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví*. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. 624 s. ISBN 978-80-7345-482-1.
- FUSEK, Martin a kol. *Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe*. Praha: Grada, 2012. 219 s. ISBN 978-80-247-3727-0.
- GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vydání. Praha: Galén, 2005. 890 s. ISBN 80-7262-311-7.
- KELNAROVÁ, Jarmila, Dominika BABÁKOVÁ, Martina CAHOVÁ, et al. *Ošetrovatelství pro střední zdravotnické školy - 2. ročník*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada (Sestra), 2016. 260 s. ISBN 978-80-247-5331-7.
- KITTNAR, Otomar, et al: *Lékařská fyziologie*. 1. vydání. Grada, 2011. 800 s. ISBN: 978-80-247-3068-4.
- KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. 4. vydání. Grada, 2012. 512 s. ISBN: 978-80-247-2977-0.
- KREJSEK, Jan, Ctirad ANDRÝS a Irena KRČMOVÁ. *Imunologie člověka*. 1. vydání. Hradec Králové: Garamon, 2016, 496 s. ISBN 978-80-86472-74-4.
- LANGMEIER, Miloš, et al: *Základy lékařské fyziologie*. 1. vydání. Grada, 2009. 320 s. ISBN 978-80-247-2526-0.
- LEDVINA, Miroslav, Alena STOKLASOVÁ a Jaroslav CERMAN. *Biochemie pro studující medicíny*. Vyd. 2. V Praze: Karolinum, 2009. 546 s. ISBN 978-80-246-1414-4.
- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Barevný atlas farmakologie*. Překlad 4. anglického, zcela přepracovaného a rozšířeného vydání. Grada, 2012. 384 s. ISBN 978-80-247-3908-3.
- LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. *Farmakologie a toxikologie*. Překlad 15., zcela přepracovaného vydání, 2. české vydání. Praha: Grada, 2004. 725 s. ISBN 80-247-0836-1.
- MAREK, Josef, et al: *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 4. vydání. Grada, 2010. 808 s. ISBN 978-80-247-2639-7.

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. 520 s. ISBN 978-80-247-4157-4.
- NESTLER, Eric J., Steven E. HYMAN a Robert C. MALENKA. *Molekulárna neuropsychofarmakológia*. Slovenské vydanie, Trenčín 2012, 498 s. ISBN 978-80-88952-70-1.
- NOŽINOVÁ, Eva. *Léky v těhotenství a při kojení (Doporučený postup)*. [online]. Česká lékárnická komora, Praha, 2010 [cit. 2018-02-12]. Dostupné z: https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI---KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Doporuceny-postup---Leky-v-tehotenstvi-a-pri-kojen/DP_tehotenstvi_V1-1.pdf.aspx.
- PARKER, Steve. *Lidské tělo*. V Praze: Euromedia Group - Knižní klub, 2007. 288 s. ISBN 978-80-242-2211-0.
- PICKOVÁ, Jana. *Farmakologie nemocí kůže*. [online]. Hradec Králové, 2006 [cit. 2017-01-09]. Dostupné z: <<https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/120020798/>>. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Katedra farmakologie a toxikologie. Vedoucí práce PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.
- SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vydání. Grada, 2004. 448 s. ISBN: 80-247-0630-X.
- SILBERNAGL, Stefan a Florian LANG. *Atlas patofyziologie člověka*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2001. 390 s. ISBN 80-7169-968-3.
- SLÍVA, Jiří a Martin VOTAVA. *Farmakologie*. 1. vydání. Praha: Triton, 2011. 394 s. ISBN 978-80-7387-500-8.
- SLÍVA, Jiří, Veronika MÜLLER ZÁVALOVÁ a Jitka PATOČKOVÁ. *Moderní farmakoterapie pro první linii*. 1. vydání. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius. 216 s. ISBN 978-80-88046-00-4.
- Solen: *Interní medicína pro praxi*. [tištěné a online periodikum]. 2009- [cit. 2017-02-03]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/>. ISSN 1803-5256 (online verze).
- Solen: *Klinická farmakologie a farmacie*. [tištěné a online periodikum]. 2009- [cit. 2017-02-06]. Dostupné z: <http://www.klinickafarmakologie.cz/>. ISSN 1803-5353 (online verze).
- Solen: *Medicína pro praxi*. [tištěné a online periodikum]. 2009- [cit. 2017-02-02]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/>. ISSN 1803-5310 (online verze).
- Solen: *Praktické lékárenství*. [tištěné a online periodikum]. 2009 [cit. 2017-02-15]. Dostupné z: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/>. ISSN 1803-5329 (online verze).
- TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie: minimum pro praxi*. 1. vydání. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius. 448 s. ISBN 978-80-88046-01-1.
- Triton: *Lékařské repetitorium Medicabáze.cz* [online]. 2007- [cit. 2017-01-08]. Dostupné z: <http://www.medicabaze.cz/cz/>.

VOKURKA, Martin, et al: *Patofyziologie pro nelékařské směry*. 1. vydání. Karolinum, 2005. 218 s. ISBN 978-80-246-0896-9.

ŽÁK, Aleš a Jan PETRÁŠEK, et al: *Základy vnitřního lékařství*. 1. vydání. Galén, 2011. 524 s. ISBN 978-80-7262-697-7.

30 Rejstřík pojmů

A

ACEi, 92
acidum folikum, 22
ACTH, 35, 162
ADH, 35
adjuvantní léčba, 14
adrenalin, 36
agonista, 16
aktinomyciny, 195
aldosteron, 36
alkansulfonáty, 191
aminokyseliny, 23
analgetika, 78; opioidní, 81;
opioidní (silná), 81; PNP, 214
androgeny, 36, 157
anestetika: celková, 85; lokální,
84; PNP, 214
anodyna, 81
ANS, 44
ansamyciny, 174
antacida, 132
antagonista, 16
antagonisté: progesteronu, 155
antagonisté kalcia, 90
anthelmintika, 181
antiagregancia, 102; inhibitory
ADP, 103; inhibitory
fosfodiesterázy, 104; inhibitory
IIb/IIIa, 104; ireversibilní iCOX-
1, 103; PNP, 216
antiandrogeny: cytostatika, 200
antianemika, 111
antiarytmika, 96; PNP, 216
antiastmatika, 128;
antileukotrienová, 130;
glukokortikoidy, 128;
methylxantinová, 130; β 2-
sympatomimetika, 129
antibiotika, 166
antidepresiva, 56
antidiabetika, 112; perorální, 116
antidiarhoika, 138; PNP, 217
antidota: PNP, 217
antidysrytmika, 96
antiemetika, 136; PNP, 218
antiepileptika, 62
antifibrinolytika: PNP, 219
antiflogistika, 80
antigeny, 160

antihemoroidika, 144
antihistaminika, 161; PNP, 220
antihypertenziva: PNP, 219
antikoagulancia, 105, 109;
aktivátory antitrombinu III
(hepariny), 106; inhibitor
faktoru Xa (xabany), 105;
nepřímá - antagonisté vit. K,
107; PNP, 219; přímé inhibitory
trombinu, 105; v těhotenství a
laktaci, 109
antikonvulsiva: PNP, 223
antikonvulziva, 62
antimanika, 59
antimykotika, 184
antineoplastika, 189
antiobezitika, 123, 124
antiparkinsonika, 69
antiprotozoální látky, 183
antipsychotika, 67
antipyretika, 78
antiseptika, 187
antitusika, 126; morfinová, 126;
nemorfinová, 127
antivirotika, 175
antracykliny, 195
antrachinony, 195
anxiolytika, 61
aPTT, 107
ASA, 78, 103
asparagináza, 197
ATB, 166; aminoglykosidy, 169;
fluorochinolony, 170;
glykopeptidy, 170; chinolony,
170; linkosamidy, 173;
makrolidy, 171; nitrofurantoin,
173; nitroimidazoly, 173;
sulfonamidy, 172; tetracykliny
(TET), 171; β -laktamy, 167
ATC klasifikace, 14

B

bakterie, 166
BB, 52
benigní hyperplazie prostaty, 157
beta-blokátory, 52;
antiglaukomika, 207
BHP, 157
biguanidy, 116
biokatalyzátory, 27

biologický materiál: moč, 227
biologický materiál, 226
biotin, 33
BKK, 90
blokátory: receptorů angiotenzinu,
93; vápníkových kanálů, 90
bludy, 67
B-lymfocyty, 159
bolest, 72
bronchodilatancia: PNP, 220

C

CaB, 90
CCB, 90
cévy, 89
COX, 76
cukrovka, 115
cukry, 20
cyklooxygenáza, 76
cytostatika, 189

D

deflatulancia, 140
depolarizace, 39
deprese, 56
dermální, 19
dermatologika, 203
dezinficiencia, 187
diabetes mellitus, 115
difuze prostá, 18
diuretika, 146; PNP, 220
donátory NO, 94
dusíkaté látky, 23
dusíkaté yperity, 191

E

EGRF, 198
endocytózy, 18
enterální, 19
enzymy, 27
eosinofily, 159
eozinofily, 159
epilepsie, 62
erekce, 157
estradiol, 36
estrogeny, 36, 151
estron, 36
exoocytózy, 18
expektorancia, 127

expirace, 13

F

farmacie, 13
farmakodynamika, 19
farmakokinetika, 18
fibrinolytika, 109
FSH, 35

G

gestageny, 36, 151
GIT protizánětlivá léčiva, 143
glifloziny, 119
glinidy (meglitinidy), 118
glitazony, 117
glukagon, 36, 115
glukokortikoidy, 204; cytostatika, 199; imunosupresiva, 162
gonadoliberin, 200; cytostatika, 200

H

H₂ antihistaminika, 136
halucinace, 67
Helicobakter pylori, 135
hemostatika, 110
HER, 198
hlístice, 181
horečka, 73
hormon: luteinizační, 151, 157
hormony, 34; adenohypofýzy, 35; adrenokortikotropní, 35, 162; antidiuretický, 35; cytostatika, 199; dřeně nadledvin, 36; epifýzy, 35; folikuly stimulující hormon, 35; folitropin, 35; glukokortikoidy, 36; kortikotropin, 35; kůry nadledvin, 36; laktotropin, 35; luteinizační, 35; lutropin, 35; mineralokortikoidy, 36; mužské pohlavní, 157; neurohypofýzy, 35; pankreatu, 36; pohlavní, 36; prolaktin, 35; příštítných tělísek, 36; růstový, 35; somatotropin, 35; steroidní, 162; štítné žlázy, 35; tyreoliberin, 35; tyreotropin, 35; tyreotropinu, 35; tyreotropní, 35; uterotonika, 153; ženské pohlavní, 151

HVLP, 14
hydroxyurea, 193
hypnosedativa, 59
hypnotika, 60
hypolipidemika, 119; fibráty, 122; inhibitory absorpce cholesterolu, 122; pryskyřice, 123; statiny, 121

Ch

chemoterapie, 189
CHOPN, 128

I

ICA, 208
iCOX, 77
IKS, 129
imunita, 159
imunosupresiva: antiproliferativní látky, 165; glukokortikoidy, 162; inhibitory kalcineurinu, 163; inhibitory mTOR, 164; inhibitory TNF- α , 164; monoklonální protilátky, 164; proti adhezním molekulám, 164
indikace, 14
inhalační, 19
inhibice enzymatická, 28; akompetitivní, 28; ireverzibilní, 29; kompetitivní, 28; nekompetitivní, 28; reverzibilní, 29
inhibitor: angiotenzin-konvertujícího enzymu, 92; kompetitivní, 17; nekompetitivní, 17
inhibitory: DPP-4, 119
inhibitory: alfa-glukosidáz, 118
inhibitory: protonové pumpy, 134
inhibitory: odpláštění virionu, 176
inhibitory: DNA polymerázy, 177
inhibitory: reverzní transkriptázy, 177
inhibitory: proteázy, 178
inhibitory: neuraminidázy, 179
inhibitory: topoizomerázy, 196
inhibitory: proteosyntézy, 197
inhibitory: proteinkináz, 197
inhibitory: aromatázy, 201
inhibitory: karboanhydrázy, 208

inkretinová analoga, 118
inotropika, 98
interakce léčiv, 13
intradermální, 19
intramuskulární, 19
intravenózní, 19
inzulin, 36, 112
inzuliny, 115
iontové kanály, 18
IPP, 134
IVLP, 14

K

kalciferoly, 31
kalcitonin, 35
kamptoteciny, 196
kardiotonika, 99
karotenoidy, 30
KAS, 78, 103
kašel, 126
kobalamin, 33
koenzym Q₁₀, 31
kofaktory, 27, 28
kontraindikace, 14
kortikoidy: cytostatika, 199; PNP, 221
kortikosteron, 162
kortisol, 162
kortizol, 36
kreatinin, 27
krev: agregace, 102; fibrinolýza (trombolýza), 102; koagulace, 102
krevní srážení, 101
kurativní léčba, 14
kyanokobalamin, 33
kyselina: acetylsalicylová, 78, 103; askorbová, 33; listová, 32; listová – cytostatika, 192; močová, 27; mykofenolová, 165; nikotinová, 32; p-aminobenzoová, 172; tetrahydrolistová, 172

L

laxativa, 141
léčba: adjuvantní, 14; kurativní, 14; neoadjuvantní, 14; paliativní, 14
léčiva v těhotenství a kojení, 211
léčivo, 13
lék, 13

léková forma, 13
Leydigovy buňky, 157
LH, 35, 151, 157
lipidy, 22
listová kyselina, 32
lytika, 46

M

markery nádorové, 36
mastné kyseliny: nenasycené, 31
melatonin, 35
membránové váčky, 18
membránový potenciál: akční, 39;
klidový, 38
mimetika, 46
minerál: draslík, 33; fosfor, 34;
hořčík, 34; jód, 34; měď, 34;
selen, 34; sodík, 33; vápník, 33;
zinek, 34; železo, 34
močovina, 27
modulátory: antivirotika, 179
monocyty, 159
monoklonální protilátky:
cytostatika, 197
monosacharidy: PNP, 221
myorelaxancia, 81, 86; centrální,
86; periferní, 86; PNP, 221

N

nadledviny, 162
nádor, 189
námelové alkaloidy: uterotonika,
154
nasální, 19
Nematodes, 181
neoadjuvantní léčba, 14
nervový systém: autonomní
(vegetativní), 44
neuroleptika, 67
neutrofily, 159
niacin, 32
nitráty, 94
nitrosomočovinné deriváty, 192
NK-buňky, 159
NSA, 80
NSAIDs, 80

O

oftalmologika, 206
OTC léčiva, 15
oxid dusnatý, 94

oxid dusný, 85
oxytocin, 35

P

PAB, 172
PAD, 116; analoga inkretinů, 118;
biguanidy, 116; glifloziny, 119;
glinidy (meglitinidy), 118;
inhibitory alfa-glukosidáz, 118;
inhibitory DPP-4, 119;
sulfonylmočoviny, 117;
thiazolidindiony (glitazony),
117
paliativní léčba, 14
pantotenová kyselina, 32
paracetamol, 79
parasimpatikus, 44
parasymptolytika, 55
parasymptomimetika:
antiglaukomika, 207; PNP, 222
parasymptomimetika přímá, 54
parathormon, 36
parathyrin, 36
parenterální, 19
Parkinsonova nemoc, 69
PEN, 168
perorální, 19
placebo, 14
platina (komplexy), 192
plazmatické buňky, 159
PNP, 214
podophylotoxiny, 196
polypeptidy, 196
probiotika, prebiotika, 143
progesteron, 36
progestiny: cytostatika, 201
prokinetika, 142
prostaglandiny, 76;
antiglaukomika, 208;
uterotonika, 154
proteiny, 23
proteiny transmembránové, 18
protilátky, 159
protozoa, 183
přednemocniční neodkladné péče,
214
psychofarmaka: PNP, 222
psychózy, 67
puriny: cytostatická analoga, 193
pyridoxin, 32
pyrimidiny: cytostatická analoga,
193

R

radioterapie, 189
rektální, 19
repolarizace, 39
retinoidy: cytostatika, 202
riboflavin, 32
rovnováha acidobazická, 29
Rx léčiva, 15

S

sacharidy, 20
saluretika, 146
sartany, 93
sedativa, 59; PNP, 223
SERDs, 201
SERMs, 200
schizofrenie, 67
somatostatin: cytostatika, 202
spasmolytika, 81; PNP, 223
srážení krve, 101
srdce, 89
srdeční glykosidy, 99
STH, 35
subkutánní, 19
sublinguální, 19
SÚKL, 14
sulfonylmočoviny, 117
sympatikus, 44
sympatolytika, 51; na BHP, 157
sympatomimetika, 49;
antiglaukomika, 207; PNP, 224;
tokolytika, 155
systém: renin-angiotenzin-
aldosteron, 91

Š

štítná žláza, 209

T

taxany, 194
testosteron, 36
TET, 171
thiazolidindiony (glitazony), 117
THL, 172
tiamin, 31
T-lymfocyty, 159
tokoferoly, 31
tokolytika, 155
toxoplazmóza, 183
transdermální, 19

transkripce, 25
translace, 25
transnasální, 19
trávicí enzymy, 145
TRH, 35
triaziny, tetraziny, 191
trijodtyronin, 35
trombolytika, 109
TSH, 35
tuky, 22
tyreostatika, 209
tyroxin, 35

U

ubichinon, 31
urea, 27
uterotonika, 153; PNP, 224

V

vasodilatancia: PNP, 224
vazodilatancia, 90; xantinová, 99
vazokonstriktory: PNP, 225
vazopresin, 35
vazoprotektiva, 100
VEGF, 198

venofarmaka, 100; aescin, 100;
ginkgo, 100
vinka alkaloidy, 194
vitamin: A, 30; B₁, 31; B₁₂, 33; B₂,
32; B₃, 32; B₅, 32; B₆, 32; B₉, 32;
C, 33; D, 31; E, 31; F, 31; H, 33;
K, 31, 107, 110
VNS, 44

Z

zánět, 74
způsob podání léčiva, 19

31 Rejstřík generických názvů léčiv

4

4-chlorfenol, 187
4-chlorxylenol, 187

5

5-fluorouracil, 193

6

6-merkaptopurin, 193

A

abakavir, 177
abciximab, 104
acebutolol, 52
acetazolamid, 208
acetylcystein, 79, 127
aclidinium, 130
acyklovir, 177
adalimumab, 164
adefovir, 178
adenosin, 98
adrenalin, 50, 98, 207, 224
adsorpční uhlí, 139
aescin, 100
agar, 142
akarbóza, 118
aktinomycin D, 195
aktivní uhlí, 217
alfuzosin, 158
alkometazon, 205
alprazolam, 62
alteplasa, 110
amantadin, 71, 176
ambroxol, 127
amfotericin B, 184
amikacin, 170
aminofylin, 130, 224
aminotridekan, 131
amiodaron, 96, 217
amisulprid, 69
amitriptylin, 58
amlodipin, 91
AMO, 168
amorolfin, 186, 204
amoxicilin, 168
AMP, 168
ampicilin, 168

amylmetakresol, 131
anastrozol, 201
apixaban, 106
artikain, 84
ASA, 78, 103, 216
aspirin, 78
atazanavir, 179
atenolol, 52
atorvastatin, 122
atosiban, 155
atrakurium, 87, 222
atropin, 55, 96, 216, 218
azathioprin, 144, 165, 193
AZL, 168
azlocilin, 168
aztreonam, 169

B

bacitracin, 204
baklofen, 86
bazedoxifen, 201
beklometason, 129
bemiparin, 107
benzalkonium, 131
benzydamin, 131
benzylpenicilin, 168
betametazon, 205
betaxolol, 52, 207
bevacizumab, 198
bexaroten, 202
bifidobakterie, 143
bifonazol, 185, 204
bimatoprost, 208
biperiden, 71
bisakodyl, 141
bisoprolol, 52
bleomycin, 195
boceprevir, 179
borůvka, 140
botulotoxin, 87
brimonidid, 207
brinzolamid, 208
bromazepam, 62
bromhexin, 127
břečťanový sirup, 128
budesonid, 129
bupivakain, 84
buprenorfin, 83
bupropion, 59
buserelin, 200

buspiron, 62
busulfan, 191
butamirát, 127
butylskopolamin, 55, 223

C

calcii carbonas, 133
calcium chloratum, 217
carbo adsorbens, 139, 217
carbomerum, 206
carboprost, 154
cefazolin, 169
cefotaxim, 169
ceftazidim, 169
cefuroxim, 169
cetirizin, 162
cetuximab, 198
ciclopirox, 204
ciclopirox (ciklopirox), 186
ciprofloxacín, 170
cisplatina, 192
citalopram, 58
co-amoxicilin, 169
co-ampicilin, 169
co-cefoperazon, 169
colesevelam, 123
co-piperacilin, 169
CTX, 169
CTZ, 169
cyklofosfamid, 191
cyklosporin, 164
cyproteron, 152
cyproteron acetát, 200
cytarabin, 193

D

dabigatran etexilát, 105
dakarbazin, 191, 193
danaparoid, 109
dapagliflozin, 119
darunavir, 179
dehty, 205
desloratadin, 162
dexametazon, 199, 221
dexamethason, 163
dextrometorfan, 126
diazepam, 62, 223
diclofenamid, 208
dienogest, 152

digoxin, 99
dichlorbenzylalkohol, 131
diklofenak, 80
dimenhydrinát, 137
dimeticon, 140
dimetinden, 205
dinoproston, 154
diosmektit, 139
dipyridamol, 105
distigmin, 54
dobutamin, 50, 99
docetaxel, 194
dokusát, 142
dolutegravir, 178
domperidon, 143
donepezil, 67
dopamin, 50, 99, 224
dorzolamid, 208
dosulepin, 58
doxazosin, 53
doxorubicin, 195
doxycyklin, 172
dropropizin, 127
drospirenon, 152
drotaverin, 81
duasorb, 206

E

edrofonium, 87
efavirenz, 178
efedrin, 66
enalapril, 93
enfuvirtid, 176
enoxaparin, 107
entakapon, 71
entekavir, 177
epirubicin, 195
epoetin, 112
eptifibatid, 104
erdostein, 127
erlotinib, 197
erythromycin, 171, 204
escin, 100
escitalopram, 58
Escherichia coli, 143
esmolol, 216
esometrazol, 136
estradiol, 151, 152
estriol, 151, 152
estron, 151
etamsylat, 110
etanercept, 164

ethanol, 187, 203, 218
ethinylestradiol, 152
etinylestradiol, 152
etofylin, 225
etomidát, 215
etoposid, 196
etravirin, 178
everolimus, 164
exemestan, 201
exenatid, 119
ezetimib, 123

F

famotidin, 136
felodipin, 91
fenofibrát, 122
fenoterol, 129, 130, 220
fenoterol + ipratropium, 129
fenoterol + ipratropium, 220
fenoxymethylpenicilin, 168
fenpiverin, 214
fentanyl, 82, 214
fenytoin, 64
fibrinogen, 111
fludarabin, 193
flukonazol (fluconazol), 185
flumazenil, 62, 217
fluocinolon, 205
fluoxetin, 58
flutikason, 129, 205
formaldehyd, 187
fosamprenavir, 179
fulvestrant, 201
fumaran železnatý, 111
furosemid, 147, 220

G

gefitinib, 197
gemcitabin, 193
gentamicin, 170
ginkgo biloba, 100
glimepirid, 118
glipizid, 118
glukagon, 218
glukoza, 221
glycerin, 142
goserelin, 200

H

haloperidol, 69, 223
heparin, 107, 219

hexachlorofen, 187
hexetidín, 131
hexoprenalin, 156
hořčík, 98
hydrogenuhlíčitán sodný, 133
hydrochlorothiazid, 148
+ amilorid, 148
+ enalapril, 148
+ losartan, 148
hydrokortison, 163
hydrokortizon, 129, 205
hydroxid železitý, 111
hydroxykobalamin, 218
hydroxyprogesteron, 202
hydroxyurea, 194
hypermangan, 203

Ch

chinapril, 93
chlorambucil, 191
chlorhexidin, 131, 187, 203
chlorpromazin, 69
cholestyramin, 123

I

ibuprofen, 80
idarubicin, 195
ifosfamid, 191
iloprost, 105
imatinib, 197
imipenem, 169
imipramin, 58
indapamid, 148
indometacin, 80
infiximab, 144, 164
inzulin
lidský, 116
lidský NPH, 116
inzulin aspart, 116
inzulin detemir, 116
inzulin glargin, 116
inzulin glulisin, 116
inzulin lispro, 115
inzuliny premixované, 116
iodpovidon, 131
ipratropium, 130
irinotekan, 196
ISMN, 95
isofluran, 85
isosorbid dinitrát, 225
isosorbid-mononitrát, 95
isotretinoin, 204

isradipin, 91
itakonazol, 185

J

jedlá soda, 133
jinan dvoulaločný, 100
jitrocelový sirup, 127
jód, jódpolyvidon, 203

K

kabazitaxel, 195
kalcipotriol, 205
kalcitriol, 205
kalcium, 218
kalium-natrium-hydrogen-citrát,
150
kapecitabin, 193
kaptopril, 93, 220
karbamazepin, 64
karbetocin, 153
karbidopa, 70
karbocystein, 127
karboplatina, 192
karmustin, 192
karvedilol, 53
KAS, 78, 103
kasie sennová, 141
kaspofungin, 185
ketamin, 85, 214
ketokonazol, 185, 204
ketoprofen, 80
klarithromycin, 171
klindamycin, 173, 204
klobetazol, 205
klonazepam, 65
klonidine, 207
klopidogrel, 104, 216
kloroxin, 139
klotrimazol, 185, 204
klozapin, 69
kodein, 82, 126
kofein, 66
kontryhel, 140
kopřiva, 158
kotrimoxazol, 172
kyselina
acetylsalicylová, 78, 103, 216
alginová, 134
azealová, 204
benzoová, 187
boritá, 187
fusidová, 204

listová, 111
mykofenolová, 165
peroxyoctová, 187
tranexamová, 219
undecylenová, 204
ursodeoxycholová, 124
valproová, 64
kyslík, 218

L

labetalol, 53
laktobacily, 143
laktulosa, 142
laktulóza, 142
lamivudin, 177
lamotrigin, 65
lansoprazol, 136
latanoprost, 208
lepirudin, 105
letrozol, 201
leuprorelin, 200
levetiracetam, 65
levobunolol, 207
levocabastin, 206
levocetirizin, 162
levodopa, 70
levodropropizin, 127
levomepromazin, 69
levonorgestrel, 152, 153
levothyroxin, 209
lidocain, 215
lidokain, 84
líh, 203
liraglutid, 119
lithium, 59
lomustin, 192
loperamid, 139
losartan, 94
lovastatin, 121
lůj, 203
lynestrenol, 152

M

magnezium, 98
manganistan draselný, 187, 203
mannitol, 149
maprotilin, 58
maravirok, 176
mebendazol, 181
medroxyprogesteron, 153, 202
mefenoxalon, 86
megestrol acetát, 202

melatonin, 61
melfalan, 191
memantin, 67
mepivakain, 84
mepolizumab, 130
merkaptopurin, 144
meropenem, 169
mesalazin, 143
metamfetamin, 66
metamizol, 80, 214
metformin, 117
methimazol, 210
methotrexát, 165, 193
methyleergometrin, 154, 224
methyfenidát, 66
methylprednisolon, 163, 205, 221
methylprednizon, 129
metoklopramid, 143, 219
metoprolol, 52, 217
metronidazol, 173, 183, 204
micafungin, 185
midazolam, 61, 215
mifepriston, 155
minoxidil, 205
mirtazapin, 59
mitotan, 200
mitoxantron, 195
mochna, 140
moklobemid, 58
molsidomin, 95
mometazon, 205
montelukast, 130
morfin, 82, 214
moxastin, 137
moxonidin, 53
mupirocin, 204
mýdla (dezinficiencia), 188
mýdlo draselné, 203

N

N-acetylcystein, 218
nadroparin, 107
nafazolin, 50
naftifin, 186
nalbuphin, 83
naloxon, 83, 218
natalizumab, 164
natamycin, 184
nebivolol, 52
neomycinum, 204
neostigmin, 54, 87
nifuratel, 183

nimesulid, 80
nitrendipin, 91
nitrofurantoin, 173
nitroglycerin, 95, 225
noradrenalin, 50, 99, 224
norethisteron, 152
norfloxacin, 170
nystatin, 184, 204

O

ofloxacin, 170
oktreotid, 202
olanzapin, 69
oleje rostlinné, 203
omalizumab, 130
omeprazol, 136
ondansetron, 138
orlistat, 123
oseltamivir, 179
oxaliplatin, 192
oxazepam, 62
oxymetazolin, 50
oxytocin, 153

P

paklitaxel, 195
palonosetron, 138
pankreatin, 145
pankuronium, 87
pantoprazol, 136
paracetamol, 79, 214
parafin, 203
parafín, 142
paroxetin, 58
PEN G, 168
PEN V, 168
pentoxifylin, 100
peplomycin, 196
peramivir, 179
perindopril, 93
peroxid vodíku, 187, 203
pethidin, 83
pikosulfát, 141
pilokarpin, 54, 207
pioglitazon, 117
piperacilin, 168
piracetam, 67
piritramid, 83
pitofenon, 214
plikamycin, 195
policresulen, 144
polyethylenglykoly, 142

posakonazol, 185
povidon, 206
povidon-jod, 187
pramipexol, 70
prasugrel, 104
prazikvantel, 182
prednison, 163, 221
prednizon, 129, 199
pregabalin, 66
procyklidin, 71
prokain, 84
propafenon, 97, 217
propofol, 85, 215
propylthiouracil, 210
protamin, 107
psyllium, 142

Q

quinapril, 93

R

raltegravir, 178
ramipril, 93
ranitidin, 136
rasagilin, 70
rehydratační roztoky, 140
repaglinid, 118
retapamulin, 204
reteplasa, 110
RFM, 174
rifampicin, 174
rilmenidin, 53
rilpivirin, 178
risperidon, 69
ritonavir, 179
rituximab, 199
rivaroxaban, 106
rivastigmin, 67
rocuronium, 87
rokuronium, 222
rosuvastatin, 121
roztoky
rehydratační, 140

Ř

řepík, 140

S

Saccharomyces, 143
S-adenosylmethionin, 124

sádlo, 203
salbutamol, 129, 220
salmeterol, 129
selegilin, 70
semena
chia, 142
lnu, 142
sertralin, 58
sevofluran, 85
sildenafil, 157
silymarin, 124
simeprevir, 179
simeticon, 140
simvastatin, 122
síran hořečnatý, 142, 155, 223
síran sodný, 142
síran železnatý, 111
sitagliptin, 119
skopolamin, 55
soli
hořečnato-hlinité, 133
sodné a vápenaté, 133
sorbitol, 142
sotalol, 97
spiramycin, 171
spironolakton, 149
sufentanil, 82, 214
sukcinylocholin, 88
sulfasalazin, 144
sulfenamid, 135
sulpirid, 69
suxamethonii iodidum, 222
suxamethonium, 88

Š

šarátice, 142

T

tadalafil, 157
takrolimus, 164
tamoxifen, 201
tamsulosin, 158
targesin, 188
teikoplanin, 171
telmisartan, 94
tenektepláza, 110
teniposid, 196
tenofovir, 177
teofylin, 225
terazosin, 53
terbinafin, 186, 204
terbutalin, 129

terlipresin, 111
testosteron, 157
tetryzolin, 206
theofylin, 130
thiamin, 31
thiethylperazin, 138, 218
thioguanin, 193
thiopental, 85, 215
tigecyklin, 172
tikagrelor, 104, 216
tiklopidin, 104
timolol, 207
tiotropium, 130
tolkapon, 71
tolperison, 86
topotekan, 196
tramadol, 82, 214
trandolapril, 93
trastuzumab, 198
travoprost, 208
trazodon, 59
treprostinil, 105
tretinoin, 202, 204
triamcinolon, 205
trimekain, 84, 215
triptorelin, 200

trombin, 111
trpasličí palma, 158
třezalka tečkovaná, 59
tuky živočišné, 203

U

UFH, 107
uhlíčitanu vápenatého, 133
urapidil, 53, 219

V

valproát, 64
valsartan, 94
vankomycin, 171
vazelína, 203
vekuronium, 87
venlafaxin, 59
verapamil, 91, 97
vildagliptin, 119
vinblastin, 194
vinflunin, 194
vinkristin, 194
vinorelbin, 194
vitamin
B₁₂, 111

K, 110
vláknina, 142
vorikonazol, 185

W

warfarin, 108

X

xylometazolin, 50

Z

zaječická, 142
zaleplon, 61
zanamivir, 179
zázvor, 138
zidovudin, 178
ziprasidon, 69
zolpidem, 61
zopiklon, 61

A

α-metyldopa, 53

32 Rejstřík obchodních názvů léčiv

A

Abasaglar°, 116
Abelcet°, 184
Abraxane°, 195
Acc°, 127
ACC°, 79
Accupro°, 93
Acidum folicum Léčiva°, 32
Acifein°, 79
Acnatac°, 202
Actilyse°, 110
Actos°, 117
Actrapid°, 116
Acylopyrin°, 79
Adenocor°, 98
Adrenalin Léčiva°, 50, 98
Adriblastina°, 195
Advagra°, 164
Advantan®, 205
Aerius°, 162
Aescin°, 100
Afloderm®, 205
Afrin°, 50
Agen°, 91
Aggrenox°, 105
Akarbóza°, 118
Akineton°, 71
Aknecolor°, 204
Aknemycin°, 204
Aktiferrin°, 34
Algifen°, 80, 81, 214
Alkeran°, 191
Alli°, 124
Aloxi°, 138
Alphagan°, 207
Altargo°, 204
Amaryl°, 118
Ambrobene°, 127
Ambrosan°, 127
Ambroxol°, 127
Amikin°, 170
Aminophyllinum°, 130
Amiohexal°, 97
Amiokordin°, 97
Amisulprid°, 69
Amitriptylin°, 58
Amoksiklav°, 169
Ampicilin°, 168
Anacid°, 134

Analgin°, 80
Androcur°, 200
Anexate°, 62
Anexate°, 217
Anopyrin°, 79, 103
Apaurin°, 62, 223
Apidra°, 116
Apo-Atenol°, 52
Apo-Enalapril°, 93
Apo-Moclob°, 58
Apo-Tic°, 104
Aricept°, 67
Aruclonin°, 207
Arufil oční kapky°, 206
Arutimol°, 207
Aspegic°, 216
Aspirin°, 79
Ataralgin°, 79
Atoris°, 122
Atracurium°, 87
Atropin Biotika°, 55
Atropin Léčiva°, 96
Augmentin°, 169
Aulin°, 80
Aurorix°, 58
Avastin°, 199
Axetine°, 169
Azaprine°, 144
Azathioprin°, 193
Azepo°, 169
Azilect°, 70
Azopt°, 208

B

Baclofen°, 86
Bactroban°, 204
Baraclude°, 177
Batrafen°, 204
Batrafen°, 186
Beclomet°, 129
Beloderm®, 205
Belohair°, 205
Benemicin°, 174
Berodual°, 129, 130, 220
Berotec°, 129
Betaloc°, 217
Betaxa°, 52
Betnovate®, 205
Betoptic°, 207
Biopron 9°, 143

Biseptol°, 172
Bisocard°, 52
Biston°, 64
Bleomedac°, 195
Braltus°, 130
Bretaris Genuair°, 130
Brevibloc°, 216
Bricanyl°, 129
Brilique°, 104, 216
Bromhexin°, 127
Brufen°, 80
Budair°, 129
Buscopan°, 55, 223
Busilvex°, 191
Buspiron-EGIS°, 62
Buventol Easyhaler°, 129
Buventol°, 129
Byetta°, 119

C

Caelyx°, 195
Calmolan°, 70
Calypsol°, 85, 214
Cancidas°, 185
Candibene°, 204
Canespor°, 185
Canesten°, 185, 204
Carbo°, 139, 217
Carbocit°, 139
Carboplatin°, 192
Carbosorb°, 139
Cardilopin°, 91
Cayston°, 169
Cefazolin°, 169
Cefotaxime°, 169
Cellcept°, 165
Celsentri°, 176
Certican°, 164
Cerucal°, 143
Cesol°, 182
Cialis°, 157
Cifloxinal°, 170
Ciplox°, 170
Cipralext°, 58
Ciprinol°, 170
Circadin°, 61
Cisplatin°, 192
Citalec°, 58
Citegin°, 193
Clexane°, 107

Climen°, 200
Clobex®, 205
Clopidogrel°, 104, 216
Clotrimazol°, 185
Clozapin°, 69
Codein°, 126
Coldrex°, 79
Colinfant°, 143
Comtan°, 71
Concerta°, 66
Controloc°, 136
Convulex°, 65
Cordarone°, 97
Cordarone°, 217
Corvaton°, 95
Curam°, 169
Cutivate®, 205
Cyclaid°, 164
Cycloplatin°, 192
Cynt°, 53
Cysaxal°, 200
Cytosar°, 193

D

Dacarbazine°, 191
Dakarbazin°, 193
Dalacin C°, 173
Dalacin T°, 204
Decapeptyl°, 200
Degan°, 143, 218
Deoxyomykoin°, 172
Depakine°, 65
Depocyte°, 193
Depo-Provera°, 153
Deprex°, 58
Dermovate®, 205
Dexamed°, 163, 221
Diamox°, 208
Diazepam°, 62, 223
Diclofenac AL°, 80
Dicynone°, 110
Diflucan°, 185
Digoxin Léčiva°, 99
Diluran°, 208
Dipidolor°, 83
Diprosone®, 205
Dithiaden°, 220
Ditustat°, 127
Divina°, 202
Dobutamin°, 50, 99
Docetaxel°, 194
Dogmatil°, 69

Dolmina°, 80
Dolsin°, 83
Dopegyt°, 53
Dormicum°, 61, 215
Doxazosin°, 53
Doxybene°, 172
Drill°, 131
Dulcolax°, 141
Duomox°, 168
Duratocin°, 153
Durogesic°, 82

E

Ebixa°, 67
Ebrantil°, 53, 219
Ecobec°, 129
Ecosal°, 129
Edicin°, 171
Eduurant°, 178
Efavirenz°, 178
Efectin°, 59
Efient°, 104
Egilok°, 52
Elicea°, 58
Eligard°, 200
Eliquis°, 106
Elocom®, 205
Emanera°, 136
Enap°, 93
Enap-H°, 148
Enbrel°, 164
Endiaron°, 139
Enterol°, 143
Entizol°, 173, 183
Entonox°, 85
Epanutin°, 64
Epilan D°, 64
Epimedac°, 195
Epinephrin°, 207
Epivir°, 177
Equoral°, 164
Erbitux°, 198
Erdomed°, 127
Esmeron°, 87, 221
Esprital°, 59
Espumisan°, 140
Essentiale forte°, 124
Etoposide°, 196
Euphyllin°, 130
Euthyrox°, 209
Evertas°, 67
Exacyl°, 219

Exelon°, 67
Exoderil°, 186
Ezetrol°, 123

F

Faktu°, 144
Farmorubicin°, 195
Faslodex°, 201
Fastum gel°, 80
Fenistil°, 205
Fenolax°, 141
Fentanyl°, 82, 214
Ferretab Comp.°, 111
Flixotide°, 129
Flucinar®, 205
Fluconazol°, 185
Fludara°, 193
Fludarabin°, 193
Fluidex°, 140
Fluimucil°, 79, 127
Fluorouracil°, 193
Fluzak°, 58
Fortecortin°, 163
Fortrans°, 142
Fortum°, 169
Forxiga°, 119
Fotil°, 54, 207
Framykoin°, 204
Fraxiparine°, 107
Fromilid°, 171
Frontin°, 62
Fucidin°, 204
Fungicidin°, 204
Furantoin°, 174
Furon°, 147
Furorese°, 147
Furosemid°, 147, 220
Fuzeon°, 176

G

Galvus°, 119
Gaviscon°, 134
Gelargin®, 205
Gemcirena°, 193
Gemzar°, 193
Gentamicin°, 170
Geratam°, 67
Gingio°, 100
Giona°, 129
Glepark°, 70
Glivec°, 197

Glucophage[®], 117
Godasal[®], 79, 103
Gopten[®], 93
Guttalax[®], 141
Gynipral[®], 156

H

Haloperidol[®], 69, 222
Helicid[®], 136
Heparin[®], 107
Heparoid[®], 109
Hepsera[®], 178
Herceptin[®], 198
Herpesin[®], 177
Hexoraletten N[®], 131
Holoaxan[®], 191
Humalog[®], 115
Humex[®], 126
Humira[®], 164
Humulin M3[®], 116
Humulin N[®], 116
Humulin R[®], 116
Hydrocortison[®], 163
Hydrochlorothiazid Léčiva[®], 148
Hylak forte[®], 143
Hypnogen[®], 61
Hypnomidate[®], 215
Hytrin[®], 53

Ch

Cholestagel[®], 123

I

Ibalgin[®], 80
Ibu-Hepa[®], 109
Ichtoxyl[®], 205
Imasup[®], 193
Imodium[®], 139
Imuran[®], 144, 165, 193
Indap[®], 148
Indivina[®], 202
Indometacin[®], 80
Inflektra[®], 164
Injectio procainii chlorati
Ardeapharma[®], 84
Insulatard[®], 116
Insuman Basal[®], 116
Insuman Comb[®], 116
Insuman Rapid[®], 116
Integrilin[®], 104
Intelence[®], 178

Isentress[®], 178
Isofluran[®], 85
Iso-Glaucon[®], 207
Isoket[®], 224
Isoptin[®], 91, 97

J

Januvia[®], 119
Javlor[®], 194
Jevtana[®], 195
Jox[®], 131
Jumex[®], 70

K

Kadcyla[®], 198
Kalnormin[®], 33
Kanavit[®], 31, 109, 110
Kardegic[®], 103, 216
Kemadrin[®], 71
Keppra[®], 66
Ketonal[®], 80
Kinedryl[®], 137
Klacid[®], 171
Klimicin[®], 173
Korylan[®], 82, 126
Kulíšek[®], 140
Kylotan[®], 94

L

Lacidofil[®], 143
Laktobacily[®], 143
Lamictal[®], 65
Lamisil[®], 186
Lamivudin[®], 177
Lansoprazol[®], 136
Lantus[®], 116
Lanvis[®], 193
Lawarin[®], 108
Lecardop[®], 70
Lekoptin[®], 97
Leptoprol[®], 200
Letrox[®], 209
Leukeran[®], 191
Levemir[®], 116
Levodopa/Carbidopa[®], 70
Levopront[®], 127
Lexaurin[®], 62
Lidocain Egis[®], 84
Lidocain[®], 215
Lioton[®], 109
Lipanthyl[®], 122

List senny[®], 141
Livostin[®], 206
Loceryl[®], 186
Locoid[®], 205
Lokren[®], 52
Lomir[®], 91
Lorista H[®], 148
Lorista[®], 94
Lozap[®], 94
Ludiomil[®], 58
Lumigan[®], 208
Lusopress[®], 91
Lyrica[®], 66
Lysodren[®], 200

M

Maalox[®], 134
Mabthera[®], 199
Macmiror complex[®], 184
Macmiror[®], 183
Magnesium sulfát[®], 155, 223
Magnosolv[®], 34
Maltofer[®], 111
Mannitol[®], 149
Marcain[®], 84
Meddex[®], 126
Medopexol[®], 70
Medostatin[®], 121
Medrol[®], 163
Megace[®], 202
Megaplex[®], 202
Melipramin[®], 58
Mepivastesin[®], 84
Meropenem[®], 169
Mesocain[®], 84, 215
Mesopral[®], 136
Metalyse[®], 110
Metformin[®], 117
Methergin[®], 224
Methotrexate[®], 193
Methylergometrín[®], 154
Metoject[®], 193
Metronidazol[®], 173, 183
Metypred[®], 163
Micardis[®], 94
Mifegyne[®], 155
Miflonid[®], 129
Mikonazol[®], 185
Milgamma[®], 33
Minidiab[®], 118
Mirapexin[®], 70
Mirtazen[®], 59

Mixtard[®], 116
Moduretic[®], 148
Monosan[®], 95
Montelukast[®], 130
Moproc[®], 136
Morphin[®], 214
Motilium[®], 143
Moxostad[®], 53
Mucobene[®], 79, 127
Mucosolvan[®], 127
Mycamine[®], 185
Mycophenolate Mofetil[®], 165
Mydocalm[®], 86
Myfenax[®], 165
Mykoseptin[®], 204
Myleran[®], 191

N

Nac[®], 127
NAC[®], 79
Nalbuphin OrPha[®], 83
Naloxone[®], 83
Nasivin[®], 50
Navelbine[®], 194
Navirel[®], 194
Nebilet[®], 52
Nebivolol[®], 52
Neo-Angin[®], 131
Neocapil[®], 205
Neorecormon[®], 112
Neostrata Spot[®], 204
NeuroI[®], 62
Neurotop[®], 64
Nitro Pohl[®], 225
Nitromint[®], 95, 225
Nizoral[®], 185, 204
Nolicin[®], 170
Nolpaza[®], 136
Noradrenalin Léčiva[®], 50, 99
Norvir[®], 179
No-spa[®], 81
Novalgín[®], 80, 214
Novonorm[®], 118
NovoRapid[®], 116
Noxafil[®], 185
Nucala[®], 130
Nurofen[®], 80

O

Oftagel[®], 206
Olfen[®], 80
Oltar[®], 118

Olynth[®], 50
Olysis[®], 179
Omeprazol[®], 136
Omnice[®], 158
Oprymeal[®], 70
OratroI[®], 208
Orfiril[®], 65
Orgaran[®], 109
orphin[®], 82
Ospamax[®], 168
Ospen[®], 168
Otrivin[®], 50
Oxaliplatiná[®], 192
Oxantil[®], 225
Oxazepam[®], 62
Oxytocin[®], 153

P

Paclitaxel[®], 195
Pamycon[®], 204
Panadol[®], 79
Pancreolan forte[®], 145
Pangrol[®], 145
Pantogastriin[®], 136
Pantul[®], 136
Panzytrat[®], 145
Paralen[®], 79, 214
PectodrilI[®], 127
Penicilin G[®], 168
Pentasa slow[®], 143
Pentomer[®], 100
Perlinganit[®], 95, 225
Persteril[®], 187
Pimafucin[®], 184
Pimafucort[®], 184
Pipril[®], 168
Pityol[®], 205
Platel[®], 104
Plegomazin[®], 69
Plendil[®], 91
Polinail[®], 186
Pradaxa[®], 105
Pramipexol Mylan[®], 70
Prednison[®], 163
Prenessa[®], 93
Prepidil[®], 154
Prestarium[®], 93
Prezista[®], 179
Prograf[®], 164
Prokanazol[®], 185
Prolekofofen[®], 97, 217
Propanorm[®], 97

Propofol[®], 85, 215
Propycil[®], 210
Prostin 15 M[®], 154
Prostin E2[®], 154
Prosulpin[®], 69
Prothiaden[®], 58
Provera[®], 202
Provirsan[®], 177
Prozac[®], 58
Pulmicort[®], 129
Puri-nethol[®], 193

R

Ranisan[®], 136
Ranital[®], 136
Reasec[®], 55
Rectodelt[®], 221
Refludan[®], 105
Rehydron[®], 140
Remestyp[®], 111, 225
Remicade[®], 144
Remodulin[®], 105
Rennie[®], 133
Reopro[®], 104
Retrovir[®], 178
Reyataz[®], 179
Rhefluin[®], 148
Rilménidin[®], 53
Risperdal[®], 69
Rivocor[®], 52
Rivodaron[®], 97
Rivotril[®], 65
Robitussin[®], 126
Rogaine[®], 205
Rosalox[®], 204
Rosucard[®], 121
Rovamycine[®], 171
Rytmonorm[®], 97, 217

S

SAB simplex[®], 140
Salofalk[®], 143
Sandimmun[®], 164
Sandostatin[®], 202
Sanorin[®], 50
Sectral[®], 52
Sedacoron[®], 97, 217
Septisan[®], 131
Septofort[®], 131
Septolete[®], 131
Septsnest cum adrenalino[®], 84
Seretide[®], 129

Seropram°, 58
Seroxat°, 58
Sevofluran°, 85
Simgal°, 122
Simvacard°, 122
Simvastatin°, 122
Sinecod°, 127
Sinex°, 50
Singulaire°, 130
Siofor°, 117
Skinoren°, 204
Smecta°, 139
Solian°, 69
Solmuco°, 79, 127
Solu-Medrol°, 221
Sorbifer Durules°, 34
Sortis°, 122
Sorvasta°, 121
Sotahexal°, 97
Spasmopan°, 81
Spiriva°, 130
Sporanox°, 185
Stieprox°, 186
Stilnox°, 61
Stopangin°, 131
Stopex°, 126
Stoptussin°, 127
Strepsils°, 131
Succinylcholinjodid°, 222
Sufentanil°, 82, 214
Sulperazon°, 169
Sulpirol°, 69
Supracain°, 84
Suxamethonium°, 88
Syntophyllin°, 130, 224
Syntostigmin°, 54, 222

T

Tacni°, 164
Tagren°, 104
Talcid°, 134
Tamiflu°, 179
Tamoxifen°, 201
Tanakan°, 100
Tantum Verde°, 131
Tardyferon°, 111
Targocid°, 171
Targretin°, 202
Tasmar°, 71
Taxol°, 195
Tazocin°, 169
Tears°, 206

Tebokan°, 100
Tegretol°, 64
Telzir°, 179
Tenaxum°, 53
Tenofovir°, 177
Tenormin°, 52
Tensamin°, 50, 99, 224
Tensiomin°, 93, 219
Terbistad°, 186
Terfimed°, 186
Thiamin Generica°, 31
Thiamin Léčiva°, 31
Thiopental°, 85, 215
Thyrozol°, 210
Tienam°, 169
Timolol°, 207
Timoptol°, 207
Tisercin°, 69
Tivicay°, 178
Torecan°, 138, 218
Torvacard°, 122
Toujeo°, 116
Tracrium°, 87, 222
Tractocile°, 155
Tralgit°, 82
Tramal°, 82, 214
Trandate°, 53
Transtec°, 83
Travatan°, 208
Travel-gum°, 137
Trental°, 100
Trexan°, 165
Tritace°, 93
Trittico°, 59
Triumeq°, 178
Trombex°, 104
Trusopt°, 208
Tulip°, 122
Tussidril°, 126
Tussin°, 127
Tygacil°, 172
Tyrez°, 52
Tysabri°, 164

U

Ubistesin°, 84
Ubretid°, 54
Unasyn°, 169
Uralyt°, 150
Ursofalk°, 124
Ursosan°, 124

V

Valsacor°, 94
Vasopos N°, 206
Vasosan°, 123
Velaxin°, 59
Ventavis°, 105
Ventolin°, 129, 220
Verahexal°, 97
Veral°, 80
Vermox°, 181
Verogalid°, 91, 97
Verospiron°, 149
Versatis°, 84
Vfend°, 185
Viagra°, 157
Victoza°, 119
Victrelis°, 179
Vigantol°, 31
Vinblastin°, 194
Vinkristine°, 194
Viread°, 177
Viregyt°, 176
Viregyt-K°, 71
Visine°, 206
Vistagan°, 207
Voltaren°, 80
Vorikonazol°, 185
V-Penicilin°, 168

W

Warfarin°, 108
Wellbutrin°, 59

X

Xalatan°, 208
Xaluprine°, 144
Xanax°, 62
Xarelto°, 106
Xeloda°, 193
Xenical°, 124
Xolair°, 130
Xorimax°, 169
Xylocaine°, 215
Xyza°, 162

Z

Zanocin°, 170
Zavedos°, 195
Zeffix°, 177
Zeldox°, 69

Ziagen[®], 177
Zibor[®], 107
Zineryt[®], 171
Zinnat[®], 169
Ziprasidon[®], 69
Zocor[®], 122

Zodac[®], 162
Zofran[®], 138
Zoladex[®], 200
Zoloft[®], 58
Zorem[®], 91
Zovirax[®], 177

Zoxon[®], 53
Zyprexa[®], 69
Zypsilan[®], 69
Zyrtec[®], 162

Název	Základy speciální farmakologie
Autoři	Mgr. Ondřej Pleskot, Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc., prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
Vydavatel	Univerzita Pardubice
Počet stran	247
Forma vydání	elektronická
Číslo vydání	první
Datum vydání	Listopad 2019

Publikace neprošla jazykovou korekturou

ISBN 978-80-7560-258-9 (PDF)

