

**JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
Zdravotně sociální fakulta**



**ZÁKLADY FARMAKOLOGIE A
SPRÁVNÁ LABORATORNÍ PRAXE**

*doplňkové texty pro posluchače kombinované formy studia
studijního programu „Ochrana obyvatelstva“*

studijního oboru „Radiologický asistent“

Prof. MUDr. Pavel Kuna, DrSc.

PharmDr. Simona Víšková

ČESKÉ BUDĚJOVICE 2007

1. OBECNÁ FARMAKOLOGIE

Klíčová slova: farmakologie obecná, farmakologie speciální (systémová), farmakokinetika, farmodynamika, farmacie, léčivo, český lékopis, aplikační formy léků, radiofarmaka, léková závislost, správná laboratorní praxe

Farmakologie studuje vztahy mezi zvenčí podanou chemickou látkou (např. lék, toxická látka) a organismem, kterému byla látka podána. Rozdíl mezi terapeutickou a toxickou látkou může být relativní.

Obecná farmakologie studuje obecně platné zákonitosti, jimiž se řídí děje mezi léčivem a organismem (závislost účinku na dávce, vztahy chemické struktury a účinku, zákonitosti ovlivňující „osud“ léku v organismu aj.).

Speciální farmakologie se zabývá jednotlivými skupinami léčiv, které působí na jednotlivé funkční systémy člověka (CNS, srdečně-cévní systém, zažívací systém apod.).

Farmakokinetika sleduje zákonitosti „pohybu léčiva v organismu“, jeho „osudu“, od jeho podání až po vyloučení.

Farmakodynamika studuje účinky léčiv a jejich mechanismy.

Klinická farmakologie se zabývá farmakologií ve vztahu k lidskému organismu.

Farmakoterapie sleduje léčiva a léky z hlediska jejich využití u jednotlivých nemocí.

Experimentální farmakologie studuje účinky a kinetiku léků na modelových systémech a u zvířat.

Zákon č. 79/1997 Sb. rozlišuje a definuje:

Léčiva jsou léčivé látky nebo jejich směsi anebo léčivé přípravky, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům.

Léčivé látky jsou látky přírodního nebo syntetického původu, zpravidla s farmakologickým či imunologickým účinkem nebo ovlivňující metabolismus, které slouží k prevenci, léčení a mírnění chorob, určení diagnózy a k ovlivňování fyziologických funkcí.

Léčivé přípravky jsou získané technologickým zpracováním léčivých látek a pomocných látek, jakož i rostlin využívaných pro farmaceutické a terapeutické účely, a to samostatně nebo ve směsi, v určité lékové formě, balené ve vhodných obalech a náležitě označené, které jsou určeny k podání lidem (humánní léčivé přípravky) nebo zvířatům (veterinární léčivé přípravky).

Připravené k vydání pro pacienta (adjustace) je označujeme jako **léky**. Dnes se nejčastěji setkáváme v praxi s hromadně vyráběnými léčivými přípravky (často používaná zkratka HVLP).

Vyhrazená léčiva stanovená vyhláškou Ministerstva zdravotnictví se mohou vydávat i bez lékařského předpisu, jsou volně prodejná (i mimo lékárny). Mohou to být léčivé čaje, multivitaminové přípravky, léky proti bolesti, kosmetika a některá další.

Otázky:

1. Co je farmakologie, jaké jsou její hlavní obory?
2. Definujte pojmy: Léčiva, léčivé látky, léčivé přípravky, léky, HVLP
3. Jaké rozeznáváme názvy léčiv ?
4. Definujte etapy hodnocení nového léku
5. Jaké jsou fáze klinického hodnocení léku ?

2. FARMAKOLOGIE, FARMACIE – VÝZKUM, VÝROBA, ROZDĚLOVÁNÍ, KONTROLA

Klíčová slova: farmacie, farmaceutická technologie (galenika), farmakognosie, farmaceutická chemie, sociální farmacie, výzkum léčiv, farmaceutická výroba, distribuce, kontrola.

Farmacie (česky lékárnictví) je zdravotnické odvětví, představující vědeckou a praktickou činnost zaměřenou na péči o zdraví. Zahrnuje farmaceutické vědy (farmakologie, galenika, farmakognosie, farmaceutická chemie, sociální farmacie) a praktická odvětví (farmaceutický výzkum, výroba, kontrola, distribuce). Název je odvozen z řeckého slova „farmakon“, léčivo.

Farmaceutická technologie (galenika) se zabývá technologií lékových forem, složením, definováním, výrobou, hodnocením a jistěním jakosti léčivého přípravku.

Farmakognosie se zabývá drogami, což jsou v tomto pojetí části rostlin, v menší míře živočichů, které mají léčivé účinky.

Farmaceutická chemie sleduje zejména vztah mezi chemickou strukturou a účinkem.

Sociální farmacie řeší vztah léčiva a společnosti jako např. organizační problémy oboru, právo, ekonomiku, historii, informatiku, statistiku.

Výzkum léčiv byl součástí rozvoje farmakologie a farmacie na území Čech a Moravy, který v roce 1998, v 650. výročí založení Univerzity Karlovy přehledně zpracoval akademik Jaroslav Květina (Květina, J.: Farmakologické curriculum na území Čech a Moravy. Praha, Karolinum, 1998, 75 s. ISBN 80-7184-738-0). Byl soustředěn do několika typů pracovišť:

- vysokoškolské instituce (katedry a ústavy farmacie a farmakologie) s činností pedagogickou a výzkumnou),
- ústavy akademické (ČSAV, AV ČR), soustředěné převážně na základní výzkum,
- výzkumná pracoviště farmaceutického průmyslu zaměřené na vývoj nových léčiv a léčivých přípravků (aplikovaný výzkum),

- zdravotnická zařízení a ústavy s převažující aktivitou lékové kontroly a klinické farmakologie.

Všechna tato pracoviště byla zásadně zaměřena na oblast medicíny **humánní a veterinární**. Je zřejmé, že tento vývoj byl závislý na úrovni a rozvoji **chemie obecně a chemické technologie zvláště**. Nepochybně o farmakologický a farmaceutický vývoj měla zájem i řada **jiných odvětví národního hospodářství**, např. zemědělství, vojenství apod.

Celý systém farmaceutické kontroly je zastřešen **Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL)**. Je to rozpočtová organizace, která sídlí v Praze, a je přímo řízena Ministerstvem zdravotnictví. Její součástí je osm regionálních poboček. Zajišťuje, aby v našem státě byla používána kvalitní, bezpečná léčiva s předepsaným účinkem. Sleduje léčivo ve všech fázích vzniku a jeho používání. Podílí se rovněž na kontrole zdravotnických potřeb, registraci léčiv, provádí inspekce, laboratorní kontroly, dozoruje reklamu na léčiva.

Otázky:

1. *Jaké jsou základní farmaceutické vědy?*
2. *Kde probíhá výzkumná činnost v oblasti léčiv?*
3. *Čím se zabývá farmaceutická výroba?*
4. *Jakou funkci plní velkodistribuce?*
5. *Vysvětlete pojem registrace léčiv.*
6. *Jaké úkoly má SÚKL?*

3. ČESKÝ LÉKOPIS

Klíčová slova: Český lékopis; články lékopisu; registrace léčivých přípravků;

kategorizace léčiv

Na našem území nejprve platily latinské nebo německé překlady receptářů a lékopisů pocházejících z jiných území. První jednotný domácí lékopis platný na celém území habsburské monarchie vznikl za vlády Marie Terezie roku 1774 – Pharmacopoea Austriaco-provincialis. Rakouský lékopis (Pharmacopoea Austriaca) platil na našem území i po vzniku samostatného Československého státu a to až do roku 1948, kdy byl nahrazen Československým lékopisem (Pharmacopoea Bohemoslovenica). V současnosti platí v ČR **Český lékopis 2005** (Pharmacopoea Bohemica 2002, dále **ČL 2005**).

Neustále rostoucí počet léčivých a pomocných látek na evropském trhu vedl v roce 1948 k harmonizačním snahám týkajících se lékopisů. V roce 1964 byla uzavřena mezinárodní smlouva nazvaná Úmluva pro vypracování Evropského lékopisu, kterou doposud podepsalo 29 členských států. Jejím výsledkem bylo první vydání **Evropského lékopisu**, svazek I (Pharmacopoea Europaea, dále **Ph. Eur.**) v roce 1969. Vypracováním Evropského lékopisu byla pověřena Evropská lékopisná komise, kterou tvoří národní delegace. ČR se stala

členským státem této komise v roce 1998. Od 1.1.2002 je závazné již čtvrté vydání Evropského lékopisu, ke kterému vycházejí doplňky.

Na rozdíl od předchozího ČL 97, jehož právní závaznosti bylo dosahováno vydáním vyhlášky, je jeho právní závaznost dána novelou zákona o léčivech (**zákon č. 129/2003 Sb.**, kterým se mění zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech a o změnách a doplněních některých souvisejících zákonů a zákon č. 368/1992 Sb., o správních poplatcích). Dle této novely se monografie Ph. Eur. stávají závaznými i pro ČR. Ministerstvo zdravotnictví ČR se zúčastňuje přípravy Ph. Eur. a odpovídá za zajištění jeho přípravy a zveřejnění v ČR. Dále zodpovídá za zajištění přípravy a vydávání českého lékopisu, který stanovuje závazné postupy a požadavky pro

1. výrobu léčivých látek a pomocných látek,
2. výrobu a přípravu léčivých přípravků,
3. zkoušení a skladování léčivých látek, pomocných látek a léčivých přípravků.

Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění

Zdravotní péče je v ČR hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Rozsah a podmínky, za nichž je zdravotní péče poskytována, upravuje zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. Zákon obsahuje v příloze č. 2 seznam skupin léčivých látek (521 položek) s jejich preskripčními a indikačními omezeními (obr. 3.1). Léčivé přípravky obsahující léčivé látky z tohoto seznamu a dále individuálně připravované léčivé přípravky jsou dle zákona hrazeny. V každé skupině léčivých látek se ze zdravotního pojištění vždy plně hradí nejméně jeden léčivý přípravek.

Léková vyhláška č. 57/1997 Sb.

Na základě zákona č. 48/1997 Sb. je Ministerstvem zdravotnictví vydávána tzv. léková vyhláška č. 57/1997 Sb., kterou se stanovují léčivé přípravky plně hrazené z veřejného zdravotního pojištění a výše úhrad jednotlivých léčivých látek náležejících do skupin podle přílohy č. 2. Poradním orgánem Ministerstva zdravotnictví je komise pro kategorizaci léčiv, ve které jsou zástupci Ministerstva zdravotnictví, zdravotních pojišťoven, České lékařské komory, České lékárnické komory, České stomatologické komory, České lékařské společnosti JEP (dle terapeutické oblasti), sdružení pacientů a SÚKL. Komise doporučuje rozdělení léčivých přípravků na hrazené a nehrazené a stanovuje výši úhrad léčivých látek.

Číselník hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP) VZP

Transformací výše zmíněné lékové vyhlášky do použitelné podoby (pro vyúčtování) je číselník HVLP VZP. Číselník sestavuje VZP v souladu s touto vyhláškou, dále s Výměrem MF ČR, kterým se vydává seznam zboží s regulovanými cenami a Výměrem MF ČR, kterým se stanoví maximální ceny výrobků a výkonů ve zdravotnictví, číselník vychází z platné databáze Registrovaných léčiv SÚKL.

Kromě Číselníku HVLP vydává VZP ještě tři další číselníky týkající se léčivých přípravků: **Číselník individuálně připravovaných léčivých přípravků a výrobků transfúzních stanic a radiofarmak (IVLP), Číselník prostředků zdravotnické techniky (PZT) a Číselník stomatologických výrobků (STOMAG)**. Přípravky a výrobky z těchto číselníků jsou hrazeny ze zdravotního pojištění v souladu se zákonem č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Otázky:

1. *Definujte pojem „Lékopis“*
2. *Kdy byl vydán první a kdy poslední u nás platný lékopis ?*
3. *Jaké jsou díly v současnosti platného lékopisu?*
4. *Jaké složení mají články ČL?*
5. *Co rozumíte pod pojmem „Registrace léčivých přípravků“ ?*
6. *Co je kategorizace léčiv ?*
7. *Co obsahuje číselník HVLP VZP a co další číselníky ?*

4. FAKTORY PODMIŇUJÍCÍ REAKCI ORGANIZMU NA LÉČIVO

Klíčová slova: dávka, kombinace léčiv, interakce léčiv, návyk (tolerance), tachyfylaxe, mutagenní, teratogenní, kancerogenní účinek, hlavní, vedlejší, nežádoucí účinek, toxický účinek, lokální, celkové podání léčiva

Jedná se o faktory se vztahem k léčivu, faktory se vztahem k léčivu a organismu a faktory se vztahem k organismu.

4.1. Faktory se vztahem k léčivu

Především se jedná o **fyzikálně- chemické vlastnosti léčiva**, kterými můžeme výrazně modifikovat účinek, dále o vliv **lékové formy**.

4.2. Faktory se vztahem k léčivu a k organismu

Zpravidla je účinek léčiva závislý na **dávce** (koncentraci). Je nutno znát u každého léčiva rozsah dávek, kdy má léčivo požadovaný účinek a přitom je bezpečné.

Většina pacientů užívá více přípravků najednou, přitom může docházet ke vzájemnému ovlivňování. Proto má význam sledování **kombinace léčiv**, v širším slova smyslu i s potravou. Účinky se mohou zesilovat, jindy zeslabovat.

Jen málokdy je léčivo podáno jednorázově. Při **opakovaném podání** se buď účinek nemění, což bychom si přáli, ale spíše dochází k zeslabení či zesílení účinku. Je- li účinek větší, dochází ke kumulaci (hromadění) léčiva v organismu z různých důvodů, v případě zeslabení účinku je třeba podat vyšší dávku nebo zkrátit interval podání. Mluvíme pak o návyku (toleranci). Zvláštní případ návyku je tachyfylaxe, kdy návyk trvá jen po dobu přítomnosti látky v organismu.

V delším časovém odstupu od podání léčiva se mohou projevit **mutagenní, teratogenní a kancerogenní** účinky. **Mutagenita** je náhle vzniklá a trvalá změna genetického materiálu, která vyvolá trvalé změny nebo znaky. **Teratogenní účinky** zahrnují změny ve vývoji jedince od oplodnění po narození, smrt embrya nebo plodu, mentální poruchy, růstové opoždění apod. **Kancerogeny**, mezi něž patří i některá léčiva, mohou vyvolat spolu s dalšími vlivy nádorové bujení.

4.3. Faktory se vztahem k organismu

Roli hraje především **věk**. Děti mají odlišnou farmakokinetiku i farmakodynamiku, zejména novorozenci a kojenci proto nelze podat léčivo v dávce odpovídající prostému přepočtu podle hmotnosti. Řada léčiv je v dětském věku kontraindikována. Podobně senioři mají svá specifika, navíc častěji trpí více chorobami a užívají několik přípravků. Obecně se dávky ve vyšším věku snižují, aby se zabránilo kumulaci léčiv v organismu.

Vliv má i **pohlaví**, což je dáno nejen nižší hmotností, ale i hladinou pohlavních hormonů, které ovlivňují řadu účinků.

Jinak se dávkuje léčivo u výrazně hubeného člověka, jinak u pacienta obézního, kde je navíc vyšší podíl tukové tkáně, což se projeví u lipofilních léčiv. **Hmotnost** tedy vždy musíme brát v úvahu.

Cirkadiální rytmy jsou důležité u některých léčiv. Např. se jedná o denní rytmy nebo roční období.

Některá onemocnění mohou ovlivnit chování léčiva v organismu, proto je nutno znát **patologický stav** jedince.

4.4. Reakce organismu na léčivo

Léčivo je indikováno z důvodu očekávaného **hlavního účinku** (např. paracetamol sníží horečku). Každý preparát má ovšem řadu **vedlejších účinků**, z nichž většina bývá **nežádoucích**. Běžně se tyto nežádoucí účinky projeví již při aplikaci terapeutických dávek, na rozdíl od **toxických účinků**, které nastanou po aplikaci vysokých dávek či při dlouhodobé léčbě. Některé nežádoucí účinky můžeme předvídat (vyplynají z mechanismu účinku), jindy jsou nepředvídatelné (alergie).

4.5. Přírodní cesty léčiv

Podání léčiva do organismu je **lokální (místní)** nebo systémové (celkové). Při lokálním způsobu podání působí léčivo převážně v místě, kam je podáno (na kůži, sliznice, do dutin). Zpravidla je vstřebávání léčiva do oběhu nežádoucí (kortikoidy v dermatologii). V případě celkového podání jde o aplikaci **enterální (přes trávicí trakt)** a **parenterální (mimo trávicí trakt)**. Enterální podání zahrnuje aplikaci perorální (ústy) a perrektální (konečníkem).

Parenterálně jsou léčiva podávána především injekcí (subkutánní- podkožní, intramuskulární- nitrosvalová, intravenózní- nitrožilní). Patří sem však také podání sublinguální (pod jazyk) a inhalační (vdechování do plic).

Otázky:

1. Které faktory se vztahem k organismu a k léčivu ovlivňují reakci organismu na léčivo?
2. Které faktory se vztahem k organismu ovlivňují reakci organismu na léčivo?
3. Co je to hlavní, vedlejší a nežádoucí účinek?
4. Jaké jsou přírodní cesty léčiv?

Tab.: Příklady toxicity některých léčiv

HEPATOTOXICITA	PARACETAMOL (ANALGETIKA)
	STATINY (HYPOLIPIDEMIKA)
	ISONIAZID (ANTITUBERKULOTIKA)
NEFROTOXICITA	AMFOTERICIN B (ANTIMYKOTIKA)
KARDIOTOXICITA	DOXORUBICIN (CYTOSTATIKA)
OTOTOXICITA	GENTAMICIN (AMINOGLYKOSIDOVÁ ANTIBIOTIKA)
FOTOTOXICITA	KETOPROFEN (ANTIFLOGISTIKUM, ANTIREVMATIKUM)
MYELOTOXICITA	CYTOSTATIKA

5. APLIKAČNÍ FORMY

Klíčová slova: léková (aplikační) forma, biologická dostupnost, pomocná látka, gastrointestinální, parenterální, topické přípravky.

Aby bylo léčivo možno podat pacientovi, musí být upraveno vhodnými technologickými postupy do **lékové (aplikační) formy**. Vývoj lékových forem zaznamenal v poslední době značný rozmach, především v souvislosti se studiem **biologické dostupnosti** (biologická dostupnost je definována jako množství léčiva uvolněného z léčivého přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní formě do krevního oběhu). Klasické lékové formy jsou považovány za přípravky první generace, o přípravcích druhé generace mluvíme v souvislosti s řízeným uvolňováním léčiva (controlled release formulations) u retardovaných a terapeutických systémů. Obsahují pomocné látky, které snižují rychlost, případně místo uvolňování léčiva. Léčivé přípravky třetí generace, označované jako transportní systémy, jsou schopny přivést léčivo k místu, kde má působit. Tím omezujeme výskyt v jiných částech organismu, kde by byla přítomnost léčiva nežádoucí. Je to velmi výhodné např. při léčbě cytostatiky, která bývá doprovázena ničením zdravých buněk organismu.

K přípravě či výrobě léčivých přípravků jsou nutné **pomocné látky**. Pomocná látka (vehikulum) umožňuje nebo usnadňuje zpracování léčiv, zvyšuje stabilitu, zlepšuje smyslové vjemy. Může být součástí hotového přípravku. **Technická pomocná látka** se používá v určité fázi výroby nebo přípravy, není součástí hotového přípravku (rozpouštědla při extrakci).

Z hlediska aplikace rozlišujeme **přípravky gastrointestinální, parenterální a topické**.

5.1. Gastrointestinální léčivé přípravky

Aplikují se do trávicího traktu, zpravidla působí celkově. Tento způsob aplikace je vhodný především pro domácí prostředí. Přípravky mohou být **orální** (bukalní- vkládají se za dásně, sublinguální- pod jazyk) nebo **perorální** (určené k polykání- tablety, kapky atd.).

5.1.1. Kapalné disperze

Patří sem velká skupina přípravků- roztoky, kapky, aromatické vody, aromatické lihy, kloktadla, sirupy, nálevy, odvary, tinktury, homeopatické tinktury, extrakty.

5.1.2. Pevné přípravky pro orální a perorální užití

Nejčastěji se používají tablety, tobolky, obalované tablety (obal chrání před nepříznivým vlivem HCl v žaludku, zabraňuje působení vlhkosti, oxidace, maskuje nepříjemnou chuť, zápach, zlepšuje stabilitu). Jako poloprodukt k výrobě tuhých přípravků slouží prášky, zrněné

prášky (granuláty), lékové mikroformy (mikrotobolky, mikropelety- používají se především k výrobě přípravků s řízeným uvolňováním). Oblíbeným druhem tablet jsou tablety rozpadavé (tabletu rozpustíme na roztok), dispergovatelné (z tablety se vytvoří suspenze) a šumivé.

5.2. Parenterální léčivé přípravky

Podávají se injekcí, infúzí nebo implantací. Platí pro ně velmi přísná kritéria týkající se obsahu léčiv, čirosti, pH, apyrogenity, osmotického tlaku, sterility. Parenteralia proto obsahují řadu pomocných látek na úpravu těchto vlastností. V souladu se zásadami Správné výrobní praxe jsou kladeny na všechny výrobní postupy vysoké nároky. Rovněž obalový materiál (ampule, injekční lékovka) musí odpovídat příslušným normám.

V širším měřítku patří do skupiny parenterálních přípravků také očkovací látky, imunoglobuliny, dialyzační roztoky, radiofarmaka, krevní deriváty, transfúzní přípravky.

5.3. Topické léčivé přípravky

Aplikujeme je na konkrétní místo na kůži nebo sliznici. Mají lokální, někdy i systémový účinek. Početnou skupinu tvoří kapalné přípravky (roztoky, emulze, suspenze, mazání, omývadla, tekuté zásypy, šampony, léčivá mýdla, léčivé pěny), dále se patří polotuhé přípravky (masti, krémy, pasty, gely), tuhé přípravky (zásypy), inhalace, oční přípravky (oční kapky, oční vody, oční masti, krémy, gely, oční lamely), nosní přípravky (nosní kapky, nosní masti, spreje, nosní výplachy), ušní přípravky (ušní kapky, ušní masti, ušní výplachy, prášky, tampony), rektální přípravky (čípky, klyzmata, rektální masti), vaginální přípravky (vaginální globule, tablety, tobolky, pěny, tampony, nitroděložní tělíška). Novější skupinu tvoří transdermální náplasti, které obsahují zásobník (depo), odkud se léčivo dostává do krevního oběhu. V současné době se používají náplasti s obsahem analgetik anody, hormonů k léčbě klimakterických obtíží a nikotinu k odvykání kouření.

5.4. Insulinová pera a pumpy

Nejedná se o aplikační formu, ale o pomůcku k aplikaci insulinu. Pero se skládá ze stříkačky, jehly a zásobníku, do kterého se zasouvá náplň (cartridge). Umožňuje rychlou a přesnou aplikaci. Insulinová pumpa pracuje na principu miniosmotické pumpy a umožňuje vpravení insulinu do těla na základě aktuální glykémie. Jedná se o implantát, tedy zásobní (depotní) léčivý přípravek.

Otázky:

1. Jak se liší přípravky první, druhé a třetí generace?
2. Které přípravky patří mezi gastrointestinální?
3. Charakterizujte přípravky parenterální.
4. Jak se používají přípravky topické?

6. FARMAKOKINETIKA

Klíčová slova: absorpce, distribuce, eliminace, biotransformace, exkrece, rozdělení mezi fáze, vazba léčiv, prostup biologickými membránami

Studuje osud léčiv v organismu. Základní farmakokinetické děje jsou **absorpce, distribuce, eliminace (biotransformace a exkrece).**

Léčivo je vpraveno do organismu rovnou do krve nebo se musí do krve dostat absorpcí z místa podání, jak je popsáno v kapitole o přírodních cestách. Krví je léčivo transportováno do jednotlivých částí organismu, přitom do tkání prostupuje pouze volné léčivo. Také ve tkáních se nachází volné nebo vázané na tkáňové struktury, kde může vyvolat farmakologický efekt (viz farmakodynamika). Léčivo se však může též ukládat do zásoby (vytvoření depa). Dále se část léčiv metabolizuje (metabolity existují opět volné nebo vázané), přitom volné jsou exkrecí vyloučeny z těla.

Při studiu osudu léčiva v organismu pozorujeme určité děje opakovaně. Jedná se o **rozdělení mezi dvě fáze, vazbu léčiva a prostup biologickými membránami.**

6.1. Rozdělení mezi dvě fáze

Voda tvoří větší podíl hmoty organismu, ovšem podíl lipidů není také zanedbatelný. Léčiva se rozdělují mezi vodní a lipoidní fázi podle své rozpustnosti a tento parametr je nutno uvažovat v řadě situací.

6.2. Vazba léčiva

V krvi má největší význam vazba léčiva na plazmatické bílkoviny **albuminy**. Vazba je různě pevná, má dynamický charakter a je reverzibilní. Má význam pro další osud léčiva v organismu, protože jenom volné léčivo proniká membránou. Důležitá je rovněž vazba na krevní elementy, tkáňové struktury a z hlediska mechanismu účinku vazba na **receptor**.

6.3. Prostup biologickými membránami

Mechanismy prostupu přes membránu jsou: **prostá difúze, prostup přes póry, aktivní transport.**

6.3.1. Prostá difúze

Takto pronikají lipoidní látky přes lipoidní stěnu v membráně na základě koncentračního rozdílu na obou stranách membrány, tedy není nutné dodání energie.

6.3.2. Prostup přes póry membrány

Je typický pro látky rozpustné ve vodě a ionty, záleží však na velikosti pórů. Pohyb se děje difúzí dle koncentračního spádu a filtrací.

6.3.3. Aktivní transport

Děje se pomocí nosičů, které „ přenesou“ léčivo přes membránu. Tento způsob je charakterizován nutností dodat energii zvenčí a tzv. substrátovou specifitou (určité nosiče přenesou látky s určitou konfigurací).

6.4. Jednotlivé farmakokinetické děje

6.4.1. Absorpce

Je to průnik léčiva z místa podání do krevního oběhu (není- li podáno léčivo přímo do krve). Absorpce je ovlivněna řadou faktorů (prokrvení, velikost absorpční plochy, léková forma, koncentrace atd.).

6.4.2. Distribuce

Představuje rozdělení léčiva z krve do tkání a orgánů. Nejdříve se léčivo hromadí v nejvíce prokrvených orgánech, poté se ustanoví rovnovážný stav. Látka se dělí mezi krev a orgány

podle své afinity k nim, přitom úbytek je nahrazován absorpcí z místa podání, vzniká tak dynamická rovnováha. Léčivo se nachází buď rozpuštěné v plazmě, intracelulárním prostoru, intersticiální tekutině, nebo vázané v krvi na bílkoviny, erytrocyty, dále je vázáno ve tkáních či ukládáno do zásoby v tukových vakuolách a kostní hmotě.

6.4.3. Eliminace

Je to odstranění účinné formy léčiva z organismu a zahrnuje fázi biotransformace a exkrece.

6.4.3.1. Biotransformace

Jde o metabolismus látek. Podstatou je přeměna nepolárních, v tučných rozpustných látek, na polární, ve vodě rozpustné látky, které jsou pak vyloučeny z těla. Je ovlivněna řadou faktorů (věk, stav organismu, genetické vlivy, enzymatická indukce a inhibice).

6.4.3.2. Exkrece

Vylučování léčiv z těla se děje hlavně ledvinami, játry, plícemi, z hlediska podávání léčiv v době kojení má význam též vylučování do mléka. Menší farmakologický význam mají pot, sliny a slzy.

Otázky:

1. Jaké jsou základní farmakokinetické děje?
2. Se kterými jevy se při sledování osudu léčiva v organismu setkáváme opakovaně?
3. Které faktory ovlivňují biotransformaci?
4. Kterými orgány probíhá exkrece léčiv?

7. FARMAKODYNAMIKA

Klíčová slova: účinek léčiva, receptor, afinita, vnitřní aktivita, mechanismus účinku, homeopatie

Farmakodynamika studuje účinek léčiva a mechanismus účinku léčiv.

7.1. Účinek léčiva

Rozlišujeme několik fází účinku- **latence** (doba od podání látky do organismu, kdy se ještě žádný účinek neprojevil), **nástup účinku**, **maximum účinku**, **odeznívání účinku**.

Stimulace je zvýšení účinku ve fyziologických mezích (kofein v běžných dávkách odstraňuje únavu, ospalost), zvýšení účinku nad fyziologickou mez způsobuje **excitaci** (vysoké dávky kofeinu vedou např. ke křečím). Jako **inhibici** označujeme snížení účinku ve fyziologických mezích (tlumivé látky v běžné dávce navodí žádoucí útlum, zklidnění), snížení pod fyziologickou mez je **paralýza** (předávkování těmito látkami se vyvolá deprese dechu a oběhu).

Základem studia účinku léčiva na molekulární úrovni je receptorová teorie. Jako **receptor** označujeme specializované místo cílového orgánu, kterému přesně odpovídá část molekuly léčiva o určité konfiguraci. Reakce mezi molekulou léčiva a receptorem je

podstatou tzv. specifického účinku, kdy máme přesně požadavky na chemickou a strukturální konfiguraci molekuly léčiva i na organismus. Dále známe účinek nespecifický bez těchto speciálních požadavků (celková anestezika působí narkoticky na základě své lipofility). Specifický účinek můžeme „zablokovat“ antagonistou, který obsadí místo na receptoru. Receptorem může být enzym, bílkovina, iontový kanál atd.

Účinek léčiva lze popsat dvěma parametry. **Afinita** je schopnost léčiva navázat se na receptor, **vnitřní aktivita** je schopnost léčiva po navázání na receptor vyvolat řadu dějů, které vedou k vyvolání účinku. Někdy se vysvětlují tyto pojmy jako teorie zámku a klíče (klíč se „hodí“ do určitého zámku, schopnost klíče odemknout zámek).

Je-li receptor obsazen jinou látkou, která se k němu „hodí“, ale toto druhé léčivo nevyvolá účinek, chová se jako **antagonista** vůči prvnímu léčivu, které by bez přítomnosti antagonisty účinek vyvolalo. Tento stav má význam např. při kombinaci léčiv, léčbě intoxikací atd.

7.2. Mechanismus účinku

Poznání receptorů má velký význam pro zkoumání onemocnění, ale také pro vývoj nových léčiv. Přednostním ovlivněním určitých receptorů nebo naopak potlačením vlivu na některé receptory se odstraňují nežádoucí účinky léčiv.

Receptory dělíme podle **mechanismu přenosu signálu** na receptory spřažené s iontovým kanálem, receptory spojené s G- proteiny, tyrozinkinázové receptory, steroidní receptory. Podle **ligandu**, který se na receptor váže, se rozlišují adrenergní, cholinergní, serotoninové, dopaminové receptory a další.

V protikladu s klasickou receptorovou teorií stojí **homeopatie**, pracující s mnohonásobně zředěnými roztoky látek, na základě podobnosti (podobné se léčí podobným). Léčba je zvolena na základě souboru příznaků. Metodami klinického zkoušení nebyla účinnost homeopatik prokázána, přesto se jedná o rozšířenou metodu léčby.

Otázky:

1. Jaký je rozdíl mezi specifickým a nespecifickým účinkem?
2. Vysvětlíte podstatu receptorové teorie.
3. Co je receptor, jak je dělíme, jaký význam má poznání receptorů?
4. Jaký je náhled na homeopatii z hlediska farmakodynamiky?

8. LÉČIVA UŽÍVANÁ PŘI PORUCHÁCH METABOLIZMU A ENDOKRINNÍ SOUSTAVY

Klíčová slova: Diabetes mellitus; antidiabetika; obezita; hyperlipoproteinemie; štítná žláza; glukokortikoidy

Endokrinní soustava je součástí integrovaného neurohumorálního řízení lidského, obecně savčího organismu. Podle povahy vlivu a specifického působení jednotlivých hormonů se ve zjednodušené formě setkáváme v patologické fyziologii endokrinní soustavy

se stavy snížení nebo zvýšení funkce jednotlivých endokrinních systémů, s nižší nebo vyšší produkcí příslušných hormonů. Eufunkcí se označuje normální stav činnosti jednotlivých endokrinních žláz. S jejich hormony a základními účinky těchto působků budete seznámeni v předmětu fyziologie.

8.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM), česky úplavice cukrová, patří mezi nejčastější endokrinní poruchy. **DM 1. typu** je charakterizován absolutním nedostatkem tvorby inzulínu. **Diabetes mellitus 2. typu** postihuje nejčastěji osoby středního a staršího věku s nadváhou nebo obezitou, často se zvýšeným krevním tlakem (hypertenzí) a je pozorována i určitá genetická zátěž. Tento **typ se vyskytuje u 90 % diabetiků**. Příčinou onemocnění je rozvoj rezistence na inzulín a snížená schopnost B-buněk reagovat na zvýšenou hladinu glukózy zvýšenou tvorbou inzulínu. Sklon k obezitě je částečně zděděný, částečně závislý na faktorech prostředí, životních návycích, omezeném pohybu a sedavém zaměstnání. Choroba přináší nemocnému řadu tzv. **diabetických komplikací**, zhoršení hojení ran, neuropatie, brnění končetin, poruchy zraku (v důsledku retinopatie), rozvoj kožních plísňových onemocnění, porucha cirkulace na periférii postupně vedoucí k tvorbě kožních vředů, flegmóně a gangréně (diabetická noha), svědění kůže (pruritus) v různých lokalitách, těžkou paradentózu, poruchy činnosti ledvin (diabetická nefropatie) apod., což jsou všechno klinické příznaky vyžadující trvalou léčbu a pozornost. Pro nemocné s úplavicí cukrovou slouží diabetické poradny, v nichž pracují speciálně připravení interní lékaři – diabetologové, řídící komplexní léčbu diabetiků, jejímž základem je diabetická dieta, vylučující volné sacharidy a léky.

Perorální antidiabetika (PAD) jsou deriváty sulfonylurey, biguanidy a inhibitory trávení škrobů. Používají se pouze u diabetiků se zachovalou endogenní sekrecí inzulínu. V některých případech se PAD kombinují s inzulínem.

Inzulinoterapie je samozřejmě výhradní léčbou při DM 1. typu a velmi zásadní léčbou při pokročilejším DM 2. typu. Tato léčba je specifická a patří do rukou odborného lékaře.

8.2. Nadváha a obezita

Při léčbě DM je nezbytné úsilí omezit nadváhu, případně **bojovat s obezitou** při posuzování BMI (body mass indexu).

8.3. Hyperlipoproteinémie.

V souvislosti s obezitou je často diskutována otázka metabolických onemocnění nazývaných hyperlipoproteinémie (**HLP**). Jde o velmi častá onemocnění, charakterizovaná zvýšenými hladinami *lipidů a lipoproteinů*.

8.4. Léčba endokrinologických onemocnění

O těchto onemocněních obecně platí, že léčíme zpravidla zvýšenou nebo sníženou funkci jednotlivých endokrinních žláz. Žlázy s vnitřní sekrecí představují humorální část komplexního neurohumorálního řídicího systému.

8.5. Nespecifická endokrinní léčba.

Podáním vybraných hormonů neřešíme v mnoha případech jejich nedostatek v organismu, ale podáváme je při léčení zcela jiných onemocnění, při jejichž léčení se využívá obecně výhodných vlastností a účinků. Mezi tyto hormony patří především *glukokortikoidy* (hormony kůry nadledvinky), **anabolické steroidy odvozené od androgenů**, *estrogeny a gestageny* (ženské pohlavní hormony).

Otázky

1. **Diabetes mellitus – typy a léčba**
2. **Nadváha a obezita**
3. **Hyperlipoproteinemie**
4. **Jiné endokrinní poruchy a jejich léčba**
5. **Nespecifická endokrinní léčba**

9. LÉČIVA KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU

Klíčová slova: Kardiotonika; antiarytmika, angina pectoris; vazodilatancia; venofarmaka

Pro život savčího organismu je plně výkonná srdečně-cévní soustava nezbytným předpokladem. K zachování jejich funkcí do vysokého věku je soustředěno rozsáhlé preventivní úsilí současné medicíny s orientací na správný životný styl, zdravou výživu, dostatečný pohyb, vyloučení škodlivých faktorů, především kouření.

9.1. Farmakologie srdce

9.1.1. **Kardiotonika** ovlivňují srdeční kontraktilitu.

9.1.2. **Antiarytmika** používáme při arytmiích.

9.1.3. **Antianginoza** proti bolesti při angíně pectoris.

9.2. Farmakologie cévní soustavy

Antihypertenzíva budou probrána v samostatné 10. kapitole.

9.2.1. Léčiva při chorobách tepen.

Z léčivých opatření je na prvním místě eliminace rizikových faktorů, především **kouření**. Vhodná jsou **antiagregancia** (např. malé dávky kys. acetylosalicylové), při výskytu flebitidy je nutná důsledná **protizánětlivá neboli** antibiotická léčba. Nutná je vhodná rehabilitace (pomalá chůze, zvyšující kožní a svalový krevní průtok), později **vazodilatancia**, případně **chirurgická intervence**.

9.2.2. Léčiva při onemocnění žil.

Nebezpečná je **akutní žilní trombóza** s rizikem **embolizace** nejčastěji do plic, není vyloučena embolizace do věnčitých tepen myokardu, případně CNS. Jde často o stavy po operačním výkonu, proti čemuž se bráníme bandážováním dolních končetin a antikoagulační terapií (Heparin, Warfarin).

Významným terapeutickým problémem jsou **žilní varixy**, které jsou varujícím projevem **chronické žilní insuficience** přesto, že řadu žilních varixů u mladých žen považujeme spíše za geneticky předurčené. Doporučujeme omezit dlouhé stání, radíme pohyb, chůzi, plavání a z léků **venofarmaka**. Velmi dobrou zkušenost máme s aplikací **fyzikální léčby** - biostimulačního laseru, vhodná je i místní léčba polarizovaným světlem (Kuna, Navrátil a kol. 2005).

Otázky:

1. **Kardiotonika**
2. **Antiarytmika**
3. **Léky u angíny pectoris**
4. **Léčiva cévního systému (periferních tepen a žil)**

10. ANTIHYPERTENZÍVA

Klíčová slova: Hypertenze; nefarmakologická léčba HN; farmakoterapie HN

Antihypertenze jsou léky používané k léčbě hypertenze. Hypertenzi označujeme stav, kdy opakovaně naměříme tlak krevní (TK) vyšší než normální, který je za normální považován dle doporučení Světové zdravotnické organizace (SZO, WHO). V současné době je to TK = 140/80. Za systémovou hypertenzi považujeme stav, kdy je TK trvale vyšší než 150/90.

Nefarmakologická léčba je nezbytnou léčbou **všech hypertoniků**. Zahrnuje:

- redukci tělesné hmotnosti-nejísti;
- redukci příjmu NaCl (na 5 g denně)-nesolit;
- redukci konzumace alkoholu (na 30 g denně)-nepít víc;
- nekouřit;

- zvýšit fyzickou aktivitu (chůze 5 km denně);
- vyhýbat se stresovým situacím;
- u žen - nahradit hormonální antikoncepci jinou metodou.

Farmakologická léčba pomocí léků nazývaných **antihypertenziva**. Dělíme je na několik základních skupin:

- 1) **Diuretika**
- 2) **Inhibitory ACE** (angiotenzin konvertujícího enzymu). Vedou k poklesu periferní rezistence.
- 3) **Betablokátory** (blokátory β -adrenergních receptorů, β -sympatikolytika) snižují krevní tlak komplexním způsobem, snížením srdeční práce, snížením uvolňování reninu z ledvin a pokles^{em} periferního odporu.
- 4) **Blokátory kalciových kanálů.**
- 5) **Centrálně působící antihypertenziva** působí snížením TK ovlivněním vegetativních center v CNS a snižují tonus sympatiku.
- 6) **Alfablokátory** působí na cévní stěnu. Nejznámější je α_1 blokátor prazosin.

Komplexní léčba hypertenze vyžaduje dodržování především antisklerotické diety a přiměřenou pohybovou aktivitu, chůzi, plavání, jízdu na kole, umírněný běh na lyžích.

Otázky:

1. **Hypertenze – definice, typy,**
2. **Nefarmakologická léčba**
3. **Farmakoterapie hypertenze**

11. LÉČIVA PRO TERAPII NEMOCÍ RESPIRAČNÍHO TRAKTU

Klíčová slova : Kašel; antitusika, expektorancia, broncholytika, antiastmatika.

Onemocnění horních cest dýchacích (zkratka HCD) patří k nemocem, které nejčastěji způsobují krátkodobou **pracovní neschopnost (PN)**. Při diagnostice těchto onemocnění je složité rozpoznat, zdali jde o onemocnění **virového** nebo **bakteriálního původu**. Pro bakteriální infekci svědčí vysoké hodnoty **CRP** (C-reaktivního proteinu) v plazmě.

Při nepochybné angíně, zánětech průdušek a plic každý jen trochu zkušený lékař nasadí **léčbu antibiotickou**, sice necílenou (naslepo), ale s předchozí zkušeností o **přecitlivělosti** pacienta na některé antibiotikum. Může také zvolit některé **chemoterapeutikum** jako léky sulfonamidové řady.

Léčiva respiračního systému rozdělujeme na:

- 1) **Antitusika** – léčiva proti kašli.
- 2) **Mukolytika a expectorantia** – snižují vazkost hlenu a tím **usnadňují** vykašlávání.
- 3) **Antiastmatika** jsou zvláštní skupinou léčiv používaných k léčbě bronchiálního astmatu, což je onemocnění charakterizované záchvatovitou dušností, vyvolanou spasmem bronchů, doprovázenou **zvýšeným** vylučováním hlenu a otokem sliznice. Převážně je příčinou těchto záchvatů alergická reakce na nějaký alergen, který se však vždy neprokáže. Při akutním **záchvatu** podáváme nitrožilně aminofylin někdy společně s hydrocortisonem. Pro dlouhodobé léčení astmatických záchvatů podáváme **β_2 sympatomimetika**, podávají se inhalačně ve **sprejích**.

Pro léčbu závažnějších plicních onemocnění jako jsou plicní tuberkulóza nebo zhoubné nádory plic, případně silikóza a jiná plicní onemocnění, např. CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc) existují ambulantní specialisté a nemocniční oddělení, případně kliniky **TRN** (terapie respiračních nemocí), kde jsou pro onemocnění dýchacího systému nejlépe připravení odborníci.

Otázky

1. **Antitusika**
2. **Expektorancia a broncholytika**
3. **Antiastmatika**

12. LÉČIVA UŽÍVANÁ PŘI ONEMOCNĚNÍ TRÁVICÍHO TRAKTU

Klíčová slova: stomachika, acida, antacida, laxancia, obstipancia, emetika, antiemetika, hepatoprotektiva, látky snižující sekreci HCl

12.1. Stomachika, acida, digestiva

Stomachika – jsou rostlinného původu, mají hořkou chuť a zvyšují, pravděpodobně reflexně, chuť k jídlu. Podávají se při nechutenství.

Acida – nahrazují deficit normální sekrece žaludeční kyseliny. (Acidum hydrochloricum dilutum, acidum citricum, Acipepsol aj.)

Digestiva – používá se pankreatin, což je v podstatě směs trávicích enzymů pankreatu.

12.2. Antacida

Antacida vážou nebo neutralizují HCl v žaludku, zvyšují tím pH jeho obsahu a snižují aktivitu pepsinu. Podávají se při vředové chorobě žaludku a duodena, při dyspepsiích a pálení žáhy.

12.3. Laxancia

Laxancia = projímadla – jsou léčiva, která podporují vyprazdňování střevního obsahu, a to buď zvětšením objemu obsahu, jeho změkčením (salinická projímadla – agar, tekutý parafín, laktulóza, síran sodný a síran hořečnatý) nebo přímým drážděním stěny střev a zvýšením jejich motility.

12.4. Obstipancia

Obstipancia jsou látky, které nespecificky tlumí průjem. Při alimentárních intoxikacích podáváme *adsorbencia*, při střevních infekcích *chemoterapeutika* a *antibiotika*.

Obstipancia podáváme pouze tehdy, když průjem přetrvává i po odstranění prvotní příčiny, a vysiluje, dehydratuje a demineralizuje pacienta.

12.5. Střevní adsorbencia

Procházejí střevním traktem nezměněna, přitom však na sebe mohou vázat různé látky (např. toxiny bakterií, dráždivé zplodiny nejčastěji se používá adsorpční uhlí (Carbotox).

12.6. Střevní desinficiencia

U nás se nejčastěji používá dichlorchinolinol cloroxin (Endiaron), případně v kombinaci se spasmolytikem oxyfenoniem (Endiform).

12.7. Emetika

Apomorfin je derivát morfinu bez většiny jeho centrálních účinků, vyvolává zvracení.

12.8. Antiemetika

Antiemeticky lze působit na různých místech reflexního oblouku.

12.9. Hepatoprotektiva mají ochranný vliv na jaterní buňky.

Otázky:

1. Které skupiny léčiv se používají při léčbě vředové choroby?
2. Charakterizujte laxancia.

3. *Jaká je léčba průjmových onemocnění?*
4. *Kdy se podávají antiemetika?*

13. LÉČIVA POUŽÍVANÁ K TERAPII PORUCH CNS

Klíčová slova: celková anestetika, psychofarmaka, hypnotika, sedativa, antiepileptika, antiparkinsonika

Základním mechanismem účinku látek působících na CNS je ovlivnění průběhu akčních potenciálů v nervových vláknech a osudu mediátorů v chemických synapsích. Celková anestetika působí nespécifickým mechanismem, tj. snižují aktivitu neuronů zvýšením prahu pro stimulační účinky. Naproti tomu psychofarmaka, hypnotika, antiepileptika, antiparkinsonika vykazují specifický účinek, tj. působí na různé okruhy neurotransmiterových systémů a jejich receptory v CNS.

13.1. HYPNOTIKA

Jsou to látky navozující spánek. Poruchy spánku jsou *hypersomnie* (zvýšená spavost) a *hyposomnie* (nespavost), kterou dělíme na nemožnost usínání, časté probouzení a předčasné probouzení. Dříve se často užívaly barbituráty, později převládly benzodiazepiny. Dnes jsou nejčastěji užívány látky ze skupiny imidazopyridinů (zolpidem) a cyklopyrolonů (zopiklon). Poruchy spánku jsou často způsobeny vnějšími vlivy (stres), proto se používají látky ze skupiny sedativ a anxiolytik.

13.2. ANTIPILEPTIKA

Jsou to léčiva k symptomatické léčbě *epilepsie*. Není léčena příčina choroby (často ji ani neznáme), cílem je vymizení záchvatů nebo snížení jejich četnosti. Jsou podávána preventivně, často celoživotně a nutné je dodržování životospřávy (naprostá absence alkoholu, spánkový režim atd.).

Začíná se monoterapií, při neúspěchu se volí další léčivo v monoterapii, teprve při dalším neúspěchu se sahá ke kombinaci léčiv. Pokud dochází k farmakorezistenci (farmakoterapie je neúčinná), představuje další možnost chirurgická léčba a vagová stimulace.

Antiepileptika mají řadu nežádoucích účinků, např. neurotoxické projevy (sedace, ospalost, závratě, poruchy psychiky), gastrointestinální potíže, idiosynkrazie, poruchy krvetvorby. Problémem bývají interakce léčiv. Některá antiepileptika jsou potenciálně teratogenní.

Mechanismus účinku je různý (blokáda sodíkových kanálů, ovlivnění transmise GABA, vápníkových kanálů atd.).

Mezi starší preparáty patří např. hydantoiny, z novějších se používají valproáty, lamotrigin, topiramát apod.

13.3. ANTIPARKINSONIKA

Jedná se o léčiva používaná k terapii *parkinsonského syndromu* a *Parkinsonovy choroby*.

13. 4. PSYCHOFARMAKA

Jsou indikována pro změnu duševního stavu. Ovlivňují bdělost a vědomí (ve smyslu zvýšení kvantity psychostimulancia, kvality nootropika, ve smyslu snížení hypnosedativa, narkotika), afektivitu (ve smyslu plus antidepresiva, anxiolytika, ve smyslu minus antimanika), psychické integrace (ve smyslu plus neuroleptika, ve smyslu minus halucinogeny a delirogeny).

13.4.1. NEUROLEPTIKA

Používají se při léčbě *schizofrenie* a dalších psychotických onemocnění (chlorpromazin).

13.4.2. ANTIDEPRESIVA

Působí příznivě při *depresi*, patologicky zhoršené náladě a odstraňují patologický smutek (paroxetin).

13.4.4. ANTIMANIKA

Upravují patologicky povznesenou náladu (lithium).

13.4.5. ANXIOLYTIKA

Odstraňují pocity psychického napětí a strachu, provázejícího neurotická a psychosomatická onemocnění (benzodiazepiny).

13.4.6. PSYCHOSTIMULANCIA

Stimulují duševní funkce a působí centrálně dráždivě. Většina vyvolává toxikomani (amfetamin).

13.4.7. NOOTROPIKA

Zlepšují porušené duševní funkce, zlepšují prokrvení mozku, utilizaci glukózy a mozkového metabolismu (piracetam).

13.4.8. PSYCHODYSLEPTIKA

Tyto látky indukují psychotické stavy. Halucinogeny (vyvolávají příznaky podobné schizofrenii) mají význam především z hlediska drogové závislosti.

Otázky:

1. Jak lze léčit nespavost?
2. Jaké jsou zásady podávání antiepileptik?
3. Jaké jsou hlavní skupiny psychofarmak?
4. V jakých indikacích se používají benzodiazepiny?

Tab.: Přehled užívaných antiepileptik

I. GENERACE	BARBITURÁTY
	PRIMIDON
	HYDANTOINY (PHENYTOIN)
	SUKCINIMIDY
II. GENERACE	KYS.VALPROOVÁ A JEJÍ SOLI
	IMINOSTILBENY (CARBAMAZEPIN)
III. GENERACE	BENZODIAZEPINY
	LAMOTRIGIN, TOPIRAMÁT, VIGABATRIN

14. LÉČIVA UŽÍVANÁ U ONEMOCNĚNÍ KRVE

14.1.1. Klíčová slova: hemokoagulace, koagulační faktory, trombus, trombóza, embolie

14.2. Léčiva ovlivňující proces srážení krve

Srážení krve (hemokoagulace) je důležitý fyziologický proces chránící organismus před nadměrnými ztrátami krve. Jedná se o soubor kaskádovitě probíhajících enzymatických reakcí tzv. **koagulačních faktorů** (za fyziologických podmínek jsou v neaktivní formě a jsou aktivovány v době potřeby) a je jednou ze **součástí hemostázy** (zástava krvácení). U zdravého jedince hemostatický systém zabezpečuje včasnou zástavu krvácení, postupné odstranění sraženiny a zahojení poranění. Nerovnováha prokoagulačních a antikoagulačních reakcí organismu může vést k řadě patologických dějů, rozdělujeme je na dva základní typy:

1. patologicky **zvýšenou krvácivost** a
2. patologicky zvýšenou srážlivost krve (**trombózu**).

Patologicky **zvýšená krvácivost** ohrožuje postiženého při masivním poranění vykrvácením a vznikem šoku, opakovaná drobná krvácení zase mohou vést k anémiím. Příčinou zvýšené krvácivosti bývá poškození nebo porušení funkce krevních cév (**vaskulopatie**), krevních destiček nebo koagulačních faktorů (tzv. **koagulopatie**). Tyto příčiny mohou být jak vrozené (např. hemofilie A způsobená vrozeným nedostatkem faktoru VIII.), tak i získané (např. poškození jater, užívání některých léčiv – poškození kostní dřeně cytostatiky, předávkování antikoagulancii apod.).

Trombóza je srážení krve v uvnitř cévního systému a srdečních dutin zaživa, vzniká krevní sraženina tzv. **trombus**. V tepnách má za následek ischemii nebo infarkt dané oblasti a v žilách zhoršuje odtok krve (venostáza). Ke vzniku trombózy přispívá poškození cévní stěny (zánětem, aterosklerózou), hyperkoagulační stav (např. užívání kontraceptiv) a snížená rychlost krevního průtoku (např. u ležících nemocných), určitý podíl má i zvýšená viskozita krve (např. u dehydratace) a vyšší riziko trombózy v hlubokých žilách dolních končetin mají lidé s varixy. Komplikací trombózy je vznik **tromboembolie**. Trombus se může odtrhnout od cévní stěny a volně putovat krevním oběhem jako tzv. **embolus**. Zaklínění embolu v krevních cévách s jejich následným ucpáním vede k náhlé ischemii příslušné oblasti (mozku, dolní končetiny aj.). Nejčastěji bývá embol vmeten do plicního řečiště (**embolie plic**). Jedná se o

obávanou komplikaci hlubokých žilních zánětů dolních končetin, zejm. po operaci, zlomenině či porodu.

14.1.1. Antikoagulancia – látky snižující krevní srážlivost.

14.1.1.1 Přímá antikoagulancia inhibují koagulační enzymy ihned po styku s krví.

14.1.1.2 Nepřímá antikoagulancia inhibují jaterní syntézu koagulačních faktorů.

14.1.2 Antiagregancia

Antiagregancia (protideštičková léčiva) brání aktivaci a agregaci krevních destiček (trombocytů), a tak zamezují tvorbě destičkových trombů. Mohou zasahovat do různých fází vývoje trombu a jejich mechanismus účinku se navzájem liší, což umožňuje jejich kombinaci. Používají se k prevenci trombotických a tromboembolických komplikací u kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu apod.) a u ischemické choroby dolních končetin. Lékem volby je **kyselina acetylsalicylová**.

14.1.3 Fibrinolytika

Látky vedoucí k degradaci fibrinu a následné trombolýze se nazývají **fibrinolytika**. Látkou s nejširším klinickým využitím je **streptokináza**.

14.1.4. Hemostatika jsou látky, které různým mechanismem zvyšují hemostázu.

Otázky:

- 1) *Jaký je rozdíl mezi vaskulopatií a koagulopatií ?*
- 2) *Co je trombus ?*
- 3) *Kdy dochází k embolii ?*
- 4) *Vysvětlete účinek antiagregancií.*

15. LÉČBA BOLESTI POHYBOVÉHO APARÁTU

Klíčová slova: Myalgie; artralgie; NSA; opioidy; morfin; centrální myorelaxancia

Bolesti pohybového aparátu jsou nejčastějšími obtížemi v dospělém věku.

15.1. Osteoartróza

Obvykle jen „artróza“, je degenerativní kloubní onemocnění, při němž dochází primárně k degeneraci hyalinní kloubní chrupavky a sekundárně k patologickým změnám v subchondrální kosti a okolních měkkých tkáních.

15.2. Extraartikulární revmatické syndromy

Bývají často shrnovány pod pojmem „revmatismus měkkých tkání“. Do této skupiny patří tendinózy, tendomyózy, burzopatie, periartropatie a tendopatie.

15.3. Nesteroidní antirevmatika (NSA)

K primárním cílům léčení osteoartrózy patří potlačení bolesti a zlepšení schopnosti aktivní pohyblivosti. Nejčastěji užívanými farmaky při léčbě revmatických chorob a bolestivých syndromů jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), která jsou většinou řazeny mezi neopioidní analgetika.

Jejich užívání vede nejen ke zmenšení bolesti pohybového aparátu, ale rovněž k potlačení sekundárních zánětlivých změn v artrotických kloubech.

15.4. Opioidy

Opioidy jsou látky odvozené od morfinu. Tlumí bolest, ale neovlivňují patofyziologii revmatických onemocnění, nemají antiflogistické účinky. Jsou proto řazeny mezi analgetika jako zvláštní skupina - analgetika anodyna.

Morfin je alkaloid, hlavní analgeticky účinná složka *opia*, což je zaschlá šťáva z makovic. Analgetického účinku *opia* využívá lidstvo již několik tisíciletí. Opioidy nejsou pro náš organismus cizí látkou. Teprve nedávno bylo zjištěno, že v lidském těle jsou přítomny látky podobné morfinu, tzv. endorfiny.

15.4.1. Agonisté – silné opioidy

Jde o farmaka většinou dobře se vstřebávající z místa podání a poměrně snadno prostupující hematoencefalickou bariéru. Nejznámější je **morfin**.

15.4.2. Agonisté/antagonisté – slabší opioidy

Hrozí u nich nižší nebezpečí lékové závislosti, proto se předepisují podle pravidel platících pro běžné léky. Jejich výhodou je, že nezpůsobují zácpu. Na druhé straně jsou nevhodné pro užití po předchozí dávce agonisty, protože snižují jeho analgetický účinek. V případě předchozí dlouhodobé terapie agonistou přináší aplikace smíšeného agonisty/antagonisty riziko abstinčního syndromu.

15.5. Centrální myorelaxancia

se používají k terapii svalových spazmů nebo svalové spasticity, způsobené různými patologickými stavy a nemocemi (**zejména na páteři – výhřezy plotének atd.**). Také tlumí CNS.

Otázky

1. **Typy a příčiny bolesti pohybového aparátu**
2. **Nesteroidní antirevmatika**
3. **Opioidy**

4. Účinky morfinu
5. Návyk, abstinenční syndrom
6. Centrální myorelaxancia

16. ANTIBIOTIKA

Klíčová slova: Antibiotika; peniciliny; cefalosporiny; aminoglykozidy; makrolidová ATB; chloramfenikol; tetracykliny

Antibiotika a (chemoterapeutika) patří spolu s desinficiemi a antiseptiky mezi antimikrobiálně působící látky. Jsou to léčiva používaná k terapii a profylaxi bakteriálních infekcí.

Působí bakteriostaticky = zastavují růst a množení mikrobů
nebo baktericidně = usmrccují mikroby.

Působí takto již v koncentracích, ve kterých ještě vážně nepoškozují organismus.
Hranice mezi antibiotiky (produkty mikroorganismů) a chemoterapeutiky (uměle syntetizovanými látkami) se stírá, mnohé deriváty antibiotik se připravují synteticky nebo polosynteticky.

Rozdělení antibiotik

1. β – laktámová antibiotika

A/ Peniciliny

B/ Cefalosporiny a/ I. generace

b/ II. generace

c/ III. generace

d/ IV. generace

C/ Karbapenemy

D/ Monobaktamy

2. Aminoglykosidová antibiotika

3. Makrolidová antibiotika

a/ I. generace

b/ II. generace

4. Tetracyklinová antibiotika

5. Chloramfenikol

6. Linkosamidy

7. Polypeptidová antibiotika

8. Glykopeptidová antibiotika

9. Ansamycinová antibiotika

10. Chinolonová chemoterapeutika

a/ I. generace

b/ II. generace

c/ III. generace

d/ IV. generace

11. Sulfonamidová chemoterapeutika a trimethoprim

12. Nitroimidazolová a nitrofuránová chemoterapeutika

Otázky

1. Antibiotika – definice, způsoby účinku, rezistence
2. Zásady použití ATB
3. Nežádoucí účinky ATB
4. Peniciliny, cefalosporiny
5. Aminoglykozidy
6. Makrolidová ATB; chloramfenikol
7. Tetracykliny

17. Léčiva proti nádorovému bujení (cytostatika)

Klíčová slova: Cytostatika; antimetabolity; alkylující cytostatika; cytostatická antibiotika; cytoprotektiva; cytostatické hormony a antihormony

V současnosti je u nás příčinou zhruba každého čtvrtého úmrtí nádorové onemocnění. V léčbě se uplatňují jako základní přístupy – chirurgický zákrok, radioterapie a **chemoterapie**, tj. léčba cytostatiky; často se tyto přístupy doplňují nebo kombinují.

17.1. Cytostatika

Jsou to léčiva, která poškozují buňky (cytotoxický účinek). Účinkují převážně na buňky a tkáně s výraznou proliferací. Nejsou však obvykle specifická pro tkáň nádorovou, a proto účinkují i na buňky s fyziologicky výrazným stupněm množení (kostní dřev, epitel sliznic apod.). Při chemoterapii se obvykle podává kombinace cytostatik, které působí různými mechanismy. Mnohdy se podávají v cyklech, mezi nimiž se mohou normální tkáně zotavit.

Nežádoucí účinky cytostatik

Cytostatika mají četné nežádoucí účinky, které vyplývají z jejich cytotoxického působení na rychle se množící tkáň. Patří k nim poškození kostní dřevě (nebezpečí útlumu bílé i červené složky), vypadávání vlasů (po ukončení chemoterapie bývá reverzibilní), častější infekce (imunosupresivní účinek), trávicí poruchy (nevolnost, zvracení – drážděním center v CNS; průjem poškozením enterocytů). Mají rovněž teratogenní a kancerogenní účinky a snižují plodnost. Jednotlivá cytostatika mohou mít i specifickou orgánovou toxicitu (např. játra, ledviny).

17.2. Podpůrná terapie

Slouží k zmírnění vedlejších projevů nádorového onemocnění a k zmírnění nežádoucích účinků léčby.

K podpůrné léčbě se užívají antiemetika při zvracení (neuroleptika, prokinetika, vysoce účinní antagonisté 5-HT₃ receptorů), antibiotika při infekcích, imunomodulancia k posílení imunity, erythropoetin a jiné růstové faktory (GM-CSF, G-CSF aj.) při útlumu krvetvorby, kalcitonin (při hyperkalcémii a pro analgetický účinek) aj. Časté je rovněž podávání kortikoidů (podpora krvetvorby, antiemetický účinek).

17.2.1. Cytoprotektiva a radioprotektiva

Novější skupinu látek představují cytoprotektiva, která mají schopnost snižovat toxické účinky některých cytostatik. To umožňuje zvýšit účinnost terapie vyššími dávkami cytostatika. Takto lze použít u léčby metotrexátem leukovorin. Modulátorem toxicity

sloučenin platiny je amifostin, chemicky S-2-(3-aminopropylamino)etyléster kyseliny thiofosforečné. V Rusku a v zemích bývalého Sovětského svazu se používá název gamafos (gammaphos). V Československu byla pro potřeby ČSLA registrována radioprotektivní látka cystamin dihydrochlorid, což je chemicky dimerkaptoetylamin. **Cystamin** v tabletové formě, sovětské výroby, byl součástí individuální lékárníčky vojáka, označované INLÉK.

V současné době je v České republice používán na radioterapeutických a onkologických pracovištích **amifostin** k ochraně zdravých tkání při lokální radioterapii a v kombinaci s cytostatiky. Cystamin se nepoužívá hlavně kvůli svým vedlejším farmakologickým účinkům, které jsou v případě amifostinu menší. Výzkum látek ovlivňující radiosenzitivitu savců patří k základním úkolům radiobiologie nejen pro potřeby radioterapie, ale i pro ochranu osob záchranářů v případě radiální havárie nebo při válečném, či teroristickém použití jaderných zbraní. Jsou také součástí přípravy člověka pro stále pravděpodobnější průnik lidstva do kosmického prostoru (Kuna, 1985, 2006).

17.2.2. Symptomatická léčba

Důležitou součástí léčby nádorových onemocnění je léčba bolesti a další symptomatická léčba směřující k potlačení nežádoucích účinků (antiemetika).

Dosti rozsáhlou skupinu cytostatik dělíme podle mechanismu účinku a místa zásahu.

17.3. Antimetabolity

Tyto látky poškozují nádorové buňky vytěsněním pro buněčné funkce potřebných přirozených látek (vitamínů, nukleosidů, aminokyselin), kterým se chemicky podobají. Narušují tím tvorbu nukleových kyselin a bílkovin. Účinkují buď jako kompetitivní antagonisté vytěsňující přirozenou látku svou nadbytečnou nabídkou, nebo se nabízejí jako falešné prekurzory, ze kterých vznikají „nesprávné“ molekuly. Nežádoucí a pro pacienta nebezpečné jsou účinky na zdravé buňky způsobující orgánovou toxicitu.

17.3.1 Analogy kyseliny listové (antifolika)

Hlavním představitelem je **metotrexát**. Má spolehlivou protinádorovou účinnost a relativně nižší toxicitu. Jeho koncentraci v plazmě lze monitorovat a tím kontrolovat správnost dávkování. Používá se u hematologických malignit, některých solidních nádorů a někdy je používán i jako imunosupresivum v léčbě revmatických onemocnění a v kožním lékařství u

lupénky. Antidotem je **leukovorin** snižující toxicitu metotrexátu vůči zdravým tkáním a orgánům (játra, ledviny, sliznice).

17.3.2. Analogy purinů

Analogy purinů tlumí jejich syntézu a tím také tvorbu nukleových kyselin, enzymů a dalších pro organismus důležitých látek.

Merkaptopurin se aktivuje na účinný metabolit až v nádorové buňce. Používá u leukémií, podobně jako **thioguanin**; nežádoucím účinkem obou je útlum bílé složky krvetvorby.

17.3.4. Analogy pyrimidinů

V současnosti používaná analoga pyrimidinů vznikla halogenací pyrimidinu – **fluorouracil** nebo náhradou původní cukerné složky arabinózou – **cytarabin**. Oba se aktivují až intracelulárně. Fluorouracil se užívá k léčbě nádorů trávicího ústrojí, popř. jako součást kombinace k léčbě jiných solidních nádorů (prsů, plic aj.), místně podávaný v dermatologii např. k léčbě bradavic či kondylomat. Cytarabin se užívá především v léčbě hematologických malignit.

17.4. Alkylující léčiva

Patří k nejdéle užívaným cytostatikům. Mechanismus jejich účinku spočívá v tvorbě reaktivního alkylového radikálu a v jeho přenosu na molekuly DNA nebo RNA; nejčastěji jde o alkylation reaktivního dusíku v molekule guanidinu. Touto změnou jsou pak buňky těžce poškozeny (cytotoxicita, mutagenese, teratogenese, karcinogenese). Riziko této skupiny látek je možnost vzniku akutních leukémií (až v 10 % případů). Poškozují také bílou krevní složku a tvorbu trombocytů (snížení hemokoagulace).

Cyklofosfamid patří k nejčastěji používaným, a to i v jiných indikacích (imunosupresivum, revmatologie). Dobře se vstřebává z trávicího traktu. Aktivní složky vznikají až v organismu oxidázovým systémem (cytochrom P450).. Používá se u lymfomů a v kombinaci také u nádorů prsu, plic a vaječnicků. Je poměrně málo toxický, může však vyvolat hemoragickou cystitidu. **Ifosfamid** méně poškozuje kostní dřeň, více však močový mechýř. **Busulfan** se používá hlavně u chronické myeloidní leukémie. **Melfalan** se používá u myelomů i u melanoblastomu, sarkomů, nádorů prsu a vaječnicků. **Chlorambucil** se užívá zejm. u chronické lymfatické leukémie. **Cisplatina** a **karboplatina** mají mezi cytostatiky z hlediska chemického poněkud zvláštní postavení (nemají v molekule alkyl), ale účinky se blíží látkám

alkylujícím. Jsou účinné u karcinomů gonád, prsu, ORL oblasti aj., ale také jsou poměrně toxické (ledviny, sluch, periferní nervy). **Karmustin (BCNU)** a **lomustin (CCNU)** pronikají hematoencefalickou bariérou a lze je použít u mozkových nádorů. **Dakarbazin** je jedním z mála cytostatik relativně účinných u maligního melanomu. **Streptozocin** je vlastně antibiotikum, ale metyluje nukleové kyseliny a podle mechanismu účinku do této skupiny cytostatik patří. Používá se zejm. u inzulinomu a karcinoidu. **Tiofosfamid** lze díky malému místně dráždicímu účinku podávat při nádorech i přímo do tělních dutin.

17.5. Cytostatická antibiotika

Poškozují rychle rostoucí buňky tím, že se vážou na molekulu DNA a narušují její funkci; dalším mechanismem je tvorba volných radikálů intracelulárně. Jsou silně toxická, působí však často i na nádory necitlivé na jiná cytostatika; některá patří k často užívaným cytostatikům.

Daktinomycin se používá u nádorů varlat, u dětského Wilmsova nádoru ledvin i jinde. **Daunorubicin** a **doxorubicin (adriamycin)** jsou chemicky příbuzné (antracykliny), ale první z nich se používá spíše u leukémií, druhý kromě těchto indikací i u nádorů prsu, vaječníků, močového měchýře, sarkomů aj.; oba mohou poškodit srdeční sval. **Bleomycin** vede k fragmentaci DNA; je účinný u nádorů kůže, varlat, lymfomů, může poškodit plíce. **Mitoxantron** má určitý účinek u karcinomu prsu, lymfomů aj. **Streptozocin** byl zmíněn u alkylujících léčiv.

17.6. Inhibitory mitózy

potlačují tento proces vazbou na tubulin, bílkovinu mikrotubulů mitotického vřeténka; přerušují zhlukování mikrotubulů do vřeténkových vláken („vřeténkové jedy“). Patří sem zejm. alkaloidy z barvíčku (*Vinca rosea*) – **vinkristin** a **vinblastin**. Jsou součástí cytostatických kombinací k léčbě různých nádorů, včetně hematologických malignit. Vyznačují se menším útlumem kostní dřeně. **Paklitaxel**, alkaloid z tisu (*Taxus brevifolia*), patří k nejúčinnějším cytostatikům. Zabraňuje depolymeraci mikrotubulů, takže vznikají jejich atypické formy. Užívá se zejm. u nádorů ovaria a prsu. Polosyntetický **docetaxel** vykazuje v některých indikacích (nádory prsu) lepší výsledky. Nežádoucí účinky jsou zejména poruchy krvetvorby a neuropatie.

17.7. Ostatní cytostatika

L-asparagináza způsobuje nedostatek L-asparaginu, který nedovedou některé nádorové buňky syntetizovat. Užívá se zejm. u lymfoblastových leukémií či lymfomů, obv. v dětství. K nežádoucím účinkům patří mj. ovlivnění koagulace a poškození jater.

Etoposid patří mezi podofylotoxiny (z kořene mandragory) zasahující do aktivity enzymů potřebných pro správnou funkci mitotických pochodů. Užívá se např. u malobuněčného karcinomu plic, lymfomů, Hodgkinovy choroby, nádorů varlat.

Hydroxyurea blokuje klíčový enzym syntézy DNA (ribonukleotid reduktázu).

Prokarbazin se váže na DNA. Používá se u lymfomů.

Topotekan a **irinotekan** tlumí syntézu DNA, používají se u některých karcinomů (rekta, plic, vaječníků).

Steroidní hormony

Steroidní hormony a léčiva s podobným účinkem mají v cytostatické terapii významné místo. Pohlavní hormony, resp. jejich antagonisté se užívají zejména u nádorů orgánů, na něž pohlavní hormony fyziologicky působí (pohlavní orgány, prostata, prs). Přesný mechanismus účinku není znám (jsou např. známé nádory prsu vůči hormonům receptorově specifické, tedy citlivé, ale i nespecifické). Účinek glukokortikoidů u lymfoproliferativních onemocnění souvisí s jejich tlumivým účinkem na tuto krevní řadu.

Z **glukokortikoidů** se používá nejčastěji **prednizon**. Je častou součástí kombinací cytostatických léčebných kúr, zejména u leukémií a lymfomů, ale i u nádorů prsu.

Estrogeny se používají u rakoviny prostaty a prsu (u žen po menopauze); nejčastěji jde o **dietylstilbestrol** a **etinylestradiol**.

Antiestrogeny se používají zejm. u hormonálně závislých nádorů prsu. Nejčastěji se užívá **tamoxifen** působící na estrogenových receptorech nádorových buněk..

Androgeny se používají jako doplněk léčby nádorů prsu.

Antiandrogeny se užívají zejm. k léčbě karcinomu prostaty. Používá se zejm. **cyproteron** a **flutamid**.

Otázky

- 1. Typy, výhody a nevýhody protinádorové terapie*
- 2. Skupiny cytostatik podle typu zásahu na úrovni buňky*
- 3. Cytoprotektiva a radioprotektiva*
- 4. Antimetabolity*
- 5. Alkylující cytostatika*

18. RENTGENOVÉ KONTRASTNÍ LÁTKY

Klíčová slova: látky izo-, hyper-, hypodenzní, pozitivní, negativní

Protože řada tkání lidského těla absorbuje rtg záření téměř stejně, je nutno vpravit do organismu látky, které se svojí absorpční schopností liší od absorpční schopnosti měkkých tkání. Z hlediska absorpce záření (denzity) rozlišujeme látky **izodenzní, hypodenzní (negativní) a hypertenzní (pozitivní)**.

Negativní látky absorbují záření méně než měkké tkáně. Jsou poměrně stabilní, ale vyznačují se horší tolerancí pacientem. Patří sem plyny, vzácné plyny, vzduch.

Pozitivní látky zvyšují absorpci rtg záření. V praxi se používá síran barnatý k vyšetření trávicího traktu a jodované kontrastní látky k vyšetření tělních dutin, cévního a lymfatického systému. **Nefrotropní** látky se užívají při vyšetření cév, ledvin a pro CT vyšetření.

Hepatotropní látky jsou vylučovány žlučí, proto našly využití při vyšetření žlučových cest.

Aplikace rtg kontrastních látek je spojena s řadou nežádoucích účinků. Časté jsou alergie, od nenápadného pálení přes kopřivku až po anafylaktický šok. Některé látky vedou také k toxickému poškození vyšetřovaného orgánu.

Kontrastní látky se používají také u dalších vyšetření, např. magnetická rezonance, CT, echokardiografie.

Otázky:

1. Jaký je rozdíl mezi pozitivními a negativními látkami?
2. Jaké nežádoucí účinky mohou nastat při aplikaci rtg kontrastních látek?

19. RADIOFARMAKA

Klíčová slova: radionuklid, radiofarmaka, generátor radionuklidů, detektory záření

Jsou to přípravky obsahující chemické nebo biologicky aktivní látky, jejichž účinnou složkou je **radionuklid**, který je zdrojem ionizujícího záření. Používají se k terapii, diagnostice a výzkumu nových léčiv (sledování kinetiky, studium nových lékových forem). Radionuklid je charakteristický poločasem přeměny, druhem a energií záření. Je vázán na vhodný nosič (anorganické, organické látky, biologický materiál- krevní elementy, protilátky), který usměrňuje zářič do cílových orgánů, tkání, buněk. Za účinnou látku se považuje radionuklid. Obsah účinné látky s časem klesá.

Radionuklidy obsažené v radiofarmakách se vyrábějí v jaderných reaktorech, cyklotronech nebo se získávají jako dceřiné izotopy v radionuklidových generátorech. Poté se radionuklidy převedou na značenou sloučeninu a upraví do vhodné lékové formy.

Radiofarmaka se vyrábějí hromadně (obsahují radionuklid s delším poločasem přeměny), nebo individuálně na oddělení nukleární medicíny (obsahují zpravidla radionuklid s kratším poločasem přeměny). Při výrobě se uplatňují zásady SVP jako u léčiv, ovšem musí

se respektovat radioaktivita, tedy jsou uplatňovány zvláštní požadavky na pracovníky, prostory, zařízení, hygienu práce, zpracovávané suroviny, materiály, jednotlivých operace, označování, dokumentaci, skladování a transport.

Radiofarmaka musí splňovat požadavky lékopisu tak jako jiná léčiva, kromě toho je nutno vyhovět platným normám, které vycházejí z obsahu radionuklidů. Jakost radiofarmak se hodnotí metodami fyzikálně- chemickými metodami (stanovení orgánové distribuce, rychlost akumulace, vylučování).

Nejčastěji se radiofarmaka podávají injekcí, méně často inhalačně, perorálně ve formě roztoků, emulzí či pevných forem (želatinové tobolky) nebo lokálně.

Detekce záření je založena na fyzikálních či chemických změnách, které toto záření při styku s různými látkami vyvolává. Záření má schopnost ionizovat atomy prostředí, kterým prochází, nebo vyvolávat excitace doprovázené scintilacemi a exponovat fotografický materiál. K detekci se používají plynové ionizační detektory (ionizační komory, Geiger-Muellerovy počítače), scintilační detektory (spektrometry, scintilační kamera).

19.1. Použití radiofarmak

19.1.1. Diagnostické

Diagnostika CNS, endokrinologie, plíce, gastroenterologie, kosti, ledviny a močové cesty, kardiologie, hematologie, onkologie

19.1.2. Terapeutické

Endokrinologie, onkologie, ortopedie

19.1.3. Analýza biologicky aktivních látek

Metoda je založena na reakci stanovované látky se specifickou protilátkou a přidání značeného indikátoru, který soutěží se stanovovanou látkou o vazebná místa na protilátce. Po změření aktivity indikátoru lze určit množství stanovované látky.

19.1.4. Výzkum nových léčiv

Použití radiofarmak nalézá uplatnění zejména při studiu farmakokinetiky a nových lékových forem.

Otázky:

1. *Definujte radionuklid.*
2. *Čím se liší radiofarmaka od klasických léčiv?*
3. *Kde se získávají radionuklidy?*
4. *Jaké použití mají radiofarmaka?*

20. ZNEUŽÍVÁNÍ LÉČIV

Klíčová slova: zneužívání léčiv, drogová závislost, narkomanie, toxikomanie, euforie, dysforie, psychická a fyzická závislost, abstinenční příznaky, návyk

Pod pojmem **zneužívání léčiv** rozumíme použití léčiv bez medicínské indikace či aplikace neúměrně vysokých dávek. Zneužívání obecně se týká nejenom léčiv. Setkáváme se také s dalšími pojmy jako je **drogová závislost, narkomanie, toxikomanie**. **Drogová závislost** je odvozena od slova droga, což je ovšem termín z farmakognosie a znamená usušenou a upravenou část rostliny (event. živočišná část), která je léčebně využívána. V souvislosti

s pojmem drogová závislost však máme na mysli slovo droga přejaté z anglosaské literatury (drug- lék). **Narkomanie** je také zavádějící, nejde přece jen o narkotika. **Toxikomanie** je odvozena od řeckého toxon- škodlivá látka, jed a manie, což je psychiatrický pojem. WHO definuje toxikomanií jako psychický a někdy také fyzický stav charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, které vedou k nutkání užívat drogu pravidelně pro její psychické účinky a také proto, aby se zabránilo vzniku nepříjemných stavů vznikajících při nepřítomnosti drogy v organismu.

Proč lidé po droze sahají? Jedním z důvodů je jistě navození pocitu duševní pohody, odstranění nepříjemných pocitů, tedy vyvolání **euforie**. Tyto stimulující a euforizující látky však v další fázi vyvolávají naopak stav rozladěnosti, deprese, **dysforii**, což nutí k opakovanému užití drogy. Tak vzniká bludný kruh lékové závislosti. Závislost mohou vyvolat léčiva (analgetika, hypnotika, anxiolytika, psychotropní látky) i neléčiva (nikotin, rozpouštědla). Velkým problémem je alkoholová závislost.

Rozlišujeme **závislost psychickou a fyzickou**. **Psychická závislost** je charakterizována touhou po droze, resp. po dosažení příjemných pocitů po jejím užití. Nemusí docházet ke zvyšování dávek, nejsou somatické příznaky po odejmutí látky. Naopak **fyzická závislost** je stav periodické či chronické intoxikace, vyvolaný opakovaným přívodem látky. Dochází k rozvoji abstinčních příznaků, není-li droga k dispozici, a k nutnosti zvyšovat dávky. Postižený s pokouší získat drogu za každou cenu, což s sebou nese velkou míru společenské nebezpečnosti.

Abstinční příznaky jsou projevy, které se rozvíjejí při chybění drogy v organismu. Představují širokou škálu příznaků od méně nápadných (pocení), přes více nepříjemné (úzkost, třes) až po životohrožující (křeče, oběhový kolaps).

Abychom dosáhli při pravidelném užívání drogy stejného účinku, je někdy potřeba zvyšovat dávky. Tento jev nazýváme **návyk**. Je způsoben např. snížením počtu příslušných receptorů.

20.1. Hlavní typy závislostí

20.1.1. Závislost kanabisového typu

Konopí seté (Cannabis sativa) je zdrojem drog, které jsou velmi často zneužívány ve formě marihuany, hašiše a hašišového oleje. Přestože patří mezi měkké drogy, které jsou v řadě států legalizovány, jejich nebezpečí tkví především v přechodu na tvrdé drogy.

20.1.2. Závislost halucinogenového typu

Halucinogeny deformují objektivní vnímání skutečnosti, způsobují stavy excitace, navozují euforii, některé naopak deprese, ve vyšších dávkách způsobují halucinace, falešné představy. Chemicky představují různou skupinu- idolové deriváty (LSD), deriváty piperidinu, tropanové alkaloidy, deriváty fenyletylaminu.

20.1.3. Závislost na centrálně stimulačních látkách

Tyto látky vyvolávají celkovou stimulaci působením na CNS, což vede k navození pocitu vysoké výkonnosti, dobré nálady, vysokého sebevědomí až ztrátě pudu sebezáchovy. Vedlejším účinkem je potlačení chuti k jídlu. Jejich dlouhodobé užívání může vést ke vzniku psychóz. Patří sem např. kokain, metylxantiny (kofein) a další.

20.1.4. Závislost na centrálně tlumivých látkách

Protože tlumivé látky způsobují zklidnění, odstraňují strach, úzkost, některé navozují spánek, patří tato skupina mezi velmi často předepisovaná léčiva a tím je u nich potenciální nebezpečí zneužívání. Ve vyšších dávkách mohou vyvolat depresi dechu a oběhu. Zahrnují

benzodiazepiny (anxiolytika- proti strachu, úzkosti, hypnotika- navozují spánek, protikřečové látky), azapirony, barbituráty, cyklopyrolony (nová generace hypnotik), deriváty imidazopyridinu (hypnotika), starší hypnotika a sedativa (guafenezin). Sedativní efekt mají rovněž starší antihistaminika (léčiva proti alergii), antipsychotika, antidepresiva, alkohol.

20.1.5. Závislost solvenciového typu

Solvens= rozpouštědlo

Rozpouštědla patří mezi uhlovodíky, vyrábějí se z nafty a zemního plynu. Rozpouštědla stejně jako fluorované hnací plyny aerosolů, jsou zneužívány zejména slabší společenskou vrstvou z důvodu snadné dostupnosti a nízké ceny.

20.1.6. Závislost na opiátech

Mezi opiáty patří morfin, kodein, heroin a látky izolované z opia. Opioidy jsou přírodní nebo uměle vytvořené látky, které se účinkem podobají morfinu. Indikují se při těžké bolesti po operacích, v onkologii, jako antitussika (látky tlumící kašel), tinktura opii při funkčním průjmu.

20.1.7. Závislost na analgetických směsích

Analgetika jsou skupinou léčiv s velmi rozšířeným používáním. Samotná analgetika nemají samy o sobě velkou návykovost, ovšem v kombinaci s dalšími látkami, které jsou k nim přidávány pro zvýšení analgetického účinku (kodein, kofein), se toto riziko zvyšuje. Problémem jsou v poslední době mezi narkomany oblíbené kombinované preparáty k léčbě chřipkových příznaků s obsahem pseudoefedrinu.

20.1.8. Alkoholová závislost

Alkoholismus je poměrně velkým společenským problémem, protože je do určité míry společností užívání alkoholu tolerováno. Při občasném užití malých dávek má jistě i alkohol své příznivé účinky, ale při nadužívání se jedná o závislost se všemi důsledky abusu tvrdé drogy, včetně obtížného odvykání.

20.1.9. Nikotinová závislost

Nikotin je alkaloid obsažený v tabákových listech. Kouření představuje kromě závislosti také nebezpečí z hlediska kancerogenity a to i pro pasivní kuřáky. Proto je snaha zákonodárců v řadě zemí vedena k omezení kouření na veřejných místech. Dnes už existují i léčebné prostředky k odvykání kouření.

Otázky:

1. Vysvětlete pojmy zneužívání léčiv, drogová závislost, narkomanie, toxikomanie
2. Co je závislost psychická a fyzická?
3. Kdy vzniká návyk?
4. Vyjmenujte hlavní typy závislostí.

Tab.: Přehled účinků u některých drog

		psychická závislost	fyzická závislost	abstinenční syndrom	tolerance
	marihuana (kanabinoidy)	ano	ne	ne	ano
	LSD (halucinogeny)	ano	ne	ne	ano
	kokain (centrální stimulancia)	ano	?	ne	ano
	diazepam (centrálně tlumivé látky)	ano	ano	ano	ano
	morfin (opiáty)	ano	ano	ano	ano