

Obsah

Úvodní poznámka	13
Poznámka k použité terminologii.	14
Slovo úvodem...	15
1 Obecné zákonitosti	19
1.1 Definice a úkoly farmakologie.	19
1.2 Mechanizmy účinků	20
1.3 Receptory	20
1.3.1 Iontové kanály řízené ligandem	21
1.3.2 Receptory spřažené s G-proteinem	22
1.3.3 Receptory s tyrozin kinázovou aktivitou	25
1.3.4 Receptory regulující transkripci DNA	25
1.4 Agonisté a antagonisté	26
1.5 Vztahy mezi strukturou a účinkem	29
1.6 Křivka vztahu mezi dávkou a účinkem	30
1.7 Adice a potencování	33
1.8 Biologická variabilita	34
1.9 Farmakokinetika	35
1.9.1 Aplikace a resorpce	37
1.9.2 Distribuce	40
1.9.3 Eliminace	47
1.9.4 Kumulace	52
1.9.5 Farmakokinetické modely	53
1.9.6 Biologická dostupnost a biologická ekvivalence	59
1.9.7 Eliminační poločas β -fáze a rychlost odeznívání účinku	60
1.10 Zavádění nových a hodnocení zavedených léčiv	61
1.10.1 Problémy německého trhu léčivými přípravky	61
1.10.2 Od chemické struktury k léčivu: postup při vývoji nové účinné látky	63
1.11 Placebová terapie	67
1.12 Homeopatické přípravky	68
1.13 Nežádoucí a vedlejší účinky léčiv	70
1.13.1 Toxické nežádoucí účinky	70
1.13.2 Alergické reakce	71
1.13.3 Změny krevního obrazu vyvolané farmaky	72
1.13.4 Interakce léčiv	73
1.13.5 Zneužívání léčiv a léková závislost	74
1.13.6 Terapeutické riziko	75
1.14 Důležitá léčiva	75

2	Vegetativní nervový systém	79
2.1	Úvodní fyziologické poznámky	79
2.2	Ovlivnění parasympatiku	82
2.2.1	Základní údaje: Acetylcholin	82
2.2.2	Parasympatomimetika	85
2.2.3	Parasympatolytika	89
2.3	Ovlivnění sympatiku	93
2.3.1	Základní údaje: Noradrenalin a adrenalin	94
2.3.2	Sympatomimetika	103
2.3.3	Sympatolytika	110
2.3.4	Antisypatotonika	117
2.4	Ovlivnění přenosu v gangliích	119
3	Jiné transitory a mediátory.	121
3.1	Histamin	121
3.1.1	„Stabilizátory žírných buněk“	123
3.1.2	Antihistaminika	124
3.2	Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT).	129
3.2.1	Serotoninotropní antimigrenóza (viz také str. 166)	131
3.2.2	Serotoninotropní (antiserotoninergní) antiemetika	132
3.2.3	Serotoninotropní (serotoninergní) prokinetikum	133
3.3	Peptidy	134
4	Hladké svaly	137
4.1	Úvodní fyziologické poznámky	137
4.2	Vazodilatancia	138
4.2.1	Ovlivnění renin-angiotensin-aldosteronového (RAA) systému.	139
4.2.2	Antagonisté kalcia.	143
4.2.3	Jiná vazodilatancia	147
4.2.4	„Látky zvyšující prokrvení“	150
4.3	Spazmolytika	151
4.4	Látky stimulující hladký sval.	152
4.4.1	Hormony zadního laloku hypofýzy	152
4.4.2	Námelové alkaloidy	153
4.4.3	Prostaglandiny.	156
4.4.4	Ionty barya	156
4.5	Terapeutická hlediska	157
4.5.1	Terapie bronchiálního astmatu	157
4.5.2	Terapie hypertenze	161
4.5.3	Terapie hypotenze.	164
4.5.4	Terapie migrény	165
4.5.5	Ovlivnění mozkového prokrvení	167
4.5.6	Mydriatika a antiglaukomatika	167

5	Srdce	171
5.1	Látky s pozitivně inotropním účinkem	171
5.1.1	Srdeční glykosidy (kardiotonické glykosidy, kardiotonické steroidy)	172
5.1.2	Katecholaminy	182
5.1.3	Pozitivně inotropně působící látky s jiným mechanismem účinku	183
5.2	Antiarytmika	183
5.2.1	Kationicky amfifilní antiarytmika.	187
5.2.2	Antiarytmika jiné struktury	192
5.3	Antianginóza (prostředky proti angině pectoris)	194
5.3.1	Antianginóza s převážným účinkem na kapacitní cévy	196
5.3.2	Antianginóza s převážným účinkem na odporové cévy: blokátory Ca^{2+} -kanálu („antagonisté kalcia“)	199
5.3.3	β -sympatolytika	200
5.4	Terapeutická hlediska	202
5.4.1	Terapie srdečních arytmií	202
5.4.2	Terapie srdeční insuficience.	203
5.4.3	Terapie infarktu myokardu	206
5.4.4	Terapie anginy pectoris	207
6	Krev	209
6.1	Terapie anémií	209
6.1.1	Anémie vyvolané nedostatkem železa	209
6.1.2	Anémie vyvolaná nedostatkem vitamínu B_{12}	211
6.1.3	Makrocytární anémie rezistentní vůči kyanokobalaminu	212
6.1.4	Renální anémie	213
6.1.5	Aplastické a hemolytické anémie	214
6.2	Ovlivnění krevní srážlivosti	215
6.2.1	Vazba iontů kalcia.	216
6.2.2	Heparin	216
6.2.3	Kumariny a hydroxykumariny	219
6.3	Fibrinolýza	223
6.4	Inhibitory agregace trombocytů	226
6.5	Látky zlepšující mikrocirkulaci	229
6.6	Náhražky plazmy (expandéry)	230
6.7	Terapie hyperlipoproteinemií.	233
6.7.1	Snížení koncentrace LDL	235
6.7.2	Látky snižující koncentraci VLDL a LDL	237
6.7.3	Terapeutické hodnocení.	238
7	Ledviny.	241
7.1	Základní údaje o tvorbě moči.	241
7.1.1	Úseky nefronu.	241
7.1.2	Regulace renálních funkcí.	245

7.2	Diuretika	247
7.2.1	Osmotická diuretika	248
7.2.2	Inhibitory karboanhydrázy	248
7.2.3	Thiazidy (benzothiadiazinové deriváty).	249
7.2.4	Analogy benzothiadiazinů.	251
7.2.5	Kličková diuretika.	252
7.2.6	Triamteren a amilorid	253
7.2.7	Antagonisté aldosteronu.	254
7.3	Adiuretin (ADH, vazopresin).	257
8	Elektrolyty	259
8.1	Kalium	259
8.2	Magnezium	261
8.3	Kalcium.	262
8.4	Terapeutická hlediska	265
8.4.1	Osteoporóza	265
8.4.2	Normalizace složení tělních tekutin (infuzní roztoky)	268
9	Léčiva trávicího ústrojí	269
9.1	Ovlivnění žaludeční sliznice	269
9.1.1	Ochrana žaludeční sliznice	269
9.1.2	Antacida	270
9.1.3	Inhibice tvorby HCl	271
9.2	Ovlivnění funkce střeva	275
9.2.1	Projímadla	275
9.2.2	Prokinetika	278
9.2.3	Antidiaroika (obstipancia).	279
9.3	Terapeutická hlediska	281
9.3.1	Játra	281
9.3.2	Žlučové kameny.	283
9.3.3	Pankreas	284
9.3.4	Žaludeční hyperacidita a hypacidita.	285
10	Motorický systém	287
10.1	Látky ovlivňující kosterní svalstvo.	287
10.1.1	Ovlivnění nervosvalové ploténky	287
10.1.2	Ovlivnění kontraktilního aparátu	294
10.2	Myotonolytika (centrální myorelaxancia)	295
10.3	Antiparkinsonika	297
11	Nociceptivní systém	303
11.1	Základní údaje o analgezii	303
11.2	Lokální anestetika	303

11.3	Opiáty/Opioidy	309
11.3.1	Základní údaje: Endogenní opioidy	309
11.3.2	Opioidní analgetika	311
11.3.3	Antagonisté opiátů	319
11.3.4	Antitusika	321
11.3.5	Dodatek: Expektorancia	322
11.3.6	Terapeutická hlediska	322
11.4	Analgetika-antipyretika a nesteroidní antiflogistika	324
11.4.1	Základní údaje: Systém eikosanoidů	324
11.4.2	Inhibitory syntézy prostaglandinů	328
11.4.3	Dodatek: Základní antirevmatika	336
11.4.4	Terapeutická hlediska	340
12	Antiuratika	343
12.1	Látky používané v intervalu mezi záchvaty dny	344
12.2	Látky používané při akutním záchvatu dny	347
13	Mozek	349
13.1	Hypnotika	349
13.2	Antiemetika	352
13.3	Celková anestetika	356
13.3.1	Inhalační celková anestetika	357
13.3.2	Injekční celková anestetika	360
13.3.3	Premedikace před celkovou anestezí	363
13.3.4	Neuroleptanalgezie a neuroleptanestezie	364
13.4	Antiepileptika	365
13.4.1	Antiepileptika první volby	368
13.4.2	Rezervní antiepileptika	369
13.4.3	Terapie status epilepticus	370
13.5	Psychofarmaka	371
13.5.1	Neuroleptika	373
13.5.2	Tymoleptika	381
13.5.3	Anxiolytika	386
13.5.4	Psychoanaleptika	395
14	Žlázy s vnitřní sekrecí.	399
14.1	Hypotalamus a hypofýza	399
14.1.1	Hormony předního laloku hypofýzy	399
14.1.2	Hormony zadního laloku hypofýzy	408
14.2	Štítná žláza	409
14.2.1	Ionty jodu	409
14.2.2	Hormony štítné žlázy	412
14.2.3	Tyreostatika	413
14.2.4	Kalcitonin	416

14.3	Příštítné žlázy	417
14.4	Kůra nadledvin a gonády	418
14.4.1	Glukokortikoidy	420
14.4.2	Mineralokortikoidy	428
14.4.3	Androgeny	429
14.4.4	Anabolika	433
14.4.5	Estrogeny	434
14.4.6	Gestageny	439
14.4.7	Perorální antikoncepční přípravky	442
14.5	Buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu	447
14.5.1	Inzulín	447
14.5.2	Perorální antidiabetika	453
14.5.3	Glukagon	458
15	Vitaminy	461
15.1	Vitamin A (retinol) a jeho deriváty	461
15.2	Skupina vitaminu B.	462
15.3	Vitamin C (kyselina askorbová)	464
15.4	Vitamin D a jeho deriváty	464
15.5	Vitamin E.	466
16	Léčiva používaná proti infekcím	469
16.1	Antibakteriální látky	469
16.1.1	Inhibice syntézy buněčné stěny	472
16.1.2	Poškození buněčné membrány	484
16.1.3	Inhibice syntézy kyseliny tetrahydrolistové.	485
16.1.4	Interference s bakteriální DNA	490
16.1.5	Inhibice syntézy RNA.	493
16.1.6	Inhibice bakteriální proteosyntézy	494
16.1.7	Léčiva proti tuberkulóze	503
16.1.8	Léčiva proti lepre	508
16.2	Antimykotika	509
16.2.1	Látky vytvářející póry: polyenová antibiotika	511
16.2.2	Inhibitory syntézy ergosterolu.	512
16.2.3	Zásah do funkcí buněčného jádra	514
16.3	Léčiva proti protozoárním infekcím	517
16.3.1	Léčiva proti bičíkovcům	517
16.3.2	Léčiva proti amébózám	518
16.3.3	Léčiva proti infekcím vyvolaným plazmodii (proti malárii)	518
16.3.4	Léčiva proti toxoplazmóze (<i>Toxoplasma gondii</i>).	522
16.3.5	Léčiva proti infekci vyvolané <i>Pneumocystis carinii</i>	523
16.4	Terapie helmintóz	524
16.4.1	Terapie střevních helmintóz.	524
16.4.2	Terapie systémových infekcí	525

16.5	Léčiva používaná proti virovým infekcím	526
16.5.1	Léčiva proti herpetickým virům.	528
16.5.2	Léčiva proti HIV	531
16.5.3	Léčiva proti chřipkovým virům	533
16.5.4	Další léčiva proti virům	535
17	Cytostatika.	539
17.1	Poškození DNA.	540
17.1.1	Kovalentní vazba na DNA	540
17.1.2	Látky vyvolávající interkalaci.	543
17.1.3	Inhibice topoizomerázy	543
17.2	Zásah do syntézy DNA	544
17.2.1	Inhibice syntézy stavebních jednotek DNA.	544
17.2.2	Vpravení falešných stavebních jednotek do DNA	545
17.3	Interference s mikrotubuly mitotického vřeténka	546
17.4	Další mechanismy účinku	547
17.5	Ovlivnění regulačních mechanismů organismu	548
17.6	Hodnocení farmakoterapie nádorových onemocnění	549
18	Farmakologické ovlivnění imunitního systému	553
18.1	Inhibice imunitních reakcí	553
18.2	Stimulace imunitních reakcí	556
19	Dermatologika.	559
19.1	Úvodní poznámky	559
19.2	Účinné látky	559
20	Dezinfekční prostředky (antiseptika)	565
20.1	Deriváty fenolu	565
20.2	Alkoholy, aldehydy.	567
20.3	Oxidační prostředky	567
20.4	Halogeny	568
20.5	Detergencia (invertní mýdla).	569
20.6	Soli těžkých kovů.	570
20.7	Deriváty akridinu a chinolinu	570
20.8	Kombinace	570
21	Insekticidy	571
21.1	Chlorované uhlovodíky.	571
21.2	Pyretriny	573

21.3	Estery kyseliny fosforečné	573
22	Otravy	577
22.1	Úvodní poznámky	577
22.1.1	Podobory toxikologie	577
22.1.2	Obecně platná pravidla pro léčení akutních otrav	578
22.2	Plyny	580
22.3	Jedy vytvářející methemoglobin	584
22.4	Kovy a sloučeniny kovů	584
22.4.1	Antidota	585
22.4.2	Vybrané otravy kovů	587
22.5	Kyseliny a zásady	591
22.5.1	Nespecifické účinky kyselin	591
22.5.2	Specifické účinky kyselin	591
22.5.3	Louhy	593
22.6	Organická rozpouštědla	593
22.7	Chlorované aromatické sloučeniny	595
22.8	Sloučeniny bipyridinia	597
22.9	Etanol a metanol	598
22.10	Omamné a psychotropní látky	603
22.10.1	Euforika	603
22.10.2	Psychotomimetika	605
22.11	Tabák	607
22.12	Živočišné jedy a mykotoxiny	611
22.13	Rentgenové kontrastní látky	612
22.14	Karcinogeny	615
23	Teratogenní účinky léčiv	617
	Základní chemické struktury	619
	Historický přehled	621
	Seznam použité literatury	627
	Seznam zkratk	655
	Rejstřík	657

1 Obecné zákonitosti

- 1.1 Definice a úkoly farmakologie ... 19
- 1.2 Mechanizmy účinků ... 20
- 1.3 Receptory ... 20
- 1.4 Agonisté a antagonisté ... 26
- 1.5 Vztahy mezi strukturou a účinkem ... 29
- 1.6 Křivka vztahu mezi dávkou a účinkem ... 30
- 1.7 Adice a potencování ... 33
- 1.8 Biologická variabilita ... 34
- 1.9 Farmakokinetika ... 35
- 1.10 Zavádění nových léčiv a hodnocení zavedených léčiv ... 61
- 1.11 Placebová terapie ... 67
- 1.12 Homeopatické přípravky ... 68
- 1.13 Nežádoucí a vedlejší účinky léčiv ... 70
- 1.14 Důležitá léčiva ... 75

1.1 Definice a úkoly farmakologie

Farmakologii lze podle zvoleného hlediska definovat široce, anebo úzce. Vyčerpávající **definice** by mohla znít asi takto: „Farmakologie je nauka o účincích látek na živé objekty.“ Otázku kvality účinků – zda jsou léčebné, anebo škodlivé – ponechává tato definice otevřenou. Podle této definice pojem farmakon (farmakum) zahrnuje jak léčivo, tak i jed. Často se však mezi farmakon a léčivo klade rovnítko a pak by definice mohla znít: „Farmakologie je nauka o léčivech.“ Světová zdravotnická organizace definuje pojem farmakon, jemuž odpovídá anglické „drug“, takto: „*A drug is any substance or product that is used or intended to be used to modify or explore physiological systems or pathological states for the benefit of the recipient.*“ Tak se k léčivům počítají i látky používané k diagnostickým účelům.

Léčivo (účinná látka) se pacientovi podává buď vnitřně, např. ve formě tablety, anebo zevně, např. jako složka masti. Forma, ve které se léčivo podává, se jmenuje léková forma. Pojem **lék** označuje léčivo v určité lékové formě.

Úkoly farmakologie jsou:

- charakterizovat účinky látek na organismus a posoudit vhodnost látek k terapeutickým účelům,
- odhalit mechanismus účinku látek, a to v neposlední řadě v naději, že to pomůže cíleně vyvinout účinnější a bezpečnější léčiva,
- analyzovat osud podaných látek v organismu.

Farmakologický výzkum. Farmakologii necharakterizuje používání určité speciální metodiky. Používají se takové postupy, které jsou pro vyjasnění určité otázky vhodné. Moderní experimentální farmakologie tak pracuje metodikami velkého množství různých oborů (např. fyziologie, biochemie, radiochemie, biofyziky, mikrobiologie, imunologie, histologie, molekulární biologie), aniž sama nějaké specificky farmakologické metodiky vyvinula anebo aniž by je chtěla vyvinout! Soudíme spíše, že farmakologii lze charakterizovat vlastně jen záměrem položených otázek: Zkoumáme kde, jak a proč látka působí, tak abychom případně byli schopni získat nové léčivo anebo vysvětlit mechanismus účinku léčiva. Farmakologický výzkum neshromažďuje poznatky samoučelně, nýbrž s cílem **pomoci lidem a zvířatům**.

Neexistuje zásadní rozdíl v myšlenkových pochodech a metodikách, používaných farmakologickým výzkumem a používaných výzkumem toxikologickým. Naopak mezi oběma těmito oblastmi je přechod plynulý. To plyne nutně již z toho, že vlastně **každé léčivo se může stát jedem**, stačí jen podat dostatečně vysokou dávku (Paracelsus: „Dosis sola facit venenum“).

Jakmile se objeví nová látka, která by případně mohla mít léčebný význam, zaměstnává se jí nejdříve „**deskriptivní farmakologie**“; ta sleduje a popisuje, jaké jsou účinky látky. „**Deskriptivní toxikolo-**

2 Vegetativní nervový systém

- 2.1 Úvodní fyziologické poznámky ... 79
- 2.2 Ovlivnění parasympatiku ... 82
- 2.3 Ovlivnění sympatiku ... 93
- 2.4 Ovlivnění přenosu v gangliích ... 119

2.1 Úvodní fyziologické poznámky

Vegetativní nebo také **autonomní nervový systém** má centrální a periferní oddíl. *Centrální oddíl* je lokalizován v míše a v mozkovém kmeni; ovlivnit jej farmakologicky se dosud daří jen omezeně. Eferentní složka *periferního oddílu* však získala značný význam pro experimentální farmakologii i pro terapii.

Anatomické uspořádání periferního vegetativního systému schematicky znázorňuje obrázek 2.1. Zvláštností vegetativního nervového systému je, že všechna nervová vlákna, vystupující z centrálního nervového systému (CNS) jsou ještě alespoň jednou přepojena na další neuron (na postgangliový neu-

ron). *Sympatická* pregangliová nervová vlákna opouštějí CNS výhradně v míšních segmentech Th₁–L₃. *Parasympatická* vlákna naproti tomu vycházejí společně se čtyřmi hlavovými nervy, n. oculomotorius, n. facialis (chorda tympani), n. glossopharyngeus a zejména n. vagus. Speciálně orgány malé pánve zásobí parasympatickými vlákny nn. sacrales, vystupující ze sakrální míchy (obr. 2.1).

Box 2.1

Regulace funkcí vegetativních orgánů

Vegetativní orgány vyžadují stálou regulaci, aby jejich funkce vždy odpovídala celkovým potřebám organismu. Tato regulace může být nervová a humorální. Většinu vegetativních nervových orgánů (hladké svaly, srdce, žlázy) funkčně řídí vegetativní (autonomní) nervový systém, jehož obě funkční složky **parasympatikus** a **sympatikus** obvykle mívají na funkci orgánu protichůdný vliv. Tato nervově zprostředkovaná regulace podléhá dalším modulujícím vlivům hormonů a lokálních hormonů, čímž se dosahuje citlivého přizpůsobení okamžitým požadavkům.

Obr. 2.1 Struktura periferní části vegetativního nervového systému

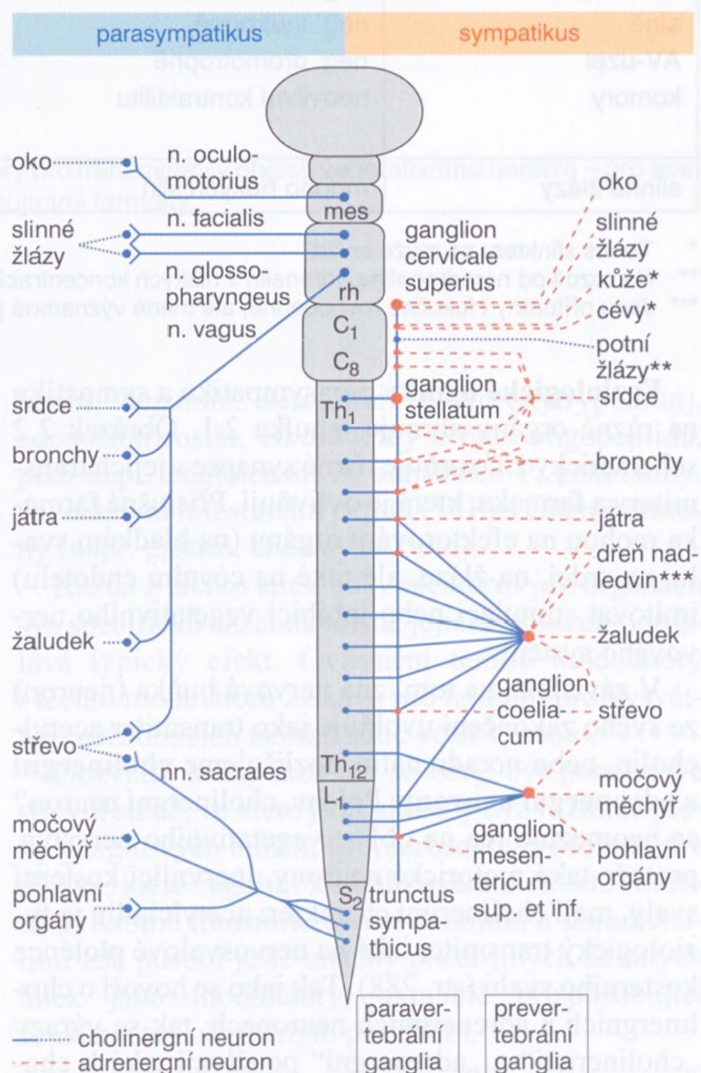
plné čáry: pregangliová vlákna
čárkovaně: postgangliová vlákna
mes: mezencefalon
rh: rhombencefalon

* Postgangliová sympatická vlákna do kůže a cév vycházejí v závislosti na lokalizaci inervované partie z příslušného oddílu truncus sympaticus: inervace je segmentová.

** Potní žlázy mají inervaci sympatickou, postgangliová vlákna však jako transmitter uvolňují acetylcholin.

*** Buňka dřeně nadledvin odpovídá buňce druhého neuronu (buňce vegetativního ganglia).

Obrázek znázorňuje část postgangliových adrenergních vláken s paravertebrálně uloženými gangliovými buňkami.



3 Jiné transmittery a mediátory

- 3.1 Histamin ... 121
- 3.2 Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) ... 129
- 3.3 Peptidy ... 134

3.1 Histamin

Přehled

Histaminový systém

Histamin

- Ze žírných buněk: ► uvolňuje se při alergických reakcích a aktivaci H_1 -receptorů, vyvolává vazodilataci, zvýšení cévní permeability a bronchokonstrikci.
- Z enterochromafiniformních buněk žaludku: ► aktivací H_2 -receptorů stimuluje sekreci kyseliny solné parietálními buňkami žaludeční sliznice.
- Z nervových buněk centrálního nerstva: ► aktivací H_3 -receptorů působí jako neurotransmiter.

„Stabilizátory mastocytů“

- Kromoglykát a nedokromil: inhibují uvolňování histaminu ze žírných buněk, proto:
- jsou použitelné k profylaxi alergických onemocnění.

H_1 -antihistaminika

- Látky první generace (např. difenhydramin, meklozin) blokují kromě H_1 -receptorů i jiná specifická vazebná místa, takže ► se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, např. cholinolytické, antiemetické a sedativní. Ty se někdy mohou využít jako účinky žádané.
- Látky druhé generace (např. cetirizin, loratidin) působí specificky na H_1 -receptory a po perorálním podání nepronikají do CNS.
- Indikace H_1 -antihistaminik: při alergických reakcích se podávají celkově nebo lokálně.

H_2 -antihistaminika

- Látky této skupiny (např. ranitidin) specifickou blokadou H_2 -receptorů krycích buněk žaludeční sliznice inhibují sekreci kyseliny solné.
- Jsou indikovány při všech onemocněních vyvolaných hyperaciditou.

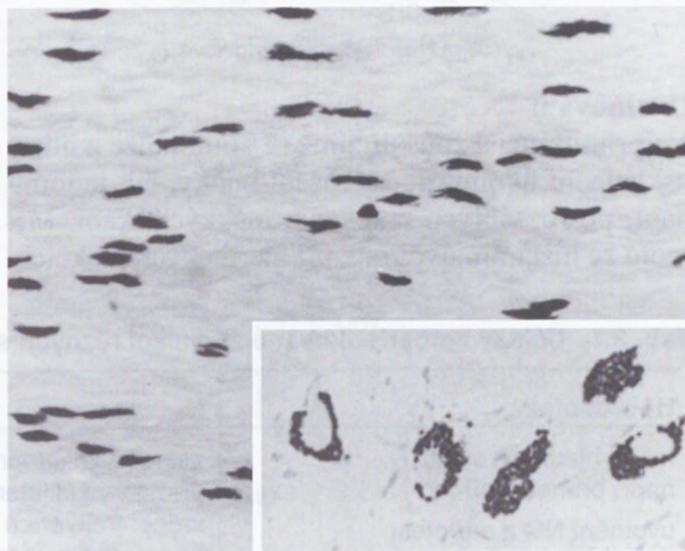
Základní údaje

Výskyt histaminu

Histamin je v přírodě velmi rozšířen. Vyskytuje se v houbách a rostlinách (např. v *Claviceps purpurea* [synonymum: *Secale cornutum*, námel] a v chlupech kopřivy) i v živočišné říši. Vyskytuje se např. v sekretu bodavého hmyzu. Savčí tkáně obsahují rozdílná množství histaminu a výskyt i rozdělení v jednotlivých tkáních se liší v závislosti na živočišném druhu.

U člověka obsahují nejvyšší koncentrace histaminu (asi 0,01 mg na 1 g tkáně) plíce, kůže a trávicí ústrojí. Tento biogenní amin je uložen v biologicky neaktivní formě v **žírných buňkách ve tkáních a v krvi**; tyto buňky mimoto obsahují velká množství heparinu (obr. 3.1). Při reakci antigen-antilátka se histamin a jiné vazoaktivní látky ze žírných buněk vyplavují.

V žaludeční sliznici se histamin vyskytuje v tzv. „enterochromaffin-like“ buňkách, označovaných také jako histaminocyty. Tyto buňky zřejmě



Obr. 3.1 Žírné buňky v pojivu. Větší obrázek: preparát mezenteria potkana barvený alcianovou modří při pH 1. Tímto způsobem se dají na základě obsahu heparinu specificky znázornit žírné buňky. Zvětšení 540×. Menší obrázek: žírné buňky v řezu potkaní dermis. Vidíme zásobní granula, nahromaděná kolem neobarveného jádra. Barvení jako výše, zvětšení 800×. (Snímky z Anatomického ústavu Univerzity v Kielu.)

4 Hladké svaly

- 4.1 Úvodní fyziologické poznámky ... 137
- 4.2 Vazodilatancia ... 138
- 4.3 Spazmolytika ... 151
- 4.4 Látky stimulující hladký sval ... 152
- 4.5 Terapeutická hlediska ... 157

4.1 Úvodní fyziologické poznámky

Za tonus a motilitu bronchů, žaludku a střev, vývodních močových cest, cév, uteru, oka, chánovodů atd. odpovídají buňky hladkých svalů. V závislosti na lokalizaci a funkčních požadavcích kontrakce probíhá pomalu anebo rychle, regulace aktivity se děje humorně, anebo nervově (box 4.1). Základní princip aktivace aktomyozinu je však jednotný.

Box 4.1

Variabilita hladké svaloviny

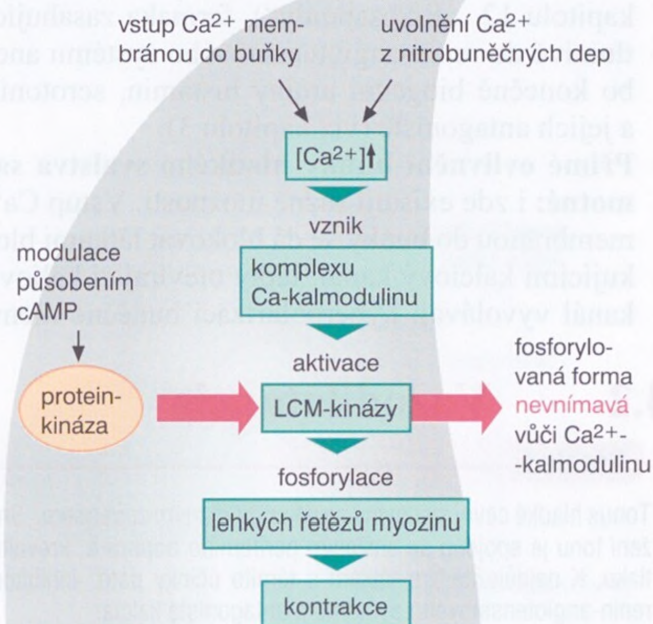
Hladké svalstvo různého původu a různých živočišných druhů se funkčně může značně lišit. Již samotný pochod stimulace může mít za podklad pohyby rozdílných iontů: Převážnou depolarizaci vyvolávají proměnným podílem pohyby iontů Na^+ , Ca^{2+} a Cl^- . Mimoto podléhá hladké svalstvo určitých orgánů — jako např. uteru — výrazné hormonální kontrole.

Diferenciace hladké svaloviny jde tak daleko, že ani cévní svalovinu nelze považovat za jednotnou skupinu. Svalovina arterií rozdílné lokalizace se svými vlastnostmi liší; ještě jinak se chová svalovina vén. Tato skutečnost ztěžuje zobecnění nálezů, získaných na určitém orgánu s hladkým svalstvem. Naproti tomu dává naději na možnost specifického medikamentózního ovlivnění.

Kontrakční mechanismus buňky hladkého svalu (obr. 4.1). Aktivitu kontraktilních vláken ovlivňuje rozhodujícím způsobem intracelulární koncentrace kalciových iontů. Extracelulární koncentrace Ca^{2+} leží v rozsahu 10^{-3} mol/l, a je tedy $10\,000\times$ vyšší než koncentrace Ca^{2+} v cytosolu buňky za klidového stavu (10^{-7} mol/l). Předpokladem pro udržení tohoto gradientu je nízká permeabilita buněčné membrány pro ionty. Fosfolipidová dvojvrstva je pro Ca^{2+} nepropustná. Buňka dovoluje „kontrolovaný“ vstup Ca^{2+} prostřednictvím speciálních proteinů kalciových kanálů. Vstup kalcia vyvolá kontrakci buňky hladkého svalu. Ca^{2+} se může uvolnit i z intracelulárních zásobních míst, např. ze sarkoplazmatického retikula anebo z vazebných míst na buněčné membráně.

Následkem zvýšené koncentrace Ca^{2+} se vytvářejí komplexy Ca-kalmodulinu. Kalmodulin je protein o molekulové hmotnosti 17 kDa, který obsahuje čtyři vazebná místa pro Ca^{2+} a je strukturou příbuzný troponinu. Ten se využívá jako senzor kalcia k aktivaci kontraktilních vláken v příčně pruhovaném svalu.

Ca-kalmodulinové komplexy aktivují v hladké svalovině kinázu lehkého řetězce myozinu („LCMK, light-chain-myosin-kinase“). Tento enzym přenáší



Obr. 4.1 Od zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} až po kontrakci buňky hladkého svalu. Po zvýšení koncentrace Ca^{2+} v cytosolu se vytvářejí komplexy Ca-kalmodulinu; ty aktivují kinázu lehkého řetězce myozinu (LCM = [light-chain-myosin]-kinázu), která způsobí kontrakci. Fosforylací však LCM-kináza ztrácí schopnost reaktivity na kalmodulin; LCM-kinázu fosforyluje protein-kináza, jejíž aktivita závisí na cAMP. Působením cAMP (cGMP) se snižuje reaktivita LCM-kinázy svalové buňky a snižuje se síla kontrakce, respektive snižuje se tonus.

5 Srdce

- 5.1 Látky s pozitivně inotropním účinkem ... 171
- 5.2 Antiarytmika ... 183
- 5.3 Antianginóza ... 194
- 5.4 Terapeutická hlediska ... 202

5.1 Látky s pozitivně inotropním účinkem

Základní údaje

Fyziologická regulace síly kontrakce. Vývoj napětí, respektive zkrácení kontraktilních proteinů závisí na aktuální koncentraci kalciových iontů v blízkosti aktomyozinového systému a na aktuální citlivosti systému vůči Ca^{2+} . Prahová hodnota koncentrace kalciových iontů pro aktivaci tohoto systému je zhruba 3×10^{-7} mol/l. Čím výše je tato hodnota při systole překročena, tím vyšší je ve fyziologických hranicích síla kontrakce. Relaxace (ochabnutí) předpokládá, že se koncentrace Ca^{2+} opět sníží pod prahovou hodnotu. Celý tento kontrakční cyklus je vyvolán elektrickým podrážděním, akčním potenciálem.

Význam kalcia pro sílu kontrakce se zrcadlí v morfologické stavbě svaloviny komor. Upozorníme na široké T-tubuly, které ve výši každého jednotlivého sarkomeru obkružují myofibrily a tím vytvářejí bezprostřední kontakt s extracelulárním prostorem s vysokou koncentrací Ca^{2+} (obr. 5.1).

Účinky farmak. Zvýšení kontrakční síly by v podstatě bylo možno dosáhnout dvěma způsoby:

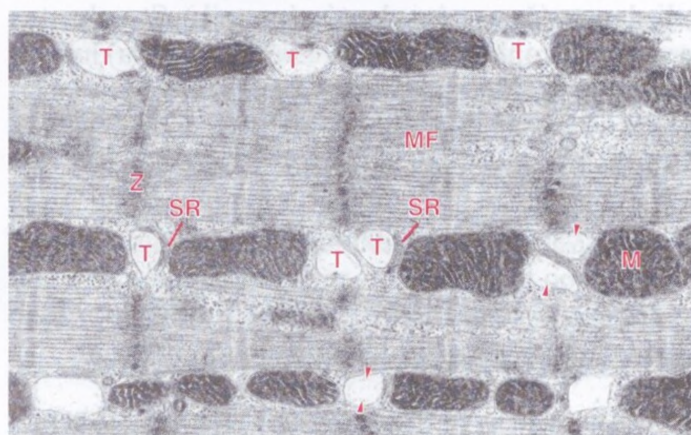
- zvýšením intracelulární koncentrace Ca^{2+} v systole a
- zvýšením vnímavosti kontraktilních proteinů vůči Ca^{2+} .

Zdá se, že všechna t. č. dostupná farmaka s pozitivně inotropním účinkem působí **zvýšením koncentrace Ca^{2+} v systole**. Jde o tyto látky:

- srdeční glykosidy,
- katecholaminy,
- inhibitory fosfodiesterázy.

Nedostatečná síla kontrakce myokardu představuje jedno z nejčastějších onemocnění starších a starších lidí. Neléčená srdeční insuficience ve většině případů končí smrtí během několika málo let. Moderní terapie srdeční insuficience se neomezuje na

pozitivní ovlivnění síly srdečního svalu, nýbrž přihlíží k integraci srdeční pumpy do celého oběhového systému, k elektrolytovému prostředí a k neurohumorální regulaci celého systému. Rozšíření terapeutických možností (viz str. 203) prognózu srdeční insuficience podstatně zlepšilo.



Obr. 5.1 Část buňky myokardu. Myofibrily (MF) jsou zachyceny na podélném řezu, proto jsou příčně zachyceny transverzální tubuly (T-tubuly = T), které cirkulárně obkružují myofibrily zhruba ve výši linií Z (Z). Upozorňujeme na široké lumen T-tubulů (extracelulární prostor). Hroty šipek ukazují na lamina externa (bazální membránu), která se rozprostírá s povrchu buňky myokardu až do nitra T-tubulů. Sarkoplazmatické retikulum (SR) je vytvořeno jen slabě. M = mitochondrie. (Preparát pravé komory morčecího srdce, zvětšení 18 000 $\times$, snímek z Anatomického ústavu Univerzity v Kielu.)

6 Krev

- 6.1 Terapie anémií ... 209
- 6.2 Ovlivnění krevní srážlivosti ... 215
- 6.3 Fibrinolýza ... 223
- 6.4 Inhibitory agregace trombocytů ... 226
- 6.5 Zlepšení mikrocirkulace ... 229
- 6.6 Náhražky plazmy (expandery) ... 230
- 6.7 Terapie hyperlipoproteinemií ... 233

6.1 Terapie anémií

Přehled

Anémie z nedostatku železa. Přívod železa má význam pouze při negativní bilanci železa (při nedostatečné nabídce nebo při zvýšených ztrátách), nemá význam při poruchách využití železa. K substituci většinou dostačuje perorální podávání přípravku dvojmocného železa (možné nežádoucí účinky jsou trávicí obtíže). Vzácně je nutný parenterální přívod, pak podáváme komplexně vázané trojmocné železo (pozor na předávkování).

Perniciózní anémie. Je vyvolána nedostatkem vitamínu B₁₂, který se vyvine následkem atrofie žaludeční sliznice (nedostatek „vnitř-

ního faktoru“, „intrinsic factor“). Terapie: parenterální přívod kyanokobalaminu nebo hydroxycobalaminu.

Anémie z nedostatku kyseliny listové. Dá se zlepšit (perorálním) přívodem kyseliny listové.

Renální anémie. Příčinou je onemocnění ledvin s nedostatkem erythropoetinu, hormonu stimulujícího erytropoézu. Terapie: parenterální substituce erythropoetinem připraveným genovou technologií.

6.1.1 Anémie vyvolané nedostatkem železa

Příčiny. Anémie z nedostatku železa může vzniknout z různých příčin:

– jako **bilanční problém**:

- (a) při zvýšených ztrátách železa krvácením (např. menoragiami) nebo při zvýšené spotřebě v průběhu gravidity,
- (b) při snížené nabídce železa, např. při chybné dietě, při hypaciditě s nedostatečným zpracováním potravy (železo hemu zůstává nedostupné), při chronických střevních onemocněních,

– jako **problém schopnosti železo využít**: erythropoetické buňky přijímají nedostatečné množství železa, ačkoliv je ho v organismu přítomno dostatek. Taková situace vzniká při chronických zánětech, při neoplastických onemocněních, při ledvinových onemocněních pro nedostatek erythropoetinu.

Sloučeniny železa

► **Mechanismus účinku.** Pro rozdílné lokální účinky a rozdílnou resorbovatelnost je nutno rozlišovat mezi **solemi železa dvojmocného (ferosloučenina-**

mi) a **trojmocného (ferisloučeninami)**. Fe³⁺-sloučeniny mají adstringentní účinky a ve vyšších koncentracích působí leptavě. Ze střevní sliznice se nemohou resorbovat. Soli trojmocného železa proto pro perorální terapii nedostatku železa nemají význam. Soli dvojmocného železa sice tyto lokální účinky mají také (viz níže), ale v menší míře.

Účinek **perorálního přívodu železa** při anémii z nedostatku železa se vyvíjí takto: za několik dní po zahájení terapie začne stoupat počet retikulocytů a obsah hemoglobinu. Zatímco počet retikulocytů i při dalším přívodu železa opět klesá, stoupá obsah hemoglobinu, až dosáhne normálních hodnot. Jestliže perorální přívod železa zůstává neúčinný, je třeba uvážit parenterální terapii železem.

Parenterální terapie železem se dnes provádí vždycky komplexními sloučeninami trojmocného železa a je obtížná, protože schopnost plazmy vázat železo je velice omezená: jeden litr plazmy může vázat jen 3–4 mg železa (což u dospělého člověka odpovídá maximálně 20 mg železa celkem). Komplexně vázané železo, injikované v nadbytku, se především přijme do fagocytárního systému; z tohoto

7 Ledviny

- 7.1 Základní údaje o tvorbě moči ... 241
- 7.2 Diuretika ... 247
- 7.3 Adiuretin (ADH, vazopresin) ... 257

7.1 Základní údaje o tvorbě moči

Ledviny, jejich funkci a ovlivnění je třeba farmakologicky hodnotit ze tří hledisek:

- jako **vylučovací orgán** farmak a jejich metabolitů, tedy z hlediska farmakokinetického,
- jako cílové místo účinku farmak, která ovlivněním renální funkce zasahují do **vodního a elektrolytového hospodářství**,

- jako cílové místo účinku farmak, používaných bezprostředně pro **terapii renálních onemocnění**.

Se zřetelem k těmto hlediskům krátce pojednáme o zásadách tvorby moči.

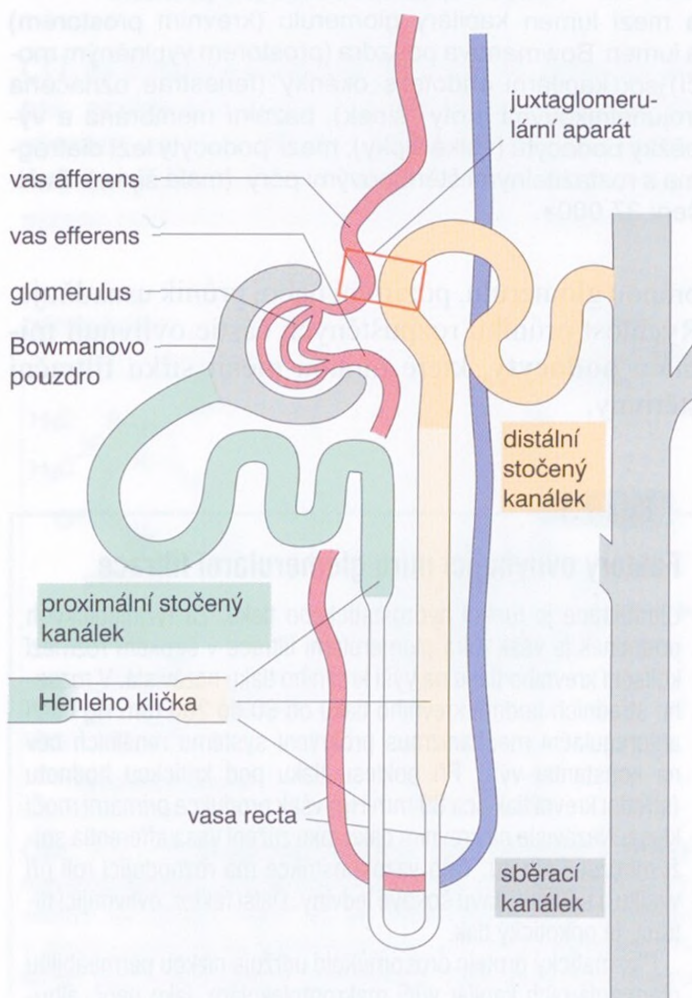
7.1.1 Úseky nefronu

Nefron, základní funkční jednotka ledviny, se dělí na tyto úseky (obr. 7.1):

- kapiláry glomerulu s filtrační funkcí,
- epitel proximálního tubulu,
- Henleho klička s protiproudovým koncentračním mechanismem,
- epitel distálního tubulu,
- systém sběracích kanálků.

Glomerulus

Přívodná arteriola, vas afferens, se uvnitř Bowmanova pouzdra větví na asi 30 kapilárních smyček, glomerulus. Glomerulus a Bowmanovo pouzdro tvoří malpighické tělísko (viz také obr 7.8, str. 246). Endotel glomerulárních kapilár má velká okénka (fenestrae), za nimiž je krevní prostor od prostoru močového systému oddělen pouze **bazální membránou** (obr. 7.2). Tato bazální membrána představuje **molekulární síto**: čím je molekula větší, tím obtížněji bazální membránou proniká. Jako horní hranice se udává molekulová hmotnost 70 kDa. Také tvar molekul ovšem rozhoduje o jejich schopnosti průniku bazální membránou: kulovitý tvar usnadňuje průnik, vláknitý tvar jej při srovnatelné molekulové hmotnosti ztěžuje. K tomu ještě přistupuje, že schopnost průniku větších molekul ovlivňuje i elektrický náboj: negativní náboj ztěžuje průnik bazální mem-



Obr. 7.1 Oddíly nefronu

8 Elektrolyty

- 8.1 Kalium ... 259
- 8.2 Magnezium ... 261
- 8.3 Kalcium ... 262
- 8.4 Terapeutická hlediska ... 265

Přehled

Ionty **kalia** jsou rozděleny mezi extracelulární prostor (včetně krevní plazmy) a intracelulární prostor asymetricky; extracelulární koncentrace K^+ dosahují 4–5 mmol/l, intracelulární 120–140 mmol/l. Protože intracelulární prostor je podstatně větší než extracelulární, je více než 95 % kalia v organismu obsaženo v buňkách. Koncentrace K^+ v plazmě smí kolísat jen ve velmi úzkém rozsahu, jinak vznikají poruchy srdeční činnosti. Při **hyperkalemii** je často dialýza vhodnější než medikamentózní terapie (infuze kalciových iontů, podání inzulinu s glukózou anebo podání kationtových iontoměničů).

Při **hypokalemii** se substitučně podává kalium, většinou perorálně, někdy parenterálně.

Ionty **magnezia** jsou nezbytné pro průběh dějů při podráždění buněk pro četné biochemické reakce. Fyziologická koncentrace v plazmě je zhruba 1 mmol/l.

Při **prokázaných stavech nedostatku Mg^{2+}** je možná substituce sloučeninami magnezia.

Hypermagnezemie vyvolaná i.v. podáním solí magnezia může působit příznivě při eklampsii a při některých dalších stavech.

Ionty **kalcia**. Koncentrace Ca^{2+} v plazmě by se měla pohybovat mezi 2,0 a 2,6 mmol/l, z toho je však méně než polovina ve volně rozpustěné formě. Ca^{2+} obsažené v buňkách je téměř kompletně vázáno, koncentrace volného intracelulárního Ca^{2+} se za klidového stavu buňky pohybuje mezi 0,0001 a 0,001 mmol/l. Kalciové ionty jsou životně důležité pro procesy podráždění a jako intracelulární messengery. Koncentrace Ca^{2+} v plazmě se musí udržovat konstantní a podléhá komplexním regulacím, přičemž kosti figurují jako velice rozsáhlé depo kalcia.

Při **hyperkacemii** je možné použít infuzi fyziologického roztoku chloridu sodného, kličkové diuretikum (např. furosemid) plus 0,9% NaCl, kalcitonin, některý difosfonát (např. klodronát), některý glukokortikoid (např. prednisolon) ve vyšších dávkách.

Při **hypokalcemii** se mohou perorálně anebo parenterálně podávat soli kalcia.

V této kapitole se budeme zabývat farmakologickým významem některých elektrolytů. Přitom se můžeme omezit na kalium, magnezium a kalcium. Ostatní ionty, které jsou v tělních tekutinách obsaženy ve

značné koncentraci (jako např. ionty natria nebo chloridové ionty), lze těžko použít jako farmaka anebo za farmaka označit.

8.1 Kalium

Hyperkalemie

Příčiny. Po perorálním přívodu kaliových solí se hladina kalia v plazmě navzdory dobré resorpci téměř nezvýší. To je dáno rychlým rozdělením kalia do tkání a rychlým vyloučením kalia ledvinami. Hyperkalemie se ovšem může vyvinout při hemolýze po rozsáhlém zhmoždění tkání anebo po podání depolarizujících myorelaxancií, diuretik šetřících K^+ , inhibitorů ACE, po parenterálním přívodu solí kalia a dále při insuficienci ledvin také po perorálním přívodu kalia.

Příznaky hyperkalemie jsou **svalová slabost**, případně **parestzie**, **poruchy dýchání**, především však **poruchy srdečních funkcí**, např. poruchy vedení,

zhoršení kontrakcí. Následky hyperkalemie se dají poznat na EKG (obr. 8.1), jsou částečně podobné jako po podráždění vagu nebo po podání acetylcholinu.

Terapie. Přestože jsou podobné zesílenému účinku parasympatiku, nedají se příznaky intoxikace kaliem odstranit atropinem. Často nejlepší způsob terapie představuje **hemodialýza**. Medikamentózně je možné kompenzovat hyperkalemii **infuzí iontů kalcia**. V určitém rozsahu je totiž pro vyvážené srdeční funkce méně významný absolutní obsah kaliových iontů v séru a rozhodující je vzájemný poměr koncentrací iontů kalia a kalcia. Mimoto lze **infuzí glukózy s inzulinem** nejen zvýšit tvorbu glykogenu, nýbrž současně s tím i zvýšit přestup kalia do buněčného nitra. Je však nebezpečí zvýšené retence vody.

9 Léčiva trávicího ústrojí

- 9.1 Ovlivnění žaludeční sliznice ... 269
- 9.2 Ovlivnění funkce střeva ... 275
- 9.3 Terapeutická hlediska ... 281

9.1 Ovlivnění žaludeční sliznice

Přehled

Ochrana sliznice žaludku a duodena

Sukralfát ► chrání epitel střevní sliznice před vysokou koncentrací H^+ v žaludeční šťávě při defektním hlenovém povlaku (nad ulceracemi).

Misoprostol ► stimuluje produkci hlenu (a inhibuje produkci kyseliny).

Antacida

Hydroxid hlinitý ► a hydroxid hořečnatý jakožto bazické látky snižují koncentraci H^+ . Kombinace obou hydroxidů a jejich komplexní sloučenina magaldrát ► se používají při přechodných a lehkých případech hyperacidity.

Inhibice tvorby kyseliny solné

H_2 -antihistaminika, např. cimetidin, ranitidin a další analogy ► snižují závisle na dávce produkci kyseliny solné.

Omeprazol a jeho analogy ► specificky inhibují protonovou pumpu krycích buněk.

Eradikace *Helicobacter pylori*

Osídlení žaludeční sliznice *Helicobacter pylori* se v průběhu jediného týdne dá s velkou pravděpodobností ukončit kombinovanou terapií dvěma antibiotiky (amoxicilinem a klaritromycinem) a jedním inhibitorem protonové pumpy (omeprazolem).

Za normálních okolností je sliznice žaludku a proximální části duodena před poškozením agresivní kyseliny solné chráněna, dokud je vrstva epitelu intaktní a dokud se v dostatečné míře secernuje hlen. Jestliže se rovnováha mezi ochranou hlenem a agresivitou kyseliny posune v neprospěch protektivních faktorů, může být terapeuticky účelné, protektivní faktory podpořit.

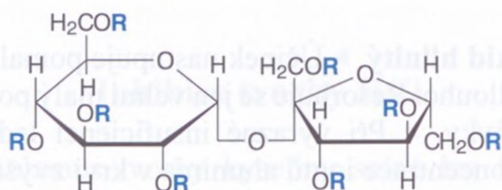
Dříve, než lékař předepíše lék, měl by však zjistit, zda by příčina stávajícího onemocnění nemohla spočívat v chování nebo návycích pacienta: nadměrné požívání kávy (produkty pražení dráždí žaludeční sliznici), nadměrné požívání koncentrovaných alko-

holických nápojů, kouření, příliš silné koření (paprika, pepř, hořčice atd.), hektická činnost. Teprve když se lékaři nepodaří chování pacienta změnit – což je bohužel pravděpodobné – je možné zkusit protektivně působící farmaka.

Častá příčina gastritidy a především ulcerací žaludku a dvanáctníku, ale také MALT-lymfomu, je osídlení žaludeční sliznice mikroby *Helicobacter pylori*. Jestliže u pacienta takové chronické osídlení zjistíme, představuje zničení tohoto mikrobu základní podmínku trvalého vyléčení. O dnes používané a velice účinné terapii pojednáváme v oddíle „Terapeutická hlediska“ na str. 285.

9.1.1 Ochrana žaludeční sliznice

Sukralfát je bázeická hlinitá sůl sulfátované sacharózy.



R = $SO_3(Al_2(OH)_5)$
sukralfát

Sukralfát vytváří nad slizničními defekty žaludku a duodena umělou ochrannou vrstvu. Po perorálním podání se v kyselém prostředí žaludku jednotlivé molekuly sukralfátu mezi sebou síťovitě spojí a vytvoří pastu, která se uloží na dně slizničních lézí a zůstane na nich po několik hodin lpět. Vodíkové ionty, které pronikají do této vrstvy, se účinkem hydroxidových iontů neutralizují; pepsin, trypsin a žlučové kyseliny se adsorbují.

► Ionty aluminia, které se v průběhu neutralizačních reakcí uvolňují, působí adstringentně a mohou jako nežádoucí účinek vyvolat **obstipaci**. Jinak se sukralfát snáší dobře; jen

10 Motorický systém

- 10.1 Látky ovlivňující kosterní svalstvo ... 287
- 10.2 Myotonolytika (centrální myorelaxancia) ... 295
- 10.3 Antiparkinsonika ... 297

10.1 Látky ovlivňující kosterní svalstvo

Přehled

Na přenosu impulzu ze zakončení motorického nervu na kosterní sval se podílí *systém acetylcholinu* (syntéza, ukládání, uvolňování, inaktivace) a *iontový kanál řízený ligandem* s cholinergními receptory nikotinového typu. Depolarizace nervosvalové ploténky acetylcholinem otevře v okolí nervosvalové ploténky natriové kanály závislé na napětí a tím vzniká akční potenciál, který se dále šíří.

Myorelaxancia („periferní myorelaxancia“)

► Ovlivňují neuromuskulární přenos signálu.

► Používají se k relaxaci kosterního svalstva, zejména při celkové anestezii.

Nedepolarizující myorelaxancia

(Vedoucí látka: tubokurarin)

► Antagonisté acetylcholinu na cholinergním receptoru nervosvalové ploténky. Přirozené kurarové alkaloidy jsou dnes v praktické

medicině opuštěny, přednost se dává syntetickým látkám, např. pankuroni, vekuroni nebo atrakuriu.

Depolarizující myorelaxancia

(Vedoucí látka: suxametonium)

► Agonisté na cholinergním receptoru nervosvalové ploténky vyvolávají dlouhodobou depolarizaci; nervový impulz již nemůže vyvolat šíření se akčního potenciálu, svalové vlákno po úvodním kontrakčním cyklu zůstává relaxované.

Dantrolen

► Ovlivňuje kontraktilní aparát: inhibuje uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula a tím snižuje svalový tonus.

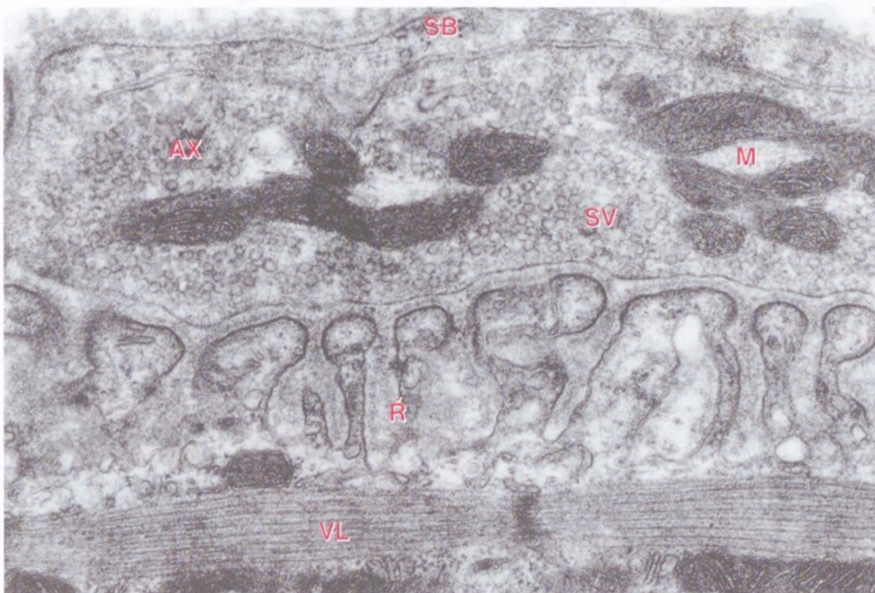
Na periferii je možné ovlivnit funkci kosterního svalstva v podstatě dvěma rozdílnými cestami:

- ovlivněním nervosvalové ploténky a tím ovlivněním **přenosu impulzu** z motorického nervu na svalové vlákno,

- změnou **kontrakční odpovědi**.

Jednoznačně v popředí z hlediska farmakologických a tím i terapeutických možností stojí ovlivnění přenosu impulzu.

10.1.1 Ovlivnění nervosvalové ploténky



Obr. 10.1 Část nervosvalové ploténky.

Zakončení axonu (AX) obsahuje četné synaptické vezikuly (SV). M = mitochondrie, SV = vlákna kosterního svalstva, R = subneuronální zřasený aparát, SB = Schwannova buňka. Preparát myší bránice, zvětšení 39 000×. (Snímek z Anatomického ústavu Univerzity v Kielu.)

11 Nociceptivní systém

- 11.1 Základní údaje o analgezii ... 303
- 11.2 Lokální anestetika ... 303
- 11.3 Opiáty/Opioidy ... 309
- 11.4 Antipyretika-analgetika a nesteroidní antiflogistika ... 324

11.1 Základní údaje o analgezii

Léčiva mohou utlumit vnímání bolesti na třech úrovních; mohou utlumit vznik impulzu, vedení impulzu a uvědomění si bolestivého impulzu (box 11.1).

Vznik impulzu se dá potlačit:

1. snížením vnímavosti „receptorů pro bolest“ podáním inhibitorů syntézy prostaglandinů,
2. potlačením procesu podráždění v nervových zakončeních podáním lokálních anestetik.

Lokální anestetika mohou potlačit i **vedení impulzu**. Také opioidy mají i lokální účinek, jímž tlumí převod impulzu na určité míšní dráhy.

Konečně **uvědomění si bolesti** ovlivňují opioidy charakteristickým způsobem tak, že „bolest již nevyvolává utrpení“. Méně specificky zasahují do procesu zpracování bolestivých impulzů také psychoaktivní látky, jako např. neuroleptika, antidepresiva, etanol, celkové anestetikum ketamin (dissociativní anestezie).

Box 11.1

Bolest je možná jen při zachovaném vědomí

Bolest je komplexní vjem, jehož podkladem mohou být poměrně jednoduché somatické pochody.

Vznik impulzu. Vyvolání bolestivého impulzu obvykle začíná aktivací „receptorů pro bolest“ (zakončení aferentních nervů bez specializovaných nervových tělísek na zakončení; perikaryon buněk leží ve spinálních gangliích). Impulzy přivedené tímto prvním neuronem do zadních míšních rohů se zde přepojí na aferentní dráhu v přední části postranních míšních provazců a vedou do mozku. Talamus, limbický systém a senzitivní kůra mozková se podílejí na zpracování a uvědomění si bolestivého impulzu.

Uvědomění si bolestivého impulzu závisí mj. na afektivní situaci postiženého. Intenzitu vnímání bolesti značně ovlivňuje okamžitá psychická situace a určují ji mj. zevní okolnosti (od všeobecné paniky v okolí postiženého až po bezesný klid na lůžku v naprosté izolaci).

Také **vedení bolestivých impulzů** podléhá modulaci v míše. Odstupující neurony *antinociceptivního systému* mohou inhibovat převádění impulzů z buňky na buňku. Významnou úlohu v antinociceptivním systému má řada transmitterů, zejména endogenní opioidy.

11.2 Lokální anestetika

Přehled

Účinky. Lokální anestetika bloádou natriových kanálů inhibují vznik a vedení akčních potenciálů. Tyto účinky jsou žádoucí v nociceptivních nervech (lokální analgezie), jsou nežádoucí v srdci (AV-blokáda, srdeční zástava) a v mozku (křeče, zástava dechu).

Aplikační cesty. Nežádoucím celkovým účinkům bráníme lokální aplikací (povrchovou, infiltrační, svodnou, míšní), přísadou vazokonstrikčních látek nebo použitím chemicky labilních lokálních anestetik.

Chemická struktura. Účinné látky mají aromatické jádro a postranní řetězec s kvarternizovatelným dusíkem: lokální anestetika v kvarternizované formě blokují natriové kanály, biologickými membránami pronikají v neionizované, hydrofobní formě.

Příklady látek:

- látky esterového typu: prokain a tetrakain,
- látky amidového typu: lidokain, artikain, bupivakain.

12 Antiuratika

12.1 Látky používané v intervalu mezi záchaty dny ... 344

12.2 Látky používané při akutním záchvatu dny ... 347

Přehled

Terapie hyperurikemie

Cílem je snížit koncentraci kyseliny močové v krvi.

Základem terapie je *dieta s nízkým obsahem purinů*. Mimoto se používá farmakoterapie léčiv se dvěma rozdílnými mechanismy působení. Tyto dvě skupiny léčiv se mohou podávat buď samostatně, anebo se mohou kombinovat.

Urikostatika: alopurinol

► Inhibují xantinoxidázu, a tím snižují tvorbu kyseliny močové.

Urikosurika: probenecid, benzbromaron

► Inhibují zpětnou resorpci kyseliny močové v renálních tubulech, a tím zvyšují vylučování kyseliny močové ledvinami.

Terapie akutního záchvatu dny

Kolchicin (alkaloid ocúnu)

► Inhibuje fagocytární aktivitu leukocytů; leukocyty již nefagocytují krystaly urátu, tím se zabrzdí další uvolňování agresivních lyzozomálních enzymů a lokální chorobný proces je tím ukončen.

Základní údaje

Kvantitativní údaje o metabolismu kyseliny močové. Kyselina močová je konečný produkt purinového metabolismu; její denní produkce je zřetelně závislá na potravě. Intermediární metabolity jejího vzniku – hypoxantin a xantin – se mohou podle potřeby opět použít při biosyntéze purinových nukleotidů (viz obr. 12.2). Koncentrace kyseliny močové v krvi se za normálních okolností pohybuje mezi 50–65 mg/l (0,3–0,4 mmol/l).

Kyselina močová přechází glomerulární filtrací do primární moči, ale téměř kompletně se v proximálním stočeném kanálku *zpětně resorbuje* (obr. 12.3). Touto cestou se tedy nevylučuje v množství, které by kvantitativně mělo nějaký význam. Transportní kapacita tohoto úseku nefronu zdaleka není vyčerpána při běžné nabídce kyseliny močové v primární moči. I větší množství – taková, jaká se vyskytují za patologických situací – se kompletně mohou zpětně resorbovat.

Distálně od úseku, v němž probíhá zpětná resorpce, se kyselina močová *aktivně secernuje* do lumen tubulu. Tento podíl se vylučuje definitivní močí a představuje denně cca 500 mg kyseliny močové, což však zároveň odpovídá maximálnímu možnému výkonu tohoto aktivního procesu. Protože se denně vytváří rovněž asi 500 mg kyseliny močové, je tento systém za normálních okolností sice v rovnováze, ale zároveň na hranici vylučovací kapacity. Již u zce-

la zdravých osob může po dietetickém zatížení produkce kyseliny močové v organismu přestoupit vylučovací kapacitu, takže koncentrace kyseliny močové v krvi se přechodně zvýší.

Příčiny hyperurikemie. Zvýšená koncentrace kyseliny močové v krvi a tím i ve tkáních může mít dvě příčiny:

1. *Zvýšený přívod, respektive tvorba kyseliny močové*
 - (a) geneticky podmíněné metabolickou abnormitou se zvýšenou produkcí kyseliny močové (asi u 15 % pacientů s primární, geneticky podmíněnou dnou),
 - (b) na základě zvýšeného rozpadu buněk, např. při generalizovaných nádorových onemocněních a při terapii cytostatiky anebo při terapii zářením, či při zániku tkání po chirurgických výkonech,
 - (c) při nadměrném přívodu potravin s obsahem nukleových kyselin.
2. *Snížené renální vylučování kyseliny močové*
 - (a) při geneticky podmíněném snížení aktivní sekrece v renálním tubulu (cca 85 % pacientů s primární, geneticky podmíněnou dnou),
 - (b) na základě inhibice eliminačního mechanismu, vyvolané farmaky kyselého charakteru, soutěžícími s kyselinou močovou o sekreční mechanismus v ledvinách, k těmto farmakům patří saluretika, některá nesteroidní antiflogistika a kyselina nikotinová,

13 Mozek

- 13.1 Hypnotika ... 349
- 13.2 Antiemetika ... 352
- 13.3 Celková anestetika ... 356
- 13.4 Antiepileptika ... 365
- 13.5 Psychofarmaka ... 371

13.1 Hypnotika

Přehled

Některé **alkoholické nápoje**, požití večer v mírné dávce, mohou působit zklidnění a navodit spánek.

Barbituráty představovaly po dobu asi pěti desetiletí nejlepší hypnotika; dnes je však nahradily benzodiazepiny – zda v každém jednotlivém případě právem, zaslouží uvážit.

Benzodiazepiny působí anxiolyticky a v přiměřeném dávkování navodí spánek. Účinek je dán zesílením účinku GABA na GABA_A-receptory. Jako hypnotika se používají takové benzodiaze-

pinové deriváty, které se po p.o. podání rychle resorbují a které se relativně rychle eliminují.

Jako vedoucí látky lze jmenovat brotizolam a nitrazepam (krátce účinné látky).

Chemicky od benzodiazepinů odlišné, ale jako benzodiazepiny působící jsou zopiklon a zolpidem.

Některá **antihistaminika** – např. difenhydramin a doxylamin – se používají i jako „hypnotika“.

Základní údaje

Příčiny poruch spánku. Poruchy spánku jsou časté a mají velmi rozdílné příčiny. S poruchami spánku jsou spojena četná onemocnění z oblasti vnitřního lékařství, chirurgie a neurologie. Každé bolestivé onemocnění ruší noční klid. V takových případech musíme pomyslet především na léčení základní choroby. Příčinou nespavosti však mohou být i nepříznivé zevní okolnosti a podmínky – hluk, přílišné světlo, přílišné teplo, nespavost může působit nezdravý **životní styl**, příliš povzbuzujících až dráždivých látek ve druhé polovině dne (silná káva na rozloučenou), příliš málo fyzické aktivity, příliš těžká jídla na noc. V těchto případech je lékařovým úkolem prosadit změnu životních návyků, což je jistě obtížnější než předepsat hypnotikum. Ode všech těchto poruch spánku je třeba oddělit další formu nespavosti, vyvolanou **duševní nebo duchovní zátěží**, kterou nelze jednoduše anulovat. Do této oblasti patří zdůvodněná duševní bolest (např. ztráta člena rodiny) a silné pracovní vypětí, které v moderním životě s sebou přináší některá zaměstnání.

Indikace hypnotik. Člověk je schopen plné duševní a fyzické výkonnosti pouze, pokud každodenně spí dostatečnou dobu (6–8 h). Trvalý nedostatek spánku

způsobí tělesné i duševní chátrání. Z toho vyplývá indikační oblast hypnotik. Ale dříve, než lékař předepíše hypnotika, musí objasnit příčiny nespavosti (viz výše). Přechodné podávání hypnotika představuje nutné terapeutické opatření na pomoc pacientovi jen tehdy, jestliže se porucha spánku nedá zlepšit kauzálním zásahem. Přitom platí tyto zásady:

1. V závislosti na osobnosti pacienta (a lékaře) je možné pokusit se o využití fytoterapeutického placeba, např. přípravků valeriany nebo chmele.
2. Pokusit se pacientovi vyložit „hygienu spánku“ a změnit životní návyky.
3. Pokud je nespavost způsobena duševní zátěží, použijeme krátkodobě působící benzodiazepin, např. brotizolam.

Na hypnotika máme tyto **požadavky**:

- Trvání účinku se musí pohybovat v rozmezí od 2–3 hodin (prostředky na usnutí) do 6–8 hodin (prostředky na prospání).
- Hypnotika musí působit jenom jako látky navozující nebo udržující spánek a nesmějí navíc vyvolávat žádné psychické změny.
- Mají se dobře snášet i při dlouhodobějším užívání.
- Nesmějí vyvolávat závislost.

14 Žlázy s vnitřní sekrecí

- 14.1 Hypotalamus a hypofýza ... 399
- 14.2 Štítná žláza ... 409
- 14.3 Příštítné žlázy ... 417
- 14.4 Kůra nadledvin a pohlavní žlázy ... 418
- 14.5 Buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu ... 447

Hormony jsou signální látky, které se dostávají k cílovým buňkám s krví. Pocházejí buď z endokrinních žláz (*glandulární hormony*, jako kortizol nebo thyroxin), nebo z nervových buněk (*neurosekretorické hormony*, jako adiuretin nebo hypotalamické liberiny). V širším slova smyslu mezi hormony patří i tzv. poslové (messengery) – endogenní látky, které ovlivňují buňky v okolí svého vzniku (parakrinní účinek) a k cílovému místu svého účinku se dostávají s extracelulární tekutinou (*tkáňové hormony a mediátory*, např. prostaglandiny, leukotrieny).

Regulace koncentrace hormonů. U hormonů, jejichž vnitřní sekreci řídí hypotalamus nebo hypofýza, reguluje jejich koncentraci v krvi mechanismus negativní zpětné vazby: přestoupí-li aktuální koncentrace hormonu koncentraci, která je vyššími centry „nastavena“, sníží se uvolňování nadřazených hormonů a naopak, stimulace jejich inkrece se odblokuje, jestliže hladina hormonů v krvi klesne pod nastavenou hodnotu.

14.1 Hypotalamus a hypofýza

Systém hypotalamus-hypofýza je uzlovým bodem mezi centrálním nervovým systémem a endokrinním systémem. Nervové buňky hypotalamu vysílají své axony do hypofýzy, kde uvolňují do krevního řečiště své mediátory – hormony (neurosekretorické neurony). Neurony, které směřují do zadního laloku hypofýzy, uvolňují do systémové cirkulace adiuretin (= va-

Hormony a farmakoterapie. Tato kapitola pojednává o „klasických“ hormonech, které se v organizmu rozdělují krví. Z farmakoterapeutického hlediska je lze využívat čtyřmi způsoby:

- k substituční terapii při nedostatečné tvorbě endogenního hormonu;
- podávání hormonu s cílem utlumit činnost žlázy s vnitřní sekrecí (zpětně vazebná regulace!), např. podávání thyroxinu u eutyroidní strumy pro zmenšení štítné žlázy;
- využití účinků nefyziologicky vysokých koncentrací hormonů, např. účinek glukokortikoidů jako antiflogistik,
- ovlivnění sekrece nebo účinků hormonů léčivý, např. povzbuzení sekrece inzulínu perorálními antidiabetiky nebo potlačení účinků testosteronu antagonisty androgenních receptorů.

zopresin), eventuálně oxytocin. Nervové buňky s projekcí ve stopce hypofýzy kontrolují prostřednictvím regulačních hormonů sekreci hormonů předního laloku hypofýzy (uvolňující hormony = liberiny [releasing hormones], eventuálně hormony inhibující uvolňování hormonů [release inhibiting hormones]).

14.1.1 Hormony předního laloku hypofýzy

Spojení mezi uvolněním hypotalamických regulačních hormonů a místem jejich působení zajišťuje portální oběhový systém hypofýzy (obr. 14.1). En-

dotel kapilár tohoto cévního systému je fenestrováný, což umožňuje snadný prostup hypofyzotropních hypotalamických hormonů. Jsou to peptidy, jak zná-

15 Vitaminy

- 15.1 Vitamin A (retinol) a deriváty ... 461
- 15.2 Vitaminy skupiny B ... 462
- 15.3 Vitamin C (kyselina askorbová) ... 464
- 15.4 Vitamin D a jeho deriváty ... 464
- 15.5 Vitamin E ... 466

Přehled

Vitaminy jsou látky nutné pro normální funkce organismu, do něhož se musí přivádět zvenčí (sem se počítá i syntéza střevními bakteriemi).

- Specifický účinek vitaminů je třeba chápat jako substituci funkčních skupin některých enzymů, spotřebovaných v průběhu metabolických pochodů.
- Proto mají vitaminy jedinou indikaci: substituční terapii při projevech nedostatku. Skutečný nedostatek vitaminů se při průměrné středoevropské stravě nepozoruje často. Při užívání některých léčiv (antiepileptik, trimetoprimu, kyseliny acetylsali-

cylové) se však rovnovážná bilance vitaminů může narušit. U lidí s „vyrovnaným vitaminovým hospodářstvím“ nemá dodatečný přísun vitaminů („polyvitaminové přípravky“) žádný roborační ani tonizující efekt a nechrání také před vznikem infekce; nemá tedy žádný farmakologický účinek anebo dokonce „gerontologickou indikaci“.

Vitaminy A a D

- Působí profylakticky v raném dětství a v těhotenství i v období laktace.

15.1 Vitamin A (retinol) a jeho deriváty

Vitamin A (retinol, axeroftol, obr. 15.1) ► je výchozí látkou pro zrakový purpur (retinal: aldehyd retinolu). Ten je vázán na protein (opsin) v tyčinkách sítnice; tento komplex, zvaný rodopsin, má funkci fotoreceptoru. Kromě toho potřebují epitelální buňky pro normální růst a normální funkci vitamin v nezměněné formě (v *all-trans*-konfiguraci). Nedostatek tohoto vitaminu způsobuje poruchy vidění (které začínají šeroslepostí) a poškozuje epitel (xerofthalmie, keratomalacie). Normální denní potřeba vitaminu A je u dospělé osoby okolo 1 mg. Následkem nedostatečné výživy trpí v mnoha rozvojových zemích nedostatkem vitaminu A zejména děti.

► Pro **substituční terapii** při nedostatku vitaminu A se denní dávky tohoto vitaminu pohybují mezi 25 000 a 50 000 IU (3330 IU odpovídá 1 mg retinolu). Vitamin A se vyskytuje v zelené listové zelenině, částečně ve formě provitaminu karotenu a ve vysoké koncentraci je společně s vitaminem D obsažen v rybím tuku.

► Dlouhodobé podávání příliš velkých dávek (přepečliví rodiče!) vyvolává **příznaky otravy**: anorexii, předrážděnost, suchou kůži s krvácejícími ragádami ústních koutků. Typické příznaky předávkování tohoto vitaminu jsou bolestivá zduření a depozita v oblasti periostu, která omezují pohyblivost. Někdy jsou zvětšena játra a u malých dětí se může

následkem vzestupu tlaku likvoru vyklenout fontanela. Předávkování vitaminu A v těhotenství může vyvolat **malformace plodu**, proto nesmí denní dávka vitaminu A během těhotenství překročit 10 000 IU a těhotná žena by také neměla jíst játra (protože 100 g jater může obsahovat i více než 15 mg retinolu).

Tretinoin (vitamin A-kyselina, kyselina *all-trans*-retinová). Oxidovaný vitamin A ► ovlivňuje pouze diferenciaci epitelu, nemá však funkci zrakového purpuru. Molekulární mechanismus účinku tretinoinu a ostatních retinoidů spočívá v interakci s receptory v buněčném jádře, které regulují transkripci DNA.

► **Karcinom bazálních buněk** stejně jako aktinokeratózy a jiné hyperkeratózy se ve značném počtu případů vyléčí dlouhodobější lokální aplikací tretinoinu. Pozoruhodné je, že lze dosáhnout perorálním podáváním tretinoinu remisí u promyelocytární leukemie.

Etretinát je derivát tretinoinu. Systémově ► se používal k terapii úporných těžkých případů **psoriázy** a jiných stavů s hyperkeratózou, nereagujících na jinou léčbu. Po zavedení **acitretinu** však byl stažen z používání. Acitretin se aplikuje při těžkých poruchách rohování, např. při psoriáze, palmoplantární hyperkeratóze a ichtióze.

16 Léčiva používaná proti infekcím

- 16.1 Antibakteriální látky ... 469
- 16.2 Antimykotika ... 509
- 16.3 Léčiva proti protozoárním infekcím ... 517
- 16.4 Terapie helmintóz ... 524
- 16.5 Léčiva používaná při virových infekcích ... 526

16.1 Antibakteriální látky

Přehled

Cílem antibakteriálních látek je zničit původce onemocnění nebo alespoň omezit jeho růst a pokud možno při tom nepoškodit hostitelský organismus. Jsou-li uměle syntetizovány, hovoříme o **chemoterapeutikách**, pokud to jsou (alespoň primárně) produkty metabolismu „mikroorganismů“, nazývají se **antibiotika**. Tato diferenciace pojmů se však v běžné praxi nedodrжуje důsledně.

Mechanismy účinku. Podle cílových struktur, které ovlivňují, a podle způsobu jejich účinku lze chemoterapeutika a antibiotika rozdělit do různých skupin (obr. 16.1).

- ▶ **Inhibice syntézy buněčné stěny**
(peniciliny, cefalosporiny, bacitracin, vankomycin, fosfomycin)
- ▶ **Poškození buněčné membrány**
(polymyxin, tyrotricin)
- ▶ **Inhibice syntézy kyseliny tetrahydrolistové**
(sulfonamidy, 2,4-diaminopyrimidin)

▶ Interference s bakteriální DNA

- Inhibice bakteriální gyrázy (deriváty kyseliny 4-chinolon-3-karboonové)

- Sloučení s DNA (nitroimidazol)

▶ Inhibice proteosyntézy

- Inhibice syntézy m-RNA (rifampicin, a rifabutin)
- Inhibice navázání aminoacyl-t-RNA na ribozomy (tetracykliny)
- Snížení afinity vazebního místa aminoacyl-t-RNA pro aktivované aminokyseliny a současně navázání nesprávných molekul aminoacyl-t-RNA (aminoglykosidy). Následkem je syntéza proteinů s nesprávnou sekvencí aminokyselin.
- Inhibice aktivity peptidyltransferázy ribozomů (chloramfenikol)
- Inhibice translokace peptidových řetězců na ribozomu (makrolidy)

Základní údaje

Pro pochopení bakteriální infekce je nutné si ujasnit vztah mezi makroorganizmem (hostitelským organismem) a mikroorganizmem. Pouhá přítomnost bakterií v jednotlivých oddílech lidského těla neovlivňuje zdravotní stav, pokud je zachována rovnováha vzájemných vztahů. Tato rovnováha se může narušit jak ze strany mikroorganismů, např. zvýšením jejich virulence, přemístěním do jiného kompartmentu (bakterie tlustého střeva do urogenitálního traktu, střevní bakterie do peritoneální dutiny, *Clostridium tetani* s povrchu kůže do hlubších vrstev tkání), zvýšením růstu při změně prostředí („superinfekce“), tak ze strany makroorganismu snížením jeho obranyschopnosti (např. rovněž farmakologicky podmíněného: cytostatiky, glukokortikoidy). Přítomné fakultativně patogenní kmeny mohou za těchto podmínek vyvolat infekční onemocnění.

Farmakoterapie bakteriálních onemocnění, vyvolaných ať již mikroorganismy patogenními fakultativně, nebo obligatorně, podporuje makroorganizmus v jeho boji proti původcům onemocnění, a to buď tím, že je usmrcuje, nebo že alespoň brání jejich dalšímu množení. V ideálním případě by antibakteriální látka měla inhibovat metabolické pochody specifické pro bakterie, které by však pro lidskou buňku byly bezvýznamné.

Již brzy po objevu bakterií se takové látky začaly hledat. První dezinfekční prostředky, respektive antiseptika, např. fenoly a sublimát, sice inhibovaly původce, daly se však používat jen mimo organismus, neboť jejich enterální nebo parenterální přívod současně s mikroorganismy poškozoval i makroorganizmus. Další pokrok byl možný pouze ovlivněním metabolických pochodů, specifických pro určité patogeny. Přitom v ideálním případě nesmí být narušeny metabolické děje buněk hostitelského organismu. Dnes již je k dispozici velké množství chemických

17 Cytostatika

- 17.1 Poškození DNA ... 540
- 17.2 Zásah do syntézy DNA ... 544
- 17.3 Interference s mikrotubuly mitotického vřeténka ... 546
- 17.4 Další mechanismy účinku ... 547
- 17.5 Ovlivnění regulačních mechanismů organismu ... 548
- 17.6 Hodnocení farmakoterapie nádorových onemocnění ... 549

Přehled

Cytostatika tlumí zejména růst tkání s vysokou proliferační rychlostí. Protože se nádorově zvrhlá tkáň většinou dělí obzvláště rychle, cytostatika ji také nejvíce postihují. Společně s ní však trpí i zdravé tkáně s vysokou frekvencí buněčného dělení a vznikají nežádoucí účinky, jako útlum kostní dřeně, poškození sliznic trávicího ústrojí, vypadávání vlasů; to limituje dávkování.

U některých nádorových onemocnění je vyléčení možné (např. u leukemie, lymfomů). U karcinomů a sarkomů se většinou jen zpomaluje progresse maligního procesu. Během terapie se může vyvinout rezistence nádoru vůči použitému cytostatiku.

Podle **mechanismu účinku** lze cytostatika rozdělit takto:

► léčiva poškozující DNA

- kovalentní vazbou na DNA (alkylující látky, např. cyklofosfamid),
- uvolněním reaktivní platiny (např. cisplatina),
- interkalací (např. antibiotikum doxorubicin),
- inhibicí topoizomerázy (inhibitory topoizomerázy II: epipodofylotoxiny, např. etoposid; inhibitory topoizomerázy I, např. topotekan),

► látky ovlivňující syntézu DNA

inhibice syntézy stavebních jednotek DNA

- inhibice reduktázy kyseliny dihydrolištové (metotrexát),
- inhibice ribonukleotidové reduktázy (např. hydroxykarbamid),

zabudování falešných stavebních jednotek DNA

- antimetabolity purinu (např. azathioprin),
- antimetabolity pyrimidinu (např. 5-fluoruracil),

► látky působící interakcí s mikrotubuly (s mitotickým vřeténkem)

- inhibice polymerizace tubulinu (např. vinblastin),
- tvorba nenormálních mikrotubulů a inhibice depolymerizace (taxoidy: např. paklitaxel),

► látky působící dalšími mechanismy

např. asparagináza,

► látky ovlivňující regulační pochody organismu

hormony, interferony, interleukiny, monoklonální protilátky.

Úvodní poznámky

Zhoubné nádory se vyznačují infiltračním a destruktivním růstem a nebezpečím tvorby metastáz. Příčinu selhání regulovaného růstu snad lze ve zkratce vyjádřit jako „kumulace četných genetických poruch“. Může přitom jít o genetické defekty, které indukují zvýšenou proliferaci a/nebo o genetické poruchy, které způsobují nedostatečnou eliminaci buněk s chybnou reduplikací DNA.

Léčiva proti zhoubnému bujení potlačují rozvoj a množení rychle rostoucích buněk (obr. 17.1). Používají se proto k inhibici růstu nádorů a u neoplazmat hemopoetického systému. Běžně se tyto látky označují jako **cytostatika**, ačkoli mohou vyvolávat i účinky cytocidní. To se dá vysvětlit tím, že porucha normálního průběhu mitózy může vyvolat programovanou buněčnou smrt – apoptózu. Tímto mecha-

nismem mohou cytostatika vyvolat zřetelný úbytek počtu nádorových buněk.

Selektivita cytostatik. Účinek cytostatik není specifický, proto mohou být zasaženy také tkáně s rychlejším buněčným dělením. Máme ještě daleko k té selektivitě účinku, tak jak ji známe u chemoterapie chorob vyvolaných mikroorganizmy. Proto se musí při používání běžných terapeutických dávek všech léčiv této skupiny počítat současně s útlumem nádorové tkáně i s poruchami funkce „vyměňujících se tkání“. Mezi rychle se vyměňující tkáně patří kostní dřeň, pohlavní žlázy, střevní sliznice a vlasové kořínky. Léčení těhotné ženy cytostatiky může poškodit plod. Dodnes tedy nebylo dosaženo specifické terapie, tj. eliminace maligně zvrhlých nádorových buněk při zachování integrity buněk zdravých. Přesto lze opatrným výběrem a použitím vhodných léčiv a jejich časovou koordinací docílit v mnoha přípa-

18 Farmakologické ovlivnění imunitního systému

- 18.1 Inhibice imunitních reakcí ... 553
18.2 Stimulace imunitních reakcí ... 556

Určitá onemocnění mohou vzniknout proto, že některá reakce imunitního systému je nesprávně začlepena (alegická onemocnění, autoimunitní reakce), anebo že v podstatě přiměřená reakce imunitního systému pacientovi škodí (reakce transplantátu). V takovém případě je opodstatněná (eventuálně jen lokální) *inhibice imunitních reakcí*. Naopak může být žádou-

cí *stimulace imunitních reakcí*, např. při HIV, při imunodeficienci vyvolané cytostatiky nebo nádorovým onemocněním.

V současné době jsou k dispozici léčiva, která tlumí imunitní reakce různými mechanismy, naproti tomu nejsou dostupné účinné mechanismy ke stimulaci imunitní obrany.

18.1 Inhibice imunitních reakcí

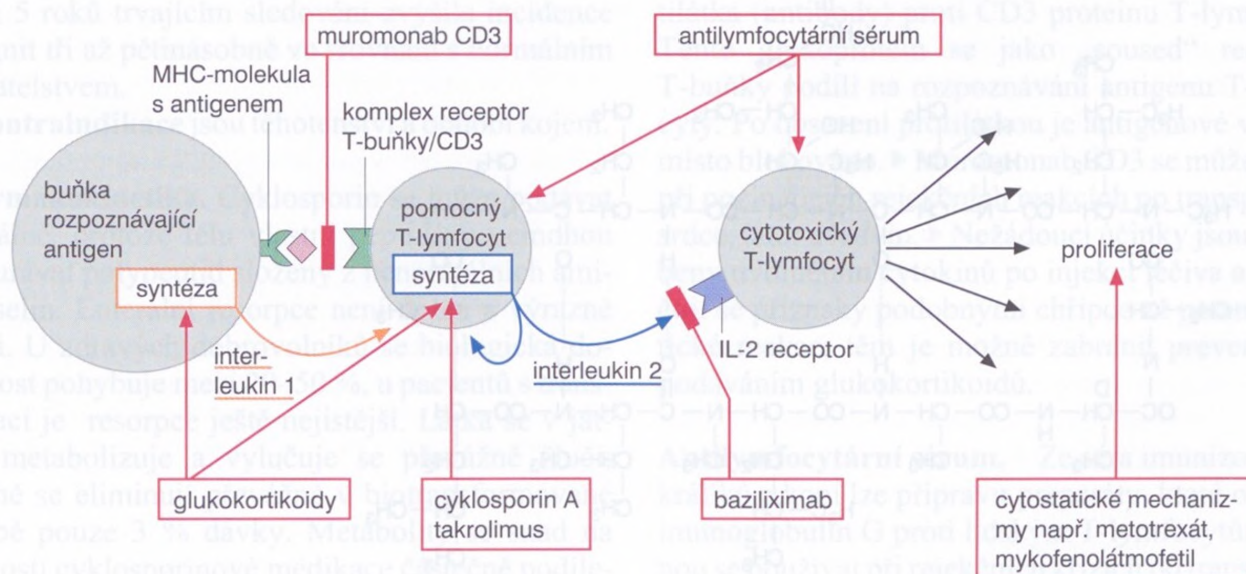
Specifická imunitní obrana je spojena s proliferací lymfocytů. Zvláště ve spojitosti s transplantací orgánů je účelné potlačovat aktivitu T-lymfocytů. K inhibici reakcí buněčné imunity se dají využít různé možnosti s rozdílnou selektivitou (obr. 18.1). Nežádoucí důsledky, které vyplývají z imunosuprese, jsou infekční nemoci a zvýšení rizika maligních nádorů.

Cytostatika

Cytostatika, jako **metotrexát**, **azathioprin** a **cyklofosfamid**, inhibují proliferaci lymfocytů, a proto

se úspěšně používají při autoagresivních onemocněních, např. při revmatické artritidě (str. 338).

Mykofenolátmofetil je inhibitor proliferace s vysokou specifitou vůči lymfocytům. Léčivo se podává perorálně, esterolytickým štěpením se uvolňuje účinná forma – kyselina mykofenolová. Ta inhibuje enzym inozinmonofosfátdehydrogenázu, nutný k syntéze purinových látek de novo. Protože T- a B-lymfocyty, na rozdíl od většiny ostatních buněk, nedovedou využít hypoxantin k syntéze purinů, jsou inhibicí syntézy de novo postiženy zvláště silně.



Obr. 18.1 Zjednodušený přehled inhibitorů imunitních reakcí. Bližší viz v textu.

19 Dermatologika

19.1 Úvodní poznámky ... 559

19.2 Účinné látky ... 559

19.1 Úvodní poznámky

V následujícím textu pojednáme pouze o léčivech, která jsou pro dermatologickou terapii typická: o látkách pro přípravu lékových forem dermatologik (o masťových základech) a o některých vybraných účinných látkách.

Je nutné upozornit na skutečnost, že cílené terapeutické ovlivnění hlouběji uložených tkání není možné, protože léčivo se po překonání epitelální bariéry setkává s vaskularizovanými oblastmi, takže se odplavuje krví.

K dosažení systémového efektu je perkutánní aplikace výhodná pro četná léčiva (např. pro estradiol, str. 463, glyceroltrinitrát, str. 198, skopolamin, str. 92).

Lékové formy. V podstatě se rozlišuje 6 dermatologických lékových forem:

- roztoky (vodné, alkoholické, olejové),
- krémy (emulze olej ve vodě),
- masti (emulze voda v oleji, „mastná mast“ bez vody),
- suspenze (částice prachu v tekutém vehikulu, tzn. tekutý přípravek, který se musí před upotřebením protřepat),
- pasty (prach v masti),
- pudry.

Účinné a indiferentní látky. *Indiferentní látky*, z nichž se lékové formy připravují, mohou mít dvě funkce:

- mohou místo na kůži, kam byly nanесeny, chladit, promašťovat, pokrývat nebo vysušovat,
- figurují jako vehikulum pro účinná léčiva.

Indiferentní látka (která bez ohledu na termín vůbec nemusí být „indiferentní“) se vybírá podle plá-

novaného cíle léčby a podle individuálních daností (typu kůže, kožního onemocnění).

Rozpustnost masťových základů ve vodě. Masťové základy lze dále rozdělit podle těchto hledisek:

- Masťové základy *odpuzující vodu*: pro jejich zhotovení jsou vhodné parafíny a vazelina, snižují přirozený výdej vody kůží, tím se voda hromadí v rohovější vrstvě, ta měkne, zvyšuje se její ohebnost a prostupnost pro nanesená léčiva.
- Masťové základy *vodu neobsahující, ale přijímající*: sestávají z adeps lanae anhydricus, nebo eucerinum anhydricum, přísada emulgátorů mění vlastnost vodu odpuzujícího masťového základu tak, že vodu přijímá.
- *Emulze olej-voda* se označují jako emulze typu voda v oleji, nebo typu olej ve vodě. K prvnímu typu patří Lanolinum a Eucerinum cum aqua, k druhému typu Unguentum lanetti. Emulzní masťové základy mají chladivý účinek (protože se z nich odpařuje voda) a lehce se smývají (typ olej ve vodě); léčiva v nich obsažená dobře vstupují do kůže.
- *Ve vodě rozpustné* masťové základy sestávají buď z polyetylglykolů, nebo bobtnavých koloidů v glycerolové vodě – pak mají konzistenci gelu. Protože tento masťový základ neobsahuje tuky, používá se často i v kosmetice.
- *Pasty* jsou masti, které až do poloviny své hmotnosti obsahují anorganické prachy, např. zinci oxidum nebo bolus alba (bílá hlínka). Používají se k pokrývání okrsků kůže.

19.2 Účinné látky

Farmaka vyvolávající hyperemii

Hyperemizující léčiva s oblibou užívá laická veřejnost pro ovlivnění hlouběji probíhajících chorob-

ných procesů (artritidy, neuritidy aj.). Přestože má tento způsob léčení pochybnou hodnotu, jsou různé „přípravky k mazání“ významné z hlediska psycho-terapeutického. Zčervenání kůže a vyvolaný pocit

20 Dezinfekční prostředky (antiseptika)

- 20.1 Deriváty fenolu ... 565
- 20.2 Alkoholy, aldehydy ... 567
- 20.3 Oxidační prostředky ... 567
- 20.4 Halogeny ... 568
- 20.5 Detergencia ... 569
- 20.6 Soli těžkých kovů ... 570
- 20.7 Akridinové a chinolinové deriváty ... 570
- 20.8 Kombinace ... 570

Požadavky na dezinfekční prostředky

Požadavky na prostředky této skupiny se různí podle toho, zda se používají přímo u lidí, nebo zda se aplikují na neživé předměty (nástroje, odpadové jámy, pitná voda atd.). Ideální dezinficiens pro použití u lidí by mělo mít přibližně tyto vlastnosti:

- **silnou baktericidní, fungicidní a virocidní účinnost**,
- **dobrou lokální snášenlivost** lidskou pokožkou, sliznicí a poraněnými tkáněmi,
- při eventuálním resorptivním účinku malou, pokud možno **žádnou systémovou toxicitu**,
- mělo by působit proti všem druhům bakterií a jejich sporám, nemělo by tedy mít **žádnou selekti-**

vit, jak se to naopak očekává od chemoterapeutik a antibiotik,

- účinnost by se pokud možno **neměla snižovat přítomností „inaktivátorů“** (hnísem, krví, vodíkovými nebo hydroxylovými ionty),
- **fyzikálně-chemické vlastnosti** musí odpovídat potřebě (stabilita, rozpustnost, rychlost účinku atd.).

Protože u jednotlivých dezinficiencí jsou mezery ve spektru účinnosti, kompenzuje se tento nedostatek kombinací několika látek. Dezinficiencia (pojem v následujícím textu zahrnuje i antiseptika) náleží do velmi rozdílných chemických skupin. Roztřídit se dají nejnázne do skupin uvedených výše.

20.1 Deriváty fenolu

Fenol (kyselina karbolová)

Fenol je špatný dezinfekční prostředek, který dnes má již jen historický význam. K usmrcení bakterií je nutná koncentrace 0,2–1 %. Fenol denaturuje bakteriální bílkoviny bez koagulace. Penetrační schopnost fenolu je velká, proto se s povrchu dobře resorbuje. V 1% koncentraci sráží bílkoviny a tím ničí tkáň. Protože současně působí lokálně anesteticky, může bezbolestně nastat kolikvační nekróza.

Při **celkové intoxikaci** po **resorpci do oběhu** závisí příznaky otravy na vstřebaném množství fenolu. Po velkých dávkách jsou nejvýraznější příznaky ze strany CNS – **křeče, ztráta vědomí** a exitus **paralýzou dechu**. Pokud se překoná toto akutní stadium otravy, nebo byla-li požitá dávka jedu menší, projevu-

jí se nejtěžší příznaky otravy na ledvinách jakožto na vylučovacím orgánu fenolu a jeho metabolických produktů: vznikne **albuminurie, hematurie**; moč se oxidačními produkty fenolu barví tmavě. Terapie otravy je symptomatická.

Deriváty fenolu

Fenol lze substitucí přeměnit na látky, které mají silnější baktericidní účinek a větší terapeutickou šíři. Účinnost narůstá s počtem do molekuly zavedených substituentů:

- alkylové skupiny: *m*-krezol, tymol,
- atomy chlóru: 4-chlor-krezol, 4-chlor-xylenol,
- fenylový kruh: 2-bifenyol (2-fenyl-fenol), 2-benzyl-4-chlorfenol.

21 Insekticidy

- 21.1 Chlorované uhlovodíky ... 571
- 21.2 Pyretriny ... 573
- 21.3 Estery kyseliny fosforečné ... 573

Přehled

Insekticidy lze rozdělit do tří hlavních skupin:

Chlorované uhlovodíky

Chlorfenotan (DDT), hexachlorcyklohexan (lindan, aldrin)

- V nervových buňkách hmyzu zpomalují uzavírání napěťově řízených natriových kanálů.

Vyznačují se nízkou akutní toxicitou pro člověka, pro značnou chemickou stabilitu však přetrvávají v životním prostředí i v organizmech zvířat a lidí.

Pyretriny

Přírodní látky z některých druhů chryzantém nebo polosyntetické deriváty

- Mechanismus účinku jako u DDT.

Estery kyseliny fosforečné (organofosfáty)

Irreverzibilní inhibitory cholinesterázy

- Jsou pro člověka akutně velmi jedovaté, jsou však chemicky labilní, takže se v životním prostředí rychle rozpadají a v organizmu se nekumulují.

Otrava insekticidy z řady organofosfátů vyžaduje tato antidota: atropin ve vysoké dávce, reaktivátory cholinesterázy, např. obidoxim, a další doplňující symptomatickou léčbu.

Pod pojmem pesticidy rozumíme látky, které účinkují proti takovým zvířecím a rostlinným organizmům, které mohou člověku přímo nebo nepřímo škodit. Mezi pesticidy patří mimo jiné tyto skupiny: insekticidy, arachnidy, rodenticidy, moluskicidy, herbicidy, fungicidy.

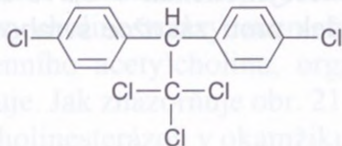
Z velké skupiny pesticidů probereme v dalším textu pouze kontaktní jedy, které usmrcují hmyz,

např. po pouhém kontaktu nohou s kontaminovanou plochou. Tyto látky mají mimořádný význam pro potírání nežádoucího hmyzu, vyžadují však i velkou pozornost z hlediska toxikologického. Společnou vlastností těchto skupin je, že prostupují kutikulou (chitinovým obalem) hmyzu a pavouků a poškozují nervový systém.

21.1 Chlorované uhlovodíky

Chlorfenotan (DDT)

Chlorfenotan má velmi silný insekticidní účinek (smrtná dávka cca 10^{-9} g.g⁻¹ mouchy).



chlorfenotan

(dichloro-difenyl-trichlorethan = DDT)

- **Mechanismus účinku.** Toxický účinek je pravděpodobně dán poruchou permeability neuronů pro ionty během nervového podráždění. Asi je zpomalená inaktivace rychlého kanálu pro Na⁺. Rychlost, jakou nastává smrt po excitační fázi, závisí na vstřebaném množství; i po velkých dávkách to však trvá

hodiny. Původně vysoká citlivost hmyzu k právě zavedenému chlorfenotanu se u mnoha druhů a v závislosti na zeměpisné oblasti během času snížila. Tento vývoj rezistence může v extrémních případech vést až k úplné necitlivosti vůči chlorfenotanu.

- **Otrava chlorfenotaniem.** Akutně je chlorfenotan pro savce – také pro člověka – relativně netoxický, protože specifický účinek na permeabilitu iontů se v nervovém systému teplokrevných organismů zřejmě neuplatňuje. Tomu ještě přispívá skutečnost, že se chlorfenotan s povrchu kůže běžně neresorbuje vůbec a že se ze střeva resorbuje jen velmi pomalu. Množství chlorfenotanu, které by mohlo u člověka vyvolat příznaky akutní otravy, se pohybuje mezi 10–20 g per os (přibližně 0,2–0,4 g.kg⁻¹, srovnej s je-

22 Otravy

- 22.1 Úvodní poznámky ... 577
- 22.2 Plyny ... 580
- 22.3 Jedy vytvářející methemoglobin ... 584
- 22.4 Kovy a jejich sloučeniny ... 584
- 22.5 Kyseliny a zásady ... 591
- 22.6 Organická rozpouštědla ... 593
- 22.7 Chlorované aromatické sloučeniny ... 595
- 22.8 Sloučeniny bipyridinia ... 597
- 22.9 Etanol a metanol ... 598
- 22.10 Omamné a psychotropní látky ... 603
- 22.11 Tabák ... 607
- 22.12 Živočišné jedy a mykotoxiny ... 611
- 22.13 Rentgenové kontrastní látky ... 612
- 22.14 Karcinogeny ... 615

22.1 Úvodní poznámky

22.1.1 Podobory toxikologie

Toxikologie se účelově dělí na různé podobory, přesné rozdělení mezi nimi však není možné.

Toxikologie léčiv. Zabývá se nežádoucími účinky léčiv. Tato oblast je pro lékaře provádějícího preventivně-léčebnou péči zvlášť důležitá. Neboť jen tehdy, kdy lékař zná kvalitu a kvantitu nežádoucích účinků léčiv, je schopen vyhodnotit terapeutické riziko, tedy poměr mezi poškozením nemocí a ohrožením farmakoterapií. Při probírání jednotlivých léčiv jsme nežádoucím účinkům vždy věnovali náležitou pozornost. V dalším textu se tedy o nežádoucích účincích léčiv již zmiňovat nebudeme.

Průmyslová toxikologie. Představuje samostatný obor, který zasahuje do oborů hygieny a pracovního lékařství. Z této oblasti se budeme zabývat jen takovými otázkami, které se bezprostředně dotýkají každodenní lékařské praxe.

Toxikologie životního prostředí. Člověk přicházel do styku s jedy již v dřívější době, především přívo-dem rostlinných a živočišných jedů. Nebezpečí, kterým je člověk vystaven v době současné, se výrazně zvětšila a stále ještě rostou, protože technicko-civilizační pokrok je neadržitelný a chemie, technika

a genové manipulace stále více pronikají do běžného života. Narůstající znečištění atmosféry, řek a světových moří dosáhlo rozsahu, který ohrožuje zdraví lidstva. Ohrožení zdraví se již netýká jen obyvatel průmyslových center, nýbrž i lidí žijících v odlehlých oblastech.

„Jedy životního prostředí“ (škodliviny, biocidy a xenobiotika) mají při akutním působení na vyvolaných škodách na zdraví jen menší podíl. Mnohem důležitější a méně zřetelné jsou **dlouhodobé účinky**. Jen částečně je známo, jaký význam mají jedy v životním prostředí pro vznik chronických chorob a jak působí kancerogenně, mutagenně a teratogenně. Zvlášť nesnadno se zjišťuje kombinované působení rozličných škodlivin. Chronická onemocnění způsobená jedy v životním prostředí jsou v léčebné praxi jen obtížně postižitelná.

Naproti tomu mají zvláštní význam **akutní otravy**. Často vyžadují specifické léčení speciálním antidotem. Lékař je však častěji nucen vystačit se symptomatickou terapií, protože podstatou otravy je nespecifický mechanismus a specifické antidotum není známo.