

## Lékařský předpis

Záhlaví – údaje o pacientovi → Tělo receptu → Zápatí – údaje o lékaři

### Terminologie

HVLP – hromadně vyráběné léčivé přípravky, předepisuje se počet balení

IPLP – individuálně připravované léčivé přípravky, předepisuje se složení přípravku

### Platnost receptu

klasický Rp: 14 dní

Rp na ATB: 5 dní

OML, PSL: 14 dní

Rp na ATB topicky: 14 dní

„opakovací“ recept: 6 měs., max 1 rok

pohotovostní služba: den následující po dni vystavení (max. 48 h)

## Základní legislativa oblasti léčiv

### Zákon o léčivech (378/2007 Sb.)

+ příslušné prováděcí vyhlášky: O předepisování LP, správné lékárenské praxi, výrobě a distribuci LP, registraci léčiv, o vyhrazených léčivých přípravcích

Zákon o léčivech stanovuje podmínky pro:

- výzkum, výrobu, přípravu, distribuci, kontrolu a zneškodňování léčiv
- registraci, předepisování a výdej léčivých přípravků a prodej vyhrazených léčiv
- poregistrační sledování a mezinárodní spolupráci při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků v rámci EU
- povinnosti lékáren při přípravě, úpravě a vydávání LP
- zajišťování farmakovigilance
- kontrolu činnosti a sankce

### Zákon o návykových látkách (167/1998 Sb.)

+ prováděcí vyhlášky: O evidenci a dokumentaci NL, tiskopisy, ...

= pravidla pro zacházení s OL a PL, s přípravky obsahujícími návykové látky a s látkami používanými při výrobě nebo zpracování návykových látek, tzv. prekurzory

Předepisování NL: **recept/žádanka s modrým pruhem**

- Podléhá přísné evidenci
- Recept – originál, dva průpisy
- Žádanka – originál, tři průpisy
- Na recept s modrým pruhem lze předepsat jeden druh LP, na žádanku 5 druhů LP s obsahem omamných látek skupiny I a psychotropních látek skupiny II
- Nelze použít recept pro opakovaný výdej (Repetatur)

### **Omamné látky**

Skupina I – opioidy a další látky s vysokým rizikem vzniku závislosti

Skupina II – opioidy a další látky s nižším rizikem vzniku závislosti (např. kodein)

Skupina III – heroin, konopí, pryskyřice z konopí (především pro výzkumné účely)

### **Psychotropní látky**

Skupina I – lysergid, mezkalin, MDMA...

Skupina II – psychostimulancia s rizikem vzniku psychické závislosti

Skupina 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...)

### **Lékopisné prekurzory**

Efedrin

Pseudoefedrin → LP: výdej s omezením

Ergotamin, ergometrin

## Přehled lékových forem

**Léková forma** = konečná podoba léčivého přípravku, v níž je podáván pacientovi

- Směs léčivých (LL) a pomocných látek (PL), kt. určuje tvar a vlastnosti léčivého přípravku, je přizpůsobena způsobu aplikace a ovlivňuje chování LL v organismu

*Generace lékových forem:*

1. generace = klasické lékové formy
2. generace = lékové formy s řízeným uvolňováním (retardety)
3. generace = lékové formy s řízenou biodistribucí

### Klasifikace lékových forem

Podle konzistence: tekuté, polotuhé, tuhé, plynné (tuhé: tvarově specifické, tvarově nespecifické)

Podle způsobu užití: K vnitřnímu užití (*Ad usum internum*) – Peroralia, Parenteralia

K jinému užití (*Ad usum alium*) – Ocularia, Nasalia, Inhalanda...

### **Tekuté lékové formy**

- Pro vnitřní užití:
  1. Perorální = roztoky, suspenze, emulze k perorálnímu použití, tinktury, kapky, sirupy
  2. Parenterální = injekce, infuze
- Pro zevní užití = oční kapky a vody, ušní kapky, nosní kapky; tekuté přípravky k aplikaci na kůži; tekuté přípravky k aplikaci na sliznice

### **Polotuhé lékové formy**

- Aplikace na kůži nebo na sliznice, místní účinek (dermatologika) nebo celkový účinek (TTS)
- Masti, krémy, gely, pasty, náplasti s léčivými (TTS, Emplastra)

### **Tuhé lékové formy**

- Tvarově specifické: tablety, čípky (rektální), vaginální globulky, tobolky
- Tablety: neobalené, obalené, enterosolventní, šumivé, dispergovatelné v ústech, s řízeným uvolňováním, žvýkací, vaginální
- Tobolky: tvrdé, měkké, enterosolventní, s modifikovaným uvolňováním

### **Plynné lékové formy = aerodisperze**

- Topické = ušní, nosní, orální, sublingvální a kožní spreje
- Inhalační přípravky = tekuté (rozprašování tekutin), prášky k inhalaci (velikost částic určuje místo vstřebávání)
- Pěny = kožní, rektální, vaginální pěny

## **Informace o léčivech**

**PIL** = patient information leaflet

**SPC** = summary of product characteristics

**SÚKL** – [WWW.SUKL.CZ](http://www.sukl.cz) - databáze léčiv on-line, PIL i SPC, dále informace o ukončení výroby, výpadech, závadách v jakosti a stahování LP...

**AISLP** = automatizovaný informační systém léčivých přípravků (placená databáze)

**EMA** – [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu) (Evropská léková agentura)

**Breviře, Remedia compendium** – souhrny registrovaných LP (placené publikace)

### **Český lékopis 2009**

- Farmaceutické dílo normativního charakteru, závazné
- **Účel: zajištění bezpečných, účinných a jakostních léčiv**
- Informace o LP, LL a PL (a lékových formách) a zacházení s nimi při výrobě, přípravě, kontrole, skladování, předepisování a distribuci PRO farmaceuty, lékaře, veterináře, (bio)chemiky a biology, laboranty a osoby, podílející se na přípravě, výrobě, kontrole, hodnocení a skladování léčiv

### Evropská část

1. díl: Zkušební metody, přístrojová technika a pomůcky, obalový materiál, obecné články lékových forem, obecné texty (např. o sterilitě), texty o specifických LF a LP (vakcíny, radiofarmaka, homeopatika...)
2. a 3. díl: Monografie (jednotlivé články) LL

### Národní část

3. díl: Obecné tabulky, speciální část (LL, PL a LP národně specifické)

Lékopisná monografie – viz příklad ve studijních materiálech v ISu

### Tabulky Národní části

*Tab I: Omamné a psychotropní látky*

omamné látky §§

psychotropní látky §

prekurzory OL a PL (§)

Tab II: *Venena* = léčiva velmi silně účinná („jedy“), označení: ††

Tab III: *Separanda* = léčiva silně účinná a žraviny, označení: †

Tab IV: *Doporučené terapeutické dávky léčiv pro dospělé*

jednotlivé i denní terapeutické dávky, u velmi silně účinných léčiv i dávka maximální

Tab V: *Doporučené terapeutické dávky léčiv pro děti podle věku (0-1 rok, 1-6 let, 6-15 let)*

Tab VI: *Doporučené dávky některých léčiv používaných u zvířat*

a další...

## Farmakologie VNS – úvod

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

**Hlavní funkce VNS:** kontrakce a relaxace hladkých svalů, funkce všech exokrinních a některých endokrinních žláz, srdeční rytmus, některé metabolické pochody, aj.

### Sympatikus

adrenergní systém

thorakolumbální

boj, útek

mediátor noradrenalin

$\alpha$  a  $\beta$  receptory

### Parasympatikus

cholinergní systém

kraniosakrální

klidový stav

mediátor acetylcholin

N a M receptory

**Struktura VNS** – viz Obr. 1

**Neurotransmise sympatického, parasympatického a motorického neuronu** – viz Obr. 2

**Parasympatická a sympatická synapse** – viz Obr. 3

**Distribuce receptorů v jednotlivých orgánech a jejich funkce** – viz Tab. 1

## TERMINOLOGIE – LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ ADRENERGNÍ RECEPTORY ( $\alpha$ , $\beta$ ):

**I. VE SMYSLU (+) : sympatomimetika** (adrenergika)

- přímá (agonisté receptorů)

- nepřímá (látky zvyšující koncentraci katecholaminů v synapt. štěrbině)

- selektivní } vůči jednotl.

- neselektivní } receptorům

**II. VE SMYSLU (-) : sympatolytika** (antiadrenergika, blokátory receptorů)

- přímá (antagonisté receptorů)

- nepřímá (látky snižující koncentraci katecholaminů v synapt. štěrbině)

- selektivní } vůči jednotl.

- neselektivní } receptorům

## TERMINOLOGIE – LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ CHOLINERGNÍ RECEPTORY (M a N):

**I. VE SMYSLU (+) : CHOLINOMIMETIKA**

**a) parasympatomimetika** (agonisté M receptorů)

**b) deriváty acetylcholinu** (agonisté M i N receptorů)

**c) inhibitory acetylcholinesterázy** (nepřímý mechanismus účinku → zvýšení koncentrace Ach na synapsi → stimulace M i N receptorů)

**II. VE SMYSLU (-) : CHOLINOLYTIKA**

**a) parasympatolytika** (antagonisté M receptorů)

**b) ganglioplegika** (antagonisté N receptorů ve vegetat. gangliích)

**c) myorelaxancia** (antagonisté N receptorů na nervosvalové ploténce)

## Farmakologické ovlivnění parasympatiku

CHOLINOTROPNÍ LÁTKY = CHOLINOMIMETIKA + CHOLINOLYTIKA

## CHOLINOMIMETIKA

- a) s přímým mechanismem účinku = parasymptomimetika + deriváty acetylcholinu
- b) s nepřímým mechanismem účinku = inhibitory acetylcholinesterázy

### PARASYMPATOMIMETIKA + DERIVÁTY ACETYLCHOLINU

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** postoperační atonie GIT, retence moči, neurogenní atonie žlučníku, paroxysmální tachykardie (*klinické využití velmi malé*)
  - **NÚ:** pocení, salivace, ↓ TK, nauzea, bolesti břicha, průjem, bronchospasmus, KVS kolaps, srdeční zástava
- **ÚČINEK LOKÁLNÍ/INDIKACE:** glaukom
  - **NÚ:** hyperémie, bolesti očí, bolesti hlavy
- **Parasymptomimetika:** pilokarpin (využití v očním lékařství), muskarin (toxikologický význam – v *Amanita muscaria*)
- **Deriváty acetylcholinu:** karbachol, betanechol, acetylcholin

### INHIBITORY ACETYLCHOLINESTERÁZY

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** profylaxe a terapie atonie GIT, retence moči, myasthenia gravis, parézy, spastická mozková obrna, antidota kompetitivní myorelaxancií, Alzheimerova choroba, tachykardie (*klinické využití malé*)
    - **NÚ:** pocení, salivace, ↓ TK, nauzea, bolesti břicha, průjem, bronchospasmus, KVS kolaps, srdeční zástava
  - **ÚČINEK LOKÁLNÍ/INDIKACE:** glaukom
    - **NÚ:** hyperémie, bolesti očí, bolesti hlavy
- 1.) **krátkodobé (reverzibilní) inhibitory AchE:** neostigmin, fyzostigmin, donepezil, rivastigmin
  - 2.) **dlouhodobé (ireverzibilní) inhibitory AchE:** parathion, malathion, tabun, sarin, soman (význam toxikologický: insekticidy a pesticidy, bojové nervově-paralytické plyny – **ORGANOFOSFÁTY**)

## CHOLINOLYTIKA

- a) **PARASYMPATOLYTIKA**
- b) **GANGLIOPLEGIKA**
- c) **MYORELAXANCIA**

### PARASYMPATOLYTIKA

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** premedikace před CA, ↓ sekrece HCl v žaludku, ↓ aktivity dráždivého tračníku, spasmolytika hladkých svalů GIT a močových cest, antiemetika, prevence kinetóz, bradykardie, antagonisté při otravě inhibitory AChE, antiparkinsonika
    - **NÚ:** suchost kůže, sucho v ústech, žízeň, tachykardie, horečka, ospalost, zmatenost, halucinace, delirium
  - **ÚČINEK LOKÁLNÍ/INDIKACE:** mydriatikum
    - **NÚ:** fotofobie, cykloplegie
- 1.) **Parasympatolytika s terciárním N v molekule** (lipofilní, dobře přestupují přes membránové bariéry, včetně HEB → mají i centrální účinky, blokují pouze M receptory): atropin, skopolamin, tropikamid
  - 2.) **Parasympatolytika s kvartétním N v molekule** (lipofóbní, nepřestupují přes membránové bariéry, nemají centrální účinky, blokují M a v malé míře i N receptory): N-butylskopolamin, ipratropium, fenpiverin, propiverin, pitofenon, tolterodin, trospium
- **Uroselektivní parasympatolytika (antagonisté M<sub>3</sub>-receptorů):** darifenacin, solifenacin, oxybutinin (syndrom hyperaktivního močového měchýře)

### GANGLIOPLEGIKA

- **ÚČINEK SYSTÉMOVÝ/INDIKACE:** ↓ TK (klin. využití v minulosti – v chirurgii ke ↓ TK – řízená hypotenze)
- **NÚ:** hypotenze, tachykardie, suchost kůže, sucho v ústech, zácpa, retence moči, cykloplegie
- trimetafan, hexametonium

# Farmakologické ovlivnění sympatiku

## Sympatomimetika

### Účinky a indikace

- $\alpha_1$  – místní vazokonstrikce (s lokálními anestetiky), dekongesce sliznic (nos, spojivka), mydriáza a ↓ NOT
- $\alpha_2$  – snížení krevního tlaku (zpětnou vazbou)
- $\beta_1$  – stimulace převodního systému srdečního a myokardu
- $\beta_2$  – bronchodilatancia, tokolytika
- **Nepřímá S-mimetika** – psychostimulancia

### Nežádoucí účinky

- při průniku do CNS: neklid, nespavost, možnost závislosti
- KVS: palpitace, tachykardie, arytmie, ischemické nekrózy, hypertenze

### 1.) *Neselektivní přímá sympatomimetika – endogenní*

- **noradrenalin** (všechny receptory, hlavně  $\beta_1$  a  $\alpha$ ) - vazokonstrikce, při lokálním podání až ischemické nekrózy
- **adrenalin** ( $\alpha$  i  $\beta$  podobně) - stresový hormon dřeně nadledvin, kardiostimulans, antialergikum (blok vyplavování HIS, bronchodilatace)
- **dopamin** - endogenní hlavně v CNS
  - Exogenně podaný:
    - Nízké dávky – dilatace cév mezenteria, srdce, ledvin
    - Střední dávky – stimulace myokardu přes  $\beta_1$ -rec.
    - Vysoké dávky – vazokonstrikce přes  $\alpha_1$ -rec.
- **efedrin a pseudoefedrin** – stimulace dech. centra, bronchodilatace, psychostimulace, zvýšení srdeční frekvence; možnost závislosti – výdej s omezením

### 2.) *Nepřímá sympatomimetika*

- **MÚ**: blok re-uptake NA, inhibují degradační enzymy, vytěsňují NA ze zásobních vezikul = **zvyšují hladinu NA v CNS**
- IMAO (antidepressiva) – **moklobemid**
- **amfetaminy** (psychostimulanty, dobře pronikají HEB)
- **methyلفenidát** – selektivně zvyšuje NA v urč. oblastech mozkové kůry, které řídí soustředění (terapie ADHD)

### 3.) *Přímá selektivní $\alpha_1$ -sympatomimetika*

- Vazokonstringencia, mydriatika, dekonjescencia
- **fenylefrin, nafazolin, tetrazyolin, xylomethazolin, oxymethazol, midodrin**

### 4.) *Přímá selektivní $\alpha_2$ -sympatomimetika*

- **MÚ**: vazba na presynaptické receptory, zpětnou vazbou sníží aktivaci sympatiku
- **NÚ**: sedace, ortostatická hypotenze, při vysazení hypertenzní krize (down-regulace receptorů)
- **guanfacin, methyldopa** – antihypertenzivum pro těhotné
- **klonidin, brimodinin** – antiglaukomatika

### 5.) *Přímá neselektivní $\beta$ -sympatomimetika*

- **izoprenalin** – kardiostimulans, působí jako adrenalin, ale déle
- **dobutamin** –  $\beta_1 > \beta_2$ , ↑ inotropie, vazodilatace (terapie šoku)

### 6.) *Přímá selektivní $\beta_2$ -sympatomimetika*

TOKOLYTIKA - **MÚ**: Selektivní agonisté  $\beta_2$ -receptorů **dělohy**

- Navozují relaxaci hladké svaloviny těhotné dělohy
- I: předčasný porod
- **fenoterol, ritodrin**

BRONCHODILATANCIA - **MÚ**: agonisté  $\beta_2$ -receptorů **bronchů**

- Úlevové léky při astmatickém záchvatu
- Krátkodobě působící: **salbutamol, fenoterol, terbutalin, hexoprenalin**
- Dlouhodobě působící: **salmeterol, formoterol, bambuterol, klenbuterol...**

## Sympatolytika

### 1.) *Neselektivní $\alpha$ -sympatolytika*

#### a) **Námelové alkaloidy** – produkty *Claviceps purpurea*

- **MÚ:** komplexní; adrenergní, serotoninergní, dopaminergní receptory
  - Původní alkaloidy – účinek spíše **vazokonstrikční** (angiospasmus)
  - Dihydroderiváty – účinek především **vazodilatační**
  - Další deriváty – **dopaminergní** látky (bromokriptin, pergolid; LSD)
  - Účinek **uterotonický** – mohutný stah děložní svaloviny
- **ergotamin** – profylaxe migrény (5-HT receptory), IPLP čípky
- **ergometrin** – uterotonikum (poporodní atonie a krvácení)
- **dihydroergokristin, dihydroergotoxin** – vazodilatancia při poruchách prokrvení

#### b) **fentolamin** – antagonist $\alpha$ - a H-receptorů, terapie feochromocytomu

### 2.) *Selektivní $\alpha_1$ -sympatolytika*

- Relaxace hladkých svalů (cévy, sfinktery, uretra, prostata)
- Antihypertenziva – **prazosin, terazosin**
- Uroselektivní – **tamsulosin** (benigní hyperplazie prostaty)
- **urapidil** – komplexní účinek přes adrenergní, serotoninergní a histaminové receptory, vazodilatans, mírné antihypertenzivum

### 3.) *Selektivní $\alpha_2$ -sympatolytika* – yohimbin

### 4.) *$\beta$ -sympatolytika*

- **MÚ:**  $\beta$ -blokátory = antagonisté  $\beta$ -receptorů
- ↓ síly stahu myokardu, ↓ vodivosti, ↓ spotřeby kyslíku myokardem, ↓ aktivaci RAAS systému (↓ hladinu reninu)
- **NÚ:** negativní ovlivnění metabolických parametrů, bronchokonstrikce, bradykardie, u diabetiků mohou maskovat projevy hypoglykémie
- **I:** hypertenze, arytmie, angina pectoris a ICHS, thyreotoxikóza, anxieta, abstinenční příznaky (třes, palpitace), glaukom
- **REBOUND FENOMÉN** – vysazovat postupně!
- **KI:** AV-blokády, bradykardie, těhotenství; opatrnost u DM, astmatu, hyperlipidemií

#### *Vnitřní sympatomimetická aktivita*

- V klidu aktivace  $\beta$ -receptorů (agonistické působení), při zátěži a vyšších hladinách katecholaminů inhibice  $\beta$ -receptorů (antagonistické působení)
- Vhodná pro mladší, aktivní pacienty – zlepšuje toleranci zátěže, nižší tendence k bradykardii, nevhodná po IM, CMP

#### *Rozdělení $\beta$ -blokátorů*

- NESELEKTIVNÍ BEZ ISA – **metipranolol, propranolol, timolol**
- NESELEKTIVNÍ S ISA – **pindolol, bopindolol, karteolol**
- KARDIOSELEKTIVNÍ S ISA – **acebutolol, celiprolol**
- KARDIOSELEKTIVNÍ BEZ ISA – **metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol**
- VAZODILATAČNÍ ( $\beta$  a  $\alpha$  receptory) – **labetalol, karvedilol**