

Jiřina Martínková a kolektiv

Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

FARMAKOLOGIE

Pro studenty zdravotnických oborů

Hlavní autorka a editorka:

Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Autorský kolektiv:

Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D.

MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D.

MUDr. Jiřina Chládková, Ph.D.

Recenze:

Prof. MUDr. Miroslav Kršiak, DrSc.

MUDr. Josef Šedivý, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2007

Autor obrázků 2.4, 4.1, 10.2 PhDr. Josef Bavor.

Technická spolupráce na obrázku 2.4, 4.1 Hana Kalhousová.

Ostatní obrázky překreslila a upravila Hana Kalhousová podle podkladů dodaných hlavní autorkou.

Cover Photo © isifa.com, 2007

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2936. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Olga Kopalová

Sazba a zlom Josef Lutka

Počet stran 380

1. vydání, Praha 2007

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Nakladatelství Grada Publishing, a.s., děkuje Nemocnici Na Homolce za exkluzivní spolupráci a finanční podporu této publikace.



Autoři děkují časopisu Remedia za poskytnutí podkladů k obrázkům.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-1356-4 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6993-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Předmluva	19
1 Obecné principy ve farmakologii	21
1.1 Úvod	21
1.2 Léčivo, léčivý přípravek	21
1.3 Farmakodynamika	22
1.3.1 Účinky na molekulární úrovni	22
• Kvantitativní aspekty interakce léčivo–receptor	22
• Klasifikace receptorů	25
1.3.2 Odpověď na úrovni tkání a systémů	26
1.3.3 Klinická odpověď (reakce) na podaný LP	28
1.4 Farmakokinetika	29
1.4.1 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v těle	29
• Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva	30
• Vlastnosti biomembrán a prostup léčiv	30
○ Pasivní difuze	30
○ Filtrace	31
○ Nosičový a aktivní nosičový transport	31
○ Pinocytóza	32
• Vazba léčiva	32
1.4.2 Farmakokinetické děje	33
• Absorpce	33
• Distribuce	37
• Metabolismus (biotransformace)	40
• Vylučování (exkrece)	42
• Eliminace	44
○ Clearance	46
1.4.3 Farmakokinetické parametry	50
• Biologický poločas eliminace, $t_{1/2}$	50
• Plocha pod křivkou (Area Under the Curve – AUC)	51
• Biologická dostupnost	53
1.5 Faktory určující reakci (odpověď) nemocného na léčivý přípravek	54
1.5.1 Faktory vztahující se k léčivému přípravku	54
• Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva	54
• Léková forma	55
• Potrava	58
1.5.2 Faktory vztahující se k nemocnému	59
• Věk	59
• Pohlaví	62
• Tělesná hmotnost	62
• Cirkadiální rytmy	63
• Patologický stav	63
• Genetické faktory, genotyp, fenotyp	68
1.5.3 Faktory vztahující se k léčivému přípravku i k nemocnému	70
• Dávka	70
• Opakované podávání LP	73

• Kombinace (současné podávání) LP	74
• Faktory podmiňující pozdní účinky	74
○ Účinky teratogenní	74
○ Účinky mutagenní	76
○ Účinky kancerogenní	76
1.6 Reakce (odpověď) nemocného na podaný LP	77
1.6.1 Reakce normerní, očekávaná, zamýšlená	77
1.6.2 Reakce nežádoucí	77
1.7 Indikace a kontraindikace	80
1.8 Lékové interakce	80
1.9 Jak individuálně upravit dávkování léčiv	83
1.9.1 Farmakodynamický princip	83
1.9.2 Farmakokinetický princip	83
1.10 Jak hodnotit reakci (odpověď) nemocného na léčbu	86
1.11 Jak uvést nový léčivý přípravek na trh	87
1.11.1 Preklinické hodnocení	87
1.11.2 Klinické hodnocení	88
• 1. fáze	89
• 2. fáze	89
• 3. fáze	89
• 4. fáze	91
1.11.3 Současnost a perspektivy	92
2 Látky ovlivňující periferní nervový systém	95
2.1 Úvod	95
2.2 Vegetativní nervový systém	95
2.2.1 Cholinergní systém	95
• Receptory pro acetylcholin	98
• Látky ovlivňující cholinergní systém (přehled)	101
○ Cholinomimetika	101
○ Antimuskarinové a anticholinergní látky	103
2.2.2 Adrenergní systém	107
• Látky ovlivňující adrenergní systém	110
○ Sympatomimetika	110
○ Sympatolytika	112
2.3 Somatický (satomotorický) nervový systém	114
2.3.1 Myorelaxancia	114
• Centrální myorelaxancia	114
• Periferní myorelaxancia	114
○ Látky působící presynapticky	114
○ Látky působící postsynapticky	115
○ Látky ovlivňující kosterní sval jiným mechanismem	116
2.4 Somatosenzitivní nervový systém	116
3 Látky ovlivňující centrální nervový systém	119
3.1 Úvod – přenos vzruchu na nervových synapsích CNS, systémy neurotransmiterů	119
3.2 Léčiva ovlivňující CNS	124
3.2.1 Léčiva působící na afektivní poruchy (poruchy nálady)	125
• Antidepresiva	125
○ Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)	127

○ Inhibitory zpětného vychytávání monoaminů	128
○ Pomocná vyšetření při léčbě antidepresivy	132
● Stabilizátory nálady (thymostabilizéry) při bipolární poruše	132
● Léčiva používaná při úzkostných poruchách (anxiolytika)	133
○ Obecné principy léčby úzkostných poruch	133
○ Psychofarmaka	134
3.2.2 Léčiva ovlivňující psychické integrace (myšlení a vnímání)	134
● Antipsychotika (neuroleptika)	134
○ Klasická (typická) antipsychotika (neuroleptika)	135
○ Atypická neuroleptika	137
○ Ostatní léčiva používaná k léčbě schizofrenie	138
● Halucinogeny a delirogeny	138
3.2.3 Léčiva při neurodegenerativních poruchách, ovlivňující paměť a schopnost učení (kognitivní funkce). Antiepileptika	138
● Neurodegenerativní poruchy a jejich léčba	138
○ Akutní cévní mozková příhoda a její léčba	139
○ Alzheimerova choroba a její léčba (ALCH)	139
○ Parkinsonova choroba a její léčba (PCH)	140
○ Huntingtonova chorea a její léčba (HCH)	143
● Antiepileptika	143
○ Přehled antiepileptik	144
○ Léčba antiepileptiky	145
3.2.4 Léčiva ovlivňující bdělost a stav vědomí	147
● Látky působící tlumivě – sedativa, hypnotika, celková anestetika	148
○ Sedativa	148
○ Hypnotika	149
○ Celková anestetika – narkotika	151
● Látky působící aktivačně (budivě) – psychostimulancia, anorektika	153
○ Psychostimulancia (psychomimetika)	153
○ Anorektika	154
3.3 Léková závislost (syndrom závislosti)	155
3.3.1 Přehled psychotropně účinných látek vedoucích k lékové závislosti	156
● Opiáty (alkaloidy opia), opioidy (deriváty a náhražky alkaloidů)	156
● Ostatní látky tlumící CNS (sedativa, hypnotika a anxiolytika)	156
● Psychostimulancia	156
● Nikotin – alkaloid tabákovníku <i>Nicotina tabacum</i> a tabák	157
● Kanabinoidy – alkaloidy z <i>Cannabis sativa indica</i> LAM (konopí)	157
● Halucinogeny a delirogeny	158
● Těkavé látky k inhalaci (organická rozpouštědla)	158
● Methylxantiny – kofein	158
● Etylalkohol	159
3.3.2 Stručný přehled farmakoterapie lékové závislosti a jejích důsledků	160

• Senzitizující léčiva	160
• Antagonisté opioidů	160
• Léčiva proti bažení (anticravingová)	160
• Podpůrná léčba	160
• Substituční léčba	160
4 Léčiva ovlivňující bolest a zánět	161
4.1 Úvod	161
4.2 Opioidní analgetika	161
4.3 Nesteroidní protizánětlivé látky – antiflogistika – antirevmatika (NSA, NSAIDs – nonsteroidal antiinflammatory drugs)	168
4.3.1 Účinky nesteroidních protizánětlivých látek	168
4.3.2 Nežádoucí reakce na léčbu NSA	169
4.3.3 Jednotlivé skupiny NSA	171
• Analgetika-antipyretika	172
○ Salicyláty	172
○ Paracetamol (acetaminofen, derivát fenacetinu)	172
○ Pyrazolidinové deriváty	173
• Ostatní léčiva s účinky analgetickými a protizánětlivými	173
○ Deriváty kyseliny octové	173
○ Deriváty kyseliny propionové	173
○ Oxikamy	173
○ COX-2 preferenční NSA s nižší prevalencí nežádoucích reakcí na léčbu	173
4.4 Útlum bolesti. Volba opioidních a neopioindních analgetik a NSA	174
4.4.1 Pravidla užívání analgetik	174
• Akutní a chronická nenádorová nemoc	174
• Nádorová bolest	175
• Obecné zásady analgetické farmakoterapie	176
4.4.2 Koanalgetika	176
4.5 Základní protizánětlivé látky, chorobu modifikující látky (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs)	176
4.5.1 Přehled chorobu modifikujících látek	176
• Sulfasalazin	176
• Sloučeniny zlata – auranofix a aurothiomaleát	176
• Penicilamin	176
• Chlorochin, antimalarikum	177
• Metotrexát (MTX)	177
• Anticytokinová (biologická) léčba	177
4.6 Antiuratika	178
5 Látky ovlivňující hladký sval	179
5.1 Úvod	179
5.2 Látky vazotropní	180
5.2.1 Látky navozující vazokonstrikci	180
5.2.2 Látky navozující vazodilataci – vazodilatancia	180
• Vazodilatancia působící přímo	180
○ Antagonisté Ca^{2+} -kanálů	180
○ Aktivátory kaliových kanálů	180
○ Léčiva působící prostřednictvím cAMP, cGMP a NO	181
○ Antagonisté receptorů pro endotelin, sentany	181

○ Léčiva s neznámým mechanismem účinku	181
● Vazodilatancia působící nepřímo	182
○ Antagonisté α_1 -receptorů sympatiku	182
○ Inhibitory systému renin–angiotenzin–aldosteron (ACEI) ...	182
○ Antagonisté receptorů pro angiotenzin II (AT_1) – sartany ...	184
● Látky zvyšující prokrvení, působící místně	184
5.3 Látky ovlivňující hladké svaly mimocévní	184
5.3.1 Látky ovlivňující hladké svaly útrobní	184
5.3.2 Látky ovlivňující hladké svaly děložní	184
● Léčiva zvyšující motilitu dělohy – uterotonika, abortiva	184
○ Oxytocin	185
○ Karbetocin	185
○ Prostanoidy a jejich deriváty	185
○ Ergometrin a metylergometrin	185
● Léčiva snižující motilitu a tonus dělohy – tokolytika	185
○ Agonisté β_2 -receptorů	185
○ Blokátory Ca^{2+} -kanálů	186
○ Atosiban	186
○ Magnesium sulfát	186
6 Diuretika	187
6.1 Úvod	187
6.2 Diuretika působící v proximálním tubulu – inhibitory karboanhydrázy ...	188
6.3 Diuretika působící v Henleově kličce – kličková diuretika	188
6.4 Diuretika působící v distálním tubulu – thiazidy	189
6.5 Diuretika působící ve sběrných kanálcích – kalium šetřící diuretika	190
6.6 Osmotická diuretika	190
7 Látky ovlivňující kardiovaskulární systém	191
7.1 Látky kardiotropní	191
7.1.1 Antiarytmika	191
● Antiarytmika účinná proti tachyarytmiím	194
○ Třída I – blokátory sodíkového kanálu	194
○ Třída II, β -antagonisté	195
○ Třída III	195
○ Třída IV – antagonisté Ca^{2+} -kanálů	196
○ Nezařazená antiarytmika	196
● Antiarytmika účinná proti bradyarytmiím	196
7.1.2 Kardiotonika – léčiva zvyšující stažlivost myokardu	196
● Srdeční glykosidy, léčiva digitalisového typu	196
● Sympatomimetika	198
● Vazodilatancia	198
● Levosimendan	199
7.1.3 Léčiva užívaná při angině pectoris	199
● Antiagregační léčiva	199
● Antianginózní léčiva	200
○ Nitráty	200
○ Antagonisté Ca^{2+} -kanálů	201
○ β -antagonisté	202
○ Ostatní antianginózní léčiva	203
● Léčba nestabilní AP – akutní formy ICHS	203

7.2	Antihypertenziva	203
7.2.1	Léčba hypertenze	205
	• Diuretika	205
	○ Thiazidová diuretika	205
	○ Kličková diuretika	205
	○ Diuretika šetřící kalium	205
	• Sympatolytika	206
	○ Antagonisté α_1 -receptorů	206
	○ Agonisté α_2 -receptorů, centrálně působící antihypertenziva	206
	○ Antagonisté β_1 -receptorů	207
	• Vazodilatancia přímo působící	208
	○ Dihydralazin	208
	○ Minoxidil	208
	○ Antagonisté Ca^{2+} -kanálů	208
	• Vazodilatancia nepřímo působící	208
	○ ACE-inhibitory (ACEI)	208
	○ Blokátory angiotenzinových receptorů typu I (AT ₁ -blokátory)	208
7.2.2	Postupy léčby	209
7.3	Farmakoterapie srdečního selhání	209
7.3.1	Snížení nároků na myokard	210
	• ACE-inhibitory	210
	• Antagonisté β -receptorů	210
7.3.2	Odstranění retence Na^+ a vody	211
7.3.3	Podpora kontraktility selhávajícího myokardu	212
7.4	Venotonika	212
8	Hypolipidemika, antiobezitika	213
8.1	Hypolipoproteinemie, dyslipidemie; hypolipidemika	213
8.1.1	Úvod	213
8.1.2	Terapie hyperlipidemie a dyslipidemie	216
	• Hypolipidemika	216
	○ Statiny, blokátory 3-HMG-CoA-reduktázy	216
	○ Ezetimib	216
	○ Pryskyřice – sekvstranty žlučových kyselin	217
	○ Fibráty	217
	○ Kyselina nikotinová	217
	○ Torcetrapib	217
8.2	Obezita, antiobezitika	217
8.2.1	Léčba obezity	218
	• Sibutramin	218
	• Orlistat	218
	• Rimonabant	218
9	Autakoidy (lokální hormony)	221
9.1	Histamin a antihistaminika	221
9.1.1	Histamin a jeho význam	221
9.1.2	Antihistaminika	222
	• H ₁ -antagonisté (H ₁ -lytika)	222
	• H ₂ -antagonisté	224

• H ₃ -antagonisté	224
9.2 Serotonin a antiserotoninergika	224
9.2.1 Serotonin a jeho význam	224
9.2.2 Látky ovlivňující receptory serotoninu (serotoninerční)	225
• Agonisté 5-HT-receptorů	225
• Antagonisté 5-HT-receptorů	225
9.3 Bradykinin a antagonisté bradykininu	225
9.4 Autakoidy odvozené od kyseliny arachidonové	226
9.4.1 Prostaglandiny (PG)	226
9.4.2 Prostacyklin	227
9.4.3 Tromboxany (TX)	227
9.4.4 Leukotrieny	227
10 Léčiva ovlivňující trávicí a močový trakt	229
10.1 Léčiva používaná k léčbě vředové choroby žaludku a duodena (antiulceróza)	229
10.1.1 Snížení sekrece kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami sliznice	229
• Léčiva snižující sekreci HCl	231
○ Blokátory protonové pumpy	231
○ Blokátory H ₂ -receptorů	231
○ Parasympatolytika – blokátory M ₁ -receptorů v žaludku	231
10.1.2 Neutralizace HCl již vytvořené	231
• Antacida	231
10.1.3 Tvorba ochranné vrstvy	231
10.1.4 Antihelikobakterová léčba	231
10.2 Léčiva ovlivňující nauzeu a zvracení	232
10.2.1 Emetika	232
10.2.2 Antiemetika	232
10.3 Látky ovlivňující motilitu trávicího ústrojí	233
10.3.1 Prokinetika	233
10.3.2 Spasmolytika trávicího ústrojí	233
• Neurotropní spasmolytika	233
○ Parasympatolytika (antimuskarinové látky)	233
○ Anticholinergika (antimuskarinové + antinikotinové látky)	233
• Myotropní spasmolytika	234
• Spasmoanalgetika	234
• Strategie léčby spasmolytiky	234
10.4 Karminativa	234
10.5 Deflatulencia	234
10.6 Probiotika, eubiotika	235
10.7 Léčiva používaná k léčbě poruch vyprazdňování	235
10.7.1 Projímadla – laxativa	235
• Projímadla zvyšující střevní obsah v tlustém střevě a změkčující stolici	235
○ Objemová projímadla	235
○ Projímadla změkčující stolici	236
• Projímadla snižující absorpci vody a elektrolytů	236

○ Salinická projímadla	236
○ Osmotická projímadla	236
● Projímadla zvyšující střevní motilitu	236
○ Alkaloidy	236
○ Syntetická projímadla	236
10.7.2 Léčiva působící proti průjmům – antidiaroeika, obstipancia	237
● Střevní adsorbencia	237
● Střevní antiseptika	237
● Opioidy a příbuzné látky	237
● Ostatní obstipancia	238
10.8 Léčiva používaná k substituční léčbě	238
10.8.1 Acida	238
10.8.2 Pankreatické enzymy	238
10.8.3 Proteolytické enzymy (enzymoterapie)	239
10.9 Léčba chronických zánětlivých střevních onemocnění	239
10.10 Antihemoroidalia	239
10.10.1 Místně působící antihemoroidalia	239
10.10.2 Celkově působící antihemoroidalia	240
10.11 Hepatoprotektiva	240
10.12 Léčiva u onemocnění žlučníku a žlučových cest	240
10.12.1 Cholagoga	240
10.12.2 Látky k rozpouštění žlučových kamenů	241
10.13 Látky napomáhající hemostáze při akutním krvácení z GIT	241
10.14 Látky určené k ovlivnění poruch a onemocnění močového traktu	241
10.14.1 Léčba močové inkontinence	242
● Léčba urgentní a reflexní inkontinence	242
● Léčba stresové inkontinence	242
10.14.2 Benigní hyperplazie prostaty (BHP)	242
● Selektivní inhibitory 5- α -reduktázy	243
● Blokátory α_1 -adrenergních receptorů	244
● Rostlinná léčiva	244
10.14.3 Antiseptika močových cest	245
● Infekce dolních cest močových	245
● Infekce horních cest močových	245

11 Léčiva chorob dýchacích cest	247
11.1 Úvod	247
11.2 Antiastmatika	247
11.2.1 Bronchodilatancia	248
● β_2 -agonisté	248
○ Krátkodobě účinná léčiva	249
○ Dlouhodobě účinná léčiva	249
● Antagonisté muskarinových receptorů	250
● Teofylin a deriváty (metylxantiny)	250
11.2.2 Protizánětlivé látky	251
● Kortikosteroidy (glukokortikoidy)	251
● Antileukotrieny	252
11.3 Antitusika	253
11.3.1 Antitusika kodeinového typu	253
11.3.2 Antitusika nekodeinová	253

11.4	Expektorancia	253
11.5	Surfaktanty	253
12	Léčiva ovlivňující hemostázu a trombózu	255
12.1	Hemostáza	255
12.2	Léčiva podporující hemostázu při nadměrném krvácení – hemostatika	257
12.2.1	Hemostatika účinná v destičkové fázi	257
12.2.2	Hemostatika účinná ve fázi koagulace	258
	• Hemostatika pro místní účinek	258
	• Hemostatika pro systémový účinek	258
	○ Koagulační faktory	258
	○ Vitamin K	258
	○ Protamin sulfát	258
12.2.3	Hemostatika účinná ve fázi fibrinolýzy (při nadměrné aktivaci)	258
12.3	Léčiva působící proti trombóze – antitrombotika	259
12.3.1	Antikoagulancia	260
	• Heparin nefrakcionovaný	260
	• Nízkomolekulární hepariny (LMWH)	262
	• Antitrombiny	262
	• Perorální antikoagulancia	262
	• Látky vážící Ca^{2+}	265
12.3.2	Protideštičkové (antiagregační) látky	265
	• Kyselina acetylsalicylová	265
	• Ostatní protideštičkové léky	265
12.3.3	Fibrinolýza (trombolýza) a fibrinolytika	266
	• Fibrinolytika	266
	○ Streptokináza	266
	○ Urokináza	266
	○ Tkáňový aktivátor plazminogenu	266
13	Hormony	269
13.1	Hypotalamické a hypofyzární hormony	269
13.1.1	Hypotalamické hormony	269
	• Hormon uvolňující somatotropin (růstový hormon)	269
	• Somatostatin (hormon inhibující uvolnění somatotropinu)	269
	• Hormon uvolňující tyreotropin	269
	• Hormon uvolňující kortikotropin, kortikoliberin	269
	• Hormon uvolňující gonadotropin, gonadoliberin	269
	• Hormon inhibující uvolnění prolaktinu – dopamin	270
13.1.2	Hormony předního laloku hypofýzy	270
	• Somatotropin, růstový hormon	270
	• Tyreotropin	270
	• Adrenokortikotropin	270
	• Folikuly stimulující hormon, folitropin	270
	• Luteinizační hormon	270
	• Prolaktin	271
13.1.3	Hormony zadního laloku hypofýzy	272
13.2	Hormony pankreatu	272
13.2.1	Inzulín; diabetes mellitus a antidiabetika	272

• Diabetes mellitus 1. typu	272
• Diabetes mellitus 2. typu	272
• Komplikace diabetu	274
• Hyperglykemické ketoacidotické kóma (u DM1)	274
• Antidiabetika	274
○ Inzulin	274
○ Inzulinová analoga	278
○ Nová antidiabetika	279
○ Perorální antidiabetika	280
○ Nežádoucí účinky antidiabetik	282
13.2.2 Metabolický syndrom (MS)	282
13.2.3 Glukagon	283
13.3 Hormony kůry nadledvin	284
13.3.1 Glukokortikoidy	284
• Kortizol	285
• Syntetické glukokortikoidy	286
13.3.2 Mineralokortikoidy	288
13.4 Hormony štítné žlázy a antityreoidální látky	288
13.4.1 Tyroxin (T ₄) a trijódtyronin	288
• Poruchy funkce štítné žlázy	290
○ Hypertyreóza	290
○ Hypotyreóza	290
• Léčba hypofunkce štítné žlázy	292
• Léčba hyperfunkce štítné žlázy	292
○ Antityreoidální látky (tyreostatika)	292
13.4.2 Kalcitonin	292
13.5 Hormony příštítných tělísek	293
13.6 Pohlavní hormony	293
13.6.1 Ovariální hormony	293
• Estrogeny a látky, které je ovlivňují	293
○ Estradiol, estron, estriol	293
○ Parciální agonisté	295
○ Antiestrogeny	295
○ Inhibitory biosyntézy estrogenů	296
• Gestageny (progesterony, progestiny)	296
○ Progesteron	296
○ Syntetické progestiny, deriváty 17-hydroxyprogesteronacetátu	296
○ Syntetické progestiny, deriváty 19-nortestosteronu (nandrolon – anabolikum)	297
○ Atypické progestiny	297
• Hormonální antikoncepce pro ženy	297
○ Perorální hormonální antikoncepce	297
○ Parenterální antikoncepce	298
○ Přínos antikonceptiv	298
○ Nežádoucí účinky antikonceptiv	298
13.6.2 Mužské pohlavní hormony – androgeny	299
• Testosteron	299
• Syntetické androgeny	300
• Antagonisté androgenních receptorů	300

13.7	Léčiva v regulaci homeostázy minerálů kostí	300
13.7.1	Endogenní regulace	301
13.7.2	Exogenní regulace	301
14	Chemoterapie mikrobiálních a virových onemocnění	303
14.1	Chemoterapie antimikrobiálními látkami – antibiotiky	303
14.1.1	Účinek antibiotik	303
	• Determinace antibiotického účinku	303
	• Mechanismy účinku antibiotik	305
	• Druhy antibiotické léčby	306
	• Indikace antibiotické léčby a jak si počínáme při výběru	306
	• Rozdělení antimikrobiálních látek	306
14.1.2	Betalaktamová antibiotika	306
	• Peniciliny	307
	○ Peniciliny úzkospektré	307
	○ Peniciliny širokospektré	307
	○ Peniciliny potencionované	308
	• Cefalosporiny	308
	• Monobaktamy	309
	• Karbapenemy	309
14.1.3	Tetracykliny a chloramfenikol	309
	• Tetracykliny	309
	• Chloramfenikol	310
14.1.4	Aminoglykosidová antibiotika	311
14.1.5	Vankomycin a teikoplanin	314
	• Vankomycin	314
	• Teikoplanin	315
14.1.6	Makrolidová antibiotika	315
14.1.7	Polypeptidová antibiotika	316
14.1.8	Klindamycin	316
14.1.9	Sulfonamidy	317
14.1.10	Chinolony, fluorochinolony	318
14.1.11	Metronidazol	319
14.1.12	Antimykobakteriální látky	319
	• Antituberkulotika	319
	○ Léčiva první volby	319
	○ Alternativní léky	320
	• Látky k léčbě lepry	321
14.1.13	Antimykotika	321
	• Antimykotika pro systémovou léčbu	321
	○ Amfotericin B	321
	○ Azoly a triazoly; echinokandiny	322
	○ Griseofulvin	323
	○ Terbinafin	323
	• Antimykotika pro lokální léčbu	324
14.2	Antivirové látky	324
14.2.1	Antivirové látky používané proti chřipce a antiherpetické látky	325
	• Antivirové látky proti chřipce	325
	• Antiherpetické látky	325

14.2.2	Antiretroviróvé látky	327
•	Antiretroviróvé látky k léčbě HIV	327
14.2.3	Inhibitory HIV proteázy	327
14.2.4	Inhibitory virových DNA polymeráz	327
14.2.5	Látky ovlivňující mediátory imunitní odpovědi – interferony	328
15	Chemoterapie nádorových onemocnění – cytostatika	329
15.1	Úvod	329
15.2	Cytostatická léčba	332
15.2.1	Přehled cytostatik	332
•	Alkylující a příbuzné látky	332
○	Skupina bis (chloretyl) aminů	332
○	Deriváty nitroso-močoviny	333
•	Antimetaboly	333
○	Antagonisté kyseliny listové	333
○	Antagonisté purinů	334
○	Antagonisté pyrimidinů	336
•	Rostlinné alkaloidy	337
○	Rostlinné alkaloidy z barvínku	337
○	Taxany	338
○	Podofylotoxiny	338
•	Antibiotika	339
○	Antracykliny	339
○	Bleomycin	340
•	Hormony	340
○	Estrogeny, androgeny a antagonisté	340
○	Glukokortikoidy	341
•	Ostatní cytostatika	341
○	Sloučeniny platiny	341
○	Asparagináza	342
○	Inhibitory topoizomerázy I	342
○	Prokarbazin	342
○	Interferony	342
15.2.2	Časté projevy orgánové toxicity cytostatik	342
•	Myelotoxicita	342
•	Orální a gastrointestinální toxicita	343
•	Nefrotoxická a urotoxická	343
•	Neurotoxická	343
•	Toxicita extravazálního podání	343
•	Kardiotoxická	344
•	Infertilita	344
•	Teratogenní účinek	345
•	Sekundární malignita a mutagenní účinek	345
15.2.3	Cílená léčba v onkologii	345
16	Imunomodulancia	347
16.1	Imunitní reakce – úvod	347
16.1.1	Akutní zánětlivá a imunitní reakce	347
16.1.2	Chronická zánětlivá a imunitní reakce	347
16.1.3	Poruchy imunitní reakce	348

16.2	Imunosupresiva	349
16.2.1	Imunosupresiva nespecifická	349
	● Glukokortikoidy	349
	● Imunosupresiva zasahující do tvorby DNA	349
	○ Azathioprin	349
	○ Cyklofosfamid	349
	○ Mykofenolát mofetil	349
	○ Polyspecifické i.v. imunoglobuliny	349
	○ Antibiotika	349
	○ Protilátky proti T-lymfocytům	350
16.2.2	Imunosupresiva specifická	350
	● Alergenová imunoterapie	350
16.3	Imunostimulancia	351
16.3.1	Syntetické imunomodulátory	351
16.3.2	Bakteriální imunomodulátory	351
16.3.3	Produkty imunitního systému	351
	● Transfer faktor	351
	● Cytokiny	351
	○ Interferony (IFN α , IFN β , IFN γ)	351
17	Antiprotozoární látky	353
17.1	Intestinální a vaginální protozoózy	353
17.2	Krevní a tkáňové protozoózy	353
17.2.1	Protozoózy nevyskytující se v Evropě	353
17.2.2	Protozoózy vyskytující se v Evropě	354
	● Látky schizontocidní	354
	● Látky potlačující syntézu a využití kyseliny listové	354
18	Audiovizuální učební pomůcky	355
	Seznam zkratk	357
	Literatura	361
	Rejstřík věcný	363
	Rejstřík účinných látek	371

Věnováno památce
prof. MUDr. Vojtěcha Grossmanna,
zakladatele hradecké farmakologické školy,
nadšence pro farmakologii
a nezapomenutelného učitele

Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Předmluva

Tato učebnice je určena posluchačům magisterského a bakalářského studia lékařské farmakologie (včetně klinické farmakologie) na vysokých školách zdravotnického zaměření. Jejím cílem je přispět k výuce textem pokud možno stručným, přehledným, nenáročným ani na svalovou sílu ani na finance, který by byl zároveň využitelný pro farmakoterapii, s níž se student setká u lůžka či v ambulanci.

K rozhodnutí ujmout se tohoto nesnadného úkolu přispěla v neposlední řadě diskuse, která odezněla na sympoziu věnovanému výuce v rámci kongresu EACPT (Evropská Asociace Klinické Farmakologie a Terapie) uspořádaném v červnu 2005 v polské Poznani. Zkušení experti v čele s prof. Sjöquistem vystoupili s výzvou určenou vysokoškolským učitelům farmakologie: „Pište stručné texty odpovídající záměru pregraduální učebnice, nikoliv monografie.“

To se lehce řekne, ale hůř realizuje. Farmakologie expanduje prakticky do všech medicínských oborů, jejichž nedílnou součástí je farmakoterapie. Předkládá množství objektivních dat, názorů a hypotéz. Kontinuálně vyvíjí, hodnotí a představuje nová léčiva a ta obsoletní, překonaná zase vyřazuje. Je to nesmírně flexibilní proces. Učitel farmakologie musí data sledovat, třídit a často zjednodušovat, a to v širokém záběru. Proto si ani tento text neklade za úkol obsáhnout všechno. Stať věnovaná obecné farmakologii by měla být pro studenta metodologickým návodem. Speciální farmakologie předpokládá souběžné využívání databází, např. Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků (AISPL), databáze PubMed, Micromedex. To není chiméra. Před několika lety všechny ústavy farmakologie lékařských fakult Univerzity Karlovy obdržely v rámci sdruženého projektu MŠMT ČR dotaci určenou pro vybudování výukových učeben vybavených moderní audiovizuální technikou. Proto všichni studenti mají možnost se s moderními informačními zdroji seznámit a pracovat s nimi. Vybavily se rovněž ústavy moravské. Ke studiu neslouží výhradně tištěný zdroj. A tištěný zdroj není vyčerpávající studnicí vědomostí, ani být nemůže.

Učebnice je věnována farmakologii, nicméně snažili jsme se o interdisciplinární přístup. Využili jsme laskavosti konzultantů, kterým bych ráda vyslovila poděkování: a to doc. MUDr. Janu Čápovi, CSc., MUDr. Jiřímu Grimovi, Ph.D., prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc., doc. MUDr. Dagmar Slížové, CSc., doc. MUDr. Aleně Šmahelové, Ph.D., a prof. MUDr. Luboru Vokrouhlickému, DrSc.

Mimořádný dík patří především recenzentům prof. MUDr. Miloslavu Kršiakovi, DrSc., a MUDr. Josefu Šedivému, CSc., kteří svými připomínkami a náměty významně přispěli ke kvalitě i přehlednosti textu.

Zvláštní ocenění patří Haně Kalhousové, která vypracovala naprostou většinu obrázků, ať na základě originálních nápadů, nebo kreativním přispěním k náčrtku, nápadu nebo předloze. Několik originálů PhDr. Josefa Bavora svědčí o vysoké profesionalitě autora. V neposlední řadě poděkování patří i časopisu Remedia, který nabídl své dokonalé ilustrace.

Ač studenty nazývána „telefonním seznamem“, je farmakologie velmi zajímavou a inspirující disciplínou, někdy až s detektivní příchuť. Přeji bychom si, aby i tento text k Vašemu podobně pozitivnímu názoru přispěl.

Za autory

Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

1 Obecné principy ve farmakologii

1.1 Úvod

FARMAKOLOGIE je vědní disciplína, která se zabývá zamýšlenými i nežádoucími účinky léčiv na živý organismus, jejich mechanismy a také osudem účinných látek v organismu. Farmakologie úzce spolupracuje s toxikologií (pokud je léčivo zdrojem intoxikace) a s veterinární farmakologií. Znalosti farmakologie jsou nezbytným základem pro farmakoterapii.

FARMAKOTERAPIE: využití léčiva při léčbě nemocných.

FARMAKOKINETIKA: účinná látka po podání putuje v tělesných systémech (je roznášena krví, přestupuje do tkání, je eliminována příslušnými orgány). Tento proces můžeme matematicky popsat, stanovujeme-li účinnou látku v tělesných tekutinách v závislosti na čase po podání s využitím farmakokinetiky.

FARMAKODYNAMIKA: na cestě organismem molekuly účinné látky doputují do cílové struktury a naváží se specificky na vazebná místa selektivních molekul, které je přijímají (recipují), proto se nazývají receptory. Má-li látka schopnost receptor aktivovat, pak spouští postreceptorové děje, které zprostředkují odpověď **buněčnou**. Možné jsou i jiné než receptorové mechanismy. Následuje změna funkce (odpověď) na úrovni **tkáňové** a **systémové**. Těmito ději se zabývá farmakodynamika.

S trochou nadsázky se traduje (upraveno), že dynamika popisuje to, co způsobuje účinná látka tělu, a kinetika to, jak tělo zachází s účinnou látkou.

1.2 Léčivo, léčivý přípravek

LÉČIVO: pojem zahrnuje **léčivé látky** i jejich směsi a také **léčivé přípravky**, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům. **Léčivé přípravky** (LP) jsou látky nebo jejich kombinace určené k léčení nebo předcházení nemocem, ke stanovení diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí, a to u lidí nebo zvířat.

LP jsou většinou vyráběné hromadně (HVLP) farmaceutickým průmyslem. Jsou produkovány v šaržích. Šarží se rozumí množství LP vyrobených v jednom výrobním cyklu. Základním znakem šarže je její *stejnorodost*. Malý počet LP je připravován individuálně v lékárně (IPL).

LP připravený k vydání do rukou nemocného musí být řádně označen (účinná látka, složení, výrobce, dávka, expirační doba aj.). Dávkování pro daného nemocného obvykle kontroluje a vypisuje lékař, a to na jedné ze stran obalu (nebo na štítku) podle doporučení, které lékař vyznačil na receptu.

LP je vybaven předepsanou **příbalovou** informací pro nemocného.

Názvy: každá fyzikálně a chemicky definovaná účinná látka dostává svůj oficiální **generický název** (kromě názvu chemického), a to jakmile se prokáže její potenciál pro bezpečnou a účinnou terapii. Generické názvy se navrhuje většinou jednotně (v celosvětovém měřítku) a také účelně, tj. tak, aby název řadil účinnou látku do určité farmakodynamické skupiny.

Například přípona -olol: betasympatolytika; -tidin: H₂-antihistaminika; -mycin (-micin): makrolidová a aminoglykosidová antibiotika apod.

Schvaluje je mezinárodní nomenklaturní komise.

Význam generického názvu: generický název umožňuje sestavit jednotný přehled účinných látek pro lékopis*. Je používán v odborných publikacích. V řadě zemí slouží k předepisování LP (umožní farmaceutovi vybrat vhodné varianty).

V případě, že léčivo je dostupné na farmaceutickém trhu, pak je označováno **názvem obchodním** (platí i pro kombinace s jinými léčivy). Jako příklad poslouží antihypertenzivum (**ACE-inhibitor**) **ramipril** (generický název) a Amiprilan, Miril, Piramil, Tritace (obchodní názvy). Zatímco generický název bývá jeden, obchodní názvy se mění podle vstupu výrobce na farmaceutický trh.

1.3 Farmakodynamika

Účinná látka vyvolá v organismu změny na úrovni molekulární, buněčné, tkáňové a systémové.

1.3.1 Účinky na molekulární úrovni

Látka podaná do organismu může vyvolat účinek vlivem svých fyzikálně-chemických vlastností, např. těkavé látky rozpustné v tucích se rychle dostávají do CNS a vyvolávají bezvědomí – narkózu. Ve většině případů však účinek léčiv závisí na existenci selektivní cílové molekuly – **receptoru** – která *recipuje* (přijímá) takovou molekulu látky – *ligand*. Molekula ligandu odpovídá svou konfigurací vazebnému místu receptoru – je *selektivní*, váže se na vazebné místo receptoru *specifickou vazbou*. Po navázání ligandu může, ale nemusí být receptor aktivován.

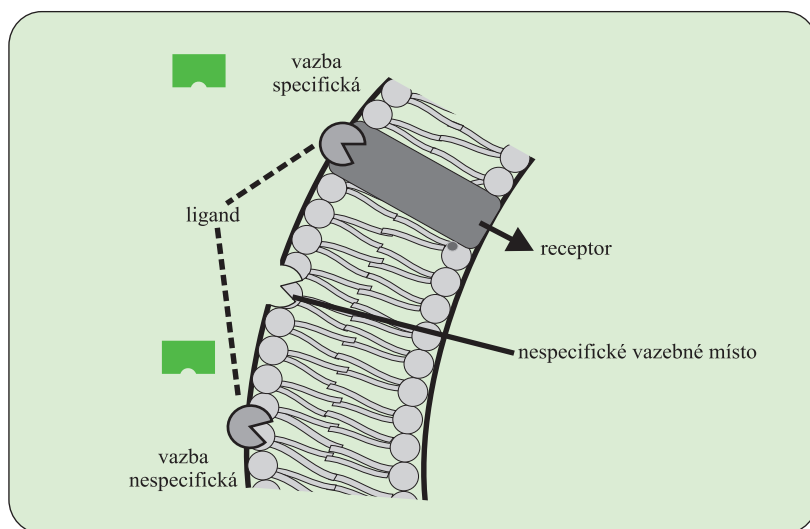
Receptorem bývají nejčastěji **proteiny**. Nejlépe popsány jsou *regulační proteiny*, které zprostředkovávají vliv endogenních mediátorů, autakoidů a hormonů. Jinou skupinou důležitou pro účinek jsou *enzymy* (např. dihydrofolátreduktáza pro metotrexát), *strukturální proteiny* (tubulin pro protizánětlivé látky) nebo **nukleové kyseliny** (DNA pro alkylující cytostatika) aj.

Většina receptorů je prostřednictvím biochemických mechanismů napojena na buněčné komponenty, které zprostředkovávají buněčnou odpověď za předpokladu, že byla *dosažena efektivní* (účinná) koncentrace ligandu (**obr. 1.1**). Pokud se interakcí ligand–receptor spouští vzájemně propojené a na sebe navazující děje (kaskády dějů), pak se označují jako *transdukce* (viz dále).

• Kvantitativní aspekty interakce léčivo–receptor

Molekula látky – *ligand* – se váže reverzibilně konstantní rychlostí na selektivní vazebné místo receptoru a dává vznik **komplexu ligand–receptor**. Je-li **receptor** aktivován, pak se spouští buněčná odpověď (**postreceptorové děje**). Ligand, který receptor aktivuje, je **agonistou**.

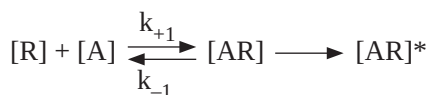
* V současné době u nás platí Český lékopis 2005 (ČL 2005) Pharmacopoea BOHEMICA MMV.



Obr. 1.1 Specifická a nespecifická vazba ligandu

Obrázek demonstruje příklad receptoru, který je uložen v lipidové dvouvrstvě biomembrány. Na receptor se váže ligand, jehož konfigurace odpovídá vazebnému místu receptoru (je selektivní), váže se *specificky*. Ligand se může vázat *nespecificky* (na *nespecifické vazebné místo*, tj. farmakologicky němé).

Interakci mezi receptorem a agonistou lze znázornit následovně:



[AR] komplex agonista–receptor

[AR]* aktivovaný receptor

Odpověď je zprostředkována efektem nebo buněčnou transdukci.

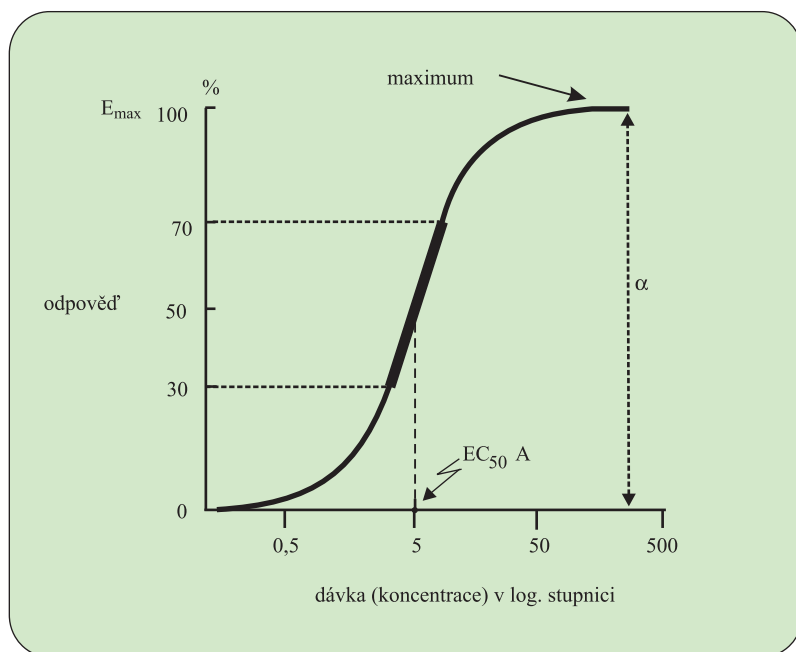
Pro farmakologii jsou důležité ty účinné látky, které navozují odpověď závislou na **dávce** nebo **koncentraci**. Vztah mezi efektivní koncentrací (v místě účinku) agonisty a odpovědí charakterizuje **křivka dávka–účinek (dose-response curve)** (obr. 1.2).

Křivka dávka–účinek umožňuje analyzovat vlastnosti komplexu „agonista–receptor“.

Afinita ligandu k receptoru je schopnost navázat se na vazebné místo selektivního receptoru. Je definována jako dávka (koncentrace), která vede k polovičnímu účinku z možného maxima – **ED₅₀** (**EC₅₀**) (obr. 1.2, 1.3). Afinita je tím vyšší, čím nižší dávky (koncentrace) je třeba k navození odpovědi.

Vnitřní aktivita (označovaná řeckými písmeny) je schopnost aktivovaného komplexu agonista–receptor vyvolat odpověď. Navodí-li látka A maximální možnou odpověď (**E_{max}**), pak její vnitřní aktivita $\alpha = 1$, látka A je **plným agonistou**.

Parciální agonista (dualista): pokud je odpověď nižší, např. poloviční (obr. 1.3, látka C), pak její vnitřní aktivita $\gamma = 0,5$. Látka C je parciální agonista. Parciální agonista se



Obr. 1.2 Kvantitativní křivka dávka–účinek

Vyjádříme-li dávku nebo koncentraci v logaritmické stupnici (osa x) a účinek v absolutních nebo relativních hodnotách (% maximálního účinku) v lineární stupnici (osa y), pak vztah mezi oběma proměnnými bude vyjádřen esovitou křivkou dávka–účinek. Křivka mívá lineární průběh v úseku odpovídajícím 30–70 % maximálního účinku.

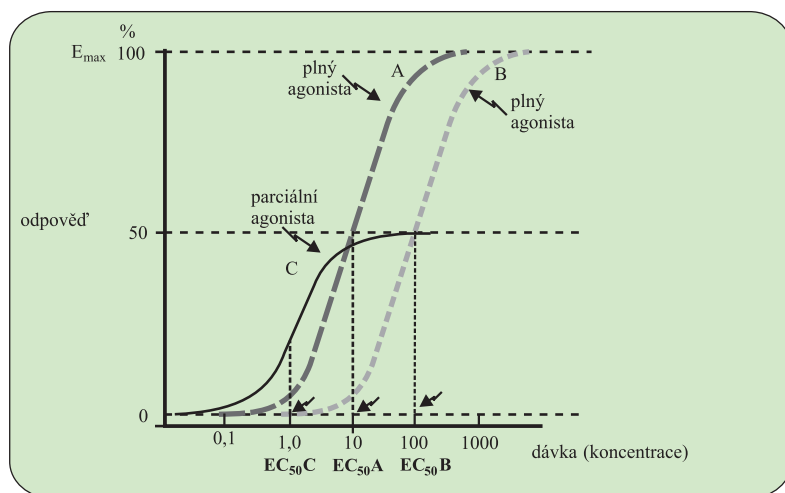
chová „obojetně“. V nepřítomnosti plného agonisty působí jako agonista. V přítomnosti plného agonisty se chová jako antagonist, protože neumožní uplatnit vnitřní aktivitu plného agonisty.

Antagonista: některý z ligandů může obsadit vazebné místo receptoru, ale jeho *vnitřní aktivita je nulová*, receptor není aktivován. Ligand nedovolí, aby byl receptor aktivován agonistou, chová se jako antagonist. Antagonisty lze rozlišit podle schopnosti modifikovat křivku dávka–účinek agonisty (**obr. 1.4a, b**).

Je-li křivka agonisty v celém rozsahu posunuta doprava, je antagonist **kompetitivní** (soutěživý). Antagonista soutěží s agonistou o stejné vazebné místo receptoru. Blokádu receptoru kompetitivním antagonistou je možno zrušit vyšší koncentrací (dávkou) agonisty.

Například atropin je kompetitivním antagonistou acetylcholinu na M-receptoru.

Pokud křivka agonisty v přítomnosti antagonisty nemění svou polohu, nedosahuje však $E_{\max}$, jde o **antagonistu nekompetitivního**. V tomto případě antagonist obsazuje jiné vazebné místo než agonista, avšak vede ke konformačním změnám, které brání agonistovi receptor obsadit nebo jej aktivovat.



Obr. 1.3 Plný a parciální agonista

Vnitřní aktivita látky A a B dosahuje maxima (α i $\beta = 1$), oba ligandy jsou **agonisty plnými**. Vnitřní aktivita látky C je poloviční ($\gamma = 0,5$), proto se označuje jako **agonista parciální – částečný** (dualista). Jaká je afinita? K dosažení polovičního účinku látky A je třeba 10 mg, zatímco v případě látky B až 100 mg. Afinita látky B (schopnost obsadit receptor) je nižší, ačkoliv jde o plného agonistu. Afinita látky C je nejvyšší.

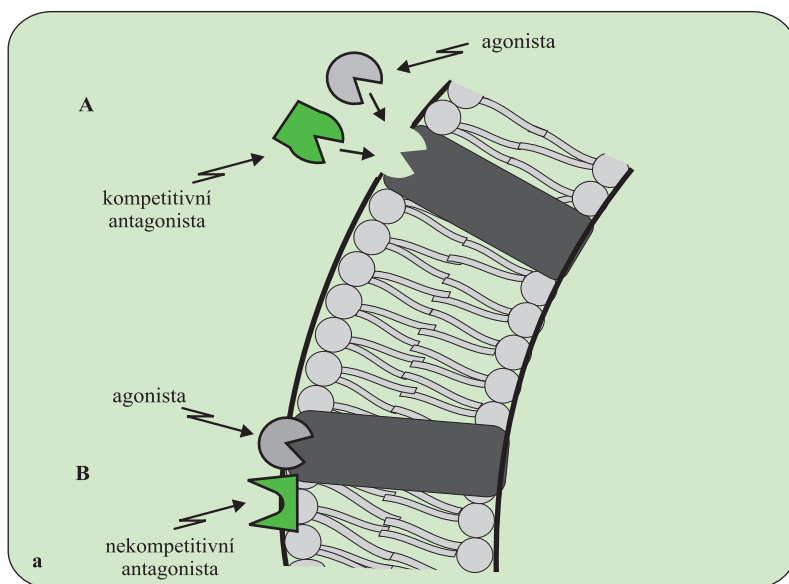
Blokáda receptoru může trvat déle než eliminace antagonisty, nebo receptor může být blokován nevratně.

Například odpověď na blokádu α -receptorů fenoxymetazinem (pokles krevního tlaku) přetrvává dlouhodobě (48 h), ačkoliv léčivo bylo již eliminováno.

● Klasifikace receptorů (obr. 1.5)

- **Typ 1: receptory (ionotropní)** jsou spřaženy s iontovými kanály buněčné membrány. Ovlivňují tok iontů kanály a uplatňují se zejména v rychlé sympatické transmisi (nikotinové N-receptory).
- **Typ 2: receptory (metabotropní)**, např. muskarinové M-receptory, adrenergní β -receptory) spřažené s G-proteinem. Aktivace nebo inhibice G-proteinu moduluje aktivitu enzymatických systémů, odpovědných za následující transdukcí komponenty: cyklické nukleotidy (cAMP), diacylglycerol a inositoltrisfosfát.
- **Typ 3: receptory představované proteinkinázou**, jejíž aktivace umožňuje kontrolu mnoha buněčných funkcí (např. tvorbu a uvolňování zánětlivých mediátorů, buněčný růst apod.).
- **Typ 4: receptory regulující genovou transkripci** (jsou uloženy v jádře i cytoplazmě, mezi ligandy patří např. steroidní hormony, hormon štítné žlázy a vitamin D).

Počet receptorů: receptory jsou flexibilní komponentou buňky, jejich počet se může vlivem různých stimulů zmenšovat nebo zvětšovat. Je-li mediátor v nadbytku, pak se **počet aktivních receptorů snižuje** (down-regulation), zatímco v případě deficitu chemického



(Volně podle Page C et al: Integrated pharmacology, 2002)

Obr. 1.4a Antagonisté

A. Kompetitivní antagonistista soutěží s agonistou o vazebné místo receptoru (konfigurace obou odpovídá vazebnému místu).

B. Nekompetitivní antagonistista se váže na jiné (alosterické) vazebné místo a vede k receptorovým konformačním změnám, které brání obsazení receptoru nebo znemožňují jeho aktivaci agonistou. Na obrázku se agonista sice navázal na receptor, ale v přítomnosti nekompetitivního antagonisty (vázaného na alosterické místo) postrádá schopnost receptor aktivovat. Předpokládá se, že tento mechanismus interakce hraje úlohu v anxiolytickém, hypnotickém, antikonvulzivním nebo spasmolytickém účinku řady léčiv, a to alosterickou interakcí na vazebných místech v blízkosti GABA-receptoru a chloridového kanálu (viz kapitola 3).

mediátoru se **počet aktivních receptorů zvyšuje** (*up-regulation*). Down-regulace receptorů v membráně se uskuteční jejich zanořením (internalizace – endocytóza). Některé z nich jsou později reutilizovány, jiné se musí vytvořit „*de novo*“.

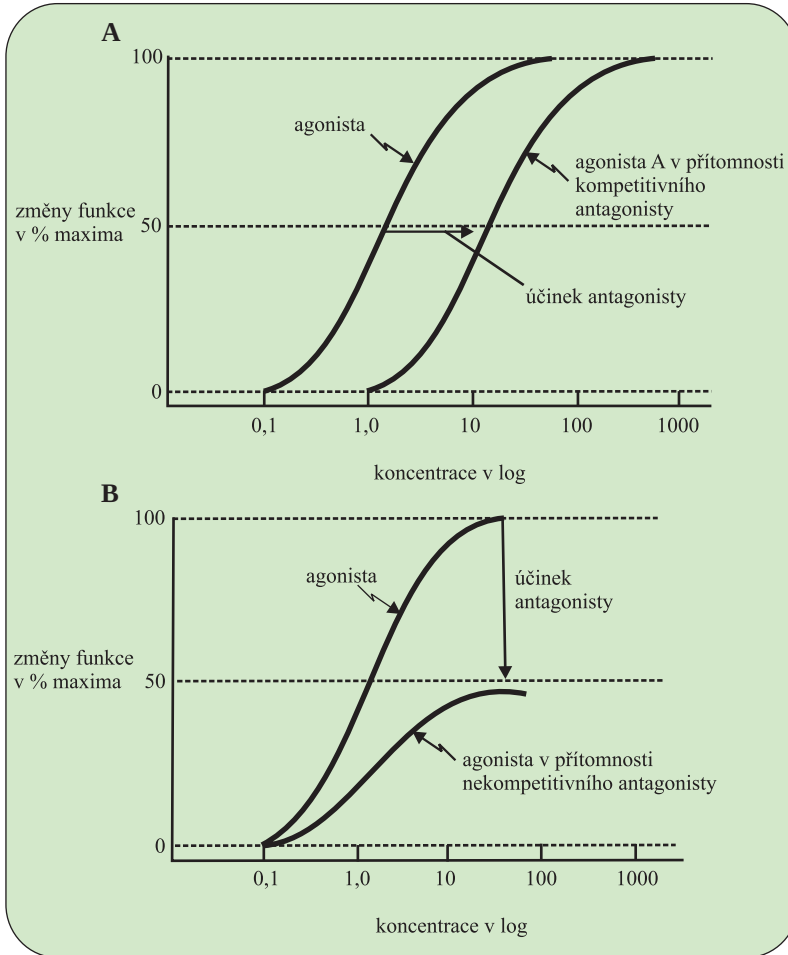
Vlastnosti receptorů: také vlastnosti receptorů se mohou měnit se změnami fyziologických podmínek. Například **desenzitizací**, tj. chemickou modifikací (např. fosforylací terminálního karboxylu v případě β -receptoru) receptor pozbývá schopnosti být aktivován.

1.3.2 Odpověď na úrovni tkání a systémů

Aktivace nebo blokáda receptoru se projeví měřitelnou změnou funkcí:

- **stimulace:** zvýšení dané funkce ve fyziologických mezích;
- **excitace:** zvýšení funkce nad fyziologickou mez, s event. nevratnými změnami, dosáhne-li značné intenzity;

Například kofein v jednorázové dávce 0,2–0,5 g odstraňuje pocit ospalosti a únavy (stimulace), v dávkách několikanásobně vyšších vede ke křečím v důsledku excitace CNS.

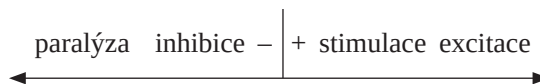


Obr. 1.4b Křivka dávka–účinek agonisty v přítomnosti kompetitivního antagonisty (A) a nekompetitivního antagonisty (B)

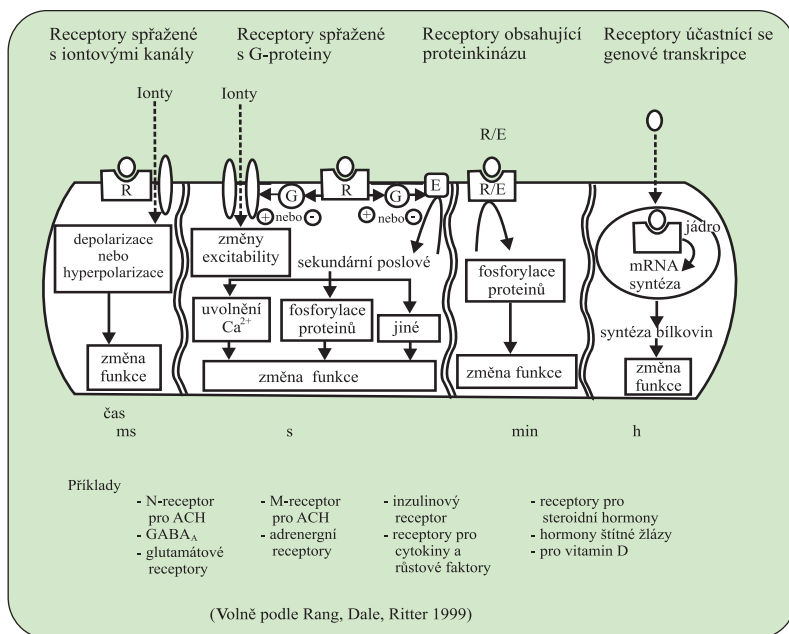
Křivka dávka–účinek agonisty je v přítomnosti kompetitivního antagonisty posunuta doprava, zatímco v přítomnosti nekompetitivního antagonisty se snižuje $E_{\max}$ agonisty.

- **inhibice:** snížení funkce opět ve fyziologických mezích;
- **paralýza:** potlačení funkce pod fyziologickou mez.

Například analgetika narkotického typu (morfin) v jednorázové terapeutické dávce tlumí silnou bolest. Při vysoké dávce paralyzují respirační centrum.



Předchozí kapitola byla věnována aktivaci nebo blokádě receptoru a následné *buněčné odpovědi*. Touto cestou jsou vyvolány změny na úrovni *tkáňové* a *systémové*.



Obr. 1.5 Druhy receptorů podle struktury a mechanismů účastnících se přenosu signálu přes membránu a intracelulárně

Například kyselina acetylsalicylová blokuje enzym cyklooxygenázu (*molekulární úroveň*). Blokádou enzymu se inhibuje syntéza prostaglandinů a tromboxanu A_2 (*buněčná odpověď*). V trombocytech je inhibována agregace trombocytů, v zánětlivém ložisku je tlumena intenzita zánětlivé reakce (*tkáňová odpověď*), antiagregační vliv zastavuje tvorbu bílého trombu, protizánětlivý účinek přináší úlevu od bolesti a zvyšuje hybnost (*systémová odpověď*, v níž se zapojuje více orgánů včetně reflexních reakcí).

Z časového hlediska bývá buněčná odpověď rychlá, odpověď systémová se může dostavit opožděně.

Warfarin blokuje rychle reduktázu epoxidové formy vitaminu K (*molekulární úroveň*) a tím inhibuje tvorbu koagulačních faktorů II, VII, IX a X schopných aktivace (*tkáňová odpověď*). Nástup antikoagulačního (antitrombotického) účinku (*systémová odpověď*) se dostaví za 2–3 dny (dokud se nespotebují koagulační faktory závislé na vitaminu K, které dosud kolují v krvi).

1.3.3 Klinická odpověď (reakce) na podaný LP

Existuje řada faktorů, které mohou odpověď významně ovlivnit na kterékoliv úrovni, a to zejména v klinických podmínkách.

V případě léčby kyselinou acetylsalicylovou se po předchozí senzibilizaci může u nemocného vyprovokovat alergická reakce, tj. kvalitativně odlišná reakce počínaje banální kopřivkou až po

anafylaktický šok. Snížení tělesné teploty po podání kyseliny acetylsalicylové se dostaví jen v případě horečky. Současně podávaná potrava neovlivní antiagregační účinek (periferní mechanismus vyžadující nízkou dávku), zatímco redukuje účinek analgetický (centrální účinek po vyšší dávce).

Faktorům, které ovlivňují výslednou – klinickou odpověď nemocného na LP, budeme věnovat pozornost v příští kapitole.

1.4 Farmakokinetika

FARMAKOKINETIKA se zabývá matematickým popisem osudu léčiv v organismu v čase po podání. Vychází z časového průběhu koncentrací léčiv a jejich metabolitů v biologických tekutinách.

Kvantitativně a kvalitativně popisuje farmakokinetické děje, tj. absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci léčiv (**obr. 1.6**) a vztah těchto dějů k farmakologické (terapeutické, nežádoucí) reakci na LP.

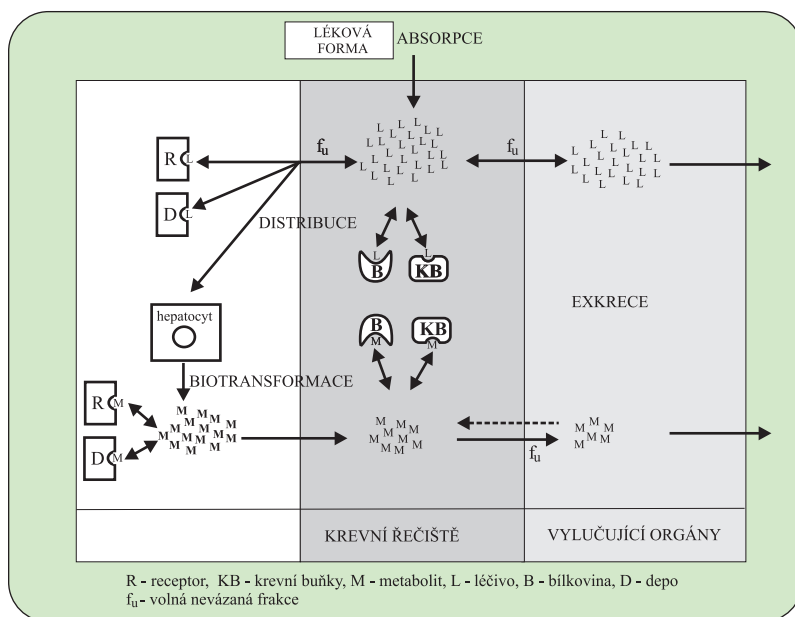
K vyvolání odpovědi je nezbytné, aby farmakologicky aktivní látka (léčivo a/nebo jeho aktivní metabolit) byly **dostupné v blízkosti receptorů cílové tkáně**. Pokud se účinná látka nepodá přímo do krve – intravenózně nebo intraarteriálně – musí se nejprve **absorbovat z místa podání** (např. z trávicího systému, svalů, podkoží) do krve. Poté je léčivo transportováno krví, a to ve formě volné nebo vázané na plazmatické proteiny či krevní buňky a vstupuje do cílových orgánů a tkání – podléhá **distribuci**. Z krve do tkání se distribuuje pouze látka volná. I v orgánech a tkáních je léčivo přítomno ve volné formě (rozpuštěno v extracelulární nebo intracelulární tekutině) nebo ve formě vázané. Vázat se může na farmakologické receptory a následně vyvolat odpověď. Na receptory se váže jen malé množství léčiva. Kvantitativně významnější podíl z dávky léčiva může být vázán na různé struktury organismu, které se na účinku nepodílejí. Pokud má vazba dlouhodobější charakter a je vázáno významné množství léčiva, označujeme vazbu jako depotní. **Depotní vazba** může podstatně prodloužit pobyt léčiva v těle (arzen ve vlasech). V metabolicky aktivních orgánech, zejména v játrech, střevě, plicích a ledvinách, může určitý podíl léčiva podléhat **metabolickým přeměnám – biotransformaci**. Také metabolity se nacházejí v plazmě, v krevních buňkách a ve tkáních ve formě volné či vázané. *Metabolická přeměna na neúčinné produkty a exkrece* léčiv a metabolitů jsou vnímány jako **eliminace**.

1.4.1 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v těle

Pohyb léčiva v těle se řídí obecnými zákonitostmi, které jsou dány vlastnostmi léčiva a také vlastnostmi organismu (např. existencí bariér, které se léčivu stavějí do cesty).

Které obecné zákonitosti určují kinetiku léčiva v čase po podání?

- Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva
- Vlastnosti biomembrán a přístup léčiv
- Vazebnost – schopnost tvořit vazby s různými tělesnými strukturami



Obr. 1.6 Farmakokinetické děje

• Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva

Například velikost molekuly léčiva a její tvar, rozpustnost ve vodě a v tucích, nebo schopnost disociovat v závislosti na pH prostředí rozhodují o typu transportu přes biomembránu a o kinetice léčiva.

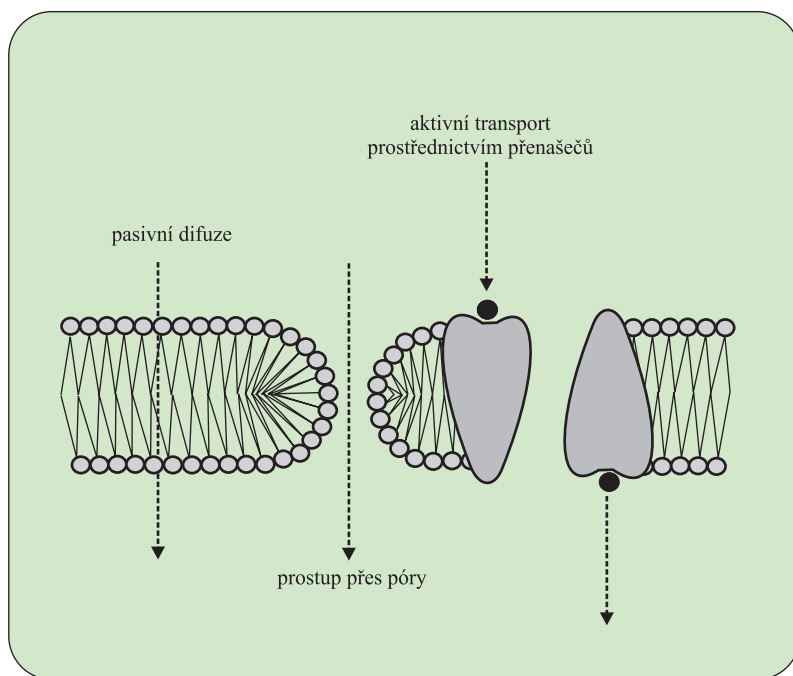
• Vlastnosti biomembrán a prostup léčiv

Prostup (transport) léčiv biomembránami se děje pasivní **difúzí**, **filtrací**, **aktivním transportem** a **pinocytózou** (obr. 1.7).

◦ Pasivní difuze

Je nejčastějším mechanismem transportu pro léčiva rozpustná v tucích (lipofilní). Hnací silou je rozdíl koncentrací volného léčiva na obou stranách biomembrány. Významný počet léčiv se chová jako slabé elektrolyty (slabé kyseliny nebo zásady), tj. disociují v závislosti na pH prostředí a pK_a (pK_a je pH, při kterém je 50 % molekul elektrolytu ve formě disociované). Disociovaná forma se stává méně rozpustnou v tucích (méně lipofilní). U slabých kyselin je v prostředí s pH nižším než pK_a potlačena disociace, čímž se zvýší rozpustnost v tucích a elektrolyt může být pasivní difúzí snáze transportován přes biomembránu.

Například proto u léčiv – slabých kyselin (pK_a 3 až 7,5) nebo zásad (pK_a 6 až 10) s ionizovatelnou molekulou – závisí proces tubulární reabsorpce na vztahu mezi pH moče a pK_a (podle Hender-son-Haselbachovy rovnice). Tubulární reabsorpce léčiv – slabých kyselin – klesá v alkalické moči a jejich renální exkrece se zvyšuje, zatímco z moči s nízkým pH se reabsorpce zvyšuje. Například metotrexát (slabá kyselina) se v kyselém pH moče může reabsorbovat z tubulů zpět do krve a přispět k nežádoucím reakcím v důsledku vysoké plazmatické koncentrace, zatímco zvýší-li se pH



Obr. 1.7 Transport látek přes lipidní biomembránu

„Tekutý mozaikový model“ membrány považuje biomembránu za dvouvrstvu fosfolipidů, jejíž lipofilní části jsou obráceny k povrchu membrány, hydrofilní pak tvoří vnitřek membrány. Slabé intermolekulární vazebné síly dovolují molekulám fosfolipidů relativně volný pohyb. Cholesterolové molekuly v hydrofobních částech fosfolipidů ovlivňují tekutost membrány, jež dovoluje průnik látek lipofilních. Představujeme si, že se lipofilní látky při průchodu biomembránou v lipofilní vrstvě rozpustí. Do fosfolipidové dvouvrstvy jsou zasaženy bílkoviny. Ty, které prostupují biomembránou, plní funkci pórů, jimiž pak pasivně i aktivně pronikají molekuly látek rozpustných ve vodě. Pro aktivní transport je důležitá přítomnost přenašečů.

moče na stranu alkalickou, látka je více disociována, stane se více rozpustnou ve vodě a rychleji se vylučuje močí. Důsledkem může být terapeuticky nedostatečná plazmatická koncentrace.

○ Filtrace

Je určena pro léčiva *rozpustná ve vodě*. Děje se přes póry v biomembráně a závisí na velikosti póru a velikosti a tvaru molekuly látky. Probíhá zejména v ledvinných glomerulech a kapilárách (průměr póru 3–4 nm), zatímco je velmi omezena v buněčné membráně (průměr póru 0,4 nm). Filtrací neprocházejí velké molekuly (léčiva vázaná na plazmatické bílkoviny).

○ Nosičový a aktivní nosičový transport

Probíhá prostřednictvím nosičů přítomných v biomembráně. Léčivo vytváří s nosičem komplex, který je přenesen na opačnou stranu biomembrány, nosič se vrací zpět. O vazbu na nosič mohou látky soutěžit.

Pokud se transport uskuteční po koncentračním spádu, bez nároku na dodání energie, pak jde o *usnadněnou difuzi*. *Aktivní transport* (funkce sodíkové pumpy – $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP-ázy}$) probíhá proti koncentračnímu spádu a s dodáním energie. Mezi nosiči vzbuzuje pozornost P-glykoprotein. Jde o transmembránovou pumpu, která zajišťuje eflux (výstup) cizích látek z buňky. Má význam jak pro exkreci toxinů z potravy, potenciálně toxických produktů z ovzduší včetně kancerogenů, tak pro farmakoterapii. Je exprimován také v nádorových buňkách a může se podílet na vývoji sekundární rezistence nádoru vůči cytostatické chemoterapii.

○ Pinocytóza

Umožňuje transport velkých molekul vytvořením výchlípky biomembrány. Výchlípka zachytí molekulu látky, vytvoří vakuolu, s jejíž pomocí se molekula transportuje na opačnou stranu biomembrány. Tento druh transportu byl prokázán zejména v placentě a v některých segmentech střeva.

● Vazba léčiva

Může být důležitá:

- **pro kinetiku** – vazba na krevní bílkoviny a buňky (*vazba transportní* – distribuuje látku nebo metabolit v systémovém řečišti). Jiným příkladem je vazba na buněčné struktury, kde se může tvořit určitá rezerva (*vazba depotní*) a tím nepřímo ovlivní pobyt léčiva v těle (tetracykliny vázané na hydroxyapatit zubů a kostí),
- **pro farmakodynamiku** (vazba na receptory).

Schopnost léčiva tvořit vazby je charakterizována počtem vazebných míst, silou vazby (**tab. 1.1**) a poměrem vázané a volné frakce léčiva (**tab. 1.2**).

Tab. 1.1 Síla vazby vyjádřená jako množství energie, kterou je třeba vynaložit, aby byla vazba rozbita

Základní druhy vazby léčiva	Energie (kJ/mol)
kovalentní vazba	200–400
elektrovalentní, iontová (pro elektrolyty) vazba	20
dipólová (pro cukry) vazba	8
polární vazba	2

Tab. 1.2 Vázaná frakce vybraných léčiv v krvi

Léčivo	Frakce vázaná v krvi (v % celkového množství léčiva – vázaného i volného)
ampicilin	10–20
tetracyklin	65
warfarin	90–97

Význam některých vazeb v těle:

- **Vazba kovalentní** podmiňuje dlouhodobé až ireverzibilní (nevratné, trvalé) účinky, které mají význam spíše pro toxikologii.

Například vazba orgánofosfátů (nervově paralytické látky) na acetylcholinesterázu vede ke znehodnocení tohoto enzymu a k dlouhodobým cholinomimetickým účinkům.

- **Vazba na plazmatické bílkoviny** (albuminy, glykoproteiny, lipoproteiny) vede ke vzniku komplexů s velkou molekulou, které nemohou pronikat biomembránami. Je nespecifická (farmakologicky němá), reverzibilní (dočasná), dynamická a kompetitivní. Přívlastek „dočasná a dynamická“ znamená, že s distribucí volné frakce z krevního řečiště do tkání se plynule uvolňují další molekuly z vazby na plazmatické bílkoviny tak, aby se neustále obnovovala dynamická rovnováha mezi volnou a vázanou frakcí:



L – volné léčivo, P – bílkovina, LP – komplex léčiva + bílkovina

Kompetitivní charakter vazby znamená, že léčiva s vysokou vazebností mohou o vazbu na plazmatickou bílkovinu soutěžit. Pokud byl počet vazebných míst satureován, pak může docházet k významnému nárůstu volné frakce léčiv a k neúměrnému vystupňování terapeutického účinku až k toxicitě (sulfonamidy vs. warfarin).

- **Vazba na krevní buňky**, event. kinetika určitých léčiv v krevních buňkách je pokládána za model procesů, které se odehrávají v cílové tkáni (*vstup* – influx, *výstup* – eflux, *aktivace* na účinné metabolity). Takový model je možno prakticky využít.

Například metotrexát užívaný při maligních onemocněních a těžké psoriáze vstupuje do intracelulárního prostoru, kde blokuje určité enzymy nutné k tvorbě nukleotidů. Zároveň se bioaktivuje metabolickou přeměnou na vysoce účinné polyglutamáty. Nízká koncentrace intracelulárních polyglutamátů metotrexátu predikuje nedostatečný účinek a zároveň může upozornit na skutečnost, že se *nemocný neřídí doporučeními* lékaře (LP neužívá pravidelně v předepsané dávce podle návodu lékaře). Nespolupráce se označuje obecným termínem „non-compliance“. Dá se prokázat pomocí erytrocytů.

- **Vazba ve tkáních** – depotní. Tetracyklinová antibiotika se váží na hydroxyapatit v zubech (1. i 2. dentice) a kostech. Důsledkem je diskolorace a zvýšená kazivost zubů, porucha růstu dlouhých kostí. Podání těchto antibiotik je proto kontraindikováno v těhotenství a u dětí do 8 let.

- **Vazba na receptory** je popsána v oddílu věnovaném farmakodynamice.

1.4.2 Farmakokinetické děje

● Absorpce

ABSORPCE je definována jako **transport rozpuštěného léčiva z místa podání do krve**. Uplatňuje se u všech způsobů podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního. **Rychlost a mohutnost absorpce závisí na místě a cestě podání.**

Způsoby a cesty podání léčiva:

- **Lokální (místní) podání** je určeno pro *místní účinek* (v místě podání). Takto se podávají roztoky, emulze, suspenze, zásypy, masti, pasty, které se aplikují na kůži, sliznice (oko, nos) nebo do tělních dutin. Absorpce (do krve), lze-li ji prokázat, dosahuje nízkého stupně, ale je třeba ji brát v úvahu jako příčinu možných nežádoucích systémových reakcí za abnormálních podmínek.

Například kůže novorozenců je pro transport léčiv podaných místně více propustná. V takovém případě může plazmatická koncentrace vstřebané látky dosáhnout hodnoty, která se projeví systémovými farmakologickými účinky, např. účinek glukokortikoidů podaných v masti, aplikované na větší plochu kůže.

- **Celkové podání** je určeno pro *systémový účinek*, který se týká celého tělesného systému nebo jeho částí. Systémový účinek je dán *rychlostí absorpce* a *podílem podané dávky*, který byl vstřebán do systémového oběhu.

Podle místa vstupu může být: **enterální** (do trávicího systému), a to per os (perorální, ústy) a per rectum (perrektální, do konečníku). Ostatní cesty podání jsou **parenterální** (s obejítím trávicího systému).

- **Enterální cesty podání**

- *Podání ústy, perorální*, je přirozenou cestou. *Účinek se obvykle projeví do 30 minut.*

Léková forma (tablety, tobolky) se v GIT rozpadne a uvolní účinnou látku, která se rozpustí v trávicích šťávách a při kontaktu se sliznicí GIT (největší absorpční plochu představuje tenké střevo) se absorbuje. Nejčastějším transportem je pasivní difuze. Látky silně disociované a v tucích nerozpustné se vstřebávají málo.

Léčivo se vstřebává do portálního řečiště, bývá extrahováno játry, kde se metabolizuje. Z hepatocytu se dostává zpět do sinusoidů a posléze do systémového řečiště. V ledvinách podléhá exkreci. Některá léčiva (metabolity) z hepatocytu přecházejí do žluče. Žlučí se dostávají zpět do GIT, kde se mohou za určitých podmínek reabsorbovat do portálního řečiště.

Například u metabolitů – konjugátů – se tak stane po odštěpení zbytků kyseliny glukuronové, sírové aj. na základě enzymatické aktivity střevních bakterií. Důsledkem je zvýšení plazmatické koncentrace mateřské látky v systémové krvi s *každým novým enterohepatálním cyklem účinné látky (obr. 1.8).*

- *Podání bukalní* (do prostoru mezi tváří a dásní formou tablety) dává podobné výhody jako podání sublinguální.

- *Podání per rectum (do konečníku, čípky, klyzma)*: přibližně polovina dávky se dostává do dolní duté žíly, druhá polovina do portálního oběhu. Účinek je rychlejší a silnější ve srovnání s podáním ústy.

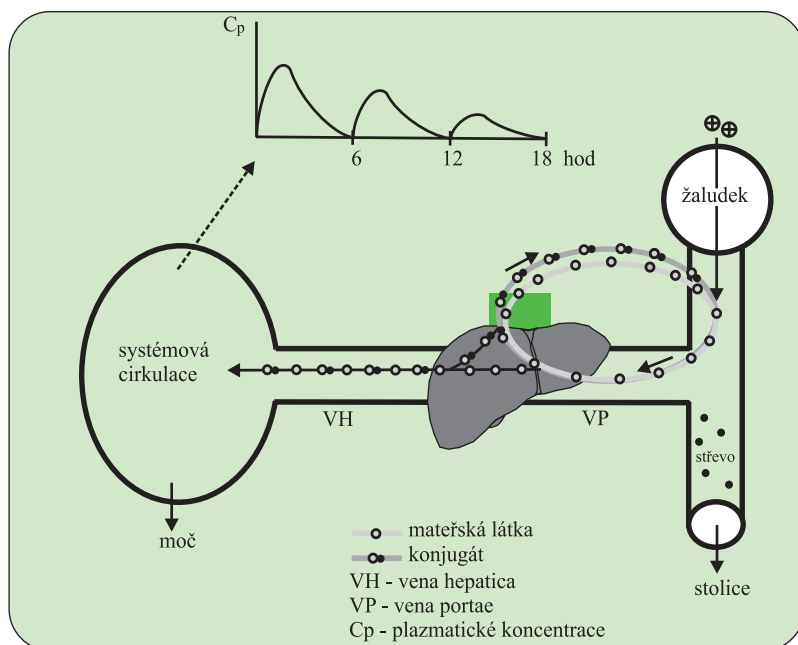
- **Parenterální cesty podání**

- *Podání intravenózní* (i.v. – injekce, infuze), celá dávka podaného léčiva se dostává přímo do žilního oběhu, absorpce chybí. Určitá frakce léčiva může být extrahována a podléhat účinku prvního průchodu plícemi. Při rychlé aplikaci se vytváří „koncentrační vlna“, která může převýšit požadovanou terapeutickou koncentraci a vyvolat intenzivní až nežádoucí reakci.

Například vankomycin při i.v. podání jako bolus vyplavuje nealergickým mechanismem histamin z mastocytů. Důsledkem je „red man syndrom“ (syndrom rudého muže) podle zarudnutí horní poloviny těla a s rizikem kolapsu. Proto se vankomycin podává v 60minutové infuzi.

Po i.v. podání se účinek dostavuje do 2 minut.

*Poznámka: Požadavky na lékovou formu pro i.v. podání – léčivo musí být dokonale rozpuštěno ve vodě. Roztok bývá obvykle **izotonický** (hypertonického roztoku se používá např. k léčbě edému,*



Obr. 1.8 Enterohepatální cirkulace

Některá léčiva jsou v hepatocytech metabolicky přeměněna. Metabolity a částečně i mateřská látka přecházejí zpět do sinusoidů a do systémového řečiště. Vylučují se ledvinami. Další podíly se vylučují žlučí do GIT, kde je metabolit (konjugát) činností bakterií dekonjugován a reabsorbován zpět do portálního řečiště, aby opětovně podstoupil tentýž cyklus. Do systémové krve unikne jen část z podílu mateřské látky a metabolitu, který se s opakováním cyklu neustále zmenšuje. Důsledek je přetrvávání plazmatické koncentrace mateřské látky.

*hypotonický roztok způsobuje hemolýzu), musí být **apyrogenní** a **sterilní**. Jako rozpustidlo se používá Aqua pro injectione, Aqua pro infusione.*

– **Podání intraarteriální (i.a.)** je podobné předchozímu s tím rozdílem, že v cílovém orgánu lze účinnou koncentraci navodit rychle a beze ztrát způsobených extrakcí orgány.

Takto se podávají např. vazodilatancia při tepenné embolii nebo rtg-kontrastní latky k zobrazení arteriálního řečiště. Cytostatika s vysokou jaterní extrakcí se podávají do a. hepatica k ovlivnění jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Předpokládá se určitá selektivita: zatímco normální hepatocyty jsou vyživovány zejména portální krví, maligní buňky jsou závislé na krvi arteriální. Další výhodou je místní účinek bez systémové toxicity (nežádoucí vliv na kostní dřeň aj.). Nevýhodou může být fibrotická přestavba jaterní nebo biliární tkáně.

– **Podání intramuskulární (i.m. – inj.)** přivádí tekutou lékovou formu s léčivem do svalu, odkud se vstřebává cestou krevních a lymfatických kapilár do systémového řečiště. Léčivo může pronikat velkými a početnými póry mezi endotelovými buňkami kapilár ve svalu. Takto se vstřebávají léčiva rozpustná v tucích i ve vodě. *Po intramuskulárním (i.m.) podání se účinek obvykle dostavuje do 10–15 minut.*

Rychlost vstřebání je možno ovlivnit úpravou molekuly nebo lékové formy.

Například prodloužení absorpce, opoždění nástupu účinku i prodloužení doby jeho trvání se dosahuje zvětšením molekuly (prokain-G-penicilin), lékovou formou suspenze (benzatin-G-penicilin). Rychlost vstřebání závisí také na krevním průtoku svaly: při svalové činnosti se zvyšuje; při onemocnění, které snižuje prokrvení svalů (kolaps, selhávání srdce), je absorpce ze svalů nespolehlivá, nelze ji doporučit.

Poznámka: Požadavky na lékovou formu pro i.m. podání – kromě léčiv rozpuštěných ve formě roztoků je možno podat suspenzi nebo emulzi. Léková forma musí být apyrogenní, sterilní, izotonická, izoacidní (pro nebezpečí aseptické nekrózy).

– *Podání subkutánní (s.c. – inj., implantační tablety) je podobné předchozímu i.m. podání. Po subkutánním (s.c.) podání se účinek dostavuje do 15–20 minut (prokrvení podkoží je méně vydatné ve srovnání se svaly).*

– *Podání sublinguální (pod jazyk – roztoky, kapky, tablety) je vhodné pro léčiva lipofilní. Léčivo se rychle distribuuje do systémového řečiště přes bohatou cévní pletě pod jazykem a uniká jaterní extrakci a metabolické přeměně.*

Touto cestou se podává například nitroglycerin.

Po sublinguálním podání se účinek dostavuje do 2 minut.

– *Podání intratekální (do subarachnoidálního prostoru) se používá v případech, kdy je třeba obejít nedostatečnou propustnost hematoencefalické bariéry pro dané léčivo.*

Při dětské akutní lymfoblastické leukemii mohou lymfoblasty přežívat za hematoencefalickou bariérou a stát se zdrojem relapsu onemocnění. Cytostatikum metotrexát podaný i.v. nevytváří za touto bariérou dostatečně účinné koncentrace, i když jeho *plazmatické koncentrace* jsou dostatečné k likvidaci blastů v jiných tělesných oddílech. Proto je na úvod léčby metotrexát aplikován i.v. infuzí a současně intratekálně.

– *Podání transdermální (na kůži – forma náplasti) předpokládá absorpci přes kůži do cév v podkoží. Je určeno pro léčiva lipofilní. Rychlost a mohutnost absorpce závisí na permeabilitě kůže (tloušťce vrstvy). Narůstá v následujícím pořadí: ploska nohy < předloktí < kůže hlavy < skrotum < kožní plocha za uchem (nejvhodnější pro aplikaci náplasti obsahujících léčiva s antiemetickým účinkem). Permeabilitu kůže je možno zvýšit *okluzí* (neprodyšným obvazem přiloženým na místo podání).*

Pro transdermální podání se používají náplasti s prodlouženým uvolňováním léčivé látky (nitroglycerin, skopolamin).

– *Podání inhalační se využívá jak pro místní účinek vymezený na bronchy, tak pro účinek systémový. Hlavní absorpční plochou je výstelka plicních alveolů. Transport pasivní difuzí je velmi rychlý. U *těkavých látek se rychlost nástupu i síla účinku blíží i.v. podání.* Takto se podávají plyny a páry k navození narkózy.*

Místní účinek na bronchy spočívá v bronchodilataci a potlačení zánětu u nemocných s astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí. Účinné látky jsou rozptýleny v různých vehikulech a inhalovány jako aerosoly nebo prášky. Účinky závisejí na typu rozprašovače, protože o tom, jaké množství inhalované látky bude dostupné v cílové tkáni (event. se bude absorbovat do sys-

témového řečiště), rozhoduje velikost vdechovaných částic. Do plicních alveolů pronikají částice $< 2 \mu\text{m}$ (jsou dostupné pro systémové účinky). Větší částice ulpívají na sliznici průdušnice a bronchů a určují dostupnost léčiva pro účinky na bronchy. Množství léčiva, které zůstává v bronchiálním systému, se označuje jako *bronchiální depozice* a obvykle představuje 20–40 % podané dávky.

– *Podání intranazální* (na nosní sliznici pro účinky systémové) se užívá pro peptidické hormony, kalcitonin, nově pro inzulin, antidiuretický hormon ve formě nosního spreje.

Nutnou podmínkou pro absorpci léčiva z GIT je rozpad lékové formy (dezintegrace) a rozpuštění aktivní látky (disoluce). Ve většině případů absorpce probíhá jako volná difuze lipofilní molekuly. Pro ionizovatelné molekuly je důležitý vztah mezi pK a pH prostředí. Jiné látky jsou absorbovány mechanismy usnadněné difuze nebo aktivního nosičového transportu. Fyziologické faktory, které ovlivňují absorpci, jsou především rychlost vyprazdňování žaludku, motilita střev a průtok krve gastrointestinálním traktem. Absorpce může být ovlivněna potravou a současně podanými LP. Cíle se rychlost absorpce modifikuje lékovou formou.

● Distribuce

DISTRIBUCE je **obousměrný transport léčiva mezi krevním řečištěm a tělesnými orgány nebo tkáněmi**. Distribuci je možno hodnotit ze dvou hledisek: jako **dynamic-ký děj**, kdy nás zajímá **rychlost**, s jakou je léčivo distribuováno do jednotlivých částí organismu, a jako **rovnovážný stav** tímto dějem vytvořený, tj. rozsah distribuce, který je charakterizovaný rovnovážnými koncentracemi léčiva v různých částech organismu.

O distribuci rozhodují fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva (velikost molekuly, rozpustnost v tucích, ionizovatelnost v závislosti na pH prostředí, schopnost vázat se na bílkoviny) a rychlost perfuze orgánů a tkání krví. Rozpustnost léčiva ve vodní a tukové fázi určuje jeho rozpouštění ve vodě *extracelulární*, *intracelulární* a v *tukové tkáni* (**obr. 1.9**).

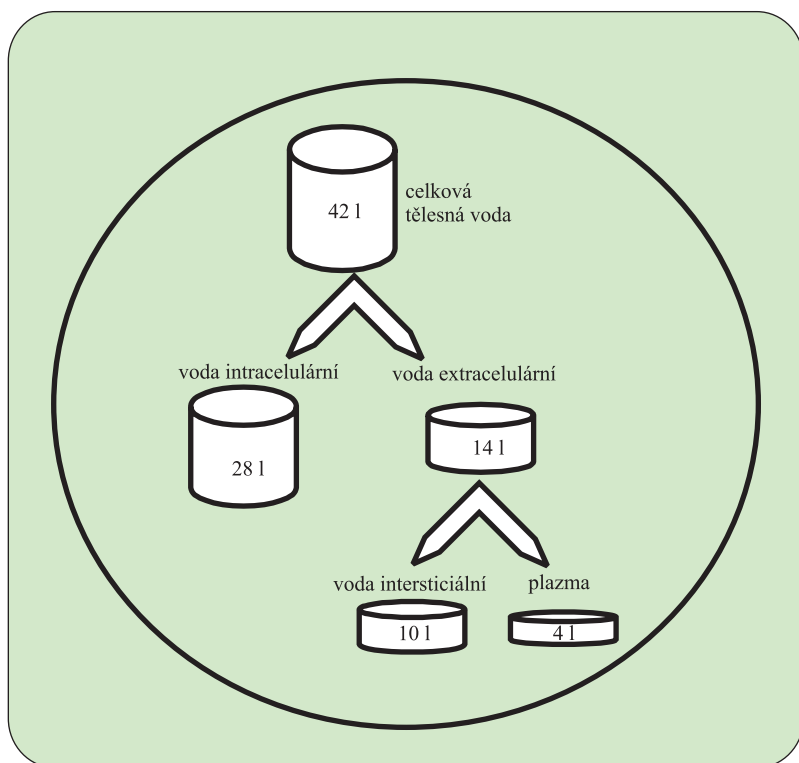
Voda extracelulární zahrnuje např. *krevní plazmu*, *intersticiální tekutinu*, *lymfu*, *likvor* aj. V dobře perfundovaných orgánech (mozek, srdce, ledviny, játra, plíce) se vytvoří vysoká koncentrace léčiva, a to dříve než v orgánech špatně perfundovaných (tuková tkáň, kosti).

V distribuci léčiv hraje důležitou roli **hematoencefalická bariéra** (přenos látek z krve do extracelulární tekutiny CNS), jako součást systému encefalických bariér (**obr. 1.10**). Prostup přes tyto bariéry se děje zejména pasivní difuzí (léčiva rozpustná v tucích) a aktivním transportem.

Přes hematoencefalickou bariéru dobře pronikají např. chloramfenikol, rifampicin, chinolony a psychofarmaka. Prostupnost bariéry závisí na věku (u dětí s nízkým postnatálním věkem je vyšší) a fyziologickém stavu (vlivem zánětlivých změn v CNS se zvyšuje).

Přímé měření rozsahu distribuce léčiva metodami jako gamascintigrafie, magnetická rezonance, pozitronová emisní spektrometrie nebo mikrodialýza spadá do oblasti pre-klinického a klinického výzkumu. V klinické praxi se rozsah distribuce zjišťuje nepřímým stanovením koncentrací léčiva v krvi.

Pokud rozpustíme v neznámém objemu vody v nádrži známé množství nějaké látky a změříme její koncentraci, zjistíme objem vody jako poměr množství látky a její kon-



Obr. 1.9 Objemy tělesné vody u 70kg člověka (podrobný popis viz text)

centrace. Podobně je možné **distribuční objem** léčiva získat jako poměr mezi množstvím léčiva v organismu a jeho koncentrací v krvi:

$$V_d = \frac{\text{množství léčiva v těle}}{c}$$

Přeuspořádáním vztahu dostaneme: množství léčiva v těle = $V_d \cdot c$.

Pokud by bylo léčivo v organismu homogenně rozptýleno, byla by ve všech orgánech a tkáních stejná koncentrace jako v krvi a distribuční objem zjištěný s využitím koncentrace v krvi by odpovídal reálnému distribučnímu objemu. Ve skutečnosti se léčivo distribuuje nerovnoměrně, a *distribuční objem je tedy zdánlivý objem, ve kterém by se muselo množství léčiva přítomné v těle homogenně rozptýlit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi*. Jednotkou distribučního objemu je litr (L). Na základě porovnání distribučního objemu léčiva vztaheného k tělesné hmotnosti s podobně vyjádřenými objemy tělních tekutin je možné posoudit, do kterých částí organismu léčivo proniká (**tab. 1.3**). Nízké hodnoty V_d a vysoké koncentrace v krvi mají léčiva s nízkou rozpust-