

MASARYKOVA UNIVERZITA
Lékařská fakulta

FARMAKOLOGIE

pro studenty bakalářských oborů na LF MU

Kolektiv autorů

Editor: MUDr. Alena Máchalová, Ph.D.



Brno 2015

Editor:

MUDr. Alena Máchalová, Ph.D.

Kolektiv autorů:

MVDr. Zuzana Babinská

Mgr. Gabriela Dovrtělová

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Mgr. Hana Kostková

Mgr. MVDr. Leoš Landa, Ph.D.

Mgr. Jana Merhautová

Mgr. Kristýna Nosková

MUDr. Jana Pistovčáková, Ph.D.

Mgr. Tibor Štark

Mgr. Kateřina Tabiová

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Obsah

1 Obecná farmakologie	1
1.1 Základní pojmy ve farmakologii, informace o léčivech, legislativní normy, lékařský předpis	2
1.1.1 Základní pojmy.....	2
1.1.2 Informace o léčivech	4
1.1.3 Základní legislativní normy pro zacházení s léčivý	10
1.1.4 Lékařský předpis a jeho náležitosti	14
1.2 Přehled lékových forem a aplikačních způsobů	19
1.2.1 Přehled lékových forem.....	19
1.2.2 Přehled aplikačních způsobů	24
1.3 Základy farmakokinetiky, terapeutické monitorování léčiv	26
1.3.1 Farmakokinetické děje.....	26
1.3.2 Průběh plazmatických koncentrací léčiva v závislosti na čase.....	31
1.3.3 Terapeutické monitorování léčiv	34
1.4 Specifické a nespecifické mechanismy účinku léčiv, receptorová teorie.....	38
1.4.1 Specifické mechanismy účinku	39
1.4.2 Nespecifické mechanismy účinku	47
1.5 Faktory ovlivňující účinek léčiv, nežádoucí účinky a interakce, vzájemný vliv léčiv a výživy .	48
1.5.1 Faktory ovlivňující účinek léčiv	48
1.5.2 Nežádoucí účinky léčiv	59
1.5.3 Lékové interakce	61
1.5.4 Vzájemný vliv léčiv a výživy	64
1.6 Výzkum a vývoj nových léčiv, klinické hodnocení, registrace, farmakovigilance, propagace léčiv	71
1.6.1 Základní výzkum v oblasti léčiv.....	72
1.6.2 Preklinické testování	72
1.6.3 Klinické hodnocení léčiv	73
1.6.4 Registrace léčivých přípravků	74
1.6.5 Farmakovigilance	75
1.6.6 Propagace a marketing léčiv.....	75
2 Léčiva ovlivňující funkce vegetativního nervového systému	76
2.1 Farmakologie sympatického nervového systému.....	77
2.1.1 Sympatomimetika.....	79
2.1.2 Sympatolytika.....	83
2.2 Farmakologie parasympatického nervového systému.....	86
2.2.1 Cholinomimetika	87

2.2.2 Parasympatomimetika	88
2.2.3 Parasympatolytika	88
3 Psychofarmaka, látky vyvolávající závislost.....	90
3.1 Psychofarmaka	91
3.1.1 Léčiva afektivních poruch (antidepresiva)	91
3.1.2 Léčiva úzkostných poruch (anxiolytika)	94
3.1.3 Léčiva poruch spánku (hypnotika-sedativa).....	95
3.1.4 Léčiva poruch psychických integrací (antipsychotika)	96
3.1.5 Léčiva ovlivňující paměť a kognitivní funkce.....	97
3.2 Látky vyvolávající závislost.....	98
4 Léčiva onemocnění dýchací soustavy.....	101
4.1 Antiastmatika.....	102
4.1.1 Glukokortikoidy	104
4.1.2 β 2-sympatomimetika	105
4.1.3 Parasympatolytika	106
4.1.4 Methylxantiny	106
4.1.5 Stabilizátory žírných buněk (imunoprolaktika).....	107
4.1.6 Antileukotrieny.....	107
4.1.7 Cílená terapie.....	108
4.2 Terapie kašle.....	109
4.2.1 Antitusika	109
4.2.2 Léčiva produktivního kašle	111
4.2.3 Další látky.....	113
5 Léčiva používaná v kardiologii a hematologii.....	114
5.1 Antihypertenziva, diuretika	115
5.1.1 Látky působící na renin–angiotenzin–aldosteronový systém.....	115
5.1.2 Blokátory Ca^{2+} kanálů	117
5.1.3 Diuretika	118
5.1.4 Beta-blokátory	120
5.1.5 Látky působící centrálně.....	120
5.1.6 Alfa-blokátory	121
5.2 Léčiva ovlivňující hemostázu.....	122
5.2.1 Antikoagulancia.....	122
5.2.2 Antiagregancia (protidestičkové látky)	124
5.2.3 Fibrinolytika	125
5.2.4 Antifibrinolytika	126
5.2.5 Hemostatika.....	126

5.3 Antiarytmika.....	127
5.4 Kardiotonika (pozitivně inotropní látky).....	131
5.5 Přímá vasodilatancia.....	132
5.6 Léčiva ischemické choroby srdeční.....	134
5.7 Léčiva srdečního selhání	136
5.8 Terapie anémií a poruch krvetvorby.....	138
5.8.1 Anémie z nedostatku stavebních substancí	139
5.8.2 Poruchy tvorby erytrocytů bez karence nutrientů.....	142
6 Léčiva onemocnění gastrointestinálního traktu	143
6.1 Léčiva používaná k terapii gastroduodenálního peptického vředu (antiulceróza)	144
6.2 Prokinetika.....	149
6.3 Spasmolytika GIT.....	150
6.4 Antiemetika	152
6.5 Laxativa	156
6.6 Antidiaroeika (obstipancia).....	158
7 Léčiva metabolických onemocnění a farmakologie endokrinního systému	161
7.1 Terapie diabetu mellitu.....	162
7.1.1 Inzulinoterapie.....	162
7.1.2 Perorální antidiabetika a nová antidiabetika.....	166
7.1.3 Terapie akutních komatózních stavů spojených s diabetem.....	171
7.2 Terapie dyslipidemií.....	172
7.2.1 Léčiva používaná v terapii dyslipidemií.....	174
7.2.2 Indikace hypolipidemik	175
7.3 Farmakoterapie obezity	177
7.3.1 Centrálně působící antiobezitika (anorektika).....	177
7.3.2 Periferně působící antiobezitika	180
7.3.3 Farmakoterapie poruch příjmu potravy	180
7.4 Farmakologie hormonů hypotalamu a hypofýzy.....	182
7.4.1 Hypothalamické hormony	182
7.4.2 Hormony adenohipofýzy	184
7.4.3 Hormony neurohypofýzy.....	185
7.5 Farmakologie hormonů kůry nadledvin	187
7.6 Farmakoterapie onemocnění štítné žlázy	188
7.6.1 Terapie hypothyreózy.....	188
7.6.2 Terapie hyperthyreózy.....	189
7.6.3 Terapie thyreotoxické krize.....	190
7.7 Farmakologické ovlivnění kostního metabolismu.....	191

7.7.1 Fyziologická regulace kostního metabolismu	191
7.7.2 Poruchy kostního metabolismu	192
7.8 Pohlavní hormony	194
7.8.1 Pohlavní hormony a jejich deriváty	194
7.8.2 Hormonální kontracepce	200
7.8.3 Hormonální substituční terapie (HST, HRT)	203
8 Léčiva ovlivňující bolest, zánět a funkce imunitního systému.....	206
8.1 Lokální anestetika.....	207
8.2 Celková anestetika.....	210
8.3 Opioidní analgetika (anodyna)	213
8.3.1 Účinky opioidních analgetik.....	213
8.3.2 Rozdělení opioidních analgetik	214
8.4 Neopoidní analgetika.....	217
8.4.1 Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSPZL)	217
8.4.2 Analgetika-antipyretika	222
8.4.3 Analgetický žebříček	223
8.5 Glukokortikoidy	224
8.5.1 Účinky glukokortikoidů.....	224
8.5.2 Nežádoucí účinky	226
8.5.3 Indikace a dávkovací schémata	227
8.6 Terapie alergií.....	228
8.6.1 Farmakoterapie alergií.....	228
8.6.2 H ₁ antihistaminika	229
8.7 Imunomodulancia.....	233
8.7.1 Imunosupresiva	233
8.7.2 Imunostimulancia	235
9 Antiinfekční látky	237
9.1 Dezinficiencia a antiseptika.....	238
9.2 Základy racionální terapie infekčních onemocnění.....	244
9.3 Antibiotika.....	247
9.3.1 β-laktamová antibiotika	247
9.3.2 Další antibiotika narušující buněčné obaly.....	250
9.3.3 Antibiotika inhibující proteosyntézu	251
9.3.4 Nová antibiotika podobná makrolidům a tetracyklinům	253
9.3.5 Linkosamidy	254
9.3.6 Aminoglykosidy	255
9.3.7 Antibiotika pro lokální použití	256

9.4. Protiinfekční chemoterapeutika.....	257
9.4.1 Sulfonamidy	257
9.4.2 Pyrimidiny	257
9.4.3 Chinolony	258
9.4.4 Nitrofurany	259
9.4.5 Nitroimidazoly.....	259
9.5 Antimykotika.....	260
9.5.1 Polyenová antimykotika	260
9.5.2 Azolová antimykotika	261
9.5.3 Echinokandiny.....	262
9.5.3 Ostatní antimykotika	262
9.6 Antivirotika	264
9.6.1 Antiherpetika.....	265
9.6.2 Léčiva chřipky.....	267
9.6.3 Antiretrovirotika.....	268
9.6.4 Léčiva chronických hepatitid a další antivirotika.....	271
10 Protinádorová terapie, principy cílené terapie	272
10.1 Principy protinádorové terapie	273
10.2 Obecná charakteristika léčby cytostatiky	274
10.2.1 Mechanismy účinku cytostatik	274
10.2.2 Toxicita, nežádoucí účinky cytostatik a jejich řešení	276
10.3 Cytostatika.....	281
10.3.1 Léčiva poškozující strukturu DNA.....	281
10.3.2 Léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA	285
10.3.3 Léčiva alterující mikrotubuly	288
10.3.4 Ostatní cytostatika	289
10.4 Imunomodulancia v terapii nádorových onemocnění	290
10.5 Hormonální léčba nádorových onemocnění	292
10.6 Principy cílené terapie	293
11 Gynekologika, specifika farmakoterapie v graviditě	298
11.1 Uterotonika.....	299
11.2 Tokolytika	302
11.3 Terapie vulvovaginálních infekcí a dysmikrobií.....	304
11.4 Speciální farmakoterapie v těhotenství a při kojení	308
12 Léčiva ovlivňující funkci pohybové soustavy.....	312
12.1 Myorelaxancia.....	313
12.2 Farmakoterapie Parkinsonovy choroby.....	316

12.3 Polékové extrapyramidové syndromy a iatrogenní parkinsonismus	319
12.4 Farmakoterapie choreatických dyskinezí	321
12.5 Farmakoterapie spastických stavů a dětské mozkové obrny	322
12.6 Farmakoterapie <i>myasthenia gravis</i>	325
12.7 Farmakoterapie Ménièreovy choroby	327
12.8 Farmakoterapie revmatoidních onemocnění a dny.....	329
13 Terapie urgentních stavů	333
13.1 Obecné zásady terapie otrav	334
13.2 Terapie šokových stavů	340
13.2.1 Objemové náhrady.....	341
13.2.2 Krevní náhrady	343
13.2.3 Inotropika a vazodilatancia.....	343
13.3 Farmakoterapie v přednemocniční péči u pacientů s polytraumatem	346
14 Radiofarmaka, RTG kontrastní látky	348
14.1 Radiofarmaka	349
14.2 RTG kontrastní látky (KL)	352
15 Fytofarmakologie.....	354
15.1 Úvod do fytofarmakologie	355
15.2 Obsahové látky	357
15.2.1 Sacharidy	357
15.2.2 Polyketidy.....	358
15.2.3 Alkaloidy	358
15.2.4 Šikimáty.....	360
15.2.5 Mevalonáty.....	362
15.3 Samoléčba vybraných nezávažných onemocnění pomocí fytofarmak	365
15.4 Interakce fytofarmak s ostatními léčivy	368
16 Léčiva používaná ve stomatologii.....	370
16.1 Léčiva používaná k prevenci a terapii onemocnění tvrdých zubních tkání.....	371
16.1.1 Zvyšování odolnosti skloviny a zuboviny	371
16.1.2 Desenzibilizace zuboviny	372
16.1.3 Ošetření zubní dřeně a kořenových kanálků.....	373
16.2 Léčiva používaná k terapii onemocnění sliznice dutiny ústní a parodontu	374
16.3 Léčiva používaná u poruch salivace.....	376
16.4 Fytoterapie v stomatologii.....	377
17 Léčiva používaná v oftalmologii.....	379
17.1 Antimikrobiální látky	380
17.2 Protizánětlivá, antialergická a imunosupresivní léčiva	382

17.3 Látky k terapii očních vaskulárních poruch	383
17.4 Antiglaukomatika a miotika	385
17.5 Mydriatika a cykloplegika.....	387
17.6 Ostatní látky používané v oftalmologii	388
18 Použitá literatura.....	390

1 Obecná farmakologie

1.1 Základní pojmy ve farmakologii, informace o léčivech, legislativní normy, lékařský předpis

1.1.1 Základní pojmy

Farmakologie je věda, která se zabývá studiem interakcí (tj. vzájemným působením) mezi léčivem a biologickým systémem (od molekulární úrovně až po celooorganismovou), jejichž důsledkem je ovlivnění tělesných pochodů. Rozdělujeme ji na **farmakologii obecnou**, která zkoumá obecně platné zákonitosti interakcí látek a organismu a **farmakologii speciální**, která se zabývá jednotlivými skupinami léčiv.

Toxikologie je jedním z podoborů farmakologie a studuje nepříznivé účinky xenobiotik (tj. cizorodých látek, včetně léčiv) na organismus.

Farmakoterapie znamená použití léčiv pro prevenci, terapii (léčení) nebo diagnostiku nemocí.

Farmakokinetika se zabývá matematickým popisem osudu léčiva po jeho podání do organismu. Zjednodušeně můžeme říct, že popisuje to, co organismus dělá s léčivem.

Farmakodynamika studuje mechanismy účinků léčiv, jejich biochemické a fyziologické působení na organismus. Cílem je objasnění jejich terapeutického a toxického účinku. Zjednodušeně můžeme říci, že studuje to, co léčivo dělá s organismem.

1.1.1.1 Klasifikace léčiv

Farmaka (= léčiva, léčivé látky) jsou jakékoliv látky, které svými účinky (fyzikálními či chemickými) vyvolají v organismu příznivé změny biologických funkcí. Mohou být původu lidského (př. krevní přípravky), živočišného (př. zvířecí jedy, rybí tuk), rostlinného (př. atropin, opium) nebo chemického (paracetamol). Pro formulaci **léčivého přípravku** jsou zapotřebí **pomocné látky**, které ulehčí výrobu, přípravu a uchovávání léčivého přípravku, ale které samotné nemají léčebný účinek. Léčivý přípravek tedy můžeme definovat jako léčivé a pomocné látky, které jsou upravené do určité **lékové formy**. Lékovou formou se rozumí konečná podoba léčivého přípravku (tablety, čípky, sirup, injekce atd.).

Léčivé přípravky jsou většinou vyráběny hromadně (hromadně vyráběné léčivé přípravky = HVLP) ve farmaceutických firmách. HVLP jsou vyráběny v šaržích, které zajišťují jejich stejnorodost, mají svůj vlastní obchodní název a také se vyznačují delší dobou použitelnosti (expirace). Menší množství léčivých přípravků je připravováno individuálně v lékárnách (individuálně připravované léčivé přípravky = IPLP, též magistraliter přípravky). Jejich výhodou je individualizace dle potřeb konkrétního pacienta, doplnění spektra HVLP o

kombinace, které nelze vyrábět průmyslově a též se může uplatňovat příznivý psychologický dopad na pacienta.

Proléčivo (= prodrug) je farmakologicky neaktivní látka, ze které až v organismu vzniká farmakologicky aktivní metabolit (valaciklovir → aciklovir, levodopa → dopamin).

Droga je pojem, který ve farmakologii znamená jednak konzervované celé léčivé rostliny, jejich části nebo produkty jejich metabolismu (případně i živočišné produkty). Dále je tento termín používán (hlavně u laické veřejnosti) pro označení psychotropní nebo návykové látky a proto je nutno tyto dva termíny odlišovat. V anglické terminologii pojem „drug“ znamená jak léčivou látku, tak látku návykovou a rovněž léčivou rostlinu.

1.1.1.2 Názvosloví léčiv

Název léčiva musí splňovat několik požadavků - musí být jednoznačný, jedinečný a pokud možno jednoduchý.

Rozlišujeme několik druhů názvů léčiv:

- Zaprvé to je **chemický název** (kyselina 2-acetyloxybenzoová) vytvořený dle pravidel IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), který je sice jednoznačný, ovšem často také velmi složitý a proto v běžné praxi nepoužitelný.
- Dále léčivo dostává **mezinárodní nechráněný název**, tzv. **INN název** (acidum acetylsalicylicum), který přiděluje Světová zdravotnická organizace (WHO, World Health Organisation). Tento název není součástí patentové ochrany a nalezneme ho i na obalech léčivých přípravků. Navrhuje se většinou jednotně a účelně, abychom byli schopni dané léčivo zařadit do určité farmakodynamické skupiny (-pril, -sartan, -statin, -azepam).
- **Generický název** (kyselina acetylsalicylová) je shodný jako INN název, ale přizpůsoben oblastním zvyklostem.
- **Název lékopisný** (acidum acetylsalicylicum) je též prakticky shodný s INN názvem, ale je v latině a je uveden v lékopise.
- **Obchodní** neboli **firemní název** (Aspirin®, Acylpyrin®, Godasal®, Anopyrin®) je registrovaný obchodní název konkrétního léčivého přípravku a je majetkem výrobce.

1.1.2 Informace o léčivech

Vzhledem k soustavnému pokroku v oblasti medicíny, který mimo jiné vede i k neustále se zvyšujícímu počtu léčivých přípravků používaných v klinické praxi, je velice důležité nejenom potřebné znalosti mít, ale také je umět vyhledat, protože není v lidských možnostech držet tempo s narůstajícím objemem informací.

Díky současnému rozmachu informačních technologií (jako je zejména možnost využití internetu) nepředstavuje problém potřebné informace najít, ale spíše z nepřeberného množství vybrat ty, které jsou spolehlivé a aktuální.

1.1.2.1 Informace poskytované výrobcem léčivého přípravku

Příbalový informační leták

Příbalový informační leták (PIL - patient information leaflet) je povinnou součástí každého balení registrovaného léčivého přípravku (LP). Obsahuje informace důležité pro pacienty, tedy pro „uživatele léku“. Vzhledem k tomu, že jeho úkolem je informovat laiky, je kladen velký důraz na jeho srozumitelnost, přehlednost a také čitelnost.

Součástí PIL by vždy měly být následující informace:

- **Co léčivý přípravek obsahuje a k čemu se přípravek používá** – se stručnou informací o účinné látce a mechanismu jejího účinku, a také o tom k léčbě jakého onemocnění se přípravek používá
- **Čemu má pacient věnovat pozornost před tím, než začnete přípravek užívat** – například možným interakcím s jinými léčivými přípravky nebo určitými potravinami, zda může užití přípravku ovlivnit pozornost při řízení motorových vozidel nebo jsou omezení týkající se užití přípravku v období těhotenství a kojení
- **Jakým způsobem se přípravek užívá** – popis způsobu podávání přípravku, může obsahovat i informaci o tom, jak je třeba postupovat v případě vynechání dávky nebo náhodném předávkování
- **Možné nežádoucí účinky**
- **Jak se má přípravek správně uchovávat** – důležité jsou zejména informace o teplotě, při níž má být přípravek uchováván
- Případně další důležité informace

Pro lepší pochopení předkládané informace je důležité i grafické uspořádání letáku, členění jednotlivých částí, ale i například velikost použitého písma.

Souhrn údajů o přípravku

Souhrn údajů o přípravku (SPC - Summary of Product Characteristics) slouží k informování odborníků ve zdravotnictví, kterým poskytuje zásadní informace týkající se daného léčivého přípravku, které jsou nezbytně nutné pro jeho bezpečné a efektivní použití.

SPC je součástí registrační dokumentace daného přípravku, což znamená, že každý registrovaný léčivý přípravek musí mít k dispozici svoji SPC (týká se to obvykle i jednotlivých sil daného léčivého přípravku nebo i jednotlivých lékových forem).

SPC má ustálenou strukturu. Obsahuje základní informace:

- **o složení přípravku** – informace o léčivé látce/léčivých látkách a lékové formě přípravku
- **klinické údaje** – doporučené dávkování, v jakých indikacích, je schváleno použití přípravku, informace o možných interakcích a očekávaných nežádoucích účincích
- **farmakologické vlastnosti** – zahrnuje jak farmakodynamické vlastnosti (mechanismus účinku), tak farmakokinetické vlastnosti (osud léčiva v organismu)
- **farmaceutické údaje** – informace o použitých pomocných látkách, podmínky uchovávání, likvidace, doba použitelnosti
- **o registraci** – registrační číslo, držitel registrace

1.1.2.2 Informace poskytované regulačními úřady

Užitečným a maximálně spolehlivým zdrojem důležitých údajů jsou informace, které uveřejňují jednotlivé regulační neboli kompetentní úřady (Competent authorities, CA) regulující oblast léčiv – ať už je to na národní úrovni **Státní ústav pro kontrolu léčiv** nebo v rámci Evropské unie **Evropská léková agentura** (European Medicines Agency, EMA).

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

Na stránkách <http://www.sukl.cz/leciva> se mohou odborníci ve zdravotnictví, ale také zástupci z řad průmyslu (například farmaceutických firem, distributorů léčiv) dozvědět aktuální informace týkající se mimo jiné výroby, registrace a distribuce léčiv, stanovování jejich cen a úhrad, ale také klinického hodnocení léčiv či farmakovigilance.

Pro účely poskytování informací ke konkrétním léčivým přípravkům provozuje SÚKL veřejnou on-line **databázi léčivých přípravků**. Zde je možné na základě zvolených parametrů dohledat konkrétní LP a u něj zjistit:

- stav jeho registrace
- zda byla stanovena cena a úhrada z veřejného zdravotního pojištění

- stáhnout PIL a SPC
- případně získat informace o ukončení výroby, závadách v jakosti a stahování LP

SÚKL také provozuje web pro laickou veřejnost **O lécích** (www.olecich.cz) určený pro širokou laickou veřejnost, který má za úkol poskytovat náhled do lékové problematiky a vzdělávat veřejnost v této oblasti.

Měsíčně též SÚKL také vydává v elektronické podobě **Věstník SÚKL**, který poskytuje odborné veřejnosti důležité aktuální informace **o léčivech a zdravotnických prostředcích**.

Součástí Věstníku SÚKL jsou důležitá sdělení, jako jsou informace o závadách kvality a nežádoucích účincích léčiv, o padělcích, nelegálních přípravcích a přijatých opatřeních. Dále je zde možné najít novinky k distribuci, výdeji léčiv a registraci (například nové registrace, změny v registracích).

1.1.2.3 AISLP (Automatizovaný Informační Systém Léčivých Přípravků)

Z elektronických informačních zdrojů má na českém trhu již dlouhodobě významné postavení placená databáze AISLP. Dnes k dispozici ve formě na CD-ROM, internetové on-line databáze a také ve formě aplikace pro mobilní telefony. Databáze je nejobsáhlejší ve verzi CD-ROM, ve které je možné využít všechny funkce a moduly.

AISLP obsahuje:

- komplexní evidenci humánních, veterinárních i homeopatických léčiv
- PIL a SPC jednotlivých léčivých přípravků
- články – nabízí přehlednění podstatných informací
- informace o složení léčivých přípravků – spolu s možností vyhledávání podle účinných a pomocných látek, velmi užitečná funkce léky s látkou (napomáhá k vyhledávání generik)
- informace o cenách, úhradách, doplatecích, preskripčních či indikačních omezeních
- kompendium Infopharm – modul popisující významné účinné látky a jejich použití
- modul interakcí Infopharm

Díky spolupráci s institucemi jako jsou SÚKL Praha, ÚSKVBL (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv) Brno a VZP ČR (Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky) je možné z databáze AISLP čerpat aktuální data.

1.1.2.4 Breviř

Za vydáváním Breviře stojí vydavatelství Medical Tribune. V podstatě se jedná se o zkrácený výtah z AISLP. K dispozici je i on-line verze, ale pouze pro registrované zájemce, kteří si pořídili tištěnou verzi.

Existují dvě formy Breviře:

Breviř všeobecný – obsahuje informace o všech léčivých přípravcích dostupných v České republice a je aktualizovaný jedenkrát ročně

Jednotlivé články Breviře jsou řazeny abecedně podle názvu léčivého přípravku.

U každého léku jsou v článku uvedeny informace o:

- držiteli rozhodnutí o registraci
- složení (zaměřené na účinné látky), doplňující informace ke složení a balení
- indikační skupině, indikacích, kontraindikacích, speciální upozornění a nežádoucí účinky
- dávkování, způsobu použití a způsobu skladování

Dále publikace obsahuje:

- Rejstřík přípravků podle ATC skupin
- Rejstřík přípravků podle účinných látek
- Informace firem o nových přípravcích
- Adresář všech farmaceutických firem a obchodních zastoupení působících v ČR

Breviře oborově specializované – existuje deset řad breviřů pro různé lékařské obory, aktualizace je prováděna jednou za 2 roky. Díky specializovanému zaměření publikace je možný výběr léčivých přípravků pouze z ATC skupin příslušného oboru, ale zato jsou obsaženy rozsáhlejší informace o jednotlivých léčivých přípravcích.

1.1.2.5 Remedia compendium

Publikaci vydává vydavatelství Panax a je rozdělena na kapitoly, které se zabývají farmakoterapií určité skupiny onemocnění. Toto členění prakticky odpovídá **ATC klasifikaci**, tedy členění dle anatomicko-terapeuticko-chemických skupin.

V každé kapitole je obsažena obecná informace o léčbě dané skupiny nemocí a následující jednotlivé články dělené podle léčivých látek. Všechny články mají jednotnou strukturu.

Součástí článku o léčivé látce je také přehled LP obsahujících danou léčivou látku, registrovaných v ČR.

1.1.2.6 Český lékopis 2009 (ČL 2009)

Český lékopis v poslední verzi je základní farmaceutické dílo normativního charakteru, jehož hlavním účelem je zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv. Obsahuje informace o jednotlivých léčivých a pomocných látkách (rozpuštnost, zkoušky totožnosti, povolené množství nečistot) a o lékových formách. Součástí lékopisu jsou i pokyny, jak zacházet s látkami a léčivy při jejich výrobě, přípravě, kontrole, skladování, předepisování a distribuci. Tyto informace jsou určeny zejména pro farmaceuty, lékaře a veterinární lékaře, ale také pro farmaceutické asistenty, biochemiky, chemiky a další osoby, podílející se na přípravě, výrobě, kontrole, hodnocení a skladování léčiv.

Za správnost textů lékopisu odpovídá Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví České republiky, která spolupracuje s Evropskou lékopisnou komisí.

Lékopis se skládá z tzv. **Evropské části a Národní části**, které jsou rozděleny do **3. dílů** a obsahují:

Evropská část

Součástí 1. dílu lékopisu jsou kromě úvodní části i obecné statě a obecné články obsahující například:

- tzv. všeobecné zásady – s informacemi o struktuře lékopisné monografie, značkách, symbolech a jednotkách používaných v lékopise
- zkušební metody, přístroje a pomůcky ke zkoušení
- obaly a obalový materiál
- zkoumadla
- obecné texty (například texty ke sterilitě, k technologii vakcín)
- obecné články lékových forem
- a dále také články o specifických lékových formách a léčivých přípravcích (jako jsou vakcíny, radiofarmaka, homeopatika, šicí materiály)

Nejrozsáhlejší část ČL 2009 pokrývají tzv. **lékopisné monografie** (2. díl a podstatná část 3. dílu), články zabývající se jednotlivými léčivými látkami. Lékopisné monografie mají ustálenou strukturu, zahrnující:

- název léčivé látky, její definici, vlastnosti a výrobu

- zkoušky totožnosti, zkoušky na čistotu
- stanovení obsahu
- skladování a nečistoty

Národní část

V **Národní části** (ve 3. díle), nalezneme obecné statě (například informace o zkoumadlech a referenčních látkách použitých v národních člancích), tabulky (celkem 12) a speciální část, která obsahuje články o léčivých a pomocných látkách a léčivých přípravcích, které jsou národně specifické.

Tabulky Národní části

- Tabulka I: Omamné a psychotropní látky, které podléhají ustanovením zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
- Tabulka II: Venena = léčiva velmi silně účinná, označovaná †† (jako je například digoxin, digitoxin, nikotin, atropin, scopolamin)
- Tabulka III: Separanda = léčiva silně účinná, označení: † (například kodein, papaverin, antibiotika, silné kyseliny, kortikosteroidy)
- Tabulka IV: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro dospělé, jednotlivé i denní terapeutické dávky, u velmi silně účinných léčiv i dávka maximální
- Tabulka V: Doporučené terapeutické dávky léčiv pro děti podle věku (0-1 rok, 1-6 let, 6-15 let)
- Tabulka VI: Doporučené dávky některých léčiv používaných u zvířat
- Tabulka VII: Závislost relativní hustoty na obsahu ethanolu (lihová tabulka II)
- Tabulka VIII: Izotonizace vodných roztoků léčiv připravovaných v lékárnách
- Tabulka IX: Latinské, anglické a české názvy obecných statí a článků ČL 2009
- Tabulka X: Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů
- Tabulka XI: Relativní atomové hmotnosti prvků
- Tabulka XII: Česko-anglické názvy referenčních standardů použitých v Českém lékopisu

1.1.3 Základní legislativní normy pro zacházení s léčivy

Regulace v oblasti léčiv probíhá v rámci Evropské unie na dvou úrovních – na evropské a národní.

Evropská legislativa – zahrnuje zejména **nařízení (regulations)**, **směrnice (directives)** a **rozhodnutí (resolutions)**. Zatímco nařízení je tzv. akt s přímým účinkem, což v praxi znamená, že ihned po svém přijetí a vstupu v platnost se automaticky stává součástí právního řádu jednotlivých členských států; směrnice je nutné zaimplementovat (transponovat) do právního řádu a to ve lhůtě, která je obvykle stanovená samotnou směrnicí.

Cílem je dosažení harmonizace požadavků týkajících se oblasti léčiv v rámci EU. To je důležité jak pro zajištění vysokých standardů kvality a bezpečnosti léčiv, tak pro zabezpečení jednotného evropského trhu s léčivy.

Národní (česká) legislativa – mezi nejdůležitější právní předpisy ČR, které regulují zacházení s léčivými přípravky, patří zejména „základní“ **právní dokumenty (zákony)** a na ně navazující **prováděcí předpisy (vyhlášky)**.

Zákon o léčivech

Pro oblast léčiv je v ČR základním právním předpisem a regulačním nástrojem **Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů** (dále jen Zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů, který do českého práva transponuje směrnici 2001/83/ES (o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků).

Na Zákon o léčivech dále navazují příslušné vyhlášky.

Zákon o léčivech, který je rozsáhlým dokumentem, stanovuje základní podmínky a požadavky, které je třeba dodržovat v jednotlivých fázích životního cyklu léčiva jako je:

- výzkum, výroba, příprava, distribuce, kontrola a zneškodňování léčiv
- registrace, poregistrační sledování, zajišťování farmakovigilance
- předepisování a výdej léčivých přípravků a prodej vyhrazených léčiv
- včetně požadavků na dokumentování těchto jednotlivých činností

Zákon také upravuje oblast mezinárodní spolupráce při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků v rámci EU a kontrolu jednotlivých činností a případné sankce (spolu s rolí Státního ústavu pro kontrolu léčiv coby hlavního dozorového orgánu).

Zákon o léčivech byl několikrát novelizován (naposledy v roce 2013). Tato poslední novela zákona byla poměrně rozsáhlá, odstraňuje některé nedostatky zjištěné v průběhu aplikování zákona v praxi a zároveň transponuje některé nové směrnice vydané Evropským parlamentem. Upravuje například oblast farmakovigilance, možnost využít tzv. nemocniční výjimku (použití neregistrovaného léčivého přípravku pro moderní terapii).

Díky širokému „záběru“ nemůže Zákon o léčivech zabíhat do potřebných detailů. Detailněji jsou tedy jednotlivé požadavky rozpracovány v příslušných vyhláškách:

- Vyhláška č. 54/2008 Sb., **o způsobu předepisování léčivých přípravků**, údajích uváděných na lékařském předpisu a způsobu používání lékařských předpisů. V této vyhlášce jsou mimo jiné definovány druhy lékařských předpisů (recepty, elektronické recepty, žádanky a elektronické žádanky), doba platnosti lékařských předpisů, možnosti pořizování výpisu, nakládání s elektronickými recepty a úloha centrálního úložiště dat.
- Vyhláška č. 84/2008 Sb., **o správné lékařské praxi**, dále rozpracovává bližší podmínky zacházení s léčivými přípravky v lékárnách, zdravotnických zařízeních a jiných pracovištích. Podle této vyhlášky se postupuje při přípravě, úpravě, uchování, příjmu a výdeji léčivých přípravků.
- Vyhláška č. 226/2008 Sb., **o správné klinické praxi** a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků – která upravuje oblast provádění klinických hodnocení léčivých přípravků na lidských subjektech, které jsou nezbytné k získání údajů potřebných pro zajištění registrace léčiva.
- Vyhláška č. 229/2008 Sb., **o výrobě a distribuci léčiv**, která se (jak napovídá její název) detailněji zabývá oblastí výroby a distribuce léčiv. Upravuje zejména pravidla správné výrobní praxe a správné distribuční praxe a také povolení výroby a distribuce léčivých přípravků.
- Vyhláška č. 228/2008 Sb., **o registraci léčivých přípravků**, která řeší nejenom problematiku registrací LP (včetně jejich změn, prodloužení, převodů a převzetí), ale také například i specifické léčebné programy, coby jednu z možností využití neregistrovaných léčivých přípravků.
- Vyhláška č. 106/2008 Sb., **o správné praxi prodejců vyhrazených léčiv**, která upravuje problematiku tzv. vyhrazených léčivých přípravků.
- Vyhláška č. 221/2013 Sb., kterou se stanovují **podmínky pro předepisování, přípravu, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití**.

Dalším velice důležitým právním předpisem, který reguluje oblast léčiv, je **Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách** a změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Tento zákon upravuje zacházení s návykovými látkami, léčivými přípravky obsahujícími návykové látky a tzv. prekursorů drog, tj. látkami používanými při výrobě návykových látek. Zákon řeší oblast jejich výzkumu, výroby, skladování, používání, koupi, prodej) a také řeší jejich dovoz a vývoz.

Za návykové látky jsou považovány omamné a psychotropní látky definované v přílohách nařízení vlády č. 463/2013 Sb., **o seznamech návykových látek**.

Zákon o návykových látkách se na tyto přílohy nařízení vlády odkazuje. V příloze 1 až 3 jsou uvedené **seznamy omamných látek** a přílohy 4 až 7 obsahují **seznamy látek psychotropních**, například:

Omamné látky

- Seznam I – opioidy a další látky s vysokým rizikem vzniku závislosti (např. methadon, morfin, fentanyl)
- Seznam II – opioidy a další látky s nižším rizikem vzniku závislosti (např. kodein, ethylmorfin, folkodin)
- Seznam III – látky sloužící především pro výzkumné účely (např. heroin)

Psychotropní látky

- Seznam I – lysergid, mezkalin, MDMA...
- Seznam II – psychostimulancia s rizikem vzniku psychické závislosti
- Seznam III – barbituráty s možným vývojem závislosti (např. amobarbital, pentobarbital...)
- Skupina IV – benzodiazepiny, některé barbituráty a další látky s možným vývojem závislosti při delším podávání (např. diazepam, oxazepam, fenobarbital...)

K zacházení s návykovými látkami a přípravky je vyžadováno speciální povolení, které vydává Ministerstvo zdravotnictví ČR. Zákon mimo jiné definuje za jakých podmínek a kdo může zacházet s návykovými látkami i bez potřeby povolení.

Zákon se také zabývá problematikou předepisování návykových látek, která podléhá přísným požadavkům. V zákoně jsou podrobně popsány požadavky na použití tiskopisů **receptů a žadaneč s modrým pruhem**, které tvoří vždy jeden originál a dva průpisy (v případě receptů) případně jeden originál a tři průpisy (u žadaneč). Touto oblastí se dále také zabývá vyhláška č. 54/2008 Sb., **o způsobu předepisování léčivých přípravků**.

Na zákon navazují i další příslušné prováděcí vyhlášky, zejména pak vyhláška č. 123/2006 Sb., **o evidenci a dokumentaci návykových látek**, která upravuje možnosti evidence návykových látek prostřednictvím evidenčních knih, případně elektronickou evidenci. Dále definuje požadavky na evidenci při výrobě, skladování u výrobce a distributora, v lékárně, u

poskytovatelů zdravotní péče a provádění inventury. Součástí vyhlášky jsou též požadavky na uchování dokumentace (po dobu 5 let od pořízení posledního záznamu).

Odkazy na platné legislativní normy upravující oblast zacházení s léčivými přípravky naleznete například na stránkách Ministerstva zdravotnictví České republiky či Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

1.1.4 Lékařský předpis a jeho náležitosti

Lékařský předpis je dokument sloužící pro komunikaci mezi lékařem určujícím jaké léčivo a jakým způsobem má pacient užívat a lékárníkem, který dané léčivo pacientovi vydává. Zároveň lékárníkovi slouží lékařský předpis jako doklad pro fakturaci zdravotní pojišťovně v případě, že je předepsán léčivý přípravek s úhradou z veřejného zdravotního pojištění. Legislativně je předepisování léčiv a používání lékařských předpisů zakotveno v zákoně o léčivech 378/2007 Sb. Formální náležitosti lékařských předpisů a bližší podmínky jejich používání řeší vyhláška MZd č. 54/2008 Sb. Vyhláška stanovuje jen náležitosti nezbytné pro to, aby byl recept platný. Samotná struktura lékařského předpisu vychází z historicky ustálených pravidel, proto se dnes stále používá při preskripci latinská terminologie, i když současná legislativa ji nevyžaduje. Lékařské předpisy mohou být vystaveny lékaři podle své odbornosti (včetně zubních lékařů) nebo veterinárními lékaři v listinné nebo elektronické podobě.

1.1.4.1 Způsob výdeje léčivých přípravků

S otázkou předepisování léčivých přípravků je úzce spojeno i rozdělení léčivých přípravků podle způsobu jejich výdeje. Ne všechny typy léčivých přípravků jsou vázány na lékařský předpis a ne všechny léčivé přípravky lze bez omezení předepsat. Způsob výdeje léčivého přípravku stanoví Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v rámci registračního řízení (Zák. 378/2007 Sb. §39).

Léčivé přípravky vázané na lékařský předpis

Na lékařský předpis se předepisují léčivé přípravky, jejichž použití je bez lékařského dohledu nebezpečné, jsou často používány nesprávně, obsahují látky, jejichž účinnost či nežádoucí účinky vyžadují další sledování nebo jsou aplikovány parenterálně.

Léčivé přípravky volně prodejné s omezeným výdejem

Jsou definovány jako přípravky, které jsou často používány nesprávně, nebo jejich správné použití vyžaduje nezbytně odbornou poradu s farmaceutem. V současnosti jsou takto vydávány v lékárnách přípravky proti chřipce a nachlazení obsahující pseudoefedrin (může být zneužit pro nelegální výrobu pervitinu). Farmaceut je povinen vést o výdeji takovýchto přípravků dokumentaci - identifikovat zákazníka na základě občanského průkazu a hlásit výdej takového prostředku na SÚKL.

Léčivé přípravky volně prodejné

Jsou léčivé přípravky, které nesplňují kritéria přípravků vázaných na lékařský předpis a s omezeným výdejem.

1.1.4.2 Formální náležitosti lékařského předpisu

V současnosti není v legislativě zakotven vzor lékařského předpisu kromě předpisu na omamné a psychotropní látky, proto je možné se setkat s různými typy lékařských tiskopisů. Všechny lékařské předpisy lze rozdělit na několik částí (Obr. 1).

The diagram illustrates the structure of a medical prescription form, divided into two parts: a blank form on the left and a filled-out example on the right.

Blank Form Structure (Left):

- RECEPT Inscriptio** (Header)
- Personalia aegroti** (Patient Information)
- Invocatio** (Invocation)
- Ordinatio Compositio (Praescriptio) Subscriptio Signatura** (Prescription)
- Razítko zdrav. zařízení, jmenovka lékaře** (Medical Facility Stamp and Doctor's Name)
- Datum** (Date)
- Podpis lékaře** (Doctor's Signature)

Filled-out Form Example (Right):

- RECEPT** (Header)
- Personalia aegroti:** Jan Novák, 521007/0007, Pražská 53, Brno 611 00
- Invocatio:** Rp.
- Ordinatio:** Magnesium sulphate heptahydrate 20.0, Aquae parviferae ad 100.0, M. s. sol., D. S. 1-2 pol. lžice, na lačný žaludek.
- Propofol 1% Fresenius inj./inf. eml. INJ/INF EML 5X20ML 1%**
- Exp. orig. No. II (duas)**
- D. S. Ad. man. med.**
- Dne: 22.2.2014**
- Signature:** MUDr. Petr Prášek, Interní klinika FNUSA, Pekařská 18, BRNO, tel. 543 210 123, IČZ: 720008

Obr. 1 Struktura recepturního tiskopisu a příklad vyplněného lékařského předpisu s IPLP a HVLP přípravkem

V části *Inscriptio* – záhlaví předpisu, jsou informace o zdravotní pojišťovně pacienta a evidenční číslo předpisu.

V části *Personalia aegroti* – údaje o nemocném, jako povinné údaje stanovuje vyhláška jméno a příjmení pacienta, adresu trvalého pobytu, číslo pojištění, případně i telefonní číslo, které však smí být uvedeno jen se souhlasem pacienta.

Část *Invocatio* – představuje oslovení farmaceuta a je reprezentována zkratkou *Rp.* = recipe – vezmi.

Následuje část *Ordinatio*, která představuje samotnou preskripci léčivého přípravku. Tato část je odlišná u hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP) a individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP). U HVLP musí být uveden název, pod nímž je přípravek registrován, léková forma, síla a velikost balení. U IPLP lékař uvede lékopisný název jednotlivých léčiv nebo pomocných látek a množství, ve kterém mají být v přípravku obsaženy.

V části *Subscriptio* jsou obsaženy informace o tom, kolik balení HVLP má být vydáno, u IPLP potom instrukce pro farmaceuta jakou lékovou formu má z uvedených surovin připravit.

Následuje část *Signatura* s návodem na použití léčivého přípravku zpravidla obsahující instrukce jak často, jak dlouho a kolik přípravku má pacient užít. Nezbytnými údaji na recepturním tiskopise jsou dále datum vystavení, razítko a podpis lékaře. Příklady vyplněných lékařských předpisů s HVLP a IPLP přípravky (Obr. 1).

Na jeden lékařský předpis lze předepsat maximálně dva různé léčivé přípravky.

Lékařský předpis vystavený ve výjimečném případě

V některých specifických situacích, kdy pacientovi hrozí smrt nebo vážná porucha zdraví lze předepsat léčivý přípravek na jakýkoliv vhodný nosič informace. Předpis musí být opatřen textem „NEBEZPEČÍ Z PRODLENÍ“, další informace na předpisu jsou shodné s klasickou preskripcí až na údaje o pacientovi, které, nejsou-li dostupné, mohou být vynechány.

1.1.4.3 Typy lékařských předpisů

Žádanka

Jako žádanka se označuje objednávka léčivých přípravků vyhotovená fyzickými nebo právníckými osobami oprávněnými poskytovat zdravotní péči. Může jít například o žádanku vystavenou lékárně stomatologickou ambulancí nebo nemocničním oddělením.

Elektronický recept a žádanka

V současnosti je možné předepisovat léčivé přípravky a vystavovat žádanky na ně i v elektronické podobě. Předepisující lékař nebo zařízení vystavující žádanku zasílá elektronickou preskripci centrálnímu úložišti a pacientovi předává identifikátor preskripce většinou ve formě čárového kódu. V lékárně je na základě identifikátoru recept dohledán v centrálním úložišti a přípravek vydán. Více viz Obr. 2 nebo na <http://www.sukl.cz/erecept>.

jednorázový výdej. Na rozdíl od něj je však navíc opatřen textem *Repetatur* a číslicí a slovy vyjadřujícími počet výdejmů (např. *Repetatur 2x (bis)*), pacientovi bude tedy předepsaný přípravek vydán celkem dvakrát).

1.1.4.4 Platnost lékařských předpisů

Délku platnosti lékařských předpisů stanovuje vyhláška 54/2008 Sb. takto:

- léčiva včetně lokálně účinkujících ATB a omamných a psychotropních látek – 14 dní
- systémově aplikovaná ATB – 5 dní
- lékařský předpis vystavený pohotovostní službou - den následující po dni vystavení (= max. 48 h)
- „opakovací“ recept – 6 měsíců

U lékařských předpisů může lékař jejich platnost dle uvážení prodloužit (např. pylové vakcíny), u opakovacího receptu až na 1 rok. Vyhláška také stanoví, že maximální množství předepisovaných léčivých přípravků na lékařském předpisu by mělo být postačující pro léčbu maximálně po dobu 3 měsíců, což neplatí pro opakovací recept.

1.2 Přehled lékových forem a aplikačních způsobů

1.2.1 Přehled lékových forem

Léková forma (LF) je konečná podoba, v níž je lék podáván nemocnému. Jedná se tedy o směs účinných látek (tzn. léčiv) a pomocných látek zpracovaných do konkrétní podoby, v níž je pak lék podán pacientovi.

Pomocné látky ulehčí výrobu a přípravu lékové formy, určují její vlastnosti, ovlivňují biologickou dostupnost léčiva, udržují tvar, konzistenci a stabilitu lékové formy, upravují smyslové vjemy při podání léku. Pomocné látky nemají svůj vlastní léčebný účinek. Správně zvolená léková forma předurčuje chování účinných látek v organismu a je na ní do značné míry závislá biologická dostupnost léčiva, rychlost nástupu účinku, intenzita a někdy i charakter farmakologického účinku léku.

LF můžeme rozdělovat z několika hledisek:

1) podle konzistence:

- **Tekuté LF** (např. roztoky, kapky, tinktury, sirupy)
- **Tuhé LF** (např. tablety, tobolky, zásypy, čípky, vaginální globule)
- **Polotuhé LF** (např. masti, krémy, gely)
- **Plynné LF** (např. léčivé plyny, plyny k inhalaci, aerodisperze)

2) podle způsobu užití

- **LF pro vnější užití** (např. masti, krémy, pasty, oční kapky, nosní kapky)
- **LF pro vnitřní užití** (injekce, injekční roztoky, infuze, tobolky, tablety)

3) podle tvarového uspořádání

- **Tvarově specifické LF** (např. čípky, tobolky, vaginální globule)
- **Tvarově nespecifické LF** (např. masti, krémy, zásypy, zrněné prášky, čaje)

Praktické a v souladu s platným Lékopisem je dělení lékových forem na základě konzistence.

1.2.1.1 Tekuté lékové formy

Tekuté lékové formy jsou jedno- nebo vícefázové disperzní systémy (roztoky) léčiv a pomocných látek v kapalném rozpouštědle. Nejčastěji používaná hydrofilní rozpouštědla jsou

voda, líh, glycerol, propylenglykol. Z lipofilních rozpouštědel se používají rostlinné oleje, např. slunečnicový (*Helianthi oleum raffinatum*) nebo tekutý parafin.

Perorální kapky bývají vyráběny (farmaceutickými firmami) nebo připravovány (v lékárně) v malých objemech do 25 ml (obvykle 10 ml). Výhodné je u nich přesné odměření roztoku, proto v kapkách můžeme podávat i silně a velmi silně účinná léčiva. 1 kapka vodného roztoku odpovídá 0,05 g, 1 kapka lihového roztoku pak 0,03 g.

Perorální roztoky jsou roztoky o objemech 50 - 250 g, které nejsou určeny pro silně účinná léčiva, a to z důvodu nepřesného odměření dávky na rozdíl od kapek. Dávkuje se po lžičkách nebo po lžících (1 čajová lžička odpovídá 5 ml, 1 polévková lžice 15 ml).

Kloktadla jsou určena na kloktání a proplachování dutiny ústní a přední části hltanu. Většinou obsahují dezinficiencia pro použití při zánětlivých a infekčních onemocněních.

Sirupy se používají buď jako korigencia chuti nebo mohou mít léčebný účinek (např. jitrocelový sirup jako expektorans). Jedná se o koncentrované roztoky cukrů (sacharóza, glukóza) nebo vícesytných alkoholů (mannitol, sorbitol) ve vodě, výluzích z rostlinných drog nebo ovocných šťávách.

Aromatické vody jsou vodné nasycené roztoky rostlinných silic. Používají se především jako korigencia chuti a vůně, některé mohou mít i léčebný účinek (např. Aqua carminativa rubra neboli větrová voda pro použití jako karminativum, což jsou látky uvolňující bolestivé napětí v dutině břišní a usnadňující odchod střevních plynů).

Aromatické lihy jsou roztoky silic (např. anýzový líh jako expektorans) nebo těkavých látek v lihu (např. kafrový líh jako derivans, látka zvyšující prokrvení kůže). Časté je jejich použití jako korigencia chuti a vůně.

Tinkтуры jsou lihové extrakty z drog, které se dávkuje po kapkách (např. Tinctura amara neboli hořká tinktura pro podporu vylučování pankreatických trávicích šťáv).

Nálevy a odvary jsou za tepla získané vodné výluhy z drog. Pacienti si je připravují sami, vždy čerstvé a v čas potřeby. Nálevy se připravují z listů, květů a natí, kdy se droga přelije vroucí vodou, nechá se 5-15 min luhovat a poté se scedí. Odvary se pak připravují z částí rostlin, které jsou obtížněji vyluhovatelné (kořen, kůra, plody). Droga se při přípravě odvaru 10-15 min vaří a poté se nechá 15 min stát a scedí se.

Ušní kapky jsou roztoky malých objemů, které slouží k podání do zevního zvukovodu. Adjustovány jsou zpravidla v lahvičce opatřené kapátkem.

Nosní kapky jsou vodné nebo olejové roztoky o malých objemech (10 ml) pro dosažení místního, nebo vzácněji systémového účinku. Aby nedošlo k porušení nosního epitelu, musí být vždy izotonické (tzn. stejný osmotický tlak jako plazma). Hypotonické se do izotonicity upravují vždy, hypertonické se neupravují, protože nejsou tolik škodlivé jako hypotonické a navíc by došlo k jejich naředění a tím pádem k pozměnění koncentrace účinné látky.

Oční kapky jsou sterilní vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze léčivých látek, které jsou určeny pro vkapávání do oka. Hypotonické se vždy upravují na izotonické, hypertonické se neupravují (došlo by k naředění účinné látky) a připravují se v malých objemech (10 ml).

Oční vody jsou sterilní vodné roztoky větších objemů (max. 200 ml), určené pro mytí nebo vyplachování očí, případně se používají pro napouštění očních obkladů. Platí pro ně stejné požadavky jako pro oční kapky.

Injekce jsou LF pro parenterální podání. Charakterizuje je rychlý nástup účinku a omezení presystémové eliminace (především first-pass efektu). Rozpouštědlem může být voda nebo olej (dle místa podání). Může se jednat o roztoky, emulze či suspenze. Musejí splňovat požadavky na a sterilitu (nepřítomnost životaschopných mikroorganismů), apyrogenitu (nepřítomnost bakteriálních endotoxinů) a většina též požadavek na izotonicitu (stejně množství osmoticky aktivních látek jako má krevní plazma) a izoaciditu (stejně pH jako má krevní plazma).

Infuze jsou vodné roztoky, které se podávají ve větších objemech než injekce. Požadavky na jejich jakost jsou taktéž stejné, jako tomu je u injekcí. Ve formě infuzí podáváme náhrady krve, krevních derivátů a parenterální výživu (i.v.) nebo též peritoneální dialýzu (aplikace do peritoneální dutiny). Jako tzv. složená infundibilia označujeme intravenózní infuze, které kromě základních součástí (ionty, aminokyseliny, soli, sacharidy) obsahují i jiná léčiva.

1.2.1.2 Tuhé lékové formy

Zásypy se aplikují v suché sypké formě a jsou primárně určeny pro vnější použití k lokální aplikaci na kůži, sliznice či do ran (při aplikaci do ran je požadavek na sterilitu).

Tablety jsou pevné, tvarově specifické, většinou kulaté nebo oválné LF. Dle technologie výroby rozlišujeme různé druhy tablet - neobalené, obalené, šumivé, dispergovatelné v ústech (tableta se rozpustí v ústech a poté se polyká, pro spolknutí není potřeba zapíjet, léčivo se vstřebává v GIT), sublingvální (např. s nitroglycerinem, který se ze sublingvální sliznice rychle vstřebává a účinek nastupuje do 2 min, obchází se first-pass efekt (viz 1.3.1.2 Invaze léčiva), enterosolventní (opatřeny speciálním acidorezistentním obalem, díky kterému je léčivo chráněno před kyselým prostředím v žaludku), s řízeným uvolňováním (pro modifikaci délky účinku).

Tobolky obsahují léčivou látku v požitelném obalu, který je v GIT porušen a léčivo se uvolňuje. Dělíme je na tobolky tvrdé, které se skládají ze dvou do sebe zapadajících částí a dále tobolky měkké, jejichž obal je tvořen z jedné části. Tobolky mohou být opatřeny jak enterosolventním obalem, tak mohou být formulovány technologií s řízeným uvolňováním.

Čípky jsou jednostranně zašpičatělé nebo válcovité LF, určeny pro podání per rectum. Jejich účinek je lokální nebo systémový. Za normální teploty jsou tuhé a při teplotě těla tají nebo se rozpouštějí v rektální tekutině (záleží na volbě čípkového základu - lipofilní taje, hydrofilní se rozpouští).

Vaginální globule jsou určeny pro vaginální aplikaci. Jejich tvary jsou kulovité, v pediatrii pak čípkovité. Podáváme v nich především léčiva pro lokální působení (např. antimykotika, antibiotika). Při teplotě těla tají nebo se rozpouštějí.

Implantáty jsou určeny pro parenterální podání, např. pod kůži, do oka. Jedná se o lékové formy depotní, což znamená, že vytváří vysokou koncentraci léčivé látky v jejich bezprostředním okolí. Aplikují se do místa zamýšleného účinku (např. oko) nebo jsou využívány na dosažení prodlouženého účinku léčiva pro systémovou aplikaci (např. aplikace implantátu s obsahem levonorgestrelu pod kůži pro využití jako kontracepce (viz 7.8.2 Hormonální kontracepce)).

Transdermální náplasti jsou lékové formy, které se aplikují přilepením na kůži. Obsahují v sobě léčivé látky, které procházejí kůží do podkoží a odtud jsou absorbovány do krevních kapilár. Náplast obsahuje speciální pomocné látky (tzv. enhancery), které zajišťují, že se léčivá látka dostane až ke krevním kapilárám, absorbuje se do systémového řečiště a působí systémově. Výhodou je, že uvolňování léčiva je řízené a léčivo je přiváděno do organismu konstantní rychlostí po delší dobu (obvykle 2 - 7 dní) a z většiny obchází first-pass efekt.

1.2.1.3 Polotuhé lékové formy

Masti se skládají z masťového základu a léčivé látky, která v něm může být buď rozpuštěná (tzv. roztoková mast), suspendovaná (tzv. suspenzní mast, léčivá látka je v pevné formě rovnoměrně rozptýlena v masťovém základu) nebo emulgovaná (tzv. emulzní mast, menší množství vodné fáze, ve kterém může být rozpuštěno léčivo, je zapracováno do olejové fáze-masťového základu). Masti obsahují menší množství vodné fáze než krémy.

Krémy se vždy skládají z vodné (více než 15% hmotnosti) a lipofilní fáze a navíc obsahují emulgátory pro lepší zapracování fází. Rozdělujeme je na oleokrémy (obsahují větší množství fáze lipofilní) a hydrokrémy (obsahují více fáze hydrofilní). Konzistence je řidší než u mastí a jsou lépe roztíratelné.

Gely jsou tvořeny kapalinami a gelotvornými látkami (např. celulózní deriváty-methylcelulosa; karbomery).

Pasty jsou lékové formy s vysokým obsahem tuhé fáze (obvykle 25-50 %), která je rozptýlena ve vhodném mast'ovém základu.

1.2.1.4 Plynné lékové formy

Vyrábějí se jako kapalné nebo tuhé systémy, které se při aplikaci mění na aerosol. Jedná se o léčivé pěny, které jsou určeny pro aplikaci na kůži, do rekta nebo per vaginam, dále také sublingvální, orální, nosní a ušní spreje. Nejčastěji jsou to však léky, které jsou určeny pro podání do dolní části dýchacích cest. Nazýváme je také inhalanda (léky na inhalaci). Rovněž je rozdělujeme na kapalné a tuhé. Kapalné aplikujeme ve formě páry, tuhé pak jako velmi jemné disperze pevných částic ve vzduchu.

1.2.2 Přehled aplikačních způsobů

Cesty podání léčiv rozdělujeme na **lokální a celkové podání**.

V případě lokálního podání požadujeme, aby se léčivo se neabsorbovalo do systémového řečiště, ale působilo pouze v místě aplikace. Lokální aplikaci rozdělujeme na **zevní**, kdy léčivo aplikujeme na kůži, sliznice a do tělních dutin (oční, nosní, orální – kloktadla, vaginální podání) a **vnitřní**, kdy jde zpravidla o podání perorální, při kterém látka projde celým střevním systémem, aniž by se vstřebala (např. adsorpční uhlí, simetikon, pryskyřice atd.).

Při **celkovém podání** je léčivo absorbováno do systémového řečiště. Dále celkové podání rozdělujeme dle místa aplikace na **enterální a parenterální**.

1.2.2.1 Enterální podání

Při **enterálním podání** (enteron = střevo) jsou léčiva do systémového řečiště absorbována z gastrointestinálního traktu (GIT).

Existují dva způsoby enterálního podání. Zaprvé je to **perorální podání** (per os, p.o.), které je nejpřirozenějším přívodem léčiva do organismu. Z LF se léčivo uvolňuje do žaludku a dále do střeva odkud se vstřebává do krevního oběhu. Nástup účinku bývá pozvolný, pro tuto aplikaci je typický dlouhý interval latence (tj. doba od podání do nástupu účinku - asi 20-30 min). Rychleji se vstřebávají tekuté LF. Látka se po absorpci v GIT dostává přes vrátnicovou žílu (v. portae) do jater, v nichž dochází u většiny léčiv k biotransformaci a detoxikaci (tzv. **first-pass efekt**, efekt prvního průchodu játry, viz 1.3.1.2 Invaze léčiva).

Zadruhé se v případě enterálního podání jedná o **perrektální aplikaci** (rectum = konečník), které má oproti p.o. podání má několik výhod. Látky nemohou navodit nauzeu, která může vzniknout při podráždění žaludeční sliznice léčivem. Dále je při tomto způsobu aplikace rychlejší nástup účinku (ampule rekta je prokrvena hemoroidálními cévami, které ústí přímo do dolní duté žíly, takže část takto vstřebaného léčiva obchází játra). Na druhou stranu je oproti perorálnímu podání nevýhodou, že plocha pro absorpci v rektu je poměrně malá, takže je menší i biologická dostupnost léčiv (viz 1.3.1.2 Invaze léčiva).

1.2.2.2 Parenterální podání

Parenterální podání zahrnuje všechna podání, která jdou mimo gastrointestinální trakt, to znamená, že tímto způsobem aplikace obcházíme prvý průchod játry. Parenterální podání rozdělujeme na **invazivní a neinvazivní**.

V případě **invazivní aplikace** se jedná o nefyziologický přívod léčiva do organismu, protože dochází k porušení integrity organismu. Z toho důvodu jsou pro tyto LF přísná kritéria pro

jejich přípravu (musí být zajištěna sterilita, apyrogenita, isoacidita a izotonicita). Dle způsobu podání může jít o injekční podání ve formě bolusu (tzn. jednorázově) nebo ve formě infuze (tzn. pomalý přívod kapkovou infuzí). Dle místa aplikace rozlišujeme podání intravenózní (do žíly), intramuskulární (do svalu), subkutánní (pod kůži), intralumbální (do míšního moku v bederní části páteře), intratekální (subarachnoideální prostor). U intravenózního podání je látka vpravena přímo do systémového oběhu, takže se obchází absorpční děje, nástup účinku je prakticky okamžitý (do 2 min).

U i.m. a s.c. podání je situace jiná. V extracelulárním prostoru se může vytvořit depo, ze kterého se léčivá látka postupně uvolňuje do krevního oběhu. Nástup účinku je pomalejší než u injekčního podání, ale díky postupnému vstřebávání bývá účinek delší. V případě olejových depotních injekcí může trvat až několik týdnů.

Neinvasivní aplikace jsou sublingvální, inhalační, transdermální, transnazální a vaginální.

Při **sublingválním** podání se léčivo vkládá pod jazyk a je absorbováno sublingvální sliznicí. Nástup účinku je velmi rychlý (do 2 min). Typickým léčivem takto podávaným je nitroglycerin při záchvatu ischemické choroby srdeční.

Inhalačně se podávají páry nebo aerodisperze (léčivo ve formě pevných, ale velmi malých částic). Účinek je též velmi rychlý.

Transdermální podání je podání ve formě náplasti na kůži (viz výše).

Transnazální aplikace využívá dobré absorpční schopnosti nosní sliznice. Absorpce je zde rychlá, opět se obchází prvý průchod játry a stálost léčiva není ohrožena vlivem pH prostředí jako je tomu v GIT.

Při **vaginálním** podání jsou krevní hladiny léčiva v porovnání s p.o. nebo i.m. aplikací zpočátku nižší. Výhodou je prodloužené udržení účinné plazmatické koncentrace nebo vyšší hladina látky v endometriu.

1.3 Základy farmakokinetiky, terapeutické monitorování léčiv

1.3.1 Farmakokinetické děje

Farmakokinetika je podobor základní farmakologie, který se zabývá osudem léčiva v organismu po jeho podání. Synonymem termínu farmakokinetika jsou procesy ADME, což je zkratka tvořená počátečními písmeny 4 základních farmakokinetických dějů (Absorpce, Distribuce, Metabolismus a Exkrece). Děje absorpce a distribuce se někdy označují souhrnným názvem **invaze**, metabolismus a exkrece jsou označovány **eliminace**. Znalost farmakokinetiky jednotlivých léčiv je zásadní pro správnou klinickou praxi. Na farmakokinetických vlastnostech závisí způsob podání a frekvence dávkování, míra rizika interakcí s jinými léčivy nebo projevů toxicity samotného léčiva.

Pro pohyb léčiva v živých organismech platí obecné principy, takže farmakokinetické vlastnosti léčiva můžeme poměrně dobře predikovat s ohledem na jeho fyzikálně-chemické vlastnosti. Látky lipofilní a s malou molekulou lépe přestupují biologickými membránami než látky hydrofilní nebo s nábojem. U orgánů s dobrým prokrvením (srdce, plíce, ledviny) můžeme očekávat, že se zde bude léčivo objevovat rychleji a ve vyšších koncentracích než u tkání špatně perfundovaných (tuková tkáň, kůže).

Pro matematický popis jednotlivých farmakokinetických dějů se používají tzv. **farmakokinetické parametry**.

1.3.1.2 Invaze léčiva

Absorpce

Je průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do systémové cirkulace. Absorpce je pro dosažení systémového účinku léčiva nezbytně nutná vždy kromě intravaskulárního způsobu podání, protože tam se celá dávka léčiva dostane do systémové cirkulace přímo. Naopak u léčiv s místním (lokálním) účinkem je nežádoucí a snižuje koncentraci léčiva v místě aplikace a tím i účinnost a délku působení léčiva.

U procesu absorpce je důležité znát, jakou rychlostí probíhá a kolik z podaného léčiva je vůbec absorbováno. Rychlost absorpce popisují farmakokinetické parametry t_{max} a C_{max} . Hodnota t_{max} vyjadřuje čas potřebný pro dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) látky po jednorázovém podání. Čím je hodnota t_{max} nižší, tím rychleji k absorpci dochází.

Rozsah absorpce je popisován pomocí parametru **biologické dostupnosti (F)**. Biologická dostupnost vyjadřuje poměr mezi léčivem, které dosáhne systémové cirkulace a celkovou podanou dávkou. Může nabývat hodnot od 0 do 100 % a po intravaskulárním podání má vždy velikost 100 %. U jiných typů podání závisí biologická dostupnost na řadě různých faktorů a pohybuje se v již zmíněném rozmezí 0-100 %.

Jedním z nejčastějších způsobů aplikace léčiv je **perorální podání**, u kterého se uplatňuje mnoho vlivů, které mohou biologickou dostupnost snižovat. Léčivo může interagovat se současně podanou potravou za vzniku nevstřebatelných komplexů (např. tetracykliny + vícemocné kationty), může být substrátem pro efluxní pumpy přítomné v enterocytech (P-glykoproteiny) nebo u nich může být významný efekt prvního průchodu játry. Dochází k němu jen u perorálně a částečně i u rektálně aplikovaných léčiv. Veškeré látky absorbované ze střeva se dostávají nejdříve do portální oběhu, který vede krev do jater a z nich se potom dostává do dalších tkání a orgánů, ve kterých většinou léčivo působí. V játrech, která jsou hlavním metabolickým orgánem, může dojít ještě před tím, než se léčivo dostane do cílového orgánu, k biotransformaci na neúčinný metabolit. Biologická dostupnost je tedy v takovém případě snížena.

Dalšími faktory, které mohou ovlivnit absorpci léčiv, jsou například věk (změny v aktivitách jaterních enzymů, v motilitě GIT), hmotnost (síla vrstvy adipocytů u transdermálního nebo subkutánního podání léčiva) nebo patofyziologický stav (atonie GIT, onemocnění jater, poruchy prokrvení).

Distribuce

Po absorpci dochází k průniku léčiva z krve do různých tělesných tkání a orgánů. Distribuce je **dynamický děj**, při kterém se neustále ustanovuje rovnováha mezi množstvím léčiva v krvi a v ostatních tkáních. Zajímá nás většinou, jak rychle k ustavení rovnováhy dochází a v jakém poměru je koncentrace látky v krvi ke koncentraci ve sledované tkáni.

Parametr popisující fázi distribuce je **distribuční objem (Vd)**. Je to hypotetický objem prostoru, v němž by muselo být léčivo rozptýleno, aby dosáhlo stejné koncentrace jako v plazmě. Vd může dosahovat nízkých hodnot u látek, které se prakticky nedistribuuje a zůstávají především v krvi (5-7 litrů). Naopak může být velmi vysoký (stovky až tisíce litrů), většinou u lipofilních látek, které se kumulují intracelulárně nebo v tkáních a orgánech (tuková tkáň, štítná žláza, kosterních svaly, aj.) a jejich plazmatická koncentrace je vzhledem k aplikované dávce velmi nízká.

Hodnota Vd nás informuje nejen o míře distribuce látky, ale může být zajímavá i z praktického hlediska. U známých intoxikací můžeme například posoudit úspěšnost hemodialýzy či hemoperfuze při odstraňování látky (bude efektivní u látek s nízkým Vd).

Mezi faktory ovlivňující distribuci léčiv patří mimo fyzikálně-chemických vlastností samotného léčiva také například prokrvení jednotlivých tkání nebo vazba léčiva na plazmatické bílkoviny. Ta může být zásadní i pro samotnou účinnost léčiva, protože léčivo vázané na bílkoviny není schopné vyvolat účinek ani procházet přes biologické bariéry. **Vazba na proteiny** je důležitá i z hlediska interakcí léčiv, kdy dochází k vzájemnému vytěsňování z této vazby (např. warfarin + nesteroidní antiflogistika) a tím pádem i výraznému nárůstu účinnosti léčiva až k toxickým projevům.

1.3.1.3 Eliminace léčiva

Léčivo může být z organismu eliminováno buď biotransformací na neúčinný metabolit, nebo exkrecí v nezměněné formě. Oba dva procesy mají za důsledek snížení množství látky v organismu.

Podle závislosti rychlosti eliminace na plazmatické koncentraci popisujeme **eliminaci látek podle nultého a prvního řádu**. Většina léčiv je z organismu eliminována kinetikou podle 1. řádu, kdy je rychlost eliminace přímo úměrná plazmatické koncentraci léčiva. To znamená, že čím je vyšší plazmatická hladina léčiva, tím rychleji se eliminuje.

U kinetiky eliminace podle 0. řádu je rychlost konstantní a je dána většinou saturabilním enzymatickým systémem. Eliminační dráha se při určité plazmatické koncentraci látky nasatí a organismus nemůže reagovat na další zvyšování plazmatických hladin rychlejší eliminací. U takových látek je vyšší riziko intoxikace a nežádoucích účinků. Příkladem látek, které se eliminují tímto způsobem, jsou ethanol nebo fenytoin.

Rychlost eliminace je popsána **eliminační konstantou (k_e)**, která slouží i pro výpočet **biologického poločasu ($t_{1/2}$)**, tj. času potřebného pro eliminaci poloviny léčiva z organismu. Posledním parametrem popisujícím eliminaci je **clearance (Cl)**. Vyjadřuje schopnost organismu zbavovat se léčiva, respektive udává objem plazmy, která se zcela očistí od léčiva za jednotku času. Celková clearance organismu se skládá z jednotlivých orgánových clearance, podle toho jakými cestami je léčivo z organismu eliminováno.

Metabolismus

Biotransformace probíhá u většiny léčiv enzymatickou cestou. Na základě charakteru produkovaných metabolitů lze metabolické reakce rozdělit na bioaktivační a biodegradační. Bioaktivační reakce jsou důležité pro látky ze skupiny **proléčiv (prodrugs)**. Jsou to většinou farmakologicky neaktivní nebo málo aktivní molekuly, které jsou přeměněny v organismu na aktivní formu. Proléčiva mohou být využita pro zvýšení biologické dostupnosti po perorálním podání (např. penamecilin).

Častější typ reakce vede k produkci méně účinného metabolitu. Bioeliminace probíhá většinou ve dvou fázích. První fáze se účastní zejména oxidoreduktázový systém **cytochromu P450 (CYP)**, ale i další enzymy a dochází ke změně ve struktuře léčiva a tím většinou i k poklesu biologické aktivity. Ve druhé fázi biotransformace se uplatňují především konjugační enzymy. Vzniklé konjugáty mají větší molekulovou hmotnost a jsou hydrofilnější než původní substráty, a proto jsou snáze vyloučitelné z organismu.

Pro klinickou praxi jsou významné interindividuální rozdíly v metabolické aktivitě a interakce léčiv na úrovni CYP. Některá léčiva jsou schopna zvyšovat (indukovat) aktivitu enzymů CYP (rifampicin, třezalka), čímž dochází k rychlejší eliminaci a nutnosti zvyšovat dávky nebo zkracovat dávkovací intervaly. Inhibitory CYP (fluoxetin, grapefruit) naopak aktivitu enzymů snižují a hrozí intoxikace běžnými dávkami léčiv. Faktorů ovlivňujících aktivitu CYP je mimo samotných léčiv celá řada. Kouření tabáku například indukuje aktivitu CYP1A2, genetické polymorfismy mohou zase hrát významnou roli u substrátů CYP2D6.

Exkrece

Cesta léčiva organismem končí jeho vyloučením vhodným exkrečním orgánem. Mimo hlavních exkrečních cest, které představují ledviny, žluč/stolice a plíce, probíhá exkrece léčiv i dalšími méně obvyklými způsoby, například potem, slinami, slzami, mateřským mlékem aj.

V ledvinách se uplatňují tři základní mechanismy, které ovlivňují exkreci látek, a to glomerulární filtrace, tubulární sekrece a reabsorpce. Do primární moči se filtrací mohou dostávat pouze látky volné, nenavázané na plazmatické proteiny, s molekulou menší než je velikost albuminu. Ostatní léčiva se do moče dostávají mechanismem tubulární sekrece pomocí specifických transportérů. Kompetice dvou látek o stejný transportér může vést ke zpomalení eliminace a prodloužení biologického poločasu (peniciliny + probenecid). Stejný efekt může mít i zvýšení reabsorpce léčiva v ledvinných tubulech.

Pro ovlivnění reabsorpce, nebo zvýšení rozpustnosti a snížení rizika vzniku precipitátů v močových cestách u špatně rozpustných látek lze použít **alkalizaci** (NaHCO_3) nebo **acidifikaci moči** (NH_4Cl). Zvýšení pH moči vede k ionizaci molekul charakteru slabé kyseliny v moči, což omezí jejich reabsorpci a tím se zvýší jejich vylučování. Slabé zásady se naopak budou exkretovat méně, protože ve vyšším pH budou mít neionizovanou formu a snáze přestoupí z filtrátu zpět do organismu. U acidifikace nastane samozřejmě situace obrácená.

Žluč hraje důležitou roli v trávení respektive při vstřebávání tuků. Látky do ní vyloučené mohou podobně jako žlučové kyseliny podléhat **enterohepatální recirkulaci**, čímž dochází k prodloužení jejich biologického poločasu. V některých případech (estrogeny) jsou látky vyloučené do žluče ve formě konjugátů a mohou být reabsorbovány až po rozštěpení konjugátů

mikroflórou tlustého střeva. Intestinální mikroflóra tak může významně ovlivňovat farmakokinetiku léčiva a její změny, například při užívání širokospektrých antibiotik mohou snížit účinnost podávaných léčiv (kombinovaná perorální kontraceptiva).

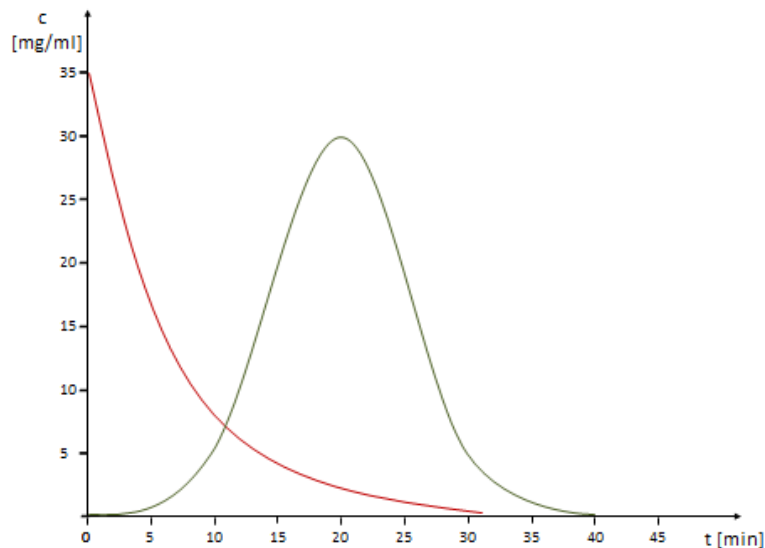
U kojících žen je nutno zvažovat případný přestup léčiv i cizorodých látek do mateřského mléka. Protože mléko je mírně kyslejší než plazma, slabě zásadité látky (např. nikotin, kofein a theofylin) mohou dosahovat v mléce vyšších koncentrací než v plazmě matky.

1.3.2 Průběh plazmatických koncentrací léčiva v závislosti na čase

Pro výpočet farmakokinetických parametrů je nezbytné změřit u pacientů výchozí hodnoty, které budou k výpočtům použity. V praxi není běžné stanovovat tkáňové koncentrace látek. Nejběžnějším typem farmakokinetického měření zůstává stanovení plazmatických koncentrací látek v různých časových intervalech od aplikace léčiva. V závislosti na způsobu podávání léčiva dostáváme po vynesení získaných hodnot do grafu tři různé průběhy plazmatických koncentrací v závislosti na čase, které nám umožňují stanovit další farmakokinetické parametry. V následujících případech popisujeme léčivo, které je eliminováno dle kinetiky 1. řádu.

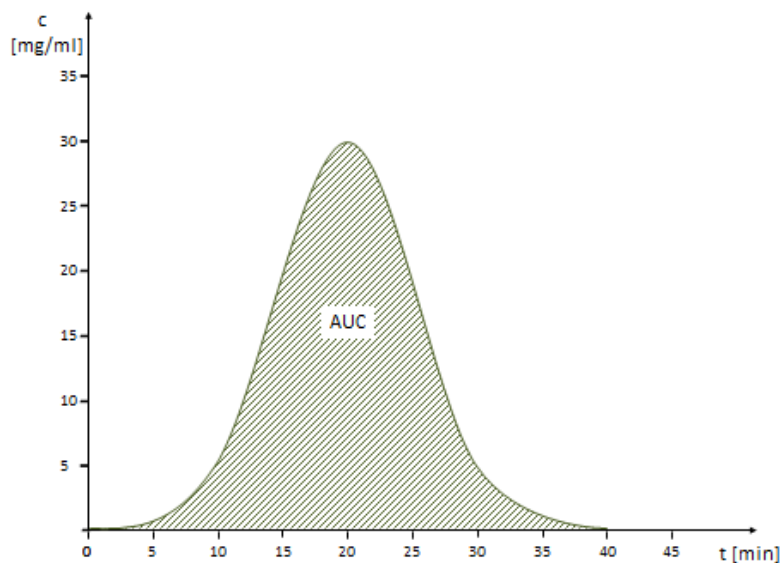
1.3.2.1 Jednorázová aplikace léčiva

U jednorázové aplikace léčiva se výrazně liší křivky získané po extra- a intravaskulárním podání. U intravaskulárního podání, kde odpadá fáze absorpce, je přítomná pouze eliminační část křivky. Jinak řečeno, c_{max} je dosaženo bezprostředně po aplikaci a hladiny léčiva se nadále pouze snižují. Po extravaskulární aplikaci dochází nejdříve k nárůstu plazmatických koncentrací (absorpce léčiva) až do t_{max} a dosažení c_{max} a následuje eliminace látky podobně jako u intravaskulárního podání.



Obr. 3 Průběh plazmatických koncentrací látky v závislosti na čase po jednorázovém intravaskulárním (červená linka), extravaskulárním (zelená linka) podání.

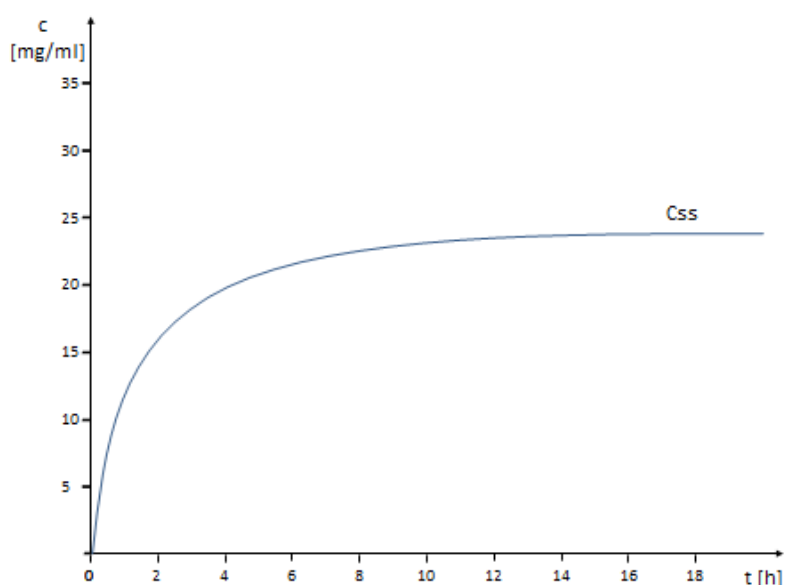
Výpočtem můžeme získat parametr nazývaný **plocha pod křivkou (AUC - Area Under the Curve)**, který charakterizuje celkovou expozici organismu léčivu (Obr. 2). Porovnáním ploch pod křivkou mezi extravaskulárním a intravaskulárním podáním (kde je biologická dostupnost 100 %, veškeré podané léčivo se dostane do systémové cirkulace), lze vypočítat reálnou biologickou dostupnost i pro extravaskulární typ podání.



Obr. 4 Grafické znázornění biologické dostupnosti – plocha pod křivkou (AUC).

1.3.2.2 Kontinuální aplikace léčiva

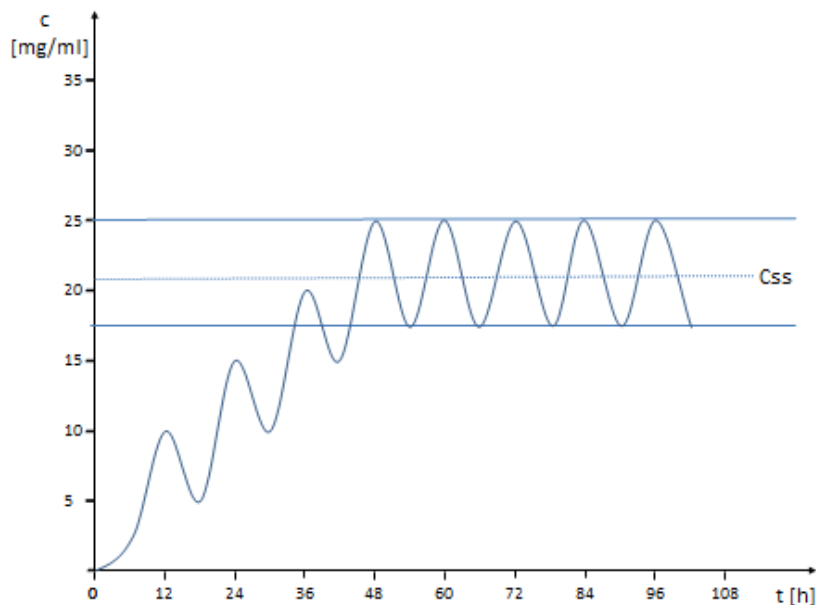
Kontinuální podávání léčiv formou intravenózní infúze, transdermálního podání nebo uvolňováním léčiva z implantátu je charakterizované konstantní rychlostí přivodu léčiva do organismu. Po počátečním nárůstu plazmatických koncentrací dojde k nárůstu rychlosti eliminace až do stavu rovnováhy mezi přívodem léčiva a jeho eliminací. Tento stav nazýváme ustáleným stavem a je charakterizovaný **konstantní plazmatickou koncentrací léčiva (c_{ss} , steady state concentration)**. Rychlost dosažení c_{ss} je závislá na rychlosti eliminace, pro dosažení plné c_{ss} se předpokládá kontinuální přívod léčiva v trvání minimálně 4-5 $t_{1/2}$. Po ukončení aplikace léčiva trvá opět 4-5 $t_{1/2}$ než je léčivo prakticky úplně eliminováno.



Obr. 5 Průběh plazmatických koncentrací látky v závislosti na čase u kontinuálního podání.

1.3.2.3 Opakované podání léčiva

Pokud se podání léčiva opakuje předtím, než je celá předchozí dávka léčiva z organismu vyloučena, dochází ke kumulaci léčiva. Minimální a maximální plazmatické koncentrace postupně narůstají, až je dosaženo setrvalého stavu, kdy se plazmatické koncentrace pohybují mezi stejnými minimálními a maximálními koncentracemi. Tento stav může být popsán pomocí koncentrace setrvalého stavu, která se opět označuje c_{ss} . Na rozdíl od ustáleného stavu při kontinuální aplikaci léčiva, kdy může být hodnota c_{ss} přímo naměřena v odebraných vzorcích, představuje c_{ss} u setrvalého stavu aritmetický průměr všech plazmatických koncentrací dosažených v průběhu jednoho dávkového intervalu.

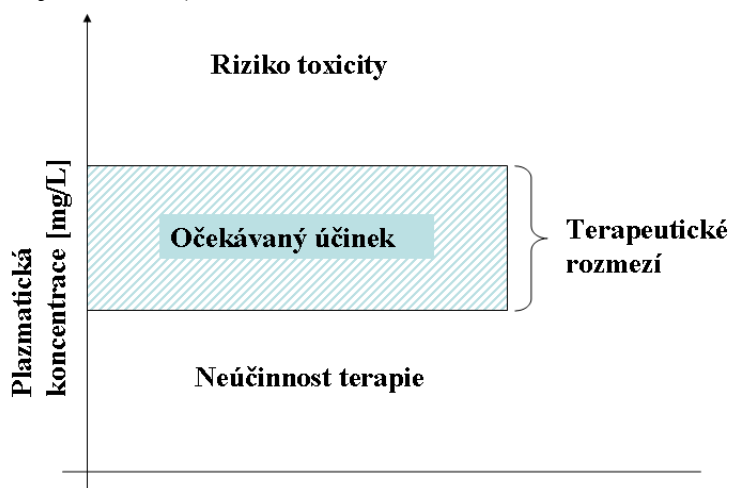


Obr. 6 Průběh plazmatických koncentrací látky v závislosti na čase po opakovaném extravaskulárním podání léčiva.

1.3.3 Terapeutické monitorování léčiv

Terapeutické monitorování léčiv je oblast klinické farmakokinetiky. Jedná se o klinickou disciplínu směřující k větší účinnosti a bezpečnosti používaných léčiv. Ve své podstatě jde o stanovování koncentrací léčiva v krvi (plazmě, séru) nebo výjimečně v jiných biologických tekutinách (sliny, liquor, mateřské mléko), následnou farmakokinetickou analýzu a konziliární doporučení k případné změně dávkování či dalším opatřením v kontextu dalších klinických okolností. To by mělo vést k dosažení cílových koncentrací známých z doporučení odborných společností nebo z odborné literatury.

Základním předpokladem pro terapeutické monitorování léčiv je, že účinek léčiva závisí na koncentraci léčiva v plazmě, resp. krevním séru. Tato závislost by navíc měla být v terapeutickém rozmezí lineární. Příliš vysoké nízké hladiny léčiva zapříčiní neúčinnost terapie, při příliš vysokých koncentracích se naopak zvyšuje riziko toxicity léčiva. Snahou je proto dosáhnout co nejstabilnějších koncentrací léčiva v plazmě v mezích tzv. terapeutického rozmezí (viz následující schéma).



Protože zpravidla není možné měřit koncentraci léčiva přímo v místě účinku (např. v mozku), měříme koncentrace v plazmě, přičemž předpokládáme, že tyto koncentrace odrážejí koncentrace v místě účinku.

V případech, kdy nemůžeme jednoduše sledovat samotný účinek léčiva, jako např. snížení krevního tlaku u hypertenze nebo nemáme k dispozici jiný vhodný a snadno měřitelný parametr ukazující na dostatečnou nebo naopak nedostatečnou dávku léčiva (např. glykemie u diabetu, úleva od bolesti u analgetik), je vhodné přistoupit k TDM (za splnění dalších podmínek uvedených níže).

Důvodů, proč se interindividuální plazmatické koncentrace velmi liší a v terapii tedy nestačí pouze následovat schválené doporučené dávkování uvedené v souhrnné informaci o přípravku (SPC), ale **proč podstupovat TDM je několik:**

- individuálně odlišné biologické parametry pacientů (věk, pohlaví, výška, váha, BMI). Tyto faktory pak mohou ovlivnit i následující parametry.
- individuálně odlišné eliminační funkce jednotlivých pacientů (ledvinné funkce, metabolická aktivita jaterních enzymů, clearance).
- individuálně odlišná biologická dostupnost v závislosti na příjmu potravy, ostatních současně užívaných léčivech, příjmu tekutin, peristaltice apod.
- ovlivnění eliminace (metabolizace + exkrece) potravou, doplňky stravy, a především ostatními užívanými léčivy.
- genetické faktory ovlivňující farmakokinetiku - genové polymorfismy biotransformačních enzymů (cytochrom P450, N-acetyltransferáza, glukuronyltransferáza apod.) a transportních systémů (především P-glykoprotein- Pgp).
- návyky a modality, které mohou ovlivnit rychlost biotransformace daného léčiva (např. kouření, závislosti, neobvyklá skladba jídelníčku).

Přestože se zdá, že faktorů, které ovlivňují plazmatickou koncentraci léčiva je mnoho a že by bylo vhodné sledovat koncentrace všech léčiv, není tomu tak. U většiny používaných léčiv není TDM nutné z toho důvodu, že lze sledovat velmi jednoduše požadovaný účinek přímo (antihypertenziva, antidiabetika), popř. jsou velmi bezpečná a ani několikanásobné zvýšení nebo snížení plazmatické koncentrace nemusí znamenat toxicitu, vysoký výskyt nežádoucích účinků nebo v případě snížení naopak neúčinnost terapie. Léčiv, u kterých se celosvětově rutinně provádí TDM je řádově několik desítek (celkový počet registrovaných a obchodovaných léčivých přípravků byl v r. 2014 v ČR cca 7800).

Podmínky, za kterých je vhodné uvažovat o terapeutickém monitorování lze shrnout do následujících bodů:

- není možné pružně upravovat dávkování přímo na základě pozorovaného účinku
- velká interindividuální (mezi různými jedinci) a spíše nízká intraindividuální (v rámci 2 měření u jednoho pacienta) variabilita
- přímá úměra mezi plazmatickou koncentrací a účinkem nebo toxicitou léčiva
- nelineární vztah mezi podanou dávkou a plazmatickou koncentrací
- úzké terapeutické rozmezí hladin léčiva se strmou závislostí mezi dávkou a účinkem (terapeutické rozmezí, vztah dávka-účinek, viz 1.5.1.3 Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva i k vlastnostem organismu příjemce)
- je známé referenční rozmezí účinných koncentrací léčiva
- je dostupná spolehlivá, citlivá, přesná a ekonomicky přijatelná analytická metoda

Dalšími důvody proč se pro TDM rozhodnout jsou také přítomnost aktivního metabolitu nebo nelineární farmakokinetika (saturační kinetika, viz 1.3.1.3 Eliminace léčiva). Pokud se jedná skutečně o TDM, musí být hladiny interpretovány klinickým farmakologem nebo farmaceutem s ohledem na stav pacienta (věk, pohlaví, ostatní onemocnění), současně podávaná léčiva, diagnózu (jedno léčivo může mít různé terapeutické rozmezí u různých indikací) a další okolnosti, které mohou ovlivnit účinek léčiva.

Při opakovaném podání léčiv (např. 2x denně, tj. po 12 hodinách) kolísají plazmatické koncentrace mezi maximální (cca 30-90 minut po podání dávky) a minimální (těsně před podáním další dávky). Pro rozhodování o úpravě dávky je nutné znát nejen konkrétní hodnotu plazmatické koncentrace, ale i čas, kdy byl odebrán vzorek pro stanovení a následně i průběh koncentrace v čase. Je nezbytné vědět, zda již hladiny léčiva dosáhly tzv. ustáleného stavu (steady state) – tedy, zda hladiny při daném dávkování již nemají tendenci stoupat či klesat než navrhneme jakoukoli změnu v dávkování.

Pro predikci průběhu koncentrací v čase lze využít farmakokinetický software. Tyto aplikace/programy dokážou (s určitou pravděpodobností) na základě zadaných dat konkrétního pacienta (výška, váha, ledvinné funkce, věk, dávkovací režim) a souboru populačních dat od velkého vzorku dříve naměřených parametrů „vykreslit“ tzv. **populační křivku** – graf průběhu koncentrací v čase. Po dosažení námi naměřených plazmatických koncentrací do populační křivky provádí software tzv. „curve fitting“ (zjednodušeně, software opakovaně přepočítává parametry tak, aby populační křivku co nejlépe „napasoval“ na námi naměřené hodnoty). Tímto se predikce výrazně zpřesňuje a lépe predikuje další průběh koncentrací v čase u tohoto konkrétního pacienta.

Jeden z jednodušších principů výpočtu optimalizované dávky může být i alternativa:

$$\text{Optimalizovaná dávka} = \text{dávka před odběrem} \times \frac{\text{cílová koncentrace}}{\text{naměřená koncentrace}}$$

Terapeutické monitorování by mělo pomoci řešit následující situace:

- optimalizace dávky na podkladě dosažení referenčního terapeutického rozmezí - vodítka pro změnu dávky, dávkovacího intervalu nebo způsobu podání pro dosažení efektivní koncentrace a pro zábranu toxicity
- potvrzení efektivních koncentrací u pacienta právě odpovídajícího na léčbu (např. pro další průběh léčby tohoto pacienta – stanovení individuálních efektivních koncentrací)
- potvrzení suspektní toxicity podávaného léčiva u pacienta s nejasnými symptomy toxicity

- změna dávky při změně skladby současně užívaných léčiv, změně návyků (zanechání kouření)
- odlišení non-compliance (nespolupráce pacienta) od genetického polymorfismu biotransformujících enzymů (např. při neobvykle nízké koncentraci lze posoudit ještě poměr koncentrací léčiva a jeho metabolitu)

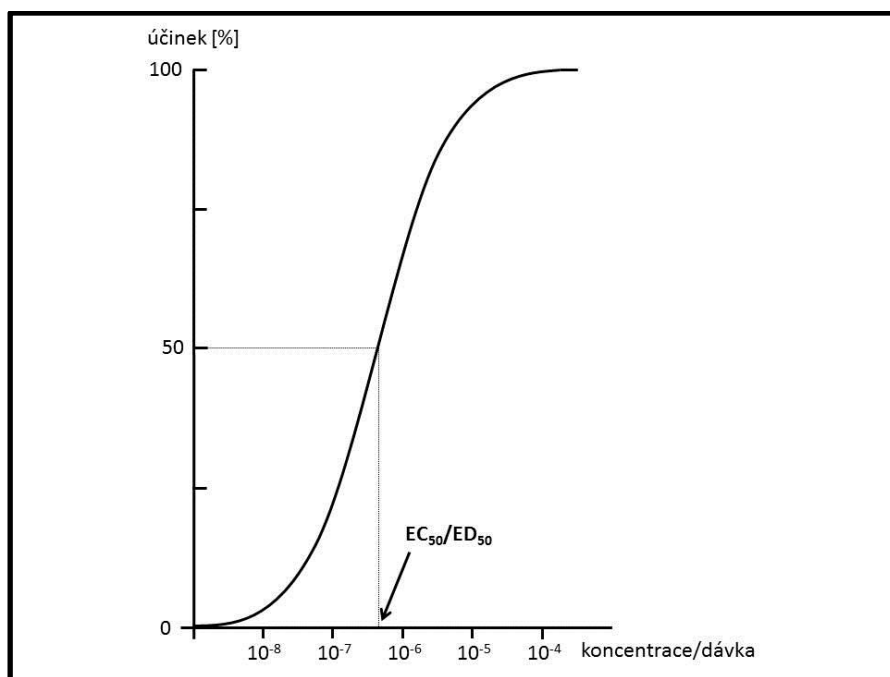
Mezi nejčastější skupiny monitorovaných léčiv patří

- antiepileptika (fenytoin, kyselina valproová, karbamazepin, topiramát, levetiracetam, lamotrigin)
- aminoglykosidová antibiotika, vankomycin
- protinádorová léčiva (metotrexát při použití vysokodávkového režimu -"HDMTX", inhibitory tyrosinkináz - imatinib, sunitinib, lapatinib, dále např. everolimus, 5-fluorouracil, 6-merkaptopurin)
- imunosupresiva (cyklosporin, takrolimus, sirolimus, mykofenolát a další)
- kardiovaskulární léčiva (digoxin, amiodaron, teofylin)
- psychofarmaka (lithium, antidepresiva – trazodon, fluoxetin, sertralin a paroxetin, méně tricyklická antidepresiva – amitriptylin, nortriptylin, imipramin, desipramin a klomipramin, antipsychotika – především olanzapin, klozapin, quetiapin, risperidon).
- azolová antimykotika (itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol)
- antiretrovirová léčiva

1.4 Specifické a nespecifické mechanismy účinku léčiv, receptorová teorie

K vyvolání farmakologického účinku je nutná interakce mezi podanou látkou a organismem. Mechanismy těchto interakcí, v užším smyslu slova mechanismy účinku léčiv, se zabývá farmakologický podbor **farmakodynamika**. Léčiva mohou vyvolat svůj účinek dvěma různými způsoby. **Nespecifické mechanismy účinku** jsou založeny na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiv a léčivo stejným způsobem působí prakticky ve všech částech organismu, kam je aplikováno. Naproti tomu **specifický mechanismus účinku** je založen na interakci léčiva s konkrétní strukturou organismu a účinek látky tak bývá často cílen na konkrétní enzym, tkáň nebo orgán.

Podstatné pro vyvolání účinku léčiva je nejen jestli je molekula farmakologicky aktivní, ale také to, v jaké koncentraci se v místě účinku nachází, což závisí nejen na dávce aplikovaného léčiva, ale také na farmakokinetice látky (1.3.2 Průběh plazmatických koncentrací léčiva v závislosti na čase). Podle toho se může stupňovat účinnost látky od nepřítomnosti efektu, přes terapeutický účinek až po projevy toxicity nebo letální účinky. V některých případech dochází se změnou koncentrace léčiva ke změně charakteru účinku. Příkladem takového léčiva je kyselina salicylová, které má na kůži v závislosti na koncentraci účinky keratoplastické, keratolytické až nekrotické. Pro popis vztahu dávky a účinku se používá grafické znázornění závislosti dávka-účinek (dose-response curve) (Obr. 7).



Obr. 7 Vztah dávky a účinku. Typický esovitý tvar křivky závislosti účinku na dávce aplikované látky při semilogaritmickém znázornění (osa x v logaritmickém a osa y v lineárním měřítku). EC_{50} a ED_{50} vyjadřují koncentraci respektive dávku potřebnou k dosažení 50% maximálního možného efektu.

1.4.1 Specifické mechanismy účinku

Specifické mechanismy účinku můžeme dále dělit podle charakteru cílové struktury, se kterou léčivo interaguje na receptorové a nereceptorové účinky. Za receptor je v tomto případě považován membránově nebo intracelulárně umístěný protein, který se podílí na transdukcii signálu z extracelulárního prostředí intracelulárně.

1.4.1.1 Receptorové mechanismy, receptorová teorie

Typy receptorů

Receptory jsou bílkoviny, jejichž fyziologická role spočívá v přenosu signálu do buňky po jejich aktivaci endogenní molekulou (neurotransmitter, hormon). Stimulace receptoru vede ke změně ve funkci buňky. Jako **ligandy** označujeme látky schopné vázat se na receptor. Vazba probíhá většinou na vazebné místo receptoru, na které se za normálních okolností vážou i endogenní ligandy. V některých případech dochází ke změně aktivity receptoru i při vazbě na odlišné místo receptoru. Takovému typu interakce ligandu s receptorem říkáme allostेरická modulace a příkladem může být vazba benzodiazepinů na GABA_A receptor (3.1.3 Léčiva poruch spánku (hypnotika-sedativa)).

Podle lokalizace v buňkách dělíme receptory na transmembránové nebo intracelulární, ty mohou být cytoplazmatické nebo jaderné. Transmembránové receptory jsou součástí cytoplazmatické membrány a vážou se na ně většinou molekuly neschopné procházet dovnitř buňky. Receptory můžeme dělit podle způsobu přenosu signálu do buňky na:

1. Ligandem řízené iontové kanály – po navázání ligandu dojde k otevření iontového kanálu, kterým proudí ionty z extracelulárního prostředí do buňky. Intracelulární změny v koncentracích iontů vedou ke změně membránového potenciálu buňky nebo ke změně aktivity některých proteinů. Příkladem tohoto typu receptoru jsou nikotinové N_M receptory nervosvalové ploténky, které mohou být blokovány látkami ze skupiny myorelaxancií (podrobněji v kapitole 12.1 Myorelaxancia). Interakce fyziologických ligandů s tímto typem receptorů je většinou velmi rychlá (v řádu milisekund) a stejně rychlý je i přenos signálu.

2. Receptory spřažené s G proteiny (metabotropní) – jedná se o nejběžnější typ receptorů s reakční odpovědí v řádu sekund. Na intracelulární části membrány jsou tyto receptory spojeny s GTPázovou aktivitou (G protein). Po vazbě agonisty (typ ligandu, který receptor aktivuje) dojde k aktivaci tohoto enzymu a stimulaci dalších signálních procesů uvnitř buňky, jejichž výsledkem je změna funkce buňky. Signální dráhy navazující bezprostředně na G proteiny využívají k přenosu informace nitrobuňčné signální molekuly, které se nazývají druzí poslové. Podle typu druhého posla rozlišujeme různé podtypy metabotropních receptorů, významné jsou například:

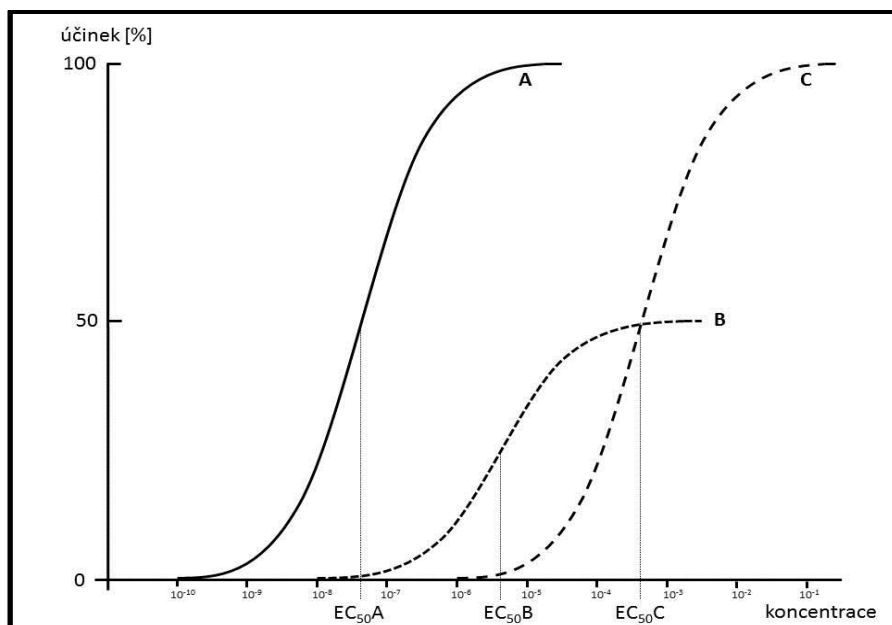
- Gs: systém je založen na aktivaci enzymu adenylcyklázy (syn. adenylátcykláza), která z ATP tvoří druhého posla cAMP, např. beta-adrenergní či histaminové H₂ receptory
- Gq/11: systém založený na aktivaci fosfolipázy C, která štěpí membránový fosfolipid fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP₂) na druhé posly inositoltrifosfát (IP₃) a diacylglycerol (DAG), např. adrenergní α₁ či histaminové H₁ receptory
- Gi/o: systém zahrnující inhibici adenylcyklázy a tím snížení hladiny cAMP v buňce, např. muskarinové M₂ receptory, μ opioidní receptory

3. Receptory spojené s tyrosinkinázou – jejich endogenní ligandy jsou většinou hormony, cytokiny nebo růstové faktory bílkovinné povahy. Mechanismus transdukce signálu je podobný jako u metabotropních receptorů. K aktivaci intracelulární signální kaskády však dochází po fosforylaci tyrosinu na intracelulární části receptoru. Právě za tento krok je zodpovědný enzym tyrosinkináza. Typickým příkladem tohoto typu receptorů je inzulínový receptor nebo receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF).

4. Cytoplazmatické a jaderné receptory se na rozdíl od skupiny membránových receptorů nacházejí intracelulárně. Jsou dostupné pro ligandy schopné penetrovat přes membránu buňky, jako jsou steroidní nebo thyreoidální hormony. Cytoplazmatické receptory jsou v komplexu s těmito ligandy přemístěny do jádra. Na jaderné receptory se ligand váže přímo v jádře. Výsledkem aktivace obou typů receptorů je ovlivnění exprese specifických úseků DNA, což vede ke změnám v syntéze konkrétních proteinů. Biologická odpověď na tento typ stimulace se projevuje většinou s latencí hodin až dní. Příkladem látek, které se vážou na intracelulární receptory, jsou steroidní hormony.

Typy ligandů receptorů

Základními vlastnostmi ligandů jsou **afinita** a **vnitřní aktivita** (efficacy – E). Afinita vyjadřuje ochotu látky vázat se na daný typ receptoru. U látek s vysokou afinitou je tedy pravděpodobnost jejich vazby na receptor vysoká a naopak (Obr. 8). Vnitřní aktivita popisuje schopnost ligandu receptor aktivovat = vyvolat přenos signálu receptorem.



Obr. 8 Graficky vyjádřený rozdíl v afinitě látek. Křivky A a C znázorňují účinek plných agonistů s rozdílnou afinitou k danému receptoru, křivka B účinek parciálního agonisty. Rozdíly v afinitě lze stanovit porovnáním jednotlivých koncentrací nutných pro dosažení poloviny maximálního efektu (EC_{50}). Čím je EC_{50} nižší, tím je afinita látky k danému receptoru vyšší, afinita látek tedy roste v tomto pořadí $C < B < A$.

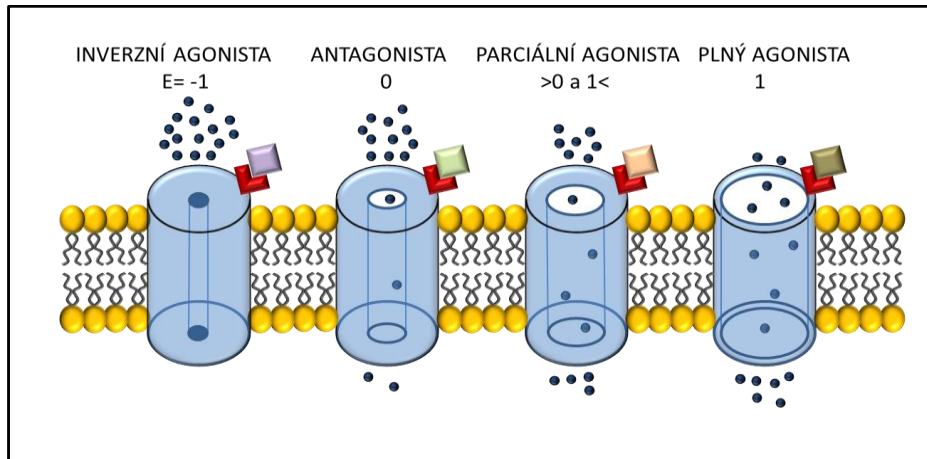
Na základě vnitřní aktivity popisujeme následující typy receptorových ligandů (Obr. 9 a Obr. 10):

Agonista (plný agonista): po vazbě na receptor vyvolává maximální přenos signálu. Vnitřní aktivita je rovna 1 (100%). Plnými agonisty je většina endogenních ligandů receptorů, z léčiv například morfin na opioidních receptorech nebo salbutamol na adrenergních β_2 receptorech.

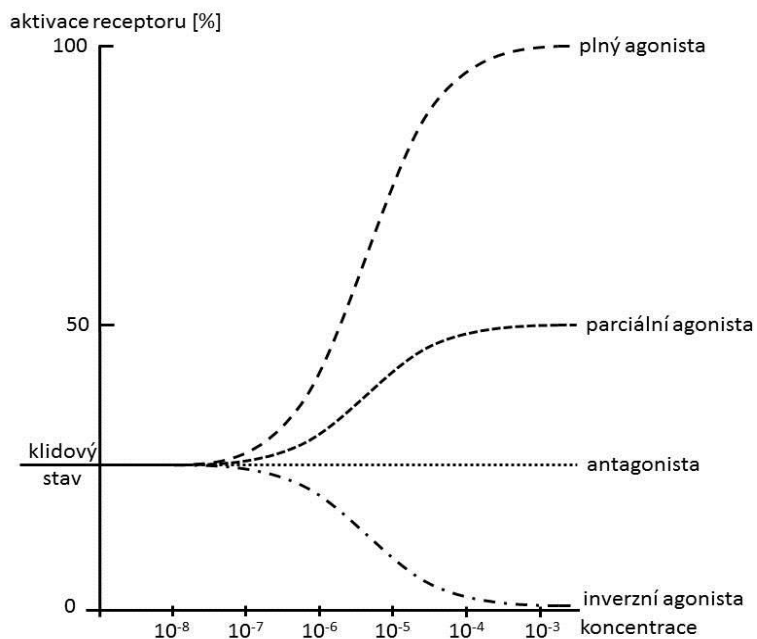
Parciální agonista (dualista): vazba na receptor vede k přenosu signálu, ale síla transdukce je nižší než v případě plného agonisty a tím pádem i změna ve funkci buňky není tak výrazná. Vnitřní aktivita těchto ligandů je tedy v rozmezí mezi 0 a 1 (0 % až 100 %). Příkladem mohou být beta-blokátory s VSA (2.1.2.1 Sympatolytika – β blokátory).

Antagonista: Vnitřní aktivita antagonistů je rovna 0 (0 %). Vazbou na receptor však tento typ ligandu brání vazbě endogenních ligandů a tím i aktivaci receptorů a plnému přenosu signálu. I bez vazby agonistů na receptor může docházet k přenosu určité části signálu (například pootevřený iontový kanál umožňuje prostup malému množství iontů). V takovém případě mluvíme o klidové aktivitě receptoru a ta se vazbou antagonisty nemění. Příkladem látky působící antagonisticky je atropin účinkující na M receptorech (2.2.3.1 Látky s terciárním dusíkem).

Inverzní agonista: interakce receptoru s tímto typem ligandu vede ke snížení klidové aktivity receptoru a tedy přechodu receptoru z klidového do inaktivního stavu. Vnitřní aktivita těchto ligandů je rovna -1. V poslední době se ukazuje, že celá řada látek popisovaných jako antagonisté jsou ve skutečnosti inverzní agonisté. Mezi taková léčiva patří například H_1 a H_2 antihistaminika.



Obr. 9 Rozdělení ligandů na základě vnitřní aktivity (E) na příkladu ligandem řízeného iontového kanálu.



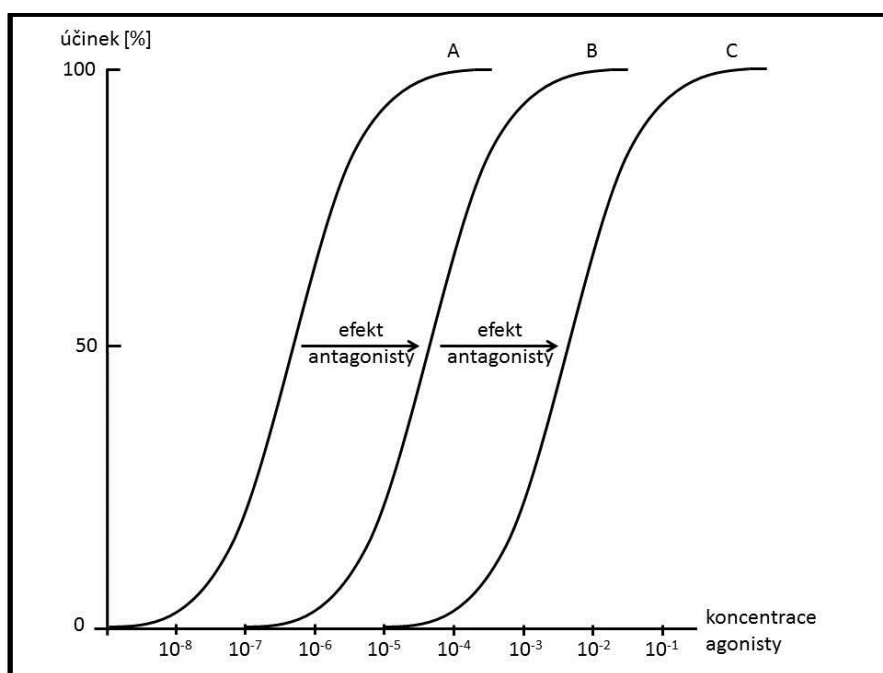
Obr. 10 Popis ligandů receptorů na základě schopnosti aktivovat receptor a vyvolat buněčnou odpověď. Plný agonista v dostatečné koncentraci vyvolává maximální dosažitelnou odpověď organismu, kterou již dalším zvyšováním jeho koncentrace nelze navýšit (receptor je aktivován na 100%). Parciální agonista dosahuje při určité koncentraci svého maximálního účinku, který je však nižší ve srovnání s maximem plného agonisty. Antagonista vyvolává nulový účinek,

respektive brání agonistům ve vyvolání jejich efektu (receptor zůstává aktivní na své klidové úrovni). Inverzní agonista tlumí fyziologickou aktivitu receptoru.

Typy interakcí receptorových ligandů

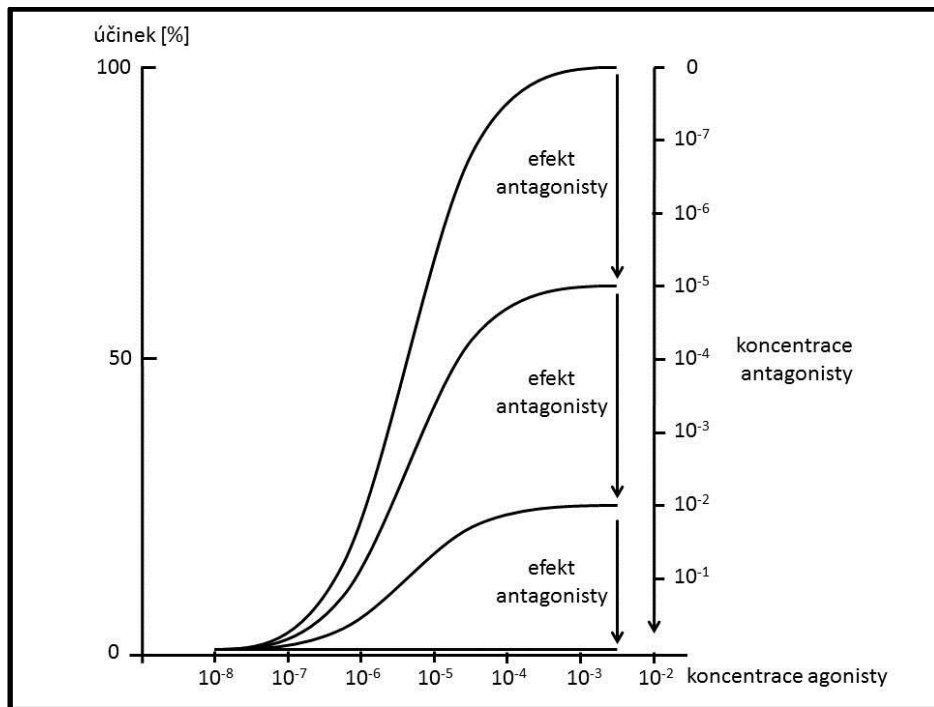
Pokud se v blízkosti nachází několik různých ligandů odlišných svou vnitřní aktivitou, dochází k ovlivnění přenosu signálu receptorem. V organismu se prakticky vždy vyskytují endogenní plní agonisté. Léčiva, která používáme, mohou mít také charakter agonistů, potom se účinek léčiva a endogenních agonistů sčítá a mluvíme o **aditivním** účinku. Pokud však použijeme léčivo typu parciálního agonisty nebo antagonisty, dochází k **antagonistické interakci**, protože vnitřní aktivita těchto ligandů je vzhledem k plnému agonistovi nižší, a proto i stimulace receptorů bude snížena.

Charakter antagonistické interakce závisí na několika faktorech. Pokud se oba ligandy reverzibilně vážou na stejné vazebné místo receptoru, mluvíme o **kompetitivním antagonismu** (Obr. 11), protože látky „soutěží“ o toto vazebné místo a mohou se z něj vytěšňovat. Výsledný efekt je potom určen především afinitou a koncentrací ligandů v blízkosti receptorů. Čím je vyšší afinita a koncentrace látky, tím je i vyšší pravděpodobnost, že ligand obsadí vazebné místo na receptoru. Z toho vyplývá, že pokud zvýšíme koncentraci agonisty, můžeme účinek antagonisty významně nebo úplně eliminovat, protože ho agonista z vazby na receptor vytěšní.



Obr. 11 Kompetitivní antagonismus. Obrázek vyjadřuje interakci mezi plným agonistou a kompetitivním antagonistou. Křivka A znázorňuje účinek plného agonisty bez přítomnosti antagonisty. Křivka B a C potom interakci mezi agonistou a kompetitivním antagonistou při jeho nižší (B) a vyšší (C) koncentraci. Se vzrůstající koncentrací kompetitivního antagonisty je potřeba vyšší koncentrace agonisty pro dosažení stejného účinku. Křivka účinku se v grafu posouvá doprava.

Pokud se antagonist na receptor váže ireverzibilně nebo allostericky, mluvíme o **nekompetitivním antagonismu** a ani vysoká koncentrace agonisty nepovede ke stimulaci receptoru, protože takovou látku z její vazby vytěsnit nelze (Obr. 12). Zajímavé z hlediska interakcí jsou látky povahy parciálních agonistů. V rámci kompetice o vazebné místo receptoru mohou vystupovat jako antagonisté (při interakci s plným agonistou) nebo agonisté (při interakci s antagonistou), což vysvětluje jejich další označení „dualisté“.



Obr. 12 Nekompetitivní antagonismus. Obrázek vyjadřuje interakci mezi plným agonistou a nekompetitivním antagonistou. Se vzrůstající koncentrací antagonisty klesá účinek agonisty bez ohledu na jeho koncentraci.

Změny počtů a citlivosti receptorů v průběhu terapie

Počty receptorů a jejich citlivost k ligandům nejsou konstantní, ale mění se v závislosti na aktuálním stavu efektorových buněk. Důvodem těchto změn je snaha organismu dosáhnout homeostázy. Organismus je schopný nefyziologické aktivaci nebo inhibici receptorů čelit dvěma mechanismy s odlišným časovým průběhem. Proti akutním účinkům se brání **desenzitizací** receptorů, při dlouhodobém působení agonistů nebo antagonistů potom dochází ke změnám v počtu receptorů. Pokud je tedy receptor nadměrně stimulován, efektorové buňky se snaží ochránit buď snížením počtu receptorů, nebo snížením jejich citlivosti k ligandům a naopak.

Změny v počtu receptorů

V případě nadměrné stimulace receptorů dochází ke snižování jejich počtu tzv. **down-regulací**. Ke snížení počtu receptorů exprimovaných v membránách může docházet jejich internalizací do buňky, kde nejsou dostupné pro svoje ligandy, nebo snížením jejich genové exprese a tvorby *de novo*, popřípadě kombinací obou mechanismů. V klinické praxi tento stav vzniká při dlouhodobé aplikaci léčiv s charakterem agonistů. Typickým případem může být *rhinitis medicamentosa* (*sanorinismus*) po aplikaci dekongescenčních látek ze skupiny α_1 sympatomimetik (2.1.1.5 Selektivní sympatomimetika – α_1) nebo chronické podávání opioidních analgetik. Obecně můžeme říci, že v důsledku down-regulace dochází ke snížení účinku podávaných léčiv.

Opačným případem je zvyšování počtu receptorů na membránách po podávání antagonistů, tzv. **up-regulace**. V tomto případě si buňka snaží nedostatečnou stimulaci endogenními ligandy nahradit zvyšováním počtů receptorů. Stejně jako u předchozího stavu, i zde hrozí riziko ve změně účinnosti terapie. Vlivem zvyšujícího se počtu receptorů je nutné i zvyšovat dávku léčiva pro jejich efektivní blokování a rozvíjí se stav označovaný jako **tolerance**.

Dalším problémem může být náhlé přerušení přívodu léčiva do organismu. V takovém případě se v organismu nachází nepřírodně vysoký počet receptorů dostupných pro endogenní ligandy, což většinou vede k přehnané reakci dané tkáně nebo typu buněk na endogenní stimuly, tuto reakci označujeme jako **rebound fenomén**. Příkladem může být hypertenze a tachykardie po náhlém vysazení beta-blokátorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity (viz 2.1.2.1 Sympatolytika – β blokátory).

Desenzitizace receptorů

K desenzitizaci receptorů dochází, pokud po aplikaci stejné dávky léčiva nedosahujeme stejné receptorové odpovědi jako po podání dávky předchozí. Mechanismy desenzitizace jsou různé v závislosti na typu desenzitizace. U chronicky podávaných látek typu agonistů dochází například vlivem dlouhodobé stimulace k disociaci G proteinů z metabotropních receptorů, a tím pádem k neschopnosti aktivovaného receptoru přenést signál. Stejně jako down-regulace se i tento mechanismus pravděpodobně uplatňuje u tolerance na opioidní analgetika (8.3 Opioidní analgetika (anodyna)). Tento jev byl dále popsán například u nikotinových nebo glutamátových NMDA receptorů.

Pokud dochází k desenzitizaci v řádech minut nebo několika málo hodin po podání léčiva, mluvíme o **tachyfyaxi**. V tomto případě může jít o vyčerpání substrátů signální kaskády, která za fyziologických podmínek není stimulována kontinuálně. Příkladem může být aplikace amfetaminů, které zvyšují uvolňování katecholaminů z presynaptických zakončení (2.1.1.1 Neselektivní sympatomimetika). Rychlost tohoto uvolňování převyšuje schopnost neuronů tvořit nová synaptická vezikula a syntetizovat katecholaminy, takže dojde k vyčerpání zásob

neurotransmitteru. Proto aplikace amfetaminů v krátkém časovém odstupu od předchozí dávky nevede k žádnému nebo jen slabému psychostimulačnímu efektu.

V klinické praxi je nejčastější příčinou vzniku desenzitizace pravidelné, dlouhodobé dávkování agonistů daného receptoru, např. β_2 sympatomimetik při astmatu či α_1 -sympatomimetik v dekongesčních nosních kapkách. Této situaci lze předejít (pokud to stav pacienta umožňuje) přerušovaným dávkováním léčiva, např. podáváním β_2 mimetik pouze při astmatickém záchvatu.

1.4.1.2 Specifické nereceptorové mechanismy

Mnoho léčiv se váže na specifické buněčné struktury, které se však nepodílejí na přenosu signálu, a proto je nelze označit podle receptorové teorie za receptory. Může se jednat o interakce s napětově řízenými iontovými kanály, interakce s enzymy, ovlivnění aktivity různých transportních systémů nebo ovlivnění funkce mikrotubulů. Příklady léčiv působících nereceptorovým specifickým mechanismem účinku jsou uvedeny v Tab. 1.

Tab. 1 Příklady léčiv se specifickým nereceptorovým mechanismem účinku

Léčivo	Cílová struktura	Typ interakce	Indikace
lidokain	napětově řízený Na ⁺ kanál	blok	lokální anestetikum
neostigmin	acetylcholinesteráza	reverzibilní inhibice	miotikum, myasthenia gravis
fluoxetin	serotoninový transporter	blok	antidepresivum
paklitaxel	dělicí vřeténko	blok depolymerace	cytostatikum
klaritromycin	bakteriální ribozom	změna konformace	antibiotikum
heparin	antitrombin III	změna konformace	antikoagulans

1.4.2 Nespecifické mechanismy účinku

Léčiva mohou působit také pouze na základě svých fyzikálně-chemických vlastností. U těchto látek není účinek omezen pouze na konkrétní tkáň nebo orgán exprimující určitou cílovou strukturu jako je tomu u léčiv se specifickými mechanismy. Neselektivita takových látek se může po systémovém podání projevovat řadou nežádoucích účinků, a proto se používají především lokálně. Příklady nespecifických mechanismů účinku a konkrétních léčiv uvádí Tab. 2.

Tab. 2: Příklady léčiv s nespecifickým mechanismem účinku

Léčivo	Mechanismus účinku	Indikace
mannitol	osmoticky aktivní látka	diuretikum, edém mozku
diosmektit	velký adsorpční povrch	antidiarhoikum
sukralfát	mechanické krytí povrchu	antiulcerózum/mukoprotektivum
peroxid vodíku	oxidační činidlo	antiseptikum
¹³¹ I	radionuklid, zdroj β záření	antithyreoidální látka
EDTA	chelatotvorná látka	intoxikace těžkými kovy
MgO	zásaditá reakce v roztoku	antacidum

1.5 Faktory ovlivňující účinek léčiv, nežádoucí účinky a interakce, vzájemný vliv léčiv a výživy

1.5.1 Faktory ovlivňující účinek léčiv

V odpovědi na podané léčivo mohou existovat významné **interindividuální** rozdíly, tj. rozdíly mezi jedinci (rasové odlišnosti, pohlaví, tělesná konstituce, genetické vlivy).

Druhou skupinou rozdílů ovlivňujících farmakologickou reaktivitu jsou **intraindividuální** rozdíly, tj. změny které mohou nastat u téhož jedince v různých situacích nebo časových cyklech (chronobiologické rytmy, dieta, patologické stavy).

Faktory, které mohou zasáhnout do výsledného účinku podaného léčiva, je možno rozdělit na:

1) Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva

- fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva
- léková forma

2) Faktory se vztahem k vlastnostem organismu příjemce

- věk
- pohlaví, těhotenství
- etnikum
- tělesná konstituce, hmotnost
- patologické stavy
- genetické faktory

3) Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva i k vlastnostem organismu příjemce

- způsob podání
- dávka
- opakované podávání
- kombinace léčiv

1.5.1.1 Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva

A. Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva

- rozpustnost léčiva
- chemická konfigurace
- velikost částic

Poměr rozpustnosti léčiva ve vodném a tukovém prostředí má velký význam pro farmakokinetiku léčiva. S rozpustností souvisí jeho schopnost pronikat biologickými membránami, neboť lipofilní molekula je schopna prosté difuze buněčnou membránou, která má také lipofilní charakter. Rozpustnost léčiva tedy ovlivní schopnost jeho absorpce z GIT po perorálním podání, schopnost léčiva pronikat HEB (hematoencefalickou bariérou) a působit na CNS. Jeho lipofilita/hydrofilita určuje také rychlost jeho eliminace organismem a jeho rozdělení mezi vodní prostředí organismu a tukové tkáně. Konkrétním příkladem posledního zmíněného by mohla být anticholinergika atropin a ipratropium, molekuly s podobnou chemickou strukturou. Kvartérní dusík ipratropia má trvalý kladný náboj a je tedy hydrofilní, proto ipratropium na rozdíl od atropinu neproniká HEB a působí pouze periferně.

Chemická konfigurace a stereospecifita molekuly ovlivňují farmakodynamiku, konkrétně sílu a charakter účinku léčiva. Předpokladem účinku některých léčiv je jejich specifická vazba k receptoru, a tedy že léčivo a receptor do sebe prostorově dobře "zapadají". Proto stereoizomery, jejichž atomy se sice vážou za sebou ve stejném pořadí, ale jsou různé uspořádány v prostoru, mají rozdílnou afinitu k cílovým receptorům a proto rozdílné farmakologické vlastnosti. Příkladem může být chinin s účinkem proti malárii a jeho stereoizomer chinidin působící na srdeční dysrytmie.

Velikost a tvar částic má vliv na uvolňování léčivé látky z tuhých a polotuhých lékových forem (např. z mastí, čípků a tablet). To má za důsledek ovlivnění rychlosti a míry vstřebávání léčiva. Platí vztah: čím menší jsou částice léčiva, tím je větší jejich povrch a tím je rychlejší vstřebávání léčiva z GIT.

B. Léková forma

Léková forma a složení pomocných látek udržují jednak konzistenci a stabilitu léčiva a jednak regulují uvolňování účinných látek do biologických tekutin a tak jejich vstřebání do systémového oběhu. Ovlivňují teda, jak velký podíl podaného léčiva se stane dostupným pro absorpci, tj. farmaceutickou dostupnost. Ta je dále určující pro biologickou dostupnost a další farmakokinetické parametry jako c_{\max} a t_{\max} . Podrobněji jsou lékové formy popsány v kapitole 1.2.1 Přehled lékových forem.

1.5.1.2 Faktory se vztahem k vlastnostem organismu příjemce

A. Věk

Specifikace farmakoterapie v dětství

V souvislosti s odpovědí na podané léčivo, děti nelze považovat za dospělé s nižší tělesnou hmotností. Důvodem jsou především rozdíly ve stavbě těla, absorpci a eliminaci léčiva a citlivosti na nežádoucí účinky léčiv. Dávky léčiv pro děti se často určují výpočtem z dávek pro dospělé. Pro přepočítání se ale nepoužívá tělesná hmotnost dítěte, nýbrž jeho tělesný povrch, který daleko lépe koreluje s intenzitou eliminačních procesů.

Farmakokinetika

V dětském věku jsou farmakokinetické procesy většinou ve srovnání s dospělým člověkem odlišné v tom smyslu, že léčiva snáze překonávají biologické bariéry a pomaleji se eliminují.

Absorpce - Při použití topických lékových forem je třeba brát v úvahu, že dětská kůže je tenčí a proto je u dětí zvýšená transdermální absorpce. Příkladem může být zvýšená systémová absorpce lokálních kortikosteroidů, která může způsobovat toxicitu při dlouhodobém užívání. Snížená kyselost žaludku u novorozenců může vést ke zvýšené absorpci některých antibiotik (amoxicilin) z gastrointestinálního traktu.

Z praktických důvodů je u dětí častější používání tekutých lékových forem (lepší compliance u dětských pacientů), s čímž souvisí nižší přesnost v dávkování a zrychlená absorpce. To je třeba brát v úvahu u léků s úzkým terapeutickým oknem.

Distribuce - Hematoencefalická bariéra novorozenců a menších dětí je více propustná. Z toho důvodu je zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém. Distribuční objem léčiv rozpustných v tucích je u dětí nižší z důvodu relativně nízkého podílu tělesného tuku u malých dětí. Příkladem léčiva, jehož kinetika bude tímto výrazně ovlivněna, je diazepam.

Metabolismus - V době porodu jsou jaterní mikrosomální enzymy podílející se na eliminaci léčiv ještě relativně nezralé, zvláště u předčasně narozených dětí, ale v prvních čtyřech týdnech dochází k jejich rychlému dozrání. Příkladem konkrétního metabolického procesu, jehož plná funkce nastupuje později, je glukuronidace (konjugací systém v játrech). Syndrom šedého dítěte („Gray baby syndrom“) po podání chloramfenikolu novorozencům je důsledkem akumulace tohoto léčiva v plazmě z důvodu nízké efektivity této metabolické dráhy. Projevuje se šedavým zbarvením kůže a může vyústit do vazomotorického kolapsu až smrti.

Exkrece – U novorozenců je významně snížena glomerulární filtrace (20% hodnoty u dospělých, vzhledem k povrchu těla), ale i jiné renální funkce. V prvním týdnu života je

plasmatický $t_{1/2}$ prodloužen, na konci 1. měsíce jsou hodnoty $t_{1/2}$ srovnatelné s dospělými jedinci, a později v dětství jsou renální funkce vyšší než u dospělých.

Například u předčasně narozených dětí je plasmatický $t_{1/2}$ aminoglykosidového antibiotika gentamicinu až pětinasobně navýšen. K prevenci vzniku toxicity je u aminoglykosidů prováděno terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM). V případě nedostatečných renálních funkcí se snižují dávky nebo prodlužuje dávkovací interval.

Farmakodynamika

Odlišná farmakodynamika ve srovnání s dospělým pacientem znamená jiný typ, mechanismus nebo sílu účinku (žádoucího i nežádoucího) při stejné plazmatické koncentraci léčiva.

Kyselina acetylsalicylová se nepodává dětem do 12 let života, kvůli riziku rozvoje Reyova syndromu. Jedná se o raritní, ale fatální onemocnění zahrnující nekrózu jater a encefalopatie. Ze skupiny antibiotik jsou u dětí nevhodné tetracykliny, které mají tendenci ukládat se do rostoucích kostí a zubů. Způsobují zbarvení zubů a výjimečně i neúplný vývin chrupu. Podobně jsou kontraindikovány chinolony pro možné poškození vyvíjejících se chrupavek.

Specifikace farmakoterapie ve stáří

Pacienti ve věku nad 75 let často trpí současně výskytem několika chorob (multimorbidita) a je pro ně běžné užívání více druhů léčiv (polypragmazie) ve srovnání s mladší populací. Tato fakta spolu s farmakokinetickými změnami ve stárnoucím organismu a zvýšenou citlivostí na vybrané léčiva mají za následek, že výskyt nežádoucích účinků se s věkem zvyšuje.

Farmakokinetika

Se zvyšujícím se věkem nastávají farmakokinetické změny, které mohou vést k vyšším plazmatickým koncentracím léčiv a zvýšené náchylnosti k nežádoucím účinkům.

Absorpce léčiv je změněna z důvodu sníženého prokrvení střev a snížené žaludeční sekrece. To má za důsledek sníženou absorpci železa, kalcia a léčiv povahy slabých kyselin, jako například kyseliny acetylsalicylové.

Stárnutí je spojeno se zvýšeným zastoupením tuků ve srovnání s obsahem vody a svalů v těle. To má za následek zvýšený **distribuční objem** léčiv rozpustných v tucích (diazepam) a naopak snížený objem distribuce léčiv rozpustných ve vodě (digoxin).

U starších pacientů velmi často dochází k akumulaci léčiv. Zpomalená **eliminace** je částečně způsobena zhoršeným jaterním metabolismem, avšak větší měrou se na ní podílí snížená exkrece ledvinami (především je méně efektivní glomerulární filtrace).

Farmakodynamika

Mezi farmakodynamické změny typické pro starší populaci patří zvýšená citlivost centrální nervové soustavy na účinky sedativ, konkrétně léčiv ze skupiny benzodiazepinů. Po podání dalších vybraných skupin léčiv (betablokátory, tricyklická antidepresiva, diuretika) je zvýšené riziko posturální hypotenze. S narůstajícím věkem dochází i ke změnám v imunitních odpovědích organismu, což má za následek zvýšenou náchylnost k alergickým reakcím.

Příklady farmakoterapeutických komplikací ve stáří:

- Antidepresiva - tricyklická antidepresiva mohou způsobit zácpu, retenci moče, glaukom, ospalost a zmatenost, proto je vhodnější použití jiných antidepresiv u starších pacientů.
- Benzodiazepiny - pro vyšší senzitivitu starších pacientů jsou nižší dávky krátkodobě působících benzodiazepinů stejně efektivní a bezpečnější než vysoké. Dlouhodobě působící benzodiazepiny je vhodné nahradit středně a krátkodobě působícími.
- Digoxin - toxicita po podání digoxinu ve stáří je velmi častá z důvodu snížené eliminace, nižšího distribučního objemu a zvýšené citlivosti myokardu na účinky digoxinu. Je vhodné přizpůsobení dávek staršímu pacientovi. Digoxin má vysoký potenciál interakcí s jinými léčivy.
- Antibiotika - nezpůsobují významnější problémy u starších, ale je vhodné mít na paměti pokles renálních funkcí při užívání aminoglykosidů a tetracyklinů.
- Antidiabetika užívaná k léčbě diabetu mellitu II. typu - léčiva s dlouhým biologickým poločasem (glibenclamid) mohou způsobovat hypoglykémii, preferované jsou krátce působící léčiva (gliclazid).
- Nesteroidní protizánětlivé látky - starší pacienti jsou obzvláště citliví k rozvoji peptických vředů a poruch GIT při užívání této skupiny léčiv.

Seznam léčiv, při kterých je nutná zvýšená opatrnost při podávání ve stáří uvádí **Beersova kritéria (Beers Criteria, Beers List)**.

B. Pohlaví, těhotenství

U žen se všeobecně uvádí vyšší citlivost na působení farmak a jejich toxické účinky, např. vyšší výskyt poruch krvetvorby po chloramfenikolu, toxické projevy kardiotonika digoxinu. Příčinou je pravděpodobně nižší intenzita biotransformačních procesů u žen. V obdobích menstruace a klimakteria, kdy dochází k bouřlivým změnám v hladinách hormonů, je CNS žen citlivější na působení stimulačně působících farmak.

Zvláštní pozornost je potřeba věnovat farmakoterapii v období těhotenství a laktace. Jde především o předcházení účinků ohrožujících zárodek nebo plod:

- mutagenních = navození nezvratných odchylek v genetické výbavě nového jedince
- teratogenních = navození morfologických a funkčních odchylek v období od oplodnění vajíčka po období postnatální (chybné založení a vývin stavby nebo funkce orgánů nebo částí těla)
- embryotoxických = navození degenerativních odchylek i v období, kdy je vývoj plodu ukončen (poškození správně založených a vyvinutých orgánů nebo částí těla)

Dopady teratogenního působení závisí na aplikačním období, v čase blastogeneze dochází buď k zániku oplodněného vajíčka, nebo se poškozené buňky nahradí zcela zdravými buňkami („všechno nebo nic“). Během organogeneze (15. - 55. den) se dopady teratogenního působení projevují abnormalitami v anatomické stavbě těla. Po 90. dnu gravidity nedochází k viditelným malformacím, ale k funkčním odchylkám (poškození CNS, poruchy chování).

Příklady léčiv s teratogenním působením:

- antibiotika – aminoglykosidy, tetracykliny, sulfonamidy
- antihypertenziva – ACE inhibitory, betablokátory, sartany
- antiepileptika – fenytoin, karbamazepin, valproát
- retinoidy a vitamin A (dávky od 25 000 IU) - deformace CNS, srdce, končetin
- warfarin – poruchy růstu kostí, CNS defekty
- thyreostatika – kretenismus
- lithium – defekty srdce
- glukokortikoidy – omezení růstu

C. Etnikum

Rozdíly v reakci na podané léčivo a případné nežádoucí účinky mezi jednotlivými rasami jsou minoritního charakteru ale ne zanedbatelné. Popsány jsou významné odchylky v metabolizaci farmak především na úrovni jaterních cytochromů, ale rozdílné jsou také další farmakokinetické procesy.

Příklady mezeitnických rozdílů byly dobře dokumentovány. Jednotlivé populace se liší například ve způsobu metabolizace ethanolu, Asiati jsou k ethanolu citlivější a produkují při jeho metabolizaci vyšší plazmatické koncentrace acetaldehydu než bílá rasa. Černoši potřebují k dosažení účinné koncentrace vyšší dávky tacrolimu (léčiva používaného k prevenci rejekce

transplantovaných orgánů) než běloši. Podobně se chová warfarin, k dobrému antikoagulačnímu účinku ho černé etnikum potřebuje vyšší dávky ve srovnání s bílým a naopak Asiatům postačují dávky nejnižší.

D. Tělesná konstituce, hmotnost

Doporučené dávky léčiv pro dospělé se většinou vztahují k modelovému pacientovi o hmotnosti 70 kg. U léčiv s malou terapeutickou šíří se proto provádí alespoň přepočítání dávky na hmotnost pacienta. Ale daleko vhodnější je přepočítání dávky podle velikosti tělesného povrchu. Tento výpočet je často nezbytný pro určení dávek léčiv pro malé děti. Úprava dávky dle tělesné konstituce má význam hlavně u těch léčiv, které se hodně distribuují do zásobního tuku a svalové hmoty. Například lipofilní léčiva jako barbituráty nebo benzodiazepiny je nutné u obézního jedince podat ve vyšších dávkách a naopak u hubeného v nižších. U výrazně svalnatých osob je nutno zvyšovat dávky léčiv typu myorelaxancí (ovlivňují přenos vzruchu na nervosvalové ploténce).

E. Patologické stavy

Farmakodynamika léčiva

Patologický stav může být podmínkou účinku. Vliv kardiotonik (digoxin) na práci srdečního svalu se projeví jen u selhávajícího srdce. Při některých patologických stavech nemusí mít naopak léčivo žádaný účinek, například deriváty sulfonylurey podané diabetikovi I. typu. Tato léčiva působí vyplavení inzulínu z beta buněk pankreatu, lidé s diabetem I. typu inzulín netvoří vůbec nebo jen zanedbatelně a proto tato léčiva nebudou mít farmakologický účinek.

Farmakokinetika léčiva

Absorpce léčiv může být snížena například při patologických stavech ústí k malabsorpci. Distribuce je ovlivněna při rozsáhlých otocích, kdy dochází k zmenšení objemu cirkulující tekutiny krve a léčiva, která se hodně vážou na plazmatické proteiny, mají sníženou volnou frakci v plazmě. Jaterní nedostatečnost může zapříčinit snížení hladin transportních proteinů v plazmě.

Největší vliv mají ty patologické stavy, které postihují eliminační orgány, zejména játra a ledviny. Poškození ledvin může vést k intoxikaci těmi léčivy, která jsou intenzivně vylučována ledvinami bez předchozí biotransformace. Příkladem takových léčiv jsou aminoglykosidová antibiotika. U léčiv intenzivně eliminovaných játry je vhodné u pacientů s jaterní nedostatečností snížit dávku i frekvenci dávkování (morfinová analgetika, betablokátory) nebo je vůbec nepodávat (tetracykliny, ibuprofen).

F. Genetické faktory

Změny ve struktuře DNA jako příčinu farmakokinetické a farmakodynamické variability zkoumá vědní obor **farmakogenetika**.

Jestliže je výskyt dané změny v populaci nižší než 1%, mluvíme o náhodném výskytu - mutaci. Jestliže ale existují pro určitý monogenní znak v populaci minimálně 2 genetické varianty (alely) a frekvence jeho výskytu v populaci je vyšší než 1%, označujeme tento stav jako **genetický polymorfismus**. Ve farmakologii se genetický polymorfismus může týkat aktivity různých enzymů, transportérů a receptorů.

Jako příklad je možno uvést aktivitu izoenzymů cytochromu P450. Rozdílné zastoupení alel v genotypu (= souboru genetické informace) pacientů podmiňuje v populaci přítomnost 4 fenotypů (pozorovatelných znaků – v tomto případě pozorujeme rozdílnou rychlost metabolizace některých látek): pomalého, intermediárního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora.

Alely	Fenotyp
○ ○	pomalý metabolizátor
● ○	intermediární metabolizátor
● ●	rychlý metabolizátor
● ● ● ● (duplikace)	ultrarychlý metabolizátor

- normální alela
- zmutovaná alela

1.5.1.3 Faktory se vztahem k vlastnostem léčiva i k vlastnostem organismu příjemce

A. Způsob podání

Způsob podání léčiva do organismu ovlivňuje charakter vzestupné části farmakokinetické křivky léčiva.

Pro perorální podání je typický pozvolný nástup účinku a relativně dlouhá doba od momentu podání do momentu nástupu účinku (v průměru 20 minut). Rychleji se vstřebávají tekuté lékové formy. U perorálního podání je potřeba taktéž počítat s biotransformační eliminací při prvním průchodu játry (first-pass efekt), která snižuje výslednou plazmatickou koncentraci léčiva v porovnání s injekčním podáním.

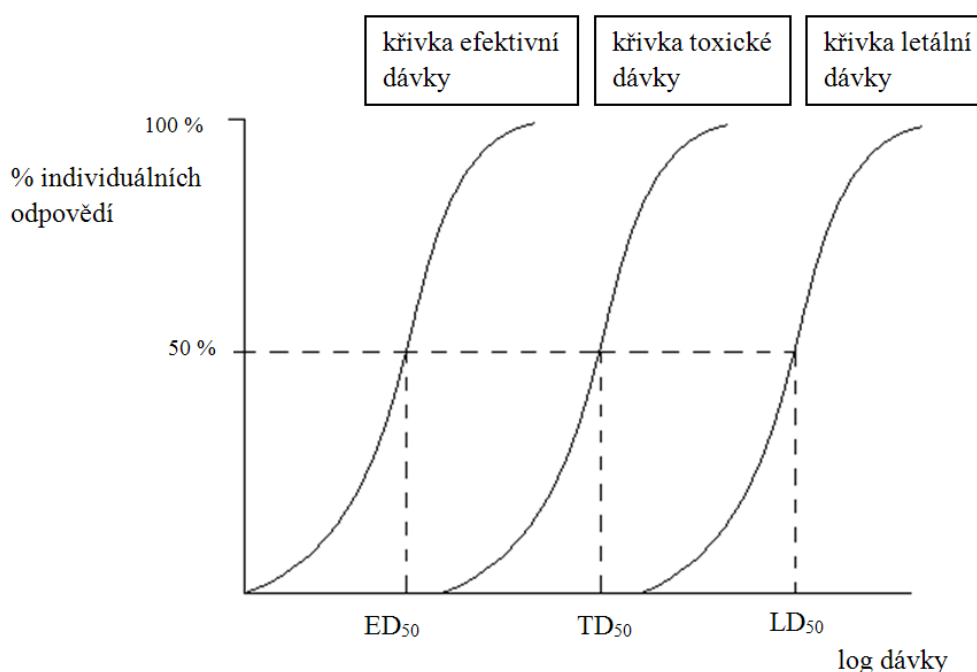
Při podání „per rectum“ je doba od momentu podání do momentu nástupu účinku kratší než u perorálního podání.

Sublinguální podání obchází první průchod játry a nástup účinku je hodně rychlý (asi 2 minuty). Vzhledem k faktu, že léčivo se vstřebává přímo skrz sliznici v dutině ústní, jenom vysoce lipofilní látky jsou vhodné pro tento typ podání. Typickým příkladem je nitroglycerin, vazodilatans vkládané pod jazyk při záchvatu anginy pectoris.

B. Dávka

U většiny léčiv účinek a působení závisí na velikosti dávky. Tento vztah je nejdříve hodnocen v rámci preklinického hodnocení (na experimentálních zvířatech), později také v rámci klinické fáze hodnocení léčiv a v průběhu farmakoterapie.

K vyjádření závislosti účinku na dávce slouží **křivka dávka-účinek** (Obr. 13).



Obr. 13. V případě křivky zobrazující procenta reagujících jedinců je hodnocen počet experimentálních zvířat vykazujících hodnocený účinek při podání určité dávky (neboli na ose x je podaná dávka, na ose y procento jedinců vykazujících určitý typ odpovědi). Se stoupající dávkou léčiva na modelovém grafu nejprve nastupuje efektivita terapeutické odpovědi, vyšší dávky mají toxické účinky a ještě vyšší dávky mohou usmrcovat.

Z tohoto grafu je možné vyčíst velikost dávek efektivních (potenciálně terapeutických), toxických a letálních:

ED₅₀ - dávka, která vyvolá efektivní účinek u 50 % jedinců

TD₅₀ - dávka vedoucí k toxickému účinku u 50 % jedinců

LD₅₀ - dávka vedoucí k úhynu 50 % jedinců.

Porovnáváním tyhle dávek získáváme důležité parametry charakterizující bezpečnost a účinnost léčiva. Rozdíl mezi TD_{50} a ED_{50} se nazývá **terapeutická šíře**.

Terapeutický index (TI) je poměr LD_{50}/ED_{50} . Čím vyšší je hodnota šíře nebo TI, tím bezpečnější dané léčivo je. Relativně bezpečná léčiva nabývají hodnoty TI nad 10. Dá se také říci, že bezpečnější léčiva budou mít větší rozestupy mezi křivkou efektivity a toxicity na tomto grafu (k dosažení toxického účinku musíme dávku zvýšit více).

terapeutická šíře = $TD_{50} - ED_{50}$

$TI = LD_{50}/ED_{50}$

V klinické praxi se rozlišují dávky jednotlivé a denní. Každá z nich má ještě specifikovanou hodnotu terapeutickou a maximální. **Maximální dávka** neznamena nutně intoxikaci pacienta, ale má legislativní význam. Lékařem musí být dodržována, lékárník je odpovědný za kontrolu. V případě nutnosti dávku překročit (např. pro nemocného je nižší dávka neúčinná až ohrožující), lékař tak učiní a na receptu na to upozorní vykřičníkem a dávku kromě číslic vypíše také slovy. **Terapeutickou dávku** je možno najít v SPC (Souhrnná informace o léčivém přípravku), dostupné např. v databázi zpracované Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) nebo ji možno najít i v příbalovém letáku léčivého přípravku (PIL) a v lékopise.

C. Opakované podání

Vlivem opakovaného podání léčiva může být účinek léčiva:

a) Nezměněný

b) Zesílený:

- **Kumulace látková:** frekvence podání neodpovídá eliminaci léčiva z organismu. Množství léčiva v plazmě se zvyšuje až je překročena bezpečná plazmatická koncentrace léčiva. Může nastat u léčiv s dlouhým biologickým poločasem ($t_{1/2}$) nebo u pacientů s poruchou eliminačního orgánu.
- **Kumulace funkční:** hromadí se efekt léčiva (nejčastěji poškození), který přetrvává i v době, kdy bylo léčivo z organismu již vyloučeno. Příkladem je antibiotikum neomycin a jeho nefrotoxické působení.
- **Senzitizace receptorů:** je charakterizována zvýšenou citlivostí receptorů. Po opakovaném podání návykové látky může docházet k zvýšené reakci organismu. Dosavadní poznatky považují senzitivaci za jednu z příčin vzniku závislosti a častého vzniku relapsu u závislých osob.

c) Zeslabený

Tolerance je zeslabení účinku léčiva v průběhu dní a týdnů. K dosažení stejného terapeutického účinku je nutno dávky zvyšovat. Mechanismy za to odpovědné jsou:

- Farmakokinetické změny: zvýšená eliminace léčiva způsobená **enzymovou indukci** (= zvýší se množství enzymu, který biotransformuje dané léčivo). Příkladem jsou barbituráty nebo benzodiazepiny.
- Farmakodynamické změny: na úrovni receptorů se může jednat o změnu jejich počtu (down-regulace v případě agonisty, up-regulace u antagonisty) nebo o jejich desenzitizaci (sníženou citlivost).

Tachyfylaxe je zeslabení účinku léčiva po dobu jeho přítomnosti v těle. Vzniká nejčastěji při opakovaném podávání v krátkých časových intervalech nebo i během kontinuální infuze. Mechanismem je postupné vyčerpání mediátorů účinku. Typickým příkladem léčiv se snadno se rozvíjející tachyfylyxí jsou nitráty.

D. Kombinace léčiv

Při kombinování více léčivých přípravků může docházet k lékovým interakcím (1.5.3 Lékové interakce).

Výsledkem farmakodynamických i farmakokinetických interakcí může být:

- synergismus (= zvýšená odpověď, zesílení účinku)
 - sumace – výsledný účinek se rovná součtu účinků jednotlivých léčiv. Jako příklad možno uvést kombinaci více druhů antihypertenziv.
 - potenciace – výsledný účinek je větší než součet účinků kombinovaných léčiv. Příkladem je současné podávání antibiotika klaritromycinu a warfarinu, přičemž klaritromycin přes enzymovou inhibici potencuje účinky warfarinu.
- antagonismus (zeslabení účinku) – výsledný účinek je nižší než součet účinků jednotlivých léčiv.

1.5.2 Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinek (NÚ) léčiva je nezamýšlená nepříznivá reakce na podání jakékoliv dávky léčiva. Odhaduje se, že ve vyspělých zemích jsou nežádoucí účinky léčiv příčinou až 6 % hospitalizací a NÚ se projevují dokonce u 10 - 20 % hospitalizovaných. Dle některých zdrojů jsou nežádoucí účinky léčiv považovány za 4. nejčastější příčinu smrti.

Dle frekvence výskytu se NÚ v souhrnné informaci o přípravku (SPC) označují jako velmi časté (s frekvencí výskytu ≥ 10 %), časté (1 % - 10 %), méně časté (0,1 % - 1 %) vzácné (0,01 % - 0,1 %) nebo velmi vzácné ($< 0,01$ %). SPC sumarizuje NÚ i podle výskytu v různých orgánových systémech (např. srdeční poruchy, psychiatrické poruchy, oční poruchy apod.). Sledováním výskytu, sběrem informací o NÚ, jejich hlášením a hodnocením bezpečnosti léčivých přípravků po jejich registraci a uvedení na trh se zabývá obor **farmakovigilance** (1.6.5 Farmakovigilance).

Dle povahy můžeme nežádoucí účinky rozdělit do několika skupin:

Nežádoucí účinky typu A

Nežádoucí účinky typu A (augmented) vyplývají ze zesílených „normálních“, tedy přirozených účinků léčiv, které pozorujeme již při obvyklých terapeutických dávkách. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a jsou tedy předvídatelné. Příkladem může být např. útlum dechu po opioidech, krvácení po warfarinu nebo anticholinergní NÚ po tricyklických antidepresivech.

Nežádoucí účinky typu B

NÚ typu B (bizarre) je předem neočekávatelná odpověď na podání léčiva. Nevyplyvá z mechanismu působení a výskyt je vzácný; tyto NÚ se tedy mohou objevit poprvé až po uvedení léčivého přípravku na trh. NÚ typu B zahrnuje **alergické reakce** nebo **idiosynkrazie** - abnormální odpověď na léčivo z důvodu genetické odchylky u konkrétního pacienta (např. polymorfismus receptoru, enzymu, transportéru, mající za následek kvalitativně zcela odlišnou odpověď na podání léčiva).

Alergická reakce je abnormální odpověď imunitního systému zprostředkovaná protilátkami nebo T-lymfocyty, vyskytující se po předchozím kontaktu s látkou alergizující (alergenem). Objeví se tedy v plné intenzitě až při 2. podání léčiva.

Nežádoucí účinky typu C

Typ C (continuing, continuous, chronic) je důsledkem dlouhodobého podávání látky a může mít aditivní charakter (kumulativní efekt dlouhodobě podávaných, třeba i nízkých terapeutických dávek).

Příkladem dlouhodobého NÚ může být nefrotoxicita některých nesteroidních antiflogistik nebo analgetik-antipyretik (především fenacetinu) nebo osteonekróza čelistní kosti po podání bisfosfonátů.

Nežádoucí účinky typu D

Typ D (delayed) nežádoucích účinků bývá také označován jako pozdní. Tyto NÚ se projeví s delším odstupem po podání léčiva a proto je někdy obtížné je identifikovat jako NÚ; obtížně se prokazuje kauzalita.

Příkladem NÚ typu D může být leukopenie po podání cytostatika lomustinu nebo pozdní prokancerogenní a teratogenní účinky některých cytostatik či hormonů.

Nežádoucí účinky typu E

Tento typ NÚ se projeví až po přerušení podávání léčiva (proto „E - end-of-use“).

Příkladem může být nespavost a úzkost po přerušení podávání benzodiazepinů nebo hypertenze po vysazení betablokátorů. V tomto případě mluvíme o tzv. „rebound fenoménu“ - příčinou jsou adaptační mechanismy na straně receptorů po dlouhodobém podávání receptorových antagonistů (kdy dochází k up-regulaci- tedy zvýšení počtu receptorů).

1.5.3 Lékové interakce

Jedním z faktorů ovlivňujících účinek léčiv jsou lékové interakce. Jedná se o ovlivnění účinku jednoho léčiva vlivem současného podání jiného léčiva. V širším kontextu lze takto chápat i interakce léčiv a doplňků stravy nebo léčiv a složek potravy. Existuje několik mechanismů, na jejichž základě k těmto interakcím dochází; podle toho lze interakce rozdělit na farmaceutické (technologické nebo také „biofarmaceutické“), dále farmakokinetické a farmakodynamické.

1.5.3.1 Interakce farmaceutického typu

K těmto interakcím dochází mimo tělo - tedy ještě před podáním léčiva do organismu nebo právě v okamžiku podání do organismu. K interakcím farmaceutického typu dochází na základě reakce mezi 2 nebo více složkami léčivých přípravků. Vlivem nekompatibilních fyzikálně-chemických vlastností dojde obvykle ke znehodnocení účinku jednoho léčiva jiným léčivem nebo pomocnou látkou, výjimečně dochází ke vzájemnému znehodnocení nebo snížení účinku. Jelikož jde ale o známé interakce, tak jsou prakticky v každém HVLP přípravku vyloučeny, protože tyto přípravky se vyrábějí podle předem schváleného a testovaného technologického předpisu. Stejně tak lékárník potenciální problém vyřeší výměnou pomocných látek nebo úpravou technologie přípravy IPLP.

Pravděpodobně největší riziko tak představuje situace, kdy jsou mísena léčiva těsně před podáním pacientovi sestrou nebo ošetřujícím personálem, který nemusí být dostatečně zkušený, aby případnou interakci včas rozpoznal a zamezil jí. Jedná se o mísení více tekutých léčiv (injekcí s infuzemi pro omezení počtu vpichů) drcení, vzájemné mísení některých léčiv při polykacích obtížích nemocného a podobně.

Jako příklad farmaceutické interakce, někdy také nazývané jako inkompatibility lze uvést kombinaci tříslovin (svíravě, slabě antisepticky působící látky obsažené v některých rostlinách nebo černém čaji) s jakýmkoliv alkaloidem (morfin, kodein, galantamin, ergometrin apod.), kdy při jejich kombinaci v jednom léčivém přípravku dojde k vysrážení alkaloidu a jeho neúčinnosti. Podobných inkompatibilit je celá řada (aminoglykosidová antibiotika jsou inaktivována peniciliny a cefalosporiny, tanin+ ZnO v polotuhých lékových formách vytváří velmi tvrdé neroztíratelné směsi atd.).

1.5.3.2 Interakce farmakokinetického typu

K farmakokinetickým interakcím dochází na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace nebo vylučování léčiv (1.3.2 Průběh plazmatických koncentrací léčiva v závislosti na čase). Tyto interakce mohou být velmi závažné, protože v některých případech může dojít až k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace (nebo snížení, dle typu konkrétní interakce) a tím i k nežádoucím účinkům nebo selhání léčby. Příkladů farmakokinetických

interakcí existuje obrovské množství; pro představu lze uvést následující příklady interakcí na úrovni:

Absorpce – vlivem současného podání tetracyklinových antibiotik a dvojmocných iontů (Ca^{2+} , Mg^{2+} v antacidech, doplňcích stravy nebo mléce) dochází ke vzniku nevstřebatelných komplexů a tím neúčinnosti antibiotika. Jiným příkladem je ovlivnění (obvykle inhibice) efluxního transportéru ve střevní stěně (P-glykoprotein, PgP, MRP1) a tím zvýšení biologické dostupnosti léčiva.

Distribuce – při kombinaci warfarinu s látkami silně se vázajícími na plazmatické proteiny (např. diklofenak, některá perorální antidiabetika) dochází k vytěsnění warfarinu z této vazby a tím i k několikanásobnému zvýšení volné frakce warfarinu a ke krvácení.

Biotransformace – nejčtenější jsou interakce na úrovni cytochromu P450. Jedná se o indukci nebo inhibici. V případě indukce vlivem opakovaného podání jednoho léčiva (např. karbamazepin, rifampicin) dojde k přechodnému zvýšení množství nebo aktivity formy cytochromu P450, která metabolizuje i jiná léčiva a v důsledku toho pak dochází ke snížení plazmatických hladin (a účinku) těchto léčiv metabolizovaných stejnou formou cytochromu P450. V případě inhibice může dojít k interakci okamžitě, i vlivem jednorázového předchozího či současného podání inhibitoru. Důsledky jsou opačné než v případě indukce – vlivem inhibitoru (např. fluoxetin, ketokonazol) dochází ke zpomalení biotransformace, zvýšení plazmatické koncentrace a účinků léčiva.

Exkrece – k interakcím může docházet jednak na podkladě ovlivnění pH moči a tím přestupů přes membránu mikrotubulu, dále pak ovlivněním tubulární sekrece, reabsorpce a konečně také ovlivněním P-glykoproteinového transportéru. Příkladem lze uvést sníženou exkreci digoxinu při současném podání amiodaronu nebo klaritromycinu; zrychlené vylučování lithia po thiazidových diureticích; urychlení exkrece barbiturátů při intoxikaci pomocí alkalizace moči.

1.5.3.3 Interakce farmakodynamického typu

Jedná se o interakce na cílovém místě účinku, resp. jde o interakci léčiv na efektorovém systému (receptoru, transportéru, signální dráze, enzymu), přičemž tato interakce může být synergického nebo antagonistického charakteru. K interakci také může docházet na stejném cílovém místě (např. na receptorovém komplexu pro gama aminomáselnou kyselinu – GABA A) nebo k interakci může dojít na dvou nezávislých efektorových systémech (např. opioidní receptory a GABA A receptorový komplex).

Jako farmakodynamickou interakci můžeme např. popsat interakci antihypertenzně působících beta-blokátorů a antiarytmika verapamilu. Jejich současné podávání může vyústit v závažné zpomalení srdeční činnosti tlumivým vlivem na převodní systém srdeční. Synergická (přitom

však v důsledku nežádoucí) interakce nastává také v případě současného podání benzodiazepinů a alkoholu – obě látky ve své podstatě podporují funkci tlumivých endogenních systémů a může tak dojít k závažnému, až život ohrožujícímu útlumu CNS. V případě kombinace diuretik a nesteroidních antiflogistik je snížen antihypertenzní účinek diuretik, protože nesteroidní antiflogistika působí spíše zadržování sodíku v těle. S ohledem na různé mechanismy účinku je tedy paleta těchto interakcí velmi pestrá a bohatá.

1.5.4 Vzájemný vliv léčiv a výživy

Všechny látky, které organismus přijímá, spolu mohou na základě různých mechanismů interagovat. Ve farmakologii a především v klinické praxi je nejvýznamnější oboustranný vztah léčiv a výživy: léčiva mohou ovlivňovat vlastní potravní chování a také zpracování potravy v organismu, tedy celkový stav výživy člověka, a naopak potrava a její jednotlivé složky mohou modifikovat účinek léčiv. Oblast interakcí potravy a léčiv je zatím málo prozkoumanou součástí klinické farmakologie. Ačkoli jsou některá výživová doporučení běžně předávána pacientům (např. podoba diety při užívání warfarinu), existuje řada pochybností o jejich významu a klinickém přínosu. Řešení kontroverzí a pochybností spočívá v dalším klinickém výzkumu. Řada publikovaných klinických studií z oblasti interakcí výživy a léčiv trpí zásadními vadami, např. nízkým počtem zapojených pacientů, nezohledněním jejich stravovacích návyků apod. Kvalitní rozsáhlé klinické studie s dobrým zpracováním dat zatím většinou chybí.

1.5.4.1 Vliv léčiv na stav výživy

Léčiva mohou ovlivnit intenzitu chuti k jídlu a příjem potravy, trávicí funkce GIT, a tím tedy absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci nutrientů v organismu. Úplná deficiencie některého nutrientu v souvislosti s podáváním léčiv je vzácná, spíše se vyskytují mírné deficiencie, které mohou nebo nemusí být provázeny klinickými symptomy. Deficiencie se s vyšší pravděpodobností projeví u rizikových pacientů, např. u osob s nevhodnými stravovacími návyky, malnutricí nebo malabsorpcí (nevhodné složení stravy, alkoholismus, chronická onemocnění žaludku a střev, diabetes apod.) a také u některých pacientů-seniorů, jejichž ohrožení vyplývá z vyšší křehkosti (např. frailty syndrom), horší schopnosti sebeobsluhy, sociální a finanční tísně, polymorbidity a polypragmzie (užívání většího počtu různých léčiv).

Léčiva mohou ovlivňovat:

- stav mikronutrientů v organismu
- stav makronutrientů v organismu
- celkový stav výživy a potravní chování
- celkový stav gastrointestinálního traktu

Přesné mechanismy vlivu léčiv na stav mikronutrientů většinou zatím nejsou známy. Některé dílčí účinky vyplývají ze známých vlastností léčiv, např. je známo, že **kombinovaná hormonální antikoncepce** může navodit retenci Na^+ a vody v organismu, což je důsledkem účinku estrogenů obsažených v kombinovaném přípravku. Přírodní progesteron působí jako antagonist aldosteronu v ledvinách a kompenzuje tento účinek estrogenů, syntetické progestiny ale tuto vlastnost nemají (až na výjimky) a uživatelky těchto přípravků potom mohou trpět otoky. Jiné mechanismy ovlivnění některých iontů a vitaminů nemají zcela poznané

příčiny. Výše zmíněná kombinovaná hormonální antikoncepce tak může navodit deficienci vitamínu B₆ a snížení plazmatických hladin Zn, Se a Mg (bez klinických projevů). Spekuluje se také o deficienci vitamínu B₂, B₁₂ a kyseliny listové, ale v tomto případě klinické studie nepřinášejí jednoznačný závěr a deficiencie rovněž neprovázejí klinické projevy.

Výrazný nedostatek vitamínu B₆ doprovázený známými klinickými projevy (anémie, periferní neuropatie) provází léčbu tuberkulózy **izoniazidem**. Vždy se doporučuje terapii tímto léčivem doplnit suplementací pyridoxinem.

Problematická jsou také některá **antiepileptika**. Např. fenytoin a karbamazepin jsou spojené s nedostatkem vitamínu D a vznikem poruch kostního metabolismu (osteoporóza, osteomalacie). Při dlouhodobé terapii, která je u epilepsie běžná, je tak pacient ohrožen vyšším rizikem zlomenin. Stav dobře reaguje na suplementaci vitamínu D a vápníku. Dále mohou antiepileptika způsobit deficienci biotinu, vitamínu B₁₂ a karnitinu. Valproát interferuje s metabolismem kyseliny listové, což je nebezpečné především u žen v plodném věku bez zajištěné antikoncepce. Valproát má teratogenní účinek, způsobuje rozštěpy neurální trubice plodu (*spina bifida*). Epileptičky by proto těhotenství měly vždy plánovat a měly by být závčas převedeny na neteratogenní léčiva, příp. užívat přípravky s kyselinou listovou.

Poruchy kostního metabolismu spojené s vyšším rizikem fraktur se vyskytují také při dlouhodobé systémové léčbě **glukokortikoidy**. Tato terapie by vždy měla být doplněna podáváním vitamínu D, příp. také vápníku.

Antiobezitikum orlistat a **hypolipidemické pryskyřice** (např. kolestyramin) zabraňují ve střevě vstřebávání lipidů a sterolů, které tak odchází stolicí z těla ven. Vitaminy A, D, E a K vyžadují určitou míru absorpce lipidů nebo sterolů a tak asi u 10 % pacientů užívající tato léčiva se vyskytuje deficiencie vitaminů rozpustných v tucích. Řešením je podání těchto vitaminů s dostatečným časovým odstupem od podání léčiva (3-4 hod).

Zvláštním a dosud nevyjasněným příkladem vlivu léčiva na mikronutrienty je perorální **antidiabetikum metformin**. Je to látka široce užívaná především u nemocných diabetem II. typu s nadváhou či obezitou (podrobnosti viz kapitola 7.1.2.1 Biguanidy). Metformin může navodit snížení hladiny vitamínu B₁₂ v krevní plazmě, pravděpodobně snížením vstřebávání tohoto vitamínu.¹

Tab. 3 Příklady léčiv a lékových skupin, které mají metabolické NÚ, ovlivňují tělesnou hmotnost pacientů nebo navozují patologické stavy GIT

Dyslipidemie	Neselektivní β-blokátory, β-blokátory bez ISA
---------------------	---

¹ Pacienti ale nemají příznaky anémie nebo poruch CNS. Na úrovni biochemických vyšetření se zjistilo, že nedochází ke snížení hladiny markerů kobalaminového metabolismu (homocysteinu, methylmalonové kyseliny, S-adenosylmethioninu) a v animálním modelu (laboratorní potkan) byla prokázána vyšší akumulace vitamínu B₁₂ v játrech. To ilustruje, že ne všechna snížení plazmatické hladiny nutrienty musí nutně znamenat patologický stav organismu. V klinické praxi se proto doporučuje suplementace vitamínem B₁₂ pouze u pacientů s předcházející nebo nově vzniklou megaloblastickou anémií.

	Thiazidová diuretika
	Kličková diuretika
	Steroidní hormony (GKK, pohlavní)
	Retinoidy
	Inhibitory HIV-proteázy
	Cyklosporin A
Prediabetes, dekompenzace diabetu, maskování příznaků hypoglykémie	Neselektivní β -blokátory
	Glukokortikoidy
	Thiazidová diuretika
	Kličková diuretika
Zvýšení tělesné hmotnosti, příp. zvýšení chuti k jídlu	Atypická antipsychotika typu multireceptorových antagonistů, tzv. MARTA (např. olanzapin)
	Tricyklická antidepresiva
	Deriváty sulfonylmočoviny
	Antihistaminika I. generace
	Steroidní hormony (glukokortikoidy, pohlavní hormony)
Snížení tělesné hmotnosti, příp. snížení chuti k jídlu	Inkretinová mimetika typu analog GLP-1
	Metformin
	Psychostimulancia
	Některá antidepresiva (např. bupropion)
Zácpa	Opioidní analgetika
	Antacida s obsahem Al^{3+}
	Anticholinergika
	Blokátory kalciových kanálů typu verapamil (antiarytmikum, antihypertenzivum)
	Blokátory kalciových kanálů typu ethosuximid (antiepileptikum)
	Hypolipidemické pryskyřice
	Přípravky k suplementaci Fe
	Diuretika
	Celková anestetika
Průjem	Širokospektrá antibiotika a chemoterapeutika
	Vyšší dávky Mg^{2+}
	Orlistat, akarbóza (při nedodržení diety)
	Některá cytostatika
	Kolchicin
Zvracení	První dávky opioidních analgetik
	Některá cytostatika
	Progestiny
Nauzea, GIT dyskomfort	Mohou se vyskytnout téměř u všech léčiv s nízkou frekvencí výskytu
Léze GIT	Některá cytostatika

	Kolchicin
	Nesteroidní protizánětlivé látky
	Dlouhodobě podávané glukokortikoidy

Řada léčiv má tzv. metabolické nežádoucí účinky, dokáží tak navodit nebo dekompenzovat již probíhající metabolická onemocnění a ovlivnit hladiny vyšetřovaných látek v krevní plazmě (apolipoproteiny, kyselina močová, glukóza apod.) Mnoho léčiv také může zvýšit nebo snížit chuť k jídlu a navodit tak zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti jen těžce ovlivnitelné režimovými opatřeními. Některá léčiva mohou navodit patologické stavy v GIT, které vedou k ovlivnění hladiny mikro- i makronutrientů a k deregulaci celkového stavu výživy organismu. Příklady těchto látek uvádí Tab. 3.

1.5.4.2 Vliv výživy na účinek léčiv

Jak už bylo zmíněno výše, složky potravy mohou modifikovat účinek léčiv. Může dojít k ovlivnění:

- farmakokinetiky léčiv
- farmakodynamiky léčiv

Interakce léčiv s potravou mohou mít závažné následky v podobě neúčinnosti farmakoterapie nebo naopak zvýšení rizika vzniku nežádoucích účinků a toxicity léčiv. **Přítomnost potravy v GIT** snižuje rychlost vyprazdňování žaludku, zvyšuje prokrvení a sekreci v GIT, stimuluje peristaltiku a mění fyzikálně-chemické vlastnosti prostředí, což má vliv především na absorpci léčiv. Je známo, že také některé patologické stavy výživy ovlivňují farmakokinetiku léčiv. Např. **proteinová malnutrice** a **hypalbuminémie** mohou být důvodem intoxikace léčivy, které se ve vysoké míře vážou na proteiny plazmy (především albumin). Po podání běžné dávky u osob s hypalbuminemií dojde k nárůstu tzv. volné frakce léčiva, která nese biologický účinek, a hrozí tak riziko předávkování.

Také **obezita** může být problematická ve vztahu k dávkování léčiv. Lipofilní léčiva se mohou deponovat v tukové tkáni, a tím prodlužují své setrvávání v organismu. Obtížný je také výpočet vhodné dávky léčiva pro obézního pacienta z dávek pro dospělého běžné hmotnosti (uvedeny např. v lékopise, v SPC) – vztah dávky a hmotnosti pacienta totiž není pro tento případ přímo úměrný, protože jsou velké rozdíly v poměru tukové tkáně a svaloviny a tedy v distribuci léčiva.

Ovlivnění farmakokinetiky léčiv

Absorpce

Potrava a její složky mohou ovlivnit biologickou dostupnost léčiva a také rychlost absorpce. Obsah GIT může představovat prostou **mechanickou bariéru**, která při současném podání potravy a léčiva perorálně snižuje kontakt léčiva se sliznicí a tedy i míru absorpce. Z toho

důvodu je nutné některá léčiva (např. penicilinová antibiotika, levotyroxin apod.) podávat nalačno, 30-60 min před jídlem nebo 2-3 hod po jídle.

Je také známo, že potrava může **zvyšovat nebo usnadňovat absorpci léčiv**, např. tučná strava zvyšuje absorpci lipofilních léčiv (lipofilní vitaminy, griseofulvin apod.)

Složky potravy a léčiva spolu mohou **chemicky reagovat** a vytvářet nežádoucí sloučeniny. Typická je například chelatace dvoj- a trojmocných kationtů kovů z potravy léčivem a následný vznik nevstřebatelných a tedy systémově neúčinných sloučenin. Takto se mohou chelatovat např. fluorochinolony nebo tetracykliny s kationty Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} ze stravy nebo ionty Fe^{2+} a Fe^{3+} užívané jako léčiva anémií s polyfenoly přítomnými např. v kávě, čaji apod. Podání potravy ovlivňuje také **pH v GIT**. Změnou pH je možné docílit ovlivnění absorpce některých léčiv a typickým příkladem je suplementace železa, která k dobré absorpci vyžaduje kyselé prostředí žaludku, nejlépe stav nalačno.

Mezi složkami potravy jsou také látky, které **specificky blokují transportéry**, které se nachází na membráně klků. Může to být např. influxní OATP transportér (organic anion-transporting polypeptide – transportér organických aniontů). Inhibicí toho transportéru může dojít ke snížení biologické dostupnosti některých léčiv charakteru organických aniontů, protože je zabráněno jejich influxu do enterocytu. Blokátorem OATP je např. flavonoid narigenin z citrusových plodů. Opačným příkladem je další transportér – efluxní P-glykoprotein. Jeho inhibice může zvýšit biologickou dostupnost léčiv, protože je blokováno odčerpávání xenobiotika z enterocytu zpět do lumen střeva.

Biotransformace

Procesy I. fáze biotransformace léčiv zahrnují reakce zprostředkované enzymatickým systémem cytochromu P450 (CYP). Už na membráně střevních klků se nacházejí některé enzymy z rodiny CYP, které odpovídají za část tzv. presystémové eliminace, tj. biotransformace léčiva, které ještě nedosáhlo systémového oběhu. Inhibice nebo indukce střevních CYP může ovlivnit plazmatickou hladinu léčiva a jeho účinek. Inhibice vede ke snížení presystémové eliminace, větší podíl léčiva je pak přístupný pro absorpci a zvyšuje se plazmatická koncentrace léčiva (hrozí riziko předávkování, toxicity). Indukce vede naopak ke zvýšení presystémové eliminace, snížení plazmatických koncentrací léčiva a existuje riziko neúčinnosti léčby.

Některé složky potravy mohou ovlivňovat také jaterní CYP. Indukce jaterního CYP vede ke snížení a inhibice ke zvýšení plazmatických koncentrací léčiva. Významnými inhibitory střevního CYP3A4 jsou **furanokumariny** (dihydroxybergamotin, bergamotin) obsažené např.

v grepfruitu (*Citrus × paradisi*), pomelu (*Citrus × maxima*), Sevillském pomeranči² (*Citrus × aurantium*) a karambole (*Averrhoa carambola*). Inhibiční účinek mají také některé **flavonoidy**, např. kvercetin obsažený ve vysoké koncentraci v granátovém jablku (*Punica granatum*), údaje o jeho interakčním potenciálu u lidí se však zatím omezují na zprávy o jednotlivých případech. Nejlépe zdokumentovaný je účinek grepfruitové šťávy, u ostatních zmíněných plodů jsou klinické studie nedokonalé nebo existují pouze jednotlivé kazuistiky. Popíjení grepfruitového džusu se nedoporučuje např. při užívání statinů, blokátorů kalciových kanálů a dalších léčiv. K inhibici jaterních CYP při konzumaci potravin s obsahem furanokumarinů většinou nedochází.

Mezi induktory jaterních CYP1A patří např. **brukvovitá zelenina a polycyklické aromatické uhlovodíky** (PAH) vznikající např. při nevhodné tepelné úpravě potravin nebo při kouření tabáku. Řada léčivých rostlin, které jsou konzumovány nejčastěji ve formě čajů, rovněž ovlivňuje biotransformační pochody (15.4 Interakce fytofarmak s ostatními léčivy).

II. fáze biotransformace se odehrává v enterocytech za pomoci různých konjugačních enzymů (např. glukuronyltransferázy, sulfotransferázy). Mezi induktory těchto enzymů patří např. **brukvovitá zelenina, citrusy a sójové produkty**.

Exkrece

Složení stravy ovlivňuje pH moči. Z alkalické moči, která se vyskytuje u vegetariánů a veganů, se snadněji reabsorbují zpět do intersticia léčiva povahy slabých bází a déle tak setrvávají v organismu, a naopak je podporována exkrece léčiv povahy slabých kyselin (např. metotrexát, sulfonamidy) Acidifikace moči např. popíjením ovocných šťáv napomáhá vylučování léčiv povahy slabých bází. Zároveň ale může **zhoršit rozpustnost** některých léčiv a způsobit jejich krystalizaci v tubulech a projevy nefrotoxicity.

Ovlivnění farmakodynamiky léčiv

Složky potravy a léčiva mohou působit synergicky (zvýšení účinku) nebo antagonisticky (snížení účinku). Příkladem **synergického účinku** je interakce inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) s potravou bohatou na tyramin. Tyramin je biogenní amin přítomný např. v banánech, sýrech, vnitřnostech, čokoládě, kávě, fermentovaných masných výrobcích, sójové omáče, červeném víně apod., který je běžně střevní MAO rozkládán. Při podání léčiv, která MAO inhibují, je tyramin ve zvýšené míře absorbován a způsobuje hypertenzi (až hypertenzní krizi), zvýšení diurézy, bolesti hlavy a palpitace (tzv. „sýrový efekt“). Mezi neselektivní inhibitory MAO a inhibitory MAO A patří např. některá antidepresiva (tranylcypromin, fenelzin, moklobemid).

² Sevillské pomeranče jsou hořkou a velmi kyselou odrůdou, která se obvykle nevyužívá k přímé konzumaci. Běžný pomerančový džus neobsahuje dostatečnou koncentraci furanokumarinů k inhibici střevních CYP.

Dalším příkladem synergismu je interakce antitrombotik a antikoagulancií s česnekem. Antitrombotika a antikoagulancia jsou léčiva zasahující do koagulační kaskády a užívají se jako prevence vzniku trombů. Česnek obsahuje silice ajoen a allicin, které ovlivňují agregaci trombocytů, vazbu fibrinogenu na aktivované trombocyty a produkci protrombotického tromboxanu A₂ ve smyslu snížení krevní srážlivosti. Nadměrná konzumace nepovařeného česneku nebo doplňků stravy s obsahem česneku zároveň s antitrombotiky nebo antikoagulancií může způsobovat krvácivé stavy.

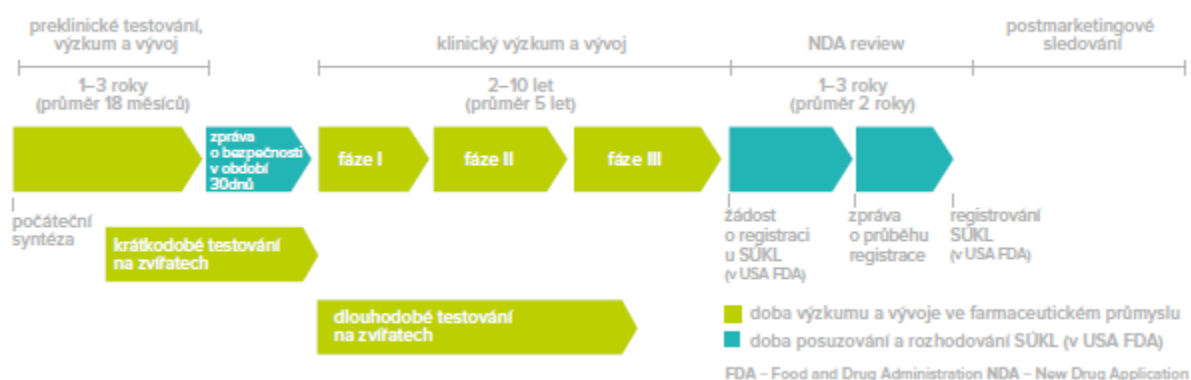
Známou farmakodynamickou interakcí potravy a léčiv je **antagonistické působení** perorálního antikoagulancia warfarinu a potravy bohaté na vitamin K. Warfarin se užívá v léčbě hluboké žilní trombózy, plicní embolie a iktu a jako prevence tromboembolických komplikací při dalších onemocněních. Je to látka strukturně podobná vitaminu K a soutěží s ním o uplatnění při syntéze nových koagulačních faktorů v játrech. Faktory vzniklé za působení warfarinu jsou nefunkční, dochází tedy k poruše koagulační kaskády a snížení srážlivosti krve. Změnou koncentrace vitaminu K v plazmě lze warfarin vytěsnit, nahradit ho v biochemických pochodech vitaminem K a zvrátit tak jeho antikoagulační účinek. Pacienti na antikoagulační terapii warfarinem by měli být poučeni o složení stravy, většinou obdrží od lékaře nebo v lékárně informační brožuru. Doporučuje se vyrovnaný příjem spíše nižších množství vitaminu K a pouze s opatrností zařazovat rizikové potraviny (listová zelenina, brukvovité, řepkový a olivový olej, avokádo, kiwi, petržel, jarní cibulka atd.) Názory na nutnost diety u warfarinizovaných pacientů se ale mezi odborníky různí. Vitamin K je produkován rovněž střevními bakteriemi a jsou k dispozici klinické studie zhodnocující vliv diety jako nevýznamný. V běžné klinické praxi se ale uplatňují doporučení stravu hlídat a pacienta poučit.

1.6 Výzkum a vývoj nových léčiv, klinické hodnocení, registrace, farmakovigilance, propagace léčiv

Přestože existuje velké množství léčivých přípravků, které jsou k dispozici k užití v klinické praxi, stále vzniká potřeba hledat, vyvíjet a dostávat na trh nové přípravky, případně inovovat ty stávající. Od moderního léčivého přípravku se očekává nejenom účinnost, ale také větší bezpečnost, zvýšení celkové kvality života pacienta a v neposlední řadě je důležitá i vlastní nákladnost léčby, tedy potenciální farmakoekonomický přínos.

Životní cyklus léčiva představuje cestu léčiva od fáze jeho počátečního výzkumu až po jeho použití konkrétním pacientem. Tento cyklus je možné rozdělit na několik základních částí, ovšem v některých případech mezi nimi neexistuje ostrá hranice a z hlediska časového se tyto části se mohou vzájemně překrývat:

- Základní výzkum
- Preklinické testování
- Klinické hodnocení
- Registrace
- Stanovování cen a úhrad z veřejného zdravotního pojištění
- Výroba, distribuce, předepisování a výdej
- Propagace
- Farmakovigilance, hlášení nežádoucích účinků



Obr. 14 Životní cyklus léčiva. Čerpáno z knihy Svobodník A., Demlová R., Pecen. L. a kol. *Klinické studie v praxi*.

Díky zvyšujícím se nárokům na kvalitu, bezpečnost a účinnost nových léčivých přípravků se z velkého množství testovaných nových molekul dostane do klinické praxe a k pacientům pouze

zlomek. Uvádí se, že z 50 000 testovaných molekul přejde do preklinického zkoušení 5 000 molekul, z toho pouze 5 se dostane dále do fáze klinického hodnocení a výsledkem je pouze 1 úspěšný kandidát, který je registrován a uveden na trh.

Celý proces vývoje léčiva až po jeho uvedení na trh pak trvá v průměru 10-15 let.

1.6.1 Základní výzkum v oblasti léčiv

Tato oblast v širším měřítku zahrnuje nejenom výzkum sloužící k získávání nových potenciálních léčivých látek, vhodných kandidátů pro další fáze vývoje (preklinické, klinické), ale i vývoj vhodné lékové/aplikační formy a formulace konečného léčivého přípravku.

K získávání nových léčivých látek dříve sloužilo zejména izolování účinných látek z přírodních zdrojů a jejich úprava, a také chemická syntéza léčiv chemického původu, případně modifikace již známých chemických látek. S rozvojem nových moderních metod a technologií narůstají na významu nové postupy (například biotechnologické postupy, metody tkáňového a genového inženýrství).

1.6.2 Preklinické testování

Před prvním podáním léčiva lidským subjektům je nezbytně nutné, aby léčivo prošlo fází tzv. preklinického vývoje léčiva.

Pod preklinickým testováním si většina lidí představí zejména pokusy na zvířatech. Ty ovšem nejsou jedinou možností. Využívány jsou i různé počítačové modely, laboratorní *in vitro* modely, testy na izolovaných buňkách, tkáních či zvířecích orgánech. Nicméně živé zvířecí modely nelze kompletně nahradit a v rámci preklinického výzkumu mají stále svou nezastupitelnou roli.

Aby bylo minimalizováno strádání laboratorních zvířat, platí tzv. **pravidlo 3R** (Reduction, Replacement, Refinement), které znamená následující:

- Reduction – snížení počtu zvířat použitých v rámci preklinických testů
- Replacement – tam, kde je to možné, nahradit živé animální modely jinými – např. *in vitro* modely
- Refinement – snížení utrpení – znamená snížení, případně eliminaci pokusů, které jsou pro zvířata bolestivé, či stresující, například také odklon od testování letálních dávek, snížení doby expozice léku na minimum.

Základní paleta preklinických testů zahrnuje především testování toxicity (například akutní, chronické, lokální, reprodukční atd.) a získání základních údajů o kinetice testované látky.

1.6.3 Klinické hodnocení léčiv

Klinická část vývoje léčiv, tzv. klinická hodnocení, představují systematické testování prováděné na **lidech** (subjektech hodnocení), pod vedením kvalifikovaných a dostatečně zkušených ošetřujících lékařů (zkoušejících). Jejich cílem je získat **informace o bezpečnosti, účinnosti a jakosti léčiv** dostatečné pro jejich registraci a zavedení do klinické praxe.

Vzhledem k tomu, že tato část výzkumu zahrnuje zapojení lidských subjektů, je velmi přísně regulována. V ČR upravuje proces klinického hodnocení zákon č.378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů a detailněji pak také vyhláška č.226/2008 Sb. o správné klinické praxi. Hlavním regulačním úřadem, který se touto problematikou zabývá, je **Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)**. Nezastupitelná je také role tzv. **etických komisí**.

Správná klinická praxe je soubor mezinárodně uznávaných pravidel (**etických a vědeckých**), které musejí být dodrženy při navrhování a provádění klinických hodnocení a při zpracování jejich výsledků. Klinická hodnocení probíhají podle předem připraveného a schváleného **protokolu**. Je základním dokumentem, který mimo jiné popisuje plán, metody, statistické zhodnocení a organizaci studie a také logické zdůvodnění klinického hodnocení. Každý subjekt hodnocení musí před zařazením do studie dát souhlas se svojí účastí. Jako tzv. **informovaný souhlas** je označován celý proces, kdy osoba dobrovolně potvrdí svou vůli účastnit se určité studie poté, co byla informována o všech důležitých aspektech studie.

Způsoby dělení klinických studií:

- klasické dělení na **fáze I až IV**
- dělení studií na **předregistrační** (zahrnuje klinická hodnocení fáze I až III) x **poregistrační** (zahrnuje klinické hodnocení fáze IV)

Před registrací léčivého přípravku:

Klinické hodnocení fáze I

V této fázi je léčivý přípravek poprvé podán lidem, obvykle **zdravým dobrovolníkům**, pouze v některých případech (například v onkologii) je možné provádět první testování na pacientech. Počty zařazených subjektů bývají velmi nízké – řádově jde o jednotky, maximálně desítky a vzhledem k tomu, že jsou k dispozici pouze údaje získané z preklinického testování, je na místě

velká opatrnost. Cílem klinického hodnocení fáze I obvykle bývá získání informací o osudu léčiva v lidském organismu (farmakokinetika) a dále bývá zaměřeno na hodnocení bezpečnosti.

Klinické hodnocení fáze II

V rámci těchto studií je poprvé léčivý přípravek podáván **nemocnému člověku**, jde o tzv. „ideální pacienty“, kteří musí splňovat velice přísná kritéria pro výběr. Pacienti jsou zváni na časté kontroly, probíhají časté odběry krve, ale i další vyšetření. V této fázi jsou počty zařazovaných subjektů stále poměrně nízké (řádově desítky až stovky).

Klinické hodnocení fáze III

Nejrozsáhlejší a organizačně nejnáročnější fáze klinického hodnocení, může zahrnovat stovky případně až tisíce pacientů (subjektů hodnocení). Probíhá většinou na mezinárodní úrovni v mnoha centrech (**multicentrické studie**). Cílem této fáze je získat dostatek podkladů potřebných pro registraci přípravku.

Po registraci:

Klinické hodnocení fáze IV

Slouží k získávání dalších údajů o bezpečnosti a účinnosti přípravků v podmínkách reálného prostředí klinické praxe. Oproti běžné klinické praxi, je ale studie je prováděna v souladu s protokolem, který definuje kritéria výběru pacientů, plánované návštěvy, dodatečné odběry atd.

1.6.4 Registrace léčivých přípravků

Před uvedením na trh v České republice podléhá každý (hromadně vyráběný) léčivý přípravek schvalovacímu řízení, tzv. registraci. V ČR upravuje proces registrace zákon č.378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů a detailněji pak také vyhláška č.228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků.

V rámci registračního procesu se předkládá dokumentace, ve které budoucí držitel registračního rozhodnutí prokazuje **bezpečnost, účinnost a kvalitu přípravku**. Mimo jiné se posuzují také návrhy **souhrnu údajů o přípravku (SPC)**, který slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací o léčivém přípravku i návrhy příbalové informace pro pacienta a návrhy textů na obal léčivého přípravku, indikace, kontraindikace a dávkování přípravku.

Výstupem je hodnotící zpráva a příslušné regulační/správní rozhodnutí - **Rozhodnutí o registraci**.

1.6.5 Farmakovigilance

Pod pojmem farmakovigilance se skrývá **dozor nad léčivými přípravky a jejich užíváním** jak v průběhu klinického hodnocení, tak i v běžné klinické praxi s cílem zajistit maximální bezpečnost pro pacienty a identifikovat potenciální nežádoucí účinky spojené s jejich užíváním.

Farmakovigilance také dále zahrnuje:

- **zhodnocení poměru mezi riziky a přínosy léčivého přípravku**, což je zásadní pro přijímání opatření potřebných pro bezpečnější používání léčivých přípravků, maximalizaci přínosů a minimalizaci jejich rizik
- **poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům**, které jsou nezbytné pro zvýšení bezpečnosti a efektivnosti používání léčivých přípravků

Jako zdroje informací pro farmakovigilanci slouží například povinná hlášení a zprávy z klinických hodnocení, spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotnických pracovníků a pacientů, publikovaná světová medicínská literatura, informace o spotřebách léčivých přípravků a další zdravotnické a populační statistiky.

Důležitou roli v systému farmakovigilance hraje Státní ústav pro kontrolu léčiv, který přijímá, zpracovává a dále předává informace o nežádoucích účincích léčiv, zveřejňuje je ve Věstníku SÚKL a na svých webových stránkách a v případě potřeby přijímá potřebná opatření (může například zastavit užívání léčivého přípravku a nařídit jeho stažení z trhu).

1.6.6 Propagace a marketing léčiv

Propagace léčiv se řídí zákonem č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy ve znění pozdějších předpisů.

Za reklamu na (humánní) léčivé přípravky je považováno jakékoliv předvedení či prezentování léčiv, které má za cíl podpořit jejich předepisování, výdej a prodej. Patří sem také:

- návštěvy obchodních zástupců a dodávání vzorků léčivých přípravků
- podpora předepisování, výdeje a prodeje léčivého přípravku například pomocí darů
- sponzorování setkání a vědeckých kongresů s účastí odborníků

Dle cílové skupiny se rozlišuje **reklama** na reklamu zaměřenou pro odbornou veřejnost a reklamu zaměřenou na širokou veřejnost. Platí pro ně jiná pravidla. Předmětem reklamy pro širokou veřejnost nesmějí být přípravky, jejichž výdej je vázaný na lékařský předpis.

2 Léčiva ovlivňující funkce vegetativního nervového systému

2.1 Farmakologie sympatického nervového systému

Vegetativní nervový systém (VNS) zabezpečuje převod vzruchů mezi centrálním nervovým systémem (CNS) a efektorovými tkáněmi nezávislými na kontrole vůlí (hladká svalovina, myokard, exokrinní žlázy atd.) a přizpůsobuje tak reakce organismu změnám zevního a vnitřního prostředí.

Mezi hlavní procesy, které VNS kontroluje, patří kontrakce a relaxace hladkých svalů, funkce všech exokrinních a některých endokrinních žláz, srdeční rytmus, některé metabolické pochody, funkce imunitního systému atd.

VNS se tradičně dělí do tří hlavních divizí: sympatikus, parasympatikus a enterální systém. Mnohé fyziologické funkce jsou sympatikem a parasympatikem ovlivňovány antagonisticky (jedná se o tzv. fyziologický antagonismus, příkladem je vliv na srdeční činnost), pro některé funkce je však potřeba součinnosti (synergismu) obou těchto systémů, například pro činnost pohlavních orgánů.

Sympatikus (SNS) má za úkol zajišťovat základní životní funkce svojí bazální aktivitou a také podle aktuální potřeby adaptovat organismus na akutní stres. Po setkání se se stresem (můžeme si představit, že nám za zády zařve tygr) dochází okamžitě k vyplavení katecholaminů z dřeně nadledvin, a během několika sekund je organismus aktivován k útěku nebo boji („fight or flight“ reakce). Aktivace sympatiku tedy slouží k udržení homeostázy a k přípravě na fyzickou aktivitu nebo na zranění.

Za bazálních podmínek je fyziologicky dominantní účinek noradrenalinu produkovaného v nervových zakončeních, při „fight or flight“ reakci se aktivace receptorů sympatiku dále stimuluje do krve uvolněným noradrenalinem a adrenalinem z dřeně nadledvin. Tyto mediátory se váží na adrenergní receptory, které dělíme do základních pěti typů: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 a β_3 .

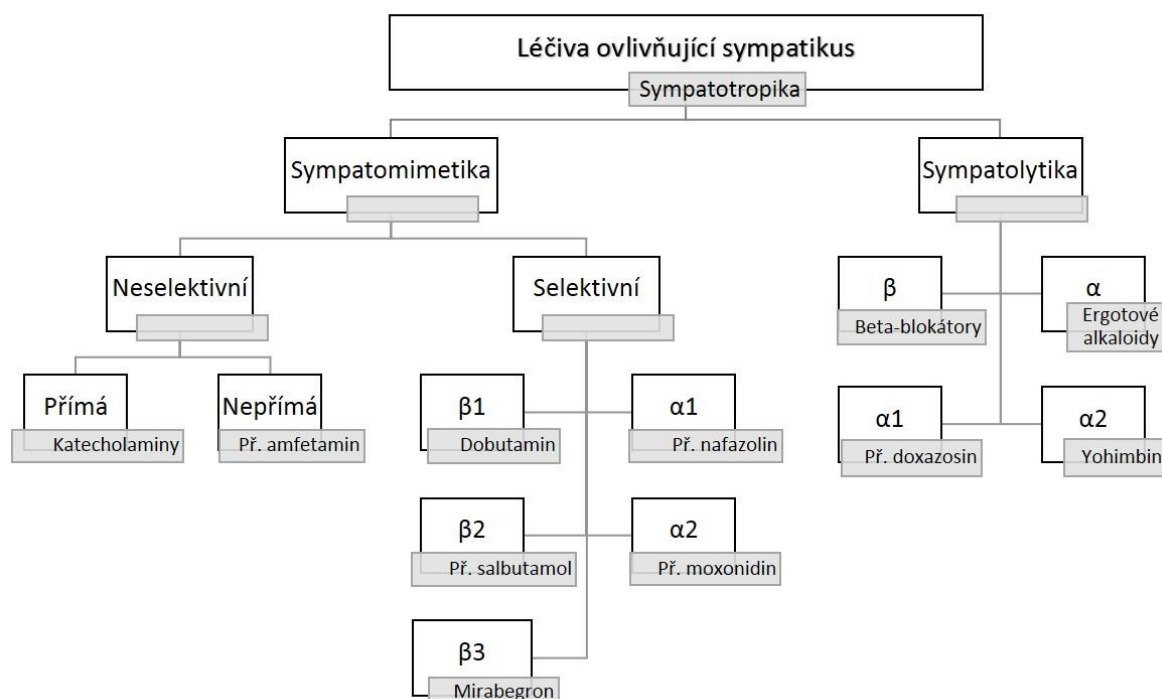
Důsledky aktivace adrenergních receptorů logicky vyplývají z nároků organismu při okamžité aktivitě, především jde o dostatek kyslíku a zdrojů energie pro srdce, plíce, mozek a kosterní svaly (k tomu slouží zvýšení krevního tlaku, bronchodilatace, vazokonstrikce v periferních orgánech a kůži, omezení průtoku krve ledvinami). Dále dochází ke stimulaci krevního srážení a imunitního systému, zvyšuje se bdělost a oko ostří na dálku. Mnohé fyziologické funkce (např. trávení) jsou v okamžiku nárazové fyzické aktivity méně podstatné, zastavují se a odkládají na později, ušetřenou energii organismus využije pro funkce nutné k zachování života.

Pro pochopení farmakologických účinků léčiv je nutné znát jednotlivé typy adrenergních receptorů, jejich lokalizaci a následky jejich aktivace. Pro podrobnější přehled doporučujeme některou z učebnic fyziologie, následující výčet je pouze nutné minimum pro pochopení základních farmakologických mechanismů.

Tab. 4 Přehled adrenergických receptorů

Receptor	Typická lokalizace	Funkce
$\alpha 1$	cévy, oko, hladké svaly vývodných močových cest, děloha, GIT, CNS	vazokonstrikce, kontrakce hladké svaloviny močových cest a GIT, dilatace zorničky, anorektický efekt
$\alpha 2$	presynapticky (CNS), cévy, GIT, pankreas, trombocyty	zpětnovazebná regulace uvolňování noradrenalinu, agregace destiček, lokální vazokonstrikce
$\beta 1$	srdce, CNS, β -buňky pankreatu, juxtaglomerulární buňky ledvin	stimulace srdeční činnosti, relaxace bronchiální svaloviny, uvolňování reninu
$\beta 2$	hladké svaly (bronchiální, cévní, děložní), oko, mastocyty, kosterní svaly	relaxace hladké svaloviny bronchů a dělohy, vazodilatace v pracujících svalech, stimulace srdeční činnosti, zvýšení kontraktility kosterních svalů, relaxace m. ciliaris a zvýšení nitroočního tlaku, zvýšení glykemie
$\beta 3$	močový měchýř, adipocyty	relaxace m. detrusor, lipolýza

Léčiva, která receptor aktivují (agonisty), označujeme ve farmakologii VNS jako mimetika, léčiva, která jsou jeho antagonisty, označujeme jako lytika. Podle selektivity pro jednotlivé typy receptorů můžeme léčiva SNS (sympatotropní látky) dělit následujícím způsobem:



2.1.1 Sympatomimetika

2.1.1.1 Neselektivní sympatomimetika

Katecholaminy

Noradrenalin (sy. norepinefrin, NA) je hlavním neurotransmiterem sympatického nervového systému. V terapeutických dávkách aktivuje především receptory α , méně β_1 a téměř vůbec β_2 . Tyto účinky vedou k silné vazokonstrikci a k aktivaci srdeční činnosti. Po podání noradrenalinu stoupá systolický i diastolický tlak, v důsledku tohoto nárůstu však může reflexně poklesnout tepová frekvence.

Noradrenalin se podává zásadně parenterálně, konkrétní způsob podání je volen dle indikace. V intenzivní medicíně je typické podání do centrální žíly v infuzi nebo bolusu, ředí se 5% roztokem glukózy. Lokální podání je využíváno například při lokální anestezii pro vazokonstrikční účinky.

Mezi indikace kromě už zmíněného lokálního využití patří především šokové a hypotenzní stavy.

Nežádoucí účinky zahrnují brady- i tachykardie, arytmie, bolesti na hrudi, hypotenzi i hypertenzi, lokální poruchy prokrvení zejména při extravasálním podání. Předávkování se projeví nejčastěji hypertenzí, díky krátkému biologickému poločasů však většinou stačí pro vyřešení situace pouze přerušit přívod NA. U těhotných žen NA snižuje průtok krve placentou. Rizikové mohou být také interakce s jinými léčivými, zejména s jinými sympatomimetiky, halotanem a tricyklickými antidepresivy. Sympatolytika naopak mohou účinky NA potlačovat.

Adrenalin (syn. epinefrin) má ve srovnání s NA odlišnou afinitu k adrenergním receptorům. Už od malých dávek aktivuje α_1 receptory a jeho vazokonstrikční účinek (ve vyšších dávkách) je srovnatelný s noradrenalinem. Ve vyšších dávkách aktivuje silně také β receptory (včetně β_2 , které nejsou NA aktivovány téměř vůbec). Účinky adrenalinu se tedy od noradrenalinu liší, a tento rozdíl je dán zejména aktivací receptorů β_2 . Proto jsou efekty noradrenalinu i adrenalinu v mnoha orgánech podobné, ale liší se ve tkáních, kde jsou ve vysoké hustotě přítomny β_2 receptory.

Srdeční aktivita je adrenalinem stimulována, výrazný je zejména vzestup systolického krevního tlaku a tepové frekvence, diastolický krevní tlak může však po nízké dávce poklesnout (protože ke zvýšení periferního odporu účinnou vazokonstrikcí jako důsledku aktivace α_1 receptorů dojde až ve vyšších dávkách). V některých tkáních dochází naopak k vazodilataci (β_2 účinky, především cévy srdce, plic a pracujících kosterních svalů). Důležitým účinkem je také vliv bronchodilatační přímým ovlivněním β_2 receptorů v dýchacích cestách. Adrenalin má také

protialergický a protianafylaktický efekt. Je dán jak už výše popsányi účinky na krevní oběh a dýchací cesty, tak ovlivněním imunitního systému (zábrana vyplavení histaminu z mastocytů). Adrenalin rovněž podporuje metabolické procesy vedoucí ke zvýšení hladiny glukózy v plazmě (především jaterní glykogenolýzu) a aktivuje trombocyty. Nezanedbatelný je také relaxační účinek na hladké svalstvo dělohy.

Podobně jako noradrenalin je i adrenalin podáván výhradně parenterálně. Mezi nejdůležitější indikace patří asystolie, selhávání periferního oběhu, anafylaxe či endotoxický šok, bronchospasmus, Quinckeho edém a při lokálním podání také dekongesce sliznic a omezení prokrvení při lokální anestezii nebo kapilárním krvácení. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u NA.

Dopamin se od noradrenalinu a adrenalinu odlišuje tím, že ovlivňuje tzv. dopaminové receptory, označované D1-D5. V organismu plní především funkci neurotransmiteru a je ve velkém množství syntetizován v CNS, je však v různých koncentracích přítomný také v mnoha dalších tkáních celého organismu.

Účinky podaného dopaminu záleží na jeho dávce:

- Nejnižší dávka bývá označována jako **renální**, protože vlivem na D receptory dopamin způsobuje vazodilataci v ledvinném a splachnickém řečišti. V této dávce tedy zlepšuje prokrvení ledvin, což se využívá při šoku a redistribuci krve.
- **Střední dávky** (2 až 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) vlivem na β_1 receptory stimulují srdeční aktivitu (zvýšení systolického TK, pozitivně ino- a chronotropní efekt).
- Ve vyšších dávkách dopamin začne ovlivňovat také α_1 receptory (**dávka presorická**). Dochází k vazokonstrikci včetně cév ledvin, krevní tlak se zvyšuje.

Dopamin je indikován při akutní poruše renálního a splachnického prokrvení, kardiogenním, septickým nebo anafylaktickým šoku. Podáván je vždy ředěný v intravenózní infuzi. Na jeho naředění se nesmí použít zásaditý roztok (např. roztok hydrogenuhličitanu sodného), vhodný je fyziologický roztok, 5% glukóza nebo Ringerův roztok. Během infuze je nutno pacienta monitorovat. Nežádoucí účinky zahrnují poruchy srdečního rytmu a periferního prokrvení, které může vést až k nekróze tkáně. Dopamin neprochází hematoencefalickou bariérou (proto ho nelze podávat při terapii Parkinsonovy choroby).

Efedrin a pseudoefedrin

Efedrin je rostlinný alkaloid s kombinovanými přímými i nepřímými účinky na alfa i beta receptory. Jeho efekty zahrnují pozitivně inotropní, chronotropní, dromotropní i bathmotropní vliv na srdeční činnost, vazokonstrikci, bronchodilataci, útlum činnosti stěv a urogenitálního traktu a centrální stimulační účinky.

Efedrin je indikován u vazomotorického kolapsu, nočního pomočování a narkolepsie. Má celou řadu nežádoucích účinků včetně rozvoje závislosti, proto je efedrin zařazen do skupiny prekurzorů omamných a psychotropních látek.

Pseudoefedrin je pravotočivý isomer efedrinu. Jeho účinky se projevují především v dýchacích cestách, kde způsobuje bronchodilataci a dekonjenci sliznic. Je součástí některých přípravků používaných při nachlazení (např. MODAFEN), ty však bývají zneužívány k získání pseudoefedrinu potřebného pro syntézu pervitinu (dřívější obchodní název pro metamfetamin). V České republice jsou tyto výrobky v současné době zařazeny jako volně prodejné s omezením (je omezen počet vydaných balení a kupující musí prokázat svoji totožnost).

Nepřímo působící sympatomimetika

Mechanismem účinku těchto látek není přímá vazba na adrenergní receptory, ale zvýšení hladin endogenního neurotransmiteru. Proto je jejich účinek neselektivní a ovlivňuje všechny adrenergní receptory.

Příklady látek, které stimulují uvolňování neurotransmiterů dopaminu a noradrenalinu ze zásobních vesikul, jsou výše zmíněný **efedrin** nebo **amfetamin** a jeho deriváty. Sem řadíme **MDMA** (známější jako extáze) nebo **metamfetamin** (pervitin). Tyto látky jsou návykové a jejich užívání je spojeno s celou řadou nežádoucích fyzických i psychických účinků. Kromě stimulačních efektů je jejich vliv i anorektický. Někdy jsou přidávány do pokoutně vyráběných a na černém trhu prodávaných potravinových suplementů, energy boosterů a prostředků ke snižování hmotnosti. Podobně působí také **fentermin**, dnes už málo používané antiobezitikum.

Kokain a **tricyklická antidepresiva** zabraňují zpětnému vychytávání neurotransmiterů ze štěrbin a tak zvyšují jejich hladiny.

Dalším mechanismem je zablokování biodegradace neurotransmiteru inhibicí enzymu zodpovědného za jeho metabolizaci. Tak působí například **inhibitory MAO A** (monoaminoxidázy A) používané jako antidepresiva, **inhibitory MAO B** (monoaminoxidázy B) a **inhibitory COMT** (katechol-O-metyl transferázy) používané u Parkinsonovy choroby. Tato léčiva vykazují zvýšenou četnost závažných interakcí s jinými látkami, zejména sympatomimetiky, jako jsou adrenalin a noradrenalin.

2.1.1.2 Selektivní sympatomimetika – β 1

Dobutamin je látka chemicky příbuzná dopaminu, ale jeho účinek je dominantní na β 1 receptorech. V používaných dávkách vykazuje především inotropní účinek bez významného vlivu na srdeční frekvenci. Mezi jeho indikace proto patří náhlé srdeční selhání, kardiogenní nebo septický šok a diagnostické zátěžové testy. Dobutamin se podává v infuzi.

2.1.1.3 Selektivní sympatomimetika – β_2

Terapeuticky je využíván účinek těchto léčiv na β_2 receptory dělohy a dýchacích cest. Účinek je potom tokolytický (zástava porodní činnosti a relaxace hladkého děložního svalstva) a antiastmatický (bronchodilatační a imunoproliferační). Nežádoucí účinky vyplývají z ovlivnění β_2 receptorů v jiných lokalizacích: srdce - tachyarytmie, ischemie, nekróza myokardu; kosterní svalstvo – třes.

Antiastrmatika jsou nejčastěji podávána inhalačně ve formě aerosolů, v tabletách nebo injekčně pro akutní použití. Dělí se podle nástupu a délky účinku do 4 skupin:

- Krátkodobé, používané ke zvládnutí akutních projevů astmatu, např. **salbutamol, hexoprenalin, fenoterol**
- Dlouhodobé, pro chronickou léčbu nebo noční astma, např. **salmeterol, formoterol, klenbuterol**
- Ultra dlouhodobé – **indakaterol**
- Rychle nastupující – **formoterol**

Jako tokolytika se používají **hexoprenalin** a **ritodrin**.

2.1.1.4 Selektivní sympatomimetika – β_3

Jediným představitelem této moderní skupiny léčiv je v současnosti **mirabegron**. Vlivem na β_3 receptor relaxuje močový měchýř a umožňuje jeho větší naplnění. Tímto mechanismem se prodlužuje doba, kdy pacient nepocítuje nucení na močení. Léčivo se používá v terapii dráždivého močového měchýře. Nežádoucími účinky je ovlivnění beta receptorů v jiných lokalizacích (tachykardie, zvýšení krevního tlaku) a močové infekce.

2.1.1.5 Selektivní sympatomimetika – α_1

Využíváme je pro vliv na α_1 receptory na cévách (vazokonstrikce), sliznicích (dekongesce), močových cestách (silnější kontrakce svěračů a retence moči) a v oku (mydriáza). Látky se silným vazokonstrikčním účinkem označujeme jako periferní analeptika a využíváme je u šokových stavů.

Příklady jsou **fenylefrin, etilefrin** nebo **midodrin**. Často používanou skupinou léčiv jsou imidazolové deriváty (látky mají společnou koncovku „-zolin“) např. **nafazolin, oxymetazolin, xylometazolin, tetrazylin, tramazolin**. Působí silně vazokonstrikčně a dekongesčně, využívají se jako přísada k lokálním anestetikům a do kapek a sprejů k terapii rýmy, otoků nosní sliznice a konjunktivitid. Po dlouhodobém užívání těchto látek (více než 1 týden) dochází k tzv. sanorinismu, paradoxnímu zduření a následné atrofii nosní sliznice.

2.1.1.6 Selektivní sympatomimetika – α_2

Stimulace α_2 receptoru v CNS vede k vyvolání negativní zpětné vazby a k potlačení aktivity sympatického nervového systému. Tato látky se používají jako antihypertenziva, antiglaukomatika a sedativa. Centrální aktivace α_2 receptorů je považována za zodpovědnou za nežádoucí účinky jako je sedace a sucho v ústech, zmatenost a přibývání na hmotnosti. Při náhlém vysazení se objevuje hypertenzní reakce (rebound fenomén).

Příklady jsou **klonidin**, **moxonidin** a **rilmenidin** (poslední dva působí také jako agonisté imidazolinových receptorů). Do skupiny centrálně účinných antihypertenziv patří také **α metyldopa**. Kromě antihypertenzního účinku také zlepšuje průtok krve placentou a je léčivem volby u hypertenze v těhotenství. Ve výčtu centrálně působících látek je nutno zmínit i **urapidil**, který má navíc periferní antihypertenzní působení antagonistickým vlivem na α_1 receptory. Tato látka tedy kromě centrální modulace krevního oběhu působí také vazodilatačně. Podrobněji jsou tato léčiva probrána v kapitole 5.1.5 Látky působící centrálně.

2.1.2 Sympatolytika

2.1.2.1 Sympatolytika – β blokátory

Beta-blokátory tlumí aktivitu sympatického nervového systému centrálně i periferně. Jejich vliv na srdeční činnost je negativně chronotropní, inotropní, dromotropní a bathmotropní. Beta-blokátory dále snižují vylučování reninu, tlumí třes kosterního svalstva a snižují nitrooční tlak. Nejdůležitějším farmakologickým účinkem betablokátorů je kardioprotektivní efekt:

- antiischemický vliv na podkladě snížení srdečního výdeje (menší spotřeba kyslíku myokardem)
- antiarytmický vliv na podkladě zvýšení fibrilačního prahu
- bradykardizující vliv v důsledku znamená delší dobu diastoly a lepší průtok krve koronárními cévami

Mezi indikace beta-blokátorů proto kromě terapie hypertenze patří také arytmie, ischemická choroba srdeční, glaukom a třes.

Beta-blokátory lze dělit dvojím způsobem. Podle jejich selektivity rozlišujeme neselektivní (ovlivňují β_1 i β_2 receptory) a β_1 - selektivní. Podle jejich vnitřní sympatomimetické aktivity (VSA), tj. schopnosti receptor částečně aktivovat, rozlišujeme látky s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (parciální agonisty) a bez vnitřní sympatomimetické aktivity (antagonisty). Všechny názvy beta-blokátorů jsou zakončeny slabikou **olol**. Příklady jsou uvedeny v tabulce.

Další nezařazené látky **labetalol** a **karvedilol** mají kombinované účinky na různých adrenergických receptorech (α i β).

Mezi nežádoucí účinky řadíme srdeční nedostatečnost a poruchy vedení vzruchu v srdci a z toho vyplývající arytmie. U astmatiků a pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí se zvyšuje riziko bronchokonstrikce. Opatrnosti je třeba dbát u diabetiků, beta-blokátory mají nevýhodné metabolické působení a navíc mohou maskovat přítomnost hypoglykemie (bušení srdce, třes). Beta-blokátory nesmí být náhle vysazeny kvůli riziku rebound fenoménu.

Tab. 5 Dělení beta-blokátorů.

	neselektivní	β_1 selektivní (kardioselektivní)
bez VSA	kompetitivní antagonisté propranolol, sotalol	Méně extrakardiálních nežádoucích účinků (astmatické projevy) betaxolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol
s VSA	méně nežádoucích účinků (bradykardie, negativní inotropní a metabolické účinky) pindolol, bopindolol, oxprenolol, alprenolol, karteolol (používaný lokálně u glaukomu)	acetobutolol, celiprolol

2.1.2.2 Sympatolytika – α

Námelové alkaloidy

Jsou to produkty námele, paličkovice nachové, plísně parazitující na žitě. Jedná se o velmi početnou skupinu alkaloidů s komplexními účinky (α a D receptory, ovlivnění děložní svaloviny a serotoninové účinky). Chemicky jsou tyto látky příbuzné kyselině lysergové (LSD), za jejich halucinogenní účinky je zodpovědný vliv na serotonergní 5HT receptory.

V moderní praxi se používají upravené deriváty s lépe cíleným efektem:

Vazodilatační účinek je zesílený u dihydro- derivátů, např. **dihydroergotamin, dihydroergokristin, dihydroergotoxin**. Tato léčiva používáme u poruch centrálního i periferního prokrvení a migrény.

Uterotonický účinek je více vyjádřený u metylovaných derivátů, př. **metylergometrin**. Mezi jeho indikace řadíme děložní krvácení v souvislosti s porodem, potratem nebo gynekologickými výkony.

2.1.2.3 Sympatolytika - $\alpha 1$

$\alpha 1$ receptor je lokalizován v různých tkáních, pro terapeutické využití je však nejdůležitější jeho funkce na hladké svalovině cév a močových cest. Alfa-blokátory vyvolávají vazodilataci cév, hladkého svalstva prostaty a sfinkterů močového ústrojí. Proto se kromě terapie hypertenze uplatňují také u benigní hyperplazie prostaty.

Přípravky se starší látkou **prazosinem** už nejsou v ČR registrované, jediným používaným léčivem je **doxazosin**. Jeho indikacemi jsou hypertenze (zde se někdy užívá i v monoterapii) a snížený průtok moči močovou trubicí při benigní hyperplazii prostaty (BPH). Jeho nežádoucí účinky vyplývají z vazodilatačního efektu a také vlivu na $\alpha 1$ receptory v jiných lokalizacích – závratě, ortostatická hypotenze, dyspnoe a infekce dýchacích cest, dyspepsie a sucho v ústech.

Při léčbě BPH bývá využíván **tamsulosin**, který je selektivnější pro $\alpha 1A$ adrenoreceptory, tj. subtyp lokalizovaný na hladkém svalstvu prostaty a močovodu. Jeho nejčastějšími nežádoucími účinky jsou poruchy ejakulace a závratě.

Další užívanou látkou působící antagonisticky na $\alpha 1$ receptory je výše charakterizovaný **urapidil**.

2.1.2.4 Sympatolytika - $\alpha 2$

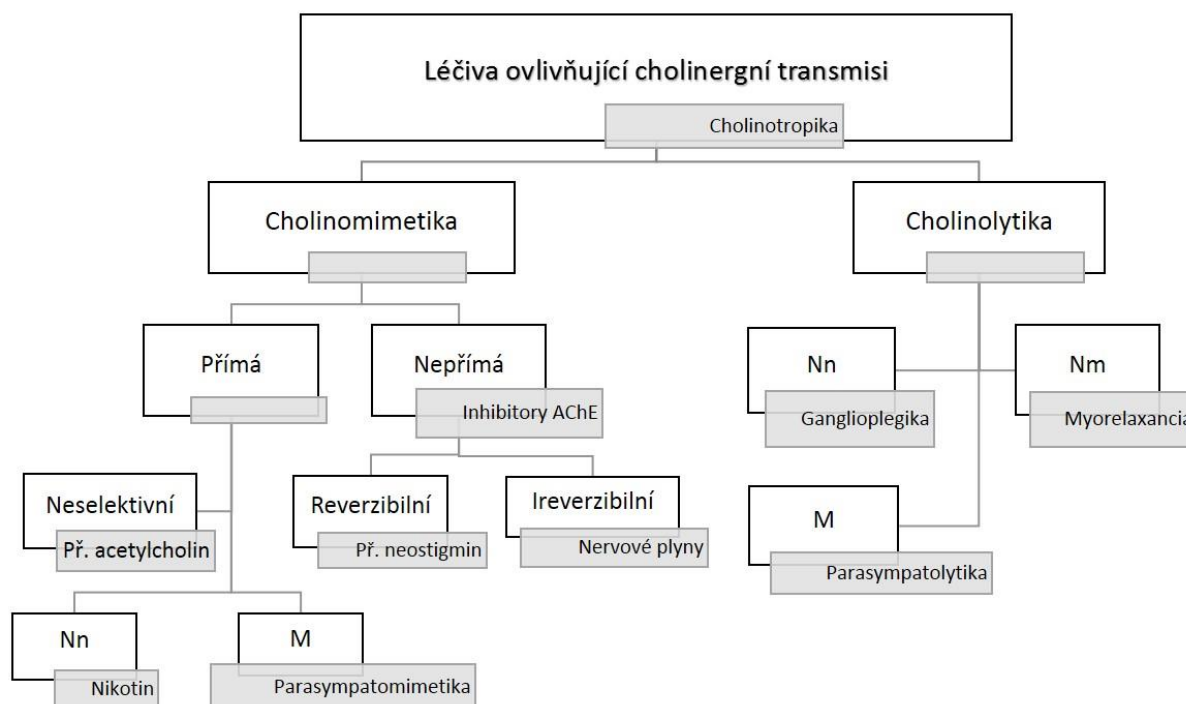
Yohimbin je obsažen v extraktu z kůry západoafrického stromu zvaného bujarník johimbe. Tradičně se používá jako afrodiziakum, tento účinek je zřejmě dán vazodilatací v pánevní oblasti. Jeho nežádoucími účinky jsou tachyarytmie a hypertenze.

2.2 Farmakologie parasympatického nervového systému

Parasympatická část vegetativního systému je zodpovědná za aktivity obvykle prováděné v klidu a při odpočinku. Jeho vlákna hustě inervují trávicí trakt včetně žláz, srdce, plíce, oko a urogenitál. Funkce trávicí soustavy jsou obecně parasympatikem stimulovány, zatímco činnost srdce je tlumena. Parasympatikus je také zodpovědný za defekaci i močení.

Hlavním neurotransmiterem je acetylcholin, který se váže na úrovni efektorových orgánů na muskarinové receptory. Zároveň acetylcholin slouží v gangliích celého vegetativního nervového systému (sympatického i parasympatického) a na úrovni nervosvalové ploténky na kosterních svalech. V obou těchto lokalizacích se váže na nikotinové receptory. Acetylcholin plní funkci neurotransmiteru také v CNS. Z tohoto důvodu je potřeba dobře rozlišovat mezi jednotlivými funkcemi a lokalizacemi, kde je neurotransmiterem acetylcholin, stejně jako mezi skupinami látek které tyto spoje ovlivňují.

Látky, které ovlivňují cholinergní receptory (nikotinové i muskarinové) označujeme jako cholinotropní a dělíme je na cholinomimetika a cholinolytika. Jako parasympatomimetika nebo -lytika se označují látky, které ovlivňují přenos pouze na muskarinových receptorech. Látkami, které ovlivňují pouze nikotinové receptory, jsou **ganglioplegika** (tlumí přenos ve vegetativních gangliích) a **myorelaxancia** (tlumí přenos na nervosvalové ploténce, viz 12.1 Myorelaxancia)



Pro farmakokinetiku a účinky léčiv je důležitá jejich struktura. Molekuly, které obsahují čtyřmocný (kvarterní) dusík nesou náboj a hůře přestupují přes biologické bariéry, látky s terciárním dusíkem jsou bez náboje a snadno se distribuují i přes hematoencefalickou bariéru.

2.2.1 Cholinomimetika

2.2.1.1 Acetylcholin a jeho deriváty

Acetylcholin má kvarterní strukturu a špatně se tedy absorbuje a distribuje po orálním i parenterálním podání. Jeho biologický poločas je navíc velmi krátký, po intravenózním bolusu je zmetabolizován enzymem acetylcholinesterázou zhruba do 20 sekund. Proto se tato substance pro praktické použití nehodí.

V klinické praxi dáváme přednost derivátům acetylcholinu **karbacholu** a **metacholinu** s delším biologickým poločasem.

2.2.1.2 Inhibitory acetylcholinesterázy

Hladiny acetylcholinu na synapsích jsou v organismu přísně regulovány a jeho rychlé odbourání je nezbytné pro zachování životních funkcí. Acetylcholinesteráza je klíčový enzym metabolizující acetylcholin. Jeho inhibicí se prodlužuje doba setrvání acetylcholinu ve štěrbině a tento účinek je nespecifický pro typ receptoru, ovlivněny jsou jak muskarinové, tak nikotinové receptory. Účinek těchto inhibitorů je tedy systémový a zahrnuje snížení tepové frekvence a kontraktility srdce, zvýšení motility gastrointestinálního a urogenitálního traktu, stimulace činnosti exokrinních žláz a záškuby až spasmy kosterních svalů.

Inhibitory acetylcholinesterázy můžeme rozdělit do dvou skupin podle reverzibility jejich účinku. Látky reverzibilní jsou medicínsky využívány v terapii myastenie gravis, glaukomu, retence moči a atonie střev (**neostigmin**, **fysostigmin**, **pyridostigmin**, **distigmin**). Dlouhodobě působící látky **donepezil**, **galantamin** a **rivastigmin** se používají u terapie Alzheimerovy nemoci (která je mimo jiné charakterizována nedostatkem acetylcholinu v CNS).

Ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy, nazývané také **organofosfáty**, mají význam toxikologický. Do této skupiny patří insekticidy **parathion** a **malathion** a nervové jedy/bojové plyny např. **sarin**, **tabun** a **soman**. Projevy otravy zahrnují slinění, slzení, inkontinenci moči i stolice, zvracení, miózu a třes až křeče. Usmrucujícími symptomy jsou bronchospasmus a bronchorrhea (zvýšené množství hlenu v dýchacích cestách).

Terapie otravy organofosfáty musí být poskytnuta postiženému neodkladně. Zahrnuje řízené dýchání, terapii křečí (i.v. podaný diazepam) a jako antidotum podáváme parasympatolytikum atropin až do mydriázy. Reaktivátory acetylcholinesterázy **pralidoxim** a **trimedoxim** nejsou v současnosti v České republice registrované.

2.2.2 Parasympatomimetika

Parasympatomimetika působí agonisticky na muskarinovém receptoru. Jediná registrovaná látka z této skupiny **pilocarpin** se využívá v očním lékařství lokálně aplikovaný jako miotikum a antiglaukomatikum. Toxikologický a historický význam má **muskarin**, alkaloid muchomůrky červené (*Amanita muscaria*), podle kterého je daný typ receptorů pojmenován.

2.2.3 Parasympatolytika

Parasympatolytika jsou antagonisté muskarinových receptorů. Jejich účinky zahrnují zrychlení tepové frekvence, bronchodilataci a snížení žlázné sekrece, snížení motility střeva a vylučovacího ústrojí, snížení slinění a slzení, mydriázu a cykloplegii (omezení funkce ciliárního svalu a ztrátu schopnosti akomodace). Klinické využití těchto léčiv je velmi široké, např. jsou to antiastmatika, spasmolytika, antiemetika, mydriatika, antiparkinsonika.

2.2.3.1 Látky s terciárním dusíkem

Atropin je alkaloid rulíku zlomocného (*Atropa belladonna*), jedné z nejjedovatějších rostlin severní polokoule. Požívá se při bradyarytmích, předávkování inhibitory acetylcholinesterázy, v rámci premedikace před chirurgickými výkony (pro útlum činnosti bloudivého nervu), jako spasmolytikum a lokálně v oftalmologii jako mydriatikum.

Symptomy otravy rulíkem jsou způsobeny nejen atropinem, ale také dalšími přítomnými alkaloidy, například **skopolaminem**. Otrava se projevuje suchostí v ústech, zrychlením tepové frekvence, zástavou pocení, kůže pacienta je suchá a horká. Po požití vyšších dávek se přidává retence moči, zácpa, halucinace a koma. Terapie je symptomatická, jako antidotum lze použít fysostigmin.

Tropicamid je používán v očním lékařství jako mydriatikum, **tolterodin** je kompetitivní antagonist muskarinových receptorů s vyšší selektivitou pro močový měchýř než pro receptory slinných žláz, proto se využívá zejména k symptomatické léčbě urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a urgencye u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

2.2.3.2 Látky s kvarterním dusíkem

Pro špatné vstřebávání se většinou podávají parenterálně. Jako inhalační antiastmatika se používají **ipratropium** a **tiotropium**. **Butylskopolamin** a **fenpiverin** jsou spasmolytika (fenpiverin je součástí často používaných kombinovaných přípravků s obsahem nesteroidních antiflogistik). **Otilonium** se používá v terapii spasmů distálního GIT, **trospium** u dráždivého močového měchýře.

2.2.3.3 Uroselektivní parasymptolytika

Parasympatolytika selektivní pro M3-receptory v močových cestách, **darifenacin** a **solifenacin**, se používají v léčbě syndromu hyperaktivního močového měchýře.

3 Psychofarmaka, látky vyvolávající závislost

3.1 Psychofarmaka

Psychofarmakum je léčivo, jehož hlavním očekávaným účinkem je změna psychického stavu a ovlivnění psychických funkcí (ovlivnění strachu, nálady, úrovně bdění). Psychofarmaka dále dělíme podle jejich hlavního terapeutického účinku.

3.1.1 Léčiva afektivních poruch (antidepresiva)

Deprese je závažný a život ohrožující stav psychiky projevující se dlouhodobě pokleslými náladami jedince. Přibližně 10-15% populace trpí depresivní poruchou, přičemž ženy jsou postiženy dvounásobně častěji.

Základem hypotéz o vzniku deprese je monoaminová teorie. Byla postulována po pozorování hypertenzních pacientů léčených reserpinem (rostlinný alkaloid působící depresogenně), u kterých se na základě této léčby vyvinula deprese. Podle monoaminové teorie je deprese následek deficitu serotonergické a noradrenergické synaptické neurotransmise v mozku. Působením antidepresiv se zvyšuje množství monoaminů na synapsi, což je počátkem celé kaskády procesů projevujících se jako antidepresivní účinek.

Účinek všech antidepresiv nastupuje nejdříve po 2 týdnech podávání; léčivy první volby jsou především léčiva ze skupiny SSRI.

3.1.1.1 Inhibitory vychytávání monoaminů

Tricyklická antidepresiva

Tricyklická a jim strukturně podobná antidepresiva neselektivně blokují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu ze synaptické štěrbině do presynaptického neuronálního zakončení. Tím se prodlouží setrvání neurotransmiteru v synaptické štěrbině a následně dochází ke kompenzaci jejich relativního nedostatku při depresi. Mezi tricyklická antidepresiva patří např. **amitriptylin, imipramin, dosulepin, klomipramin**.

Mezi jejich časté nežádoucí účinky patří sedace, váhový přírůstek, anticholinergní účinek, kardiotoxické účinky (arytmie, prodloužení QT intervalu), posturální (postojová) hypotenze. Na úrovni eliminace mohou interagovat s kortikosteroidy a neuroleptiky, jejich užití spolu s alkoholem vede k depresi dýchání. Dají se uplatnit také v terapii neuropatické bolesti u chronických algických syndromů.

Selektivní inhibitory vychytávání neurotransmiterů (serotonin, noradrenalin a dopamin)

SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; selektivní inhibitory vychytávání serotoninu) – jsou lékem první volby v léčbě deprese, dále se užívají v terapii obsedantní a panické poruchy, mentální anorexie a bulimie, patologického hráčství. Patří **sem fluoxetin, citalopram, escitalopram, paroxetin**. Jsou dobře snášena, málo toxická, z nežádoucích účinků se vyskytuje nevolnost, průjem a anorexie, sexuální dysfunkce, zvýšená krvácivost. SSRI mají řadu farmakokinetických interakcí – inhibují enzymy cytochromu P450 a tím zpomalují metabolismus jiných léčiv (metabolizovaných P450) a mohou tak navodit jejich zvýšené hladiny (riziko toxicity, předávkování).

NARI (NorAdrenalin Reuptake Inhibitors; inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu), příkladem je **reboxetin** používaný pro terapii deprese spojené se zpomalenou psychomotorickou aktivitou nebo poruchou pozornosti.

SARI (Serotonin Antagonist Reuptake Inhibitors; selektivní inhibitor vychytávání serotoninu a antagonist 5-HT_{2A} receptorů), příkladem je **trazodon**, vhodný pro terapii deprese spojené s nespavostí. V nízkých dávkách působí především hypnoticky bloádou receptoru 5-HT_{2A} a ve vyšších dávkách blokuje vychytávání serotoninu.

NDRI (Noradrenalin and Dopamin Reuptake Inhibitors; inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu), zástupcem je **bupropion**. Vykazuje nízký výskyt nežádoucích účinků na sexuální funkci než jiná antidepresiva, kromě terapie deprese bývá používán také při léčbě odvykání od kouření nebo gamblingu.

SNRI (Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitors; selektivní inhibitory vychytávání serotoninu a noradrenalinu). Zástupci jsou **venlafaxin, duloxetin, milnacipran**. Jejich výhodou je rychlý nástup a málo nežádoucích účinků.

3.1.1.2 Inhibitory biodegradace monoaminů

Neselektivní ireverzibilní blokátory MAO

Monoaminoxidáza je enzym, který rozkládá monoaminy jako dopamin, serotonin, noradrenalin. Nálada se zlepšuje hlavně zvýšením koncentrace serotoninu v CNS, psychomotorická aktivita se zlepšuje zvýšením koncentrace noradrenalinu a dopaminu.

Z důvodu zablokování MAO je nutné dodržovat dietní režim a vyhýbat se potravně bohaté na tyramin (sýry, víno, pivo atd), který je prekurzorem syntézy katecholaminů a normálně je odbouráván prostřednictvím MAO. Jeho nahromadění by mohlo způsobit dramatický vzestup

krevního tlaku a hypertenzní krizi. Zástupcem neselektivních inhibitorů MAO je např. tranylcypromin. V praxi se dnes upřednostňují selektivní inhibitory MAO.

Selektivní blokátory MAO-A a MAO-B

Jsou schopné ovlivnit selektivně podtypy MAO. Selektivní ireverzibilní blokátor MAO-B **selegilin** se kromě terapie deprese užívá pro terapii Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy demence. Selektivní reverzibilní blokátor MAO-A **moklobemid** je novější přípravek, který nevyžaduje úpravu stravovacího režimu, indikuje se pro terapii lehké a středně těžké deprese, je dobře snášen i staršími pacienty.

3.1.1.3 Antagonisté adrenergních a serotonergních autoreceptorů (NaSSA):

Zástupcem je **mirtazapin**, jeho výhodou je rychlý nástup účinku, působí antidepresivně, anxiolyticky a sedativně.

3.1.2 Léčiva úzkostných poruch (anxiolytika)

Používají se hlavně v terapii úzkostných poruch, fobií a v léčbě post-traumatické stresové poruchy.

Patří sem látky ze skupiny **benzodiazepinů** (např. **diazepam**, **oxazepam**, **bromazepam**, **alprazolam**). Působí prostřednictvím GABA_A receptorového komplexu, který je spřažen s chloridovým kanálem. Benzodiazepiny se (stejně jako barbituráty) naváží na GABA_A receptor a usnadní navázání GABA (gama-aminomáselná kyselina, přirozený ligand tohoto receptoru) a tím dochází k otevření chloridového iontového kanálu, které způsobí hyperpolarizaci a inhibici nervového přenosu. V důsledku toho mají hypnosedativní, anxiolytické, antikonvulzivní, myorelaxační a ve vyšších dávkách amnestické účinky.

Benzodiazepiny mají výbornou biologickou dostupnost po perorálním podání, v cirkulaci se vážou na plazmatické bílkoviny, biotransformují se mikrosomálním systémem cytochromu P450 a vyloučeny jsou ledvinami.

Nežádoucími účinky jsou ospalost, závrať, poruchy koordinace, prodloužení a prohloubení spánku. Společnou vlastností benzodiazepinů je tolerance, charakteristická postupným slábnutím požadovaného účinku. Chronickým užíváním vzniká riziko psychické a fyzické závislosti.

Kontraindikováno je užití spolu s alkoholem (riziko respiračního útlumu), v období gravidity a laktace (riziko vzniku rozštěpů patra a novorozeneckého abstinčního syndromu), u pacientů s roztroušenou sklerózou a u pacientů se závislostí na alkoholu, drogách nebo léčivech. V případě předávkování se používá **flumazenil**, který je specifickým antagonistou benzodiazepinových receptorů.

Pro terapii anxiety se dají taky využít i **serotonergní látky** (např. 5-HT_{1A} agonista buspiron), nízké dávky antidepresiv skupiny **SSRI**, nízké dávky **antipsychotik** (viz níže), **H₁ antihistaminika 1. generace** (např. hydroxyzin, bisulepin, promethazin), derivát fenylpropanu **guaifenezin** nebo **β-blokátory** (např. metipranolol).

3.1.3 Léčiva poruch spánku (hypnotika-sedativa)

Hypnosedativa jsou látky působící tlumivě na CNS, hypnotika navozují stav podobný fyziologickému spánku, sedativa navozují zklidnění. Hranice mezi nimi je neostrá - zvýšením dávky sedativ se dostavuje hypnotický účinek, proto se označují jako hypnosedativa. Indikací těchto léků je nespavost (insomnie). Působí na GABA_A receptorový komplex spřažený s kanálem pro Cl⁻. Hypnosedativa dělíme do tří generací:

1. generace - barbituráty

Před objevem BZD byly lékem volby; již se k terapii nespavosti nepoužívají, měly úzkou terapeutickou šíři, způsobovaly závislost. Některé lze použít jako anestetika (**thiopental**) a antiepileptika (**fenobarbital**).

2. generace - benzodiazepiny (BZD)

Na rozdíl od třetí generace nejsou selektivní, působí také hypnoticky, anxiolyticky, antikonvulzivně a myorelaxačně. Je u nich riziko vzniku fyzické a psychické závislosti, u geriatrických pacientů by se kvůli paradoxním reakcím (excitace, agresivita) neměly podávat.

3. generace - „Z“ látky

Zástupci jsou **zolpidem, zaleplon, zopiklon**. Působí selektivně hypnoticky, v porovnání s 2. generací mají nižší riziko vzniku závislosti. Působí jako selektivní agonisté ω_1 BZD receptorů. Nenarušují fyziologickou strukturu spánku (zkrácení REM fáze- hluboká spánková fáze s rychlými pohyby očí) tolik jako předchozí generace.

Mezi novější hypnotika patří látky ovlivňující melatoninové receptory (**melatonin, ramelteon**), které účinně zlepšují kvalitu spánku u pacientů starších 55 let s primární insomnií. Rovněž se pro doplňkovou terapii insomnie dají využít fytofarmaka na bázi meduňky, kozlíku, chmele, hlohu, mučenky nebo třezalky.

3.1.4 Léčiva poruch psychických integrací (antipsychotika)

K neurotropním léčivům ovlivňujícím psychické integrace patří skupina antipsychotik (syn. neuroleptika). Využívají se hlavně při terapii psychóz (např. schizofrenie, manická fáze bipolární afektivní poruchy). Tato skupina léčiv působí na dopaminergní transmisí inhibicí D₂ receptoru v mezolimbickém a mezokortikálním systému.

Cílení na dopaminový systém má svůj původ v dopaminové teorii psychóz. Na základě této teorie je schizofrenie doprovázena hyperaktivitou dopaminergního systému. Součástí klinického obrazu pacienta jsou **pozitivní psychotické příznaky**: bludy, halucinace, agresivita, agitovanost, dezorganizace a **negativní psychotické příznaky**: emoční a afektivní oploštělost, apatie, anhedonie.

3.1.4.1 Klasická (typická) antipsychotika

Sedativní

Jsou určena pro léčbu psychomotorického neklidu, mají sedativní a hypnotické účinky, slabší neuroleptické účinky, vzácně se projeví nežádoucí extrapyramidová symptomatologie (dyskineze - rytmické pohyby jazyka a mimických svalů, stereotypní kývavé pohyby trupu, mimovolné rytmické pohyby rukou, nohou). Zástupci jsou např. **chlorpromazin**, **levomepromazin**.

Incizivní

Používají se pro léčbu pozitivních psychotických příznaků (halucinace, bludy). Mají silné neuroleptické účinky, ale taky výraznou nežádoucí extrapyramidovou symptomatologii. Příkladem je např. **haloperidol**.

3.1.4.2 Atypická antipsychotika

Používají se pro léčbu negativních psychotických příznaků (apatie, odtažitost, anhedonie), jsou vhodná jako udržovací terapie schizofrenie, při nově diagnostikované schizofrenii, při netoleranci klasických antipsychotik. Z nežádoucích účinků minimálně stimulují sekreci prolaktinu, způsobují přibývání na váze a zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění.

- D₂, D₃ selektivní antagonisté: **sulpirid**, **amisulprid**, **tiaprid**
- SDA (serotoninergní a dopaminergní antagonisté): **risperidon**, **ziprasidon**, **sertindol**, **paliperidon**
- MARTA (multireceptorový antagonisté): **klozapin**, **olanzapin**, **quetiapin**, **zotepin**
- Parciální agonisté D₂ receptorů/antagonisté na serotonergních receptorech: **aripiprazol**

3.1.5 Léčiva ovlivňující paměť a kognitivní funkce

3.1.5.1 Kognitiva

Je to skupina léčiv zlepšujících kognitivní funkce (pozornost a paměťové schopnosti), užívají se jako terapie Alzheimerovy demence, pro kterou je typická nerovnováha mezi množstvím dopaminu a acetylcholinu v mozku (nedostatek Ach). Uplatňují se centrálně působící reverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy **donepezil**, **galantamin**, **rivastigmin**.

Z nežádoucích účinků se projevuje průjem, nauzea a třes. Dále se k léčbě Alzheimerovy demence používá **memantin**, který patří mezi parciální inhibitory glutamátergických NMDA (N-methyl-D-aspartátových) receptorů.

3.1.5.2 Nootropika

Jsou nehomogenní skupinou léčiv podporující činnost mozku například zlepšením prokrvení nebo metabolismu neuronů a glií. V praxi se užívá **piracetam** (má pozitivní vliv na paměťové funkce), **pyritinol** (antioxidant, podporuje látkovou výměnu v neuronech) a **vinpocetin** (zlepšuje mikrocirkulaci, vychytávání glukózy a kyslíku z krvi).

3.2 Látky vyvolávající závislost

Závislost je skupina fyziologických, behaviorálních a kognitivních fenoménů, v nichž užívání látky nebo třídy látek má u daného jedince mnohem větší přednost než jiné jednání, kterého si kdysi cenil více.

Centrální popisnou charakteristikou syndromu závislosti je touha (často silná, někdy přemáhající) užívat psychoaktivní látky (které mohou, avšak nemusí být předepsány lékařem), alkohol nebo tabák. Návrat k užívání látky po období abstinence často vede k rychlejšímu znovuobjevení jiných rysů syndromu, než je tomu u jedinců, u nichž se závislost nevyskytuje (definice dle MKN-10).

Základními znaky závislosti jsou

- Touha nebo pocit puzení užívat látku (**craving**, bažení)
- Snížené sebeovládání, potíže v kontrole užívání látky
- Zanedbávání práce a zájmů
- Vznik tolerance, fyzická závislost
- Pokračování v užívání přes jasný důkaz škodlivých následků (fyzických, psychických, sociálních)
- Syndrom z odnětí látky

Tolerance, tedy postupné snižování účinku návykové látky znamená, že k dosažení téhož efektu je nutno zvyšovat dávku. Při odnětí návykové látky se pak následně projeví různé fyzické symptomy (subjektivně nepříjemné, v některých případech i ohrožující život) a spolu s psychickými projevy dochází ke vzniku tzv. abstinenciho syndromu.

Nejčastější typy látek způsobující závislost

Látky s centrálně stimulačním účinkem

Nejčastější je nikotin a kofein, ale do této skupiny patří i **amfetamin**, **metamfetamin (pervitin)**, **kokain**, **MDMA** (metylendioxymetamfetamin = **extáze**), **efedrin** a další. Závislost je charakteristická zvýšenou psychomotorickou aktivitou, snížením chuti k jídlu, agresivitou, která může vést až k psychózám, halucinacím a deliriu. Nepřímé sympatomimetické působení na kardiovaskulární aparát může navodit hypertenzi, arytmiie, změny krevního tlaku.

Látky s centrálně tlumivým účinkem

Nejběžněji je z této skupiny zneužíván **alkohol**, ale i **opioidy**, **benzodiazepiny**, **barbituráty**. Závislost je charakteristická utlumením CNS, sedací. Nebezpečným účinkem je útlum dechového centra (hlavně opioidy, benzodiazepiny a barbituráty), který může vést až ke smrti udušením.

Halucinogeny a delirogeny

Příklady jsou **kanabinoidy** (marihuana, hašiš), **psilocybin** (obsažen v lysohlávkách), **LSD** (dietylamid kyseliny lysergové), **meskalin** či **ketamin**. Závislost je charakteristická euforií, halucinacemi, zmateností, ztrátou krátkodobé paměti, panickou úzkostí, objevují se „flashbacky“ až akutní paranoidní psychóza.

Inhalanty a organická rozpouštědla

Typickými příklady jsou **toluen**, **éter**, **acetylen**, **chloroform**, **oxid dusný**. Závislost je charakteristická krátkou euforickou fází, dochází k závratím, zvracení, ztrátě rovnováhy. Předávkování je snadné, k následnému úmrtí dochází obrnou dechového centra nebo po srdeční arytmii, uživatelé charakteristicky páchnou.

Postupy farmakologické léčby závislostí

- **detoxifikace** - pomalé odstranění látky z těla snižováním dávek drogy
- **substituce** - náhrada drogy bezpečnější látkou
- **prevence relapsů** - aplikace látky, která snižuje touhu po droze

Senzitizující léčiva

Zhoršují snášenlivost návykové látky. Cílem je vést závislou osobu k vyhýbání se návykové látce. V praxi se pro tyto účely používá v léčbě alkoholismu **disulfiram (Antabus)**, který při užití spolu s alkoholem způsobuje zvracení.

Antagonisté opioidů

V praxi se pro terapii intoxikací opioidy používá **naloxon**, **naltrexon**.

Léčiva snižující craving (bažení)

Používá se **akamprosát** na snížení touhy po návykové látce, **naltrexon** a **nalmefen** specificky na snížení bažení po alkoholu.

Substituční léčba

Spočívá v užívání legálně podávané návykové látky jako náhrady původní drogy, například **metadon a buprenorfin** při závislosti na opiátech, případně **nikotinové žvýkačky** a jiné přípravky při odvykání kouření.

4 Léčiva onemocnění dýchací soustavy

4.1 Antiastmatika

Asthma bronchiale (AB) je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, na jehož rozvoji se podílejí mnohé buňky imunitního systému (např. žírné, eozinofily, T-lymfocyty) a jimi produkované signální molekuly (chemokiny, cytokiny, leukotrieny a další). Přítomný chronický zánět je spojen s bronchiální hyperreaktivitou a obstrukcí, která bývá spontánně nebo díky terapii reverzibilní. Jedná se o onemocnění, které může vzniknout v kterémkoliv věku a na jeho rozvoji a projevech se podílejí endogenní (genetické faktory, fyzická námaha) i exogenní (např. alergeny a virové infekty nebo léčiva) faktory. Převážná část onemocnění AB je spojena s atopií, tedy s nadměrnou tvorbou IgE protilátek jako odpovědi na běžně se vyskytující alergeny v zevním prostředí.

AB se u pacienta po kontaktu se specifickými i nespecifickými aktivátory projevuje opakovanými epizodami pískavého dýchání, dušností, tíží na hrudi a kašlem (většinou v ranních a nočních hodinách). Příčinou těchto potíží je kontrakce hladké svaloviny bronchů a tedy zúžení dýchacích cest, edém a ztlustění stěny dýchacích cest a zvýšená mukózní sekrece. Mimo exacerbaci může být nemocný asymptomatický, ale zánětlivé změny jsou v dýchacích cestách přítomny trvale. Dlouhotrvající astmatický záchvat (někdy i přes medikaci) se nazývá **status asthmaticus** (těžká exacerbace) a jedná se o stav ohrožující život, při kterém hrozí ireverzibilní obstrukce dýchacích cest až exitus pacienta. Tento stav vyžaduje léčbu na JIP.

Při diagnostice AB je důležitá nejen anamnéza pacienta (osobní, rodinná a farmakologická), ale i provedení základních spirometrických vyšetření funkce plic. Díky spirometrii jsme schopni prokázat plicní obstrukci, její reverzibilitu a variabilitu. Nejčastěji využívanými parametry jsou FEV₁ (**F**orced **E**xpiratory **V**olume in **1** second), usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 sekundu, a PEF (**P**eak **E**xpiratory **F**low), vrcholový výdechový průtok. Často se také zjišťuje bronchiální hyperreaktivita a to pomocí tzv. bronchokonstrikčního testu. Díky naměřeným hodnotám, podle přítomnosti denních a nočních příznaků, případně také podle množství použité medikace nutné k optimální kontrole nemoci, lze pacienta zařadit do určitého stupně astmatu. Od zařazení pacienta do určitého stupně se odvíjí jeho farmakoterapie.

V současnosti je upřednostňována třístupňová klasifikace astmatu podle úrovně klinické kontroly **na astma pod kontrolou, pod částečnou kontrolou a pod nedostatečnou kontrolou**. Lze využít také klasifikaci astmatu dle tíže na astma intermitentní, lehce perzistující, středně těžce perzistující a těžce perzistující a to na podkladě nejnižšího stupně intenzity farmakoterapie, který je nutný k udržení nejlepší úrovně kontroly nad astmatem. Vhodným doplňkem při diagnóze AB jsou také alergologická vyšetření, která mohou napomoci k objasnění podílu alergie u astmatu i ke zjištění rizikových faktorů. K tomuto se využívají kožní testy a/nebo stanovení specifických IgE v séru.

AB je onemocnění, které nelze v současné době zcela vyléčit, ale je možné účinně kontrolovat jeho příznaky. Cílem terapie je tedy mít astma „pod kontrolou“, což zahrnuje minimalizaci akutních a chronických příznaků, normální funkci plic, neomezení denních aktivit (včetně sportu), minimální potřebu úlevových léků, eliminaci exacerbace a minimum nežádoucích účinků léčby.

Léčiva využívaná v terapii AB lze dle klinického hlediska dělit na úlevová a preventivní (kontrolující). **Úlevová antiastmatika** jsou používána především k rychlému odstranění bronchokonstrikce při akutní exacerbaci onemocnění a proto jsou sem řazeny především látky s bronchodilatačním účinkem, jejichž efekt nastupuje velmi rychle (β_2 sympatomimetika s rychlým a krátkodobým účinkem, parasymptolytika, methylxantiny s krátkodobým účinkem, případně systémové glukokortikoidy). Jejich podávání by mělo probíhat pouze po nezbytně nutnou dobu, v nejnižší dávce a frekvenci.

Naopak **preventivní antiastmatika** se podávají dlouhodobě (každodenně) za účelem zabránění vzniku astmatického záchvatu. Zde jsou využívány především léčiva s protizánětlivým účinkem, díky němuž udržují astma pod klinickou kontrolou (glukokortikoidy, stabilizátory žírných buněk, antileukotrieny, methylxantiny s prodlouženým účinkem, omalizumab, β_2 sympatomimetika s dlouhodobým účinkem). V terapii AB alergického typu se mohou podávat také H_1 -antihistaminika spíše II. a III. generace (viz kapitola 8.6.2.2 H_1 antihistaminika II. generace a kapitola 8.6.2.3 H_1 antihistaminika III. generace).

Antiastmatika mohou být podávána perorálně, případně intravenózně (u závažných stavů), ale preferován je především jejich inhalační způsob podání. Výhodou inhalační aplikace je především její lokální účinek v dýchacích cestách (vysoká koncentrace látky v místě účinku), tím pádem rychlý nástup účinku a také méně nežádoucích systémových účinků. Inhalačních systémů je na trhu několik typů a pro efektivitu léčby je velmi důležité, aby byla pacientovi vysvětlena správná manipulace s konkrétním systémem a opakovaně trénována správná inhalační technika.

Zjednodušeně můžeme inhalační systémy rozdělit na:

- **Aerosolové dávkovače** tzv. MDI (**M**etered **D**ose **I**nhalers), které ke své činnosti využívají stlačený hnací plyn.
- **Inhalátory pro práškovou formu** tzv. DPI (**D**ry **P**owder **I**nhalers).
- **Nebulizéry**, tzn. zařízení produkující vlhký aerosol.

U některých pacientů využívajících aerosolové dávkovače může být problém s koordinací aktivace inhalátoru a správně provedeným nádechem. Z tohoto důvodu můžeme využít tzv. **inhalačních nástavců** (spacerů), které vkládáme mezi inhalátor a ústa pacienta a které

umožňují uvolnění léčiva do komory spaceru a až jeho následovné vdechnutí. Mezi novější inhalační systémy, které také usnadňují aplikaci antiastmatik, patří tzv. dechem aktivované inhalační systémy BAI (**B**reath **A**ctuated **I**nhalers).

4.1.1 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK) jsou díky svým účinkům široce užívanou skupinou léčiv a to v nejrůznějších indikacích (8.5. Glukokortikoidy). V léčbě astmatu se jedná o nezastupitelnou skupinu léčiv, která má nejefektivnější protizánětlivé účinky. Glukokortikoidy jednak blokují enzym fosfolipázu A₂, který je důležitý pro tvorbu kyseliny arachidonové a tak snižují tvorbu prozánětlivých faktorů, ale také snižují sekreci cytokinů, snižují propustnost endoteliálních buněk, zabraňují migraci buněk do místa zánětu apod. Výsledkem jsou poté snižená bronchiální hyperreaktivita, potlačení edému, zlepšené plicní funkce, redukce frekvence a tíže exacerbací a další klinicky potvrzené účinky. Glukokortikoidy dle způsobu aplikace můžeme rozdělit na inhalační a systémové.

4.1.1.1 Inhalační glukokortikoidy

Jedná se o GK podávané v inhalačních systémech. Jsou lékem první volby u perzistujících forem astmatu všech stupňů závažnosti. Řadíme je mezi preventivní antiastmatika, která jsou užívána dlouhodobě.

Riziko rozvoje typických nežádoucích účinků GK (osteoporóza, redistribuce tuku apod.) je inhalačním podáním sníženo, ale ne vyloučeno. I při tomto způsobu aplikace dochází částečně k systémové absorpci látek, která se u jednotlivých léčiv liší podle jejich farmakokinetických vlastností. Mezi místní nežádoucí účinky, které se mohou při farmakoterapii objevit, patří orofaryngeální kandidóza, dysfonie a příležitostně kašel z podráždění horních cest dýchacích. K prevenci těchto lokálních nežádoucích účinků lze použít inhalační nástavec či bezprostředně po aplikaci vypláchnout ústa čistou vodou.

Pokud standardní dávka inhalačního GK není dostačující pro dosažení kontroly nad astmatem, není efektivní jeho dávky zvyšovat (zvýšení nežádoucích účinků), ale je vhodnější do terapie zařadit nějaké jiné preventivní antiastmatikum. Nejčastěji se jedná o dlouhodobě působící β_2 -sympatomimetikum. Dalším důvodem této kombinace je jejich příznivé vzájemné ovlivňování – např. glukokortikoidy snižují receptorovou desenzitizaci pro β_2 agonisty (zvyšují počet β_2 receptorů). Díky synergickému účinku můžeme poté podávat nižší dávky jednotlivých látek, než kdybychom je podávali samostatně. V současnosti existují i fixní kombinace, tzn., že pacient inhaluje naráz GK i β_2 -sympatomimetikum. Ke GK užívaným v inhalační terapii patří **beklomethason, budesonid, flutikason, mometason a ciklesonid**.

4.1.1.2 Systémové glukokortikoidy

Dlouhodobá terapie systémovými GK se používá pouze k dosažení plné kontroly u těžce perzistujícího astmatu. Dává se přednost perorálnímu podání před parenterálním, ale v obou případech musí být věnována pozornost závažným nežádoucím účinkům GK. Astma, které je léčeno touto skupinou léčiv se nazývá kortikodependentní a pacienti jsou zařazeni do rizikové skupiny ohrožené náhlým úmrtím.

Systémové GK mohou být podávány i jako úlevová antiastmatika. I když jejich účinek nastupuje až za 4-6 hodin, působí preventivně proti progresi exacerbace.

K systémově podávaným glukokortikoidům patří např. **prednison, betamethason**.

4.1.2 β_2 -sympatomimetika

β_2 -sympatomimetika jsou látky, které selektivně působí jako agonisté na β_2 receptorech (podrobněji v kapitole 2.1.1.3 Selektivní sympatomimetika – β_2), čímž navozují relaxaci hladkých svalů dýchacích cest, zlepšují mukociliární clearance a snižují cévní permeabilitu. Potvrzeny jsou také jejich účinky na imunitní systém, např. inhibují uvolňování prozánětlivých mediátorů z žírných buněk. β_2 -sympatomimetika jsou používána jak v úlevové tak v preventivní léčbě AB. Lze je podávat perorálně, parenterálně (u akutních stavů), ale přednost se opět dává inhalační formě podání.

Nežádoucí účinky, které mohou pacienty provázet při terapii, jsou především hypokalémie, tachykardie, palpitace, případně třes kosterního svalstva. Riziko rozvoje nežádoucích účinků je vyšší při systémovém podání. β_2 -sympatomimetika můžeme dělit dle délky účinku.

4.1.2.1 Krátkodobě působící β_2 -sympatomimetika, SABA

Zkratka SABA pochází z angličtiny a znamená Short Acting Beta₂-Agonists. Řadíme sem inhalačně podávaná β_2 -sympatomimetika, která mají rychlý nástup účinku (do 3 až 5 minut po aplikaci) a jeho trvání je krátkodobé – asi 4 až 6 hodin. Jedná se o látky, které se využívají jako úlevová antiastmatika a podle jejich frekvence užívání lze odhadnout potřebu další terapie. Je třeba mít na mysli, že časté a pravidelné užívání SABA v dlouhodobé léčbě astmatu nevede k dostatečnému dosažení kontroly příznaků astmatu.

K užívaným látkám této skupiny patří **salbutamol, terbutalin a fenoterol**. Někdy je tato skupina označována také zkratkou **RABA (Rapid Acting Beta₂-Agonists)** a to díky jejich rychlému účinku. Z tohoto důvodu sem můžeme zařadit i látku **formoterol**, která má sice dlouhodobý, ale také velmi rychle nastupující účinek.

4.1.2.2 Dlouhodobě působící β_2 -sympatomimetika, LABA (Long acting Beta₂-Agonists)

Řadíme sem β_2 -sympatomimetika, která působí dlouhodobě (až 12 hodin) a existují v inhalačních i perorálních lékových formách. Vzhledem k větší intenzitě a častějšímu rozvoji nežádoucích účinků při perorálním podání se opět dává přednost jejich inhalačnímu podání. LABA by neměla být užívána u dlouhodobé léčby AB v monoterapii (neovlivňují zánětlivé změny), ale vždy v kombinaci s inhalačními glukokortikoidy (případně i ve výše zmíněné fixní kombinaci) jako doplněk dlouhodobé protizánětlivé léčby.

K užívaným látkám této skupiny patří např. **formoterol, salmeterol, klenbuterol a prokaterol**. Můžeme sem zařadit i krátkodobě působící β_2 -sympatomimetika, pokud jsou dostupná v retardovaných lékových formách. Z této skupiny se někdy vyčleňuje **indakaterol a vilanterol** jako ultra-dlouhodobě působící (**U-LABA**).

4.1.3 Parasympatolytika

V terapii AB se využívají také látky blokující muskarinové receptory hladké svaloviny dýchacích cest a brání tak bronchokonstrikci (2.2.3 Parasympatolytika). Jediným zástupcem parasympatolytik využívaných v úlevové terapii AB je látka **ipratropium**, která se podává inhalačně a jejíž účinek je spíše krátkodobý. Neovlivňuje časnou ani pozdní alergickou odpověď a nemá protizánětlivý účinek. U akutní exacerbace lze ipratropium kombinovat s β_2 -sympatomimetiky (na trhu je fixní kombinace s fenoterolem) a je i alternativní léčbou u pacientů, u kterých nelze z nějakého důvodu použít SABA.

Mezi vyskytující se nežádoucí účinky patří bolest hlavy, závratě, kašel a nežádoucí účinky typické pro parasympatolytika (sucho v ústech, poruchy motility GIT apod.). Pro úplnost lze uvést další látky **tiotropium, akolidinium a umeklidinium**, která působí dlouhodoběji (LAMA long-acting muscarinic antagonists), ale jsou indikovány k udržovací bronchodilatační terapii chronické plicní obstrukční nemoci.

4.1.4 Methylxantiny

Methylxantiny jsou látky, jejichž mechanismus účinku není zcela objasněn. Při vysokých koncentracích inhibují enzym fosfodiesterázu, čímž zvyšují intracelulární koncentraci cAMP. Dalším předpokládaným mechanismem je inhibice adenosinových receptorů či změna hladiny intracelulárního kalcia.

Methylxantiny působí bronchodilatačně i protizánětlivě (slaběji než GK) a mají řadu mj. extrapulmonálních účinků (diuretické, stimulace CNS a další). Řadíme sem látky **teofylin** a

aminofylin. Podávají se perorálně v retardovaných lékových formách, případně parenterálně. V monoterapii je lze využít u pacientů s lehce perzistujícím astmatem, ale častěji se využívají v kombinaci s GK. Podávají se spíše dlouhodobě jako preventivní antiastmatika, jejich použití v léčbě exacerbace AB je kontroverzní.

Nevýhodou teofylinu je úzké terapeutické okno a při vyšších dávkách může docházet k závažným nežádoucím účinkům (postihujícím mnoho orgánů), které mohou být v nejtěžších případech i letální. Teofylinová intoxikace se projevuje nauzeou, zvracením, průjmem, palpitací, zvýšením krevního tlaku a svalovými křečemi. Lze se jim vyhnout správným dávkováním a monitorováním sérových koncentrací léčiva. Teofylin se metabolizuje přes cytochrom P450, což může vést ke klinicky významným interakcím při současném podání látek ovlivňujících tento enzymatický systém. Např. nikotin je induktor cytochromu P450, proto se u kuřáků musí zvyšovat dávky teofylinu.

4.1.5 Stabilizátory žírných buněk (imunoprolaktika)

Do této skupiny léčiv patří látky, které zabraňují uvolňování prozánětlivých faktorů stabilizací membrány žírných buněk (mastocytů). Jedná se o látky, které jsou určeny k profylaktické terapii, ne k řešení akutních potíží. Při profylaktickém podávání inhibují časnou i pozdní fázi alergenem indukované bronchokonstrikce.

Řadíme sem tzv. **kromony** a **ketotifen**. Kromony je společný název pro dvě látky **kromoglykát** a **nedokromil**, které se podávají inhalačně u lehce perzistujícího astmatu. Mechanismus jejich účinku není zcela objasněn, ale kromě stabilizace membrány žírných buněk také inhibují chemotaktickou odpověď eozinofilů a neutrofilů.

Ketotifen kromě stabilizace membrány žírných buněk působí jako nekompetitivní antagonist na H₁ receptorech (8.6.2 H₁ antihistaminika). Podává se perorálně k dlouhodobé prevenci astmatických záchvatů. Z nežádoucích účinků se může objevovat např. sucho v ústech, závratě, nevolnost a zvýšení tělesné hmotnosti.

4.1.6 Antileukotrieny

Patogeneze bronchiálního astmatu se účastní několik mediátorů a mezi ně patří i leukotrieny, které mají výrazný bronchokonstrikční efekt, působí chemotakticky, zvyšují cévní permeabilitu, zvyšují tvorbu hlenu apod. Leukotrieny jsou v buňkách tvořeny z kyseliny arachidonové působením enzymu lipoxygenázy.

Antileukotrieny jsou látky, které blokují účinky leukotrienů buď antagonismem jejich receptorů nebo bloádou lipoxygenázy. Mezi **látky blokující leukotrienové receptory** patří

montelukast a **zafirlukast**. Podávají se perorálně a dlouhodobě u lehkých a středně těžkých forem perzistujícího astmatu. Lze je podávat v monoterapii, ale při nedostatečné kontrole AB se mohou kombinovat s inhalačními GK.

Mezi **látky blokující syntézu leukotrienů** blokadou lipoxygenázy patří např. **zileuton**, u nás však není registrovaný žádný přípravek s touto látkou.

4.1.7 Cílená terapie

Zatím jedinou látku z této skupiny využívanou v terapii AB, které je prokazatelně způsobeno protilátkami typu IgE, je **omalizumab**. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě omalizumabu na IgE, čímž se sníží množství cirkulujícího IgE a nedochází k jejich vazbě na specifické receptory a spuštění kaskády alergické reakce. Podává se subkutánně a je určen k terapii těžkého perzistujícího alergického bronchiálního astmatu, u kterého nejsme schopni dosáhnout kontroly nad astmatem ani při vysokých dávkách inhalačních nebo systémových GK a při léčbě dlouhodobě působícími inhalačními β_2 -sympatomimetiky. Nevýhodou je především jeho vysoká cena.

4.2 Terapie kašle

Kašel patří mezi základní obranné reflexy organismu, které chrání dýchací cesty před jejich poškozením a napomáhá je udržovat volně průchozí. Centrum tohoto reflexu je uloženo v prodloužené míše a je to také místo působení některých léčiv. Často se s kašlem setkáváme jako se symptomem plicních onemocnění, ale může být přítomen i u nemocí průdušek a proximálních částí respiračního systému (např. inhalace škodlivin, přítomnost cizího tělesa a postižení hlasivkových vazů). Kašel může být také nežádoucím účinkem některých léčiv, např. antihypertenziv ze skupiny ACE inhibitorů. Přítomnost kašle by neměla být podceňována, protože i když je nejčastěji léčen jako příznak nemocí z nachlazení (respiračních infekcí), může upozorňovat i na závažnější choroby, např. na chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), cystickou fibrózu, asthma bronchiale nebo nádorové onemocnění.

Pro volbu správné léčby kašle je vhodné určit jeho vyvolávající příčinu a typ kašle. Chronický kašel trvá déle než 3 týdny, kašel akutní kratší dobu a dále je třeba rozlišovat suchý kašel od kašle produktivního. Charakter kašle se v průběhu některých onemocnění může měnit a fáze suchého dávivého kašle tak bývá často střídána fází kašle produktivního.

Dle typu kašle volíme buď látky kašel tlumící (antitusika) či látky různými mechanismy ovlivňující složení, produkci a pohyblivost hlenu v dýchacích cestách (léčiva produktivního kašle). Současné podávání látek ze dvou výše zmíněných skupin není často racionální vzhledem k tomu, že mohou mít protichůdný efekt - např. u kombinace antitusika a látky zvyšující produkci hlenu hrozí nebezpečí hromadění hlenu v bronších. Obecně platným pravidlem, které by mělo být dodržováno při léčbě všech typů kašle, je zajistit dostatečný přísun tekutin.

Převážná většina léčiv, která se využívají k terapii kašle, jsou volně prodejné léčivé přípravky.

4.2.1 Antitusika

Léčiva tlumící kašel centrálním anebo periferním mechanismem jsou vhodná především v terapii suchého dráždivého kašle, který většinou pacienta fyzicky vyčerpává a často se projevuje v nočních hodinách, kdy narušuje spánek. Některé zástupce lze podávat také dětem. Terapie antitusiky by měla trvat pouze nezbytně nutnou dobu. Dle chemické struktury skupinu dělíme na kodeinová a nekodeinová antitusika.

4.2.1.1 Kodeinová antitusika

Tyto látky jsou odvozeny od opioidních analgetik, které působí centrálním mechanismem, a to snížením citlivosti centra pro kašel v prodloužené míše (8.3 Opioidní analgetika (anodyna). Ve vyšších dávkách nebo při dlouhodobém podávání se mohou projevit další účinky typické pro opioidy (útlum dechového centra, obstrukce, sedace, závislost apod.). Nesmí se podávat

těhotným a kojícím ženám a zvýšená opatrnost je na místě i u pacientů s asthma bronchiale či CHOPN. V současné době jsou u nás registrovány pouze přípravky s **kodeinem** a **dextromethorfanem**. Kodein je alkaloid přirozeně se vyskytující v opiu. Kromě jeho výrazného antitusického účinku, kterého dosahuje už při nízkých dávkách, se využívá i jeho analgetický účinek a schopnost potencovat efekt některých neopioidních analgetik, např. paracetamolu. Jeho podávání je spojeno s výraznějšími nežádoucími účinky, než je tomu u dextromethorfanu, proto se nepodává dětem a výdej přípravků s kodeinem je vázán na lékařský předpis. Dextromethorfan nevykazuje v terapeutických dávkách analgetické a sedativní účinky a neovlivňuje dechové centrum. Nežádoucí účinky se vyskytují spíše vzácně, avšak z důvodu nadužívání pro halucinogenní účinky jsou pevné lékové formy vydávány pouze na lékařský předpis. Zvýšené pozornosti by se mělo dbát při jeho současném podání s látkami zvyšujícími hladinu serotoninu (např. antidepressivy), protože hrozí nebezpečí vzniku serotoninového syndromu.

4.2.1.2 Nekodeinová antitusika

Jedná se o skupinu syntetických látek, jejichž antitusický účinek je buď centrální (útlum centra pro kašel), nebo periferní, nebo kombinace obou mechanismů. Periferní účinek látek je zprostředkován působením na efektorovou část reflexního oblouku kašle nebo ovlivněním jeho aferentních vláken či nervových zakončení na sliznici bronchů (snížení citlivosti na dráždivé stimuly). Výhodou nekodeinových antitusik je, že neovlivňují dechové centrum ani nenesou riziko vzniku závislosti. Po poradě s lékařem je lze použít i u dětí mladších dvou let. Mezi v současnosti využívané látky patří **butamirát**, **dropropizin** a **levodropropizin**. Butamirát má centrální i bronchospazmolytický účinek a lze ho použít i k utišení kašle před i po operaci (např. po intubaci). Levodropropizin je L-izomer dropropizinu s velmi dobrou snášenlivostí. Kromě periferního antitusického efektu vykazuje také efekt antihistaminový a bronchospazmolytický.

4.2.2 Léčiva produktivního kašle

Jedná se o heterogenní skupinu léčiv a jejich názvosloví není jednotné. Můžeme se tedy setkat s odlišným označením této skupiny, např. expektorancia či mukolytika, avšak ne všechny látky působí pouze expektoračně či pouze mukolyticky. Dle mechanismů účinku lze látky rozdělit do několika podskupin (např. sekretolytika, mukolytika a sekretomotorika), velmi často se ale jednotlivé účinky kombinují a používaná léčiva by se tak dala zařadit do více než jedné podskupiny. V klinické praxi je vhodnější řídit se znalostí všech využitelných účinků dostupných léčiv. Mohou mít schopnost snižovat viskozitu hlenu (ovlivněním fyzikálně-chemických vlastností hlenu – **mukolytika**), stimulovat činnost bronchiálních žláz (**sekretolytika**) nebo aktivovat řasinkový epitel (stimulací mukociliárního aparátu – **sekretomotorika**). Některá expektorancia působí antioxidačně a podporují účinek antibiotik.

Léčiva produktivního kašle lze použít nejen při terapii akutních zánětů respiračního traktu, ale některá z nich jsou součástí dlouhodobé medikace u chronických zánětlivých onemocnění, např. u CHOPN, cystické fibrózy a chronické bronchitidy. Podávání všech látek z této skupiny musí být doplněno dostatečným příjmem tekutin, ať již jsou podávány ve formě kapek, sirupů či tablet.

Bromhexin je proléčivo, jehož účinným metabolitem je **ambroxol**. Ten snižuje viskozitu hlenu (rozkládá mukopolysacharidy) a aktivuje řasinkový epitel, čímž podporuje vylučování hlenu. Bromhexin by neměl být podáván pacientům s gastroduodenálními vředy (může negativně ovlivňovat mukózní bariéru) ani kojícím a těhotným ženám (zvláště v I. trimestru). Současné podávání ambroxolu s některými antibiotiky vede ke zlepšené penetraci antibiotika do plicní tkáně, proto se tato kombinace v praxi často využívá. Evropská léková agentura nyní přezkoumává užívání ambroxolu i bromhexinu kvůli riziku alergických reakcí (včetně anafylaktických), jejichž zvýšený počet by v nedávné době zaznamenan.

Acetylcystein i **karbocystein** jsou deriváty aminokyseliny cysteinu. Obě látky štěpí disulfidické můstky hlenu, a tím snižují jeho viskozitu a usnadňují expektoraci. Karbocystein navíc normalizuje množství hlenu. Nedoporučuje se jejich podávání u astmatiků, protože hrozí nebezpečí vzniku bronchospazmu.

Aktivní metabolity **erdosteinu** také narušují disulfidické můstky hlenu, mají mírný protizánětlivý účinek, zhasí volné kyslíkové radikály a snižují adhezi bakterií na epitel dýchacích cest. Erdostein je podáván i u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí.

Alfa dornáza (deoxyribonukleasa) je indikována především u pacientů s cystickou fibrózou a podává se inhalačně.

Guajfenesin kromě účinků na dýchací systém (snižuje viskozitu hlenu a zvyšuje jeho sekreci) má i účinky centrálně myorelaxační (může způsobit sedaci, poruchy hybnosti) a anxiolytické.

4.2.3 Další látky

Kromě výše jmenovaných látek lze v terapii kašle využít také léčivé rostliny nebo jejich výtažky. Mohou sloužit jako alternativní terapie, především u rizikových skupin pacientů (starší pacienti, těhotné ženy a děti).

Rostliny s vysokým obsahem **slizu** jsou používány pro schopnost těchto polysacharidů poutat vodu, pokrývat sliznice, a tím je zvlhčovat a chránit. Příklady rostlin s těmito vlastnostmi jsou např. proskurník lékařský (*Althaea officinalis*), jitrocel kopinatý (*Plantago lanceolata*) a podběl lékařský (*Tussilago farfara*).

Rostliny s obsahem **saponinů** lze použít k terapii produktivního kašle, protože saponiny jako povrchově aktivní látky mají schopnost snižovat viskozitu bronchiálního hlenu a také stimulovat bronchiální žlázy. K těmto rostlinám můžeme zařadit např. břečťan popínavý (*Hedera helix*), prvosenku jarní (*Primula veris*) a diviznu velkokvětou (*Verbascum densiflorum*).

Rostlinné **silice** (éterické oleje) mohou být také nápomocny k usnadnění odkašlávání hlenu, protože jsou vylučovány bronchiálními žlázkami a přímo je tak dráždí ke zvýšenému vylučování řídkého hlenu. Působí také spasmolyticky. K rostlinám obsahujícím velké množství silic patří např. tymián obecný (*Thymus vulgaris*), mateřídouška obecná (*Thymus serpyllum*) a borovice kleč (*Pinus mugo*). Výše jmenované rostliny mohou být součástí čajových směsí, pastilek, sirupů, nosních kapek nebo jsou podávány ve formě perorálních kapek.

Aktivitu bronchiálních žlázek také stimuluje **chlorid amonný** a **jodid draselný**, které lze využít k terapii produktivního kašle. Jsou součástí některých léčivých minerálních vod vhodných ke kloktání, popíjení a inhalacím.

5 Léčiva používaná v kardiologii a hematologii

5.1 Antihypertenziva, diuretika

Hypertenze je definována jako opakované zvýšení krevního tlaku (TK) zjištěné při třech měřeních během alespoň dvou návštěv u lékaře. Jako hraniční se obvykle udávají hodnoty 140/90 mm Hg. Hypertenze je onemocnění se zvyšující se prevalencí. Zvýšení krevního tlaku znamená mimo jiné vyšší riziko výskytu komplikací a rozvoje dalších onemocnění spojených s metabolickým syndromem, jako jsou akcelerace rozvoje aterosklerózy, zvýšení rizika vzniku akutního infarktu myokardu, aterotrombotických komplikací, srdečního selhání nebo chronického renální selhání.

Cílem terapie je dosáhnout hodnot krevního tlaku pod 140/90 mm Hg, u lidí se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem nebo manifestním diabetem pod 130/85 mm Hg. Léčba zahrnuje jak režimová opatření, tak farmakoterapii a v některých případech se využívá i chirurgický výkon – renální denervace. Snížení tělesné hmotnosti o 1 kg znamená průměrné snížení systolického krevního tlaku o 1 mm Hg.

Farmakoterapie

V současnosti je na trhu celá řada léčiv s antihypertenzní účinností. Výběr konkrétního přípravku je individuální a závisí na potížích pacienta, na jeho věku a pohlaví, komorbiditách a na ostatních léčivech, která pacient užívá.

Obecně se dá konstatovat, že ACE-I, sartany, blokátory vápníkových kanálů, diuretika a betablokátory reprezentují stejně důležitá léčiva 1. volby, ostatní jsou léčiva pomocná, obvykle využívaná v kombinační terapii k podpoře účinku léčiv 1. volby.

5.1.1 Látky působící na renin–angiotenzin–aldosteronový systém

Tyto látky se vyznačují společným inhibičním účinkem na funkci renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), každá skupina léčiv však působí jiným mechanismem. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany patří mezi nejvíce předepisovaná antihypertenziva vůbec a často bývají užívány v monoterapii. Novější skupina, tzv. kireny, jsou k dispozici teprve několik let a uplatňují se jako léčiva doplňková.

5.1.1.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)

Tyto látky jsou dnes pravděpodobně nejoblíbenější skupinou antihypertenziv a velmi často jsou pacientům nasazovány při nově zjištěné hypertenzi. Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici funkce angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).

Tento enzym je zodpovědný za přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II a také za degradaci tzv. malých kininů (například bradykininu). Na antihypertenzním účinku ACE-I se podílejí oba tyto efekty. Angiotenzin II se může vázat na několik typů receptorů. Za nejdůležitější se považuje aktivace receptoru AT1, která vede k vazokonstrikci, retenci sodíku i vody, stimulaci výdeje aldosteronu a proliferaci fibroblastů. Snížená tvorba angiotenzinu II znamená menší aktivaci jeho receptorů a tím i pokles krevního tlaku. Bradykinin je peptid způsobující mimo jiné vazodilataci a inhibice jeho odbourávání také vede ke snížení krevního tlaku.

Mezi další příznivé efekty ACE-I patří účinek antiproliferační, tzn. omezení a dokonce i zvrácení remodelačních změn (hypertrofie, ztlustění) cév a srdce v reakci na zvýšenou zátěž při hypertenzi. Benefitem jsou také pozitivní účinky u diabetiků, u kterých snižují inzulínovou rezistenci a mají ochranný vliv na ledviny, které jsou diabetem nevratně postižovány. Z tohoto důvodu bývají ACE-I předepisovány i u normotenzních diabetiků 1. i 2. typu při zaznamenané mikroalbuminurii.

S ohledem na iontové hospodářství je důležitý draslík šetřící efekt ACE-I (sníženou produkcí aldosteronu), kvůli jejich častému kombinování s diuretiky, které také hladiny draslíku mění. Změny hladin iontů se mohou dále významně uplatnit při vzniku arytmií a mohou také ovlivňovat účinky některých léčiv, například digoxinu.

Jména konkrétních účinných látek ze skupiny ACE-I jsou zakončena slabikou **pril**, příklady látek jsou **kaptopril, enalapril, quinapril (= chinapril), ramipril, lisinopril, spirapril, trandolapril a perindopril**. Nejvýraznějším rozdílem mezi jednotlivými látkami s významem pro praxi je délka jejich účinku. Kaptopril je příkladem krátkodobě působícího léčiva a bývá užíván vícekrát denně, spirapril, perindopril nebo trandolapril mají účinek dlouhodobý.

5.1.1.2 Blokátory receptorů angiotenzinu II (sartany)

Tato skupina léčiv působí jako antagonisté na AT1 receptoru, receptor pro angiotenzin II. Neovlivňují hladinu kininů. Mohutnost jejich antihypertenzního efektu je srovnatelná s ACE-I. Také další účinky jsou podobné jako u ACE-I: antiproliferační a renoprotektivní efekt, snížení inzulínové rezistence, kalium šetřící účinek. Příklady účinných látek jsou **losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, olmesartan a telmisartan**.

Podobně jako u ACE-I i sartany se navzájem liší farmakokinetickými vlastnostmi. Z praktického hlediska je opět nejdůležitější délka účinku a od toho se odvíjející dávkovací intervaly. Krátkodobý účinek má například losartan. Z vyjmenovaných příkladů má nejdelší účinek telmisartan.

Zásadním rozdílem mezi ACE-I a sartany je výskyt suchého kašle typický pro ACE-I, objevuje se až u 30 % pacientů. Tento nežádoucí účinek si vynucuje změnu terapie, nejčastěji záměnu

ACE-I za sartan. Suchý kašel je podle některých údajů způsobován nahromaděním bradykininu, ale současné znalosti tuto teorii nepotvrzují.

Ostatní nežádoucí účinky ACE-I i sartanů jsou podobné: hyperkalémie, hypotenze a teratogenní účinek. Méně často se objevuje angioedém (především při užívání ACE-I), což je silný otok nejčastěji v oblasti obličeje, rtů a očních víček.

Kontraindikace užívání ACE-I a sartanů zahrnují těhotenství a kojení a primární hyperaldosteronismus, kde by byla tato terapie neúčinná. Mladé pacientky musejí být důkladně poučeny o teratogenním účinku inhibitorů RAAS a případě otěhotnění musejí tato léčiva ihned přestat užívat. Opatrnosti je také třeba u pacientů se stenózou ledvinné tepny.

5.1.1.3 Inhibitory reninu (kireny)

Jsou nejnovější skupinou léčiv zasahujících do RAAS. Váží se na aktivní místo reninu a inhibují jeho vazbu na angiotensinogen. Přeměna angiotensinogenu na angiotensin I. katalyzovaná reninem je přitom limitujícím krokem celé kaskády. Příklady účinných látek jsou **aliskiren**, **enalkiren** a **remikiren**.

Léčiva této skupiny jsou na trhu zatím pouze několik let a uplatňují se jako léčiva doplňková. Mezi nežádoucí účinky patří podobně jako u předchozích látek hyperkalémie a angioedém, dále průjemy a závratě. Kontraindikací užívání je těhotenství a kojení, není doporučena ani kombinace s jinými inhibitory RAAS.

5.1.2 Blokátory Ca²⁺ kanálů

Představují další široce využívanou skupinu antihypertenziv. Dnes používané látky selektivně blokují L-typ vápníkových kanálů srdečních a cévních svalových buněk.

Blokátory Ca²⁺ kanálů se dle své chemické struktury a zároveň i selektivity účinku dělí do dvou základních skupin, **dihydropyridiny** a **non-dihydropyridiny**.

Jako antihypertenziva využíváme pouze látky z první skupiny – dihydropyridiny. Působí silně na svalovinu cév, kde inhibují vtok vápníku do cytoplazmy buňky a tím i svalový stah (protože hladina vápníku v buňce koreluje se silou svalového stahu). Výsledným efektem je vazodilatace, snížení periferní cévní rezistence a tak i krevního tlaku. Společná koncovka používaná v názvech dihydropyridinů je **-dipin**, příklady jsou **amlodipin** (s velmi dlouhým účinkem), **felodipin**, **isradipin**, **nisoldipin** a **nitrendipin**. Mezi nežádoucí účinky dihydropyridinů patří otoky (hlavně dolních končetin), hypotenze, bolest hlavy a vazodilatace v obličeji.

Non-dihydropyridiny ovlivňují kromě svaloviny cév také elektrickou aktivitu myokardu a řadí se mezi antiarytmika. Do této skupiny patří **diltiazem** a **verapamil**. Podrobněji jsou tyto látky probrány v kapitole 5.3 Antiarytmika.

5.1.3 Diuretika

Podkladem jejich antihypertenzního účinku je vliv renální (především snížení reabsorpce NaCl a vody) a extrarenální (především vazodilatace). Největšími výhodami diuretik v terapii hypertenze je možnost kombinací s ostatními antihypertenzivy a nízká cena. Nevýhodou jsou nežádoucí metabolické účinky a snížená tolerance k diuretikům u starších pacientů. Dlouhodobé užívání diuretik také zhoršuje funkci ledvin a nejsou doporučována u těhotných žen. Diuretika se dále dělí do několika tříd v závislosti na přesném místě a mechanismu jejich působení.

5.1.3.1 Thiazidy

Jsou to diuretika primárně určená pro terapii hypertenze. Inhibují resorpci Na^+ a Cl^- v distálním tubulu a zvyšují tak vylučování soli močí a vody. Řadí se proto mezi tzv. saluretika.

Klasickými představiteli thiazidů jsou **hydrochlorothiazid** a **chlorthalidon**. **Indapamid** a **metipamid** jsou představiteli slaběji působících saluretik, ale protože také účinkují v proximálním tubulu, někdy jsou zahrnovány mezi thiazidy. Ve srovnání s hydrochlorothiazidem a chlorthalidonem mají slabší renální účinky a působí více vazodilatačně.

Nežádoucí účinky zahrnují hypotenzi, hypokalémii, snížení glukózové tolerance a hyperurikémii (zvýšení hladin kyseliny močové). Mezi kontraindikace proto patří i onemocnění dnou.

5.1.3.2 Kličková diuretika

Jedná se o velmi silná saluretika, která způsobují silnou diurézu a ztrátu celé řady iontů. Místem jejich působení je Henleova klička nefronu. Kromě sodíku je močí ve zvýšené míře vylučován také draslík, proto se kličková diuretika označují jako draslík nešetřící. Způsobují také ztráty vápníku a hořčíku. Nejdůležitějším kličkovým diuretikem je **furosemid**.

Kličková diuretika nejsou běžně indikována v terapii esenciální hypertenze. Své místo mají především v terapii stavů spojených s městnáním tekutin (např. plicní edém, městnavé srdeční selhání, onemocnění jater a ledvinové selhání). Furosemid se také používá v terapii otrav látkami exkretovanými močí (tzv. forsírovaná diuréza) a při hyperkalémii nebo hyperkalcémii.

Nežádoucí účinky se odvíjejí především od změn v iontovém hospodářství. Výrazná hypokalémie a hypomagnezémie může vést k rozvoji arytmií, hypokalcémie k rozvoji svalových křečí. Furosemid má výrazné negativní účinky na metabolismus, ve vysokých dávkách může vyvolat dnavý záchvat a vykazovat ototoxické nebo nefrotoxické působení.

5.1.3.3 Draslík šetřící diuretika

Základní vlastností těchto diuretik je zvyšování hladiny draslíku. Působí ve sběracím kanálku a různými mechanismy blokují sodíko-draslíkový (Na/K) antiport ve stěně nefronu. Důsledkem je zvýšené vylučování sodíku a zvýšená retence draslíku.

Spironolakton a **eplerenon** inhibují účinky aldosteronu, který za fyziologické situace ovládá Na/K antiport. Spironolakton je starší látka, avšak stále často předepisovaná nejen u hypertoniků, ale také u pacientů trpících srdečním selháním s remodelačními změnami, které spironolakton omezuje. Jeho typickým nežádoucím účinkem jsou poruchy plodnosti u obou pohlaví a rozvoj gynekomastie u mužů. Tento účinek je podmíněn jeho strukturou podobnou steroidním hormonům. Novější eplerenon tyto nežádoucí účinky postrádá.

Amilorid je příkladem přímého inhibitoru Na/K antiportu a používá se nejvíce jako antihypertenzivum nebo u městnavých stavů.

Nežádoucím účinkem těchto diuretik může být hyperkalémie, proto je třeba dbát opatrnosti zejména při kombinaci s jinými draslík šetřícími léčivy, například ACE-I nebo sartany.

Následující dvě třídy diuretik nejsou využívány při terapii hypertenze:

5.1.3.4 Inhibitory karboanhydrázy

Tyto látky působí v proximálním tubulu, kde inhibují enzymatickou disociaci H_2CO_3 na H^+ a HCO_3^- , což v důsledku to ke zvýšení hladin draslíku a sodíku v moči. Mají pouze krátký a slabý diuretický účinek. Mezi jejich indikace patří glaukom, výšková nemoc a alkalóza. Příkladem je **acetazolamid**.

5.1.3.5 Osmotická diuretika

Způsobují hyperosmolaritu filtrátu a strhávají tak s sebou vodu. Indikacemi jsou forsírovaná diuréza, edém mozku a šokové stavy k zajištění diurézy. Nejčastěji používanou látkou z této skupiny je **manitol**.

5.1.4 Beta-blokátory

Beta-blokátory tlumí aktivitu sympatického nervového systému centrálně i periferně. Jejich vliv na srdeční činnost je negativně chronotropní, inotropní a dromotropní. Beta-blokátory dále snižují vylučování reninu, tlumí třes kosterního svalstva a snižují nitrooční tlak.

Mezi indikace beta-blokátorů proto kromě terapie hypertenze patří také arytmie, ischemická choroba srdeční, glaukom a třes.

Beta-blokátory lze dělit dvojitým způsobem. Podle jejich selektivity rozlišujeme neselektivní (ovlivňují β_1 i β_2 receptory) a β_1 -selektivní. Podle jejich vnitřní sympatomimetické aktivity (VSA), tj. schopnosti receptor částečně aktivovat, rozlišujeme látky s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (parciální agonisty) a bez vnitřní sympatomimetické aktivity (antagonisty). Všechny názvy beta-blokátorů jsou zakončeny slabikou **olol**.

Mezi nežádoucí účinky beta-blokátorů řadíme srdeční nedostatečnost a poruchy vedení vzruchu v srdci a z toho vyplývající arytmie. U astmatiků a pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí se zvyšuje riziko bronchokonstrikce.

Podrobněji jsou beta-blokátory probrány v kapitole 2.1.2.1 Sympatolytika – β blokátory.

5.1.5 Látky působící centrálně

Mechanismem účinku těchto léčiv je snížení aktivity sympatického nervového systému, což vede ke snížení krevního tlaku. Tento účinek je vyvolán různými mechanismy: přímo vazbou na některé typy receptorů nebo nepřímo ovlivněním hladin katecholaminů na synaptické štěrbině či změnou hladin reninu. Přímý efekt je nejčastěji zprostředkován vazbou na α_2 adrenergní nebo I_1 imidazolinové receptory. Protože místem účinku je především CNS, označujeme tato léčiva jako centrální antihypertenziva, i když byly popsány i jejich efekty na úrovni periferních tkání, především na srdci.

Centrální aktivace α_2 receptorů je považována za zodpovědnou za nežádoucí účinky typické pro centrální antihypertenziva jako je sedace a sucho v ústech. Proto se starší látky (např. **klonidin**) silně aktivující α_2 receptory již pro terapii hypertenze v praxi neužívají a dáváme přednost látkám selektivnějším pro I_1 receptory jako jsou **moxonidin** a **rilménidin**. Přesto se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako sucho v ústech, poruchy spánku nebo naopak spavost, úzkost či vyrážky.

Do skupiny centrálně účinných antihypertenziv patří také **metyl-dopa**. Působí agonisticky na α_2 receptorech a také působí jako falešný prekurzor při syntéze katecholaminů. Kromě

antihypertenzního účinku také zlepšuje průtok krve placentou a je **léčivem volby u hypertenze v těhotenství**.

Ve výčtu centrálně působících látek je nutno zmínit i **urapidil**, který má navíc i periferní antihypertenzní působení antagonistickým vlivem na α_1 receptory. Tato látka tedy kromě centrální modulace krevního oběhu působí také vazodilatačně. Pro dlouhodobou terapii bývá využíván spíše vzácně kvůli četným nežádoucím účinkům způsobeným rychlým poklesem krevního tlaku (nevolnost, závratě a bolesti hlavy). Mnohem častější je akutní intravenózní podání urapidilu u hypertenzní krize, velmi těžké rezistentní hypertenze a podobných závažných stavů.

5.1.6 Alfa-blokátory

α_1 receptor je lokalizován na různých tkáních, pro terapeutické využití je však nejdůležitější jeho funkce na hladké svalovině cév a močových cest. Alfa-blokátory vyvolávají vazodilataci cév, hladkého svalstva prostaty a sfinkterů močového ústrojí. Proto se kromě terapie hypertenze uplatňují také u benigní hyperplazie prostaty.

Přípravky se starší látkou **prazosinem** už nejsou v ČR registrované, jediným používaným léčivem je **doxazosin**. Jeho indikacemi jsou hypertenze (zde se někdy užívá i v monoterapii) a snížený průtok moči při benigní hyperplazii prostaty (BPH). Jeho nežádoucí účinky vyplývají z vazodilatačního efektu a také vlivu na α_1 receptory lokalizované v jiných tkáních – závratě, ortostatická hypotenze, dyspnoe a infekce dýchacích cest, dyspepsie a sucho v ústech.

Při léčbě BPH bývá využíván **tamsulosin**, který je selektivnější pro α_{1A} adrenoreceptory, tj. subtyp lokalizovaný na hladkém svalstvu prostaty a močovodu. Jeho nejčastějšími nežádoucími účinky jsou poruchy ejakulace a závratě.

Další užívanou látkou působící antagonisticky na α_1 receptory je výše charakterizovaný **urapidil**.

5.2 Léčiva ovlivňující hemostázu

5.2.1 Antikoagulancia

Tato léčiva inhibují průběh koagulační kaskády. Používají se především v prevenci nebo léčbě akutních trombembolických stavů, jejich účinnost vůči chronickým trombům je omezená.

Koagulační kaskáda se sestává z řetězce na sebe navazujících reakcí převážně proteolytického charakteru. Jednotlivé faktory účastníci se kaskády jsou označeny římskými číslicemi, aktivovaná forma je označena navíc malým písmenem „a“. Důležitou roli kromě koagulačních faktorů bílkovinné povahy hrají další činitele nutně přítomní v plazmě pro správný průběh koagulace, jako jsou ionty Ca^{2+} nebo fosfolipidový záporně nabitý povrch. Centrální úlohu v průběhu koagulace hraje faktor X, celá kaskáda pak ústí v aktivaci trombinu (faktor II), který následně aktivuje fibrinogen na fibrin a způsobí jeho propojení (polymerizaci) do síťové struktury. Koagulační kaskáda je regulována celou řadou pozitivních i negativních zpětných vazeb, například prostřednictvím proteinů C a S.

5.2.1.1 Přímá antikoagulancia

Tato široká skupina antikoagulancií zahrnuje látky, které přímo interagují s molekulami účastnicími se koagulační kaskády.

Heparin

Základní látkou z této skupiny je (nefrakcionovaný, standardní) **heparin**. Jedná se o výhradně parenterálně podávané antikoagulans (i.v. nebo s.c., topicky na kůži). Mechanismus účinku heparinu spočívá v zesílení a zrychlení aktivity antitrombinu III, což je přirozená antikoagulační molekula přítomná v plazmě zdravého člověka. Antitrombin III potom ireverzibilně inhibuje aktivitu především trombinu a faktoru Xa. Pro kontrolu terapie se používá test **aPTT** (aktivovaný parciální tromboplastinový čas).

Indikace heparinu jsou široké a zahrnují prevenci i terapii trombóz v jakékoli lokalizaci (včetně akutního infarktu myokardu, plicní embolie, a hluboké žilní trombózy). Heparin vykazuje antikoagulační účinnost také in vitro, proto se používá např. pro heparinizaci odebrané krve, promývání katetrů nebo jako prevence trombóz při hemodialýze či umělé cirkulaci. Lokálně podávaný ve formě gelů a krémů má protizánětlivý a antiedematózní účinek a používá se u zánětu povrchových žil nebo drobných poranění.

Mezi nežádoucí účinky heparinu patří krvácení a málo častá, ale závažná trombocytopenie. Jako specifického antagonistu lze použít **protamin sulfát**, který svým kladným nábojem vyváže molekuly heparinu z plazmy do inaktivních komplexů.

Nízkomolekulární hepariny

Zmenšením molekuly heparinu byly vyvinuty tzv. **nízkomolekulární hepariny (LMWH – low molecular weight heparins)**. Ve srovnání se standartním heparinem mají výhodnější farmakokinetické vlastnosti a je menší riziko jejich předávkování. Terapie není monitorována pomocí aPTT a není nutná hospitalizace pacienta při jejich podávání, proto jsou vhodnější pro dlouhodobější terapii. Mechanismus účinku je však obdobný a rovněž závislý na normální hladině antitrombinu III. Příklady jsou **nadroparin, enoxaparin a dalteparin**. Podávány jsou opět výhradně parenterálně, velmi často s.c.

Heparinoidy

Jedná se o polysacharidy získané z vnitřností zvířat chemicky příbuzné heparinu. Velmi často jsou podávány na kůži ve formě gelů nebo krémů, s podobným efektem jako heparin. Příkladem jsou látky **heparansulfát** a **dermatansulfát**. Novějším preparátem je směs heparinoidů nazývaná **danaparoid** a určená k systémové (parenterální) aplikaci.

Pentasacharidy

Jsou novější skupinou léčiv. Obsahují pentasacharidovou strukturu podobnou aktivnímu místu heparinu. V současné době je na českém trhu jediný, **fondaparinux**. Jeho aktivita je namířena proti faktoru Xa a podává se parenterálně.

Přímé inhibitory trombinu

Přímé inhibitory trombinu zahrnují léčiva, která jsou schopná interagovat s trombinem (f. IIa) bez dalšího prostředníka. Řadíme sem dvě skupiny látek. První je odvozená od hirudinu, polypeptidu přítomného ve slinách pijavice lékařské (*Hirudo medicinalis*). V praxi jsou využívány deriváty **lepirudin** či **bivalirudin**, opět parenterálně. Druhou skupinu představuje perorálně podávaná látka **dabigatran**.

Xabany

Nejnovější skupinou přímých antikoagulancií jsou tzv. **xabany**. Přímě inaktivují faktor Xa a ve skupině jsou léčiva jak pro parenterální, tak pro perorální podávání. Příkladem jsou **rivaroxaban** a **apixaban**.

5.2.1.2 Nepřímá antikoagulancia

Jedinou používanou látkou je **warfarin**. Označuje se jako nepřímé antikoagulans, protože jeho interakce s koagulačními faktory není přímá, mechanismem účinku je zásah do jejich syntézy. Warfarin kompetuje s vitamínem K, a tak inhibuje karboxylaci při tvorbě f. II, VII, IX a X v játrech. Důsledkem je vznik nefunkčních koagulačních faktorů. Tento účinek přetrvává po vysazení léčby 2 – 5 dní.

Warfarin se v praxi podává pouze perorálně. Terapie je monitorována protrombinovým časem (= Quickův čas), který se přepočítává na bezrozměrné číslo INR (International Normalized Ratio, mezinárodní normalizovaný poměr). Normální hodnota u zdravých lidí je 1, u warfarinizovaného pacienta se snažíme docílit hodnoty 2 – 3.

Nevýhodami warfarinu jsou velmi četné interakce s jinými léčivými a zřejmě i potravinami s vysokým obsahem vitamínu K a výrazný vliv komorbidit pacienta, což si vynucuje pečlivou kontrolu terapie. Nástup účinku warfarinu je pomalý, do plné warfarinizace přibližně 3 dny, proto se po tuto dobu podává v kombinaci s heparinem, aby byl pacient účinně antikoagulován už od započetí terapie. Warfarin je také teratogenní. Při nutnosti antagonizovat jeho účinky je možno podat vitamin K nebo krevní plazmu.

5.2.2 Antiagregancia (protidestičkové látky)

Tato léčiva zabraňují agregaci trombocytů různými mechanismy. Protože pro agregaci je nezbytné zvýšení hladiny Ca^{2+} v trombocytu, účinky těchto léčiv jí v důsledku vždy ovlivňují. Mezi nejdůležitější aktivátory destiček patří mimo jiné také tromboxan A₂, ADP (adenosindifosfát) a trombin. Tyto molekuly svojí vazbou na receptory destičky způsobují změnu jejího tvaru, uvolnění signalizačních molekul z jejích granul, její adhezi a aktivaci vazby s ostatními destičkami.

5.2.2.1 Látky inhibující cyklooxygenázu (COX)

Cyklooxygenáza je klíčový enzym v syntéze tromboxanu A₂, jeho inhibice tedy působí antiagregačně. Nejdůležitějším léčivem z této skupiny je **kyselina acetylsalicylová (ASA)**. Podrobněji je probrána tato látka v kapitole 8.4.1 Nesteroidní protizánětlivá léčiva, v tomto textu jsou zmíněny pouze důležité charakteristiky se vztahem k antiagregační terapii.

ASA způsobuje ireverzibilní blokádu COX, její účinek tedy přetrvává po dobu životnosti destiček (cca 8 - 10 dní). V antiagregační léčbě využíváme velmi malé dávky ASA, nejčastěji 50 – 100 mg/den, vyšší dávky blokují COX také v cévním endotelu a tento efekt je nežádoucí (pro-agregační). Vyšší dávka 500 mg se používá jednorázově v rámci první pomoci u akutního infarktu myokardu.

Výhodami použití ASA jsou nízká cena, běžná dostupnost a léty prověřená efektivita. Nevýhodou jsou nežádoucí účinky u 20 % pacientů, neexistence rutinních testů k ověření účinnosti terapie a nemožnost přerušit účinek v případě potřeby.

Reverzibilně působící látkou je **indobufen**.

5.2.2.2 Látky zvyšující hladinu cAMP v trombocytu

cAMP slouží v trombocytu jako druhý posel, zvýšením jeho hladiny se snižuje úroveň intracelulárního vápníku a aktivace destičky se tlumí. Zároveň se tím také inhibuje vyplavení signalizačních molekul včetně tromboxanu A₂ z jejích granul. Neselektivní zvýšení cAMP v buňkách cévních stěn také způsobí vazodilatační efekt.

Do této skupiny patří látky **dipyridamol** a **pentoxifylin**. Pentoxifylin má také mírné protizánětlivé účinky a zlepšuje mikrocirkulaci.

5.2.2.3 Látky inhibující receptor pro ADP - tienopyridiny

Tato léčiva zabírají vazbu na receptor jedné z nejdůležitějších molekul pro aktivaci destiček – ADP.

Nejstarší látka **tiklopidin** má nejméně výhodné vlastnosti. Zlatým standardem ve skupině je **klopidogrel**, který se nejčastěji nasazuje v kombinaci s ASA u pacientů po infarktu myokardu. Jedná se o nejpoužívanější látku mezi tienopyridiny. Třetí generaci reprezentuje **prasugrel**. Nejmodernějšími léčivy jsou **tikagrelor** a **kangrelor**, která mají na rozdíl od předchozích látek reverzibilní účinek.

5.2.2.4 Látky inhibující receptor IIb/IIIa

Tento receptor je lokalizovaný na membráně trombocytu. Po aktivaci destičky se tvar těchto receptorů změní a prostřednictvím fibrinogenových můstků začnou vázat destičky k sobě. Jeho bloádou tedy přímo zabráníme agregaci.

Do této skupiny patří několik látek s rozdílnými mechanismy účinku: **eptifibatid** mění konformaci receptoru, **tirofiban** je kompetitivní inhibitor a **abciximab** je monoklonální protilátka proti receptoru IIb/IIIa.

5.2.3 Fibrinolytika

Hlavním fyziologickým fibrinolytickým činitelem je plazmin, který se v těle tvoří z plazminogenu, aktivovaného prostřednictvím t-PA (tkáňový aktivátor plazminogenu). Všechna používaná fibrinolytika aktivují plazminogen na plazmin, a tak způsobují degradaci trombu. Místo mají především v terapii akutních trombembolických příhod, jako jsou uzávěry tepen, hluboká žilní trombóza, plicní embolizace a akutní infarkt myokardu. Společným nežádoucím účinkem je krvácení. Proto jsou tato léčiva kontraindikována u krvácení nebo zvýšeného rizika krvácení (například u úrazů, krvácení z cévních malformací nebo nádorů).

Podle selektivity účinku můžeme fibrinolytika rozdělit do dvou skupin:

První generaci reprezentují látky, které aktivují neselektivně plazmin volný i vázaný na trombus. Účinnější látkou je **streptokináza**, protein získávaný z hemolytického streptokoka. Je proto antigenní a nelze ji používat opakovaně v krátkém časovém rozestupu, ale je efektivní a levná. **Urokináza** získávaná z lidské moči je méně účinná, ale bezpečnější.

V dnešní době dáváme v terapii jednoznačně přednost látkám z druhé generace. Jsou selektivní pro plazmin vázaný na trombu a mají proto méně nežádoucích účinků. Příkladem je **altepláza**, rekombinantně připravený t-PA. Je velmi silně účinný, ale má krátkou účinnost a podává se proto v infuzi. Dalším příkladem je **retepláza** a **tenektepláza**.

5.2.4 Antifibrinolytika

Antifibrinolytika brání vazbě plazminu na fibrin v trombu a tak inhibují fibrinolýzu. Terapeuticky jsou využívána u hyperfibrinolýzy, krvácivých chirurgických výkonů ve stomatologii nebo u hemofiliků. Příklady jsou **kyselina para-amino-metyl-benzoová**, běžně označovaná zkratkou **PAMBA**, a **kyselina tranexamová**.

5.2.5 Hemostatika

Hemostatika (hemostyptika) jsou látky používané k podpoře zástavy krvácení. Působí různým mechanismem účinku (vasokonstrikce, produkce autakoidů). Někteří autoři řadí mezi hemostatika například také antifibrinolytika, vitamin K nebo náhrady plazmy a koagulačních faktorů.

K lokálnímu účinku je možno využít **želatinovou nebo kolagenovou houbu** a **fibrinové lepidlo**.

Pro systémový efekt se používá **etamsylát**. Podává se parenterálně nebo orálně pro prevenci i léčbu krvácení v chirurgii, gynekologii nebo stomatologii. Je možno ho aplikovat i lokálně přiložením tamponu nasáklého roztokem na místo krvácení. V interním lékařství se etamsylát uplatňuje zejména u léčby krvácení do GIT.

Pro silné vasokonstrikční účinky je možno využít také derivát vasopresinu (ADH, adiuretický hormon) **terlipressin**. Je podáván parenterálně u krvácení po chirurgických výkonech v oblasti břicha a při krvácení do gastrointestinálního nebo urogenitálního ústrojí s využitím endoskopického přístupu k ložisku krvácení.³

³ Derivát vasopresinu **desmopresin** má specifický účinek anurický, používá se u diabetes insipidus nebo při nočním pomočování.

5.3 Antiarytmika

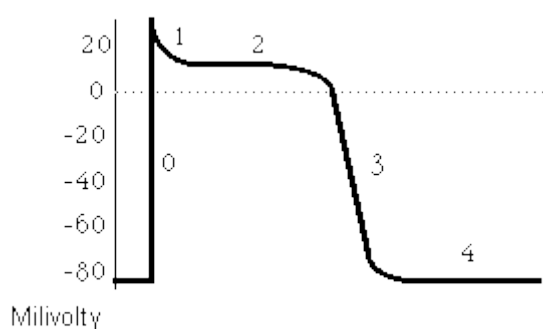
Jsou léčiva používaná k terapii poruch srdečního rytmu (syn. arytmii, dysrytmii). Cílem jejich podávání je zvrátit arytmii a obnovit normální rytmus a zabránit opakování arytmie. Správná léčba arytmii zabraňuje také jejich hemodynamickým důsledkům.

Elektrická aktivita srdečních buněk

Za klidového stavu existuje na membráně kardiomyocytů klidové napětí (rozdíl mezi elektrickým nábojem uvnitř a vně buňky). Při podráždění se v přesně daném pořadí otevírají iontové kanály na membráně, jimi procházejí ionty nesoucí elektrický náboj a vzniká tzv. akční potenciál. Ve svalových buňkách včetně buněk myokardu vyvolá akční potenciál stah.

U buněk **pracovního myokardu** se popisují následující fáze elektrického cyklu (průběhu akčního potenciálu):

- **fáze 0** – rychlá depolarizace, kdy se klidové napětí ruší a přestřelí až do opačných (kladných) hodnot vlivem přestupu sodíku
- **fáze 1**, charakteristická tzv. přechodným proudem draslíku, který poněkud přiblíží polaritu na membráně k nule
- **fáze 2**, kdy přes membránu přestupují především vápníkové a draselné ionty
- **fáze 3** – repolarizace, kdy se klidové napětí obnovuje do záporných hodnot přestupem především draslíkových iontů (viz obrázek). Pomalý přestup vápenatých iontů během fáze 2 je důležitou charakteristikou srdečních buněk, protože umožňuje vznik plató, během kterého dochází k účinnému svalového stahu.
- **fáze 4** je odpočinková



Obr. 15 Obrázek ilustruje změny elektrického potenciálu na membráně kardiomyocytu během jeho elektrického cyklu

Tzv. **pacemakerové buňky** (pacemaker = udává krok) spontánně rytmicky generují akční potenciál a tím udávají rytmus funkce celého srdce. Také jejich elektrický cyklus se dělí do

několika fází, i když má poněkud jiný průběh. Jejich hlavní odlišností je schopnost spontánní depolarizace - jejich klidové napětí se samo časem vytrácí a ke vzniku akčního potenciálu dochází automaticky. Tyto vzruchy se přenášejí na pracovní myokard a zajišťují rytmický a koordinovaný vznik akčních potenciálů kardiomyocytů (popsaných v předchozím odstavci) a tím také efektivní stahování srdeční svaloviny.

Antiarytmika se tradičně dělí podle jejich vlivu na akční potenciál do 4 tříd (označovaných římskými číslicemi).

5.3.1 Třída I - inhibitory sodíkového kanálu

Hlavním společným účinkem těchto látek je blokáda rychlého sodíkového kanálu a tím zpomalení rychlé depolarizace (počátek akčního potenciálu) ve fázi 0 na začátku elektrického cyklu kardiomyocytu. Kromě toho vlivem na vápníkové kanály zpomalují spontánní depolarizaci na počátku elektrického cyklu pacemakerových buněk. Obecně lze říct, že je používáme u tachyarytmií, včetně tzv. re-entry. Re-entry je velmi častý mechanismus vzniku arytmií, při kterém vzruch krouží po určité dráze srdcem a obchází fyziologickou aktivitu srdečního převodního systému.

Podle svých dalších účinků a vlivu na repolarizaci se dále třída I dělí do tří skupin:

- Ia – chinidinová skupina, př. **chinidin, prajmalin** (dnes už se pro riziko nežádoucích účinků příliš nepoužívají)
- Ib - lidokainová skupina, př. **lidokain** (dnes už je také nepoužívaný)
- Ic – propafenonová skupina, př. **propafenon**, podává se i.v. nebo p.o. ve formě tablet u tachyarytmií u strukturálně nepoškozeného srdce

5.3.2 Třída II – beta-blokátory

Vlivem na β_1 adrenergní receptory snižují tepovou frekvenci, zpomalují vedení a zvyšují fibrilační práh. Příklady beta-blokátorů používaných jako antiarytmika jsou intravenózně podávaný **metoprolol** nebo **atenolol**. Zvláštní látkou je **sotalol**, popsáný u antiarytmik III třídy. Podrobněji jsou betablokátory probrány v kapitole 2.1.2.1 Sympatolytika – β blokátory.

5.3.3 Třída III – inhibitory draslíkových kanálů

Inhibicí draslíkového proudu látky prodlužují repolarizaci ve fázi 3, tím i akční potenciál a refrakterní periodu (časový úsek, během kterého nelze vyvolat nový akční potenciál). Delší refrakterní perioda zajišťuje, že se směr šíření signálu srdeční svalovou nemůže obrátit zpět a podráždit buňky, které právě akční potenciál ukončily. Jedná se o důležitý mechanismus, bez kterého by správná srdeční činnost nebyla možná.

Amiodaron je velmi účinným léčivem při terapii fibrilace síní, používá se tedy u supraventrikulárních tachyarytmií, ale také v prevenci komorových tachykardií a fibrilace komor. Je možno ho podat injekčně nebo perorálně. Amiodaron obsahuje v molekule jód a může způsobovat poruchy funkce štítné žlázy, dále se můžou tvořit jeho depozita v očích a tukové tkáni (díky tomu, že je jeho biologický poločas extrémně dlouhý, až 100 dní). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je tzv. amiodaronová plíce, projevující se zánětem až fibrózou plic. Tyto nežádoucí účinky jsou většinou reverzibilní, po vysazení léčby odezní.

Sotalol je řazen do druhé i třetí třídy antiarytmik. Jedná se o neselektivní beta-blokátor, který zároveň inhibuje draslíkový proud. Používá se perorálně v tabletách k prevenci a léčbě tachyarytmií u pacientů, u kterých došlo k projevům amiodaronové toxicity.

Dronedaron je nové antiarytmikum. Přestože se řadí do třídy III, jedná se o multikanálový inhibitor, který ovlivňuje také kanály pro sodík, vápník a adrenergní receptory. Podáván je zatím poměrně málo, často v perorálních tabletách, jako sekundární prevence fibrilace síní.

Vernakalant se řadí do tříd I a III. Ovlivňuje zejména síně, používá se v infuzi ke kardioverzi (zvrácení) fibrilace síní na normální rytmus.

5.3.4 Třída IV – blokátory vápníkových kanálů

Do této skupiny patří inhibitory vápníkového kanálu non-dihydropyridinového typu, **verapamil** a **diltiazem**. Jsou to hydrofilní látky, které vnikají do buněk skrze otevřené kanály, proto působí nejsilněji na depolarizované tkáně jako je myokard nebo pacemakerové buňky. Mají negativně chronotropní, dromotropní a inotropní účinky. Kromě toho mají vazodilatační působení, a tím i antihypertenzní účinek. Používají se k terapii tachyarytmií (verapamil), zejména u pacientů s hypertenzí nebo ischemickou chorobou srdeční.

5.3.5 Ostatní

Digoxin zpomaluje rychlost vedení AV uzlem, používá se u fibrilace síní. Podobněji je probrán v kapitole 5.4 Kardiotonika.

Adenosin se podává intravenózně pro kardioverzi supraventrikulárních tachykardií. Má negativně dromotropní a chronotropní účinky otevřením určitého typu draslíkových kanálů. Někdy je využíván také v diagnostice arytmií.

Atropin (podrobněji v kapitole 2.2.3.1 Látky s terciárním dusíkem) je používán u bradykardií.

Nežádoucí účinky antiarytmik

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem antiarytmik je proarytmogenní působení. Jedná se o nepředvídatelnou reakci idiosynkratického typu. Projeví se zhoršením stávajících, nebo vznikem nových arytmií. Varovným ukazatelem je délka QT intervalu. Prodloužení tohoto úseku patrné na EKG záznamu znamená riziko vzniku specifické nebezpečné poruchy rytmu nazývané *torsade de pointes* (vyslov „torsád de puánt“) nebo fibrilace komor. Proto by antiarytmika neměla být kombinována s jinými léčivými látkami prodlužujícími QT interval (dnes je to celá řada léčiv ze skupiny antidepresiv, antihistaminik nebo antibiotik).

Dalším nežádoucím účinkem je různě silný negativně inotropní efekt. Příkladem léčiv s vyjádřeným kardiodepresivním efektem jsou například verapamil a beta-blokátory, proto se jejich kombinace nedoporučuje.

5.4 Kardiotonika (pozitivně inotropní látky)

Tato léčiva zvyšují kontraktilitu (stažlivost) myokardu. Používají se především v terapii srdečního selhání. Protože síla stahu svalové buňky závisí na hladině vápníku, všechna léčiva různými mechanismy hladinu vápníku v kardiomyocytu zvyšují.

5.4.1 Srdeční glykosidy

Tyto látky byly získány z náprstníku (*Digitalis*), proto jsou také označovány jako digitalisové glykosidy. Náprstníky jsou často pěstovány jako okrasné rostliny, ale jsou prudce jedovaté. Jedinou používanou látkou odvozenou od kardioaktivních glykosidů náprstníku je **digoxin**. Mechanismem jeho účinku je blokáda sodno-draselné pumpy na membráně kardiomyocytu. Tím v buňce zůstává víc sodíku a ten je následně vyměňován za vápník. Kromě toho digoxin stimuluje parasympatická jádra n. vagus a tím způsobuje zpomalení tvorby vzruchu.

Efekty digoxinu jsou tedy **pozitivně inotropní** (zesílení kontraktility) a **negativně chronotropní** (zpomalení rytmu).

Digoxin má velmi nízký terapeutický index, proto jeho hladina musí být v plazmě pacientů monitorována. Předávkování digoxinem se může přihodit relativně snadno a projevuje se především vznikem typických arytmii a mimosrdečními příznaky (nevolnost, slabost, bolesti hlavy, zmatenost). Vznik intoxikace je usnadněn sníženými hladinami draslíku. Při terapii otravy digoxinem podáváme draslík v infuzi, hořčík, diuretika a u bradykardií atropin. Jako antidotum se používá protilátka, t. č. však není v České republice přípravek registrován.

5.4.2 Inhibitory fosfodiesterázy III

Blokáda fosfodiesterázy snižuje odbourávání cAMP. Zvýšená hladina cAMP vede k aktivaci vápníkových kanálů a vstupu vápníku do buňky. Hlavním nežádoucím účinkem jsou arytmie, proto tyto látky podáváme pouze dočasně u závažných stavů. Příkladem je **milrinon**.

5.4.3 Vápníkové sensitizéry

Jediným u nás používaným léčivem z této skupiny je **levosimendan**. Váže se na troponin C (protein, který je součástí molekulárního komplexu spouštějícího kontrakci) v kardiomyocytu a mění jeho konformaci takovým způsobem, že je citlivější k nitrobuněčnému vápníku. Kromě toho má periferní vazodilatační účinek. Tato látka má jen málo nežádoucích účinků. Podávání je pouze krátkodobé u akutních stavů, parenterální a vždy za hospitalizace.

5.4.5 Sympatomimetika

Pro pozitivně inotropní účinek jsou z této skupiny používány katecholaminy **adrenalin** a **dopamin** a selektivní β_1 agonista **dobutamin**.

5.5 Přímá vasodilatancia

Léčiva z této skupiny látek jsou nejčastěji využívány v kardiologii jako pomocná terapie při snižování krevního tlaku a mírnění anginózních projevů ischemické choroby srdeční (ICHS), mají ale i další specifické indikace. Nevýhodou většiny zástupců je snížená chronická efektivita, jsou tedy spíše vhodné k použití u akutních potíží. V kardiologii jsou často tyto látky kombinovány s dalšími léčivy (např. s beta-blokátory) individuálně, dle potřeby a klinického stavu pacienta.

Skupinu můžeme rozdělit na tzv. **nitráty**, látky, které působí prostřednictvím NO (oxidu dusnatého) a další léčiva s jiným nebo kombinovaným mechanismem účinku.

Nitráty

NO (oxid dusnatý) je signální molekula běžně přítomná v organismu, kde plní celou řadu funkcí. Někdy bývá též označována názvem EDRF (endothelium derived relaxing factor – od endotelu odvozený relaxující faktor), který vystihuje jeho silnou schopnost uvolňovat napětí hladkých svalů stěn cév. NO aktivuje guanylátcyklázu v hladkém svalstvu cév, guanylátcykláza následně zvýší hladinu cGMP, což inhibuje vstup vápníku do buňky a snižuje se tak síla svalového stahu. Nitráty jsou v organismu redukovány a pak fungují jako donory NO.

Účinek nitrátů je patrný především na žilách (zvyšuje se tzv. venózní pool), ale i na arteriích. Snižuje se tedy celková zátěž srdce (preload i afterload). Protože srdce je nuceno pracovat s menší intenzitou, nepotřebuje tolik kyslíku, navíc nitráty zlepšují krevní zásobení srdce rozšířením koronárních cév. Těmito mechanismy dochází k mírnění anginy pectoris, tedy bolestivých projevů ischemické choroby srdeční. Je však třeba mít na paměti, že nitráty výrazně neovlivňují prognózu dalšího vývoje onemocnění ani úmrtnost na ICHS, pouze ulevují od bolesti, proto je také řadíme mezi **úlevové antianginózní léky**.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří především hypotenze doprovázená bolestmi hlavy, nevolností a tachykardií. Účinky nitrátů výrazně ovlivňuje typická **tachyfylaxe**, tj. rychlý rozvoj tolerance k účinkům nitrátů. Jako příčina se nejčastěji v literatuře udává vyčerpání SH- (sulfhydrylových) skupin, ale podle nejnovějších výzkumů není tato teorie správná. Pro prevenci rozvoje tachyfylyaxe je vhodné nepodávat nitráty v příliš vysokých dávkách a při chronickém užívání je podávat v časově oddělených dávkách (nejčastěji se vynechává dávka na noc), abychom předešli stálé hladině léčiva v plazmě.

Indikace nitrátů zahrnují anginu pectoris, akutní infarkt myokardu, akutní hypertenzní krizi a některé formy srdeční nedostatečnosti. Nitráty jsou kontraindikovány především u stavů spojených s výraznou hypotenzí (např. šok), protože způsobují rychlý a výrazný pokles krevního tlaku, který by mohl být v takových případech až život ohrožující.

Mezi nejdůležitější zástupce nitrátů patří pro akutní použití **nitroglycerin** (syn. **glycerol trinitrát**). Nitroglycerin se typicky podává ve formě sublinguálních tablet nebo nosních sprejů pro rychlý nástup účinku a také kvůli výraznému first-pass efektu po jeho perorálním podání. **Isosorbid 2,5-dinitrát (ISDN)** se používá v akutních situacích ve formě nosního spreje nebo infuze, nebo jedenkrát denně v tabletách s prodlouženým uvolňováním k terapii chronické anginy pectoris.

Pro chronickou léčbu se hodí také aktivní metabolit isosorbid 2,5-dinitrátu **isosorbid 5-mononitrát (ISMN)**. V porovnání s ISDN má vyšší biologickou dostupnost, ale menší klinickou účinnost. **Nitroprussid sodný** je podáván v infuzi při hypertenzní krizi. Další u nás t. č. registrovanou látkou určenou výhradně pro chronickou profylaxi anginy pectoris je **pentaeritryl tetranitrát (PETN)**.

Ostatní

Molsidomin sdílí s nitráty mechanismus účinku založený na uvolňování NO, ale odlišuje se od nich v především tím, že se při jeho užívání tachyfylyxe nerozvíjí. Jeho účinek je tedy do jisté míry odlišný od nitrátů, ale tento rozdíl nebyl doposud přesněji vysvětlen. Bývá předepisován (často v kombinaci s nitráty) u pacientů, kteří pro závažné obtíže musejí užívat přímá vazodilatancia v průběhu celého dne a není možné u nich dodržovat beznitrátový interval pro prevenci rozvoje tachyfylyxe.

Nikorandil a **minoxidil** zabraňují stahu hladkých svalových buněk cév kombinací mechanismů - otevřením K⁺ kanálů, což v důsledku vede ke snížené tvorbě akčního potenciálu a uvolněním NO. Nikorandil je indikován u chronické anginy pectoris, minoxidil se podává lokálně u androgenní plešatosti, pravděpodobně zlepšením prokrvení v pokožce stimuluje růst vlasů.

5.6 Léčiva ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je onemocnění, které je charakterizováno omezeným průtokem krve v koronárních tepnách, což vede k ischemickému poškození srdeční tkáně. Nejčastější příčinou postižení koronárních tepen je koronární ateroskleróza. Podle rychlosti vývoje a podílejících se patofyziologických procesů rozlišujeme akutní koronární syndromy (infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris) a chronické koronární syndromy (příkladem je stabilní angina pectoris).

Jako **anginu pectoris** označujeme formu ischemické choroby srdeční provázenou typickými bolestivými projevy za hrudní kostí při přechodném nedokrvení myokardu. Stabilní angina pectoris se projevuje záchvaty bolestí v pravidelných intervalech nebo při fyzické zátěži, ale bez postupného zhoršování stavu. **Nestabilní angina pectoris** je progredující typ onemocnění, kdy se četnost záchvatů zvyšuje, jsou delší a silnější nebo se začínají objevovat i v klidu. **Akutní infarkt myokardu** se od anginy pectoris odlišuje vznikem ohraničené nekrózy myokardu v povodí postižené tepny.

Léčba ICHS se sestává z režimových opatření, farmakoterapie a intervenčních výkonů (především implantace stentu). Změna životního stylu je v terapii velmi důležitá a zahrnuje snížení tělesné hmotnosti, antiaterogenní dietu, lehké kondiční cvičení, nekuřáctví a kompenzaci diabetu a hypertenze.

Terapie záchvatů stabilní anginy pectoris

Používají se **nitráty**, nejčastěji ve formě sublinguálního spreje nebo sublinguálních tablet. Tato léčiva nezlepšují prognózu ani dobu dožití, ale významně ulevují od bolestí.

Terapie akutních koronárních syndromů

Termín „akutní koronární syndromy“ zahrnuje akutní infarkt myokardu a nestabilní anginu pectoris. U těchto stavů používáme ještě v přednemocniční péči **nitráty**. Pokud bolesti do pěti minut neustupují, podáme nemocnému **500 mg kyseliny acetylsalicylové** (nejlépe rozžvýkat pro rychlejší vstřebání) a zavoláme RZP. Tento postup je velmi vhodné si zapamatovat. Jedná se o první pomoc, která je snadno dostupná (tablety s kyselinou acetylsalicylovou má většina lidí běžně doma a jsou volně prodejné v každé lékárně), nedá se na ní nic pokazit a může pro výsledný stav pacienta co do rozsahu případné nekrózy srdečního svalu znamenat velký rozdíl.

Při následném ošetření se podávají další antiagregancia (**kyselina acetylsalicylová** nebo **klopidogrel**) a analgetika pro tlumení bolesti (**silné opioidy**, morfin nebo fentanyl). Podle doprovodných potíží se podávají například anxiolytika, diuretika při městnání, atropin při

bradykardii, betablokátory při tachykardii, doplňují se tekutiny krystaloidními roztoky nebo se podává kyslík.

Terapie chronické ICHS

Pro dlouhodobou terapii se jako lék volby doporučují **beta-blokátory**, případně **blokátory vápníkových kanálů**. Dále se podávají antiagregancia (nejčastěji **kyselina acetylsalicylová**), antihypertenziva (**ACE-inhibitory**) a antiaterogenně působící **statiny**.

V některých případech se používá **ivabradin**. Jedná se o látku selektivně působící na pacemakerové buňky v sinoatriálním uzlu, jeho účinek je čistě negativně chronotropní.

Zástupcem nové skupiny antianginózních látek, tzv. metabolických modulátorů, je **trimetazidin**. Zefektivňuje metabolismus kardiomyocytů a tím snižuje jejich spotřebu kyslíku.

5.7 Léčiva srdečního selhání

Jako srdeční selhání označujeme stav, kdy srdce není schopno pokrýt metabolické potřeby tkání. Je charakterizován souborem různých symptomů, např. dušnost, městnání tekutin, otoky a intolerance fyzického zatížení.

S ohledem na rychlost rozvoje onemocnění a přesné patofyziologické procesy, které k němu vedou, rozlišujeme **akutní (ASS) a chronické srdeční selhání (CSS)**. ASS vzniká nejčastěji v důsledku akutního koronárního syndromu (např. akutního infarktu myokardu) nebo srdečních vad. CSS vzniká nejčastěji jako následek ischemické choroby srdeční s hypertenzí a u mladších lidí je nejčastější příčinou dilatační kardiomyopatie. Dalšími rizikovými faktory jsou diabetes mellitus, obezita a vyšší věk pacienta.

Na počátku onemocnění stojí srdeční dysfunkce, abnormita funkce srdce. V reakci na zvýšené zatížení začne srdeční sval hypertrofovat a bytnět (mluvíme také o remodelaci). Tento kompenzační mechanismus však zároveň celou situaci zhoršuje, protože ztlustění myokardu zhoršuje průtok krve koronárními cévami a vlásečnicemi a srdeční sval začíná trpět ischemií. Neléčené onemocnění postupně progreduje do stavu, kdy pacient začne pociťovat příznaky, poté mluvíme o **manifestním srdečním selhání**.

Léčba srdečního selhání se sestává z režimových opatření, farmakoterapie a chirurgické terapie (např. implantace kardiostimulátoru nebo transplantace srdce). Farmakoterapie srdečního selhání je kombinovaná a soustřeďuje se na zvládnutí jednotlivých patofyziologických procesů, které se u něj uplatňují.

Akutní srdeční selhání se řeší neodkladně a s ohledem na vyvolávající příčinu. Ke snížení srdeční zátěže používáme **furosemid, beta-blokátory** nebo **ACE-inhibitory**. U velmi vážného městnavého selhávání ulevujeme srdci **nitráty**. K tlumení případných bolestí se používají **silné opioidy**, například morfin nebo fentanyl.

Pokud stav přechází do šoku, snahou je udržet dostatečný systolický tlak a zároveň zesílit kontraktilitu myokardu. Používáme sympatomimetika **dobutamin, dopamin** nebo **noradrenalin**, možno je také použít moderní léčivo **levosimendan**.

V rámci léčby **chronického srdečního selhání** je nezbytná úprava životního stylu pacienta: vyhýbání se zátěžovým a stresovým situacím, snížení tělesné hmotnosti, kompenzace diabetu, redukční či neslaná dieta a případně lehký kondiční trénink. Samozřejmostí je nekuřáctví.

Ve farmakoterapii jsou lékem volby **ACE-inhibitory** (případně **sartany**). Dále podáváme **beta-blokátory**, při městnání tekutin **diuretika**. U remodelačních změn je obzvláště výhodný **spironolakton**. Jako sekundární prevenci u pacientů s ischemickou chorobou srdeční

podáváme antiagregancia, nejčastěji **kyselinu acetylsalicylovou**. Lékem volby u dyslipidemií jsou **statiny**. U pokročilých stadií onemocnění se podává **digoxin**.

5.8 Terapie anémií a poruch krvetvorby

Anémie je chorobný stav charakterizovaný **sníženým množstvím cirkulujícího hemoglobinu** (Hb) pod dolní hranici jeho fyziologických hodnot, které jsou dány pro určitý věk a pohlaví. Onemocnění vzniká z nejrůznějších příčin a pro cílenou terapii je vždy nutné nejprve vyvolávající příčinu odhalit. Někdy se také stává, že anémie je pouze sekundárním projevem jiného závažného onemocnění, jehož kompenzací se může stabilizovat také koncentrace hemoglobinu v krvi. Při diagnostice onemocnění se zjišťuje nejen celkový počet erytrocytů (u všech anémií nemusí být snížen), ale i jejich velikost a tvar. Dalším významným parametrem krevního obrazu je přítomnost a počet retikulocytů nebo erytoblastů (vývojových stadií erytrocytů).

Ke společným příznakům, které jsou přítomny u většiny anémií, patří např. únava, spavost, palpitace, dušnost, bolest hlavy a bledost kůže i sklér. U dětí se anemie může projevit také poruchami chování a neprospíváním ve škole. Specifickou skupinou jsou alkoholici, zejména pijáci tvrdého alkoholu (pivo obsahuje vitamíny skupiny B, což na nějakou dobu popíjení oddaluje nástup anémie), u kterých se objevují anemie z nedostatku vitaminů nebo z krevní ztráty při krvácení do trávicího traktu.

Anémie lze dělit podle různých kritérií, např. často používané je dělení dle středního objemu erytrocytů (MCV - Mean Corpuscular Volume) na makrocytární, normocytární a mikrocytární. Další typ dělení je podle obsahu hemoglobinu v erytrocytu na hypochromní, normochromní a hyperchromní. Nejčastěji se však dělí dle etiopatogeneze na **anémie z krevních ztrát** (posthemoragická anémie), **anémie ze zvýšené destrukce erytrocytů** (hemolytické anémie) a **anémie z poruchy krvetvorby** (perniciózní, sideropenická anémie, hematologické malignity, anémie chronických nemocí, anémie vzniklé na podkladě onemocnění ledvin). Nejčastější anémií vůbec je anémie z nedostatku železa, na druhém místě je anémie u chronických onemocnění.

Tento text si neklade za cíl osvětlit kompletně velmi složitou problematiku anemií, ale bude se dále věnovat pouze několika častým typům anémií vzniklých na podkladě poruchy krvetvorby, které jsou řešitelné farmakologicky doplněním chybějících nutrientů nebo stimulací tvorby krevních buněk v kostní dřeni. V případě život ohrožujícího nedostatku hemoglobinu je možno akutně přistoupit k transfúzní léčbě (orientačně při hemoglobinu pod 70 - 80 g/l a vždy dle klinického stavu).

5.8.1 Anémie z nedostatku stavebních substancí

5.8.1.1 Anémie z nedostatku železa

Jedná se o jednu z nejčastěji se vyskytujících anémii v našich podmínkách, označuje se také jako sideropenická anémie. Hlavními důvody nedostatku železa jsou jeho snížený dietní příjem (vegetariáni, hladovění apod.), porucha jeho vstřebávání (celiakie, atrofická gastritida apod.) a zvýšené krevní ztráty (opakované těhotenství, jícnové varixy, meléna apod.). Kromě typických anemických symptomů se u pacienta deficit železa projevuje i v neuromuskulárním systému a tkáních epitelu (konkávní nehty, pálení jazyka apod.).

V důsledku nedostatku stavebního kamene pro tvorbu hemoglobinu jsou vznikající erythrocyty malé (tzv. mikrocyty) a obsahují málo hemoglobinu (hypochromní typ anémie). Nedostatek krevního barviva ovlivní také transport kyslíku v organismu, na což tělo reaguje stimulací erythropoézy a počet erythrocytů tedy může být vysoký. Pro tento typ anémie je tedy typická přítomnost velkého počtu mikrocytů s nízkým obsahem hemoglobinu a také nízký obsah sérového železa.

Základem farmakoterapie je suplementace železa a to buď ve formě perorální či parenterální. Perorální forma je vhodná u pacientů, kteří nemají problémy se vstřebáváním železa a obsahuje většinou **dvojmocné železo** (nepotřebuje pro svou absorpci žaludeční kyselinu chlorovodíkovou). Vzhledem k častým interakcím s jinými léčivy (např. s antacidy, tetracykliny a přípravky s obsahem vápníku) je doporučeno užívat tyto přípravky samostatně na lačno, popřípadě se 4 hodinovým odstupem od jiného léku. Přípravky s obsahem železa také není vhodné zapíjet mlékem, alkalickými minerálkami či černým a zeleným čajem, které také snižují jeho vstřebávání. Podávání perorálního železa je často spojeno s nežádoucími účinky, jako je např. zácpa nebo průjem, nechutenství, tlak v žaludku. K parenterální aplikaci se používají přípravky obsahující **trojmocné železo** a přistupuje se k nim v případě neúčinnosti či nemožnosti podání perorálních přípravků.

5.8.1.2 Anémie z nedostatku kyseliny listové a vitamínu B₁₂

Vitamín B₁₂ (cobalamin) je nezbytný kofaktor především při syntéze DNA a je také důležitý pro normální činnost nervových buněk. Kromě toho se účastní metabolismu kyseliny listové (vitaminu B₉), proto se nedostatek těchto vitaminů často objevuje současně. Deficit může vznikat nejčastěji v důsledku malnutrice, malabsorbce nebo vlivem léků. Dospělý člověk má v játrech zásobu vitamínu B₁₂ na 5 – 10 let, proto se tento deficit rozvíjí pomalu, u kojenců je ale postup choroby mnohem rychlejší a může závažně ovlivnit vývoj dítěte (především nervové soustavy a mozku s možným trvalým postižením).

Specifický typ anémie, která vzniká poruchou vstřebávání vitamínu B₁₂, se označuje jako **perniciózní anémie** (perniciózní = zhoubná, dříve byla neléčitelná). Vzniká v důsledku nepřítomnosti tzv. vnitřního (Castlova) faktoru, který je secernován parietálními buňkami žaludku a je nezbytný pro tvorbu vstřebatelného komplexu s vitamínem B₁₂. Příčina tohoto onemocnění je autoimunitní, nebo může být způsobeno chronickým zánětem žaludeční sliznice u těžkých alkoholiků.

Kyselina listová i vitamín B₁₂ jsou nezbytné pro tvorbu purinových i pyrimidinových bází a tedy pro syntézu DNA. Poruchy při syntéze DNA se projeví sníženým počtem erytrocytů, zároveň se ale syntetizuje normální množství hemoglobinu. Proto vznikají erytrocyty o velkém objemu, tzv. makrocyty a velkém obsahu hemoglobinu (hyperchromní anemie). V krvi se objevují také tzv. megaloblasty, což jsou zvětšené vývojové prekurzory erytrocytů vyplavené z kostní dřeně. Anémie je tedy charakterizována přítomností makrocytů a megaloblastů v periferní krvi a nižším celkovým obsahem hemoglobinu v plazmě. U pacientů se projevuje únavou, slabostí, parestézií horních i dolních končetin, záněty v ústech, neuropatiemi apod.

Farmakoterapie tohoto typu anémie se provádí suplementací chybějících výživových složek. Po aplikaci samotné kyseliny listové by mohlo dojít k úpravě krevního obrazu, ale nedošlo by k zmírnění neurologických symptomů, způsobených deficitem vitamínu B₁₂. Kyselina listová ani vitamín B₁₂ by se neměly podávat u nádorových onemocnění.

Cyanocobalamin používaný k substituci chybějícího cobalaminu podáváme parenterálně (většinou *i.m.*) do doby, než se pacientovi upraví krevní obraz. Cyanocobalamin je proléčivo, které se významně ukládá v játrech, přebytek je vylučován močí a část vylučovaná z organismu žlučí podléhá enterohepatálnímu cyklu. V případě perniciózní anémie se v aplikaci cyanocobalaminu pokračuje po celý zbytek pacientova života.

Kyselina listová lze podávat perorálně a u závažných stavů i parenterálně. Kumuluje se a metabolizuje se v játrech a podléhá enterohepatálnímu cyklu. Při jejím podávání se neobjevují žádné závažné nežádoucí účinky. Často se kyselina listová podává před plánovaným otěhotněním a během těhotenství pro prevenci jejího nedostatku a zabránění rozvoji defektu plodu (zvýšené požadavky na její množství z důvodu rychlého dělení buněk).

5.8.1.3 Anémie z nedostatku vitamínu B₆

Pyridoxin (vitamín B₆) je prekurzorem důležitého koenzymu pyridoxalfosfátu, který zodpovídá za inkorporaci železa do porfyrinu a tím tedy za tvorbu hemoglobinu. Při deficienci tohoto vitamínu dochází k nahromadění železa v mitochondriích vyvíjejícího se erytrocytu a ke vzniku tzv. sideroblastů. Další příčiny vzniku sideroblastické anemie zahrnují vrozené abnormality nebo hematologická maligní onemocnění (nejčastěji akutní myeloidní leukemie).

V případě prostého nedostatku pyridoxinu jsou kromě obecných příznaků anémie přítomny i symptomy spojené s přetížením organismu v důsledku hromadění nevyužitého železa. Nejzávažnější manifestací jsou pak srdeční poruchy, např. arytmie. Nedostatek pyridoxinu může být vrozený nebo získaný, nejčastěji pak vlivem alkoholismu nebo léků (např. ze skupiny antituberkulotik). K farmakoterapii této anémie se používá perorálně nebo parenterálně podávaný pyridoxin.

5.8.2 Poruchy tvorby erytrocytů bez karence nutrientů

Hematopoéza (krvetvorba) je pod kontrolou řady růstových faktorů, které se podílí na diferenciaci buněk jednotlivých krevních řad a tedy i krevních elementů (erytrocytů, neutrofilů, bazofilů atd.). Růstové faktory se vážou na specifické receptory exprimované na povrchu hematopoetických prekurzorů a tím je dána specifická jejich působení. Mezi hematopoetické faktory patří např. interleukiny, erythropoetin, trombopoetin, GM-CSF (granulocytární a makrofágové kolonie stimulující faktor), G-CSF (granulocytární kolonie stimulující faktor) a řada dalších.

Porucha na úrovni hematopoézy může vést k rozvoji nejrůznějších závažných patologických stavů. Do této skupiny onemocnění lze zařadit například velmi častou **anémii u chronických onemocnění**, která je sekundární a objevuje se u vleklých zánětlivých nebo autoimunitních onemocnění nebo nádorů. Zpravidla nereaguje na standardní antianemickou léčbu. Zásoby železa v organismu jsou normální, ale železo není využíváno správně. Dalším příkladem je **dřeňový útlum**, kdy dochází k těžké poruše kostní dřeně, postiženy mohou být všechny tři krevní řady nebo pouze řada červená. Anémie také doprovázejí **hematologické malignity** (leukémie, myelodysplastický syndrom a další).

Terapie těchto onemocnění je komplikovaná. Zahrnuje léčbu případného původního onemocnění, stimulaci krvetvorby hematopoetickými faktory a v závažných případech transfúzi erytrocytární masy.

Erythropoetin je růstový faktor, který je nutný pro proliferaci a vyžívání erytrocytů. Fyziologicky je syntetizován juxtaglomerulárními buňkami ledvin, proto právě ledvinná onemocnění mohou být doprovázena nedostatečnou erythropoézou. V klinické praxi lze využít rekombinantní erythropoetin (**epoetin**) k terapii anémií doprovázející chronické choroby, např. u renálního chronického selhání, u pacientů absolvujících chemoterapii, u chronických infekcí, či k urychlení obnovy kostní dřeně po její transplantaci. Podává se parenterálně a k jeho nežádoucím účinkům patří zvýšení krevního tlaku, příznaky podobné chřipce, hluboká žilní trombóza a další.

Následující preparáty se nepoužívají pro terapii anémií, avšak pro úplnost je zmíníme. **G-CSF** (granulocytární kolonie stimulující faktor) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. V současnosti jsou v České republice registrovány přípravky obsahující rekombinantní technologii připravený G-CSF, a to **filgrastim**, **pegfilgrastim** nebo **lipegfilgrastim**. Jejich hlavní indikací je snížení neutropenie, která se vyskytuje především u pacientů léčených cytotoxickými chemoterapeutiky a u pacientů s pokročilou infekcí HIV. Ke stimulaci tvorby krevních destiček jsou registrovány přípravky obsahující analoga trombopoetinu, **eltrombopag** a **romiplostim**.

6 Léčiva onemocnění gastrointestinálního traktu

6.1 Léčiva používaná k terapii gastroduodenálního peptického vředu (antiulceróza)

Vředová choroba žaludku a duodena patří mezi velmi časté onemocnění, které je většinou chronické a mnohdy recidivující. Podle lokalizace můžeme vředové léze dělit na žaludeční a duodenální a podle etiologie vzniku je můžeme dělit na primární (infekce *Helicobacter pylori* jako hlavní faktor) a sekundární (např. stresové, polékové a endokrinní). Podkladem tohoto onemocnění je defekt sliznice žaludku a duodena. Za normálních podmínek je sliznice intaktní a je chráněna před agresivními faktory, především tvořícím se hlenem a bikarbonáty, které jsou secernovány epiteliálními buňkami, a místní tvorbou prostaglandinů a NO. K poškození sliznice dochází v důsledku nerovnováhy mezi protektivními a agresivními faktory (např. HCl, *Helicobacter pylori*, NSAIDs, alkohol, kofein a nikotin), které na ni působí. Důležité je zjistit, zdali příčina onemocnění nesouvisí se stávajícími návyky pacienta (nadměrná konzumace látek dráždivých žaludeční sliznici) a pokud ano, tak se je pokusit změnit. Jestliže se nepodaří touto cestou chorobu ovlivnit, lze přistoupit k farmakoterapii, jejímž cílem je podpořit protektivní faktory.

Dle mechanismu účinku lze antiulceróza rozdělit na látky snižující sekreci HCl (inhibitory protonové pumpy, H₂ antihistaminika, selektivní parasimpatolytika), na látky neutralizující již vytvořenou HCl (antacida) a na látky ochraňující gastroduodenální sliznici. Častou příčinou vzniku ulcerací je *Helicobacter pylori*, což je gram-negativní bakterie, která osídluje žaludeční sliznici, vyvolává různé trávicí obtíže, časem až gastritidy. Díky své schopnosti produkovat zásadité látky (např. amoniak) odolává kyselému působení žaludečních kyselin. Podmínkou trvalého vyléčení pacienta (zhojení peptického vředu) je eradikace této bakterie pomocí kombinované léčby (většinou inhibitor protonové pumpy a antibiotika).

6.1.1 Inhibitory protonové pumpy (PPI)

Inhibitory protonové pumpy jsou skupina léčiv, které potlačují tvorbu HCl tím, že specificky ireverzibilně blokují enzym H⁺/K⁺-ATPázu (tzv. protonovou pumpu). Inaktivací tohoto enzymu, který se nachází na luminální straně parietálních (krycích) buněk žaludeční sliznice, dochází k inhibici transportu H⁺ iontů do žaludeční šťávy a tím pádem nedochází k tvorbě HCl. Tato léčiva tak blokují bazální i stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny a to nezávisle na typu podnětu. Jejich účinek je závislý na dávce a i když biologický poločas PPI je kolem 1 hodiny, díky ireverzibilní vazbě účinek trvá déle (tzn. do té doby, než se vytvoří nové molekuly protonové pumpy) a obvykle jsou podávány 1x denně. PPI jsou podávány ve formě prolečiv (aktivují se na své účinné metabolity až v kyselém prostředí parietálních buněk) a mají povahu slabých bází. Pro dosažení potřebného efektu se musí dopravit do parietálních buněk v nezměněné formě, proto se při perorálním podání využívá léková forma s acidorezistentní úpravou, která umožňuje vstřebání především v tenkém střevě. Při stavech akutního krvácení

do horní části trávicího traktu, nebo pokud pacient nemůže přijímat léky *per os*, lze využít intravenózní aplikace.

Prvním PPI zavedeným do praxe a také stále používaným je **omeprazol**. Mezi další používané látky patří **lansoprazol**, **pantoprazol**, **esomeprazol** a **rabeprazol**. Všechny PPI se ve velké míře vážou na plazmatické bílkoviny a rozdíly mezi nimi v klinické praxi jsou minimální. Většina z nich se alespoň částečně metabolizuje přes oxidativní systém cytochrom P450 (CYP). U omeprazolu a esomeprazolu byl potvrzen inhibiční vliv především na izoenzym CYP2C19, což zvyšuje riziko klinicky závažných interakcí (nebezpečí vzniku interakcí s jinými současně podanými léčivými). Výhodou rabeprazolu, který byl v ČR registrován poměrně nedávno, je, že jeho metabolismus probíhá především neenzymatickou cestou a jen minoritně cestou enzymatickou (přes CYP) a blokuje protonovou pumpu rychleji než ostatní zástupci.

Mezi hlavní indikace PPI patří refluxní ezofagitida, gastropatie z nesteroidních antiflogistik, sekundární peptické vředy, součást eradikace *Helicobacter pylori* při vředové chorobě a Zollinger-Ellisonův syndrom. PPI jsou poměrně dobře snášeny dospělými i dětmi, většinou jsou popisovány jen mírné nežádoucí účinky, jako jsou např. dyspeptické potíže, bolest hlavy, nevolnost a zvracení. Vzácně se pak mohou objevit poruchy krvetvorby či zraku (neostré vidění). V současné době jsou PPI lékem volby v terapii peptických vředů a zatlačily do pozadí některé z dále zmiňovaných látek.

6.1.2 H₂-antihistaminika

H₂-antihistaminika patří mezi další skupinu potlačující sekreci HCl a to tak, že působí specificky jako kompetitivní antagonisté na H₂-receptorech v parietálních buňkách žaludeční sliznice.

Jako první ze skupiny byl do praxe zaveden **cimetidin**, který díky svým závažným nežádoucím účinkům (hlavně antiandrogenním, např. gynekomastie u mužů) byl brzy z trhu stažen. Následně se objevily další strukturně podobné látky **ranitidin** (několikrát účinnější než cimetidin) a **famotidin** (dlouhodobější účinek než ranitidin), které již vykazovaly bezpečnější profil a jsou stále používány. Mezi další látky u nás však neregistrované patří např. **nizatidin** a **roxatidin**.

Léčiva se podávají především *per os* (možné i parenterálně) a novější látky na rozdíl od cimetidinu (silný inhibitor CYP) ovlivňují CYP pouze minimálně a mají vyšší antisekreční účinnost. Nežádoucí účinky se vyskytují pouze vzácně a jsou spíše mírného charakteru např. bolest hlavy, nevolnost, zácpa, průjem apod. Lze je využít k terapii stejných onemocnění jako PPI, nicméně nedosahují takové účinnosti a v klinické praxi jsou zatlačeny do pozadí. Jejich výhodou zůstává nižší cena.

6.1.3 Selektivní parasymptolytika

Skupina léčiv, která se dnes již k dosažení snížené tvorby HCl příliš nevyužívá. Jediným zástupcem, této skupiny je **pirenzepin**, který působí jako kompetitivní antagonist na M_1 -receptorech lokalizovaných na parakrinních buňkách (uvolňující histamin). Má nižší účinnost než výše zmíněné předchozí skupiny a také výskyt typických anticholinergních nežádoucích účinků je důvodem, proč se v terapii již nepoužívá (v ČR není registrovaný žádný přípravek).

6.1.4 Antacida

Tyto látky mají povahu slabých zásad a jejich účinek spočívá v neutralizaci již vytvořené HCl. Dochází tak ke zvýšení pH v žaludku, což ovlivňuje nejenom tvorbu pepsinu, ale i absorpci současně podaných léčiv, mohou tvořit i nevstřebatelné komplexy s některými léčivy (nutný časový rozestup 2 až více hodin). Jejich účinek nastupuje rychle, avšak je krátkodobý, proto je nutná častější aplikace (např. až 6-8x denně). Využívají se především k terapii nezávažných obtíží, jako je pyróza, dyspepsie spojené s hyperaciditou a lehké formy refluxní ezofagitidy.

Antacida jsou léčiva se symptomatickým účinkem, která se dnes již při terapii peptických vředů nepoužívají. Jsou obecně doporučována pouze ke krátkodobému použití, protože při použití dlouhodobém může docházet ke vstřebávání iontů (např. Na^+ , Mg^{2+} a Ca^{2+}) a tím ke zvýšení jejich koncentrace v krvi. Dle účinku lze antacida rozdělit na systémová a lokální (nesystémová).

Systémová antacida

Mezi systémová antacida, která se vstřebávají, řadíme **$NaHCO_3$** (jedlá soda, soda bikarbona), jež neutralizuje HCl velice rychle, ale za vzniku CO_2 , který pacienty často dráždí a může způsobovat hypersekreci žaludečních šťáv.

Lokální antacida

Mezi lokální antacida, která se vstřebávají pouze minimálně, patří **$CaCO_3$, $MgCO_3$, $Mg(OH)_2$, $Al(OH)_3$, $Mg_2(SiO_3)_3$** a **hydrotalcit**. $CaCO_3$ se vstřebává ze všech nejvíce (asi desetina z podané dávky) a někdy je řazen i mezi systémová antacida. $Al(OH)_3$ kromě výše zmíněného vytváří ochrannou vrstvu na sliznici. $Mg_2(SiO_3)_3$ uvolňuje SiO_2 , který je schopen vázat HCl i pepsin a vytvářet ochrannou vrstvu na sliznici a hydrotalcit (hydrát uhličitanu hlinitohořečnatého) má prodloužený účinek díky tvorbě mřížkovité struktury. Velmi často se v praxi objevují přípravky obsahující více antacid dohromady. Výhodné je kombinovat hořečnaté a hlinité ionty z důvodu zabránění zažívacích obtíží (Mg^{2+} působí projímavě a Al^{3+} působí obstipačně).

6.1.5 Látky ochraňující gastroduodenální sliznici

Do této skupiny patří látky různé chemické struktury s lokálním mukoprotektivním vlivem na gastroduodenální sliznici. Používají se k léčbě refluxní ezofagitidy a peptického vředu a mohou být podávány i jako profylaxe před jeho relapsem.

Sukralfát je hlinitá sůl oktasulfátu sacharózy, který vytváří ochrannou vrstvu v místě vředu z proteinů nekrotické tkáně a brání tak působení agresivních vlivů. Navíc stimuluje tvorbu cytoprotektivně působících prostaglandinů, příznivě ovlivňuje krevní průtok kapilárami sliznice, čímž urychluje hojení vředu. Pro jeho působení je nutné kyselé prostředí, proto se podává na lačno a kombinace s látkami z výše uvedených skupin není vhodná. Mezi hlavní nežádoucí účinky sukralfátu patří zácpa a dyspepsie, u pacientů s poruchou ledvin může docházet ke kumulaci Al^{3+} iontů a při jeho současném podání s některými látkami může snižovat jejich absorpci (např. tetracyklinu a digoxinu).

Soli bizmutu (citronan a salicylan bizmutitý) reagují s proteiny na spodině vředu a takto vzniklé komplexy vytvářejí protektivní vrstvu. Kromě tohoto účinku stejně jako sukralfát stimuluje sekreci endogenních prostaglandinů. Prokázány jsou také jeho pozitivní účinky při eradikaci *H. pylori*, působí antibakteriálně (přesný mechanismus není znám), jeho působení však k vymýcení bakterie nestačí a podává se v kombinaci s antibiotiky či chemoterapeutiky (momentálně registrovaný přípravek s metronidazolem a tetracyklinem). Při terapii se může objevit změna barvy jazyka a stolice (černá).

Alginát je látka rostlinného původu, která je při nízkém pH schopna tvořit viskózní gel, který plave na hladině žaludečního obsahu. Tuto vlastnost lze dobře využít při terapii refluxní ezofagitidy, kdy se do jícnu dostává obsah s neutrálním a ne kyselým pH. Často se kombinuje s antacidy.

Syntetické prostaglandiny (např. **misoprostol**, **enprostil**) stimující tvorbu ochranného hlenu a zlepšující prokrvení žaludeční sliznice jsou skupinou léčiv, která u nás stále nejsou v této indikaci registrovaná. Jsou kontraindikovány v graviditě (kvůli abortivnímu účinku) a také se velmi často vyskytují nežádoucí účinky a to nejčastěji v podobě bolestí břicha a průjmů. V zahraničí se využívají především k prevenci vzniku vředů při dlouhodobé terapii NSAIDs.

6.1.6 Eradikace *Helicobacter pylori*

Jak známo, peptické vředy jsou často recidivujícím onemocněním, kde častou příčinou těchto recidiv bývá přítomnost bakterie *Helicobacter pylori*. Pro úplné vyléčení pacienta je nutné diagnostikovat přítomnost bakterie (invazivně či neinvazivně) a zajistit její vymýcení, což následně snižuje počty recidiv až na 0-10 %.

K eradikaci *H. pylori* se využívá trojkombinační terapie, která se podává po dobu asi 7 dnů. Hlavní místo zde mají **PPI**, ke kterým se přidávají **dvě antibiotika** (např. amoxicilin, klaritromycin), popřípadě se jedno antibiotikum může nahradit protiinfekčním **chemoterapeutikem** (např. metronidazolem). Pokud je třeba, lze do kombinace zařadit i **solí bizmutu**.

6.2 Prokinetika

Mezi prokinetika jsou řazeny látky, které zvyšují motilitu trávicího traktu stimulací hladké svaloviny GIT (různými mechanismy). Dochází tak ke zvýšenému vyprazdňování žaludku i k zintenzivnění peristaltiky jícnu a tenkého střeva (zlepšení gastroduodenální koordinace). V praxi využívané látky ovlivňují buď dopaminergní (antagonisté D₂ receptorů) nebo serotoninergní systém (agonisté 5-HT₄ receptorů), anebo mají komplexnější účinky (působí na více systémů).

Jejich indikací je především soubor dyspeptických problémů spojených s opožděným vyprazdňováním žaludku (např. pocit plného žaludku, říhání, flatulence, pálení žáhy, nauzea a zvracení) a gastroezofageální reflux. Většina z nich má také antiemetický účinek zprostředkovaný pravděpodobně blokadou D₂ receptorů v chemorecepční zóně ležící v area postrema (v blízkosti centra pro zvracení), která se nachází mimo hematoencefalitickou bariéru (HEB).

Metoklopramid působí jako antagonist D₂ receptorů i jako agonista 5-HT₄ receptorů (dochází k uvolnění acetylcholinu, který stimuluje motilitu GIT). Zvyšuje tonus dolního jícnového svěrače a tím brání gastroezofageálnímu refluxu. Vzhledem k tomu, že prochází HEB má kromě periferních i systémové účinky, které mohou vést k rozvoji extrapyramidové poruchy (je reverzibilní). K dalším nežádoucím účinkům, které se mohou objevit při dlouhodobé terapii, patří zvýšená hladina prolaktinu.

Domperidon působí také antagonisticky na D₂ receptorech, ale na rozdíl od metoklopramidu prochází HEB minimálně a tudíž nezpůsobuje centrální nežádoucí účinky. Způsobuje však také uvolnění prolaktinu z hypofýzy.

Itoprid je nejnovější u nás používanou látkou ze skupiny prokinetik. Kromě antagonistického působení na D₂ receptory má nepřímé cholinomimetické účinky způsobené blokadou acetylcholinesterázy. Pouze zřídka u něj dochází ke zvýšení hladin prolaktinu. Všechny látky se podávají nejlépe 15-30 minut před jídlem.

Jako prokinetikum se dříve hojně využíval i **cisaprid** (agonista 5-HT₄ receptorů), který se však pro své závažné nežádoucí účinky dnes již v klinické praxi nevyužívá (prodlužoval QT interval).

6.3 Spasmolytika GIT

Mezi spasmolytika řadíme různorodé látky, jejichž společným znakem je schopnost uvolňovat spazmy hladké svaloviny GIT. Jedná se o léčiva indikována jak v akutních stavech (koliky hladkých svalů - střevní, biliární a renální) tak i k terapii chronických onemocnění spojených s hyperkinézi a s hypertonií zažívacího traktu (např. dráždivý tračník). Některá z nich se mohou využívat k uvolnění spazmů před diagnostickým či terapeutickým výkonem (v oblasti digestivní endoskopie).

Dle mechanismu účinku můžeme spasmolytika rozdělit na **neurotropní** (účinkují prostřednictvím VNS) a **myotropní** (přímé ovlivnění buněk hladkého svalstva). K navození spolehlivé spasmolýzy se někdy látky z těchto skupin kombinují (kontraindikace paralytický ileus). Velmi často se také spasmolytika podávají společně s analgetiky (především s metamizolem, kodeinem a paracetamolem). Tato kombinace se označuje názvem spasmooanalgetika.

6.3.1 Neurotropní spasmolytika

Terapeuticky se využívají látky ze skupiny antagonistů M receptorů (viz 2.2.3 Parasympatolytika). Mezi parasympatolytika používaná jako spasmolytika GIT patří **atropin**, další látky (**tolterodin**, **tropium**, **oxybutinin**, **solifenacin**, **darifenacin**) působící spíše uroselektivně se používají např. k terapii inkontinence, či léčbě zvýšené frekvence močení.

Atropin, který díky své struktuře prochází HEB vykazuje i řadu centrálních nežádoucích účinků. Udává se, že působí spasmolyticky na hladké svalstvo GIT, ale na Oddiho svěrač a svěrač močové trubice působí paradoxně spasmogenně. Aplikuje se podkožně nebo nitrosvalově, většinou v kombinaci s papaverinem (viz níže).

Mezi další používané látky patří **butylskopolamin**, který obsahuje ve své struktuře kvarterní dusík a proto nedochází k průniku přes HEB. Má spasmolytický účinek nejen na hladkou svalovinu gastrointestinálního, ale i urogenitálního a biliárního traktu. Podobně jako atropin vykazuje nežádoucí účinky typické pro tuto skupinu (pozor na pacienty s glaukomem, tachykardií apod.), ale v případě butylskopolaminu jsou mírnější.

Dalšími používanými léčivými jsou **otilonium** a **fenpiverin**, která působí spasmolyticky i na svěrače. Otilonium má komplexnější účinky (někdy řazen i mezi myotropní spasmolytika), protože kromě působení na muskarinové receptory působí i na receptory tachykininové a blokuje Ca^{2+} kanály. Fenpiverin bývá často kombinován s myotropními spasmolytiky a analgetiky, častá kombinace je fenpiverin, metamizol a pitofenon.

6.3.2 Myotropní spasmolytika

Myotropní (syn. muskulotropní) spasmolytika jsou léčiva působící přímo relaxačně na buňky hladké svaloviny a to různými mechanismy, bez zásadního vlivu na nervovou regulaci. Řadíme sem **papaverin** (alkaloid z opia) a látky od něj odvozené **drotaverin**, **alverin**, **mebeverin** a **pitofenon** (mnohonásobně účinnější).

Papaverin se dnes již v praxi samostatně, ani v kombinovaných přípravcích nepoužívá, ale jsou k dispozici přípravky s **drotaverinem**, který má daleko vyšší účinnost a méně nežádoucích účinků. Mechanismus účinku těchto dvou látek spočívá v inhibici fosfodiesterázy (PDE), což je enzym důležitý pro přeměnu cAMP na AMP. Vyšší koncentrace cAMP snižuje vstup Ca^{2+} iontů do buněk, mění distribuci vápníku mezi buňkami a mohou vyvolávat mírnou alosterickou blokádu kalciových kanálů.

Alverin je látka, která také inhibuje PDE, ale navíc blokuje Ca^{2+} kanály v buňkách hladké svaloviny. Dnes se využívá jeho kombinace s látkou **simetikon**, což je povrchově aktivní látka snižující tvorbu plynů a vytvářející silikonový film na sliznici trávicího traktu.

Mebeverin má také přímý účinek na hladkou svalovinu a to několika mechanismy, které nejsou plně objasněny. Pravděpodobně blokuje Na^+ a Ca^{2+} kanály bez anticholinergních účinků (vhodný zejména u dráždivého tračníku).

Pitofenon se dnes využívá pouze v kombinaci s jinými spasmolytiky a analgetiky, které lze využít i u spastické dysmenorey.

6.4 Antiemetika

Řadíme sem léčiva používaná k terapii nauzey a zvracení, ať již redukující, či úplně odstraňující příznaky. Látky s antiemetickým účinkem mají rozdílné mechanismy působení, což nejspíše souvisí s rozdílnými příčinami vzniku nauzey a emeze (bolest, chemoterapie, psychika, těhotenství, zrakový podnět a další). Léčiva jsou dostupná v různých lékových formách (tablety, čípky, injekce i infúze), což umožňuje vybrat vhodnou formu dle akutnosti případu.

Zvracení je obranný reflex organismu (vypuzení žaludečního obsahu). Jedná se o složitý a komplexní děj, kterého se účastní nejen hladká svalovina horní části trávicího ústrojí, ale i svalovina kosterní (především svaly břicha, bránice atd.). Na regulaci celého procesu se podílí tzv. **centrum pro zvracení** nacházející se v retikulární formaci prodloužené míchy, které na základně aferentních podnětů z různých míst (z GIT, koronárních cév, vágových ganglií, vestibulárního ústrojí, area postrema, aj.) následně koordinuje svaly podílející se na vlastním procesu emeze (pomocí eferentních drah).

V prodloužené míše se také nachází tzv. **chemorecepční spouštěcí zóna**, avšak v area postrema, kde je hematoencefalická bariéra relativně propustná, takže je vystavena emetogenním látkám nacházejícím se nejen v mozkomíšním moku, ale i v krvi. Přesné mechanismy, kterými dochází k působení na centrum pro zvracení, jsou velmi složité, nicméně důležitou skutečností je, že nejen v area postrema jsou přítomny receptory (dopaminergní, serotoninové, muskarinové, histaminové), jejichž ovlivněním můžeme zabránit emezi.

Podle toho, na jaký receptorový systém látka účinkuje, můžeme antiemetika rozdělit na následující skupiny.

6.4.1 Parasympatolytika

Jedinou látkou, využívající se jako antiemetikum a patřící do této skupiny, je **skopolamin** (u nás bohužel není registrován žádný HVLV). Jedná se o látku strukturně velmi podobnou atropinu (také má terciální dusík), která působí jako neselektivní antagonist na muskarinových receptorech jak na periférii, tak i v CNS, z čehož vyplývají i její nežádoucí účinky. Používá se hlavně k prevenci kinetóz a v zahraničí je dostupný především ve formě transdermálních terapeutických systémů aplikovatelných za ušní boltec.

6.4.2 H₁-antihistaminika

Jako antiemetika se používají některé látky z I. generace H₁-antihistaminik (viz 8.6.2.1 H₁ antihistaminika I. generace), které prostupují HEB a mají tedy kromě svých antialergických účinků (též antimuskarinových) i účinky centrální (sedativní, antiemetické). Tyto látky jsou indikovány především k profylaxi a terapii kinetóz, některá mají i antivertiginózní účinek a jsou

účinná v léčbě vestibulárních chorob (např. Meniérový). K terapii zvracení u onkologických pacientů jsou však jejich účinky nedostačující.

Moxastin (moxastin teoklát) je možné kombinovat s kofeinem, který mírní sedativní až hypnotické účinky moxastinu. Nicméně i tak má přípravek tlumivý účinek a není vhodný pro pacienty, kteří ke své práci vyžadují zvýšenou pozornost a schopnost soustředit se, např. při obsluze strojů: piloti letadel či řidiči. Lze jej podávat dětem od 2 let, přičemž právě u dětí a starších pacientů se může vyskytnout tzv. paradoxní reakce, kdy na místo očekávané sedace se dostaví excitace. Kromě výše zmíněných nežádoucích účinků se může objevit (zejména u starších pacientů) hypotenze a také typické anticholinergní účinky (např. sucho v ústech a retence moči).

Embramin má podobně jako moxastin antiemetické, antikinetózní i antivertiginózní účinky, ale nyní u nás není registrovaný žádný přípravek obsahující tuto látku.

Dimenhydrinát má obdobné účinky jako látky výše zmíněné, nicméně se používá především při kinetózách.

Promethazin vykazuje antagonistické účinky na více typů receptorů (cholinergní, histaminové, alfa-adrenergní a serotoninové), z čehož vyplývá jeho širší uplatnění, ale také více nežádoucích účinků. Promethazin kromě antiemetického účinku se používá např. i k terapii alergických reakcí.

6.4.3 Antagonisté D₂ receptorů

Do této skupiny patří látky z několika farmakologických skupin (některá neuroleptika a prokinetika), které spojuje mechanismus účinku. Tím je blokáda dopaminových D₂ receptorů v chemorecepční spouštěcí zóně.

Mezi antiemeticky účinná prokinetika patří již výše zmíněné látky, jakou je centrálně působící **metoklopramid** a **domperidon**, který prostupuje HEB minimálně a jeho antiemetický účinek je pravděpodobně zprostředkován kombinací periferního a částečného centrálního působení. Obě látky lze využít k profylaxi a terapii nevolnosti a zvracení vyvolané chemoterapií, radioterapií či akutní migrénou, domperidon lze využít také u nauzey a emezy způsobené léčivými (agonisty dopaminu), která se používají při léčbě Parkinsonovy choroby. K dosažení vhodného antiemetického účinku se musí často zvyšovat dávky, což v případě metoklopramidu vyvolává závažné nežádoucí účinky.

Itoprid vykazuje také antiemetické účinky blokadou D₂ receptoru v chemorecepční spouštěcí zóně.

Mezi nejčastěji antiemeticky používaná neuroleptika patří **thiethylperazin** a **droperidol**. Používají se především u těžkých forem emeze. Indikací přípravků s droperidolem je prevence a léčba postoperativní emeze. Thiethylperazin kromě blokády dopaminergních receptorů působí přímo i na centrum pro zvracení (pravděpodobně blokuje autonomní impulsy n. vagus) a lze ho využít k terapii závratí centrálního i vestibulárního původu, k potlačení a prevenci nauzey a zvracení po chirurgickém výkonu, při radioterapii, při gastrointestinálních onemocněních a další. Nežádoucí účinky těchto látek vyplývají hlavně z jejich centrálního působení (např. extrapyramidové příznaky, neklid, atd., viz 3.1.4 Léčiva poruch psychických integrací (antipsychotika)).

Další látky ze skupiny neuroleptik, které vykazují antiemetické účinky, jsou např. **haloperidol**, **prochlorperazin** a **perfenazin**.

6.4.4 Antagonisté 5-HT₃ receptorů (setrony)

Skupina léčiv, která inhibuje nejen 5-HT₃ receptory v chemorecepční spouštěcí zóně, ale blokuje tyto receptory i na periférii (zejména v GIT). Jejich zavedením do praxe nastal velký průlom v léčbě nauzey a emeze vyvolané protinádorovou chemoterapií a radioterapií (lze je použít i k prevenci pooperační nevolnosti a zvracení).

V klinické praxi se používá několik látek, které mají stejnou příponu -setron, z čehož je odvozen i název využívaný k označení celé této skupiny: setrony. Nejdéle používanou látkou je **ondansetron**, dále se u nás využívá např. **granisetron** (delší biologický poločas eliminace) a **palonosetron** (vysoce selektivní antagonist). Mezi nežádoucí účinky těchto látek patří především bolest hlavy a zácpa, případně průjem. Vzácně se může vyskytnout i hypotenze a prodloužení QT intervalu. Pokud je třeba dosáhnout výraznějšího antiemetického účinku, lze setrony kombinovat s glukokortikoidy, které jejich účinek potencují.

6.4.5 Antagonisté NK₁ receptorů

Novější skupina léčiv, která má zatím pouze jednoho klinicky používaného zástupce a tím je **aprepitant**. Aprepitant je vysoce selektivní antagonist NK₁ receptorů, které jsou vysoce exprimovány v mozku (prodloužená mícha) i na periférii (vágová zakončení). Agonistou na těchto receptorech je substance P (neuropeptid indukující zvracení), která se pravděpodobně uplatňuje v oddálené, chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení.

Díky odlišnému mechanismu účinku, lze aprepitant podávat nejen samostatně, ale i v kombinaci např. se setrony a glukokortikoidy. Tato trojkombinace se i klinicky využívá při vysoce emetogenní chemoterapii. Objevující se nežádoucí účinky nebývají důvodem k přerušení léčby. Jsou jimi např. zvýšená hladina alaninaminotransferázy, bolest hlavy, závratě

a slabost. Látka ovlivňuje CYP3A4 (inhibitor i induktor) a proto se musí dbát zvýšené pozornosti na případné interakce se současně podávanými léčivými.

6.4.6 Ostatní léčiva

Glukokortikoidy, kromě toho, že se využívá jejich synergistický účinek se setrony, vykazují vlastní antiemetický účinek (účinné hlavně u opožděného zvracení), jehož mechanismus není stále objasněn. V této indikaci používané glukokortikoidy jsou hlavně dexamethazon a methylprednisolon.

Benzodiazepiny nemají přímý antiemetogenní účinek, ale osvědčily se jako doplňující léčba u anxiety a u reflektorického zvracení.

Pro úplnost dodáváme, že antiemetogenní účinky mají vyšší dávky **pyridoxinu** (vitamin B₆), než jaké se podávají v běžně podávaných dávkách u hypovitaminózy. Také účinné látky (např. zingiberen a zingiberol) obsažené v oddenku zázvoru obecného (*Zingiber officinale*) jsou používány ke zmírnění nauzey a emeze, především jako volba u lehčích forem hyperemesis gravidarum.

6.5 Laxativa

Laxativa neboli projímadla jsou léčiva podporující a usnadňující vyprazdňování střevního obsahu. Používají se k terapii zácpy (zejména akutní), při bolestivých afekcích v konečníku, ale i před diagnostickými a chirurgickými výkony v tlustém střevě. Zácpa (obstipace), jako snížená frekvence vyprazdňování či namáhavá defekace, by měla být vnímána (hodnocena) individuálně jako změna oproti normálnímu rytmu (změna konzistence). Příčiny vzniku obstipace mohou být různé - ať již dietní chyba, nedostatečný pohyb, nedostatek tekutin, probíhající onemocnění nebo i nežádoucí účinky farmakoterapie (např. opioidní analgetika, antihistaminika, přípravky s obsahem železa apod.). V první řadě by měla být snaha zmírnit či odstranit zácpu nefarmakologicky, pomocí režimových opatření, a teprve poté přistoupit k terapii farmaky. Dle mechanismu účinku můžeme laxativa rozdělit na následující skupiny.

6.5.1 Objemová laxativa

Nestravitelné polysacharidy, které mají schopnost vázat na sebe vodu, bobtnají, tím zvětšují střevní obsah a reflexně stimulují peristaltiku. Pro správný efekt těchto látek je nutný dostatečný příjem tekutin, jinak může dojít k prohloubení obstipace. Přírodní polysacharidy obsahují **semena jitrocele indického** (*Plantago psyllium*), **lněná semínka**, **agar**, **tragant**, lze použít i stravu s vysokým obsahem vlákniny. Mezi semisyntetické látky lze pak zařadit **methylcelulózu**, **ethulózu** a **karboxymethylcelulózu**.

6.5.2 Salinická laxativa

Látky povahy solí silných kyselin a zásad, která se neresorbují střevní sliznicí, ale ionizují se a zůstávají v lumen střeva, kde na sebe váží vodu. K dostatečnému zvětšení střevního objemu je také nutný dobrý příjem tekutin. Lze sem zařadit **síran hořečnatý**, **síran sodný** (Glauberova sůl) a přírodní **minerální vody** (Šaratice, Zaječická hořká apod.). Tato skupina projímadel není vhodná u pacientů s poruchou ledvin a u srdečního selhání, protože může docházet k částečnému vstřebání Na^+ a Mg^{2+} iontů, ale i k velkým ztrátám elektrolytů.

6.5.3 Osmotická laxativa

Do této skupiny léčiv patří látky se stejným mechanismem účinku, jako mají salinická laxativa (často jsou řazena společně do jedné skupiny). Jedná se o cukerné alkoholy, které se ve střevním lumen nevstřebávají a působí zde jako osmoticky aktivní látky. Je to bezpečná skupina laxativ a lze je použít jak u dětí a starších pacientů, tak i u těhotných a kojících matek.

Laktulóza je disacharid (fruktóza a galaktóza), který se rozkládá v tlustém střevě vlivem bakteriální mikroflóry na jednoduché organické kyseliny (hlavně na kyselinu mléčnou). Snížené pH ve střevě způsobí zvýšení osmotického tlaku, což zapříčiní zvýšený obsah vody ve stolici a tím pádem i její zvětšený a změkčený objem. Laktulóza se podává perorálně ve formě

sirupu a projímavý účinek se většinou dostavuje do 24 až 48 hodin. Indikací jsou jednak habituální zácpa, změkčení stolice i jaterní encefalopatie (využívá se probiotický účinek laktulózy).

Glycerol se podává pouze per rectum ve formě čípků. Používá se k nácviu defekačního reflexu, u akutní intermitentní zácpy a také ho lze použít k usnadnění defekace během těhotenství a kojení.

Sorbitol a **macrogol 4000** jsou využívány (většinou ve formě rektálních nebo perorálních roztoků) k přípravě pacienta např. před endoskopickým či radiologickým vyšetřením či před chirurgickým výkonem v tlustém střevě.

6.5.4 Kontaktní (dráždivá) laxativa

Jsou sem řazeny látky přímo dráždivé sliznici tlustého střeva, čímž dojde i ke zvýšení jeho peristaltiky. Dochází také k zadržování vody a elektrolytů v lumen střeva, změkčí se stolice a stimuluje se defekace. Indikací těchto léčiv jsou především akutní zácpy.

Nesmí se používat dlouhodobě (ani ve vysokých dávkách), protože může docházet k vyvolání bolestivých křečí GIT, k dehydrataci, elektronové dysbalanci a hrozí riziko poškození hladké svaloviny střeva až jeho atonie. Podrážděnou sliznicí se mohou snadněji vstřebávat toxické látky, proto tato laxativa neindikujeme při otravách. Jejich účinek nastupuje za 6 až 8 hodin a jsou kontraindikovány u malých dětí, u zánětlivých onemocnění střev a nejsou doporučovány ani v těhotenství a při kojení.

Řazeny jsou sem rostliny obsahující účinné látky **atrachinony** - např. list a plod senny, šťáva aloe, kořen reвенě a také syntetická léčiva **bisacodyl** a **pikosulfát sodný**. Léčiva jsou na trhu k dispozici ve více aplikačních lékových formách, např. perorální kapky, tablety či rektální čípky.

6.5.6 Periferní antagonisté opioidních receptorů

Patří mezi nejnovější skupinu léčiv, která je určena k léčbě obstipace vyvolané opioidními analgetiky (pokud ostatní laxativa nejsou účinná). Jediným registrovaným zástupcem je **methylnaltrexon**, který působí jako selektivní antagonist na μ -receptorech a díky jeho struktuře neprochází HEB a působí na periférii. Podává se subkutánně ve formě injekčního roztoku dospělým nad 18 let.

6.6 Antidiaroika (obstipancia)

Antidiaroika jsou léčiva využívaná k terapii průjmů. Průjem (diarea), lze definovat jako časté vyprazdňování řídké a neformované stolice, ale opět je nutné individuální posouzení u každého jedince. Průjem může vzniknout z různých příčin, nutné je však mít na mysli, že u masivních a dlouhotrvajících průjmů může dojít až k ohrožení života díky dehydrataci a rozvratu vnitřního prostředí organismu (ztráty iontů, hlavně K⁺). Nejvíce ohroženými skupinami jsou pak malé děti a starší lidé (zvláště pak pokud jsou léčeni diuretiky, digoxinem apod.).

Různá příčina průjmu vyžaduje různou léčbu, ať již se jedná o alimentární chybu, střevní infekce, psychogenní či nežádoucími účinky léčiv vyvolaný průjem. Vhodnou farmakoterapii je nutné doplnit dostatečnou rehydratací (rehydratační roztoky, ať už HVLP či IPLP) a vhodnou výživou (např. piškoty, rýže, banány, mrkev). K preventivní a podpůrné léčbě se také využívají prebiotika a probiotika. Mezi antidiaroika patří látky s různými mechanismy účinků, podle nichž je rozdělujeme na následující skupiny.

6.6.1 Střevní adsorbencia

Látky s neselektivním účinkem, které jsou povrchově aktivní a díky tomu mají schopnost na sebe vázat plyny, toxické látky, ale i jiné látky (tvorba inaktivních komplexů). V organismu se nevstřebávají a po perorálním podání se vylučují stolicí. Vhodnou volbou jsou u většiny průjmů (alimentární chyba, otrava toxiny atd.) ale musejí být podávány v dostatečné dávce a s obezřetností kvůli případným interakcím současně podaných léčiv (nutný časový odstup).

Mezi adsorbencia patří aktivní uhlí a diosmektit. **Aktivní uhlí** (tzv. „živočišné uhlí“) je dostupné ve formě tablet. Lze ho podávat pacientům od 3 let věku a je vhodné si pamatovat, že barví stolicí do černa. K dispozici jsou i přípravky, ve kterých se aktivní uhlí kombinuje s bismutem (má adstringentní účinky) a thiosíranem sodným (má projímavé účinky). **Diosmektit** má díky své struktuře a vysoké plastické viskozitě i mukoprotektivní účinek a jeho podávání není většinou omezeno.

6.6.2 Střevní dezinficiencia

Látky s širokým antimikrobiálním působením, které se používají především k léčbě průjmů infekční etiologie (např. cestovatelských průjmů). Pokud se nedostaví jejich očekávaný účinek, většinou se jedná o závažnější infekční průjmy a je nutno přistoupit k antibiotické či chemoterapeutické léčbě podle typu původce.

Jediná volně prodejná látka je **cloroxin**. Má výrazné bakteriostatické ale i fungistatické a antiprotozoární vlastnosti. Neměl by ovlivňovat normální střevní flóru a lze ho podávat dětem nad 40 kg.

Nifuroxazid je indikován u akutních průjmů bakteriální povahy bez známek invaze. Nevykazuje systémové účinky, protože se z GIT nevstřebává a působí pouze lokálně na střevní stěnu.

Rifaximin lze použít na léčbu jak akutních, tak chronických průjmů způsobených jak G^+ , tak i G^- bakteriemi, či u průjmů vzniklých narušením rovnováhy střevní mikroflóry. Jeho výhodou je minimální vstřebání z GIT a mechanismus účinku spočívá v potlačení syntézy RNA.

6.6.3 Látky snižující peristaltiku (opioidy)

Skupina antidiaroidik, která potlačují průjem stimulací opioidních receptorů (hlavně μ) v trávicím ústrojí, čímž dochází ke snížení motility střeva. Léčiva této skupiny je vhodné podávat u průjmů neinfekčního původu (např. psychogenního) nebo tam, kde přetrvává průjem, i když je odstraněna jeho příčina. Látky snižující peristaltiku jsou kontraindikovány u infekčních průjmů (krvavá stolice, horečka), ulcerózní kolitidě a všude tam, kde by útlum peristaltiky znamenal závažné následky (např. toxický megakolon).

Volně prodejným léčivem tohoto typu je **loperamid**, který kromě výše uvedených účinků zvyšuje tonus análního svěrače a působí převážně selektivně na střevní stěnu.

Difenoxylát na rozdíl od loperamidu vykazuje vyšší riziko průniku do CNS (hlavně při vyšších dávkách), proto se při jeho užití mohou objevit nežádoucí účinky typické pro opioidy (8.3 Opioidní analgetika (anodyna)). To je také důvod, proč je jeho výdej vázaný na recept. Difenoxylát může být kombinován s atropinem, což umožňuje použití jeho nižších dávek.

6.6.4 Ostatní antidiaroidika

Racecadotril patří mezi nejnovější léčivo určené k terapii akutního průjmu. Působí antisekrecně (hlavně na střevo) tím, že blokuje enkefalinázu, což je enzym podílející se na hydrolýze exogenních i endogenních peptidů (např. enkefalinů). Racecadotril je možné podávat dospělým, kojencům (již od 3 měsíců) a dětem (doplněk k rehydrataci).

Cholestyramin patří mezi nevstřebatelné iontoměniče a kromě toho, že se využívá jako hypolipidemikum, jej lze využít také k terapii cholaretického průjmu.

Octreotid je syntetický derivát somatostatinu. Má jemu podobné farmakoterapeutické účinky, jen déle trvající. Lze ho použít ke zmírnění průjmů, např. u karcinoidních nádorů, glukagonomů a po jejunostomii.

Jako střevní adstringencia je možné označit látky přírodního původu, které v sobě obsahují **třísloviny** (černý čaj, plod borůvky, oddenek nátržníku apod.), které jsou nositelem protiprůjmového účinku. Mají schopnost denaturovat proteiny střevní stěny a vytvářet tak koagulační membránu zachycující mikroby a bránící nadměrné sekreci.

Eubiotika (synbiotika) jsou látky modulující střevní mikroflóru. Jedná se o směs prebiotik a probiotik. Správné složení střevního osídlení je důležité pro trávicí pochody, obranyschopnost organismu i např. k udržení střevní bariérové funkce.

Prebiotika jsou látky nestravitelné pro lidský organismus (pro eukaryotické buňky), ale jsou to substráty pro enzymy prokaryotických buněk mikroorganismů. Často se označují za potravu pro probiotika, kterým umožňují růst a množení. Mezi prebiotika řadíme např. oligosacharidy (laktulóza), polysacharidy, vlákninu a její štěpné produkty (pektiny, celulózu apod.) a vitaminy skupiny B.

Probiotika jsou kultury živých mikroorganismů, které mají příznivé vlivy na mikroflóru tlustého střeva. Používají se hlavně rody *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Saccharomyces*, které jednak ničí jiné nevhodné mikroorganismy, jednak tvoří substráty podílející se na regulaci střevních funkcí a také se podílí na enzymatickém štěpení potravy. Zdrojem probiotik mohou být kvalitní zakysané mléčné výrobky nebo volně prodejné přípravky, většinou ve formě tablet či perorálních roztoků. Jejich indikací jsou průjemy, meteorismus, zácpa, dyspepsie, syndrom dráždivého tračníku, prevence kolitidy a průjmů způsobených ATB a další.

7 Léčiva metabolických onemocnění a farmakologie endokrinního systému

7.1 Terapie diabetu mellitu

Diabetiků je v české společnosti asi 8 %. Z tohoto množství zaujímá inzulin-dependentní diabetes (diabetes 1. typu) asi 5 %, zatímco 94 % připadá na non-inzulin-dependentní formu (diabetes 2. typu) a zbytek zaujímají jiné formy, především sekundární diabetes.

Diabetes 1. typu je autoimunitním onemocněním spojeným s destrukcí β -buněk pankreatu, které se manifestuje především v dětském věku. Aktuálně je v ČR asi 1000 dětí do 15 let s diabetem 1. typu. Incidence diabetu 1. typu ve společnosti se v průběhu posledních 10 let nemění. Neustále ale přibývá dospělých nemocných s **diabetem 2. typu**, pro který je charakteristická rezistence periferních tkání k účinku inzulinu.

Diabetes typu **LADA** (latent autoimmune diabetes of adults) je formou diabetu 1. typu, který se rozvíjí až v dospělosti a mnohdy souvisí se zvratem imunitní reakce po prodělané virové infekci. Diabetes **MODY** (maturity onset diabetes of the young) označuje skupinu monogenně podmíněných diabetů. Toto onemocnění je autozomálně dominantně dědičné a vzniká na podkladě poruchy na úrovni regulačních systémů pankreatických β -buněk.

Gestační diabetes se objevuje ve 26-28. týdnu těhotenství a je způsoben hormonálními změnami. Navozená inzulinová rezistence komplikuje těhotenství, porod i stav novorozence (vysoká porodní hmotnost, infekce močových cest, poporodní hypoglykémie dítěte, novorozenecká žloutenka apod.). Pravděpodobně také predisponuje potomky matek s gestačním diabetem k poruchám glukózové tolerance v dospělosti.

Sekundární diabetes buď doprovází jiná onemocnění (chronická pankreatitida, Cushingova choroba) nebo je navozen léčivý (steroidní diabetes – glukokortikoidy).

Nekompenzovaný diabetes vede k rozvoji mikro- a makroangiopatií, které se manifestují především jako nefropatie, poruchy vidění a poruchy hojení ran. Rozvíjí se také neuropatie, která přispívá k rozvoji neuropatické bolesti a ke vzniku tzv. diabetické nohy. V roce 2011 v ČR žilo asi 10 tis. diabetiků s amputovanou končetinou.

7.1.1 Inzulinoterapie

První inzulin použitý experimentálně v terapii diabetu byl aplikován člověku teprve na počátku 20. století, v roce 1922. Do té doby byl diabetes 1. typu smrtelným onemocněním. Experimentálním „lékem“ byla látka izolovaná z pankreatické šťávy krav. Později se přečištěné **zvířecí inzuliny** staly běžnou součástí substituční léčby diabetu – získávaly se ze slinivek prasat a dobytka. Z hlediska struktury aminokyselin se ale tyto proteiny od lidského inzulinu liší, inzulin prasat je sice podobnější lidskému než inzulin hovězího dobytka, ale přesto není

strukturně identický. Právě tato odlišnost a nedokonalost purifikačních technik znamenaly komplikace léčby ve smyslu alergických reakcí a anafylaxií. V dnešní době jsou již k dispozici pouze **vysoce čisté humánní inzuliny a inzulínová analoga** vyrobená rekombinantními biotechnologickými metodami, které mají minimální riziko aktivace imunitního systému.

7.1.1.1 Účinky inzulínu

Inzulín se v organismu váže na inzulínový receptor, který má charakter membránového receptoru spojeného s tyrosinkinázovou aktivitou. Po jeho aktivaci dochází ke sledu reakcí vedoucích k anabolickému metabolismu – zvyšuje se transport glukózy a aminokyselin do buněk, zintenzivňuje se jejich utilizace, proteosyntéza a syntéza zásobního glykogenu, tvoří se triacylglyceroly (TAG) a naopak v útlumu jsou katabolické procesy jako β -oxidace a glykogenolýza a utlumena je také glukoneogeneze. Dochází tedy k poklesu glykémie.

Inzulín je aplikován nejčastěji s.c., v nemocniční péči také i.v. Subkutánní aplikaci si zajišťuje diabetik sám pomocí tzv. inzulínových per nebo je inzulín automaticky dávkován inzulínovou pumpou. Pacienti také sami v domácím prostředí provádějí self-monitoring glykémie z periferní krve pomocí glukometru a zjišťování glykosurie a ketonurie z moči diagnostickými proužky.

Nejčastějším nežádoucím účinkem inzulínoterapie je navození **hypoglykémie**. Snadno k tomu dochází např., pokud se diabetik z nějakého důvodu adekvátně nenají, má vyšší fyzickou aktivitu nebo horečnaté infekční onemocnění a nepřizpůsobí tomu dávku inzulínu. Závažné hypoglykémii a případnému kómatu předchází řada příznaků spojených s aktivací sympatiku (tachykardie, bledost, pocení, třes končetin) a parasimpatiku (hlad, nauzea) a také řada behaviorálních nebo neurologických příznaků (podrážděnost, agresivita, spavost, výskyt křečí, komatózní stavy). Je nutné pamatovat na to, že sympatolytika (především β -blokátory) mohou maskovat příznaky hypoglykémie a nemocný tak bez varování může krátce ztratit vědomí nebo přímo upadnout do kómatu (terapie kómatu viz dále).

Dalším možným nežádoucím účinkem inzulínoterapie je **lipodystrofie podkoží** (změny podkožního tuku). K té může dojít při opakovaném podání inzulínu do stejného místa a vytváří se na imunologickém podkladě. Prevencí je střídání míst vpichu (horní část paží, stehna, hýždě a břicho). Generalizovaná **alergická reakce** na moderní inzuliny je vzácná, může se ale objevit lokální reakce v místě vpichu (zarudnutí, otok, svědění). Obvykle po několika dnech nebo týdnech ustupuje.

7.1.1.2 Typy inzulínů

Inzuliny se využívají především v terapii diabetu 1. typu, ale používají je také diabetici 2. typu. K dispozici jsou přípravky s obsahem humánních inzulínů a inzulínových analogů.

Humánní inzuliny

Mají stejnou aminokyselinovou sekvenci jako endogenní inzulín. Jsou připraveny rekombinantní technologií.

Krátce působící humánní inzuliny jsou pravé roztoky (zcela čiré) a aplikují se 20-30 minut před jídlem. Po 20-30 min od aplikace se začíná dostavovat jejich účinek a vrchol plazmatické koncentrace přichází 1-2 hod po aplikaci. Mírný účinek přetrvává 6-8 hod. Prodloužit účinek humánních inzulínů je možné jejich zakomponováním do směsi s protaminem a Zn^{2+} kationty.

Tyto **střednědobě působící humánní inzuliny** označované někdy také jako NPH inzuliny nebo isophan inzuliny jsou suspenze, které je třeba před aplikací dobře promíchat a nesmí se nikdy podat intravenózně. Po aplikaci do podkoží se inzulín ze směsi uvolňuje postupně a je tak modifikována jeho farmakokinetika: účinek nastupuje za 1-2,5 hod po aplikaci, vrchol plazmatické koncentrace nastává za 4-12 hod a mírný účinek přetrvává 12-16 hod.

V některých případech můžeme najít kombinaci těchto dvou skupin inzulínů. Tzv. **stabilizované směsi inzulínů**, tedy směsi humánního krátce působícího a NPH inzulínu v určitém poměru (dostupná je škála přípravků s různými poměry, např. 30:70) jsou vhodné pro režimy, ve kterých se aplikuje krátce a střednědobě působící inzulín současně. Aplikace v jedné dávce je pohodlnější pro pacienta a je menší riziko záměny přípravků při domácím podání.

Inzulinová analoga

Inzulinová analoga jsou rekombinantní technologií připravené peptidy, v jejichž aminokyselinové sekvenci byly provedeny určité změny, které mají vliv na jejich rozpustnost v podkoží, a tudíž ovlivňují farmakokinetiku léčiva.

Ultrkrátce působící analoga se aplikují těsně před jídlem. V řádu jednotek minut po vpichu začínají účinkovat, vrchol plazmatických hladin nastává za 30 min a účinek odezní za 3-4 hod. Tato analoga nejlépe napodobují fyziologickou postprandiální (po příjmu potravy) sekreci inzulínu. Patří mezi ně inzulín **lispro**, **aspart** a **glulisin**.

Dlouze působící analoga se aplikují 1× denně. Jejich účinek nastupuje po 1-2 hod a přetrvává 24 hod. Nahrazují tak bazální sekreci inzulínu bez výrazných koncentračních píků. Inzulín **glargin**, **detemir** a **degludek** jsou zástupci této skupiny.

Podobně jako se kombinují v jednom přípravku různé humánní inzuliny, je k dispozici i směs inzulínových analogů. Kombinace se označují jako **bifázická analoga** a skládají se z tzv. rychlé složky, kterou tvoří ultrkrátce působící analog, a ze složky s prodlouženým účinkem, která je tvořena ultrkrátce působícím inzulínem v komplexu s protaminem. Složka s prodlouženým

účinkem se svojí farmakokinetikou velmi blíží humánním NPH inzulinům. Bifázická analoga se aplikují 2× denně a substituují bazální i postprandiální sekreci inzulinu.

7.1.1.3 Inzulinové režimy

Aplikace inzulinů v domácím prostředí probíhá podle stálých schémat, tzv. aplikačních režimů, a za kontroly glykémie a ketonurie self-monitoringem pacienta. U nemocných, kteří mají částečně zachovanou endokrinní funkci pankreatu, je možné využít **konvenční režim**. V rámci tohoto režimu si pacient aplikuje s.c. injekce inzulinu 1-2× denně. Existují různé varianty tohoto režimu:

- 1× denně střednědobě působící humánní inzulin
- 1× denně dlouze působící analog
- 1-2× denně stabilizovaná směs humánních inzulinů
- 1-2× denně bifázická analoga

Intenzifikovaný režim obnáší aplikaci 3 a více injekcí denně a lze sem zařadit také kontinuální režim inzulinové pumpy. Obecně lze říct, že intenzifikovaný režim klade větší nároky na pacienta (dodržování času, více aplikací, hygiena apod.), ale za to je v rámci něj možné dosáhnout přesnější nápodoby fyziologické situace v organismu. Má také několik různých variant:

- 3× denně před jídlem krátce působící humánní inzulin
- 3× denně před jídlem ultrakrátce působící analog
- 1× denně NPH inzulin + 3× denně před jídlem ultrakrátce působící analog
- 1× denně dlouze působící analog + 3× denně před jídlem ultrakrátce působící analog
- 3× denně bifázická analoga
- režim inzulinových pump bazál-bolus

Inzulinová pumpa aplikuje vždy (ultra)krátce působící inzuliny v režimu bazál-bolus, tedy automaticky udržuje bazální hladinu inzulinu a buď v přednastavený čas, nebo na základě změření hladiny glykémie (tato možnost je zatím stále ve stádiu vývoje) přidává prandiální bolus. Pacient si musí po 3-5 dnech vyměnit zavedenou kanylu a musí si také sám doplňovat zásobník inzulinu a měnit baterie. Kanyla se nejčastěji zavádí do podkoží na břicho nebo hýždích. V roce 2012 v ČR používalo inzulinovou pumpu asi 80 tis. pacientů.

Léčba diabetu 1. typu bývá někdy doplněna **metforminem**, zástupcem perorálních antidiabetik. Jeho nasazení umožňuje snížit potřebné dávky inzulinu.

7.1.2 Perorální antidiabetika a nová antidiabetika

V terapii diabetu 2. typu se kromě úpravy životosprávy a zařazení přiměřených pohybových aktivit uplatňují také antidiabetika. Klasická antidiabetika jsou podávána perorálně a označují se proto jako perorální antidiabetika (PAD). V poslední době byla vyvinuta a přivedena do klinické praxe také nová antidiabetika, která se volně přiřazují ke skupině PAD, ale nezdědka se podávají také subkutánně. Pro účely tohoto studijního materiálu tedy skupinu rozdělíme na:

- klasická perorální antidiabetika – biguanidy, deriváty sulfonylmočoviny, meglinitidy (glinidy), thiazolidindiony a inhibitory α -glukosidáz
- nová antidiabetika podávaná perorálně i parenterálně – inkretinová mimetika, glifloziny a amylinová analoga

7.1.2.1 Biguanidy

Biguanidy jsou perorální antidiabetika odvozená od přírodních látek glukokininů objevených v nati brusnice borůvky (*Vaccinium myrtillus*, čeleď Vacciniaceae) a jestřabiny lékařské (*Galega officinalis*, čeleď Fabaceae). Tyto rostliny jsou součástí tradičních čajových směsí pro úpravu glykémie. Studium jejich obsahových látek byly identifikovány zodpovědné hypoglykemizující sloučeniny, které posloužily jako vzor pro syntézu antidiabetik – biguanidů.

Jediným používaným zástupcem skupiny biguanidů je **metformin**. Je zároveň lékem volby u obézních nemocných s diabetem 2. typu a vzhledem k tomu, že obezita a inzulinová rezistence spolu úzce souvisejí, je to nepoužívanější antidiabetikum a jedno z nejpředepisovanějších léčiv vůbec (v ČR patří mezi TOP 20, v USA mezi TOP 10).

Metformin se řadí mezi inzulinové senzitivizéry, avšak jeho přesný mechanismus účinku není ještě uceleně vysvětlen. Je známo, že přispívá ke zlepšení inzulinové rezistence, zvyšuje příjem a využití glukózy ve svalstvu, stimuluje anaerobní glykolýzu a potlačuje jaterní glukoneogenezi. Výhodou jeho použití je, že na rozdíl od některých dalších antidiabetik má minimální riziko navození závažné hypoglykémie.

Mezi nežádoucí účinky patří GIT obtíže, poruchy chuti (kovová pachut' v ústech) a velmi vzácně laktátová acidóza. Tento stav je způsoben kombinací faktorů (poruchy renálních funkcí, stres, hypoxické stavy apod.) a souvisí s kumulací metforminu v organismu. Potlačená glukoneogeneze, která běžně laktát zpracovává, má za následek závažnou poruchu acidobazické rovnováhy vnitřního prostředí. Dlouhodobé užívání metforminu může zvyšovat potřebu vitamínu B₁₂ a kyseliny listové. Spekuluje se až o možnosti navození deficiencie vitamínu B₁₂, ale zatím chybí rozsáhlá klinická studie. Více viz kapitola 1.5.4 Vzájemný vliv léčiv a výživy.

7.1.2.2 Deriváty sulfonylmočoviny

Hypoglykemizující účinek derivátů sulfonylmočoviny (SU) byl objeven náhodně při studiu nových chemoterapeutik ze skupiny sulfonamidů. Deriváty SU se řadí mezi inzulínová sekretagoga, jsou to tedy látky, které podporují vylučování inzulínu. Jejich mechanismem účinku je interakce s K^+ -kanálem na membráně β -buněk pankreatu. Vazba derivátů SU způsobí depolarizaci β -buněk a exocytózu vesikul s již nasyntetizovaným inzulínem.

Deriváty SU se užívají před jídlem a podporují tak postprandiální sekreci inzulínu. Hodí se pro pacienty s částečně zachovalou endokrinní funkcí pankreatu. Kromě přímého účinku na inzulínemii ovlivňují deriváty SU také citlivost periferních tkání k účinku inzulínu, ovlivňují expresi transportérů pro glukózu (GLUT 1-13) a inhibují jaterní glukoneogenezi. Deriváty SU se většinou užívají 2-3× denně. Dávku léčiva je třeba postupně titrovat za kontroly glykémie a ketonémie.

Z hlediska farmakokinetiky je problematická vazba na proteiny plazmy (až 98 %). Některá léčiva mohou deriváty SU z této vazby vytěsnit, což může vést k závažné hypoglykémii. Většina derivátů SU je vylučována močí, a proto jsou kontraindikovány u pacientů s renálními poruchami, kteří by byli ohroženi častějšími epizodami hypoglykémie.

Hypoglykémie je nejčastějším nežádoucím účinkem, který se vyskytuje i u pacientů bez renálních komorbidit a lékových interakcí. Podobně jako při inzulínoterapii je i u terapie deriváty SU potřeba dodržovat pravidelnost denního režimu a především stravování. Mezi další nežádoucí účinky patří GIT obtíže (nauzea, nadýmání apod.), vzácně potom poruchy krevního obrazu, hepatopatie, poruchy vidění a kožní reakce. Deriváty SU nejsou vhodné pro obézní nemocné, protože mohou způsobovat zvýšení chuti k jídlu a přírůstky tělesné hmotnosti.

Zástupci 1. generace, jako je tolbutamid a chlorpropamid, se dnes již neužívají. 2. generace nabízí látky s příznivějším bezpečnostním profilem, např. **glibenklamid**, **glimepirid**, **glipizid**, dále **gliklazid**, který je k dispozici v lékové formě s prodlouženým uvolňováním a užívá se tak 1× denně, a **gliquidon**, který se jako jediný nevylučuje močí a může tak být použit i u pacientů s poruchou renálních funkcí. Deriváty SU je možné kombinovat s metforminem.

7.1.2.3 Meglitinidy (glinidy)

Dalšími inzulínovými sekretagogy jsou tzv. glinidy. Jejich mechanismus účinku je velmi podobný derivátům SU (ovlivnění K^+ -kanálů β -buněk pankreatu), vážou se ale na jiné vazebné místo. Užívají se perorálně před hlavními jídly (3-4× denně) a jejich dávku je třeba postupně vytitrovat za kontroly glykémie a ketonémie. Vylučují se žlučí. Mezi časté nežádoucí účinky patří GIT obtíže (bolesti břicha, dyspepsie, nauzea) a epizody hypoglykémie, vzácně se vyskytují hepatopatie, kožní reakce a poruchy vidění. **Repaglinid** i **nateglinid** je možné

kombinovat s metforminem. Glinidy méně ovlivňují chuť k jídlu a při jejich užívání je tak nižší riziko přírůstků tělesné hmotnosti.

7.1.2.4 Thiazolidindiony (glitazony)

Thiazolidindiony patří mezi inzulínové senzitivizéry. Jejich mechanismus účinku je zprostředkován PPAR γ receptory. PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) jsou jaderné receptory nacházející se v cytoplasmě buněk. Po navázání ligandu komplex putuje do jádra buňky, kde se váže na responzivní elementy na DNA a ovlivňuje transkripci mnoha různých genů, které souvisejí s katabolismem a anabolismem lipidů. PPAR γ receptory se nacházejí především v tukové tkáni a zodpovídají za regulaci diferenciaci adipocytů a anabolismus lipidů.

Thiazolidindiony jsou agonisté PPAR γ receptorů a svým účinkem zlepšují stav inzulínové rezistence periferních tkání, inhibují glukoneogenezi a zvyšují vstup glukózy do buněk na periférii. Účinek nastupuje pozvolna, je ale doprovázen také žádoucí změnou v zastoupení krevních lipidů a cholesterolu, kterou způsobuje částečný účinek thiazolidindionů také na PPAR α receptory. Užívají se perorálně 1× denně.

Mezi společné nežádoucí účinky celé skupiny patří retence vody, která může vést k tvorbě otoků končetin a k srdečnímu selhání. Dále se vzácně vyskytují poruchy vidění spojené s edémem makuly. Jednotliví zástupci mají svoje specifické toxicity, kvůli kterým byli mnohdy staženi z trhu. **Troglitazon** je hepatotoxický a dnes je již vůbec neužívá. **Rosiglitazon** není hepatotoxický, ale pravděpodobně zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (ICHS, infarkt myokardu). Kvůli tomuto podezření byl stažen z evropského trhu a přísně regulován je také v USA. Jeho bezpečnost je dále studována a zatím to vypadá, že souvislost s infarktem myokardu se nepotvrzuje.

Pioglitazon není hepatotoxický a není ani spojován s KVS rizikem. Je to jediný zástupce registrovaný a používaný v ČR. Výsledky četných klinických studií poukazují na možnost zvýšení rizika vzniku nádorů močového měchýře při užívání pioglitazonu. Z těchto individuálních nežádoucích účinků vyplývají také kontraindikace skupiny – nesmí se podávat pacientům se srdečním selháním, s poškozením jater, nádory močového měchýře a s nevysvětlenou hematurií. Pioglitazon je možné podávat v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem, deriváty SU a inzulínem. Epizody hypoglykémie hrozí pouze při kombinované terapii.

Thiazolidindiony mohou zvyšovat chuť k jídlu a tím i tělesnou hmotnost. Z jejich charakteristiky tedy vyplývá, že nejsou léky 1. volby v terapii diabetu 2. typu.

7.1.2.5 Inhibitory α -glukosidáz

Di-, oligo- a polysacharidy přijímané v potravě jsou v tenkém střevě štěpeny α -glukosidázami na monosacharidy schopné transportu do krevního oběhu. Inhibice těchto enzymů způsobuje snížení glykémie po jídle a potřeba inzulínu je tedy nižší. Inhibitory α -glukosidázy se podávají perorálně 3× denně před jídlem a je zároveň třeba omezit množství sacharidů v potravě.

Mezi nežádoucí účinky patří především GIT obtíže – plynatost, nauzea, průjemy a bolesti břicha, které se při nevhodné dietě zhoršují a vzácně mohou progredovat až do paralytického ileu. Méně často dochází ke zhoršení jaterních funkcí, vzácně k závažným hepatopatiím. Podávané v monoterapii nezpůsobují inhibitory α -glukosidáz epizody hypoglykémie. Mohou se kombinovat s dalšími antidiabetiky.

Akarbóza je tetrasacharid mikrobiálního původu. V GIT se téměř nevstřebává, biologická dostupnost je 1-2 % a její účinek je tedy lokální. Je součástí léčby diabetu 2. typu, v některých zemích se podává i při prediabetu a porušené glukózové toleranci jako prevence progresu onemocnění. **Miglitol**, který v současnosti není v ČR registrován, je iminocukr, který se na rozdíl od akarbózy dobře z GIT vstřebává. V organismu se nemetabolizuje a vylučován je močí. Dalším zástupcem skupiny je **voglibóza**, která rovněž není v ČR registrována.

7.1.2.6 Inkretinová mimetika

Inkretiny jsou hormony uvolňované lokálně v GIT postprandiálně. Mezi nejvýznamnější patří GLP-1 (glucagon-like peptide 1), který stimuluje biosyntézu a uvolňování inzulínu β -buňkami pankreatu, navozuje pocit sytosti zpomalením vyprazdňování žaludku a tak snižuje příjem potravy a chuť k jídlu. Jakožto peptid má velmi krátký biologický poločas, je odbouráván peptidázami.

Analoga GLP-1

Analoga GLP-1 mají modifikovanou strukturu a výhodnější farmakokinetiku (především delší biologický poločas). Látka peptidové povahy s analogickým účinkem GLP-1 byla nalezena ve slinách středoamerického ještěra korovce jedovatého (*Heloderma suspectum*, čeleď Helodermatidae). Synteticky připravený peptid odvozený od této látky se nazývá **exenatid** a jeho derivátem je **liraglutid**, které se podávají s.c. injekcí 2× denně před jídlem. Exenatid také existuje v lékové formě umožňující s.c. aplikaci 1× týdně.

Albiglutid je dimer GLP-1 navázaný na albumin a aplikuje se také s.c. 1× týdně. Výhodou jejich účinku je, že stimuluje výdej inzulínu a jeho biosyntézu pouze při zvýšené glykémii, mají tedy minimální riziko navození hypoglykémie. Oba přípravky jsou při dlouhodobém užívání spojeny s rychlým úbytkem hmotnosti pacientů. Z nežádoucích účinků se velmi často (až u 50 % pacientů) vyskytuje nauzea a průjem, které však postupně vymizí.

Inhibitory DPP-4

Enzym dipeptidylpeptidáza 4 (DPP-4) významně odbourává GLP-1, proto je možné jeho inhibicí dosáhnout zvýšení koncentrace a prodloužení účinku endogenního GLP-1 v GIT.

Jako **gliptiny** jsou označovány inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Podávají se p.o. 1× denně. Patří mezi ně **sitagliptin**, **vildagliptin**, **saxagliptin**, **alogliptin** a **linagliptin**, další látky jsou ve fázi vývoje a klinického hodnocení. Gliptiny se dají s výhodou kombinovat s metforminem i dalšími antidiabetiky.

Z hlediska bezpečnosti a nežádoucích účinků skupiny inkretinových mimetik je třeba zmínit ještě hlášení závažných pankreatitid a zvýšení rizika vzniku nádorových onemocnění štítné žlázy. Stále ještě není vyjasněno, zda tato rizika skutečně souvisí s dlouhodobým užíváním inkretinových mimetik.

7.1.2.7 Glifloziny

Glifloziny jsou skupinou nových antidiabetik, která se podávají 1× denně p.o. Jsou to inhibitory ko-transportérů pro Na⁺ a glukózu. Tyto transportní proteiny označované zkratkou SGLT (sodium-glucose linked transporters) mají dva subtypy, přičemž glifloziny inhibují především SGLT2, který se nachází v proximálním tubulu nefronu a zodpovídá za tubulární resorpci glukózy z primární moči. Jeho bloádou dochází k vyloučení glukózy močí, snižuje se tak glykémie a bylo prokázáno také snížení tělesné hmotnosti.

Glifloziny jsou vhodné pouze pro pacienty bez renálních patologií. Z nežádoucích účinků se vyskytuje polyurie a mírná ztráta tekutin, není však klinicky významná, popisuje se zvýšené riziko močových infekcí kvůli přítomnosti glukózy v moči. Glifloziny nevyvolávají v monoterapii hypoglykémii. V ČR je registrován **dapagliflozin**, v USA je používán **kanagliflozin** a další látky jsou ve fázi vývoje a klinického hodnocení.

7.1.2.8 Amylinová analoga

Amylin (zkr. IAPP – islet amyloid polypeptide) je peptid secernovaný β-buňkami pankreatu společně s inzulinem postprandiálně. Přestože je vylučován ve velmi malém množství, podílí se na regulaci glykémie. Zpomaluje vyprazdňování žaludku a navozuje pocit sytosti, snižuje vylučování trávicích šťáv, zvyšuje vylučování inzulínu a snižuje vylučování glukagonu. Inhibuje také glukoneogenezi. Analogem amylinu je **pramlintid**, léčivo registrované zatím jen v USA, které se podává před jídlem s.c. injekcí. Pramlintid je možné využít v terapii obou základních typů diabetu, dá se také kombinovat s metforminem a jinými antidiabetiky.

7.1.3 Terapie akutních komatózních stavů spojených s diabetem

Nejčastějším akutním stavem u diabetika je hypoglykémie. Kolapsovému stavu předchází výskyt varovných příznaků, při nichž by měl diabetik co nejrychleji přijmout jednoduché sacharidy (sladký nápoj, min. 4 kostky cukru nechat rozpustit v ústech apod.) a najíst se. Některá léčiva mohou maskovat příznaky hypoglykémie (např. β -blokátory).

Pokud dojde k poruše vědomí, podává se jako první pomoc i.v. **glukóza** nebo i.m. **glukagon**. Sestavu s glukagonem pro s.c./i.m. aplikaci může mít nemocný také trvale u sebe pro případ nouze.

V případě hyperosmolárního hyperglykemického a ketoacidotického kómatu se podává i.v. **fyzilogický roztok**, pomalá infuze **inzulinu** (6 jednotek/hod) za suplementace K^+ (**chlorid draselný**).

Dále je možné podat i.v. **heparin** nebo s.c. **nízkomolekulární hepariny** k prevenci TEN (tromboembolické nemoci).

7.2 Terapie dyslipidemií

Dyslipidemie je charakterizována změnou koncentrací lipidů (cholesterolu a/nebo triacylglycerolů a/nebo HDL-cholesterolu) v plazmě oproti referenčním hodnotám a v České republice je jednou z nejčastějších metabolických poruch. Dyslipidemie se uplatňuje jako významný rizikový faktor aterosklerózy a s ní souvisejícím rozvojem kardiovaskulárních onemocnění a akutní pankreatitidy.

Základ terapie tvoří dieta, při níž je hlavní důraz kladen na vyloučení živočišných tuků z potravy a na změnu životního stylu. Až pokud tato opatření nepomohou, je nutno přistoupit k farmakoterapii. Léčiva používaná k terapii dyslipidemií označujeme jako **hypolipidemika**.

Lipoproteiny

Ze spektra lipidů se v plazmě nacházejí hlavně cholesterol, triacylglyceroly, fosfolipidy a volné mastné kyseliny. Protože lipidy jsou ve vodě nerozpustné, nastává problém, jak je transportovat ve vodném prostředí tvořeném krevní plazmou. Transport lipidů v plazmě je proto vyřešen tak, že se nepolární lipidy (triacylglyceroly a estery cholesterolu) vážou na proteiny a ve vodě rozpustnější polární lipidy (fosfolipidy a cholesterol) a tím vznikají **lipoproteiny** mísitelné s vodou.

Proteinová složka (**apolipoproteiny**) se nachází v obalu částice a zajišťuje výměnu lipidů mezi lipoproteinem a buňkami i mezi lipoproteiny navzájem, a to indukci či inhibicí různých enzymů a transportérů nebo vazbou na specifické receptory. V některých případech mohou být mezi lipoproteinovými částicemi měněny i samotné apolipoproteiny. Apolipoproteiny (zkráceně Apo) se označují písmeny A-L.

Vrozené defekty apolipoproteinů, jejich receptorů, s nimi spřažených enzymů či transportérů vedou ke vzácným, ale závažným monogenním dyslipidemiím. V jejich léčbě se zkouší genová terapie. Přípravek **alipogen tiparvovek** (Glybera®) obsahující gen pro enzym lipoproteinovou lipázu spolu s virovým vektorem se používá pro léčbu závažné hypertriacylglycerolémie vyvolané nedostatkem tohoto enzymu. Jedná se o první genovou terapii schválenou v zemích EU, přípravek byl schválen Evropskou lékovou agenturou v roce 2012.

Rozlišujeme 5 základních skupin lipoproteinů, které se liší ve svém zastoupení lipidové a proteinové části:

- **Chylomikrony** - lipoproteiny s nejnižší hustotou (denzitou), pocházejí ze střevní resorpce tuků a mají nejvyšší obsah lipidů (převážně triacylglycerolů z potravy)
- **Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL, very low density lipoproteins)** - jaterního původu, exportují triacylglyceroly z jater do periferních tkání, v oběhu jsou

degradovány na IDL (intermediate density lipoproteins), které jsou buď zpět vychytávány játry anebo konvertovány na LDL

- **Lipoproteiny o střední hustotě (IDL, intermediate-density lipoprotein)** – jsou přechodnou formou mezi VLDL a LDL
- **Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL, low-density lipoproteins)** - mají za úkol zásobovat tkáň estery cholesterolu, proto ho obsahují největší podíl. Z oběhu jsou ve tkáních vychytávány vazbou na specifický LDL-receptor
- **Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL, high-density lipoproteins)** - účastní se metabolismu VLDL a chylomikronů a transportu cholesterolu z periferních tkání zpět do jater (reverzní transport cholesterolu), kde je zužitkován

Klasifikace dyslipidemií:

Podle typu poruchy lipidového spektra

- Hypercholesterolemie – izolované zvýšení hladiny cholesterolu
- Kombinované hyperlipidemie
- Hypertriacylglycerolemie (hypertriglyceridemie) – izolované zvýšení hladiny triacylglycerolů

Podle mechanismu vzniku

- Primární – geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipidů (např. familiární hypercholesterolemie, což je autozomálně dominantní onemocnění zapříčiněné mutací genu pro LDL-receptor a/nebo mutací genu pro apolipoprotein B)
- Sekundární – jsou důsledkem jiného onemocnění, které narušuje metabolismus lipidů a lipoproteinů (např. diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy, ledvin, nadledvin, hypofýzy či jater)

Tab. 6 Referenční hodnoty cholesterolu a triacylglycerolů

Lipidy	Cílové hodnoty [mmol/l]
Celkový cholesterol	< 5
LDL- cholesterol	< 3
Triacylglyceroly	< 1,7

7.2.1 Léčiva používaná v terapii dyslipidemií

7.2.1.1 Statiny

V současné době jsou považovány za nejúčinnější hypocholesterolemika. Mechanismus účinku spočívá v inhibici klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu **HMG-CoA reduktázy** (hydroxymethylglutaryl-koenzym A reduktáza) a v nelipidových (tzv. **pleiotropních**) efektech, především v protizánětlivém účinku. Snížená syntéza cholesterolu způsobuje relativní deficit cholesterolu v hepatocytech, proto jsou zvýšeně syntetizovány jaterní LDL-receptory, čímž dochází k rychlejšímu odstraňování LDL-cholesterolu z oběhu. Protizánětlivý efekt se výrazně uplatňuje na úrovni endotelií, zánět je významným patofyziologickým mechanismem podílejícím se na rozvoji aterosklerózy. Kromě toho vykazují statiny i působení antiagregační, antiproliferativní, zlepšují funkci endotelu, stabilizují aterosklerotické pláty aj. Pro tyto všechny účinky jsou léčivy první volby u aterosklerózy, kde jsou nasazovány bez ohledu na hladiny krevních lipidů.

Statiny jsou dobře vstřebávány z GIT, v játrech podstupují významný first-pass efekt, metabolizovány jsou přes cytochrom P450 a vylučovány jsou žlučí. Statiny mohou způsobovat myalgie, myozitidy až nejzávažnější, ale vzácný nežádoucí účinek rhabdomyolýzu a s ní spojenou akutní renální insuficienci. Riziko rhabdomyolýzy se zvyšuje především při kombinaci statinů s léčivy inhibujícími enzym cytochrom P450, přesněji izoformu 3A4, např. fibráty, cyklosporin, makrolidová antibiotika, azolová antimykotika aj. Důsledkem této interakce dochází k několikanásobnému zvýšení plazmatických hladin statinů biotransformovaných tímto izoenzymem (především simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Z méně závažných, ale častějších NÚ to jsou zvýšené hladiny jaterních transamináz, dyspepsie, zácpa, bolesti hlavy.

Mezi zástupce patří lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin a rosuvastatin.

7.2.1.2 Fibráty

Snižují především koncentraci triacylglycerolů, dále také (i když v menší míře) snižují LDL i celkový cholesterol a mírně zvyšují zastoupení HDL cholesterolu. Mechanismus účinku spočívá v působení na jaderné PPAR α -receptory (peroxisome proliferator-activated receptors). Jejich aktivaci zvyšují fibráty lipolýzu, aktivují lipoproteinovou lipázu a urychlují degradaci VLDL. Mezi fibráty patří např. **fenofibrát a ciprofibrát**.

Nejčastější nežádoucí účinky fibrátů jsou na gastrointestinální trakt (zvýšení rizika vzniku žlučových kamenů, zvracení), dále mohou způsobit myalgie a únavu. V kombinaci se statiny zvyšují riziko myozitidy a rhabdomyolýzy.

7.2.1.3 Ezetimib

Patří do skupiny selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu (nemá vliv na absorpci MK, TAG, žlučových kyselin atd.), a je jediným zástupcem této skupiny. Blokuje vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě. Snížená nabídka cholesterolu játrům má za následek up-regulaci LDL-receptorů a tím pádem zvýšené vylučování LDL-cholesterolu z plazmy. Snížený příjem cholesterolu z potravy vede ke zvýšení endogenní syntézy cholesterolu, proto je výhodná kombinace ezetimibu se statiny (tzv. duální inhibice), které zasahují právě do biosyntézy cholesterolu.

Nežádoucí účinky zahrnují bolesti hlavy a poruchy GIT (bolesti břicha, průjem).

7.2.1.4 Iontoměnič (pryskyřice)

Působí ve střevě, odkud se nevstřebávají a váží zde žlučové kyseliny. Tato vazba znemožňuje zpětnou resorpci žlučových kyselin a přerušuje se tak jejich enterohepatální oběh. K vyrovnání enterální ztráty žlučových kyselin se v játrech spotřebuje zvýšené množství cholesterolu pro jejich novotvorbu. Zvýší se denzita LDL-receptorů v membránách hepatocytů a tím je zvýšeno vylučování LDL-cholesterolu z plazmy. Jsou jedinými hypolipidemiky, které je možné používat k léčení **u dětí** a žen ve fertilním věku bez antikoncepce (včetně **těhotných**).

Vzhledem k tomu, se neabsorbují, nevyskytují se u nich systémové nežádoucí účinky. Typickými nežádoucími účinky jsou GIT obtíže, např. dyspepsie, zácpa, steatorea či porucha resorpce vitamínů rozpustných v tucích. Další léky se doporučují podávat s odstupem alespoň 1 hodinu před nebo 4 hodiny po podání iontoměniče.

Používanými látkami jsou cholestyramin, kolesevelam a kolestipol.

7.2.1.5 Kyselina nikotinová (niacin)

Je vitamínem ze skupiny B, v indikaci terapie dyslipidemií však byla podávána ve výrazně vyšších dávkách než v dávkách substitučních (řádově gramy). V České republice není v současné době registrována, podle výsledků klinických studií převažují její nežádoucí účinky nad benefity, proto je v současnosti považována za obsolentní.⁴

7.2.2 Indikace hypolipidemik

U diagnostikované aterosklerózy se v současné praxi vždy podávají statiny, bez ohledu na sérové koncentrace lipidů. V případě, že pacient trpí aterosklerózou a hypertriglyceridemií,

⁴ Niacin ve vysokých dávkách vykazuje typický nežádoucí účinek - kožní zarudnutí (tzv. flush fenomén), který je pravděpodobně způsoben vyplavením prostaglandinů. Z toho důvodu se používal v kombinaci s antagonistou prostaglandinů laropiprantem.

kombinuje se statin s fibrátem, ovšem za bedlivého dozoru lékaře pro zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Izolovaná hypercholesterolemie

Lékem volby jsou statiny, u dětí a těhotných pak pryskyřice. Pokud je účinek samostatného statinu nedostatečný, kombinuje se s ezetimibem. Léky druhé volby při intoleranci statinů jsou ezetimib nebo pryskyřice.

Smíšená hyperlipidemie

V případě převahy LDL cholesterolu jsou indikovány statiny, pokud převažují zvýšené hladiny triacylglycerolů tak jsou podávány fibráty. Ke zvýšení nízké koncentrace HDL a ke snížení triacylglycerolů je vhodná kombinace fibrátů (nejvhodnější je v tomto případě fenofibrát) se statinem nebo statin s omega 3-mastnými kyselinami.

Izolovaná hypertriacylglycerolemie

U tohoto typu dyslipidemie se preferuje nefarmakologická léčba - omezení alkoholu, jednoduchých sacharidů, redukce hmotnosti atd. Pokud je nutná farmakoterapie, volí se buď fibráty nebo statiny (tyto především u současné aterosklerózy). Vhodná by též byla kombinace statinu s omega-3 nenasycenými mastnými kyselinami, dříve používaná kyselina nikotinová je považována v této indikaci za obsolentní a není v ČR registrována.

7.3 Farmakoterapie obezity

V české i světové populaci dlouhodobě stoupá podíl osob, které mají nadváhu nebo jsou obézní. Problematická tělesná hmotnost není záležitostí pouze dospělého věku, ale výrazně ohrožuje také dětskou populaci. Je známo, že obézní lidé mají vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a úmrtí na KVO, vyšší riziko nádorových onemocnění, diabetu II. typu, vznikají u nich poruchy plodnosti, psychické potíže, kloubní onemocnění apod. Metabolický syndrom se pojí s hypertenzí, dyslipidemií a celkově prozánětlivým a prokoagulačním stavem v organismu. Typický obézní pacient je tedy polymorbidní, užívá dlouhodobě celou řadu léčiv (antihypertenziva, hypolipidemika, antitrombotika a další léčiva) a je tedy z důvodu polypragmatie potenciálně ohrožen také lékovými interakcemi.

Významné zlepšení stavu pacienta přináší již redukce tělesné hmotnosti o 5-10 %. Mírně se upravuje krevní tlak, glykémie a inzulinová rezistence, mohou odeznět bolesti kloubů a zad. Nejproblematictější bodem komplexní léčby obezity zůstává nadále motivace pacientů. Samotná terapie obezity se opírá o pět známých pilířů, jsou jimi:

- vhodná dieta, většinou jde o značnou změnu ve stravování
- přiměřená fyzická aktivita
- psychoterapie, psychická podpora ve změně životního stylu
- farmakoterapie
- chirurgická léčba

K **farmakoterapii** obezity je přistupováno z různých důvodů, vždy by měla ale zůstat spíše v pozadí, až za změnou stravovacích návyků a zařazením pohybu. Jako antiobezitika (anobezitika) jsou označována léčiva, která pomáhají s redukcí tělesné hmotnosti pacientům s nadváhou nebo obezitou. V rámci skupiny rozlišujeme látky s centrálním mechanismem účinku, které snižují chuť k jídlu a navozují rychlejší pocit sytosti (tzv. anorektika) a s periferním mechanismem účinku, které brání trávení složek potravy. Všechna dostupná antiobezitika se podávají perorálně. Farmakoterapie obezity nikdy neprobíhá v období těhotenství a kojení, rovněž omezené zkušenosti jsou s farmakoterapií v dětském věku.

7.3.1 Centrálně působící antiobezitika (anorektika)

Anorektika jsou léčiva, která snižují chuť k jídlu centrálním mechanismem účinku ovlivněním neurotransmiterů CNS, které se podílí na řízení potravního chování. Mezi tyto neurotransmitery patří především noradrenalin, serotonin a dopamin. Z hlediska mechanismu účinku anorektik pak rozeznáváme léčiva s účinkem sympatomimetickým a kombinovaným. Některá léčiva s centrálním mechanismem účinku vykazují na periférii termogenní účinek, který napomáhá

úbytku tukové tkáně. Centrálně působící antiobezitika jsou vzhledem ke svým nežádoucím účinkům (viz dále v textu) kontraindikovaná u pacientů s probíhajícím kardiovaskulárním onemocněním (hypertenze, ICHS apod.), u pacientů trpících depresí, nespavostí a s potenciálem k závislosti.

7.3.1.1 Efedrin

Efedrin je alkaloid izolovaný z chvojníku dvouklasého (*Ephedra distachya*, čeleď Ephedraceae), jehož účinky na CNS a respirační systém jsou známy od starověku. V tradičním léčitelství starověké Číny byl využíván v terapii astmatu a respiračních onemocnění. Toto užití efedrinu je dnes již obsolentní, přesto je příbuzný alkaloid **pseudoefedrin** nadále užíván jako podpůrné léčivo při nemocech z nachlazení.

Efedrin působí jako nepřímé sympatomimetikum – uvolňuje již nasyntetizovaný noradrenalin z nervových zakončení a zároveň působí agonisticky na α i β adrenergní receptory. Klinicky se účinek projeví jako psychostimulace, kardiostimulace, vasokonstrikce cévního řečiště a bronchodilatace. S psychostimulací se pojí anorektický účinek. Efedrin má rovněž potenciál vyvolat závislost.

Efedrin se v historii používal pro terapii obezity v kombinaci s **kofeinem** jako tzv. **Elsinorské prášky**. Kofein je methylxanthin s psychostimulačním účinkem, který je zároveň mírným kardiostimulantem a diuretikem. Jeho mechanismem účinku je antagonismus na adenosinových receptorech a inhibice fosfodiesteráz. Kombinace efedrinu s kofeinem vykazuje na periférii termogenní efekt. Podává-li se směs dlouhodobě, významně se zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Mezi kardiovaskulární nežádoucí účinky této kombinace patří hypertenze, palpitace a kardiotoxicita související s protražovanou vasokonstrikcí cév. Nežádoucími účinky na CNS mohou být podrážděnost, nervozita, poruchy nálad a především insomnie. V USA je použití kombinace efedrinu s kofeinem již delší dobu zakázáno, v ČR a na Slovensku zakázáno není, ale v klinické praxi se objevuje už jen velmi zřídka.

7.3.1.2 Fentermin

Fentermin je léčivo strukturně podobné noradrenalinu a amfetaminům (viz 2.1.1.1 Neselektivní sympatomimetika). Je to látka s nepřímým sympatomimetickým účinkem. V terapii obezity je možné jeho krátkodobé využití, anorektický účinek je totiž obvykle přechodný (1-2 měsíce). Z důvodu rizika vzniku závislosti se nedoporučuje toto léčivo užívat déle jak 3 měsíce. Nežádoucí účinky jsou obdobné jako u efedrinu – kardiovaskulární a centrální.

7.3.1.3 Sibutramin

Toto léčivo má kombinovaný mechanismus účinku. Vykazuje anorektický efekt, jehož mechanismem je inhibice zpětného vychytávání (re-uptake) především noradrenalinu, méně

pak serotoninu a dopaminu v hypothalamu. Působí selektivně v centrech řídících příjem potravy a má tak menší psychostimulační účinek ve srovnání s předchozími zástupci. Mezi nežádoucí účinky patří především možnost navození nebo dekompenzace hypertenze, může také způsobovat psychické potíže (nespavost) a poruchy GIT (sucho v ústech, zácpa).

V roce 2010 byl sibutramin v mnoha zemích stažen z trhu z důvodu zvýšeného rizika závažných, nefatálních kardiovaskulárních příhod, jako je cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu.

7.3.1.4 Antidepressiva

V souvislosti s inhibicí zpětného vychytávání neurotransmiterů je možné zmínit tzv. **off-label** použití antidepressiv v terapii obezity. Termín „off-label“ znamená využití léčiva mimo indikace schválené registrující institucí (EMA, SÚKL...). Příkladem může být **bupropion**, léčivo ze skupiny NDRI (inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu), které je registrováno jako antidepressivum. Jedním z jeho nežádoucích účinků je snížení chuti k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti.

Empiricky bylo potvrzeno, že bupropion pomáhá snižovat hmotnost u pacientů bez deprese. Takovéto využití však není běžnou klinickou praxí. Protože ale obezita a deprese spolu často souvisejí, je možné s výhodou využít bupropion u klinicky depresivních pacientů s problematickou tělesnou hmotností. Klinické studie využití dalších antidepressiv v terapii obezity právě probíhají. Nejpoužívanější antidepressiva, skupina SSRI, navozují prvních asi 6 měsíců terapie spíše úbytek hmotnosti, poté ale při dlouhodobém užívání tělesnou hmotnost spíše zvyšují.

7.3.1.5 Antagonisté kanabinoidních receptorů

Také endokanabinoidní systém se podílí na řízení příjmu potravy. Prostřednictvím endogenních kanabinoidů (např. anandamidu) jsou regulovány pocity hladu a sytosti, hospodaření s energií a glukózový a lipidový metabolismus. Typickým příkladem poukazujícím na roli endokanabinoidního systému v regulaci příjmu potravy je účinek Δ^9 -THC z konopí. Řada uživatelů marihuany popisuje po intoxikaci kromě typických psychotropních účinků také silné pocity hladu. Δ^9 -THC je agonistou CB_1 receptorů, z hlediska terapie obezity byly tedy vkládány naděje do antagonistů CB_1 receptorů.

Takovou látkou byl **rimonabant**, který úspěšně prošel klinickým hodnocením a byl registrován v USA jako antiobezitikum. V roce 2008 byl ale stažen z trhu pro zvýšený výskyt psychických poruch (deprese, suicidální pokusy) v souvislosti s jeho užíváním. Dnes se tedy již neužívá, ale výzkum endokanabinoidního systému v souvislosti s obezitou pokračuje dále.

7.3.2 Periferně působící antiobezitika

Mezi periferně působící antiobezitika můžeme zahrnout jednak léčiva a jednak také složky potravy (příp. doplňky stravy) s obsahem nestravitelných polysacharidů. Vlákna v GIT bobtná, stimuluje tak stěnu žaludku a střev, což jednak podporuje peristaltiku a jednak navozuje pocit sytosti. Jediným léčivem v kategorii periferně působících antiobezitik zůstává orlistat.

7.3.2.1 Orlistat

Jedná se o látku semisyntetického původu, jejíž mateřská látka byla izolována z půdních mikroorganismů (plísni rodu *Streptomyces*). Mechanismem účinku orlistatu je ireverzibilní **inhibice lipáz** přítomných v GIT. Tuky přijaté v potravě tak nejsou rozkládány na vstřebatelné monoacylglyceroly a mastné kyseliny a odcházejí stolicí z těla ven. Orlistat se podává perorálně a působí pouze lokálně v GIT, odkud se nevstřebává.

Toto léčivo je někdy označováno jako tzv. edukační. Zároveň s nasazením orlistatu je potřeba, aby pacient dodržoval dietu s nízkým obsahem tuků. Pokud tato zásada není dodržena, stolice s vysokým obsahem nestráveného tuku způsobí typické gastrointestinální potíže – bolesti břicha, nevolnost, nadýmání, časté nucení na stolicí až imperativní průjmy, případně i inkontinenci stolice. Naopak správně zvolená strava většinou nepůsobí žádné obtíže tohoto charakteru, pouze u citlivých jedinců může dojít k malabsorpci vitaminů rozpustných v tucích. Těchto pacientů je asi 10 % a vitaminy je u nich potřeba při dlouhodobém užívání orlistatu doplnit.

Nižší dávky orlistatu jsou v současnosti k dispozici jako volně prodejné léčivo s účinností jen o něco nižší než dávka předepisovaná na lékařský předpis. Orlistat je vhodným léčivem pro obézní pacienty, jejichž nejzásadnější dietetický prohřešek je tučná strava. Není ale dobře účinný u pacientů, jejichž obezita souvisí s nadbytečným příjmem sacharidů a nevhodných polysacharidů. Orlistat je také možno využít u obézních pacientů s diabetem II. typu, u této skupiny výrazně zlepšuje inzulínovou rezistenci a upravuje glykémii. Zlepšuje se rovněž lipidogram, klesá celkový cholesterol i LDL frakce.

Tělesná hmotnost pacienta může být významně ovlivněna při užívání některých léčiv. Mezi léčiva zvyšující tělesnou hmotnost patří např. některá psychofarmaka, hormonální léčiva a některá antidiabetika, jiná antidiabetika naopak tělesnou hmotnost snižují. Pro podrobnější informace viz. 1.5.4 Vzájemný vliv léčiv a výživy.

7.3.3 Farmakoterapie poruch příjmu potravy

U psychických onemocnění označovaných jako poruchy příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie) je psychoterapie vždy terapií 1. volby. Na základě psychiatrické anamnézy a

diagnostiky je potom možné pomoci pacientovi také adjuvantní farmakoterapií. Každé pracoviště se většinou řídí svými zkušenostmi a také benefit z farmakoterapie je pro pacienty v tomto případě velmi individuální.

U mentální anorexie je možné použít antidepresiva skupiny **SSRI**, nízké dávky **antipsychotik** (neuroleptik) nebo **anxiolytika** podávaná před jídlem.

U bulimie je možné vyzkoušet různá **antidepresiva** – tricyklická, SSRI, SARI, inhibitory MAO (detaily o jednotlivých skupinách viz kapitola 3.1.1 Léčiva afektivních poruch (antidepresiva)).

7.4 Farmakologie hormonů hypothalamu a hypofýzy

Hypothalamus a hypofýza představují uzlový bod mezi CNS a endokrinním systémem. Produkují hormony, které regulují metabolismus, růst a některé reprodukční funkce. Nervové buňky hypothalamu, které směřují do stopky hypofýzy, uvolňují regulační hormony, jejichž prostřednictvím je řízena sekrece hormonů předního laloku hypofýzy (adenohypofýzy). Hypothalamické hormony, které zvyšují sekreci adenohypofyzárních hormonů nazýváme **liberiny** (releasing hormones) a ty, které sekreci snižují, nazýváme **statingy** (release inhibiting hormones).

7.4.1 Hypothalamické hormony

7.4.1.1 Hormony řídící výdej somatotropinu

Somatostatin (somatotropin release-inhibiting hormone, SRIH) a **somatoliberin** (growth hormone releasing factor, GHRH) jsou hormony, které řídí sekreci růstového hormonu **somatotropinu**. Synteticky připravený analog somatoliberinu se nazývá **somatorelin** a používá se k diagnostickému testu sekrece růstového hormonu u dětí s opožděným či zpomaleným růstem. Kromě hypothalamu se somatostatin vytváří i v dalších částech CNS a také na periférii v pankreatu. Způsobuje zde snížení sekrece inzulínu a glukagonu a také většiny gastrických hormonů, dále snižuje žilní průtok splachníkem.

Synteticky připravená analoga s delším biologickým poločasem jsou **oktreotid** a **lanreotid**. Indikovány jsou při akutní pankreatitidě, krvácení z jícnových varixů a v terapii hormonálně aktivních nádorů GIT. **Pasireotid** je léčivem Cushingovy choroby.

7.4.1.2 Hormony řídící výdej thyreotropinu

Thyreoliberin (thyreotropin-releasing hormone, TRH) je hormon, který reguluje sekreci **thyreotropinu** (TSH) v adenohypofýze.

Synteticky připravený thyreoliberin se nazývá **protirelin** a používá se jako diagnostikum hypofyzárně-thyreoidální osy, k vyšetření sekrece prolaktinu a u nemocných s akromegalií.

7.4.1.3 Hormony řídící výdej adrenokortikotropinu

Kortikoliberin (corticotropin-releasing hormone, CRH) řídí sekreci adenohypofyzárního kortikotropinu. Jeho syntetickým derivátem je **kortikorelin**. Používá se k diagnostickým účelům pro diferenciální diagnostiku Cushingova syndromu (8.5 Glukokortikoidy).

7.4.1.4 Hormony řídící výdej gonadotropinů

Gonadoliberin (gonadotropin-releasing hormon, GnRH) neboli **gonadorelin** řídí sekreci dvou základních adenohipofyzárních gonadotropinů, **folitropinu (FSH)** a **luteotropinu (LH)**. Mezi jeho syntetická analoga patří **goserelin**, **triptorelin**, **nafarelin** a další. Účinek analog GnRH závisí na délce jejich podávání. Krátkodobé použití má stimulační efekt na FSH a LH, dlouhodobé podávání inhibuje jejich sekreci a tedy i vylučování pohlavních hormonů.

Krátkodobé podání se využívá například pro stimulaci pohlavního vývoje u opožděné puberty a k podpoře ovulace v programech asistované reprodukce.

Dlouhodobé podávání snižující hladiny pohlavních hormonů se v psychiatrii a sexuologii používá v programech tzv. chemické kastrace mužů, která je alternativou srovnatelně účinné kastrace chirurgické (orchiektomie). Provádí se např. u pacientů, kteří se dopustili násilného sexuálně motivovaného trestného činu. U žen se dlouhodobá aplikace agonistů GnRH může využít v terapii endometriózy nebo děložních myomů. Látky se podávají se buď nitrožilně, podkožně nebo intranazálně. K dispozici jsou také antagonisté GnRH jako je **cetorelix** a **ganirelix**, které nacházejí využití v reprodukční medicíně.

7.4.1.5 Hormony řídící výdej prolaktinu

Hormon inhibující prolaktin (prolaktostatin, ve skutečnosti jde o dopamin, známý neurotransmitter CNS) a **hormon uvolňující prolaktin** (prolaktorelin) řídí sekreci prolaktinu v adenohipofýze.

Látky působící pozitivně na dopaminergní systém (např. některé námelové alkaloidy a jejich deriváty – **bromokriptin**, **pergolid** apod.) mají negativní vliv na uvolňování prolaktinu. Toho můžeme využít při léčbě poruch fertility způsobených hyperprolaktinemií nebo k indikované zástavě laktace.

Naopak léčiva působící negativně na dopaminergní systém (např. **antipsychotika**) mohou zvyšovat hladinu prolaktinémie a vést tak k poruchám plodnosti, u mužů dále ke gynekomastii a u mužů i u žen k nežádoucí galaktorei. Zaznamenáno je také off-label použití **domperidonu** (antagonista D₂ a D₃ receptorů, původně prokinetikum) k podpoře laktace. Toto použití však není z bezpečnostního hlediska ani z hlediska evidence-based medicine dobře popsáno a nelze je tak kojícím ženám paušálně doporučovat.

7.4.2 Hormony adenohipofýzy

7.4.2.1 Somatotropin

Somatotropin neboli růstový hormon (growth hormone, GH) je hormon, jehož hlavní funkcí je stimulace normálního růstu. Účinkuje na několika úrovních mechanismy přímými i nepřímými a spolupůsobí s dalšími hormony, zejména hormony štítné žlázy, pohlavními hormony a hormony nadledvin. Přímý účinek má na metabolismus lipidů a sacharidů, na růst však působí nepřímo, a to prostřednictvím **somatomedinů** neboli **insulinu podobných růstových faktorů** (IGF), které se vytvářejí v játrech a jejichž produkci somatotropin podporuje. Prostřednictvím IGF somatotropin zabraňuje uzávěru růstových štěrbin a podporuje zabudovávání purinových a pyrimidinových bazí do DNA.

Sekrece somatotropinu je vysoká u novorozenců a postupně se v průběhu vývoje snižuje, nejnižší je u dospělých. Sekrece je pulzní a nejvyšších hladin se dosahuje v noci, protože hluboký spánek je stimulem pro jeho sekreci. Nedostatek endogenní produkce růstového hormonu způsobuje onemocnění nanismus, při kterém je nutná substituční léčba rekombinantně připraveným somatotropinem. U dospělých je podávání růstového hormonu indikováno pro léčbu katabolických stavů, u těžkých popálenin a pro zrychlené hojení těžkých fraktur. Je možné také doplnit IGF-1, rekombinantně připravený **mekasermin** se může injekčně podat při poruchách růstu od 2 let věku.

Nadprodukce somatotropinu má za následek onemocnění u dětí nazývané gigantismus (k nadměrné sekreci dochází před ukončením longitudiálního růstu), u dospělých pak akromegalie. Příčinou těchto onemocnění bývá nejčastěji benigní tumor adenohipofyzárních somatotropních buněk. V terapii akromegalie se uplatňuje **pegvisomant**, antagonist receptorů pro růstový hormon.

7.4.2.2 Thyreotropin

Thyreotropní hormon (TSH) stimuluje činnost štítné žlázy, zvyšuje příjem jodu a zvyšuje syntézu hormonů štítné žlázy. Vyvolává hypertrofii buněk štítné žlázy a zvyšuje její vaskularizaci. Sekrece TSH je pulsní a cirkadiánní, nejvyšší produkce nastává v hlubokém nočním spánku. Terapeuticky se TSH využívá pro léčbu metastáz karcinomu štítné žlázy.

7.4.2.3 Kortikotropin

Kortikotropin neboli **adrenokortikotropní hormon** (ACTH) stimuluje syntézu a výdej steroidů kůry nadledvin- glukokortikoidů, mineralokortikoidů a prekurzorů androgenů (androstendionu a dehydroepiandrosteronu). Syntetickým analogem ACTH je **tetrakosaktid**, který se používá k diferenciatní diagnostice insuficience nadledvin.

Mezi příčiny primární nadledvinové nedostatečnosti řadíme Addisonovou chorobou, která je způsobena atrofií kůry nadledvin. Aplikace tetrakosaktidu v tomto případě nevyvolá z důvodu destrukce kůry odezvu. Sekundární nadledvinová nedostatečnost je způsobena nedostatečnou sekrecí ACTH v adenohypofýze a podání jeho prekurzoru tedy vyvolá vyplavení steroidních hormonů z kůry nadledvin. Látka byla v minulosti zneužita jako doping ve sportu (cyklistika).

7.4.2.4 Gonadotropiny

Gonadotropní hormony regulují funkci gonád a řadíme mezi ně **folikuly stimulující hormon** (FSH), **luteinizační hormon** (LH) a lidský **choriový gonadotropin** (hCG), který však nepatří mezi hypofyzární hormony. FSH zvyšuje gametogenezi a společně s LH stimulují vývoj folikulů u žen a u mužů spermatogenezi. FSH indukuje zrání folikulu a vývoj vajíčka. Dále též podporuje konverzi androgenů na estrogeny.

Hlavní terapeutické využití FSH je k indukci ovulace u infertility. LH u mužů v Leydigových buňkách stimuluje sekreci testosteronu, proto je indikován při poruchách spermatogeneze. U žen je hlavní indikací LH indukce ovulace.

7.4.2.5 Prolaktin

Prolaktin (PRL) je strukturně příbuzný růstovému hormonu. Jeho regulace má jisté odlišnosti od ostatních adenohypofyzárních hormonů: za běžných okolností převažuje jeho inhibice prolaktostatinem (dopaminem, viz výše), jeho sekrece nemá zpětnovazebnou regulaci a prolaktin nestimuluje syntézu a sekreci dalších hormonů v cílových tkáních. Hlavním stimulem jeho produkce je kojení. Dále jeho sekreci zvyšují estrogeny, GnRH a TRH. Hlavní funkcí prolaktinu je tvorba a ejekce mléka, zodpovídá též za proliferaci a diferenciaci tkáně prsu během těhotenství. U mužů je jeho funkce nejasná.

7.4.3 Hormony neurohypofýzy

Hormony zadního laloku hypofýzy jsou na rozdíl od adenohypofyzárních hormonů tvořeny v hypothalamu a do neurohypofýzy jsou transportovány neurosekrečními vlákny. Z neurohypofýzy jsou pak uvolňovány do systémové cirkulace.

7.4.3.1 Oxytocin

Oxytocin je polypeptid strukturně příbuzný vazopresinu a kromě mozkové tkáně je syntetizován též v ovariích a testes. Jeho receptory nacházíme v mléčné žláze a v buňkách hladkého svalstva dělohy. Jejich množství a citlivost vůči oxytocinu se výrazně zvyšuje ke konci těhotenství. V mléčné žláze oxytocin vyvolává při vazbě na receptor ejekci mateřského mléka. Hlavním stimulem pro jeho uvolnění je roztažení děložního hrdla při porodu a dráždění prsních bradavek při kojení. V myometriu vyvolává rytmické kontrakce, zvyšuje tonus a

kontraktilitu a stimuluje produkci prostaglandinů, které jsou důležité pro fyziologický průběh porodu. U mužů má vliv na sexuální chování a urychlení transportu spermatu urogenitálním systémem při ejakulaci.

V porodnictví se oxytocin používá k indukci porodu a stimulaci kontrakcí, dále při involuci dělohy po porodu a v řešení poporodního krvácení. V této indikaci se podává se pouze parenterálně, i.v. infuzí. Menšího účinku je dosaženo při podání nazálním či na bukalní sliznici. Tyto způsoby aplikace jsou vhodné pro zvýšení ejekce mléka.

Dlouhodobým agonistou receptorů pro oxytocin je **karbetocin**. Podává se perorálně a jeho indikací je především atonie dělohy po porodu císařským řezem. Jednorázová i.v. dávka je účinkem srovnatelná s několika hodinovou infuzí oxytocinu. Antagonista receptorů pro oxytocin, **atosiban**, se využívá injekčně jako tokolytikum ve III. trimestru těhotenství.

7.4.3.2 Vazopresin

Vazopresin neboli **antidiuretický hormon** (ADH, adiuretin) má důležitou roli v udržování optimálního obsahu vody v těle. Kromě antidiuretického působení má i působení vazopresorické. Důležitým regulačním faktorem jeho sekrece je osmolalita plazmy. Vzestup osmolality vede k pocitu žízně a má za následek zvýšený výdej ADH do krve a tudíž snížení diurézy. Sekreci ADH ovlivňují též některé léky. Morfin, barbituráty a nikotin jeho výdej podporují a tím blokují diurézu. Naopak alkohol v závislosti na koncentraci v krvi jeho sekreci tlumí a zvyšuje tak množství produkované moči.

V organismu se nacházejí 3 druhy specifických receptorů pro ADH: V₁, V₂ a V₃. V₁ receptory se nacházejí v hladkém svalstvu cév a jsou zodpovědné za vazokonstrikci. V₂ se nacházejí v ledvinných tubulech a jsou zodpovědné za antidiuretický účinek. Porucha sekrece ADH je označována jako diabetes insipidus. Projevuje se velkou žízní a zvýšenou produkcí hypotonické moči.

Desmopresin a **terlipresin** mají delší biologický poločas než přirozený vazopresin. Desmopresin se podává p.o. a kromě diabetes insipidus je jeho další indikací noční pomočování u starších dětí a nykturie dospělých. Terlipresin je silně vazokonstrikční a se využívá především parenterálně podávaný v terapii krvácení z GIT a urogenitálního systému.

7.5 Farmakologie hormonů kůry nadledvin

Kůra nadledvin je rozdělena do tří funkčně a histologicky odlišných celků. *Zona glomerulosa* je zónou vnější a produkuje mineralokortikoidy. Střední zónou je *zona fasciculata*, která je místem produkce glukokortikoidů. Ve vnitřní zóně, v *zona reticularis* probíhá syntéza pohlavních hormonů. Vnitřní, střední a částečně vnější zóna jsou řízeny hypofyzárními a hypothalamickými hormony (ACTH a CRH). Tématiku glukokortikoidů a pohlavních hormonů zpracovávají samostatné kapitoly (8.5 Glukokortikoidy a 7.8 Pohlavní hormony).

Základním mineralokortikoidem je **aldosteron**, v menší míře pak nadledviny produkují další mineralokortikoid **desoxykortikosteron**. Aldosteron se váže na specifické mineralokortikoidní receptory, které jsou lokalizovány podobně jako glukokortikoidní receptory intracelulárně. Na rozdíl od glukokortikoidních receptorů, které se nacházejí prakticky ve všech buňkách, jsou mineralokortikoidní receptory lokalizovány jen v některých tkáních (distální tubulus, epitel kolon, močový měchýř, slinné a potní žlázy, hipokampus).

Účinek aldosteronu spočívá ve zvýšení resorpce sodíku v distálním tubulu a sběrných kanálcích při současném zvýšení exkrece draslíkových a vodíkových iontů. Při nadměrné sekreci mineralokortikoidů (např. adenom ledviny), dochází k výrazné retenci vody a sodíku, k hypertenzi, hypokalémii a alkalóze.

Snížená sekrece mineralokortikoidů je typická například při Addisonově nemoci. Je provázena zvýšenou ztrátou sodíku, což má za následek snížení osmotického tlaku extracelulární tekutiny, její přesun do buněk, a tedy výrazné snížení objemu extracelulární tekutiny. Dále je hyposekrece mineralokortikoidů charakteristická hyperkalémií.

Indikací mineralokortikoidů je substituční terapie u primárního nebo sekundárního hypoaldosteronismu. Nejužívanějším přípravkem je **fludrokortison**, který se podává perorálně.

7.6 Farmakoterapie onemocnění štítné žlázy

Štítná žláza je místem syntézy, skladování a výdeje hormonů **tyroxinu** (T₄) a **trijodtyroninu** (T₃). Jedná se o jodované aminokyseliny odvozené od tyrosinu, které mají důležitou úlohu v regulaci růstu, vývoje, energetického metabolismu a adaptaci na vnější prostředí. Jejich sekrece je regulována adenohypofyzárním TSH. Druhým faktorem syntézy je koncentrace jodidů v plazmě. Snížený příjem jodu vede ke snížení produkce T₃ a T₄ a zvýšení sekrece TSH. Při dlouhodobě zvýšené sekreci TSH v důsledku nedostatku jodu se dochází k hypertrofii žlázy (struma). Dalším hormonem produkovaným štítnou žlázou je **kalcitonin**, který má důležitou roli při udržování homeostázy vápníku.

T₃ a T₄ jsou z 95 % v plazmě vázány na plazmatické bílkoviny. Hlavním transportním proteinem je **tyroxin vázající protein** (TBG), z jedné čtvrtiny pak albumin. T₄ je na periférii metabolizován dejodací na T₃, který má až 10× vyšší účinnost. T₄ tedy působí jako prohormon pro T₃. Metabolity jsou vylučovány do žluči a z části do moči.

T₃ a T₄ ve většině tkání vyvolávají zvýšení bazálního metabolismu sacharidů, lipidů a proteinů. Tyto účinky jsou však většinou nepřímé, dané modulací účinku jiných hormonů (inzulinu, glukagonu, glukokortikoidů a katecholaminů). Přímé účinky mají na aktivitu některých enzymů sacharidového metabolismu, což se projeví zvýšením spotřeby kyslíku a kalorigenním účinkem (zvýšená produkce tepla, zvýšený bazální metabolismus). Zvýšení metabolismu se projevuje hlavně v kardiovaskulárním systému, ledvinách, játrech a kosterním svalstvu. Jejich účinky se zde podobají účinkům katecholaminů.

7.6.1 Terapie hypothyreózy

Hormony štítné žlázy jsou indikovány k substituční terapii při snížené funkci (hypothyreóze) nebo chybění thyreoidey. Hypothyreózu rozlišujeme dle vzniku na primární a sekundární (centrální). **Primární hypothyreóza** vzniká na kongenitálním podkladě, v důsledku autoimunitní poruchy, z nedostatku jodu či kvůli poškozením štítné žlázy strumigeny, léky nebo radiačním zářením. **Sekundární hypothyreóza** je způsobena hypothalamo-hypofyzární poruchou se sníženou produkcí TSH. Klinické projevy hypothyreózy jsou například bradykardie, citlivost na chlad, hluboký hlas, přibývání na hmotnosti, zácpa, únava.

Substituční léčba spočívá v podávání nízkých dávek hormonů. Nejčastěji se podává **levothyroxin** (T₄), který se na periférii přeměňuje na T₃. Podává se perorálně 1× denně, výhradně na lačno z důvodu nízké absorpce v GIT. Účinek nastupuje pozvolna v průběhu několika týdnů až měsíců. Dávky se postupně titrují a pomalu zvyšují, aby se předešlo nežádoucím účinkům na kardiovaskulární systém.

Liothyronin (T_3) má na rozdíl od levothyroxinu rychlejší nástup účinku a podává se 2-3× denně. Je vyhrazen pouze pro urgentní stavy a není určen pro dlouhodobou terapii.

Nežádoucí účinky se vyskytují až po vyšších dávkách a odpovídají symptomům hyperthyreózy, což je onemocnění způsobené nadprodukcí hormonů štítné žlázy. Hyperthyreóza se projevuje zvýšením tělesné teploty, která vzniká jako následek zvýšené spotřeby kyslíku v tkáních, pocením a citlivostí vůči teplu, dále tachykardií a dalšími srdečními arytmiemi, nervozitou, tremorem a zvýšenou chutí k jídlu se současným úbytkem hmotnosti. Nápadným znakem je též exoftalmus, který je způsoben zbytněním očních svalů a přilehlé pojivové tkáně.

7.6.2 Terapie hyperthyreózy

Nejčastější příčinou hyperthyreózy je Gravesova-Basedowova nemoc. Vzniká na autoimunitním podkladě, kdy v organismu kvůli genetickému defektu vznikají protilátky, které se vážou na TSH receptory na thyreoidálních buňkách a aktivují je k nadprodukcí hormonů. Léčba hyperthyreózy se skládá ze tří postupů:

- farmakologická léčba
- podávání radiojodu
- chirurgické odstranění thyreoidey

7.6.2.1 Thionamidy

Jedná se o skupinu léčiv nazývaných thyreostatika. Patří mezi ně **karbimazol**, **thiamazol** a **propylthiouracil**. Mechanismus jejich účinku spočívá v kompetitivní inhibici enzymu thyreoperoxidázy, která se v thyreoidálních buňkách podílí na syntéze T_3 a T_4 . Propylthiouracil navíc inhibuje dejodaci T_3 a T_4 na periférii. Thionamidy se podávají perorálně, avšak klinická odezva se dostavuje za 1-2 měsíce, kvůli poměrně velké rezervě již nasyntetizovaných hormonů ve štítné žláze i periférii. Nejčastější nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout v souvislosti s podáváním thionamidů, jsou granulocytopenie a alergie.

7.6.2.2 Jodidy

Další farmakologická léčba zahrnuje podávání jodidů. Velké dávky inhibují syntézu a sekreci hormonů. Účinek nastupuje rychle, avšak terapii jodidy nelze provádět dlouhodobě, protože maximálního efektu se dosahuje během 10-15 dnů a poté účinek odeznívá. Jodidy se podávají perorálně nejčastěji ve formě **jodidu draselného** či **Lugolova roztoku**, což je vodný roztok 1% jodu a 10% jodidu draselného, který lze podávat též nitrožilně (k tomuto se přistupuje při thyreotoxické krizi).

Dalším přístupem léčby hyperthyreózy je podávání **radioaktivního jodu**, přesněji jeho izotopu I^{131} . Po perorálním podání je vychytáván štítnou žlázou a inkorporován do thyreoglobulinu, kde

emituje paprsky β a γ . β paprsky mají krátký dosah, ve folikulech štítné žlázy působí cytotoxicky a vyvolávají destrukci thyreoidálního parenchymu.

Z ostatních léčiv, která se v současnosti uplatňují spíše při diagnostice nebo v toxikologii, to jsou aniontové inhibitory, mezi které patří **chloristany** a **thiokyanáty**. Působí jako kompetitivní blokátory transportního systému pro jodidy. Nepřímé sympatolytikum **guanethidin** se používá ve formě očních kapek k úpravě exoftalmu.

7.6.3 Terapie thyreotoxické krize

Jedná se o náhle vzniklý život ohrožující stav, při kterém se vystupňují všechny příznaky hyperthyreózy – horečka, nauzea, zvracení, pocení, zvýšení srdeční činnosti, delirium až kóma. Terapie tohoto stavu zahrnuje kromě výše zmíněných **jodidů a thionamidů** též podávání β -blokátorů a glukokortikoidů.

Kortikoidy se uplatňují jako prevence šoku a inhibitory přeměny T_4 na T_3 .

β -blokátory, jejichž hlavní indikací je hypertenze, zmírňují symptomy hyperthyreózy, která ve své podstatě napodobuje stimulaci sympatiku. Z této skupiny se využívá například **metipranolol**.

7.7 Farmakologické ovlivnění kostního metabolismu

7.7.1 Fyziologická regulace kostního metabolismu

Kostní metabolismus je úzce spjat s udržováním homeostázy vápníku, fosforu a hořčíku. V jejich regulaci hraje hlavní roli systém kalcitropních hormonů: **parathormon**, **kalcitonin** a **vitamín D**. Na udržování homeostázy vápníku se podílejí i další hormony – estrogeny, glukokortikoidy, thyroideální hormony, prolaktin, inzulin a růstový hormon.

7.7.1.1 Parathormon

Parathormon je tvořen a skladován v příštítných tělískách. Při snížené koncentraci Ca^{2+} v plazmě je z vezikul uvolňován. Zvyšuje koncentraci vápenatých iontů několika mechanismy:

- zvyšuje resorpci vápníku v ledvinách
- zvyšuje vstřebávání vápníku z GIT
- mobilizuje kostní vápník (aktivuje osteoklasty provádějící resorpci kostí a inhibuje osteoblasty zodpovědné za výstavbu kostí)
- stimuluje syntézu kalcitriolu, který také zvyšuje vstřebávání vápníku z GIT

7.7.1.2 Kalcitonin

Kalcitonin je přirozený oponent parathormonu. Je tvořen v parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy a jeho účinky jsou následující:

- prostřednictvím specifických receptorů snižuje aktivitu osteoklastů a tím inhibuje kostní resorpci
- v ledvinách snižuje reabsorpci vápníku, fosfátů a dalších iontů
- v GIT snižuje sekreci HCl a gastrinu

Uvolňování kalcitoninu je regulováno plazmatickou koncentrací Ca^{2+} . Vyšší hladina sekreci kalcitoninu aktivuje. Mimoto má kalcitonin i analgetický účinek, který zprostředkovává aktivaci endogenního opioidního systému a inhibicí prostaglandinů. Nežádoucí účinky jsou mírné, nejčastěji se jedná o nepříjemný pocit v ústech a zarudnutí v obličeji.

V terapii byl užíván syntetický lososí kalcitonin k léčbě Pagetovy nemoci a k profylaxi a léčbě osteoporózy, ale vzhledem k nepříznivému poměru častějšího výskytu nádorových onemocnění u dlouhodobě léčených pacientů k jeho účinnosti byly přípravky staženy z trhu. V současnosti není v ČR registrován.

7.7.1.3 Vitamín D

Vitamín D je označení pro komplex látek steroidní povahy. Klinicky jsou využívány přípravky obsahující **ergokalciferol** (D2) nebo **cholecalciferol** (D3), z metabolitů je neúčinnější derivát cholecalciferolu **kalcitriol**.

Vitamín D hraje důležitou roli v homeostáze vápníku a fosforu a drží stálou koncentraci Ca^{2+} v extracelulárním prostoru:

- zvyšuje vstřebávání vápníku ze střeva indukcí syntézy nových transportních proteinů (calcium-binding protein)
- mobilizuje vápník uložený v kostech a snižuje jeho exkreci tím, že zvyšuje resorpci v ledvinných tubulech
- urychluje maturaci osteoklastů a stimuluje jejich aktivitu
- působí imunomodulačně, protože podporuje proliferaci některých imunokompetentních buněk podílejících se především na pochodech vrozené imunity

7.7.2 Poruchy kostního metabolismu

Nejčastěji se vyskytujícím kostním onemocněním je **osteoporóza**. Postihuje hlavně ženy v menopauze v důsledku snížené produkce estrogenů, avšak vyskytuje se také u starších mužů. U mladších jedinců je výskyt osteoporózy vzácnější. Osteoporóza je charakterizována abnormálním úbytkem kostní hmoty, poruchou architektiky kostí a jejich zvýšenou lomivostí. Profylaxe osteoporózy spočívá v podávání vápníku a vitamínu D, dostatečné fyzické aktivitě a zdravé životosprávě.

7.7.2.1 Léčiva tlumící aktivitu osteoklastů

Mezi tzv. anti-resorpční léčiva patří **raloxifen**, což je látka ze skupiny selektivních modulátorů estrogenních receptorů SERMs, která působí na kostní tkáň jako estrogeny (viz kapitola 7.8 Pohlavní hormony).

Dále sem zařazujeme **bisfosfonáty**. Tato léčiva navozují apoptózu osteoklastů narušením syntézy cholesterolu v těchto buňkách. Zástupci skupiny jsou například kyselina **alendronová**, **zolendronová**, **ibandronová** a **risedronová**. Užívají se většinou perorálně 1× týdně či 1× měsíčně v závislosti na látce. V onkologii se využívají v terapii kostních metastáz některých nádorů, podávané dávky jsou řádově vyšší než v terapii osteoporózy a aplikují se parenterálně. Závažným nežádoucím účinkem podání vysokých dávek je osteonekróza čelisti. Při perorálním podání se často vyskytuje nauzea a pyróza.

Denosumab je lidská monoklonální protilátka vázající se na specifické receptory na povrchu osteoklastů, čímž snižuje jejich životnost. Podává se jednorázově podkožní injekcí jednou za 6 měsíců. Při terapii denosumabem je důležitý přísun vápníku a vitamínu D.

Mezi antiresorpční léčiva se zařazoval též **lososí kalcitonin**, jehož registrace však byla v ČR ukončena.

7.7.2.2 Léčiva zvyšující aktivitu osteoblastů

Mezi tzv. **osteofornační** léčiva zařazujeme stroncium ranelát, fluoridy a teriparatid.

Mechanismus účinku **stroncium ranelátu** spočívá v tom, že zvyšuje aktivitu osteoblastů a podporuje syntézu kolagenu v kulturách kostních buněk, navíc snižuje aktivitu osteoklastů. Od jeho používání se v dnešní době upouští z důvodu vzniku kardiovaskulárních nežádoucích účinků.

Podávání **fluoridů** je spíše doplňkovou léčbou a musí se kombinovat s vápníkem. Vysoký příjem fluoridů může zbarvovat zubní sklovinu, dlouhodobé podávání v terapii osteoporózy se nedoporučuje pro zvýšení rizika zlomenin.

Teriparatid je rekombinantní technikou připravený parathormon, který se aplikuje injekčně. Pulzní změny hormonu stimulují osteoblasty k syntéze kostní matrix.

7.8 Pohlavní hormony

7.8.1 Pohlavní hormony a jejich deriváty

Pohlavní hormony jsou u žen a mužů produkovány pohlavními žlázami a také kůrou nadledvin (z. *reticularis*). Mezi ženské pohlavní hormony patří **estrogeny** a **gestageny**, mužské nazýváme **androgeny**. Tyto steroidní hormony se podílejí na vývoji a udržování funkcí spojených s reprodukci, navíc mají i významné metabolické účinky.

7.8.1.1 Řízení uvolňování ženských pohlavních hormonů a menstruační cyklus

Gonadoliberin (GnRH) uvolňovaný z hypothalamu stimuluje sekreci hormonu stimulujícího folikuly (FSH) a luteinizačního hormonu (LH) z adenohipofýzy. Souhra LH a FSH je nezbytná pro správnou syntézu ovariálních hormonů. FSH aktivuje ve vaječniku růst folikulů. Jeden z folikulů se přeměňuje na Graafův folikul, jež má schopnost produkovat estrogeny. Estrogeny jím produkováné podporují proliferaci endometria a mechanismem zpětné vazby inhibují uvolňování FSH z adenohipofýzy.

Koncentrace estrogenů dosahuje svého maxima zhruba ve 14. dnu cyklu. Působením této vysoké koncentrace estrogenů a jejím následným prudkým snížením dochází ve 14.-15. dnu cyklu ke krátkodobému zvýšení koncentrace FSH, jež je následováno vzestupem hladiny LH. Tento krátkodobý vzestup hypofyzárních gonadotropinů způsobuje prasknutí zralého Graafova folikulu, uvolnění vajíčka a dochází k ovulaci.

Z Graafova folikulu se v průběhu 2 dnů po ovulaci vytváří žluté tělísko, které produkuje velké množství progesteronu. Spouští se sekreční fáze, při které se endometrium připravuje na nidaci vajíčka. Pokud nedojde k oplodnění, produkce progesteronu klesá, endometrium se ztenčuje, odlučuje a dochází k menstruačnímu krvácení.

7.8.1.2 Estrogeny

Mezi fyziologicky produkováné estrogeny patří **estradiol**, **estron** a **estriol**. Ve farmakoterapii se uplatňuje **hemihydrát estradiolu** a dále především polosynteticky připravené estery, jako jsou **estradiol valerát**, **estradiol dipropionát** a **estradiol benzoát**, a synteticky připravené estrogeny např. **ethinylestradiol**. Lze je podávat perorálně, i.m. injekcí nebo pomocí transdermálního terapeutického systému. Lokálně (vaginálně) se dále aplikuje také přirozený estriol.

Fyziologické účinky

Estrogeny se podílejí se na proliferační fázi menstruačního cyklu, udržují libido, sexuální chování a brání ovulaci. Dále mají vliv na udržení gravidity a růst mléčné žlázy. Estrogeny zasahují do poměrně širokého spektra metabolických pochodů. Podílejí se na zvyšování denzity kostní hmoty (zvyšují resorpci vápníku a snižují resorpci kostní hmoty), dále způsobují retenci Na^+ a vody, výrazně ovlivňují syntézu některých proteinů v játrech (vč. koagulačních faktorů a fibrinogenu, ale naopak snižují hladinu antitrombinu III). Zasahují též do metabolismu tuků – zvyšují koncentraci triacylglycerolů v séru a naopak snižují hladinu celkového cholesterolu (zvyšují HDL a snižují LDL).

Farmakologické účinky

Mechanismem zpětné vazby estrogeny blokují uvolňování gonadotropinů a brání tak ovulaci. Monoterapie estrogeny vede k hyperplazii endometria s možným nepravidelným krvácením a při dlouhodobé aplikaci se zvyšuje riziko vzniku karcinomu endometria. U žen s dělohou je tedy nutné podávat estrogeny v kombinaci s progestiny. U žen po hysterektomii je možné podávat estrogeny v monoterapii. U mužů inhibicí produkce gonadotropinů estrogeny blokují spermatogenezi, potlačují proliferaci prostaty, způsobují atrofii varlat, snižují libido a vyvolávají impotenci.

Farmakokinetika

Po perorálním podání jsou estrogeny dobře vstřebávány střevní sliznicí. Při prvním průchodu játry podléhají významné metabolické přeměně. Jejich metabolity jsou konjugovány s kyselinou sírovou a glukuronovou. Tyto metabolity podstupují enterohepatální cyklus – spolu se žlučí se dostávají do střeva, kde jsou konjugáty působením bakteriálních enzymů rozštěpeny a asi z 80 % zpětně reabsorbovány do krevního oběhu. To prodlužuje jejich setrvávání v organismu.

Nežádoucí účinky

Estrogeny mohou způsobovat edémy v důsledku zvýšené retence Na^+ a vody. Dále je popisováno napětí nebo bolestivost prsů, hyperpigmentace kůže a cholelitiáza. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem estrogenů je zvýšená trombogeneze a tedy zvýšené riziko tromboembolických onemocnění. Estrogeny podávané v monoterapii vedou k hyperplazii endometria (viz výše).

Indikace

Estrogeny jsou používány k substituční léčbě při jejich deficitu v průběhu pohlavního vývoje ale i v období pohlavní zralosti a v postmenopauzálním období. Indikacemi jsou především primární a sekundární amenorea, hypoestrogenní stavy spojené např. s vývojovými poruchami

(Turnerův syndrom apod.), dále předčasná menopauza a klimakterický syndrom (viz dále v textu – podkapitola Hormonální substituční terapie). Lze je využít také při opakujících se nepravidelnostech cyklu společně s gestageny. Syntetický ethinylestradiol se používá jako složka kombinovaných hormonálních kontraceptiv.

7.8.1.3 Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERMs)

Jedná se o heterogenní skupinu léčiv, jejichž společnou vlastností je tzv. **tkáňově selektivní působení** a schopnost **modulovat funkce estrogenních receptorů**. Látky z této skupiny léčiv působí buď jako antagonisté nebo agonisté estrogenních receptorů v závislosti na cílové tkáni.

Podstata jejich mechanismu účinku byla vysvětlena na základě existence dvou izoform estrogenních receptorů α a β . Receptory α nacházíme především v buňkách endotelu cév. Aktivace tohoto podtypu estrogenních receptorů vyvolává přímé účinky v cévní stěně, jako je uvolnění oxidu dusnatého (NO) a vazodilatace. Estrogenové receptory β jsou přítomny v mnoha tkáních (např. děloha, ovaria, plíce, CNS, prostata) a také v artériích a vénách, kde doplňují účinky zprostředkované receptorem α . V buňkách myokardu regulují expresi NO-syntázy. Přírodní estrogény jsou agonisté na obou izoformách, látky ze skupiny SERMs působí agonisticky hlavně na izoformu β (na kost působí estrogenně – zvyšují jejich denzitu, na prs a dělohu působí antiestrogenně).

Klomifen je antagonistou estrogenních receptorů v hypothalamu a adenohipofýze. Zabraňuje navázání estrogenů na tyto receptory, a tím blokuje negativní zpětnou vazbu. Důsledkem je zvýšená tvorba gonadotropinů a stimulace ovulace. Jeho hlavní terapeutickou indikací je léčba neplodnosti způsobené anovulací.

Tamoxifen a **toremifen** mají antagonistický účinek na estrogenové receptory v prsní tkáni. Jsou indikovány k dlouhodobé léčbě karcinomu prsu po jeho chirurgickém odstranění (tzv. adjuvantní terapie).

Raloxifen se s vysokou specifitou se váže na receptory α i β . Má estrogenové účinky na kostní hmotu a lipidové spektrum a zároveň je antagonistou estrogenů v endometriu a prsní žláze. Využívá se pro dlouhodobou terapii osteoporózy u postmenopauzálních žen a bylo také prokázáno, že snižuje riziko rozvoje karcinomu prsu.

7.8.1.4 Selektivní regulátory aktivity estrogenní tkáně (STEARs)

Tibolon je po perorálním podání metabolizován na tři aktivní metabolity. Dva z nich mají estrogenní účinky a třetí účinky gestagenní a slabě androgenní. Metabolity mají afinitu vůči estrogenním receptorům kostní tkáně, snižují resorpci kostní hmoty a navíc mírně stimulují osteogenezi. Tibolon je indikován k léčbě osteoporózy v postmenopauze a pro zmírnění typických obtíží klimakterického syndromu.

7.8.1.5 Antiestrogeny

Jediným zástupcem přímých antiestrogenů je **fulvestrant**, který blokuje estrogenové receptory ve všech cílových tkáních. Používá se i.m. v terapii metastazujícího a rezistentního karcinomu prsu.

Dále působí nepřímo antiestrogeně také inhibitory aromatázy **anastrozol**, **letrozol** a **exemestan**. Podávají se p.o. v terapii karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. Aromatáza je zodpovědná za vznik estrogenů na periférii, což je dominantním zdrojem těchto hormonů v období po menopauze.

7.8.1.6 Gestageny

Jediným přirozeným zástupcem gestagenů (progestinů, progestogenů) je **progesteron**. U žen je produkován žlutým tělískem a v graviditě také placentou, u mužů pak v intersticiální tkáni varlat a v kůře nadledvin. Výrazná produkce progesteronu u žen nastupuje v luteální fázi menstruačního cyklu.

Fyziologické a farmakologické účinky

Progesteron připravuje ženský organismus na těhotenství a poté zajišťuje jeho udržení (endometrium převádí do sekreční fáze, tlumí kontraktilitu myometria atd.) Tlumí ovulaci a menstruační cyklus a mění vlastnosti cervikálního hlenu – stimuluje žlázy děložního hrdla k jeho zvýšené produkci, hlen se stává viskóznější a neprostupný pro spermie. Dále zvyšuje tělesnou teplotu o 0,2-0,5°C a má negativní vliv na metabolismus cukrů a tuků.

Farmakokinetika

Biologický poločas progesteronu v organismu je krátký (asi 5 min). Podléhá významné metabolické přeměně v játrech při prvním průchodu (téměř 100 % metabolizováno). Metabolity jsou vylučovány ledvinami.

Nežádoucí účinky

Progesteron má nepříznivý vliv na lipidové spektrum – snižuje HDL, zvyšuje LDL cholesterol. Může vyvolat retenci vody a následně edémy. Potlačuje libido a rovněž vyvolává napětí prsů tím, že stimuluje proliferaci mléčné žlázy.

Indikace

Gestageny se podávají především p.o., i.m. a transdermálně. Indikací jsou poruchy menstruačního cyklu, anovulace a hrozící potrat při nedostatečné produkci endogenního progesteronu (luteální insuficience). Dále nachází využití v léčbě endometriózy, předčasného ovariálního selhání, v asistované reprodukci, jako kontraceptiva a složky přípravků hormonální substituční terapie v menopauze.

Progestiny

Syntetické progestiny se rozdělují dle své chemické struktury na čtyři skupiny:

- deriváty progesteronu: medroxyprogesteron, chlormadinon, dydrogesteron a další
- deriváty 19-nortestosteronu: norethisteron, dienogest a další
- progestiny III. generace: levonorgestrel, desogestrel, norgestimat a další
- atypické progestiny: drospirenon

Dále je možné klasifikovat jednotlivé progestiny na základě jejich zbytkové androgenní aktivity. Látky s mírnou androgenní aktivitou mohou zhoršovat akné a hirsutismus, progestiny s antiandrogenním působením mohou naopak stav akné zlepšit, ale mohou navodit např. snížení libida.

- s mírným androgenním účinkem: norethisteron, levonorgestrel
- bez androgenního a bez antiandrogenního účinku: desogestrel, gestoden, norgestimat
- s antiandrogenním účinkem: cyproteron, dienogest, chlormadinon
- s antiandrogenním účinkem a antimineralokortikoidním účinkem: drospirenon

Levonorgestrel je nejběžnější složkou kombinovaných kontraceptiv, přípravků HST a nachází využití také jako nouzová postkoitální kontracepce.

Norethisteron je složkou kombinovaných kontraceptiv a přípravků HST a dále se užívá při léčbě poruch menstruačního cyklu.

Dienogest je součástí kombinovaných kontraceptiv a v monoterapii se užívá v léčbě endometriózy.

Cyproteron je progestin s antiandrogenní aktivitou. Dříve byl využíván v kombinovaných perorálních kontraceptivech, avšak tato indikace byla kvůli podezření na závažné nežádoucí účinky opuštěna. V současnosti je indikován k léčbě závažného akné souvisejícím s citlivostí k androgenům a dále pro terapii hirsutismu u žen. U mužů se využívá jeho kombinovaného antiandrogenního působení v různých sexuologických indikacích (viz dále podkapitola Antiandrogeny).

Dalším zástupcem je pak např. **drospirenon**, který má výhodný antimineralokortikoidní účinek.

7.8.1.7 Antigestageny

Léčiva s antigestagenním účinkem mohou působit buď jako inhibitory syntézy těchto steroidních hormonů, nebo jako antagonisté progesteronových receptorů. V současnosti se terapeuticky používá pouze druhá skupina, jejímž zástupcem je **mifepriston**. Používá se v kombinaci s prostaglandiny (např. misoprostolem) k farmakologickému ambulantnímu ukončení těhotenství. Mezi časté nežádoucí účinky tohoto léčiva patří kontrakce dělohy a křeče v GIT, děložní krvácení a poruchy krevního tlaku.

7.8.2 Hormonální kontracepce

Nejrozšířenější metodou prevence nežádoucího otěhotnění je užívání hormonální kontracepce. Celosvětově ji používá 2,5 mld. žen, v Evropě asi 30 % a v České republice pak asi 40 % žen v reprodukčním věku. Dle způsobu aplikace rozdělujeme hormonální kontracepci (HK) na perorální a parenterální. Dále kontraceptiva rozdělujeme podle obsahu jednotlivých hormonů, ev. dle způsobu použití (průběžně/po styku).

7.8.2.1 Kombinovaná HK: estrogeny + progestiny

Mechanismus účinku kombinovaných přípravků spočívá v negativně zpětnovazebném působení na hypothalamus. Dochází ke snížení sekrece gonadotropinů a tím k zabránění ovulace.

Estrogenovou složkou bývá většinou **ethinylestradiol** v nízké (15-30 µg), střední (35-40 µg) nebo výjimečně i vysoké (50 µg) dávce. Dále se používá také **estradiol valerát**. Progestinovou složkou bývá **levonorgestrel, desogestrel, drospirenon** a řada dalších syntetických progestinů.

Dle poměru zastoupení estrogenů a progestinů rozlišujeme jednofázovou, dvoufázovou, třífázovou a sekvenční HK. U jednofázové je poměr estrogen:progestin ve všech tabletách vždy stejný. U dvoufázové a třífázové HK jsou tablety rozděleny na dvě, respektive tři fáze s možností měnící se dávky jak estrogeneru, tak progestinu. **Sekvenční přípravky** jsou navrženy obdobně s větším počtem fází, přičemž v některých fázích může progestin i zcela chybět.

Cílem těchto komplikovaných kombinovaných přípravků je co nejvěrnější nápodoba fyziologického cyklu při zachování anovulace. Kombinovanou HK lze podat také parenterálně, a to formou transdermální náplasti nebo vaginálního inzeru (kroužku).

7.8.2.2 Gestagenní HK

Tato forma HK obsahuje pouze progestiny. Mechanismus účinku spočívá v inhibici proliferace endometria, v zahuštění cervikálního hlenu a zhruba u 70 % pacientek dochází i k potlačení ovulace.

Perorální gestagenní HK se musí užívat velmi pravidelně a nejlépe dlouhodobě bez přerušování. Dále se podává také depotní injekční gestagenní HK a gestageny jsou obsaženy také v podkožním implantátu a nitroděložním tělísku. Indikována je u žen, u kterých nejsou vhodné estrogeny (např. tromboembolická nemoc v anamnéze, vyšší věk, kouření nebo v období laktace).

Mezi velmi časté NÚ patří nepravidelné krvácení. Dále se může vyskytnout snížení libida a s tím související zhoršená kvalita sexuálního života, přírůstek tělesné hmotnosti a rozvoj akné, záleží ale na charakteru podávaného progestinu.

Nejčastěji se používá **desogestrel**, dále **etonogestrel** (implantát), **medroxyprogesteron** (i.m. inj.) a **levonorgestrel** (nitroděložní tělísko).

7.8.2.3 Postkoitální kontracepce

V dnešní době jsou v ČR registrovány pro v této indikaci dvě látky, a to ulipristal a levonorgestrel.

Mechanismus účinku **ulipristalu** spočívá v inhibici ovulace, léčivo je selektivním modulátorem progesteronových receptorů. Používá se perorálně do 120 hodin od nechráněného pohlavního styku.

Levonorgestrel je gestagen. Mechanismus jeho účinku není zcela jasný, nejspíš dochází ke zpomalenému transportu oplodněného vajíčka vejcovody a také způsobuje změny v endometriu, které znesnadňují nidaci vajíčka. Jeho použití je možné maximálně do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku. Nouzová postkoitální kontracepce často ovlivňuje následující menstruační cyklus, může se objevit neobvyklá bolestivost (prsou, podbřišku) a nepravidelné krvácení.

7.8.2.4 Příznivé účinky HK

Bylo prokázáno, že užívání HK snižuje riziko vzniku karcinomu endometria a ovarií. HK dále upravuje dysmenoreu, snižuje výskyt cyst a snižují riziko rozvoje osteoporózy.

7.8.2.5 Nežádoucí účinky HK

U HK s obsahem estrogenní složky je popisován výskyt tromboembolie (3-4× častější), existuje zvýšené riziko infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, a to zejména u žen nad 35 let a kuřáček. Z méně závažných nežádoucích účinků je to výskyt nebo zhoršení migrény, změny libida, sklon k otokům nebo zvýšení tělesné hmotnosti a výskyt pigmentových skvrn na kůži. Rizikovým faktorem pro vznik nežádoucích je vyšší věk (nad 35 let), kouření a obezita. V prvních měsících užívání HK se může vyskytnout nepravidelné krvácení nebo vymizení krvácení. Stav se buď upraví, nebo je třeba vyzkoušet přípravek s obsahem jiného progestinu.

7.8.2.6 Léčebné indikace HK

Kromě kontroly početí je možné přípravky HK využít v terapeutických indikacích, jako je dysmenorhea a hypermenorhea, ev. středně závažné až velmi závažné akné, které nereaguje na lokální terapii.

7.8.2.7 Interakce HK s dalšími léčivy

Lékové interakce mohou ovlivnit plazmatické koncentrace jednotlivých hormonálních složek a tedy i účinnost kontracepce.

Na úrovni **absorpce** může docházet k interakci se střevními adsorbencii (např. živočišným uhlím) a hypolipidemickými pryskyřicemi (iontoměniči). Tyto látky na svůj povrch adsorbují nebo přímo vyvazují látky přítomné v GIT a tedy i léčiva. Odstup od podání HK by měl být alespoň 3 hod. Absorpci estrogenů a gestagenů rovněž komplikuje zvracení a průjem, při nichž se vždy doporučuje raději 7 dní nespolehat na kontracepční účinek.

Na úrovni **enterohepatálního oběhu** mohou přípravky HK interagovat s širokospektrými antibiotiky (někt. peniciliny, tetracykliny, makrolidy a další). Tato antibiotika mohou způsobit porušení střevní mikroflóry, která produkuje hydrolytické enzymy významné pro dekonjugaci metabolitů hormonů v rámci II. fáze biotransformace. Dekonjugované hormony jsou běžně resorbovány přes stěnu střevní do krevního oběhu. Pokud kvůli účinku antibiotik k desulfataci nedojde, léčiva neprocházejí enterohepatálním oběhem, jejich setrvávání v organismu se zkracuje a plazmatické koncentrace klesají až pod hodnotu nezbytnou k blokádě ovulace.

Na úrovni **biotransformace** může docházet k interakcím s léčivy, které jsou inhibitory nebo induktory CYP. Induktory navozují extenzivnější metabolizaci steroidních hormonů a dochází ke snížení účinnosti kontracepčních přípravků. Naopak inhibitory CYP mohou zvyšovat plazmatické koncentrace hormonů. Ethinylestradiol je inhibitorem řady CYP a může tak zvyšovat plazmatické koncentrace jiných léčiv.

7.8.3 Hormonální substituční terapie (HST, HRT)

HST je terapeuticko-preventivní metoda pro zvládnutí příznaků klimakterického syndromu u žen v perimenopauze a k prevenci metabolických a orgánových patologických změn v důsledku snížené produkce endogenních estrogenů (osteoporóza, kardiovaskulární choroby, atrofie urogenitálního traktu). Cílem HST je udržet v postmenopauze přibližně stejnou hladinu ženských pohlavních hormonů v plazmě jako ve fertilním věku.

Využívá přirozených a polosyntetických **estrogenů** (estradiol, estriol, estradiol-valerát). Aby se předešlo nežádoucí proliferaci endometria, jsou u žen s dělohou kombinovány s **progestiny** (medroxyprogesteron, dienogest, drospirenon, cyproteron apod.) Samostatné podávání estrogenů je možné pouze u žen po hysterektomii. Pro HST jsou též používány některé z látek ze skupiny tkáňově specifických regulátorů estrogenní aktivity (**STEARs**, viz 7.8.1.4), jmenovitě **tibolon**.

Existuje množství různých aplikačních způsobů, HST se podává perorálně, transdermálně, vaginálně, depotní i.m. injekcí, ale i lokálně (např. formou vaginálních globulí, krémů). Lokálně aplikované přípravky ovlivňují ale pouze např. stav vaginální sliznice nebo urogenitální atrofii, nemají zásadní systémový účinek.

Mezi nežádoucí účinky HST patří zvýšené riziko hormonálně dependentních nádorů (např. karcinomu prsu), negativní vliv na metabolismus lipidů (HST s obsahem progestinů), vyšší riziko vzniku tromboembolických příhod a riziko cholelitiázy.

U žen, které HST odmítají, nebo je u nich kontraindikována, je možné zvážit podávání doplňků stravy s obsahem tzv. **fytoestrogenů**. Jsou to přírodní látky, které mají nesteroidní strukturu a vykazují slabou estrogenní aktivitu, např. isoflavony a lignany. Nejvíce je jich obsaženo v sójových bobech (sója luštinatá, *Glycine max*), listech červeného jetele (*Trifolium pratense*) a ploštičnicku hroznatého (*Cimicifuga racemosa*).

7.8.3.1 Androgeny

Mezi přirozené mužské pohlavní hormony patří **testosteron a dihydrotestosteron**, z polosyntetických derivátů jsou v terapii využívány estery testosteronu **testosteron propionát, testosteron dekanoát** atd. a mezi syntetické androgeny řadíme například **mesterolon a dehydroepiandrosteron**.

Řízení uvolňování mužských pohlavních hormonů

Hypothalamický GnRH stimuluje produkci adenohipofyzárního LH a FSH. Pod vlivem LH, který je u mužů nazýván hormon stimulující intersticiální buňky, dochází k vývoji intersticiálních (Leydigových) buněk, které produkují androgeny. Působením FSH dochází ke

zrání zárodečných buněk v semenotvorných kanálcích varlat a nastupuje proces spermatogeneze. Na spermatogenezi se podílí též Sertoliho buňky, které pod vlivem FSH přetvářejí pomocí enzymu aromatázy část testosteronu, který vznikl v Leydigových buňkách, na estradiol. Estradiol se spolu s testosteronem podílí na zrání spermií.

Fyziologické a farmakologické účinky

Testosteron zajišťuje zrání reprodukčních orgánů, vývoj sekundárních pohlavních znaků, tělesný růst, fyziologickou spermatogenezi, udržení libida, zvyšuje proteosyntézu a působí anabolicky na svalovou a kostní hmotu. Terapeutické dávky testosteronu, jeho esterů a syntetických androgenů mohou způsobovat retenci solí, vápníku a vody v organismu, navodit nebo zhoršit projevy akné (tzv. steroidní akné) a zvyšovat krevní tlak. Podávání androgenů v dětském věku může vést k předčasné pubertě a poruchám růstu. Vyšší dávky v dospělosti mohou vést k poruchám spermatogeneze (oligozoospermie) a zbytnění prostaty.

Indikace

Suplementace testosteronu se provádí u mužů s primárními nebo sekundárními hypogonadálními poruchami jak vrozenými (např. vývojové poruchy), tak získanými. Vzácně se užívá u žen po ovariektomii a hysterektomii spolu s estrogeny k podpoře denzity kostní hmoty nebo při sníženém libidu. Další indikace jsou potom sexuologické (transsexualita).

Farmakokinetika

Při perorálním podání je testosteron absorbován v GIT, avšak při prvním průchodu játry podléhá téměř kompletně metabolické degradaci. Z toho důvodu je testosteron aplikován ve formě esterů intramuskulárně. Ze svalového depa se do systémové cirkulace uvolňuje postupně. Metabolity jsou vylučovány močí.

7.8.3.2 Anabolické steroidy

Nandrolon byl dříve používán u kachektických stavů s nadměrnou ztrátou svalové hmoty, dále pro urychlení rekonvalescence po těžkých operacích a krátkodobě pro léčbu osteoporózy vyvolanou kortikosteroidy. Nandrolon a syntetické androgeny jsou zneužívány sportovci a patří mezi nelegální doping. Jejich užívání je rozšířeno také mezi rekreačními sportovci zaměřujícími se např. na posilování apod.

7.8.3.3 Antiandrogeny

Antiandrogeny jsou léčiva, která snižují účinek androgenů buď zásahem do jejich biosyntézy a přeměn, nebo antagonistickým působením na receptorech pro androgeny.

a) Inhibitory 5 α -reduktázy

Enzym 5 α -reduktáza se podílí na přeměně testosteronu na dihydrotestosteron, který je silným agonistou androgenních receptorů, a hlavním androgenem. Inhibitory 5 α -reduktázy jsou indikovány v terapii benigní hyperplazie prostaty (BHP). Podávají se perorálně.

Finasterid je kromě BHP užíván také v počátečních stádiích androgenní alopecie u mladších mužů.

Dutasterid je vyhrazen pro terapii středně těžké až těžké BHP.

b) Antagonisté androgenních receptorů

Léčiva z této skupiny blokuji účinek androgenů v cílových tkáních. Rozdělujeme je na látky se steroidní strukturou (spironolakton, cyproteron) a látky nesteroidní povahy (flutamid, bicalutamid).

Spironolakton je především jako kalium šetřící diuretikum (5.1.3.3 Draslík šetřící diuretika), protože je též antagonistou aldosteronových receptorů. Jeho antagonistické působení na androgenních receptorech je využíváno pro léčbu akné a hirsutismu.

Cyproteron působí jednak jako antagonist androgenních receptorů a jednak také snižuje tvorbu testosteronu ve varlatech. Jeho antiandrogení působení je využíváno pro terapii sexuálních deviací, *pubertas praecox*, karcinomu prostaty. Mimoto vykazuje též progestinovou aktivitu (viz výše v textu) a v kombinaci s estrogeny je součástí p.o. terapie akné nebo hormonální substituční terapie v klimakteriu.

Flutamid a bicalutamid jsou antagonisté androgenních receptorů využívání v léčbě pokročilého karcinomu prostaty společně s antagonisty GnRH (viz kapitola 7.4.1.4 Hormony řídící výdej gonadotropinů).

c) Inhibitory biosyntézy androgenů

Do této skupiny patří azolové antimykotikum **ketokonazol**. Tato látka inhibuje některé enzymů cytochromu P450 podílející se na syntéze steroidních hormonů. Inhibice není specifická pro androgeny, současně dochází k inhibici biosyntézy glukokortikoidů.

8 Léčiva ovlivňující bolest, zánět a funkce imunitního systému

8.1 Lokální anestetika

Lokální anestetika (LA) tlumí vedení vzruchu nervem podél axonu, po průniku do nervového vlákna blokuje Na^+ kanály a tím zamezují vzniku a vedení akčního potenciálu. Působí neselektivně, což způsobuje nežádoucí účinky hlavně na CNS a kardiovaskulární systém.

Po chemické stránce je molekula LA složena z lipofilní aromatické části, spojovacího řetězce a hydrofilní ionizovatelné části. Spojovací řetězec obsahuje amidovou nebo esterovou skupinu.

Účinek LA je závislý na poměru rozpustnosti v tucích, vodě a na pH prostředí. Vyšší účinnost mají v alkaličtějším prostředí, kde větší procento molekul je neionizovaných a LA může proniknout do neuronu, naopak nižší účinnost v kyselější (např. zánětlivé) tkáni, kdy ionizované molekuly LA nepronikají do neuronu.

Absorpce LA je závislá na fyzikálně chemických vlastnostech, dávce, místu podání (krevním zásobením) a na přítomnosti vazokonstrikční přísady. Vazokonstrikční přísada snižuje distribuci LA do systémového řečiště a krvácivost, prodlužuje anestetický účinek, snižuje spotřebu anestetika. Jako vazokonstrikční přísada se využívá **adrenalin, nafazolin, noradrenalin**. Použití vazokonstrikční přísady je kontraindikováno pro akrální (okrajové) části těla z důvodu vzniku ischemických nekróz. Biotransformace esterových LA probíhá v plazmě esterázami, amidová LA jsou metabolizována v játrech za účasti cytochromového systému P450. Jaterní patologické procesy mohou prodloužit biotransformaci LA.

Nežádoucí účinky

Nejčastější místní nežádoucí účinky zahrnují

- bolestivost při vpichu a pálení při aplikaci
- vznik hematomů
- traumatické poškození nervu
- nekrózu tkáně

Ze systémových nežádoucích účinků jsou nejčastěji popisovány:

- kontaktní alergická reakce
- adrenergní účinky spojené s podáním vazokonstrikční látky (např. adrenalinu) jakými jsou například palpitace, zarudnutí, slabost, hypertenze, tachykardie, anafylaxe
- kardiotoxicita (snížení rychlosti vedení srdečních vzruchů, vazodilatace, pokles kontraktility myokardu, bradykardie, hypotenze končící zástavou srdce)

- postižení CNS (kovová chuť v ústech, svalový třes, křeče, útlum dýchání, poruchy vědomí, závratě)

Vzácněji se vyskytuje Quinckeho edém, což je nezánettivý, rychle se rozvíjející otok v obličejí, postihující oblast rtů, očí, tváří, přičemž je mnohdy postižena i oblast hrtanu a hrozí až udušení pacienta.

8.1.1 Druhy lokální anestezie

Povrchová (topická) anestezie se aplikuje na povrch kůže, sliznice, rohovku, jícen či dýchací cesty potřením nebo nástřikem lokálního anestetika. Pro tento způsob aplikace bývá lokální anestetikum ve formě roztoku, gelu, krému či náplasti. Příkladem je aplikace lokálně anestetické masti obsahující kombinaci lidokainu a prilokainu (přípravek EMLA). Předpokládá se dobrá penetrace přes kůži (sliznici) k nervovým zakončením v podkožní tkáni.

Infiltrační anestezie je parenterální podání anestetika do podkožní tkáně v místě zákroku, kde se předpokládají nervová zakončení. Používáme nízké koncentrace LA i vazokonstrikční přísady.

Svodná anestezie je přímá injekční aplikace menšího množství anestetika (1-2 ml) do oblasti výstupu nebo průběhu senzitivních nervů (např. regionální „opich“ nervu)

Blokády (regionální anestezie) injekčním podáním většího objemu roztoku anestetika jsou určeny ke znecitlivění silnějších nervových svazků (např. epidurální nebo subarachnoidální anestezie).

8.1.2 Rozdělení lokálních anestetik

Dle intenzity účinku:

- Slabá: prokain, benzokain
- Středně silná: trimekain, lidokain
- Silná: tetrakain, bupivakain, artikain, ropivakain

Dle chemické struktury

- Estery: kokain (historický význam, vznik závislosti, použití výjimečně k LA ušního bubínku), prokain, tetrakain, benzokain
- Amidy: trimekain, lidokain, mepivakain, bupivakain, prilokain, ropivakain, cinchokain, artikain

8.1.2.1 Estery

Jsou deriváty kyseliny para-aminobenzoové (PABA). Mají vyšší alergenní potenciál, přičemž může dojít i ke zkřížené alergické reakci mezi jednotlivými estery. Pronikají pouze do cytoplazmatické membrány.

Do této skupiny patří například **prokain**, který je nejstarší syntetické lokální anestetikum. Je málo toxický a účinkuje krátce. Kůží a sliznicemi se absorbuje poměrně špatně.

Dalším zástupcem je **tetrakain**, pro který je typický rychlý nástup účinku a vysoká toxicita. Z toho důvodu je určen pouze pro povrchovou anestezii, stejně jako **benzokain**. Používá se hlavně pro anestezii v dutině ústní a hltanu v kombinaci s antiseptiky.

8.1.2.2 Amidy

Jsou používány častěji než estery. Alergické reakce se vyskytují jen výjimečně a jsou spíše způsobeny konzervační látkou (metylparaben). Je potřebná opatrnost při použití u pacientů s poruchou jater (metabolizovány enzymy jater). Pronikají přes cytoplazmatickou membránu do cytosolu.

Lidokain má rychlý nástup účinku, středně dlouhou dobu působení, antiarytmický efekt a je vhodný na všechny typy lokální anestezie.

Trimekain se vyznačuje delší dobou k nástupu účinku, středně dlouhým působením a rovněž antiarytmickým efektem. Směs lidokainu a prilokainu (EMLA) se používá jako topická anestezie na neporušené kůži, kde působí 90-120 minut. Často se využívá v pediatrii na odběry krve, kanylace a punkce.

Bupivakain má delší dobu nástupu účinku, delší působení a je pro něj charakteristická vysoká kardiotoxicita.

Artikain má velmi rychlý nástup účinku a středně dlouhou dobu působení, na trhu jsou však jen přípravky s vazokonstrikční přísadou, která dobu účinku významně prodlužuje. Je často používán ve stomatologii.

8.2 Celková anestetika

Celková anestetika jsou reverzibilně působící látky, které navozují stav bezvědomí bez vegetativních nebo muskulárních reakcí, odstraňují vnímání bolesti a vedou k amnesii na dobu provádění zákroku.

8.2.1 Stadia celkové anestezie

Stadia celkové anestézie (CA) jsou nejlépe vidět po podání éteru, který se v dnešní praxi jako anestetikum již nevyužívá.

- **1. analgetické stadium** (preanestetické stadium) = snížené vnímání bolesti, pacient je při vědomí, ale utlumen.
- **2. stadium excitace** (vagové stadium) = zvýšení somatických a vegetativních reflexů při současné ztrátě vědomí. Projevuje se motorický neklid, nepravidelné dýchání, aktivace n. vagus. Hrozí nebezpečí bronchospasmu, laryngospasmu, zvracení a srdeční zástavy.
- **3. chirurgická anestezie** = vhodné stadium pro operační výkon. Pacient dýchá pravidelně, mizí pohyby bulbů a korneální reflex. Nastupuje bezvědomí, analgezie, vymizení reflexů, myorelaxace.
- **4. stadium míšní paralýzy** = útlum vazomotorického a dýchacího centra, relaxace svěračů, kóma. Jedná se o nežádoucí stav navozený předávkováním CA, tohoto stadia by se nikdy nemělo dosáhnout.

8.2.2 Premedikace před celkovou anestezí

Premedikace pacienta je specifická farmakologická příprava na anestezii a operační výkon. Předchází nežádoucím reakcím organismu a snižuje spotřebu anestetika. Pro anxiolýzu a sedaci podáváme **benzodiazepiny** (midazolam, diazepam), pro analgetický účinek **opioidy** (morfin, fentanyl) pro snížení žaludeční sekrece **antiulceróza** (ranitidin), pro stabilizaci vegetativního systému **parasympatolytika** (atropin), pro vyprázdnění žaludku **prokinetika** (metoklopramid), pro antiemetický a centrálně tlumivý účinek **neuroleptika** (droperidol).

8.2.3 Inhalační anestetika

Pro dosažení optimální koncentrace celkového anestetika v CNS je nutná rovnováha mezi koncentrací v krvi a ve vdechovaném vzduchu. Mechanismus účinku je závislý na rozpustnosti látky v tucích a nespecifickém ovlivnění iontových kanálů v neuronální cytoplazmatické membráně (reverzibilní porušení fluidity). Hlavním sledovaným parametrem je MAC (minimální alveolární koncentrace), což je koncentrace, při které je vyvoláno toleranční stadium u 50 % pacientů.

Kapalná inhalační anestetika

Diethylether (éter) je obsolentní, v praxi je používán výjimečně, protože je výbušný a má dlouhé excitační stadium. Výhodou je, že éterovou anestezii lze navodit i v polních podmínkách bez anesteziologického přístroje. Často se využívá pro anestezii laboratorních zvířat.

Halotan je halogenovaný uhlovodík s rychlou indukcí anestezie, snadno navozuje srdeční a respirační selhání. Z důvodu hepatotoxicity jeho metabolitů a rizika maligní hypertermie se dnes používá výjimečně.

Halogenované étery jsou **isofluran, desfluran, sevofluran**. Isofluran je svým profilem jedním z nejvýhodnějších anestetik, není toxický, navozuje vazodilataci a respirační depresi. Vzhledem ke svým dráždivým účinkům není podobně jako desfluran vhodný pro úvod do celkové anestezie. Sevofluran má příjemnou vůni a nedráždí dýchací cesty, proto se dá využít na úvod do anestezie nebo v pediatrii.

Plynná inhalační anestetika

Oxid dusný N₂O (rajský plyn) je bezbarvý plyn, který se využívá k navození analgezie a sedace při ambulantních (stomatologie, gynekologie) výkonech nebo při porodu. Je slabě anestetický se silným analgetickým účinkem. Nežádoucí účinky zahrnují arytmie, euforie, živé halucinace a poruchy krevního obrazu při dlouhodobé aplikaci (delší než 6 hodin).

8.2.4 Injekční anestetika

Barbituráty thiopental a metohexital účinkují krátce, jsou vhodné pro úvod do anestezie. U obézních pacientů dochází po jejich použití k pomalému probouzení (jejich silná lipofilita způsobuje ukládání do tukové tkáně a následné pomalé uvolňování do systémové cirkulace).

Nebarbiturátová anestetika zahrnují ketamin, propofol a etomidát.

Ketamin je antagonist NMDA-receptoru v CNS a vyvolává disociativní anestezii, kdy pacienti pociťují odtržení od skutečnosti a vlastních prožitků. Je vhodný na úvod a vedení krátkodobých výkonů a k urgentnímu ošetření pacientů s popáleninami. Zvyšuje krevní tlak, a proto je kontraindikován u pacientů s hypertenzí a srdeční nedostatečností. Bývá zneužíván jako psychotropní látka (způsobuje živé halucinace).

Propofol a etomidát působí krátce a nemají analgetický účinek. Etomidát se používá jen pro úvod do anestezie a propofol je vhodný na úvod a vedení celkové anestezie jako jediné nitrožilní anestetikum.

8.2.5 Komplikace celkové anestezie

V úvodu do CA se objevuje hypotenze, arytmie, laryngospasmus a aspirace žaludečního obsahu.

V průběhu CA jsou popsány poruchy krevního tlaku, arytmie, hypoxie, hypotermie a poruchy krevní srážlivosti.

Při probouzení se může objevit hypotenze, zmatenost, tremor, opožděné probouzení, přetrvávající svalová relaxace, nauzea a emeze.

Maligní hypertermie je vzácná nežádoucí reakce na podání periferních depolarizujících myorelaxancií (suxamethonium) nebo celkových anestetik (halotan). Jde o defekt receptoru, který kontroluje uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula svalů. V myocyty se prudce zvyšuje volný Ca^{2+} , následně dochází ke kontrakcím a zvýšenému aerobnímu a anaerobnímu metabolismu. Výsledkem je rychle se vyvíjející hypertermie, křeče a laktátová acidóza.

Léčíme ji podáním **dantrolenu**, který blokuje uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula (12.1 Myorelaxancia) a pacienta ochlazujeme.

8.3 Opioidní analgetika (anodyna)

Opioidní analgetika jsou terapeuticky využívána už od starověku a patří mezi ně nejúčinnější prostředky k tišení bolesti. Nejstarší písemné zmínky o nich spadají do Mezopotámie v letech 8000 - 5000 před naším letopočtem. V literatuře se také někdy označují termínem analgetika-anodyna. Podáváním opioidů je možné zvládat i silné akutní a nádorové bolesti. Látky řadící se do této skupiny mohou být přírodního původu (morfin), polosyntetické (heroin, buprenorfin) nebo syntetické (petidin, piritramid, fentanyl).

8.3.1 Účinky opioidních analgetik

Účinek opioidních analgetik je zprostředkován opioidními receptory, které se nacházejí jak v centrálním nervovém systému, tak v periferních tkáních (např. v nervové pleteni střeva). V současné době je možné rozlišit několik typů opioidních receptorů. Všechny jsou označovány řeckými písmeny a tři základní jsou: μ (mí), κ (kappa) a δ (delta).

Účinky opioidů se dělí na centrální a periferní. Útlum dechového centra, nevolnost a zvracení (zejména v počátku terapie), závislost, obstipace, retence moči a ztížení odtoku žluči a pankreatické šťávy představují hlavní **nežádoucí účinky** opioidních analgetik. Na většinu těchto účinků (kromě obstipace) se naštěstí rozvíjí při dlouhodobé léčbě **tolerance**. Vysazování opioidů zejména po dlouhodobé aplikaci musí být postupné.

Centrální účinky:

- Hlavním centrálním účinkem opioidů je **analgetické působení**. Podstatu tohoto účinku představuje inhibice přenosu bolestivého impulzu a změna jeho zpracování v CNS (zejména v thalamu a limbickém systému).
- **Útlum dechového centra** je závislý na dávce. Vyšší dávky tak mohou způsobit intoxikaci a obrnu dýchání. Pro mnohé látky představuje tento účinek limitující faktor jejich použití, zejména u novorozenců a malých dětí, které mají dechové centrum obzvláště citlivé.
- Stimulace receptorů v area postrema v prodloužené míše vyvolává dráždění centra pro zvracení. **Nevolnost a zvracení** se mohou vyskytnout již po podání terapeutických dávek opioidů.
- Problematickým účinkem je **vznik a rozvoj závislosti**, zejména po chronickém podávání. Mezi často zneužívané opioidy patří heroin (diacetylmorfin), který však pro terapeutické účely není používán.
- **Mióza** je významným diagnostickým znakem zejména u lidí zneužívajících opiáty.

Periferní účinky:

- Periferní účinky, představovány zejména zvýšením tonu hladké svaloviny, mohou v případě postižení GIT vést k obstrukci a **zácpa** se skutečně vyskytuje u většiny pacientů léčených silnými opioidy. Velká část pacientů také zejména ze začátku terapie pociťuje nauzeu nebo zvrací.
- Zvýšen je **tonus sfinkterů močového měchýře** (retence moči) a **Oddiho svěrače** (obtížný odtok žluči a pankreatické šťávy).
- Opiody mají **histaminoliberační účinek** na žírné buňky a způsobují svědění kůže vlivem stimulace histaminových H₁ receptorů na volných nervových zakončeních uvolněným histaminem.

8.3.2 Rozdělení opioidních analgetik

Opioidy je možné klasifikovat podle charakteru jejich působení na receptorech (agonisté, agonisté-antagonisté, antagonisté) a podle síly účinku (slabé a silné). Agonisté stimulují všechny typy opioidních receptorů, agonisté-antagonisté působí na různých receptorech někdy jako agonisté, jindy jako parciální agonisté nebo antagonisté, antagonisté všechny typy opioidních receptorů inhibují. Atypické opioidy ovlivňují kromě opioidních receptorů také jiné neurotransmitterové systémy.

8.3.2.1 Silné opioidy

Jsou to čisté silné agonisté opioidních receptorů a patří mezi ně např. morfin, petidin, metadon, piritramid, fentanyl, alfentanil, sufentanil. Na rozdíl od slabých opioidů u nich není stropový efekt pro analgetické působení, takže je možné jejich dávku při vznikající toleranci stále navyšovat.

Morfin je přírodní opioidní analgetikum a zároveň představuje referenční látku, s níž se srovnávají účinky ostatních látek ze skupiny opioidů. Jedná se o hlavní alkaloid opia, což je zaschlá šťáva z makovic (*Papaver somniferum*). U morfinu je známá vysoká presystémová eliminace (po p.o. podání se do krve dostane v nezměněné formě pouze 15 - 25 % podané látky). Hlavní indikací je silný analgetický účinek u velmi silných bolestí, které není možné ovlivnit jinými způsoby.

Petidin má ve srovnání s morfinem menší analgetický účinek. Tonus hladké svaloviny se po aplikaci petidinu zvyšuje méně, proto je indikován při kolikovitých bolestech (žlučové a ledvinné koliky).

Metadon se používá jako analgetikum a v rámci perorální substituční terapie u osob závislých na opioidech. Perorálně podaný metadon proniká do CNS pomalu, nevyvolává euforické pocity, ale zabraňuje u závislých jedinců rozvoji abstinenčního syndromu.

Fentanyl je přibližně 100x silnější než morfin. Je možné využít jej ve formě transdermálních náplastí u krutých chronických bolestí. Dále je používán jako součást speciálního typu celkové anestézie nazývaného neuroleptanalgie (fentanyl + neuroleptikum).

Alfentanil a **remifentanil** mají velmi krátký účinek (do 10 minut), **sufentanil** je nejsilnějším analgetikem, asi 1000x silnějším než morfin.⁵

8.3.2.2 Slabé opioidy

U slabých opioidů je popsán tzv. **stropový efekt**. To znamená, že při zvyšování dávky narazíme na maximum („strop“) účinnosti a další zvýšení už nepřinese lepší terapeutický účinek. Jejich výhodou je menší riziko rozvoje závislosti. Příklady slabých agonistů jsou kodein a dihydrokodein.

Kodein je opioidní agonista, derivát morfinu, jehož analgetické působení je velmi oslabeno. Pro silnější analgetický účinek se kombinuje s paracetamolem. Inhibiční vliv na centrum pro kašel je nicméně zachován a z tohoto důvodu se samotný kodein v malých dávkách používá zejména jako antitusikum.

8.3.2.3 Agonisté-antagonisté

Agonisticko-antagonisticky působící látky zahrnují např. buprenorfin, pentazocin, nalbufin, tramadol.

Buprenorfin je slabý parciální agonista μ receptorů a antagonist κ receptorů. Používá se jako analgetikum a pro substituční terapii u lidí závislých na opioidech.

8.3.2.4 Atypické opioidy

Tramadol působí převážně agonisticky na μ receptorech a zároveň inhibuje zpětný příjem serotoninu na synapsích. Jeho analgetický účinek je dán také působením na α_2 -receptory. Z tohoto důvodu jej někteří autoři klasifikují jako tzv. atypický opioid. Tramadol má asi 1/6 analgetického účinku morfinu a i jeho nežádoucí účinky jsou menšího rozsahu. Pro zesílení účinnosti se kombinuje s paracetamolem.

⁵ Zajímavostí je karfentanil, 10 000x účinnější než morfin, používaný ve veterinární medicíně k imobilizaci velkých zvířat, například slonů nebo nosorožců.

8.3.2.5 Antagonisté

K nejčastěji používaným antagonistům opioidních receptorů patří naloxon a naltrexon.

Naloxon působí antagonisticky na všechny typy opioidních receptorů. Je indikován např. k terapii deprese dechového centra (způsobené předávkováním opioidními agonisty) nebo k ukončení účinku fentanylu při neuroleptanalgézi.

Naltrexon má podobné antagonistické účinky jako naloxon. Je možné ho využít u jedinců se závislostí na opioidech po vysazení opioidních látek jako součást prevence relapsu.

8.4 Neopioidní analgetika

Do skupiny neopioidních analgetik řadíme léčiva, jejichž analgetický účinek není zprostředkován vazbou na opioidní receptory a nevykazují tak typické nežádoucí účinky opioidních analgetik (návyk, obstrukce, útlum dechového centra apod.). Kromě analgetického účinku mají některé z látek ještě antipyretický účinek (analgetika-antipyretika) a jiné antipyretický i antiflogistický účinek (nesteroidní protizánětlivá léčiva). Zařazení léčiva do jedné z této skupiny může být často komplikované, protože jejich efekty se mohou částečně překrývat.

Dle charakteru a intenzity bolesti se volí mezi analgetikem opioidním či neopioidním, je možná také jejich vzájemná kombinace (např. paracetamol a kodein) či použití tzv. adjuvantních analgetik (viz 8.4.3 Analgetický žebříček).

Adjuvantní analgetika (koanalgetika) jsou skupinou léčiv určenou primárně pro jinou indikaci, než je terapie bolesti, potencují analgetický účinek analgetik a mohou mít i vlastní analgetické či další výhodné účinky (např. antiemetické). Jako adjuvantní analgetika se využívají léky ze skupin např. antidepressiv, neuroleptik, antiepileptik, centrálních myorelaxancií, anxiolytik, kortikosteroidů a lokálních anestetik.

8.4.1 Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSPZL)

Pro tuto skupinu léčiv se používá také anglické označení Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Jsou to látky, které kromě **analgetického** účinku poskytují i účinek **antiflogistický a antipyretický**. Řada z nich má také **antiagregační** účinky, které se však terapeuticky využívají pouze u kyseliny acetylsalicylové (ASA).

NSAIDs jsou nejrozšířenější lékovou skupinu v terapii bolesti, ale jejich vysoká spotřeba pravděpodobně souvisí i s tím, že velká část léčiv z této skupiny je volně prodejná. K dispozici jsou v praxi různé lékové formy: tablety, tobolky, čípky, injekce, sirupy, gely, masti aj.

8.4.1.1 Mechanismus účinku

Společným mechanismem účinku této skupiny léčiv je inhibice enzymu cyklooxygenáza (COX), který je zodpovědný za tvorbu prostanoidů, které se účastní řady fyziologických, ale i patofyziologických dějů. Mezi prostanoidy patří prostaglandiny, prostacyklin a tromboxany.

- Prostaglandiny jsou důležité hlavně pro optimální prokrvení ledvin, mají protektivní účinky na žaludeční sliznici, způsobují kontrakci dělohy, ale také jsou zodpovědné za vznik bolesti, zánětu a horečky (nastavení termoregulačního centra na vyšší hodnotu).

- Prostacyklin vyvolává vazodilataci a také inhibuje agregaci trombocytů.
- Tromboxany se podílejí hlavně na podpoře agregace trombocytů a vazokonstrikci.

Je potvrzeno, že COX existuje nejméně ve dvou izoformách.

- **COX-1** je označována za **konstitutivní** (fyziologickou), která je přítomná téměř ve všech buňkách organismu, a je zodpovědná za tvorbu prostanoidů zajišťujících fyziologické a homeostatické funkce.
- **COX-2** je izoforma **indukovatelná**, která je syntetizována vlivem prozánětlivých působků (cytokinů, IL-1, IL-6, TNF- α atd.) v místě zánětu a je zodpovědná za tvorbu prostanoidů, které hrají důležitou roli v patogenezi zánětu, bolesti a horečky.

Je diskutována existence třetí izoformy COX-3, která by měla hrát klíčovou roli v účincích paracetamolu (viz dále).

8.4.1.2 Nežádoucí účinky

Není vhodné kombinovat jednotlivé NSAIDs mezi sebou, protože dochází nejen ke zvýšení terapeutického účinku, ale i zvýšení nežádoucích účinků. Vyskytující se nežádoucí účinky vyplývají především z inhibice fyziologické izoformy COX-1:

- gastrointestinální potíže (dyspepsie, zvracení) až vznik erozí, ulcerací a gastroduodenálních vředů
- zvýšená krvácivost
- zhoršení renálních funkcí
- NSAIDs indukovaná bronchokonstrikce (především u ASA)
- případné prodloužení a komplikace porodu (inhibice uterokontrakce)

Jedná se o látky, které se v organismu vysoce vážou na plazmatické bílkoviny a mohou tak být příčinou klinicky významných lékových interakcí, např. zvýšení účinku perorálních antikoagulancií a antidiabetik. NSAIDs také výrazně snižují antihypertenzní účinek, především diuretik, β -blokátorů a ACE inhibitorů.

8.4.1.3 Dělení

NSAIDs lze dělit jednak podle chemické struktury a jednak podle afinity k jednotlivým izoformám COX (a z toho vyplývajících nežádoucích účinků):

- **neselektivní** (COX-1 i COX-2); ASA, deriváty kyseliny propionové, deriváty kyseliny octové, deriváty pyrazolonu a piroxikam

- **preferenční** (COX-1 < COX-2); nimesulid a meloxicam
- **specifické** (COX-1 <<< COX-2); koxiby

8.4.1.4 Kyselina acetylsalicylová (ASA)

ASA je jedna z nejstarších využívaných NSAIDs a jedná se o derivát kyseliny salicylové. Jako jediná blokuje COX **ireverzibilně** a kromě analgetického, antipyretického a antiflogistického (vyšší dávky) účinku a má i účinek antiagregační.

ASA je indikována u mírných až středně silných bolestí (bolest hlavy, svalů, dysmenorea apod.), u horečnatých onemocnění, u zánětlivých onemocnění (např. revmatoidní artritida) a jako antiagregans, např. u profylaxe reinfarktu (používá se v nižší dávkách 30-100 mg, (viz kapitola 5.2.2.1 Látky inhibující cyklooxygenázu (COX)).

K nežádoucím účinkům ASA patří všechny typické nežádoucí účinky NSAIDs zmíněné výše a navíc se může objevit alergie až rozvoj tzv. aspirinového astmatu, salicylismus a poruchy jater následované poškozením mozku (Reyův syndrom). Salicylismus se může objevit po dlouhodobém podávání vysokých dávek ASA a projevuje se hučením a pískáním v uších a závratěmi. ASA je kontraindikována u dětí do 12 let, protože při jejím podávání u horečnatých virových onemocnění se objevil tzv. Reyův syndrom. Příznaky tohoto syndromu jsou hyperpyrexie, metabolická acidóza, křeče, zvracení až neuropsychické poruchy a hepatopatie. Kontraindikováno je podávání také u pacientů s vředovou chorobou, pacientů před chirurgickým výkonem, žen v III. trimestru gravidity, astmatiků a pacientů s poruchou krevní srážlivosti.

8.4.1.5 Deriváty kyseliny propionové

Jsou sem řazeny látky strukturně odvozené od kyseliny propionové, které mají dobrý analgetický, antipyretický i antiflogistický účinek a jsou dobře tolerovány. Mezi používané patří ibuprofen, naproxen, ketoprofen, kyselina tiaprofenová a flurbiprofen.

Ibuprofen má při správném a nenadměrném užívání málo nežádoucích účinků a je dobře snášen jak dospělými, tak i dětmi (např. ve formě čípků, sirupů). Používá se především k tlumení akutní bolesti, ke snížení horečky a také k symptomatické léčbě zánětlivých a kloubních onemocnění.

Naproxen má podobné indikace jako ibuprofen ale smí se podávat dětem nad 12 let.

Ketoprofen se využívá především k léčbě zánětlivých, degenerativních a metabolických revmatických onemocnění, přípravky pro lokální užití jsou silně fototoxické.

Dexketoprofen je S (+) izomer ketoprofenu, který je indikován u bolestí mírné a středních intenzity, např. muskuloskeletární bolest, dysmenorea a bolesti zubů.

Kyselina tiaprofenová dobře proniká do synoviální tekutiny, čehož se využívá u kloubních onemocnění.

Flurbiprofen je v současné době registrovaný pouze ve formě pastilek, které jsou určeny k lokálnímu zmírnění bolesti hrdla u zánětlivých a infekčních onemocnění.

8.4.1.6 Deriváty kyseliny octové

Do této skupiny patří látky odvozené od kyseliny octové a to diklofenak a indometacin. Jedná se o látky silně účinné, ale také s častějším projevem nežádoucích účinků.

Diklofenak má výrazný analgetický i antiflogistický účinek a mírnější antipyretický účinek. Dobře proniká do synoviální tekutiny a účinný je i u bolestivých posttraumatických a pooperačních zánětů a otoků. Má méně nežádoucích účinků než indometacin, ale nedávná klinická hodnocení poukázala na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod především při dlouhodobém užívání vyšších dávek.

Indometacin je pro své časté a závažné nežádoucí účinky určen pouze pro krátkodobé podávání u akutních stavů. Kromě klasických NSAIDs účinků má také urikosurický efekt, čehož se využívá v terapii dnaveho záchvatu.

Aceklofenak má dobrý analgetický a protizánětlivý účinek. Využívá se k terapii chronických degenerativních a zánětlivých kloubních onemocnění.

8.4.1.7 Deriváty pyrazolonu

Z této skupiny léčiv jsou u nás dostupné pouze dvě látky a to propyfenazon a metamizol. Nejsou určeny k chronickému užívání kvůli riziku rozvoje typických NSAIDs nežádoucích účinků a vzácně se mohou objevit i poruchy krvetvorby.

Propyfenazon je k dispozici pouze v kombinovaných přípravcích s paracetamolem a kofeinem. Této kombinace se využívá především k terapii bolesti hlavy, zubů, dysmenorei, ischias apod.

Metamizol je často řazen mezi analgetika-antipyretika, protože má výrazné antipyretické účinky, ale i analgetické, antiflogistické a mírné spazmolytické účinky. V registrovaných přípravcích je obsažen buď samostatně nebo v kombinaci se spazmolytiky (např. s fempiverinem a pitofenonem).

8.4.1.8 Oxikamy

Společným znakem těchto látek je dlouhý biologický poločas, díky kterému je lze podávat např. v jedné denní dávce, ale zároveň hrozí riziko jejich kumulace v organismu. Z tohoto důvodu není tato skupina léčiv doporučovaná u starších pacientů (nad 65 let). Patří sem látky, jejichž název vždy obsahuje stejnou koncovku „-oxikam“.

V současnosti jsou u nás registrovány přípravky s **piroxikamem**, **lornoxikamem** a **meloxikamem**. Meloxikam je často řazen mezi preferenční inhibitory COX-2 (vykazuje méně typických NSAIDs nežádoucích účinků), dobře proniká do synoviální tekutiny a jeho indikací jsou především degenerativní onemocnění.

8.4.1.9 Nimesulid

Nimesulid je společně s meloxikamem řazen mezi preferenční inhibitory COX-2, tzn., že srovnatelné terapeutické účinky s neselektivními inhibitory COX by měly být doprovázeny nižším rizikem vzniku typických NSAIDs nežádoucích účinků. Nimesulid je indikován pro krátkodobé podání při akutní bolesti a působí dobře i v zánětlivé tkáni. Jeho podávání je omezeno na dobu 14 dní, protože při delší expozici může dojít k poškození jater.

8.4.1.10 Koxiby

Koxiby řadíme mezi specifické inhibitory COX-2 a látky z této skupiny mají společnou koncovkou „-koxib“.

Léčiva inhibují až 100krát více izoformu COX-2 než COX-1, což je spojeno s minimálními projevy typických NSAIDs nežádoucích účinků a především s redukcí poškození sliznice gastroduodena. V kontrolovaných studiích se nicméně uvádí, že delší podávání koxibů bylo spojeno s **rizikem trombotických komplikací** (především kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních) a některé z prvních uvedených léčiv na trh byly již staženy.

Jsou to látky podléhající preskripčnímu omezení revmatologa a ortopeda (nutné individuální posouzení pacienta) a jejich indikací jsou např. revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida a krátkodobá léčba pooperační bolesti. U nás registrované látky jsou **celekoxib**, **etorikoxib** a **parekoxib**.

8.4.2 Analgetika-antipyretika

Jako analgetika-antipyretika jsou označovány látky, které mají především účinky **analgetické a antipyretické**, tzn., mají schopnost snížit patologicky zvýšenou teplotu. Jak již bylo výše zmíněno, lze sem zařadit i některé látky z NSAIDs, které v určitých dávkách vykazují pouze analgetické a antipyretické účinky se zanedbatelným antiflogistickým účinkem, např. ASA, metamizol, ibuprofen. Jediná látka, která nevykazuje žádné protizánětlivé účinky, ale je výborným analgetikem i antipyretikem, je **paracetamol**.

8.4.2.1 Paracetamol (acetaminofen)

Jedná se o látku, která je velmi dobře tolerována a proto se s oblibou používá u dětí, dospělých i starších pacientů.

Mechanismus jeho analgetického a antipyretického účinku nebyl stále zcela objasněn. Předpokládá se, že se na něm podílejí centrální i periferní mechanismy. Jedním z centrálních mechanismů by podle některých vědců měla být inhibice **COX-3**, která se nachází především v CNS.

Díky tomu, že mechanismus účinku je odlišný od skupiny NSAIDs, je paracetamol lépe gastrointestinálně snášen a neovlivňuje např. krevní srážlivost. Na rozdíl od NSAIDs se jen velmi málo váže na plazmatické bílkoviny. V játrech se paracetamol metabolizuje na několik inaktivních metabolitů, ale z malé části i na metabolit toxický, který je za normálních podmínek odbouráván glutathionem. Při předávkování paracetamolem nebo u pacientů s onemocněním jater však může dojít k nahromadění toxického metabolitu a k závažnému poškození jater. V takovém případě lze použít antidotum, kterým je **acetylcystein**.

Paracetamol je indikován u horečky a u bolestí nejrůznějšího původu (bolest hlavy, zubů, neuralgie apod.). Velmi často je také kombinován i se slabšími opioidními analgetiky, např. s tramadolem a kodeinem či s NSAIDs.

8.4.3 Analgetický žebříček

Terapie bolesti je obvykle prováděna podle třístupňového analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace (WHO).

- První stupeň žebříčku představuje léčbu mírné až středně silné bolesti a používají se zde neopioidní analgetika (NSAIDs) v monoterapii. Jestliže se po aplikaci maximální dávky těchto léčiv nedosáhne zmírnění bolesti na snesitelnou míru do 36 hodin, je nutné přejít na látky druhého stupně žebříčku WHO. Kombinace více látek ze skupiny NSAIDs v tomto případě nemá význam a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.
- Druhý stupeň žebříčku představuje terapii středně silné a silné bolesti. Používají se zde slabé opioidy, přičemž je vhodné jejich podání v kombinaci s NSAIDs, případně s pomocnými analgetiky (koanalgetiky). Jestliže se po aplikaci maximální dávky těchto léčiv (kombinovaných s NSAIDs) nedosáhne zmírnění bolesti na snesitelnou míru do 72 hodin, je nutné přejít na látky třetího stupně žebříčku WHO.
- Na třetím stupni se používají silné opioidy. Tyto opioidy je možné kombinovat s látkami ze skupiny NSAIDs a koanalgetiky. Není vhodná kombinace silných a slabých opioidů.

V terapii chronických bolestí postupujeme po jednotlivých stupních a na vyšší přecházíme až tehdy, když nižší stupeň neposkytuje dostatečnou analgetickou účinnost. V případech náhlé velmi silné bolesti (např. průlomová bolest u nádorových onemocnění) je možno použít tzv. „výtah“, to znamená nasazení opioidů ihned.

8.5 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK), též kortikoidy či kortikosteroidy, jsou látky s velmi širokým spektrem účinků. Významně zasahují do metabolismu sacharidů, bílkovin i lipidů. V medicíně jsou využívány především jejich velmi silné protizánětlivé a imunosupresivní účinky. Hlavním hormonem endogenní produkce je **hydrokortizon (= kortisol)**.

GK jsou fyziologicky uvolňovány z kůry nadledvin pod vlivem stimulace **kortikotropinem** (adrenokortikotropní hormon, ACTH), což je hormon produkovaný adenohypofýzou. Jeho sekrece je regulována hypothalamickým hormonem **CRH** (corticotropin-releasing hormon, hormon uvolňující kortikotropin), ale též aktuální koncentrací GK a ACTH v krvi (negativní zpětná vazba). GK nejsou v buňkách kůry nadledvin skladovány v hotové formě, ale jsou syntetizovány až po sekrečních stimulech ACTH.

Sekrece GK je pulzní, cirkadiánní a maxima dosahuje v ranních hodinách (mezi 6-8 hod). Při stresu je sekrece zvýšena až 10x.

Mezi zástupce patří celá řada látek, příklady jsou hydrokortizon používaný pro substituční léčbu, **prednison** (aktivní metabolit je **prednisolon**), **methylprednisolon**, **dexamethason**, **triamcinolon** a **betamethason**.

Snadno se vstřebávají jak z GIT, tak z jiných míst aplikace. Endogenně produkovaný hydrokortizon má biologický poločas 9 min, syntetické GK mají biologický poločas až několik hodin. V plazmě se vážou na globuliny vázající kortikosteroidy (75 %) a na albumin (15 %). Metabolizovány jsou v játrech a vylučovány močí. Syntetické deriváty jsou metabolizovány pomaleji než endogenní hormony.

8.5.1 Účinky glukokortikoidů

GK mají lipofilní charakter a proto velmi snadno prostupují přes cytoplazmatickou membránu. V cytoplazmě se váží na specifický **glukokortikoidní receptor**. Tyto receptory se nacházejí ve všech tkáních. Po navázání GK na receptor vzniká komplex receptor-GK, který vstupuje do buněčného jádra, váže se na úsek DNA určitého genu a ovlivňuje proteosyntézu.

Ne všechny účinky GK lze vysvětlit genomovým mechanismem, protože tento proces je poměrně zdlouhavý (hodiny), ale u GK jsou popsány i účinky velmi rychlé. Tyto účinky zprostředkovávají specifické **membránové receptory**, které interakcí s GK způsobují rychlé intracelulární změny prostřednictvím ovlivnění fluidity membrán a modulace citlivosti jiných receptorů (např. GABA).

- **1. metabolické účinky:** fyziologicky GK udržují normoglykémii a při dlouhodobém nedostatku glukózy stimulují glukoneogenezi z AMK (podporují uvolňování AMK na periférii. Důsledkem je odbourávání svalů a obecně zvýšený katabolismus bílkovin). GK usnadňují vstřebávání tuků z potravy, zvyšují lipolýzu a způsobují redistribuci tuků (Cushingův syndrom).
- **2. protizánětlivé účinky:** inhibují syntézu mediátorů zánětu prostřednictvím zásahu do metabolismu kyseliny arachidonové tím, že katalyzují syntézu lipokortinu-1, který inhibuje fosfolipázu A₂. Fosfolipáza A₂ je klíčový enzym v syntéze zánětlivých mediátorů prostaglandinů, prostacyklinů, leukotrienů a také tromboxanů. Dále též inhibují tvorbu cytokinů (IL, TNF) a syntézu jejich receptorů. Ovlivňují jak chronický, tak akutní zánět.
- **3. imunosupresivní účinky:** GK inhibují rozpoznání antigenu, expozici antigenu na buněčném povrchu, aktivaci T-lymfocytů a fagocytózu. Blokován je též buněčný cyklus (antiproliferativní účinek).
- **4. mineralokortikoidní účinky:** projevují se u exogenně podávaných GK v různé míře. Důsledkem je retence sodíku a ztráty draslíku (riziko zvýšení TK až hypertenze).
- **5. účinky na krev a lymfatický systém:** GK významně snižují počet cirkulujících lymfocytů a eozinofilů, zvyšují počet trombocytů, erytrocytů a hemoglobinu.
- **6. účinky na ledviny a kardiovaskulární systém:** GK mají permisivní účinek pro zachování normální funkce, zvyšují senzitivitu ke katecholaminům a angiotenzinu II.
- **7. účinek na CNS:** GK se podílejí na regulaci nálady, navozují pocit dobré duševní pohody a svěžesti díky přímému působení na CNS a nepřímému vlivu metabolických účinků. U predisponovaných jedinců nebo při vysokých dávkách GK se však mohou vyskytnout psychotické poruchy.
- **8. GIT:** GK zvyšují gastrickou sekreci pepsinu a HCl (gastroduodenální vředy však samy o sobě nevyvolávají, jen zhoršují).
- **9. kostní metabolismus:** GK vyvolávají negativní vápníkovou bilanci (snižují jeho absorpci ve střevě a zvyšují jeho sekreci v ledvinách), zvyšují sklon k osteoporóze.
- **10. vliv na vývoj plodu:** GK mají význam pro zrání plic a stimulaci tvorby surfaktantu, podávají se při hrozícím předčasném porodu.

8.5.2 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků GK souvisí s jejich fyziologickými funkcemi v organismu. Velmi také záleží na typu GK, délce podávání a velikosti dávek. Čím déle jsou GK podávány, tím více hrozí riziko iatrogeně navozeného Cushingova syndromu. Nežádoucí účinky lze rozdělit do několika skupin:

- **snížení imunitní odpovědi na infekci:** je zvýšena citlivost vůči infekcím (bakteriálním, virovým i mykotickým), zhoršuje se průběh infekčních onemocnění, může dojít k exacerbaci latentních infekcí (tuberkulóza).
- **snížení schopnosti syntézy hormonů kůrou nadledvin:** po dlouhodobé léčbě GK dochází k atrofii nadledvin (je utlumena osa hypothalamus- hypofýza- nadledviny) a jejich schopnosti syntetizovat GK, proto při náhlém vysazení může dojít k šokovému stavu (nutno vysazovat GK pomalu!). Je také omezena schopnost organismu pohotově se vyrovnávat se zátěžovými a stresovými situacemi.
- **metabolické účinky:** po prolongované léčbě GK může vzniknout Cushingův syndrom, který je charakteristický redistribucí tuku. Dochází k jeho nahromadění v okolí trupu a krku (měsícovitý obličej, buvolí šíje), končetiny jsou naopak tenké. Objevuje se hyperglykémie a hrozí riziko vzniku tzv. steroidního diabetu. V muskuloskeletálním systému dochází k úbytku svalů a svalové hmoty, u dětí existuje riziko zpomalení až zastavení růstu. U dospělých pak hrozí rozvoj osteoporózy a v důsledku snížení krevního zásobení riziko vzniku avaskulární nekrózy kosti. Dále dochází k retenci vody a elektrolytů a s tím související riziko vzniku hypertenze.
- **ostatní NÚ:** psychotické poruchy, gastroduodenální vředy, zvýšená srážlivost krve, poruchy menstruace u žen, ztráta podpůrné tkáně v kůži a podkoží, vznik strií, zhoršuje se hojení ran.
- **NÚ při lokální aplikaci:** kůže - akné, atrofie, teleangiektázie (lokalizované nahromadění rozšířených drobných krevních cév); oko - katarakta, glaukom; dutina ústní - mykózy, chrapot (lze předejít vyplachováním úst po inhalaci).

Prevence výskytu nežádoucích účinků spočívá ve snaze podávat vždy co nejmenší dávku, po co nejkratší dobu a pokud možno v ranních hodinách (s ohledem na fyziologickou sekreci). Pokud to stav pacienta dovoluje, tak vždy dáváme přednost lokální aplikaci GK před systémovou. Po dlouhodobé systémové aplikaci je nutno GK vysazovat pomalu postupným snižováním dávek. V průběhu terapie je též důležité dodržování dietních opatření (obecně zvýšit příjem bílkovin, snížit příjem tuků a sacharidů).

8.5.3 Indikace a dávkovací schémata

Fyziologickými dávkami substituujeme hormony při jejich nedostatečné sekreci (například při Addisonově chorobě).

Farmakologické dávky pak využíváme především pro protizánětlivou a imunosupresivní terapii při onemocněních jako jsou například astma bronchiale, alergických reakcích, anafylaktickém šoku, autoimunitních onemocněních jako prevence rejekce transplantátu, při onkologických onemocněních (Hodgkinova nemoc, akutní lymfoblastická leukémie, tumor mozku) a dermatologických indikacích (lokálně).

Kontraindikace podávání GK jsou především hypertenze, bakteriální infekce bez ATB léčby, očkování živou očkovací látkou, srdeční insuficience, chronická insuficience ledvin, gastroduodenální vředy, psychózy, diabetes mellitus a glaukom.

Dávkovací schémata při terapii GK

- **Jednorázové megadávky** se podávají u polytraumat nebo například šokových stavů. Důležitá je včasnost aplikace, tj. na začátku rozvoje patologického stavu. Aplikuje se 2 - 4 g methylprednizonu v krátké infúzi.
- **Krátkodobá aplikace vysokých dávek** má četné indikace, například mozkový edém, thyreotoxická krize, anafylaktický šok, hypoglykemické kóma. Spočívá v aplikaci ≥ 500 mg za 24 h i.v., maximálně 5-7 dní, poté je možno vysadit GK bez následků.
- **Pulzní terapie** je podávání farmakologických dávek v krátkodobých infuzích několik dnů za sebou. Tento způsob aplikace se volí například u imunitně podmíněných onemocnění, které jsou rezistentní ke standardní léčbě. Výhodou je nízké riziko výskytu nežádoucích účinků a také to, že nedochází k potlačení osy hypothalamus – hypofýza.
- **Prolongovaná léčba** je používána ve většině případů, kde potřebujeme využít jejich protizánětlivého, imunosupresivního a antialergického účinku.

8.6 Terapie alergií

Alergii lze definovat jako nepřiměřenou reakci imunitního systému organismu na látky, které jsou běžnou součástí našeho okolí. Alergie se může projevovat např. jako alergická rhinokonjunktivitida, atopický ekzém, kontaktní dermatitida, ale i jako asthma bronchiale a v nejtěžším případě i jako anafylaxe.

Původci alergické reakce (alergeny) mohou být nejrůznější, patří mezi ně např. pyly, trávy, prach, některé potraviny, léčiva a mnoho dalších látek. Tyto alergeny aktivují IgE protilátky na povrchu mastocytů (žirných buněk) a bazofilů, čímž dojde k uvolnění mediátorů alergické reakce (histamin, bradykinin, prostaglandiny, leukotrieny atd.) a k vyvolání charakteristických **příznaků alergické reakce**. Mezi tyto příznaky patří především svědění až bolest, začervenání, otok, ztížené dýchání až dušnost (bronchokonstrikce) a zvýšená sekrece žláz (např. vodnatý sekret z nosu a hlen v dýchacích cestách).

Histamin

Nejvýznamnější mediátor alergické reakce je endogenní amin histamin, který vzniká v organismu z aminokyseliny histidinu. Kromě již zmíněné funkce mediátora zánětlivých a alergických reakcí má schopnost regulovat sekreci HCl v žaludku (zvyšuje její uvolňování) a působí jako neurotransmitter v CNS. Vyskytuje se téměř ve všech tkáních lidského organismu a jeho nejvyšší koncentrace je pak v plicích, GIT a kůži.

Histamin je uložen v zásobních granulích žirných buněk a bazofilů, také se nachází v histaminocytech žaludku a v CNS. Účinkuje prostřednictvím specifických receptorů (H₁-H₄), které mají různou lokalizaci, a histamin jejich aktivací vyvolává různé efekty. Při aktivaci H₁ receptorů, které hrají hlavní roli při alergických reakcích, histaminem dochází k následujícím účinkům:

- ke kontrakce hladké svaloviny bronchů, dělohy a GIT
- vazodilatace menších cév (snížení TK, zčervenání)
- zvýšená propustnosti postkapilárních venul (otok)
- podráždění periferních nervových zakončení (svědění až bolest) a CNS

8.6.1 Farmakoterapie alergií

V terapii alergických stavů je důležitá nejen cílená farmakoterapie, ale i režimová opatření, která by měla vést k zabránění rozvoje vzniku reakce (většinou se jedná o zamezení styku s alergenem). K farmakologické léčbě alergie se využívají látky blokující účinky histaminu na

H₁ receptorech (**H₁ antihistaminika**), **stabilizátory žírných buněk**, **antileukotrieny**, **glukokortikoidy** a také **alergenová imunoterapie**.

Cílem **alergenové imunoterapie** je snížit přecitlivělost organismu pacienta na příčinný alergen zásahem do regulačního působení T lymfocytů. Pacientovi se dlouhodobě v pravidelných časových intervalech podávají (subkutánně nebo sublinguálně) velmi nízké koncentrace konkrétního alergenu (na který je pacient alergický), které se postupně zvyšují. Terapie může být doprovázena nežádoucími účinky jak místními (zarudnutí, svědění apod.), tak i celkovými (zvýšená teplota, rýma, astmatická dušnost apod.), ty se však při správném provedení objevují vzácně.

Glukokortikoidy se aplikují lokálně nebo systémově v závislosti na typu alergického onemocnění. Například u alergických rhinitid se využívají nasální spreje, u kožních alergií masti, emulze, roztoky a u asthma bronchiale se upřednostňují inhalační LF před perorálními. Pokud se jedná o závažnější či život ohrožující stavy, lze glukokortikoidy aplikovat i parenterálně.

Stabilizátory žírných buněk jsou látky určeny k profylaktické terapii, ne k řešení aktuálních potíží. Jejich účinky lze uplatnit jak u pacientů s asthma bronchiale (inhalační formy), tak i u alergických rhinitid a konjunktivitid (spreje a kapky).

Antileukotrieny jsou indikovány k léčbě asthma bronchiale, kde se mohou kombinovat i s inhalačními glukokortikoidy.

H₁ antihistaminika patří k nejpoužívanějším léčivům v terapii alergických onemocnění, proto se jim tento text bude věnovat podrobněji.

8.6.2 H₁ antihistaminika

Jedná se o látky, jejichž mechanismus účinku spočívá v blokování účinků histaminu na úrovni H₁ receptorů. Jejich působením je mimo jiné tlumena zvýšená vaskulární permeabilita, blokována rychlá vazodilatace menších cév, inhibovány kontrakce bronchů a také brání dráždění volných nervových zakončení a potlačují tak svědění.

Indikací H₁ antihistaminik je tak prevence i léčba alergické rhinitidy, konjunktivity, kopřivky, atopického ekzému, pruritu apod. Využívají se i jako doplňková léčiva v terapii alergické formy asthma bronchiale, migrény a zvracení a nezastupitelné místo mají i v terapii anafylaktického šoku.

V praxi jsou léčiva dostupná v různých lékových formách pro lokální i systémové užití, např. jako tablety (klasické i orálně dispergovatelné), kapky (vnitřně i lokálně do oka), roztoky, injekce, masti a gely. Podle farmakokinetických a farmakodynamických vlastností lze H₁ antihistaminika dělit do tří generací (některé látky mohou být podle různé literatury řazeny různě).

8.6.2.1 H₁ antihistaminika I. generace

Do této generace řadíme látky, které díky své chemické struktuře pronikají i do CNS a působí výrazně tlumivě. Léčiva nevykazují selektivní účinky pouze vůči H₁ receptorům, ale mohou ovlivňovat i jiné receptory a vyvolat tak antimuskarinové, antiserotoninové, či antiadrenergní vedlejší účinky. Některé látky jsou schopny blokovat Na⁺ kanály a mají tak lokálně anestetický účinek, který lze využít u alergicky podmíněného svědění. Obecně jejich účinek trvá kolem 4-6 hodin a proto je většinou nutné podání několikrát denně. Dává se přednost jejich jednorázové nebo krátkodobé aplikaci.

Vykazují více nežádoucích účinků než následující generace a to především kvůli svému neselektivnímu působení. Kromě sedace (pozor u zaměstnání vyžadující zvýšenou pozornost!) se může objevit ortostatická hypotenze, antimuskarinové účinky (sucho v ústech, retence moči atd.), zažívací potíže, výjimečně poruchy krevetvorby a kožní projevy. Vzácně, zejména u dětí, může dojít k paradoxní excitaci. Nedoporučuje se jejich kombinace s látkami tlumícími CNS (alkohol, anxiolytika, hypnotika apod.).

Mezi látky dnes klinicky využívané patří dimetinden, promethazin, bisulepin, antazolin, moxastin, dimenhydrinát a ketotifen.

Dimetinden je dostupný v lékových formách pro systémové i lokální použití a má výrazný antipruriginózní účinek.

Promethazin lze využít k léčbě alergických stavů, nauzey, zvracení i k premedikaci před chirurgickými a diagnostickými zákroky a případně u poruch spánku.

Bisulepin se využívá u akutních alergických stavů, alergických reakcí po bodnutí hmyzem apod.

Antazolin ve formě nosních kapek se používá především k terapii senné rýmy.

Moxastin a dimenhydrinát se využívají především k profylaxi a terapii kinetóz. Moxastin vykazuje také antivertiginózní účinek.

Ketotifen je zajímavá látka, která kromě antihistaminových účinků také stabilizuje membránu žírných buněk. Ketotifen je indikován k dlouhodobé prevenci astmatických záchvatů a k prevenci alergických projevů, např. senné rýmy. Není vhodný k léčbě akutních stavů a lze ho podat i lokálně ve formě očních kapek u sezónní alergické konjunktivitidy.

8.6.2.2 H₁ antihistaminika II. generace

Jedná se o novější látky, které v porovnání s antihistaminiky I. generace vykazují vyšší selektivitu k H₁ receptorům a mají minimální sedativní účinky, protože téměř nepronikají do CNS. Mají delší biologický poločas a proto je lze podávat 1× případně 2× denně. Jejich antialergický účinek je širší, protože ovlivňují nejen časnou fázi alergické reakce, ale i její fázi pozdní (brání aktivaci a migraci zánětlivých buněk do místa zánětu).

Nežádoucí účinky se vyskytují jen ojediněle a to např. nauzea, bolest hlavy, či vyrážka a při podání vyšších dávek se může objevit únava a ospalost. Léčiva jsou vhodná i k dlouhodobému podávání a jsou určena k profylaxi i terapii nejruznějších alergických onemocnění, např. kopřivky, sezónní i roční alergické rhinokonjunktivitidy i jako doplňková léčiva u astmatu.

Mezi látky určené pro systémovou aplikaci patří **cetirizin**, **loratadin** a **fexofenadin**. Cetirizin a loratadin jsou dostupné ve formě tablet, kapek i sirupů, kdežto fexofenadin pouze ve formě tablet.

Pro lokální aplikaci jsou pak určeny **azelastin**, **levocabastin** a další látky (viz kapitola 17.2 Protizánětlivá, antialergická a imunosupresivní léčiva) ve formě očních kapek či roztoků.

8.6.2.3 H₁ antihistaminika III. generace

Někdy je tato generace označována jako H₁ antihistaminika s imunomodulačním účinkem. Řadíme sem nejnovější látky, které ovlivňují časnou i pozdní fázi alergické reakce a to různými způsoby. Jejich účinek je vysoce selektivní vůči H₁ receptorům a afinita k těmto receptorům je také vyšší než u látek I. a II. generace. Jedná se tedy o léčiva účinnější a bezpečnější.

Látky jsou dostupné v různých lékových formách i ve formě orálně dispergovaných tablet, což usnadňuje terapii u pacientů s polykacími problémy.

Patří sem levocetirizin, desloratadin, rupatadin a bilastin.

Levocetirizin je levotočivý enantiomer cetirizinu a díky vysoké afinitě k H₁ receptorům má až dvojnásobně vyšší antihistaminový účinek než cetirizin. Navíc působí protizánětlivě tím, že inhibuje migraci eozinofilů v místě zánětu a inhibuje expresi adhezivních molekul.

Desloratadin je aktivní metabolit loratadinu a jeho imunomodulační účinek je dán např. sníženou produkcí leukotrienů, cytokinů a chemokinů.

Rupatadin kromě inhibice H₁ receptorů stabilizuje membránu žirných buněk a antagonizuje receptory pro PAF (*Platelet Activating Factor*; faktor aktivující destičky), což je důležitý mediátor alergické reakce.

Výhodou **bilastinu** oproti ostatním látkám je, že v organismu není metabolizován a vylučuje se v nezměněné formě, tudíž je možné ho podat i u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater.

8.7 Imunomodulancia

Hlavní funkcí imunitního systému je odstraňování odumřelých, poškozených či nádorových buněk, ochrana proti infekcím a cizorodým látkám a následná adekvátní reakce na tyto podněty. Neadekvátní reakce může vést k poškození organismu a k nemoci.

Imunomodulancia neboli též imunofarmaka jsou léčiva, která působí na složky imunitního systému přímým nebo nepřímým mechanismem. Funkci imunitního systému lze v principu buď potencovat (= imunostimulace) nebo potlačovat (= imunosuprese). Na základě toho rozdělujeme léčiva ovlivňující imunitní systém na imunostimulancia a imunosupresiva.

8.7.1 Imunosupresiva

Používáme u autoimunitních onemocnění, tj. poruchách imunity způsobených patologickou reaktivitou na vnitřní antigeny, dále u závažných alergických stavů, tj. patologické přecitlivělosti na zevní antigeny a v transplantační medicíně jako prevence rejekce transplantátu.

8.7.1.1 Nespecifická imunosupresiva

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou hlavními léčivy používanými při imunosupresivní léčbě. Imunosupresi navozují až při vyšších dávkách ve srovnání s protizánětlivými dávkami, což s nutností dlouhodobé aplikace vede ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků.

Jejich imunosupresivní účinek je velmi rozmanitý. Inhibicí fosfolipázy A₂ v neutrofilech a monocitech potlačují produkci leukotrienů, prostaglandinů a tromboxanů. Dále snižují chemotaxi, sekreci pro-zánětlivých cytokinů (IL-1, IL-8, TNF aj.) a snižují aktivitu NO-syntázy. Potlačují schopnost T-lymfocytů produkovat IL-2 a též snižují sérové hladiny imunoglobulinů. Glukokortikoidy mají inhibiční účinek na alergické reakce, protože inhibují uvolňování histaminu z bazofilů a potlačují funkce eozinofilů.

Problematiku glukokortikoidů pojednává samostatná kapitola (8.5 Glukokortikoidy).

Cytostatika s imunosupresivním účinkem

Podrobněji jsou následující látky uvedeny v kapitole cytostatik (10.3 Cytostatika).

- **Metotrexát** působí jako antimetabolit kyseliny listové. V dávkách, které se používají k léčbě autoimunitních chorob (revmatoidní artritida, psoriáza) převládá především účinek protizánětlivý.

- **Cyklofosfamid** patří mezi látky alkylační a působí zejména na B- lymfocyty. Snižuje protilátkovou odpověď na nové antigeny a snižuje počet imunoglobulinů. Imunosupresivní efekt se projevuje po několika týdnech až měsících podávání.
- **Azatioprin** je purinový analog guaninu a na rozdíl od předchozích dvou látek je jeho indikace pouze jako imunosupresivum, nikoliv cytostatikum. Inhibuje T i B- lymfocyty.

Látky vázající se na imunofiliny

- **Cyklosporin A** je cyklický polypeptid získaný z půdních bakterií. Působí především na Th1 lymfocyty a to hlavně snížením produkce IL-2. Je silně lipofilní a jeho absorpce z GIT je velmi variabilní. Po absorpci se váže na plazmatické lipoproteiny nebo buněčné membrány krvinek. Metabolizován je v játrech prostřednictvím cytochromu P-450 (významný interakční potenciál s léčivými inhibujícími CYP-450). Je nefrotoxický a dále je u něj popisována hepatotoxicita, neurotoxita a rozvoj hypertenze. Při terapii je doporučeno terapeutické monitorování jeho hladin (TDM).
- **Tacrolimus** je makrolidové antibiotikum jehož mechanismus účinku je podobný jako u cyklosporinu A. Je 10-100x účinnější, ale zároveň nefrotoxičtější. Po p.o. podání je dobře absorbován v celém GIT, v krvi je transportován ve vazbě na erythrocyty a plazmatické bílkoviny. Je metabolizován v játrech prostřednictvím CYP-450, eliminován je žlučí. Nežádoucí účinky jsou shodné s cyklosporinem A, navíc se vyskytuje alopecie.

Ostatní

- **Mykofenolát mofetilu** zasahuje do syntézy guanozinových nukleotidů a inhibuje proliferaci lymfocytů T i B. Z nežádoucích účinků se vyskytuje průjem, nauzea a leukopenie. Užívá se pouze v kombinacích s cyklosporinem A a glukokortikoidy.

Cílená léčba

Skupina těchto léčiv bývá někdy též označována jako biologická léčiva (Podrobněji o cílené léčbě viz kapitola 10.6 Principy cílené terapie). Ovlivňují imunokompetentní buňky tím, že působí jako protilátky proti T a/nebo B-lymfocytům či IL-2. Jedná se o polyklonální globuliny zvířecího původu, například antilymfocytární sérum, nebo monoklonální protilátky.

- **Alemtuzumab** je monoklonální protilátka proti T a B-lymfocytům a zralým granulocytům. Je indikován pro léčbu leukémií, ojedinele se aplikuje v léčbě autoimunitních chorob, např. roztroušené sklerózy a též v transplantační medicíně pro zabránění rejekce štěpu.

- **Basiliximab** je monoklonální protilátka proti receptorům pro IL-2 na aktivovaných T-lymfocytech. Využívá se k prevenci akutní rejekce po transplantaci ledviny, pro léčbu roztroušené sklerózy a u myasthenia gravis.
- **Rituximab** je monoklonální protilátka proti B-lymfocytům. Indikován je v terapii autoimunitních chorob (revmatoidní artritida, lupus erythematoses atd.) a dále v onkologii.

8.7.1.2 Specifická imunopresiva

V praxi je rozšířeno používání **specifické alergenové imunoterapie**. Cílem je navodit imunologickou toleranci k alergenu, na který organismus patologicky reaguje. Po dobu 3-5 let se podávají postupně se zvyšující dávky speciálně upraveného alergenu. Preparáty se aplikují sublingválně nebo injekčně. Specifická alergenová terapie je indikována při alergii na pyly, roztoče, spory plísní, zvířecí alergeny a při astma bronchiale zprostředkovaným IgE protilátkami.

8.7.2 Imunostimulancia

8.7.2.1 Specifická imunostimulancia

Vakcinace proti infekčním chorobám

Vakcíny jsou upraveny tak, aby vyvolaly imunitní reakci s imunologickou pamětí, která zabrání rozvoji infekčního onemocnění. Používáme vakcíny ze živých atenuovaných (= oslabených) kmenů mikroorganismů, upravené toxiny bakterií a vakcíny obsahující pouze určitou imunogenní část mikroorganismu.

Protinádorové vakcíny

Tyto vakcíny jsou založeny na aktivovaných dendritických buňkách, které vyvolají imunitní odpověď proti nádorovým antigenům. Zatím jsou v klinickém zkoušení.

8.7.2.2 Nespecifická imunostimulancia

Jsou původu syntetického, bakteriálního nebo se jedná o produkty imunitního systému, které se získávají např. rekombinantními technikami. Označujeme je jako imunomodulátory. Indikovány jsou při poruchách buněčné imunity.

Syntetické imunomodulátory

- **Levamisol** byl původně antihelmintikum (působící proti parazitickým červům) a v ČR již není registrován.

- **Isoprinosin** je purinový derivát, který má kromě imunostimulačního též antivirový účinek. Indikován je při opakovaných herpetických infekcích. V dnešní době je však nahrazován specifickými antivirotiky proti herpes virům.

Bakteriální imunomodulátory

Jedná se o extrakty z bakterií nebo bakteriální lyzáty. Jejich podáním jsou aktivovány makrofágy. Indikovány jsou při opakovaných infekcích dýchacích a močových cest.

Produkty imunitního systému

- **Transfer faktor** je dialyzát homogenátu směsi leukocytů získaných od zdravých dárců krve. Aktivuje specifickou i nespecifickou imunitu.
- **Cytokiny** - jejich použití vyplývá z jejich biologického účinku. V současné době se používá:
 - **interleukin 2 (IL-2)** se používá při protinádorové terapii a při stavech po transplantaci kostní dřeně.
 - **interferon alfa (INF- α)** interferuje s množением virů v buňce a má protinádorový efekt. Indikován je u infekčních hepatitid B a C a při onkologických onemocněních.
 - **interferon beta (INF- β)** má podobné účinky jako interferon alfa. Je používán při léčbě roztroušené sklerózy, hepatitidě B a C a onkologických onemocněních.
 - **interferon gama (INF- γ)** jehož základní biologické vlastnosti jsou shodné s ostatními interferony. Indikován je při imunodeficientních stavech a při protinádorové terapii.

9 Antiinfekční látky

9.1 Dezinficiencia a antiseptika

Některé veřejné prostory a především zdravotnická a sociální zařízení vyžadují vysokou míru kontroly mikrobiální kontaminace. K dosažení požadované míry čistoty slouží různé postupy a používají se různé chemické látky a fyzikální faktory (teplo, záření apod.).

Jako **sterilizaci** označujeme proces, který vede k úplné likvidaci všech forem mikroorganismů. Sterilní musí být např. lékařské nástroje nebo pomůcky pro přípravu očních a parenterálních léčivých přípravků.

Dezinfekce je proces, který vede k usmrcení všech patogenních mikroorganismů. Látky usmrcující mikroorganismy určené k ošetření ovzduší, podlah, nábytku a nástrojů se nazývají **dezinficiencia**.

Také povrch lidského těla v některých případech vyžaduje likvidaci patogenních mikroorganismů. Látky používané pro usmrcení mikrobů v prostředí živého organismu se nazývají **antiseptika**. Likvidují patogeny na kůži, sliznicích, v oku, v GIT apod. Tyto látky by měly být širokospektrální, silně účinné, neměly by se vstřebávat do krevního oběhu, měly by mít jen minimální systémovou toxicitu a dobrou lokální snášenlivost v místě aplikace.

Dezinficiencia a antiseptika mají obvykle nespecifické účinky (viz kapitola 1.4.1.2 Specifické nereceptorové mechanismy) a klasifikujeme je podle chemické struktury, mechanismu účinku nebo klinického použití:

- těžké kovy a jejich sloučeniny
- oxidanty
 - ozon a peroxidy
 - halogeny a jejich sloučeniny
 - ostatní
- alkoholy a fenoly
- aldehydy
- kyselina boritá a boritany
- kvartérní amoniové soli
- organická barviva
- antiseptika dutiny ústní

9.1.1 Těžké kovy a jejich sloučeniny

Kationty těžkých kovů se vážou na důležité biomolekuly v buňce, např. na proteiny (enzymy, strukturní proteiny) s obsahem síry nebo na nukleové kyseliny.

Stříbro je materiálem, jehož dezinfekční účinky byly rozpoznány už ve starověku. Dezinfekční a antiseptické vlastnosti vykazují stříbrné kationty (AgNO_3 , sulfadiazin stříbrný) a nanočástice kovového stříbra (Ag^0). Využívají se topicky v léčbě kožních infekcí (krémy na kůži, aplikace koncentrovaných roztoků na bradavice) a špatně se hojících ran (speciální krytí na rány – impregnované obvazy). Dříve se AgNO_3 využíval také v léčbě očních infekcí novorozenců, ale tento postup je již obsolentní pro možnost toxického poškození spojivky.

Stříbro v podobě **amalgámu** (slitina se rtuťí příp. i s dalšími kovy) je materiálem zubních výplní. K dispozici je řada přípravků s mikročásticemi stříbra (tzv. koloidní stříbro), které ale nejsou registrovanými léčivy ani doplňky stravy a jejichž perorální aplikace je kontroverzní např. vzhledem k nejasné jakosti těchto přípravků a k riziku kumulace v organismu – argyrózy. Ve formě pleťových vod, sprejů nebo krémů na kůži je možné využít tyto přípravky jako kožní antiseptika v kosmetické péči.

Mezi další těžké kovy s antiseptickými a dezinfekčními účinky patří **rtuť** a **bismut**. Thiomersal (sloučenina rtuti) se dříve používal jako konzervans vakcín a očních kapek. Gallan-dihydroxid bismutitý je složkou zásypů na rány a antiseptik GIT.

9.1.2 Oxidanty

Endogenní látky působící oxidačně patří mezi přirozené imunitní mechanismy, např. peroxid vodíku a superoxidové radikály jsou produkovány v rámci nespecifické imunitní reakce. Živé organismy mají limitovanou schopnost bránit se oxidačnímu poškození pomocí různých látek (rozkladné enzymy, nízkomolekulární antioxidanty apod.), vyčerpají-li svoje zásoby, dochází k poškození významných buněčných struktur, např. lipidových membrán, nukleových kyselin, strukturních proteinů i enzymů.

9.1.2.1 Ozon a peroxidy

Nejsilnějším oxidantem je **ozon**, který se používá ve stomatologii k ošetření zubního kazu bez nutnosti vrtání, příp. k vyčištění infikovaných zubních kanálků.

Jako dezinficiencia a antiseptika se využívají peroxidy. **Peroxid vodíku** (3% roztok) je běžné antiseptikum povrchových ran, ve vyšší koncentraci (6% roztok) je doporučován k ošetření lézí v dutině ústní. Koncentrovaný (30%) roztok slouží pro stomatologická ošetření gingivy v ordinaci lékaře. Peroxid vodíku by neměl být aplikován do hlubokých ran. Působením světla,

tepla a některých iontů se rozkládá, je tedy třeba důsledně dbát na informaci výrobce ohledně expirace přípravků, případně je uchovávat v chladu.

Dibenzoylperoxid je látka používaná v dermatologii k lokální terapii akné.

Mezi peroxidová dezinficiencia patří i **kyselina peroctoová** (triviálně kys. peroctoová), kterou lze využít k dezinfekci povrchů, nástrojů a rukou.

9.1.2.2 Halogeny

Halogeny a jejich sloučeniny vykazují silné oxidační vlastnosti. V medicíně se využívá především jodu a chloru.

Jodová tinktura (etanolový roztok jódu) a **glycerolový roztok jodu** se používají s ošetření kůže a sliznic, např. k potření operačního pole před chirurgickým zákrokem. **Lugolův roztok** (roztok jodu ve vodném roztoku KI) má také antiseptické účinky. Častěji se ale využívá organických polymerních molekul, tzv. jodoforů, do jejichž struktury se molekuly jodu zabudují a jsou postupně uvolňovány, např. **(jodo)povidon** (jodovaný polyvinylpyrrolidon). Jodové přípravky by se neměly používat na rozsáhlé plochy těla vzhledem k možnosti vstřebání vysoké dávky jodu a následné supresi štítné žlázy.

Sloučeniny chloru se využívají především jako dezinficiencia povrchů – **chloramin B**, **chloramin T** a **chlornan sodný**. Chlornan sodný se využívá také ve stomatologii k ošetření infikovaných kořenových kanálků zubu.

9.1.2.3 Ostatní

Mezi další oxidačně působící látky patří **manganistan draselný**. Jeho slabý vodný roztok (velmi světle růžový) je možné využít k aplikaci na kůži, např. ke koupelím nohou při mykóze.

9.1.3 Alkoholy a fenoly

Mechanismem mikrobicidního účinku alkoholů a fenolů je odnímání vody z hydratačního obalu bílkovin a jejich následná denaturace, nepůsobí proto na spóry. V klinické praxi se využívá vysoce koncentrovaných roztoků **etanolu**, **propanolu** a **izopropanolu** (často ve směsích) k ošetření rukou před a po kontaktu s tělem pacienta nebo před chirurgickým zákrokem. Z důvodu rychlého odpaření je účinek alkoholů krátkodobý. Dříve využívaný postup dezinfekce nástrojů v roztocích etanolu se ukázal jako nedostatečný.

Fenol a jeho 1-4% vodný roztok (tzv. karbolová voda) byl prvním široce užívaným dezinficienciem v klinické praxi. Pro možnost vstřebání kůží s následnou systémovou intoxikací nebo rozsáhlým poleptáním kůže se dnes již prakticky nevyužívá.

Krezoly jsou methylderiváty fenolu. Jejich 2% směs s mýdlem a vodou se dříve využívala k dezinfekci povrchů, vyšší koncentrace potom k dezinfekci nástrojů ve zdravotnických zařízeních (tzv. Lyzol). Dobrou účinnost mají také jejich chlorované a bromované deriváty (např. 4-chlorkrezol). Amylmetakrezol je součástí některých pastilek užívaných při bolestech v krku a pro léčbu infekcí v dutině ústní, působí především na grampozitivní bakterie.

Tymol a **eugenol** jsou složkami silic některých léčivých rostlin (tymián, hřebíček apod.). Mají antiseptické účinky a využívají se např. ve stomatologii nebo k ošetření kůže a sliznic.

Hexachlorofen má dobré mikrobicidní účinky, dříve se užíval v terapii akné (antibakteriální mýdla, kosmetické pomůcky), kůže se ale vstřebává a je neurotoxický. Jeho deriváty, např. **triklosan**, jsou méně toxické, mají ale také nižší mikrobicidní účinky. Triklosan je běžnou součástí např. zubních past, deodorantů, ústních vod a mýdel.

9.1.4 Aldehydy

Formaldehyd je možné použít ve formě roztoku nebo par k dezinfekci místností a povrchů. Neměl by se používat jako antiseptikum, protože dráždí kůži a sliznice – dříve oblíbené kloktadlo (*Gargarisma Kutvirt* – roztok mentolu, tinktury z rathanového kořene a formaldehydu v etanolu) je tedy dnes již obsolentní. Častěji se lze s formaldehydem setkat jako s činidlem pro fixaci tkání a konzervaci biologického materiálu (40% vodný roztok – formol, formalín). Denaturuje bílkoviny a způsobuje fragmentaci nukleových kyselin.

9.1.5 Kyselina boritá a boritany

Kyselina boritá vykazuje antiseptické účinky při podání na kůži a na sliznice (např. na spojivku). Používá se jako 3% vodný roztok (tzv. borová voda), příp. 2% roztok spolu s glycerolem (*Solutio Jarisch*) ke kožnímu podání a dále k aplikaci do oka (1,7% vodný roztok).

Dekahydrát tetraboritanu sodného je součástí antiseptických očních kapek a mastí. Ve formě globulí se používá v gynekologii k lokální léčbě a prevenci mykotických infekcí vagíny. Přípravky s obsahem sloučenin boru je třeba s opatrností a pouze krátkodobě používat u dětí pro možnost absorpce přes kůži nebo sliznici a systémovou toxicitu.

9.1.6 Kvartérní amoniové soli

Tyto antiseptické látky působí jako mýdla, tj. detergenčním mechanismem na základě svých fyzikálně-chemických vlastností narušují strukturu cytoplazmatické membrány mikrobů, a tím je hubí. Působí především baktericidně, omezeně působí na plísňe a viry. Je třeba je aplikovat pouze na očištěnou kůži nebo sliznice, protože zbytky běžných mýdel, hnis a bílkoviny je inaktivují. Jsou ale velmi dobře tolerovány, kůži ani sliznici většinou nedráždí a mají minimální

systémovou toxicitu. Jsou široce používané k preventivnímu ošetření drobných ran na kůži a k léčbě infekcí sliznic (dutina ústní, nosohltan, pochva, spojivka).

Karbethopendeciniumbromid, **benzododeciniumbromid** a **benzalkoniumchlorid** jsou nejpoužívanějšími zástupci skupiny. Jsou k dispozici např. ve formě kožních roztoků a sprejů, očních a nosních kapek a očních vod. Benzalkoniumchlorid je součástí antiseptických pastilek a vaginálních přípravků a má také spermicidní účinky. K aplikaci na kůži a sliznice se používá např. **oktenidin**.

9.1.7 Organická barviva

Dříve velmi oblíbené a používané látky jsou dnes spíše antiseptiky druhé volby nebo se používají ve specifických indikacích.

Nejužívanější je **brilantová zeleň** (lat. *Viride nitens*), která je součástí běžného antiseptika šitých ran – tekutého obvazu *Solutio Novikov*.

Genciánová violet' (lat. *Solutio methylosanilini chloridi*) se ještě občas využívá v terapii mykotických infekcí kůže a sliznic především v pediatrii. Diskutována je ale její toxicita a možnost kancerogenity, proto se nedoporučuje dlouhodobé užívání vysokých koncentrací roztoku.

Antiseptické účinky má také **methylenová modř** (nosní kapky, rovněž se používá i.v. jako redukční činidlo při methemoglobinémii) nebo **ethakridin** a **akriflavin** používané v dermatologii a stomatologii.

9.1.8 Antiseptika dutiny ústní

K terapii infekčních lézí dutiny ústní a gingivy se kromě např. výše zmíněného peroxidu vodíku používají ještě další antiseptika. O antiseptikách přírodního původu pojednává speciální kapitola 16.4 Fytoterapie ve stomatologii. Další látky patří mezi chemická antiseptika.

Chlorhexidin působí podobně jako kvartérní amoniové soli, přestože má odlišnou chemickou strukturu. Je dostupný ve formě orálních pastilek, zubních past, kloktadel a ústních vod. Váže se na povrch sliznic a postupně se uvolňuje do dutiny ústní. Nízké koncentrace (0,05 %) se hodí pro běžnou orální hygienu, vyšší koncentrace (0,1-0,2 %) je vhodné užívat při infekčních lézích, ale max. 14 dní. Vyšší koncentrace mohou způsobovat poruchy chuti, zbarvení jazyka a zubů nebo olupování epitelu sliznice dutiny ústní. Chlorhexidin je k dispozici také jako kožní roztok.

Benzydamin má kromě antibakteriálního účinku také antiflogistický a lokálně anestetický účinek. Hodí se pro léčbu bolestivých afekcí v ústech nebo ran po stomatologických zákrocích (sprej, pastilky, kloktadla). K dispozici je také ve formě vaginálního výplachu.

Hexetidin je látka strukturně podobná thiaminu, která blokuje tvorbu jednoho z životně důležitých koenzymů u mikroorganismů. Je širokospektrální, působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie a plísně a má také mírný lokálně anestetický účinek. K dispozici je ve formě orálních pastilek a kloktadel k terapii infekcí v dutině ústní.

Aminotridekan je látka s podobně širokým spektrem účinku jako má hexetidin. Je součástí orálních pastilek a je vhodným léčivem bolesti v krku v těhotenství.

Souhrn antiseptik užívaných specificky ve stomatologii a gynekologii uvádějí dále speciální kapitoly – 16 Léčiva používaná ve stomatologii a 11.3 Terapie vulvovaginálních infekcí.

9.2 Základy racionální terapie infekčních onemocnění

Léčiva používaná k terapii infekčních onemocnění se historicky dělí na antibiotika, léčiva odvozená od látek přírodního původu produkovaných především plísněmi, a na chemoterapeutika, látky syntetického původu. Často jsou ale obě dvě skupiny zahrnovány pod souhrnný pojem antibiotika. Dále je třeba si uvědomit, že „chemoterapeutika“ nemají nic společného s „chemoterapií“, protože tento termín označuje využití cytostatik při léčbě nádorových onemocnění.

Účinek antibiotik je možné rozdělit obecně na:

- **bakteriostatický** (omezení růstu a množení bakterií)
- **baktericidní** (přímé zneškodnění mikroba)

Účinek může být závislý na:

- délce podávání (tzv. **časově závislý účinek**, např. u penicilinů), taková antibiotika je třeba podávat minimálně 7-10 dní
- koncentraci léčiva (tzv. **koncentračně závislý účinek**, např. u aminoglykosidů), tato léčiva je možné podávat kratší dobu, ale je třeba dosáhnout vyšší dávky

Dávka antibiotika se přímo váže k **minimální inhibiční koncentraci** (MIC), což je nejnižší koncentrace antibiotika, která inhibuje růst sledované bakterie, příp. k minimální baktericidní koncentraci (MBC), která odpovídá nejnižší koncentraci léčiva, která daný mikroorganismus dokáže zahubit. Dávkování antibiotika je tedy třeba volit tak, aby v místě účinku bylo po dostatečnou dobu dosaženo koncentrace nad MIC. Pokud je tato zásada porušena, např. ze strany pacienta nedodržením dávkového intervalu, léčba infekce se může prodloužit a snadno také dochází k selekci rezistentních kmenů. O správném užívání antibiotik je třeba vždy pacienta poučit a také v nemocničním prostředí se těmito zásadami řídit.

Některá antibiotika vykazují tzv. **postantibiotický efekt**. To je stav, při kterém je nadále omezován růst bakterií nebo dochází k jejich odumírání, přestože v těle člověka již nejsou měřitelné koncentrace antibiotika. Tento efekt je způsoben závažným poškozením bakteriálních organel nebo jejich metabolismu, se kterým se mikroorganismus nedokáže rychle vypořádat. Např. aminoglykosidy se ireverzibilně vážou na podjednotku ribozomu, která tak nemůže plnit svoji funkci a buňka ji musí syntetizovat celou *de novo*, což ji energeticky vyčerpává.

Léčba antibiotiky se opírá buď o přímý průkaz konkrétního patogena kultivačně nebo jinými technikami (**léčba kauzální**), nebo je v případě běžných infekcí možné nasadit antibiotika **empiricky**, na základě klinického stavu pacienta a jeho nálezu.

Neuvážené nadužívání antibiotik a také jejich nesprávné užívání pacienty vede k nárůstu rezistence mikrobu. Z toho důvodu na léčbu antibiotiky dohlíží **antibiotická střediska** a jsou také upraveny možnosti předepisování antibiotik lékaři:

- tzv. **vázaná antibiotika** může lékař předepsat pouze po schválení antibiotickým střediskem
- ostatní, tzv. **volná antibiotika**, může lékař předepsat dle svého uvážení a dle případných preskripčních/indikačních omezení bez nutnosti konzultace

Antibiotické středisko kromě této kontroly vybraných léčiv eviduje také celkovou spotřebu antibiotik, podílí se na sledování nozokomiálních nákaz, provádí specializovaná vyšetření a poskytuje konzultace k bakteriologickým nálezům. Rovněž připravuje různá doporučení o používání antibiotik (např. v chirurgické profylaxi atd.).

Antibiotická střediska se nachází většinou ve velkých nemocnicích a např. v Brně k srpnu 2013 fungovala čtyři takováto střediska. Zdravotní politika v oblasti antibiotik je na celostátní úrovni vyjádřena **Národním antibiotickým programem**. (K prostudování na webových stránkách Státního zdravotního ústavu: <http://www.szu.cz/cile-a-principy-nap>)

Volba správného antibiotika závisím především na konkrétním klinickém nálezu u pacienta, dále na stavu rezistence patogenů v konkrétním místě, na zdravotním stavu pacienta a jeho dalších případných komorbiditách (onemocnění ledvin, jater apod.), dále je třeba vzít v úvahu také farmakokinetiku uvažovaného léčiva (např. biologickou dostupnost, distribuci, biologický poločas, exkreci léčiva) a jeho možné nežádoucí účinky.

V běžné praxi u nekomplikovaných infekcí je vhodnější volit nejprve **antibiotika s úzkým spektrem** a teprve při jejich neúčinnosti volit **širokospektrá antibiotika**. Jiná je ale situace u závažných multirezistentních infekcí, sepsí nebo infekcí v těžce dostupných místech organismu (např. v kostech), u kterých se postupuje razantně, a často se také antibiotika kombinují.

Ne všechny **kombinace antibiotik** jsou ale racionální. Mezi vhodné patří např. kombinace aminoglykosidů s β -laktamovými antibiotiky nebo sulfonamidů s trimethoprimem. Uvedené kombinace zvyšují průnik léčiv do bakteriální buňky nebo způsobují baktericidní sekvenční blokádu metabolických pochodů bakterie. Nevhodné jsou většinou kombinace bakteriostatických a baktericidních léčiv (např. peniciliny s tetracykliny nebo makrolidy), u kterých dochází k antagonismu a kombinace tak může mít dokonce nižší účinky než jednotlivá léčiva podávaná samostatně.

9.2.1 Mechanismy účinku antibiotik a vzniku rezistence

Antibiotika působí na různých úrovních bakteriální buňky.

- Syntézu komponent **buněčné stěny** ovlivňují β -laktamová antibiotika, glykopeptidy a polypeptid bacitracin.
- Integritu **cytoplazmatické membrány** narušují ostatní polypeptidová antibiotika. Další látky cílí především na dělení mikrobů.
- S **metabolismem kyseliny listové**, která je nutná k syntéze nukleotidů *de novo*, interferují sulfonamidy a trimethoprim.
- Bakteriální topoisomerasu II (gyrázu), která je nutná k rozvinutí superhelikálního vnutí dvoušroubovice DNA, a tedy k zahájení **replikace DNA**, inhibují chinolony. Kovalentní vazbou na DNA inhibují replikaci nitrofurany a nitroimidazoly.
- **Transkripci**, tedy přepisu DNA sekvence do struktury mRNA pomocí RNA-polymerázy, brání ansamyciny.
- Největší skupina antibiotik inhibuje **translaci** probíhající na ribozomech. Vazbou na určitá místa ve struktuře ribozomu interferují s translací makrolidy, aminoglykosidy, amfenikoly, linkosamidy a tetracykliny.

Primární rezistence bakterie k antibiotiku je přirozeně přítomna v bakteriálním genomu, např. jeden z genů stafylokoků pro rezistenci k tetracyklinu. Bakteriální buňka je ale schopna se velmi pružně přizpůsobovat novým podmínkám. Zvláště antibiotika, která působí bakteriostaticky, vytvářejí na mikroby selekční tlak, který vede k přežívání a dalšímu množení pouze odolnějších mikrobů disponujících některým z mechanismů **sekundární, získané rezistence**:

- Bakterie může pozměnit stavbu svých **buněčných obalů** tak, aby byly pro antibiotika hůře prostupné.
- Může také syntetizovat **transportéry**, které za spotřeby ATP aktivně odčerpávají antibiotikum z intracelulárního prostoru.
- Velmi známým mechanismem rezistence je také tvorba **degradačních enzymů** pro antibiotika, např. různých β -laktamáz.
- Dále může také bakteriální buňka mírně **pozměnit místo, kam se antibiotikum váže**, např. methylovat v určitých místech rRNA tvořící ribozomy. Tato změna neovlivňuje funkčnost organel, ale zabrání vazbě antibiotika.

Mikroorganismy často výše uvedené mechanismy kombinují a geny pro sekundární rezistenci si mohou navzájem předávat např. pomocí plazmidů a transpozonů. Výsledkem je, že mikroorganismy jsou *de facto* vždy o krok napřed před antibiotiky.

9.3 Antibiotika

9.3.1 β -laktamová antibiotika

Peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy jsou β -laktamová antibiotika zasahující do syntézy peptidoglykanů buněčné stěny. Vážou se na specifické proteiny – **penicillin-binding proteins (PBP)** – a inhibují tak sesíťování vrstev buněčné stěny pomocí transpeptidáz. Dysfunkce buněčné stěny je bakterií rozpoznána a ta ve snaze o opravu spouští kaskádu autolyzinů, enzymů, které špatně sestavenou buněčnou stěnu odbourávají. Tím dojde k totální destrukci buněčné stěny a bakterie hyne. β -laktamová antibiotika tak působí **baktericidně**.

Peniciliny a cefalosporiny patří mezi relativně bezpečná antibiotika vhodná také pro děti a těhotné ženy. Z nežádoucích účinků je nejvýznamnější výskyt alergické reakce (kopřivka, anafylaktická reakce). U širokospektrých β -laktamů se mohou vyskytovat průjmy z dysmikrobie GIT. Vzácně se mohou vyskytnout reverzibilní poruchy krevního obrazu (leukopenie, trombocytopenie).

β -laktamová antibiotika sdílejí podobné farmakokinetické charakteristiky. Dobře se distribuují do tkání a do tělesných tekutin, většinou nepostihují intracelulární patogeny a vylučují se ledvinami. Biologický poločas a vazba na plazmatické proteiny se liší u jednotlivých zástupců a závisí na nich interval podávání antibiotik (např. p.o. amoxicilin se v terapii otitidy podává po 8 hodinách). U pacientů s poruchou renálních funkcí je potřeba dávkování upravit. Liší se také absorpce β -laktamových antibiotik – zatímco peniciliny se vhodněji užívat nalačno, cefalosporiny se užívají po jídle.

9.3.1.1 Peniciliny

Peniciliny rozlišujeme podle šíře spektra a některých dalších charakteristik.

Úzkospektré peniciliny

Jsou dobře účinné proti grampozitivním (G+) bakteriím. Řadí se sem jeden z prvních penicilinů, **penicilin G (benzylpenicilin)**, který se i v dnešní době ještě stále používá i.v. ve formě infuzí k terapii meningokokových meningitid, streptokokových a pneumokokových infekcí. Pro svou acidolabilitu se používá výhradně parenterálně a z důvodu minimální vazby na plazmatické proteiny a téměř okamžité exkrece ledvinami musí být infuze dlouhotrvající.

Dále sem náleží depotní peniciliny, např. **benzathinpenicilin** nebo **prokainpenicilin**, což jsou sloučeniny penicilinu G s látkami, které udílejí přípravku dlouhodobý účinek. Podávají se i.m.,

v prostředí svalu dochází k postupné disociaci a uvolnění benzylpenicilinu do systémového oběhu.

K úzkospektrým penicilinům patří také acidostabilní perorální peniciliny, jako je **penicilin V (fenoxymethylpenicilin)** a **penamecilin** používané např. v terapii streptokokových tonsilofaryngitid.

Další skupinou jsou úzkospektré peniciliny acidostabilní a odolné proti β -laktamáze, jako jsou **oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin a flukloxacilin**. Oxacilin se podává i.v. nebo i.m. v terapii respiračních infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání. Tyto peniciliny mají velmi úzké spektrum (pouze streptokoky a stafylokoky) a označují se někdy také jako protistafylokokové peniciliny.

Patří k nim i **methicilin**, dnes už terapeuticky nepoužívané antibiotikum s diagnostickým významem v mikrobiologii.

Širokospektré peniciliny

Klasifikují se podle chemické struktury na

- aminopeniciliny (**ampicilin, amoxicilin**)
- karboxypeniciliny (**tikarcilin**)
- ureidopeniciliny (**piperacilin, azlocilin**)

Působí jak proti G^+ , tak proti některým gramnegativním (G^-) bakteriím (*E. coli*, *H. influenzae*). Karboxypeniciliny a ureidopeniciliny jsou účinné také proti pseudomonádám.

Širokospektré peniciliny nejsou odolné proti β -laktamázám, proto je výhodné kombinovat je s inhibitory těchto degradačních enzymů. **Kyselina klavulanová, sulbaktam a tazobaktam** jsou látky bez vlastního antibiotického účinku (nebo jen s mírným antibiotickým účinkem), strukturně blízké penicilinům. Mají vyšší afinitu k β -laktamáze, kterou po vazbě inaktivují. Kombinace penicilinových antibiotik s inhibitory β -laktamáz se označuje jako potenciace penicilinů a mezi nejpoužívanější potencované peniciliny patří **ko-amoxicilin** (amoxicilin s kyselinou klavulanovou) a **sultamicilin** (ampicilin se sulbaktamem).

Aminopeniciliny a mezi nimi především amoxicilin a ko-amoxicilin patří mezi nejpoužívanější antibiotika. Používají se k terapii respiračních infekcí, sinusitid, otitid, infekcí močových cest a ledvin, kůže, kostí a kloubů.

9.3.1.2 Cefalosporiny

Cefalosporiny jsou látky strukturně podobné penicilinům a sdílejí s nimi také základní charakteristiky (mechanismus účinku, bezpečnost léčiva, některé farmakokinetické vlastnosti). Jsou to léčiva acidostabilní, používají se jak perorálně, tak parenterálně. Pacienti alergičtí na peniciliny mají vysoké riziko výskytu zkřížené hypersenzitivity, proto je alergie na peniciliny kontraindikací pro podání cefalosporinů. Při terapii cefalosporiny je třeba vyloučit konzumaci alkoholu z důvodu možného vzniku tzv. disulfiramové reakce – cefalosporiny mohou interagovat s metabolismem etanolu v organismu (inhibice odbourávání acetaldehydu) a způsobit tak silné nevolnosti, zvracení a bolesti hlavy.

- Cefalosporiny 1. generace působí především na G⁺ bakterie, ale také na některé G⁻ (např. *E. coli*, *Klebsiella*). Parenterálně (i.v.) se podává **cefazolin**, perorálně např. **cefadroxil** nebo **cefalexin**.
- Cefalosporiny 2. generace jsou širokospektré, dobře účinné jak na G⁺, tak na G⁻. Hojně užívaný je **cefuroxim**, pro p.o. podání ve formě esteru – **cefuroxim-axetil**.
- 3. generace jsou širokospektré, působí na širší spektrum G⁻ bakterií vč. pseudomonád. Parenterálně (i.v.) se podává např. **ceftriaxon**, **ceftazidim** nebo **cefotaxim**.
- 4. generace je srovnatelně účinná jak na G⁺, tak na G⁻ bakterie. **Cefepim** nebo **cefpirom** jsou antibiotika rezervní, která by se měla používat pouze velmi omezeně.
- Do 5. generace cefalosporinů řadíme **ceftolozan** k terapii infekcí urogenitálního traktu a intraabdominálních infekcí a dále **ceftarolin** k terapii komunitních pneumonií a infekcí vyvolaných MRSA.

1. a 2. generace je využívána v terapii infekčních onemocnění dýchacích cest, močových cest, při otitidách, infekcích kůže a nitrobřišních infekcích. Zástupci 3. a 4. generace jsou určeni k terapii sepsí, komplikovaných nebo multirezistentních infekcí dýchacích a močových cest, kůže, kostí, nitrobřišních infekcí apod. Dají se využít také k terapii meningitid, protože prostupují hematoencefalickou bariérou.

9.3.1.3 Monobaktamy

Aztreonam je β -laktamové antibiotikum náležící do skupiny monobaktamů. Je účinné pouze proti G⁻ bakteriím (vč. pseudomonád), naproti tomu nepůsobí na G⁺ bakterie a anaeroby. Podává se parenterálně (i.v., i.m. nebo inhalačně). Inhalační podání je určeno k léčbě pseudomonádových infekcí u pacientů s cystickou fibrózou.

9.3.1.4 Karbapenemy

Karbapenemy jsou širokospektrální β -laktamová antibiotika účinná proti G+, G- bakteriím i anaerobním patogenům. Jsou odolné vůči β -laktamázám. Podávají se parenterálně a patří mezi léčiva vyhrazená pro závažné a komplikované infekce (např. plicní, nitrobřišní, kožní, infekce u syndromu diabetické nohy apod.).

Imipenem je rozkládán ledvinnými dehydropeptidázami, proto je třeba ho podávat v kombinaci s inhibitorem těchto enzymů cilastatinem.

Ostatní zástupci, např. **meropenem** a **ertapenem**, jsou proti dehydropeptidázám odolní.

9.3.2 Další antibiotika narušující buněčné obaly

9.3.2.1 Glykopeptidy

Glykopeptidy interferují se sesíťováním peptidoglykanů buněčné stěny.

Vankomycin se podává parenterálně (i.v.) v terapii závažných infekcí způsobených G+ patogeny v případě, že nelze použít jiná, méně toxická antibiotika. Na některé kmeny působí baktericidně, na jiné bakteriostaticky (např. enterokoky), a ty potom mohou získat sekundární rezistenci (VRE – vankomycin rezistentní enterokoky). Vankomycin je možné podat také p.o., z gastrointestinálního traktu se ale nevstřebává a působí zde lokálně. Toho se využívá např. v terapii pseudomembranózní kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*.

Vankomycin se po i.v. podání dobře distribuuje do tkání a i tělesných tekutin, proniká také do abscesů. Je to ale látka značně toxická – působí nefrotoxicky, ototoxicky (vznik tinitu, nedoslýchavosti) a vzácně může způsobit i poruchy krevního obrazu, celkové kožní reakce a anafylaktickou reakci. Může také dojít k výskytu syndromu „red man“ – vankomycin způsobuje uvolnění histaminu ze žírných buněk s následnou vazodilatací v horní polovině těla (zčervenání hrudi, krku, tváří, svědění, hypotenze, tachykardie).

Podobnou látkou je **teikoplanin**, který je určen pouze k parenterálnímu podání. Má dlouhý biologický poločas, aplikuje se 1× denně.

9.3.2.2 Polypeptidy

Polypeptidová antibiotika se užívají lokálně ve formě mastí, zásypů, nosních kapek apod. Pro svou molekulovou hmotnost nejsou schopné absorpce do krevního oběhu. Pokud by však byly aplikovány systémově, např. i.v., ohrožovaly by pacienta řadou nežádoucích účinků, jsou totiž

silně nefrotoxické a neurotoxické. Po perorálním podání se nevstřebávají z GIT a působí v něm lokálně.

Typickým zástupcem skupiny je **bacitracin**. Toto antibiotikum zasahuje do syntézy složek buněčné stěny a působí baktericidně především na G⁺ patogeny. Používá se nejčastěji v kombinaci s aminoglykosidovým antibiotikem neomycinem (působí na G⁻ bakterie) v terapii impetiga, pyodermií a dalších infekcích kůže, v terapii bakteriálních konjunktivitid, sinusitid a hnisavé rýmy, infekcí zvukovodu apod. Další polypeptidy působí detergenčním mechanismem a narušují integritu cytoplazmatické membrány. Působí především na G⁻ patogeny.

Polymyxin B je využíván v gynekologii k lokální léčbě bakteriálních a smíšených infekcí pochvy (ve směsi s neomycinem a antimykotikem nystatinem) a v oftalmologii (ve směsi s neomycinem a glukokortikoidem dexamethasonem) v terapii infekčních konjunktivitid a uveitid doprovázených otokem (antiedematózní efekt dexamethasonu).

Kolistin je možné použít v terapii infekcí GIT, ve spektru má také pseudomonády. Z GIT se nevstřebává.

9.3.3 Antibiotika inhibující proteosyntézu

9.3.3.1 Tetracykliny

Tetracyklinová antibiotika se vážou na 30S ribozomální podjednotku a reverzibilně tak inhibují syntézu proteinů v bakteriální buňce. Působí bakteriostaticky na široké spektrum patogenů (G⁺ i G⁻ bakterie, intracelulární i anaerobní patogeny apod.), streptokoky a stafylokoky jsou vůči tetracyklinům primárně rezistentní.

Absorpci tetracyklinů z GIT může komplikovat současně podaná potrava a léčiva. Tetracykliny tvoří s kationty Ca²⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Al³⁺ a dalšími nevstřebatelné komplexy, které bez účinku odcházejí stolicí z těla ven. Je proto třeba omezit, příp. časovým odstupem oddělit podávání např. mléčných výrobků, pití silně mineralizovaných vod a podávání léčiv jako jsou antacida a přípravky s obsahem vápníku (terapie osteoporózy), hořčiku (terapie křečí) a železa (terapie anémií).

Tetracykliny prostupují přes placentární bariéru a jsou kontraindikované v těhotenství, při kojení a u dětí do výměny mléčného chrupu za stálý. Důvodem je možnost depozice tetracyklinů v kostech a zubech, kde především ve vyvíjejících se tkáních působí negativně – zhoršují kvalitu zubní skloviny, ovlivňují růst a lomivost kostí. Vzhledem k širokému spektru tato antibiotika často způsobují průjmy z dysmikrobie v GIT a u žen může dojít také k narušení poševního osídlení a k superinfekci nejčastěji kvasinkami.

Tetracyklin se dnes využívá jen lokálně v terapii akné (3% tetracyklinový líh).

Doxycyklin je léčivo, které má nižší míru schopnosti vázat kationty. Užívá se p.o. v terapii řady respiračních a urogenitálních infekcí, boreliózy, listeriózy, infekcí GIT způsobených *Campylobacter jejuni*, shigelami apod.

Minocyklin je vyhrazen pro p.o. terapii akné.

Ostatní tetracykliny (např. **oxytetracyklin**) se používají ve veterinární medicíně.

9.3.3.2 Amfenikoly

Ve skupině amfenikolů je klinicky omezeně používán pouze chloramfenikol. Je to látka s afinitou k 50S ribozomální podjednotce. Reverzibilně inhibuje syntézu proteinů v bakteriální buňce a působí bakteriostaticky na široké spektrum patogenů (G+ i G- bakterie, intracelulární patogeny).

Chloramfenikol se využívá lokálně v terapii infekcí oka v kombinaci s protizánětlivým glukokortikoidem dexamethasonem. Dále se ve výjimečných případech používá u systémových infekcí, např. meningitid, rickettsióz apod. Podává se parenterálně (i.v.) a prochází hematoencefalickou membránou. Je to léčivo silně toxické: způsobuje reverzibilní myelosupresi a je neurotoxické (způsobuje poruchy vidění, neuritidu *n. opticus*). Vzácně dochází ke vzniku ireverzibilní aplastické anémie s potenciálně letálními následky. Aplastická anémie může vzniknout i po lokálním podání, kdy se část léčiva vstřebá přes kůži či sliznici. Z tohoto důvodu se již upustilo od používání 2% chloramfenikolového lihu v terapii akné.

9.3.3.3 Makrolidy

Makrolidy patří k nejčastěji používaným antibiotikům. Slouží jako léky volby u pacientů alergických na β -laktamová antibiotika. Mechanismem jejich bakteriostatického účinku je vazba na 50S podjednotku ribozomu a následná inhibice proteosyntézy. Mají široké antimikrobní spektrum – G+ i G- patogeny, anaerobní a intracelulární bakterie, působí také na toxoplazmy.

Farmakokinetika makrolidů je výrazně tkáňově orientovaná, tj. tkáňové koncentrace jsou značně vyšší než plazmatické. Pronikají také do makrofágů, ale neprostupují hematoencefalickou bariéru. Některé makrolidy jsou silnými inhibitory CYP 3A4 a vykazují řadu lékových interakcí. Nebezpečně mohou zvyšovat např. hladinu statinů, digoxinu, warfarinu a dalších léčiv metabolizovaných tímto enzymem. Interakční potenciál jednotlivých

zástupců je rozdílný, nejrizikovější jsou erytromycin a klarithromycin, velmi nízké riziko je naopak u azithromycinu, roxithromycinu a spiramycinu.

Makrolidy se využívají v eradikaci *Helicobacter pylori* při gastroduodenálních vředech, v terapii chlamydiových infekcí, ale i v terapii běžných respiračních infekcí. Vzhledem k jejich oblíbenosti mezi lékaři i pacienty v poslední době narůstá rezistence bakterií. Typický je MLSB fenotyp – sekundární zkřížená rezistence k makrolidům, linkosamidům a streptograminu B.

Erytromycin je léčivo využívané dnes už jen lokálně v dermatologii (terapie akné – roztoky, masti). Při p.o. podání způsobuje imperativní průjmy vazbou na střevní receptory pro motilin. Také ostatní zástupci mohou mít v menší míře afinitu k těmto receptorům.

Klarithromycin je typickou součástí eradikace helikobaktera a používá se také v terapii respiračních a kožních infekcí.

Azithromycin je indikován v léčbě respiračních, kožních a některých pohlavních infekcí. Má dlouhý biologický poločas a nejvýrazněji tkáňově orientovanou kinetiku, a proto se užívá pouze 1× denně. Bývá označován jako „třídenní antibiotikum“, protože u běžného nekomplikovaného infektu postačují 3 dny užívání. Je ale vhodné, aby pacient dodržoval standardní sedmidenní klidový režim.

Spiramycin se používá v léčbě toxoplazmózy u těhotných žen.

Dalším zástupcem makrolidů je **roxithromycin** s obdobnými indikacemi jako azithromycin.

9.3.4 Nová antibiotika podobná makrolidům a tetracyklinům

Nová antibiotika, vyvíjená pro neustávající nárůst rezistence bakterií, mohou být odvozena od stávajících používaných léčiv. Je tomu tak v případě antibiotik podobných makrolidům (streptograminy, ketolidy a oxazolidindiony) a tetracyklinům (glycylcykliny).

9.3.4.1 Streptograminy

Streptograminy **quinupristin** a **dalfopristin** se vážou na dvě různá místa na 50S podjednotce ribozomu a inhibují tak proteosyntézu. V kombinaci působí baktericidně a používají se v terapii infekcí způsobených rezistentními G+ bakteriemi (MRSA, VRE apod.) Kombinace se podává i.v. a obě léčiva mají potenciál lékových interakcí, jsou inhibitory CYP 3A4.

9.3.4.2 Ketolidy

Mezi ketolidy se řadí **telithromycin**. Je to léčivo účinné na G+ i G- bakterie, nemá ale účinnost na pseudomonády. Mechanismus účinku je obdobný jako u ostatních antibiotik podobných makrolidům. Je určen k terapii pneumonií a dalších respiračních infekcí způsobených patogeny rezistentními k β -laktamům a makrolidům. Je inhibitorem CYP 3A4.

9.3.4.3 Oxazolidindiony

Linezolid patří mezi oxazolidindiony a je antibiotikem účinným proti G+ aerobním i anaerobním patogenům. Váže se rovněž na 50S podjednotku ribozomu. Podává se pouze v nemocničním prostředí a je určen k terapii pneumonií a komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání. Linezolid neovlivňuje CYP.

Společnými nežádoucími účinky všech výše zmíněných antibiotik je možnost rozvoje průjmu z dysmikrobie v GIT, orálních a vaginálních superinfekcí a mírná hepatotoxicita (zvýšení jaterních enzymů). Linezolid může také způsobit reverzibilní myelosupresi.

9.3.4.4 Glycylcykliny

Tigecyklin patří mezi glycylcykliny, antibiotika podobná tetracyklinům. Jeho mechanismus účinku je tetracyklinům podobný, váže se na 30S podjednotku a blokuje proteosyntézu. Působí na G+ i G- bakterie a také na některé anaeroby. Podává se i.v. infuzí v terapii infekcí kůže, měkkých tkání a u nitrobršních infekcí, vždy ale pouze v případě, že nejsou vhodné jiné alternativy. Mezi jeho nežádoucí účinky patří GIT obtíže obvyklé u antibiotické terapie, fotosenzitivita, mírná hepatotoxicita, zbarvení zubní skloviny a možnost ovlivnění krevní srážlivosti (prodloužení aPTT).

9.3.5 Linkosamidy

Linkosamidy patří mezi antibiotika působící na 50S ribozomální podjednotce. Působí bakteriostaticky na G+, některé G- a anaerobní patogeny. Vyšší koncentrace působí baktericidně. Linkosamidy jsou další terapeutickou možností při alergii na β -laktamová antibiotika.

Velmi dobře se distribuují i do obtížně přístupných míst (kostí, zuby) a využití proto nachází zejména při léčbě stomatologických infekcí a jako profylaktika při stomatochirurgických zákrocích. Dále se využívají v gynekologii, kde patří mezi antibiotika vhodná pro terapii různých pánevních infekcí (salpingitidy, endometritidy apod.) a také pro terapii bakteriálních vaginóz těhotných žen. Linkosamidy se dále používají v terapii respiračních, kožních a nitrobršních infekcí, infekcí kloubů a jako profylaktika endokarditidy při velkých chirurgických zákrocích.

Jediným klinicky užívaným zástupcem skupiny je **klindamycin**. Používá se p.o. i i.v. a má pouze velmi mírné nežádoucí účinky (GIT obtíže, elevace jaterních enzymů).

9.3.6 Aminoglykosidy

Poslední skupinou antibiotik, která blokuje proteosyntézu vazbou na ribozomální podjednotky, jsou aminoglykosidy. Tato antibiotika se na rRNA vážou ireverzibilně a jejich účinek je tak primárně baktericidní. Působí hlavně na G- patogeny, aerobní patogeny, méně na G+ (např. na stafylokoky), nepůsobí na anaeroby. Aminoglykosidy jsou látky silně hydrofilní, minimálně proto procházejí přes biologické membrány a např. při p.o. podání se z GIT nevstřebávají. Aplikují se také lokálně, např. ve formě mastí a očních kapek.

Aminoglykosidy jsou charakteristické na koncentraci závislým účinkem a klinicky významným postantibiotickým efektem (viz úvod kapitoly).

Toxicita těchto antibiotik je značná, jsou nefrotoxické (způsobují snížení glomerulární filtrace, proteinurii, zvýšení sérového kreatininu, vzácně i akutní selhání ledvin), ototoxické a neurotoxické (mohou navodit poškození vestibulokochleárního nervu – poruchy sluchu, nedoslýchavost, poruchy rovnováhy, tinitus). Často se při terapii aminoglykosidy přistupuje k terapeutickému monitorování plazmatických koncentrací léčiva, aby se vhodným zvolením dávky a časového intervalu podávání předešlo nevratným poškozením zdraví pacienta. Systémová terapie bývá většinou krátkodobá, při protražované léčbě narůstá riziko ireverzibilních nežádoucích účinků.

Kontraindikováno je podání aminoglykosidů s dalšími nefrotoxickými a ototoxickými léčivy (s vankomycinem, furosemidem, cisplatinou apod.) Výhodná je kombinace aminoglykosidů s β -laktamovými antibiotiky, která vede k potenciaci antibiotického účinku.

Prvním aminoglykosidem byl **streptomycin**, který je dnes využíván jako antituberkulotikum a patří také mezi vůbec první léčiva tohoto infekčního onemocnění. Podává se i.m.

Mezi další systémově podávané látky patří **gentamicin** a **amikacin**. Používají se i.v. v terapii komplikovaných infekcí močových cest, u pneumonií, nitrobřišních a pooperačních infekcí. Je možné je podávat také u dětí od nejnižšího věku s opatrností vzhledem k nezralosti renálních funkcí.

Lokálně se aplikuje **tobramycin** a **kanamycin** především v léčbě bakteriálních infekcí oka, tobramycin je dále k dispozici v inhalační formě určené pro léčbu plicních infekcí u nemocných s cystickou fibrózou.

Neomycin se používá v kombinaci s polypeptidem bacitracinem v lokální terapii infekcí kůže, bakteriálních konjunktivitid, sinusitid, hnisavé rýmy, infekcí zvukovodu apod.

9.3.7 Antibiotika pro lokální použití

K terapii přístupných lokálních infekčních ložisek (na kůži, sliznicích) se v některých případech místo systémové léčby dává přednost lokální aplikaci antibiotik. V ideálním případě se tyto látky z místa aplikace nevstřebávají a nezpůsobují tak systémové nežádoucí účinky.

Fusafungin je látka produkovaná houbou r. *Fusarium*. Strukturně patří mezi depsipeptidy, ale mechanismus jeho antibakteriálního účinku je zatím nejasný. Působí také antiflogisticky. Užívá se ve formě orálního nebo nosního spreje v lokální léčbě infekcí sliznice hltanu a dýchacích cest.

Inhibitory proteosyntézy bakteriální buňky **retapamulin**, **kyselina fusidová** a **mupirocin** se používají nejčastěji ve formě mastí v terapii impetiga, pyodermií a dalších infekcích kůže.

9.4. Protiinfekční chemoterapeutika

9.4.1 Sulfonamidy

Sulfonamidy byly historicky prvními syntetickými antimikrobiálně působícími léčivy. Připraveny byly počátkem 20. století, jejich antimikrobiální účinek byl objeven ve 30. letech 20. století a do klinické praxe se první zástupce skupiny, sulfanilamid, dostal už na konci 30. let. Vzhledem k tehdejšími nedostatečným opatřením kontrolujícím bezpečnost léčiv se s ním pojí také jedna z lékových tragédií – přípravek způsobil v roce 1937 otravu minimálně sta osob kontaminací diethylenglykolem, který se používal k syntéze sulfanilamidu.

Mechanismem účinku sulfonamidů je interference s metabolismem kyseliny listové, a tudíž také se syntézou purinových nukleotidů. Mikroorganismy nemají schopnost vychytávat kyselinu listovou z prostředí, ve kterém žijí, a musejí ji syntetizovat *de novo*. Sulfonamidy interferují s prvním krokem biosyntézy: kompetují s kyselinou p-aminobenzoovou (PABA) o enzym dihydropteroátsyntázu. Tento enzym přeměňuje PABA na dihydropteroát. Blokáda enzymu působí **bakteriostaticky** na široké spektrum patogenů včetně protozoí.

Sulfonamidy se podávají p.o. a vylučují se ledvinami. Protože jsou špatně rozpustné v kyselém pH, může při poklesu pH moče dojít k jejich precipitaci, krystalurii a vzácně až renální insuficienci. Mezi ostatní nežádoucí účinky patří potom GIT obtíže a kožní reakce (exantémy), mírné reverzibilní zvýšení jaterních transamináz a poruchy krevního obrazu (myelosupresivní účinek). Sulfonamidy jsou kontraindikovány v těhotenství pro potenciální teratogenní účinek. Nejsou vhodné ani pro kojící ženy, lze je ale podávat dětem od 3 měsíců věku.

Mezi klinicky velmi často užívané sulfonamidy patří **sulfamethoxazol**, který je využíván v kombinaci s trimethoprimem (zástupce pyrimidinových chemoterapeutik) v léčbě močových a respiračních infekcí. Kombinace se označuje jako **kotrimoxazol**.

Sulfacetamid se používá lokálně v léčbě očních infekcí a **sulfadiazin** v léčbě kožních infekcí.

Sulfasalazin je léčivem nespecifických střevních zánětů (Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy), ve střevě se rozpadá na sulfapyridin (antibiotický účinek na nežádoucí střevní mikroflóru a imunosupresivní působení) a 5-aminosalicylovou kyselinu, která má protizánětlivý účinek.

9.4.2 Pyrimidiny

Trimethoprim je bakteriostatické chemoterapeutikum, které rovněž interferuje s biosyntézou kyseliny listové. Inhibuje enzym dihydrofolátreduktázu přeměňující dihydrofolát na

tetrahydrofolát. V kombinaci se sulfonamidy působí sekvenční blokáda obou enzymů baktericidně. Kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu se nazývá **kotrimoxazol**. Trimethoprim je ale možné užívat také v monoterapii u nekomplikovaných močových, GIT a respiračních infekcí. Není vhodný pro těhotné a kojící ženy.

9.4.3 Chinolony

Chinolony jsou baktericidní chemoterapeutika inhibující bakteriální DNA-gyrázu (topoizomerázu II) a topoizomerázu IV, enzymy nutné k replikaci bakteriální DNA. Působí na G- bakterie, na anaeroby a intracelulární patogeny. Aplikují se p.o. nebo i.v. infuzí. Absorpci chinolonů z GIT může komplikovat současně podaná potrava a léčiva. Chinolony tvoří s vícemocnými kationty (podobně jako tetracykliny) nevstřebatelné komplexy, které bez účinku odcházejí stolicí z těla ven.

Chinolony jsou charakteristické na koncentraci závislým účinkem a klinicky významným postantibiotickým efektem (viz úvod kapitoly). Jsou to inhibitory CYP 1A2. Mezi jejich nejvýznamnější nežádoucí účinky patří riziko poškození kloubů a šlach (tenditidy, natržení šlach, poškození chrupavek) zvláště při zátěži, fototoxicita, snížení prahu pro vznik křečí, reverzibilní hepatotoxicita a nefrotoxicita (krystalizace chinolonů při alkalizaci moči). Dále mohou způsobit běžné GIT obtíže. Kontraindikovány jsou u dětí, těhotných a kojících žen pro možnost poškození nezralých chrupavek a vazů dítěte.

- 1. generace chinolonů již u nás není registrovaná, používá se ale v zahraničí. **Kyselina nalidixová** a **kyselina oxolinová** jsou látky, které účinné koncentrace vytvářejí pouze v moči, jsou tedy indikovány při infekcích močových cest.
- 2. generace má již o mnoho širší uplatnění, jsou to nejčastěji používané chinolony vůbec. **Ciprofloxacin**, **levofloxacin**, **ofloxacin** a další zástupci se používají v terapii infekcí respiračního systému, močových cest a ledvin, kůže, kloubů a kostí, oka, pro terapii některých pohlavních nemocí (kapavky) a nitrobřišních infekcí. Mohou se aplikovat jak systémově, tak lokálně (masti, oční kapky).
- Léčiva 3. generace nejsou u nás registrována. Příkladem je **sparfloxacin**
- 4. generace má rozšířené spektrum účinku o G+ bakterie a mykobakterie. Zástupci např. **moxifloxacin**, patří mezi rezervní antibiotika vyhrazená pro závažné infekce. Bohužel se čím dál častěji objevuje rezistence i k těmto chinolonům.

9.4.4 Nitrofurany

Nitrofurany se bakteriálními enzymy přeměňují na aktivní formu, která se kovalentně váže na DNA a blokuje tak její správnou funkci. Patří mezi širokospektrá chemoterapeutika, která působí také na protozoa. Jejich účinná koncentrace se tvoří pouze v moči a jsou tak vyhrazeny pro léčbu močových infekcí. Jsou to látky dráždivé GIT (až u 50 % pacientů způsobují nauzeu a zvracení), při dlouhodobém podávání mohou působit hepatotoxicky, neurotoxicky (způsobují periferní neuropatické obtíže) a pneumotoxicky (plicní fibrózní změny, pneumonitidy).

Klinické využití má dnes už pouze **nitrofurantoin**.

Od nitrofuranů byla odvozena další léčiva – např. antimykotikum **nifuratel** a střevní antiseptikum **nifuroxazid**.

9.4.5 Nitroimidazoly

Nitroimidazoly jsou chemoterapeutika působící na anaeroby a také na protozoa. Užívají se k léčbě především poševních infekcí a infekcí GIT.

Metronidazol je součástí eradikace *Helicobacter pylori* při gastroduodenálních vředech. Může způsobit GIT obtíže (nauzeu, průjem, sucho v ústech, kovovou pachutí na jazyku) a vzácně také periferní neuropatie. Při lokální i systémové aplikaci je kontraindikováno požívání alkoholu pro možnost vzniku disulfiramové reakce (viz cefalosporiny).

Dalšími zástupci jsou **ornidazol** a **tinidazol**, které ale nejsou v současnosti u nás registrovány.

9.5 Antimykotika

Antimykotika jsou léčiva infekcí způsobených mikroskopickými houbami, především kvasinkami a různými patogenními plísněmi. Běžné mykózy se vyskytují na kůži, nehtech a sliznicích (např. úst, pochvy) a jsou způsobeny nejčastěji kvasinkami r. *Candida*. Systémové mykózy se vyskytují častěji u imunosuprimovaných pacientů např. po léčbě cytostatiky, při onemocnění AIDS, při užívání imunosupresiv apod. Způsobuje je *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* a další patogeny. Antimykotika dělíme do skupin podle chemické struktury:

- polyenová antimykotika
- azolová antimykotika
- echinokandiny
- ostatní antimykotika

9.5.1 Polyenová antimykotika

9.5.1.1 Polyenová antimykotika pro systémové použití

Amfotericin B se váže na ergosterol v cytoplazmatické membráně buňky patogenní houby, způsobuje tak změnu její permeability a porušuje iontovou homeostázu buňky. Amfotericin je nejúčinnější a širokospektrální antimykotikum, působí také na některá protozoa. Podává se především i.v., při p.o. podání se nevstřebává z GIT a lze jej aplikovat také lokálně (infekce oka). Silně se váže na plazmatické proteiny.

Nežádoucí účinky jsou časté (až u 10 % pacientů) a vyplývají hlavně z vazby na steroly lidských buněk. K nim má sice amfotericin menší afinitu, ale přesto je to léčivo značně toxické. Působí nefrotoxicky (vazokonstrikce cév, poruchy rovnováhy elektrolytů, renální insuficience) a hepatotoxicky. Další toxicita vyplývá ze schopnosti amfotericinu indukovat tvorbu prostaglandinů (PGE₂), prozánětlivých interleukinů (IL-1) a TNF – vyvolává bolesti břicha, zvracení a průjem, hypotenzi, bolesti svalů, horečku a bronchospasmus, přičemž se může rozvinout až šokový stav. Může také způsobit srdeční arytmie a trombocytopenii.

Dnes se již využívá pouze amfotericin v komplexu s fosfolipidy, který má jen velmi nízkou afinitu k cholesterolu a je tudíž méně nefrotoxický. Využívá se v terapii invazivních systémových kandidóz a dalších systémových plísnových onemocnění, např. aspergilóz a kryptokokóz.

9.5.1.2 Polyenová antimykotika pro lokální použití

Další zástupci polyenových antimykotik mají shodný mechanismus účinku, používají se ale výhradně lokálně k terapii mykóz kůže a sliznic. Z místa aplikace se nevstřebávají.

Nystatin se využívá u kandidových infekcí dutiny ústní (soor) a při poševní kandidóze. Ve formě masti je obsažen ve volně prodejném přípravku.

Natamycin působí také proti *Trichomonas vaginalis*. Nežádoucím účinkem obou léčiv může být podráždění v místě aplikace. Obě léčiva je možné používat lokálně také v těhotenství a při laktaci.

9.5.2 Azolová antimykotika

Azolová antimykotika inhibují syntézu ergosterolu, v důsledku čehož cytoplazmatická membrána buňky plísň ztrácí svou funkčnost. Blokády syntézy je dosaženo inhibicí fungálních CYP. Léčiva mají sice vyšší afinitu k fungálním enzymům CYP, ale inhibují také lidský CYP (2C9, 3A4 a 2C19) a mají tak vysoké riziko lékových interakcí. Některá azolová antimykotika působí kromě plísní a kvasinek také na G⁺ bakterie a protozoa.

Systémově (i.v. a p.o.) se používá **flukonazol** např. v terapii invazivní orgánové kandidózy, chronických slizničních kandidóz, rekurentních vaginálních kandidóz a dermatomykóz při neúčinnosti lokální léčby.

Podobné indikace má také systémově podávaný **itrakonazol** a **vorikonazol**. Itrakonazol se používá rovněž lokálně jako kloktadlo. Mezi nežádoucí účinky těchto antimykotik patří GIT obtíže, elevace jaterních transamináz a kožní reakce. Jsou kontraindikované v těhotenství a při kojení.

Obvykle jsou k systémovým azolovým antimykotikům řazeny ještě **ketokonazol** a **mikonazol**, obě látky se ale v současnosti používají pouze lokálně v terapii kožních a vaginálních mykóz. Azolová antimykotika vyhrazená pro lokální použití jsou většinou volně prodejné léčivé přípravky určené k terapii vulvovaginálních mykóz a dermatomykóz.

Ekonazol, **klotrimazol**, **fentikonazol** i **oxikonazol** jsou účinné také na některé G⁺ bakterie (streptokoky a stafylokoky). Po lokální aplikaci se uvedené látky prakticky nevstřebávají, nebo pouze velmi omezeně. Riziko lékových interakcí je tak minimální. Mohou se s opatrností podávat také v těhotenství.

9.5.3 Echinokandiny

Echinokandiny jsou lipopeptidová antimykotika, která inhibují syntézu β -1,3-glukanu buněčné stěny hub.

Kaspofofungin účinkuje především na r. *Aspergillus* a *Candida*, aplikuje se systémově (i.v.) v terapii invazivních mykóz. Je možné jej kombinovat s azolovými antimykotiky a amfotericinem, kombinace má synergický účinek. Vzhledem k peptidové struktuře může kaspofofungin vyvolat alergické reakce v místě podání i systémově – otok v místě aplikace, horečku, třesavku, pruritus, bronchokonstrikci, vzácně až anafylaxi. Dále může způsobit flebitidu v místě aplikace, poruchy krevního obrazu, elevaci jaterních transamináz a GIT obtíže. Není vhodný pro těhotné a kojící ženy.

9.5.3 Ostatní antimykotika

9.5.3.1 Ostatní antimykotika pro systémové použití

Griseofulvin je lipofilní antimykotikum účinné pouze na dermatofyty. Jeho mechanismem účinku je vazba na tubulin a blokáda mitózy houbové buňky. Po perorálním podání se kumuluje v kůži a kožních adnex (nehty, vlasy), vylučuje se potními žlázkami také na povrch kůže. Patří mezi induktory CYP. Způsobuje pouze běžné nezávažné nežádoucí účinky, jako jsou GIT obtíže, bolesti hlavy, kožní reakce apod. V současnosti není léčivo u nás registrováno.

Flucytosin funguje jako antimetabolit, v buňce je přeměňován na 5-fluorouracil. Inkorporuje se do RNA a inhibuje také replikaci DNA. Účinný je proti kandidám a kryptokokům, podává se p.o. nebo i.v. Používá se především v kombinacích s amfotericinem nebo azolovými antimykotiky v terapii systémových mykóz. Má myelosupresivní působení, je mírně neuro- a hepatotoxický, může způsobovat GIT obtíže. Aktuálně není v ČR registrován.

9.5.3.2 Ostatní antimykotika pro lokální použití

Terbinafin patří mezi allylaminová antimykotika a je určen k lokální (ale i systémové) léčbě především onychomykóz a dermatomykóz způsobených dermatofyty. Jeho mechanismem účinku je inhibice syntézy ergosterolu cytoplazmatické membrány, neovlivňuje ale fungální CYP. Je však inhibitorem lidského CYP 2D6. Při lokálním podání může vyvolat alergickou reakci (kopřivka, zarudnutí, pruritus), při systémové aplikaci může způsobit GIT obtíže a vzácně hepatotoxicitu (cholestázu). Masti a krémy s obsahem terbinafinu jsou volně prodejné.

K terapii onychomykóz se využívá také **amorolfín** ve formě léčivého laku na nehty. Amorolfín inhibuje biosyntézu ergosterolu a působí na široké spektrum původců mykotických infekcí. Z povrchu nehtu se vstřebává do nehtové ploténky, aniž by pronikal kůží do systémové

cirkulace. Při aplikaci se může vyskytnout třepení nebo zbarvení nehtů, případně podráždění okolní kůže.

Ciklopirox olamin působí antimikrobiálně proti řadě bakterií (G+ i G-), plísní i protozoí (trichomonády). Používá se pouze lokálně k terapii onychomykóz, smíšených vaginálních infekcí a seborhoické dermatitidy hlavy. Mechanismem účinku je pravděpodobně narušení syntézy složek buněčných obalů, interakce s DNA, tubulinem a některými drahami energetického metabolismu fungálních buněk. Dobře proniká nehtovou ploténkou a kůží. Nejčastějším nežádoucím účinkem je podráždění v místě aplikace.

9.6 Antivirotika

Viry patří mezi patogeny s jednodušší buněčnou stavbou, než mají prokaryota (bakterie) a eukaryota (plísňe, kvasinky). Mají také odlišný životní cyklus.

- Virová částice (virion) musí **přilnout** na povrch hostitelské buňky, musí **proniknout dovnitř** a zbavit se svého obalu (kapsidy).
- V hostitelské buňce potom využívá replikační aparát k **namnožení své DNA** nebo RNA a ribozomy k **syntéze proteinů** (strukturálních složek, enzymů) potřebných pro vznik nového virionu. Viry mají také schopnost integrovat svoji genetickou informaci do genomu hostitelské buňky.
- Nově namnožené viriony se pak buď postupně skládají a jsou pomalu vyplavovány buňkou při zachování její integrity (tzv. **lysogenní cyklus**), nebo dochází k prudkému pomnožení virionů a roztržení cytoplazmatické membrány za zániku hostitelské buňky (tzv. **lytický cyklus**).

Antivirotika, léčiva virových infekcí člověka, mohou působit v různých fázích virové infekce:

- inhibice **průniku** virionu do hostitelské buňky (např. interferony, dokosanol)
- inhibice intracelulárního **odpláštění** virionu (např. amantadin)
- inhibice specifických **virových enzymů** (např. inhibitory reverzní transkriptázy)
- inhibice **uvolňování** nově vytvořených virionů z hostitelské buňky (např. inhibitory neuraminidázy)

S vývojem nových antivirově působících látek je spojeno jméno českého organického chemika prof. RNDr. Antonína Holého, CSc., dr. h. c. mult. (1936-2012), pracovníka a někdejšího ředitele Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v Praze. Jeho tým „pomohl na svět“ některým antiherpetikům (cidofovir), antiretrovirotikům (tenofovir) a léčivům chronické hepatitidy B (adefovir). Výzkum a vývoj nových antivirotik v této instituci stále pokračuje a drží se na světové úrovni.

Klinicky používaná antivirotika se běžně klasifikují podle indikace:

- antiherpetika
- léčiva chřipky
- antiretrovirotika
- léčiva virových hepatitid a další antivirotika

9.6.1 Antiherpetika

Mezi herpetické viry patří HSV-1 (*herpes labialis*), HSV-2 (*herpes genitalis*), varicella-zoster virus (*herpes zoster* – pásový opar), EBV (virus Epsteina-Barrové – infekční mononukleóza) a CMV (cytomegalovirus).

Antiherpetika se dle své chemické struktury rozdělují na nukleosidová a nenukleosidová. Pro nukleosidová léčiva platí, že se jejich aktivní forma tvoří až působením intracelulárních buněčných nebo virových kináz. Nukleosidy s navázanými fosfátovými skupinami se zabudovávají do nově tvořených vláken nukleové kyseliny, buď způsobují ukončení syntetizovaného řetězce, nebo tvoří nesmyslné sekvence, které nelze následně transkribovat. Nukleosidová i nenukleosidová antiherpetika také mohou inhibovat různé enzymy, např. DNA-polymerázu.

Nukleosidová antiherpetika

Aciklovir je nukleosidový analog guanosinu. Fosforylován je kromě buněčné kinázy také kinázou virovou, proto se jeho účinek projeví pouze v napadených buňkách. Inhibuje virovou DNA-polymerázu. Podává se i.v., p.o. nebo lokálně.

V terapii *herpes labialis* se aplikuje topicky ve formě masti, nejlépe už při prvních příznacích oparu (svědění, pocit tepla). Aciklovir ve formě očních kapek je určen k terapii herpetických infekcí oka. Lokální aplikace má být opakována každé 4 hod. Perorální terapie se hodí především pro recidivující *herpes labialis*, *h. genitalis* a *h. zoster*. Intravenózní podání se upřednostňuje u těžkých slizničních a kožních infekcí a u herpetické encefalitidy.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky systémové terapie patří GIT obtíže, hepatotoxicita se zvýšením jaterních transamináz a bilirubinu a kožní reakce (kopřivka). Při terapii je nutné udržovat dobrou hydrataci pacienta jako prevenci nefrotoxicity léčiva.

Valaciklovir je ester acikloviru s L-valinem. Je to proléčivo acikloviru, které zlepšuje jeho biologickou dostupnost po p.o. podání.

Příbuzným léčivem acikloviru je **penciklovir**. Je určen pro lokální léčbu *herpes labialis*. Ester pencikloviru s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi se nazývá **fanciklovir**. Aktuálně u nás není registrován.

Ganciklovir je podobný acikloviru, účinkuje ale také na cytomegalovirus. Je proto využíván v léčbě CMV infekcí u imunosuprimovaných pacientů (např. CMV-retinitida u pacientů s AIDS). Aplikuje se pouze parenterálně (i.v.) a systémová terapie může vést k reverzibilní myelosupresi pacienta (neutropenie, leukopenie, trombocytopenie i anémie) a k psychickým

poruchám (depresivní ladění, úzkost, poruchy spánku). Ganciklovir je také nefrotoxický, ototoxický, hepatotoxický a způsobuje GIT obtíže. Lokální terapie očním gelem je vhodná u keratitid způsobených herpes simplex viry.

Trifluridin a **idoxuridin** jsou nukleosidová analoga thymidinu a uridinu. Po intracelulární fosforylaci se inkorporují do virové i buněčné DNA. Z důvodu nespecifického účinku se používají pouze lokálně v terapii herpetických infekcí oka (spojivky, rohovky, víčka). Látky mohou oko lokálně dráždit, způsobit překrvení spojivky a otok víčka. Léčiva nejsou aktuálně u nás registrovaná.

Brivudin je podáván u pásového oparu p.o. Mechanismus účinku brivudinu zahrnuje aktivaci virovou kinázou a působí proto specificky v napadených buňkách. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří GIT obtíže, hepatotoxicita, kožní reakce a myelosupresivní účinek.

Cidofovir je nukleosidovým analogem cytidinu. Je určen k léčbě CMV infekcí a herpetických infekcí rezistentních k acikloviru. Aplikuje se pouze i.v. při zajištění dostatečné hydratace.

Vidarabin je nukleosidovým analogem adenosinu. Používá se lokálně při herpetické keratitidě. V systémové i.v. v terapii herpetické encefalitidy byl již nahrazen aciklovirem.

Nenukleosidová antiherpetika

Mezi nenukleosidová antiherpetika patří např. **dokosanol**. Tato látka, nasycený mastný alkohol, inhibuje fúzi virového obalu a cytoplazmatické membrány napadené buňky. Zabraňuje tak vstupu virionu do buňky a jeho replikaci. Aplikuje se lokálně na ložiska *herpes labialis* a je obsažen ve volně prodejném přípravku.

Fomivirsen je chemicky modifikovaná krátká RNA, která se komplementárně váže k virové mRNA („antisense therapy“). Po vazbě dochází k zástavě translace této mRNA a nevznikají tak proteiny nutné pro sestavení nových virionů. Ve formě intraokulární injekce se fomivirsen používá v terapii CMV retinitidy u imunosuprimovaných pacientů. Aplikuje se 1× za 2-4 týdny.

Foskarnet inhibuje DNA-polymerázu a reverzní transkriptázu vazbou do místa pro fosfát. Podává se ve vysokých dávkách i.v. u CMV infekcí.

9.6.2 Léčiva chřipky

Chřipka ročně postihuje asi 20 % světové populace. V určitých časových intervalech se pak vyskytují chřipkové epidemie a pandemie. Účinnou obranou je vakcinace, antigeny chřipkových virů se však často mění, mutují, a proto jsou vakcíny vyráběny vždy na základě predikce pro definované časové období. Antivirotika proti chřipkovým virům zkracují trvání symptomů chřipky a snižují riziko závažných komplikací, terapie se však musí zahájit co nejdříve po nástupu prvních příznaků (do 48 hod). Z hlediska mechanismu účinku rozlišujeme dvě skupiny: inhibitory iontového kanálu M₂ a inhibitory neuraminidázy.

9.6.2.1 Inhibitory iontového kanálu M₂

Prvními protichřipkovými antivirotiky byly deriváty adamantanu. Jejich účinek spočívá v inhibici fúze membrány hostitelské buňky a viru, inhibici odpláštění virionu a vylučování nově syntetizovaných virionů. M₂ protein je virový transmembránový protein, který funguje jako kanál pro H⁺ kationty.

Amantadin a jeho deriváty blokuje tento kanál a narušením acidobazických dějů zasahují do různých fází virové infekce. Vznik rezistence chřipkových virů k inhibitorům M₂ kanálu je ale rychlý a např. při pandemii chřipky H1N1 v roce 2009 byly všechny izoláty viru rezistentní k inhibitorům M₂ kanálu.

Amantadin je možné podávat p.o. a i.v., parenterální aplikace je však vyhrazena pro neurologické indikace (viz kapitola Léčiva ovlivňující funkce pohybové soustavy). Perorální aplikace může být také profylaktická – pro imunodeficientní pacienty, pacienty s chronickým respiračním onemocněním, u zdravotníků apod. Mezi nežádoucí účinky amantadinu patří především ovlivnění CNS (závratě, nespavost, neklid, nervozita), ortostatická hypotenze a GIT obtíže. Obdobnou látkou je **rimantadin**, který ale aktuálně není v ČR registrován.

Dalším derivátem adamantanu je také **tromantadin**, který se používá lokálně v časných fázích *herpes labialis* a je součástí volně prodejného přípravku.

9.6.2.2 Inhibitory neuraminidázy

Chřipkový virus nese na svém povrchu dva antigeny, podle kterých je popisován – např. nedávná „prasečí“ chřipka byla způsobena virem H1N1. Označení H náleží **hemagglutininu**, membránovému glykoproteinu, jehož funkcí je vazba na zbytky kyseliny sialové na povrchu hostitelské buňky. N je označení pro **neuraminidázu**, enzym, který jednak pomáhá s rozštěpením slizničního hlenu, aby se virus mohl dostat na povrch buňky, a jednak zabraňuje shlukování nově vytvořených virionů. Ty jsou obaleny cytoplazmatickou membránou hostitelské buňky, ale mají na svém povrchu také virové antigeny – např. výše popsany hemagglutinin. Neuraminidáza proto odštěpuje zbytky sialové kyseliny z cytoplazmatické

membrány ještě před obalením nových virionů, aby se prostřednictvím interakce hemaglutin – sialová kyselina neshlukovaly. Inhibitory neuraminidázy jednak znesnadňují infekci buňky a jednak způsobují shlukování nových virionů u infikované buňky a brání tak šíření infekce v organismu.

Oseltamivir je inhibitor neuraminidázy vhodný pro p.o. podání. Je určen k léčbě a prevenci chřipky u dospělých i dětí. Způsobuje kromě běžných nezávažných nežádoucích účinků (GIT obtíže, kožní reakce) také zvýšení jaterních transamináz a vzácně i neuropsychiatrické nežádoucí účinky (zmatenost, agitovanost, halucinace, abnormální chování).

Zanamivir má po p.o. podání velmi nízkou biologickou dostupnost, aplikuje se proto inhalačně (lokální podání).

9.6.3 Antiretrovirotika

HIV viry jsou retroviry vybavené enzymem **reverzní transkriptázou (RT)**. Tento enzym dovede RNA přepsat do sekvence komplementární DNA (cDNA) a později dvouvláknové DNA, která se pomocí enzymu integrázy zabudovává do genomu hostitelské buňky.

HIV virus způsobuje onemocnění AIDS – získaný syndrom imunitní deficiencie. HIV viry mají afinitu k lidským T-lymfocytům a ve fázi akutní infekce je destruuují. Nakažený člověk je tak náchylný k různým dalším infekcím (pneumocystová pneumonie, tuberkulóza plic, kandidóza jícnu apod.) a zvyšuje se u něj také riziko některých nádorových onemocnění (Kaposiho sarkom, lymfomy, karcinom děložního hrdla a další).

Onemocnění je přenosné z matky na plod nebo kojené dítě, dále sexuálním stykem a kontaktem s krví nakaženého člověka. Antiretrovirotika zpomalují průběh nemoci, prodlužují přežívání a snižují celkovou mortalitu nemocných. Je důležité antiretrovirovou léčbu zahájit včas, v pozdějších fázích nemoci již prognóza není tak příznivá. Léčiva se používají často v kombinacích, nejčastěji v trojkombinacích (tzv. HAART highly active antiretroviral therapy).

Využívají se tyto skupiny antivirotik:

- inhibitory reverzní transkriptázy
 - nukleosidové inhibitory
 - nukleotidové inhibitory
 - nenukleosidové inhibitory
- inhibitory HIV proteáz
- inhibitory fúze membrán

- inhibitory vstupu
- inhibitory integrázy

9.6.3.1 Inhibitory reverzní transkriptázy

Nukleosidové inhibitory RT

Tyto látky se podávají jako proléčiva a je nutná jejich intracelulární fosforylace. Po připojení fosfátových skupin soutěží s endogenními nukleosidy o vazbu na RT, kterou následně blokují.

Terapie nukleosidovými inhibitory s sebou nese riziko celé řady nežádoucích účinků, z nichž některé jsou potenciálně letální. Vyskytuje se myelosuprese s anémií, neutropenií a leukopenií, která je důvodem častých kontrol krevního obrazu. Dále dochází k lipodystrofii a redistribuci tuku v organismu (stoupá podíl viscerálního tuku, zvyšuje se hladina krevních lipidů). Závažnými komplikacemi terapie inhibitory RT mohou být také rozvoj laktátové acidózy a hepatotoxicita. Někdy se také po zahájení léčby manifestuje tzv. syndrom imunitní reaktivace – bouřlivá systémová reakce imunitního systému na oportunní patogeny nebo na vlastní tkáň (vznik autoimunitního onemocnění).

Zidovudin je historicky prvním HIV-antivirotikem, do klinické praxe byl uveden na konci 80. let 20. století. podává se p.o. nebo i.v. infuzí. Je součástí léčebných režimů pro HIV-pozitivní těhotné ženy a snižuje riziko nakažení plodu. Používá se v kombinacích s ostatními antiretroviroty.

Dalšími zástupci skupiny jsou **stavudin**, **lamivudin**, **emtricitabin** a **abakavir**.

Nukleotidové inhibitory RT

Jediným zástupcem této skupiny je **tenofovir**, léčivo připravené týmem prof. Holého (viz úvod kapitoly Antivirotika). Tenofovir má strukturu nukleotidu, je to adenosin-monofosfát. Podává se p.o. a kombinuje s dalším antiretroviroty (např. emtricitabinem). Nežádoucí účinky jsou podobné jako u nukleosidových inhibitorů, vč. rizika závažné laktátové acidózy.

Nenukleosidové inhibitory RT

Mechanismem účinku těchto látek je navození konformační změny reverzní transkriptázy, která následně ztrácí schopnost transkribovat. Tyto látky nevyžadují intracelulární fosforylaci a nekompetují s endogenními nukleotidy.

Spektrum nežádoucích účinků je odlišné od látek charakteru nukleosidů a nukleotidů. Vyskytuje se vyrážka s až středně těžkým průběhem, lehčí formy dobře reagují na glukokortikoidy a antihistaminika, u těžkých forem s odlučováním a puchýři je třeba léčbu

přerušit. Časté jsou také různé neurologické a psychiatrické nežádoucí účinky – deprese, sebevražedné pokusy, bludy, nespavost, divoké sny apod. Nenukleosidové inhibitory nejsou vhodné pro těhotné ženy, způsobují vady vývoje neurální trubice plodu. Některé nenukleosidové inhibitory ovlivňují CYP a mají tak vysoké riziko lékových interakcí.

Zástupci skupiny jsou **efavirenz**, **rilpivirin** a **nevirapin**. Podávají se p.o. a jsou rovněž součástí kombinovaných terapeutických režimů. Efavirenz je inhibitorem CYP 2C9 a nevirapin indukuje CYP 3A4.

9.6.3.2 Inhibitory HIV proteáz

HIV-proteáza je enzym nutný k vytvoření plně funkční kapsidy virionu a k jeho vyplavení z buňky. Inhibitory proteáz tak zabraňují šíření viru v organismu. Mezi jejich nežádoucí účinky patří GIT obtíže, především průjemy, dále vznik nebo dekompenzace diabetu, lipodystrofie s redistribucí tělesného tuku a hyperlipidemií. Vzácně se může vyskytnout až pankreatitida. Inhibitory HIV-proteáz jsou metabolizovány enzymy CYP, které současně inhibují.

Ritonavir je látka k p.o. aplikaci. Je silným inhibitorem CYP 3A4 a 2D6 a používá se proto v nižších dávkách jako modulátor farmakokinetiky ostatních inhibitorů proteáz metabolizovaných těmito enzymy.

Dalšími zástupci skupiny jsou **saquinavir**, **indinavir**, **darunavir**, **fosamprenavir** a **lopinavir**. Jsou součástí kombinovaných terapeutických režimů.

9.6.3.3 Inhibitory fúze membrán

Jediným zástupcem této skupiny je **enfuvirtid**. Mechanismem jeho účinku je zábrana fúze obalu viru a membrány potenciální hostitelské buňky. Nedojde-li k fúzi, nemůže se virová RNA vyplavit do cytoplasmu buňky a nedojde tak k infekci. Enfuvirtid tak brání šíření infekce v organismu.

9.6.3.4 Inhibitory vstupu

Jedná se o látky antagonizující specifický receptor CCR-5 na leukocyty. Tento receptor využívá HIV ke vstupu do buňky. Jedná se o novou skupinu léčiv, jediným zástupcem na našem trhu je **maraviroc**.

9.6.3.5 Inhibitory integrázy

Jedná se o další moderní skupinu léčiv. Integráza je enzym nezbytný pro integraci genomu HIV do genomu hostitelské buňky. Registrovanými zástupci jsou **elvitegravir**, **raltegravir** a **dolutegravir**.

9.6.4 Léčiva chronických hepatitid a další antivirotika

Mezi další závažná virová onemocnění patří hepatitidy. Chronická forma hepatitidy typu B a C způsobuje fibrotickou přestavbu jaterní tkáně (cirhózu) a zvyšuje riziko maligního zvratu.

Akutní fáze infekce virem je řešena podpůrnou terapií – klidem na lůžku, dietou, dodáním vitaminů skupiny B a **hepatoprotektivy (silymarin, esenciální fosfolipidy)**.

Chronická hepatitida B

K léčbě chronické infekce HBV využíváme antivirotický působící látky, např. **adefovir** a **lamivudin**.

Dále lze použít antivirotický působící **imunoglobulin** (syn. gamaglobulin) – frakci lidské krevní plazmy bohatou na IgG, se stopami IgA a IgM. Tento přípravek brání penetraci virů do hostitelských buněk, aktivuje komplement a buněčnou imunitu. Kromě HBV infekce se využívá i v terapii herpetických infekcí. Aplikuje se parenterálně 1× za 2-3 týdny. Po aplikaci může nastat lokální i generalizovaná hypersenzitivní reakce, vzácně až anafylaxe.

Častěji se v terapii chronické hepatitidy typu B využívá podání **interferonů α** a **α -2a**. Tyto cytokiny inhibují všechny fáze virové infekce. Aplikují se subkutánně (lze také i.v. a i.m.) a terapie je dlouhodobá, 4-12 měsíců. Mezi časté nežádoucí účinky patří flu-like syndrom, soubor příznaků podobných chřipce (bolesti hlavy, svalů, zvýšení tělesné teploty, neschopnost soustředění). K těmto účinkům ale záhy vzniká tolerance. Interferony mohou také působit myelosupresivně, kardio- a pneumotoxicky. U těhotných žen mohou vyvolat abortus. Z hlediska psychiatrických nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují depresivní epizody.

Chronická hepatitida C

Léčba chronické hepatitidy typu C spočívá v podávání **interferonu α -2a** nebo kombinace **interferonu α -2b** a **ribavirinu**.

Ve fázi klinického hodnocení je dále látka **miravirsen**. Je to chemicky modifikovaný oligonukleotid, který se váže na krátkou RNA syntetizovanou pouze jaterními buňkami, kterou virus využívá pro svou replikaci. Blokáda této RNA neovlivňuje virus samotný a má tak nižší potenciál ke vzniku rezistence. Z klinických hodnocení zatím látka vychází jako dobře tolerovaná s vhodným farmakokinetickým profilem a účinností.

10 Protinádorová terapie, principy cílené terapie

10.1 Principy protinádorové terapie

Nádorová onemocnění patří mezi nejčastější příčiny úmrtí dospělých od 40 do 70 let věku v ČR. V celosvětovém srovnání je ČR typická vysokou incidencí nádorů ledvin a kolorektálního karcinomu. Pro mužskou populaci ČR jsou typické nádory prostaty, tlustého střeva a plic, ženská populace je nejvíce ohrožena nádory prsu, tlustého střeva, plic a dělohy. Obdobná situace je také na Slovensku. Celková mortalita na nádorová onemocnění stagnuje, v rámci některých jednotlivých diagnóz se ale úspěšně snižuje díky inovativním terapeutickým postupům. Typickým příkladem takové skupiny jsou např. nádory prsu.

Nádorová tkáň se od zdravé tkáně významným způsobem odlišuje a tyto odlišnosti lze využít jako specifické farmakoterapeutické cíle. Mezi typické znaky nádorové buňky patří především její nekontrolované dělení, a tedy neřízená **proliferace** nádorové tkáně. Ta může být způsobena necitlivostí k intracelulárním signálům, které zastavují **buněčný cyklus**, nebo přímo jejich mutací (např. mutace proteinu p53). Dále získává nádorová buňka neomezený **replikační potenciál**, např. aktivací telomeráz. Nádorové buňky mohou samy produkovat ve zvýšené míře **růstové faktory** (*growth factors*, např. EGF – epidermální růstový faktor) nebo mohou být mutací trvale aktivovány jejich receptory pro tyto faktory (např. mutace receptoru pro EGF). K „nesmrtelnosti“ nádorových buněk přispívají také poruchy regulace **programované buněčné smrti** (apoptózy). V neposlední řadě jsou nádorové buňky schopny vycestovat z místa původu krevní cestou do vzdálených orgánů a zde vytvořit **metastázy**. Pro růst nádorových ložisek a metastáz je důležité jejich krevní zásobení. Nádorové buňky, které jsou nedostatečně zásobeny kyslíkem (lokální hypoxie) a živinami, produkují růstové faktory pro **novotvorbu cév** (např. VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor).

V léčbě nádorových onemocnění se uplatňuje celá řada postupů, které se často vzájemně kombinují. Pokud je to možné, je nádor chirurgicky odstraněn spolu s částí jeho okolí, případně mízními uzlinami. Některé nádory jsou citlivé na ozáření ionizujícím zářením a pacienti pak podstupují radioterapii. Pokud mají buňky nádoru na svém povrchu receptory pro endogenní hormony (např. nádory prsu – estrogen), je možné využít hormonální léčbu (např. antiestrogeny – viz 10.5 Hormonální léčba nádorových onemocnění a 7.8 Pohlavní hormony). U většiny nádorů je dobře účinná terapie cytostatiky (chemoterapie), případně v kombinaci s cílenou terapií (viz kapitola 10.6 Principy cílené terapie). Všechny postupy je třeba doplnit adekvátní kompenzací nežádoucích následků terapie (kožní léze po radioterapii, nežádoucí účinky cytostatik apod.), a také nutriční podporou onkologicky nemocného pacienta, která značně ovlivňuje jeho prognózu.

10.2 Obecná charakteristika léčby cytostatiky

Cytostatika jsou léčiva, která působí cytotoxicky a mají antiproliferativní účinek, zastavují tedy **dělení buněk**. Neřízená proliferace je jedním z typických znaků nádorové tkáně. Cytostatika působí na většinu somatických buněk, jejich účinek se ale projeví především ve tkáních tvořených rychle se dělícími buňkami, což s sebou nese kromě účinku terapeutického také řadu nežádoucích účinků (viz dále v textu). Cytostatika se podávají **perorálně** (např. temozolomid v terapii glioblastomu) nebo parenterálně prostřednictvím **bolusu** nebo častěji **infuzí**. Dávka cytostatika se často udává v jednotkách hmotnosti na povrch těla pacienta, např. doporučená dávka liposomálního doxorubicinu je 60-75 **mg/m²**. Cytostatika se v onkologii používají buď v **monoterapii** nebo se navzájem kombinují a podávají se ve specifických **režimech**. Příklady některých známých režimů uvádí Tab. 7. Aplikace cytostatika nejčastěji probíhá v **sériích** po tzv. **cyklech**. Např. výše zmíněný liposomální doxorubicin je v terapii karcinomu prsu podáván každé 3 týdny, tedy s odstupem 21 dní. Tento časový odstup se provádí za účelem regenerace organismu z nežádoucích účinků léčiva, ale má i další opodstatnění. Část nádorových buněk může být ve stadiu G₀ (nedělící se buňky), ve kterém mají sníženou citlivost k účinku většiny cytostatik. Po přechodu do aktivního buněčného cyklu mohou být tyto buňky také zneškodněny.

Tab. 7: Příklady některých používaných kombinací cytostatik a dalších léčiv

Název režimu	Použitá léčiva	Indikace
BEP	bleomycin, etoposid, platinový derivát	nádory varlat
FUFA	5-fluorouracil, leukovorin	kolorektální karcinom
FOLFIRI	leukovorin, 5-fluorouracil, irinotekan	kolorektální karcinom
CVC	cisplatina, vinkristin, cyklofosfamid	nádory CNS
ABVD	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin	Hodgkinův lymfom
ECF	epirubicin, cisplatina, 5-fluorouracil	nádory žaludku a jícnu
CVAD	cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon	některé lymfomy a leukémie
XELOX	kapecitabin, oxaliplatina	metastatický kolorektální karcinom

10.2.1 Mechanismy účinku cytostatik

Cytostatika interferují s celou řadou intracelulárních pochodů. *Antimetabolity* zasahují do **metabolismu nukleových kyselin**, brání např. biosyntéze jednotlivých nukleotidů. *Alkylační a interkalační cytostatika* a *platinové deriváty* se **vážou na** dvoušroubovici **DNA**, kterou tím poškozují, vytvářejí zlomy a brání nasedání replikačních enzymů. *Inhibitory topoizomeráz* brání **rozvíjení** nadšroubovicového vinutí **DNA**, což jednak vytváří na DNA **zlomy** a jednak také brání nasedání replikačních enzymů. Cytostatika mohou také působit až přímo ve fázi

mitózy – některé *rostlinné alkaloidy* způsobují **nefunkčnost dělicího vřeténka**. Řada cytostatik má také kombinované účinky.

Dle mechanismu účinku klasifikujeme cytostatika do následujících skupin a podskupin:

- **Léčiva poškozující strukturu DNA**
 - Alkylační cytostatika
 - Platinové deriváty
 - Interkalační cytostatika
 - Bleomycin
- **Léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA**
 - Antimetabolity:
 - Analoga purinových bází
 - Analoga pyrimidinových bází
 - Analoga kyseliny listové
 - Hydroxymočovina
 - Inhibitory topoizomeráz:
 - Inhibitory topoizomerázy I – kamptotheciny
 - Inhibitory topoizomerázy II – podofylotoxiny
- **Léčiva alterující mikrotubuly**
 - Inhibitory polymerizace tubulinu – *Vinca* alkaloidy
 - Inhibitory depolymerizace tubulinu – taxany
- **Ostatní cytostatika**
 - Léčiva alterující proteosyntézu – L-asparagináza

Na základě účinku vzhledem k buněčnému cyklu dále rozdělujeme cytostatika na **fázově specifická** a **nespecifická**. Fázově specifická cytostatika působí preferenčně na buňky v určité fázi buněčného cyklu, např. antimetabolity v S-fázi, ve které dochází k replikaci DNA buňky, nebo rostlinné alkaloidy v M-fázi, ve které dochází ke vzniku dělicího vřeténka. Fázově nespecifická cytostatika působí ve všech fázích buněčného cyklu (např. alkylační cytostatika). Některá cytostatika působí také na buňky, které vstoupily do klidové fáze G_0 (např. melfalan, busulfan, deriváty nitrosomočoviny). Ty jsou označovány jako **cyklus nespecifická cytostatika**.

10.2.2 Toxicita, nežádoucí účinky cytostatik a jejich řešení

Toxické účinky cytostatik, které jsou společné celé skupině strukturně i farmakologicky odlišných látek, jsou spojeny především s preferenčním účinkem na tkáň, jejichž buňky se rychle a často dělí. To je např. slizniční epitel GIT (**gastrotoxicita**), kostní dřeň (**myelotoxicita**) a spermatogenetické buňky (**reprodukční toxicita**). Cytostatika mají různý potenciál k vyvolání **nevolnosti a zvracení**. Na základě dalších mechanismů bývají často poškozeny nervové buňky (**neurotoxicita**), ledviny (**nefrotoxicita**) a plíce (**pneumotoxicita**). Méně často dochází k poškození epitelu močových cest (**urotoxicita**) a myokardu (**kardiotoxicita**). Všechna cytostatika jsou **teratogenní**. Terapie některými látkami s sebou nese zvýšené riziko **sekundárních malignit**, především hematologických. Typickým nežádoucím účinkem celé řady cytostatik je také reverzibilní řídnutí a vypadávání vlasů nebo i celková **alopecie**. Následkem rozpadu velkého množství buněk se může vyskytnout také **hyperurikémie** a sekundární **dna**.

10.2.2.1 GIT toxicita

Léze na sliznici se mohou manifestovat v ústech, v proximální i distální části GIT. Dle lokalizace bývají provázeny bolestmi při polykání potravy, pyrózou, trávicími obtížemi, nevolností a průjmy. Také jsou jednou z příčin vzniku zvracení po podání cytostatik. Postižení GIT je většinou doprovázeno nechutenstvím pacienta, příp. i zhoršením celkového výživového stavu.

Při postižení dutiny ústní se doporučují výplachy a kloktání roztoků s mírnými antiseptickými, antiflogistickými nebo adstringentními účinky (**chlorhexidin**, **benzydamin**, extrakty z **šalvěje**, **heřmánku**, **řepíku** apod.). Individuální tolerance je variabilní, aplikace některých antiseptických roztoků může být u pacientů provázena výraznou bolestivostí a je tedy třeba postupovat spíše empiricky. Při výskytu kandidóz v dutině ústní jsou lokálně aplikována azolová antimykotika (např. **itrakonazol**).

Při pyróze jsou podávány inhibitory protonové pumpy (např. **omeprazol**) nebo antacida (např. **hydrotalcit**). Průjmy se daří zvládat antidiarhoiky ze skupiny antimotilik (např. **loperamid**).

Při nechutenství se uplatňují potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ) ve formě *sippingu* – emulze a roztoky pro enterální výživu, k popíjení (to sip = angl. srkat, usrkávat).

10.2.2.2 Myelotoxicita – leukopenie, trombocytopenie, anemie

Myelotoxicita zasahuje krvetvorné buňky kostní dřeně. Nejprve většinou dochází k poškození geneze buněk bílé krevní řady, vzniká leukopenie. U pacientů dochází k poruše imunitních funkcí, zvyšuje se náchylnost k infekcím.

Závažným vystupňováním tohoto stavu je **febrilní neutropenie**, při které hodnota neutrofilů klesá pod $0,5 \times 10^9/L$ a je doprovázena vzestupem tělesné teploty nad $38,5^\circ C$. Tento stav se vždy řeší širokospektrálními antibiotiky (např. kombinací **amoxicilinu s klavulanátem** a **ciprofloxacinem**), podáním antipyretik (např. **paracetamol**) a klidem na lůžku s určitým izolačním režimem, případně za hospitalizace.

Pacienti s projevy sepse jsou vždy hospitalizováni a stav se řeší např. cefalosporiny III. a IV. generace (např. **cefoperazon**) v kombinaci s aminoglykosidy (např. **gentamicin**). Jako prevence leukopenie je možno buď redukovat dávku cytostatika nebo podat imunostimulační faktory: **filgrastim** (G-CSF – rekombinantní *granulocyte-colony stimulating factor*) nebo **molgramostim** (GM-CSF – rekombinantní *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*). Imunostimulační faktory se podávají injekčně s.c. 1× nebo 3× týdně.

Při chemoterapii může také dojít k poruše vzniku trombocytů. Mění se tak krevní srážlivost a pacient je ohrožen vznikem krvácivých stavů. Stav se řeší redukcí dávky cytostatika, je-li to možné. Při závažné trombocytopenii je podána transfuze trombocytů nebo plné krve.

Při vyšších dávkách cytostatika a u predisponovaných pacientů může vznikat rovněž anémie. Kromě zvýšené únavnosti pacientů je anémie také negativním prognostickým faktorem některých nádorových onemocnění – hypoxie stimuluje novotvorbu cév primárních tumorů i metastatických ložisek. Dle typu anémie je volena i její léčba: transfuze erytrocytů, stimulace erythropoézy rekombinantním **erythropoetinem** nebo jeho analogy (EPO α , EPO β , darbepoetin α), doplnění vitaminů B₁₂ a B₆ při prokázané deficienci nebo doplnění železa. EPO a jeho analoga se podávají injekčně s.c. 1× týdně, 3× týdně (EPO α a β dle dávky) nebo 1× za 3 týdny (darbepoetin α) dle farmakokinetiky jednotlivých zástupců. Vitaminy a železo jsou doplňovány perorálně, ev. injekčně (vitamin B₁₂). Podrobněji viz kapitola 5.8 Terapie anémií a poruch krevetvorby.

10.2.2.3 Nauzea a emeze

Ve skupině cytostatik rozlišujeme silné emetogeny (např. cisplatina, cyklofosfamid), středně silné emetogeny (např. doxorubicin, 5-fluorouracil) a slabé emetogeny (např. *Vinca* alkaloidy). Zvracení vzniká poškozením enterochromafinních buněk, které uvolňují serotonin dráždící *n. vagus*, a také podrážděním centra pro zvracení v prodloužené míše. V terapii nevolnosti a zvracení navozených cytostatiky se uplatňují především antagonisté 5-HT₃ receptorů, tzv. setrony (např. **ondansetron**, **palonosetron**), dále prokinetika (např. **metoklopramid**), D₂ antagonisté (např. **haloperidol**, **thiethylperazin**) a jejich kombinace s glukokortikoidy (např. **dexametazon**) a H₁-antihistaminiky 1. generace (např. **prometazin**).

Nejúčinnějšími antiemetiky jsou setrony. Při neúspěchu lze zvolit i nové, ale finančně nákladné antiemetikum **aprepitant**, antagonistu neurokininových receptorů (podrobnosti viz kapitola 6.4

Antiemetika). Antiemetika se podávají buď perorálně nebo rektálně, případně formou bolusu nebo krátké infuze intravenózně jako premedikace nebo zároveň s podáním cytostatika. Pro terapii tzv. opožděného zvracení (přichází za 24 hod až 3 dny po aplikaci cytostatika) se antiemetika podávají také dlouhodoběji.

10.2.2.5 Neurotoxická

Většina cytostatik neprostupuje hematoencefalickou bariérou a tak se případné postižení nervového systému projevuje spíše jako **periferní neuropatie** (parestezie a dysestezie, porucha nervosvalové koordinace a změny svalového tonu, postižení jemné motoriky). Periferní projevy často doprovází autonomní neuropatie (např. paralytický ileus).

Při vysokých plazmatických koncentracích nebo intrathekální aplikaci mohou nastat také **centrální neurotoxické projevy** – encefalopatie (bolest hlavy, poruchy vědomí, kóma, zhoršení kognitivních funkcí), meningitidy a myelopatie (s parézami končetin). Na podkladě encefalopatie se může rozvinout také prefrontální syndrom (zhoršení kognitivních funkcí, poruchy osobnosti). Některé následky neurotoxicity jsou ireverzibilní.

Při projevech neurotoxicity je redukována dávka cytostatika nebo je provedena záměna za jiné léčivo. Neexistuje žádná účinná léčba neurotoxických nežádoucích účinků, ve velkých klinických studiích se přínos žádného léčiva zatím nepotvrdil. Při periferní neuropatii lze podat adjuvantně hořčík, vitamin B₆, některá antikonvulziva (např. tiagabin) nebo antidepresiva. Při úbytku kognitivních schopností se doporučují nootropika, dle dalších psychiatrických nálezů se mohou uplatnit např. antipsychotika.

10.2.2.6 Nefro- a urotoxická

Cytostatika mohou poškodit jak glomerulus, tak intersticiium ledvin, nebo ledvinné cévy. Projevy nefrotoxicity mohou být různé intenzity, od nezávažného asymptomatického zvýšení kreatininu, po akutní selhání ledvin s nutností hemodialýzy. Nefrotoxický účinek cytostatik může být potencován použitím dalších nefrotoxických léčiv (furosemid, aminoglykosidy, NSAIDs a další).

Mechanismy vzniku toxicity jsou různé. Platinové deriváty např. způsobují nekrózy v proximálním tubulu, kontrahují drobné cévy ledvin a zvyšují hladiny prozánětlivých cytokinů. Metotrexát při kyselém pH moči krystalizuje v tubulech a mechanicky je poškozují. Aplikace cytostatik spojená s masivním rozpadem nádorové tkáně ohrožuje pacienta sekundární hyperurikémií a vysrážením urátových kamenů v močových cestách. Urotoxická je spojená i s cytostatiky cyklofosfamidem a ifosfamidem, které se v organismu přeměňují mimo jiné na akrolein a další látky, které dráždí epitel močových cest a způsobují hemoragickou cystitidu.

Jako prevence nefro- a urotoxicity se uplatňují hydratační režimy v rámci premedikace před podáním cytostatika a také po podání léčiva. Hydratace je zajištěna buď perorálně, nebo intravenózně forsírovanou diurézou (silné zavodnění pacienta infuzními roztoky s vhodným iontovým složením). Poté je možno s opatrností podat diuretika. Jako prevence urotoxicity se podává **mesna**, léčivo původně ze skupiny mukolytik, které v močových cestách reaguje prostřednictvím své thiolové skupiny s akroleinem a dalšími urotoxickými sloučeninami za tvorby nedráždivých látek.

10.2.2.7 Kardiotoxicita

Postižení myokardu je nejčastěji spojováno s **anthracykliny** (interkalační cytostatika), ale vyskytnout se může i při podávání cytostatik z jiných skupin (např. u bleomycinu, vinkristinu, alkylačních látek, 5-fluorouracilu apod.) Akutní poškození vzniká do několika hodin po aplikaci cytostatika a projevuje se reverzibilní srdeční arytmií, nebo anginózními bolestmi. Chronické poškození myokardu se projevuje až několik let po skončení léčby. Charakteristická je dysfunkce levé komory srdeční, jež je zpočátku asymptomatická, později odpovídá obrazu chronického srdečního selhání, příp. i s městnáním.

Molekulární mechanismus chronické anthracyklinové toxicity není dosud zcela objasněn. Pravděpodobně jde o multifaktoriální proces, ve kterém hrají roli volné kyslíkové radikály. Superoxidový radikál ($\cdot\text{O}_2^-$) je běžně zpracováván superoxiddismutázou na méně reaktivní peroxid vodíku, a ten je dále odbouráván katalázou a glutathionperoxidázou. V buňkách myokardu je snížena hladina superoxiddismutázy a superoxidový radikál je tedy odbouráván pomaleji. K poškození kardiomyocytů přispívá také reakce peroxidu vodíku katalyzovaná ionty železa, při které vzniká hydroxylový radikál ($\cdot\text{OH}$). Reaktivní formy kyslíku interagují s lipidy biologických membrán a poškozují jejich funkce. Na základě rozsáhlých poškození se pak spouští apoptóza.

Prevence kardiotoxicity zahrnuje několik kroků. Před zahájením léčby kardiotoxickými cytostatiky je třeba vyšetřit srdeční funkce a vyloučit rizikové pacienty, v průběhu léčby je pak nutný pravidelný monitoring (EKG, echokardiografie, laboratorní vyšetření krve apod.) Zásadní je dodržení tzv. **kumulativních dávek**. To jsou dávky kardiotoxického cytostatika, které by neměly být překročeny v součtu v průběhu celé léčby. Např. u doxorubicinu je stanovena kumulativní dávka 550 mg/m^2 . Dále je možné podat kardioprotektivum **dexrazoxan** v i.v. infuzi před aplikací cytostatika. Předpokládá se, že látka má chelatační vlastnosti, vyvazuje v kardiomyocytu železo a inhibuje tak nežádoucí reakce, které železo katalyzuje. Spekuluje se také o tom, že dexrazoxan může snížit účinnost cytostatické léčby a zvýšit riziko sekundárních hematologických malignit. Již vzniklé postižení myokardu je léčeno obdobně jako srdeční insuficience (ACE inhibitory, β -blokátory, blokátory kalciového kanálu, diuretika,

digoxin – viz kapitola 5.1 Antihypertenziva, diuretika a 5.4 Kardiotonika (pozitivně inotropní látky).

Klinické studie nepotvrdily přínos další antioxidačních látek (vitaminů C, E, A, koenzymu Q₁₀, N-acetylcysteinu a dalších) v prevenci nebo terapii kardiotoxicity cytostatik. Osvědčily se liposomální lékové formy cytostatik. Liposomy dobře pronikají do nádorové tkáně a díky nedostatečné lymfatické drenáži jsou v ní akumulovány. Tato léková forma má tak méně nežádoucích účinků na zdravé tkáně, a tudíž také vyšší kumulativní dávku (např. liposomální doxorubicin 860 mg/m²). Při kombinované radio- a chemoterapii je důležité pamatovat na riziko zvýšení kardiotoxicity po ozáření mediastina.

10.2.2.8 Pneumotoxicita

Některá cytostatika působí toxicky na plicní tkáň. Pneumotoxicita je charakteristická např. pro metotrexát, bleomycin, busulfan a další alkylační cytostatika a podobně jako kardiotoxicita je kumulativní. Na základě různých mechanismů může vzniknout akutní pneumonitida s plicním edémem, chronicky potom intersticiální pneumonitida následovaná plicní fibrózou se zhoršením dechových funkcí. Prevencí je vyloučení rizikových pacientů s již probíhající plicní chorobou a dodržování kumulativních dávek.

10.2.2.9 Kožní a adnexální toxicita

Některé látky aplikované mimo cévy působí žíravě. Při extravazálním úniku mohou u pacienta vzniknout rozsáhlé a obtížně léčitelné léze. Případným potřísněním je ohrožen rovněž ošetřující personál při manipulaci s infuzními roztoky a při vlastní aplikaci léčiva. S těmito látkami je třeba zacházet mimořádně opatrně.

Řídnutí, vypadávání vlasů a alopecie je nežádoucím účinkem, který onkologičtí pacienti vnímají velmi citlivě. Je to stav reverzibilní. Mechanismem je zřejmě vazokonstrikce cév vlasových a chlupových kořínků. Většinou bývá postižena pouze vlasová kštice, někdy ale dochází také k vypadání řas a obočí.

10.2.2.10 Sekundární malignity

Některá cytostatika mohou postihovat genetickou informaci také zdravých buněk a působit tak jako **kancerogeny a mutageny**. Tento závažný jev se odráží v péči o pacienta po ukončení cytostatické léčby, je třeba častějších kontrol. Např. sekundární hematologické malignity (leukémie) se mohou objevit s odstupem 10 let od léčby alkylačními cytostatiky a typické jsou např. v pediatrické onkologii.

10.3 Cytostatika

10.3.1 Léčiva poškozující strukturu DNA

10.3.1.1 Alkylační cytostatika

Mechanismem účinku těchto cytostatik je přenos alkylové skupiny na dusík nukleovýchází, především guaninu. Prostřednictvím této alkylové skupiny se mohou kovalentně vázat dva guaniny v rámci jednoho řetězce DNA nebo mezi dvěma řetězci dvojšroubovice. Vazba brání nasedání enzymů a dalších látek, které s nukleovou kyselinou interagují, zabraňuje tedy transkripci genů a rovněž jako těžce odstranitelná chyba ve struktuře DNA dává poklad k zastavení buněčného cyklu a spuštění apoptózy.

Alkylancia patří mezi **fázově nespecifická cytostatika** a některé látky jsou dokonce **cyklus nespecifické** (působí také na buňky v klidové fázi G₀). Pro celou skupinu je typická mutagenita a především dlouhodobě léčení pacienti mají zvýšené riziko výskytu sekundárních hematologických malignit (leukémií, myelodysplastického syndromu). Z dalších nežádoucích účinků se vyskytují především reverzibilní myelosuprese a léze GIT doprovázené průjmy a zvracením.

Skupina alkylačních cytostatik se dále rozděluje podle chemické struktury:

Bis(chlorethyl)aminy

Mechlorethamin je dusíkatý analog původně bojového zpuchýřujícího plynu yperitu. Záměnou síry za dusík vznikla látka, která se krátce po 2. světové válce osvědčila v terapii Hodgkinova lymfomu. Jeho konjugací s estrogenem vznikla látka **estramustin**, která se používá v terapii pokročilého karcinomu prostaty. Dalšími deriváty mechlorethaminu jsou **chlorambucil** a **melfalan**, jejichž výhodou je nižší toxicita při zachování stejného protinádorového účinku. Chlorambucil se používá perorálně v terapii lymfomů a chronické lymfatické leukémie u dětí i u dospělých. Melfalan nachází využití v terapii mnohočetného myelomu a pokročilých karcinomů prsu a ovaria.

Oxazafosforiny

Cyklofosfamid je široce využívaná látka příbuzná mechlorethaminu. Je to proléčivo, aktivní cytotoxické metabolity z něj vznikají až po biotransformaci CYP. Další látky, které vznikají jeho přeměnou v organismu (např. akrolein), jsou urotoxické a způsobují hemorhagickou cystitidu. Cyklofosfamid se podává perorálně a i.v. v terapii lymfomů, leukemií a solidních tumorů (např. ovaria, prsu, plic, sarkomů a neuroblastomu). V nižších dávkách se dále využívá jako imunosupresivum u progresivních autoimunitních onemocnění (např. revmatoidní

artritida, systémový *lupus erythematoses*, *myasthenia gravis* apod.), ve vyšších dávkách se podává v kombinaci s busulfanem před transplantací kostní dřeně. Vysoké dávky jsou silně emetogenní. Méně často se po podání cyklofosfamidu vyskytuje kardiotoxicita nebo pneumotoxicita. **Ifosfamid** je rovněž proléčivo a sdílí s cyklofosfamidem podobné indikace i toxicitu.

Deriváty nitrosomočoviny

Deriváty nitrosomočoviny jsou charakteristické vysokou lipofilitou, díky které pronikají dobře biologické membrány vč. hematoencefalické. **Karmustin** (často zkracován BCNU), **lomustin** (CCNU) se podávají perorálně, **fotemustin** se aplikuje i.v. Využívají se v terapii primárních mozkových nádorů a mozkových metastáz jiných nádorů, karmustin a lomustin dále také u lymfomů. Pro celou skupinu je charakteristický opožděný nástup myelosuprese (asi za 6-8 týdnů po podání léčiva).

Triazeny

Dakarbazin je proléčivo, které je biotransformováno na alkylojící metabolity (např. diazomethan). Využívá se k léčbě maligního melanomu a je součástí kombinovaných režimů léčby lymfomů a sarkomů. Příbuzný **prokarbazin** se užívá také v léčbě glioblastomu. Obě látky se aplikují i.v. **Temozolomid** je alkylační cytostatikum s vysokou biologickou dostupností (až 100 %), podává se proto perorálně a využívá se v terapii glioblastomu.

Alkylsulfonáty

Jediným zástupcem skupiny je **busulfan**, který se využívá především v kombinaci s cyklofosfamidem jako premedikace před transplantací kostní dřeně. Dále se používá v léčbě leukémií a dalších hematologických malignit. Toxické účinky se projevují především při podání vysokých dávek. Kromě toxicity běžné pro celou skupinu alkylačních cytostatik je busulfan také hepatotoxický a pneumotoxický.

Aziridiny

Mitomycin C je látka přírodního původu produkovaná bakteriemi rodu *Streptomyces*. V organismu se přeměňuje na metabolit s alkylačními účinky. Podává se i.v., výjimečně intraarteriálně nebo intravesikálně. Je součástí kombinovaných chemoterapeutických režimů léčby karcinomu prsu, plic, GIT nebo močového měchýře. Naproti tomu **thiotepa** je původu syntetického, je to léčivo využívané především v premedikaci před transplantací kostní dřeně.

10.3.1.2 Platinové deriváty

Mechanismus účinku platinových derivátů je podobný skupině alkylačních cytostatik, nedochází však k vazbě alkylové skupiny na dusík guaninu, ale přímo k vazbě (komplexního) platnatého kationtu. Prostřednictvím centrálního atomu platiny dochází ke spojení (tzv. cross-linking) dvoušroubovice DNA. Vazba brání nasedání enzymů a dalších látek, které s nukleovou kyselinou interagují, zabraňuje tedy transkripci genů. Dochází také k inhibici topoizomeráz.

Cisplatina podávána i.v. v monoterapii nebo jako součást kombinovaných chemoterapeutických režimů se uplatňuje v léčbě mnoha solidních nádorů (např. nádory varlat, ovarií, hlavy a krku, plic a gastrointestinálního traktu). V terapii nádorů močového měchýře je možné podat ji intravesikálně. Je nejsilnějším emetogenem mezi používanými cytostatiky, dále je vysoce nefrotoxická, ototoxická, neurotoxická a myelosupresivní. Nežádoucí účinky jsou na dávce závislé a terapeutické monitorování plazmatických koncentrací cisplatiny je tak jednou z možností, jak je omezit. Nefrotoxicitě je třeba předcházet hydratačním režimem před i po aplikaci léčiva, případně je také možno podat **amifostin**. Toto proléčivo se přeměňuje především ve zdravých buňkách působením alkalické fosfatázy na účinnou látku, která interaguje s alkylačními cytostatiky a platinovými deriváty a omezuje jejich vazbu na DNA. Podává se i.v. asi 15 min před cytostatikem.

Karboplatina je méně nefrotoxická, má ale vystupňovaný myelosupresivní účinek. Podává se i.v. v terapii karcinomů ovarií a plic.

Oxaliplatina je z platinových derivátů nejméně nefrotoxická i nejméně myelosupresivní. Používá se i.v. v kombinovaném režimu léčby kolorektálního karcinomu.

10.3.1.3 Interkalační cytostatika

Bakterie rodu *Streptomyces* produkují celou řadu farmakologicky aktivních látek nebo látek, které daly vznik polosyntetickým derivátům s biologickou aktivitou. Také interkalační cytostatika, někdy nazývaná „**cytotoxická antibiotika**“ nebo dle chemické struktury „**anthracykliny**“, byla odvozena od produktů těchto bakterií.

Mechanismus účinku této skupiny je kombinovaný. Mají schopnost vmezeřit se (interkalovat se) mezi planárně uspořádané páry bází v dvojšroubovici DNA a tato interkalace brání nasedání enzymů a dalších látek, které s nukleovou kyselinou interagují. Dochází také k inhibici topoizomerázy II. Působením antracyklinů dále vznikají reaktivní formy kyslíku (ROS), které oxidují lipidy tvořící buněčné membrány. Lipoperoxidace a působení ROS je podkladem jak cytotoxického účinku na nádorové buňky, tak některých nežádoucích účinků, např. kardiotoxicity (více viz obecná část kapitoly).

Antracykliny jsou kromě akutní i chronické kardiotoxicity také myelosupresivní a při jejich podávání se vyskytují mukositidy GIT a zvyšuje se také riziko sekundární malignit (hematologických). Podávají se i.v., výjimečně i.a. nebo intravesikálně. Po opakované i.v. aplikaci může docházet k zánětům žil až ke sklerotizaci, místa aplikace je tedy nutné střídát. Při extravazálním úniku dochází k rozsáhlým lézím až k nekrotizaci kůže a podkoží. Intraarteriální aplikace, ke které se vzácně přistupuje při léčbě nádorů jater a žlučových cest může díky sklerotizaci cév způsobit stenózy žlučových cest a nekrózy jaterní tkáně. Intravesikální podání pro terapii nádorů močového měchýře bývá doprovázeno chemickou cystitidou.

Doxorubicin je součástí terapie celé řady hematologických malignit (lymfomů, leukémií, myelomů) i solidních tumorů (sarkomů, karcinomů prsu, endometria, varlat, ovarií, plic, žaludku apod.) K dispozici je také moderní léková forma – doxorubicin enkapsulovaný v liposomech obalených polyethylenglykolem (PEG). PEGylované liposomy nejsou rozeznávány buňkami retikuloendoteliálního systému a setrvávají tak delší dobu v oběhu. Liposomy dobře pronikají do nádorové tkáně a díky nedostatečné lymfatické drenáži jsou v ní akumulovány. Tato léková forma má tak méně nežádoucích účinků na zdravé tkáně.

Epirubicin je používán i.v. a intravesikálně v obdobných indikacích jako doxorubicin.

V léčbě leukémií nachází využití **idarubicin**, který je možné podávat také p.o. Mezi další zástupce patří daunorubicin, mitoxantron a amsakrin, od jejichž používání se ustupuje a které nejsou aktuálně v ČR dostupné. Také daktinomycin (aktinomycin D) patří mezi interkalační cytostatika. Tento polypeptid blokuje transkripci genů a inhibuje RNA-polymerázu. Dříve se užíval i.v. v terapii sarkomů a dalších vzácnějších solidních nádorů (Wilmsův tumor, germinální tumory).

10.3.1.4 Bleomycin

Jako **bleomycin** je označována směs polosynteticky upravených glykopeptidů produkovaných bakteriemi r. *Streptomyces*. Má kombinovaný mechanismus účinku: jednak se interkaluje mezi páry bází v dvojšroubovici DNA, a jednak zabraňuje inkorporaci thymidinu do DNA a tím vytváří léze a zlomy na DNA (účinek se podobá stavu po ozáření, proto se někdy označuje jako radiomimetikum). Ovlivňuje také syntézu RNA.

Bleomycin se podává i.v. v terapii lymfomů a karcinomu děložního krčku a varlat (režim BEP – viz obecná část kapitoly). Po podání se může vzhledem k charakteru látky vyskytnout horečnatá reakce. Bleomycin je dále pneumotoxický a způsobuje hyperpigmentaci a hyperkeratózy kůže s exantémem a svěděním.

10.3.2 Léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA

10.3.2.1 Antimetabolity

Antimetabolity se někdy také označují jako **falešné substráty**. Jsou blízké endogenním látkám, ale i mírné odlišnosti v jejich chemické struktuře způsobují, že se nemohou plnohodnotně účastnit chemických reakcí v organismu a tím je buď blokují, nebo vytvářejí biologicky nefunkční produkty reakcí. Také tato skupina postihuje především nekontrolovatelnou proliferaci nádorových buněk tím, že inhibuje buněčné dělení. Biochemickým cílem antimetabolitů je biosyntéza nukleových kyselin. Účinnými se stávají teprve po intracelulární aktivaci, především fosforylací různými kinázami.

Analoga purinových bází

Mezi purinovými analogy našel nejvýznamnější využití **6-merkaptopurin**. Jeho metabolity vzniklé intracelulárně inhibují *de novo* syntézu purinů a vzájemnou konverzi purinových nukleotidů. 6-merkaptopurin se podává perorálně především v léčbě hematologických malignit (akutní lymfoblastická leukémie) u dětí i dospělých.

Klinicky problematická je jeho biotransformace. 6-merkaptopurin je odbouráván thiopurinmethyltransferázou (TPMT) na neúčinný 6-methyl-merkaptopurin. V populaci ale nacházíme polymorfismus v genu pro TPMT a vyskytují se tudíž pacienti se sníženou nebo i nulovou aktivitou tohoto enzymu. Při běžném dávkování jsou tito pacienti ohroženi vyšším rizikem nežádoucích účinků, především vystupňovanou myelosupresí a hepatotoxicitou. K dispozici jsou již farmakogenetická vyšetření, která rizikové pacienty pomáhají odhalit a umožňují zvolit správné dávkování.

Velmi příbuznou látkou je **6-thioguanin**.

Azathioprin je proléčivo, které se v organismu přeměňuje na 6-merkaptopurin. Využívá se především jako imunosupresivum v transplantační medicíně a v léčbě autoimunitních onemocnění.

Kladribin je proléčivo, které se na účinnou formu přeměňuje především v lymfatických a hematopoetických buňkách. Na rozdíl od ostatních antimetabolitů působí cytotoxicky i na buňky v klidové fázi a využívá se v terapii leukémií.

Fludarabin inhibuje enzymy zodpovědné za replikaci DNA (DNA-polymerázu, ligázu, primázu apod.) a používá se v terapii lymfocytární leukémie.

Analoga pyrimidinových bází

Nejvýznamnějším pyrimidinovým analogem je **5-fluorouracil (5-FU)**, jehož mechanismem účinku je inhibice thymidylátsyntetázy a inhibice syntézy nukleových kyselin. Působí především v S-fázi buněčného cyklu. Jako látka strukturně blízká uracilu má také schopnost inkorporace do RNA a tím narušuje její funkci. 5-FU je součástí kombinovaných chemoterapeutických režimů pro léčbu mnoha solidních nádorů (kolorektální karcinom, karcinom slinivky, jícnu, žaludku, prsu a karcinomy hlavy a krku).

Podává se i.v. a mezi jeho typické nežádoucí účinky patří kromě myelosuprese a mukosítid GIT také akutní kardiotoxicita (EKG změny, anginózní bolesti), alopecie a dysestezie. Často se používá v kombinaci s leukovorinem, který potencuje účinek 5-FU tzv. biochemickou modulací – vyšší koncentrace polyglutamátů v nádorové buňce, která vzniká díky premedikaci leukovorinem (folinovou kyselinou), přispívá k dlouhodobější inhibici thymidylátsyntetázy.

Proléčivem 5-FU je **tegafur** a také **kapecitabin**, který je na 5-FU přeměňován thymidylfosforylázou, kterou na rozdíl od zdravých buněk nádorové buňky exprimují ve zvýšeném množství.

Gemcitabin je analogem cytosinu, blokuje ribonukleotidreduktázu a inkorporuje se do DNA. Aplikuje se i.v. v rámci kombinovaných chemoterapeutických režimů pro léčbu např. karcinomu močového měchýře, plic, ovarií, prsu nebo pankreatu. Je myelosupresivní a hepatotoxický.

Analogem cytosinu je také **cytarabin** (cytosin-arabinosid). Jeho mechanismem účinku je inhibice DNA-polymerázy. Cytarabin se podává i.v. nebo intratekálně a je součástí léčby leukémií a lymfomů dětí i dospělých v kombinaci s metotrexátem a glukokortikoidy. Je silně myelosupresivní, nefro- a hepatotoxický a může také vyvolávat centrálně neurotoxické projevy (poruchy vědomí, nystagmus apod.). Cytarabinový syndrom je hypersenzitivní imunitní reakce na podání cytarabinu, projevuje se asi za 6-12 h po podání léčiva především horečkou, bolestí svalů a kostí, exantémem apod. Daří se ho zvládat pomocí glukokortikoidů.

Analoga kyseliny listové

Aktivní forma kyseliny listové, tetrahydrofolát (THF), se účastní biosyntézy nukleotidových bází tím, že přenáší jednouhlíkaté zbytky.

Metotrexát (MTX) je léčivem, které je kyselině listové velmi strukturně blízké. Po vstupu do buňky se na něj váže polyglutamylový řetězec a MTX-polyglutamát přestavuje účinnou formu léčiva. Inhibuje dihydrofolátreduktázu, která přeměňuje dihydrofolát (DHF) na THF, a thymidylátsyntetázu, která přeměňuje deoxyuridin-monofosfát na thymidin-monofosfát.

Dochází také k blokadě dalších enzymatických dějů, např. metabolismu adenosinu. Souhrnně je inhibována *de novo* tvorba nukleotidových bází a tedy i nukleových kyselin.

Volný metotrexát lze z buňky vytěsnit podáním **leukovorinu** (folinové kyseliny). V nádorových buňkách je ale vyšší intenzita polyglutamylace, přičemž MTX-polyglutamát není možné takto z buňky vytěsnit. S časovým odstupem od aplikace MTX se tudíž podává infuze leukovorinu a dochází tak k „záchraně“ zdravých buněk.

MTX se v onkologických indikacích (leukémie, lymfomy, sarkomy, nádory hlavy a krku a močového měchýře) podává ve vysokých dávkách (až 12 g/m²) i.v. nebo intratekálně (max. 15 mg). V ostatních indikacích (autoimunitní onemocnění) se aplikuje 1× týdně nízká dávka, např. v terapii revmatoidní artritidy 7,5 mg. MTX je nefrotoxické léčivo, před podáním zvláště vyšších dávek je nutno zajistit pH moči min. 7,5 a dostatečnou hydrataci. V případě kyselé moči se v tubulech MTX a jeho metabolity sráží, poškozují nefron a epitel močových cest, v krajním případě může dojít až k selhání ledvin. MTX je dále myelosupresivní, pneumotoxický, hepatotoxický a způsobuje mukositivity GIT.

Příbuznými léčivy jsou **ralitrexed** a **pemetrexed**. Využívají se v terapii kolorektálního karcinomu a plicních nádorů.

Hydroxymočovina (hydroxykarbamid)

Ke skupině antimetabolitů lze na základě mechanismu účinku volně přiřadit také hydroxymočovinu. Je to cytostatikum, které inhibuje *de novo* syntézu nukleotidů a působí v S-fázi buněčného cyklu. Dále také blokuje opravy DNA a může tak zesilovat účinek radioterapie. Podává se p.o. v terapii leukémií a karcinomu děložního hrdla. Je myelosupresivní, hepatotoxická, emetogenní. Může způsobit také hyperpigmentaci kůže a kožní ulcerace, vzácně pankreatitidu a projevy pneumotoxicity.

10.3.2.2 Inhibitory topoizomeráz

Topoizomerázy patří mezi klíčové enzymy replikace DNA. Svým působením rozvíjí tzv. suprahelikální vinutí DNA a teprve po jejich zásahu se na DNA mohou navázat enzymy klasické replikační mašinérie – helikázy, primázy, DNA-polymerázy a další. Topoizomerázy mají schopnost tvořit jednořetězcové (topoizomeráza I) nebo dvouřetězcové zlomy (topoizomeráza II) ve struktuře DNA, díky těmto zlomům odvíjet suprahelikální vinutí a zlomy opět zacelovat (tzv. ligovat). Inhibitory topoizomeráz ovlivňují ligační funkci enzymu – zlomy na DNA zůstávají, jsou rozpoznány opravnými mechanismy a pokud se je nepodaří odstranit, jsou signálem ke spuštění apoptózy a zániku buňky.

Inhibitory topoizomerázy I – kamptotheciny

Kamptoteka ostrolistá (*Camptotheca acuminata*, čeleď Nyssaceae) je strom jižní Číny, v jehož kůře a plodech byl identifikován antineoplasticky působící alkaloid kamptothecin. Dva jeho deriváty, topotekan a irinotekan, patří mezi inhibitory topoizomerázy I. **Topotekan** je používán v léčbě karcinomu ovarií, děložního hrdla a plic. Podává se p.o. nebo i.v. Je myelotoxický, mírně hepatotoxický, způsobuje mukositivity v GIT a je emetogenní. Podobnou látkou je **irinotekan**, který se aplikuje i.v. v terapii kolorektálního karcinomu (např. v režimu FOLFIRI – viz obecná část kapitoly).

Inhibitory topoizomerázy II – podofylotoxiny

Rostlina noholist štítnatý (*Podophyllum peltatum*, čeleď Berberidaceae) je původní v severní Americe. Původně byla využívána pro obsah projímavě působících peltatinů, zjistilo se ale, že další její obsahové látky působí cytotoxicky. Od mateřské látky – lignanu podofylotoxinu – byly odvozeny polosyntetické deriváty etoposid a teniposid. **Etoposid** a **teniposid** inhibují topoizomerázu II. Etoposid se užívá v terapii nádorů varlat a plic, teniposid v léčbě hematologických malignit.

10.3.3 Léčiva alterující mikrotubuly

10.3.3.1 Inhibitory polymerizace – *Vinca* alkaloidy

Vinca alkaloidy jsou indolové alkaloidy identifikované původně v malém množství v barvínku menším (*Vinca minor*, čeleď Apocynaceae). Dnes se již z této okrasné rostliny neizolují, produkční rostlinou je katarant růžový (*Cataranthus roseus*, čeleď Apocynaceae). *Vinca* alkaloidy a jejich deriváty zabraňují polymerizaci dimerů tubulinu, která je nutná k tvorbě funkčního mikrotubulu. Je inhibována tvorba dělicího vřeténka, a tudíž nedochází k dělení buněk. *Vinca* alkaloidy se aplikují i.v.

Vinkristin se užívá v terapii lymfomů, leukémií, mnohočetného myelomu a řady solidních nádorů (karcinomu prsu, plic, ledvin, sarkomů, neuroblastomu).

Vinblastin se používá v terapii lymfomů a karcinomu prsu a varlat. Mezi časté nežádoucí účinky vinkristinu a vinblastinu patří periferní neurotoxicita. Tubulin se účastní také axonálního transportu látek v neuronu a tento děj je při léčbě *Vinca* alkaloidy narušen. Nežádoucí účinky jako mukositivity GIT a myelotoxicita jsou společné celé skupině.

Polosyntetický derivát **vinorelbin**, který je možné podávat také p.o., se užívá v léčbě karcinomů plic, prsu a prostaty. Jeho neurotoxicita je nižší, protože má vyšší afinitu k mitotickému tubulinu. Dalším polosyntetickým derivátem je **vindesin**.

10.3.3.2 Inhibitory depolymerizace – taxany

Skupina diterpenických alkaloidů má svůj původ v kůře tisu západoamerického (*Taxus brevifolia*, čeleď Taxaceae). V tomto tisu je ale obsah alkaloidů nízký, a proto se připravují polosynteticky z látky hojně zastoupené v kůře tisu červeného (*Taxus baccata*).

Paklitaxel a jeho derivát **docetaxel** působí na mikrotubuly, na rozdíl od *Vinca* alkaloidů ale zabraňují depolymerizaci tubulinu. Tubulinové vlákno není rigidní struktura, dochází neustále k jeho skládání a rozkládání, které musí být v rovnováze. Taxany zabraňují rozkládání tubulinu, čímž ovlivňují jeho funkčnost a zabraňují také smršťování dělicího vřeténka při oddělování chromatid v anafázi.

Taxany se podávají i.v. a jsou myelosupresivní, neurotoxické, způsobují mukositivity GIT a alopecii. Paklitaxel konjugovaný s albuminem ve formě nanočástic je moderní léková forma, která výrazně omezuje nežádoucí účinky léčby a zároveň zvyšuje její účinek. Jednak albumin zlepšuje průnik léčiva mezi buňkami cévního endotelu do tkání a jednak je vychytáván v nádorech specifickým proteinem vázajícím albumin.

Paklitaxel je součástí chemoterapeutických režimů při léčbě karcinomu prsu, ovarií a plic, ve formě nanočástic potom v léčbě pokročilého karcinomu prsu a pankreatu. Docetaxel je součástí kombinovaných chemoterapeutických režimů léčby nádorů plic, prsu, prostaty a žaludku.

10.3.4 Ostatní cytostatika

Asparagináza

Tento enzym katalyzuje rozklad extracelulárního asparaginu na kyselinu asparagovou a amoniak. Asparagin je aminokyselina, kterou leukemické a některé další nádorové buňky nemají schopnost biosyntetizovat a při jejím nedostatku dochází k omezení proliferace a spuštění apoptózy. Asparagináza se podává i.v., i.m. nebo intratekálně v terapii leukémií a lymfomů. Může způsobit hypersenzitivní reakci (horečku, exantém, kopřivku), výjimečně až anafylaxi. Je mírně hepatotoxická a může navodit zvracení a průjem.

10.4 Imunomodulancia v terapii nádorových onemocnění

Nejširší využití v onkologii mají interferony, konkrétně **interferon α** . Ten je k dispozici buď v podobě přirozené směsi subtypů interferonu α izolovaných z lidských leukocytů, nebo v podobě rekombinantně připravených subtypů 2a a 2b. Interferon α stimuluje buněčnou imunitu (především NK-buňky) a má také antiproliferativní a antiangiogenní účinek. Aplikuje se s.c. nebo i.v. Využívá se v terapii karcinomu ledvin, maligního melanomu a hematologických malignit (mnohočetného myelomu, leukémií, lymfomů).

V terapii karcinomu ledviny je možné využít také rekombinantní interleukin 2 – **aldesleukin**. Interferony a cytokiny mohou způsobit průjmy a flu-like syndrom (myalgie, horečka, nechutenství apod.). Interferon dále působí myelosupresivně.

Imunomodulační a antiangiogenní efekt má také **thalidomid** a jeho deriváty **lenalidomid** a **pomalidomid**, které se používají v terapii mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu. Thalidomid má také hypnosedativní účinek a je to známý teratogen.

V poslední dekádě se objevil nový koncept v nádorové imunologii a imunoterapii. Je totiž známo, že nádor stimuluje expresi látek, které vedou k inhibici protinádorové imunitní odpovědi a tumor tak uniká imunitní kontrole organismu. Poznatky získané v základním výzkumu přispěly k odhalení specifických receptorů a jejich ligandů, které hrají nejvýznamnější role v procesu jak fyziologické, tak nádorové imunomodulace – tzv. *immune checkpoints* (jde např. o PD-1 receptor a jeho ligand PD-L1, nebo CTLA4 receptor). Aktivace PD-1 nebo CTLA4 receptorů vede k inhibici proliferace T lymfocytů a k indukci jejich apoptózy. Nedávno vyvinutá skupina léčiv, která cílí tyto mechanismy, je již používána v klinické praxi. Většina léčiv z této skupiny jsou monoklonální protilátky (více informací o monoklonálních protilátkách viz kapitola 10.6 Principy cílené terapie) a podávají se i.v. infuzí. **Nivolumab** a **pembrolizumab** cílí PD-1 receptor, zatímco **atezolizumab** a **durvalumab** jsou zaměřeny na jeho ligand, PD-L1. **Ipilimumab** cílí CTLA-4 receptor. Tato léčiva jsou využívána v terapii solidních nádorů, jako jsou např. nádory močového měchýře, maligní melanom a nádory plic. Běžným nežádoucím účinkem těchto tzv. *checkpoint* inhibitorů je vznik autoimunitních onemocnění (hypo- nebo hyperthyreóza, nespecifické střevní záněty, zánětlivá onemocnění plic, iridocyklitida atp.)

Jiné protilátky jsou používány v léčbě hematologických malignit. **Alemtuzumab** se váže na CD25, což je protein, jenž se nachází na povrchu maturovaných lymfocytů. Vazba na CD25 vede k destrukci lymfocytů a léčivo se tak užívá v terapii lymfomů a leukémií. Nedávno se zjistilo, že je alemtuzumab účinný i u roztroušené sklerózy. **Ofatumumab** a **rituximab** se vážou na CD20, znak, který je přítomný na B lymfocytech. Obě dvě léčiva se proto využívají v terapii leukémií.

Podrobnější informace o látkách s imunomodulačním účinkem viz kapitola 8.7 Imunomodulancia.

10.5 Hormonální léčba nádorových onemocnění

Nádorové buňky, které exprimují receptory pro endogenní hormony, je možné ovlivnit hormonální terapií. Mezi takové nádory patří např. nádory prsu a dělohy u žen a nádory prostaty u mužů. V terapii hormon-senzitivních nádorů využíváme jak analoga endogenních hormonů, tak antagonisty jejich receptorů nebo inhibitory důležitých enzymů biosyntézy hormonů. Obecně lze říct, že hormonální léčba je lépe snášena než chemoterapie. Nežádoucí účinky vyplývají především z absolutního či relativního nedostatku jednotlivých hormonů, např. u antiestrogenů se mohou vyskytnout příznaky klimakteria, u antiandrogenů steroidní povahy pokles libida apod. Více o jednotlivých látkách viz kapitoly 7.4 Farmakologie hormonů hypothalamu a hypofýzy, 7.8 Pohlavní hormony a 8.5 Glukokortikoidy.

Analoga GnRH (gonadoliberinu) způsobují při dlouhodobé aplikaci snížení hladiny gonadotropinů (FSH, LH) a tudíž i pohlavních hormonů (estrogenů, gestagenů a androgenů). Tato terapie bývá někdy označována jako „chemická kastrace“. Stav je reverzibilní, po vysazení léčiva se upravuje k normálu. **Leuprorelin**, **goserelin** a **triptorelin** jsou podávány v terapii nádorů prostaty ve formě podkožních implantátů nebo depotních injekcí (s.c., i.m.) 1× měsíčně nebo 1× za 3 měsíce.

Antiandrogeny rozdělujeme dle struktury na nesteroidní (**flutamid**, **bikalutamid**) a steroidní povahy (**cyproteron**). Antagonisté androgenních receptorů se podávají p.o. v terapii nádorů prostaty. Účinek steroidního antiandrogenu cyproteronu je duální, protože kromě kompetitivní inhibice receptorů pro testosteron snižuje i jeho tvorbu. Ve srovnání s nesteroidními antiandrogeny má cyproteron nižší výskyt nežádoucí gynekomastie.

Antiestrogeny se používají v terapii karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. Řadíme sem **tamoxifen** a **toremifen**, které se podávají p.o. a patří do skupiny selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). Mají odlišné působení v různých tkáních (např. na kost působí estrogeně – zlepšují jejich denzitu, na prs a dělohu působí antiestrogeně). Čistým antiestrogenem k i.m. podání je **fulvestrant**. Antiestrogeně působí také inhibitory aromatázy. Aromatáza je zodpovědná za vznik estrogenů na periférii, a po vyhasnutí funkce ovarií se stává dominantním zdrojem těchto hormonů. Inhibitory aromatázy **anastrozol**, **letrozol** a **exemestan** se podávají p.o.

V terapii nádorových onemocnění se dále využívají gestageny (např. **medroxyprogesteron**), somatostatin a jeho analoga (např. **oktreotid**) a také glukokortikoidy (**dexametazon**).

10.6 Principy cílené terapie

S rozvojem poznatků o molekulární patofyziologii různých onemocnění se objevila terapeutická potřeba zasáhnout konkrétní patologický proces v buňce. Takováto přesně zacílená terapie (z angl. targeted therapy) by pak mohla být účinnější a bezpečnější zvláště v případě léčby onemocnění, u kterých má běžná medikace značné nežádoucí účinky nebo omezenou efektivitu. S objevem techniky produkce monoklonálních protilátek, za kterou byla udělena v r. 1984 Nobelova cena za fyziologii a medicínu, se vývoj cílených léčiv značně urychlil. První monoklonální protilátka pro terapeutické použití, rituximab, byla schválena v USA v r. 2002 a v současné době jsou již desítky přípravků v běžné klinické praxi. Léčiva cílené terapie jsou nenahraditelnou, ale velmi nákladnou součástí terapie např. autoimunitních nebo nádorových onemocnění. Jejich podávání proto musí být z finančních důvodů omezeno. Většinou jsou indikovány tam, kde terapie konvenčními léčivy selhává. Jiná situace je v onkologii, kde se vhodné léčivo často vybírá na základě určitých vhodných molekulárních markerů (přítomnost specifických receptorů, mutací apod.).

Aktuálně používaná cílená terapeutika působí různými mechanismy účinku. Skupinu dělíme na:

- monoklonální protilátky
- inhibitory tyrosinkináz
- inhibitory down-streamových signálních drah
- inhibitory proteazomu
- diferenciační léčbu
- ostatní

10.6.1 Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky jsou produkty jednoho klonu B-lymfocytů a mají tak společnou afinitu vůči jednomu **epitopu** (místu, na které se vážou) na antigenu. Jsou připravovány tzv. hybridomovou technologií pomocí lidských nádorových buněk a leukocytů odebraných laboratorním myším vystaveným antigenu. Jejich název je vždy zakončen koncovkou „-mab“ (z angl. monoclonal antibody).

Používané protilátky z hlediska své struktury a původu mohou být myší, chimérické, humanizované nebo lidské (Tab. 8). Protilátky získané z dalších zvířecích druhů (ovce, koza, potkan apod.) jsou používány v laboratorních metodách. Čím bližší je struktura terapeutické protilátky lidskému typu, tím méně stimuluje u léčeného pacienta produkci jeho vlastních nežádoucích neutralizujících protilátek a tím méně vyvolává hypersenzitivní reakce.

Terapeutické protilátky mohou být namířené proti strukturám na povrchu buněk (např. CD antigeny – rituximab, receptory pro epidermální růstový faktor EGF – cetuximab, receptory pro interleukin IL-6 – tocilizumab apod.) nebo proti cytokinům (např. anti-TNF- α – infliximab, adalimumab).

Zvláštní skupinou odvozenou od protilátek jsou **fúzní proteiny** vzniklé genetickým inženýrstvím, které se skládají z určitého proteinu s vazebnou a původně také signální funkcí a fragmentu lidské protilátky. Např. etanercept se skládá z vazebné části (domény) receptoru pro TNF- α a z určité oblasti lidské protilátky IgG. Tento „**solubilní receptor**“ (společná koncovka „-cept“) vycytává TNF- α v cirkulaci a kompetuje s jeho vazbou na fyziologické receptory pro TNF- α . Podobně abatacept se skládá z původně extracelulární části proteinu CTLA4 a fragmentu lidské protilátky IgG. Tato látka zabraňuje aktivaci T-lymfocytů a využívá se jako imunosupresivum v léčbě autoimunitních onemocnění.

Obr. 1 Tab. 8 Názvoslovní monoklonální protilátek jako léčiv

Typ protilátky	Přípona názvu	Příklad	Indikace
myší	-omab	Terapeuticky se nepoužívají	
chimérická	-ximab	rituximab	Autoimunitní onemocnění, leukémie, lymfomy
humanizovaná	-zumab	trastuzumab	Karcinom prsu
lidská	-mumab	panitumumab	Kolorektální karcinom
solubilní receptor	-cept	etanercept	Revmatická onemocnění

Monoklonální protilátky se podávají i.v. infuzí nebo subkutánně. Látky podávané s.c. jsou vhodné k autoaplikaci pacientem v domácím prostředí. Společným nežádoucím účinkem monoklonálních protilátek je možnost navození alergické reakce, vzácně až anafylaxe. Nejčastěji se vyskytuje reakce v místě vpichu – otok, zarudnutí apod. Některé protilátky navozují také flu-like syndrom – akutní cytokinovou reakci manifestující se jako horečka, zimnice, myalgie a bolesti hlavy.

Další nežádoucí účinky vyplývají z mechanismu účinku jednotlivých protilátek, např. u látek způsobující depleci lymfocytů nebo bránících jejich aktivaci může docházet k náchylnosti k infekcím, ev. i k nádorovým onemocněním. Některé protilátky mají také specifickou orgánovou toxicitu, např. trastuzumab je kardiotoxický a může navodit až srdeční selhání.

10.6.2 Inhibitory tyrosinkináz

Některé receptory jsou spřažené s funkcí intracelulární kináz. Kinázy fosforylují různé proteiny a podílejí se tak na vzniku a šíření signálu v intracelulárním prostředí. Kromě asi nejznámějšího receptoru spřaženého s tyrosinkinázovou aktivitou – receptoru pro inzulin – existuje řada dalších receptorů pro ligandy, které hrají významnou roli v procesech buněčné proliferace,

angiogeneze apod. Mnohé látky zároveň inhibují receptory pro různé ligandy a označují se tak jako „multikinázové inhibitory“. Všechny inhibitory tyrosinkináz jsou zakončeny koncovkou „-nib“ (např. **sunitinib**, **gefitinib**, **imatinib** apod.).

Své využití nacházejí především v léčbě nádorových onemocnění ledvin, kůže, plic, tlustého střeva apod. Inhibitory tyrosinkináz jsou ve srovnání s monoklonálními protilátkami nízkomolekulární látky, proto jsou často nazývány „small drugs“. Podávají se pouze perorálně. Společným nežádoucím účinkem inhibitorů receptoru pro EGF je kožní toxicita projevující se jako exantémy a vyrážky, svědění a suchost kůže. Inhibitory VEGFR (receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor) mohou navodit krvácení do GIT. Další inhibitory mohou být hepatotoxické nebo kardiotoxické.

10.6.3 Inhibitory down-streamových signálních kaskád

Po aktivaci receptoru se v buňce spouští řada procesů, které signál vedou směrem k buněčnému jádru a zesilují ho. Tato kaskáda je zprostředkována různými kinázami a fosfatázami. Inhibitory těchto enzymů používané jako léčiva mají společnou koncovku „-mus“. Jednou z důležitých kináz je např. mTOR (mammalian target of rapamycin). Tento enzym je zapojen do signální dráhy PI3K/AKT, která se podílí na regulaci přežívání buněk, řídí proliferaci, buněčný cyklus nebo přispívá k novotvorbě cév. Inhibitory mTOR se podávají perorálně.

Rapamycin je látka makrolidové struktury, která byla původně objevena jako antimykotikum. Nese název podle polynéského Velikonočního ostrova (Rapa Nui), z jehož půdy byla izolována. Záhy byl poznán také její imunosupresivní a cytostatický účinek a pod alternativním názvem **sirolimus** je dodnes využívána v transplantologii. Užívá se také v kardiologii, koronární stenty uvolňující sirolimus se zavádějí do zúžených cév myokardu a brání jejich znovuuzavření při ICHS.

Proléčivem sirolimu je **temsirolimus**, který nachází uplatnění v léčbě karcinomu ledviny.

Everolimus se používá k léčbě karcinomu ledviny, prsu a pankreatu. Mezi nežádoucí účinky skupiny patří nejčastěji poruchy krevního obrazu (trombocytopenie), změny v koncentracích krevních lipoproteinů, GIT obtíže a zvýšení krevního tlaku.

10.6.4 Inhibitory proteazomu

Proteazom je intracelulární enzymový komplex s proteolytickou aktivitou. Jeho úkolem je degradovat speciálně označené proteiny, které se buď chybně seskládaly, nebo jejichž regulační úloha v buňce již skončila. Označení se děje prostřednictvím přenosu několika polypeptidů, tzv. ubikvitinů, na konec řetězce proteinu určeného k degradaci. V proteazomu dochází k rozštěpení těchto označených proteinů a uvolněné aminokyseliny jsou znovu použity k syntéze nových

proteinů. V hematopoetických buňkách se nachází specifický typ proteazomu, který je možné inhibovat pomocí léčiva bortezomib (inhibitory proteazomu sdílení společnou koncovku „-zomib“). Inhibicí proteazomu se v buňce hromadí nefunkční proteiny, dochází ke kolapsu různých signálních drah a k apoptóze.

Bortezomib se podává i.v. a subkutánně v terapii mnohočetného myelomu, nádorového onemocnění hematopoetických buněk. Velkým problémem terapie je vznik periferní neuropatie až u 60 % léčených pacientů. Dále se vyskytují poruchy krevního obrazu a může také dojít ke vzniku sekundární rezistence na léčivo. Bortezomib se v terapii mnohočetného myelomu také kombinuje s glukokortikoidy a alkylačními cytostatiky.

10.6.5 Diferenciační léčba

Mnohé nádorové buňky solidních nádorů ztrácejí vlastnosti typických buněk tkáně, ze které pocházejí – procházejí procesem dediferenciace. Naopak u některých hematologických malignit může docházet k nádorovému bujení ještě nediferencovaných buněk kostní dřene. Takové buňky mají vyšší schopnost proliferace než buňky diferencované. Proto se v onkologii můžeme setkat s konceptem tzv. diferenciační terapie, tedy snahy převést nádorové buňky na diferencované (specializované) s nižší schopností proliferace. Tato terapie se využívá např. u leukémií, ale i melanomu, neuroblastomu apod.

Retinoidy jsou syntetické látky příbuzné vitamínu A, které mají výrazné diferenciační působení. Účinkují prostřednictvím specifických jaderných receptorů (RAR α), komplex ligand+receptor působí v jádře jako transkripční faktor – spouští expresi určitých genů. Retinoidy jsou známé teratogeny, při jejich užívání je potřeba zajistit adekvátní ochranu proti početí. Dále způsobují různé kožní nežádoucí účinky – suchou kůži, exfoliativní dermatitidu, vyrážky apod.

Tretinoin (kyselina all-trans-retinová) je endogenním metabolitem vitamínu A a terapeuticky se využívá v perorální léčbě promyelocytární leukémie. Závažným nežádoucím účinkem je tzv. ATRA syndrom (diferenciační syndrom, syndrom kyseliny retinové), který se projevuje horečkami, dušností, edémy a plicními nebo perikardiálními výpotky.

Bexaroten působí mírně odlišným mechanismem účinku, je ligandem jiného typu jaderných receptorů (RXR). Přesto je mechanismus jeho účinku podobný tretinoinu, po vazbě na receptor komplex působí jako transkripční faktor. Bexaroten se užívá perorálně v terapii kožního lymfomu.

10.6.6 Ostatní přípravky cílené terapie

Antisense terapie je založená na podání oligonukleotidů komplementárních např. k sekvencím mRNA určitého proteinu, jehož koncentraci v buňce chceme snížit. Po vazbě antisense sekvence na mRNA nemůže být mRNA pomocí ribozomu přeložena do sekvence aminokyselin. Léčiva nebo klinicky hodnocené látky mají společnou příponu „-rsen“.

Fomivirsen se komplementárně váže ke specifické cytomegalovirové mRNA a je určen k lokální léčbě CMV retinitidy. Látka byla registrována v EU už v roce 1999, o tři roky později však výrobce požádal o její stažení z trhu, protože její produkce byla nerentabilní. V současnosti již není k dispozici.

Miravirsen se váže na krátkou RNA syntetizovanou pouze jaterními buňkami, kterou využívá virus hepatitidy C pro svou replikaci. Z klinických hodnocení zatím látka vychází jako dobře tolerovaná s vhodným farmakokinetickým profilem a účinností.

Mipomersen se váže k mRNA pro apolipoprotein B a měl být určen k terapii familiární hypercholesterolemie. Účinnost léčiva je dobrá, bohužel nežádoucí účinky (steatóza jater, flu-like syndrom, kardiovaskulární příhody) byly příčinou zamítnutí žádosti o registraci v rámci EU v r. 2012. Několik dalších antisense terapeutik je ve fázi klinického hodnocení.

Další cílená terapeutika mohou kombinovat různé mechanismy – např. jsou k dispozici monoklonální protilátky s navázanými radionuklidy nebo kontrastními látkami používanými v nukleární medicíně a v zobrazovacích technikách. Ve fázi vývoje, preklinického testování nebo prvotních klinických hodnocení jsou rovněž další potenciální léčiva, jejichž mechanismus účinku je odlišný od všech výše jmenovaných. V oblasti onkologie se vývoj zaměřuje např. na specifické molekuly, které indukují apoptózu nádorových buněk nebo ovlivňují energetický metabolismus hypoxických nádorových buněk. Trendem je také vývoj tzv. **theranostik** – látek, které mají zároveň diagnostickou a zároveň terapeutickou funkci.

Kapitoly, ve kterých jsou uváděna léčiva cílené terapie, jsou 4.1. Antiastmatika, 5.8.2 Poruchy tvorby erytrocytů bez karence nutrientů, 8.7 Imunomodulancia, 9.6.4 Léčiva chronických hepatitid a další antivirotika, 12.8 Léčiva revmatoidních onemocnění a dny, 17 Léčiva používaná v oftalmologii.

11 Gynekologika, specifika farmakoterapie v graviditě

11.1 Uterotonika

Uterotonika jsou látky zvyšující tonus hladkého svalstva dělohy (myometria), které vyvolávají kontrakce dělohy. Terapeuticky jsou použitelné pro indukci nebo zesílení slabých kontrakcí dělohy. Lze je použít také pro umělé ukončení gravidity. Citlivost dělohy vůči endogenním kontrakčním stimulům se mění v závislosti na fázi menstruačního cyklu nebo gravidity. Podle charakteru vyvolaných kontrakcí lze uterotonika dělit do dvou skupin. První skupina, do které patří endogenní látky **oxytocin** a **prostaglandiny** vyvolávají pravidelné rytmické kontrakce. Druhá skupina představovaná **námelovými alkaloidy** způsobuje silné dlouhotrvající tonické kontrakce. Rozdíl v charakteru kontrakcí určuje i způsob klinického použití a kontraindikace jednotlivých látek.

Léčiva vyvolávající rytmické kontrakce

Oxytocin

Oxytocin je oktapeptid produkovaný neurohypofýzou. Stimuluje specifické receptory, které se nacházejí především v myometriu a prsní žláze. Počet receptorů pro oxytocin se významně zvyšuje v posledním trimestru gravidity. V terapeutických dávkách vyvolává pravidelné kontrakce dělohy, jejichž frekvence a síla závisí na aplikované dávce. Po vysokých dávkách indukuje permanentní kontrakce způsobující poruchy prokrvení dělohy, což může vést k poškození plodu až abortu.

Oxytocin je indikován k indukci porodu, ke stimulaci slabých stahů děložních, při porodu koncem pánevním, u hypotonií a atonií dělohy po porodu či potratu. Aplikuje se buď ve formě i.v. injekce nebo infúze, u císařského řezu může být podán přímo do myometria. Kontraindikacemi pro aplikaci jsou přecitlivělost, kefalopelvický nepoměr, hypertonické děložní kontrakce, hrozící ruptura dělohy nebo některé nepravidelné polohy plodu. Vzhledem ke slabým vazodilatačním účinkům oxytocinu je nejčastějším nežádoucím účinkem zvýšené poporodní krvácení.

Klinicky využitelný je i účinek na prsní žlázu, kde způsobuje kontrakce myoepiteliálních buněk a ejekci mléka. Pro podporu laktace se aplikuje oxytocin ve formě nosních kapek 5 minut před kojením. Stejný způsob podání lze použít i pro terapii premenstruální tenze provázené otoky a přírůstkem hmotnosti. V této indikaci se oxytocin aplikuje od 20. dne cyklu do 1. dne menstruace.

Prostaglandiny

Prostaglandiny (PG) jsou endogenní produkty metabolismu kyseliny arachidonové, které jsou produkovány enzymem cyklooxygenázou. V gynekologii a porodnictví jsou důležité $\text{PGF}_{2\alpha}$ a

PGE₂. Fyziologická role PGF_{2α} spočívá v ischemickém působení na endometrium, což se projeví jeho odloučením v průběhu menstruace. Podobně jako u oxytocinu se citlivost myometria vůči PG zvyšuje v průběhu gravidity, na druhou stranu se látky liší v tom, že PG mimo kontrakcí dělohy vyvolávají i zranění děložního hrdla.

V klinické praxi se používají synteticky připravené endogenní PG **dinoproston** (PGE₂), **dinoprost** (PGF_{2α}) k indukci porodu nebo jejich analoga **carboprost** (PGF_{2α}) a **misoprostol** (PGE₁) především k vyvolání potratu.

- **Dinoproston** je ve formě endocervikálního gelu nebo vaginálních tablet indikován u žen, které jsou v termínu porodu, k vyvolání zranění děložního hrdla a kontrakcí.
- **Dinoprost** vyvolává děložní stahy po 15. týdnu gestace. Je indikován pro terapeutický potrat při patologickém těhotenství nebo k indukci porodu. Podává se buď systémově i.v. nebo lokálně extra- i intraamniálně.
- **Carboprost** se podává buď intramuskulárně nebo intraamniálně v indikacích potrat, zamklý potrat a poporodní krvácení způsobené děložní atonií.
- **Misoprostol** se používá perorálně v kombinaci s antiprogestonem mifepristonem (podaným 36-48 h předem) k ukončení gravidity maximálně do 49 dní trvání amenorey. Uterotonický efekt misoprostolu vede k otevření děložního hrdla a vypuzení zbytků děložního obsahu.

Vzhledem k tomu, že PG se mimo kontrakcí dělohy podílejí i na řadě dalších fyziologických procesů, má jejich aplikace celou řadu nežádoucích účinků. Mezi velmi běžné komplikace terapie PG patří gastrointestinální potíže vyplývající ze zvýšení tonu hladké svaloviny GIT a zvýšení peristaltiky. Často bývá přítomno zvracení, průjem, nevolnosti a spazmy.

PGF_{2α} spolu s PGE₂ působí algogenně a jejich zvýšené hladiny vedou k bolestivé menstruaci, pro jejíž profylaxi lze tedy použít látky ze skupiny NSPZL (8.4.1 Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSPZL)). V uterotonické indikaci je také potřeba myslet na zvýšení bolestivosti po podání PG a tuto případně řešit podáním analgetik nebo anestetik jak v průběhu samotného porodu, tak i po něm.

Z dalších méně častých nežádoucích účinků lze zmínit přechodné zvýšení tělesné teploty a zvýšení tlaku krve v důsledku působení na hladkou svalovinu cév a navození vazokonstrikce. Působení na hladkou svalovinu bronchů může vyvolat bronchospasmus, proto je na místě zvýšená opatrnost u pacientek s astmatem. Nežádoucí účinky jsou častější a intenzivnější po systémové aplikaci PG.

Léčiva vyvolávající tonické kontrakce

Methylergometrin je derivát přírodního námelového alkaloidu ergometrinu s α_1 sympatomimetickými a serotonergními účinky. Po i.v. nebo i.m. aplikaci vyvolává kontrakce myometria a hladké svaloviny cév. V závislosti na dávce díky svým dopaminergním účinkům snižuje hladiny prolaktinu a tím pádem i množství produkovaného mléka u kojících matek.

Methylergometrin je indikován k zástavě poporodního krvácení a u děložní subinvoluce v šestinedělí u nekojících matek. Je kontraindikován k indukci porodu nebo podpoře děložních kontrakcí, použitý může být nejdříve ve 3. době porodní kvůli hrozícímu poškození plodu. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují nevolnosti, zvracení, hypertenze a palpitace.

11.2 Tokolytika

Tokolytika mají na myometrium opačný efekt než uterotonika a tedy snižují jeho tonus a brání kontrakcím. Využívají se především u chirurgických výkonů na gravidní děloze (císařský řez), k inhibici nadměrných kontrakcí dělohy ohrožujících plod (asfyxie) nebo k oddálení samotného porodu. Mechanismy účinku nepoužívanějších tokolytik spočívají ve stimulaci adrenergních β_2 receptorů – β_2 sympatomimetika nebo antagonizování přirozeného mediátoru kontrakce oxytocinu – atosiban. Mimo to jsou k dispozici i další léčiva, která mají tokolytickou aktivitu, ale jejich účinek je sporný nebo je jejich použití provázeno závažnými nežádoucími účinky, a proto se v klinické praxi v ČR nepoužívají. Mezi tyto látky patří inhibitory tvorby prostaglandinů – NSPZL a látky snižující koncentrace vápníku v myometriu – síran hořečnatý, blokátory Ca^{2+} kanálu.

U probíhajícího předčasného porodu lze vedle tokolytik podávat i **glukokortikoidy** k urychlení vyžrání plicní tkáně plodu a snížení rizika syndromu dechové tísně. Indikovány jsou pro použití u pacientek v rozmezí 26. a 34. týdne gravidity, u plodů s prokázanou plicní nezralostí i později. V této indikaci se používá krátkodobá terapie **betametazonem** (ve dvou dávkách s 24 h odstupem) nebo **dexametazonem** (4 dávky po 12h).

β_2 sympatomimetika

Hexoprenalin a ritodrin lze mimo častější terapeutické použití v terapii astmatu (viz 4.1.2 β_2 -sympatomimetika) použít i v tokolytické indikaci. Stimulací β_2 receptorů snižují nebo úplně zastavují kontrakce dělohy a to jak spontánní, tak i navozené oxytocinem. Při akutní tokolýze jsou betamimetika podávána v i.v. infúzi s možným počátečním i.v. bolusem. Pokud se neobjeví během 48 h žádné další stahy, může být pacientka dlouhodobě léčena p.o. tabletami s hexoprenalinem. Velmi častým nežádoucím účinkem po podání betamimetik je kardiální stimulace především u matky, která se projevuje nejčastěji zvýšením tepové frekvence, méně často extrasystolami nebo anginózními projevy.

Antagonisté oxytocinu

Atosiban je syntetický peptid, který je kompetitivním antagonistou oxytocinových receptorů. Aplikuje se i.v. ve formě bolusu následovaného infúzí. Nástup účinku je rychlý, do 10 minut od podání dochází k výraznému zmírnění kontrakcí. Je indikován k prevenci předčasného porodu u pacientek mezi 24. a 33. týdnem gravidity. Mezi nejčastější nežádoucí účinky řadíme nevolnosti, cefalgii nebo tachykardii. Na rozdíl od betamimetik má atosiban menší nežádoucí vliv na kardiovaskulární systém a proto je vhodný pro pacientky s kardiopatiemi, poruchami srdečního rytmu nebo diabetičky.

Ostatní

Hořčnaté soli

Síran hořčnatý a mléčnan hořčnatý snižují gradient vápníku a blokují ATPázu v hladké svalovině a tím působí snížení kontraktility. Síran se podává ve formě i.v. injekcí u akutních stavů, mléčnan p.o. spíše v profylaxi u pacientek se změnami na děložním hrdle bez zjištěné přítomnosti kontrakcí. Nežádoucí účinky jsou častější po i.v. aplikaci a zahrnují nauzeu, zvracení, zácpu, hypermagnezémii, hypokalcémii či hypotermii. Účinek hořčnatých solí pro akutní tokolýzu je však sporný.

Blokátory Ca²⁺ kanálu

Nifedipin a verapamil inhibicí vstupu vápenatých iontů do buněk myometria snižují jeho kontraktilitu. Hlavní indikací blokátorů Ca²⁺ kanálů jsou onemocnění kardiovaskulárního systému (5.1.2 Blokátory Ca²⁺ kanálů a 5.3 Antiarytmika), a tak i většina nežádoucích účinků vychází z jejich vlivu na tento systém. Nejčastěji dochází u pacientek k poklesu krevního tlaku vlivem vazodilatace, k závratím nebo reflexní tachykardii.

Nesteroidní protizánětlivé látky

Indometacin inhibuje cyklooxygenázu a snižuje množství produkovaných uterotonických prostaglandinů. Podobně jako ostatní NSPZL je dle SPC indometacin kontraindikován v 3. trimestru těhotenství. Mimo tokolytických účinků totiž způsobuje u novorozenců předčasný uzávěr *ductus arteriosus* a renální dysfunkci, u matky pak hrozí prodloužení krvácení v důsledku antiagregačního účinku.

Gestageny

Preventivní účinek u předčasného porodu mají gestageny, které snižují množství estrogenních receptorů a celkovou aktivitu dělohy. Nejčastěji se používá **progesteron** aplikovaný perorálně nebo intravaginálně. Gestageny nelze použít pro akutní tokolýzu. Další látkou s tokolytickým efektem, která je však pro klinické použití zcela nevhodná, je ethanol.

11.3 Terapie vulvovaginálních infekcí a dysmikrobií

Vulvovaginitidy patří mezi jedny z nejčastějších gynekologických onemocnění sexuálně aktivních žen. Důvodem jejich vzniku je většinou porucha ekosystému poševní mikroflóry. Ta je velice rozmanitá s výraznými interindividuálními rozdíly a nelze proto jednoznačně popsat „fyziologické“ mikrobiální osídlení. Některé stavy s přemnožením známých patogenů jsou dobře definovány a vedou ke klinickým projevům vulvovaginitid, naproti tomu u řady žen se objevují potíže, aniž by bylo možné jednoznačně určit jejich mikrobiálního původce.

Obecně jsou projevy vulvovaginálních infekcí a dysmikrobií popisovány termínem **vulvovaginální dyskomfort**. Častými symptomy jsou kromě subjektivně nepříjemných pocitů i výtok, svědění či dyspareunie (nepříjemné až bolestivé pocity při souloži).

Z klinického hlediska se jedná o nezávažná lokální onemocnění, která jsou však pro pacientky subjektivně velmi nepříjemná a vyžadují proto rychlý terapeutický zásah. Problematická pro farmakoterapii bývá častá nejasná etiologie a recidiva onemocnění. Zvláštní důraz je potřeba klást na terapii onemocnění v graviditě.

Dle původců lze onemocnění rozdělit na bakteriální, virové, kvasinkové nebo parazitární. Kromě infekčních agens může být onemocnění vyvolané i například mechanickým drážděním, může se jednat o neadekvátní imunitní odpověď (alergický původ) a v řadě případů není konkrétní etiologické agens známo. V dalším textu jsou uvedeny nejčastější typy dysmikrobií s jasným etiologickým agens a jejich terapie. Podrobné informace o jednotlivých léčivech jsou v kapitolách 7.8 Pohlavní hormony a 9 Antiinfekční látky.

11.3.1 Trichomoniáza

Onemocnění způsobuje prvok *Trichomonas vaginalis*, který je v prostředí poševní mikroflóry patogenní. Parazit je pohlavně přenosný, žije výhradně v epitelu močové trubice, pochvy a prostaty člověka. U mužů je kolonizace močové trubice a prostaty většinou asymptomatická. Infekce u ženy se projevuje v akutní fázi hojným zpěněným výtokem, chronické stádium nemoci může být asymptomatické. K úspěšné terapii je vždy potřeba léčit ženu a všechny její sexuální partnery. Lokální terapie je neúčinná, protože parazit přežívá v močové trubici. Z léčiv se podávají **nitroimidazolová antibiotika například metronidazol** perorálně. U gravidních žen v 1. trimestru se volí většinou pouze lokální terapie.

11.3.2 Bakteriální vaginóza

Je nezápřítlivé onemocnění způsobené dysbalancí přirozené poševní mikroflóry. Většinou dochází k poklesu počtu laktobacilů a pomnožení anaerobních bakterií typu *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii* nebo *Atopobium vaginae*. Bakteriální vaginóza je nejčastější

diagnózou spojenou s vaginálním dyskomfortem a vyskytuje se u 40-50 % žen s výtokem. Léčba zahrnuje **metronidazol** perorálně po dobu 7 dní nebo lokálně. Alternativně, zejména u gravidních ve 2. a 3. trimestru, lze použít i **klindamycin** per os nebo lokálně. U nejisté diagnózy volíme terapii směsnými preparáty s obsahem **mikonazolu a metronidazolu** nebo **nystatinu a nifuratelu** v lékových formách pro systémové i lokální podání. Preventivně proti častým recidivám lze použít výplachy **benzylaminem**, ev. zavádění **vaginálních laktobacilů**. Zvážit je rovněž možné aplikaci **kyseliny askorbové**, její terapeutický přínos je ale dosud nejasný.

11.3.3 Mykotická vulvovaginitida

Při přemnožení kvasinek (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* nebo *C. krusei*), které jsou běžnou součástí poševní mikroflóry, vzniká lokální mykotické onemocnění. Zvýšená pravděpodobnost vzniku je spojena s graviditou, hormonální dysbalancí včetně diabetu a u imunosuprimovaných pacientek. Typickými symptomy jsou svědění (pálení) zevních rodidel a hustý bílý „tvarohovitý“ výtok. Často bývá kandidóza spojena i s bakteriální dysmikrobií. V terapii používáme antimykotika ze skupiny azolů:

- **Lokálně** se užívají **klotrimazol, ekonazol, fentikonazol, oxikonazol, ketokonazol a mikonazol**. Tato léčiva se mohou podávat pouze se zvýšenou opatrností v 1. trimestru gravidity.
- **Systémově** se podává např. **itrakonazol nebo flukonazol**
 - v případě rozsáhlých postižení
 - u imunosuprimovaných pacientek
 - u recidivujících kandidóz, kdy se podává systémové antimykotikum 1× měsíčně před očekávanou menstruací po dobu 6 měsíců

Bez omezení u těhotných lze použít lokálně **natamycin nebo nystatin**, které se nevstřebávají z místa aplikace. Tato léčiva by se neměla kombinovat s azolovými antimykotiky. Z kombinovaných přípravků pro terapii smíšených infekcí lze použít kombinace **nifuratel + nystatin** nebo **nystatin+neomycin+bacitracin**. U těhotných a jako prevence recidiv lze potom použít vaginální globule s obsahem **tetraboritanu sodného**.

11.3.4 Laktobacilóza

Onemocnění je svými příznaky velmi podobné mykóze a bez mikroskopického vyšetření je lze snadno zaměnit. Vzniká přemnožením vláknitých forem laktobacilů. Antimykotická terapie je neúčinná, je nutno použít širokospektrá penicilinová antibiotika **amoxicilin, ampicilin** v případě nesnášenlivosti lze alternativně použít **doxycyklin** nebo **klindamycin**.

11.3.5 Aerobní vulvovaginitida

Onemocnění vyvolané přemnožením aerobních bakterií (*E. coli*, streptokoky skupiny B, enterokoky) je charakteristické typickým hustým žlutým až smetanovým zápachajícím výtokem. Aerobní vaginitida je jednou z možných příčin předčasného odtoku plodové vody.

V graviditě se proto provádí screeningové vyšetření (35. - 37. týden těhotenství) na přítomnost streptokoků skupiny B a při pozitivním výsledku se léčí i asymptomatické ženy:

- Pokud má gravidní žena příznaky aerobní vaginózy, podává se antepartálně (v období před porodem) **klindamycin** per os nebo lokálně.
- Asymptomatické ženy jsou zaléčeny intrapartálně (nejlépe 4 hod před 2. dobou porodní) i.v. podáním **klindamycinu** nebo **penicilinu**.

U podezření na smíšený typ infekce volíme opět kombinované preparáty s obsahem **nifuratelu a nystatinu** nebo **neomycin+bacitracin+nystatin**.

11.3.6 Herpes genitalis

Původcem onemocnění jsou DNA viry ze skupiny *Herpes simplex* virů (HSV1, HSV2). Symptomatologie je rozdílná u primoinfektů a u recidiv, které jsou časté díky přežívání viru v nervových gangliích:

- u primoinfektů dochází k výsevu drobných velmi bolestivých puchýřků s dobou hojení 2-3 týdny
- recidivy mají symptomy stejné, ale doba jejich trvání je kratší, většinou okolo 7 dní, a symptomy mírnější

Tak jako u jiných herpetických onemocnění lze v terapii použít antivirotika (**aciklovir, valaciklovir**), přednostně per os. Úspěšnost terapie závisí na včasné aplikaci léku, pokud možno ještě v prodromálním stádiu nemoci. Po plném rozvinutí nemoci s jeho klinickými projevy má jak systémová, tak zejména lokální antivirotická terapie minimální účinnost. U pacientek s častou recidivou onemocnění se přistupuje k profylaktickému podávání acikloviru.

Problematické jsou herpetické infekce v těhotenství, vzhledem k možnému přenosu onemocnění na dítě. V případě herpetického výsevu je proto indikován k ukončení porodu císařský řez. Aciklovir není teratogenní a lze jej podávat i gravidním ženám. Vhodným doplňkem k mírnění bolestivosti herpetických výsevů jsou **lokálně aplikovaná anestetika**, popřípadě **antiseptické oplachy**.

11.3.7 Atrofická vaginitida

Jedním z důležitých faktorů pro udržení rovnováhy mikrobiálního poševního ekosystému je stav sliznice. V prepubertálním a postmenopauzálním období stejně jako u kojících matek dochází ke snížení produkce estrogenů, což vede ke změnám i na vaginální sliznici. Sliznice jsou „křehčí“, snáze dochází k poranění a krvácení, zvyšuje se poševní pH a je i zvýšené riziko infekce.

Preventivně se substitučně dodávají estrogenu většinou ve formě vaginálních přípravků s obsahem **estradiolu**, **estriolu** nebo kombinací estriolu a **laktobacilů**. Pro prevenci poranění sliznice a snížení rizika infekce lze preventivně aplikovat i přípravky s obsahem **kyseliny hyaluronové**.

11.3.8 Ostatní příčiny vulvovaginálního dyskomfortu

Mezi další příčiny vulvovaginálního dyskomfortu patří řada onemocnění s poměrně nejasnou etiologií. Patří sem například alergická či psychosomatická vulvovaginitida, vestibulitida, nebo kožní nemoci vulvy. Cervikální karcinom může být také zdrojem výtoku. Problémem zde může být samoléčení pacientek domnívajících se, že je výtok jiné etiologie, a odkládání návštěvy gynekologa a pravidelných cytologických vyšetření.

11.4 Speciální farmakoterapie v těhotenství a při kojení

Během těhotenství se v organismu matky objevuje celá řada změn a je nutné počítat s tím, že se mění i farmakokinetické parametry (např. je vyšší distribuční objem) a hladiny hormonů. V případě nutnosti použití farmak se v těhotenství doporučuje pokud možno monoterapie a použití osvědčených léků, u kterých existuje dostatek údajů o jejich bezpečnostním profilu.

Potenciální rizika při kojení ovlivňují čtyři aspekty: množství látky, kterou dítě v mléce přijímá, farmakokinetika látky v organismu dítěte, bezpečnostní profil látky a stav dítěte.

V období kojení je vhodné podávat léky tak, aby dítě pokud možno nepilo v časovém úseku, kdy se v mléce nachází maximální koncentrace látky, tzn. nejčastěji 1 – 3 hodiny po perorálním podání, nicméně existuje mnoho výjimek (např. po p.o. podání amoxicilinu se nejvyšší koncentrace objeví v mléce 4 – 6 hodin po aplikaci). Znalost farmakokinetických údajů o konkrétních lécích nám napoví, do jaké míry látky přestupují do mateřského mléka, jak velká je pravděpodobnost vstřebání v GIT dítěte, případně zda existuje riziko kumulace léku v těle dítěte. Protože mléko je mírně kyslejší než plazma, slabě zásadité látky (např. nikotin) mohou dosahovat v mléce vyšších koncentrací než v plazmě matky.

V této kapitole je probrán pouze přehled léčiv užívaných ve vybraných indikacích během těhotenství nebo kojení. Podrobnější charakteristika jednotlivých účinných látek je rozebrána v příslušných speciálních kapitolách (3.1 Psychofarmaka, 5.1 Antihypertenziva, 6.4 Antiemetika, 7.1 Terapie diabetu a 7.2 Terapie dyslipidemií, další obecné informace o specifikách farmakologie v dětském věku a těhotenství jsou v kapitole 1.5.1 Faktory ovlivňující účinek léčiv).

11.4.1 Anxiolytika a hypnosedativa

Vlastní těhotenství může být pro ženu výrazným zdrojem úzkosti (např. jako důsledek strachu z porodu nebo porodních bolestí) a zároveň v těhotenství trpí většina žen poruchami spánku. Pokud je to možné, měla by být hlavní součástí léčby režimová opatření. Jestliže tato opatření nejsou účinná, je možné jako hypnotikum použít **zolpidem**. Ke zvládnutí úzkosti mohou být indikována **antidepresiva ze skupiny SSRI**.

Použití klasických **benzodiazepinů** (ať již jako anxiolytik nebo hypnosedativ) by mělo být pouze výjimečné a v žádném případě by k němu nemělo dojít během třetího trimestru, neboť by u plodu mohla vzniknout závislost. Benzodiazepiny také zvyšují riziko vrozených vad. Pokud je to zcela nezbytné, z benzodiazepinů se používají přednostně krátkodobě působící látky např. alprazolam a oxazepam, lorazepam nebo klonazepam a to pouze pro krátkodobou terapii. Při kojení jsou benzodiazepiny relativně bezpečné vzhledem k nižšímu poměru hladin v mléce vůči hladinám v plazmě. Nicméně, u kojenců, z nichž někteří mají narušenou schopnost

metabolizovat benzodiazepiny, existuje riziko sedace, případně poruch krmení i při použití nízkých dávek.

Z fytofarmak je možné doporučit **meduňku**. Fytofarmaka jsou většinou laickou veřejností vnímána jako zcela bezpečná a „přírodní“, přesto další léčivé rostliny používané pro tyto indikace jako třezalka, chmel nebo kozlík nejsou během těhotenství vhodné, neboť není k dispozici jejich bezpečnostní profil. Jako alternativu lze zmínit využití homeopatik, avšak ani u těchto přípravků nemáme často k dispozici spolehlivé údaje o jejich účinnosti ani bezpečnosti.

11.4.2 Antiemetika

Nevolnost a zvracení se v těhotenství vyskytuje u 60 – 80 % žen, nejčastější je v prvním trimestru. Za normální považujeme četnost těchto příznaků 1 – 2x denně. Terapeutická opatření se doporučují při častém a úporném zvracení (hyperemesis gravidarum).

Z volně prodejných přípravků je možné použít **vitamin B6**, popřípadě **zázvor**.

Z léků vázaných na lékařský předpis je po zvážení rizik a prospěchu jako antiemetik možné použít antagonisty dopaminových D₂ receptorů. Nejčastěji se užívá **thiethylperazin**, méně často haloperidol a metoklopramid. Metoklopramid není vhodný pro dlouhodobé podávání a při podání ve III. trimestru mohou být u novorozence pozorovány extrapyramidové příznaky.

Zvažováno je také použití antagonisty neurokininových receptorů aprepitantu, který je ale velmi finančně nákladný a vzhledem k tomu, že jde o relativně nové léčivo, jsou údaje o jeho bezpečnosti v těhotenství zatím nedostatečné. Žádné z výše uvedených léčiv není přímo indikované k terapii hyperemesis gravidarum a používají se tak tzv. off-label.

11.4.3 Farmakoterapie hypertenze a dyslipidemie

Hypertenze

Farmakoterapie je na místě u těhotných žen s hypertenzí, jestliže hodnota diastolického tlaku přesahuje 100 mmHg. Hypertenze diagnostikovaná před graviditou by po otěhotnění měla být léčena stejně jako před těhotenstvím. Výjimku tvoří podávání látek ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS) - inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (např. enalapril, kaptopril, lisinopril, ramipril), receptorových antagonistů angiotenzinu II (AT₁-blokátory, sartany) a kirenů (inhibitorů reninu). Látky z těchto skupin jsou v průběhu gravidity kontraindikovány kvůli riziku malformací plodu.

U mírné hypertenze je lékem volby **metyldopa** (selektivní agonista α_2 receptorů) nebo **labetalol** (smíšený antagonist α / β receptorů). Metyldopa je obecně považována za nejvhodnější

antihypertenzivum pro těhotné ženy, protože nemá teratogenní účinky na plod a je obvykle dobře snášena matkou. Jestliže však hypertenze přetrvává i do období kojení, je nutné zvolit jiné léčivo. Lékem druhé volby je selektivní antagonist β_1 receptorů (beta-blokátor) **metoprolol** (zejména v pozdější fázi těhotenství), který nemá teratogenní účinky a neovlivňuje krevní oběh plodu. Dále je možné použít blokátory kalciových kanálů (**nifedipin**), nesmí však dojít k jejich současnému podání s magnezium sulfátem, protože by v důsledku synergického působení mohl vzniknout závažný pokles krevního tlaku.

Všechna antihypertenziva, která užívá matka, se vylučují do mateřského mléka, přičemž většina z nich se zde nachází ve velmi nízkých koncentracích. Výjimku tvoří beta blokátory a blokátor kalciových kanálů nifedipin, které se v mléce vyskytují v podobných hladinách jako v plazmě matky. V případě používání beta blokátorů je nutné monitorovat srdeční frekvenci jak u matky, tak u novorozence a eventuálně je na místě snížení dávky nebo změna léčiva.

Dyslipidemie

Dyslipidemie představují skupinu metabolických onemocnění, jejichž typickým rysem je chorobná změna plazmatického lipidového spektra. Jsou jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů při vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Jediná hypolipidemika používaná k terapii hyperlipoproteinémie v těhotenství a při kojení jsou vzhledem k minimálním systémovým nežádoucím účinkům **pryskyřice** (sekvestranty žlučových kyselin). Pryskyřice blokují enterohepatální oběh žlučových kyselin. Proto se zvyšuje jejich syntéza, přičemž cholesterol nezbytný pro jejich tvorbu je ve zvýšené míře vychytáván z plazmy.

11.4.4 Farmakoterapie diabetu mellitu

Ženy trpící diabetem by měly svou graviditu vhodně naplánovat tak, aby jejich těhotenství probíhalo v kompenzovaném stavu. Mírnější diabetes je obvykle možné korigovat přiměřenou dietou. Glykémie by u těhotné ženy neměla na lačno přesáhnout hodnotu 5,6 mmol/l, hodinu po jídle by měla být méně než 7,7 mmol/l a dvě hodiny po jídle méně než 6,6 mmol/l. Nedostatečně kompenzovaný diabetes může mít za následek poškození placenty, tvorbu ketolátek a případně až teratogenní účinek. Gravidita žen trpících diabetem je vždy riziková jak pro matku, tak pro plod.

Pro terapii preexistujícího diabetu 1. typu v graviditě je možné **použít lidské inzuliny a inzulínová analoga** (zejména krátkodobá). Běžnou praxí je používání inzulínových pump. Ve druhé polovině těhotenství potřeba inzulínu vzrůstá kvůli inzulínové rezistenci trvající až do porodu. Jestliže žena trpí již před otěhotněním diabetem 2. typu a je léčena perorálními antibiotiky, je nutné převést ji počátkem gravidity na léčbu kombinací krátkodobě a dlouhodobě účinkujícími inzulíny. Perorální antidiabetika nejsou v těhotenství vhodným způsobem léčby.

V průběhu těhotenství fyziologicky dochází ke zvýšení hladiny estrogenů, progesteronu a glukokortikoidů, které zvyšují glykémii. Kromě toho se v krvi objeví placentární laktogen, který antagonizuje účinky inzulínu. U některých žen tento stav vyústí v hyperglykémii a tento stav se označuje jako **gestační diabetes** (těhotenská cukrovka). Gestační diabetes komplikuje v průměru 4 % těhotenství. Při terapii je nejprve nezbytná změna stravovacího režimu a omezení příjmu sacharidů. Dietní opatření umožní udržení normoglykémie u 70 – 80 % žen. U zbývajících pacientek se používá většinou terapie inzulínem (lidský inzulín nebo inzulínová analoga).

12 Léčiva ovlivňující funkci pohybové soustavy

12.1 Myorelaxancia

Myorelaxancia jsou léčiva snižující tonus (napětí) příčně pruhovaných kosterních svalů. Používají se pro mírnění patologicky zvýšeného tonu – spazmů, doprovázejících některá onemocnění jako je například lumbago (lidově ústřel, houser), nebo pro snížení fyziologického tonu kosterního svalstva zejména v anesteziologii. Podle mechanismu účinku se dělí na **periferně** působící látky, které interferují s neurotransmisí na úrovni nervosvalové ploténky nebo ovlivňují koncentraci vápníku v myocytu, a na **centrálně** účinkující látky působící na úrovni CNS.

Centrální myorelaxancia

Centrální myorelaxancia tlumí mono- a polysynaptické reflexy v mozku a míše. Působí zejména na GABAergní neurotransmisí, čímž inhibují vznik akčních potenciálů na nervových vláknech. Používají se zejména u vertebrogenních syndromů, u neurogenních spazmů (po encefalitidách, meningitidách, nádorech, cévních příhodách, u roztroušené sklerózy).

Mezi nejčastěji používané látky patří **orfenadrin**, který je kombinován společně s diklofenakem (kapitola 8.4.1 Nesteroidní protzánětlivá léčiva (NSPZL) v infuzním roztoku podávaném při terapii vertebrogenních syndromů. Orfenadrin snižuje pouze patologicky zvýšený tonus kosterního svalstva, na fyziologické napětí nemá toto léčivo žádný vliv.

Další používanou látkou je **tolperison**. Strukturou je velmi podobný lidokainu (kapitola 8.1 Lokální anestetika) a stejně jako lidokain snižuje elektrickou aktivitu motorických neuronů. Je indikován pro terapii spasticity po cévních mozkových příhodách.

Baklofen – derivát GABA, působí také antinocicepčně a snižuje bolestivost spazmů, mezi jeho časté nežádoucí účinky patří sedace a somnolence (spavost).

Mezi další centrální myorelaxancia patří **mefenoxalon**, **tizanidin**, **thiokolchikosid** nebo benzodiazepinový derivát **tetrazepam**, který může způsobit závažné kožní reakce, a proto je jeho používání v současné době omezeno.

Periferní myorelaxancia

Periferní myorelaxancia většinou interferují s přenosem vzruchu z motorických nervových vláken na nervosvalové ploténce. Podle způsobu jakým k tomu dochází, dělíme látky na depolarizující a nedepolarizující periferní myorelaxancia.

Depolarizující myorelaxancia

Depolarizující látky, mezi které řadíme **suxamethonium** (syn. **sukcynylcholin**), jsou analoga acetylcholinu. Stejně jako acetylcholin se vážou na nikotinové receptory nervosvalové ploténky a způsobují depolarizaci membrány, což vede ke svalové kontrakci. Proto po aplikaci těchto látek můžeme u pacienta pozorovat svalové záškuby. Na rozdíl od acetylcholinu však disociují z nikotinových receptorů pomaleji a nejsou substrátem pro acetylcholinesterázu, zůstávají tedy ve vazbě na nikotinový receptor nervosvalové ploténky po nefyziologicky dlouhou dobu a brání jejímu zotavení. Počáteční svalová kontrakce je po snížení intracelulární koncentrace vápníku vystřídána relaxací.

Suxamethonium se používá jako svalové relaxans v rámci celkové anestezie nebo pro usnadnění endotracheální intubace. Nástup účinku suxamethonia je velmi rychlý (do 1 minuty) a délka účinku je krátká, do 3-6 minut. Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem suxamethonia je **maligní hypertermie**, která vzniká v důsledku masivního uvolnění vápníku ze sarkoplazmatického retikula. Jedná se o neočekávanou geneticky podmíněnou reakci, projevující se ztuhlostí svalstva, horečkou a metabolickou acidózou. Nejčastěji je vyvolána kombinací suxamethonia s inhalačními anestetiky a nastupuje během minut.

Nedepolarizující myorelaxancia

Nedepolarizující myorelaxancia působí jako kompetitivní antagonisté nikotinových receptorů na nervosvalové ploténce, a proto depolarizaci nevyvolávají. Indikace jsou podobné jako u depolarizujících látek, rozdíl je v rychlosti nástupu účinku, která je o něco pomalejší (do 5 minut) a v délce účinku (od 15 do 90 minut). Jsou proto vhodné pro delší chirurgické zákroky nebo pro myorelaxaci u pacientů napojených na plicní ventilaci.

Jejich typickým nežádoucím účinkem je přílišná svalová relaxace po předávkování nebo interakci s léčivými potencujícími jejich účinek, což může u pacienta vést až ke svalové paralýze nebo prodloužení neuromuskulárního bloku přesahující potřebný časový interval. Častým nežádoucím účinkem je také bolestivost v místě vpichu a hypersenzitivní reakce související se schopností těchto látek uvolňovat histamin.

Typickými zástupci jsou **vecuronium**, **rocuronium**, **pipecuronium**, **atracurium**, **mivakurium** nebo **cisatracurium**.

Obrovskou výhodou nedepolarizujících myorelaxancií je možnost přerušit jejich účinek podáním **inhibitorů acetylcholinesterázy** (2.2.1 Cholinomimetika). U rocuronia a vecuronia lze účinek přerušit aplikací cykloextrinové látky **sugammadex**, která tvoří s těmito myorelaxanciemi neaktivní komplexy.

Dantrolen

Specifické postavení mezi periferně působícími myorelaxancií má dantrolen. Na rozdíl od předchozí skupiny látek neovlivňuje neuromuskulární přenos, ale snižuje uvolňování vápenatých iontů ze sarkoplazmatického retikula a tím snižuje svalovou kontraktilitu. Jeho jedinou indikací je **maligní hypertermie**.

Botulotoxin

V některých specifických indikacích (dystonie, blefarospasmus, hemifaciální spasmus) se používá také botulotoxin, známější především pro jeho použití proti mimickým vráskám. Po injekčním podání blokuje botulotoxin uvolňování acetylcholinu z presynaptických zakončení. Klinické projevy se objevují až 2-3 dny po aplikaci a přetrvávají i 5-6 týdnů.

12.2 Farmakoterapie Parkinsonovy choroby

Parkinsonova choroba je degenerativní onemocnění mozku spojené s odumíráním dopaminergních neuronů v *substantia nigra*, které vede k deficitu dopaminu. Příznaky se začínají objevovat až při zániku asi 50 % neuronů a zpočátku jsou nespecifické (poruchy pozornosti, únavnost, depresivní ladění apod.). Při progresi onemocnění se začínají projevovat typické symptomy jako klidový třes končetin, zvýšený svalový tonus a rigidita, posturální poruchy a dyskineze. U nemocných je omezen rozsah vykonávaných pohybů, hybnost je zpomalena a vyskytuje se porucha iniciace pohybu.

Typický pacient s Parkinsonovou chorobou prodělá změnu chůze (šouravá, krátké kroky), grafomotoriky (zmenšení písma) a mimiky (téměř vymizení). Z hlediska pádů je významná také porucha udržení těžiště a náhlé pohybové blokády (akineze). Počáteční stádia dobře reagují na farmakoterapii, s progresí onemocnění a dlouhotrvajícím podáváním antiparkinsonik ale souvisí nástup pozdních dyskinezí (tzv. on-off fluktuace pohybu, noční akineze, ranní ztuhlost a křeče prstů) a psychiatrických příznaků (kognitivní deficit, psychotické projevy související s podávanou medikací).

V terapii Parkinsonovy choroby se využívají čtyři základní strategie:

- **Substituce** chybějícího dopaminu levodopou
- Podání **agonistů** dopaminových receptorů
- **Inhibice odbourávání** dopaminu v CNS inhibitory MAO-B
- **Náprava nerovnováhy** mezi dopaminem a acetylcholinem anticholinergiky

12.2.1 Substituce chybějícího dopaminu

Lékem volby je u většiny pacientů **levodopa** (L-DOPA). Je to proléčivo, které se podává nalačno několikrát denně (3-6×) p.o. ve formě enterosolventních tablet nebo také jako tablety s prodlouženým účinkem (dávka na noc). Pacienti, kteří trpí poruchou polykání, mohou léčivo přijímat perkutánní duodenální sondou za pomoci speciální pumpy.

Levodopa rychle ulevuje od dyskinetických příznaků. DOPA-dekarboxylázou se přeměňuje na dopamin, účinná je ale přeměna pouze v CNS, protože dopamin vzniklý na periférii nemůže prostupovat hematoencefalickou bariérou a je příčinou gastrointestinálních (zvracení, průjmy, exacerbace žaludečních vředů) a kardiovaskulárních nežádoucích účinků léčiva (palpitace, hypertenze, ortostatická hypotenze). Na periférii je levodopa dále odbourávána COMT (catechol-*O*-methyltransferázou) a minoritně také MAO B (monoaminoxidázou B). Je tedy třeba podání vysokých dávek levodopy, aby byla zajištěna dostatečná dávka v CNS, nebo je levodopa podávána v kombinaci s dalšími léčivy.

Karbidopa a **benserazid** jsou inhibitory DOPA-dekarboxylázy na periférii, **entakapon** a **tolkapon** jsou inhibitory COMT. Tyto látky zvyšují koncentraci levodopy v CNS, zabraňují periferním nežádoucím účinkům a umožňují snížit podávané dávky levodopy. Dávku léčiva je potřeba pomalu vytitrovat.

Kromě výše zmíněných nežádoucích účinků se mohou vyskytnout také psychiatrické obtíže (halucinace a bludy, neklid, úzkost, agresivita, závislostní a nutkavé jednání, hypersexualita apod.) Z hlediska těchto nežádoucích účinků je ale levodopa bezpečnější než agonisté dopaminu. Při dlouhodobé terapii levodopou dochází často k efektu wearing-off, tedy rychlému odeznění účinku dávky. Řešením je zvýšení dávky, zvýšení frekvence dávkování nebo přidání inhibitoru COMT.

12.2.2 Podání agonistů dopaminových receptorů

Další možností terapie Parkinsonovy choroby je podání agonistů dopaminových receptorů. Při dlouhodobé terapii mají nižší riziko vzniku pozdních poruch hybnosti, jejich užívání je ale spojeno s vyšším rizikem psychiatrických komplikací a často se u pacientů vyskytuje také imperativní usínání (tzv. sleep attacks). Skupina ergolinových agonistů dopaminu byla odvozena od námelových alkaloidů (viz 2.1.2.2 Sympatolytika – α).

Bromokriptin a **dihydroergokriptin** jsou agonisté D₂ receptorů a antagonisté D₁ receptorů. Je třeba je podávat ve vysokých dávkách. Dihydroergokriptin má dlouhý biologický poločas a tak hrozí kumulace léčiva. **Pergolid** je agonista D₁, D₂ i D₃ receptorů a je nejužívanějším ergolinovým antiparkinsonikem.

Závažným nežádoucím účinkem ergolinových derivátů jsou fibrotické změny kardiálních chlopní, plic a dalších orgánů. Kvůli tomuto riziku je dávána přednost non-ergolinovým agonistům dopaminových receptorů. Využívá se především **ropinirol**, agonista D₂ a D₃ receptorů s nízkým rizikem psychiatrických nežádoucích účinků. Podává se v lékové formě s prodlouženým uvolňováním 1× denně. K dispozici je také **pramipexol** (agonista D₁ a D₂ receptorů) a **rotigotin** (agonista D₂ a D₃ receptorů), který se aplikuje jako transdermální terapeutický systém (TTS, náplast s léčivem).

12.2.3 Inhibice odbourávání dopaminu v CNS

V počáteční fázi onemocnění je možné podat p.o. **selegilin**, inhibitor MAO B. Tento enzym se vyskytuje především v CNS, malý podíl je také na periférii, a odbourává dopamin na neúčinné metabolity. Ve srovnání s předchozími skupinami léčiv přináší selegilin pouze mírný účinek, za vyššího rizika psychiatrických nežádoucích účinků. Komplikuje také léčbu přidružené deprese, protože se obtížně kombinuje s antidepresivy. Jeho výhodou ale je, že při nasazení

v počátcích onemocnění oddaluje nutnost nasazení levodopy. Později je možné ho s levodopou také kombinovat a snížit tak potřebnou dávku levodopy. Z nežádoucích účinků se vyskytuje nauzea, posturální hypotenze, nespavost, bradykardie, sucho v ústech a retence moči. Výhodnější se jeví derivát **rasagilin**, který má nižší riziko nežádoucích účinků.

12.2.4 Náprava nerovnováhy mezi dopaminem a acetylcholinem

Při nedostatku dopaminu ve striatu se rovnováha posunuje ve prospěch acetylcholinu, kterého je tak relativní nadbytek. Tato dysbalance přispívá k projevům Parkinsonovy choroby. Podáním anticholinergik se stav upravuje, nejsou ale vhodné pro starší pacienty a pro dlouhodobou terapii. Při jejich užívání se vyskytují anticholinergní nežádoucí účinky jako jsou sucho v ústech, suchost sliznic, zácpa a retence moči, ale také centrální nežádoucí účinky, např. zmatenost a kognitivní deficit. Využívají se tedy pouze u mladších pacientů bez kognitivních obtíží jako adjuvatní léčiva.

Mezi zástupce patří **biperiden**, **procyklidin** a amantadin. **Amantadin** je původně protichřipkové antivirotikum, které ale působí rovněž anticholinergně a antiglutamatergě. V terapii Parkinsonovy choroby se využívá především ve formě opakovaných i.v. infuzí v pokročilém stádiu onemocnění ke zmírnění akutních dyskinetických potíží.

Při vyčerpání všech farmakoterapeutických možností je u pacientů bez kognitivního deficitu možné provést neurochirurgická řešení, např. hlubokou mozkovou stimulaci, která zmírňuje motorické příznaky onemocnění.

12.3 Polékové extrapyramidové syndromy a iatrogenní parkinsonismus

Abnormální reakce dopaminergního systému může provázet jak některá onemocnění (Parkinsonova choroba, dyskineze u dalších neurologických onemocnění), tak farmakoterapii různých onemocnění. Rizikovou skupinu v obecné rovině tvoří především děti a senioři, problematická je dlouhodobá aplikace léčiv. Rizikovými látkami jsou například:

- klasická antipsychotika (neuroleptika) – chlorpromazin, levopromazin, prochlorperazin, perfenazin, haloperidol a další
- H₁-antihistaminika 1. generace – thiethylperazin, prometazin
- prokinetika – metoklopramid
- starší antihypertenziva – reserpin, α -methyldopa
- antivertiginóza – cinnarizin, flunarizin
- antiepileptika – fenytoin, karbamazepin
- antidepresiva – tricyklická AD, trazodon
- centrální myorelaxans baklofen

Tato léčiva ovlivňují dopaminergní transmissi převážně přímou bloádou receptorů pro dopamin v určitých částech CNS. Projevy polékových extrapyramidových syndromů lze rozlišit do čtyř skupin: akutní dystonie, akutní akatizie, tarditivní dyskineze a polékový parkinsonismus.

Akutní dystonie a akutní akatizie vznikají na podobném mechanismu – způsobuje je nerovnováha dopaminu a acetylcholinu v různých centrech CNS. Postižení jsou spíše mladší pacienti. Dystonie se vyskytuje až u 40 % pacientů, kteří užívají klasická antipsychotika a manifestuje se především v oblasti hlavy a krku jako trismus, retrocollis, poruchy hybnosti očí, jazyka apod., končetiny většinou zůstávají nezasázeny. Akatizie je méně častá, projevuje se stereotypními pohyby, nutkavým chováním, motorickým i psychickým neklidem nemocných. Farmakoterapeutickým řešením akutní dystonie a akutní akatizie je především postupný přechod na **bezpečnější antipsychotikum** (např. ze skupiny atypických antipsychotik). Aplikována jsou **anticholinergika** akutně i.v. a postupně p.o., ev. benzodiazepiny.

Tarditivní dyskineze se od dvou předchozích stavů odlišuje. Je způsobena up-regulací D₂ receptorů na podkladě chronické blokády těchto receptorů rizikovým léčivem a dále hyperaktivitou noradrenergí a GABAergní transmise v bazálních gangliích. Rizikovou skupinou jsou spíše starší pacienti. Asi 15-20 % pacientů užívajících dlouhodobě antipsychotika trpí oro-buko-liguální choreou (neovladatelnými stereotypními pohyby jazyka,

rtů, čelistí, žvýkavými pohyby, grimasami). Stav je zhoršen, pokud pacient zároveň užívá anticholinergika – ta je nutno postupně pomalu vysadit. Dále je potřeba převést pacienta na **bezpečnější antipsychotikum**. Pokud jsou pohyby nezvladatelné a znemožňují pacientovi běžný život, je ev. možné aplikovat **i.m. botulotoxin A**. Terapii lze dále doplnit **benzodiazepiny, β -blokátory, příp. blokátory Ca^{2+} -kanálů**.

Polékový parkinsonismus je způsoben postižením dopaminergního systému v *substantia nigra*. Nejčastěji vzniká následkem dlouhodobého užívání antipsychotik, ale může vzniknout také po otravě metanolem nebo oxidem uhelnatým. Terapií je postupný převod pacienta na **bezpečnější antipsychotikum**, pokud je pacient užívá, a léčba **antiparkinsoniky** (viz podkapitola Farmakoterapie Parkinsonovy choroby).

12.4 Farmakoterapie choreatických dyskinezií

Choreatické dyskineze jsou neovladatelné rychlé, nepravidelné svalové pohyby, které mohou mít řadu různých příčin. Kromě výše zmíněných polékových postižení, např. iatrogenního parkinsonismu a Parkinsonovy choroby jsou to dále např. dědičné onemocnění Huntingtonova chorea, vaskulární chorea vzniklá ischemií bazálních ganglií nebo *chorea minor* způsobená autoimunitním zvratem po infekci streptokokem.

Farmakoterapie těchto nežádoucích neovladatelných pohybů je hlavně symptomatická. Dají se využít některá antipsychotika, přičemž účinnější v tlumení choreatických pohybů jsou klasická antipsychotika (např. **flufenazin**, **haloperidol**) než atypická antipsychotika (např. **risperidon**, **tiaprid**, **klozapin**). Klasická antipsychotika mají ale vyšší riziko navození polékového parkinsonismu a dalších polékových extrapyramidových syndromů.

Lze využít také látky, které způsobí depleci dopaminu v CNS, jako jsou **reserpin** a **tetrabenazin**. Tato léčiva ale kromě rizika parkinsonismu přináší i vyšší riziko navození deprese.

Využít je možné také benzodiazepiny (např. **klonazepam**), které posilují GABAergní transmissi, nebo léčiva, která inhibují glutamátergní transmissi (např. **amantadin**), ta však mají mírnější účinek.

12.5 Farmakoterapie spastických stavů a dětské mozkové obrny

Spastické poruchy vznikají nejčastěji na podkladě neurogenního postižení pohybového systému. V případě zasažení **periferních motoneuronů** dochází ke snížení svalového tonu a vymizení svalových i povrchových reflexů. Pacient popisuje ztrátu svalové síly, postupně u něj dochází až k atrofii kosterní svaloviny a struktury dlouhých kostí i kůže v postižených oblastech. Poruchy periferních motoneuronů jsou charakteristické pro onemocnění jako je *poliomyelitis anterior acuta*, Charcotův-Marieův-Toothův syndrom a především pro myasthenii gravis, jejíž farmakoterapii je věnována celá kapitola dále.

Porucha na úrovni **centrálního motoneuronu** je charakteristická zvýšením svalového tonu a svalových reflexů a snížením povrchových reflexů. Může být způsobena např. myelodysplazií spojenou se *spina bifida* nebo Friedrichovou chorobou, ale nejčastější příčinou je dětská mozková obrna (DMO). DMO klasifikujeme dle klinického obrazu na několik typů (spastická, dyskinetická, ataktická, smíšená aj.), v této kapitole se budeme věnovat především DMO spastické.

Dětská mozková obrna spastického typu

DMO se rozvíjí na podkladě poranění mozku v prenatálním nebo perinatálním období. Její projevy mohou být velmi mírné a spíše psychického rázu (např. lehká mozková dysfunkce dětí spojená s poruchami pozornosti), ale také těžké somatické (např. těžká spasticita s rigiditou). Pokud není vhodně terapeuticky zasáháno, rozvíjí se obraz závažných svalových kontraktur, původně přítomná svalová hypertrofie přechází do atrofie, dochází k omezení hybnosti kloubů, luxacím a deformitám dlouhých kostí.

Terapie DMO je založena především na **fyzioterapii a vhodné rehabilitaci**, např. dle Vojty nebo konceptu Bobath, dále se zapojuje ortopedická technika (korzety, ortézy apod.) a chirurgické postupy (ortopedické, neurochirurgické). Farmakoterapie nestojí v popředí léčby, ale významným způsobem zlepšuje výsledky fyzioterapeutických zásahů a často je také vůbec umožňuje provést. Většina jmenovaných léčiv je využitelná také u spastických stavů způsobených jinými onemocněními, např. roztroušenou sklerózou.

Lokální terapie spastických stavů

Terapie může být lokální nebo systémová. Lokálně se v dnešní době používá především **botulotoxin A**. Tato látka izolovaná z kultur *Clostridium botulinum* je aplikována i.m. do postižených svalů, které uvolňuje, odstraňuje bolesti spojené se spasmami a kontrakturami a umožňuje svalům dále růst, což je výhodné především u dětí. Botulotoxin ireverzibilně inhibuje přenos acetylcholinu na nervosvalové ploténce, brání totiž vylučování acetylcholinu

z presynaptického zakončení neuronu. Postupně u pacienta dochází k obnovení inervace svalu (vzniká nová nervosvalová ploténka), ale účinek jedné injekce může v ideálním případě přetrvávat až 12 měsíců. Většinou je ale nutné opakované podání po kratší době. Aplikace botulotoxinu zlepšuje účinnost fyzioterapie a rehabilitací.

Systémová terapie spastických stavů

Systémová terapie je vhodná tam, kde jsou spasticitou postiženy rozsáhlé oblasti těla. Používají se centrální myorelaxancia, která ovlivňují neurotransmitery a neuromodulátory CNS (potlačují excitační a podporují inhibiční mechanismy CNS).

Nejšířěji je využíván **baklofen**, strukturní analog inhibičně působící GABA, který inhibuje uvolňování glutamátu a aspartátu, excitačně působících aminokyselin. Používá se p.o. a je možné ho použít také u dětí od nejnižšího věku. Výhodou baklofenu je anxiolytické působení a zlepšení kontroly mikce. Nežádoucími účinky jsou denní ospalost a spavost, bolesti hlavy, vertigo, sucho v ústech, zmatenost, hypotenze a poruchy vidění. Při nevhodné dávce může způsobit silnou svalovou slabost. Na jeho účinek vzniká postupně tolerance a při náhlém vysazení po dlouhodobém podávání se projevuje rebound fenomén (třes a dyskineze, vzestup tělesné teploty, psychické poruchy a halucinace, tachykardie, epileptické záchvaty). Baklofen je možné podávat také intrathekálně pomocí subkutánně implantované pumpy a katetru zavedeného do subarachnoideálního prostoru. Tím je možné výrazně snížit dávkování léčiva a tedy jeho nežádoucí účinky.

Dále se využívají agonisté α_2 -adrenergických receptorů, jako jsou **tizanidin** a **klonidin**. α_2 -receptory se nacházejí na presynaptické membráně neuronu a jejich aktivace vyvolá snížení vylučování neurotransmiterů do synaptické štěrbině. Působí tedy jako negativní zpětná vazba a agonisté těchto receptorů mají obdobný účinek. Užívají se p.o. a nejsou vhodné pro děti. Tizanidin působí selektivně v míše a supraspinálních strukturách, kde blokuje uvolňování aspartátu a glutamátu. Mezi jeho časté nežádoucí účinky patří sedativní efekt, spavost, únava, sucho v ústech a mírná reverzibilní elevace jaterních enzymů. Obě látky mají také vliv na kardiovaskulární systém (způsobují bradykardii a hypotenzi) a při náhlém vysazení po dlouhodobém podávání se u pacientů může projevit rebound fenomén (hypertenze, tachykardie, vzácně iktus).

Další možností terapie spastických stavů je podávání benzodiazepinů p.o. nebo injekčně. Vhodný účinek na svalový tonus má **diazepam** a **klonazepam**. Benzodiazepiny jsou agonisté receptoru pro GABA a potencují inhibiční účinek GABA. Mají myorelaxační, antikonvulzivní, anxiolytické, sedativní účinky a některé také amnestické účinky. Při dlouhodobém podávání vzniká tolerance k účinku benzodiazepinů a vyskytnout se může také závislost.

Mezi další látky využitelné v terapii spasticity patří datrolen (inhibitor vylučování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula myocytu), gabapentin a lamotrigin (látky ovlivňující GABA transmissi využívané jako antiepileptika) a riluzol (inhibitor glutamátergní transmise používaný u amyotrofické laterální sklerózy).

Klinické hodnocení nadále probíhá u kanabinoidů. Směs **tetrahydrokanabinolu** a **kanabidiolu** ve formě orálního spreje je v některých zemích registrovaná pro léčbu spastických stavů souvisejících s roztroušenou sklerózou. Dobrou účinnost ale vykazuje jen asi u 30-40 % pacientů. Kanabinoidy účinkují prostřednictvím CB_1 a CB_2 receptorů a pravděpodobně snižují transmissi excitačních aminokyselin v CNS. Mohou vyvolat psychické nežádoucí účinky (změny nálady, deprese, kognitivní poruchy, změny chuti k jídlu apod.) a dále GIT obtíže, poruchy rovnováhy, ospalost apod.

12.6 Farmakoterapie *myasthenia gravis*

Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k postsynaptické poruše nervosvalového přenosu. Způsobuje ji tvorba autoprotilátek proti nikotinovému receptoru pro acetylcholin (N_M receptor) na nervosvalové ploténce. Častěji jsou postiženy ženy, které mají obecně vyšší sklon k autoimunitním onemocněním. Myasthenie se projevuje jako kolísající svalové slabosti a snadná unavitelnost kosterních svalů zhoršující se odpoledne a večer a také po zátěži. První příznaky postihují okoohybné svaly a ve formě okulární myasthenie se nemoc může také zastavit. Nemocným padají víčka nebo je naopak nedokážou zcela uzavřít. Při progresi onemocnění dochází také k postižení obličejových svalů (oploštění mimiky) a svalů hlavy a krku (poruchy kousání potravy, polykání, artikulace slov, klesání hlavy apod.) Zvýšenou unavitelností jsou dále postiženy i další skupiny kosterních svalů. Závažná je progresse onemocnění do tzv. myasthenické krize, kdy dochází k postižení dýchacích svalů.

Symptomatická terapie

Symptomatická farmakoterapie spočívá v podávání cholinomimetik – inhibitorů acetylcholinesterázy, které zvyšují koncentraci acetylcholinu v synaptické štěrbině. Lékem volby je **pyridostigmin**. Patří mezi léčiva odvozená od fyzostigminu, alkaloidu identifikovaném v popínavém africkém keři puchýřnatci jedovatém (*Physostigma venenosum*, čeled' Fabaceae). Pyridostigmin se podává p.o. 2-4× denně. Krátkodobě působící **neostigmin** se používá jako doplňková terapie před a při zátěži. **Distigmin** je záložním léčivem s dlouhým biologickým poločasem a rizikem kumulace v organismu.

Mezi nežádoucí účinky skupiny „stigminů“ patří především aktivace receptorů pro acetylcholin na periférii. Tyto cholinergní nežádoucí účinky můžeme rozdělit na muskarinové (např. slinění, pocení, slzení, mióza, nauzea, průjem, křeče v břiše, bronchospasmus) a nikotinové (svalové křeče, fascikulace). Muskarinovým NÚ je možné předejít podáním parasymptolytik atropinu nebo propanthelinu. Parasymptolytika zamezí nežádoucím účinkům způsobeným aktivací M receptorů, ale nemají vliv na N receptory a neruší tak vlastní terapeutický účinek léčiva. Proti průjmu je dále možné podat antimotilikum loperamid.

Při nesnášenlivosti nebo neúčinnosti pyridostigminu se používá **ambedonium**. Tato látka má ve struktuře kvartérní dusík, jakožto molekula s nábojem neprochází hematoencefalickou bariérou a nemá proto centrální nežádoucí účinky (neklid, zmatenost, podrážděnost). Závažným následkem kumulace všech cholinomimetik je **cholinergní krize** – depolarizační blokáda vegetativních ganglií a nervosvalových plotének. Manifestuje se jako generalizovaná svalová slabost a bývá zaměňována za zhoršení myasthenie gravis. Cholinergní krize je život ohrožující stav. V případě postižení dýchacích svalů je třeba intubace a umělá plicní ventilace. Farmakoterapií je i.v. podání atropinu.

Kauzální terapie

Kauzální léčbou myasthenie gravis je podání imunosupresiv. Tato léčiva potlačí množství B lymfocytů, které jsou zodpovědné za produkci protilátek proti N_M receptorům. Většinou ale nepůsobí specificky a potlačují všechny součásti imunitního systému. Pacienti užívající imunosupresiva jsou ohroženi infekcemi, sepsí a zvýšeným rizikem výskytu nádorových onemocnění. Z tohoto důvodu se imunosupresiva nasazují pouze v případech progresivní myasthenie.

Nejčastěji se podávají glukokortikoidy nebo azathioprin. Glukokortikoidy (především **prednison**, **prednisolon** a **methylprednisolon**) jsou postupně titrovány až do nástupu remise (6-8 týdnů), potom je dávka postupně titrována zpět a ponechává se nejnižší účinná dávka. V prvním týdnu podávání může přechodně dojít ke zhoršení příznaků myasthenie. Přestože je snaha o minimalizaci dávky, terapie je dlouhodobá a nese tak sebou riziko typických nežádoucích účinků (viz kapitola 8.5 Glukokortikoidy). Při podávání vysokých dávek se mohou objevit příznaky steroidní myopatie (zhoršení svalové slabosti, atrofie svalů především dolních končetin, vyhasínání reflexů, výchylny postavení páteře apod.) V tomto případě je třeba snížit dávkování a vhodně rehabilitovat.

Azathioprin je proléčivo, které se v organismu přeměňuje na 6-merkaptopurin. Jeho metabolity vzniklé intracelulárně inhibují syntézu purinových nukleotidů a zastavují tak buněčné dělení. Účinky azathioprinu se dostaví asi do 3 měsíců. Dá se kombinovat s glukokortikoidy a umožňuje snížení dávky glukokortikoidů potřebné k udržení remise.

V terapii myasthenie gravis lze využít i další imunosupresiva, např. **cyklosporin A**. Léčba cyklosporinem je nákladnější a představuje tak záložní variantu. Je silným inhibitorem CYP3A4 a zvyšuje tak riziko lékových interakcí u pacienta. Výjimečně lze použít také **mykofenolát mofetil**, jehož nástup účinku je velmi rychlý (asi 2 týdny). Podobně pro případy rezistence na předchozí léčbu jsou vyhrazena cytostatika **cyklofosfamid** a **metotrexát** (viz kapitola 10.3 Cytostatika) a imunosupresivum **takrolimus**. Podání **rituximabu**, monoklonální protilátky proti antigenu CD20, která destruuje B buňky, je zatím experimentální možností léčby myasthenie gravis. Podrobnosti k jednotlivým léčivům viz kapitola 8.7.1 Imunosupresiva.

Mezi léčivy se vyskytují také takové látky, které mohou indukovat myasthenii gravis (penicilamin, interferon α) a také látky, které zhoršují nervosvalový přenos a mohou tak zhoršit svalové obtíže myastheniků. Jsou to např. aminoglykosidová antibiotika (např. gentamicin), i.v. podávané Mg^{2+} kationty (p.o. terapie většinou nevedí), chinidin, chinin a chlorochin. U pacientů s myasthenií gravis dochází k prolongaci účinků myorelaxancií. Pokud je nutné jejich podání, např. při některých chirurgických zákrocích, měla by být preferována krátkodobá nedepolarizující myorelaxancia (např. mivakurium, vekuronium a další).

12.7 Farmakoterapie Ménièrovy choroby

Ménièrova choroba je onemocnění blانيتého labyrintu vnitřního ucha. Dochází při něm k hromadění endolymfy a zvyšování tlaku v endolymfatickém systému kochleárního ductu. Akutní záchvaty Ménièrovy choroby jsou způsobeny rupturou membrány mezi endolymfatickým a perilymfatickým prostorem. Před nástupem vlastního záchvatu pacient může pociťovat tzv. **auru** (varovné příznaky), především tlak v uchu a pocit plného ucha. Vlastní záchvat se pak projevuje poruchami rovnováhy a závratěmi, nystagmem, tinitem a nedoslýchavostí. Symptomy jsou reverzibilní, pouze nedoslýchavost a tinitus mohou časem přetrvávat a progredovat. Kromě farmakoterapie se dále v léčbě Ménièrovy choroby uplatňují režimová opatření: snížení příjmu soli, vyhýbání se kofeinu a naučení se technikám zvládnání stresu.

Jako profylaktikum se podává **betahistin**. Je to slabý agonista histaminových H₁ receptorů a antagonist H₃ receptorů. H₃ receptory se nacházejí především v CNS a fungují jako tzv. autoreceptory. Nacházejí se na presynaptických histaminergních neuronech a regulují výdej histaminu – jejich aktivací dochází k poklesu vylučování histaminu do synapse. Antagonisté H₃ receptorů proto histaminergní transmissi podporují. Přesný mechanismus profylaktického působení betahistinu není znám. Bylo potvrzeno, že betahistin zlepšuje mikrocirkulaci ve vnitřním uchu pravděpodobně vazodilatací kapilár a inhibuje aktivitu neuronů ve vestibulárních jádrech. Většinou se podává 1-2× denně, výjimečně se podávají vysoké dávky 3× denně.

Cinnarizin je antagonist H₁ receptorů a blokátor T-typu kalciových kanálů. Má antivertiginózní a profylaktický účinek a používá se p.o. v terapii cerebrovaskulárních onemocnění, periferních vaskulárních onemocnění a poruch vnitřního ucha. Snižuje tonus arteriol a zlepšuje mikrocirkulaci. Při dlouhodobé terapii může způsobovat extrapyramidové nežádoucí účinky zmnožením dopaminových D₂ receptorů (třes, iatrogenní parkinsonismus). Může také způsobovat denní ospalost a spavost. Cinnarizin lze kombinovat s některými antihistaminiky, např. s dimenhydrinátem. Příbuznou látkou je **flunarizin**, který ale v současnosti není v ČR registrován.

Mezi další potenciální profylaktika patří cerebrální vazodilatancia a reologika. **Standardizovaný extrakt z jinanu dvoulaločného** (*Gingko biloba*, čeleď *Gingkoaceae*) se užívá p.o. v terapii vertiga a tinitu vaskulárního původu a různých poruch prokrvení mozku a končetin. Zlepšuje perfuzi a průtokové vlastnosti krve, působí jako antioxidant a mírně antitromboticky. Z nežádoucích účinků se může objevit krátkodobé zesílení vertiga a tinitu, mírné gastrointestinální potíže a bolesti hlavy. Vzhledem k antitrombotickému působení je třeba opatrnost při kombinování s jinými antitrombotiky (např. acetylsalicylová kyselina) a antikoagulancii (např. warfarin).

Vinpocetin je derivát indolových alkaloidů identifikovaných v barvínku menším (*Vinca minor*, čeleď Apocynaceae). Působí pouze v oblasti CNS a je používán p.o. a i.v. v terapii oběhových poruch CNS (poruchy paměti, závratě, bolesti hlavy, při ischemických příhodách apod.) a pro léčbu sluchových poruch a závratí vycházejících z vnitřního ucha. Zlepšuje metabolismus CNS a inhibuje vazokonstrikční mechanismy arteriol, inhibuje agregaci trombocytů, snižuje patologicky zvýšenou viskozitu krve a zvyšuje deformabilitu erytrocytů, čímž zlepšuje mikrocirkulaci v CNS. Nežádoucí účinky jsou mírné a přechodné (GIT obtíže, nespavost, bolesti hlavy, tachykardie).

Pentoxifyllin je xanthinový derivát, který zlepšuje reologické vlastnosti krve ovlivněním deformability erytrocytů. Používá se p.o. a i.v. v terapii poruch prokrvení dolních končetin, CNS a u poruch prokrvení vnitřního ucha (vertigo, tinitus). Při i.v. podání má vazodilatační účinky a může navodit až hypotenzi. Tento účinek je navozen inhibicí fosfodiesteráz hladkého svalstva cév. Další nežádoucí účinky jsou mírné (GIT obtíže, bolesti hlavy), velmi vzácně se mohou vyskytnout poruchy krevního obrazu.

K alternativám profylaktické léčby Ménièreovy choroby patří opatrné podávání **diuretik** nebo **glukokortikoidů**. Obě dvě skupiny léčiv působí antiedematózně a mohou tak zlepšit stav endolymfatického systému vnitřního ucha.

Při akutní závratí a atace Ménièreovy choroby se používají především H₁ antihistamika 1. generace (viz kapitola 8.6.2 H₁ antihistaminika), např. **embramin**, **moxastin** a **dimenhydrinát**, dále D₂ antagonist a antiemetikum **thiethylperazin**, případně kombinace antivertiginóza cinnarizinu s H₁ antihistaminiky.

12.8 Farmakoterapie revmatoidních onemocnění a dny

12.8.1 Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (RA) je chronické systémové autoimunitní onemocnění postihující především klouby, ale i jiné tkáně a orgány. Postihuje více ženy než muže v poměru asi 4:1. Neléčený zánět kloubů vede k rozvoji kloubních deformit. RA je onemocnění se nepříznivou prognózou, epidemiologické studie ukazují, že zkracuje život pacientů o 10-15 let. Cílem léčby je navození remise nebo alespoň snížení aktivity nemoci. Etiopatogeneze RA není zcela známa, a proto není dostupná kauzální léčba. Léky používané v léčbě RA patří do několika skupin:

12.8.1.1 Chorobu modifikující léky = DMARDs (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs)

Léčiva z této skupiny představují základní složku farmakoterapie RA a často se podávají celoživotně. Mechanismem účinku se jednotlivé látky liší, společnou vlastností je potlačení imunitních procesů v organismu a potlačení synovitidy (zánětu synoviální blány). Nástup účinku nastává za několik týdnů až měsíců. S terapií je doporučeno začínat co nejdříve po diagnostikování RA. Po dosažení účinku se aplikují kontinuálně v nižších udržovacích dávkách.

- **methotrexát** je analog kyseliny listové, imunosupresivum a cytostatikum (antimetabolit, viz 10.3.2 Léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA). Ovlivňuje chemotaxi leukocytů a sekreci cytokinů. Podává se 1x týdně perorálně nebo nitrosvalově. Jedná se o vysoce účinnou látku při terapii RA, účinek nastupuje po 3-4 týdnech. Podává se v monoterapii nebo v kombinaci s cílenou léčbou, či s ostatními DMARDs. Po jeho vysazení dochází poměrně rychle k exacerbacii nemoci.
- **sulfasalazin** je ve střevě rozkládán na 5-aminosalicylovou kyselinu (mesalazin), která se nevstřebává a sulfapyridin, který se vstřebává a má protizánětlivý účinek.
- **leflunomid** inhibuje *de novo* syntézu jaderné DNA a podává se u vysoce aktivní RA.
- **hydroxychlorochin** je dobře snášen, ale jeho účinnost je poměrně slabá. Efekt se očekává nejdříve za 6-9 měsíců.
- **solí zlata**, ze kterých je v ČR registrovaný pouze aurothiomalát sodný. Jejich nevýhodou je častý výskyt nežádoucích účinků, které pokud se vyskytnou, tak je třeba okamžitě ukončit terapii, jinak hrozí těžké poškození pacienta. Jedná se hlavně o dermatitidy, poruchy ledvin a deprese kostní dřene.
- **penicilamin** při dlouhodobé terapii modifikuje průběh RA až po remisi. Jeho mechanismus účinku v této indikaci není dosud známý, působí pravděpodobně

imunosupresivně. Mimo jiné se jedná o chelatační sloučeninu, která má schopnost na sebe vázat těžké kovy.

- **cyklosporin A** je přibližně stejně účinný jako přípravky zlata nebo azathioprin, avšak je zatížen častými nežádoucími účinky, především zvýšením krevního tlaku, nevolností a bolestí hlavy (viz 8.7.2 Imunosupresiva).
- **azathioprin** se v této indikaci používá méně často, protože poměr mezi prospěchem a nežádoucími účinky se zdá být méně příznivý než například použití metotrexátu (viz 8.7.2 Imunosupresiva).

12.8.1.2 Cílená léčba

Jedná se o novou skupinu léčiv, která se též někdy zařazuje mezi chorobu modifikující léčiva. Zatímco klasické DMARDs působí nespecificky, cílená léčba (někdy též nazývána biologickou léčbou) působí specificky. Dle mechanismů účinků rozdělujeme léčiva do 3 skupin. První skupina jsou léčiva zaměřená proti cytokinu TNF- α . Jedná se o klíčový cytokin, který má podstatnou roli při rozvoji zánětu i postupující destrukci kloubů. Do této skupiny patří **infiximab**, **adalimumab** a **etanercept**. Druhou skupinou jsou léčiva blokující receptor pro interleukin 6, kde je jediným zástupcem **tocilizumab**. Do třetí skupiny patří léčiva, které ovlivňují T a B lymfocyty **abatacept** a **rituximab**. Cílená léčba je často používána v kombinaci s NSAIDs a DMARDs. Nástup účinku bývá rychlý a mohutný. Z nežádoucích účinků se vyskytují GIT obtíže, změny krevního tlaku a také zvýšené riziko rozvoje infekčních komplikací. Méně často se objevují alergické reakce.

12.8.1.3 Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAIDs, NSPZL)

Jedná se o symptomatická léčiva ovlivňující bolest a ztuhlost. Nepůsobí však na reaktanty akutní fáze. Pro dlouhodobou terapii NSAIDs se dává přednost preferenčním (meloxicam) nebo selektivním COX-2 inhibitorům (celecoxib, etorikoxib) z hlediska nižšího výskytu nežádoucích účinků. Z nespecifických inhibitorů COX-1 a COX-2 se při terapii RA používá např. ibuprofen, diklofenak, indometacin, kys. tiaprofenová. Podávají se v perorální formě, v čípcích nebo lokálně, například ve formě krémů a gelů (podrobněji o zmíněných látkách viz 8.4. Neopioidní analgetika).

12.8.1.4 Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK) mají výraznější protizánětlivý účinek než NSAIDs a potlačují všechny fáze zánětu. Dlouhodobé podávání GK provází poměrně závažné NÚ, proto je strategií při léčbě podávat co nejnižší dávky, které jsou schopny při dlouhodobější aplikaci zpomalit progresi onemocnění. Jejich podávání je třeba ukončit, co nejdříve to klinický stav dovolí, aby se předešlo rozvoji NÚ. Rychlejšího a výraznějšího účinku GK se dosahuje po krátkodobé i.v. pulzní aplikaci vysokých dávek. Dalším přístupem je aplikace intraartikulární přímo do

postiženého kloubu. Po vysazení léčby však často dochází k exacerbaci nemoci (více o glukokortikoidech viz 8.5 Glukokortikoidy).

12.8.2 Dna

Dna je revmatologické onemocnění metabolického původu, které je charakterizováno hyperurikémií (zvýšená hladina kyseliny močové v séru). Hyperurikemie vzniká zvýšeným přísunem, sníženým vylučováním purinů (jejich konečným metabolitem je kyselina močová), nebo v důsledku zvýšeného rozpadu buněk při léčbě nádorových onemocněních cytostatiky. Kyselina močová pak dosahuje v séru koncentrací nasyceného roztoku, až ve tkáních s nízkým prokrvením a nižší tělesnou teplotou (typicky v chrupavkách a kloubech) dojde k její precipitaci ve formě krystalů urátu sodného. V ledvinách vypadávání urátů může způsobit urátovou nefropatii. Terapie asymptomatické hyperurikemie se začíná dodržováním nízkopurinové diety a při nedostatečném úspěchu následuje farmakoterapie. Strategii farmakoterapie dny rozdělujeme na terapii akutního dnavého záchvatu a na úpravu hyperurikemie.

12.8.2.1 Léčba akutního dnavého záchvatu

Terapii je potřeba zahájit ihned. Aplikujeme léčiva z následujících skupin:

- **NSAIDs** - volíme silnější zástupce (případně i ty s horší tolerancí) a jejich vyšší dávky. Lékem volby bývá **indometacin** (výhodné je i jeho urikosurické působení), **diklofenak**, **ibuprofen** případně **etorikoxib**.
- **Kolchicin** - je mitotický jed, inhibitor metafáze buněčného cyklu. Tlumí dělení a migraci mobilních buněk do postižených kloubů. Jeho zásadním účinkem v terapii dny je inhibice leukocytární fagocytózy krystalů solí kyseliny močové. Nedochází k destrukci buněčné membrány leukocytů zevnitř, uvolňování lysozomálních enzymů a tedy rozvoji zánětu.
- **Glukokortikoidy** - aplikovány intramuskulárně nebo intraartikulárně

12.8.2.2 Úprava hyperurikémie

Hyperurikémii lze normalizovat dietou, podáním blokátorů syntézy purinů (tzv. urikostatika) nebo použitím urikosurik.

Mezi blokátory syntézy purinů patří **alopurinol** a **febuxostat**. Mechanismus jejich účinku spočívá v blokádě xantinoxidázy, což je enzym podílející se na přeměně purinů na kyselinu močovou. V organismu se po jeho zablokování hromadí prekurzory kyseliny močové, které jsou ve vodě lépe rozpustné a mohou se eliminovat ledvinami. Alopurinol je purinový derivát a působí jako kompetitivní inhibitor xantinoxidázy. Též snižuje syntézu purinů *de novo*. Vzhledem k jeho mechanismu účinku může v úvodu terapie vyvolat záchvat dny, na což je

potřeba při zahajování terapie myslet. Další nežádoucí účinky jsou vzácné (dermatitidy a jiné kožní projevy) a alopurinol je poměrně dobře snášen. Febuxostat je novějším léčivem registrovaným pro terapii hyperurikémie. Jedná se o non-purinový derivát. Klinické studie prokázaly, že se jedná o účinněji působící léčivo v terapii dny než alopurinol. V úvodu terapie též může vyvolat akutní záchvat dny. Z nežádoucích účinků se vyskytují průjem, nauzea a abnormality funkce jater.

Druhou skupinou léčiv, která se používá v intervalu mezi záchvaty dny, jsou urikosurika **benzbromaron** a **probenecid**. Mechanismus jejich účinku je v soutěži s urátem o zpětný resorpční mechanismus kyseliny močové v tubulech ledvin. Výsledkem je zvýšené vylučování kyseliny močové ledvinami. V ČR tyto dvě látky nejsou registrovány.

13 Terapie urgentních stavů

13.1 Obecné zásady terapie otrav

Toxické vlastnosti látek byly známy již v nejstarších lidských dějinách. Akutní intoxikace postihují všechny věkové skupiny a jsou závažným společensko-sociálním problémem. Mohou zanechat trvalé zdravotní následky vedoucí až ke ztrátě orgánových funkcí a ohrožit život. K otravám dochází při náhodném nebo úmyslném požití jedovaté látky. Intoxikaci může vyvolat i látka, která při běžném dávkování závažné nežádoucí účinky nevyvolává, avšak při překročení určité dávky může dojít až k ohrožení základních životních funkcí. Ostatně, už Paracelsus (1493-1541) se proslavil tvrzením, že „pouze dávka rozhoduje, je-li látka jedem“. Z důvodu široké problematiky otrav budou nejdříve uvedeny obecné informace o nejčastějších příčinách otrav a základných postupech první pomoci. V další části se zaměříme na farmakologické postupy, které používáme v terapii vybraných typů otrav.

Problematikou toxických účinků xenobiotik na biologické systémy a studiem mechanismů působení jedovatých látek na živé organismy se zabývá multidisciplinární obor Toxikologie. Klinická toxikologie studuje klinické projevy, možnosti diagnostiky, terapie a prevence otrav. Příčiny otrav dělíme z medicínského hlediska dle vyvolávajícího agens na otravy léčivými, a otravy ostatními xenobiotiky, které se nacházejí v našem životním prostředí (oxid uhelnatý, průmyslové jedy, těžké kovy, čisticí prostředky, organická rozpouštědla, pesticidy, rostlinné a živočišné jedy, atd.). Samostatnou kapitolou týkající se toxikologie jsou látkové závislosti (viz. kapitola 3.2 Látky vyvolávající závislost). Základní terminologie (např. pojmy letální dávka, letální koncentrace - LD50, atd.) je podrobněji popsána v kapitolách obecné farmakologie (1 Obecná farmakologie).

13.1.1 Příčiny otrav

Termín „jed“ se používá k označení látek, které mohou vyvolat poškození organismu a příznaky otravy. Jedná se o látky různé chemické a fyzikální povahy. Nelze přesně určit vztah mezi dávkou a projevy intoxikace; zvýšené riziko může být např. u starších pacientů se sníženou kapacitou životně důležitých orgánů, při komorbiditách, nebo užívání dalších léčiv v anamnéze.

O tom, jestli látka po vstupu do organismu vyvolá jeho poškození, spolurozhoduje několik faktorů, z nichž nejdůležitější jsou

- cesta vstupu látky do organismu
- doba, po kterou tato látka působí, její množství (nebo koncentrace)
- rychlost a kvalita eliminačních mechanismů organismu (játra, ledviny)

Nejčastěji dochází k otravám po perorálním požití jedu. Méně často dochází k inhalaci jedovatých plynů, nitrožilní aplikaci, nebo ke vstřebání jedu přes kůži. Příčiny akutních otrav jsou náhodné, jindy dochází k předávkování u látkových závislostí, nebo jde o záměrnou

intoxikaci (např. při sebevražedných pokusech). Z důvodu nedostatku prostoru nebudou na tomto místě uvedeny terapeutické postupy u chronických otrav, kdy k nevratnému poškození organismu dochází po dlouhodobém opakovaném podávání látek (např. alkoholická cirhóza jater).

13.1.2 Diagnóza intoxikace

Akutní intoxikace mohou způsobovat chemické látky syntetické, nebo látky biologického původu, tzv. přírodní toxiny (z mikroorganismů, hub, rostlin, nebo živočichů). Jedná se o látky rozdílné chemické a fyzikální povahy. Tomu odpovídá i značná variabilita příznaků, kterými se otravy projevují. Někdy se otrava projeví náhle (poleptání sliznic silnou kyselinou nebo zásadou), během minut, nebo se příznaky otravy rozvíjejí i s několikahodinovou nebo několikadenní, popř. několikatydenní latencí (např. po otravě muchomůrkou zelenou, rtutí, radionuklidy apod.).

Některé látky poškozují organismus nespecifickými mechanismy na základě jejich fyzikálně-chemických vlastností, u jiných látek dochází ke specifické interakci s organismem, např. prostřednictvím receptorů, nebo zásahem do metabolických procesů.

Příznaky otrav mohou být specifické dle noxy, nebo dominuje nespecifická symptomatologie. Pro správnou diagnózu a volbu terapeutického postupu si všímáme vegetativních příznaků (slinění, změny srdeční činnosti, zvracení, průjem, změny dechové aktivity, barvy kůže, zúžení/rozšíření zornic, atd.), poruchy motoriky, bolesti, poruchy vědomí a změny chování (dezorientace, agresivita, halucinace, delirium), aj.

13.1.3 Terapie intoxikace

13.1.3.1 Základní opatření u akutních intoxikací

Nejdůležitější je samozřejmě prevence. Léčba intoxikace se bude odvíjet od příznaků otravy a předpokládané noxy s cílem udržet vitální funkce organismu, zabránit dalšímu vstřebávání látky, a odstranění látky již vstřebané. Pro stanovení diagnózy otravy a identifikaci environmentálních toxinů je důležité zajistit obaly od léčiv či chemikálií, zbytky požitých rostlin, hub, atd. ke specifické laboratorní diagnostice. V případě potřeby kontaktovat službu Toxikologického informačního střediska (TIS) při Všeobecné fakultní nemocnici a 1. LF UK v Praze (tel. 224 919 293, 224 915 402).

Symptomatická terapie zahrnuje podání analgetik k tišení bolesti, zmírnění křečí podáním diazepamu (10 mg *i.v.*), podání antibiotik při riziku rozvoje bronchopneumonie po aspiraci zvratků, nebo při přetrvávajícím stavu bezvědomí (déle než 24 hod). V závažných případech je nutná intubace dýchacích cest a podpora dechových funkcí (řízená ventilace, β_2 agonisté,

glukokortikoidy), někdy také parenterální výživa a podpora oběhových funkcí (krystaloidy - fyz. roztok, Ringerův/Hartmannův roztok *i.v.*), kardiostimulace a katetrizace močového měchýře.

Obecně může u otrav docházet k následujícím komplikacím, které se léčí symptomaticky (pokud lze):

- selhání dechu
- hypoxické poškození mozku při hypoventilaci, křečích
- aspirace zvratků, bronchopneumonie
- srdeční selhání
- rozvrat vnitřního prostředí (pH, iontová rovnováha)
- akutní selhání jater
- akutní selhání ledvin

13.1.3.2 Odstranění toxické látky před její absorpcí

Indukované zvracení se provádí zřídka, a pouze u pacienta při vědomí bezprostředně po perorálním požití jedu, později např. v případě, že došlo k požití velkého množství látky s pomalým vstřebáváním (špatně rozpustné tablety, větší kousky rostlin, hub), nebo se jedná o látku s vyšším rizikem toxicity (např. tricyklická antidepresiva). Vyvolání zvracení je kontraindikováno u poleptání sliznic a u otrav benzínem (riziko vdechnutí a rozvoje chemické pneumonie).

U pacienta v bezvědomí lze provést **výplach žaludku** (tzv. laváž) po předchozím zajištění dýchacích cest endotracheální kanylou s těsnicí manžetou k minimalizaci rizika aspirace kyselého žaludečního obsahu. Výplach se provádí žaludeční sondou s použitím většího objemu vlažné tekutiny (250-300 ml) a nejlepší výsledky má při provedení do 1 hodiny od požití látky. Výplach fyziologickým roztokem, nebo vodou se opakuje tak dlouho, dokud není odtékající tekutina čirá. Vzorek z prvního výplachu se odebírá na toxikologickou laboratorní analýzu. Po výplachu se vpraví do žaludku asi 30 g adsorpčního uhlí (max. 25 g ve 100 ml vlažné vody).

Zejména u těžkých otrav se doporučuje podat 30 min po první dávce adsorbentu i projímadlo s cílem urychlit pasáž trávicím ústrojím. Další podání **laxativ** je diskutabilní. Preferuje se opakované podání **adsorpčního uhlí** po 4 hodinách (tzv. gastrointestinální dialýza), která se doporučuje především u látek, které procházejí enterohepatální cirkulací. Mezi léčiva dobře adsorbovatelné na uhlí patří benzodiazepiny, antidepresiva, barbituráty, paracetamol, digoxin, salicyláty. U některých léčiv s prodlouženým uvolňováním aktivní složky (teofylin, blokátory

kalciových kanálů) je doporučovaná **irigace střeva** pomocí neabsorbovatelné osmoticky aktivní látky, např. polyethylenglykolu.

U perkutánních otrav se provádí **dekontaminace** potřísněné kůže vhodným roztokem alespoň po dobu 30 minut. Při inhalační expozici toxické látky urychleně transportujeme postiženého ze zamořeného prostoru a zajistíme dostatečný přísun kyslíku.

13.1.3.3 Podání antidot

Tab. 9 Přehled vybraných antidot. *Pozn.: oximy je nutné podat dříve, než dojde ke vzniku ireverzibilní vazby toxinu.

Antidotum	Použití u intoxikace
N-acetylcystein, methionin	paracetamol
atropin	karbamáty
atropin, *oximy	organofosfáty (insekticidy)
dimerkaprol, penicilamin, sukcimer	těžké kovy (Au, Pb, As, Hg)
desferoxamin	železo
EDTA-Ca	olovo
etanol	etylenglykol, metanol
flumazenil	benzodiazepiny
fyzostigmin	anticholinergika
fytofenadion (vitamín K1)	kumariny, warfarin
G-penicilin	Amanita phalloides
globulinum antidigoxinum	digoxin
glukagon, betamimetika	betablokátory
glukagon, kalcium	blokátory kalciového kanálu
kalcium	fluoridy, oxaláty
metylénová modř	methemoglobinizující látky
naloxon	opiáty, opioidy
natrium thiosulfát, hydroxykobalamin, CoEDTA	kyanidy
protamin	heparin
pyridoxin (vitamin B6)	izoniazid

Antidota snižují, nebo ruší účinek toxické látky různými specifickými i nespecifickými mechanismy, např. tvorbou chelátů (EDTA u otravy olovem), kompetitivní blokádou receptorů (flumazenil u otravy benzodiazepiny), saturací enzymu (saturace aldehyddehydrogenázy etanolem u otravy metanolem), reaktivací enzymu (oximy u otravy inhibitory acetylcholinesterázy), suplementací SH- skupin potřebných na detoxikaci metabolitu (acetylcystein u otravy paracetanolem), apod.

Podání specifických antidot je vázané na přesnou diagnózu. V případech otravy nejasné etiologie, nebo u intoxikací, u kterých neexistuje antidotum (otrava etanolem, barbituráty) je na místě symptomatická léčba. Přehled nejčastějších antidot u vybraných otrav je v Tab. 9.

13.1.3.4 Opatření k urychlení eliminace toxické látky z organismu

V případě, že se na eliminaci toxinu podílejí podstatným způsobem ledviny, je možné zvýšit množství vylučované moči podáním kličkového diuretika **furosemidu**. Pokud není přítomná žádná další kontraindikace (např. otok mozku, otok plic), lze zvážit **forsírovanou osmotickou diurézu** např. s podáním roztoku mannitolu. Eliminace látek slabě kyselé povahy (např. salicyláty, barbituráty) se může podpořit alkalizací pH moči (tzv. **forsírovaná alkalická diuréza**), např. podáním 5-10 % roztoku NaHCO_3 .

Intermitentní hemodialýza je přístrojová technika k extrakorporálnímu odstraňování toxických látek, nebo jejich aktivních metabolitů z krevního kompartmentu (tzv. umělou ledvinou) ve specializovaných pracovištích. Tato metoda je účinná při eliminaci např. salicylátů, metanolu, barbiturátů, lithia.

Další účinnou mimotělní eliminační technikou je **hemoperfuze** přes kapsli s obsahem adsorpčního uhlí a jiných sorbentů. Hemoperfuze je účinná při eliminaci např. barbiturátů, teofylinu, fenothiazinu, karbamazepinu, avšak je spojená s rizikem trombocytopenie. Indikací k extrakorporálním metodám eliminace toxických látek je ohrožení života při otravě dialyzovatelnou nebo hemoperfundovatelnou látkou, nebo situace, kdy je nedostatečná clearance toxinů (ledvinná, nebo jaterní insuficience). Předpokladem úspěšnosti extrakorporální techniky eliminace je slabá vazba toxické látky na tkáň (malý distribuční objem), i na bílkoviny krevní plazmy, relativně nízká molekulová hmotnost a dostatečná rozpustnost ve vodě.

Peritoneální dialýza je spojená s rizikem infekce a používá se v situaci, kdy je kontraindikována forsírovaná diuréza a nelze provést hemodialýzu.

Hemofiltrace na principu ultrafiltrace přes polopropustnou membránu (10 až 30 l/h) je rezervovaná pro závažné případy, např. pacienti s akutním selháním ledvin. U toxických látek distribuovaných hlavně v krevním řečišti je možné využít výměnnou krevní transfuzi, nebo náhradu plazmy (tzv. **plazmaferézu**).

Výjimečným řešením je i exsanguinační transfuze (kompletní náhrada krve krví dárce). V některých případech se nověji využívá i podání lipidových mikroemulzí s cílem zrychlit eliminaci lipofilních látek cestou adsorpce na micely lipidů podaných intravenózně (např. mikroemulze sojového oleje). Toho se využívá v případě bradykardizujícího účinku

(zpomalující srdeční frekvenci) při otravě lokálními anestetiky, blokátory kalciových kanálů, betablokátory, tricyklickými antidepresivy.

13.1.3.5 Shrnutí

Pro úspěšnou léčbu akutních otrav je potřeba dodržet algoritmus:

- zajistit průchodnost dýchacích cest, podpora nebo náhrada ventilace
- kontrola pulzu, TK, doplnění objemu intravaskulární tekutiny
- udržování ABR (acidobazické rovnováhy) a elektrolytové rovnováhy
- léčba poruch srdečního rytmu
- léčba křečí
- zajištění optimální tělesné teploty
- včas identifikovat toxickou látku (odběr vzorků na biochemické a toxikologické stanovení, konzultace s TIS)
- stanovit nebo odhadnout její dávku
- zjistit dobu, která uplynula od intoxikace
- zahájit adekvátní terapii (neodkladně zabránit dalšímu vstřebávání toxické látky, aplikace adsorpčního uhlí v množství, které 5-10x překračuje předpokládanou užitou dávku, resp. výplach žaludku, podpořit eliminaci již vstřebené toxické látky nebo jejich metabolitů z organismu, podání antidot)

13.2 Terapie šokových stavů

Šokové reakce jsou i přes velmi variabilní etiologii poměrně jednotné ve své symptomatice a zejména v pozdních fázích také v negativních důsledcích pro organismus. Všechny typy šoků jsou charakterizované oběhovým selháním, v jehož důsledku se rozvíjí generalizovaná hypoxie. Poškození tkání a orgánů, ke kterému v rámci nedostatečné saturace kyslíkem dochází, je v počátečních fázích šoku reverzibilní, později však dochází k ireverzibilnímu poškození buněk. Pozdní diagnóza nebo opožděná terapie proto zhoršuje klinický výsledek.

Léčbu zahajujeme bezprostředně při souběžném provádění následujících opatření:

- 1. Kyslík maskou 2 až 5 l/min, připojení monitoru EKG k záchytu arytmií a připojení monitoru saturace krve O₂.
- 2. Zavedení katetru do centrální žíly a změření CŽT.
- 3. Zavedení katetru do periferní arterie k monitorování TK a snadnému odběru arteriální krve na stanovení krevních plynů a laktátu.
- 4. Odběry krve na vyšetření: krevní skupiny, krevního obrazu, počtu trombocytů a diferenciálního počtu leukocytů, koagulace, minerálů, biochemických parametrů, albuminu, krevních plynů a laktátu, při podezření na intoxikaci odběry na toxikologické vyšetření.
- 5. U sepse odběr biologického materiálu (krev, moč, stolice, sputum, hnis, tekutiny výpotků, ve zvláštních indikacích mozkomíšni mok, kostní dřeň, bioptický materiál) k mikrobiologickému vyšetření.
- 6. Zavedení cévky do močového měchýře k hodinovému měření diurézy. Zavedení žaludeční sondy k prevenci aspirace atonického žaludečního obsahu a k měření ztrát tekutin (žaludečního obsahu), při bezvědomí nebo při intubaci před řízenou ventilací.
- 7. Kontinuální měření tělesné teploty (s výhodou lze monitorovat TT čidlem na katetru Swan-Ganz).

Prioritou terapie je **obnova středního arteriálního krevního tlaku** na úroveň 75-80 mmHg. K dosažení této hodnoty lze použít, buď samotné nebo v kombinaci, látky ovlivňující srdeční výdej, regulující objem cévního systému nebo roztoky zvyšující objem cirkulující tekutiny.

V případech pacientů s aktivním krvácením a penetrujícím traumatem je někdy vhodný postup tzv. „**permisivní hypotenze**“, kdy udržujeme systolický tlak na hodnotách 80 -90 mmHg a urychleně řešíme nejdříve příčinu krvácení a teprve potom objemovou náhradu krevních ztrát.

Komplexní terapie šoku zahrnuje i další léčiva zlepšující prognózu nebo průběh šoku včetně analgetik, anxiolytik nebo kyslíku. Kvůli rychlosti nástupu účinku a také pro velmi variabilní

absorpci léčiv ze špatně perfundovaných částí organismu léčiva podáváme pokud možno intravaskulárně do velkých žil. Zásadní je současně se zahájením terapie také odhalit původ šokové reakce, protože další fáze terapie se mohou u různých typů šoku lišit.

Z **nefarmakologických** terapeutických postupů lze použít například intraaortální balónkovou kontrapulzaci. Používá se především u kardiogenního šoku různé etiologie. Mechanická podpora oběhu vede ke snížení zátěže levé komory a lepšímu prokrvení myokardu, což se v konečném důsledku může projevit i zvýšením kontraktility a celkově příznivým dopadem na hemodynamiku.

13.2.1 Objemové náhrady

Objemové náhrady jsou nástrojem ke zvýšení předtížení (preloadu) a tím srdečního výdeje. Zásadní význam mají pro terapii hypovolemického, anafylaktického, septického i obstrukčního šoku. V některých případech může opatrná objemová expanze vést ke zvýšení srdečního výdeje i u kardiogenního šoku. U těžkého srdečního selhání je však namísto aplikace diuretik a vazodilatancií. Podání objemové náhrady musí být rychlé, stejně jako obnova srdečního výdeje a perfuzního tlaku.

Většinou se terapie zahajuje i.v. infuzí fyziologického nebo Ringerova roztoku do podklíčkové nebo jugulární žíly (15-20 ml/min) v dávce 20-40 ml/kg tělesné hmotnosti. Později lze přidat i koloidní roztoky. Pokud ani přes razantní objemovou náhradu nedojde ke zlepšení klinického stavu, je třeba myslet na pokračující krvácení, srdeční tamponádu nebo tenzní pneumotorax.

Množství aplikovaných náhrad je většinou mírně podhodnocené vzhledem k odhadované ztrátě a jejich množství se řídí především klinickou odpovědí. Po úspěšné objemové resuscitaci krevního oběhu by mělo dojít ke zpomalení srdeční frekvence, zlepšení tkáňové perfuze, zvýšení tlaku krve a zvýšení diurézy. Při výrazné permeabilitě kapilár u septického šoku je vhodná kombinace objemových náhrad s inotropiky a vazopresory. Podle chemické povahy lze rozdělit roztoky pro objemovou náhradu na **krystaloidy, koloidy a krevní náhrady**.

Krystaloidy

Krystaloidy na rozdíl od koloidů volně difundují kapilární membránou do intersticia a pro dosažení kompenzace objemových ztrát v krevním řečišti je potřeba podat objem 3x-4x vyšší než je reálná potřeba objemu cirkulující tekutiny. Současně s navýšením tekutiny v krevním řečišti tak dochází po aplikaci koloidů i k expanzi intersticiální tekutiny a komplikacím s tím spojeným.

Klasickými komplikacemi aplikace krystaloidů jsou nárůst tkáňových otoků a tělesné hmotnosti. Po aplikaci většího množství izotonického roztoku chloridu sodného (0,9%, F1/1)

může navíc dojít k hyperchloremické metabolické acidóze a negativnímu ovlivnění renálních funkcí a systémové zánětlivé odpovědi. Z dalších izotonických roztoků lze použít např. Ringerův roztok. Podání hypertonických roztoků (7,5% NaCl) vede k redistribuci intracelulární tekutiny a přechodně zvyšuje intravazální objem. Tento roztok je vhodný pro počáteční fáze objemové resuscitace. Výhodná je i jeho kombinace s koloidními roztoky. Glukózové roztoky nejsou k objemové náhradě vhodné.

Koloidy

Koloidní roztoky představují heterogenní skupinu léčiv s různým složením i efekty na objem cirkulující tekutiny. Jejich nevýhodou ve srovnání s krystaloidy je zvýšené riziko anafylaktoidních reakcí a zhoršení koagulačních schopností krve, proto se často dává přednost kombinaci krystaloidů s koloidy.

Vzhledem k vlivu na množství cirkulující tekutiny dělíme koloidy na:

- plazmatické **substituenty**
- plazmatické **expandéry** (zvyšují objem plazmy více než je objem aplikovaného roztoku).

Chemicky můžeme koloidy dělit na:

- **přírozené**, jejichž zástupcem jsou roztoky albuminu
- **syntetické**, mezi které patří dextransy, želatinové deriváty a hydroxyethylškrob

Albumin

V současné době je dostupný jako izotonický (5%) nebo hypertonický (20%) roztok. Ve srovnání se syntetickými koloidy je používán jen okrajově, především u stavů s prokázanou hypoalbuminémií.

Dextransy

Dextransy patří mezi glukany - polysacharidy složené z glukózových jednotek. Používaly se roztoky s velikostí molekul dextransu 40 a 70 kDa. V dnešní době jsou však přípravky s dextransy kvůli četným alergickým reakcím a poruchám hemokoagulace považovány za obsolentní.

Deriváty želatiny

Jsou odvozeny z hovězího kolagenu a molekula je zvětšena na přibližně 30 kDa. Jejich účinek je krátký, a může být prodloužen sukcinylací. Díky izotonickým vlastnostem působí spíše jako náhražky plazmy než jako expandéry. Stejně jako dextransy způsobují často (0,5 - 10 %)

alergické reakce. Vliv na krevní srážlivost je nevýznamný, rychlá eliminace ledvinami má za následek mírný diuretický efekt.

Hydroxyethylškroby

Jsou velmi variabilní skupinou, co se týká struktury látky, velikosti molekuly i koncentrací v používaných roztocích. Všechny zmíněné vlastnosti zásadně ovlivňují jejich farmakodynamický účinek i farmakokinetické vlastnosti. V organismu dochází k postupné hydrolýze molekul a jejich velikost se postupně zmenšuje, až jsou vyloučeny v ledvinách glomerulární filtrací. V ČR se používají hypertonické i izotonické roztoky se střední velikostí molekuly (130 kDa), které jsou charakteristické dobrým bezpečnostním profilem a délkou účinku nejméně 6 hodin. Anafylaktické reakce jsou u nich vzácné, ovlivnění hemostázy minimální a vliv na ledvinné funkce srovnatelný s deriváty želatiny. Aplikace hydroxyethylškrobů vede ke zvýšení plazmatických koncentrací α amyláz a hrozí dezinterpretace tohoto nálezu jako pankreatického onemocnění.

13.2.2 Krevní náhrady

Transfuze krve nebo podání krevních derivátů je indikováno u šokových stavů s krevní ztrátou větší než 30 %. Pacientům lze aplikovat krev plnou nebo různé krevní frakce, podle efektu, kterého chceme dosáhnout.

Erytrocytární koncentráty

Erytrocyty aplikujeme při hemoragickém šoku k dosažení dostatečných hladin hemoglobinu. Lze použít plnou konzervovanou krev po předchozím provedení stanovení krevní skupiny pacienta nebo podat krev skupiny 0 Rh negativní. Ve vitálních indikacích lze podat i plnou nekonzervovanou krev. Erytrocytární masu ve standardních nebo deleukotizovaných přípravcích lze podat kromě šoku i u anemických stavů.

Plazmatické deriváty

Nejčastěji používaná čerstvá mražená plazma je indikována u stavů s deficitem koagulačních faktorů nebo plazmatických proteinů a k doplnění krevního objemu.

13.2.3 Inotropika a vazodilatancia

Pokud po aplikaci objemových náhrad nedojde ke zvýšení arteriálního tlaku krve a obnovení diurézy pokračuje se aplikací inotropik. Inotropika lze podat výhradně po předchozím doplnění objemu, jinak dochází ke zvýšení tlaku krve v centrálních tepnách, ale mikrocirkulace v periferních tkáních se zhoršuje. Dále je potřeba vyřešit před aplikací inotropik hypoxemii, tachyarytmii a případný minerální rozvrat. Vzhledem k různým mechanismům účinků a tím

pádem i odlišnému finálnímu efektu na kardiovaskulární systém lze inotropika rozdělit na sympatomimetika, inhibitory fosfodiesterázy III (PDE III) a vápníkové senzitivizéry.

Sympatomimetika

Terapie je zpravidla zahájena infuzí **dopaminu** v dávce 0,5 - 1 mg/kg/min (až do 4 mg/ml/kg). Při tomto dávkování působí dopamin pozitivně inotropně a používá se k protekci splachniku, protože stimulací dopaminergních D₁ a D₂ receptorů navozuje vazodilataci renálních cév. Ve středních dávkách (do 10 mg/ml/kg) aktivuje dopamin především adrenergní β₁ receptory a jeho inotropní efekt se zvyšuje. Další navýšení dávky vede k vazokonstrikci díky aktivaci α₁ receptorů.

Pokud pacient na aplikaci dopaminu nereaguje, lze jej zaměnit za **noradrenalin** v dávce 2 - 4 mg/kg/min nebo u septického šoku za adrenalin v dávce 0,01 - 0,02 mg/kg/min.

Adrenalin ve vyšších dávkách způsobuje periferní vazokonstrikci, včetně snížení perfuze ledvin.

U kardiogenního šoku a u pacientů s nízkým minutovým srdečním výdejem se k dopaminu přidává syntetický analog dopaminu s neselektivním betasympatomimetickým účinkem **dobutamin** v dávce 2,5 - 10 mg/kg/min. Zvyšuje inotropii myokardu a navíc přes β₂ receptory navozuje mírnou arteriální dilataci bez vlivu na srdeční frekvenci. Podobnou látkou s převažujícím β₂ a D₁ mimetickým účinkem je **dopexamin**.

Terapie sympatomimetiky by měla být ukončena, pokud není doprovázena zvýšením diurézy, poklesem koncentrace laktátu v arteriální krvi a zlepšením mentálního stavu postiženého.

Inhibitory PDE III

Blokáda fosfodiesterázy snižuje odbourávání cAMP. Zvýšená hladina cAMP vede k aktivaci vápníkových kanálů a vstupu vápníku do buňky. **Milrinon** se aplikuje u pacientů s kardiogenním šokem rezistentních k terapii katecholaminy. Působí pozitivně inotropně a vazodilatačně s minimálním vlivem na srdeční frekvenci.

Vápníkové senzitivizéry

Podobně jako inhibitory PDE III je **levosimendan** lékem volby při nedostatečné odpovědi na katecholaminy. Mechanismem účinku je zvýšení citlivosti kontraktálních bílkovin na vápník, konkrétně kalcium dependentní vazba levosimendanu k troponinu C. Mimo pozitivně inotropního efektu působí levosimendan i vazodilatačně.

Vazodilatancia

Vazodilatancia se aplikují podobně jako sympatomimetika po předchozím doplnění cirkulující tekutiny. Využívají se především u kardiogenního šoku, kdy snížením preloadu i afterloadu klesá spotřeba kyslíku v srdci. Další cílovou skupinou jsou pacienti, u nichž i po úpravě hodnot tlaku krve přetrvává vazokonstrikce. Používají se především **nitroglycerin a izosorbid dinitrát**. Podrobnější informace o nitrátech jsou v kapitole 5.5 Přímá vazodilatancia.

13.3 Farmakoterapie v přednemocniční péči u pacientů s polytraumatem

Polytrauma je současně vzniklé poranění dvou a více orgánových systémů, z nichž alespoň jedno přímo ohrožuje pacienta na životě. Představuje nejčastější příčinu úmrtí ve věkové kategorii do 40 let a nejčastější příčinou vzniku jsou dopravní nehody, kdy dochází především k poranění hlavy, hrudníku a břicha. Po zajištění vitálních funkcí v místě nehody následuje transport poraněného do nemocničního zařízení. Přednemocniční péče o polytraumatického pacienta v urgentní fázi se provádí na základě standardních postupů tzv. „trauma protokolů“ (například Advanced Trauma Life Support – ATLS).

Terapie šoku

Terapie šoku probíhá současně s urgentní kardiopulmonální resuscitací. U polytraumat je postižený ohrožen šokem úrazovým, hemoragickým a s ním souvisejícím hypovolemickým šokem. U oběhově stabilních pacientů se doporučuje po vyloučení dutinového poranění aplikace krystaloidu v dávce minimálně 10 ml/kg/hod. U krevních ztrát potom 2000 ml směsi koloidů a krystaloidů v poměru 1:1 v rychlé i.v. infuzi, u popálenin potom v poměru 1:2. V případě neadekvátní odpovědi tlaku krve na podání objemových náhrad aplikujeme vazopresory.

Analgezie

V případě **kritické hypotenze** je lékem 1. volby **ketamin** (pomalý i.v. bolus 20 - 40 mg). Je to disociativní anestetikum se silným analgetickým působením na somatické, nikoliv však viscerální bolesti. Na rozdíl od opioidů netlumí dechové centrum a ve srovnání s jinými látkami ze skupiny anestetik nepůsobí negativně na hemodynamiku. Délka působení po bolusovém podání uvedené dávky je přibližně 30 - 45 minut. Ketamin lze použít i k analgosedaci pediatrických pacientů. Zásadním nežádoucím účinkem je jeho halucinogenní působení, kterému lze předcházet kombinací s benzodiazepiny. Alternativně lze ketamin aplikovat transbukálně nebo intranazálně ve dvojnásobné dávce než při i.v. podání, přičemž délka trvání efektu zůstává zachována.

V jiných případech, kdy hypotenze postiženého není kritická, podáváme frakcionovaně opioidní analgetika například **fentanyl** (0,05 - 0,1 mg i.v.) nebo **sufentanil** (0,01 mg i.v.). Fentanyl má rychlost nástupu účinku po i.v. aplikaci 3-4 minuty a délku trvání účinku přibližně 30 minut. Ve srovnání s dalšími opioidy působí méně hypnoticky. Výraznou komplikací je jeho kumulace s útlumem dechového centra po opakovaném podání. Sufentanil je 7 - 10x účinnější než ketamin, má rychlejší nástup účinku, ale kratší dobu působení. Účinky obou uvedených látek lze antagonistovat podáním **naloxonu**.

Sedace

Pro navození sedace u polytraumatického pacienta se používají především **benzodiazepiny** (viz 3.1 Psychofarmaka). Aplikují se titračně i.v. nebo i.m. a mimo sedativně/hypnotického účinku působí i antikonvulzivně, anxiolyticky a mírně myorelaxačně. Podává se především **diazepam** v dávce 2,5 - 20 mg, který je možné podat i pediatrickým pacientům nebo dospělým bez zajištěného žilního vstupu *per rectum*. Pro krátkodobou sedaci před intubací nebo jako úvod do celkové anestezie lze použít **midazolam** (DORMICUM) v dávce 2,5 - 10 mg. Podobně jako u ketaminu jej lze podat i alternativně transbukálně nebo intranazálně.

Kortikoidy

Vysoké jednorázové dávky nebo krátkodobá terapie vysokými dávkami glukokortikoidů je indikována u šokových stavů neodpovídajících na standardní terapii, u inhalačních traumat nebo při kyselé aspiraci. Pro své imunosupresivní účinky se glukokortikoidy velmi dobře uplatňují také jako prevence rozvoje anafylaktického a toxického šoku. Jednorázově se podává například **methylprednisolon** (SOLU-MEDROL) v dávce 30 mg/kg ve formě krátké i.v. infuze.

Antioxidanty

Ischemický stav spojený se šokem, ischemicko-reperfuzní poškození nebo systémová zánětlivá odpověď jsou stavy, které u polytraumatických pacientů vedou k produkci volných radikálů a zvýšené konzumpci endogenních antioxidantů. Je proto vhodné postiženým aplikovat současně s léčivými důležitými pro udržení základních životních funkcí i látky ze skupiny antioxidantů, které mohou mírnit poškození rozvíjející se v důsledku polytraumatu a zlepšovat prognózu postiženého. Nejčastěji se podává **kyselina askorbová** i.v. v dávce 1500 mg.

14 Radiofarmaka, RTG kontrastní látky

14.1 Radiofarmaka

Radiofarmakum je radioaktivní léčivo používané oborem nukleární medicíny při diagnostice a terapii onemocnění. Principem těchto metod je detekce ionizujícího záření vznikajícího při radioaktivní přeměně radionuklidů pomocí speciálních detekčních zařízení.

Radiofarmakum se skládá z **radionuklidu** (samotného zdroje záření) a **farmaka** (nosní části vybrané pro své farmakokinetické vlastnosti). Radionuklidy jsou uměle připravené, většina je syntetizována v radionuklidových generátorech, dále pak v urychlovačích nebo v jaderných reaktorech.

14.1.1 Dělení radiofarmak

U **terapeutických** radiofarmak nosná sloučenina zajišťuje transport na žádané místo a radionuklid zajišťuje **ozáření cílové tkáně**. Používají se pro ničení rakovinné tkáně (např. aplikace ^{131}I při tumoru štítné žlázy - aplikuje se perorálně a cíleně ho vychytávají buňky parenchymu štítné žlázy) nebo pro zmírnění bolesti (např. ^{89}Sr a ^{153}Sm pro pacienty s kostními metastázami).

Diagnostická radiofarmaka se využívají k *in vivo* **neinvazivnímu monitorování** biologických jevů. V praxi se nejčastěji jedná o radioaktivní značení za účelem vizualizace distribuce léčiva, pozitronovou emisní tomografií (PET) nebo jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT). Radionuklid je v případě diagnostických radiofarmak vázán skrze chelatační činidlo na nosiči, jehož vlastnosti zaručují transport na místo, kde má jako celek působit. Často se připravuje ve formě kitů. Jedná se o lyofilizovanou směs nosiče a podpůrných látek, která se smíchá s roztokem radionuklidu, aby vzniklo radiofarmakum ve formě vhodné pro aplikaci.

Důležitá je také **forma podání**. Nejpoužívanější je u radiofarmak **parenterální** cesta (nejčastěji intravenózně, případně je alternativou i subkutánní a intralumbální administrace). **Perorálně** je možné podat preparát ve vodném roztoku nebo v želatinových tobolkách, v případě potřeby **inhalačně** formou plynu nebo mlh. **Lokálně** aplikovaná radiofarmaka se nejčastěji podávají k cílené terapii nádorů.

Dle značení a způsobu výroby rozeznáváme radiofarmaka značena:

- dlouhodobými nuklidy (^{153}Sm , ^{131}I , ^{89}Sr)
- střednědobými nuklidy (^{82}Rb , ^{68}Ga)
- krátkodobými nuklidy (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O)

14.1.2 Diagnostické radionuklidy

^{99m}Tc se nejčastěji používá při scintilačních vyšetřeních. Písmeno *m* označuje metastabilní stav jádra, které je na vyšší energetické hladině a při deexcitaci emituje γ fotony. Poločas rozpadu tohoto nuklidu je zhruba 6 hodin. Z toho plynoucí relativně malá radiační zátěž pro organismus (v důsledku krátké expozice) je jednou z hlavních výhod pro praxi. Krátký poločas taky umožňuje podání radiofarmaka o vyšší aktivitě, čímž dosáhneme lepších výsledků vyšetření.

⁶⁷Ga se ve formě citrátu používá při vyšetřeních nádorů a k vyhledávání zánětlivých ložisek. Je specificky vychytáváno v hepatocelulárním karcinomu, lymfomech, maligním melanomu a v měkkotkáňových sarkomech.

Nejdéle používaným **jodovým radionuklidem** je **¹³¹I**, který je v praxi postupně vytěšňován techneciem (^{99m}Tc). Radiojód je smíšený β a γ zářič, uplatnění pořád nachází zejména v terapii diferencovaných karcinomů štítné žlázy (pro vysokou schopnost vychytávání jodu thyroideou) a identifikaci trombů. γ složka záření detekovatelná dozimetricky je využívána k sledování průběhu terapie a vyhledávání metastáz. K diagnostickým vyšetřením se ale nepoužívá. K těmto účelům slouží přednostně **¹²³I** a **¹²⁵I** (pro výhodnější poměr β a γ záření), které se dále využívají ke značení monoklonálních protilátek (¹²⁵I-MoAb) nebo taky u onemocnění štítné žlázy.

¹⁸F je **pozitronový (β) zářič**. Jeho velkou nevýhodou je ale krátký poločas rozpadu (cca 110 min), vysoká energie anihilačního záření a vysoké nároky na ochranu před zářením.

U pozitronové emisní tomografie je primárně používaným radiofarmakem **¹⁸F-fluorodeoxyglukosa (¹⁸FDG)**. Je to molekula glukosy, ve které je jeden atom kyslíku nahrazen izotopem 18 fluoru. Celá molekula je transportována a fosforylována jako klasická glukosa. Výhodou je její vychytávání metabolicky aktivními tkáněmi, zejména patologicky bujícími.

Přehled v praxi nejčastěji používaných radiofarmak shrnuje Tab. 10.

Tab. 10 Přehled nejčastěji používaných radiofarmak

Radiofarmaka užívaná pro SPECT		
^{99m} Tc	Technecium	širokospektrální využití (kostní metastázy, imaging srdce)
²⁰¹ Tl	Thallium	imaging srdce (perfuze srdečního svalu)
¹³¹ I	Jod	rakovina štítné žlázy (destrukce tkáně ozářením)
⁶⁷ Ga	Gallium	záněty a tumory
¹¹¹ In	Indium	bílé krvinky - leukocytové skeny na vizualizaci zánětů
Radiofarmaka užívaná pro PET		
¹⁸ FDG	18F-fluordeoxyglukosa	primárně používané PET radiofarmakum
¹⁸ FLT	18F-fluoro-L-thymidin	ukazatel proliferace zobrazování orgánů špatně vizualizovatelných pomocí FDG (mozek) posouzení závažnosti a stavu nádoru
FCH	Fluorocholin a cholin	ukazatel proliferace nádory mozku, prostaty, plic, jícnu
¹⁸ F FET	18F-fluoroethylthyrosin	detekce mozkových nádorů, specifitější než FDG
¹¹ C MET	11C-methionin	nádory mozku
¹¹ C Ac	11C-acetát	nádory ledvin, slinivky břišní, prostaty
¹⁸ F NaF	18F-fluorid sodný	lokalizace kostních metastáz, primárních kostních nádorů
Ostatní radionuklidy		
⁵⁷ Co	Cobalt	vyšetření resorpce vit. B12
⁵⁹ Fe	Železo	hematologické studie
⁵¹ Cr	Chrom	přežívání erytrocytů značkování lidského sérového albuminu
⁴² K + ²² Na + ²⁴ Na nebo ⁸² Br		ionty v plazmě
⁸⁵ Sr	Stroncium	paliativní léčba kostních malignit
¹¹ C, ¹³ C	Uhlík	scintigrafie plicní ventilace dechový test se značenou močovinou
⁴⁵ Ca	Vápník	vyšetření metabolismu kostí
³² P	Fosfor	sledování metabolických dějů v buňkách (např. syntéza DNA)

14.2 RTG kontrastní látky (KL)

Kontrastní látky pro RTG jsou látky, které zvyšují kontrast zobrazování, čímž zvyšují kvalitu obrazu a rozlišovací schopnost. **Pozitivní KL** zvyšují absorpci záření, a tak se zobrazují na snímku jako „zastínění“. **Negativní KL** absorpci snižují, zobrazují se na snímku naopak jako „projasnění“.

Kromě **cesty podání** přirozenými otvory (GIT, žlučové cesty, peritoneální dutina) máme rovněž možnost pacientovi podat KL otvory patologickými (píštěle), systémově (intravenózní, intraarteriální podání) nebo do páteřního kanálu.

14.2.1 Pozitivní KL

K základním pozitivním kontrastním látkám patří **sloučeniny barya** – síran barnatý (**BaSO₄**). Bílá suspenze síranu barnatého se nejčastěji využívá při vyšetření trávicí trubice. Jak z povahy suspenze vyplývá, vzhledem k sedimentaci je třeba před použitím přípravků řádně promíchat. Dostupná je i jako HVLP (Micropaque). Tato nerozpustná sůl ale může způsobovat řadu potíží jako zácpa, průjem, bolesti břicha, vzácně apendicitis. Tvorbou baryových konkrementů (shluků) může taky dojít až k vzniku střevní neprůchodnosti.

14.2.1.1 Ve vodě nerozpustné

Jodové kontrastní látky na olejové bázi se osvědčily u lymfografie a chemoembolizace. Ethyljodidovaný makový olej je dostupný pod názvem Lipiodol Ultra-Fluide.

14.2.1.2 Ve vodě rozpustné

Vodné kontrastní látky můžeme rozdělit podle exkreceční cesty:

Hepatotropní jsou z těla vylučovány játry – žlučí – proto nacházejí uplatnění v cholangiografii. Podávají se intravenózně, k snížení vyššího rizika nežádoucích účinků.

Nefrotropní jsou z těla vylučovány ledvinami. Ideální nefrotropní kontrastní látka nepoškozuje fyziologické funkce, rychle se vylučuje ledvinami a umožňuje velký kontrast. Dělí se na vysokoosmolární (kyselina joxitalamová) a nízkoosmolární (johexol, jopamidol, jopromid, joversol, jodixanol, jomeprol, jobitridol). Používají se hlavně v angiografii, urografii a kontrastní CT. Z nežádoucích účinků se často vyskytuje nevolnost až zvracení a pocity tepla.

14.2.2 Negativní KL

K látkám snižujícím absorpci záření patří **plyny (kyslík, vzduch, oxid uhličitý, oxid dusný)**. Slouží např. k distenzi tlustého střeva, jejich podání nemívá výrazné komplikace.

Metylcelulóza a **mannitol** se podávají per os, v trávicím traktu jsou nevstřebatelné. Vážou vodu, která pak zůstává ve střevě, a tak jako komplikace po podání může u pacienta nastat přechodný průjem.

14.2.3 Kontraindikace a nežádoucí účinky

Kontrastní látky nejsou vhodné u dětí do 15 let. Rovněž je rizikem alergie na jod (jodové KL), astma, ekzém a lékové alergie. U 2 % pacientů může vznikat opožděná reakce (horečka, nauzea, bolesti kloubů) 1-7 hodin po aplikaci, která spontánně odezní.

U těhotných žen je potřebné zvážit přínos aplikace, jelikož KL procházejí do fetální cirkulace. Kojícím ženám se doporučuje kojení na 24 hodin po podání KL vynechat.

Kontraindikací je také renální a kardiální insuficience a závažný DM (pozor při užívání p.o. antidiabetika metformin!).

Nejzávažnější komplikací je kontrastní látkou indukovaná **nefropatie** (contrast medium induced nephropathy – **CMIN**). Jde o nebezpečnou příčinu akutního renálního selhání, kde je nutná hospitalizace a hemodialýza. Ledviny lze omezeně chránit nefroprotektivními látkami, např. acetylcysteinem, případně infuzí hydrogenuhličitanu sodného.

14.2.5 Aplikace kontrastních látek

Před aplikací je potřebné edukovat pacienta. 4 hodiny před výkonem by neměl jíst, ale stále přiměřeně pít vodu. Je nutné stanovení alergické anamnézy, urey a kreatininu a informovaný souhlas pacienta.

Po aplikaci je pacient ještě 30 minut pozorován s ponechaným žilním vstupem a dostatečně hydratován následujících 24 hodin (minimálně půl litru vody před výkonem a půl litru po něm, případně infuze).

15 Fytofarmakologie

15.1 Úvod do fytofarmakologie

Používání rostlin, živočišných produktů nebo nerostů k léčbě onemocnění provází člověka od nepaměti. První písemné prameny o léčitelství se datují do období starověku a pocházejí téměř ze všech velkých starověkých civilizací, jako byly **Mezopotámie, Egypt, Indie, Řecko a Řím, arabské země a Čína**. Známy egyptský **Ebersův papyrus**, který pochází z období asi 1600 př. n. l. uvádí již stovky různých léčivých přípravků, včetně návodů na jejich přípravu. Léčitelství starověku bylo silně svázáno s náboženskými představami a tak mezi popisy léčivých rostlin můžeme běžně nalézat také prvky šamanismu – magické obřady a formule.

Laické léčitelství (neprovazované kněžími) se vyděluje především v Řecku a kolem 400 př. n. l. je jeho nejvýznamnějším představitelem Hippokratés. Kolem r. 300 př. n. l. působil významný řecký botanik a autor prvních herbářů **Theophrastos**. Na Hippokratovo učení kolem 200 n. l. v Římě navazuje také **Galénos**, jehož farmakologické termíny agonista a antagonistu používáme dodnes a který ve svých pracích také položil základy kontroly kvality připravovaných léčiv. Do tohoto období se také datuje významný spis **Dioskoridův De materia medica**, který popisuje léčivé rostliny, části zvířat a minerály a z něhož se při přípravě léčiv vycházelo až do 17. století.

Znalosti starověkých arabských léčitelů a alchymistů obohatily Evropu o nové rostliny, které mnohdy využíváme dodnes, a také o vyspělé laboratorní techniky pro získávání různých chemických látek. Ve středověku dochází k určitému návratu znalostí a schopností léčitelství do rukou církve, která přejímá práce řeckých lékařů téměř jako dogma a rozvoj nových vědeckých poznatků tak načas usíná.

V období renesance dochází opět k oživení vědeckého bádání. První zámořské plavby přinášejí Evropanům další léčivé rostliny, dochází i k rozvoji alchymie a růstu významu chemických léčiv. Významnou postavou tohoto období je alchymista a lékař **Paracelsus**. Dioskoridovo dílo v Itálii přepracoval Pietro Andrea Gregorio Matthioli a tento velký **Matthioliho herbář**, který je zároveň souhrnem léčivých vlastností rostlin, vyšel v překladu také v českých zemích.

V 19. století pak už zcela převládá snaha racionálně zhodnotit účinky léčivých rostlin a poznat, které chemické látky jsou za jejich léčivé schopnosti odpovědné – došlo například k izolaci morfinu z opia. Postupně ztrácejí léčivé rostliny na významu a nastává období chemických léčiv. To přetrvává až do 21. století. Přesto výzkum léčivých rostlin neustává.

Obor **etnofarmakologie** zkoumá kromě jiného léčivé rostliny tradičních léčitelství různých přírodních národů, vědci spolupracují s místními šamany a snaží se v jejich postupech objevit jádra racionality a tak i nové účinné látky. Tropické rostliny Amazonie nebo afrických deštných

pralesů mohou poskytnout například nová rostlinná antibiotika, antidiabetika, cytostatika, analgetika apod.

Léčitelství Indie (**ájurvéda**) a **tradiční čínská medicína**, založené také na užívání řady léčivých rostlin, přetrvaly ve své komplexní formě dodnes a také se stávají předmětem biomedicínského a klinického výzkumu. Jejich postupy se dnes někdy uplatňují ve spolupráci s klasickou medicínou s dobrou účinností. Svět léčivých rostlin tedy není historií, ale oborem, jehož dalším rozvojem můžeme získat ještě mnoho užitečných léčivých látek.

Moderní **farmakognozie** je vědou o přírodních (rostlinných, živočišných i minerálních) léčivech používaných v humánní a veterinární medicíně. **Obecná farmakognozie** zkoumá a popisuje chemii a biosyntézu obsahových látek léčivých rostlin. **Speciální farmakognozie** třídí léčivé rostliny do farmakoterapeutických skupin. K označení celých nebo rozdrobněných léčivých rostlin, hub, jejich částí nebo produktů jejich metabolismu, nebo živočišných produktů užívaných v prevenci a terapii onemocnění užíváme **termín „droga“**. Drogy nesou latinský název a některé je možné najít např. v Českém lékopise. Příklady nejčastěji využívaných částí léčivých rostlin a jejich latinské ekvivalenty uvádí Tab. 11.

Tab. 11: Nejčastěji využívané části léčivých rostlin a jejich latinské ekvivalenty

Český termín	Latinský termín	Český termín	Latinský termín
Nať	<i>Herba</i>	List	<i>Folium</i>
Květ	<i>Flos</i>	Plod	<i>Fructus</i>
Kořen	<i>Radix</i>	Oddenek	<i>Rhizoma</i>
Kůra	<i>Cortex</i>	Semeno	<i>Semen</i>
Hlíza	<i>Tuber</i>	Šišťice	<i>Strobilus</i>

Léčivé rostliny se suší a zpracovávají do různých **lékových forem**. Nejčastější jsou **čaje**, které se liší formou přípravy. **Macerát** je výluh za studena, **nálev** vzniká po přelití horkou vodou a **odvar** znamená delší povaření drogy. **Sirupy** se připravují přidáním výluhů do koncentrovaných cukerných roztoků. Z rostlin se získávají také lihové výtažky – **tinkтуры a extrakty**. Extrakty jsou koncentrovanější a mnohdy je z nich rozpouštědlo zcela odstraněno (suché extrakty). Léčivé rostliny nebo z nich izolované léčivé látky můžeme najít také v tabletách, tobolkách, mastech, kapkách a dalších běžných lékových formách.

15.2 Obsahové látky

Rostlinnou drogu tvoří celá řada látek, které dohromady označujeme jako **obsahové látky**. Kromě farmakologicky aktivních chemických látek jsou to také stavební látky a **produkty primárního metabolismu rostlin** (polysacharidy, jednoduché cukry, tuky apod.). Tyto látky jsou přítomny ve všech rostlinách a mají fyziologicky jednoznačnou funkci. **Sekundární metabolity** se tvoří druhotně z primárních metabolitů. Mohou být druhově specifické a jejich fyziologický význam pro rostlinu mnohdy není zcela jasný. Některé z nich se ale dají využít farmakologicky nebo mají pro člověka význam toxikologický.

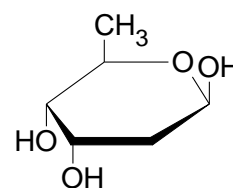
Látky farmakologicky aktivní označujeme jako **účinné látky** rostlinných drog. Někdy je za účinek drogy odpovědná jedna látka, jindy je to směs látek nebo jejich derivátů. Je také známo, že jejich obsah kolísá vlivem různých faktorů, jako jsou zeměpisná poloha, vegetační období, způsob sušení, stupeň rozdrobnění, úprava, podmínky skladování apod.

Dle chemické struktury a biogenetického původu klasifikujeme obsahové látky rostlin na:

- sacharidy
- polyketidy
- alkaloidy
- šikimáty
- mevalonáty (terpenoidy)

15.2.1 Sacharidy

Rostliny tvoří řadu různých sacharidů v rámci primárního i sekundárního metabolismu. Běžné monosacharidy jako glukóza, fruktóza, manóza, galaktóza jsou tvořeny v primárních metabolických drahách a mohou být také součástí glykosidů sekundárních metabolitů. Mezi **specifické monosacharidy**, které rostliny syntetizují, patří např. digitalóza, digitoxóza nebo oleandróza. Tyto cukry mají ve struktuře acetylovou, methylovou nebo aminoskupinu a jsou součástí glykosidů.



digitoxóza

Kromě běžné celulózy a škrobů mohou rostliny tvořit také jiné polysacharidy, např. inulin, pektiny, gumy a slizy. **Pektiny** jsou tvořeny monomery kyseliny α -D-galakturonové a kromě svého využití v potravinářství (zahušťovadla, emulgátory), mohou také působit jako adjuvans při průjmech a zácpě. Účinkují nespecificky na sliznici GIT, kde vytvářejí silně hydratovanou vrstvu, která omezuje kontakt sliznice se střevním obsahem, sliznici zklidňuje a lubrikuje.

Slizy jsou polysacharidy, které podobně jako pektiny vážou vodu a mohou vytvářet na sliznicích ochranné hydratované povlaky. Drogy s obsahem slizů, např. list jitrocelu kopinatého (*Plantago lanceolata*), semeno lnu (*Linum usitatissimum*) nebo kořen proskurníku lékařského (*Althaea officinalis*) slouží jako expektorancia a antitusika, laxativa a ke zklidnění podráždění sliznice GIT, dutiny ústní a nosohltanu při zánětech.

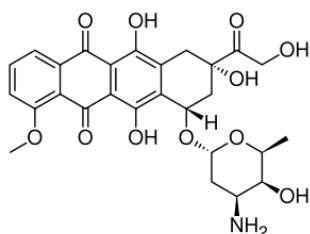
15.2.2 Polyketidy

Obsahové látky rostlin, jejichž výchozí látkou pro biosyntézu je acetylkoenzym A, nazýváme polyketidy. Patří sem například **mastné kyseliny** přítomné v semenech (rostlinné oleje) a na povrchích plodů (vosky). Dále to jsou **antrachinony, dianthrony a anthracykliny**, z nichž řada má terapeutické využití jako laxativa nebo cytostatika.

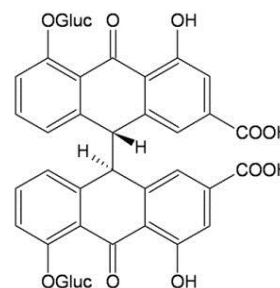
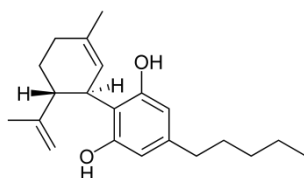
Produkty plísní jako jsou **makrolidy** nebo **tetracykliny** patří mezi často užívaná antibiotika.

Patří sem také některé obsahové látky konopí setého (*Cannabis sativa*) – **kanabinoidy** – jako např. psychoaktivní tetrahydrokanabinol, který působí také centrálně myorelaxačně, nebo kanabidiol, který vykazuje antikonvulzivní účinky.

Mezi polyketidy patří také **lišejníkové kyseliny** (kyselina cetrarová, protocetrarová, ursolová a další). Vykazují antibakteriální působení a extrakt z lišejníku pukléřky islandské (*Cetraria islandica*) je tak součástí některých pastilek proti infekcím dutiny ústní a hltanu.



kanabidiol



sennosid (dianthron, účinná látka laxativně působící senny)

korubicin
nové cytostatikum)

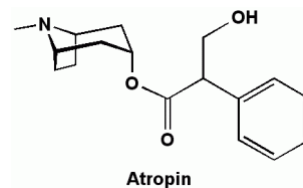
15.2.3 Alkaloidy

Název alkaloidy je odvozen od základní charakteristiky těchto látek – jedná se o přírodní látky bazické povahy. Většina z nich vykazuje hořkou chuť. **Pravé alkaloidy** jsou přírodní látky odvozené od aminokyselin, které mají ve své molekule obsažen bazický dusík ve formě heterocyklu. Ke skupině se řadí také látky, které obsahují dusík v molekule, ale nepocházejí z aminokyselin (**pseudoalkaloidy**) nebo obsahují dusík pocházející z aminokyseliny, ale nikoli ve formě heterocyklu (**protoalkaloidy**). Dle chemické struktury dále alkaloidy dělíme např. na tropanové, izochinolinové, indolové, pyridinové, purinové, steroidní, terpenické apod. Dosud

bylo identifikováno asi 15 000 alkaloidů, proto následující přehled uvádí pouze některé významné zástupce s toxikologickým nebo farmakologickým významem.

Tropanové alkaloidy

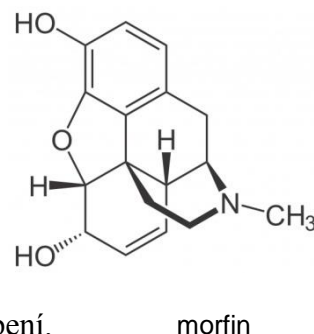
Jsou odvozeny od ornithinu a vyskytují se především v rostlinách čeledi *Solanaceae* (lilkovité) a *Erythroxylaceae* (rudodřevovité). Patří mezi ně parasymptolytika **atropin**, **hyoscyamin** a **skopolamin**, která se vyskytují v rulíku zlomocném (*Atropa belladonna*), blínu černém (*Hyoscyamus niger*) a durmanu obecném (*Datura stramonium*). **Kokain** obsažený v listech rudodřevu koky (*Erythroxylon coca*) se dříve využíval jako lokální anestetikum např. v oftalmologii, dnes však zůstává pouze psychostimulačně působící návykovou látkou.



Izochinolinové alkaloidy

Jsou odvozeny od fenylalaninu nebo tyrosinu. Patří mezi ně např. **alkaloidy opia** – morfin a kodein. Morfin je silným analgetikem, kodein je slabší analgetikum s antitusickým účinkem. Obě látky působí obstipačně a patří mezi návykové látky. V opiu je přítomen také papaverin, alkaloid s muskulotropně spasmolytickým účinkem.

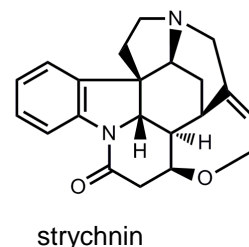
Mezi izochinolinové alkaloidy patří také dimerní **tubokurarin**, látka izolovaná ze šípového jedu jihoamerických Indiánů. Ti jej připravovali z rostliny kulčiby jedodárné (*Strychnos toxifera*) a používali k lovu. Tubokurarin má silné periferně-myorelaxační působení.



Emetin obsažený v kořeni hlavěnky dávivé (*Cephaelis ipecacuanha*) má silné dráždivé působení na *n. vagus* a způsobuje zvracení. V nízkých dávkách (neemetogenních) se dříve využíval jako expektorans nebo k podpoře chuti k jídlu.

Indolové alkaloidy

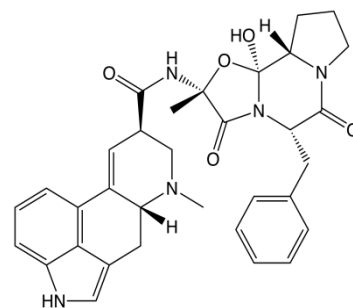
Mají biogenetický původ v aminokyselině tryptofanu. **Fyzostigmin** s parasymptomimetickým působením se používá v oftalmologii k léčbě glaukomu a také dal vznik derivátům (pyridostigmin, distigmin a další), které se užívají např. v léčbě *myasthenia gravis*. Fyzostigmin byl izolován z africké popínavé rostliny puchýřnatce jedovatého (*Physostigma venenosum*).



Strychnin, známý jed z detektivních románů Agathy Christie, byl izolován z kulčiby dávivé (*Strychnos nux-vomica*). Způsobuje silné křeče a smrt nastává udušením.

Významné farmakologické účinky mají **Vinca alkaloidy** izolované z barvínku menšího (*Vinca minor*). Vinkristin a vinblastin jsou účinná cytostatika používaná pro chemoterapii solidních i hematologických malignit. Vinpocetin je alkaloid s vazodilatačními účinky především v oblasti CNS. Využívá se pro zlepšení prokrvení a metabolismu mozku například po úrazech hlavy, cévní mozkové příhodě nebo u neurovaskulárních poruch.

Specifickou skupinou jsou **námelové alkaloidy**, které se izolují z parazitické houby paličkovice nachové (*Claviceps purpurea*) napadající obilí. Dříve tato nákaza způsobovala gangrény a smrt intoxikovaných pro svoje vazokonstriční působení, zároveň se také u některých intoxikovaných objevovaly konvulzivní záchvaty, bludy a halucinace. Ve středověku a raném novověku se intoxikace označovala jako „oheň sv. Antonína“ a spekuluje se o tom, že intoxikovaní, kteří vykazovali psychiatrické projevy otravy, byli označováni za čarodějnice a jejich přísluhovače. Je tedy možné, že epidemie ergotismu byly jednou z příčin „honů na čarodějnice“ v Evropě i Americe. Podrobným zkoumáním účinných látek námele a jejich derivatizací byla objevena řada léčiv – **methylergometrin** využívaný jako uterotonikum v porodnictví, **ergotamin** a **dihydroergotoxin** v terapii migrény a další dihydroergotové deriváty s vazodilatačním působením.

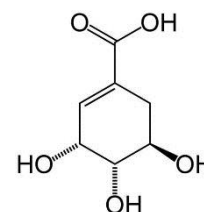


ergometrin

Diethylamid kyseliny lysergové (LSD) a další lysergidy jsou halucinogeny, které jsou zneužívány jako psychotropní látky.

15.2.4 Šikimáty

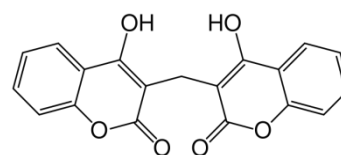
Kyselina šikimová je biosyntetickým prekurzorem většiny rostlinných látek, které obsahují aromatické jádro. Mezi nejvýznamnější šikimáty patří kumariny, flavonoidy a třísloviny.



kys. šikimová

15.2.4.1 Kumariny

Kumariny jsou laktony kyseliny skořicové. Jsou přítomny např. v nati komonice lékařské (*Melilotus officinalis*) a mařinky vonné (*Gallium odoratum*). Komonice v historii působila otravy dobytka. Kvetoucí nať a také zapařené seno s natí komonice obsahují vysoké množství **kumarinu**, který se mikrobiální činností může přeměňovat na **dikumarol**. Tato látka inhibuje u zvířat i u člověka tvorbu protrombinu i dalších faktorů koagulační kaskády a intoxikace se tak projevuje krvácivými stavy (krvácení do GIT, modřiny apod.) Dikumarol se dříve používal jako antikoagulans, jeho mechanismem účinku je kompetitivní antagonismus s vitamínem K.



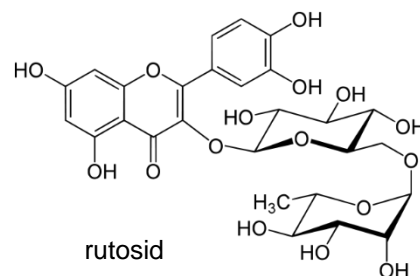
dikumarol

Dnes se užívá bezpečnější derivát **warfarin**. Kumarin je látka sladce vonící a používá se proto v kosmetice jako odorant (vonná látka). **Furanokumariny** jsou deriváty kumarinu obsažené např. v nati routy vonné (*Ruta graveolens*) nebo bolševníku (*Heracleum sp.*), které mají dráždivé účinky na kůži a po potřísnění a oslunění pokožky vyvolávají kontaktní dermatitidy.

15.2.4.2 Flavonoidy

Patří mezi rostlinné polyfenoly s různou biologickou aktivitou, která závisí na chemické struktuře látky, např. počtu a poloze hydroxylových skupin, na přítomnosti vázaných cukrů apod. Řada flavonoidů má antioxidační účinky a působí také jako venofarmaka – normalizují permeabilitu krevních kapilár, odstraňují jejich lomivost, působí antihemorragicky a antiedematózně. Přírodní flavonoidy a jejich polosyntetické deriváty se proto využívají v terapii žilní insuficience, křečových žil, hemoroidů a lymfedému.

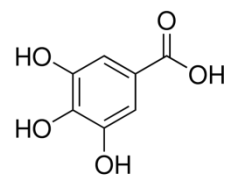
Rutosid (rutin) se pro farmaceutické účely izoluje z jerlínu japonského (*Sophora japonica*), je ale obsažen i v potravinách jako je pohanka, chřest, ovoce (jablka, broskve, švestky atd.) a rajčata. V **kombinaci s kyselinou askorbovou** se užívá perorálně v tabletách při léčbě stavů spojených s vyšší permeabilitou a lomivostí kapilár, např. při hemoroidech, při hypovitaminóze C, po úrazech a při otocích. Podobné indikace má i jeho polosyntetický derivát **troxerutin**. Oba přípravky jsou volně prodejné.



Na lékařský předpis je k dispozici mikronizovaná směs **hesperidinu, diosminu a dalších flavonoidů**, která se využívá především v terapii žilní insuficience a lymfedému. Další flavonoidy (kvercetin, kvercitrin, naringenin, luteolin a další) jsou obsaženy např. v listech břízy bělokoré (*Betula pendula*), hlohu (*Crataegus sp.*), květech a plodech bezu černého (*Sambucus nigra*) a květenstvích lípy srdčité (*Tilia cordata*), z potravin jsou to citrusové plody, víno, čaj a další.

15.2.4.3 Třísloviny

Třísloviny jsou polyfenolické látky odvozené od kyseliny gallové, příp. také od flavonů (strukturní podtyp flavonoidů). Jejich společnou vlastností je adstringentní (stahující, svíravé) působení, které je způsobeno koagulací bílkovin. Hojně se vyskytují především v kořenech, kůře a listech a rostlinám slouží jako ochrana před infekcí.



Farmakologicky je využíváme jako **lokální adstringencia a hemostyptika** v terapii hemoroidů, povrchových poranění kůže a lézích na sliznici dutiny ústní – např. při onemocnění dásní, aftech apod. Některé drogy se užívají také vnitřně jako **antidiarhoika**. Mechanismem

protiprůjmového působení je koagulace vrstvy bílkovin na stěně střeva, která omezuje kontakt tráveniny se stěnou střevní a omezuje také vylučování vody do lumen střeva.

Zevně se používá např. tinktura z **duběnek** (*Galla*), nať **řepíku lékařského** (*Agrimonia eupatoria*), **mochny** (*Potentilla sp.*) a **kůra dubu** (*Quercus sp.*) Tyto drogy obsahují spíše katechinové třísloviny.

Vnitřně lze užít list **ostružiníku křovitého** (*Rubus fruticosus*), **ostružiníku maliníku** (*Rubus idaeus*), **jahodníku obecného** (*Fragaria vesca*) nebo listy a sušené plody **brusnice borůvky** (*Vaccinium myrtillus*), které obsahují hydrolyzovatelné třísloviny s jemnějším účinkem. Také **černý čaj** je bohatým zdrojem tříslovin s protiprůjmovým účinkem.

15.2.5 Mevalonáty

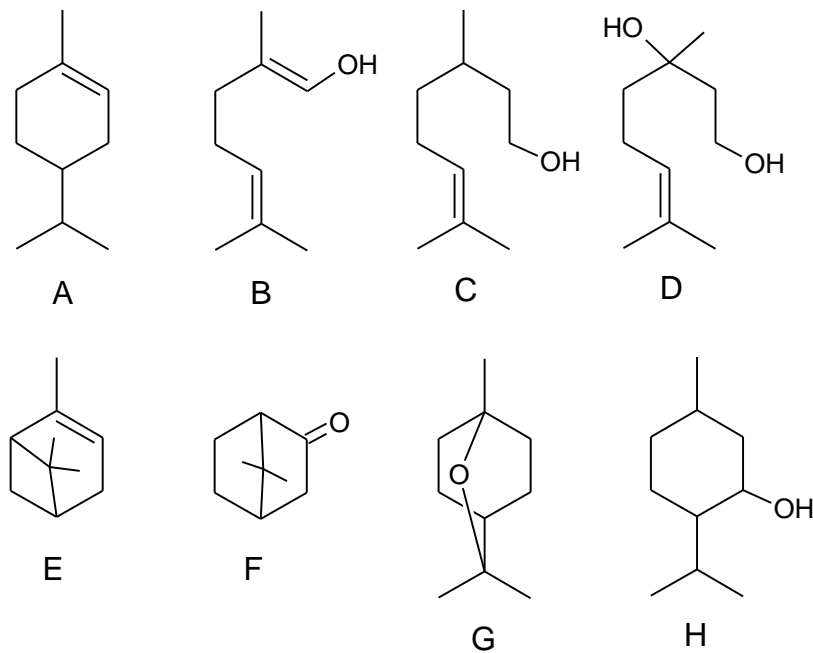
Skupina látek, které biosynteticky vycházejí ze společného prekurzoru – kyseliny mevalonové – se označují jako mevalonáty nebo terpenoidy. Základem jejich struktury jsou pětiuhlíkaté jednotky, které vzájemně kondenzují. Přehled terpenoidů dle počtu kondenzací a počtu C5 jednotek uvádí Tab. 12.

Tab. 12 Základní skupiny terpenoidů

Označení	Počet C5	Příklad
Hemiterpeny	1	Součást námelových alkaloidů, humulon a lupulon
Monoterpeny	2	Složky silic (např. mentol, kafr, geraniol)
Seskviterpeny	3	Složky silic (např. azuleny, bisabolen), hořčiny
Diterpeny	4	Složky silic, pryskyřic, vitamin A, E, akonitin, chlorofyl
Triterpeny	6	Fytosteroly, kardioaktivní glykosidy, saponiny
Tetraterpeny	8	Karotenoidy
Polyterpeny	n	Kaučuk

Nižší terpenoidy jsou prchavé, získávají se destilací s vodní parou a tvoří především složky rostlinných **silic**. Silice jsou nositeli typické vůně drog a mohou mít dále např. antiseptické, spasmolytické, antiflogistické a další účinky. Silice jsou obsaženy v řadě různých rostlin, využívá se např. květ **heřmánku lékařského** (*Matricaria chamomilla*) jako droga s antiflogistickým a karminativním účinkem, dále třeba nať **máty peprné** (*Mentha × piperita*) s karminativním účinkem a jako cholagogum.

Plody **kmínu kořeného** (*Carum carvi*) a **fenyklu setého** (*Foeniculum vulgare*) se využívají pro karminativní a spasmolytické účinky také v pediatrii.

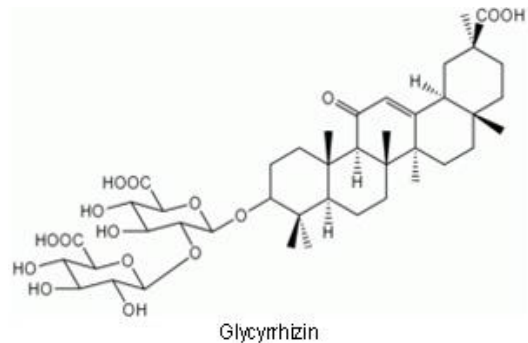


Obr. 16 Příklady monoterpenů (A: limonen, B: nerol, C: citronelol, D: linalool, E: kafr, F: pinen, G: cineol/eukalyptol, H: mentol)

Další drogy s obsahem silic se používají inhalačně v terapii rýmy a kašle, např. silice z **borovice** (*Pinus sp.*), silice z **blahovičnicku kulatoplodého** (*Eucalyptus globulus*) nebo z **mateřídoušky obecné** (*Thymus serpyllum*). Mají sekretomotorické a antiseptické účinky a jsou obsaženy např. v některých nosních kapkách.

Z triterpenických látek jsou farmakologicky využitelné např. **saponiny**. Tyto látky v roztoku snižují povrchové napětí, pěňí a podle toho nesou i svůj název (*sapó* – řec. mýdlo). V rostlinách jsou přítomny ve formě glykosidů. Používají se jako **expektorancia** a **diuretika**, mechanismem účinku je mírné dráždění GIT, horních cest dýchacích (ztekucení hlenu, expektorace) a ledvin (zvýšení diurézy).

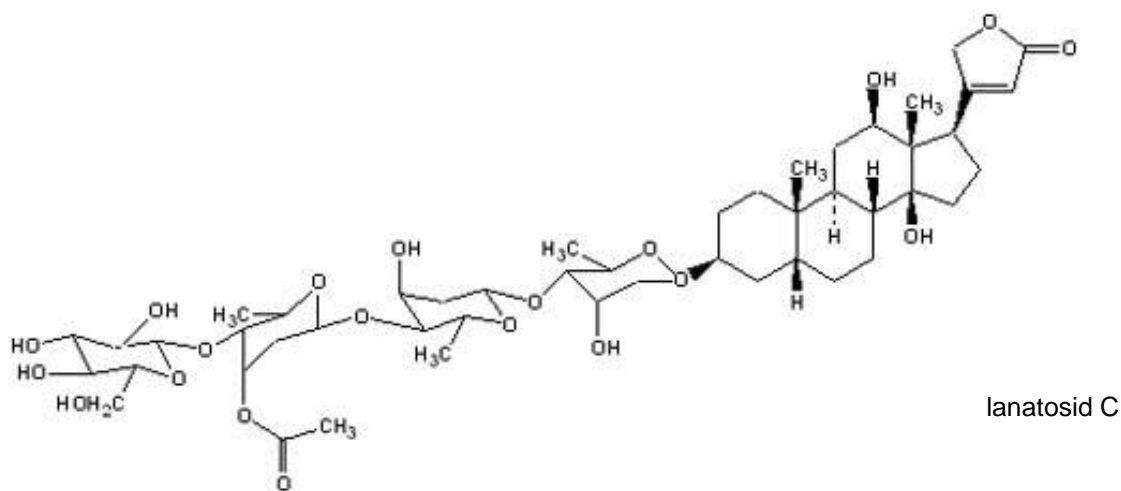
V terapii produktivního kašle, zánětu nosohltanu nebo paranazálních dutin se používá kořen **lékořice lysé** (*Glycyrrhiza glabra*), **prvosenky jarní** (*Primula veris*) a list **břečťanu popínavého** (*Hedera helix*). Mírnější účinky má květ **divizny sápvité** (*Verbascum phlomoides*). Extrakty z prvosenky a břečťanu jsou součástí registrovaných léčivých přípravků (tablety, sirupy, kapky).



Dalšími významnými triterpeny jsou **kardioaktivní glykosidy**. V jejich struktuře je přítomný cyklopentanoperhydrofenanthrenový skelet s laktonovým kruhem a navázanými

monosacharidy, často se specifickou strukturou. Mají **kardiotonický účinek**, který je zprostředkován inhibicí Na^+/K^+ -ATPázy buněk myokardu. Dysregulace intracelulárního sodíku vede k nárůstu intracelulárního vápníku a zvyšuje se tak síla stahu myokardu.

Většina rostlin s obsahem kardioaktivních glykosidů má dnes již jen toxikologický význam. Patří mezi ně např. **konvalinka vonná** (*Convallaria majalis*), **hlaváček jarní** (*Adonis vernalis*), **oleandr obecný** (*Nerium olenader*) a **náprstník červený** (*Digitalis purpurea*). Pouze **náprstník vlnatý** (*Digitalis lanata*) je zdrojem lanatosidu C, který je výchozí látkou pro syntézu dosud užívaného léčiva, **digoxinu**.



15.3 Samoléčba vybraných nezávažných onemocnění pomocí fytofarmak

Řadu běžných onemocnění může pacient řešit **samoléčbou** v domácím prostředí a používání fytofarmak při samoléčbě je v posledních letech opět na vzestupu. Užívání léčivých rostlin ale mnohdy obestírá řada mýtů a ve volně dostupných informačních zdrojích lze nalézt matoucí nebo i nepravdivé informace. Nejmarkantněji se v laické veřejnosti projevuje trend odmítání „chemie“ a chemických léčiv. Jak už bylo popsáno výše, léčivé rostliny obsahují řadu látek s biologickými účinky, které jsou ve vztahu k lidskému organismu **xenobiotiky** – látkami tělu cizími, podobně jako tzv. chemická léčiva. Není možné obecně říct, že fytofarmaka jsou účinnější nebo méně účinná než chemická léčiva, nebo že užívání fytofarmak je spojeno s nižším rizikem nežádoucích účinků. Také riziko interakcí s léčivy není zanedbatelné.

Fytofarmaka proto nejsou neškodná, ani všemocná a jejich užívání se řídí stejnými zásadami jako jakákoli jiná samoléčba:

- léčivo volit poučeně nebo s pomocí rady odborníka
- přečíst si příbalovou informaci a dodržovat pokyny v ní uvedené
- při jakémkoli problému se obrátit na lékaře nebo lékárníka

Přehled léčivých rostlin a jejich obsahových látek, které se často využívají v terapii některých nezávažných onemocnění, uvádí Tab. 13.

Tab. 13 Přehled léčivých rostlin a jejich obsahových látek používaných v terapii běžných onemocnění

Příznaky	Droga	Léčivá rostlina	Obsahové látky	Poznámka
Mírné psychické obtíže (tréma, nervozita, mírná krátkodobá nespavost)	<i>Melissae herba</i> Nať meduňky	<i>Melissa officinalis</i> Meduňka lékařská	Silice: citronelal, neral, geranial, linalol, karyofylen...	
	<i>Passiflorae herba</i> Nať mučenky	<i>Passiflora incarnata</i> Mučenka pletní	Alkaloidy: harman, harmin; flavonoidy	
	<i>Humuli strobilus</i> Chmelová šišťice	<i>Humulus lupulus</i> Chmel otáčivý	Silice: myrcen, farnesen; hořčicinové kyseliny: humulon, lupulon	
	<i>Hyperici herba</i> Nať třezalky	<i>Hypericum perforatum</i> Třezalka tečkovaná	Naftodianthron hypericin; hyperforin, flavonoidy	Indukce CYP 3A4
	<i>Valerianae radix</i> Kořen kozlíku	<i>Valeriana officinalis</i> Kozlík lékařský	Silice „valepotriáty“: valtrát, izovaltrát; GABA, flavonoidy	Vůně přitahuje kočky
Suchý kašel, xerostomie	<i>Althaeae radix</i> Kořen proskurníku	<i>Althaea officinalis</i> Proskurník lékařský	Slizy, pektin	Sbírá se také list
	<i>Farfarae folium</i> List podběle	<i>Tussilago farfara</i> Podběl obecný	Slizy, flavonoidy, triterpenické látky	Sbírá se také květ
	<i>Plantaginis folium</i> List jitrocele	<i>Plantago lanceolata</i> Jitrocel kopinatý	Slizy, aukubin	Působí také protizánětlivě
	<i>Malvae flos</i> Květ slézu	<i>Malva sp.</i> r. Sléz	Slizy, anthokyany	
Produktivní kašel, rýma, zánět paranazálních dutin	<i>Liquiritiae radix</i> Kořen lékořice	<i>Glycyrrhiza glabra</i> Lékořice lysá	Saponiny, flavonoidy	Také jako korigens chuti – sladidlo
	<i>Primulae radix</i> Kořen prvosenky	<i>Primula veris</i> Prvosenka jarní	Saponiny	
	<i>Verbasci flos</i> Květ divizny	<i>Verbascum phlomoides</i> Divizna sápkovitá	Saponiny, slizy, flavonoidy, aukubin	
	<i>Hederae herba</i> Nať břečťanu	<i>Hedera helix</i> Břečťan ovíjivý	Saponiny	
	<i>Thymi herba</i> Nať tymiánu	<i>Thymus vulgaris</i> Tymián obecný	Silice: thymol, karvakrol, cineol...	
	<i>Serpylli herba</i> Nať mateřídoušky	<i>Thymus serpyllum</i> Mateřídouška obecná	Silice: thymol, karvakrol, citral, linalool...	
	<i>Eucalypti etheroleum</i> Blahovičnicková silice	<i>Eucalyptus globulus</i> Blahovičnick kulatoplodý	Silice: eukalyptol, pineny, felandren, cymen...	Má také antiseptické účinky
	<i>Pinii etheroleum</i> Borovicová silice	<i>Pinus sp.</i> r. Borovice	Silice: bornylacetát, pineny, felandren...	Má také antiseptické účinky
Zánět močových cest, dysurie	<i>Urticae herba</i> Nať kopřivy	<i>Urtica dioica</i> Kopřiva dvoudomá	Minerály, flavonoidy, organické kyseliny, acetylcholin, třísloviny, kyselina křemičitá	Diuretický účinek
	<i>Betulae folium</i> List břízy	<i>Betula pendula</i> Bříza bělokorá	Saponiny, flavonoidy	Diuretický účinek
	<i>Ononidis radix</i> Kořen jehlice	<i>Ononis spinosa</i> Jehlice trnitá	Saponiny, flavonoidy, silice	Diuretický a antiseptický účinek
	<i>Equiseti herba</i> Nať přesličky	<i>Equisetum arvense</i> Přeslička rolní	Saponiny, flavonoidy, kyselina křemičitá	Diuretický účinek
	<i>Uvae-ursi folium</i> List medvědice	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> Medvědice lékařská	Arbutin, triterpenické kyseliny	Antiseptický účinek
	<i>Vaccinii vitis-idaei fructus</i> Plod brusinky	<i>Vaccinium vitis-idaea</i> Brusnice brusinka	Proanthokyanidiny, organické kyseliny	Brání adhezi bakterií na stěnu močových cest
	<i>Solidaginis herba</i> Nať zlatobýlu	<i>Solidago virgaurea</i> Celík zlatobýl	Saponiny, flavonoidy, silice	Diuretický a antiseptický účinek

Plynatost	<i>Menthae herba</i> Nař máty	<i>Mentha × piperita</i> Máta peprná	Silice: menthol, piperiton, pineny...	Spasmolytikum, cholagogum
	<i>Matricariae flos</i> Kvěř heřmánku	<i>Matricaria chamomilla</i> Heřmánek pravý	Silice: azuleny, bisabolol, flavonoidy	Spasmolytikum, antiflogistikum
	<i>Foeniculi fructus</i> Plod fenyklu	<i>Foeniculum vulgare</i> Fenykl obecný	Silice: fenchon, limonen, anisaldehyd, trans-anethol...	Také v pediatrii
Trávicí obtíže (nedostatečná činnost žaludku)	<i>Zingiberis rhizoma</i> Oddenek zázvoru	<i>Zingiber officinale</i> Zázvor lékařský	Silice: zingiberen, zingiberol, bisabolen; zingeron, gingerol	Stomachikum, antiemetikum, choloretikum
	<i>Gentianae radix</i> Kořen hořce	<i>Gentiana lutea</i> Hořec žlutý	Hořčiny, třísloviny, pektin	Amarum
	<i>Absinthii herba</i> Nař pelyňku	<i>Artemisia absinthium</i> Pelyněk pravý	Hořčiny, silice: tujon, tujol	Amarum; tujon je neurotoxin a teratogen
	<i>Cinnamomi cortex</i> Kůřa skořicovníku	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Skořicovník cejlonský	Silice: skořicový aldehyd, eugenol, pineny, felandren	Stomachikum, také korigens chuti a vůně
Trávicí obtíže (nedostatečná činnost žlučníku)	<i>Menthae herba</i> Nař máty	<i>Mentha × piperita</i> Máta peprná	Silice: menthol, piperiton, pineny...	Spasmolytikum, cholagogum
	<i>Curcumae rhizoma</i> Oddenek kurkumy	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Kurkuma žlutokořenná	Kurkumin, silice	Cholagogum, antiseptikum
	<i>Cynarae folium</i> List artyčoku	<i>Cynara scolymus</i> Artyčok pravý	Cynarin, organické kyseliny	Nerozvinuté květy – potravina
Jaterní onemocnění	<i>Cardui marianae fructus</i> Plod ostropestřce	<i>Silybum marianum</i> Ostropestřec mariánský	Komplex flavonolignanů „sylimarin“, flavonoidy	Cholagogum, hepatoprotektivum
Průjem	<i>Rubi fruticosi folium</i> List ostružiníku	<i>Rubus fruticosus</i> Ostružiník křovitý	Hydrolyzovatelné třísloviny gallotaniny	
	<i>Rubi idaei folium</i> List maliníku	<i>Rubus idaeus</i> Ostružiník maliník	Hydrolyzovatelné třísloviny gallotaniny	
	<i>Fragariae folium</i> List jahodníku	<i>Fragaria vesca</i> Jahodník obecný	Hydrolyzovatelné třísloviny gallotaniny	
	<i>Myrtilli folium et fructus siccus</i> Listy a sušené plody borůvky	<i>Vaccinium myrtillus</i> Brusnice borůvka	Třísloviny	
	<i>Theae folium</i> List čajovníku	<i>Camellia sinensis</i> Čajovník čínský	Katechinové třísloviny	
	<i>Tormentillae rhizoma</i> Nátržníkový oddenek	<i>Potentilla erecta</i> Mochna nátržník	Katechinové třísloviny	
Zácpa	<i>Psyllii semen</i> Semenó jitrocele	<i>Plantago ovata/psyllium</i> Jitrocel vejčitý/indický	Nestravitelné bobtnavé polysacharidy, sliz, aokubin	Objemové laxans
	<i>Lini semen</i> Lněné semenó	<i>Linum usitatissimum</i> Len setý	Sliz, rostlinné oleje, čerstvé semenó obs. kyanogenní glykosid linamarin	
	<i>Sennae fructus, folium</i> Plod, list senny	<i>Cassia angustifolia</i> Kassie úzkolistá	Dianthrony sennosidy, flavonoidy, sliz	Dráždivé laxans, plody mají jemnější účinek
	<i>Aloe</i> Aloe	<i>Aloe sp.</i> r. Aloe	Aloin a aloinosidy	Dráždivé laxans
	<i>Rhei radix</i> Kořen reveně	<i>Rheum palmatum</i> Reveň dlanitá	Rheoanthraglykosidy, rheoanoglykosidy, pektin, kyselina šřavelová	Nízké dávky antidiarhoikum, vyšší dávky dráždivé laxans

15.4 Interakce fytofarmak s ostatními léčivy

Obsahové látky fytofarmak podléhají v organismu stejným procesům jako jiná xenobiotika. Absorbují se, distribuují, biotransformují a vylučují a na všech těchto úrovních mohou vykazovat **farmakokinetické interakce** se souběžnou medikací. Zároveň mají také vlastní biologické účinky a mohou tak interagovat také **na úrovni farmakodynamiky**. Nejproblematictějšími rostlinami jsou třezalka tečkovaná, jinan dvoulaločný a česnek kuchyňský. O lékových interakcích citrusových plodů je pojednáno v kapitole 1.5.4 Vzájemný vliv léčiv a výživy.

Nat' třezalky (*Hyperici herba*, viz Tab. 3) se využívá jako mírné hypnosedativum, anxiolytikum a antidepresivum. Jedním z mechanismů účinku extraktu z třezalky je zvýšení hladiny serotoninu. Na úrovni **farmakodynamiky** tak interaguje s léčivy, které také různými mechanismy zvyšují **hladinu serotoninu** v synapsích (např. SSRI, inhibitory MAO a další antidepresiva). Kombinace může vést k serotoninovému syndromu (bolest hlavy, agitace, zmatenost, halucinace, třes, pocení, hypertenze, tachykardie, zvracení), stav může být až fatální. Obsahové látky hypericin a hyperforin jsou **induktory** jaterního **CYP3A4**, mohou proto snižovat hladiny souběžně podávaných léčiv, která jsou tímto enzymem biotransformována.

List jinanu (*Ginkgo folium*) je droga využívaná pro vazodilatační účinek komplexu obsahových látek – **flavonoidů a ginkgolidů**. Používá se při poruchách prokrvení mozku a končetin, při vestibulárních poruchách a tinitu, často také v geriatrici. Ginkgolidy jsou **silné inhibitory PAF** (platelet activating factor) a mohou tak potencovat účinek antikoagulancií a antitrombotik. Dokumentovány jsou případy závažných krvácivých stavů při kombinaci s warfarinem.

Česnek (konkrétně jeho prášková cibule, *Allii sativi bulbos pulveratum*) se užívá pro své imunostimulační a zároveň antimikrobiální a anthelmintické účinky v GIT. V tradičním léčitelství je doporučován také při hypertenzi a ateroskleróze a bylo prokázáno, že mírně snižuje LDL cholesterol, krevní tlak a aktivuje NO-syntázu. Účinnými látkami jsou složky **silic allicin a ajoen**, které mají dále vliv také na agregaci trombocytů, vazbu fibrinogenu na aktivované trombocyty a produkci protrombotického tromboxanu A₂. Při současném podávání antitrombotik a antikoagulancií hrozí riziko potenciace jejich účinku a snížení krevní srážlivosti.

Z dalších rostlin bývá problematický **všehož ženšenový** (*Panax ginseng*), jehož kořen je součástí některých geriatric. Látkami zodpovědnými za účinek jsou triterpenické **ginsenosidy**, které působí imunostimulačně a mírně pozitivně na kognitivní funkce. Byly ale popsány případy, kdy extrakt z ženšenu významně snížil hladinu **warfarinu** a **perorálních antidiabetik**. Mechanismy interakcí jsou předmětem výzkumu.

Třapatka nachová (*Echinacea purpurea*) je rostlinou s **imunostimulačními účinky**. Obsahuje seskviterpenické alkoholy, třísloviny a silice a za její účinek je pravděpodobně zodpovědný celý komplex látek. Z hlediska farmakodynamických interakcí by se neměla užívat v **kombinaci s imunosupresivy** pro možnost antagonismu. Vysoké dávky jsou **hepatotoxické**, proto by neměly být užívány dlouhodobě a v kombinaci s dalšími hepatotoxickými léčivy. Extrakt z třapatky nachové **inhibuje CYP3A4** a může tak zvyšovat plazmatické koncentrace některých léčiv.

Drogy s obsahem slizů užívané jako antitusika a expektorancia (např. kořen proskurníku, květ slézu a další) vytvářejí na povrchu sliznice GIT hydratovanou vrstvu, která může omezovat **vstřebávání některých léčiv**. Tyto drogy by se tedy neměly užívat ve vysokých dávkách a dlouhodobě.

16 Léčiva používaná ve stomatologii

16.1 Léčiva používaná k prevenci a terapii onemocnění tvrdých zubních tkání

16.1.1 Zvyšování odolnosti skloviny a zuboviny

Zubní kaz je infekční proces poškozující tvrdé zubní tkáň, který může vést až k pulpidě nebo zánětu periodontu. Na jeho patogenezi se podílí řada faktorů – stav tvrdých zubních tkání, přítomnost kariogenních bakterií, konzumace sacharidů a kyselých potravin, úroveň ústní hygieny apod. Závažný je v ČR stav dentice především u dětí, do pěti let věku má alespoň jeden zubní kaz více než 60 % dětí, ale ani stav chrupu dospělých není jinak uspokojivý.

Konzumace kyselých potravin a činnost orální mikroflóry snižuje pH v ústech a při překročení kritické hodnoty dochází k postupné demineralizaci skloviny. Správná skladba stravy a technika čištění zubů tak dokáže snížit míru demineralizačních procesů.

Hypomineralizace skloviny doprovází také nedostatek **Ca, P, Mg a vitamínů D, C a A**, který je možné očekávat při nesprávné skladbě stravy, onemocněních GIT, některých endokrinních onemocněních, při užívání některých léčiv apod.

Nejúčinnějším prostředkem remineralizace skloviny je příjem/aplikace **fluoridů (F⁻)**:

- Ze stravy a vody
- Systémově pomocí léčiv
- Lokálně pomocí prostředků zubní hygieny a speciálních stomatologik

Fluoridy mají afinitu k hydroxyapatitu tvrdých zubní tkání, tvoří s ním vůči nízkému pH odolnější fluorohydroxyapatit. Fluoridací vody nebo mléka byla v historii dosaženo významných změn v kazivosti zubů zkoumaných populací. Např. v padesátých letech zavedl fluoridaci pitné vody Tábor a vůči kontrolnímu městu byl výskyt karies redukován až o 80 %. V ČR je dnes k dispozici pouze fluoridovaná kuchyňská sůl, k plošné fluoridaci vody nebo mléka se nepřístupuje.

K systémové suplementaci slouží tablety s **fluoridem sodným**, které obsahují v přepočtu 0,25 mg F⁻. Tyto přípravky jsou v současnosti volně prodejné. Tablety se nechávají volně rozpustit v ústech (v tomto případě je významný také lokální účinek) nebo se zapíjejí velkým množstvím vody. Fluoridy se vstřebávají v duodenu a distribuují se mimo jiné také do slin, které pak mají lokální účinek k podpoře remineralizace skloviny. Fluoridy se vylučují ledvinami.

Systémová suplementace tabletami je indikována pouze individuálně za zvážení příjmu fluoridů jinými cestami (pitná voda, u dětí spolykání zubní pasty při čištění zubů apod.)

Optimální preventivní dávkou F⁻ je 0,04-0,07 mg/kg/den. Vysoký příjem po delší dobu může navodit **fluorózu skloviny**, tedy vznik odlišně zbarvených míst na povrchu zubů, které jsou ale pouze kosmetickým efektem. Tyto skvrny jsou vysoce odolné vůči karies. Řádově vyšší příjem fluoridů pak může způsobit **fluorózu kostí** – přestavbu jejich struktury, zhoršení mineralizace kostní hmoty, zvýšení rizika zlomenin např. v krčku femuru. Ačkoli zpočátku suplementace fluoru aktivuje osteoblasty a omezuje schopnost osteoklastů rozkládat kostní hmotu, postupně dochází k patologické přestavbě a projevům osteomalacie. Dávku podávaných fluoridů je tak třeba vždy zvážit.

Fluoridované zubní pasty se objevily poprvé v 70. letech 20. století a rychle se jejich používání rozšířilo. Obsahují **fluorid sodný**, **fluorid cínatý**, **monofluorofosfát** nebo **aminfluorid**. Koncentrace v zubních pastách pro děti (od 2 let) a dospělé je odlišná. Na první prořezané zoubky v kojeneckém a batolecím věku se fluoridované zubní pasty nedoporučují. V předškolním i nižším školním věku je potřeba při čištění zubů vždy asistence nebo dohled dospělého, aby se zabránilo spolýkání zubní pasty a byla zajištěna správná technika čištění.

Fluorid cínatý krátkodobě omezuje množení orální mikroflóry, je tak vhodný při onemocněních parodontu. Fluoridované také bývají některé ústní vody. Vyšší koncentrace fluoridů mají speciální přípravky pro ošetření dentice v ordinaci stomatologa nebo dentální hygieny (remineralizační gely, laky).

16.1.2 Desenzibilizace zuboviny

Při obroušení skloviny a odhalení dentinové vrstvy mohou intraorální podněty jako je změna teploty, pH apod. u pacientů vyvolávat značné bolesti. Stav hypersenzitivity dentinu je obecně velmi špatně terapeuticky ovlivnitelný. Někdy pomáhá remineralizace skloviny lokální aplikací **fluoridů**.

Pokud bolest vychází z odhalení cementové vrstvy v krčku zubů, je možné aplikovat **adheziva** či **výplně** vhodné pro oblast krčku. Bílkovinný obsah dentinových tubulů je možné koagulovat lokální aplikací roztoků **chloridu zinečnatého** nebo **taninu**.

K dispozici je také přípravek s obsahem **argininu** a **uhličitanu vápenatého**, který pomocí vazby argininu na dentin pomáhá dopravit uhličitan vápenatý do dentinových tubulů a vytvořit tak ucípkávku. Účinnost běžně dostupných zubních past s obsahem **draselných solí** (označované většinou jako „sensitive“) zůstává sporná.

Ošetření dentinu **laserovou technologií** je moderní metoda, která však vyžaduje ještě určitou dobu testování a optimalizace. Laser nataví vrstvu dentinu a vzniká neporézní vrstva. Je ale

známo, že působením laseru s nevhodně vysokou energií nebo dobou trvání pulsů se v dentinové vrstvě mohou vytvářet nežádoucí mikropraskliny.

16.1.3 Ošetření zubní dřene a kořenových kanálků

Rozsáhlá kariézní léze ohrožuje pulpu postiženého zubu. Pokud léze ještě nepronikla k dřeni zubu, ošetřuje se vyvrtné místo **hydroxidem vápenatým**, který má antiseptické účinky a působí také dentinoplasticky – podporuje vznik terciární dentinové vrstvy a remineralizaci místa. Poté se zhotoví výplň. Při větším postižení a zánětu pulpy se přistupuje k zákroku v lokální anestezii, při kterém se pulpa amputuje a exstirpuje.

Alternativním postupem (dětská stomatologie, akutní ošetření na pohotovosti) je chemická devitalizace pulpy lokální aplikací **formaldehydu** a lokálních anestetik, příp. silice z hřebíčkovce (obsahuje antisepticky a lokálně anesteticky působící eugenol). Po 14 dnech je doporučeno nové ošetření s exstirpací devitalizované pulpy.

Při dlouhodobém zánětu pulpy může dojít k její devitalizaci. Většinou je příčinou infekce, která pronikla kariézní lézí. Infekce se může šířit dřeni v korunkové i kořenové části a postihnout i okolní kost. Často se v okolí postiženého zubu vytváří zánětlivý váček, který může být také zdrojem systémové infekce. Cílem tzv. endodontického ošetření je zachování devitalizovaného zubu, odstranění infekčního materiálu a nekrotické tkáně a uzavření kořenovou výplní.

Používají se především **silná antiseptika**, která spolehlivě zahubí mikroorganismy přítomné v kanálcích (**chloramin, chlornan sodný, peroctová kyselina, peroxid vodíku, hydroxid vápenatý**). Podrobněji viz kapitola 9.1 Dezinficiencia a antiseptika. Lze využít také lokální aplikaci ozonu. Výhodou jsou látky koagulující nekrotickou tkáň (bílkoviny), kterou je pak možné snáz odsát.

K výplni vyčištěných kanálků se potom používají **mechanické výplně** (např. gutaperčové čepy s tzv. sealery = utěšňovači, pečetidly; epoxidové pryskyřice, skloionomerní cementy) ve směsi s **antiseptiky** (oxid zinečnatý, eugenol, hydroxid vápenatý) nebo **protizánětlivými látkami** (salicyláty).

16.2 Léčiva používaná k terapii onemocnění sliznice dutiny ústní a parodontu

Podle typu onemocnění se k ošetření lézí dutiny ústní a parodontu používají antiflogistika, adstringencia, lokální anestetika, antibiotika, antivirotika, antimykotika a imunomodulancia.

Oblíbené a účinné může být také použití **fytofarmak** (viz dále). Lékové formy vhodné pro ošetření dutiny ústní potom zahrnují roztoky k výplachům úst a k potírání lézí, ústní spreje, masti, adhezivní pasty a gely.

Alternativou například u antimykotik je užití **vaginální tablety**, která ulpívá na sliznici úst (použití off-label, tj. mimo schválenou indikaci).

Adhezivní lékové formy jsou velmi často **gely** – koloidní systémy tvořené gelotvornými látkami jako jsou deriváty celulózy (např. karboxymethylcelulóza) nebo polyakrylát.

Adhezivní vlastnosti má také bílkovin zbavený **extrakt krevní plazmy** s nízkomolekulárními peptidy, aminokyselinami a nukleovými kyselinami, který tvoří dlouhodobý povlak na sliznici úst.

Tab. 14 uvádí přehled farmakoterapie vybraných onemocnění dutiny ústní a parodontu.

Tab. 14 Farmakoterapie vybraných onemocnění dutiny ústní a parodontu

Onemocnění	Skupina léčiv	Používání zástupci	Léková forma	Poznámka
Chronická gingivitida	antiseptika	chlorhexidin, benzydamin a další	spreje, roztoky k výplachu a potírání, pastilky	
	adstringencia	octan a vřinan hlinitý, tanin	vodné, ev. glycerolové roztoky k výplachu a potírání	
Parodontitida	antiseptika	chlorhexidin a další	spreje, roztoky k výplachu a potírání, pastilky	
	antibiotika a chemoterapeutika	metronidazol, spiramycin, amoxicilin	perorální tablety, tobolky	ke zvládnutí akutní exacerbace
<i>Gingivitis ulcerosa</i>	antiseptika	peroxid vodíku, hexetidin, chlorhexidin, jodofory	spreje, roztoky k výplachu a potírání, pastilky	
	antibiotika a chemoterapeutika	metronidazol, klindamycin, doxycyklin, makrolidy	perorální tablety, tobolky	při těžším průběhu k podpoře lokální terapie
Recidivující afty	antiseptika	chlorhexidin, benzydamin, hexetidin	spreje, roztoky k výplachu a potírání, pastilky	
		genciánová violet'	roztok k potírání	zaužívaný postup v pediatrii, ale mírně obsolentní
	antiflogistika, analgetika	cholin-salicylát	gel	
	lokální anestetika	lidokain	gel	
Herpetická gingivo-stomatitida	antiseptika	karbetopendecinium-bromid	sprej, roztok	aplikace ostatních antiseptik bývá bolestivá
	antivirotika	aciklovir	perorální tablety	při těžším průběhu, recidivách
	adjuvans	B-komplex, vitamin C	perorální tablety	
<i>Herpes labialis</i>	antivirotika	aciklovir, penciklovir, tromantadin, dokosanol	mast	častá aplikace (každé 2 h)
Orální kandidóza	antimykotika	klotrimazol, itrakonazol	vaginální tablety, roztoky k výplachům	
	antiseptika	chlorhexidin, benzydamin, hexetidin, tetraboritan sodný, genciánová violet'	spreje, roztoky k výplachu a potírání, pastilky	
<i>Lichen ruber planus</i>	antiflogistika, imunosupresiva	dexamethason	roztok k potírání	
	adjuvans	B-komplex, vitamin C, D, A	perorální tablety, tobolky	
Zanícené ústní koutky	antimykotika	nystatin, natamycin, ekonazol, klotrimazol	mast	
	antibiotika	mupirocin, neomycin+bacitracin	mast	
	adjuvans	riboflavin nebo B-komplex	perorální tablety	
Postextrakční alveolitida	k vyčištění lůžka	sterilní fyziologický roztok		
	antiseptika	peroxid vodíku	roztok k potírání, výplachu	

16.3 Léčiva používaná u poruch salivace

Sliny plní v dutině ústní nepostradatelné funkce – podílejí se na trávení a rozmělnění potravy, pufrují pH dutiny ústní a remineralizují sklovinu, zajišťují také reparaci měkkých tkání v ústech, udržují rovnováhu orální mikroflóry a plní imunitní funkce (obsahují lysozym, cytokiny, defenziny apod.)

Zvýšená sekrece slin

Zvýšená sekrece slin (ptyalismus) je přítomná při mechanickém dráždění v dutině ústní při stomatologickém vyšetření a ošetřování. Dále může provázet poranění dutiny ústní, některá onemocnění CNS a vyskytuje se také při intoxikaci těžkými kovy. Potíže s polykáním slin mohou mít pacienti s poruchami hybnosti, např. při myasthenii gravis nebo Parkinsonově nemoci. Zvýšenou sekreci mohou vyvolávat také některé léčiva, např. parasymptomimetika pilokarpin a inhibitory acetylcholinesterázy, dále jodidy apod.

Ptyalismus je možné řešit p.o. podáním parasympatolytika **atropinu**, který tlumí sekreci žláz.

Snížená sekrece slin

Snížená sekrece slin (hyposialie) je příčinou xerostomie. Osuchající sliznice a jazyk jsou náchylné k infekcím, poraněním, zvyšuje se riziko karies a obtížnější je také příjem potravy.

Xerostomie se často vyskytuje u seniorů, při dehydrataci, metabolických onemocněních (diabetes, hypothyreóza), karenci některých vitaminů a typická je také pro autoimunitní Sjörgenův syndrom. Iatrogenní hyposialie vzniká po terapeutickém ozáření hlavy a krku v onkologii, případně při užívání léčiv (tricyklická antidepresiva, parasympatolytika, sympatomimetika, H₁-antihistaminika 1. generace, diuretika, sedativa, antipsychotika, opioidní analgetika apod.)

Mezi terapeutická řešení patří používání zubních past, ústních vod, sprejů, gelů a žvýkaček s obsahem **slinných enzymů** (lysozym, laktoperoxidáza), **imunoglobulinů** a **peptidů** a pomocných látek zvyšujících hydrataci sliznice úst.

Tzv. **umělé sliny** tvoří roztok solí (KCl, NaCl, MgCl₂, CaCl₂, Na₂HPO₄, NaF) a karboxymethylcelulóza (gelotvorné činidlo), užívají se několikrát denně k výplachům úst.

Možné je také zvážit systémové podání parasymptomimetik jako je **pilokarpin** nebo **cevimelin**. Cevomelin je v zahraničí registrovaný pro pacienty se Sjörgenovým syndromem. Nežádoucím účinkem parasymptomimetik je pocení, zrychlení peristaltiky GIT s průjmy a nevolností.

16.4 Fytoterapie v stomatologii

V zubním lékařství se léčivé rostliny využívají hlavně pro své účinky protizánětlivé, antimikrobiální, analgetické, adstringentní a lokálně anestetické. Mohou sloužit k výplachům dutiny ústní, potírání lézí na sliznici nebo k ošetření zubních kanálků.

Lékové formy

Rostlinné drogy mohou být ve stomatologii použity buď nezpracované, což je méně obvyklé, nebo zpracované do lékových forem. Nejčastěji jde o čajové směsi, což jsou rozdrobněné drogy určené k přípravě macerací, dekokcí nebo vytvořením nálevu – podrobněji viz kapitola 15.1 Úvod do fytofarmakologie. Dále se často využívají lihové tinktury a extrakty, které se také mohou zpracovat do formy aerosolů (spreje k aplikaci na sliznici dutiny ústní), gelů k masáži dásní nebo mastí.⁶

Extrakty z rostlin jsou často přidávány do zubních past a ústních vod s cílem inhibovat vznik zubního plaku, redukovat gingivitidu, bránit krvácení dásní a snižovat tvorbu zubního kamene.

Účinné látky

Nejvýznamnější účinky rostlinných drog využívaných ve stomatologii nesou flavonoidy, silice, třísloviny, kumariny, iridoidní glykosidy, triterpeny, karotenoidy, vitamíny a minerální látky. Podrobněji o těchto skupinách viz kapitola 15.2 Obsahové látky.

Některé **flavonoidy** mohou působit jako antibiotika (blokuji dělení bakteriálních buněk), a také protizánětlivě nebo antiedematózně.

Silice jsou účinnými antiseptiky sliznic a kůže, působí proti virům, bakteriím, kvasinkám, plísním a prvokům. Jejich významnou vlastností je, že na rozdíl od syntetických antibiotik si na ně mikroorganismy nedokážou vytvořit rezistenci. Ze silic má nejsilnější účinek **eugenol, karvakrol a thymol**. Eugenol a thymol se pro své silné antibakteriální a mírně anestetické působení využívá k ošetření zubních kanálků v terapii nekrózy zubní dřevě.

Třísloviny mají schopnost tvořit s bílkoviny nerozpustné sloučeniny, mají adstringentní (stahující) účinek, a proto urychlují hojení ran a působí hemostypticky (zastavují drobná krvácení). Toho je možné využít např. k urychlení hojení aftů nebo lézí na dásních.

Podrobnější informace o fytofarmacích ve stomatologii viz Tab. 15.

Tab. 15 Fytofarmaka a jejich užití v stomatologii

⁶ V některých zemích třetího světa (Kenya, Tanzania) místní obyvatelé žvýkají tyčinky z rostlinných extraktů zvané Miswaki. Tento přírodní „zubní kartáček“ je v mnoha regionech jedinou formou ústní hygieny. Bylo prokázáno, že některé ze složek této tradiční ústní hygieny mají schopnost preventivně působit proti gingivitidě a zubnímu kazu.

Léčivá rostlina a její používaná část	Účinné látky	Působení drogy	Využití v stomatologii
heřmánek pravý (květ)	silice, flavonoidy	protizánětlivé	výplachy dutiny ústní pro podporu hojení ran, léčba zánětů, chemicky iritovaných nebo popálených oblastí
arnika horská (květ)	silice, flavonoidy, seskviterpenické laktony	protizánětlivé, analgetické, zvyšuje prokrvení tkání, antiseptické	výplachy dutiny ústní, zmírňuje záněty, zlepšuje hojení ran (nesmí se užívat vnitřně!)
šalvěj lékařská (list)	silice, antibakteriální flavonoid karnosol, třísloviny	protizánětlivé, antiseptické, adstringentní	nálevy k výplachům dutiny ústní a krku, kloktadlo, extrakty (Florsalmin®) k potírání nebo po zředění k výplachům
duběnky (útvary na listech dubu po napadení parazitem)	třísloviny	adstringentní	tinktura k výplachům a k potírání dásní (viz výše)
kramerie trojmužná (rathanový kořen)	třísloviny	adstringentní	tinktura k výplachům a k potírání dásní (viz výše)
vonodřev balzámový (peruánský balzám)	fenolové kyseliny, terpeny	antiseptické, granulační	ojedinele léčba komplikací po extrakci zubu
měsíček lékařský (květ)	silice, flavonoidy, karotenoidy, třísloviny	protizánětlivé	výplachy dutiny ústní, zlepšení hojení po zákroku, při zánětech
česnek setý (cibule)	silice (alliin)	antiseptické	žvýkání syrového česneku, po dobu 5 min sterilizuje dutinu ústní, česneková tinktura lze podat při infekcích v dutině ústní
arabská guma (pryskyřice z mízy akácie senegalské)	solí (Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , K ⁺) polysacharidů, kyanogenní glykosidy, enzymy	remineralizační, antiseptické	posílení remineralizace zubní skloviny (díky vysokému obsahu Ca ²⁺ solí polysacharidů) a inhibice tvorby zubního plaku
kajeput střídavolistý (tea tree olej)	silice (cineol)	antiseptické	k potírání infekčních lézí v dutině ústní, jedno z nejsilnějších přírodních antiseptik a dezinficiens
myrhovník molmol (myrhová klejoprskyřice)	silice (eugenol)	protizánětlivé, antiseptické, lokálně anestetické	tinktura k potírání dásní a k výplachům (po zředění)
hřebíčkovec vonný (květ, poupě)	silice (eugenol)	protizánětlivé, antiseptické, lokálně anestetické	tinktura k výplachům a k potírání dásní

17 Léčiva používaná v oftalmologii

17.1 Antimikrobiální látky⁷

Infekční i neinfekční záněty mohou napadat různé části oka, pak mluvíme o konjunktivitidě (zánět spojivkového vaku), iridocyklitidě (zánět duhovky a řasnatého tělesa), blefaritidě (zánět očních víček), keratitidě (zánět rohovky), otitidě (zánět duhovky), vitritidě (zánět sklivce), chorioretinitidě (zánět cévnatky a sítnice), neuroretinitidě (zánět očního nervu) apod.

Látky používané v terapii infekčních onemocnění oka lze rozdělit na kategorie antibiotik a chemoterapeutik, virostatik, antimykotik a nescificky působících antiseptik. V naprosté většině případů se dává přednost lokální aplikaci do oka ve formě kapek, mastí, gelů, očních insertů nebo podspojivkových injekcí před systémovou aplikací a to především pro možnost dosáhnout vysoké lokální koncentrace léčiva při minimálních nežádoucích účincích.

Výběr konkrétního léčiva závisí na původci; původce je mnohdy typický pro konkrétní lokalizaci infekce – např. pro keratitidy jsou nejčastěji se vyskytující typičtí původci *Staphylococcus aureus a epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Proteus*, z virů pak adenoviry a *Herpes simplex virus*. V lehčích případech se volí léčivo empiricky dle klinického obrazu, v těžších se provede sěr a následně cíleně volí léčivo.

Antibiotika a chemoterapeutika

Z antibiotik se v terapii bakteriálních zánětů používají aminoglykosidová antibiotika a fluorované chinolony II. generace. V těžších případech se pro rozšíření spektra kombinuje více antibiotik v jednom přípravku. V případě zánětů s alergickou komponentou se také antibiotika někdy kombinují s glukokortikoidy.

Z aminoglykosidů jsou nejpoužívanější **tobramycin, gentamycin, kanamycin a neomycin** (tento v kombinaci s bacitracinem), z fluorovaných chinolonů pak **ofloxacin, levofloxacin a mofloxacin**. Vzácněji se používá **sulfacetamid** ze skupiny sulfonamidů nebo **chloramfenikol**. Do kombinací s glukokortikoidem se volí **dexametazon** nebo **betametazon** (kombinace s aminoglykosidy nebo chloramfenikolem).

Virostatika

Původci virových infekcí jsou nejčastěji adenoviry a herpetické viry. Pro terapii se nejčastěji používají virostatika podávaná lokálně (**aciklovir, ganciklovir**), pro tlumení imunitní reakce a vaskularizace rohovky se někdy po přeléčení antivirotikem přidává kortikoid; předčasné

⁷ Pozn. Kapitola 17 shrnuje specifika farmakoterapie v oftalmologii; většina léčiv je používána i v jiných indikacích. Mechanismy účinku, nežádoucí účinky a další specifika jsou uvedena v příslušných kapitolách (antibiotika, chemoterapeutika, glukokortikoidy, nesteroidní antiflogistika, lokální anestetika).

nasazení kortikoidu však může rohovku poškodit. Novým přístupem je aplikace vakcín proti HSV 1 a 2, které sice nezabrání nákaze, avšak brání nevratným změnám.

Antimykotika

Původci mykotických infekcí oka jsou nejčastěji *Aspergillus* a *Candida*. Z antimykotik se používají jednak starší léčiva jako **amfotericin B**, **nystatin**, **natamycin** a také novější azolová antimykotika **ketokonazol**, **klotrimazol**, **flukonazol**, **itraconazol**, **vorikonazol**.

Antiparazitika

Toxoplasma gondii je nejčastějším parazitem napadajícím tkáň oka. Pro terapii se používají některé v ČR neregistrované LP (ILPL výroba v lékárnách nebo individuální dovoz) – **propamidin isethionát** nebo antiseptikum **chlorhexidin** a kombinuje se se systémovou léčbou **itraconazolem**.

Antiseptika

Tyto látky neslouží k terapii infekcí oka, ale spíše mají těmto infekcím předcházet (např. po kontaktu s cizím tělesem, koupání ve znečištěné vodě apod). Antiseptické preparáty totiž nemají dostatečný baktericidní účinek, a v případě již probíhající (bakteriální, virové nebo parazitární) infekci, vedou pouze k oddálení účinné terapie. Z používaných látek je nutné zmínit **1,7% kyselinu boritou**, **benzododecinium bromid** a **karbetopendecinium bromid**.

17.2 Protizánětlivá, antialergická a imunosupresivní léčiva

Protizánětlivá léčba se v oftalmologii používá jednak k terapii neinfekčních zánětů (nejčastěji uveitida), alergických zánětů (konjunktivitida, blefaritida) a také v některých případech infekčních zánětů k potlačení imunopatologické reakce, zabránění synechií, neovaskularizace tkání oka.

Jako protizánětlivá a zároveň imunosupresivní léčba se podávají lokálně kortikoidy ve formě očních kapek a mastí - používaná léčiva jsou **dexametazon, hydrokortizon, kortizon, prednizolon**. V případě, že protizánětlivá léčba kortikoidy nezabírá, přistupuje se nejprve k systémovému podání glukokortikoidů nebo následně k systémovému podání imunosupresiv (**cyklosporin, azathioprin, methotrexát**).

Nesteroidní antiflogistika (**indometacin, nepafenak, diklofenak**) se v oftalmologii používají jednak k mírnění pooperačních bolestí a prevenci zánětu a zánětlivých komplikací a také k potlačení miózy při operacích.

Při alergickém zánětu dochází téměř vždy k oboustrannému zarudnutí, pálení nebo svědění, někdy i v okolí očí. Typická léčiva u alergických zánětů jsou lokálně podávaná antihistaminika - **antazolin, ketotifen**, někdy v kombinaci se sympatomimetikem - **tetryzolin**.

Z antihistaminik používaných v oftalmologii lze zmínit **levokabastin, antazolin, epinastin** je pak látka s kombinovaným účinkem na H₁ receptory (antagonista) dále pak na α₁ receptory (agonista).

Stabilizátory žírných buněk - **kromoglykát** (Cromohexal) nebo **olopatadin** - látka s antihistaminovým (H₁) účinkem a zároveň působící jako stabilizátor žírných buněk - lze podávat v případě sezónní - např. pylové alergie.

17.3 Látky k terapii očních vaskulárních poruch

Cílená léčba nemocí v poslední dekádě zaznamenala průlom v mnoha oblastech, mj. i v oftalmologii. Zde se uplatňuje především v terapii **věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD)** a poslední dobou také u dalších očních chorob, které vznikají na podkladě **neovaskularizace**, například u diabetické retinopatie, diabetického makulárního edému, okluze centrální sítnicové žíly a neovaskulárního glaukomu. U těchto chorob může neřízená neovaskularizace oko nezvratně poškodit a vést ke slepotě.

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v rozvinutých zemích hlavní příčinou ztráty zraku u starších osob.

- suchá forma VPMD je charakteristická postupnou ztrátou centrální zrakové ostrosti, periferní vidění zůstává zachováno
- vlhká forma VPMD představuje pouze 10 % nemocných s VPMD avšak zodpovídá až za 90 % případů ztráty zraku. Je spojena s prorůstáním nových cév do prostoru mezi pigmentovým epitelem sítnice a světločivné čípky nebo tyčinky, následným krvácením pod sítnici, otokem a zjizvením v oblasti makuly (místo ostrého vidění na sítnici).

Před nástupem tzv. biologické léčby efektivní farmakoterapie vlhké formy VPMD neexistovala. K podstatnému zlepšení vedlo až využití léčiv tlumících cévní proliferaci, tedy látek působících **proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF)**, který při tomto onemocnění podporuje nekontrolovanou neovaskularizaci. Tento faktor má čtyři hlavní formy A, B, C a D. Oftalmologicky důležitý VEGF-A existuje dále ve čtyřech izoformách s různým počtem aminokyselin: VEGF121, VEGF165, VEGF189 a VEGF206.

Za patologický růst novotvořených cév je zodpovědná zejména forma VEGF165. VEGF165 selektivně stimuluje růst endoteliálních buněk a cévní prosakování. Intravitreální aplikace léčiv působících proti VEGF stabilizuje rychle postupující onemocnění a dokonce zlepšuje zrakovou ostrost. Bez léčby by toto onemocnění probíhalo velmi rychle a vedlo by ke ztrátě zraku.

Používaná léčiva:

Aflibercept (Eylea) je plně humánní receptorový fúzní protein, složený z částí VEGF-receptoru 1 a 2, a z humánního FcIgG, který vycytává VEGF-A a placentární růstový faktor (PIGF).

Ranibizumab (Lucentis) je fragment humanizované monoklonální protilátky proti VEGF-A.

Pegaptanib (Macugen) je oligonukleotid, který váže na VEGF165, a inaktivuje jej.

Bevacizumab (Avastin) - jedná se ligand VEGF a tím brání jeho vazbě na své receptory a novotvorbě cév. Bevacizumab není v současné době zaregistrovaný pro indikaci VPMD (je schválen pro léčbu kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu) a tak se v této indikaci používá tzv. "off-label" (v jiné indikaci, než je schválená v SPC – souhrnu údajů o přípravku).

Vortepofin (Visudyne) se aplikuje systémově v infuzi, po aktivaci laserem poškozuje biologické struktury v rozsahu oblasti difuze, což vede k místnímu uzávěru cév, poškození buněk a za určitých podmínek až k jejich odumření. V současnosti v ČR není tato tzv. fotodynamická terapie k dispozici.

Širšímu použití látek působících proti VEGF látek brání prozatím vysoká cena.

17.4 Antiglaukomatika a miotika

Glaukom je onemocnění oka s nejasnou příčinou, častěji postihuje ženy (66 %), zpravidla po 40. roce života. Společným znakem většiny typů glaukomu je vyšší nitrooční tlak. Zvýšený nitrooční tlak však není přítomen u všech typů glaukomů, ale je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů. Nitrooční tlak je příčinou poškození u glaukomu kongenitálního, chronického glaukomu s uzavřeným komorovým úhlem a dalších glaukomů sekundárních. Glaukom s normální tenzí – NTG (jeden z druhů glaukomu) je příčinou 1/3-1/2 případů glaukomu s otevřeným úhlem. Glaukom je celosvětově druhou nejčastější příčinou ztráty zraku.

V léčbě glaukomu jde v první řadě o zabránění poškození zrakového nervu, snížení nitroočního tlaku, a také je snahou minimalizovat komplikace a vedlejší účinky léčby. Akutní glaukomový záchvat vyžaduje neodkladnou pomoc oftalmologa.

Antiglaukomatika se až na acetazolamid podávají pouze **lokálně** ve formě očních kapek, vzácně mastí. Dle hlavního terapeutického efektu lze rozřadit antiglaukomatika do následujících skupin:

- Látky **snížující tvorbu** nitrooční tekutiny
- Látky **ovlivňující odtok** nitrooční tekutiny
- Látky působící **osmoticky** – hyperosmotika

17.4.1. Látky snižující tvorbu nitrooční tekutiny

Inhibitory karboanhydrázy

V oftalmologii je používána účinná látka **acetazolamid** (systémově !) a dále lokálně deriváty jinde nepoužívané jako **dorzolamid** a **brinzolamid** (o acetazolamidu viz 5.1.3 Diuretika).

Blokátory beta adrenergických receptorů – betablokátory

Z používaných látek lze zmínit především **timolol** (*neselektivní bez ISA*), **betaxolol** (*beta 1 selektivní, bez ISA*), **karteolol** (*neselektivní s ISA*). Velmi často se tyto látky (především *timolol*) kombinují s léčivem z jiné skupiny – nejčastěji s inhibítorem karboanhydrázy nebo s prostaglandiny (podrobněji o betablokátorech viz kapitola 2.1.2 Sympatolytika).

Neselektivní a selektivní sympatomimetika

Ze skupiny sympatomimetik je z celé poměrně široké palety léčiv v terapii glaukomu používán **brimonidin**. V terapii neovaskulárního glaukomu má své místo i stabilizovaná forma

adrenalinu v očních kapkách připravovaná vzácně formou IPLP přípravků. (podrobněji viz 2.1.1 Sympatomimetika).

17.4.2 Látky ovlivňující odtok nitrooční tekutiny

Parasympatomimetika (miotika)

Miotika jsou látky dříve používané k léčbě glaukomu s otevřeným úhlem, snižující nitrooční tlak tím, že zúžením zornice zlepšují odtok nitroočního moku trabekulární tkání. Jde o látky ze skupiny parasympatomimetik. Parasympatomimetika snižují dobře nitrooční tlak, ale na druhé straně snižují ostrost vidění a vidění za šera (zúžení zornice). Pacienti užívající miotika nesmí řídit motorová vozidla. V léčbě glaukomu se již příliš často nepoužívají, a hlavním důvodem jejich podání je mióza před nitrooční operací. Z parasympatomimetik je v ČR k dispozici **karbachol** nebo **pilocarpin** jako HVLP přípravek, a dále IPLP přípravky s pilokarpinem, méně často s **fyostigminem**. Účinek pilokarpinu nastupuje obvykle do 15 minut a trvá pouze 3 – 4 hodiny; ve formě očního gelu se pilokarpin aplikuje na noc, účinek pak přetrvává až 24 hodin po aplikaci (2.2 Farmakologie parasympatického nervového systému).

Selektivní sympatomimetika

Klonidin a brimonidin patří mezi α_2 selektivní agonisty. Mechanismus jejich působení spočívá jednak ve snížení tvorby komorové tekutiny a zvýšení uveosklerálního odtoku (podrobněji viz kap 2.1.1.6 Selektivní sympatomimetika – α_2).

Prostaglandiny a jejich deriváty

Jedná se o deriváty prostaglandinů, analoga prostaglandinu F2 α . Tyto látky jsou selektivními agonisty prostanoidních receptorů, a nitrooční tlak snižují mechanismem zvýšení odtoku nitrooční tekutiny z předního očního segmentu. Z registrovaných látek lze zmínit **latanoprost**, **bimatoprost**, **travoprost**, **tafuprost**. Spíše zajímavým a anekdotickým nežádoucím účinkem je prodloužení očních řas po dlouhodobém užívání.

17.4.3 Látky působící osmoticky – hyperosmotika

Hyperosmotické látky zvyšují osmolaritu plazmy a tím navozují přestup molekul vody z oka do cév, čímž nastane významné snížení nitroočního tlaku. Zmínit lze **mannitol** (i.v. perioperačně) a **glycerol** (p.o.). Tyto látky je však nutné aplikovat systémově. Představují zvýšenou zátěž pro kardiovaskulární systém, proto se hyperosmotika v běžné terapii glaukomu nepoužívají.

17.5 Mydriatika a cykloplegika

Látky rozšiřují zornici a současně vyvolávají dočasnou cykloplegii, tj. paralýzu ciliárního svalu a znemožňují tak akomodaci. To je vhodné při vyšetření očního pozadí. Mydriatika a cykloplegika mohou též sloužit k léčbě nitroočních zánětů. Potlačení akomodace je výhodné i u iridocyklitidy, kde akomodace vyvolává bolest.

Dle použití dělíme látky na:

- **Diagnostická mydriatika** - působí krátce a jsou vhodná pro diagnostické výkony.
- **Terapeutická mydriatika** - působí dlouhodobě a užívají se při terapii iridocyklitidy pro dlouhodobé rozšíření zornice k prevenci srůstů duhovky s čočkou (zadních synechií) a ke zklidnění zánětu duhovky.

Anticholinergika

Jsou dominantní skupinou léčiv v této indikační skupině:

- **terapeutická mydriatika - atropin (HVLP) a skopolamin** (magistraliter příprava) účinkují 7-14 dní
- **diagnostická mydriatika** - mezi krátce účinkující patří **tropikamid** (účinek 4-6h), **cyklopentolát** (1 den, oba HVLP) a **homatropin** s účinkem až 3 dny (magistraliter příprava)

Anticholinergika přitom snižují produkci slz a mohou vyvolávat pocit suchého oka. Logickým nežádoucím účinkem je také zvýšení nitroočního tlaku a neostře vidění. Pokud není cílem navodit mydriázu spolu s cykloplegií, používají se namísto anticholinergik sympatomimetika.

Sympatomimetika

Sympatomimetika aplikovaná do oka jednak snižují hyperémii, působí mydriázu; nitrooční tlak příliš neovlivňují. Používají se tedy jednak při vyšetření očního pozadí, v oční chirurgii, jako vazokonstringens k diferenciaci diagnostice konjunktivitidy a iridocyklitidy, k rozrušení synechií při uveitidě.

Ze skupiny jsou použitelné **fenylefrin, efedrin, ibopamin**.

17.6 Ostatní látky používané v oftalmologii

17.6.1 Dekongescenční léčiva

Ke zmírnění překrvení spojivek se používají některá sympatomimetika (stejná jako v případě nosních kapek) – **nafazolin**, **tetryzolin**, **oxymetazolin**, **oxedrin**. Některé oční kapky s obsahem těchto látek jsou volně prodejné v lékárně, avšak jejich nevhodná aplikace může primární příčinu problému ("červené oko") zhoršit; vždy je třeba zvážit příčinu a sympatomimetika aplikovat pouze v odůvodněných případech.

K sympatomimetikům se někdy přidávají i jiné látky podporující jejich účinek dle příčiny hyperémie – např. **eskulin** snižující lomivost kapilár nebo **antazolin** – antihistaminikum s protialergickým účinkem.

17.6.2 Lokální anestetika

Lokální anestetika se v oftalmologii používají ke znecitlivění před operací nebo při různých diagnostických výkonech. Lze je aplikovat lokálně ve formě kapek (topická anestezie) - gely, masti, nebo injekčně (infiltrační anestezie – retrobulbární – za bulbus, peribulbární – s kratší jehlou, nebo intrakamerální – do přední oční komory). Retrobulbární anestezie se však pro riziko poranění bulbu a zřetivého nervu již téměř nepoužívá. V posledních cca 20 letech je patrný návrat k topické anestezii na úkor injekční.

Z lokálních anestetik se v očním lékařství používají jak estery **oxybuprokain**, **tetrakain**, tak i amidy **bupivakain**, **lidokain**. V zahraničí se v oftalmologii používají i jiná lokální anestetika, např. artikain.

17.6.3 Diagnostika

Fluorescein sodná sůl – *Fluoresceinum natricum* 1–2% - HVLP i IPLP a neoficinální **bengálská červeň** (*Roseum bengalense natricum* 2%) jsou používány při diagnostických postupech, např. při vyšetření porušené rohovky s poškozením epitelu. Bengálská červeň je vhodná u postižení spojivkového epitelu. Obě látky se předepisují formou IPLP očních kapek.

Pro zamezení mikrobiální kontaminace vodných roztoků barviv se používají tzv. **diagnostické filtrační papírky** – jedná se o suchý filtrační papírek nasycený diagnostickým barvivem (fluorescein, bengálská červeň, lisaminová zeleň - neofic.). Tento se pak vloží do spojivkového vaku; barvivo se rozpouští slzami.

17.6.4 Náhrady slz při syndromu suchého oka

Syndrom suchého oka je komplexní patofyziologická jednotka, jedná se o jedno z nejčastějších onemocnění oka. Při syndromu suchého oka je slzný film hyperosmolární nebo nestabilní. Syndrom suchého oka může mít několik příčin (věkem podmíněné, hormonální, imunologické, farmakologické, hyponutriční, posttraumatické, zánětlivé apod.). Průvodními symptomy je pálení, řezání, bolest při mrkání a podobně.

K terapii se používají nedráždivé, biologicky kompatibilní polymery jako např. **polyvinylalkohol (PVA)**, **polyvinylpyrolidon (PVP)**, **hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC)**, **karbomer**, **kyselina hyaluronová**, **xyloglukan**, **dexpanthenol** nebo jejich kombinace.

17.6.5 Jiná oftalmologika

U poškození rohovky různé etiologie se používají pomocná léčiva k podpoře metabolických a resorpčních procesů v oku. Resorpční proces v oku (resorpce exsudátu, menšího krvácení apod.) urychlují například izotonické roztoky anorganických solí jódu (např. lékopisné oční kapky s jodidem draselným - Kalii iodidi oculoguttae). Mechanismus účinku údajně spočívá v uvolnění histaminu, který vyvolává vazodilataci. Ještě výraznější anabolický účinek na buňky rohovky mají androgeny nebo syntetická anabolika (HVLP).

18 Použitá literatura

1.1 Základní pojmy ve farmakologii, informace o léčivech, legislativní normy, lékařský předpis

- eRecept [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 2015 2.6.]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/erecept>.
- Zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
- Vyhláška č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 106/2008 Sb., o správné praxi prodejců vyhrazených léčivých přípravků a o odborném kurzu prodejců vyhrazených léčivých přípravků
- Vyhláška č. 123/2006 Sb., o evidenci a dokumentaci návykových látek
- Vyhláška č. 221/2013 Sb., kterou se stanovují podmínky pro předepisování, přípravu, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití
- Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, ve znění pozdějších předpisů

1.2 Přehled lékových forem a aplikačních způsobů

- Komárek P., Rabišková M. Technologie léků: galenika. Praha: Galén. 2006.
- Květina, J., Herink J., Vopršalová M., Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, a Ústav humánní farmakologie a toxikologie. Farmakologie pro farmaceuty. 1. díl. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita. 2003.

1.3 Základy farmakokinetiky, terapeutické monitorování léčiv

- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195-235.
- Kang JS, Lee, MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009; 24(1): 1–10.
- Šedivý J. Terapeutické monitorování hladin léčiv, *Postgraduální medicína* 2002; roč. 4, č. 3, s. 318-323. ISSN: 1212-4184.
- Turjap M., Juřica J. Terapeutické monitorování quetiapinu, *Česká a slovenská Psychiatrie*. 2014; 110(2): 75–78.

- Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014;53(4):305-25.

1.4 Specifické a nescifické mechanismy účinku léčiv, receptorová teorie

- Khilnani G, Khilnani AK. Inverse agonism and its therapeutic significance. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(5):492-501.

1.5 Faktory ovlivňující účinek léčiv, nežádoucí účinky a interakce, vzájemný vliv léčiv a výživy

- Boullata JI, Hudson LM. Drug-Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Apr;112(4):506–17.
- Květina, J., Herink J., Vopršalová M., Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, a Ústav humánní farmakologie a toxikologie. *Farmakologie pro farmaceuty*. 1. díl. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita. 2003.
- MHRA Guidance on adverse drug reactions [Internet]. Medicines and Healthcare Regulatory Agency. [citováno 2015]. Dostupné z: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 1. červenec 2004;329(7456):15–9.
- Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther*. 2012 Nov;136(2):186–201.

1.6 Výzkum a vývoj nových léčiv, klinické hodnocení, registrace, farmakovigilance, propagace léčiv

- Demlová R., Říhová B., Grycová Z., Nerušilová K., Dubská L., Obermannová R. *Životní cyklus léčiv*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2014
- Dozor nad reklamou [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 2015 9.2.]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/dozor-nad-reklamou>
- Farmakovigilance [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 2015 9.2.]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/farmakovigilance>
- Klinické hodnocení léčiv [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 2015 9.2.]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv>
- Registrace léčiv [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [citováno 2015 9.2.]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/registrace-leciv>
- Strnadová V., Svobodník A., Křepelka F. *Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků*. Praha: Grada Publishing a.s., 2007.
- Svobodník A., Demlová R., Pecen. L. a kol. *Klinické studie v praxi*. Brno: Facta Medica s.r.o., 2014.
- Vršková D., Pistovčáková J., Landa L. *Farmakovigilance a propagace léčiv*. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2007
- Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů

- Vyhláška č.228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

4 Léčiva onemocnění dýchací soustavy

- Fojtů H. Kašel – diferenciální diagnostika a terapie. *Remedia*. 2013;23(3):180–5.
- Juřica J. Moderní terapie kašle. *Pediatr Praxi*. 2013;14(1):30–8.
- Vyhnánková L. Kašel při onemocnění horních cest dýchacích. *Pediatr Praxi*. 2006;7(1):8–12.
- Salajka F. Asthma bronchiale. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Novelizace, 2013. Dostupné z: http://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-od-2013/Astma_Bronchiale.pdf

5 Léčiva používaná v kardiologii a hematologii

- Klener P. Epoetin theta. *Remedia*. 2011;21(3):212–4.
- Penka M, Buliková A. Neonkologická hematologie. Praha: Grada; 2009.
- Souček M, Špinar J, Vorlíček J. Vnitřní lékařství. Grada; 2011.
- Souček M, Kára T. Klinická patofyziologie hypertenze. Grada Pub.; 2002.
- Štejfá M. Kardiologie - 3., přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing a.s.; 2007.

6 Léčiva onemocnění gastrointestinálního traktu

- Bortlík M. Spasmolytika v gastroenterologii. *Remedia*. 2002;12(1):41–9.
- Červený P. Inhibitory protonové pumpy: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia*. 2009;19(6):432–7.
- Doseděl M, Malý J, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. *Prakt Lékárenství*. 2010;6(6):306–11.
- Frič P. Probiotika a prebiotika - renesance terapeutického principu : I. Teorie a experimentální doklady. *Postgraduální Medicína*. 2005;7(5):472–7.
- Lukáš K, Žák A. Gastroenterologie a hepatologie. Praha: Grada; 2007.
- Švestka T. Funkční poruchy trávicího traktu: dráždivý tračník. *Remedia*. 2007;17(4):362–6.
- Tomiška M. Aprepitant. *Remedia*. 2009;19(1):3–8.
- Zimandlová D, Bureš J. Současné možnosti léčby peptických vředů. *Interní Medicína Praxi*. 2012;14(2):51–4.

7 Léčiva metabolických onemocnění a farmakologie endokrinního systému

- Lapčík O, Sosvorová L. Fytoestrogeny a jejich využití v menopauze. *Interní Medicína Praxi*. 2011;13(1):38–42.
- Soška V, Vaverková H, Vrablík M. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. *Interní Medicína Praxi*. 2013; 15(10): 322-326.

- Živný J. Stárnutí ženy a hormonální substituční terapie. Interní Medicína Praxi. 2004;6(8):403–9.

7.1 Terapie diabetu mellitu

- Kvapil M. Premixované inzuliny v léčbě diabetu. Remedia Farmakoter Dvuměsíčník Lékaře Farm. 2013;23(5):345–53.
- Pernicova I, Korbonits M. Metformin - mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol. 2014 Mar;10(3):143–56.
- Piřhová P. Inzulinové režimy z klinického pohledu. Interní Medicína Praxi. 2010;12(11):531–4.
- Svačina Š. Potenciální nová antidiabetika pro příští desetiletí. Vnitř Lékařství Orgán Českoslov Spol Vnitř Lékařství Sekce Českoslov Lékařské Spol J E Purkyně. 2009;55(4):429–33.

7.3 Farmakoterapie obezity

- Papežová H. Farmakoterapie poruch příjmu potravy. Remedia Farmakoter Dvuměsíčník Lékaře Farm. 2007;17(6):557–9.
- Polák J. Farmakoterapie obezity. Interní Medicína Praxi. 2006;8(2):54–7.
- Svačina Š. Farmakoterapie obezity. Remedia Farmakoter Dvuměsíčník Lékaře Farm. 2002;12(4):247–51.
- Svačina Š. Současný stav farmakoterapie obezity – úspěchy, zklamání i naděje. Kapitoly Z Kardiologie Prakt Lékaře. 2009;1(3):82–5.
- Thompson R g., Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman O g. Pramlintide: A Human Amylin Analogue Reduced Postprandial Plasma Glucose, Insulin, and C-peptide Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes. Diabet Med. 1997 Jul 1;14(7):547–55.

8 Léčiva ovlivňující bolest, zánět a funkce imunitního systému

- Adam Z, Fojtík Z. Neopioidní analgetika - farmakologie a léčebné využití. Postgraduální Medicína. 2006;8(3):277–86.
- Bystroň J. Alergenová imunoterapie. Remedia. 2012;22(4):264–8.
- Bystroň J. Antihistaminika v léčbě alergického zánětu. Remedia. 2014;24(4):272–8.
- Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. Klinická onkologie. 2004;17(3):106-113.
- Fusek, M. 2012. Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe. Praha: Grada.
- Hakl M, Ševčík P. Opioidní analgetika v léčbě chronické bolesti. Remedia. 2012;22(6):408-411.
- Isidoro, L., P. Pires, L. Rito, a G. Cordeiro. 2014. „Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with Alemtuzumab". Case Reports 2014 (jan08 1): bcr2013201781-bcr2013201781. doi:10.1136/bcr-2013-201781.
- Kozák J. Nové názory na dlouhodobou léčbu opioidy. Neurologie pro praxi. 2008;9(1):42-46.
- Kršiak M. Pokroky ve farmakoterapii bolesti. Interní medicína. 2008;10(6):298-304.
- Lejčko J. Přehled opioidních analgetik. Praktické lékárenství. 2009;5(4):172-175.
- Leštíanský B, Hakl M. Strategie opioidní léčby. Neurologie pro praxi. 2010;11(1):50-54.

- Opavský J. Stručný přehled analgeticky účinných léčiv pro klinickou praxi. *Remedia*. 2002;12(6):409–23.
- Virk MS, Arttamangkul S, Birdsong WT, Williams JT. Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29(22):7341-7348.

9 Antiinfekční látky

- Husa P. Současné možnosti léčby virových hepatitid. *Interní Medicína Praxi*. 2005;7(7-8):342–5.
- Król E, Rychłowska M, Szewczyk B. Antivirals-current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(3):495–504.
- Marambio-Jones C, Hoek EMV. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. *J Nanoparticle Res*. 2010 Mar 23;12(5):1531–51.
- Staňková M, Skokanová V. Historie a perspektivy antiretroviróvé terapie infekce HIV/AIDS. *Remedia Farmakoter Dvuměsíčník Lékaře Farm*. 2007;17(2):175–80.

10 Protinádorová terapie, principy cílené terapie

- Adam Z, Pour L, Vorlíček J, Hájek R, Koptíková J, Šmardová J. Cílená léčba v onkologii. *Remedia Farmakoter Dvuměsíčník Lékaře Farm*. 2005;15(4-5):390–404.
- Bednaříková D, Kocák I. Hand-foot syndrom po podání inhibitorů tyrosinkinázové aktivity. *Klin Onkol Časopis Čes Slov Onkol Spol*. 2010;23(5):300–5.
- Dušek L, Mužík J, Malúšková D, Májek O, Pavlík T, Koptíková J, et al. Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol Časopis Čes Slov Onkol Spol*. 2014;27(6):406–23.
- Kubiczková L, Matějčíková J, Sedlaříková L, Kryukov F, Hájek R, Ševčíková S. Inhibitory proteazomu v léčbě mnohočetného myelomu. *Klin Onkol Časopis Čes Slov Onkol Spol*. 2013;26(1):11–8.
- Sobotková M, Bartůňková J. Monoklonální protilátky a další biologická léčiva užívaná v imunosupresivní léčbě. *Remedia Farmakoter Dvuměsíčník Lékaře Farm*. 2008;18(5):356–64.
- Vyzula R. *Modrá kniha České onkologické společnosti. Masarykův onkologický ústav; 18th ed., 2015, 302 p.*

11 Gynekologika, specifika farmakoterapie v graviditě

- Andělová K. Diabetes a těhotenství. *Sanquis*. 2008; 59:71-73.
- Binder F. Farmakoterapie v graviditě. *Interní medicína pro praxi*. 2006;10:447-450.
- Cífková R. Léčba hypertenze v těhotenství. *Remedia*. 2007;17(3):258-262.
- Červený P, Koblihová H. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia*. 2009;19(3):215-219.
- Čepický P, Líbalová Z. *Vulvovaginitidy pro farmaceuty*. Praha: Levret a.s.; 2009.
- Češka R, Kvasilová M, Procházková R, Šmelková G, Vrablík M. Hyperlipoproteinemie a dyslipoproteinemie I. Klasifikace, diagnostika, kardiovaskulární, kardiometabolické a reziduální riziko. *Vnitřní lékařství*. 2010;56(6):526-531.

- Dostálová Z, Gerychová R. Vulvovaginitidy - záněty vulvy a pochvy. *Interní Medicína*. 2011;13(6):262-4.
- Hájek Z. Farmakoterapie předčasného porodu - tokolytika, kortikosteroidy. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2008;22(4):142-4.
- Jirsová E. Farmakoterapie při kojení. *Interní medicína pro praxi*. 2006;4:198-200.
- Jirsová E. Bezpečnost léčiv během kojení. *Medical Tribune*. 2012;13:C1-C2.
- Mohr P, Hnídek D, Hanka J, Čermák J, Bravermanová A, Melicher T. Psychofarmaka v těhotenství a laktaci. *Postgraduální medicína*. 2012;14(1):17-23.
- Moravcová M. Farmakoterapie v těhotenství. *Practicus*. 2009;1:23-26.
- Nožinová E. Doporučený postup ČLK: Léky v těhotenství a při kojení. [Internet]. 2010. verze 1.1 [citováno 2014 2.12.]. Dostupné na http://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI---KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Doporučený-postup---Leky-v-tehotenství-a-pri-kojení/DP_tehotenství_V1-1.pdf.aspx.
- Valha P. Vulvovaginitidy. *Posgraduální medicína*. 2010;12(2):222-4.
- Vrablík M, Šnejdrová M. Farmakoterapie dyslipidemií. *Medicína pro praxi*. 2010;7(1):6-8.

12 Léčiva ovlivňující funkci pohybové soustavy

- Ehler E. Současná terapie spasticity se zaměřením na lokální aplikaci botulotoxinu. *Neurol Praxi*. 2001;2(3):128–32.
- Jeřábek J, Kalitová P. Současné možnosti léčby závratí. *Neurol Praxi*. 2011;12(5):340–3.
- Klempíř J, Roth J. Diferenciální diagnostika a léčba polékových extrapyramidových syndromů. *Lékařské Listy Prevence - Diagn - Ter - Péče - Teor - Praxe Příloha Zdr Novin*. 2008;57(18):26–9.
- Látalová K. Tardivní dyskineze vyvolaná atypickými antipsychotiky u rizikových skupin pacientů. *Psychiatr Praxi*. 2005;6(5):246–51.
- Muchová M. Botulotoxin A v léčbě dětské mozkové obrny. *Pediatr Praxi*. 2011;12(3):194–8.
- Piřha J, Bednařík J, Zapletalová O, Schützner J, Zámečník J, Ambler Z, et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu myasthenia gravis. *Čes Slov Neurol Neurochir Časopis Čes Slov Neurol Neurochir*. 2012;75(2):244–52.
- Roth J, Klempíř J. Choreatické dyskineze. *Neurol Praxi*. 2011;12(1):16–7.
- Roth J, Klempíř J. Terapie choreatických dyskinezií. *Neurol Praxi*. 2009;10(6):353–5.

13 Terapie urgentních stavů

- Cvachovec K. Problematika tekutinové resuscitace - koloidy a krystaloidy. *Lékařské listy* [Internet]. 2010; (12). Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/problematika-tekutinove-resuscitace-koloidy-a-krystaloidy-452593>.
- Černý V. Oběhové selhání a šokové stavy. *Postgraduální medicína* [Internet]. 2012; (5). Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/obehove-selhani-a-sokove-stavy-464718>.
- Hrdina V, Hrdina R, Jahodář L, Martinec Z, Měrka V. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha: Galén; 2004.
- Jandík J. K nejčastější poruše vedoucí k šoku patří hypovolemie. *Lékařské listy* [Internet]. 2000; (20). Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/k-nejcastejsi-poruse-vedouci-k-soku-patri-hypovolemie-126649>.

- Kriška M, et al. Memorix klinické farmakologie. Bratislava: Slovak Academic Press; 2002.
- Lejsek J. Terapie šokových stavů [citováno 2015 2.6.]. Dostupné z: <http://stary.lf2.cuni.cz/Projekty/mua/fm/f3y5.htm>.
- Marek J. Léčba kortikoidy. ČSL JEP. Doporučené postupy pro praktické lékaře, 2002.
- Škorňák O, Škorňáková A. Analgosedace pro posádky RZP. IV Konference KZ ZZS ČR; Olomouc, 2012.
- Šrámek V, Pavlík M, Ševčík P. Polytraumata [citováno 2015 3.4.]. Dostupné z: http://www.med.muni.cz/Traumatologie/ark_sv_Anna/Trauma.htm.
- Zazula R, Rakovcová H. Současné trendy v léčbě intoxikací. Interní medicína pro praxi. 2004;9:454-458.
- Zazula R. Akutní intoxikace a jejich léčba. Praktické lékařství, 2006;4:176-178.

15 Fytofarmakologie

- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. The Lancet. 2000 Jan 8;355(9198):134–8.
- Suchý V. Farmakognosie: Část všeobecná. Univerzita Komenského; 1994.
- Suchý V. Farmakognosie: Část speciální 1. Univerzita Komenského; 1993.
- Rahman K. Effects of garlic on platelet biochemistry and physiology. Mol Nutr Food Res. 2007 Nov 1;51(11):1335–44.
- Tomko J, Kresánek J, Hubík J, Suchý V, Felklová M, Sikyta B, et al. Farmakognózia: Učebnica pre farmaceutické fakulty. Osveta; 1989.

16 Léčiva používaná ve stomatologii

- Broukal Z, Merglová V, Janda J, Cabrnachová H, Gojišová E, Pekárek J, et al. Prevence zubního kazu u dětí a mládeže. LKS Časopis Čes Stomatol Komory. 2011;21(2):34–41.
- Dortová E, Dort J. Kožní a slizniční kandidóza u novorozence a kojence. Pediatr Praxi. 2012;13(3):153–4.
- Groppo FC, Bergamaschi C de C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RHL, de Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. Phytother Res PTR. 2008;22(8):993–8.
- Hubková V. K úloze fluoridů v prevenci zubního kazu. Pediatr Praxi. 2001;2(4):180–2.
- Koberová Ivančáková R, Slezák R. Infekce ústní sliznice. Medicína Praxi Časopis Prakt Lékařů. 2006;3(6):288–90.
- Nováková J, Ondráčková B, Šulcová A. Základy receptury léčivých přípravků [Internet]. 2010 [cited 2015 Jun 1]. Available from: <http://portal.med.muni.cz/clanek-553-zaklady-receptury-lecivych-pripravku.html>
- Onishi T, Umemura S, Yanagawa M, Matsumura M, Sasaki Y, Ogasawara T, et al. Remineralization effects of gum arabic on caries-like enamel lesions. Arch Oral Biol. 2008;53(3):257–60.
- Opichalová D, Horák P, Vavrdová V, Tichý M. Kostní fluoróza. Interní Medicína Praxi. 2004;6(4):214–7.
- Soukoulis S, Hirsch R. The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis. Aust Dent J. 2004;49(2):78–83.
- Szyszkowska A, Koper J, Szczerba J, Pulawska M, Zajdel D. The use of medicinal plants in dental treatment. Herba Pol. 2010;56(1):10.
- Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Zanjani HA. Herbs in dentistry. Int Dent J. 2011;61(6):287–96.

17 Léčiva používaná v oftalmologii

- Kuchyňka P. Oční lékařství. Praha.: Grada Publishing a.s., 2007.
- SÚKL. Farmakoterapeutické informace 2014 (5) 1-4. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv.
- SÚKL. Farmakoterapeutické informace 2009 (2) 1-4. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv.
- Jirkova B., Chrapek O. Červené oko v ambulanci praktického lékaře. *Medicína pro praxi* 2009; 6(suppl. G), 14-23.
- Říhová E., Šišková A. Léčba neinfekční uveitidy, *Remedia* 2002; 12 (3):179–184.
- Svobodová M., Palos M. Diagnostika a léčba červeného oka. *Interní medicína pro praxi* 2013; 15(2) 69-74.
- Masteiková R. Aplikační systémy pro léčení onemocnění vnitřního oka *Praktické lékařství* 2005; 2. 100-102.
- Ucháčlová Vrcholová D. Současné možnosti v substituční terapii syndromu suchého oka. *Remedia* 2006; 16 (5), 503-508.
- Chrapek O. Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Remedia* 2007; 17 (6) 610-616.
- Svozilková P., Říhová E., Heissigerová J., Brichová M., Jeníčková D., Kalvodová B. Farmakoterapie uveitid. *Klinická Farmakologie a Farmacie* 2009; 23(3): 115–119.
- Synek S. Biologická léčba v oftalmologii. *Acta Medicinæ* 2014;(1):75-76.

Další literatura:

- InfoPharm. Mikroverze AISLP. 2013.
- Katzung B., Masters S., Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology* 12th Ed. New York: McGraw Hill Professional. 2012.
- Lincová D, Farghali H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén; 2007.
- Lüllmann K, Mohr K, Weihling M. *Farmakologie a toxikologie*. Praha: Grada Publishing 2004.
- Marek J. *Farmakoterapie vnitřních nemocí - 4. zcela přepracované a doplněné vydání*. Grada Publishing a.s.; 2010.
- Martínková J., *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing a.s., 2007.
- Murray RK. *Harperova biochemie*. Jinočany: H H, 2002.
- Rang HP. *Rang and Dale's Pharmacology*, Churchill Livingstone. Elsevier publications; 2007.
- Ritter J. *A Textbook of Clinical Pharmacology*. Arnold publishers; 1999.
- SPC léčivých přípravků dostupná z: www.sukl.cz.