

FARMAKOLOGIE

Jan Švihovec, Jan Bultas
Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek
Jan Příborský, Jiří Slíva, Martin Votava
editoři

FARMAKOLOGIE

Jan Švihovec, Jan Bultas
Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek
Jan Příborský, Jiří Slíva, Martin Votava
editoři

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.

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., a kolektiv

FARMAKOLOGIE

Editoři:

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.,
doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., doc. MUDr. Martin Votava, PhD.

Kolektiv autorů:

Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.,
prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., MUDr. Hana Ciferská, Ph.D., doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., MUDr. Libor Fila, Ph.D.,
MUDr. Šárka Forejtová, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.,
MUDr. Viktor Kašák, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D., MUDr. Radka Moravcová,
prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., prof. MUDr. Jan Roth, CSc., MUDr. Jana Skoupá, MBA,
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MUDr. Marta Sobotková, MUDr. Olga Šléglová, MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.,
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MUDr. Jiří Štork, CSc., PharmDr. Magdaléna Šustková, CSc., MUDr. Petr Švihovec,
doc. MUDr. Martin Votava, PhD., doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.,
MUDr. Jana Zárubová

Recenzenti:

Doc. MUDr. Jaroslav Koutenský, CSc., prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2018

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2018

Kreslený humor Ing. Miroslav Barták

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6978. publikaci

Obrázky 2.2, 2.16, 3.3, 3.4, 7.1, 8.2 až 8.5, 9.1, 9.2, 9.5, 9.8, 11.3, 12.1, 13.1 až 13.7, 14.1 až 14.15, 16.2, 16.19 a 16.20, 20.1 až 20.4, 21.13, 22.3, 23.3, 23.7, 31.6 až 31.9, 33.16, 36.1 a 36.2 překreslil dle podkladů autorů Jakub David; obrázky do kapitoly 23 (kromě obr. 23.3, 23.7) převzaty z publikace Klener P, Klener P. jr. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada Publishing 2013; ostatní obrázky dodali autoři.

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 1008

1. vydání, Praha 2018

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

**Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace,
patří společnostem Eli Lilly ČR, s.r.o. a Lundbeck ČR s.r.o.**



**Publikaci dále podpořily společnosti BB Pharma a. s.,
Boehringer Ingelheim spol. s r.o., Merck spol. s r.o.,
PRO.MED.CS Praha a. s. a UCB s.r.o.**

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 však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-2150-2 (pdf)

ISBN 978-80-247-5558-8 (print)

Seznam autorů

- Prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc. – *Ústav farmakologie LF UP a FN, Olomouc*
 Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc. – *Ústav imunologie 2. LF a FN Motol, Praha*
 MUDr. Martin Brunovský, Ph.D. – *Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*
 Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. – *Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha*
 MUDr. Hana Ciferská, Ph.D. – *Revmatologický ústav, Praha*
 Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D. – *Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
 MUDr. Libor Fila, Ph.D. – *Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
 MUDr. Šárka Forejtová – *Revmatologický ústav, Praha*
 Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc. – *Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*
 Doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D. – *Ústav farmakologie LF UK, Hradec Králové*
 Doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D. – *III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha*
 MUDr. Viktor Kašák – *Oddělení respiračních nemocí, LERYMED spol. s r.o., Praha*
 Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. – *I. interní klinika 1. LF UK a VFN a Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha*
 MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D. – *Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*
 MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D. – *Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*
 Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA – *Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
 MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D. – *Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*
 Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. – *Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE I.V.F. a.s., Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK, Praha*
 Prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D. – *Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
 Prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D. – *Národní ústav duševního zdraví, Klecany, 3. LF UK, Praha*
 MUDr. Radka Moravcová – *Revmatologický ústav, Praha*
 Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. – *Revmatologický ústav, Praha*
 Doc. MUDr. Jan Příborský, CSc. – *Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha*
 Prof. MUDr. Jan Roth, CSc. – *Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK, Praha*
 MUDr. Jana Skoupá, MBA – *CZECHTA Institute o.p.s., Praha*
 MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. – *Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha*
 MUDr. Marta Sobotková – *Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha*
 MUDr. Olga Šléglová – *Revmatologický ústav, Praha*
 MUDr. Martina Šterclová, Ph.D. – *Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha*
 Prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc. – *Neurologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha*
 MUDr. Jiří Štork, CSc. – *Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*
 PharmDr. Magdaléna Šustková, CSc. – *Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha*
 Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc. – *Ústav farmakologie 2. LF UK Praha*
 MUDr. Petr Švihovec – *Neonatologické oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*
 Doc. MUDr. Martin Votava, Ph.D. – *Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha*
 Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D. – *II. interní klinika Osteocentrum, Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí LF UK a FN, Plzeň*
 Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc. – *Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové*
 MUDr. Jana Zárubová – *Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*

Seznam autorů V

Předmluva XIX

I OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1 Úvod do farmakologie 3

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

1.1 Základní pojmy, definice, náplň oboru 3

2 Farmakodynamika 5

Jaroslav Chládek, Pavel Anzenbacher

2.1 Účinek léčiva jako změna biologické funkce . . 6

2.2 Mechanizmy účinků léčiv 6

2.2.1 Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku 7

2.2.2 Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem. Afinita a vnitřní aktivita léčiva . . 8

2.2.3 Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku 16

2.3 Charakterizace specifických mechanismů účinků léčiv na molekulární úrovni 20

2.3.1 Klasifikace receptorů 20

2.3.2 Další cílové struktury pro specifické působení léčiv 27

2.4 Principy regulace receptorově podmíněných účinků 29

2.4.1 Principy regulace 29

2.4.2 Selektivita účinku léčiv 31

2.4.3 Změny účinku v průběhu farmakoterapie (desenzitizace/tachyfyaxe, tolerance, rezistence, syndrom z vysazení, kumulace účinku) 33

3 Farmakokinetika 35

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

3.1 Úvod do farmakokinetiky 36

3.2 Obecné zákonitosti pohybu léčiva v organismu 38

3.2.1 Prostup léčiva biomembránami 38

3.2.2 Vlastnosti biologických membrán a jejich vliv na farmakokinetiku 41

3.2.3 Vazba léčiva 42

3.3 Farmakokinetické děje a parametry 44

3.3.1 Způsoby podání 44

3.4 Absorpce léčiva 45

3.4.1 Faktory ovlivňující absorpci 45

3.4.2 Cesty podání léčiva 46

3.4.3 Efekt prvního průchodu 49

3.5 Distribuce 50

3.5.1 Distribuce, distribuční objem 50

3.5.2 Charakteristiky distribuce a faktory, které je ovlivňují 51

3.5.3 Význam a využití distribučního objemu ve farmakokinetice 52

3.5.4 Distribuce léčiv do CNS, transplacentární distribuce 52

3.6 Metabolismus 53

3.6.1 Eliminační děje – metabolismus a exkrece léčiv 53

3.6.2 Fáze metabolismu, nejdůležitější enzymy metabolismu léčiv 55

3.6.3 Faktory ovlivňující metabolismus léčiv, farmakogenetika 67



Ve spojení s pacientem

„Mé začátky s epilepsií byly těžké, ale pomohly mi objevit samu sebe. Začala jsem se na svůj život dívat jinými očima, změnila jsem svoje chování a nakonec jsem začala i přemýšlet jinak - bez omezení.“

LaKeisha, pacientka s epilepsií

V UCB odhodlaně pomáháme vést normální život pacientům se závažnými onemocněními i jejich rodinám.

Naším cílem je přinášet inovativní léky a průlomová řešení ve dvou hlavních terapeutických oblastech: neurologie a imunologie. Podporujeme nejmodernější vědecký výzkum, který se řídí potřebami pacientů.

3.6.4	Lékové interakce na základě metabolismu . . .	68	5	Farmakoekonomika	105
3.7	Exkrece	70		<i>Jana Skoupá</i>	
3.7.1	Exkrece ledvinami	70	5.1	Úvod do problematiky	105
3.7.2	Jaterní (hepatální, hepatobiliární) exkrece . .	73	5.2	Základní principy a pojmy FE hodnocení . .	106
3.7.3	Další cesty exkrece	74	5.2.1	Perspektiva FE hodnocení	106
3.8	Eliminace léčiva	74	5.2.2	Cílová populace	106
3.8.1	Fyziologické souvislosti eliminace	74	5.2.3	Volba komparativní intervence	106
3.8.2	Rychlost eliminace, clearance	75	5.2.4	Časový horizont FE analýz	106
3.8.3	Eliminace podle kinetiky prvního (lineární farmakokinetika) řádu a nultého řádu (nelineární, saturovatelná farmakokinetika) . .	77	5.2.5	Náklady	106
3.8.4	Biologický poločas eliminace	80	5.2.6	Přínosy	107
3.8.5	Význam a využití clearance a biologického poločasu eliminace ve farmakokinetice	82	5.2.7	Klinická evidence ve FE analýze	107
3.9	Farmakokinetické základy dávkování léčiv, farmakokinetické modelování	83	5.2.8	Diskontace	108
3.9.1	Parametry popisující farmakokinetiku léčiva a jejich význam	83	5.3	Typy FE analýz	109
3.9.2	Kompartmentové a nekompartmentové techniky farmakokinetické analýzy	84	5.3.1	Analýza minimalizace nákladů	109
3.9.3	Význam křivky koncentrace-čas	85	5.3.2	Analýza nákladové efektivity	109
3.9.4	Farmakokinetika po jednorázovém podání léčiva	86	5.3.3	Analýza užitečnosti nákladů	110
3.9.5	Farmakokinetika při kontinuálním podání a opakovaném podávání léčiva	89	5.3.4	Ostatní typy FE analýz	111
3.9.6	Kontinuální přerušované podání léčiva (opakované podávání)	90	5.3.5	Analýza dopadu do rozpočtu	111
3.9.7	Vliv eliminace nultého řádu (nelineární farmakokinetiky) na křivku koncentrace-čas při kontinuálním podávání léčiva	91	5.4	Interpretace výsledků FE analýz	111
3.9.8	Absolutní a relativní biologická dostupnost, bioekvivalence	91	5.5	Limitace nejistoty	112
3.9.9	Využití farmakokinetických zákonitostí při dávkování léčiv	92	5.5.1	Jednocestná analýza senzitivity	112
			5.5.2	Pravděpodobnostní analýza senzitivity . . .	113
4	Vývoj nového léčiva	97	5.6	Stanovení ceny a úhrady v České republice	113
	<i>Martin Votava</i>		6	Specifická období života a poruchy eliminačních orgánů	117
4.1	Preklinické hodnocení léčiv	97		<i>Jiří Slíva, Petr Švihovec, Jan Příborský</i>	
4.2	Klinické hodnocení léčiv	98	6.1	Léčiva ve specifických obdobích života . . .	117
4.3	Druhy léčivých přípravků	99		<i>Jiří Slíva</i>	
4.3.1	Originální léčivý přípravek	99	6.1.1	Těhotenství	117
4.3.2	Generický léčivý přípravek	99	6.1.2	Kojení	118
4.3.3	Biosimilars	99	6.1.3	Novorozenecké období	119
4.3.4	Orphan léčivo	100		<i>Petr Švihovec</i>	
4.4	Registrace léčiv	100	6.1.4	Dětský věk	122
4.5	Klasifikace léčiv	100	6.1.5	Senioři	123
4.5.1	ATC systém	101	6.2	Poruchy hemodynamiky a eliminace	125
4.6	Farmakovigilance	102		<i>Jan Příborský</i>	
4.7	Informační zdroje	103	6.2.1	Poruchy hemodynamiky	125
			6.2.2	Onemocnění ledvin	125
			6.2.3	Jaterní onemocnění	128
			7	Inovativní a alternativní léčebné postupy	131
				<i>Jiří Slíva, Jan Příborský</i>	
			7.1	Inovativní léčebné postupy	131
			7.1.1	Genová terapie	131
			7.1.2	Buněčná terapie	134
			7.2	Léčivé rostliny a fytoterapie	135
			7.3	Homeopatika	136
				<i>Jiří Slíva</i>	

7.3.1	Úvod a rozdělení léčivých látek do jednotlivých skupin	136	8.6	Tabák – závislost na tabáku (nikotinu)	158
7.3.2	Historie	136	8.6.1	Farmakologické účinky nikotinu a užívání tabáku	158
7.3.3	Základní charakteristika	137	8.6.2	Farmakokinetika nikotinu	158
7.3.4	Klinické využití	137	8.6.3	Důsledky kouření tabáku	159
7.4	Tradiční medicína Dálného východu	138	8.6.4	Lékové interakce nikotinu	160
	<i>Jan Příborský</i>		8.6.5	Elektronické cigarety	160
7.4.1	Tradiční čínská medicína	138	8.7	Konopí – závislost na konopí; konopí pro léčebné užití	161
7.4.2	Japonská bylinná medicína <i>kampo</i>	139	8.7.1	Farmakologické účinky a užívání konopí	161
7.4.3	Tradiční korejská medicína	140	8.7.2	Farmakokinetika kanabinoidů	163
8	Závislost na návykových látkách	141	8.7.3	Důsledky užívání konopí	163
	<i>Magdaléna Šustková</i>		8.7.4	Lékové interakce konopí	164
8.1	Základní pojmy v závislostech na návykových látkách	141	8.7.5	Konopí pro léčebné užití	164
8.2	Faktory důležité pro vývoj závislostí na návykových látkách	149	8.8	Psychostimulancia amfetaminového typu, kokain, kofein, nové psychostimulační látky – závislost	165
8.2.1	Vnější faktory	150	8.8.1	Farmakologické účinky a užívání psychostimulancií	165
8.2.2	Individuální faktory	150	8.8.2	Farmakokinetika při užívání psychostimulancií	166
8.3	Základní neurobiologické mechanismy u závislostí na návykových látkách	150	8.8.3	Důsledky užívání psychostimulancií	166
8.3.1	Princip posilování	150	8.8.4	Lékové interakce psychostimulancií	166
8.3.2	Neuronální okruhy, mozkový systém odměny, přirozené zdroje odměny	151	8.8.5	Léčebné užití psychostimulancií	166
8.3.3	Návykové látky a mozkový systém odměny – „binge“ a podmiňovací, motivační a kontrolní mechanismy	151	8.9	Opioidy – závislost na opioidech	167
8.3.4	Závislost a paměťové okruhy	152	8.9.1	Farmakologické účinky a užívání opioidů	167
8.3.5	Abstinenční/„withdrawal“ příznaky	153	8.9.2	Farmakokinetika při užívání opioidů	168
8.3.6	„Craving“, bažení po droze a návrat k užívání drogy během abstinence (relaps)	153	8.9.3	Důsledky užívání opioidů	168
8.4	Využití neurobiologických poznatků ve farmakoterapii závislostí – nové cíle ve výzkumu léčiv	153	8.9.4	Lékové interakce opioidů	168
8.5	Alkohol – závislost na alkoholu	154	8.9.5	Léčebné užití opioidů	168
8.5.1	Farmakologické účinky a eventuelní terapeutické využití etanolu	154	8.10	Zneužívání léčiv a lékové závislosti	168
8.5.2	Farmakokinetika etanolu	154	8.10.1	Nejčastěji zneužívaná opioidní léčiva	169
8.5.3	Abúzus etanolu a jeho důsledky	157	8.10.2	Nejčastěji zneužívaná sedativa, hypnotika a anxiolytika – benzodiazepiny, „Z“-drugs	170
8.5.4	Lékové interakce etanolu	158	8.10.3	Nejčastěji zneužívaná psychostimulancia – psychomotorická stimulancia	171
			8.10.4	Psychotomimetické látky – psychedelika, halucinogeny	172
			8.10.5	Nejčastěji zneužívané kombinace a jiné látky	173

II SPECIÁLNÍ FARMAKOLOGIE

9	Látky ovlivňující vegetativní nervový systém 177		
	<i>Jiří Slíva</i>		
9.1	Látky ovlivňující sympatický nervový systém 180		
9.1.1	Sympatomimetika 180		
9.1.2	Sympatolytika 184		
9.2	Látky ovlivňující parasympatický nervový systém 187		
9.2.1	Parasympatomimetika 187		
9.2.2	Parasympatolytika 190		
10	Lokální anestetika 195		
	<i>Martin Votava</i>		
10.1	Úvod 195		
10.2	Lokální anestetika s esterovou vazbou 197		
10.3	Lokální anestetika s amidovou vazbou . . . 197		
10.4	Lokální anestetika v topické formě 198		
11	Myorelaxancia periferní a centrální 199		
	<i>Martin Votava</i>		
11.1	Periferní myorelaxancia 199		
11.1.1	Úvod 199		
11.1.2	Periferní myorelaxancia nedepolarizační . . 200		
11.1.3	Periferní myorelaxancia depolarizační . . . 201		
11.1.4	Botulotoxin 202		
11.1.5	Antagonisté nedepolarizujících myorelaxancií 203		
11.2	Centrální myorelaxancia 203		
11.2.1	Úvod 203		
11.2.2	Charakteristika jednotlivých zástupců 205		
12	Celková anestetika 207		
	<i>Martin Votava, Ladislav Hess</i>		
12.1	Mechanismus účinku 207		
12.2	Stadia celkové anestezie 209		
12.3	Premedikace a další léčiva používaná v průběhu celkové anestezie 210		
12.4	Inhalační anestetika 211		
12.4.1	Anestetické plyny 212		
12.4.2	Prchavá (kapalná, volatilní) anestetika 213		
12.5	Nitrožilní anestetika 214		
12.5.1	Barbituráty 214		
12.5.2	Nebarbiturátová nitrožilní anestetika 214		
12.6	Další látky používané v anesteziologii 215		
12.6.1	Analgetika 215		
12.6.2	α_2 -adrenergní agonisté 216		
12.6.3	Specifíční a nespecifíční antagonisté v anesteziologii 216		
13	Léčiva používaná v neurologii 219		
	<i>Petr Marusič, Jan Roth, Jiří Slíva, Ivana Štětkařová, Jana Zárubová</i>		
13.1	Antiparkinsonika 219		
	<i>Jan Roth</i>		
13.1.1	Levodopa 220		
13.1.2	Agonisté dopaminových receptorů 224		
13.1.3	Inhibitory katechol-O-metyltransferázy . . . 225		
13.1.4	Inhibitory monoaminoxidázy typu B 226		
13.1.5	Antagonisté glutamátových receptorů typu NMDA 226		
13.1.6	Léčiva s anticholinergním účinkem 227		
13.2	Antiepileptika 228		
	<i>Petr Marusič, Jana Zárubová</i>		
13.2.1	Úvod 228		
13.2.2	Látky blokující sodíkové kanály 234		
13.2.3	Látky blokující vápníkové kanály 238		
13.2.4	Látky ovlivňující synaptický vezikulární protein 239		
13.2.5	Látky ovlivňující GABA-ergní transmissi 239		
13.2.6	Látky ovlivňující glutamátové receptory . . 242		
13.2.7	Látky ovlivňující vícečetné receptory a jiné cíle 242		
13.3	Antimigrenika 244		
	<i>Jiří Slíva, Ivana Štětkařová</i>		
13.3.1	Úvod a historie 244		
13.3.2	Léčivé látky využívané v léčbě akutního záchvatu 245		
13.3.3	Profylakticky užívaná léčiva 246		
13.4	Léčiva u roztroušené sklerózy 246		
	<i>Jiří Slíva, Ivana Štětkařová</i>		
13.4.1	Úvod a základní charakteristika 246		
13.4.2	Parenterální lékové formy 247		
13.4.3	Perorální lékové formy 250		
13.5	Ostatní látky využívané v neurologii 252		
	<i>Jiří Slíva</i>		
13.5.1	Léčiva k léčbě závratí (antivertiginóza) 252		
13.5.2	Jiná léčiva u neurologických onemocnění . 252		
14	Léčiva používaná v psychiatrii (psychofarmaka) 255		
	<i>Pavel Mohr, Martin Brunovský, Miloslav Kopeček</i>		
14.1	Antidepresiva 255		
	<i>Pavel Mohr</i>		
14.1.1	Základní charakteristika 255		

14.1.2	Tricyklická a tetracyklická antidepresiva . . .	259	15.2	Nesteroidní antirevmatika	305
14.1.3	Inhibitory monoaminoxidázy	260	15.2.1	Historie	305
14.1.4	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	262	15.2.2	Mechanismus účinku	306
14.1.5	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	263	15.2.3	Nežádoucí účinky	307
14.1.6	Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva	264	15.2.4	Klinické použití	309
14.1.7	Serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání	266	15.3	Triptany	310
14.1.8	Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu	266	15.3.1	Farmakokinetické vlastnosti	310
14.1.9	Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu	267	15.3.2	Nežádoucí účinky	311
14.1.10	Melatoninergní agonisté	267	15.4	Opioidní analgetika	311
14.1.11	Multimodální antidepresiva	268	15.4.1	Mechanismus účinku	311
14.1.12	Antidepresiva s jiným farmakologickým profilem	269	15.4.2	Klasifikace opioidních analgetik	313
14.2	Stabilizátory nálady	269	15.4.3	Nežádoucí účinky	313
	<i>Pavel Mohr, Martin Brunovský</i>		15.4.4	Farmakokinetika	314
14.2.1	Úvod	269	15.4.5	Klinické použití	314
14.2.2	Lithium	272	15.4.6	Slabé opioidy	315
14.3	Anxiolytika	275	15.4.7	Silné opioidy	316
	<i>Pavel Mohr</i>		15.4.8	Parciální agonisté a smíšení agonisté-antagonisté	318
14.3.1	Benzodiazepiny	275	15.4.9	Antagonisté opioidních receptorů	319
14.3.2	Nebenzodiazepinová anxiolytika	278	15.4.10	Kombinované přípravky a ostatní látky s účinkem na opioidní receptory	319
14.4	Hypnotika	280			
	<i>Pavel Mohr, Martin Brunovský</i>		16	Léčiva určená k léčbě onemocnění srdce a cév	321
14.4.1	Barbituráty	282		<i>Jan Bultas</i>	
14.4.2	Benzodiazepiny	283	16.1	Léčiva ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron – léčiva inhibující aktivitu	321
14.4.3	Ostatní GABA-ergní hypnotika	283	16.1.1	Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitory ACE)	325
14.4.4	Nebenzodiazepinová „Z“ hypnotika	284	16.1.2	Blokátory receptorů AT ₁ pro angiotenzin II – sartany	330
14.4.5	Agonisté melatoninových receptorů	284	16.1.3	Inhibitory reninu	332
14.4.6	Antagonisté orexinových receptorů	285	16.1.4	Blokátory mineralokortikoidních (aldosteronových) receptorů	332
14.5	Antipsychotika	285	16.1.5	Ovlivnění systému natriuretických peptidů	336
	<i>Miloslav Kopeček</i>		16.2	Léčiva ovlivňující sympatoadrenální systém	337
14.5.1	Antipsychotika 1. generace	290	16.2.1	Blokáda adrenergních receptorů β a kombinovaná blokáda receptorů $\beta + \alpha$	340
14.5.2	Antipsychotika 2. generace	292	16.2.2	Blokáda postsynaptických adrenergních receptorů α (alfablokátorů)	348
14.6	Kognitiva a nootropika	296	16.2.3	Sympatomimetika (agonisté adrenergních receptorů)	349
	<i>Martin Brunovský, Pavel Mohr</i>		16.3	Diuretika	349
14.6.1	Úvod a mechanismus účinku	297	16.3.1	Diuretika Henleovy kličky	351
14.6.2	Inhibitory acetylcholinesterázy	298	16.3.2	Diuretika distálního tubulu (diuretika thiazidového typu)	353
14.6.3	Glutamatergní antagonisté	300	16.3.3	Kalium-šetřící diuretika	354
14.6.4	Nootropika	300	16.3.4	Ostatní léčiva s diuretickým účinkem	354
			16.4	Vazodilatancia	356
15	Analgetika	303			
	<i>Martin Votava</i>				
15.1	Analgetika-antipyretika	304			
15.1.1	Paracetamol (syn. acetaminofen)	304			
15.1.2	Deriváty pyrazolonu	304			
15.1.3	Kapsaicin	305			
15.1.4	Cannabis sativa	305			

16.4.1	Blokátory kalciových kanálů	359	17.2.1	Nepřímé inhibitory trombinu a nepřímé inhibitory faktoru Xa	420
16.4.2	Aktivátory ATP-senzitivního draslíkového kanálu	364	17.2.2	Přímé inhibitory trombinu (hirudiny a gatrany)	429
16.4.3	Nitráty a donátory NO	364	17.2.3	Xabany (perorálně účinné přímé inhibitory faktoru Xa)	432
16.4.4	Vazodilatancia užívaná k léčbě plicní hypertenze	368	17.2.4	Antivitaminy K – warfarin	435
16.4.5	Vazodilatancia užívaná k léčbě erektilní dysfunkce	369	17.3	Antidota antitrombotik	442
16.4.6	Vazodilatancia a vazoaktivní léky užívané v léčbě končetinové ischemie	370	17.3.1	Protamin	442
16.5	Antihypertenziva	371	17.3.2	Idarucizumab	442
16.5.1	Antihypertenziva základní řady	372	17.3.3	Andexanet α	442
16.5.2	Antihypertenziva druhé řady	373	17.3.4	Ciraparantag	443
16.6	Léčiva užívaná k léčbě a k profylaxi myokardiální ischemie	375	17.3.5	Antidota předávkování warfarinu	443
16.6.1	Léčiva zlepšující koronární perfuzi vazodilatací (koronární vazodilatancia)	376	17.4	Fibrinolytika (trombolytika)	443
16.6.2	Léčiva zlepšující koronární průtok zpomalením srdeční frekvence	377	17.5	Antifibrinolytika	445
16.6.3	Léčiva snižující ischemickou zátěž ovlivněním metabolismu (metabolicky aktivní léčiva)	378	18	Léčiva určená k léčbě dyslipidemie (hypolipidemika)	447
16.6.4	Léčiva stabilizující myokard inhibicí pozdního sodíkového kanálu	378		<i>Jan Bultas</i>	
16.7	Léčiva s pozitivně inotropním účinkem	378	18.1	Strategie léčby jednotlivých typů dyslipidemie	447
16.7.1	Kardiotonika (digitalisové glykozidy)	379	18.1.1	Strategie cílená na snížení nízkodenzního lipoproteinu	448
16.7.2	β ₁ -sympatomimetika (katecholaminy)	386	18.1.2	Strategie cílená na zvýšení vysokodenzního lipoproteinu	452
16.7.3	Inhibitory fosfodiesterázy 3	389	18.1.3	Strategie cílená na snížení hypertriglyceridemie	452
16.7.4	Senzibilizátory kalcia	389	18.2	Statiny (inhibitory HMG-CoA reduktázy)	452
16.8	Antiarytmika	390	18.3	Inhibitory PCSK9 (proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu 9)	457
16.8.1	Antiarytmika I. třídy	392	18.4	Inhibitory absorpce cholesterolu (ezetimib)	459
16.8.2	Antiarytmika II. třídy – betablokátory	395	18.5	Pryskyřice	460
16.8.3	Antiarytmika III. třídy	395	18.6	Fibráty	460
16.8.4	Antiarytmika IV. třídy	397	18.7	Ostatní hypolipidemika	463
16.8.5	Ostatní antiarytmika	397	19	Léčba anemie (antianemika), leukocytopenie a trombocytopenie	465
16.8.6	Omezení klinického využití antiarytmik	398		<i>Jan Bultas</i>	
16.9	Venofarmaka a sklerotizační léčiva	398	19.1	Léčba deficience železa	466
17	Antitrombotika	401	19.2	Léčba deficience kobalaminu (vitaminu B ₁₂) a kyseliny listové (vitaminu B ₉)	468
	<i>Jan Bultas</i>		19.3	Erytropoetin	470
17.1	Protidestičková léčiva (antiagregancia)	402	19.4	Cytokiny stimulující myeloidní a trombopoetickou křevetvorbu	471
17.1.1	Blokáda tromboxanové cesty aktivace trombocytu	406	19.4.1	Růstové faktory myeloidní řady	471
17.1.2	Ovlivnění purinergní cesty aktivace trombocytu	412	19.4.2	Růstové faktory trombocytární řady	472
17.1.3	Ovlivnění trombinové a serotoninové cesty aktivace trombocytu	417			
17.1.4	Ovlivnění agregace trombocytů blokádou GP-receptorů IIb/IIIa	417			
17.1.5	Léčiva užívaná při potřebě ukončení protidestičkového efektu	418			
17.2	Antikoagulancia	418			

20	Léčiva užívaná k terapii nemocí dýchacích cest	473			
	<i>Viktor Kašák, Martina Šterclová, Libor Fila, Petr Švihovec</i>				
20.1	Úvod, rozdělení, základní charakteristiky	473			
	<i>Viktor Kašák</i>				
20.2	Léčiva užívaná k léčbě alergických stavů	474			
20.2.1	Antihistaminika	474			
20.2.2	Kromony	477			
20.2.3	Kortikosteroidy	478			
20.2.4	Adrenalin	479			
20.3	Léčiva používaná k léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí	481			
20.3.1	Bronchodilatancia	483			
20.3.2	Xantiny	494			
20.3.3	Inhalační kortikosteroidy	495			
20.3.4	Systémové kortikosteroidy	501			
20.3.5	Kromony	502			
20.3.6	Antileukotrieny	502			
20.3.7	Anti IgE – omalizumab	503			
20.3.8	Inhibitory fosfodiesterázy 4 (iPDE-4)	504			
20.4	Léčiva užívaná k terapii kašle	505			
20.4.1	Antitusika	506			
20.4.2	Mukoaktivní látky	508			
20.5	Léčiva užívaná k léčbě intersticiálních plicních procesů	510			
	<i>Martina Šterclová</i>				
20.5.1	Protizánětlivě a imunomodulačně působící léčiva	511			
20.5.2	Léčiva ovlivňující fibrogenezi	512			
20.5.3	Biologická léčiva	514			
20.5.4	Antioxidačně působící léčiva	514			
20.6	Léčiva používaná u cystické fibrózy	516			
	<i>Libor Fila</i>				
20.6.1	Kauzální léčiva	517			
20.6.2	Mukoaktivní látky	517			
20.6.3	Antibiotika	519			
20.6.4	Protizánětlivé látky	519			
20.6.5	Léčiva používaná u mimoplicních projevů cystické fibrózy	520			
20.7	Plicní surfaktanty	521			
	<i>Petr Švihovec</i>				
20.7.1	Endogenní surfaktant	521			
20.7.2	Exogenní surfaktanty	522			
21	Léčiva určená k léčbě chorob trávicího ústrojí	523			
	<i>Milan Lukáš, Jan Bultas</i>				
21.1	Farmakologie žaludeční sekrece	524			
21.1.1	Inhibitory protonové pumpy	527			
21.1.2	Reverzibilně působící inhibitory protonové pumpy	530			
21.1.3	Blokátory histaminových receptorů H ₂	531			
21.1.4	Gastroprotektiva	531			
21.1.5	Antacida	532			
21.1.6	Eradikační terapie infekce <i>Helicobacter pylori</i>	532			
21.2	Farmakologie poruch motility trávicí trubice	533			
21.2.1	Látky regulující motilitu trávicí trubice – prokinetika	535			
21.2.2	Léčiva přímo stimulující střevní motilitu	536			
21.2.3	Léčiva snižující motilitu trávicí trubice – spazmolytika	536			
21.3	Farmakologie intraluminárního trávení	539			
21.3.1	Substituce pankreatických enzymů	539			
21.3.2	Choleretika	540			
21.4	Farmakologie idiopatických střevních zánětů	541			
21.4.1	Aminosalicyláty	542			
21.4.2	Glukokortikoidy s převažujícím lokálním účinkem	544			
21.4.3	Léčiva s imunosupresivním účinkem	544			
21.4.4	Biologická léčba	545			
21.5	Farmakologie průjmů a zácpy	549			
21.5.1	Léčiva užívaná k léčbě průjmů	549			
21.5.2	Léčiva užívaná k léčbě zácpy	552			
21.6	Farmakologie střevních eubiotik a deflatancií	555			
21.6.1	Střevní eubiotika	555			
21.6.2	Střevní deflatancia – silikony	556			
21.7	Farmakologie antihemoroidálních léčiv	556			
21.7.1	Antihemoroidalia obsahující venofarmaka a látky s antipruriginózním účinkem	556			
21.7.2	Antihemoroidalia obsahující glukokortikoidy	556			
21.7.3	Antihemoroidalia s hemostyptickým účinkem	557			
21.8	Léčiva určená k léčbě onemocnění jater	557			
	<i>Jan Bultas</i>				
21.8.1	Léčiva užívaná k léčbě steatohepatitidy	557			
21.8.2	Léčiva užívaná k léčbě komplikací jaterní cirhózy	559			
21.8.3	Léčiva určená k profylaxi a léčbě virových hepatitid	562			
21.9	Enterální a parenterální výživa	567			
	<i>Zdeněk Zadák</i>				
21.9.1	Malnutrice	567			
21.9.2	Charakteristika hlavních typů malnutrice	568			
21.9.3	Indikace umělé výživy	569			
21.9.4	Enterální výživa, rozdělení, nutriční složení a aplikace	571			
21.9.5	Hlavní nutriční komponenty enterálních výživ a jejich charakteristika	572			

21.9.6	Obecné vlastnosti enterálních přípravků . . .	574	23	Protinádorová terapie	633
21.9.7	Technika podání enterální výživy	575		<i>Pavel Klener</i>	
21.9.8	Nutriční a metabolické komplikace enterální výživy	575	23.1	Konvenční protinádorová chemoterapie . . .	633
21.9.9	Parenterální výživa	576	23.1.1	Postavení chemoterapie v komplexní protinádorové léčbě	633
22	Léčiva používaná v revmatologii	583	23.1.2	Základní mechanismy účinku cytostatik . . .	634
	<i>Karel Pavelka, Hana Ciferská</i>		23.1.3	Racionální taktika podávání cytostatické léčby	644
22.1	Léčba bolesti u revmatických onemocnění	584	23.1.4	Adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapie	645
	<i>Šárka Forejtová, Olga Šléglová</i>		23.1.5	Různé možnosti posílení účinnosti chemoterapie	646
22.1.1	Nesteroidní antirevmatika	584	23.1.6	Nežádoucí účinky chemoterapie	646
22.1.2	Analgetika	597	23.1.7	Rizika manipulace s cytostatiky	651
	<i>Olga Šléglová</i>		23.2	Cílená léčba („intracelulární chemoterapie“)	651
22.2	Chorobu modifikující léčiva u revmatoidní artritidy a spondylartritid	599	23.2.1	Inhibice růstových faktorů	652
	<i>Karel Pavelka</i>		23.2.2	Inhibice receptorů pro růstové faktory	652
22.2.1	Konvenční syntetická DMARDs	600	23.2.3	Inhibice nerekceptorových proteinů s TKI aktivitou	654
22.2.2	Biologická DMARDs pro léčbu revmatických onemocnění	605	23.2.4	Další inhibitory signálního přenosu	656
22.2.3	Glukokortikoidy	610	23.3	Antiangiogenní léčba a indukce apoptózy	658
	<i>Olga Šléglová</i>		23.4	Monoklonální protilátky v protinádorové léčbě	658
22.2.4	Imunosupresiva u systémových onemocnění pojiva	612	23.4.1	Protilátky proti membránovým antigenům lymfocytů	660
	<i>Hana Ciferská</i>		23.4.2	Inhibice extracelulární domény receptorů EGFR	660
22.2.5	Biologická léčba systémových onemocnění pojiva	618	23.4.3	Protilátky s antiangiogenním účinkem . . .	660
	<i>Hana Ciferská</i>		23.4.4	Imunomodulační protilátky	660
22.2.6	Další látky používané u systémových onemocnění pojiva	619	23.4.5	Bispecifické/trifunkční protilátky	661
	<i>Hana Ciferská</i>		23.4.6	Protilátky k symptomatické léčbě nádorových onemocnění	661
22.3	Léčiva používaná u osteoartrózy	621	23.5	Biomodulační léčba	662
	<i>Karel Pavelka</i>		23.5.1	Imunomodulace	662
22.3.1	Rychle působící léčiva u osteoartrózy	621	23.5.2	Interferony a interleukiny (cytokiny)	662
22.3.2	Pomalou působící léčiva u osteoartrózy . . .	621	23.5.3	Hematopoetické cytokiny	663
22.4	Léčiva používaná u dny	624	23.6	Hormony v protinádorové léčbě	664
	<i>Karel Pavelka</i>		23.6.1	Glukokortikoidy	664
22.4.1	Nesteroidní antirevmatika	624	23.6.2	Hormonální receptory	664
22.4.2	Glukokortikoidy	625	23.6.3	Různé modality hormonální léčby	664
22.4.3	Kolchicin	625	23.7	Nejdůležitější látky podpůrné léčby	665
22.4.4	Léčiva používaná k snížení urikemie	625	23.7.1	Antidota	665
22.4.5	Biologická léčba dny	626	23.7.2	Bisfosfonáty	666
22.5	Léčiva pro intraartikulární léčbu	627	23.7.3	Antiemetika	667
	<i>Radka Moravcová</i>		23.8	Alternativní léčebné metody a jejich rizika	669
22.5.1	Intraartikulární glukokortikoidy	627	24	Látky ovlivňující imunitní systém	671
22.5.2	Radioizotopy	630		<i>Marta Sobotková, Jiřina Bartůňková</i>	
22.5.3	Kyselina hyaluronová a její deriváty	631	24.1	Léčiva s převážně imunosupresivním účinkem	671

24.1.1	Nespecifická imunosuprese	672	26.2	Inhibice penetrace	759
24.1.2	Specifická imunosuprese	692	26.2.1	Inhibice přilnutí a penetrace viru	759
24.2	Látky s převážně imunostimulačním účinkem	694	26.3	Inhibice odpláštění	760
24.2.1	Nespecifická imunostimulace	694	26.3.1	Inhibice kanálového M2-proteinu	760
24.2.2	Specifická imunostimulace	697	26.4	Inhibice replikace	760
25	Antibiotika	701	26.4.1	Inhibice transkripce a translace	760
	<i>Jan Příborský</i>		26.4.2	Inhibice posttranslačních dějů	768
25.1	Základní informace	701	26.4.3	Nová antivirotika v léčbě hepatitidy C	769
25.1.1	Struktura bakterií a cíle zásahu antibiotik	703	26.5	Inhibice vyplavení	772
25.1.2	Antimikrobní účinnost	705	26.5.1	Inhibice sestavení a vyplavení nových virionů	772
25.1.3	Antibiotická rezistence	706	27	Antimykotika	773
25.1.4	Zásady správného podávání antibiotik	707		<i>Jan Příborský</i>	
25.2	Antibiotika působící na buněčnou stěnu (tab. 25.4)	710	27.1	Inhibitory syntézy ergosterolu	773
25.2.1	β -laktamová antibiotika	711	27.1.1	Polyeny	773
25.2.2	Ostatní antibiotika působící na bakteriální stěnu	723	27.1.2	Azoly	776
25.3	Antibiotika inhibující proteosyntézu	725	27.1.3	Alylaminy	778
25.3.1	Makrolidy	727	27.1.4	Morfoliny	779
25.3.2	Linkosamidy	734	27.2	Inhibitory 1,3- β -D-glukanu	779
25.3.3	Streptograminy	735	27.2.1	Echinokandiny	779
25.3.4	Oxazolidinony	735	27.3	Intracelulární antimykotika	780
25.3.5	Tetracykliny a glycylycykliny	735	27.3.1	Antimetabolity	780
25.3.6	Amfenikoly	737	27.3.2	Inhibitory mitózy	781
25.3.7	Aminoglykozidy	738	27.4	Ostatní antimykotika	782
25.4	Antibiotika inhibující syntézu nukleových kyselin	741	27.4.1	Lokální antimykotika	782
25.4.1	Inhibitory DNA	741	27.4.2	Antimykotika pro magistraliter přípravky	782
25.4.2	Antimetabolity (antagonisté kyseliny listové)	750	28	Antiprotozoální léčiva	783
25.5	Antibiotika působící na buněčnou membránu	751		<i>Jan Příborský</i>	
25.5.1	Polypeptidy	751	28.1	Intestinální a vaginální infekce	783
25.5.2	Lipopeptidy	751	28.1.1	Améboza	783
25.6	Antibiotika pro lokální podání	752	28.1.2	Balantidióza	783
25.7	Antituberkulotika a antileprotika	752	28.1.3	Girardióza	783
25.7.1	Streptomycin	752	28.1.4	Trichomonóza	783
25.7.2	Rifampicin	753	28.1.5	Léčiva intestinálních a vaginálních infekcí	784
25.7.3	Rifabutin	754	28.2	Krevní a tkáňová protozoa	784
25.7.4	Cykloserin	754	28.2.1	Tropická protozoa	784
25.7.5	Kapreomycin	754	28.2.2	Parazitózy s výskytem i v Evropě	785
25.7.6	Izoniazid	755	28.3	Malárie	786
25.7.7	Pyrazinamid	755	28.3.1	Životní cyklus plazmodií	786
25.7.8	Etambutol	756	28.3.2	Antimalarika	787
25.7.9	Dapson	756	29	Antihelmintika	793
26	Antivirotika	757		<i>Jan Příborský</i>	
	<i>Jan Příborský</i>		29.1	Tasemnice	793
26.1	Replikace viru a mechanismus účinku protivirových léčiv	757	29.1.1	Anticestodika, léčiva proti tasemnicím	793
			29.2	Hlístice	794
			29.2.1	Antinematodika, léčiva proti hlísticím	795
			29.3	Motolice	797
			29.3.1	Antitrematodika, léčiva proti motolicím	797

30	Dezinficencia a antiseptika	799			
	<i>Jan Příborský</i>				
31	Hormonální léčiva	801			
	<i>Jan Jiskra</i>				
31.1	Historie	801			
31.2	Principy hormonální léčby	801			
31.3	Chemické složení hormonů	802			
31.4	Hormonální receptory	802			
31.5	Hypothalamické hormony	803			
31.5.1	Somatostatin a jeho analoga	803			
31.5.2	Gonadoliberin (GnRH) a jeho analoga	804			
31.6	Hypofyzární hormony	804			
31.6.1	Hormony předního laloku hypofýzy	804			
31.6.2	Hormony zadního laloku hypofýzy a jejich analoga	807			
31.7	Tyreoidální léčiva	808			
31.7.1	Tyreoidální hormony k substituční léčbě	808			
31.7.2	Jód	811			
31.7.3	Tyreostatika a další látky používané v léčbě hypertyreózy	812			
31.8	Hormony příštítných tělísek a kalcitonin	813			
31.8.1	Deriváty parathormonu	813			
31.8.2	Kalcimimetika	813			
31.8.3	Kalcitonin	814			
31.9	Hormony kůry nadledvin	814			
31.9.1	Glukokortikoidy k substituční léčbě	814			
31.9.2	Glukokortikoidy k systémové léčbě	816			
31.9.3	Glukokortikoidy k lokální léčbě	816			
31.9.4	Mineralokortikoidy	817			
31.9.5	Antagonisté aldosteronu	817			
31.9.6	Inhibitory steroidogeneze	818			
31.10	Hormony dřeně nadledvin (katecholaminy)	818			
31.11	Androgeny a látky ovlivňující androgenní systém	818			
	<i>Jiří Slíva</i>				
31.11.1	Androgeny	818			
31.11.2	Látky navozující androgenní deprivaci	819			
31.12	Gynekologika	822			
	<i>Jiří Slíva, Tomáš Fait</i>				
31.12.1	Hormonální substituční léčba	823			
31.12.2	Hormonální kontraceptiva	824			
31.12.3	Selektivní modulátory estrogenových receptorů	829			
31.12.4	Ostatní gynekologika	829			
32	Antidiabetika	833			
	<i>Milan Kvapil</i>				
32.1	Úvod	833			
32.2	Antidiabetika přímo aktivující inzulínový receptor	836			
32.2.1	Inzulín	836			
32.3	Antidiabetika zvyšující sekreci inzulínu	839			
32.3.1	Deriváty sulfonylurey	839			
32.3.2	Metiglinidy – glinidy	841			
32.4	Antidiabetika ovlivňující inzulínovou rezistenci	842			
32.4.1	Biguanidy	842			
32.4.2	Thiazolidindiony (glitazony)	844			
32.5	Antidiabetika využívající účinek inkretinů	845			
32.5.1	Inhibitory DPP-4 – gliptiny	845			
32.5.2	Agonisté receptoru pro GLP-1 – analoga GLP-1	847			
32.6	Antidiabetika inhibující SGLT2	849			
32.6.1	Inhibitory SGLT2 – glifloziny	850			
32.7	Inhibitory α -glukozidáz	851			
32.8	Fixní kombinace antidiabetik	852			
32.9	Léčivé látky pro léčbu hypoglykemie	853			
32.10	Antidiabetika ve vývoji	854			
33	Antiobezitika	855			
	<i>Jan Bultas</i>				
33.1	Léčba obezity	855			
33.1.1	Léčiva snižující absorpci lipidů – inhibitory pankreatické lipázy	857			
33.1.2	Léčiva působící centrálně na příjem potravy – anorektika	858			
34	Farmakoterapie osteoporózy	859			
	<i>Václav Vyskočil</i>				
34.1	Osteoporóza	860			
34.2	Suplementační terapie minerály a vitaminy	860			
34.2.1	Vápník	860			
34.2.2	Vitamin D a aktivní metabolity	861			
34.2.3	Vitamin K ₂	865			
34.2.4	Hořčík	866			
34.2.5	Fosfor	868			
34.2.6	Natrium fluorid	868			
34.3	Hormonální terapie	870			
34.3.1	Lokální aplikace estrogenů	870			
34.3.2	Perorální forma substituce estrogenů	871			
34.3.3	Testosteron	872			
34.3.4	Anabolické steroidy	873			
34.3.5	Selektivní modulátory estrogenních receptorů	874			
34.3.6	Kalcitonin	876			
34.3.7	Elkalcitonin	877			
34.4	Bisfosfonáty	878			
34.4.1	Alendronát	879			
34.4.2	Risedronát	879			
34.4.3	Ibandronát	880			
34.4.4	Zoledronát	881			

34.5	Stroncium ranelát	881	35.10	Antipsoriatika	896
34.6	Teriparatid	882	35.11	Léky užívané k léčbě akné vulgaris a akné rosacea	897
34.7	Denosumab	882			
34.8	Látky ve výzkumu	885	36	Léčivé látky využívané u vybraných onemocnění v oftalmologii	899
34.8.1	Protilátka proti sklerostinu	885		<i>Jiří Slíva</i>	
34.8.2	Protilátka proti Dkk-1 proteinu	885	36.1	Úvod a rozdělení léčivých látek do jednotlivých skupin	899
34.8.3	Abaloparatid	886	36.1.1	Základní charakteristika	899
34.9	Vliv léků užívaných na léčbu osteoporózy na hojení zlomenin	886	36.2	Mydriatika a cykloplegika	900
35	Léky užívané k léčbě kožních onemocnění	887	36.3	Antiglaukomatika	900
	<i>Lukáš Lacina, Ondřej Kodet, Jiří Štork</i>		36.3.1	Látky zvyšující odtok komorové tekutiny . .	900
35.1	Obecná pravidla pro léčbu kůže lokálními prostředky	887	36.3.2	Látky snižující tvorbu komorové tekutiny .	900
35.1.1	Látky udržující kožní bariéru a emolienca, protektiva, antipruriginóza, epitelizancia . .	889	36.3.3	Látky působící obojím mechanismem . . .	901
35.2	Antimikrobiální látky používané v dermatologii	890	36.3.4	Hyperosmotické látky	901
35.2.1	Lokální antibiotika	890	36.4	Oční antineovaskularizační látky	901
35.2.2	Lokální antimykotika	890	36.4.1	Nespecificky působící látky	901
35.2.3	Lokální antivirotika	891	36.4.2	Látky potlačující účinky vaskulárního endotelového růstového faktoru	901
35.2.4	Lokální antiparazitika	891	36.5	Umělé slzy	901
35.2.5	Lokální antiseptika	892	36.6	Ostatní látky používané v oftalmologii	902
35.3	Lokální kortikoidy a další lokální imunosupresiva	892	37	Kontrastní látky	903
35.4	Vitaminy a deriváty vitaminů	893		<i>Jiří Slíva</i>	
35.4.1	Vitamin A – retinoidy	893	37.1	Úvod a rozdělení léčivých látek	903
35.4.2	Deriváty vitamínu D	893	37.1.1	Historie	903
35.5	Látky využívané ve fototerapii, fotochemoterapii, fotodynamické terapii a fotoprotektiva	894	37.1.2	Základní charakteristika	904
35.6	Keratoplastika, keratolytika, kaustika, peelingy	894	37.2	Rentgen kontrastní látky	904
35.7	Látky ovlivňující vlasové folikuly a kožní žlázy	895	37.3	Kontrastní látky pro vyšetření magnetickou rezonancí	905
35.8	Látky podporující hojení defektů	895	37.4	Kontrastní látky pro vyšetření ultrazvukem	905
35.8.1	Proteolytické enzymy pro nechirurgickou nekrektomii	895			
35.8.2	Moderní krycí systémy pro vlhké hojení . . .	895	Seznam použitých zkratk	907	
35.9	Cytostatika a látky užívané k léčbě kožních nádorů	896	Rejstřík	917	
			Souhrn	963	
			Summary	965	

Předmluva

Vážení kolegové,

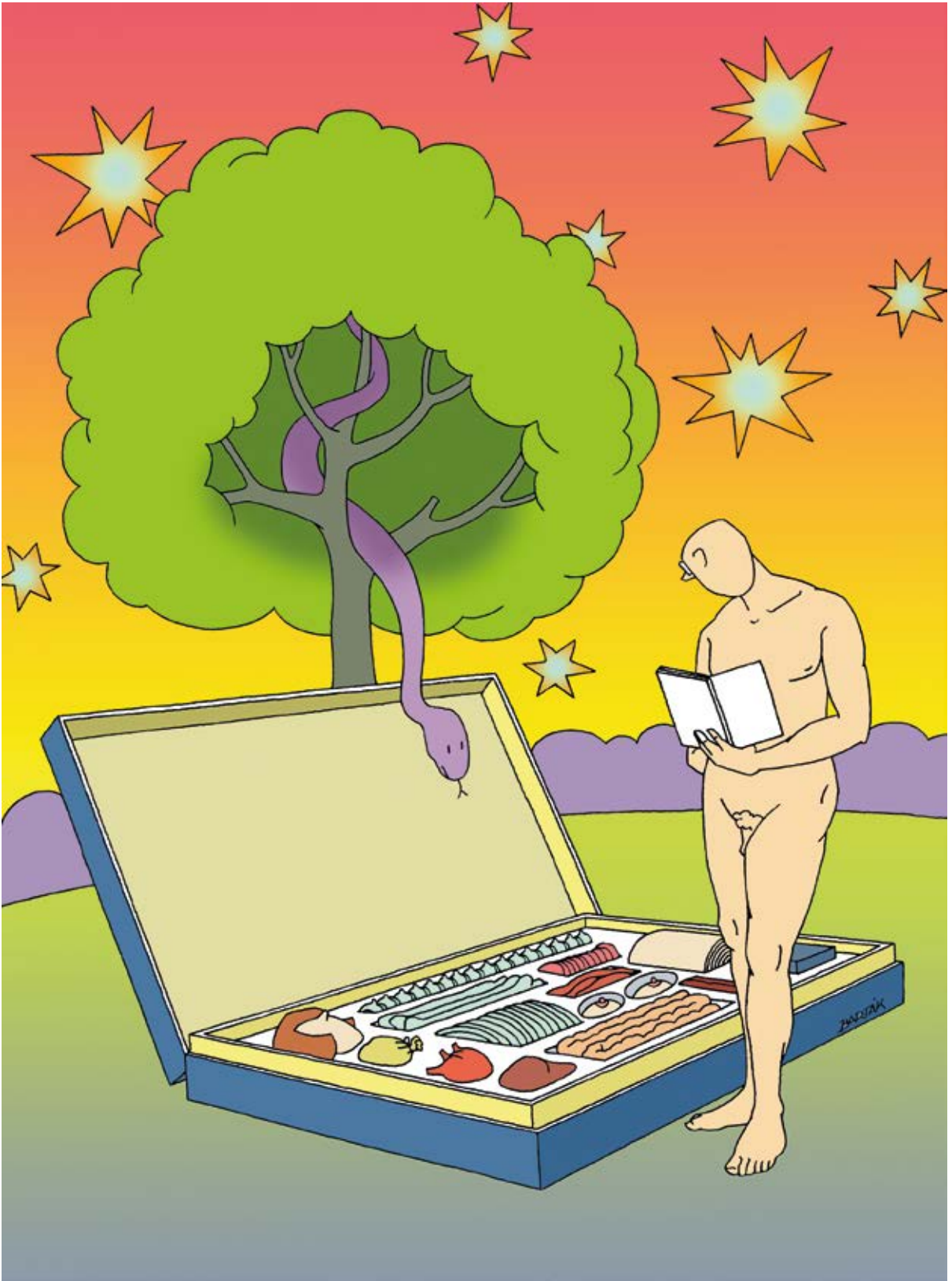
předkládáme vám monografii *Farmakologie*, kterou jsme pojali jako soubor základních informací zahrnující všechny důležité oblasti farmakologie. Věnovali jsme proto hodně pozornosti obecné farmakologii, kterou považujeme za důležitou pro pochopení obecných principů nezbytných pro dosažení farmakoterapeutického účinku. Jsou zde podrobně vysvětleny obecné farmakodynamické a farmakokinetické pochody, které tvoří základ pro představu o pohybu léčivé látky v organismu až k místu jejího působení, a přispívají tak i ke správnému výběru lékové formy a nastavení dávkovacího schématu. Obecnou část jsme rozšířili o doplňkové kapitoly jako oblast návykových látek, specifických období života a alespoň zmínku o alternativních léčebných postupech. Za nezbytný doplněk také považujeme vysvětlení základních pojmů z farmakoekonomiky, se kterou, ať chceme nebo nechceme, se budeme v současné době stále setkávat.

V části *Speciální farmakologie* jsme zvýraznili klinický přístup i tím, že jsme oslovili klinické pracovníky, kteří jsou známi svými hlubokými znalostmi farmakoterapie, aby vypracovali vybrané kapitoly. Snažili jsme se také kompromisně vyřešit rozdělení kapitol podle klinického členění, kdy však může docházet k duplicitnímu uvádění účinných látek, které jsou využívány pro léčbu v různých klinických oblastech.

Ve všech kapitolách jsme se soustředili na vysvětlení mechanismu účinku, který považujeme za rozhodující faktor pro výběr a nastavení farmakoterapeutického postupu v konkrétní klinické situaci. Zdůrazňujeme skupinový přístup k léčivým látkám, což charakterizuje jejich základní společné účinky a teprve následně uvádíme specifika jednotlivých látek. Standardně jsou uváděny vždy i informace o farmakokinetice, hlavních nežádoucích účincích, možných interakcích a všude, kde je to významné, též základní informace o farmakogenetických vlivech na účinek léčiva. Klinické použití pak podává přehled o základním využití v klinické praxi. Záměrně nejsou uváděny výsledky klinických studií, ani odkazy na doporučené postupy, nýbrž jsou předkládány pouze závěry dostatečně prokázané a odborně akceptované. Navíc doporučené postupy se mohou v průběhu času rychle měnit. Ze stejného důvodu nejsou uváděny firemní registrované názvy přípravků a pro orientaci v této oblasti musí sloužit jiné informační zdroje.

Snažili jsme se vytvořit monografii *Farmakologie*, která by mohla podat základní informace jak pro pregraduální výuku, tak i pro postgraduální vzdělávání v různých oblastech medicíny. Doufáme, že všichni čtenáři najdou informace, které budou využitelné pro jejich profesní zaměření.

Jan Švihovec



I OBECNÁ FARMAKOLOGIE

1 Úvod do farmakologie

Pavel Anzenbacher, Jaroslav Chládek

1.1 Základní pojmy, definice, náplň oboru

Farmakologie (z řeckého *pharmakon* = léčivo a *logos* = věda) je definována jako obor, jehož náplní je studium účinků léčiv na organismus. Za léčivo je ve smyslu této definice považována chemická látka o známé struktuře, která po podání člověku vykazuje biologický účinek. Mlčky se předpokládá, že se jedná o hlavní zamýšlený léčivý účinek nebo více prospěšných účinků a že důsledkem podání léčiva je příznivé ovlivnění zdraví. Neméně důležitou součástí farmakologie je ale studium nežádoucích a toxických účinků, které se mohou rozvinout po interakci léčiva s organismem. Odpovídá to původnímu významu slova „*pharmakon*“, kterým byly ve starořečtině označovány substance s biologickým účinkem, nejčastěji v kapalném stavu, ať již šlo o bylinný extrakt používaný k léčbě nebo jed.

Při striktním chápání by definice vyčleňovala z oblasti zájmu farmakologie studium vlastností směsí látek přírodního původu s více či méně známým složením a s ještě méně známým mechanismem účinku, a také směsí látek syntetického původu s definovaným složením. Nicméně je třeba uvést, že přírodní směsi často obsahují látky, které se po detailním poznání stávají účinnými léčivy nebo výchozími sloučeninami pro syntézu nových léčiv. Proto se moderní farmakologie neuzavírá studiu „tradičních“ léčiv a hledá racionální vysvětlení jejich účinku. Ostatně, tradiční léčiva jako salicyláty mají svůj původ v kůře vrby a relativně nedávný objev taxolu a příbuzných látek, tzv. taxanů (účinných protinádorových léčiv aplikovaných např. v terapii nádoru mammy), zase v kůře tichomořské variety tisu.

Pro potřeby lékařské a farmaceutické praxe bylo nutné přesněji formulovat a legislativně zakotvit termíny léčivá látka, léčivý přípravek a léčivo.

Léčivá látka, která je vlastní účinnou složkou léčiva, je látka přírodního nebo syntetického původu určená

k podání do organismu za účelem prevence a léčby nemocí nebo ke stanovení diagnózy.

Léčivý přípravek je výsledkem postupu farmaceutické technologie, kdy jsou jedna nebo více léčivých látek a pomocné látky zpracovány do podoby lékové formy, tj. konečné podoby léčivého přípravku určené k podání, a doplněny řádným označením. Pomocné látky (želatina, metylcelulóza, barviva, antioxidanty aj.) nemají vlastní léčebný účinek, ale plní úlohu nosiče (vehikulum, základ) a složek ovlivňujících vlastnosti léčivého přípravku, jako jsou stabilita, absorpce léčivé látky, vzhled, snášenlivost pacientem, a usnadňují nebo umožňují výrobu (např. rozpouštědla, emulgační činidla) apod.

Léčivo je léčivá látka, směs léčivých látek nebo léčivý přípravek určený k podávání lidem nebo zvířatům (veterinární léčiva) za účelem příznivého ovlivnění zdravotního stavu. Termín **lék**, který není legislativně zakotven, je laickou a někdy i odbornou veřejností používán ve stejném významu jako termín léčivo. Existuje i odborný výklad pojmu **lék**, podle kterého se léčivo stává lékem až v okamžiku, kdy je podáno nemocnému správným způsobem, tj. při respektování indikací a kontraindikací k jeho použití, v doporučeném dávkování a vhodnou cestou podání, které odpovídá lékové forma.

Farmakologie jako součást systému lékařských věd je oborem, který se etabloval sice relativně nedávno – ústavy farmakologie na předních pracovištích, podobně jako první knihy s tímto názvem, vznikaly v polovině 19. století, ale její základy byly pokládány staletí předtím. Pro zajímavost lze uvést, že první Ústav farmakologie s tímto názvem na světě byl založen v roce 1847 na univerzitě v Tartu (dříve Dorpat nebo Jurjev, nyní Estonsko, tehdy součást carského Ruska) německým lékařem Rudolfem Buchheimem (1820–1879). Snaha o racionální použití a o vysvětlení účinku léčivých substancí a přípravků byla tehdy zahájena a farmakologie vznikla jako věda využívající ke svému účelu poznatků především dalších lékařských disciplín, jako jsou

fyzilogie, patologická fyziologie a patologie obecně, a dále samozřejmě chemie, zejména chemie přírodních látek a organická chemie, biochemie, a mnoha biologických oborů včetně např. molekulární biologie či imunologie, poznatků a přístupů farmacie a dalších aplikovaných oborů. Jedním z žáků prof. Buchheima byl prof. Schmiedeberg, zakladatel časopisu *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology* (vychází stále od roku 1873), s jehož působením je spjat rozvoj farmakologie na univerzitě ve Štrasburku.

Z předcházejícího textu vyplývá, že by nebylo prozíravé pokoušet se vždy o jasné definice pojmů, náplně oborů a směrů farmakologie (podobně jako je tomu i u jiných vědních disciplín). Příroda je natolik komplexní a mnohotvárná, že téměř vždy existují výjimky ze striktních pravidel a nám nezbyvá než pracovat s pojmy a vysvětleními, vycházejícími z většiny poznatků a vysvětlujícími pokud možno nejlépe průběh dějů, kterými se budeme zabývat. Příkladem bude zanedlouho receptorná teorie, kdy již samotný pojem „receptor“ bude třeba vymezit tak, aby nebyl bezbřehý, ale vyhovoval většině zatím známých případů. Rovněž hranice mezi farmakologií a toxikologií je velmi neostrá – připomeňme si Paracelsovo (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus v. Hohenheim, renesanční lékař a přírodovědec, 1493–1541) známé rčení „*dosis facit venenum*“, tedy, volně přeloženo, „dávka činí léčivo jedem“. Podobně neostré je rozhraní mezi farmakologií a farmacií – klasické vnímání farmacie jako „lékárenství“, tj. zdravotnické odvětví sloužící k zabezpečení léčiv pro pacienty včetně přípravy, zhotovování léčivých přípravků a jejich vydávání, správným použitím v širokém slova smyslu k dosažení optimálního terapeutického výsledku – se zejména ve snaze o pochopení principu a mechanismu terapeutického účinku dostává do překryvu s cíli a zaměřením farmakologie a zejména farmakologie klinické.

Z textu rovněž vyplývá, že farmakologie je oborem integrujícím přístupy a znalosti mnoha oborů. Obor farmakologie se zabývá složením léčiv, jejich vlastnostmi a strukturou, molekulárními a buněčnými mechanismy,

mechanizmy funkce orgánů a orgánových systémů, přenosem signálu, buněčnou komunikací, molekulární diagnostikou, interakcí, toxikologií, chemickou biologií, terapeutickým využitím a možnými účinky léčiv. Je skutečností, že v současné době dochází ve farmakologii k vývoji právě na hranicích s dalšími obory, jako jsou např. imunologie (např. ve vývoji biofarmaceutik), lékařská chemie (syntéza nových účinných či účinnějších látek např. k terapii AIDS), genetiky (farmakogenetika a farmakogenomika jako nástroje personalizované medicíny), ale rovněž epidemiologie (farmakoepidemiologie) a ekonomie (farmakoekonomika). Z objevů odhalujících souvislosti, které vedou k projevům řady chorob a které souvisejí právě s poznáním struktury lidského genomu, a s objevy v molekulární medicíně, jsou pak spojeny nejnovější trendy ve farmakologii. Jak již ale bylo řečeno v úvodu, neznamená to, že klasické cesty hledání nových účinných látek budou zavrženy (hledání analogických struktur, nebo hledání účinných látek přírodního původu).

Farmakologii lze rozdělit na řadu dílčích „podoborů“ podle metod studia, přístupů aplikací apod. – např. na farmakologii experimentální a klinickou, humánní a veterinární, podle tkání a orgánů např. na kardiiovaskulární, gastrointestinální, neurofarmakologii, psychofarmakologii apod. Je účelné, dělit obsah předmětu farmakologie na část *obecnou* a *speciální*. V *obecné farmakologii* je potom obvyklé rozdělení náplně na *farmakodynamiku* (základy farmakodynamiky, zabývající se obecnými zásadami účinku léčiva na organismus) a *farmakokinetiku* (základy farmakokinetiky, zabývající se vlivem, interakcemi organismu s léčivem), včetně farmakokinetických základů dávkování léčiv, farmakokinetického a farmakodynamického modelování, klinických aspektů farmakokinetiky a farmakodynamiky a rovněž problematiky vývoje nového léčiva včetně preklinického a klinického hodnocení léčiv, registrace léčiv, farmakovigilance. V této kapitole budou rovněž uvedeny základní aspekty farmakoepidemiologie a vztah k alternativním metodám a přístupům ve farmakoterapii.

2 Farmakodynamika

Jaroslav Chládek, Pavel Anzenbacher

Mechanismy působení léčiv		
		Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku
		Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem
		Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku
Charakterizace specifických mechanismů účinku léčiv na molekulární úrovni		
Klasifikace receptorů		iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory)
		receptory napojené na G-proteiny (metabotropní receptory)
		receptory s intracelulární proteinkinázovou aktivitou nebo napojené na intracelulární proteinkinázy
		intracelulární receptory řídící genovou transkripci
Další cílové struktury pro specifické působení léčiv		iontové kanály
		enzymy
		transportní proteiny
Principy regulace receptorově podmíněných účinků		
		Principy regulace
		Selektivita účinku léčiv
		Změny účinku v průběhu farmakoterapie

Farmakodynamika je vědní obor studující účinky léčiv na organismus. Odpovídá na otázku, jak léčivo na organismus působí. Farmakologickými účinky rozumíme pak biologické změny, ke kterým v organismu dochází po podání léčiva v důsledku jeho zásahu do biochemických a fyziologických procesů probíhajících v podmínkách zdraví i nemoci. Účinky léčiva se rozvíjejí v různých orgánech a tkáních a společně s kompenzačními homeostatickými ději utvářejí odpověď (reakci) organismu na podání léčiva. Důležitým předmětem zájmu farmakodynamiky je také studium účinků léčiv na patogenní mikroorganismy.

Jednou z hlavních komplikací farmakoterapie je, že neexistuje „ideální“ léčivo, které by svým jediným farmakologickým účinkem ovlivnilo žádoucím způ-

sobem daný patologický stav organismu a to u všech nemocných. Léčivo má zpravidla hlavní terapeutický účinek související s jeho indikací, který je zamýšlený a prospěšný, a jeden nebo více vedlejších účinků, z nichž některé mohou být prospěšné a jiné naopak škodlivé, a proto nežádoucí.

Důležitým úkolem farmakodynamiky je **výzkum mechanismů působení léčiv**. Obnáší identifikaci a poznání struktury molekulárního cíle, se kterým léčivo interaguje, a popis dějů, které po vazbě léčiva na cílovou strukturu následují a podmiňují účinek. Éra moderní farmakoterapie byla zahájena na konci 19. a na začátku 20. století, kdy vědecké práce „otců receptorové teorie“ přinesly první poznatky o mechanismech působení farmakologicky účinných látek. Britský fyziolog John

Newport Langley (1852–1925) formuloval v roce 1905 teorii chemické neurotransmise. Předpokládal, že látky jako nikotin působí prostřednictvím „receptivní substance“ na povrchu svalů. Paul Ehrlich (1854–1915, Nobelova cena za fyziologii a lékařství v roce 1908) využil v oblasti farmakoterapie bakteriálních onemocnění svých znalostí objevitele postupů selektivního histochemického barvení a imunologických technik. Zavedl pojem chemoterapie. Účinek prvního léčiva proti syfilisu (Salvarsan, 1906) a dalších chemoterapeutik Ehrlich vysvětloval jejich selektivní vazbou na „chemoreceptory“ v buňkách původců. Na rozdíl od nefarmakologických léčebných postupů alternativní medicíny, jako je homeopatie, vychází farmakodynamika z Ehrlichova principu chemoterapie „*corpora non agunt nisi fixata*“ – látky neúčinkují, pokud se nevážou. Účinná látka musí být v organismu přítomna a účastnit se více nebo méně specifických fyzikálně-chemických dějů podléhajících přírodním zákonitostem.

Detailní informace o cílových místech, na která se léčiva váží, a charakterizace následných dějů probíhajících na úrovni molekulární, buněčné, tkáňové a orgánové jsou velmi potřebné pro vývoj účinných léčiv s minimem nežádoucích účinků, naplňujících Ehrlichovu představu o ideálních chemoterapeutických, která jako zázračné střely („magic bullets“) specificky zasáhnou patogenní mikroorganismy a nepoškodí hostitelský organismus. V minulosti byla většina léčiv objevena po identifikaci farmakologicky účinných látek v tradičně používaných přírodních prostředcích léčby metodami analytické chemie. Vývoj léčiva se opíral o pozorování změn fyziologické funkce nebo ovlivnění nemoci látkami přírodního nebo syntetického původu. Biologické testování látek probíhalo *in vivo* nebo s využitím jednoduchých farmakologických testovacích systémů (bioeseje). Objev nové účinné látky byl často náhodný. Cílová struktura, se kterou léčivo interaguje a mechanismus účinku nebyly u mnoha léčiv známy a byly objasněny za dlouhou dobu po jejich uvedení do praxe. Na konci 20. století umožnila znalost lidského genomu a změn genové a proteomové exprese v podmínkách nemoci identifikaci nových potenciálních cílů pro léčiva. Tomu byla přizpůsobena strategie vývoje léčiv. Ke známé struktuře cílového místa, kterým je obvykle protein, jsou hledány účinné látky sofistikovanými metodami využívajícími počítačové simulace. Tisíce takových látek – potenciálních nových léčiv podstupují mnohostranné farmakologické testování vysokokapacitními metodami využívajícími robotické systémy a formát mikrotitračních destiček. Vývoj nového léčiva působícího prostřednictvím principiálně nového molekulárního cíle je obtížný a velmi

nákladný i při využití moderních technologií (viz část *Vývoj léčiv*).

Pro farmakoterapeutickou praxi je důležité, že **farmakodynamika hodnotí účinky léčiv z kvantitativního hlediska**. Nástup, intenzita a trvání účinku jsou posuzovány ve vztahu k dávkování a cestě podání léčiva.

2.1 Účinek léčiva jako změna biologické funkce

Účinek léčiv je nejčastěji dán zvýšením nebo snížením rychlosti, s jakou v organismu probíhají fyziologické a biochemické děje. Účinek se například projeví urychlením nebo zpomalením biochemických reakcí a odpovídajícími změnami funkcí organismu, jako jsou např. stah svalu, transport vody a anorganických iontů v ledvinných tubulech, žlázová sekrece (hlen, kyselina chlorovodíková, inzulin) nebo přenos nervových vzruchů. Zvýšení funkce organismu účinkem léčiva ve fyziologických mezích je označováno jako **stimulace** a její snížení jako **inhibice**. Zvýšení funkce nad fyziologickou mez se nazývá **excitace** a snížení pod fyziologickou mez **paralýza**. Například kofein v dávkách $\leq 0,5$ g stimuluje CNS a mnohem vyšší dávky způsobí excitaci (svalové křeče). Léčiva nemění charakter funkcí organismu ani nevytvářejí svým účinkem funkce principiálně nové. Stejně tak nejsou schopna nebo pouze ve velmi limitovaném rozsahu mohou obnovit struktury a funkce organismu nevratně poškozené patologickými procesy, jako jsou chronický zánět (např. revmatoidní artritida) nebo degenerativní onemocnění (např. svalová dystrofie, Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza aj.).

2.2 Mechanizmy účinků léčiv

Podstatou účinku velké většiny léčiv jsou specifické vazebné interakce s molekulárními cíli v organismu, mezi nimiž vysoce převažují proteiny (> 95 %). Specifický mechanismus účinku je jen výjimečně zprostředkován cílovou molekulou nebo bílkovinné povahy. Například některá cytostatika se vážou na nukleové kyseliny. Molekulární cíl pro léčivo je molekula zapojená do určité metabolické nebo signální dráhy, jejíž ovlivnění léčivem má léčebný účinek, tzn. žádoucím způsobem modifikuje průběh nemoci nebo zlepšuje patologický stav. Molekulární cíl nemusí být příčinou patologického stavu ani se nemusí specificky vyskytovat pouze při daném patologickém stavu organismu. **Pro specifické mechanismy účinku je charakteristické,**

že k vyvolání účinku stačí nízká koncentrace léčiva (= efektivní koncentrace), jehož chemická struktura vyhovuje struktuře cílové molekuly.

Z hlediska jejich funkce v organismu je možné molekulární cíle pro léčiva rozdělit na:

1. receptory (membránové a intracelulární)
2. iontové kanály
3. enzymy
4. transportní proteiny (membránové přenašeče)
5. jiné proteiny (cytokiny, růstové faktory, faktory krevního srážení, strukturní proteiny aj.)
6. neproteinové struktury (např. nukleové kyseliny)

Nástup biotechnologií znamenal významný nárůst počtu molekulárních cílů ovlivnitelných léčivy. Zejména jde o využití vysoce specifických interakcí s monoklonálními protilátkami nebo tzv. fúzními proteiny (např. falešné receptory nebo jejich fragmenty navázané na konstantní část imunoglobulinu G).

Menší skupina léčiv působí nespecifickými mechanismy. Účinek v tomto případě závisí na obecných fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a není nutné, aby jeho molekula splňovala specifické požadavky na chemickou strukturu. Příklady nespecifických mechanismů účinku a odpovídající skupiny léčiv uvádí **tabulka 2.1**.

2.2.1 Obecné charakteristiky receptorově zprostředkovaného účinku

V širším farmakologickém pojetí je možné za receptory označit všechny molekulární cíle, zapojené do specifických mechanismů účinku léčiv, protože přijímají (= recipují) léčivo. Užší vymezení pojmu receptor z fyziologického a biochemického pohledu nabízí definice receptorů jako proteinů, které se účastní regulace funkcí organismu prostřednictvím endogenních látek = signálních molekul, působících jako ligandy (z lat. *ligare* – vázat) na receptorech. Ligandy receptorů zahrnují hormony, tkáňové hormony (autakoidy), neurotransmitery, růstové faktory aj. Vazba ligandu na receptor představuje signál, který vyvolá kaskádu dalších dějů vedoucích k biochemickým a fyziologickým změnám v buňce. Jednotlivými po sobě následujícími kroky jsou při tom **vazba ligandu na receptor, aktivace receptoru, přenos signálu, ovlivnění efektoru a změna buněčné funkce**. Vazba léčiva nebo jiné látky z vnějšího prostředí (tzv. xenobiotika) na receptor může vyvolat stejnou odpověď organismu jako vazba endogenního ligandu. Např. bupiron se váže na serotoninový receptor 1A a aktivuje ho. Rozvíjí se anxiolytický účinek jako po aktivaci receptoru endogenní látkou serotoninem. Léčivo nahrazuje nedostatečné působení serotoninu při jeho patologicky nízké koncentraci. V jiném případě může vazba léčiva na receptor vyvolat účinek stejného druhu jako účinek endogenního ligandu, ale slabší intenzity, a to i při velmi vysokých

Tab. 2.1 Příklady léčiv s nespecifickým mechanismem účinku

Mechanismus	Léčiva
osmotická aktivita, změny osmotického tlaku způsobují přesuny vody	osmotická diuretika (manitol) osmotická a salinická projímadla (laktulóza, sorbitol, PEG, síran hořečnatý) krevní náhrady = plazmaexpandéry (krystaloidy, koloidy)
účast v acidobazických rovnováhách vedoucí k úpravě pH prostředí	antacida snižující kyselost žaludeční šťávy (hydrogenuhličitan sodný, hydroxid hlinitý a hořečnatý, uhličitan vápenatý, uhličitan hořečnatohlinitý, oxid křemičitý, algináty) látky upravující pH krve a moči (hydrogenuhličitan sodný)
denaturace proteinů	adstringencia = látky působící na povrchu tkáně svíravě (sloučeniny hliníku, zinku, koloidní oxid hořečnatý, dusičnan stříbrný)
adsorpce	adsorbencia (aktivní uhlí, cholestyramin)
látky působící oxidoredukčními vlastnostmi	dezinficiencia a antiseptika (manganistan draselný, formaldehyd, fenol a jeho deriváty kresol, thymol a hexylresorcinol, chlorthymol, metylenová modř, peroxid vodíku, povidon jód)
tvorba komplexních sloučenin	antidota (dimerkaprol)
povrchově aktivní látky – detergencia	antiseptika, dezinficiencia (dimetyllaurylbenzylamoniumchlorid)

koncentracích léčiva. Receptorově zprostředkovaný účinek může spočívat také v zabránění endogennímu ligandu ve vazbě na receptor jeho obsazením léčivem, které tak znemožní aktivaci receptoru. Jindy vazba léčiva v blízkosti receptoru podpoří vazbu endogenní látky na receptor a zesílí její účinek. Příkladem jsou benzodiazepiny, které svojí vazbou na specifické vazebné místo zesilují vazbu kyseliny γ -aminomáselné na jiné místo na receptoru, kterým je chloridový kanál. Kanál se otevře a následná hyperpolarizace membrány vede k inhibici přenosu nervových vzruchů a rozvíjí se sedativní a anxiolytický účinek. Vazba léčiva na jiné vazebné místo na receptoru může účinek endogenního ligandu také zeslabit.

Farmakologický agonismus a antagonismus

Jako **agonista** je označována látka, která po vazbě na receptor iniciuje jeho změny vedoucí ke vzniku a šíření signálu, k ovlivnění efektorových systémů a k vlastnímu účinku látky. **Pro receptorově zprostředkovaný účinek agonisty jsou typické následující charakteristiky:**

- k vyvolání účinku postačují nízké koncentrace látky-agonisty na receptoru;
- jako agonisté účinkují pouze látky s určitou chemickou strukturou, vyhovující struktuře receptoru. Požadavky na strukturu mohou být velmi vysoké (specifita interakce). I velmi málo odlišné struktury jako optické izomery léčiva mohou mít kvantitativně i kvalitativně odlišné účinky. Výzkumu vztahů struktura-účinek věnuje experimentální farmakologie velkou pozornost;
- receptorově zprostředkovaný účinek podléhá saturaci. Jeho maximální intenzita po obsazení dostatečného počtu receptorů ligandem závisí na tom, jak efektivní je přenos signálu a aktivace efektorových systémů (viz dále);
- interakce s receptorem je místem soutěžení (= kompetice) mezi endogenními ligandy a léčivy nebo mezi léčivy navzájem;
- účinek látky-agonisty může být oslaben jinou látkou, která se nazývá **antagonista (antiagonista)**. Antagonista soutěží s agonistou o vazebné místo na receptoru. Má obvykle podobnou strukturu jako agonista, ale na rozdíl od něho receptor neaktivuje.

Pro větší názornost poslouží **přírovnání k zámku (receptor) a klíči (léčivo nebo jiný ligand)**. Agonista je klíč, který lze zasunout do zámku a odemknout ho, zatímco antagonist je klíč, kterým v zámku nejde otočit. Účinek antagonisty spočívá v obsazení vazebného místa a snížení až zrušení účinku agonisty. Tato interakce se nazývá **kompetitivní antagonismus**. Existují i další

mechanizmy, které vedou k zeslabení účinku agonisty (viz část *druhy antagonistu*).

Při interakci léčiv s receptory nebo jinými specifickými molekulárními cíli se uplatňují různé druhy chemických vazeb. Nejčastěji jde o **slabé vazebné interakce:**

- elektrostatické síly – vzájemné přitahování opačných elektrických nábojů;
- vodíkové můstky – vazba „kyselého“ vodíku (nesoucího kladný náboj) jedné molekuly s elektronegativním atomem s volným elektronovým párem v jiné molekule;
- Van der Waalsovy síly (to jsou síly, jejichž energie klesá s šestou mocninou vzdálenosti interagujících molekul a jsou dány jejich polarizovatelností);
- hydrofobní interakce se více uplatňují při vazbě nepolárních, v tučích rozpustných léčiv. Jejich podstatou je tendence nepolárních molekul obklopených vysoce polárním (vodným) prostředím ke sdružování.

Relativně málo časté je, že se léčivo váže na molekulární cíl silnou kovalentní vazbou, která má ireverzibilní (permanentní) charakter. Trvání účinku je v tomto případě ukončeno až syntézou nových cílových molekul, které se nedostaly s léčivem do kontaktu. Důležitým faktorem se tak stává jejich metabolický obrat, tj. rychlost resyntézy cílových molekul. Známa a často používaná léčiva z této skupiny jsou např. kyselina acetylsalicylová (ireverzibilní enzymový inhibitor cyklooxygenáz, který se váže na hydroxyl aminokyseliny serinu v molekule cyklooxygenázy) nebo jiné protidestičkové léčivo klopidogrel (ireverzibilní blokátor receptoru pro adenosindifosfát – aktivní metabolit klopidogrelu se kovalentně váže na aminokyselinu cystein receptoru). Ireverzibilní vazba léčiva na molekulární cíl a případná kovalentní modifikace dalších molekul v organismu je považována za rizikovou pro vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků.

2.2.2 Kvantitativní hodnocení interakce léčiva s receptorem. Afnita a vnitřní aktivita léčiva

Vazba léčiva na receptor je tedy svým způsobem druh chemické interakce. Základní představu o mechanismu a kvantitativní popis tohoto děje formulovali A. V. Hill (1910) a A. J. Clark (1930) jako tzv. *okupační teorii*. Molekula léčiva se jako ligand L váže na volný (neobsazený) receptor R v cílovém místě a vzniká komplex

léčivo-receptor RL (farmakon-receptorový komplex, obsazený receptor):



Pro rychlost tvorby komplexu RL (v_{+1}) platí podle zákonů kinetiky chemických reakcí vztah:

$$v_{+1} = k_{+1} \times [R] \times [L], \quad [2.2]$$

kde $[L]$ je koncentrace volného léčiva v cílovém místě a $[R]$ koncentrace neobsazených receptorů. Konstantou úměrnosti je rychlostní konstanta k_{+1} , jejíž hodnota závisí na teplotě a aktivační energii vzniku komplexu RL. Jde o dynamický děj, kdy současně probíhá vznik komplexu RL i jeho disociace. Pro protisměrnou reakci, tj. uvolnění léčiva z receptoru, platí podobně:

$$v_{-1} = k_{-1} \times [RL]. \quad [2.3]$$

Ve stavu dynamické rovnováhy, při rovnovážných koncentracích, jsou rychlosti obou dějů stejné:

$$v_{+1} = v_{-1}. \quad [2.4]$$

Zákon o aktivním působení hmoty (Guldbergův-Waageův zákon) popisuje rovnovážný vztah mezi koncentrací volného léčiva v místě receptorů a mezi počty obsazených a neobsazených receptorů:

$$K_D = \frac{[R] \times [L]}{[RL]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}}, \quad [2.5]$$

kde K_D je **rovnovážná disociační konstanta**. Celkový počet (resp. koncentrace, což není nic jiného než celkový počet v jednotkovém objemu) receptorů, přítomných v cílovém místě R_{\max} , se rovná součtu koncentrací volných a obsazených receptorů:

$$[R_{\max}] = [R] + [RL] \quad [2.6]$$

a dosazením za $[R]$ do rovnice se získá **vztah mezi koncentrací volného léčiva u receptoru a počtem obsazených receptorů**:

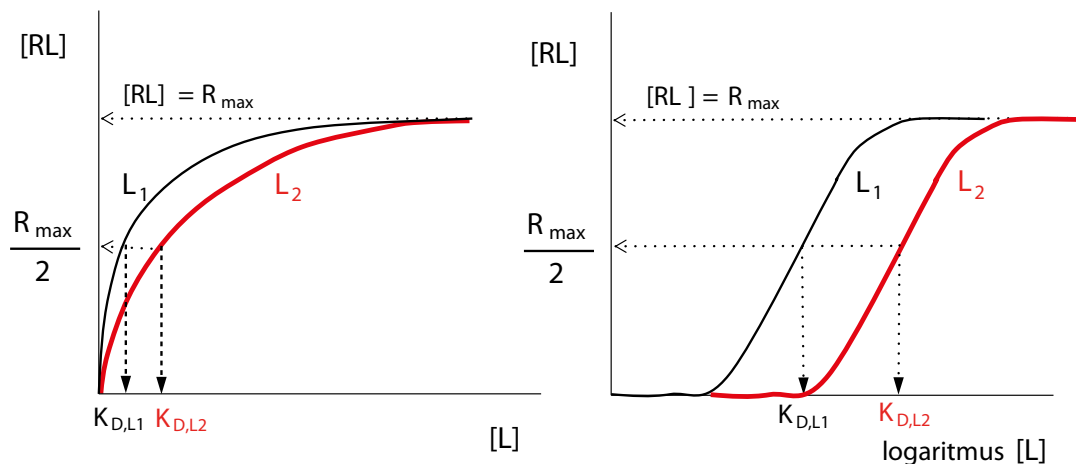
$$[RL] = \frac{[R_{\max}] \times [L]}{[L] + K_D} \quad [2.7]$$

Grafickým vyobrazením závislosti [2.7] je hyperbola. Pokud se na ose x použije logaritmus koncentrace $[L]$, je grafem závislosti sigmoidální křivka (S-křivka) (obr. 2.1). Koncentrace ligandu $[L]$, při které je polovina (50 %) dostupných receptorů obsazena, je rovná hodnotě konstanty K_D . Čím je disociační konstanta větší, tím je při stejné koncentraci $[L]$ obsazen menší počet receptorů. **Afinita udává, jak ochotně se léčivo nebo jiný ligand váže na receptor.** Je rovna obrácené hodnotě disociační konstanty (**afinita = $1/K_D$**). Je-li hodnota K_D vysoká, je afinita nízká a naopak. Vysoká (vazebná) afinita znamená, že je obsazeno hodně receptorů při malé koncentraci léčiva v cílovém místě. Podle zákonů chemické termodynamiky je afinita tím větší, čím větší množství tzv. Gibbsovy volné energie se uvolní při vzniku komplexu RL, tj. při obsazení receptoru. Z okupační teorie dále plyne, že rychlost obsazování receptorů léčivem a také počet obsazených receptorů v podmínkách vazebné rovnováhy závisí nejen na koncentraci léčiva, ale také na celkovém počtu receptorů dostupných v cílovém místě R_{\max} . Změnami exprese receptorů má tak organismus možnost regulovat účinek endogenních i exogenních ligandů včetně léčiv.

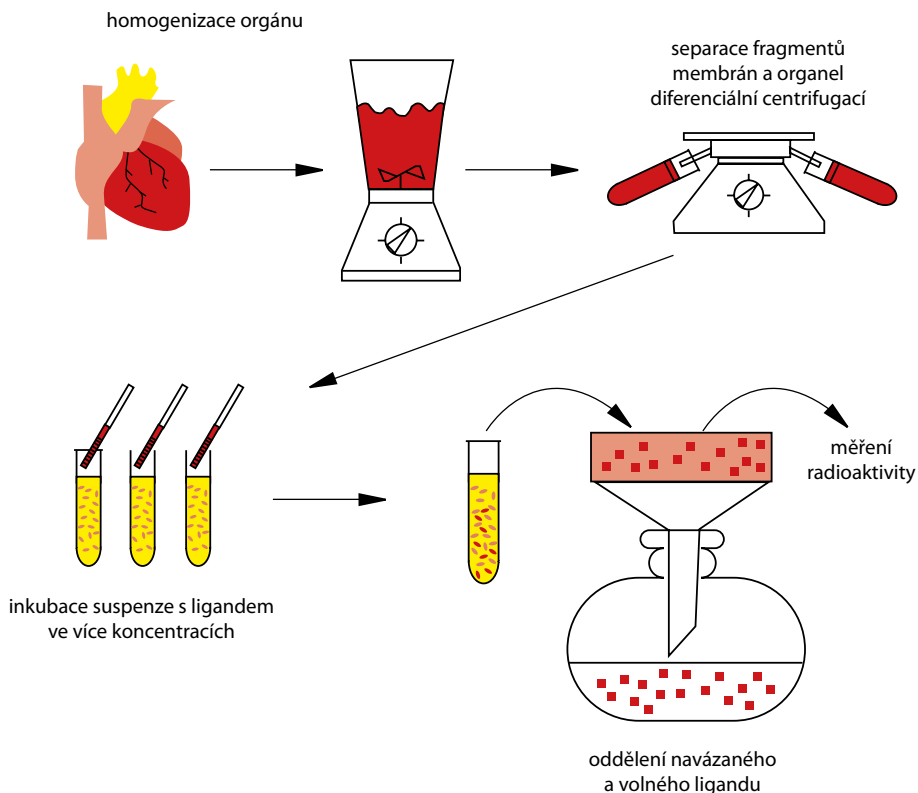
Vazebná afinita léčiv a jiných ligandů k určitému receptoru je ovlivněna jejich chemickou strukturou. Optické izomery léčiva mívají rozdílnou afinitu a selektivitu vazby k receptorům. Například S(-) karvedilol se váže na α - i β -adrenergní receptory, zatímco R(+) karvedilol se selektivně váže na α -receptory.

Obrázek 2.2 znázorňuje klasický postup zjišťování afinity *in vitro* technikou inkubace suspenze tkáňových nebo buněčných homogenátů s fragmenty plazmatické membrány nebo jinými subcelulárními frakcemi, obsahujícími receptory s přidávkou radioizotopově značeného ligandu o různé koncentraci. V dnešní době se ve vazebných studiích využívají modernější metody např. spektroskopie a chromatografie. Selektivní a vysokofinitní vazba na cílový receptor je zásadní (ale nikoli jediný) předpoklad, který musí molekula-kandidát na úspěšné léčivo splňovat. Proto měla tato jednoduchá technika v minulosti naprosto zásadní význam při objevu mnoha léčiv.

Receptor může obsahovat více vazebných míst pro jeden ligand nebo vazebná místa pro různé ligandy. Tato vazebná místa se navzájem více nebo méně ovlivňují. Vazbou na jedno vazebné místo může dojít ke snížení i zvýšení vazebné afinity vazby stejného nebo jiného ligandu na další vazebné místo. Navíc se ligand v cílovém místě může vázat na více než jeden typ receptorů. **Vztah mezi koncentrací volného léčiva a počtem**



Obr. 2.1 Závislost obsazenosti receptorů léčivem (koncentrace farmakon-receptorového komplexu [RL]) na koncentraci léčiva [L] v cílovém místě má tvar hyperboly (graf vlevo). V grafu vpravo je na ose x vynesena logaritmus koncentrace [L] a závislost má tvar esovitě (sigmoidální) křivky. Koncentrace léčiva, při které je obsazena polovina (50 %) z celkového počtu dostupných receptorů R_{max} (na ose y je $[RL] = R_{max}/2$), je rovna hodnotě konstanty K_D . Léčivo L_1 , které ve srovnání s léčivem L_2 charakterizuje nižší rovnovážná disociační konstanta $K_{D,L1}$, a tedy vyšší afinita vazby k receptoru, má křivku posunutou více doleva, tj. směrem k nižším koncentracím.



Obr. 2.2 Klasický postup zjišťování vazebné afinity in vitro. Po homogenizaci tkáně (1) jsou diferenciální centrifugací (2) získány suspenze obohacené o různé subcelulární frakce, např. buněčná jádra, fragmenty plazmatické membrány, mitochondrie, mikrozomy aj. Po inkubaci suspenze obsahující receptory s radioizotopově značeným ligandem o různé celkové koncentraci (3) je volný ligand oddělen od ligandu navázaného na receptory (4) a jeho rovnovážné koncentrace jsou zjištěny měřením radioaktivity (5) (volně dle LÜLLMANN H. Kapesní atlas farmakologie)

obsazených vazebných míst proto lépe vystihuje obecnější Hillova-Langmuirova rovnice:

$$[RL] = \frac{[R_{\max}] \times [L]^a}{[L]^a + K_{Dh}} \quad [2.8]$$

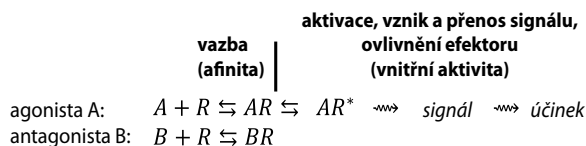
kde a je Hillův koeficient a K_{Dh} „hybridní“ disociační konstanta.

V podmínkách *in vivo* po podání léčiva se koncentrace léčiva v cílovém místě neustále mění, protože se obnovuje distribuční rovnováha mezi léčivem ve tkáních a v systémovém krevním oběhu, odkud je léčivo eliminováno. **Pro účinek má z tohoto důvodu kromě afinity velký význam kinetika vazby léčiva na receptor.** Rychlost, s jakou se léčivo na receptor váže a s jakou jej opouští, ovlivňuje rychlost nástupu účinku, jeho trvání i intenzitu. Na tomto místě je nutné podotknout, že model podle rovnice [2.1] obsahující pouze volný ligand L , neobsazený receptor R a obsazený receptor (komplex LR) příliš zjednodušuje interakci léčiva s receptorem. Většinou vazba probíhá přes více přechodných stavů s různými strukturními konformacemi ligandu i receptoru za současného vlivu jejich interakcí s dalšími látkami v okolním prostředí. Ligand ani receptor nejsou rigidní struktury a během interakce dochází k jejich vzájemnému strukturnímu přizpůsobení. Vzniklý komplex LR se dále stabilizuje změnami své konformace a vazebnými interakcemi s okolím. Tyto faktory se promítají zejména do hodnoty rychlostní konstanty k_{-1} , ovlivňující rychlost disociace léčiva z receptoru. Účinek léčiva nastoupí rychle, pokud je rychlý jeho průnik do cílového místa i vazba na receptor. Pokud se léčivo velmi pomalu uvolňuje z vazby na receptor, může jeho účinek přetrvávat dlouho po podání, přestože je eliminace rychlá a koncentrace léčiva v krvi a v cílovém místě v blízkosti receptoru jsou velmi nízké. Příkladem je tiotropium a další antimuskarinika s dlouhodobým bronchodilatačním působením. Pomalé uvolňování z vazby na receptor je nevýhodná vlastnost klasických antipsychotik ze skupiny antagonistů dopaminu na receptoru D_2 (např. haloperidol), zodpovědná za vyšší výskyt nežádoucích účinků jako tardivní dyskineze. Novější, tzv. atypická antipsychotika (např. risperidon) disociují z D_2 -receptoru rychle, čímž se vysvětluje jejich vyšší bezpečnost.

Vazebná afinita (vyjádřená jako $1/K_D$) ovlivňuje počet obsazených receptorů v cílovém místě a vazba je základní podmínkou farmakologického účinku. Po vazbě agonisty nastanou takové změny receptoru, které iniciují další biologické děje v buňce, tj. vznik dostatečného signálu, jeho přenos, ovlivnění efektorových

systémů a účinek. Antagonista pouze obsadí receptor a mechanismus jeho účinku spočívá ve snížení až zabránění vazbě jiné látky – agonisty. **Schopnost léčiva nebo jiné látky aktivovat receptor** je kvantitativně hodnocena pomocí charakteristiky nazývané **vnitřní aktivita**. V anglosaských zemích se používají termíny „intrinsic activity“ nebo „efficacy“. Pojmy „affinity“ pro schopnost ligandu vázat se na receptor a „efficacy“ pro schopnost aktivovat receptor navrhl R. P. Stephenson v roce 1956.

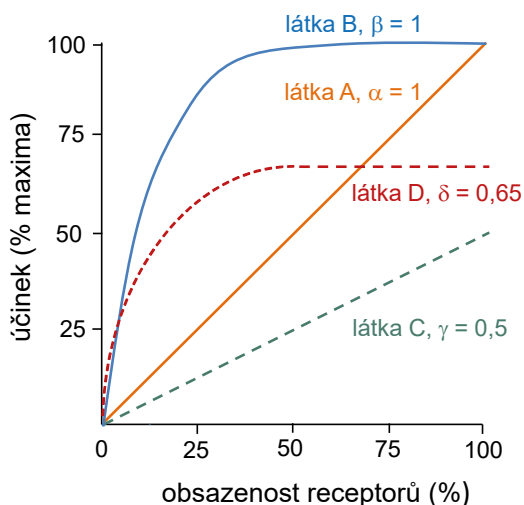
Nejjednodušší schéma interakce agonisty A a antagonisty B (blokátoru receptoru) s receptorem je možné znázornit následovně:



Vztah mezi počtem obsazených receptorů a intenzitou účinku zkoumal nizozemský farmakolog E. J. Ariens (1954), který měřil účinky endogenních látek a léčiv v závislosti na koncentraci pomocí izolovaných orgánů, např. kontrakci hladké svaloviny ilea nebo cév. Ukázal neplatnost původní jednoduché koncepce, že účinek je přímo úměrný počtu obsazených receptorů a že maximální dosažitelný účinek vyžaduje obsazení všech dostupných receptorů v cílové tkáni (obr. 2.3).

Vnitřní aktivita se označuje malými písmeny řecké abecedy. Měří se jako poměr maximálního účinku léčiva a maximálního účinku referenční látky, kterou je obvykle endogenní ligand na receptoru. Referenční látka je schopna při dostatečné koncentraci vyvolat na příslušném biologickém systému maximální dosažitelný účinek. Její vnitřní aktivita je rovna jedné (100 %). Léčivo nebo jinou látku nazveme **plný agonista**, pokud je stejně jako referenční látka schopné vyvolat maximální dosažitelný účinek. Jeho vnitřní aktivita se také rovná jedné (100 %). **Parciální agonista** má vnitřní aktivitu větší než nula a menší než jedna (< 100 %). Jeho maximální účinek je menší než maximální účinek plného agonisty, tedy menší než maximálně dosažitelný účinek. **Antagonista** má vnitřní aktivitu nula. Příklady léčiv s vlastnostmi plných agonistů, parciálních agonistů a antagonistů uvádí **tabulka 2.2**.

Inverzní agonismus. Původní představy, že neobsazený receptor je neaktivní a k aktivaci dojde pouze po navázání ligandu-agonisty, musely být korigovány. Zejména u receptorů napojených na G-proteiny (viz dále *typy receptorů*) byla pozorována bazální aktivace a intracelulární signalizace v nepřítomnosti agonisty



Obr. 2.3 Závislost účinku na počtu obsazených receptorů pro plné agonisty (látky A, B) a parciální agonisty (látky C, D). Plní agonisté mají vnitřní aktivitu rovnu 1 a jsou schopni vyvolat maximální dosažitelný účinek (100 %). Vnitřní aktivita parciálních agonistů C ($g = 0,5$) a D ($d = 0,65$) znamená, že jejich maximální účinek je ve srovnání s plnými agonisty pouze 50%, resp. 65%. Podle současných poznatků nemá závislost mezi obsazeností receptorů a účinkem tvar přímky (látky A a C), ale je nelineární (látky B a D). K dosažení maximálního účinku postačuje obsazení menšího počtu receptorů, než je jejich celkový počet v místě účinku. Význam této tzv. receptorové rezervy je vysvětlen v textu.

(hormonu, neurotransmiteru). Receptor spontánně přechází mezi aktivní a neaktivní konformací a ligandy se mohou v různé míře preferenčně (s větší nebo menší afinitou) vázat na jednu z nich a měnit rovnováhu mezi počtem receptorů v aktivním a neaktivním stavu. Inverzní agonisté se preferenčně váží na receptor v neaktivní konformaci, zatímco agonisté na receptor v aktivní konformaci. Vazba inverzního agonisty stabilizuje receptor v neaktivní konformaci, a tím posouvá rovnováhu na stranu receptorů v neaktivním stavu (zvyšuje jejich počet na úkor receptorů v aktivní konformaci). V závislosti na koncentraci tím inverzní agonisté snižují signalizaci vycházející z receptorů, ovlivňují následné buněčné děje a způsobují snížení příslušné biologické funkce organismu (mají „negativní účinek“). Plní a parciální agonisté se preferenčně vážou na aktivní konformaci receptoru, zvětšují počet aktivovaných receptorů, signalizaci z receptorů a intenzitu následných biologických dějů. Tzv. neutrální agonisté se vážou se stejnou afinitou k aktivní i neaktivní konformaci receptoru. Proto nemění bazální aktivaci receptorů, ale mají schopnost kompetitivně antagonistizovat účinky agonistů i inverzních agonistů. Příkladem mohou být H_1 -antihistaminika, která antagonistizují účinky histaminu u nemocných s alergií. Jako inverzní agonisté histaminu na H_1 -receptoru stabilizují receptor v neaktivní konformaci, přičemž určitá zbytková aktivace receptorů je zachována. Snižují ale počet receptorů v aktivním stavu dostupných pro vazbu histaminu a brání jejich excesivní stimulaci po vyplavení histaminu ze žírných buněk při alergické reakci.

Tab. 2.2 Příklady léčiv působících jako agonisté a antagonisté

Léčiva – plní agonisté	Léčiva – parciální agonisté	Léčiva – antagonisté
selektivní agonista na β_2 -adrenergním receptoru formoterol (bronchodilatans – úlevové antiastmatikum)	betablokátry s vnitřní sympatomimetickou aktivitou acebutolol, pindolol aj.*	neselektivní a β_1 -selektivní blokátry β -adrenergních receptorů např. propranolol a atenolol*
endogenní agonisté nebo jejich analoga např. inzuliny, růstový hormon, vazopresin a jeho analoga, L-tyroxin, estrogeny aj.	parciální agonista na dopaminových D_2 -receptorech aripiprazol (atypické neuroleptikum k léčbě psychózy)	blokátry AT_1 -receptoru pro angiotenzin II jako losartan a jiné sartany (léčba hypertenze, diabetické nefropatie a srdečního selhání)
agonista na $GABA_B$ -receptoru baklofen (centrální myorelaxans)	parciální agonista na opioidních receptorech + antagonist na κ -receptorech buprenorfin (analgetikum-anodynum)	blokátry $P2Y_{12}$ -receptoru pro ADP klopidoogrel, prasugrel (protidestičková léčiva)

*betablokátry se používají v léčbě anginy pectoris, infarktu myokardu, arytmií, srdečního selhávání, hypertenze aj. (výběr konkrétního léčiva závisí na indikaci, věku a komorbiditách nemocného a dalších faktorech)

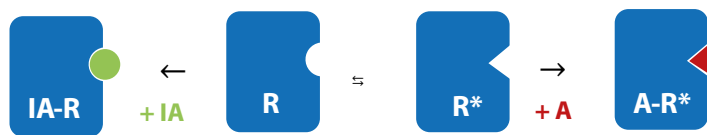
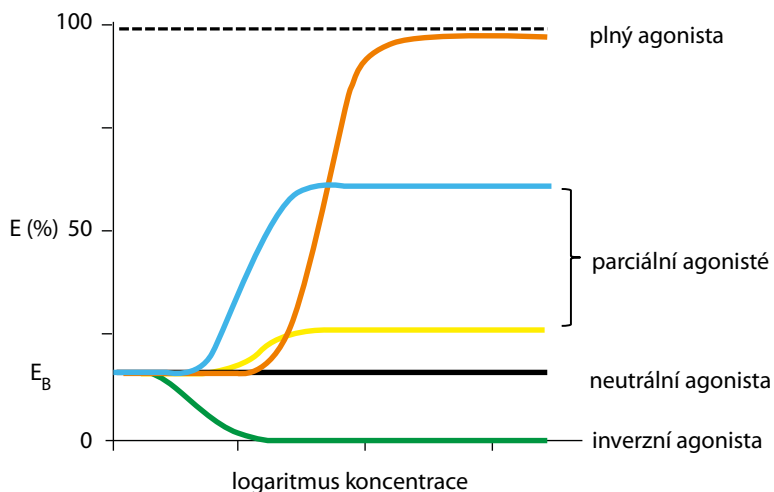
Vztah koncentrace-účinek a dávka-účinek

Měřením velikosti účinku při zvyšující se koncentraci agonisty se získá **křivka koncentrace-účinek** (CRC, z angl. *concentration-response curve*). Její tvar je podobný křivce popisující vazbu ligandu na receptor, což není tak velkým překvapením – očekáváme, že účinek bude odpovídat množství obsazených receptorů (obr. 2.4).

Na ose závisle proměnných (osa y, udávající účinek E) mohou být ke kvantifikaci účinku použity absolutní jednotky, např. srdeční frekvence nebo průtok krve (l/min). Zejména při porovnávání účinku různých látek je výhodnější hodnotit velikost účinku relativně, tj. v poměru k maximálnímu dosažitelnému účinku referenční látky – plného agonisty. Poměr E/E_{\max} má

hodnoty v rozmezí 0–1 a při vyjádření v procentech 0–100 %. Hodnocení pomocí křivky CRC je převažujícím postupem v preklinických experimentech *in vitro*, kdy jsou farmakodynamické vlastnosti látek studovány na izolovaných orgánech a tkáních.

Křivka dávka-účinek (DRC, z angl. *dose-response curve*) nachází uplatnění zejména u farmakologických experimentů *in vivo*. Vztah mezi dávkou a intenzitou účinku obecně charakterizuje větší interindividuální variabilita, protože se do něho promítají interindividuální rozdíly nejen ve farmakodynamice (jako v případě křivky CRC použité v experimentu *in vitro*), ale i ve farmakokinetice. Tvarem je křivka DRC podobná křivce CRC. Pro objasnění důvodu podobnosti křivek uvádíme již na tomto místě, že u většiny léčiv dochází při zvyšování



inverzní agonista

- ↑ počet receptorů v neaktivní konformaci R
- ↓ počet receptorů v aktivní konformaci R*
- ↓ snížení E (%) pod úroveň danou bazální aktivací receptoru
- ↓ možnost vazby pro agonistu

parciální nebo plný agonista

- ↑ počet receptorů v aktivní konformaci R*
- ↓ počet receptorů v neaktivní konformaci R
- ↑ zvýšení E (%) nad úroveň danou bazální aktivací receptoru

Obr. 2.4 Model interakce ligandu s receptorem vysvětlující účinek plného, parciálního, neutrálního a inverzního agonisty (tzv. model dvou stavů). Účinek E je vyjádřen v procentech (100 % je maximální dosažitelný účinek). E_B je základní hladina účinku bez agonistů, odpovídající zde zhruba 20 %. Jako R je na obrázku označena neaktivní a jako R* aktivní stukturní konformace receptoru. Parciální nebo plný agonista (A) se preferenčně váže na R*, posunuje rovnováhu ve prospěch R* a zvyšuje E nad úroveň E_B , zatímco inverzní agonista se váže na R, zvyšuje počet R a snižuje E pod úroveň E_B . Neutrální agonista se váže stejně na R i R* a účinek daný bazální aktivací receptoru (E_B) se nemění.

vání dávky k úměrnému nárůstu koncentrací v plazmě, s nimiž jsou v dynamické rovnováze koncentrace léčiva v cílovém místě, např. u receptoru (podrobnosti jsou uvedeny v kapitole *Farmakokinetika*). U obou typů křivek používáme analogické charakteristiky popisující jejich polohu, sklon a maximum účinku (viz dále). V rámci zjednodušené interpretace bývá rozdíl mezi křivkami CRC a DRC při kvantitativním hodnocení účinků léčiv často zanedbáván. Obecně to nelze doporučit – v závislosti na farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostech látky, způsobu její aplikace a sledovaném druhu účinku se křivky mohou lišit. Interpretace výsledku farmakologického experimentu *in vivo* často vyžaduje exaktní postup (např. matematické postupy současně hodnotící farmakokinetiku i farmakodynamiku).

Existují dva základní druhy závislosti účinku na koncentraci nebo dávce, které přinášejí odlišné informace – kvantitativní (stupňovaná) závislost a kvantální (statistická, pravděpodobnostní) závislost. Křivky vystihující oba druhy závislosti mají podobný tvar, ale jejich interpretace je odlišná.

1. Kvantitativní (stupňovaná) závislost účinku na koncentraci nebo dávce. Odpovídající křivku nazveme kvantitativní křivka koncentrace-účinek (CRC) nebo dávka-účinek (DRC). U jednoho organismu nebo preparátu (např. izolovaný orgán) se měří velikost účinku v absolutních jednotkách (např. objem moči, koncentrace glukózy, tepová frekvence, síla stahu svalu aj.) nebo v relativních jednotkách (výsledek v % maximální odpovědi) při zvyšující se koncentraci nebo dávce. Experiment se provádí s větším počtem experimentálních jednotek, aby se ověřila opakovatelnost výsledku. Osa y ukazuje velikost účinku v závislosti na logaritmu koncentrace nebo dávky (na ose x nezávisle proměnných) (obr. 2.5).

Základní charakteristiky kvantitativní křivky koncentrace-účinek léčiva jsou následující:

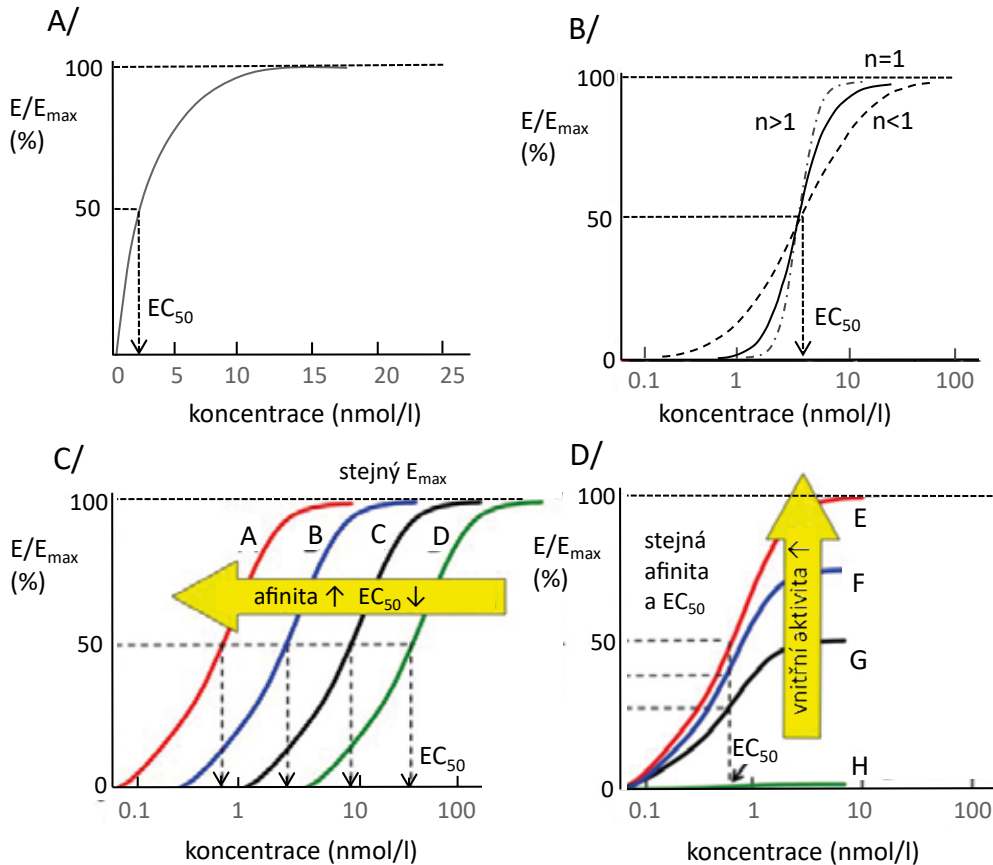
a) „**efektivní koncentrace 50**“, tj. koncentrace, při které je účinek roven polovině (50 %) maximálního účinku E_{max} , který je schopné léčivo vyvolat. Označuje se symbolem EC_{50} (z angl. *effective concentration 50*). Hodnota EC_{50} určuje polohu křivky podél osy x (osa koncentrací). Je ovlivněna především vazebnou afinitou léčiva k receptoru. Čím je vazebná afinita větší, tím více látky obsadí při dané koncentraci vazebná místa a k vyvolání účinku rovného 50 % E_{max} stačí nižší koncentrace EC_{50} . Křivka je posunuta více vlevo. Účinek léčiva A s nejnižší hodnotou EC_{50} na obrázku 2.5C se rozvíjí při nižších koncentracích v cílovém místě než v případě léčiv

B, C a D. Léčivo A má nejvyšší afinitu a nejnižší hodnotu EC_{50} . V anglosaských zemích se používá pojem „potency“.

- b) **maximální účinek E_{max}** , který je léčivo schopno vyvolat. Je ovlivněn **vnitřní aktivitou** léčiva. Při relativním měření účinku E v poměru k E_{max} referenční látky je maximální účinek agonisty roven jeho vnitřní aktivitě. Pokles vnitřní aktivity u léčiv E, F, G a H (obr. 2.5D) se stejnou hodnotou EC_{50} se projeví „stlačením“ křivky CRC směrem k ose x a klesajícími hodnotami maximálního účinku E_{max} . Plný agonista E má největší maximální agonistický účinek (anglosaský termín: „efficacy“). Léčiva F, G a H jsou tudíž parciální agonisté.
- c) **sklon střední části křivky CRC** (obr. 2.5D). Při strmém sklonu má malá změna dávky a tím i koncentrace za následek výrazné změny účinku. Může snadněji dojít k předávkování. Vliv faktorů způsobujících farmakokinetickou variabilitu na intenzitu účinku a tím i úspěšnost farmakoterapie je výraznější. Naopak při pozvolném sklonu křivky vyžaduje plánovaná úprava intenzity účinku větší změny dávky a dávkování je snadnější.

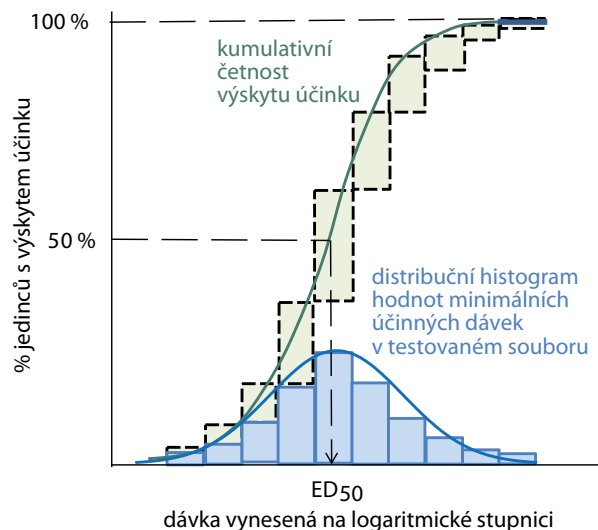
2. Kvantální (statistická, pravděpodobnostní) závislost účinku na koncentraci nebo dávce (kvantální křivka CRC nebo DRC). V souboru jedinců se sleduje četnost výskytu předem definované odpovědi (účinek vše nebo nic, ano-ne) při zvyšující se dávce nebo méně často koncentraci léčiva. Například se hodnotí, u kolika procent jedinců dojde k poklesu krevního tlaku o 10 mm Hg, výskytu křečí, ústupu bolesti apod. Na ose x je vyneseno logaritmus použité dávky nebo koncentrace stejně jako u kvantitativních křivek CRC či DRC. Na osu y se zaznamenává četnost jedinců reagujících definovaným způsobem (tj. u jakého procenta jedinců ze skupiny vystavené působení látky v určité dávce se vyskytl účinek) (obr. 2.6).

Kvantální křivka dávka-účinek je projevem interindividuálních odlišností ve farmakokinetice a farmakodynamice, které spoluurčují individuální vnímavost nemocného na účinky léčiva. U nemocných s větší vnímavostí je minimální efektivní dávka (= nejnižší dávka, po které se dostaví sledovaný účinek) nižší, zatímco u nemocných s nižší vnímavostí k účinku léčiva je vyšší. Závislost mezi počtem nebo procentem jedinců v souboru (osa y) a logaritmem minimální efektivní dávky (osa x) má tvar Gaussovy křivky (tzv. normální rozložení četnosti). Jde o distribuční histogram hodnot minimálních efektivních dávek ve sledovaném souboru – křivku s tvarem zvonu na obrázku 2.6. U největšího procenta jedinců se účinek dostaví až po podání dávky



Obr. 2.5 Křivka závislosti účinku E , vyjádřeného v procentech maximálního dosažitelného účinku E_{max} na koncentraci (kvantitativní křivka koncentrace-účinek). A – koncentrace (osa x) i účinek (osa y) jsou vyneseny na lineární stupnici; B až D – koncentrace je vynesena na logaritmické stupnici (osa x) a účinek na lineární stupnici (semilogaritmický graf); C – s rostoucí afinitou dochází k snižování EC_{50} a křivka se posouvá vlevo, látky A, B, C a D jsou plní agonisté; D – látky E, F a G mají stejnou afinitu a EC_{50} ale různou vnitřní aktivitu, a tím i maximální účinek.

Obr. 2.6 Kvantální závislost dávka-účinek. Modré obdélníčky a křivka ve tvaru zvonu ukazují četnost výskytu jedinců (v %), u nichž je dávka vyznačená na ose x nejnižší dávkou vyvolávající sledovaný účinek. Esovitá kvantální křivka dávka-účinek je závislost kumulativní četnosti výskytu reagujících jedinců na logaritmu podané dávky. Procento reagujících jedinců tvoří všichni, u nichž je minimální efektivní dávka stejná nebo nižší než podaná dávka. Vypočítá se sečtením modrých obdélníčků distribučního histogramu v rozmezí minimálních účinných dávek menších nebo stejných jako podaná dávka. Další vysvětlení je v textu.



rovné nebo blízké hodnotě střední efektivní dávky ED_{50} , která určuje polohu maxima na histogramu. Procenta jedinců, u nichž je minimální účinná dávka nižší nebo naopak vyšší se postupně snižují a jen u velmi malého procenta jedinců je tato dávka výrazně odlišná od ED_{50} .

Esovitá kvantální křivka dávka-účinek na obrázku 2.6. ukazuje **kumulativní četnost výskytu účinku ve sledovaném souboru**. Na ose x je logaritmus dávky, na ose y procento jedinců v testovaném souboru, kteří reagují na danou dávku popř. dávku nižší. Minimální dávka potřebná pro vyvolání účinku je u nich nižší než podaná dávka, nebo je stejná. U zbylé části souboru je potřebná dávka vyšší. Na dávku ED_{50} reaguje 50 % jedinců ze souboru (obr. 2.6). Křivka upozorňuje na skutečnost, že odpověď nemocného na farmakoterapii se dostává pouze s určitou pravděpodobností, která závisí na použité dávce léčiva (je vyšší po vyšší dávce a nižší po dávce nižší). Křivka představuje populační úroveň hodnocení účinku léčiva.

Kvantální křivku je možné získat pro různé terapeutické a toxické účinky. Křivky popisující letální účinek látky u experimentálních zvířecích druhů jsou základní zkouškou toxicity, jejíž výsledek vypovídá o bezpečnosti a potenciální využitelnosti látky pro farmakoterapii (obr. 2.7). Na kvantální křivce představuje ED_{50} tzv. střední efektivní dávku (vyvolá účinek u 50 % jedinců), TD_{50} střední toxickou dávku (vyvolá toxický účinek u 50 % jedinců) a LD_{50} střední letální dávku (usmrtí 50 % jedinců).

Poměr TD_{50}/ED_{50} , tj. kolikrát je střední toxická dávka (popř. v preklinických experimentech letální dávka) větší než dávka terapeutická, se nazývá **terapeutický index (TI)**. Představuje orientační parametr bezpečnosti léčiva. Podobný ukazatel bezpečnosti je **terapeutická šíře** (obr. 2.7). Čím je TI vyšší, tím je léčivo bezpečnější. Pokud je $TD_{50}/ED_{50} \geq 10$, je léčivo relativně bezpečné. Předávkovat se a vyvolat závažné nežádoucí účinky je ale možné i u léčiv s vysokým TI. Při $TI \leq 2$ se preklinické a klinické hodnocení léčiva zastavuje, protože využití látky ve farmakoterapii by s sebou neslo příliš vysoké riziko. Pokud je $TI > 2,5$ a toxický účinek má závažnější charakter, lze takové léčivo používat pouze za podmínky monitorování sérových koncentrací a individuálního nastavení bezpečné dávky (**terapeutické monitorování léčiv, TDM**). Nízký TI mají cytostatika, což vyplývá z povahy jejich účinku. Pokud jsou podána jako kurativní léčba, tj. mají vzhledem k citlivosti nádoru na chemoterapii potenciál významně zlepšit výsledky léčby, používají se vysoké dávky spojené s významným výskytem závažných až život ohrožujících nežádoucích účinků.

2.2.3 Farmakodynamické interakce při receptorově zprostředkovaném účinku

Typy receptorového antagonismu

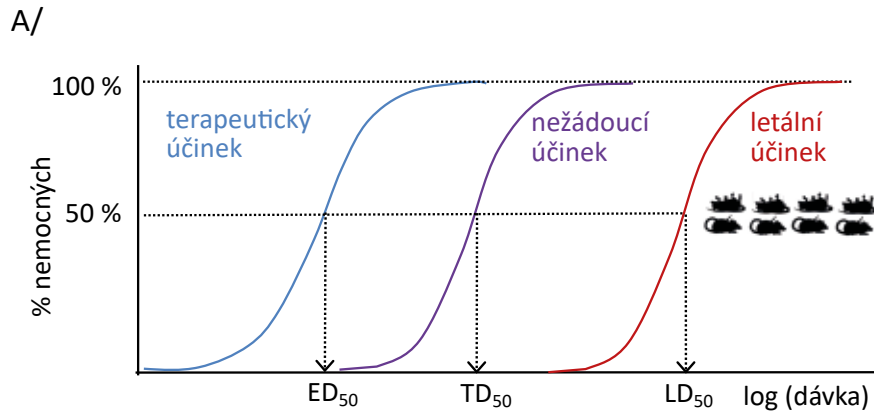
Ve farmakodynamické fázi působení léčiv dochází k farmakodynamickým interakcím, jichž se účastní endogenní látky, léčiva a jiné látky z vnějšího prostředí. Pokud vlivem současného působení dvou nebo více látek dojde k zeslabení účinku, označujeme interakci jako **antagonismus**. Je-li výsledkem současného působení zesílený účinek, interakce je nazývána **synergismus**.

Farmakologický (farmakodynamický) antagonismus je farmakodynamická interakce na úrovni stejného receptoru. Může jít o ovlivnění vazby agonisty na receptor, přenosu signálu nebo efektoru, podílejících se na rozvoji účinku. Snížení účinku je závislé na koncentraci látek u receptoru a jejich farmakodynamických vlastnostech (afinita, kinetika vazby na receptor, vnitřní aktivita). Zeslabení účinku agonisty lze dosáhnout také podáním antagonisty, který vyvolá opačný účinek svým agonistickým působením na jiném receptoru. Interakce se nazývá **fyzilogický antagonismus**. Například histamin vyvolá bronchokonstrikci aktivací histaminových H_1 -receptorů. Fyzilogický antagonist s bronchodilatačním působením je salbutamol, agonista na β_2 -adrenergním receptoru. Při fyzilogickém antagonismu nejsou obvykle snižovány všechny, ale pouze jeden nebo úzká část ze spektra účinků agonisty.

Kvantitativní hodnocení interakcí agonistů s antagonisty ve svých pracích poprvé popsali A. J. Clark a J. Gaddum v roce 1926. V dalších letech zaznamenala tato oblast farmakologie velký rozvoj. Byly vypracovány přesnější modely pro interakce látek s receptory a systém klasifikace receptorů založený na kvantitativním hodnocení jejich ovlivnění agonisty a antagonisty.

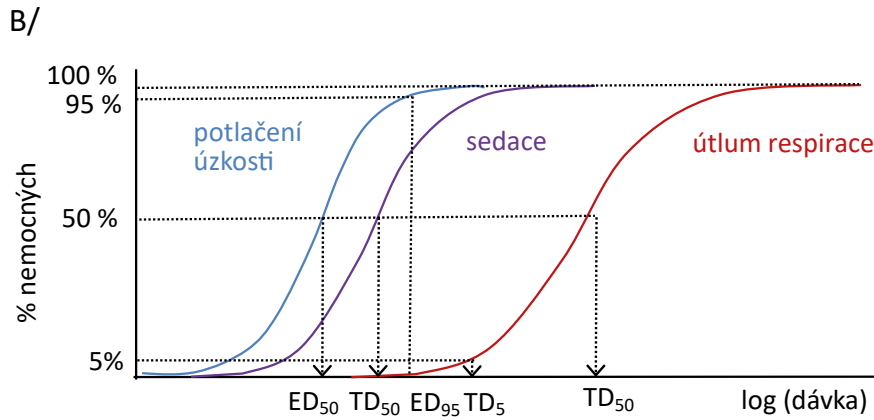
Podle mechanismu interakce jsou rozlišovány následující **druhy farmakologického antagonismu** (obr. 2.8), jejichž vliv na tvar a polohu křivky koncentrace-účinek agonisty je rozdílný:

- kompetitivní reverzibilní antagonismus: posun křivky doprava bez změny tvaru
- kompetitivní ireverzibilní antagonismus: není posun doprava, snížení maxima
- kompetitivní pseudoireverzibilní antagonismus: posun doprava + snížení maxima
- alosterický nekompetitivní antagonismus: posun doprava + snížení maxima
- pravý nekompetitivní antagonismus: není posun doprava, snížení maxima



terapeutický index: $TI = TD_{50}/ED_{50}$ $TI = LD_{50}/ED_{50}$
(poměr dávek)

terapeutická šíře: $TD_{50} - ED_{50}$
(rozdíl mezi dávkami)



sedace: $TI_1 = TD_{50}/ED_{50}$

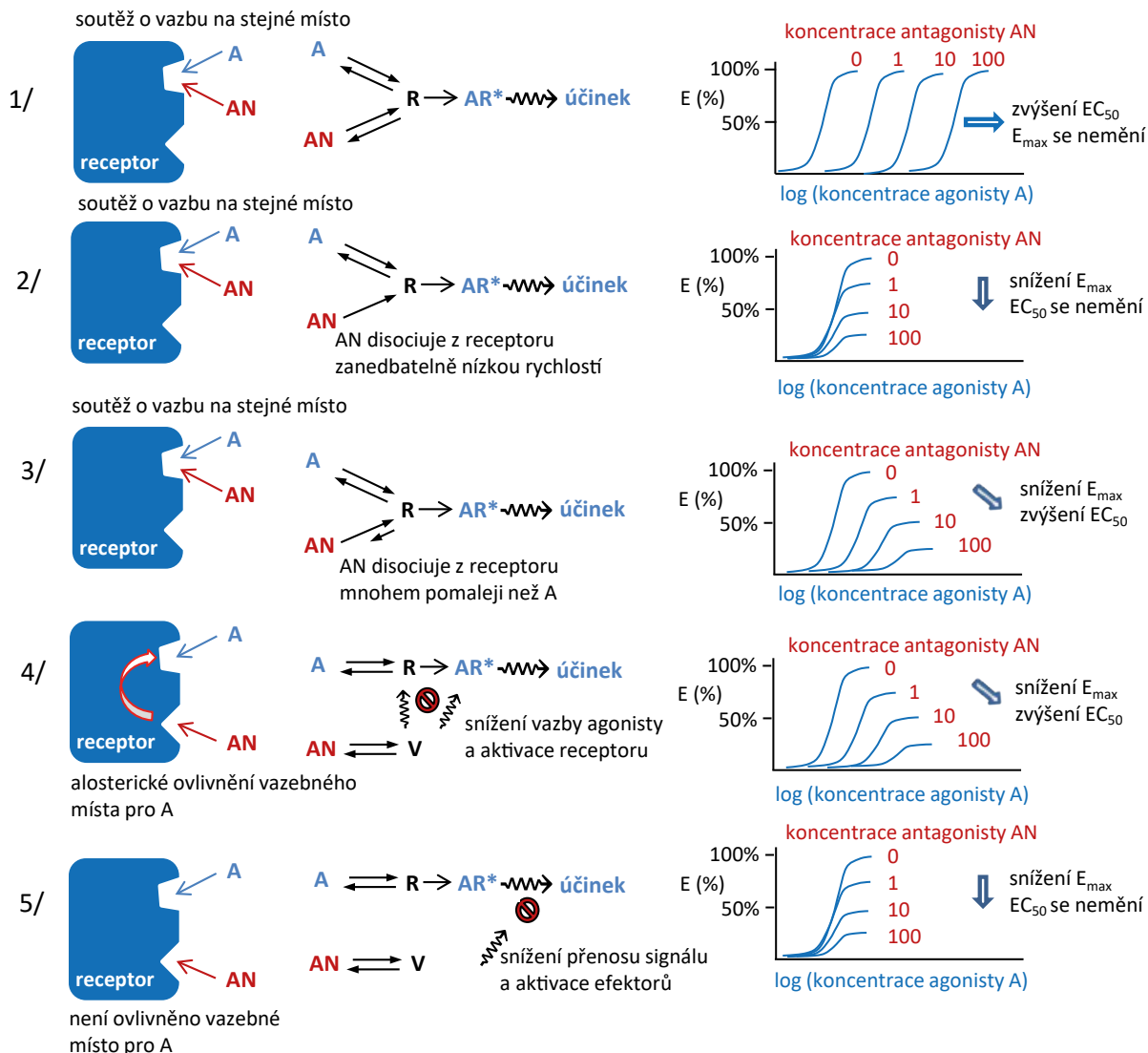
útlum respirace: $TI_2 = TD_{50}/ED_{50}$ $TI_2 > TI_1$

vhodnější TI pro útlum respirace: $TI = TD_5/ED_{95}$ $TI \ll TI_2$

Obř. 2.7 Kvantální křivka dávka–účinek, terapeutický index a terapeutická šíře. Na spodním obrázku (B) je příklad hodnocených účinků u anxiolytika (léčivo odstraňující úzkost), které ve vyšších dávkách vyvolává sedaci a ve vysokých dávkách útlum respirace. Poloha podél osy x a sklon křivek se liší. V případě závažného nežádoucího účinku je lepším indexem bezpečnosti poměr TD_5/ED_{95} .

1. Kompetitivní reverzibilní antagonismus (pravý kompetitivní antagonismus). Antagonista má afinitu ke stejnému vazebnému místu na receptoru a váže se zde reverzibilně. Probíhá kompetice antagonisty s agonistou o stejné vazebné místo. Obsazení vazebných míst antagonistou nebo agonistou závisí na koncentracích a vazebných afinitách obou látek. Kinetika disociace z receptoru je u obou látek podobná. Křivka koncentrace agonisty–účinek se

v přítomnosti antagonisty posouvá doprava, tj. ke stejnému účinku je nutné použít vyšší koncentraci agonisty. Posun je tím větší, čím je větší afinita a koncentrace antagonisty. Zvyšováním koncentrace agonisty je ale možné docílit jeho stejného maximálního účinku, jako v nepřítomnosti antagonisty. Při velkém nadbytku agonisty je nakonec antagonist z vazby vytěsněn a jeho antagonistický účinek zrušen. Příkladem pravého kompetitivního antagonisty



Obr. 2.8 Druhy farmakodynamického antagonismu a jejich projevy na křivce koncentrace-čas plného agonisty A. Vysvětlení je v textu (A – plný agonista, AN – antagonist, R – receptor, AR* – receptor aktivovaný agonistou, V – antagonistou obsazený, ale nereagující receptor).

je naloxon, používaný při předávkování opiáty, které se projevuje mj. útlumem respirace.

2. **Kompetitivní ireverzibilní antagonismus.** Antagonista se váže na stejné vazebné místo jako agonista a brání mu obsadit receptor. Vazba antagonisty je pevná a má ireverzibilní charakter. Antagonista z receptoru nedisociuje, respektive disociuje ve srovnání s agonistou zanedbatelnou rychlostí. Jeho přítomnost se projevuje poklesem maximálního účinku agonisty bez posunu křivky doprava. Ve fázi asociace s receptorem obě látky soutěží o vazbu. Vliv antagonisty

na účinek agonisty se s časem zvyšuje a nakonec převládne obsazení dostupných vazebných míst antagonistou. Zvýšenou koncentrací agonisty není možné dosáhnout jeho stejného maximálního účinku, protože je snížen počet dostupných neobsazených receptorů. Při dostatečně vysoké koncentraci antagonisty dojde k úplné blokádě receptorů a agonista nevyvolá žádný účinek. Příkladem může být prasugrel, kompetitivní ireverzibilní antagonist na receptoru pro adenosindifosfát (ADP), který je protidestičkovým léčivem.