



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

ZÁKLADY CHEMIE LÉČIVÝCH LÁTEK 1

MGR. LENKA KVÍTKOVÁ

Olomouc, 2012

ZÁKLADY CHEMIE LÉČIVÝCH LÁTEK 1

1. Obecná farmakologie	6
1.1. Farmakokinetika.....	6
1.1.1. Průnik přes biologické membrány.....	6
1.1.2. Absorpce.....	7
1.1.3. Distribuce	8
1.1.4. Metabolismus	9
1.1.5. Exkrece.....	10
1.2. Farmakodynamika	11
1.2.1. Nеспецифické působení léčiv	11
1.2.2. Specifické působení léčiv	11
1.2.3. Nežádoucí účinky léčiv (NÚ).....	12
1.2.4. Lékové interakce (LI).....	14
2. Obecná farmaceutická chemie	15
2.1. Vývoj léčiv	15
2.2. Názvosloví léčiv	16
2.3. Zdroje nových chemických léčiv	17
2.4. Strukturální faktory léčiv	17
2.4.1. Uhlíková složka.....	18
2.4.2. Dusíkaté funkční skupiny.....	18
2.4.3. Kyslíkaté funkční skupiny.....	19
2.4.4. Sírné sloučeniny	20
2.4.5. Halogenderiváty	21
2.4. Modifikace struktury	21
2.4.1. Homologie.....	22
2.4.2. Analogie	22
2.5. Fyzikálně-chemické vlastnosti	26
2.5.1. Rozpustnost.....	26
2.5.2. Zásaditost a kyselost.....	27
2.5.3. Adsorpce na rozhraní fází	28
3. Celková a lokální anestetika.....	29
3.1. Celková anestetika.....	29
3.1.1. Inhalační anestetika	30

3.1.2. Intravenózní anestetika.....	31
3.2. Lokální anestetika	34
3.2.1. Lokální anestetika esterového typu	35
3.2.2. Lokální anestetika amidového a anilinového typu	36
4. Antidepresiva, thymoprolaktika.....	38
4.1. Antidepresiva - thymoleptika	39
4.1.1. Tricyklická antidepresiva (thymoleptika I.generace).....	39
4.1.2. Thymoleptika II. generace.....	41
4.1.3. SSRI (Thymoleptika III. generace)	42
4.1.4. Thymoleptika IV. generace	44
4.2. Antidepresiva – thymoeretika	44
4.3. Pravidla léčby antidepresivy	46
4.4. Fytofarmaka	47
4.5. Thymoprolaktika.....	47
5. Analgetika - anodyna	48
5.1. Opioidní receptory.....	49
5.2. Endogenní opioidní peptidy	49
5.3. Rozdělení opioidních analgetik	49
5.4. Účinky opioidů.....	50
5.5. Strukturální typy morfinových analgetik	51
5.6. Morfin a jeho deriváty.....	52
5.7. Deriváty morfinanu	54
5.8. Deriváty 6,7-benzomorfanu	54
5.9. Deriváty 4-fenylpiperidinu.....	54
5.10. Deriváty 3-fenylpropylaminu	55
5.11. Anodyna anilinového typu	56
6. Nesteroidní antiflogistika (NSA)	57
6.1. Nesteroidní antiflogistika	57
6.1.1. Patofyziologie zánětu a jeho ovlivnění pomocí NSA	57
6.1.2. Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik	59
6.1.3. Vztah mezi strukturou a účinkem.....	59
6.1.4. Salicyláty.....	60
6.1.5. Pyrazolidindiony	61
6.1.6. Fenamáty	61

6.1.7. Deriváty arylalkanových kyselin.....	62
6.1.8. Oxikamy.....	64
6.1.9. Koxiby.....	64
6.2. Analgetika – antipyretika.....	65
6.2.1. Deriváty anilinu.....	65
6.2.2. Deriváty pyrazolonu.....	66
7. Léčiva ovlivňující gastrointestinální trakt.....	68
7.1. Acida.....	68
7.2. Antacida.....	68
7.3. Antidiaroika.....	69
7.3.1. Střevní adsorbencia.....	70
7.3.2. Střevní dezinficiencia.....	70
7.3.3. Opioidní obstipancia.....	71
7.3.4. Ostatní antidiaroika.....	72
7.3.5. Probiotika.....	72
7.4. Laxativa.....	73
7.4.1. Objemová laxativa.....	73
7.4.2. Laxativa změkčující stolicí.....	74
7.4.3. Salinická laxativa.....	74
7.4.4. Osmotická laxativa.....	74
7.4.5. Laxativa dráždící střevní stěnu.....	75
8. Antibakteriální chemoterapeutika, antibiotika.....	77
8.1. β -laktámová antibiotika.....	78
8.1.1. Peniciliny.....	79
8.1.2. Inhibitory β -laktamáz.....	82
8.1.3. Cefalosporiny.....	82
8.1.4. Karbapenemy.....	84
8.1.5. Monobaktámy.....	85
8.2. Sulfonamidy.....	85
8.2.1. N^1 substituované deriváty sulfanilamidu.....	86
8.2.2. N^1 a N^4 substituované deriváty sulfanilamidu.....	87
8.3. Chinolony.....	87
8.3.1. I. generace chinolonů.....	88
8.3.2. II. generace chinolonů.....	88

8.3.3. III. generace chinolonů.....	89
8.3.4. IV. generace chinolonů	89
8.4. Chloramfenikol.....	90
8.5. Polypeptidová antibiotika.....	90
8.6. Glykopeptidy	91
8.7. Aminoglykosidy	92
8.8. Tetracykliny	93
8.9. Makrolidy	94
8.10. Ansamyciny.....	96
8.11. Linkosaminy.....	96
9. Pohlavní hormony	98
9.1. Ženské pohlavní hormony	98
9.1.1. Estrogeny.....	99
9.1.2. Antiestrogeny	100
9.1.3. Inbitory biosyntézy estrogenů	101
9.1.4. Gestageny	101
9.1.5. Hormonální kontraceptiva.....	104
9.1.6. Hormonální terapie po menopauze	106
9.2. Mužské pohlavní hormony	107
9.2.1. Testosteron a jeho deriváty	108
9.2.2. Anabolické steroidy.....	109
9.2.3. Antiandrogeny	109
9.2.4. Medikamentózní antikoncepce u mužů	110
10. Návykové látky	112
10.1. Závislost na psychotropních látkách	112
10.2. Tlumivé drogy	113
10.3. Stimulační drogy	114
10.3.1. Methylxantiny	114
10.3.2. Budivé aminy	114
10.4. Kanabinoidy	115
10.5. Halucinogeny a delirogeny.....	116
POUŽITÁ LITERATURA.....	118

1. Obecná farmakologie

Farmakologie se zabývá studiem léčivých látek, jejich účinků na organismus a jejich osudu v organismu. Farmakologie se dále dělí na farmakokinetiku a farmakodynamiku.

1.1. Farmakokinetika

Při terapii chorob se může léčivý přípravek podávat **lokálně**, přímo do místa účinku (mast na ekzém, sprej při bolesti v krku, kloktadlo při zánětech zubů...) nebo léčíme nemoc **systémově** (polykání tablet proti bolesti, zavádění čípků při teplotě). Při systémovém podání je nutné, aby se léčivo dokázalo pohybovat po organismu, dosáhlo v dostatečné koncentraci místa účinku a poté aby se z organismu opět vyloučilo. Studiem těchto dějů se zabývá **farmakokinetika**. Tyto procesy mohou být matematicky popsány pomocí sledování koncentrace léčivé látky a jejích metabolitů v čase v tělesných orgánech a tekutinách. Zjednodušeně se dá říci, že farmakokinetika popisuje vliv organismu na lék.

Cestu léčivé látky v organismu popisují základní farmakokinetické děje: absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece. Pohyb léčiva v těle je ovlivněn jeho fyzikálními a chemickými vlastnostmi, které určují schopnost jeho průchodu přes bariéry, především biologické membrány.

1.1.1. Průnik přes biologické membrány

Biologická membrána je tvořena fosfolipidy a proteiny. Fosfolipidy jsou složeny z hydrofobní (lipid) a hydrofilní (zbytek kys. fosforečné) části. Proteiny obsažené v biologické membráně mívají funkci transportérů. Pro využití přenosu však musí mít léčivo specifické vlastnosti (často i strukturu), které umožní kompatibilitu s transportérem.

Nejčastějším mechanismem transportu léčiva přes biomembrány je **pasivní difúze**. Léčivo musí překonat fosfolipidovou dvojvrstvu, je proto nutné, aby mělo vyrovnané hydro-lipofilní vlastnosti. Přes fosfolipidy nepronikají ionizované formy léčiv (jsou příliš hydrofilní), proto většina léčiv patří mezi slabé kyseliny nebo slabé zásady. V neposlední řadě je důležitá také velikost molekuly. Při pasivní difúzi přechází přes membránu samostatné molekuly léčiva a to v závislosti na koncentračním gradientu z místa s vyšší koncentrací látky do místa s koncentrací nižší.

Další možností je **filtrace**. Léčivo prochází přes póry v biomembráně rozpuštěné ve vodě. Filtrace je ovlivněna především velikostí pórů a velikostí molekuly léčivé látky.

Transport pomocí transmembránových přenašečů vyžaduje kompatibilitu přenašeče a podané látky, pro jeho využití musí být většinou léčivo podobné některé endogenní látce. **Pasivní transport** probíhá po koncentračním spádu (usnadněná difúze), **aktivní transport** vyžaduje dodání energie a probíhá proti koncentračnímu gradientu. Přenašeče mají dvě důležité vlastnosti: specifitu a saturabilitu. Čím více je transportér specifický, tím méně má přirozených substrátů. Saturabilita (schopnost nasycení) určuje maximální rychlost přenosu. Látky také mohou o transportér soutěžit (kompetovat) a vytěšňovat se z vazby na něj. Mezi nosiči vzbuzuje pozornost tzv. P-glykoprotein, který „pumpuje“ cizorodé látky ven z buňky. Slouží jako ochrana organismu před toxickými látkami, komplikuje však přestup léčiv do organismu. Způsobuje například rezistenci nádorových buněk na chemoterapii.

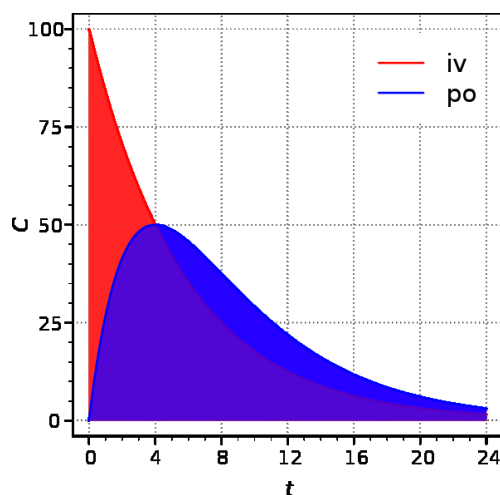
Transport větších molekul (makromolekul) umožňuje **endocytóza**. Jedná se o vchlípení biomembrány a vytvoření endosomu, v němž je látka uzavřena a přenesena. Využívá se při cílené distribuci léčiv (např. protinádorová chemoterapie).

1.1.2. Absorpce

Absorpce znamená přestup léčivé látky z místa aplikace do krevního oběhu.

O absorpci nemluvíme, pokud se léčivo podává intravenózně či intraarteriálně (injekčně přímo do krve). Rychlost a rozsah absorpce ovlivňuje mnoho parametrů, z nejdůležitějších můžeme jmenovat **lékovou formu** (tableta, sirup, čípek...), **fyzikálně chemické vlastnosti** (lipofilita, acidita,...), **fyziologické parametry místa aplikace** (velikost a prokrvení absorpční plochy, lokální pH,...).

S rozsahem absorpce souvisí pojem **biologická dostupnost (bioavailability)**. Biologická dostupnost vyjadřuje, kolik látky z celkem podaného množství dosáhne systémové cirkulace. Sledování koncentrace podané látky v krvi v závislosti na čase lze znázornit graficky (viz obr. 1.1)



t_0čas podání léku

i.v.....podání intravenózní

p.o.....podání perorální

(obr. 1.1 Převzato z Wikipedie)

Biologická dostupnost (F) se potom stanoví porovnáním ploch pod křivkou (AUC = Area

under the Curve): $F (\%) = AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.} * 100$. F je vždy menší než 100, což je způsobeno presystémovou eliminací (část léčivé látky je tělem metabolizována či vyloučena dříve, než dosáhne systémové cirkulace). Možnosti presystémové eliminace:

- a) kyselá hydrolyza v žaludku
- b) přítomnost efluxních transportérů ve střevní stěně (např. P-glykoprotein)
- c) metabolismus ve střevní stěně
- d) first-pass efekt (při vstřebání ze zažívacího traktu nejprve průchod játry, zde vysoká aktivita degradačních enzymů)

Můžeme také sledovat koncentrace originálního léčiva a generika, v tom případě se nehovoří o biodostupnosti, ale o **bioekvivalenci**. Důkaz o bioekvivalenci musí být podán při žádosti o registraci generického přípravku.

Léčivé látky podáváme buď lokálně nebo systémově. Lokální podání je určeno pro místní účinek (mast na ekzém, bolavé klouby...). Absorpce do krve je v tomto případě velmi nízká a v podstatě nežádoucí (snižuje koncentraci léčiva v požadovaném místě, znamená riziko vzniku systémových nežádoucích účinků). Naopak při systémovém podání se snažíme dosáhnout co nejúplnější absorpce a tím i co možná nejvyššího možného účinku. Podle místa aplikace dělíme celkové podání na enterální a parenterální. **Enterální podání** znamená podání přes trávicí trakt. Klasické vstřebávání ze žaludku či střeva je zatíženo vysokou presystémovou eliminací, ale je pro pacienta nej přirozenější. Sublinguální podání (pod jazyk) je výhodné hlavně pro látky s vysokým first-pass efektem, protože obchází játra. Při rektálním podání (čípek) je důležité hlavně vyhnout se žaludku a střev, část léčivé látky též obchází játra. Při **parenterálním podání** se látka zcela vyhýbá celému zažívacímu ústrojí. Do těla se dostává přes plíce (inhalačně – např. celková anestetika), přes kůži (transdermální náplasti – např. náplasti s nikotinem na odvykání kouření), nebo injekčně (i.m. = intramuskulárně = do svalu, s.c. = subkutánně = do podkoží – např. inzulin u diabetiků).

1.1.3. Distribuce

Pojem distribuce vyjadřuje přechod látky z krve do okolních tkání. Jedná se o dynamický vratný děj, což v podstatě znamená existenci redistribuce (přechod léčiva z tkání do krve). Podle svých fyzikálně chemických vlastností se pak léčivá látka může kumulovat buď v plasmě nebo ve tkáních nebo se nachází v obou rovnoměrně.

Faktory ovlivňující distribuci:

- a) vazba na plazmatické bílkoviny
- b) regionální rozdíly v pH (ion-trapping)

- c) přítomnost transportních mechanismů
- d) permeabilita krevních kapilár
- e) rozsah prokrvení
- f) fyzikálně chemické vlastnosti léčiva (lipofilita, ionizace)

Vazba na plazmatické bílkoviny je velmi důležitá. Do tkání může z krve přestupovat pouze volná frakce léčiva. O vazbu na plazmatické bílkoviny spolu mohou látky soutěžit a navzájem se vytěšňovat. Tato kompetice se netýká jen léčiv, ale také endogenních molekul. Nejvýznamnějšími přenašeči jsou albumin, lipoproteiny a glykoprotein.

Jako ochrana citlivých tkání před toxickými látkami existují v organismu biologické bariéry, které ztěžují také distribuci léčivých látek. Jsou tvořeny efluxními transportéry, degradačními enzymy a nepropustnou stěnou kapilár. Bariéry snadněji překonávají léčiva lipofilní s malou molekulou. **Hematoencefalická bariéra** chrání mozek před prostupem nebezpečných látek z krve. Komplikuje léčbu mozkových infekcí a nádorů. U malých dětí a při některých mozkových infekcích je propustnější. **Cerebrospinální bariéra** brání přestupu toxinů z krve do mozkomíšního moku. **Bariéra mezi krví a varletem** umožňuje tvorbu spermií, reguluje dodávku hormonů, znesnadňuje léčbu nádoru varlat. Nespecifičtější je **placentární bariéra**. Plod je v podstatě transplantát v těle matky (jeho buňky obsahují jinou genetickou informaci než buňky matky, imunitní systém by je rozpoznal jako cizorodé a snažil by se je eliminovat). Oproti jiným bariérám je tato tvořena také oddělením krevních oběhů plodu a matky.

1.1.4. Metabolismus

Metabolismem začíná cesta eliminace léčivé látky z těla. Jde o chemickou přeměnu molekuly léčiva s cílem získat sloučeninu polárnější, která se z těla rychleji vyloučí. Záměrem organismu je vytvořit látku s výrazně sníženým farmakologickým účinkem, mohou však vznikat i látky s přibližně stejnou či dokonce výrazně zvýšenou aktivitou (proléčiva). Průběh metabolismu se dělí do dvou fází – **1. nesyntetická** a **2. syntetická**. V závislosti na molekule léčiva může proběhnout jen jedna fáze biotransformace.

Ve fázi nesyntetické dochází k zavedení polární skupiny (-OH, -NH₂, -COOH) do molekuly léčiva. Tato skupina je důležitá pro zvýšení hydrofility, ale také pro konjugaci probíhající ve fázi syntetické. Většina reakcí 1. fáze jsou **oxidace** probíhající na **cytochromu P450**. Tento enzym mnoho látek indukuje či inhibuje, což má významný vliv na vznik interakcí mezi léčivy navzájem, ale i mezi léčivy a potravou (grapefruit je silný inhibitor CYP 450, naopak kouření je induktorem). Poměrně časté jsou také reakce hydrolytické,

rozkládající estery a amidy (např. enzym acetylcholinesteráza). Malý význam mají reakce redukční, část těchto reakcí probíhá díky střevní mikroflóře.

Ve 2. fázi biotransformace dochází ke konjugaci reaktivní skupiny léčiva s endogenní molekulou. V této fázi už většinou vznikají metabolity zcela neaktivní, vysoce hydrofilní, připravené k exkreci. Nejčastější a nejvýznamnější je **glukuronidace** (konjugace s kys. glukuronovou). Některé bakterie osidlující tenké střevo produkují enzym β -glukuronidázu, který je schopen tyto produkty rozštěpit. Dochází pak k tzv. enterohepatální cirkulaci, kdy se uvolněná léčiva vstřebávají ze střeva zpět do krve. Tento mechanismus může být příčinou selhání perorální antikoncepce při léčbě antibiotiky (antibiotika usmrtí bakterie, nedochází ke štěpení glukuronidátů, léčivo je v organismu přítomno po kratší dobu). Z dalších reakcí můžeme jmenovat sulfataci, N-acetylaci, metylaci, konjugaci s glutathionem, konjugaci s aminokyselinami. N-acetylace je výrazně geneticky podmíněna, existují tzv. rychlí a pomalí acetylátoři (např. asiati většinou pomalí acetylátoři, eskymáci rychlí).

1.1.5. Exkrece

Exkrece je závěrečným dějem farmakokinetiky, dochází při ní k ireverzibilnímu vyloučení látky z organismu. Léčiva se nejčastěji vylučují ledvinami, přes gastrointestinální trakt a plícemi. Mezi minoritní cesty exkrece patří vylučování do potu, slin nebo i do mateřského mléka (důležité pro rozhodnutí o vhodnosti podání léku kojícím matkám).

Renální exkrece může mít několik podob. *Prostou glomerulární filtrací* se vylučují léčivé látky s menší molekulou a nevázané na plazmatické bílkoviny. Pro kreatinin je tato cesta z organismu jediná a proto se používá jako referenční látka pro stanovení funkce ledvin a rychlosti exkrece dalších látek. Druhou možností je *aktivní sekrece*, tato cesta je využitelná pouze pro látky, které mají ve stěně tubulů přenašeče. Tímto mechanismem se do moči dostávají i látky vázané na plazmatické bílkoviny. Existují také pochody, kterými se naopak léčivo vstřebává z primární moče zpět do systémové cirkulace. *Pasivní zpětná difúze* probíhá převážně v distálním tubulu, kdy je léčivo v moči již zahuštěno a využívá koncentračního gradientu. Může být ovlivněna pH moče (podání jedlé sody – bazická moč – lépe se vyloučí slabé kyseliny, pití většího množství pomerančového džusu – kyselá moč – slabé kyseliny se nevstřebávají), protože pasivní difúzí se vstřebávají pouze léčiva neionizovaná. *Aktivní reabsorpce* je opakem aktivní sekrece. Využívají ji především endogenní látky, které mají ve stěnách tubulů specifické přenašeče. Tato cesta je typická např. pro glukózu, proto u zdravého člověka není glukóza v moči přítomna. Naopak inhibice aktivní reabsorpce kyseliny močové se využívá při léčbě dny.

Při exkreci prostřednictvím gastrointestinálního traktu neboli **biliární exkreci** jsou nejdůležitějším eliminačním orgánem játra. V játrech léčivo přechází do žluče, s tou se dostává do tenkého střeva a odchází stolicí. Tato cesta může být ve střevě přerušena enterohepatální cirkulací.

Exkrece plicemi se týká všech těkavých látek bez ohledu na vstup do organismu. Nejsou zde přítomny transportní mechanismy, vylučování probíhá pasivní difúzí.

1.2. Farmakodynamika

Farmakodynamika popisuje působení léčiva na organismus. Studuje mechanismus účinku léčiv, sleduje změny vyvolané léčivou látkou a to na úrovni molekulární, buněčné, tkáňové a systémové. Zabývá se jak účinky terapeutickými, tak nežádoucími a také interakcemi mezi léčivy navzájem.

1.2.1. Nespecifické působení léčiv

Je založeno na fyzikálně chemických vlastnostech použité látky. Tímto mechanismem působí jen minimum léčivých látek, protože účinek není dostatečně ovladatelný.

Typy nespecifického působení:

- a) osmotické – takto působí některá projímadla, diuretika
- b) acidobazické – antacida (léčiva na pálení žáhy), ovlivnění pH moče
- c) oxido-redukční – dezinfekční látky (dezinfekce ran, pastilky na bolení v krku,...)
- d) adsorbancia – typickým příkladem je živočišné uhlí používané pro léčbu průjmů
- e) surfaktanty, detergencia – antiseptika, dezinficiencia
- f) chelátotvorné látky – využití při předávkování či otravě (tvorba neúčinného komplexu, který se snadno vyloučí z těla)

1.2.2. Specifické působení léčiv

Je založeno na specifické vazbě léčiva na cílovou endogenní strukturu. Aby k této vazbě došlo, musí mít léčiva přísně určenou strukturu (funguje zde paralela zámku a klíče – léčivo musí do endogenní molekuly zapadnout jako klíč do zámku). Malá změna struktury může znamenat velké ovlivnění účinku. Fyzikálně chemické vlastnosti jsou důležité pro dosažení cílového místa (farmakokinetika). Takto působí většina v současnosti používaných léčiv. Klade se důraz na co největší specifitu působení, aby byly omezeny nežádoucí účinky.

Cílové struktury pro specifické působení léčiv:

- a) receptory – nejčastější, např. sympatomimetika (adrenalin)

- b) iontové kanály – např. lokální anestetika působí na sodíkový kanál v nervových buňkách; blokátory vápníkových kanálů jsou jednou skupinou léčiv na vysoký krevní tlak
- c) enzymy – typickým příkladem jsou nesteroidní antiflogistika ovlivňující enzym cyklooxygenázu (ibuprofen)
- d) transportní (přenašečové systémy) – např. inhibitory protonové pumpy používané k léčbě překyselení žaludku a vředů; srdeční glykosidy (digoxin); antidepresiva

Pro vysvětlení mechanismu ovlivnění cílových struktur existují dvě teorie. Podle **okupační teorie** je dosažený účinek léčiva závislý na počtu obsazených (okupovaných) receptorů. Podle **frekvenční teorie** je účinek úměrný frekvenci vzniku komplexů léčivo-receptor. Léčivá látka je tím účinnější, čím rychleji tyto komplexy vznikají a zanikají.

Léčivé látky se od sebe liší svojí afinitou (schopnost tvořit komplexy) a vnitřní aktivitou (schopnost vyvolat účinek). Podle těchto dvou vlastností se pak léčivé látky dělí na agonisty a antagonisty. Agonista může mít různou afinitu k cílové struktuře, jeho vnitřní aktivita nesmí být nulová. **Úplný agonista** vyvolá maximální možný účinek, **parciální agonista** vyvolá účinek pouze částečný. Oproti tomu **antagonista** má afinitu vyšší než agonista (aby byl schopen vytlačit ho z vazby na cílovou strukturu), nevyvolá však žádný účinek, jeho vnitřní aktivita je nulová. Antagonisté se používají například jako protilátky při intoxikaci.

Pro použití léčiva je důležitá závislost jeho účinku na dávce. Stejného účinku lze u různých jedinců téže populace dosáhnout podáním různě velkých dávek – interindividuální variabilita. Zkoumá se reaktivita skupiny jedinců na různé dávky léčiva a stanovuje se **střední efektivní dávka** (ED_{50}), což je dávka, která vyvolá definovaný účinek právě u poloviny jedinců. Stejným postupem lze získat hodnoty **TD_{50}** (střední toxická dávka – vyvolá toxickou reakci u 50% jedinců) a **LD_{50}** (střední letální dávka – vyvolá úmrtí 50% sledovaných jedinců). Poměr TD_{50} a ED_{50} (TD_{50}/ED_{50}) se nazývá **terapeutický index** a popisuje nebezpečnost léčiva. Orientačně lze říci, že léčiva s indexem pod 2 nelze použít, při hodnotách kolem 3 je nutné monitorovat hladiny léčiva v krevní plasmě, index nad 10 je typický pro bezpečná léčiva. Méně vhodným parametrem je terapeutická šíře, což je rozdíl hodnot TD_{50} a ED_{50} .

1.2.3. Nežádoucí účinky léčiv (NÚ)

Nežádoucí účinky jsou nedílnou součástí působení léčiv. Zasahujeme cizorodými látkami do komplikovaného systému organismu, což nemůže zůstat bez odezvy. Pokud je léčivo zcela bez nežádoucích účinků, lze uvažovat o tom, zda má vůbec účinek terapeutický. Čím je působení léčiva cílenější, tím méně se vyskytuje nežádoucích účinků. Záleží však také na

vlastním terapeutickým účinku léčiva. Čím je zamýšlený účinek nebezpečnější, tím nebezpečnější budou i nežádoucí účinky. Důležité je si uvědomit, na jakou chorobu je daná látka předepisována, zda je tato nemoc život ohrožující (např. cytostatika na léčbu nádorových onemocnění mají mnoho vysoce nebezpečných NÚ, ale jsou život zachraňující) a zda se léčivo bude podávat krátkodobě či dlouhodobě. Je nutno zdůraznit, že nežádoucí účinky se vyskytují u 5-10% pacientů, jsou příčinou až 5% hospitalizací a až 0,1% úmrtí. Pokud se vyskytnou, pak velmi zásadně ovlivňují život pacienta, který může ztratit důvěru v lék či lékaře. Mohou také zásadně zvyšovat nákladnost léčby (převedení na dražší preparát, přidání dalšího léčiva do medikace, hospitalizace, ...).

Nežádoucí účinek je charakterizován jako škodlivá a nezamýšlená reakce na léčivo, která se objevuje při normálních dávkách. Můžeme se také setkat s pojmy toxický účinek (škodlivá reakce při předávkování) a vedlejší účinek (pozitivní vliv na zdravotní stav pacienta, který není spojen s hlavním terapeutickým účinkem).

Typy NÚ:

A – dávkově závislý (augmented) – nejčastější, předvídatelný, protože má souvislost s terapeutickým účinkem, řešením je snížení dávek nebo vysazení léku. Př. cytostatika způsobují útlum kostní dřeně, inzulin může vyvolat hypoglykémii.

B – dávkově nezávislý (bizarre) – je bez vztahu k terapeutickému účinku, nedá se předvídat, má mnohem nižší frekvenci výskytu než typ A. Do této skupiny patří hypersenzitivní reakce (alergie – např. alergie na penicilínová antibiotika) a idiosynkratické reakce (geneticky determinované – např. maligní hypertermie při podání celkových anestetik).

C – související s délkou léčby (chronic) – organismus se přizpůsobuje dlouhodobé přítomnosti léčiva – tolerance (urychlení exkrece, zvýšení počtu cílových receptorů...), závislost (abstinenční syndromy při přerušení dodávky léčiva – hl. látky působící na centrální nervovou soustavu) a tachyfyaxe (akutní tolerance, při rychlém opakovaném podání) nebo chronické poškození (vřed po dlouhodobém podávání ibuprofenu).

D – opožděné (delayed) – problémem je, že se vyskytují po delší době od ukončení léčby, naštěstí jsou málo frekventní – karcinogenita znamená vyvolání zhoubného bujení (např. po cytostaticích, hormonální léčbě), teratogenita je důvodem, proč těhotné ženy nesmí užívat celou řadu jinak bezpečných léků, jde o ohrožení plodu a chybně vyvinuté orgány (tetracykliny, androgenní hormony, antiepileptika...)

E – z odnětí (end of use) – tzv. syndrom z náhlého vysazení, je nutné tato léčiva vysazovat postupně, jinak vzniká abstinenční syndrom (objevení nových příznaků) nebo rebound fenomén (znovu se objeví příznaky, pro které bylo léčivo užíváno)

F – selhání terapie (failure) – často vznikají v důsledku interakcí mezi podávanými léčivy, řešením je zvýšení dávek nebo úprava dávek a zvažování podávání ostatních léčiv v medikaci.

1.2.4. Lékové interakce (LI)

Mohou být příčinou selhání terapie nebo vzniku závažných nežádoucích účinků. V podstatě se jedná o ovlivnění farmakokinetiky či farmakodynamiky léčiva jiným léčivem, potravou, nápojem či chemikáliemi z prostředí.

Farmaceutické lékové interakce vznikají již před podáním léčiva. Většinou se jedná o chemické reakce mezi léčivy či pomocnými látkami v jedné lékové formě (např. vysrážení z roztoku).

Při **farmakokinetických LI** dochází ke změnám při absorpci (tvorba nerozpustných chalátů – např. určité skupiny antibiotik s mléčnými produkty), distribuci (vytlačování z vazby na plazmatické bílkoviny), metabolismu (indukce či inhibice cytochromu P450) či exkreci (změna pH moče).

K **farmakodynamickým LI** dochází, pokud léčiva působí na stejný receptor, orgán či systém. Podání antagonisty při předávkování agonistou (morfin + naloxon) je příkladem pozitivní lékové interakce. Naopak např. při podání léků na spaní by se neměl současně požívat alkohol, protože také tlumí centrální nervovou soustavu a mohlo by dojít k útlumu dýchání. Dalším příkladem nebezpečné kombinace léčiv je podání warfarinu a ibuprofenu současně. Oba léky totiž zvyšují riziko krvácení, což může mít až fatální následky.

2. Obecná farmaceutická chemie

Studuje léčiva a pomocné látky chemického charakteru, zabývá se jejich fyzikálně chemickými vlastnostmi, modifikací struktury, strukturálními faktory ovlivňujícími účinek a vztahy mezi strukturou a biologickým účinkem.

2.1. Vývoj léčiv

Nejstarší a nejdelší fází je **etapa přírodních léčiv**, kdy se lidé snažili řešit své zdravotní problémy pomocí lidového léčitelství. Sbírali různé plody a byliny, používali med, česnek, ale i opium.

K velkému rozvoji chemických léčiv došlo až s rozvinutím alchymie. V takzvané **chemiatrické etapě** se pro léčbu chorob používaly jednoduché anorganické sloučeniny převážně na bázi sloučenin těžkých kovů (Sb, Fe, As, Hg, Au...). Tyto sloučeniny mohly být sice účinné, měly však mnoho nežádoucích účinků. Z organických sloučenin se používaly převážně látky izolované z biologického materiálu (v letech 1803-1806 izoloval Sertürner morfin z opia). Dalšímu rozvoji v oblasti organických sloučenin bránila rozšířená vitalistická teorie, podle níž organické látky nemohou být syntetizovány v laboratoři, ale vznikají vždy činností živých organismů. Prvním krokem k překonání této teorie byla syntéza močoviny z kyanatanu amonného Wöhlerem v r. 1828. Rozvoj dále následoval v 2. polovině 19. století modifikacemi struktur přírodních produktů, protože upravené látky vykazovaly lepší farmakologické vlastnosti. Následovala úplná syntéza organických léčiv (např. kys. salicylová z fenolu).

Zásadní byl **objev vitamínů a hormonů** v první polovině 20. století. Narozdíl od ostatních léčiv, kdy se účinek či toxicita projeví v podstatě okamžitě, vitamíny a hormony o sobě dávají vědět až při déletrvajícím nedostatku (např. námořníci – nedostatek vitamínu C – kurděje).

Pro léčiva velmi plodná byla **2. světová válka** a období po ní. Objevení antibiotik znamenalo možnost vypořádat se s infekcemi, které byly do té doby smrtelné. Psychická traumata z období války poukázala na nutnost léčby nejen těla, ale i psychiky, což znamenalo rozvoj celé řady psychofarmak. K dalším skupinám nových léčiv v této době patří antihypertenziva, kortikoidy, antihistaminika...

Další pozornost výzkumníků se zaměřila na biochemické pochody v těle, pochopení interakce léčiva s receptorem, popis metabolismu léčiva v organismu. Vznikaly prekurzory léčiv, které mají výhodnější vlastnosti pro zpracování lékové formy či pro dosažení cílového

místa v organismu, jejich aktivní formy však vznikají až v těle metabolizací. Objevují se také velké aféry spojené s uvědoměním si nežádoucích účinků léčiv a zavádí se proto mnohem přísnější pravidla pro hodnocení účinnosti ale také bezpečnosti nových léčiv (thalidomidová aféra).

Od 70. let 20. století nastupuje **etapa peptidů a bílkovin**. Metody biotechnologie a genetického inženýrství umožnily produkci humánního inzulínu bez nutnosti jeho izolace ze slinivky zvířat. Syntetizují se růstové hormony, interferony, erytropoetiny...

V současné době je výzkum zaměřen na tzv. biologickou léčbu, využití protilátek pro specifické ovlivnění cílových struktur, ať už využívaných přímo jako léčiva (např. adalimumab – humánní protilátka proti TNF α) nebo jako nosiče vlastních účinných látek.

2.2. Názvosloví léčiv

Název léčiva má být jediný, jednoznačný a jednoduchý. **Chemické názvy** se používají pouze pro sloučeniny anorganického původu (př. Kalium chloratum) a jednoduché organické látky (př. kyselina acetylsalicylová, chloroform), jinak by nebyla splněna podmínka jednoduchosti. Používají se také triviální názvy přírodních látek (morfin, insulin, pepsin...).

Všechny sloučeniny používané jako léčiva ovšem nemají zažité triviální názvy a mají příliš složitou strukturu pro použití systematických názvů. Při vývoji nových léčiv si výzkumné skupiny pojmenovávají nadějně sloučeniny **generickými názvy**, ty však nelze použít pro možnost vzniku více jmen pro jednu látku. K běžnému používání jsou proto určeny tzv. **INN názvy** (international nonproprietary names = mezinárodní nechráněné názvy). Tyto názvy mají být v současné době jednoslovné. Bývají odvozeny od chemické struktury léčivé látky: ISONikotinhydrAZID = ISONIAZID, podle původu (u antibiotik): streptomycin od *Streptomyces griseus* nebo účelu použití: aciclovir (antivirotikum).

Jelikož jednu látku může do konečného produktu zpracovávat a uvádět na trh více firem, existují ještě **chráněné firemní názvy** (ochranné známky). Jsou registrovány a bez souhlasu majitele nesmí být použity jiným výrobcem. Tyto názvy jsou uvedeny velkým písmem na obalu léčivého přípravku. Př. Ibalgin (Zentiva), Brufen (Abott), Apo-ibuprofen (Apotex), Ibumax (Vitabalans), Ibuprofen AL (STADA) – tyto léčivé přípravky jsou vyráběny různými firmami (názvy v závorkách), všechny obsahují stejnou účinnou látku – nesteroidní antiflogistikum ibuprofen.

2.3. Zdroje nových chemických léčiv

Existuje několik přístupů využívaných pro objevování nových léčivých látek. S nadsázkou lze říci, že ve většině případů jde o pověstné hledání jehly v kupce sena.

a) Nahodilý screening – jedná se o sledování farmakologického účinku rozsáhlých souborů de novo syntetizovaných látek. Výhodou tohoto postupu je možnost objevení zcela nového strukturálního typu. Nevýhodou je nutnost provádět velké množství testů, z 10 000 otestovaných látek většinou zůstane jen 1, která se dá použít jako léčivo.

b) Objevování ztraceného – využívá se poznatků, které ve své době nebyly doceněny (penicilin, lidové léčitelství). Slouží k omezení rozsáhlosti počátečního souboru látek, testujeme látky, u kterých předem očekáváme účinek.

c) Obměna struktur stávajících léčiv – v současnosti téměř 90% nových léčivých látek vzniká touto cestou. Výhodou je, že je téměř zaručeno nalezení účinné látky s lepšími farmakologickými vlastnostmi, než měla látka původní, nevýhodou je, že je malá šance nalezení zcela nového strukturálního typu.

d) Kombinatoriální chemie – variace na nahodilý screening, ale pracujeme s jednou základní vysoce reaktivní molekulou, kterou necháme reagovat s více substráty. Vznikne nám směs produktů s podobnými strukturálními charakteristikami, které poté testujeme jako celek na účinnost. Pokud se farmakologický účinek neprojeví, můžeme všechny produkty zahodit a začít znovu s novou molekulou, pokud se účinek prokáže, musí se postupným zmenšováním souboru odhalit, která látka ve směsi tento účinek vykazuje a musí se izolovat v čisté formě.

e) Využití poznatků příbuzných oborů – jde hlavně o využití molekulární biologie, kdy se nejprve přesně prozkoumá struktura cílového receptoru, léčivá látka se pak syntetizuje přímo na míru.

2.4. Strukturální faktory léčiv

Struktura léčiva je důležitá, protože ovlivňuje jeho fyzikálně chemické vlastnosti (tzn. farmakokinetiku), ale i interakci s cílovým receptorem (farmakodynamiku). **Velikost molekuly** ovlivňuje průchodnost přes biologické membrány, rozpustnost látky a její skupenství. **Tvar a prostorové uspořádání** molekuly (izomerie optická, cis/trans) má vliv na interakci s cílovou strukturou (např. ibuprofen – S-forma je účinná, R-forma je neúčinná), proto se již v dnešní době vyskytují v léčivých přípravcích látky opticky přečištěné, aby tělo nebylo zbytečně zatěžováno (antidepresivum citalopram x escitalopram, antihistaminikum cetirizin x levocetirizin). Různé izomery mohou vykazovat nejen rozdílně silný účinek

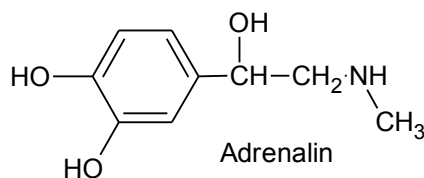
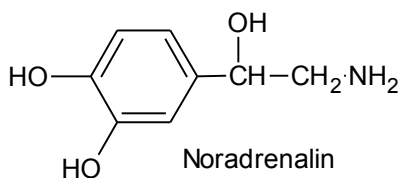
terapeutický, ale mohou vyvolávat i různé spektrum nežádoucích účinků. Významné je i **pořadí a způsob vazby atomů** (izomerie polohová, řetězová, ...) a v neposlední řadě je určitě rozdíl mezi **látkami organickými a anorganickými**, jelikož samotné tělo je tvořeno látkami organickými, je i většina léčiv organických. Pro posouzení vhodnosti fyzikálně chemických vlastností léčivých látek se **používá Lipinského pravidlo pěti** (Lipinski's rule of five): $\log P < 5$ (měřítko lipofility), molekulová hmotnost $< 500 \text{ g/mol}$, < 5 donorů H-vazeb (OH a NH skupin), < 10 akceptorů H-vazeb (atomů O a N). Pokud je totiž léčivo příliš lipofilní, akumuluje se v organismu a zvyšuje se jeho nebezpečnost, příliš velká molekula zhoršuje prostupnost biologickými membránami, příliš velká acidita nebo bazicita látek způsobuje přílišnou ionizaci.

2.4.1. Uhlíková složka

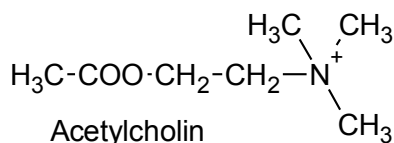
Protože jsou současná léčiva převážně látky organické, tvoří uhlovodíková část jejich kostru, podmiňuje tvar molekuly a vzdálenost skupin důležitých pro interakci s receptorem. **Alkany** jsou nejvhodnější pro svojí stabilitu, jsou málo reaktivní, což dokazuje například použití tekutého parafinu jako projímadla. **Alkyly** se používají pro zvýšení lipofility molekuly, při substituci aktivního vodíku způsobují snížení kyselosti molekuly. Alkeny jsou náchylné především k adičním reakcím (oxidace, polymerizace), v některých případech je ovšem nutná jejich přítomnost v molekule. Mnohem stabilnější jsou polyenové systémy (kalciferol, retinol, ...), tyto látky bývají barevné (známý sirup na roupy – pyrvinium, který se již bohužel nevyrábí, betakaroten, ...). Alkiny se ve struktuře léčiv vyskytují nejméně, můžeme se s nimi setkat například při modifikaci struktury steroidních hormonů (ethinylestradiol). Naopak aromatické uhlovodíky jsou velmi časté, jsou vysoce stabilní a jejich planární (skoro rovinná) struktura je často nutná pro interakci s receptorem. Vyskytují se i heterocykly s aromatickým charakterem (pyridin, pyrimidin, thiofen, ...).

2.4.2. Dusíkaté funkční skupiny

Aminová skupina se ve struktuře léčiv vyskytuje velmi často, tvoří bazickou část molekuly, což se dá využít pro tvorbu solí s kyselinami. Nejčastěji to bývá aminoskupina **terciární**, je nejméně reaktivní a pro organismus nejméně dráždivá, v mnoha případech bývá zabudována do heterocyklu. **Primární** amin je toxičtější, často však bývá jeho přítomnost v molekule nutná pro terapeutický účinek, např. celá skupina léčiv s α -adrenomimetickým účinkem (adrenalin, amfetamin, ...).



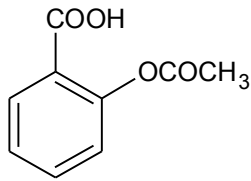
Sekundární aminoskupina je méně běžná, můžeme se s ní setkat např. ve struktuře β -adrenomimetik (antiastmatika) či β -adrenolytik (antihypertenziva). S kvarterními amoniovými soli se můžeme setkat u léčivých látek odvozených od mediátoru acetylcholinu. Některým amoniovým solím se říká invertní mýdla pro jejich dezinfekční schopnosti.



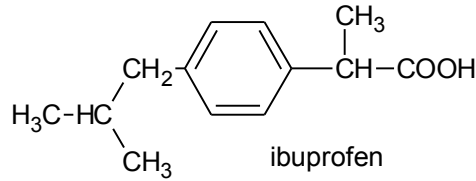
Dusíkaté heterocykly bývají běžnou součástí struktury moderních léčiv, obsahují jeden i více atomů dusíku, aromatické jsou planární a mohou nahrazovat benzenové jádro. Typickými léčivými látkami s touto strukturální skupinou jsou alkaloidy, purinové a pyrimidinové báze nukleových kyselin. Z důvodu zvýšení toxicity (antibiotika, antimykotika) či lipofility se setkáváme i s **nitroderiváty** (R-NO₂), ve kterých je nitroskupina vázána na zbytek molekuly přes dusíkový atom, tím se liší od **esterů kyseliny dusité** (R-O-N=O) a **dusičné** (R-O-NO₂), kde je tato skupina vázána přes kyslíkový atom. Typickým zástupcem z řad léčiv je nitroglycerin (glycerintrinitrát) používaný jako vazodilatans pro rychlou úlevu při infarktu myokardu či záchvatech anginy pectoris.

2.4.3. Kyslíkaté funkční skupiny

Jsou běžnou součástí molekul léčiv. **Hydroxyskupina** se používá pro zvýšení rozpustnosti léčiva ve vodě, protože většinou významně neovlivňuje terapeutický účinek. Fenoly jsou kyselější než alkoholy, mají silnější dezinfekční účinek a jsou náchylné k tvorbě chelátů, což bývá podstatou mnohých interakcí s jinými léčivy či potravou. **Aldehydy** a **ketony** jsou značně reaktivní, aldehydy více než ketony, jsou proto více toxické, používají se často jako dezinficiencia. V molekule jsou často chráněny v podobě poloacetalů či acetalů (glykosidy). Ketony jsou stabilnější, proto se vyskytují častěji, např. v molekule steroidních hormonů (testosteron). **Karboxylové kyseliny** jsou vysoce hydrofilní, což snižuje účinnost a urychluje vylučování z organismu. Mnohé mají dezinfekční a antiseptický účinek (např. kyselina undecylenová – antimykotikum). Nutné pro terapeutický účinek jsou např. u většiny nesteroidních antiflogistik (ibuprofen, kyselina acetylsalicylová).

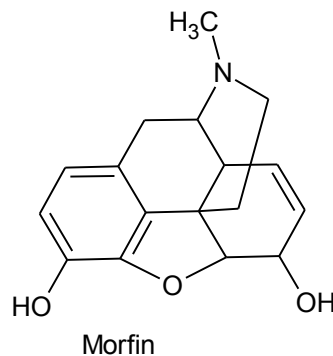


kys. acetylsalicylova



ibuprofen

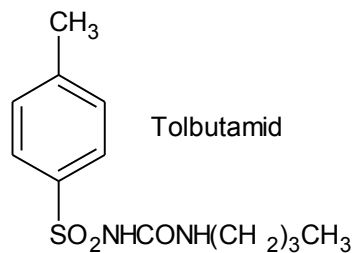
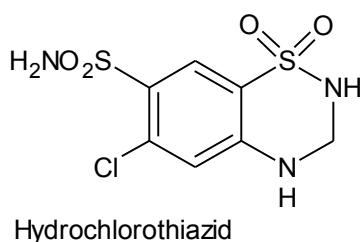
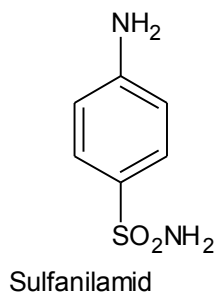
Pro přípravu prolečiv ze skupiny alkoholů a fenolů s prodlouženým účinkem a zvýšenou lipofilitou se často využívá vznik **esterů** reakcí s jednoduchými organickými kyselinami. Esterová vazba je v organismu poměrně nestabilní, jelikož se ve většině tělesných kapalin vyskytuje velké množství různých typů esteráz (enzymy štěpící esterovou vazbu). Vyšší lipofilita vytvořeného prolečiva zajišťuje lepší transport a vstřebávání. **Amidy** jsou oproti esterům mnohem stabilnější, amidázy se vyskytují převážně v játrech. Typická léčiva s amidovou vazbou jsou lokální anestetika. Amidy jsou také podstatou peptidové vazby v molekulách peptidů, které jsou podstatou enzymů, hormonů a některých antibiotik. **Ethery** se používají spíše jako rozpouštědla (extrakce organických látek), zvyšují rozpustnost molekuly v lipidech, setkáme se s nimi u inhalačních anestetik (např. diethylether). Nasycené kyslíkaté heterocykly jsou mnohem méně časté než dusíkaté heterocykly, najdeme je např. v molekule morfinu či skopolaminu.



Morfin

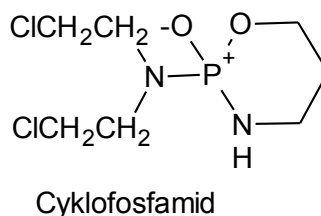
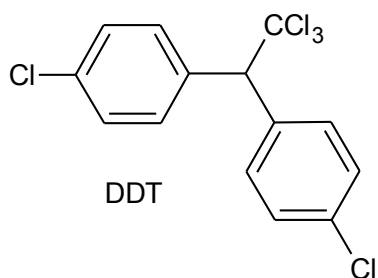
2.4.4. Sirné sloučeniny

Thioly jsou mnohem méně rozpustné ve vodě než alkoholy, jsou to silnější kyseliny. Jsou náchylné k oxidaci, tvoří disulfidy (antithyreoidní látky). **Sulfonové kyseliny** (R-SO₃H) jsou kyslejší než karboxylové kyseliny, jsou vhodné k tvorbě solí rozpustných ve vodě. Důležité jsou jejich deriváty **sulfonamidy**, jejichž struktura se vyskytuje u antibakteriálních chemoterapeutik (sulfanilamid), diuretik (hydrochlorothiazid) či perorálních antidiabetik (tolbutamid).



2.4.5. Halogenderiváty

Zavedení atomu halogenu do molekuly se využívá u mnoha skupin léčiv pro zvýšení lipofility. Plynné a kapalné mají vysokou afinitu k centrální nervové soustavě a využívají se jako inhalační anestetika (např. chloroform – CHCl_3). Mnohé halogenderiváty se využívají jako dezinficiencia a antiseptika, jejich účinnost roste s počtem atomů halogenů v molekule. Některé sloučeniny halogenů mají insekticidní účinky (hexachlorcyklohexan, DDT). Vysoce reaktivní vazby halogen – uhlík se využívá ve skupině protinádorových léčiv tzv. alkylačních cytostatik (cyklofosfamid). Jodované sloučeniny se pro vyšší atomové číslo jodu používají jako rentgenkontrastní látky. Perfluorované uhlovodíky jsou velmi stálé a jsou schopny přenášet kyslík, lze je využít jako umělou krev.



2.4. Modifikace struktury

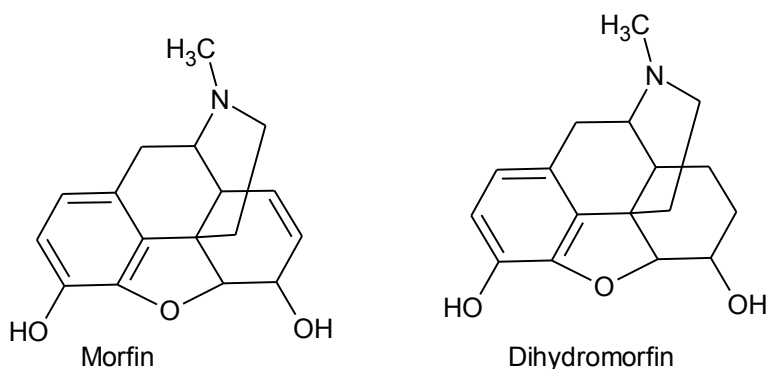
Modifikace struktury stávajících léčivých látek nebo přírodních léčiv je nejvýznamnějším zdrojem nových účinných látek. U látek přírodního původu jde většinou o zjednodušování molekuly až na nejjednodušší ještě účinnou strukturu, u syntetických léčiv jsou možnosti obměny více omezeny. Modifikací se snažíme získat léčiva s výhodnějšími vlastnostmi fyzikálně chemickými, s cílenějším účinkem, menšími nežádoucími účinky apod. V menší míře se pak může obměnou struktury vystupňovat vedlejší terapeutický účinek a nové léčivo lze použít v jiných indikacích než látku předlohou.

2.4.1. Homologie

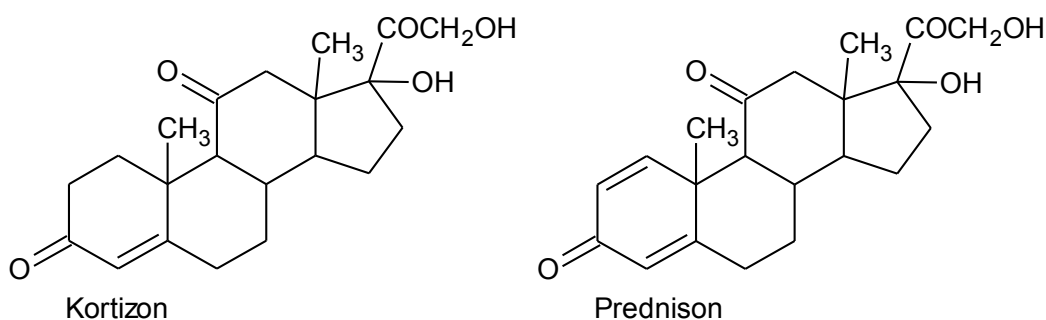
Homologie je nejjednodušší obměna molekuly, jedná se o změnu délky uhlíkového řetězce. Změnu počtu uhlíků ve vedlejší řetězci nazýváme homologií **alkylovou**. Dochází ke kvantitativní změně účinku, typickým příkladem je hypnotický účinek alkoholů (účinek stoupá po maximum při 8-10 uhlíkovém řetězci, poté opět klesá). Naopak změna délky spojovacího řetězce – **alkylenová** homologie – může vyvolat snížení účinku až jeho úplné vymizení, což je dáno nutností zachování vzdálenosti funkčních skupin důležitých pro vazbu na receptor.

2.4.2. Analogie

Nejjednodušším typem analogie je **hydrogenace a dehydrogenace**, což vyjadřuje přítomnost či nepřítomnost násobné vazby. Hydrogenace se využívá při přípravě polysyntetických derivátů přírodních látek, např. morfin a účinnější dihydromorfin.



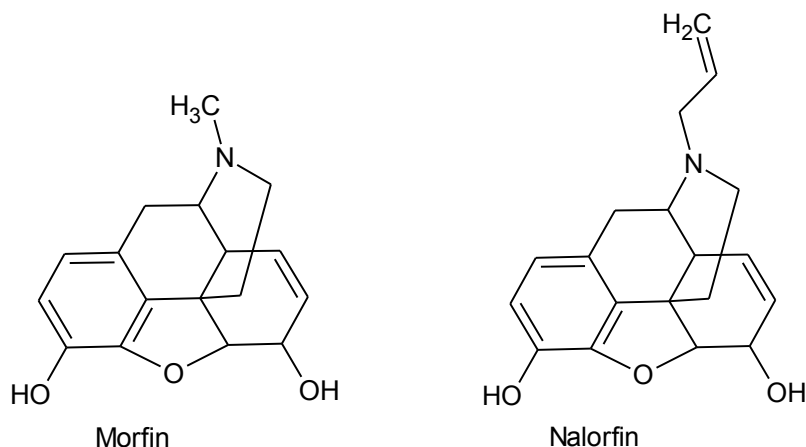
Dehydrogenace je typická např. u steroidních hormonů (kortizon – prednison).



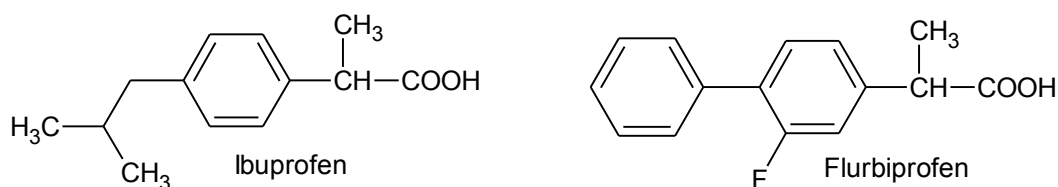
Alkylová analogie znamená záměnu vodíku či alkyly v molekule za jiný alkyl, cykloalkyl či alkoxykupinu, čehož se může využít pro sterické stínění vazby náchylné k enzymatické degradaci (esterová, amidová, ...).



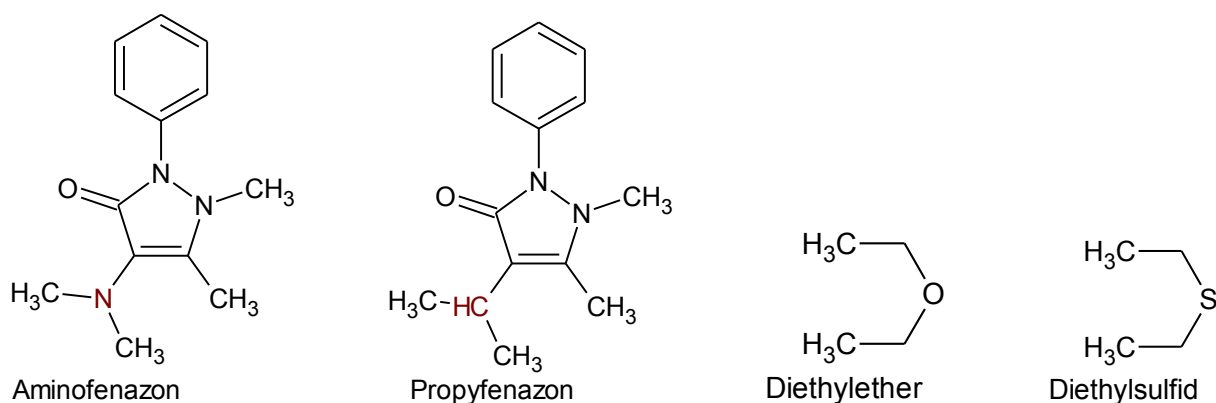
Tato změna může mít za následek zvýšení ale i snížení účinku či dokonce úplnou změnu agonisty na antagonistu (morfin – nalorfin).



Vemí podobná alkylové analogii je analogie **radikálová**, jde opět o záměnu substituentů, v tomto případě za aryl.



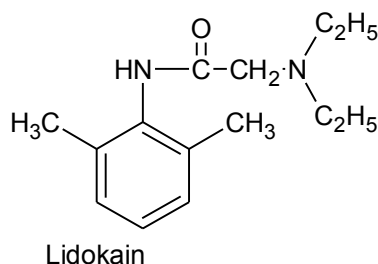
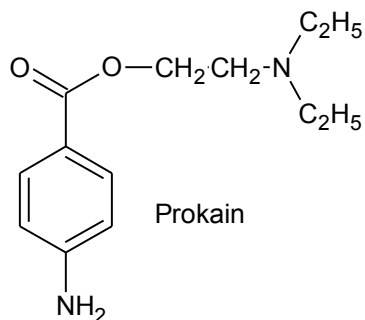
Velmi zajímavý typ analogie je **izosterie**, kdy zaměňujeme různé atomy či atomová seskupení při zachování stejného počtu elektronů ve valenční sféře. Rozlišujeme izostery 1. řádu, což jsou stejnovazná seskupení s prvky patřícími do různých skupin, ale jedné řady periodického systému (např. $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$) a izostery 2. řádu, které jsou tvořeny stejnovaznými atomy prvků téže skupiny, ale různých řad ($-\text{O}-$, $-\text{S}-$ / $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$).



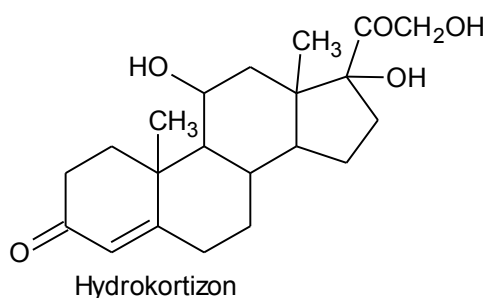
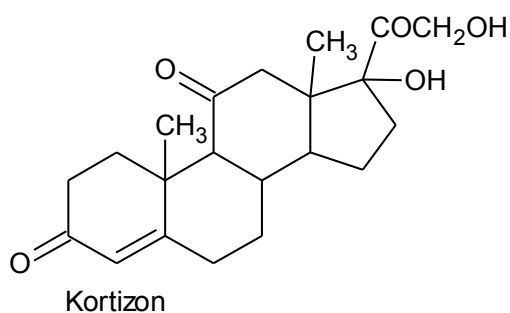
Vzájemná záměna heterocyklů či záměna benzenového jádra za heterocykl se nazývá izosterie v kruzích. V molekulách léčiv se často zaměňuje například benzenový kruh za thiofen.

Další způsob obměny molekuly léčiv je **analogie funkčních skupin**. Nejčastěji se využívá záměny snadno štěpitelné esterové vazby za amidovou, tím získáme stabilnější formu léčiva

s delším biologickým poločasem. Esterová skupina může být zaměněna i za ketonickou nebo etherovou. Typickým příkladem jsou lokální anestetika.

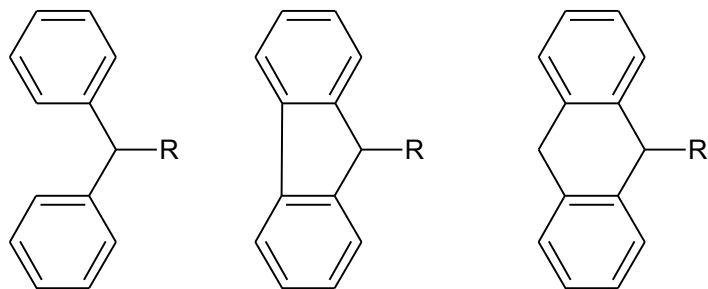


Můžeme se setkat i se záměnami ketonické skupiny za sekundární alkoholickou,

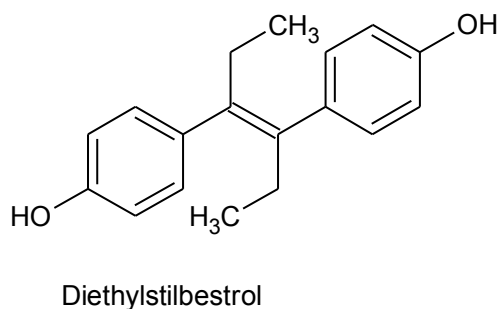
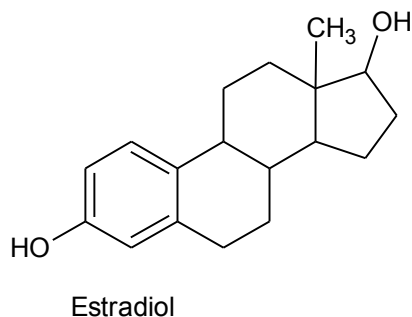


karboxylovou za sulfonovou nebo s převrácenými estery a amidy ($R-COO-$, $R-OCO-$ / $R-CONH-$, $R-NHCO-$).

Analogie v kruzích může být cyklická, kdy v molekule vzniká více kruhů (např. v postranním řetězci přemostěním),



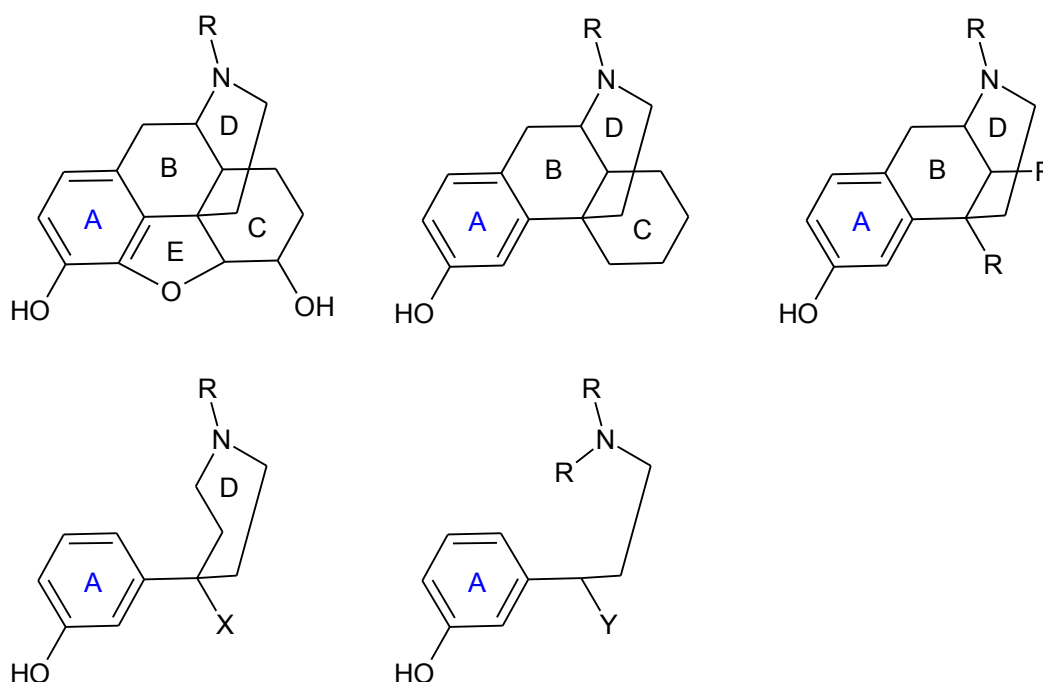
nebo otevřená, kdy naopak některý z cyklů přerušíme.



Analogie modelů se uplatňuje při zjednodušování struktury přírodních látek, proto se s ní setkáváme např. u analgetik odvozených od morfinu nebo atropinových spasmolytik.

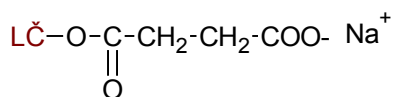
Postupným zjednodušováním molekuly získáme základní strukturu, která ještě vykazuje terapeutický účinek.

morfiny → morfinany → benzomorfaný → fenylpiperidiny → fenylpropylaminy



Metoda **zdvojení molekul** vznikla, jelikož se věřilo, že získaná látka bude mít v organismu silnější účinek. Dochází ke zvýšení lipofility a tím lepšímu vstřebávání látky, většinou se jedná o prekurzory, které jsou v organismu naštěpeny na původní molekuly (např. sultamicilin = ampicilin + sulbaktam).

Velkým krokem v modifikaci struktury léčivých látek znamenala syntéza **prekurzorů** (proléčiva). Tyto látky jsou in vitro neúčinné, biologickou aktivitu získají až po enzymatické biotransformaci v organismu. Tvorbou proléčiv se snažíme odstranit nevhodné vlastnosti léčiva. Mezi léčivem a složkou použitou na modifikaci vlastností bývá vazba kovalentní, která v organismu snadno podléhá hydrolýze (esterová, amidová,...). Pro možnost parenterální aplikace některých léčiv se připravují prekurzory se zvýšenou rozpustností ve vodě. Využívá se soli polyesterů dikarboxylových kyselin, např. hemisukcinát sodný.



Získáváme prekurzory se zlepšeným vstřebáváním, kdy díky esterifikaci zvýšíme lipofilitu molekuly a tím usnadníme průchod přes biologické bariéry. Při syntéze prekurzorů se specifitější distribucí se využívá různého enzymatického vybavení tkání, což je důležité např. u cytostatik, kdy chceme, aby se léčivo nahromadilo v určitém orgánu či nejlépe přímo

v rostoucím nádoru. Blokováním dráždivých skupin v molekule (primární aminoskupina, aldehyd, fenol převedením na estery, glykosidy) se získávají proléčiva se sníženou toxicitou. V neposlední řadě jsou důležité prekurzory s protražovaným účinkem, kdy potřebujeme molekuly lipofilní, špatně rozpustné ve vodě např. pro intramuskulární podání v olejových roztocích (pohlavní hormony). Takové prekurzory vznikají esterifikací léčiv s delšími karboxylovými kyselinami (propionová a vyšší), tvorbou špatně rozpustných solí s organickými bazemi, či tvorbou komplexů insulínu se zinkem a protaminem.

2.5. Fyzikálně-chemické vlastnosti

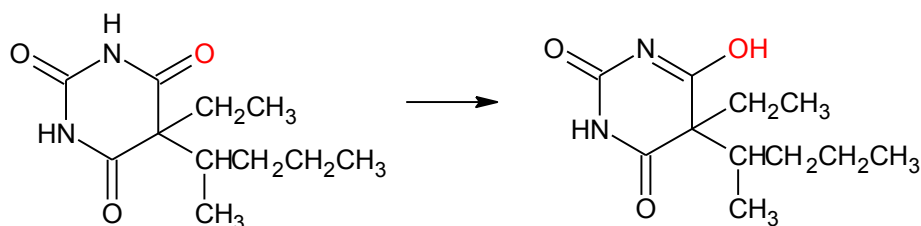
Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva jsou důležité pro farmakokinetické procesy, tzn. pro pohyb léčiva v organismu, dosažení místa účinku a jeho následnou exkreci. U menší skupiny léčiv strukturně nespecifických jsou potom důležité i pro samotný terapeutický účinek.

2.5.1. Rozpustnost

Přestože rozpustnost v tucích zvyšuje průchodnost léčiva biologickými membránami a bariérami a tím zlepšuje absorpci, je důležité i zachování rozpustnosti ve vodě, protože distribuce na místo účinku probíhá krví (vodní cesta). Pokud je však rozpustnost ve vodě příliš vysoká, léčivo je rychle eliminováno a jeho účinek je krátkodobý. Na druhé straně příliš vysoká rozpustnost v tucích zapříčiňuje kumulaci léčiva v organismu (DDT). Rozdělovací koeficient olej/voda (v praxi log P) je pro bezpečná léčiva maximálně 5.

Vyšší rozpustnost ve vodě je nutná pro léčiva podávaná v roztoku (injekce, oční kapky, sirupy,...). Zvýšení rozpustnosti ve vodě můžeme zajistit **fyzikálně-chemickými metodami** nebo **chemickou obměnou struktury**. Mezi fyzikálně-chemické postupy patří především využití solubilizérů, což jsou látky s hydrofilním i hydrofobním charakterem (např. benzoan sodný, salicylan sodný, etylendiamin). Tyto látky pak tvoří s léčivem mnohem lépe rozpustné komplexy. Podobné je i použití tenzidů, které vytvoří kolem nerozpustného léčiva koloidní micely. Vhodné jsou neionogenní tenzidy (pro lepší průchodnost membránami částic bez náboje) např. tweeny (polysorbáty). Nejčastější chemickou obměnou molekuly léčiva pro zvýšení rozpustnosti ve vodě je převedení na vhodnou sůl. Soli lépe krystalizují a je s nimi jednodušší technologické zpracování, protože jsou většinou pevnější a stálější než volná léčiva. Řada léčiv má charakter karboxylových kyselin, jsou to tedy látky slabě kyselé, ve vodě málo rozpustné, ale snadno tvoří soli. Využívají se převážně sodné soli, protože sodík nemá vlastní biologický účinek, dále soli draselné a vápenaté. Slabě kyselou povahu mají i

látky vykazující laktam-laktimovou a oxo-enolovou (na obrázku) tautomerii nebo dostatečně silné N-kyseliny (sulfonamidy).



I léčiva bazické povahy bývají ve vodě většinou málo rozpustná. Silné baze mohou tvořit soli se silnými anorganickými kyselinami (převážně chlorovodíková, sírová, dusičná, fosforečná), u vícesytných kyselin se využívají kyselé soli. Slabé baze se párují se slabšími organickými kyselinami (vinná, maleinová, jablečná, citronová, methansulfonová). Další možností chemické obměny je zavedení hydrofilních skupin do molekuly léčiva. Tato metoda již představuje větší zásah do struktury (může dojít ke snížení účinnosti), proto se využívá převážně u látek, jejichž chemický charakter neumožňuje tvorbu solí. Nejčastěji se využívá zavedení hydroxylových skupin, protože nemívají výraznější vliv na terapeutický účinek, méně často se lze setkat se zavedením karboxylové skupiny či terciární aminoskupiny. Můžeme také vytvářet hydrofilní prekurzory.

Pro zpomalení absorpce léčiva, jeho prolongovaný účinek, hromadění v místě účinku či odstranění nepříjemné chuti se využívá příprava derivátů se sníženou rozpustností ve vodě nebo tvorba špatně rozpustných solí.

Zvýšení rozpustnosti v lipidech je výhodné u látek, které mají působit na centrální nervovou soustavu (průchod hematoencefalickou bariérou, vysoký obsah lipidů v nervové tkáni), mají mít prolongovaný účinek či zlepšené vstřebávání. Využívá se substituce vhodným lipofilním substituentem, nejčastěji skupina alkylová, alkoxylová, trifluor(chlor)methanová nebo halogeny. Můžeme také dočasně blokovat hydrofilní substituenty přípravou prekurzorů (esterifikace, etherifikace).

2.5.2. Zásaditost a kyselost

Acido-bazické vlastnosti léčiv jsou důležité pro ionizaci léčivých látek v různých orgánech. Stupeň ionizace se vyjadřuje hodnotou pK_a . Čím je pK_a u kyseliny nižší, tím je kyselina silnější a lépe ionizuje. U bází je tomu naopak (čím vyšší pK_a , tím silnější báze). Většina léčiv má pK_a v rozmezí 2,0-10,8. Je-li pK_a rovno pH prostředí, pak je látka z 50% disociována. Pro kyseliny platí vztah: $pK_a = pH + \log c_n/c_d$ (kde c_n je koncentrace nedisociované formy, c_d koncentrace formy disociované), pro báze: $pK_a = pH + \log c_d/c_n$.

Musíme si uvědomit, že pH biologického prostředí je konstantní (žaludek, tenké střevo,...), stupeň disociace léčiva je proto závislý na pK_a . Dále je důležité, že přes biologické membrány difunduje léčivo pouze v neionizované formě, která je liposolubilní (prostá difúze). Je-li pH na obou stranách membrány rozdílné, je ionizace na obou stranách odlišná, ale koncentrace neionizované látky (která přechází přes membránu) musí být v rovnovážném stavu, na obou stranách stejná. Z toho vyplývá, že celková koncentrace (ionizované i neionizované formy) je vyšší na straně ionizace. **Zásaditá léčiva se hromadí v kyselém prostředí**, protože jsou zde více ionizována a nemohou tolik procházet membránou. **Kyselá léčiva se hromadí na straně zásadité**. Jinak řečeno, **kyseliny se lépe vstřebávají ze žaludku** (jsou tu méně ionizována, projdou přes membránu), **zásady z tenkého střeva**. Silné kyseliny a silné báze se ze zažívacího ústrojí vstřebávají špatně (jsou všude více ionizované).

2.5.3. Adsorpce na rozhraní fází

Adsorpce je v podstatě první fází vstřebávání, ovlivňuje rychlost nástupu a intenzitu účinku. Jedná se o děj, kdy se látka hromadí na rozhraní fází a její koncentrace je tam vyšší než uvnitř fáze (pozitivní adsorpce). V organismu se uplatňuje především interfaciální aktivita (rozhraní kapalina-kapalina) a vlastní adsorpce (rozhraní kapalina-pevná látka).

3. Celková a lokální anestetika

3.1. Celková anestetika

Navozují celkovou anestezii, což je stav charakterizovaný ztrátou vědomí, odstraněním schopnosti vnímat bolest, útlumem nežádoucích somatických a vegetativních reflexů a svalovou relaxací. Tento stav je nutný pro provedení chirurgického zákroku (operace).

Vývoj

Do poloviny 19. století se pro celkové znecitlivění vůči bolesti používal odvar z máku nebo alkohol (často i v kombinaci). První skutečná celková anestetika se objevila ve 40. letech 19. století. Byl jím oxid dusný (rajský plyn), ether a chloroform. Zatímco první jmenovaná látka se používá dodnes, další dvě byly pro své nevýhodné vlastnosti již opuštěny. V polovině 20. století byly objeveny celkově anestetické vlastnosti fluorovaných uhlovodíků a etherů. V roce 1932 se začaly používat nitrožilně aplikované barbituráty.

Základní podmínkou celkové anestezie je její **reverzibilita**. Pacient se musí po provedeném zákroku a ukončení anestezie probudit bez trvalých následků na jeho zdravotní stav. Nástup a odeznění anestezie by měl být co nejrychlejší.

Stádia celkové anestezie:

1. **stadium analgezie** – dostavuje se snížené vnímání bolesti, pacient je při vědomí
2. **stadium excitace** – v tomto stadiu dochází paradoxně ke zvýšení vegetativních a somatických reflexů, což se vysvětluje utlumením inhibičních mozkových center. Patrné je nepravidelné dýchání (problém při aplikaci inhalačních anestetik), může dojít ke zvracení, častý bývá motorický neklid. Kvůli popsáným nežádoucím účinkům je přínosné co nejkratší trvání tohoto stadia. Pacient ztrácí vědomí, mívá amnézii.
3. **stadium chirurgické** – nastupuje zklidnění, pravidelné dýchání. V tomto stadiu se operuje.
4. **stadium paralytické** – je charakterizováno těžkou depresí životně důležitých center v prodloužené míše, ustává spontánní dýchání. Do tohoto stadia by se pacient neměl dostat, protože ohrožuje jeho život a může být ireverzibilní.

Při probouzení prochází pacient opět 1. a 2. stadiem. Průběh popsáných fází se nedá u moderních anestetik pozorovat, jsou patrné u starších látek, např. diethyletheru.

Pro rychlejší nástup anestezie a snížení spotřeby celkových anestetik se provádí premedikace anxiolyticky působícími látkami. Pacient se zklidní a uvolní. Pro některé osoby představuje celková anestezie příliš velké riziko vzhledem k jejich dalším onemocněním. V těchto případech je možné využít neuroleptanalgezi, což je postup při kterém se nepoužívají celková anestetika, ale silná analgetika (opiáty) a sedativní neuroleptika či benzodiazepiny. Pacient je v hluboké sedaci, necítí bolest, po probuzení má amnesii. V některých případech může komunikovat, což je důležité při neurochirurgických operacích.

Mechanismus účinku

Celková anestetika zvyšují práh dráždivosti, při kterém v buňkách vznikají výboje, tím se snižuje aktivita neuronů. Hlavní teorie předpokládá ovlivnění propustnosti iontových kanálů a transportu iontů v neuronech. Celková anestetika jsou látky poměrně nespecifické, působí na všechny buňky organismu, pro jejich účinek je tedy nutné, aby buňky centrální nervové soustavy reagovaly dříve než ostatní. Výhodné je ovlivnění směrem telencephalon, spinální mícha, mozkový kmen, protože pro bezpečnost užívání je nutné, aby zůstala co nejdéle neovlivněna dýchací a kardiovaskulární centra v prodloužené míše.

3.1.1. Inhalační anestetika

Jak už z názvu vyplývá, jedná se o skupinu celkových anestetik charakteru plynů či těkavých kapalin. Do těla se dostávají vdechováním. Malá molekula a vysoká lipofilita jsou důležité pro snadnější průnik hematoencefalickou bariérou. U lipofilnějších nastupuje účinek velmi rychle, ale tvoří se depo v tukové tkáni, což vyvolává déletrvající útlum. U látek hydrofilnějších jsou nutné vyšší dávky pro pomalejší nástup účinku a rychlejší eliminaci. Rychlost nástupu účinku závisí také na koncentraci plynu či výparů ve vdechovaném vzduchu, intenzitě dýchání a prokrvení plic. Nebezpečná je druhá fáze celkové anestézie (excitační), kdy dochází ke zrychlení dechu, může dojít k předávkování. Je optimální, pokud tato fáze trvá co nejkratší dobu. Biotransformace většinou neprobíhá, pokud ano, pak jde převážně o dehalogenaci, některé další cesty metabolismu produkují toxické deriváty vyvolávající nežádoucí účinky (trifluormethylová skupina → trifluoroctová kyselina).

3.1.1.1. Anorganické plyny

Z této skupiny se využívá pouze **oxid dusný**, jsou s ním však dlouhodobé velmi dobré zkušenosti. Výhodou je rychlý nástup účinku a odeznění, výrazný účinek analgetický a také nehořlavost. Jeho myorelaxační účinky jsou slabé. Často se využívá v kombinaci.

3.1.1.2. Uhlovodíky a nehalogenované ethery

Typickým příkladem je diethylether, který se dnes již v humánní medicíně nepoužívá. Celá tato skupina je v podstatě předchůdcem modernějších halogenovaných látek. Hlavní nevýhodou je pomalejší nástup účinku a také nebezpečná hořlavost a výbušnost. V současné době je na operačním sále zapotřebí mnoho elektrických přístrojů, náhodný výboj by mohl zapříčinit vznik požáru a ohrožení lidských životů. Substituce těchto látek halogeny nejen že snižuje hořlavost, ale také zvyšuje účinnost. Účinek se také zvyšuje se zvětšující se molekulou (až po 7 atomů uhlíku) a přidáním násobných vazeb, které ale zvyšují reaktivitu. Naopak hydrofilní skupiny (–OH) účinek snižují. Výrazně účinnější jsou nesymetrické ethery (methypropylether).

3.1.1.3. Halogenované uhlovodíky a ethery

Mají charakter těkavých kapalin. Nejstarším představitelem je známý chloroform, který se stejně jako diethylether již také nepoužívá, chloroform převážně z důvodu hepatotoxicity a potenciální kancerogenity. Hepatotoxicita je bohužel společná pro celou skupinu, u novějších látek výrazně slabší. Dalším nežádoucím účinkem je senzibilizace srdce vůči katecholaminům (adrenalin, noradrenalin), což může vyvolávat arytmie. Metabolity methoxyfluranu mohou být nefrotoxické. Dnes používané látky jsou nehořlavé a nevýbušné, mají větší terapeutický index a uspokojujivý myorelaxační a analgetický efekt. Klade se důraz také na minimální chronické nežádoucí účinky při opakované expozici nízkým koncentracím těchto látek, což se týká ošetřujícího personálu na operačních sálech.

Methoxyfluran $\text{CHCl}_2\text{--CF}_2\text{--O--CH}_3$

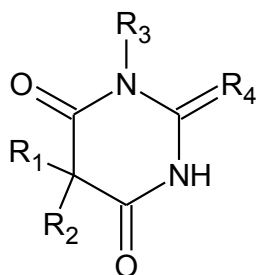
Isofluran $\text{CF}_3\text{--CHCl--O--CHF}_2$

Enfluran $\text{CHClF--CF}_2\text{--O--CHF}_2$

3.1.2. Intravenózní anestetika

Jsou to pevné látky, obtížně rozpustné ve vodě. Do těla se vpravují injekčně, je proto nutná úprava (zvýšení) rozpustnosti ve vodě. Mají velmi krátkodobý účinek, který nastupuje během desítek sekund a přetrvává několik minut. Využívají se proto jako úvod do inhalační anestezie nebo pro jednodušší chirurgické zákroky. Pro udržení anestezie delší dobu musí být podávány formou infúze. Nemají vlastní analgetický účinek, podávají se v kombinaci se silnými opioidními analgetiky.

3.1.2.1. Barbituráty



Thiopental: $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2-$

$R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

$R_3 = \text{H}$ $R_4 = \text{S}$

Methohexital: $R_1 = \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$

$R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

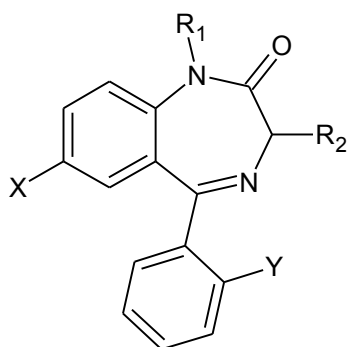
$R_3 = \text{CH}_3-$ $R_4 = \text{O}$

Celkově anestetický účinek mají pouze vysoce lipofilní ultra krátce působící barbituráty. Ostatní barbituráty vykazují účinky sedativní a hypnotické. Vysoká lipofilita je nutná pro rychlý přestup látky přes hematoencefalickou bariéru, což vyvolá téměř okamžitý silný účinek. Deriváty kyseliny barbiturové působí na GABA receptorech v centrální nervové soustavě (receptory pro γ -aminomáselnou kyselinu). GABA je hlavní inhibiční mediátor v CNS. Nesubstituovaná kyselina barbiturová je příliš kyselá, při fyziologickém pH je plně disociovaná a neprocházela by do CNS. Účinek barbiturátů se zkracuje a prohlubuje:

- se zvětšováním jednoho alkyly až do velikosti 5-7 uhlíků
- s rozvětvením alkyly
- se zavedením násobných vazeb
- s přechodem od uspořádání symetrického k nesymetrickému
- se substitucí na jednom z dusíků (zpravidla methyl)
- izosterní záměnou jednoho atomu kyslíku za atom síry

Tato pravidla jsou patrná na struktuře thiopentalu a methohexitalu, kde thiopental je thiobarbiturát, methohexital trisubstituovaný barbiturát. Tetrasubstituované barbituráty se v praxi nevyužívají, protože mají nežádoucí křečové účinky.

3.1.2.2. Deriváty benzodiazepinu

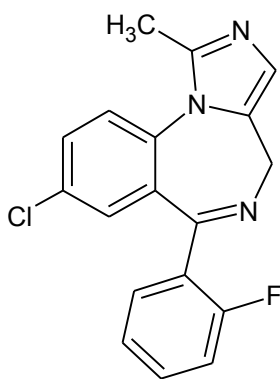


Flunitrazepam: $X = \text{NO}_2$

$R_1 = \text{CH}_3$

$R_2 = \text{H}$

$Y = \text{F}$



Midazolam

Výhodou midazolamu je bazický charakter dusíkového atomu na vrcholu pětičlenného cyklu, proto se dá jednoduše využít pro injekční aplikaci jako sůl ve formě hydrogenmaleátu.

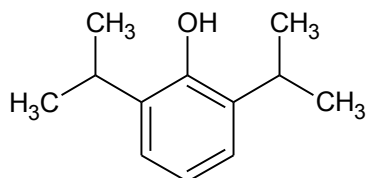
Podobně jako barbituráty působí benzodiazepiny na receptory pro GABA a v souvislosti s lipofilitou a substituenty se liší síla jejich účinku od anxiolytik přes hypnotika až po celková anestetika.

Z chemického hlediska je pro zachování aktivity nezbytná:

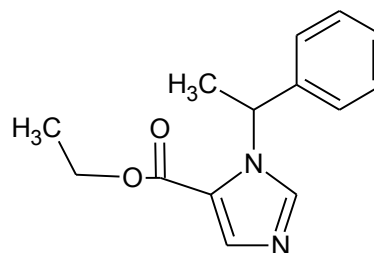
- přítomnost benzodiazepinového skeletu substituovaného v poloze 5 fenylem (jeho substitucí v orto poloze atomem Cl nebo F je možné dosáhnout dalšího zvýšení účinku)
- substituce v poloze 7 lipofilním substituentem – halogeny, trifluormethylová skupina či nitroskupina
- přítomnost dvojné vazby v poloze 4
- účinné jsou i deriváty s jiným umístěním atomů N (1,5- a 2,3-benzodiazepiny)
- substituce v polohách 1,2,3 a 4 ovlivňuje účinek kvantitativně

3.1.2.3. Ostatní látky

Propofol je nízkotající pevná látka, která se pro intravenózní použití zpracovává do speciální emulze. Jeho nástup je lehce pomalejší (do 1 minuty), účinek trvá 5-10 minut. Může snižovat krevní tlak, zpomalit srdeční činnost (bradykardie) a lokálně dráždit.

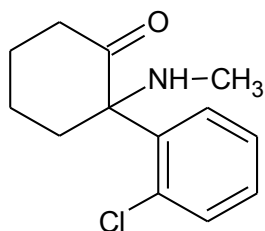


Etomidát se používá ve formě čistého pravotočivého izomeru. Je velmi bezpečný, proto se dá využít i u osob s komplikujícími onemocněními jako je epilepsie, srdeční onemocnění apod. Používá se v kombinaci s analgetiky, protože vlastní



analgetický účinek nemá, kombinace s dalšími látkami také zabrání nežádoucím účinkům (třes, stahy svalů). Díky bazickému dusíku v poloze 3 imidazolového kruhu může tvořit soli.

Ketamin je zvláštní svou schopností tlumit centrální nervovou soustavu v opačném směru



než ostatní celková anestetika, tedy od míchy přes kmen ke kůře.

Patří mezi disociativní anestetika. Jelikož je mozková kůra ovlivněna až později, pacient zůstává delší dobu při vědomí a cítí odtržení od skutečnosti a vlastních prožitků, což může u predisponovaných osob vyvolat psychická onemocnění či vést ke vzniku závislosti. Z těchto

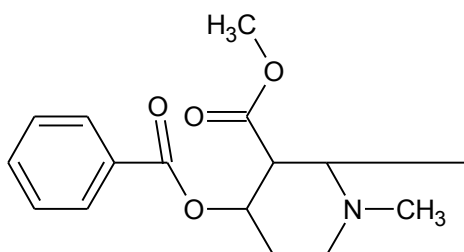
důvodů se používá výjimečně. Od ostatních anestetik se liší i mechanismem účinku. Blokuje iontový kanál při NMDA-receptoru (N-methyl-D-aspartát), což je receptor pro excitační mediátor v CNS glutamát.

3.2. Lokální anestetika

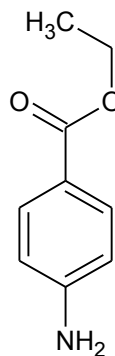
Na rozdíl od celkových anestetik nevyvolávají bezvědomí, působí místně, podávají se lokálně. Mají vliv na aferentní nervy, znecitlivují periferní orgány. Používají se nejen pro drobnější chirurgické zákroky, ale i pro ovlivnění řady onemocnění provázených lokalizovanou bolestí (bolest v krku při nachlazení, hemeroidy, bolestivé ušní záněty).

Vývoj

Základní látkou této skupiny je **kokain**, alkaloid obsažený v listech jihoamerického keře Erythroxylon coca, který se ještě dnes omezeně využívá pro své nenahraditelné vlastnosti. Nevýhodou je vznik závislosti, kokain spadá pod zákonná ustanovení o omamných a psychotropních látkách. Hledaly se proto nové látky postupným zjednodušováním jeho struktury. Základní molekulou ještě vykazující lokálně anestetický účinek je **benzokain**, jednoduchý alkylester kyseliny paraaminobenzoové. Jeho rozpustnost ve vodě je velmi nízká, proto se postupně přešlo k bazickým esterům, kde je prototypem prokain.



Kokain



Benzokain

Mechanismus účinku

Inhibují vstup Na^+ napěťově řízenými kanály, tímto mechanismem blokuji vznik a šíření vzruchu v senzitivních nervech a vyvolávají znečítlivění. Pro účinek je důležitý amfifilní charakter těchto látek, kdy je v rovnováze ionizovaná a neionizovaná forma, protože neionizovaná forma dokáže proniknout přes membrány, ionizovaná je pak důležitá pro zablokování iontového kanálu. Senzitivní nervová vlákna jsou tenčí než motorická, proto jsou inhibována přednostně a dochází k ovlivnění pouze citlivosti a ne pohybu. Jsou neselektivní, ovlivňují sodíkové kanály i jiných struktur, proto jsou relativně nebezpečné a je vyžadováno striktní lokální podání. Pro omezení distribuce injekčně aplikovaného lokálního anestetika se používají vazokonstrikční (cévy stahující) přísady, především adrenalin, tyto látky také výhodně snižují krvácivost při zákroku.

Nežádoucí účinky vyplývají z mechanismu účinku, při rozsáhlejším vstřebání nebo náhodném intravenózním podání jsou ovlivněny sodíkové kanály dalších struktur v organismu. Nebezpečný je vliv na myokard, kde mohou způsobit bradykardii až zástavu srdeční činnosti. Pro CNS jsou naopak dráždivé, protože dochází k potlačení aktivity inhibičních center, příznaky jsou neklid, třes, parestézie, křeče. Mezi nežádoucí účinky, které nemají souvislost s terapeutickým účinkem patří alergické reakce (především na anestetika esterového typu) a vazodilatace, která je nepříjemná zvýšeným krvácením.

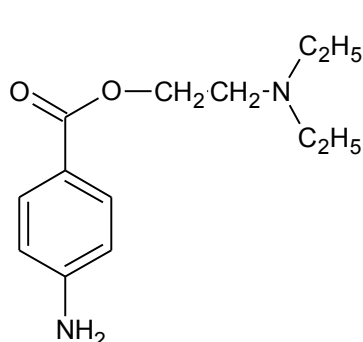
Aplikační způsoby lokálních anestetik:

- a) povrchová anestezie – látka se aplikuje ve formě masti, roztoku nebo zásypu na kůži nebo sliznici a znečítlivuje nejbližší okolí místa aplikace, proniká difúzí do podkoží.
- b) infiltrační anestezie – lokální anestetikum se aplikuje injekčně do tkáně, difunduje k nervovým větvením
- c) svodná anestezie – anestetikum se aplikuje injekčně k nervovému kmeni, blokuje se vedení v průběhu aferentního nervu, speciálními příklady je anestezie epidurální, míšní, lumbální, dochází ke znečítlivění celé oblasti inervované daným nervovým kmenem. Při tomto typu podání se nepřidává vazokonstrikční přísada, přidávají se látky působící hyperbarii (glukóza), aby byl roztok těžší než likvor a zůstal na místě.

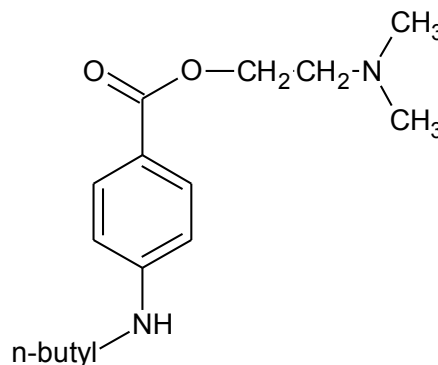
3.2.1. Lokální anestetika esterového typu

Hlavním zástupcem je kokain, od něj jsou další látky této skupiny odvozeny. Kokain má oproti ostatním výhodný vazokonstrikční účinek, proto se ještě stále omezeně využívá především v otorinolaryngologických indikacích, obvykle v 2-5% roztoku.

Dalšími látkami této skupiny je prokain, tetrakain, benzokain, chlorprokain. Účinek esterových lokálních anestetik bývá krátký, jsou rychle hydrolyzovány plazmatickou pseudocholinesterázou.



Prokain



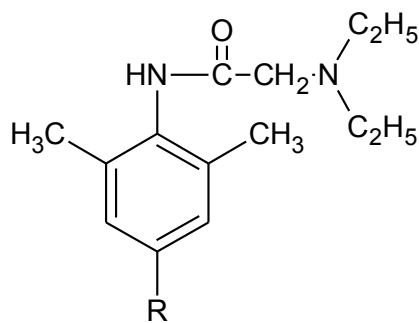
Tetrakain

Pro zachování účinku je nezbytná přítomnost lipofilního benzenového kruhu, který musí být substituován v para poloze aminoskupinou (je aromatická, málo bazická). Spojovací řetězec mezi esterem a bazickým dusíkem tvoří 2 uhlíky, může být rozvětven. Bazická část (hydrofilní) bývá zpravidla představována terciární dimethyl- či diethylaminoskupinou, může se vyskytnout také nasycený heterocykl (piperidin – uzavřená cyklická analogie). Pozitivní vliv na účinek má substituce aromatické aminoskupiny vyššími alkyly, zavedení atomu chloru nebo hydroxylové skupiny do polohy 2 benzenového kruhu, či substituce alkoxyly v poloze 2 nebo 3.

Prokain má pomalý nástup a krátkou dobu účinku. Z kůže a sliznic se absorbuje nedostatečně, proto je nevhodný pro povrchovou anestezii. Je málo toxický. Využívá se nejen pro anestezii, ale také pro tvorbu těžce rozpustných solí s benzylpenicilinem při přípravě lékových forem s prodlouženým uvolňováním. **Tetrakain** je až 16x účinnější než prokain, jeho účinek je rychlý a dlouhý. Pro vyšší toxicitu se využívá prakticky jen pro povrchovou anestezii. **Benzokain** je málo rozpustný ve vodě, proto se nedá podat injekčně a využívá se jen pro povrchovou anestezii.

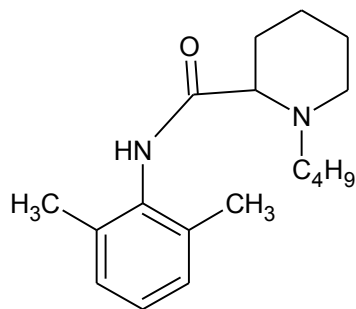
3.2.2. Lokální anestetika amidového a anilinového typu

Náhrada esterové vazby amidovou zvyšuje stálost a účinnost, protože amidy jsou štěpeny amidázami až v játrech. Pro tuto stálost je možné některé z těchto látek využít i jako antiarytmika, kdy využíváme jejich vlivu na sodíkové kanály v buňkách myokardu. Převážná většina prakticky využívaných látek z této skupiny jsou anilidy.

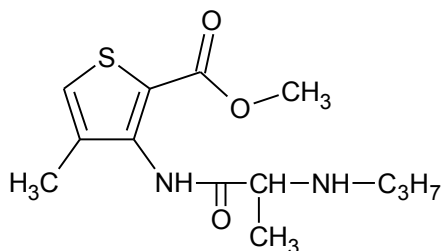


Lidokain: R = H

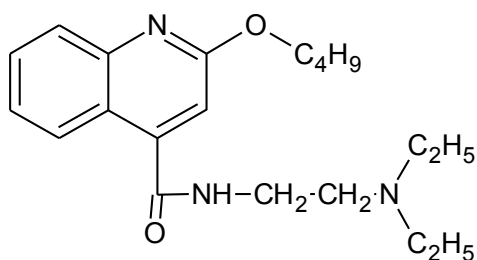
Trimekain: R = CH₃



Bupivakain



Artikain



Cinchokain

Ve struktuře amidových a anilidových lokálních anestetik je nezbytná přítomnost alespoň jedné methylové skupiny v poloze orto vůči anilidu, která svým sterickým vlivem zvyšuje stálost anilidové vazby. Spojovací řetězec tvoří 1 uhlík, může být rozvětven (u amidů 2 uhlíky stejně jako u esterů). Bazickou část tvoří nejčastěji diethylaminoskupina, dusíkatý nasycený heterocyklus nebo sekundární monoalkylaminoskupina. Benzenový kruh může být nahrazen izosterním kruhem thiofenovým (artikan).

Cinchokain je jediný amid, který se prosadil do praxe, je nejúčinnější, ale také nejtoxičtější, proto se v současnosti podává pouze topicky (čípky, masti, ušní kapky). **Lidokain** má velmi rychlý nástup účinku a středně dlouhé trvání (1-2h), používá se pro všechny typy anestezie a lze ho využít také jako antiarytmikum. **Trimekain** je podobně jako lidokain všestranně využitelný jak pro všechny typy lokální anestezie tak pro antiarytmické působení. **Bupivakain** působí dlouhodobě, je využitelný pro všechny aplikační cesty. Má nejvyšší kardiotoxicitu. **Artikain** pro svou obměnu ve struktuře může být použit, pokud jsou ostatní látky kontraindikovány. Povrchově je jen slabě účinný.

4. Antidepressiva, thymopropylaktika

Těžké patologické změny nálady se označují pojmem afektivní poruchy. Častější je **deprese**, minimálně jednou za život se projeví u 10-15% populace. Depresi diagnostikujeme, pokud je přítomen minimálně jeden hlavní příznak a čtyři příznaky vedlejší. Hlavním příznakem deprese je smutná nálada nebo snížení zájmu či schopnosti se radovat. Mezi vedlejší příznaky patří únava či ztráta energie, pocit viny, sebeobviňování, ztráta sebevědomí, poruchy spánku (insomnie, hypersomnie), psychomotorické zpomalení či agitovanost, poruchy myšlení, snížení koncentrace, nerozhodnost, významné změny hmotnosti, myšlenky na smrt nebo sebevraždu. Tyto symptomy musí trvat alespoň 2 týdny. Neléčená epizoda deprese by měla po 6-12 měsících sama odeznít. Alarmující je fakt, že 5-15% osob s depresí ukončí svůj život sebevraždou. **Mánie** je opakem deprese. Pacient je v nadnesené náladě až euforii, má vysoké sebevědomí, pocit mimořádných schopností a síly. Je zvýšena psychomotorika, ale na úkor kvality myšlení. Navazuje rychle přátelství a rozvíjí kontakty často i s nevhodnými osobami. Bývá hyperaktivní až k fyziologickému vyčerpání.

Častější je **monopolární typ** afektivních poruch, kdy proběhne jedna epizoda deprese nebo se epizody opakují (periodická depresivní porucha). **Bipolární typ** pak znamená cyklické střídání období deprese a mánie. Dle intenzity obtíží můžeme rozlišovat afektivní poruchy lehké, kdy je pacient schopen vykonávat běžnou práci jen s lehkými potížemi, při středně těžké poruše jsou potíže těžké, u těžké formy je pacient neschopen pokračovat v běžných aktivitách. Mohou se přidat také psychotické příznaky (bludy, halucinace). Chronická porucha nálady mírné intenzity se označuje jako **dystymie**.

Příčiny vzniku afektivní poruchy vysvětluje **monoaminová teorie deprese**. Podle ní je deprese spojena se sníženým množstvím noradrenalinu, serotoninu i dopaminu v synapsích neuronů v CNS, což způsobuje nedostatečnou stimulaci receptorů na neuronech. Hloubka deprese pak koreluje s up-regulací postsynaptických, zvláště β -adrenergických (pro noradrenalin) a 5-HT₂ (pro serotonin) receptorů. Antidepressiva jsou tedy léky, které různými mechanismy zvyšují množství neurotransmiterů v synoptické štěrbině a postupně snižují počet a citlivost receptorů (down-regulace). Tento mechanismus vyžaduje dostatek času, proto je nástup účinku antidepressiv opožděn (dny, týdny) a úspěšnost léčby lze posoudit až po minimálně čtyřech týdnech léčby.

4.1. Antidepresiva - thymoleptika

Mechanismus účinku

Antidepresiva mohou působit na jeden, ale i více neurotransmitterových systémů nebo receptorů, což způsobuje jejich terapeutický účinek ale také účinky nežádoucí:

- blokáda vychytávání serotoninu (antidepresivní účinek)
- blokáda vychytávání noradrenalinu (antidepresivní účinek, tremor, poruchy erekce a ejakulace, tachykardie)
- blokáda vychytávání dopaminu (aktivace psychomotoriky, zhoršení psychotických příznaků)
- blok serotoninových S₂ receptorů (antidepresivní a anxiolytické účinky, poruchy ejakulace)
- blok muskarinových receptorů (poruchy akomodace oka, suchost sliznic, zácpa, retence moči, poruchy paměti)
- blok α₁ adrenergických receptorů (posturální hypotenze)
- blok H₁ histaminových receptorů (sedace, zvýšení hmotnosti, hypotenze)

4.1.1. Tricyklická antidepresiva (thymoleptika I.generace)

Jsou poměrně nespecifická, ovlivňují více neurotransmitterů i receptorů, mají proto více nežádoucích účinků a v léčbě deprese se využívají při neúspěchu látek z jiných skupin. Jsou také nebezpečnější při předávkování, což je velká nevýhoda vzhledem k sebevražedným tendencím pacientů. Dnes se využívají spíše jako koanalgetika při léčbě neuropatické bolesti (např. traumatické poškození periferních nervů), kde účinek nastupuje zhruba za týden.

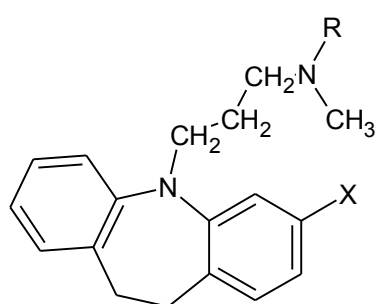
Nepříliš selektivně inhibují reuptake (zpětné vstřebávání) serotoninu, noradrenalinu a dopaminu do presynaptického zakončení nervu, což zvyšuje koncentraci těchto monoaminů v synapsi. Účinek je podmíněn také down-regulací receptorů, takže nastupuje až za 10-20 dní.

Nežádoucí účinky jsou podmíněny ovlivněním cholinergních, adrenergických a histaminových receptorů. Kardiotoxické účinky jsou následkem inhibice adrenergických a cholinergních receptorů. Jde o riziko arytmií, náhlé srdeční zástavy, zvýšení krevního tlaku a vyvolání posturální hypotenze. Z těchto důvodů je nevhodné kombinovat tricyklická antidepresiva s antiarytmiky. Typické jsou anticholinergní nežádoucí účinky, které se projevují jako sucho v ústech, zácpa, retence moče, poruchy akomodace oka. Tyto účinky

jsou naštěstí přechodné, ustoupí do 2 týdnů od počátku léčby. Mezi antihistaminové nežádoucí účinky patří zvýšení hmotnosti a nepříjemná sedace. Musíme si uvědomit, že pacienti jsou léčeni dlouhodobě, musí být schopni účastnit se aktivního života, proto je sedace nevhodná. Thymoleptika I. generace také potencují účinek alkoholu, především útlum dýchání, mohou způsobit přesmyk deprese do mánie a mají nízký terapeutický index. Jsou nevhodná pro pacienty s glaukomem (zelený zákal – vysoký tlak nitrooční tekutiny) a hypertrofií prostaty. Jelikož mají samy o sobě sedativní účinky, nesmí se podávat současně s léčivy tlumícími CNS.

Z chemického hlediska jsou tricyklická antidepresiva deriváty dibenz[b,f]azepinu a jejich analoga. Jsou tedy tvořena tricyklickým systémem vnějšími jádry benzenovými a prostředním kruhem sedmičlenným. Objeveny byly ve 2. polovině 50. let 20. století při studiu fenothiazinových neuroleptik rozšířením prostředního kruhu náhradou síry ethylenovým řetězcem. Kvalitativní změna účinku z neuroseptického na antidepresivní se vysvětluje větším prostorovým vychýlením benzenových jader. Společným znakem (s výjimkou tricyklu) je postranní bazický řetězec obsahující 3 atomy uhlíku. Obměňováním prostředního kruhu byly dále odvozeny další skupiny thymoleptik I. generace. Účinné jsou i poněkud odlišné tetracyklické struktury, jejichž deriváty se většinou řadí do II. generace thymoleptik.

Deriváty dibenz[b,f]azepinu:

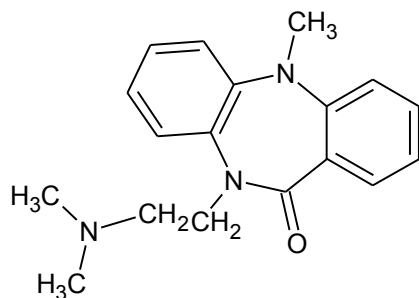


Imipramin: R = CH₃ X = H

Desipramin: R = H X = H

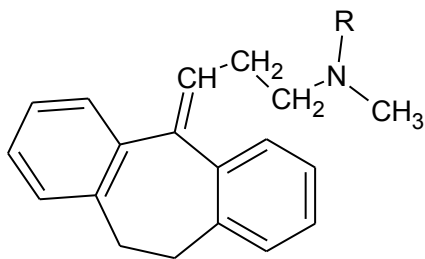
Klomipramin: R = CH₃ X = Cl

Thymoleptika dibenzo[b,e]diazepinové řady byla odvozena náhradou methylové skupiny v poloze 10 atomem dusíku.



Dibenzepin je nejdůležitější zástupce této strukturální skupiny.

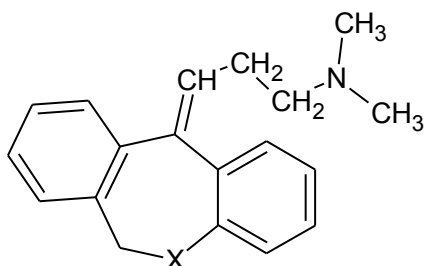
Thymoleptika dibenzo[a,d]cykloheptadienové řady vznikla vynecháním atomu dusíku v prostředním kruhu a připojením postranního řetězce dvojnou vazbou.



Amitriptylin: R = CH₃

Nortriptylin: R = H

Z předešlé skupiny byla získána izosterní záměnou methylové skupiny v poloze 11 atomem síry nebo kyslíku tricyklická antidepresiva dibenzothiepinové a dibenzoxepinové řady.



Dosulepin: X = S

Doxepin: X = O

4.1.2. Thymoleptika II. generace

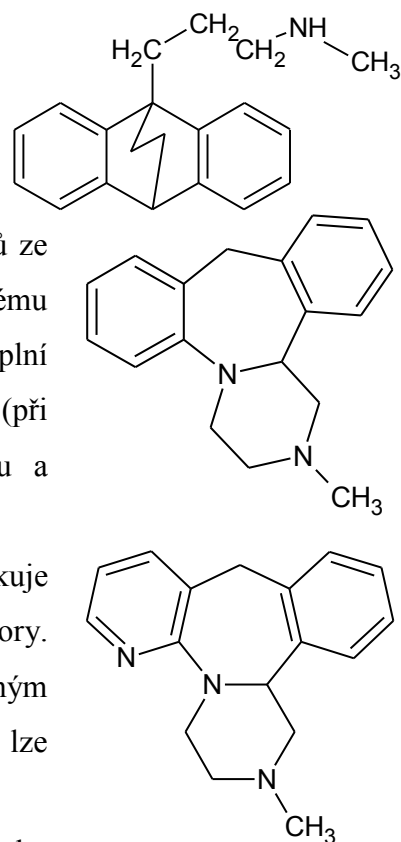
Mívají strukturu tetracyklickou nebo bicyklickou.

Maprotilin inhibuje zpětné vychytávání především noradrenalinu, má mírné účinky anticholinergní a výrazné antihistaminové (sedativní).

Mianserin působí minimálně na vychytávání monoaminů ze synapsí. Antidepresivní účinky má díky antagonistickému působení na adrenergních α_2 receptorech, které normálně plní inhibiční úlohu pro uvolňování adrenalinu a serotoninu (při obsazení α_2 receptoru se zesílí vylučování noradrenalinu a serotoninu). Interaguje také se serotoninovými receptory.

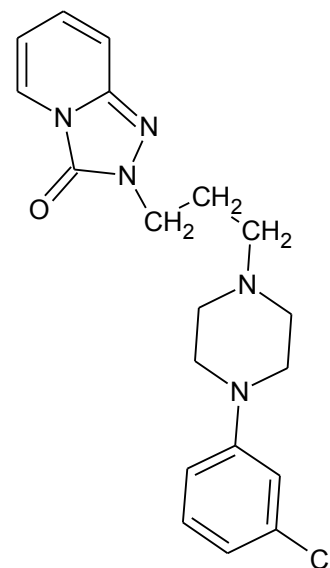
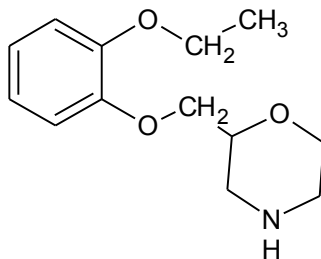
Podobné účinky jako mianserin má také **mirtazapin**. Blokuje α_2 autoreceptory a serotoninové 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory. V současné době je významný především svým silným sedativním účinkem (histaminové receptory), díky kterým ho lze využít jako bezpečné nenávykové hypnotikum.

Trazodon je podobně jako mirtazapin využíván jako hypnotikum, výhodou je pozitivní ovlivnění struktury spánku. Inhibuje zpětné vychytávání



serotoninu a zároveň působí jako antagonist histaminových, α_1 adrenergických a 5-HT₂ serotoninových receptorů.

Viloxazin inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu, na rozdíl od ostatních látek této skupiny nepůsobí sedativně a nemá anticholinergní účinky.



4.1.3. SSRI (Thymoleptika III. generace)

Vžitě označení SSRI je zkratkou mechanismu jejich účinku. Jedná se o **selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu** (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Mají mnohem méně nežádoucích účinků než předešlé generace, proto jsou dnes antidepressivy první volby. Jejich účinnost je srovnatelná s tricyklickými antidepressivy, pouze u nejtěžších forem deprese jsou thymoleptika I. generace účinnější. Účinnost jednotlivých SSRI se zásadně neliší, ale jsou mezi nimi rozdíly, proto lze při neúspěchu nebo netoleranci jednoho převést pacienta na jiné.

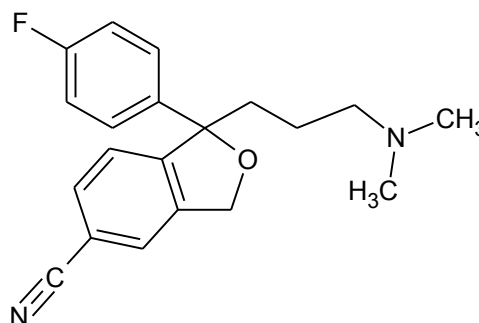
Jejich výhodami oproti předešlým skupinám je především velmi dobrá snášenlivost (méně nežádoucích účinků), bezpečnost při předávkování i při současném požití alkoholu, jednodušší dávkování (užívají se 1x denně) a také široké indikační spektrum, které zahrnuje nejen léčbu deprese, ale také obsedantně-kompulzivních poruch, panické poruchy, sociálních fobií, poruch příjmu potravy (anorexie, bulimie), posttraumatického stresu či závislosti.

Mezi nevýhody patří vyšší cena a také vyšší nežádoucí účinky na sexuální funkce. Jejich nežádoucí účinky jsou způsobeny zvýšenou nabídkou serotoninu a stimulací 5-HT receptorů jak v mozku tak v gastrointestinální soustavě. Klasické serotoninergní nežádoucí účinky jsou dočasné, často vymizí do 2-3 dnů od počátku léčby. Jedná se o průjem, zvracení, nevolnost. Po nadměrném vystupňování hladiny serotoninu (do 24h po předávkování či interakci s jinými léčivy nebo potravou) vzniká serotoninový syndrom, který se projevuje zmateností, agitovaností, průjmem, pocením, tremorem a křečemi. Kóma a smrt nastává výjimečně (např. při interakci s thymoeretiky – IMAO). Může se objevit afektivní tenze – insomnie, menší chuť k jídlu, tremor nebo přesmyk do mánie. Anticholinergní účinky jsou mnohem méně časté než po tricyklických antidepressivech. Ukončení nesmí být náhlé, hrozí syndrom

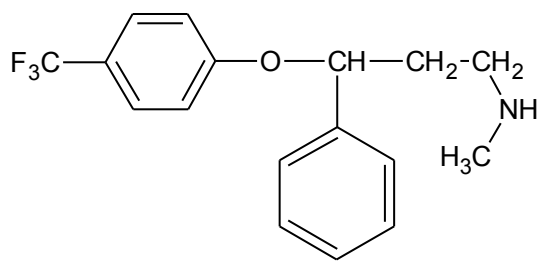
z vysazení. Závažným nežádoucím účinkem z pohledu pacienta je vznik sexuálních dysfunkcí, které se projevují u 8-34% pacientů. Mezi nejčastější patří oddálení či ztráta orgasmu nebo ejakulace, někdy snížení libida.

Chemicky se jedná o velmi nesourodou skupinu léků. Společnými znaky je vyšší lipofilita molekul nutná pro přechod přes hematoencefalickou bariéru, můžeme pozorovat výskyt typických lipofilních substituentů (halogeny, CF₃ skupina).

Citalopram je nejvíce selektivní a nejčastěji užívané SSRI. Má minimum nežádoucích účinků. Využívá se také ve formě čistého enantiomeru – escitalopram.

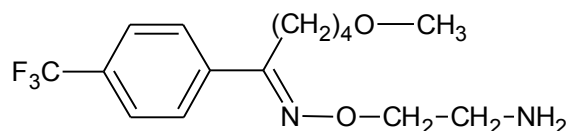


Fluoxetin lehce aktivuje, při podání večer může narušit spánek. Možný je také nárůst tenze

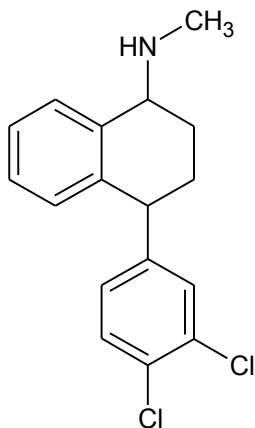


a úzkosti. U seniorů vyvolává agresivitu. Má velmi dlouhý poločas, proto je u něj bezproblémové vysazení či vynechání dávky, v některých případech je možno jej užívat ob den.

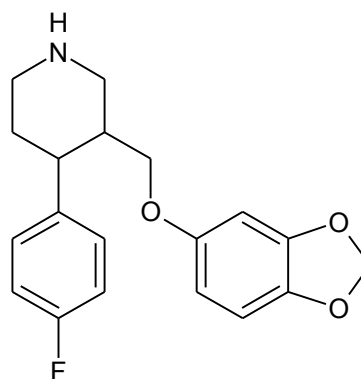
Fluvoxamin má na rozdíl od fluoxetinu tlumivé účinky, proto se s výhodou podává na noc u pacientů s insomnií. Je také vhodný pro neklidné nemocné a pacienty se sebevražednými tendencemi. Je silným inhibítorem některých izoforem cytochromu P450, proto se musí dbát na možné interakce.



Sertralin neovlivňuje psychomotoriku, má časté sexuální nežádoucí účinky.



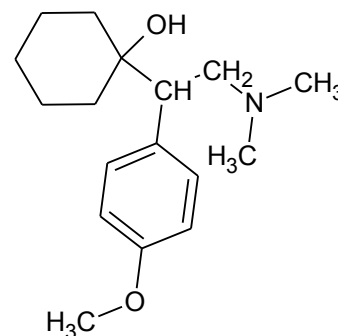
Paroxetin je méně selektivní, vyšší riziko nežádoucích účinků. Ze všech SSRI nejvyšší anxiolytický efekt.



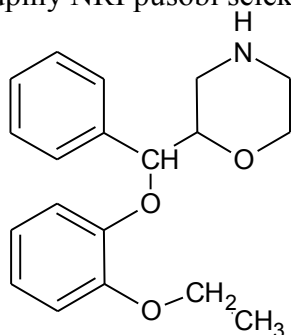
4.1.4. Thymoleptika IV. generace

Do této skupiny patří nejmodernější látky, často zaměřené na zpětné vychytávání jednoho nebo dvou neurotransmiterů.

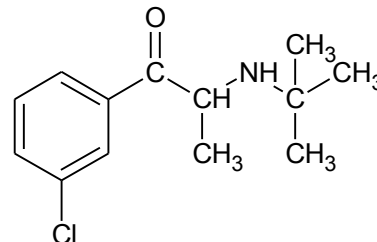
SNRI jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Mezi nejdůležitější látky této skupiny patří **venlafaxin**. Má méně nežádoucích účinků a lze ho využít také u některých na léčbu rezistentních depresí. Jelikož ovlivňuje koncentrace noradrenalinu, musíme si při vyšším dávkování hlídat hodnotu krevního tlaku. Dalšími zástupci jsou milnacipran a duloxetin.



Látky ze skupiny NRI působí selektivně na zpětné vychytávání noradrenalinu. Nejznámější je **reboxetin**.



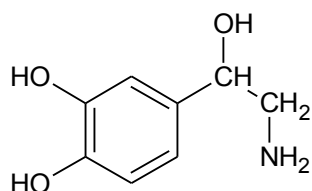
Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) jsou mimo jiné vhodné pro léčbu abstinčního syndromu osob závislých na nikotinu a jiných dopaminergně působících drogách. Pro tuto indikaci je využíván **bupropion**.



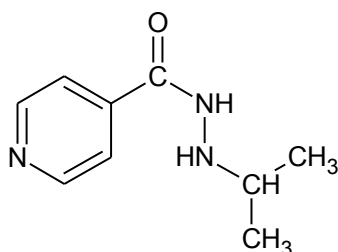
4.2. Antidepresiva – thymoeretika

Na rozdíl od thymoleptik nepůsobí inhibiči zpětného vychytávání monoaminů. Jejich mechanismem účinku je inhibice enzymu monoaminoxidázy, která v organismu odbourává monoaminové neuromediátory. Blokáci tohoto enzymu se zvyšuje nabídka serotoninu, noradrenalinu i dopaminu. Původní látky účinkovaly jako ireverzibilní a neselektivní inhibitory obou známých enzymů MAO-A a MAO-B a měly více nežádoucích účinků než tricyklická antidepresiva. Jejich chemická struktura je odvozena od noradrenalinu, většinou obměnou primární aminoskupiny za hydrazin či hydrazid.

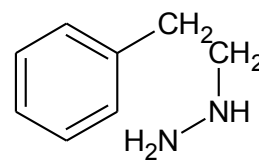
Noradrenalin



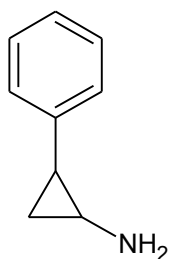
Iproniazid



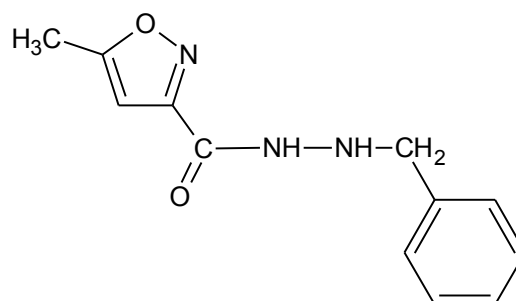
Fenelzin



Tranylecypromin

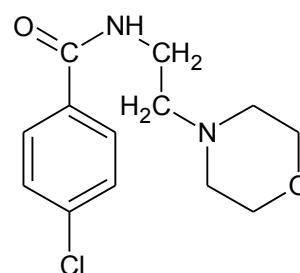


Isokarboxazid



Pro terapii deprese se v současné době dají využít výhodnější selektivní reverzibilní inhibitory MAO-A. MAO-A totiž odbourává převážně endogenní monoaminy noradrenalin a serotonin. Zástupcem této skupiny je **moklobemid**, jehož struktura je již poněkud odlišná od předchozích neselektivních inhibitorů.

Nežádoucí účinky a interakce plynou z inhibice monooxidázového systému, ke kterému nedochází jen v CNS, to znamená, že dochází ke zvýšení koncentrace aminů i v jiných orgánech, což může zapříčinit vznik hypertenzní krize (riziko intrakraniálního krvácení, arytmií,...), posturální hypotenze (náhlé velké snížení krevního tlaku jako výsledek snahy organismu vyrovnat se zvýšenému tlaku po podání léků), agitovanost, nespavost, tremor, pocení, úbytek hmotnosti. V podstatě se jedná o vystupňované účinky noradrenalinu v těle. Tyto nežádoucí účinky vznikají převážně při interakci s dalšími sympatomimeticky působícími látkami, či léčivy zvyšujícími hladinu noradrenalinu jinými mechanismy. Inhibitory MAO se tedy nesmí kombinovat například s tricyklickými antidepresivy a ostatními thymoleptiky. U neselektivních inhibitorů byl také problém s tyraminem, který se v hojném množství vyskytuje v běžných potravinách (aromatické sýry, kvasnice, pivo, červené víno, banány, ...) a který vykazuje účinky podobné



noradrenalinu a serotoninu, takže při nedodržení přísné diety docházelo k vystupňování nežádoucích účinků ohrožujících život pacienta. Při užívání moklobemidu není nutné dodržovat tak přísná dietní pravidla, protože tyramin je odbouráván především enzymem MAO-B, který moklobemidem není ovlivněn.

4.3. Pravidla léčby antidepressiv

Deprese je dlouhodobé onemocnění, antidepressiva zabírají až po několika týdnech léčby, při předčasném ukončení terapie se symptomy mohou vrátit v původní síle. Je tedy nutné dodržovat určitá pravidla, aby byla léčba úspěšná.

Akutní fáze léčby trvá 6-8 týdnů. Za tuto dobu by měly být potlačeny příznaky choroby a mělo by být dosaženo remise (dosažení stavu před chorobou). Kombinujeme terapii farmakologickou (léčivé látky) a psychoterapii, jen tak lze dosáhnout trvalejšího úspěchu. V primární péči jsou léky 1. volby SSRI. Je nutné vysvětlit pacientovi princip a hlavně nutnost dostatečné délky léčby, aby pochopil, že účinek nemá očekávat ihned a že je nutné léky užívat pravidelně, dlouhodobě. Poučení o nežádoucích účincích je nezbytné, aby nemocný léky svévolně nevysazoval pro jejich výskyt. U některých nežádoucích účinků jej můžeme upozornit, že jejich výskyt je přechodný, což zvýší compliance (adherenci k léčbě). O sexuálních nežádoucích účincích pacienta informujeme většinou až po dosažení remise, snížíme tím riziko odmítnutí léčby. Léčba se zahajuje poloviční dávkou než je obvyklá, postupně se zvyšuje. Jelikož antidepressiva působí až po 3-4 týdnech léčby, můžeme do té doby využít symptomatické léky pro potlačení akutních obtíží (anxiolytika, např. benzodiazepiny pro zvládnutí úzkosti, hypnotika při nespavosti), tyto léky s nástupem účinku antidepressiv postupně vysadíme. Neúspěch léčby antidepressivem se vyhodnocuje nejdříve po 4 týdnech léčby, řešením je převedení na jinou účinnou látku.

Pokračovací léčba trvá nejméně 3 měsíce. Je nutná pro zabránění relapsu (opětovné propuknutí choroby). Dávka antidepressiv je stejná jako ve fázi akutní. V tuto dobu je nutné věnovat zvýšenou pozornost přetrvávajícím nežádoucím účinkům, jelikož pacient již nemá příznaky deprese a cítí se vyléčen, zaměřuje se na nepříznivé účinky terapie a může léky vysadit přes doporučení lékaře. Nejpalčivější bývají sexuální nežádoucí účinky a přibývání na váze.

Po bezproblémovém průběhu prvních dvou fází můžeme ukončit léčbu u pacientů s jednou epizodou deprese. U ostatních pacientů přistupujeme k profylaktické (preventivní) terapii. U pacientů se dvěma epizodami je nutné udržovat léčbu asi 2 roky, při proběhlých 3-5 epizodách 5 let, někdy i doživotně. Při ukončování léčby je nutné vysazovat léky postupně a

dbát, aby nedošlo ke vzniku syndromu z vysazení (není potřeba u fluoxetinu a venlafaxinu, které mají velmi dlouhý biologický poločas). Dávky se snižují o 25% týdně.

4.4. Fytofarmaka

Slabý antidepresivní účinek vykazuje Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Mechanismus účinku je shodný s účinkem syntetických antidepresiv, jedná se o inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu. I z tohoto důvodu je kontraindikováno jejich současné podávání kvůli sčítání nežádoucích nikoli terapeutických účinků. Třezalku lze využít při zvládnání lehkých stavů, u těžších depresí není její účinek vyšší než při podávání placeba. Třezalka indukuje cytochrom P 450, může tedy snížit koncentrace současně podávaných léků pod účinnou mez (týká se např. perorální antikoncepce). Specifickým nežádoucím účinkem je vyvolání fotosenzitivní reakce po požití nebo lokálním použití výtažků z třezalky a následném vystavení pokožky slunečnímu záření.

4.5. Thymoprofylaktika

Označují se také jako antimanika nebo stabilizátory nálady. Tyto látky se užívají k profylaxi a léčbě mánie nebo bipolární poruchy.

Nejznámějším antimanikem je Lithium (Li), podává se ve formě uhličitanu (Li_2CO_3). Jeho mechanismus účinku není zcela objasněn. Předpokládá se, že vstupuje do nervových buněk sodnými kanály, není však vyčerpáván Na-K-ATPázou (sodnodraselnou pumpou), proto se kumuluje v buňce, stabilizuje membránu a snižuje přenos signálu, má patrně také vliv na přenos informace pomocí tzv. druhých posílů (cAMP, IP_3). Po podání se úplně vstřebává, nemetabolizuje se a vylučuje se močí. Léčebný účinek je zpožděn o 1-2 týdny oproti začátku podávání. Má úzký terapeutický index, proto je v praxi nutná kontrola plazmatických hladin (účinná hladina: 0,6 – 1,2 mmol/l, nad 1,5 mmol/l zvýšené riziko toxicity, 3 – 5 mmol/l letální koncentrace). Mezi nežádoucí účinky patří třes, polyurie, srdeční arytmie, křeče, zmatenost, eufunkční struma. Mohou vznikat interakce s nesteroidními antiflogistiky nebo diuretiky, kdy dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací lithia až k život ohrožující hranici.

Jako thymoprofylaktika mohou být využívány také léčivé látky ze skupiny antiepileptik (karbamazepin, valproát, lamotrigin, gabapentin,...) nebo neuroleptik (olanzapin).

5. Analgetika - anodyna

Analgetika jsou léčivé látky schopné ovlivňovat (zmírňovat) pocit bolesti. Bolest je nepříjemný vjem provázený negativní emoční a psychickou složkou s odezvou v oblasti motorické a vegetativní. Bolest má pro organismus důležitou roli, informuje o nastávajícím poškození, podněcuje únikové reakce. Bolest může vyvolat strach, úzkost, depresi, stres, což u pacienta vyvolává existenciální pocity (strach ze smrti). Kvůli těmto prožitkům pacient ztrácí sebekontrolu, přátele, identitu. Pro všechny tyto důvody je chronická bolest vyčleněna jako samostatná choroba, přestože doprovází jiná onemocnění organismu. Závažnými bolestmi trpí 50% nemocných s nádory, chronickou bolestí trpí dalších 20% všech pacientů. Na bolest se nedá adaptovat.

Pokud podnět pro bolest pochází z periferie, pak se jedná o bolest nocicepční. Viscerální bolest je provokována napínáním orgánů patologickými procesy. Neurogenní bolest je vyvolána přímým poškozením nervů a špatně reaguje na podávání analgetik. Bolest vzniká podrážděním nociceptorů, je přenášena přes zadní rohy míšni do thalamu a odtud do různých center mozkové kůry. Různé typy analgetik ovlivňují různé úrovně této cesty. Opioidy působí na centrální nervovou soustavu (mozek, mícha). Bolest je nutno tlumit hned od počátku dostatečnými dávkami přiměřeně silných analgetik. Jelikož je bolest subjektivní vjem, hodnotí se pocit pacienta na číselné škále od 1 (velmi slabá bolest) do 10 (nesnesitelná bolest).

Velmi vysokou účinnost proti bolesti vykazují opioidní analgetika. Výhodou je, že oplodní agonisté nejsou omezovány tzv. stropovým efektem, tzn. při každém zvýšení dávky se zvýší i účinek (teoreticky donekonečna, v praxi jsme omezeni nežádoucími účinky). Tímto se liší od účinku nesteroidních antiflogistik ale také parciálních atomistů opioidních agonistů. Opioidy tlumí jak somatickou, tak viscerální bolest, tlumí také emotivní náboj a psychickou složku bolesti. S analgetickým účinkem jsou však spojeny i účinky sedativní až hypnotické, útlum dechového centra, vznik euforie a drogová závislost. Proto většina těchto látek podléhá ustanovením o omamných a psychotropních látkách (jejich předepisování je omezeno pouze na recept s modrým pruhem, veškerý pohyb těchto přípravků je evidován a hlášen Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv). Pojem opioidy je širší, zahrnuje látky endogenního i exogenního původu, které působí na opioidní receptory. Opiáty jsou pak označením pro látky strukturně podobné morfinu.

5.1. Opioidní receptory

Opioidní receptory se vyskytují v centrální nervové soustavě i na periférii. Rozlišujeme 3 druhy. Receptory μ [mí] zprostředkovávají supraspinální analgezií, miózu (zúžení zornice oka), útlum dýchání, euforii a závislost. Na tyto receptory působí čisté opioidní agonisté (morfin, kodein, heroin,...). Působení na receptory κ [kapa] vyvolává spinální analgezií, dysforii, sedaci. Receptory δ jsou spojeny s velmi silnou spinální analgezií a útlumem dýchání. Existují ještě receptory σ [sigma], které zprostředkovávají psychomimetické účinky, ale nejsou to opioidní receptory. Novější látky ze skupiny opiátů se snaží působit převážně přes δ receptory, jelikož dokáží vyvolat silnou analgezií, ale mají menší riziko vzniku euforie a závislosti.

5.2. Endogenní opioidní peptidy

Při studiu účinku morfinu byly objeveny opioidní receptory, předpokládalo se, že nejsou v těle přítomny jen kvůli zprostředkování účinku exogenních látek, proto se intenzivně hledaly endogenní ligandy těchto receptorů. Byly nalezeny Endorfiny, dynorfiny a enkefaliny. Na rozdíl od molekul odvozených od morfinu mají tyto látky peptidickou strukturu. V organismu mají funkci při tlumení nadměrné bolesti v zátěžových situacích. Nejsložitějším opioidním peptidem je β -endorfin, který v organismu vzniká z proopiomelanokortinu, což je peptid, jehož naštěpením se získá adrenokortikotropní hormon, melanocyty stimulující hormon a β -lipotropin (obsahuje sekvenci β -endorfinu a met-enkefalinu). Dynorfiny vznikají z pro-dynorfinu, enkefalinu potom z pro-enkefalinu. Mezi enkefaliny patří nejmenší opioidní peptidy met-enkefalin a leu-enkefalin. Všechny uvedené peptidy mají silné analgetické účinky, ovlivňují psychické, vegetativní a endokrinní funkce.

5.3. Rozdělení opioidních analgetik

Zde si uvedeme rozdělení dle afinity a vnitřní aktivity (jak silně se váží na receptory a jak silný účinek jsou schopny vyvolat). Rozdělení podle chemické struktury bude následovat v dalších kapitolách.

a) čisté opioidní agonisté

Nejnámějším zástupcem je morfin. Látky této skupiny mají silnou afinitu k μ -receptorům, vyvolávají silný analgetický účinek, ale také závislost.

Silní agonisté: morfin, pethidin, methadon, piritramid, bezitramid, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl

Střední a slabí agonisté: kodein, dihydrokodein, dextropropoxyfen

b) parciální agonisté a smíšené agonisté-antagonisté

Vznikly díky snaze získat látky se silnou účinností proti bolesti ale nevyvolávající závislost. Mají odlišnou aktivitu a afinitu k jednotlivým typům opioidních receptorů. Analgezií vyvolávají působením přes δ a κ receptory, na μ receptorech je aktivita slabá či zcela chybí. Účinek je zpravidla nižší než u čistých antagonistů a nelze ho stupňovat zvyšováním dávek (stropový efekt). Výhodou je menší riziko závislosti a slabší deprese dechu.

Parciální agonista: buprenorfin

Smíšené agonisté-antagonisté: pentazocin, nalbufin, butorfanol (na δ a κ receptorech působí agonisticky, na μ receptorech antagonisticky)

c) atypické opioidy

Na jejich účinku se podílí jak opioidní tak jiné mechanismy (blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu – kontraindikace současného podávání s antidepresivy)

Tramadol, tilidin

d) antagonisté

Ve stoupajících koncentracích antagonizují účinky endogenních opioidů i opioidních analgetik na všech receptorech. Používají se jako specifická antidota při intoxikaci opioidy nebo pro odvykací léčbu.

Naloxon, naltrexon

5.4. Účinky opioidů

Nejdůležitější je samozřejmě účinek analgetický. Tento účinek je selektivní, není ovlivněno vnímání jiných senzitivních podnětů. Opioidy lépe tlumí stálé těžké bolesti. Odstraňují napětí, strach, navozují emoční zklidnění, pocit spokojenosti, dobré nálady až euforii. Již po terapeutických dávkách se také vyskytuje sedace.

Opioidní receptory zprostředkovávají také účinek antitusický. V této indikaci je první volbou kodein, který je zlatým standardem antitusik.

Útlum dechového centra je nebezpečný nežádoucí účinek podmíněný snížením citlivosti dechového centra na tenzi oxidu uhličitého v krvi. Tato reakce je dávkově závislá, při vyšších dávkách je nutné pacienta monitorovat a v případě potřeby ho včas připojit na dýchací přístroj.

Opioidy ovlivňují uvolňování mnoha hormonů (např. luteinizační hormon, prolaktin, adrenokortikotropní hormon).

V trávicím ústrojí zvyšují tonus hladké svaloviny a snižují motilitu trávicího traktu. Dochází tak k zahuštění střevního obsahu a vzniku obstipace. Zácpa je proto častým nežádoucím účinkem při podávání opiátů, nevýhodou je, že se na ni tělo neadaptuje a pacient má dlouhodobé potíže. Tento nežádoucí účinek se však dá využít při léčbě nespecifických průjemových onemocnění, kdy se podávají opioidní antidiarhoika, která pronikají do CNS jen v minimálním množství a působí cíleně v trávicím ústrojí (loperamid, difenoxylát). Zvyšují také tonus žlučových cest, proto je většina opiátů nevhodná při léčbě žlučových kamenů.

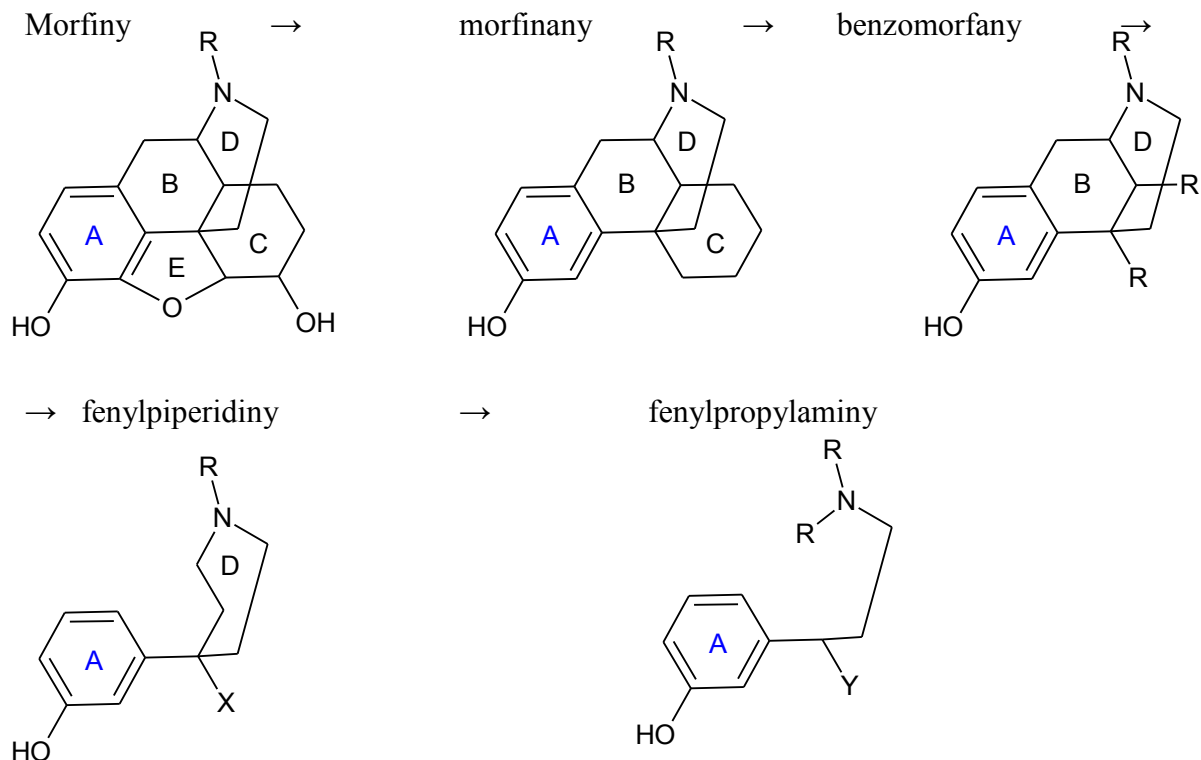
Podobně jako v gastrointestinálním traktu se i v urogenitálním systému zvyšuje tonus svalstva. Je utlumeno vnímání pocitu plného močového měchýře a dochází k retenci (zadržování) moče. Tonus dělohy se naopak snižuje, což může prodloužit porod. Opiáty také dobře pronikají placentou a způsobují tak abstinenci syndrom u novorozence. Do mateřského mléka pronikají minimálně.

Opiáty vyvolávají vazodilataci (rozšíření cév) a snižují tak krevní tlak. Mohou způsobit ortostatickou hypotenzi.

V oku vyvolávají miózu (stažení zornice). Na tento účinek se tělo nedokáže adaptovat, proto lze intoxikaci opiáty rozpoznat podle zorniček velikosti špendlíkové hlavičky.

5.5. Strukturální typy morfinových analgetik

Strukturně odlišné skupiny opiátů byly odvozeny od morfinu postupnou eliminací jednotlivých cyklů. (R = alkyl, X = většinou ester, Y = většinou aryl)



Základní analgetická struktura opiátů je 3-fenylpropylamin s centrálním uhlíkovým nebo dusíkovým atomem (centrální – neváže vodík), který má vždy R-konfiguraci.

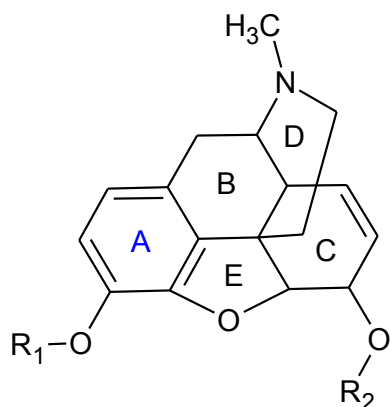
Struktura musí obsahovat:

1. rovinný aromatický systém na centrálním atomu
2. bazický dusík (terciární)
3. dvouuhlíkový spojovací řetězec mezi centrálním atomem a bazickým dusíkem

5.6. Morfin a jeho deriváty

Morfin je hlavní přirozený alkaloid přítomný v zaschlé šťávě z makovic, tvoří asi 10% opia. Získává se ze speciálně šlechtěných druhů máku pěstovaných na povolení především v Indii. České máky pěstované pro semeno mají obsah opiových alkaloidů velmi nízký. V roce 1806 byl poprvé izolován lékárníkem Sertürnerem v čisté podobě. První totální syntéza byla provedena roku 1952. V terapeutických dávkách má 50x vyšší afinitu k receptorům μ než δ .

Strukturu morfinu tvoří pěticyklický útvar, cykly C a D jsou oproti sobě v uspořádání trans, cykly A a B tvoří skoro rovinný útvar, který je kolmý ke kruhům C a D. Morfin má pět center chiralit, jeho absolutní konfigurace je 5R, 6S, 9R, 13S, 14R. Alkoholová hydroxylová skupina je vázána ekvatoriálně.



Morfin: $R_1 = H, R_2 = H$

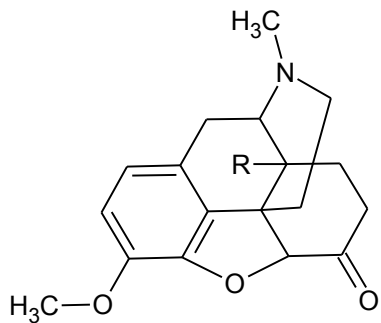
Kodein: $R_1 = CH_3, R_2 = H$

Ethylmorfin: $R_1 = C_2H_5, R_2 = H$

Heroin: $R_1 = COCH_3, R_2 = COCH_3$

Kodein je také přirozený alkaloid z opia, v těle se z 10% metabolizuje na morfin, má silný antitusický účinek, analgetický účinek je mnohem nižší, používá se v kombinacích s paracetamolem či kyselinou acetylsalicylovou, riziko vzniku závislosti je malé.

Ve struktuře heroinu jsou hydroxylové skupiny esterifikovány, proto je heroin lipofilnější než morfin, lépe proniká hematoencefalickou bariérou a snázeji vyvolává euforii a závislost.



Hydrokodon: R = H

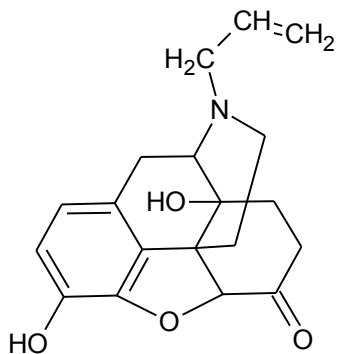
Oxykodon: R = OH

Mají etherifikovanou fenolickou skupinu, což je důvodem vystupňované antitusické aktivity těchto látek.

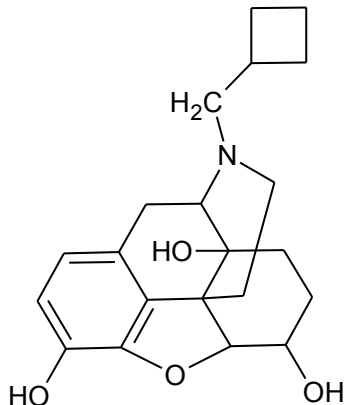
Obměna struktury:

- etherifikací fenolické skupiny se snižuje analgetický účinek a klesá návykovost, roste aktivita antitusická (kodein, ethylmorfin, folkodin)
- Etherifikace či esterifikace alkoholické skupiny analgetický účinek zvyšuje
- Etherifikace obou hydroxylových skupin aktivitu snižuje
- Oxidace alkoholické skupiny 4-5x zesílí analgetický účinek
- Zavedení hydroxylové skupiny do polohy 14 (oxykodon) aktivitu zvyšuje
- Pozitivní vliv na účinek má hydrogenace dvojně vazby v kruhu C

Naloxon – antagonist

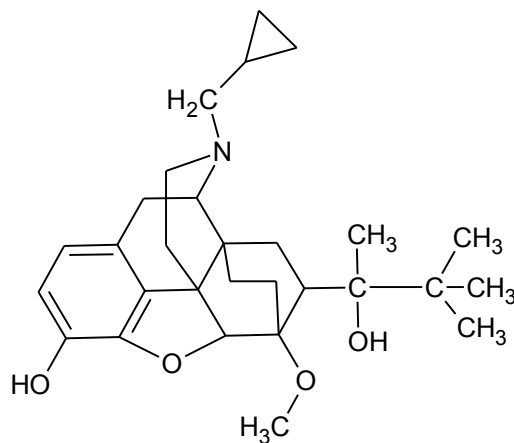


Nalbupin – agonista na κ -rec., antagonist na μ -rec.



Výměnou methylové skupiny na dusíku za alkylový zbytek dává vzniknout látkám s antagonistickým či alespoň dualistickým působením. V alkylech musí být přítomna násobná vazba či cyklický útvar.

Buprenorfin je jediný klinicky využívaný parciální agonista opioidních μ -receptorů. Ve velké míře podléhá first-pass efektu, proto se podává parenterálně (injekce) či sublinguálně. Působí 6-8

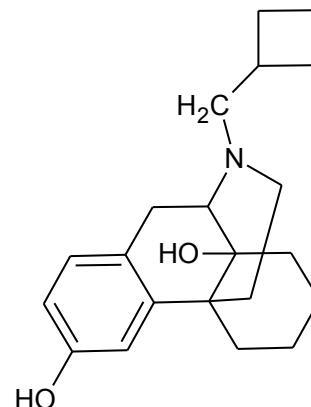


hodin, podává se pro zmírnění chronických i akutních bolestí nebo v substituční terapii při závislosti na morfinu či heroinu.

5.7. Deriváty morfinanu

Morfinan sám je prakticky neúčinný, jeho N-methyl derivát vykazuje asi pětinu aktivity morfinu. Aktivita se dále zvyšuje přidáním hydroxylové skupiny do polohy 3 a na rozdíl od morfinové řady také náhrada methylu na dusíku za cykloalkyly.

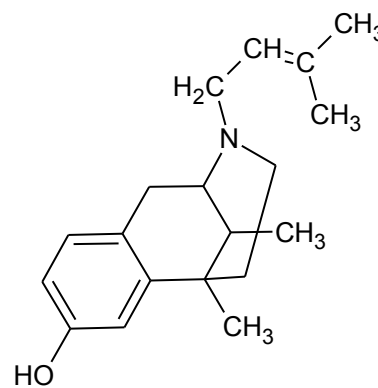
Butorfanol je vhodný k tlumení středně silných bolestí, účinek trvá 3-4 hodiny. Oproti buprenorfinu a nalbufinu má vyšší sedativní působení, zatímco riziko závislosti je velmi malé.



5.8. Deriváty 6,7-benzomorfanu

U této skupiny je odbourán také kruh C morfinového základu, je pouze naznačen methylovými skupinami v polohách 5 a 9, což zajišťuje kvarternost centrálního uhlíku. Účinnější látky obsahují ve své struktuře fenolický hydroxyl.

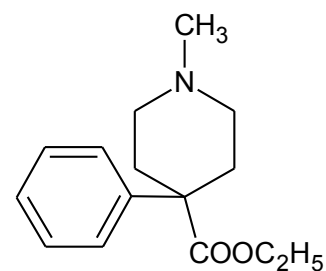
Pentazocin je smíšený agonista-antagonista. Antagonistou je na μ receptorech, účinek vyvolává na κ a δ receptorech. Z působení na jednotlivé typy opioidních receptorů vyplývá, že tato látka vykazuje velmi mírné riziko závislosti (spojené především s receptory μ). Po perorálním podání je účinek slabý, mnohem většího lze dosáhnout parenterálním podáním. Pentazocin aktivuje také σ receptory (neopioidní), což vyvolává nežádoucí účinky: divoké sny, halucinace.



5.9. Deriváty 4-fenylpiperidinu

U této skupiny zůstává z původní morfinové struktury pouze kruh A a D. Praktické uplatnění mají také látky s modifikovanou hydroxylovou či ethoxykarbonylovou skupinou v poloze 3 aromatického jádra.

Pethidin byl původně syntetizován jako spasmolytikum atropinové řady, až při objevení jeho analgetických účinky byla nalezena podobnost s morfinem. Je to silné opioidní analgetikum, které na rozdíl od ostatních vykazuje také mírný spasmolytický

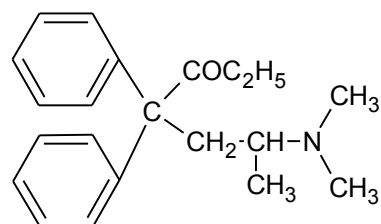


účinek a lze ho proto využít i při silné žlučnickové kolice. Jeho účinek je lehce nižší než morfinu a má také kratší dobu působení. Podává se parenterálně i perorálně. Jelikož působí na vyplavování serotoninu, je jeho podávání kontraindikováno při užívání inhibitorů monoaminoxidázy.

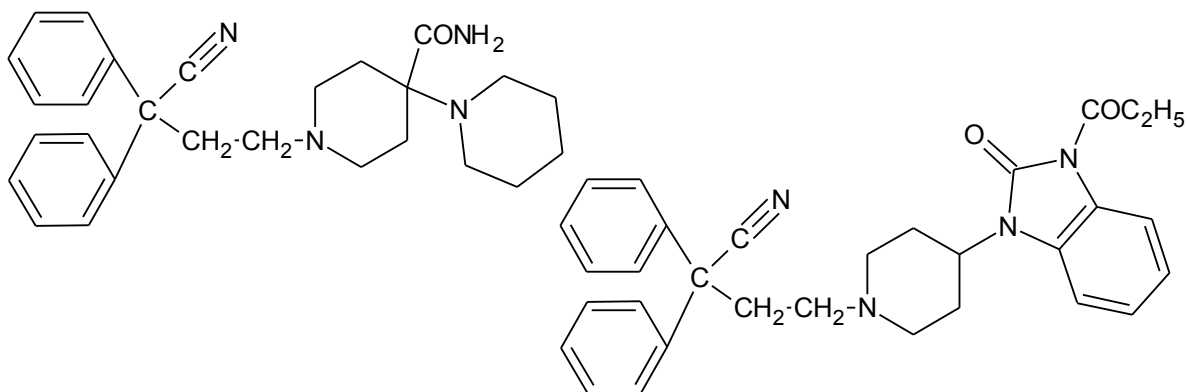
5.10. Deriváty 3-fenylpropylaminu

Výhodnější vlastnosti vykazují látky se strukturou obohacenou o další benzenové jádro, tzn. deriváty 3,3-difenylpropylaminu, resp. 3-benzyl-3-fenylpropylaminu.

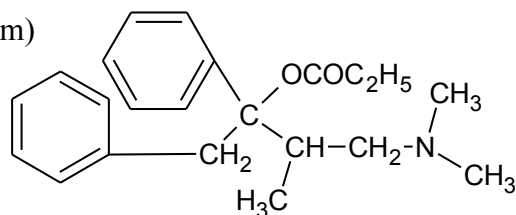
Methadon byl původně syntetizován jako spasmolytikum, v jeho struktuře došlo k přeskupení bazické části molekuly a esterová skupina je nahrazena stabilnější skupinou ketonickou. Podstatně účinnější a méně toxický je jeho levotočivý izomer. Patří mezi silná opioidní analgetika. Vzhledem k jeho delšímu biologickému poločasu a možném perorálním podání se využívá v substituční léčbě při závislosti na heroinu.



Náhradou stále ještě poměrně reaktivní ketonické skupiny za amidovou či dehydratací vzniklou nitridovou skupinu získáme další silná analgetika s dlouhou dobou účinku **piritramid** a **bezitramid**, které se liší bazickou částí molekuly.

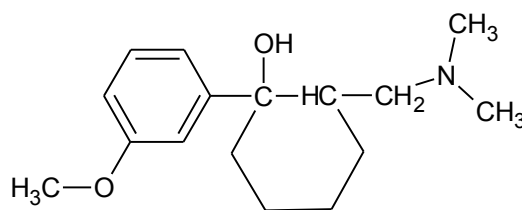


Dextropropoxyfen je derivát 3-benzyl-3-fenylpropylaminu, je to slabé analgetikum, ve srovnání s kodeinem má pouze poloviční účinnost. Kombinuje se s periferně působícími analgetiky. (pozn. levopropoxyfen je silné antitusikum)

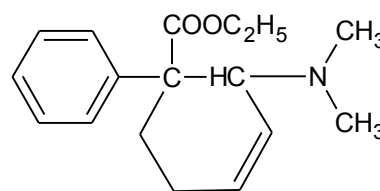


Mezi deriváty 3-fenylpropylaminu se řadí široce používané látky tramadol a tilidin, které se také někdy označují jako atypické opioidy, protože mechanismus jejich účinku je jak typu opioidního tak neopiodního (inhibice zpětného vychytávání serotoninu). Jejich spojovací řetězec mezi aromatickou částí a bazickým dusíkem je zapojen do vhodného cyklického útvaru.

Tramadol je zdaleka nejpoužívanější opioidní analgetikum, převážně díky velmi malému riziku vzniku závislosti, nízkému výskytu nežádoucích účinků a možnosti perorálního podávání, čímž je umožněno rozšíření jeho předepisování i do ordinací praktických lékařů. Jeho účinek je 6x nižší než morfinu, délka účinku je 4-6 hodin, vhodným zpracováním do lékové formy s prodlouženým uvolňováním lze docílit příjemného dávkování 1-2x denně. Pro své výhodné vlastnosti tramadol nemusí být předepisován na tzv. opiátový recept (recept s modrým pruhem) podobně jako kodein.



Struktura **tilidinu** nespĺňuje požadavek na vzdálenost mezi kvarterním uhlíkem a bazickým dusíkem.

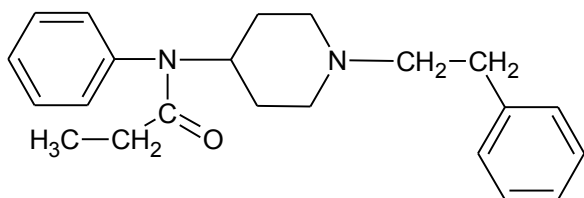


5.11. Anodyna anilinového typu

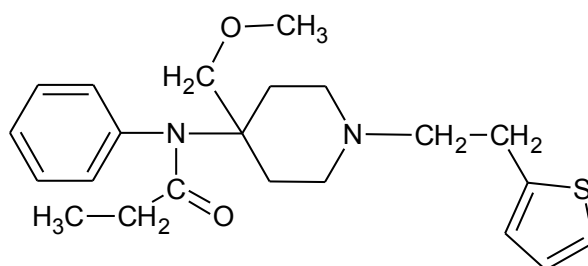
Ač je tato skupina strukturně nejvíce odlišná od morfinu, patří sem nejúčinnější opioidní analgetika, která se používají například při tlumení bolesti při celkové anestezii nebo neuroleptanalgezii. Vykazují vysokou selektivitu k μ receptorům. Jsou vysoce lipofilní, takže velmi rychle pronikají do centrální nervové soustavy a lze je využít nejen v injekční formě, ale i v transdermálních náplastech. Velmi málo ovlivňují kardiovaskulární funkce.

Centrální uhlíkový atom je nahrazen terciárním nebazickým dusíkem.

Fentanyl je nejvíce odlišný od typické morfiové struktury. Obsahuje centrální dusík a tříčlankový spojovací řetězec na bazický dusík.



Sufentanyl



6. Nesteroidní antiflogistika (NSA)

Analgetika – antipyretika

V podstatě se obě tyto skupiny léčiv dají sloučit do jedné kapitoly, protože jejich chemická struktura, vlastnosti a účinky jsou velmi podobné. Hlavním rozdílem je absence antiflogistického účinku u analgetik-antipyretik.

6.1. Nesteroidní antiflogistika

Jsou to vůbec nejpoužívanější farmaka a to díky svým základním 3 terapeutickým účinkům. Tlumí bolest a to především periferními mechanismy (účinek analgetický), rychle a účinně snižují horečku, přičemž neovlivňují normální tělesnou teplotu (antipyretický účinek), a tlumí akutní záněty (antiflogistický účinek). Mohou být označovány také jako nesteroidní antirevmatika, poněvadž se využívají k tlumení bolesti a zánětu při revmatoidní artritidě. Přívlastek „nesteroidní“ slouží k odlišení od steroidních antiflogistik, kterými jsou kortikoidní hormony se steroidní strukturou a velmi silným protizánětlivým účinkem.

Vývoj

Již ve starověku se jako analgetikum a antipyretikum využívala vrbová kůra. Její účinky jsou vyvolány glykosidem salicinem, jehož hydrolýzou v těle vzniká salicylalkohol a následnou oxidací až kyselina salicylová. Roku 1873 Kolbe syntetizoval kyselinu salicylovou a ta se tak mohla začít vyrábět průmyslově. Začala se také velmi intenzivně modifikovat její struktura. V 50. letech 20. století došlo k odvození pyrazolidindionů od pyrazolonů ze skupiny analgetik-antipyretik, např. v roce 1952 významné antirevmatikum fenybutazon. Koncem 50. let poté objev kyseliny mefenamové, na počátku 60. let vznik arylalkanových kyselin, roku 1964 zavedení ibuprofenu a roku 1979 objev nového strukturního typu – oxikamů. Nejnovější nesteroidní antiflogistika jsou potom koxiby.

6.1.1. Patofyziologie zánětu a jeho ovlivnění pomocí NSA

Zánět je ochranný mechanismus organismu, není nutné jej okamžitě tlumit, léky se využívají při tlumení neúčelných, nepřiměřených nebo dlouhodobých zánětů. Mezi základní příznaky zánětu patří zčervenání, otok, bolest, změna barvy a narušená funkce postiženého

orgánu (rubor, tumor, dolor, color, functio laesa). Zánět vzniká jako obranná reakce při působení různých podnětů – viry, bakterie, mechanické či termické poškození tkáně. Tyto podněty vyvolávají chemoatrakci protizánětlivých buněk, ty prostupují přes stěnu cév a infiltrují poškozenou tkáň, kde vyplavují mediátory bolesti a zánětu: bradykinin, **prostaglandiny**, leukotrieny, interleukiny,... Nesteroidní antirevmatika působí především potlačením syntézy prostaglandinů.

Prostaglandiny vznikají při buněčné stimulaci aktivací fosfolipázy A_2 , která štěpí eikosanoidy (lipidy plazmatické membrány) na kyselinu arachidonovou. Kyselina arachidonová je následně štěpena buď 5-lipoxygenázou na leukotrieny (antileukotrieny se využívají jako antiastmatika) nebo **cyklooxygenázou** na prostaglandiny.

Základním mechanismem účinku nesteroidních antiflogistik je inhibice cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza se v těle vyskytuje ve dvou izoformách: cyklooxygenáza 1 (COX-1) a cyklooxygenáza 2 (COX-2). COX-1 je takzvaný konstituční enzym, zajišťuje produkci prostaglandinů s fyziologickými a hemostatickými funkcemi, např. PGE_2 pro vazodilataci a gastroprotekcii, PGF_2 se uplatňuje při porodu, kdy podporuje stahy děložní sliznice, PGI_2 inhibuje agregaci trombocytů, je důležitý pro gastroprotekcii, funkci ledvin, regulaci toku krve, tromboxan TXA_2 slouží při agregaci trombocytů. Zablokováním COX-1 jsou zapříčiněny nežádoucí účinky NSA. COX-2 je indukovatelná forma enzymu, syntetizuje se při působení zánětlivých faktorů, je zodpovědná za tvorbu prostanoidů v místě zánětu. Z těchto důvodů je kladena snaha na vyvinutí léčiv působících specificky na COX-2.

Nesteroidní antiflogistika se dají rozdělit dle selektivity k jednotlivým typům COX na:

- a) **COX-1 selektivní** – kyselina acetylsalicylová v dávkách do 100mg na den (využívá se inhibice TXA_2 pro snížení agregace destiček a prevenci infarktu myokardu)
- b) **COX-1 neselektivní** – vyšší afinitu ke COX-1 mají např. indometacin, fenamáty, piroxikam, kyselina acetylsalicylová ve vyšších dávkách, proto se využívají pouze akutně, krátkodobě. Vyšší afinitu ke COX-2 vykazují např. ibuprofen, diklofenak, naproxen, při krátkodobém používání jsou dostatečně bezpečné i pro volný prodej bez dohledu lékaře (jsou s nimi také již dlouhodobé zkušenosti).
- c) **COX-2 preferenční** – např. nimesulid, melodikám, které mají v doporučených dávkách minimální nežádoucí účinky
- d) **COX-2 selektivní** – celecoxib, rofekoxib – i ve vyšších dávkách bez nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt, bohužel po uvedení do praxe objeveno nežádoucí působení na kardiovaskulární systém a rofekoxib (s delším biologickým poločasem) byl stažen z českého trhu.

6.1.2. Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik

I když jsou nesteroidní antiflogistika poměrně bezpečná léčiva (několik těchto látek je i volně prodejných), přece jen mají nežádoucí účinky, na které je nutno upozornit, především kvůli velmi častému užívání těchto léků a to i bez dohledu lékaře.

V trávicím ústrojí způsobují snížení prokrvování žaludeční sliznice, což snižuje její obranyschopnost především před agresivní kyselinou chlorovodíkovou přítomnou v žaludečních šťávách. Snižuje se také tvorba ochranné hlenové vrstvy na povrchu sliznice žaludku a naopak se zvyšuje produkce kyseliny chlorovodíkové. Z těchto důvodů mohou někteří pacienti pociťovat po požití nesteroidních antiflogistik bolest či nepříjemné pocity v žaludku, při dlouhodobějším podávání nebo užívání vysokých dávek může dojít až ke vzniku žaludečních vředů.

Inhibici agregace destiček lze využít v prevenci infarktu myokardu. U lidí s rizikovými faktory pro vznik krvácení (žaludeční vřed, užívání warfarinu,...) může tímto způsobem snížená srážlivost krve znamenat až ohrožení života.

Nesteroidní antiflogistika mohou také vyvolávat snížení funkce ledvin. Jejich podávání vede k zadržování sodíku a vody v těle, vznikají edémy (otoky) a porucha elektrolytové rovnováhy.

U astmatiků nebo citlivých osob mohou nesteroidní antiflogistika vyvolat bronchokonstrikci (stažení průdušek) až astmatický záchvat. Vznik tohoto nežádoucího účinku se připisuje zvýšené produkci leukotrienů. Jelikož je zablokována tvorba prostaglandinů z kyseliny arachidonové, vznikají ve vyšší míře leukotrieny.

6.1.3. Vztah mezi strukturou a účinkem

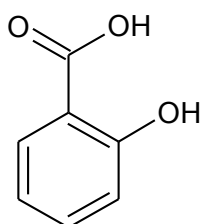
Jelikož je interakce mezi cyklooxygenázou a nesteroidním antiflogistikem nepříliš specifická, vykazuje účinek více poměrně odlišných struktur. Všechny však mají společné znaky:

1. nutná přítomnost jedné kyselé funkce (volná karboxylová skupina, heterocyklický enol,...)
2. jeden nebo více aromatických (heteroaromatických) cyklů
3. nekoplanární uspořádání u látek obsahujících ve struktuře více cyklů (pro usnadnění interakce s cílovým místem enzymu), příznivý vliv má substituce v orto poloze lipofilním substituentem

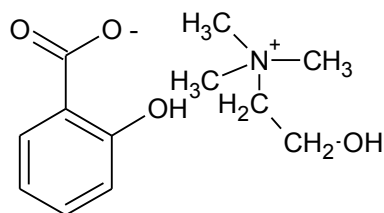
4. jádra navázána přímo či přes jeden spojovací článek, který může být etherový, aminový, ketonický

6.1.4. Salicyláty

Základní látkou této strukturní skupiny je kyselina salicylová, která však při vnitřní aplikaci silně dráždí a používá se proto jen zevně v mastech a roztocích pro její dezinfekční, keratolytické a keratoplastické účinky. Vnitřně se užívají její soli (salicylát sodný, cholinsalicylát, lysinsalicylát), funkční deriváty nebo deriváty vzniklé substitucí na benzenovém jádře, které méně dráždí žaludek.

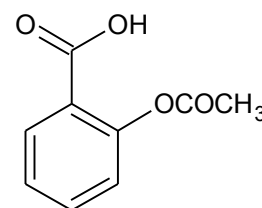


kyselina salicylová



cholinsalicylát

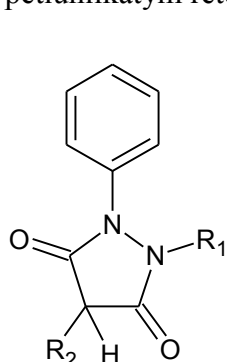
Nejdůležitějším, nejpoužívanějším a nejznámějším derivátem kyseliny salicylové je **kyselina acetylsalicylová**. Má velmi dobré účinky analgetické (v dávce 500mg podávaných po 4-6 hodinách) i antipyretické (stejná dávka jako analgetická, nástup za 30 min., trvá 3-4 hodiny), ve vyšších dávkách i antiflogistické (až 4g denně




– více NÚ). Využívá se také její antiagregační účinek (v dávce 30-100mg za den), především v prevenci infarktu myokardu. Antiagregační účinek je vyvolán ireverzibilní inhibicí destičkové cyklooxygenázy, tento mechanismus brání vzniku tromboxanu A₂, který podporuje agregační aktivitu krevních destiček. Kyselina acetylsalicylová prochází placentární bariérou i do mateřského mléka. V těhotenství ji lze užívat jen v prvním trimestru, při kojení je kontraindikována, stejně jako podání dětem do 12 let věku (možný vznik tzv. Reyova syndromu – náhlá hyperpyrexie, zvracení, křeče, neuropsychické poruchy, hepatopatie). Mezi typické nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže (nausea, dyspepsie, okultní krvácení, gastroduodenální vředy), zvýšená krvácivost (nutno vysadit alespoň týden před plánovanou operací), může vyvolat alergické reakce, bronchokonstrikci až astmatický záchvat. Při dlouhodobém podávání vyšších dávek (salicylismus) vznikají poruchy sluchu, tinitus, hluchota, vertigo. Nedoporučuje se kombinace s dalšími NSA pro násobení nežádoucích účinků.

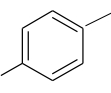
6.1.5. Pyrazolidindiony


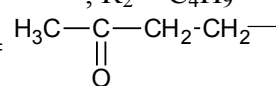
Tyto látky se používají už jen v malé míře pro jejich vyšší toxicitu. Mají ale také vyšší účinek protizánětlivý. Základ struktury tvoří 1,2-difenylypyrazolidin-3,5-dion. Pro zachování účinku je nezbytná přítomnost fenylových skupin v polohách 1 a 2 (fenyl v poloze 1 je vůči pyrazolidinovému cyklu v nekoplanárním uspořádání) a také jeden volný vodík v poloze 4 (nutný pro zachování kyselého charakteru). U těchto látek je kyselost zajištěna oxo-enol tautomerií. Druhý vodíkový atom v poloze 4 bývá substituován optimálně čtyř- až pětiuhlíkatým řetězcem (butyl, 3-oxobutyl, 4,4-dimethyl-3-oxopentyl, ...)



Fenylbutazon: $R_1 =$ , $R_2 = C_4H_9-$

Jedná se o proléčivo, aktivním metabolitem je oxyfenbutazon. Využívá se k léčbě akutního záchvatu dny. Nebezpečným nežádoucím účinkem jsou poruchy tvorby krve.

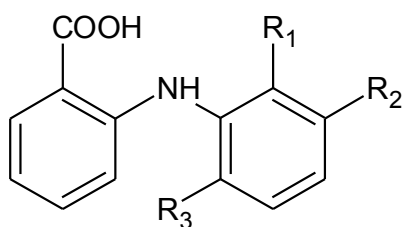
Oxyfenbutazon: $R_1 =$ , $R_2 = C_4H_9-$

Kebuzon: $R_1 =$ , $R_2 =$ 

Vykazuje nižší toxicitu, ale také nižší účinek. Podává se formou masti.

6.1.6. Fenamáty

Také tyto látky jsou silně protizánětlivé, bohužel i se silnými nežádoucími účinky, proto se využívají až jako léčiva druhé volby při nedostatečné účinnosti látek bezpečnějších. Chemicky se jedná o deriváty anthranilové kyseliny (izoster kyseliny salicylové), kdy náhradou jednoho vodíku v aminoskupině fenylem vznikají deriváty N-fenylanthranilové kyseliny (fenamáty). Tato substituce je podmínkou účinku. Účinek se dále zvyšuje zavedením lipofilní skupiny do polohy 3 anilinové části molekuly, případně 2 a 6, jedná se většinou o skupinu methylovou, trifluormethylovou nebo atom chloru. Těmito substituenty se fixuje nekoplanární uspořádání molekuly. Aromatické jádro nesoucí karboxylovou skupinu lze nahradit heteroaromatickým cyklem (pyridin, tiofen).



Mefenamová kyselina: $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$

Používá se pouze v akutních stavech.

Tolfenamová kyselina: $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = H$

Pro své nežádoucí účinky je kontraindikována při těžkém poškození jater a ledvin.

Flufenamová kyselina: $R_1 = H$, $R_2 = CF_3$, $R_3 = H$

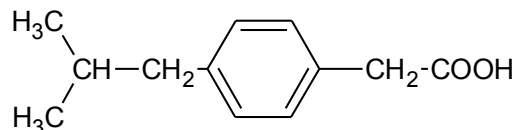
6.1.7. Deriváty arylalkanových kyselin

Do této skupiny patří nejpoužívanější nesteroidní antiflogistika jak z léčiv vázaných na recept, tak volně prodejných.

6.1.7.1. Fenaky

Jedná se o deriváty kyseliny fenyloctové. Jejich společnou předlohou je **ibufenak**, který je však silně hepatotoxický a v praxi se proto nepoužívá.

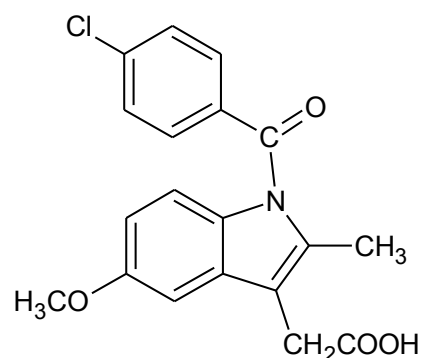
Většina látek se předloze vzdálila. Aryl či heteroaryl vázaný na α -uhlíku bývá substituován dalším



aromatickým cyklem (převážně fenylem), který může být připojen přímo či přes spojovací můstek (-O-, -CO-, -NH-).

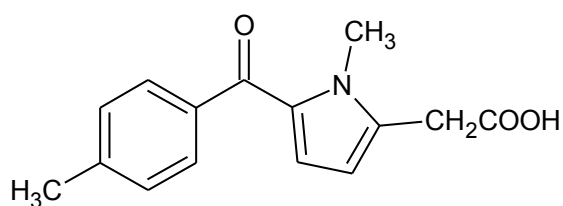
Jedním z nejsilnějších inhibitorů COX je **indometacin**.

Jelikož není specifický vůči jednotlivým typům COX, vyvolává často závažné nežádoucí účinky (GIT poruchy, bolesti hlavy, deprese, zmatenost, poruchy krvetvorby – trombocytopenie). Z těchto důvodů se využívá jen krátkodobě u akutních stavů specifických onemocnění

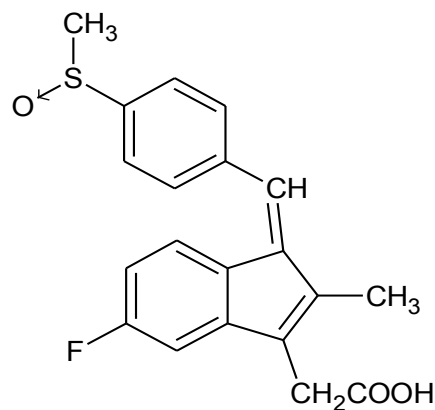


(perikarditida, zánět žil,...) a to ve formě čípků, aby co nejméně dráždil zažívací trakt.

Sulindak a **tolmentin** vykazují menší nežádoucí účinky, ale také nižší účinnost než indometacin.

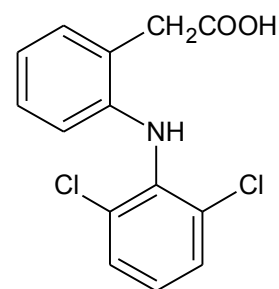


Tolmentin



Sulindak

Nejpoužívanější látkou ze skupiny fenaků je **diklofenak**. Má středně silný protizánětlivý, dobrý analgetický a mírný antipyretický účinek. Nežádoucí účinky bývají mírnějšího charakteru, diklofenak je poměrně dobře snášen trávicím traktem. Používá se jako běžné analgetikum při akutních i chronických stavech. Při použití draselné soli nastupuje účinek rychleji oproti soli sodné. Strukturou je

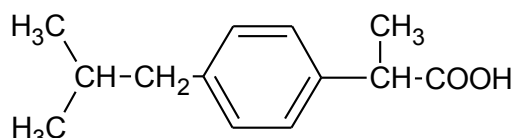


podobný fenamátům.

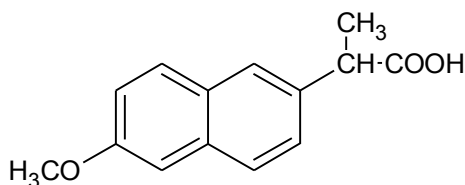
6.1.7.2. Profeny

Látky této skupiny vykazují dobrý analgetický a antipyretický účinek, protizánětlivé působení je slabší. Strukturálním základem je ibuprofen, který vznikl substitucí vodíku na α -uhlíku v molekule ibufenaku methylovou skupinou, což eliminovalo hepatotoxicitu a ibuprofen se stále intenzivně využívá v terapii běžných akutních bolestí. Uhlík v poloze 2 je chirální, účinné jsou S-enantiomery, v praxi se však využívají racemické směsi, protože in vivo dochází k přeměně R-formy pomocí isomeráz na S-formu. Účinek se zvyšuje zavedením arylu či heteroarylu, který může být navázán buď přímo či přes ketonickou skupinu. V poloze para bývá substituce halogenem.

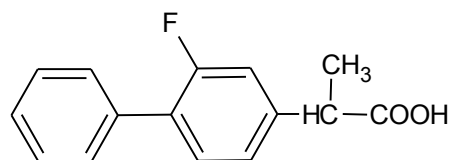
Ibuprofen je nejpoužívanější nesteroidní antiflogistikum. Má dobré antipyretické vlastnosti a dá se využít i u dětí. Využívá se také jako běžné analgetikum (dysmenorea, bolest hlavy, zubů,...). Obvyklá dávka je 200-400mg v odstupu 6 hodin, pro antiflogistický účinek je nutné jednotlivou dávku zvýšit na 600mg. Ibuprofen se nesmí kombinovat s kyselinou acetylsalicylovou, protože dochází ke snížení účinku terapeutického a zvýšení nežádoucích účinků, především v oblasti gastrointestinálního traktu. Do mateřského mléka proniká jen velmi omezeně, proto ho mohou krátkodobě užívat i kojící ženy.



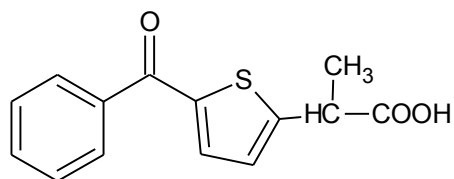
Naproxen má na rozdíl od ibuprofenu výrazné protizánětlivé účinky. Od ostatních profenů se liší dlouhým biologickým poločasem (naproxen 13-15h, ibuprofen 2-3h, diklofenak 1-2h), lze ho proto podávat jen jednou denně. Používá se mimo jiné také při migrénách.



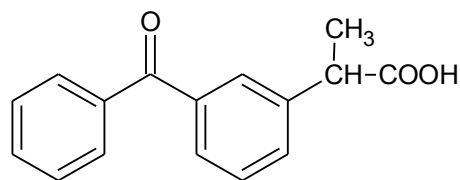
Flurbiprofen má dobré protizánětlivé účinky, analgetické působení je nižší než u ibuprofenu či diklofenaku.



Kyselina tiaprofenová se hromadí v synoviální tekutině, je šetrná ke kloubní chrupavce, vyrovnává porušenou rovnováhu mezi anabolickými a katabolickými procesy v chrupavce. Při kloubních onemocněních se podává 2x denně. Má dobré analgetické i protizánětlivé vlastnosti.

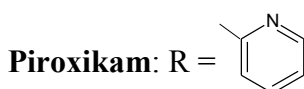
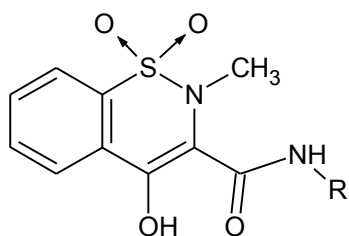


Ketoprofen se používá celkově i lokálně. Pro silnou fototoxickou reakci (vyrážka na ošetřené kůži vyvolaná slunečním zářením) je v současné době i forma gelu vázaná na lékařský předpis.

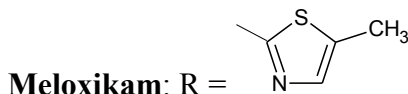


6.1.8. Oxikamy

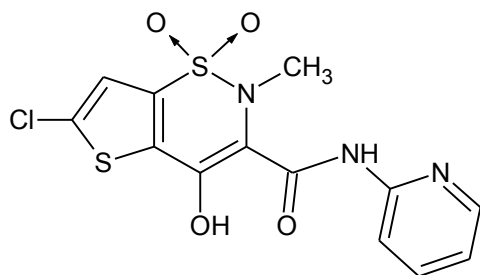
Chemicky se jedná o deriváty 2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamidu. Kyselost molekuly zajišťuje oxo-enol tautomerie stejně jako u pyrazolidindionů. Benzenové jádro benzothiazinu lze nahradit heteroaromátem. Podmínkou účinku je methylová skupina na dusíku v základním cyklu. Dusík karboxamidové skupiny musí být substituován dusíkatým heterocyklem. Výhodou této skupiny látek je jejich dlouhý biologický poločas, který umožňuje podání jednou denně.



Poměrně vysoké riziko nežádoucích účinků ještě vzrůstá při zvyšování dávek. Využívá se pouze krátkodobě u akutních stavů vyžadujících razantní analgetickou a antiflogistickou léčbu.



Je COX-2 preferenční, proto vykazuje nejméně nežádoucích účinků ze všech látek skupiny oxikamů. Neporušuje kloubní chrupavku, proto je výhodný pro chronické užívání při kloubních onemocněních.



Lornoxikam vykazuje kratší a intenzivnější účinek než ostatní oxikamy. Jeho analgetické působení je prohloubeno schopností uvolňovat endogenní opioidy. Jeho účinnost je srovnatelná s tramadolem.

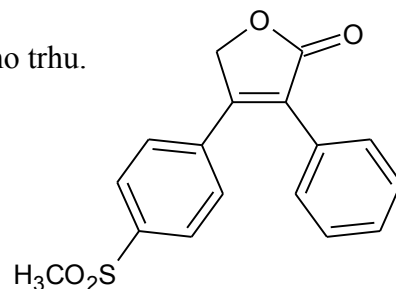
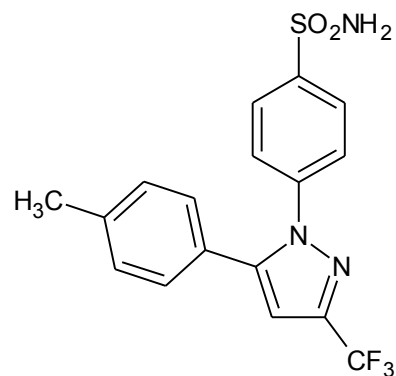
6.1.9. Koxiby

Jsou to vicinální diarylderiváty pětičlenných heterocyklů. Základem struktury je tedy pětičlenný heterocyklus (pyrazol, isoxazol, dihydrofuran), na kterém jsou dvě sousední polohy substituovány aromatickými zbytky. Koxiby jsou selektivními inhibitory COX-2, což vylučuje vznik gastrointestinálních nežádoucích účinků. Nadšení zchladiło objevení

zvýšených kardiovaskulárních nežádoucích účinků, vzrůstá především riziko infarktu myokardu a mrtvice, proto byl rofekoxib stažen z českého trhu.

Celekoxib je možno podávat dvakrát denně, má kratší biologický poločas než rofekoxib, je u něj proto nižší riziko nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém. Metabolizuje se v játrech, je slabým inhibitorem cytochromu P450, proto může být zdrojem interakcí.

Rofekoxib má delší biologický poločas, byl stažen z českého trhu.



6.2. Analgetika – antipyretika

Někdy jsou nazývány neopioidní analgetika pro odlišení od anodyn odvozených od morfinu. Účinky jsou podobné jako u nesteroidních antiflogistik, základním rozdílem je absence protizánětlivého účinku. U některých látek může být antiflogistické působení přítomno při vyšším dávkování. Na rozdíl od opioidních analgetik tlumí bolest především periferními mechanismy, pokles horečky je způsoben ovlivněním hypothalamického termoregulačního centra. Stejně jako u nesteroidních antiflogistik je základním mechanismem účinku inhibice syntézy prostaglandinů. Neopioidní analgetika se často využívají ve směsích s opioidními analgetiky (kodein, dextropropoxyfen) a dalšími látkami (kofein), dochází k potenciaci účinku.

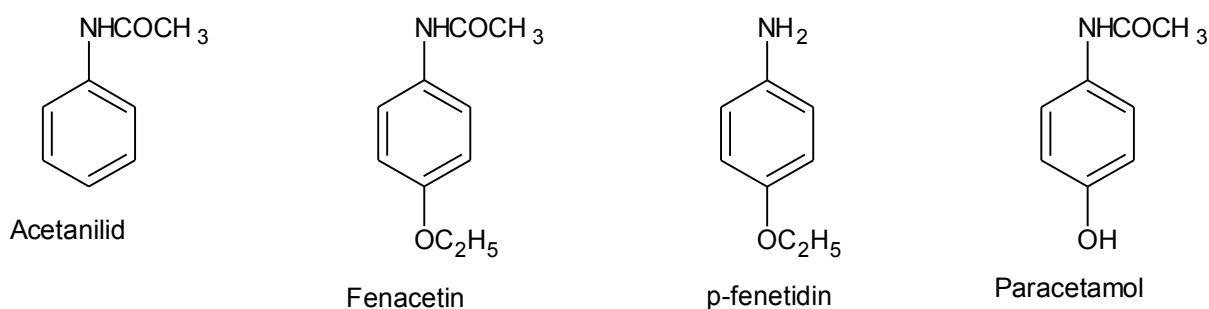
Vývoj

Jelikož je možno zařadit do této skupiny i kyselinu salicylovou, nacházíme počátek opět u vrbové kůry. V 17. století bylo rozšířeno používání kůry chinovníku. Štěpným produktem alkaloidu chininu je chinolin, který byl použit pro syntézu analgetik-antipyretik. Významné je získání fenazonu Knorrem. V roce 1866 objeveny analgetické a antipyretické účinky anilinu a acetanilidu, což položilo základ pro vznik fenacetinu a paracetamolu.

6.2.1. Deriváty anilinu

Nejstarším analgetikem anilinové řady je **acetanilid**, který je pro praktické využití příliš toxický. V organismu je oxidován na paracetamol, čímž se vysoce snižuje toxicita a zároveň

přetrvává účinek analgetický a antipyretický. Dříve velmi používaná látka **fenacetin** se v těle metabolizuje na paracetamol po jedné hodině téměř ze 100%. Asi 0,1% fenacetinu se deacetyluje na p-fenetidin, který způsobuje závažný nežádoucí účinek methemoglobinémii (barvivo červených krvinek hemoglobin je ve formě, ve které nemůže přenášet kyslík), což ohrožuje především malé děti. Při dlouhodobém užívání této látky hrozí riziko vzniku intersticiální nefritidy a závislosti (fenacetinismus).

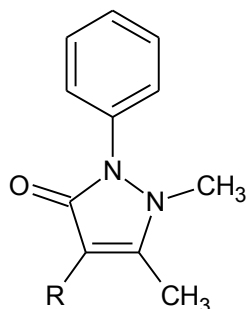


Paracetamol je nejužívanější derivát anilinu a také celé skupiny analgetik-antipyretik. Je výborně tolerovaný a silou účinku srovnatelný s kyselinou acetylsalicylovou, oproti které nevykazuje antiflogistické působení. Je vhodný i pro děti. Inhibuje syntézu prostaglandinů a urychluje jejich přeměnu na méně účinné formy. Běžná jednotlivá terapeutická dávka pro dospělého je 0,5g (teplota) – 1g (bolest). Prakticky nemá nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt, neovlivňuje ani krevní srážlivost. Při akutním předávkování (10-15g) dochází k vyčerpání zásob glutathionu v játrech (glutathion je nutný pro hlavní cestu metabolizace paracetamolu), při alternativní cestě odbourávání pak vzniká vysoce reaktivní N-acetylbenzochinonimin, který poškozují jaterní buňky, vyvolává jaterní selhání až smrt. Antidotem při otravě paracetamolem je N-acetylcystein (známý jako lék proti kašli ACC).

6.2.2. Deriváty pyrazolonu

Na rozdíl od strukturně blízkých derivátů pyrazolidindionu ze skupiny nesteroidních antiflogistik nejsou tyto látky vesměs kyselé povahy a postrádají antiflogistický účinek. Základní látkou této řady je **fenazon**. Větší uplatnění našly jeho deriváty substituované v poloze 4, protože mají silnější analgetické působení. Již roku 1897 byl do praxe zaveden **aminofenazon**. Později se zjistilo, že v kyselém prostředí za přítomnosti dusitanů vzniká z jeho metabolitů dimethylnitrosamin, který má karcinogenní vlastnosti. Proto byl v jeho struktuře nahrazen v substituentu v poloze 4 dusík za uhlík a vznikl **propyfenazon**, který je již bez rizika kancerogenity. Propyfenazon a další silné analgetikum **metamizol** se kvůli nebezpečí útlumu krvetvorby užívají jen krátkodobě, v případech, kdy nezabírají jiné látky nebo jsou ostatní léčiva kontraindikována (především u pacientů s antikoagulační léčbou –

warfarin apod.). Metamizol má na rozdíl od předešlých dvou jmenovaných látek kyselý charakter, využívá se proto ve formě sodné soli, která je snadno rozpustná a může se podávat i v injekční formě.



Fenazon: R = H

Aminofenazon: R = -N(CH₃)₂

Propyfenazon: R = -CH(CH₃)₂ = isopropyl

Metamizol: R = — N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{SO}_3\text{H} \end{matrix}$

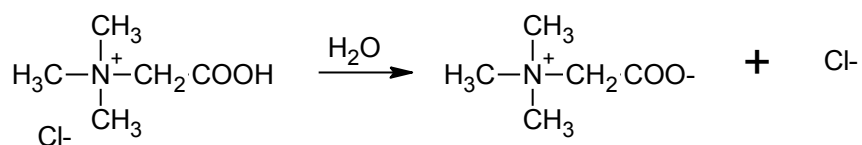
7. Léčiva ovlivňující gastrointestinální trakt

Acida, Antacida, Antidiaroeika, Laxativa

7.1. Acida

Acida jsou léčiva využívaná jen ve velmi malé míře, neboť nedostatek kyseliny v žaludku je mnohem méně častým problémem oproti jeho překyselení. Acida se používají při nedostatečné aciditě v žaludku, pokud je provázena dyspeptickými potížemi. V žaludeční šťávě je fyziologicky přítomná kyselina chlorovodíková v koncentraci 0,05 – 0,1 mol/l, což odpovídá pH žaludečního obsahu asi 1,4 – 2,0. Toto pH je optimální pro aktivitu pepsinu.

Pro zvýšení kyselosti v žaludku se podává **kyselina chlorovodíková** v 10% koncentraci, dává se 10 – 25 kapek do sklenice vody před každým jídlem. Někdy se nahrazuje **kyselinou citronovou**. Jelikož se jedná o silné kyseliny, existuje nebezpečí poškození zubní skloviny, proto se roztok doporučuje pít skleněnou trubičkou a pacient by si měl po vypití vypláchnout ústa roztokem jedlé sody. Pro zvýšení komfortu užívání se do praxe zavedl **hydrochlorid betainu**. Jedná se o sůl silné kyseliny a slabé báze, proto dochází ve vodném prostředí k ionizaci a uvolní se kyselina chlorovodíková.



Kyseliny se často používají v kombinaci s **pepsinem**.

7.2. Antacida

Antacida jsou opakem acid, používají se ke zvýšení pH v žaludku při jeho překyselení, pyróze (pálení žáhy) či při refluxní ezofagitidě. Hlavním mechanismem účinku je neutralizace kyseliny chlorovodíkové, některá doplňují ochranou vrstvou na povrchu sliznice žaludku. Antacida působí symptomaticky, ulevují rychle od obtíží, nicméně neřeší základní problém nadměrné tvorby kyseliny. Pokud jsou podávány v dostatečné dávce po dobu minimálně čtyř týdnů, pomáhají léčit žaludeční a duodenální vředy. Dnes už se v této indikaci nepodávají, protože existují silnější léky pro terapii vředové choroby. Změnou pH v žaludku či tvorbou komplexů mohou ovlivnit vstřebávání jiných léků (interakce např. s tetracykliny, chinolony,...), musí se dodržovat odstup alespoň 2 hodiny od podání jiných léků.

7.2.1. Systémová antacida

Jedná se o látky, které se ze žaludku snadno vstřebávají a ovlivňují tak pH nejen v žaludku ale i v krvi (tedy v celém organismu). Paradoxně mohou zvýšit sekreci kyseliny chlorovodíkové prostřednictvím stimulace produkce gastrinu. Mívají silný, ale krátkodobý účinek. Většinou se jedná o uhličitany, které při neutralizační reakci uvolňují oxid uhličitý, který dále stimuluje žaludeční sekreci. Ze všech těchto důvodů nejsou tyto látky vhodné k častějšímu a dlouhodobějšímu používání.

Hydrogenuhlíčan sodný (jedlá soda) má velmi rychlý a silný účinek, který je velmi krátkodobý. **Uhličitany hořčíku a vápníku** účinkují také silně a rychle, trvání je delší.

7.2.2. Nesystémová antacida

Na rozdíl od látek předchozí skupiny se vstřebávají jen velmi málo a působí poměrně dlouho. Sloučeniny hořčíku způsobují často průjem, sloučeniny hliníku pak zácpu, proto se v přípravcích často kombinují. Pozor na jejich užívání by si měli dát pacienti s poruchou ledvin, u nichž se hořčík a hliník mohou nadměrně kumulovat.

Mezi často používané látky patří **hydroxid hořečnatý, křemičitany hořčíku a hliníku, fosforečnan hlinitý, komplexní bazický uhličitán hořečnato-hlinitý, hlinitan hořečnatý**. Velmi často se používají zkrácené generické názvy: **algeldrat** (hydratovaný koloidní hydroxid hlinitý), **simaldrat**, **almasilat** (hydratované komplexy křemičitanů hořčíku a hliníku), **hydrotalcit** (hydratovaný komplexní bazický uhličitán hořečnato-hlinitý).

7.3. Antidiaroika

Antidiaroika jsou léčiva, která nejrůznějšími mechanismy působí protiprůjmově. Při léčbě průjmu je důležité určit alespoň přibližně jeho příčinu. Teprve po neúspěchu volíme nespecificky působící látky (opioidní obstipancia, ostatní antidiaroika). Nejčastější příčinou průjmu je **alimentární intoxikace**, kterou léčíme velmi efektivně střevními adsorbencii, následují **střevní infekce** léčené střevními dezinficiencii a chemoterapeutiky, pro léčbu **zánětlivých procesů** volíme protizánětlivé látky. Mechanismus průjmu může být **sekreční**, kdy drážděním sliznice střeva dochází ke zvýšené sekreci elektrolytů a vody do lumen, **osmotický** průjem je pak způsoben nedostatečnou absorpcí látek zadržujících vodu a elektrolyty ve střevě.

Pro úspěšnou léčbu průjmu jsou nutná dietní opatření: vyloučení tučných pokrmů, mléčných výrobků a naopak zařazení rýže, mrkve, banánů, suchého pečiva. Zejména u dětí a

seniorů je důležitá rehydratační terapie, tj. dodání vody a iontů do organismu pro zachování stálého vnitřního prostředí. Podávají se speciální rehydratační roztoky (např. Kulíšek).

7.3.1. Střevní adsorbencia

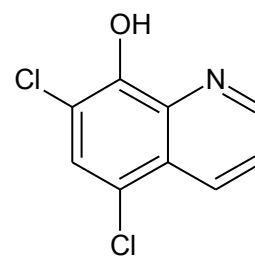
Jedná se o nejuniverzálnější protiprůjmová léčiva. Jsou netoxická, velmi bezpečná a používají se jako první volba při všech průjmech osmotického a sekrečního typu. Podávají se při kvasných dysmikrobiích, dietních chybách, intoxikaci průmyslovými a bakteriálními toxiny a některými léčivými. Nevstřebávají se z gastrintestinálního traktu, mají velký aktivní povrch, na který vážou toxiny a další látky přítomné ve střevě, které tak inaktivují a usnadňují jejich vylučování. Je nutno je podávat v dostatečném množství! Kvůli nespecifitě jejich účinku je nutné podávat tyto látky v odstavu alespoň dvou hodin od všech ostatních léků (při současné aplikaci by došlo k navázání také ostatních léčiv na aktivní povrch, možnost použití při otravách lipofilními látkami).

Aktivní (živočišné) **uhlí** (*Carbo medicinalis*) je nejznámějším střevním adsorbenciem. Užívá se 2-5x denně v dávce 0,3-1,2g. Je určeno pro dospělé a děti od 3 let. Pro dospělé a děti již od kojeneckého věku je možno použít **diosmektit** (přípravek Smecta), což je hydratovaný křemičitan hořečnato-hlinitý. Pro příjemnější užití je doporučováno obsah sáčku smíchat s ovocnou přesnídávkou či rozmačkaným banánem.

7.3.2. Střevní dezinficiencia

Používají se při infekčních průjmech (většinou průjmy provázené teplotou), při průjmu cestovatelů. Tyto látky mají antibakteriální (shigely a salmonely), antimykotické a antiprotozoární účinky. Většinou neovlivňují normální střevní mikroflóru (na rozdíl od klasických antibiotik).

U nás nejpoužívanější **kloroxin** (přípravek Endiaron) je z chemického hlediska halogenovaný hydrochlorochinol. Má bakteriostatické, fungistatické a antiprotozoární účinky. Na rozdíl od terapie antibiotiky je možno léčbu přerušit ihned po odeznění příznaků. Maximální doporučená délka léčby je 10 dní. Možné nežádoucí účinky zahrnují nauzeu, zvracení, bolesti hlavy a alergické reakce. Nesmí se podávat osobám s tělesnou hmotností nižší než 40kg.

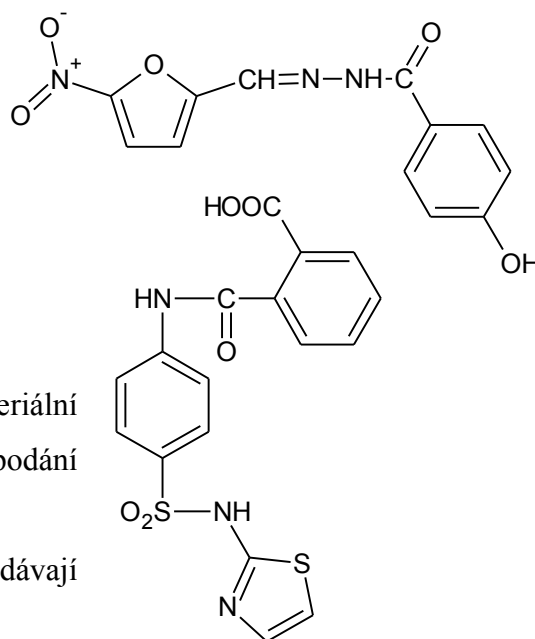


Salicylan-oxid bismutitý snižuje sekreci a vykazuje účinnost vůči běžným enteropatogenům.

Další velmi účinné střevní dezinficiens je **nifuroxazid** (v ČR přípravek Ercefuryl, v Egyptě francouzský Antinal). Jedná se o syntetické chemoterapeutikum s bakteriostatickými a antiprotozoárními účinky. Je vhodný při léčbě cestovatelských průjmů vyvolaných exotičtějšími původci (např. cesty do Egypta).

Ftalylsulfathiazol je sulfonamidové antibakteriální chemoterapeutikum, které se při perorálním podání nevstřebává a působí tak lokálně ve střevě.

Až po selhání terapie těmito látkami se podávají antibiotika (nejčastěji rifaximin, kotrimoxazol).



7.3.3. Opioidní obstipancia

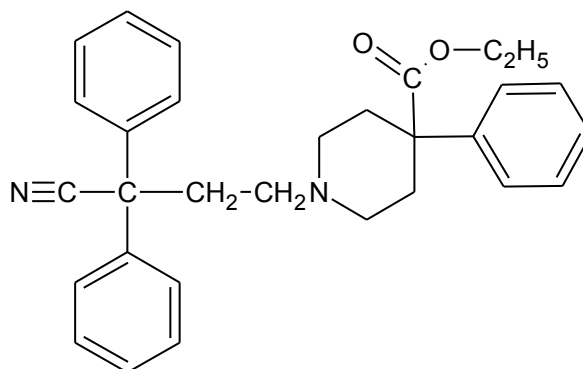
Mechanismem účinku je stimulace opioidních μ a δ receptorů v gastrointestinálním traktu, čímž snižují jeho motilitu a vyvolávají obstipaci. Jelikož nepůsobí na příčinu průjmu, používají se u akutních průjmů pouze krátkodobě k rychlé úlevě od obtíží v kombinaci s léčivý z předešlých dvou skupin. U chronických průjmů se mohou podávat pouze pokud průjem přetrvává i po odstranění příčiny a pacienta vysiluje, dehydratuje a demineralizuje. Často se využívají při terapii léčivý, která průjem vyvolávají jako nežádoucí účinek (léčba dny kolchicinem, antimalarika,...).

Dříve se využívalo opium, které se podávalo ve formě tinktury, v níž je obsažen také spasmolyticky účinný alkaloid papaverin. Dnes se podávají opioidní agonisté periferním působením (nepřecházejí přes hematoencefalickou bariéru), jejich užití nevede ke vzniku závislosti.

Difenoxylat je opioidní obstipancíím odvozené od pethidinu. Jeho dlouhodobější podávání může vést ke vzniku závislosti, proto se do přípravků s jeho obsahem přidává atropin, který vyvolává nepříjemné nežádoucí účinky (sucho v ústech, poruchy akomodace oka, retence moči...) a brání tak zneužívání.

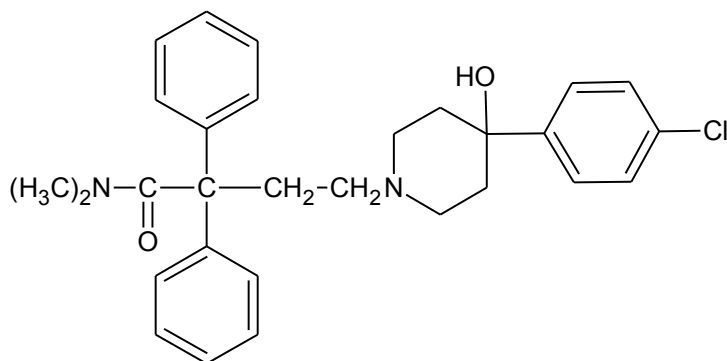
Loperamid je oproti difenoxylatu

bezpečnější látka, neproniká do centrální nervové soustavy a nehrozí vznik závislosti. Je proto



obsažen ve volně prodejném přípravku Imodium. Výrazně snižuje střevní sekreci, zvyšuje tonus tlustého střeva a napětí análních svěračů. Dávkuje se ihned 4mg, poté další 2mg po každé další řídké stolici až do celkové dávky 16mg denně. Mezi možné nežádoucí účinky

patří sucho v ústech a zácpa.



7.3.4. Ostatní antidiaroeika

Využívají se látky z různých terapeutických skupin, u kterých se obstipační působení vyskytuje často jako nežádoucí účinek.

Tanin je obsažen v černém čaji, který lze využít v dietě. V čisté formě se neužívá, protože existuje riziko hepatotoxicity.

Cholestyramin je pryskyřice s vysokou adsorpční kapacitou užívaná v terapii vysokého cholesterolu. Až u 40% pacientů vyvolává zácpu.

Indometacin je nesteroidní antiflogistikum využívané při léčbě průjmů vyvolaných zánětlivým onemocněním (Crohnova choroba, dráždivý tračník,...).

Oktreotid je analog hormonu somatostatinu, který působí snížení sekrece endogenních látek (gastrin, cholecystokinin, sekretin, motilin), čímž snižuje motilitu střeva a inhibuje žaludeční sekreci. Užívá se u syndromu krátkého střeva, po jejunostomii, při průjmech provázejících AIDS.

7.3.5. Probiotika

Probiotika jsou živé mikroorganismy nebo jejich produkty (eubiotika), které příznivě ovlivňují střevní mikroflóru při průjmech, nadýmání, zácpě a jiných zažívacích obtížích. Při podávání v dostatečných dávkách, tj. 10^{10} - 10^{11} CFU (colony forming units) významně urychlují léčbu průjmových onemocnění. Doporučuje se také jejich užívání při léčbě antibiotiky. Nejčastějšími bakteriemi používanými jako probiotika jsou laktobacily (*Lactobacillus acidophilus*, *ramnosus*,...), bifidobakterie a kvasinka *Saccharomyces boulardii*. Ve vhodných formách je lze podávat dětem od narození i dospělým. Je možné podávat je i těhotným a kojícím ženám.

7.4. Laxativa

Laxativa jsou léčiva, která se používají při zácpě, podporují vyprazdňování střevního obsahu. Často jsou pacienti používána z neznalosti fyziologie (běžná frekvence vyprazdňování je 1x denně, ale může být prodloužena až na 3 dny a stále nehrozí žádné riziko), nebo dokonce zneužívána (ženy na hubnutí). Frekvence vyprazdňování závisí na pitném režimu, příjmu vlákniny v potravě, tělesné aktivitě a tréninku defekace. První tři faktory bývají problémem především u starších pacientů. Primární zácpa nemá příčinu, je způsobena poruchou evakuace v oblasti anorektální junkce. Symptomatická zácpa provází jiná onemocnění, při její léčbě je nutné především odstranit vyvolávající příčinu. Laxativa se využívají symptomaticky u náhle vzniklé zácpy a to krátkodobě. Dále se využívají při bolestivých afekcích v konečníku (psyllium u hemeroidů), před chirurgickým výkonem či vyšetřením v dané oblasti. K dlouhodobému podávání se přistupuje ojedinele, pouze na doporučení lékaře, protože chronické užívání laxativ (především laxativ dráždících střevní stěnu) může vyvolat bolestivé spasmy trávicí trubice, průjmy s možnou dehydratací a poruchami elektrolytové rovnováhy, k poškození motorické a sekreční funkce tlustého střeva s následným vznikem zácpy nereagující na žádnou léčbu. Na laxativa může vznikat návyk, dochází k vyhasnutí defekačního reflexu, který je pak nutno obnovit nácvikem a úpravou životosprávy.

Vývoj

Laxativa rostlinného původu jsou známa již od starověku. Ricinový olej byl používán v egyptské a arabské medicíně již 4000 let př.n.l. Číňané objevili laxativní účinek rebarbory 2700 let př.n.l. Od 1. století n.l. pak byla používána aloe, od 9. století list a lusky senny. Z chemických léčiv se pak do začátku 20. století používala srážená síra nebo chlorid rtuťnatý, od začátku 20. století pak bezpečnější léčiva odvozená od fenolftaleinu: bisakodyl a pikosulfát, které se využívají dodnes.

7.4.1. Objemová laxativa

Jsou dobře snášena, působí fyziologicky zvětšením objemu střevního obsahu. Tato léčiva ve střevech bobtnají, tvoří s vodou slizy a gely, které obalují střevní obsah kluzkou vrstvou. Vyvolávají tlak na střevní stěnu, čímž zvyšují peristaltiku a vyvolávají defekační reflex.

Může se jednat o polysacharidy, které nejsou vstřebávány a působí jako přirozená vláknina (nejznámější semeno jitrocele indického – **psyllium**). Dále se mohou použít různé

fyziologicky nezávadné polymery: agar, tragant, karboxymethylcelulosa... Pro správný účinek je nutný dostatečný přívod vody! Dlouhodobé podávání může vést k deficitu minerálů.

7.4.2. Laxativa změkčující stolicí

Nejznámější látkou této skupiny je **tekutý parafín** (směs nasycených těžko vstřebatelných uhlovodíků), který po perorálním podání změkčuje stolicí. Jeho nevýhodami je zabránění vstřebání látek rozpustných v tucích (vitaminy) a také možná tvorba depa parafínu v játrech (část dávky se může vstřebat), z těchto důvodů není tekutý parafín vhodný k dlouhodobému podávání. Vyšší jednorázová dávka může vyvolat křečovitě bolesti břicha. Nově se v této skupině uplatňují některé neionogenní či anionogenní tenzidy.

7.4.3. Salinická laxativa

Jsou to soli tvořené kationem Mg^{2+} nebo aniony SO_4^{2-} a PO_3^{3-} , které se nabsorbují z gastrointestinálního traktu a vážou na sebe vodu. Tímto mechanismem zředí střeční obsah, zvětšují jeho objem a vyvolávají vodnatou stolicí do 1-3 hodin od podání. Opět je nutné podávat je s dostatečným množstvím vody. Jsou nevhodná při poruchách funkce ledvin a při srdečním selhání (část hořečnatých či sodných iontů se vstřebá). Klasickým příkladem salinických laxativ je **síran sodný** (Glauberova sůl), **síran hořečnatý** (do 15g) nebo minerální vody **Šaratice** a **Zaječická**.

7.4.4. Osmotická laxativa

Působí podobným mechanismem jako laxativa salinická. Jedná se o polyhydroxysloučeniny (alkoholy a cukry).

Z alkoholů se využívá jen **glycerol** ve formě čípků (suppositoria glycerini). Toto projímadlo je velmi šetrné, mohou ho používat i těhotné ženy, využívá se také k obnovení vyhaslého defekačního reflexu. Působí spíše dráždivě na konečník než osmoticky.

Z cukrů se pak můžeme setkat s mannitolem, sorbitolem, laktitolem a nejčastěji s laktulózou. **Laktulóza** je syntetický disacharid, který je štěpen až v tlustém střevě bakteriálními enzymy za vzniku organických kyselin s krátkým řetězcem (mléčná, octová,...). Tyto kyseliny pak zvyšují osmotický tlak ve střevě a dochází k nasávání vody. Okyselení střečního obsahu vede také ke snížení resorpce amoniaku (vzniklého metabolismem bílkovin) a jeho vyššímu vylučování z těla, což se využívá při těžkých poruchách jater, kdy játra nestíhají vzniklý amoniak metabolizovat na močovinu. Volný amoniak je toxický převážně

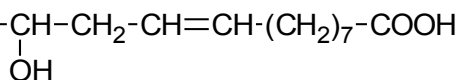
pro mozek (léčba encefalopatií u těžkých jaterních poškození). Laktulóza je opět velmi šetrné projímadlo, mohou ho užívat jak těhotné a kojící ženy, tak malé děti a to i dlouhodobě.

7.4.5. Laxativa dráždicí střevní stěnu

Drážděním střevní sliznice způsobují snížení resorpce vody a elektrolytů ze střevního lumen. Vyvolávají zvýšení motility střeva jako důsledek zvětšení střevního obsahu. Po perorálním podání se účinek dostavuje po 6-8 hodinách, proto se podávají večer před spaním („Večer chutná, ráno pomáhá“). Podrážděním střevní sliznice může docházet ke zvýšenému vstřebávání toxických látek ze střeva, proto se nesmí používat při otravách. Nesmí se užívat dlouhodobě!

7.4.5.1. Laxativa dráždicí po celé délce střeva

Do této skupiny patří dnes už nepoužívaná drastická projímadla: **srážená síra** a **ricinový olej**. U srážené síry je taxativní účinek založen na tvorbě sirovodíku, který se ovšem může vstřebávat a působit toxicky. Síra se v současnosti používá už jen v dermatologii. Ricinový olej působí dráždivě již v tenkém střevě. Vlastní účinnou látkou je **kyselina ricinolejová** (18ti uhlíkatá nenasyčená mastná kyselina).

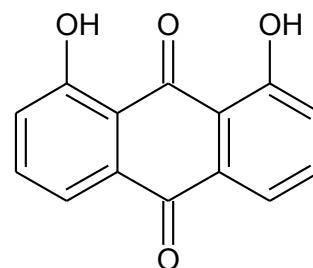
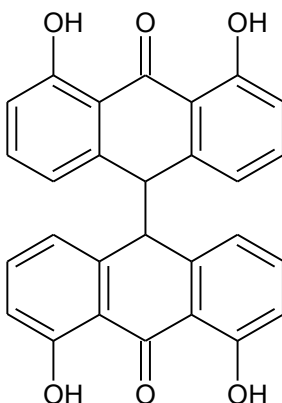
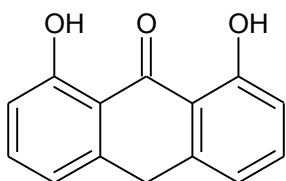


7.4.5.2. Látky dráždicí tlusté střevo

Antraglykosidy jsou látky rostlinného původu. Jedná se o glykosidy z **aloe**, listů a lusků **senny**, kůry **krušiny** či kořenu **reveně**. V rostlinách jsou antraglykosidy neaktivní, v gastrointestinálním traktu se z nich uvolňují aktivní **antrachinony**, které dráždí sliznici tlustého střeva a tlumí vstřebávání elektrolytů a vody. Barví moč do hnědočervena, pronikají do mateřského mléka (průjmy kojenců), vedou k překrvení celé pánevní oblasti (kontraindikace v těhotenství) a dlouhodobé podávání vede k poruchám motility a vyhasnutí defekačního reflexu. Vyšší dávky mohou způsobit křeče v gastrointestinálním traktu. Ačkoli jde o přírodní látky, nesmí se pro tyto nežádoucí účinky užívat dlouhodobě.

Antraglykosidy se skládají z aglykonu tvořeného 1,8-dihydroxyanthrachinonem, tetrahydroxydianthronem nebo 1,8-dihydroxyanthronem a cukerné složky: glukosa, arabinosa či rhamnosa. Cukry se na aglykon váží pře jednu z fenolických skupin, výjimkou je aloin, kde je neglykosidická C-C vazba.

Příklady antrachinonů:

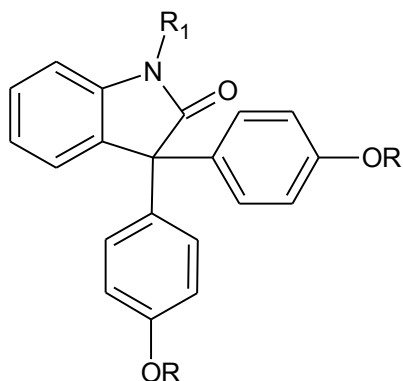


Difenylmethanové deriváty jsou látky odvozené od **fenolftaleinu**. Jeho taxativní účinek byl objeven roku 1902. Při dlouhodobém podávání působí nefrotoxicky.

Z hlediska toxicity jsou nejvýhodnější látky s otevřeným laktonovým kruhem, kde se benzhydriolová část molekuly fenolftaleinu váže na pyridinové jádro. Za dráždivost odpovídají fenolické skupiny, které mohou být pro cílenější účinek a příjemnější užívání maskovány esterifikací s kyselinou sírovou – **pikosulfát sodný** ($R = SO_3^- Na^+$) nebo octovou – **bisakodyl** ($R = COCH_3$).

Jedná se o proléčiva, k hydrolýze dochází až ve střevech. Jsou to účinná laxativa s nižší toxicitou a lepší snášenlivostí než fenolftalein.

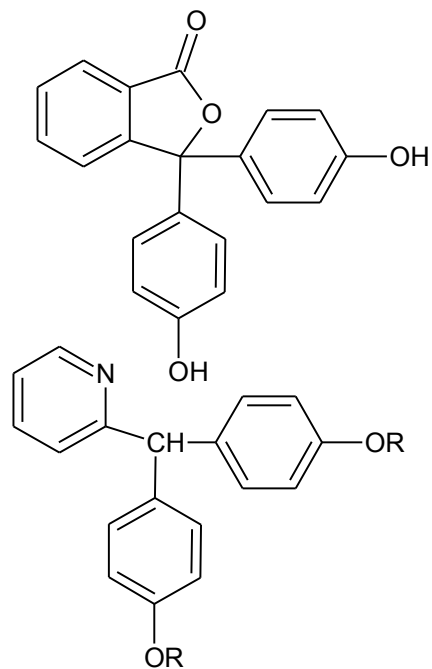
Isatinové deriváty vznikly po zjištění, že taxativní účinek není podmíněn zachováním laktonového kruhu. V porovnání s fenolftaleinem jsou mnohonásobně účinnější, ale také toxicitější, vyvolávají chronickou hepatitidu.



Oxyfenisatin: $R_1 = R = H$

Oxyfenisatindiacetát: $R_1 = H, R = COCH_3$

Fenisatin: $R_1 = R = COCH_3$



7.4.6. Nácvik defekace

Při vyhasnutí defekačního reflexu po dlouhodobém užívání laxativ je nutné jeho opětovné navození nácvikem.

Po probuzení se doporučuje vypít sklenici vlažné vody (ze začátku možno nahradit projímavou minerální vodou), poté zavést glycerinový čípek. Po snídani (zhruba 30 minut), je nutné se pokusit o vyprázdnění. Pravidelnou stolicí podpoříme vhodnou úpravou jídelníčku: dostatek ovoce, zeleniny nebo psyllium. Pít dostatečné množství vody!!! Při zlepšování nejprve vysazovat minerálku, později i glycerinový čípek.

8. Antibakteriální chemoterapeutika, antibiotika

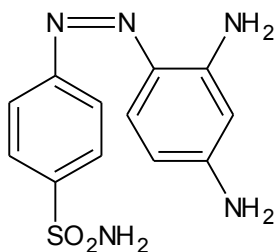
Téma antibakteriálních látek je stále velmi aktuální, především proto že jsou ve vysoké míře předepisovány, tvoří téměř třetinu receptů. Ruku v ruce jde i nadbytečná spotřeba, často jsou nasazovány zbytečně, což podporuje obávaný rozvoj rezistence.

Název antibiotika je typický pro látky produkované přirozeně jinými organismy na jejich obranu, získání životního prostoru. Látky čistě syntetického původu pak bývají označovány jako antibakteriální chemoterapeutika. Dnes je toto dělení značně zastaralé. Velká část antibiotik je alespoň polosyntetická.

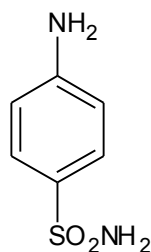
Podle účinku se antibiotika dělí na bakteriostatická a baktericidní. Bakteriostatické látky tlumí rozmnožování bakterií, baktericidní je přímo zabíjí, jejich účinek proto bývá rychlejší a silnější, jsou vhodnější pro pacienty s oslabenou imunitou. Spektrum účinku antibiotik může být úzké, klasickým příkladem jsou základní peniciliny, to znamená, že působí na omezený okruh kmenů, široké spektrum je typické pro modernější látky, které se nasazují empiricky nebo v případech nutnosti rychlé reakce na neidentifikované původce onemocnění. Měření účinnosti antibiotik se provádí zjištěním a porovnáním hodnoty MIC (micelární inhibiční koncentrace), což je nejnižší koncentrace, která již zcela potlačí růst bakterií v použitém médiu.

Vývoj

Již v egyptských mumiích byly objeveny stopy tetracyklinů. Ve středověku jen empirické pokusy o léčbu hnisavých ran plesnivým chlebem (předchůdce penicilinu ☺). Ve 30. letech 20. století byly do praxe zavedeny první moderní antibakteriální látky – sulfonamidy. Jedná se o zcela syntetickou skupinu, první využívanou látkou bylo barvivo prontosil, až později bylo zjištěno, že se toto barvivo v těle rozkládá a je proléčivem aktivní molekuly sulfanilamidu.



Prontosil



Sulfanilamid

Rozvoj a využití penicilinů je datován až do 40. let 20. století, přestože byl objeven Flemmingem již roku 1928. Ten ho však nedokázal izolovat, což se podařilo až roku 1935 vědcům Chainovi a Floreyovi. Flemming, Chain i Florey získali za svůj objev roku 1945

Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. V českých zemích byl penicilin G poprvé připraven roku 1944 Benjaminem Fragnerem ve farmaceuticko-chemické továrně v Dolních Měcholupech (dnešní Zentiva).

Rezistence

Je největším problémem při používání antibiotik. Vzniká na stará a nová antibiotika nejčastěji nevhodným zacházením s nimi (pacient nedobere celé balení, předepisovány i při nebakteriálních infekcích, stimulace růstu hospodářských zvířat,...). Primární rezistence je daná přirozenými vlastnostmi organismu, je podnětem pro stanovení spektra účinnosti antibiotika. Sekundární rezistence vzniká genetickými mutacemi, bakterie s pozitivní mutací přežije léčbu antibiotiky, potomstvo vzniklé binárním dělením sdílí genetickou mutaci, tudíž získává rezistenci. Podstatou rezistence bývá snížení příjmu antibiotika do bakterie či zvýšení transportu z bakterie ven, tvorba enzymů odbourávajících antibiotika (β -laktamáza), adaptace, kompenzace defektu (tvorba jiných metabolických cest). Nebezpečná je tzv. zkřížená rezistence, kdy je bakterie rezistentní nejen na jedno antibiotikum, ale na celou skupinu antibiotik se stejným mechanismem účinku.

Mechanismus účinku antibiotik

1. Inhibice syntézy buněčné stěny: baktericidní účinek, bakterie se nemůže dělit, hyne
- β -laktámová a glykopeptidová antibiotika
2. Porušení cytoplazmatické membrány: ztráta selektivní permeability a integrity buněk, nefrotoxicita
- polyenová antibiotika
3. Inhibice syntézy bílkovin: zásah na ribozomu
- tetracykliny, aminoglykosidy, chloramfenikol, makrolidy, linkosamidy
4. Inhibice syntézy nukleových kyselin: při replikaci či transkripci
- chinolony, rifampicin
5. Inhibice metabolismu: inhibice syntézy kyseliny listové
- sulfonamidy, trimetoprim

8.1. β -laktámová antibiotika

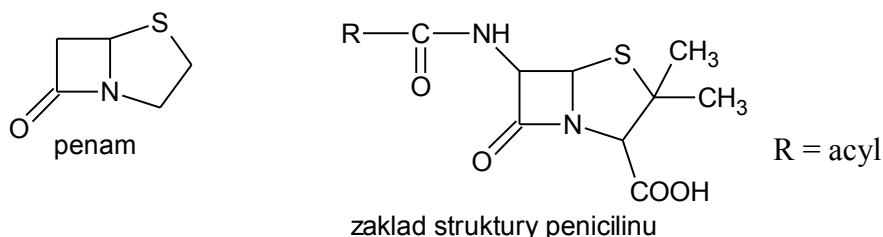
Jsou to nejčastěji předepisovaná antibiotika (až 60% preskripce antibiotik). Jsou oblíbená, protože mají rychlý baktericidní účinek a nízkou toxicitu (zásah do syntézy peptidoglykanů, které lidská buňka neobsahuje). Problémem je rezistence, bakterie mají často ve své výbavě

enzymy β -laktamázy, které tato antibiotika štěpí na neúčinné produkty. Z tohoto důvodu jsou β -laktámová antibiotika často používána v kombinaci s inhibitory laktamáz, což jsou látky podobné struktury, ale bez antibakteriálního účinku.

8.1.1. Peniciliny

První experimenty probíhaly během 2. světové války. Látku izolovali roku 1935 vědci Chain a Florey. Mechanismem účinku penicilinů je inhibice sřražování peptidoglykanů tvořících buněčnou stěnu. Mají rychle nastupující baktericidní účinek nezávislý na koncentraci antibiotika, je pouze nutné udržovat co nejdéle plazmatické koncentrace v plazmě nad MIC. Antimikrobní spektrum základních penicilinů je velmi úzké, působí jen proti G⁺ kokům (stafylokoky a streptokoky). Širokospektré peniciliny pak účinkují také na G⁻ bakterie, ureidopeniciliny vykazují účinek dokonce i proti *Pseudomonas aeruginosa*. Nejčastější využití je při respiračních a stomatologických infekcích, při léčbě lymeské boreliózy či nozokomiálních infekcí.

Základem struktury penicilinových antibiotik je penam. Peniciliny jsou svou podstatou acylderiváty kyseliny 6-aminopenicilánové. Charakter acylu určuje farmakologické vlastnosti.

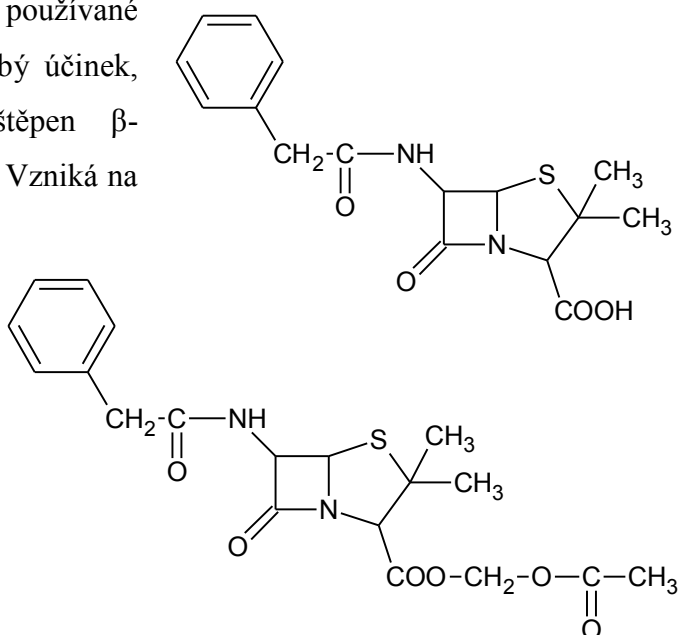


8.1.1.1. Základní peniciliny

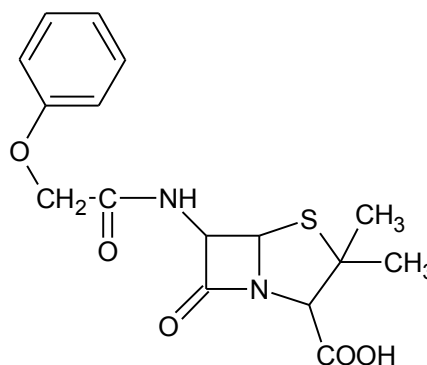
Mají úzké spektrum, působí převážně jen na G⁺ koky (hlavně streptokoky a stafylokoky).

Benzylpenicilin (Penicilin G) je první používané penicilinové antibiotikum. Má krátkodobý účinek, v kyselém prostředí (žaludek) je štěpen β -laktámový kruh (nepodává se perorálně). Vzniká na něj rezistence tvorbou β -laktamáz, které ho inaktivují. Pro lékové formy s prodlouženým uvolňováním se připravují jeho těžce rozpustné soli s benzathinem nebo prokainem.

Penamecilin je ester benzylpenicilinu, výhodou je jeho acidorezistence.



Fenoxymethylpenicilin je stabilní v kyselém prostředí, dá se proto podávat perorálně ve formě tablet i suspenzí (přípravek Oспен). Je lékem volby pro streptokokovou tonzilofaryngitidu (angína). Lépe se vstřebává nalačno, podává se obvykle po 8 hodinách.



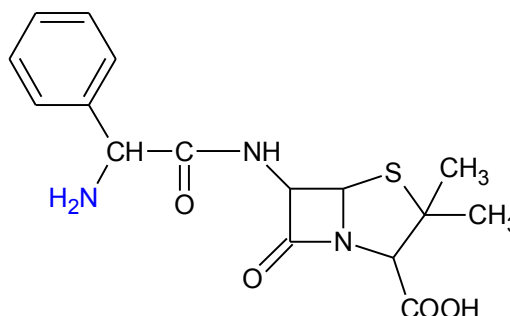
8.1.1.2. Širokospektré peniciliny

Jsou odvozeny od základních penicilinů zavedením výrazně polární skupiny na α -uhlík v azylové části struktury.

AMINOPENICILINY

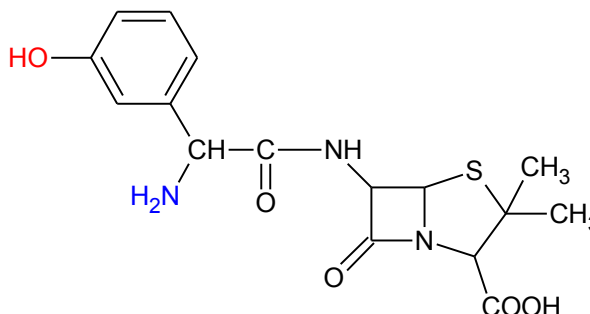
Odvozeny zavedením aminoskupiny. Jejich spektrum zahrnuje i některé G- bakterie (*Haemophilus influenzae*) a enterokoky, ale vykazují nižší aktivitu vůči β -hemolytickému streptokoku. Jsou neodolné vůči β -laktamázám, proto se kombinují s inhibitory β -laktamázy.

Ampicilin je acidorezistentní aminopenicilin. Jeho vstřebání po perorálním podání je sníženo přítomností potravy. Kombinuje se sulbaktamem (přípravek Unasyn). Používá se pro léčbu meningitidy vyvolané citlivými kmeny, sepse, epiglottitidy.



Sultamicilin je prekurzor vzniklý kombinací ampicilinu a sulbaktamu do jedné molekuly. **Bakampicilin** je lipofilní ester ampicilinu (ethoxykarbonyloxyethylester), který má lepší vstřebatelnost. V případě **pivampicilinu** se jedná o pivaloylmethylester.

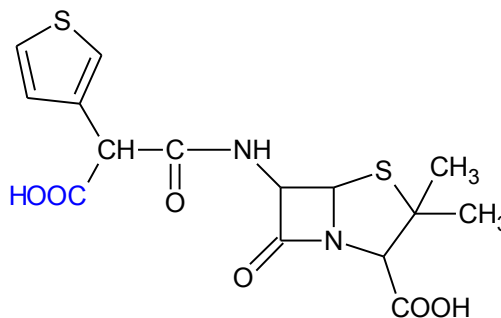
Amoxicilin má po perorálním podání lepší vstřebatelnost než ampicilin (není ovlivněna potravou) a vytváří vyšší plazmatické koncentrace než ampicilin. Podává se perorálně, často v kombinaci s kyselinou klavulanovou (Augmentin, Amoksiklav, Curam,...). Dávkuje se po 8-12 hodinách pro léčbu akutní otitis media, akutní sinusitidy či akutní exacerbace chronické bronchitidy. Často jej využívají zubaři pro prevenci vzniku infekce po extrakci stoliček.



KARBOXYPENICILINY

Vznikají zavedením karboxylové skupiny. Jejich širokospektrý účinek zahrnuje i bakterii *Pseudomonas aeruginosa*. V monoterapii může docházet ke vzniku rezistence, proto se mohou vhodně kombinovat s aminoglykosidy. Nejsou odolné vůči β -laktamáze. V současnosti je využíván pouze tikarcilin, karbenicilin (místo thiofenu fenyl) má pouze historický význam.

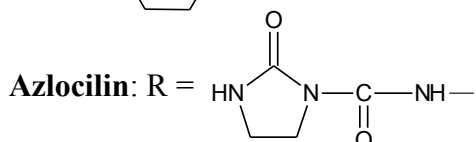
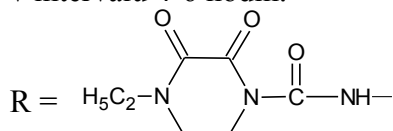
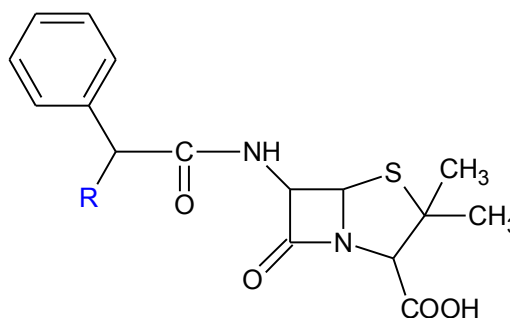
Tikarcilin působí proti G⁺ i G⁻ bakteriím a Pseudomonádě. Je nestálý v kyselém prostředí, proto se podává výhradně injekčně. Může vyvolat alergie, poruchy krve tvorby, zhoršit funkci ledvin, vyvolat superinfekci.



UREIDOPENICILINY

Antimikrobní spektrum je ještě širší než u tikarcilinu, je posunuto směrem ke G⁻ bakteriím. Tyto látky opět nejsou odolné vůči β -laktamáze ani kyselému prostředí.

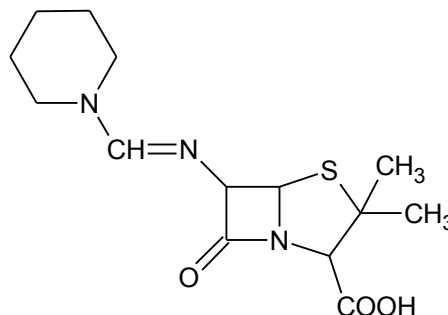
Piperacilin se kombinuje s tazobaktamem, tato kombinace zasahuje velmi široké antimikrobní spektrum. Může se podávat s aminoglykosidy. Aplikuje se intravenózně v intervalu 4-6 hodin.



AMIDINOPENICILINY

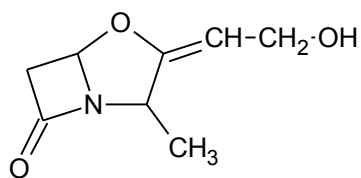
Nejnovější skupina penicilinů je odolná vůči β -laktamáze, ale vyvolává závažnější nežádoucí účinky. Antimikrobní spektrum je zaměřeno především na G⁻ bakterie.

Mecilinam obsahuje ve své struktuře iminoamidovou skupinu.

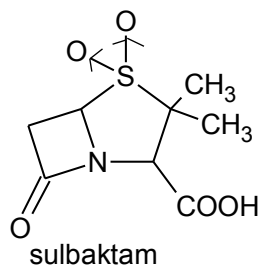


8.1.2. Inhibitory β -laktamáz

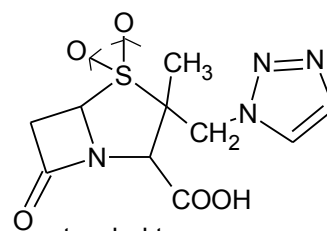
Mají podobnou strukturu jako peniciliny (obsahují modifikovaný β -laktamový kruh), **nemají však vlastní antibiotický účinek**. Blokují aktivní centrum bakteriální β -laktamázy, čímž zvyšují účinnost antibiotika.



kys. klavulanová



sulbaktam

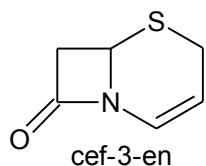


tazobaktam

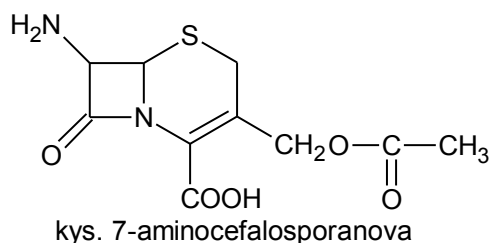
8.1.3. Cefalosporiny

Stejně jako peniciliny zasahují do syntézy buněčné stěny inhibicí spřažování peptidoglykanů a vyvolávají rychle nastupující baktericidní účinek. Mají velmi příznivý bezpečnostní profil, proto se široce využívají v klinické praxi. Mezi nežádoucí účinky patří alergie, bolesti kloubů, eosinofilie, změny krevního obrazu. Jejich antibakteriální spektrum je širší než u základních penicilinů, ve vyšších generacích se posunuje od G⁺ bakterií ke G⁻. Jsou neúčinné např. na Legionellu, chlamydie či Listerie. Účinek je nezávislý na koncentraci, musíme proto udržet koncentraci v plazmě nad hodnotou MIC alespoň po dobu 50% dávkovacího intervalu. Vzniká na ně sekundární rezistence, převážně tvorbou β -laktamáz.

Od roku 1948 byly izolovány jako metabolity hub rodu Cefalosporium. Základem struktury je cef-3-en. Dnes se používají výhradně polosyntetické deriváty, výrobní surovinou je kyselina 7-aminocefalosporánová, jejíž aminoskupina je opět substituována acylem. Substituce na azylovém zbytku má vliv na antimikrobní spektrum, substituce v ostatních částech molekuly ovlivňuje farmakokinetické vlastnosti.

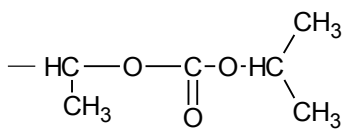


cef-3-en

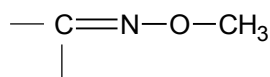


kys. 7-aminocefalosporánová

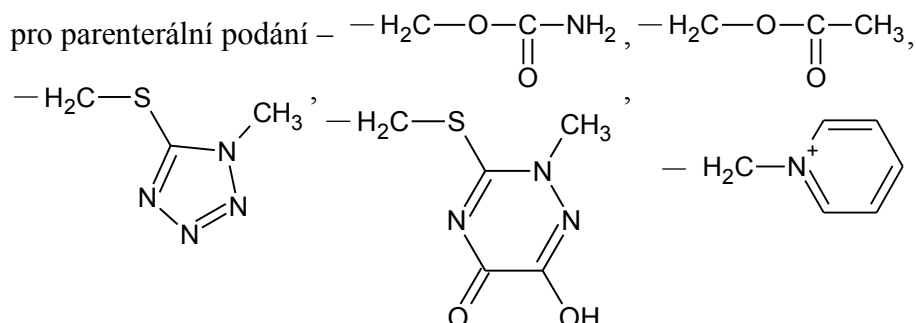
Možné substituce:

Na C₄: COOH, dvojité estery karboxylové skupiny (axetil , proxetil), kde složitější jsou určeny pro perorální podání.

α uhlík acylového zbytku: fenylyl, furan, thiofen, NH₂, OH, SO₃H, COOH,



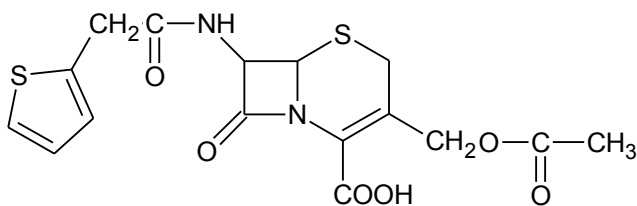
Na C₃: pro perorální podání – Cl, CH₃



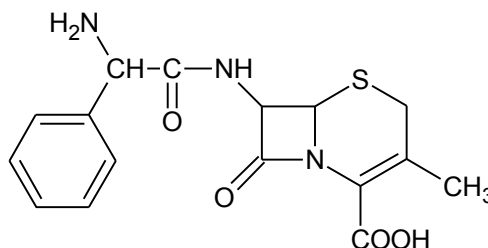
8.1.3.1. I. generace cefalosporinů

Látky I. generace mají vysokou účinnost proti G⁺ bakteriím (streptokoky, stafylokoky) než G⁻ (Escherichia coli, Klebsiella, Proteus). Jsou odolné vůči peniciláze, ale jsou rozkládány jinými β-laktamázi.

Cefalotin se podává intravenózně.



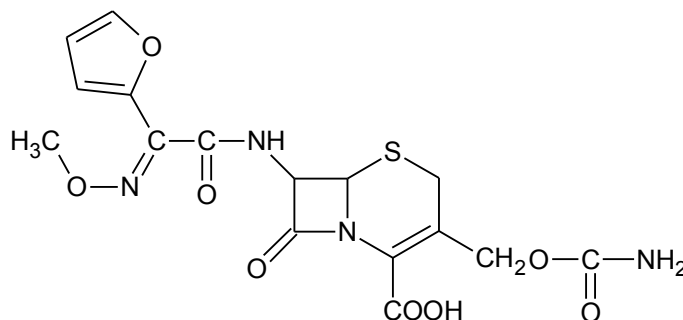
Cefalexin je látka pro perorální podání, dobře se absorbuje i v přítomnosti potravy. Patrná je analogie s ampicilem.



8.1.3.2. II. generace cefalosporinů

Jejich účinnost je rozšířena do oblasti G⁻ bakterií (Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Salmonella, Shigella), na G⁺ bakterie působí stejně dobře jako I. generace.

Cefuroxim (i.v.) a cefuroxim axetil (p.o.) se používají pro léčbu otitis media, sinusitidy, epiglotitidy a akutní bronchitidy nereagující na peniciliny.

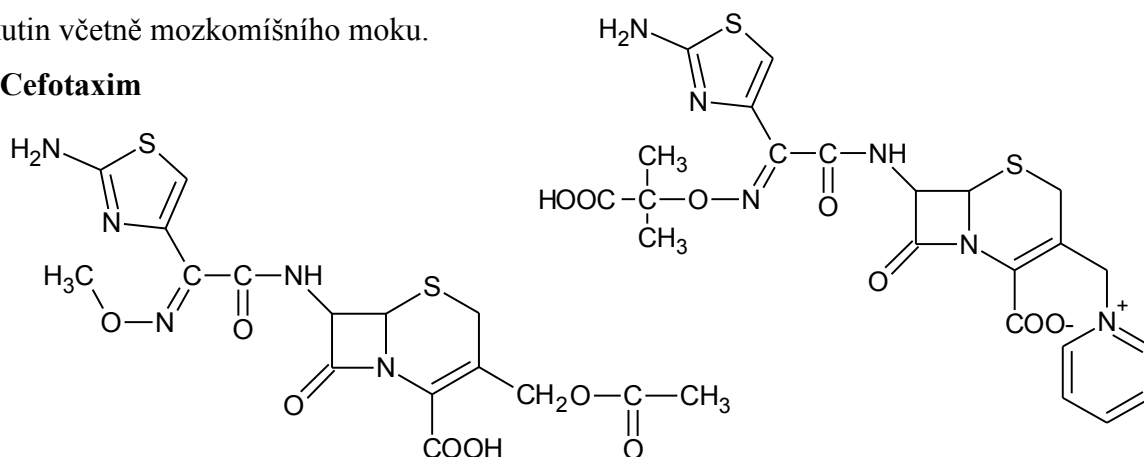


8.1.3.3. III. Generace cefalosporinů

Ze všech cefalosporinů mají nejvyšší účinnost proti G- bakteriím, oproti I. a II. generaci je snížen účinek na G+ bakterie. Některé látky III. generace působí také na *Pseudomonas aeruginosa*. Jsou odolnější vůči β-laktamázám. Používají se při infekcích odolných proti cefalosporinům z nižších generací, meningitidy vyvolané G- bakteriemi a na pseudomonádové infekce.

Ceftazidim vykazuje vyšší účinnost na pseudomonády. Dobře proniká do všech tělních tekutin včetně mozkomíšního moku.

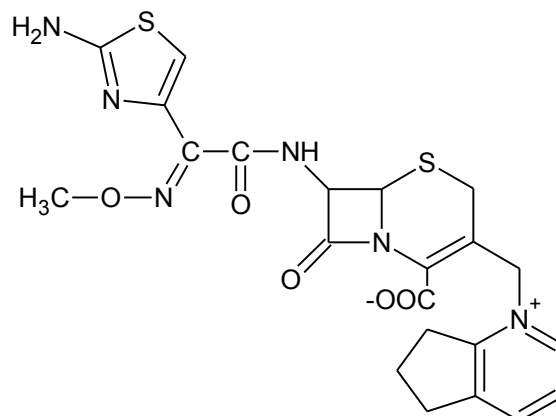
Cefotaxim



8.1.3.4. IV. generace cefalosporinů

Cefalosporiny IV. generace jsou vyhrazeny pouze pro parenterální aplikaci. Jsou vysoce účinné nejen proti G+, ale také G- bakteriím včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Jsou účinné i na kmeny rezistentní na látky III. generace.

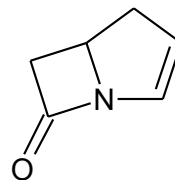
Cefpirom je odolný vůči všem β-laktamázám.



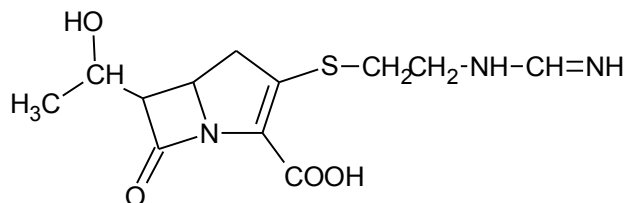
8.1.4. Karbapenemy

Karbapenemy jsou mladší netypická β-laktámová antibiotika, z nichž mají nejširší spektrum, působí proti G+ i G- bakteriím, jsou odolné vůči β-laktamázám. Jsou vyčleněna jako rezervní antibiotika. Jejich indikacemi jsou infekce vyvolané bakteriemi *Acinetobacter*, *Enterobacter* a multirezistentními kmeny s výjimkou *Pseudomonas aeruginosa*. Podávají se výhradně parenterálně, dobře pronikají do tělních tkání a tekutin s výjimkou

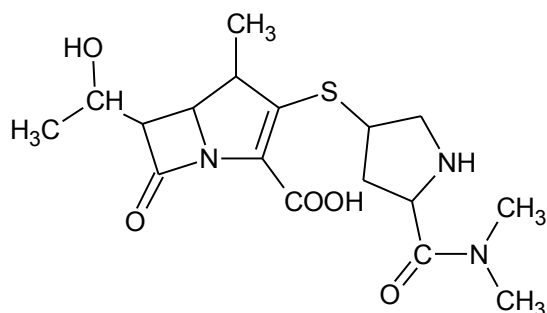
cerebrospinalního moku. Vylučují se převážně ledvinami. Mezi nežádoucí účinky patří alergie a gastrointestinální potíže. Základní strukturou je karbapenem, oproti ostatním β -laktámovým antibiotikům se nejedná o acylderiváty.



Imipenem je v ledvinách inaktivován dehydropeptidázou, proto se podává v kombinaci s cilostatitem, což je inhibitor dehydropeptidázy.

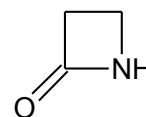


Meropenem je látka podobná imipenemu. Je stabilní vůči dehydropeptidáze.

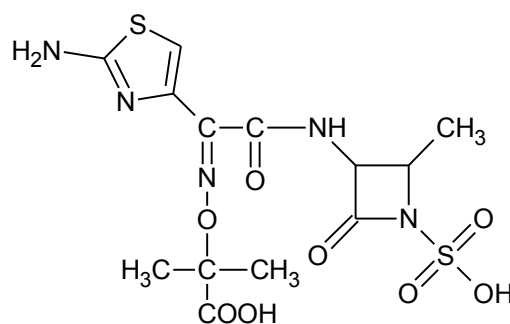


8.1.5. Monobaktámy

Monobaktámy jsou nejnovější β -laktámová antibiotika, pro praxi byla objevena začátkem 80. let 20. století. Jsou metabolitem Aktinomycet. Základní strukturou je 1-azacyklobutan-4-on. Jsou odolné vůči většině β -laktamáz.



Jediným zástupcem této skupiny je **aztreonam**. Jeho spektrum účinku je užší, zahrnuje jen G- a anaerobní patogeny (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*,...). Aplikuje se výhradně injekčně. Může vyvolat alergie, gastrointestinální potíže nebo superinfekce G+ bakteriemi. Ve struktuře lze nalézt podobnost s cefalosporiny.



8.2. Sulfonamidy

Sulfonamidy jsou první používaná antibakteriální chemoterapeutika (zavedena do praxe ve 30. letech 20. století). Mohla být průmyslově vyráběna, protože mají jednoduchou strukturu. Z chemického hlediska se jedná o deriváty kyseliny sulfanilové. Prvním používaným sulfonamidem byl sulfanilamid vzniklý azoredukci barviva prontosilu. Sulfanilamid je předlohou pro další látky této skupiny. Původně se jednalo o velmi široké

spektrum látek, dnes se využívají jen omezeně, protože máme mnoho nových, účinnějších a bezpečnějších antibiotik. Jejich spektrum zahrnuje streptokoky, hemofily, nokardie, aktinomycey, chlamydie, *Toxoplasma gondii*, *Neisseria meningitidis* a další. Jejich účinek je bakteriostatický, vzniká na ně často rezistence. Podávají se nejčastěji pro léčbu močových infekcí. Širší uplatnění má **kotrimoxazol**, což je kombinace sulfonamidu **sulfamethoxazolu** a inhibitoru dihydrofolát reductázy **trimetoprimu**.

Sulfonamidy zasahují do bakteriální syntézy kyseliny listové. U člověka tato syntéza neprobíhá, musíme kyselinu listovou přijímat v potravě. Sulfonamidy jsou strukturními analogy kyseliny paraaminobenzoové, která je výchozí surovinou pro syntézu. Při podání sulfonamidů vznikají nefunkční analoga kyseliny listové, mikroorganismy nemohou růst. Základní účinek sulfonamidů je proto bakteriostatický. Pro kompetici při syntéze je nutné zachování benzenového jádra ve struktuře sulfonamidů a také para polohy substituentů. Aromatická aminoskupina může být nahrazena skupinou, která v organismu na aminovou skupinu přechází (azo, azid, nitro). Sulfonamidová skupina je neblíže podobná karboxylové skupině. Nahrazen substitucí může být pouze jeden vodíkový atom, druhý musí být přítomen pro zachování kyselosti. Sulfonamidy kompetují s kyselinou p-aminobenzoovou pouze v ionizované formě.

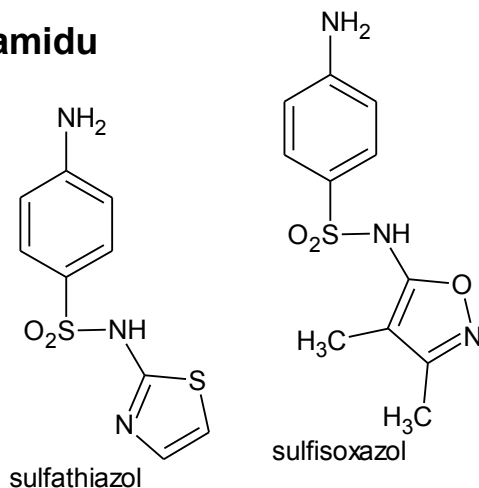
Sulfonamidy se podávají perorálně, metabolizují se acetylací a glukuronidací. Ve velké míře se váží na plazmatické bílkoviny, může docházet k interakcím s ostatními vázanými léčivy (např. metotrexát, perorální antidiabetika). Z nežádoucích účinků se mohou vyskytovat kožní projevy, fototoxicita, suprese kostní dřeně a následná anémie, leukopenie, trombocytopenie. Při současném podávání kyselých potravin vzniká riziko krystalizace v močových cestách. Nesmí se podávat v těhotenství ani při kojení. Nevhodné je také podání novorozencům s nevyspělou enzymatickou výbavou.

8.2.1. N¹ substituované deriváty sulfanilamidu

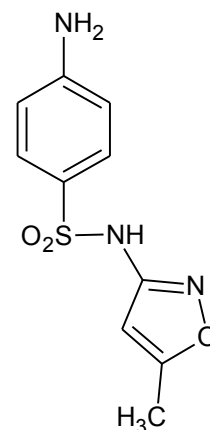
Pro účinek je nutné zachování jednoho atomu vodíku v sulfonamidové skupině.

Sulfathiazol je určen pouze k topické léčbě.

Sulfisoxazol (sulfafurazol) se využíval k terapii infekcí močových cest. Málo se acetyluje, působí krátkodobě, rychle se absorbuje i vylučuje.



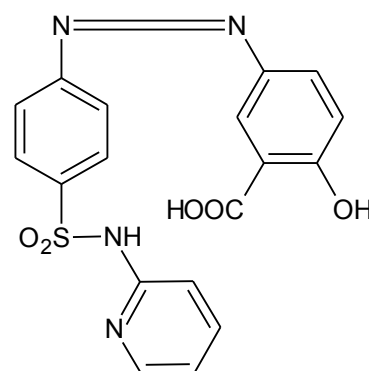
Nejdůležitějším sulfonamidem je **sulfamethoxazol**. Používá se ve fixní kombinaci s trimetoprimem (1:5). Tato kombinace se nazývá **kotrimoxazol** a je výhodná synergickým účinkem obou složek v inhibici syntézy kyseliny listové. Snižuje se riziko vzniku rezistence, rozšiřuje se antimikrobní spektrum. Kotrimoxazol se často využívá i v současnosti pro léčbu infekcí močových a dýchacích cest, bronchitidy a střevních infekcí způsobených salmonelami a shigelami.



8.2.2. N¹ a N⁴ substituované deriváty sulfanilamidu

Tyto látky jsou prekurzory, k uvolnění aminoskupiny dochází až v organismu.

Sulfasalazin je nerozpustný ve vodě, nevstřebává se proto z gastrointestinálního traktu. Využívá se jeho lokálního působení v tlustém střevě (zde bakteriemi zprostředkovaná azoredukce) k léčbě ulcerózní kolitidy. Vlastní účinnou látkou je kyselina aminosalicilová, sulfonamid je pouze nosič chránící aktivní látku před vstřebáním v tenkém střevě.



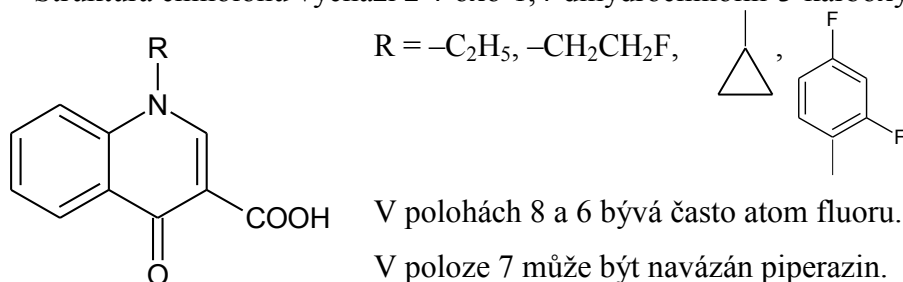
8.3. Chinolony

Chinolony patří mezi mladší plně syntetická antibakteriální chemoterapeutika, do praxe byly zavedeny roku 1962. Dělí se do čtyř generací, první generace je nefluorovaná, je často vyčleňována, ostatní generace jsou fluorované a jsou nazývány fluorochinolony. Jejich specifický mechanismus účinku spočívá v zásahu do syntézy nukleových kyselin inhibicí DNA-gyrázy, která má za úkol rozmotávat a smotávat dvoušroubovici DNA. Účinek je baktericidní. Chinolony mají široké spektrum zaměřené převážně na G- bakterie (*Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Legionella*, *Vibrio cholera*,...), u novějších látek je patrná snaha o rozšíření i do G+ oblasti (*Streptococcus pneumoniae*) a na anaeroby.

Účinek je závislý na koncentraci, vyvolávají tzv. postantibiotický efekt. Podávají se při infekcích močových cest, kostí, kloubů, kůže, měkkých tkání a při respiračních infekcích. Výborně se vstřebávají po perorálním podání, pronikají do všech tkání a tělesných tekutin. Vylučují se převážně močí, vytvářejí v ní až o dva řády vyšší koncentrace než v plazmě, proto jsou výhodné pro léčbu močových infekcí. Mají dlouhý biologický poločas, což umožňuje dávkování po 12-24 hodinách. Nežádoucí účinky se vyskytují jen u 2-8 % pacientů, většinou se jedná o gastrointestinální potíže (bolest břicha, zvracení, nechut' k jídlu), dále o bolesti hlavy a poruchy spánku. Existuje také riziko poškození svalových šlach, proto je při terapii

chinolony zakázána fyzická aktivita. Projevuje se i fototoxicita. Chinolony se nesmí podávat dětem, protože mohou poškozovat vývoj chrupavek. Při podávání chinolonů musí být dodržen alespoň dvouhodinový odstup od mléka a mléčných výrobků z důvodu interakce s vápníkovými a hořčíkovými ionty. Stejně tak při léčbě antacidy či suplementaci minerály musí být dodržován tento odstup, jelikož chinolony tvoří s kationy nerozpustné komplexy.

Struktura chinolonů vychází z 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny.

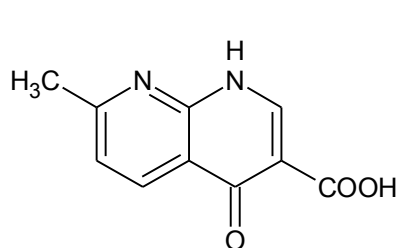


Substituent na dusíku udává šíři spektra a účinnost, přikondenzovaný kruh má vliv na lipofilitu a farmakokinetické vlastnosti. Piperazin je důležitý pro tvorbu solí rozpustných ve vodě (i.v. podání, oční kapky...).

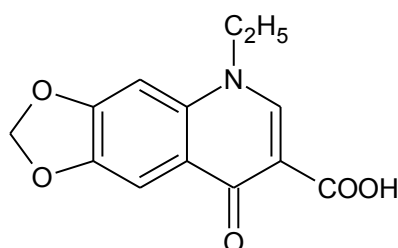
8.3.1. I. generace chinolonů

Látky I. generace jsou hydrofilní, vytvářejí dostatečné koncentrace pouze v močových cestách, proto se využívají k léčbě infekcí močových cest. Spektrum účinku je převážně v oblasti G- bakterií.

Kyselina nalidixová a **kyselina oxolinová** jsou dnes terapeuticky bezvýznamné.



kys. nalidixová

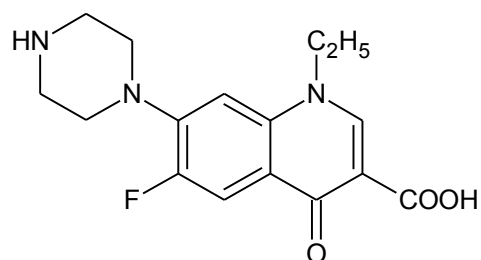


kys. oxolinová

8.3.2. II. generace chinolonů

Látky jsou méně hydrofilní a mají širší spektrum než I. generace.

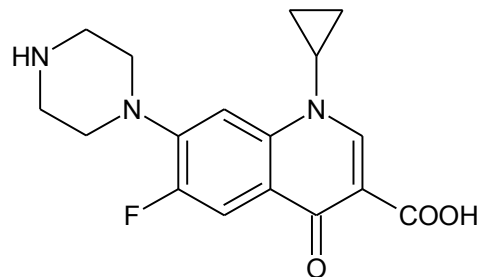
Norfloxacin se podává výhradně perorálně, nalačno, má systémový účinek. Používá se k léčbě nekomplikovaných infekcí močových cest a k jejich profylaxi, k alternativní léčbě kapavky a průjmu cestovatelů.



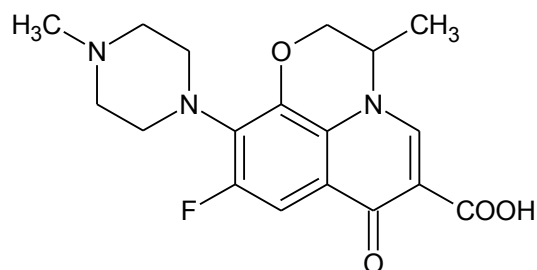
8.3.3. III. generace chinolonů

Do této generace patří nejčastěji používané chinolony. Podávají se při systémových infekcích. Jejich spektrum je rozšířeno i na G⁺ bakterie, vytvářejí dostatečné koncentrace v tkáních.

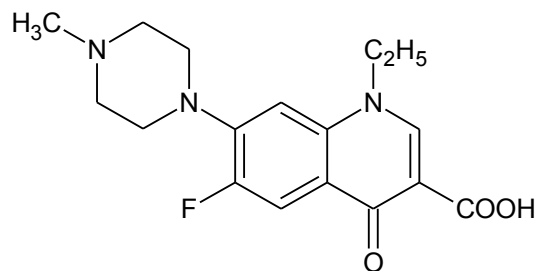
Ciprofloxacin má výbornou biologickou dostupnost po perorálním podání, ve vyšší míře je exkretován střevní sliznicí. Používá se k léčbě infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* a bakteriálních gastroenteritid.



Ofloxacin se používá ve formě čistého levofloxacinu, protože racemát je neurotoxický. Aplikuje se při komplikovaných i nekomplikovaných infekcích močových cest, G⁻ infekcích dolních cest dýchacích, při lehčích až středně těžkých infekcích kostí, kloubů, kůže a měkkých tkání, při nekomplikovaných formách kapavky a chlamydiových infekcích. Průnik do cerebrospinální tekutiny je nedostatečný.

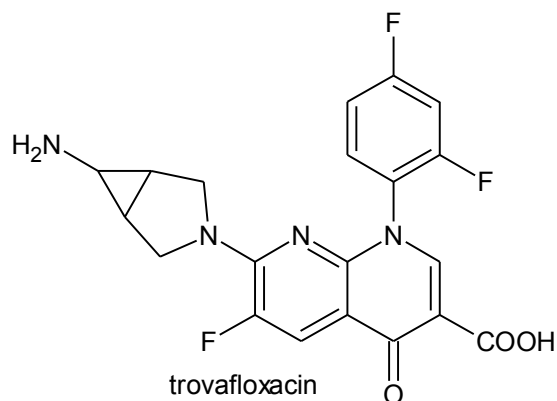
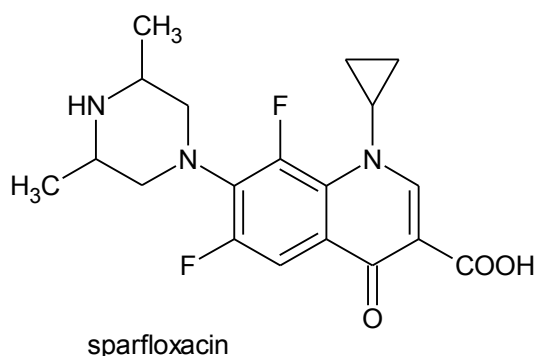


Pefloxacin se po podání v játrech z 55% metabolizuje na norfloxacin.



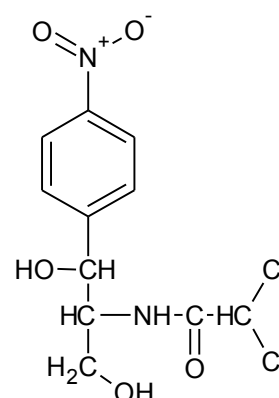
8.3.4. IV. generace chinolonů

Látky IV. generace mají velmi široké spektrum. Působí jak na G⁻ tak na G⁺ bakterie i anaeroby. Jedná se o rezervní antibiotika, která se využívají až po kultivaci u infekcí ohrožujících život. Jsou více lipofilní než látky nižších generací. **Sparfloxacin** je účinný i proti atypickým patogenům. **Trovafoxacin** byl v praxi jen krátce kvůli prokázané hepatotoxicitě.



8.4. Chloramfenikol

Chloramfenikol je první používané širokospektré antibiotikum, působí na G⁺ i G⁻ bakterie (stafylokoky, streptokoky, meningokoky,...). Z tohoto důvodu byl desítky let široce používán. Až v 70. letech 20. století došlo k omezení kvůli vzniku na dávce nezávislé aplastické anémie. Inhibuje syntézu proteinů bakteriální buňky, jeho účinek je bakteriostatický. Velmi dobře a rychle se vstřebává po perorálním podání, lze ho aplikovat i nitrožilně. Proniká i do cerebrospinální tekutiny, vysoce přestupuje do mateřského mléka. Nepříjemné jsou jeho interakce s řadou léčiv (warfarin, fenytoin, tolbutamid,...), ke kterým dochází inhibicí jaterního metabolismu. Kromě aplastické anémie, která má nejasný původ, vyvolává také přechodný útlum kostní dřeně a postižení funkce jater a ledvin u nezralých novorozenců, kterým se z tohoto důvodu nesmí podávat. Chloramfenikol je účinné ale nebezpečné antibiotikum a proto není v žádné indikaci lékem první volby.



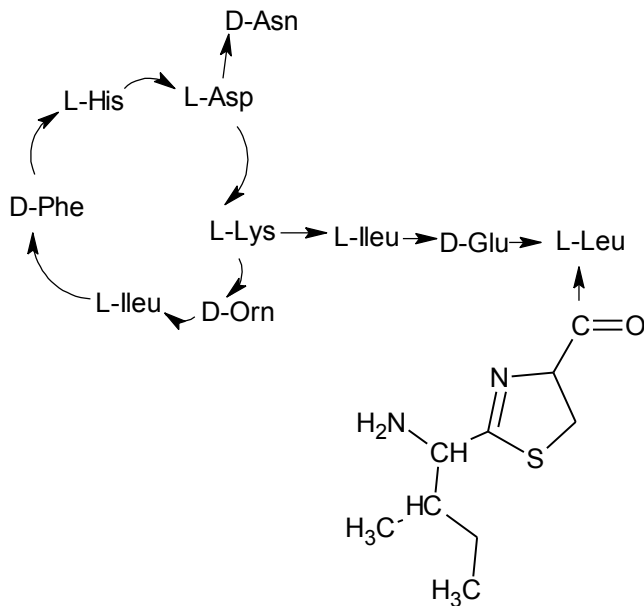
Chutná hořce, což je možno potlačit esterifikací primární hydroxylové skupiny s vyšší mastnou kyselinou (palmitová). Pro injekční podání se používá hemisukcinát.

8.5. Polypeptidová antibiotika

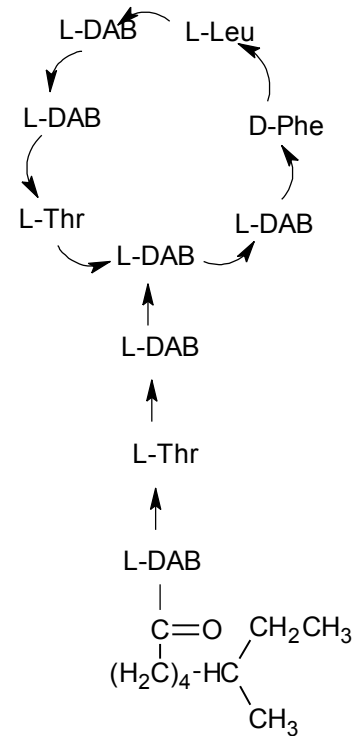
Polypeptidy se svou strukturou velmi liší od ostatních skupin antibiotik. Většinou se jedná o cyklopeptid s postranním peptidovým řetězcem, který ve své molekule obsahuje neobvyklé komponenty: bazické aminokyseliny (2,4-diaminomásečná, 2,3-diaminopropionová,...) a také D-aminokyseliny. Díky tomuto zvláštnímu složení jsou odolné vůči hydrolytickému působení peptidáz a proteáz. Volné aminoskupiny, které se nepodílejí na tvorbě peptidových vazeb, dávají molekule bazický charakter. Počet volných aminoskupin má vliv na spektrum účinku antibiotika, čím je molekula bazičtější (více volných NH₂ skupin), tím má vyšší účinnost proti G⁻ bakteriím.

Polypeptidová antibiotika zvyšují permeabilitu buněčné stěny a cytoplazmatické membrány bakteriální buňky, způsobují tak únik iontů z buňky, působí tedy baktericidně. Jelikož se jedná o vysoce polární látky, nevstřebávají se po perorálním podání a proto se aplikují injekčně či topicky. Mají více nežádoucích účinků, toxické jsou především pro ledviny, proto se využívají opatrně a některá jsou vyhrazena jen pro lokální léčbu.

Bacitracin má dvě volné karboxylové skupiny (aminokyseliny asparagová a glutámová) a tři volné aminoakupiny (histidin, ornitin, + jedna v postranním řetězci), není tedy příliš bazický a jeho spektrum je zaměřeno do oblasti G⁺ patogenů. Z důvodu nefrotoxicity se používá jen zevně, kdy nehrozí systémové vstřebávání. Je součástí známé antibiotické masti Framykoin. Volný je nestálý, používají se jeho soli se zinkem. Výskyt rezistence a hypersenzitivity je ojedinělý.



Polymyxin B a kolistin jsou polypeptidy s vyšším zastoupením aminoskupin, proto je jejich účinek spíše v G-oblasti. Jsou to velmi toxická antibiotika, proto se uplatňují spíše v lokálních formách při léčbě očních a otorinolaryngologických infekcí. Protože se nevstřebávají po perorálním podání, lze je využít i k lokálnímu léčbě infekcí gastrointestinálního traktu. Nejčastějšími nežádoucími účinky je nefrotoxicita, neurotoxicita a hypersenzitivita.



8.6. Glykopeptidy

Jsou podobné polypeptidům, v jejich struktuře je na peptid glykosidickou vazbou navázána sacharidová složka. Způsobují blokádu syntézy buněčné stěny, jsou baktericidní. Účinkují pouze na G⁺ bakterie, využívají se především v terapii infekcí způsobených stafylokoky rezistentními k meticilinu/oxacilinu.

Molekula **vankomycinu** je složena z heptapeptidu a disacharidu. Podává se perorálně i intravenózně. Jeho účinek je nezávislý na koncentraci, podobně jako u penicilinů se snažíme

udržet koncentrace v plazmě co nejdéle nad minimální inhibiční koncentrací. Mezi typické nežádoucí účinky patří tzv. syndrom rudého muže, kdy dochází k nepříjemnému zarudnutí obličeje a krku a jejich svědění, dále hypotenze, ototoxicita a nefrotoxicita.

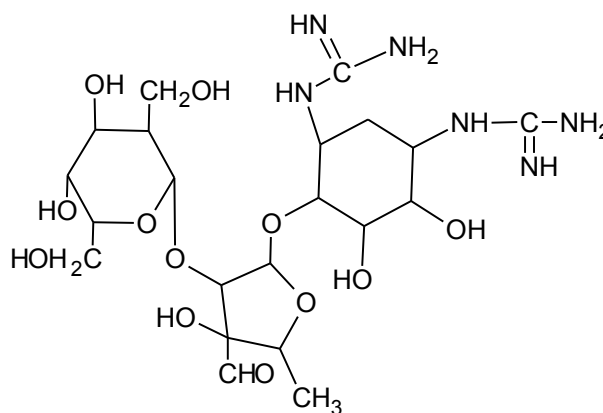
Teikoplanin obsahuje ve struktuře trisacharid. Je příliš polární, po perorálním podání se nevstřebává. Má dlouhý biologický poločas, proto ho lze podávat jen jednou denně. Snášlivost je lepší než u vankomycinu.

8.7. Aminoglykosidy

Patří mezi nejstarší, stále však využívaná „nemocniční“ antibiotika. Inhibují syntézu bílkovin na různých částech ribozomu. Mají rychlý baktericidní účinek a vykazují postantibiotický efekt, proto je jejich účinnost důležitá nejvyšší dosažená koncentrace v plazmě. Do jejich spektra účinku patří prakticky veškeré G- bakterie (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Listeria*,...). Nežádoucí účinky mohou být závažné, jedná se o nefrotoxicitu, poškození ledvin se vyskytuje u 1-3% pacientů, reverzibilní snížení funkce ledvin dokonce u 10-15% pacientů. Jsou také toxické pro vnitřní ucho, kde se kumulují a vyvolávají závratě a hučení.

Chemicky se jedná o tri- nebo tetrasacharidy. V molekule bývají obsaženy neobvyklé aminocukry (např. aminocyklitol). Jednotlivé aminoglykosidy se liší počtem a druhem cukrů. Mají silný bazický charakter, užívají se injekčně ve formě solí se silnými kyselinami (kys. sírová). V názvech těchto antibiotik se vyskytují dvě koncovky: -mycin pro látky produkované rodem *Streptomyces* a -micin pro antibiotika tvořená rodem *Micromonospora*. Vzhledem k jejich spektru účinku se využívá kombinace s peniciliny. Při aplikaci se musí dbát na oddělené podání, jelikož peniciliny jsou kyseliny, aminoglykosidy báze, tvořily by se při podání v jedné injekční stříkačce či infuzi nerozpustné komplexy.

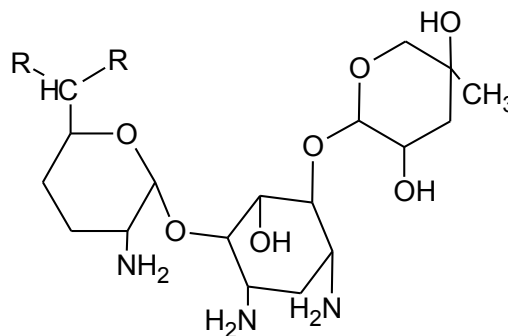
Streptomycin je nejstarší aminoglykosid, který se dnes užívá k léčbě tuberkulózy, tularémie a brucelózy. Ve své struktuře obsahuje streptidin, sacharid substituovaný zbytky iminomočoviny. Podává se nitrosalově.



Gentamicin je základní antibiotikum této skupiny, které se stále používá v nemocnicích. Malá množství této látky přetrvávají v ledvinách a vnitřním uchu i několik týdnů po ukončení léčby. Nesmí se (stejně jako všechny aminoglykosidy) podávat těhotným ženám a

novorozencům. Kromě ototoxicity a nefrotoxicity se mohou projevit také kožní alergické reakce a kurareformní účinky, bolest hlavy, nevolnost, zvracení, ospalost, změny krevního tlaku a obrazu.

Z dalších používaných aminoglykosidů můžeme uvést **amikacin**, který je vyhrazen pouze pro léčbu infekcí způsobených patogeny rezistentními ke gentamicinu, **isepamicin**, jeden z nejnovějších aminoglykosidů, **tobramycin**, trosacharid, svými vlastnostmi velmi podobný gentamicinu, využívá se hojně v očních mastích a kapkách. **Neomycin** má vyšší toxicitu, využívá se proto pouze lokálně, a to i při lokální léčbě gastrointestinálních infekcí, protože se po perorálním podání nevstřebává. Jedná se o tetrasacharid, který se kombinuje s bacitracinem do známé masti Framykoin.



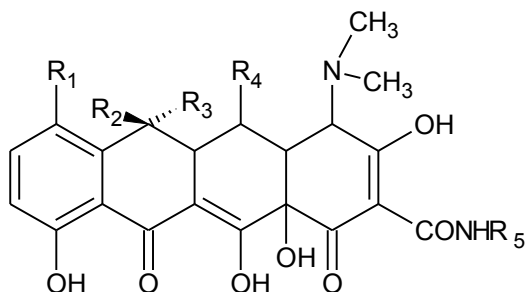
8.8. Tetracykliny

Tetracykliny jsou širokospektrá baktericidní antibiotika. Působí na G⁺ i G⁻ bakterie, mykoplazmata, chlamydie i spirochety. Bohužel je mnoho kmenů G⁺ koků (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky) a G⁻ anaerobních tyček na jejich účinek rezistentní, proto se z celé rozsáhlé skupiny dnes používají jen dva semisyntetické deriváty doxycyklin a minocyklin. V bakteriální buňce ovlivňují syntézu bílkovin vazbou na ribozom.

Dávkují se po 12-24 hodinách. Aplikují se perorálně, absorpce je neúplná, lepší při podání nalačno, jejich silné dráždění žaludku však často způsobuje nevolnost či zvracení, proto se doporučuje podání při jídle. Dobře pronikají do všech tkání a tělních tekutin, prochází také placentou, proto se nesmí podávat těhotným ani kojícím ženám. Jsou kontraindikovány také pro děti do 8 let, protože poškozují růstové chrupavky. Ukládají se do kostí a skloviny zubů, kterou zbarvují. Mohou vyvolat nauzeu, zvracení a fototoxickou reakci. Jelikož se jedná o velmi širokospektrá antibiotika, je možný vznik superinfekce po vyhlazení mikroflóry ve střevech. Musí být podávány v odstupu alespoň 2 hodin od mléka a mléčných výrobků, antacid a dalších léčiv a potravin obsahujících kationty (Mg²⁺, Ca²⁺, Al³⁺, ...), protože s nimi vytvářejí neúčinné komplexy.

Na konci 40. let 20. století bylo izolováno první tetracyklinové antibiotikum chlortetracyklin ze *Streptomyces aureofaciens*, začal se používat od 50. let 20. století. Základem struktury je částečně hydrogenovaný tetracen. Mezi jeho substituenty nalezneme i tři druhy hydroxylových skupin: fenolickou, alkoholickou a enolickou. Tetracykliny mají amfoterní charakter, v praxi se využívají spíše soli s kyselinami (hydrochloridy). Jsou citlivé

na světlo, podléhají epimerizaci. Pokud je C6 substituován hydroxylovou skupinou, pak v silně kyselém prostředí (žaludek) může docházet k odštěpení vody a aromatizaci kruhu C, tyto produkty jsou toxické pro oko.



Tetracyklin: $R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = H$

Chlortetracyklin: $R_1 = Cl, R_2 = CH_3, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = H$

Doxycyklin: $R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = H$

Minocyklin: $R_1 = -N(CH_3)_2, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$

V minulosti byly tetracykliny široce používány až nadužívány mimo jiné jako stimulatory růstu jatečných zvířat, přísady do zubních past pro prevenci zubního kazu,..., proto se k látkám této skupiny rychle rozvinula rezistence. Tetracyklin a chlortetracyklin se v současnosti využívají spíše ve veterinární medicíně. Absorpce **doxycyklinu** je méně ovlivněná potravou, na rozdíl od ostatních tetracyklinů se vylučuje stolicí. Kromě infekcí gastrointestinálního, dýchacího a urogenitálního systému se užívá také při kožních onemocněních (akné). **Minocyklin** se podává specificky pro léčbu akné.

8.9. Makrolidy

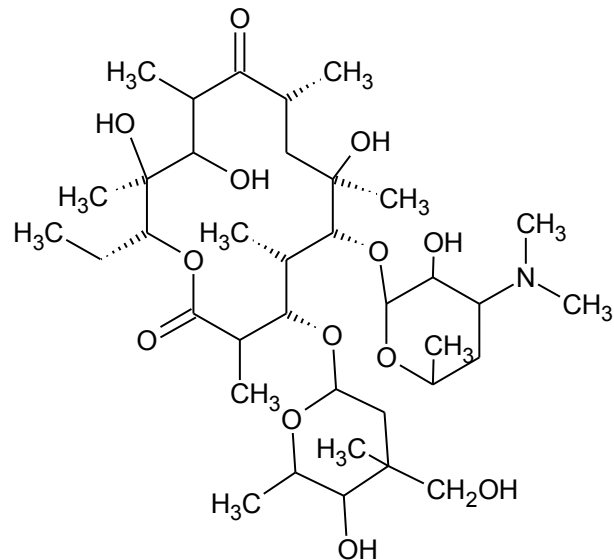
Makrolidy jsou bakteriostatická antibiotika středně širokého spektra zahrnujícího G⁺ bakterie (účinnost srovnatelná s peniciliny), G⁻ bakterie, chlamydie, mykoplazmata, spirochety (včetně Borrelie). Rezistence v důsledku nadbytečného neúčelného používání narůstá, problémem je především úplná zkřížená rezistence (pokud je patogen rezistentní, pak ke všem makrolidům). Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy bílkovin, makrolidy brání posunu ribozomu po mRNA. Vstřebávají se rychle, ale nespolehlivě, dobře pronikají do všech tělních tkání a tekutin s výjimkou cerebrospinálního moku. Jejich účinek je nezávislý na koncentraci. Mezi nežádoucími účinky je nečastější gastrointestinální dráždění silné především u starších látek (erytromycin se váže na receptor pro hormon motilit, čímž zvyšuje motilitu trávicího ústrojí). Dále se mohou vyskytnout poruchy funkce jater a sluchu. Makrolidy inhibují cytochrom P 450, čímž v organismu zvyšují koncentraci současně

podávaných léčiv, která jsou metabolizována tímto enzymovým systémem (antiarytmika, teofylin, ergotamin, midazolam, statiny,...).

Z chemického hlediska jsou tyto látky tvořeny 14-16 členným laktonovým kruhem, na který jsou glykosidickou vazbou připojeny 2 cukerné zbytky (i aminocukry).

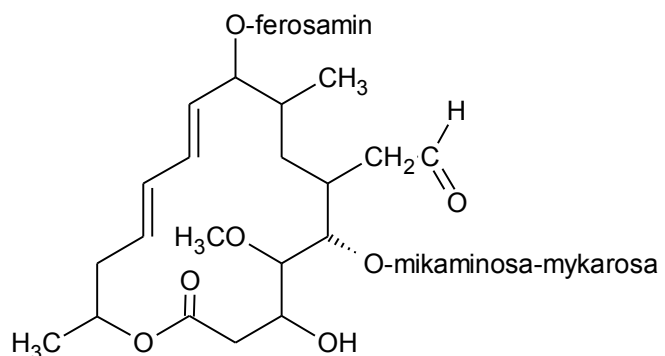
8.9.1. I. generace

Nejstarším makrolidovým antibiotikem je **erytromycin**. Má bazický charakter, ve své struktuře obsahuje aminocukr. Po perorálním podání se špatně vstřebává, ve vodě je špatně rozpustný, v kyselém prostředí žaludku se rozkládá, proto je pro jeho podání nutné vhodná léková forma, především acidorezistentní obal, nebo převedení na lipofilní derivát, který se rychleji vstřebá a nestihne se rozložit. Pro parenterální podání se využívá tvorba solí s aminoskupinou na cukerné složce. Nevýhodou je velmi špatná gastrointestinální tolerance a krátkodobý účinek (nutno podávat po 6-8h).



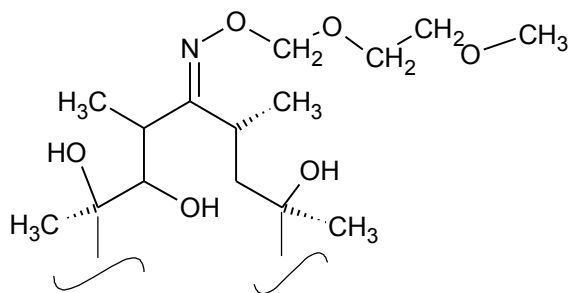
Josamycin je tvořen 16členným laktonovým kruhem. Působí proti některým G⁺ kokům rezistentním na erytromycin.

Základem struktury **spiramycinu** je také 16členný laktonový kruh. Má užší spektrum, v gastrointestinálním traktu je stálejší, neinhibuje fungování cytochromu P 450. Je to antibiotikum první volby pro léčbu prenatální toxoplasmózy.



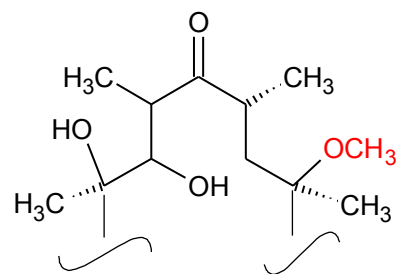
8.9.2. II. generace

Do druhé generace makrolidů jsou řazeny polysyntetické deriváty s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi, lepší gastrointestinální tolerancí, menším rizikem interakcí na cytochromu P 450 a s delším biologickým poločasem (možno podávat v delších časových intervalech). Účinnost je v podstatě shodná s I. generací.

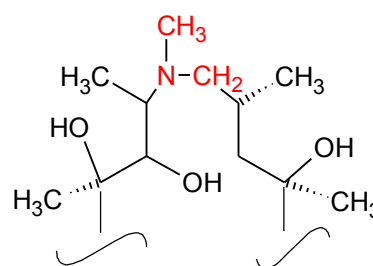


Roxitromycin je substituovaný oxim. Oproti erytromycinu vykazuje lepší vstřebatelnost a toleranci.

Klaritromycin je 6-methylether erytromycinu. Je stálejší v kyselém prostředí. Mimo jiné je lékem první volby při eradikaci *Helicobacter pylori* při léčbě a prevenci gastroduodenálních vředů.



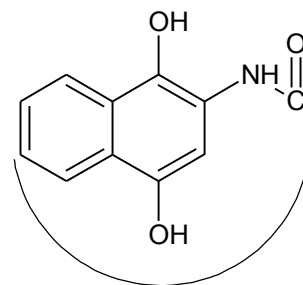
Azitromycin je tvořen 15členným laktanovým kruhem. Má mimořádně dlouhý biologický poločas, proto se aplikuje jednou denně (v intervalu 24h) a obvyklá délka podávání jsou 3 dny.



8.10. Ansamyciny

Ansamyciny jsou baktericidní antibiotika blokující enzym RNA-polymerázu specificky tak blokují bakteriální transkripci. Základem jejich struktury je makrocyclický laktamový kruh. (Pozn. oblouček ve zjednodušeném schématu struktury značí delší alifatický řetězec).

Rifampicin je širokospektrý ansamycin působící na bakterie, chlamydie, legionely a mykobakterie (původci TBC). Rezistence může vzniknout již během léčby, zvláště u tuberkulózy, kde je terapie dlouhodobá a podává se proto v této indikaci zásadně v kombinaci. Výborně se vstřebává, proniká i do cerebrospinální tekutiny. Indukuje cytochrom P 450, takže snižuje koncentrace a tím i účinnost některých současně podávaných léků. Působí hepatotoxicky, barví moč, sliny, pot a slzy oranžově.

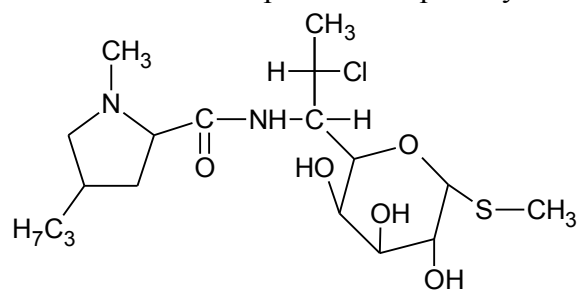


Rifaximin se na rozdíl od rifampicinu nevstřebává po perorálním podání.

8.11. Linkosaminy

Starší linkomycin je již zcela nahrazen **klindamycinem**. Používá se k léčbě G⁺ infekcí u pacientů alergických na peniciliny. Dobře proniká do kostí a kloubů, proto je hojně využíván stomatology. V lokálních lékových formách nachází uplatnění při léčbě kožních infekcí (např. akné) a bakteriálních vaginálních infekcí. V žádné indikaci však není lékem volby.

Mechanismem účinku je inhibice syntézy bakteriálních bílkovin. Po perorálním podání se dobře vstřebává i v přítomnosti potravy. Chemicky se jedná o amidy substituovaného prolinu.



9. Pohlavní hormony

Estrogeny, gestageny, androgeny

Estrogeny a gestageny jsou ženské pohlavní hormony. Vznikají ve vaječnicích. Estrogeny jsou produkovány Graafovým folikulem, ve kterém dozrává vajíčko, po jeho uvolnění se mění na žluté tělísko, ve kterém se syntetizují gestageny. Mužské hormony androgeny vznikají v intersticiálních buňkách varlat, tzv. Leydigových buňkách.

Všechny pohlavní hormony mají steroidní strukturu. Základním prekurzorem pro jejich syntézu je pregnenolon (z cholesterolu). Důležitým enzymem syntézy mužských pohlavních hormonů je 5 α -reduktáza, která přeměňuje dihydrotestosteron na testosteron. U ženských pohlavních hormonů je nutné zdůraznit enzym aromatázu, která přeměňuje dihydrotestosteron na estron a testosteron na estradiol.

9.1. Ženské pohlavní hormony

Na ženský organismus působí dvě skupiny pohlavních hormonů. Estrogeny připravují tělo na otěhotnění. Nejdůležitějším přirozeným estrogenem je estradiol, syntetický pak ethinylestradiol. Úkolem gestagenů je udržet vzniklé těhotenství. Existuje jediný přirozený gestagen – progesteron, syntetickým se říká progestiny. Estrogeny i gestageny regulují menstruační cyklus ženy, používají se jako antikoncepce, v substituční léčbě po menopauze a antiestrogeny k léčbě hormonálně dependentních nádorů prsu a vaječníků.

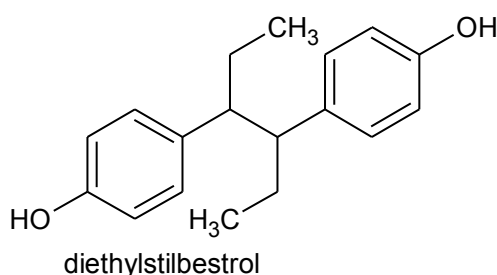
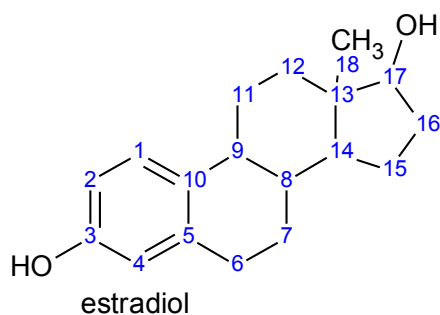
Menstruační cyklus

V proliferační (folikulární) fázi vzniká Graafův folikul, který podporuje produkci estrogenů, především estradiolu. Estrogeny stimulují syntézu vlastních receptorů, ale také receptorů pro progesteron. V této fázi vzniká progesteron jen velmi omezeně. Estrogeny podporují růst děložní sliznice a v děložním hrdle vzniká řídký sekret dobře prostupný pro spermie. Přibližně 14. den cyklu vrcholí koncentrace receptorů pro progesteron, dochází k náhlým hormonálním změnám, což má za následek rupturu Graafova folikulu a ovulaci. Následuje sekreční (luteální) fáze, ve které z bývalého folikulu dozrává žluté tělísko, které podporuje tvorbu progesteronu. Progesteron snižuje počet estrogenových receptorů a v děložním hrdle stojí za vznikem hustého sekretu neprostupného pro spermie. Při

neoplození uvolněného vajíčka nastupuje regresní fáze, klesá produkce progesteronu i estrogenů, děložní sliznice se méně prokrvuje, dochází k menstruačnímu krvácení.

9.1.1. Estrogeny

Estrogeny jsou jediné pohlavní hormony, pro jejichž účinek není nutné zachování steroidní struktury. Hlavním nositelem účinku je aromatické jádro a nutná je také přítomnost a vzdálenost polárních kyslíkatých skupin (většinou hydroxylových). Na receptory pro estrogen proto pozitivně působí také polychlorované bifenyly (insekticida způsobující pro svou estrogenní účinnost neplodnost savců) a stilbeny, u kterých se však zjistila karcinogenita, ohroženy jsou dcery matek, které tyto látky užívaly. V současné době užívané látky jsou proto vždy steroidní povahy, mají základní 18-uhlíkatou strukturu a aromatický kruh A.



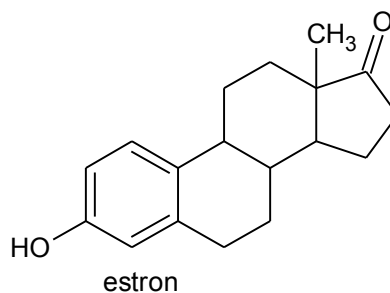
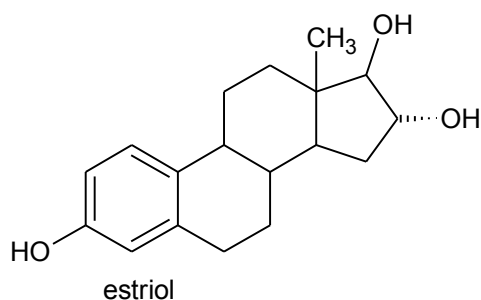
Estrogeny nepůsobí jen hormonální změny, ale ovlivňují také metabolické funkce. Základními účinky je samozřejmě vývoj pohlavních orgánů a sekundárních pohlavních znaků, regulace menstruačního cyklu, urychlení tělesného růstu, podpora uzávěru epifyzárních štěrbin (zástava růstu), rozvoj mléčné žlázy. Podporují růst děložní sliznice, bez cyklického podání gestagenů by došlo k hyperplazii (přerůstání), nepravidelnému krvácení a může se rozvinout karcinom endometria. Estrogeny blokují sekreci gonadotropinů (hormony hypofýzy – folikuly stimulující hormon a luteinizační hormon), čímž brání ovulaci. Tento účinek je využíván v hormonální antikoncepci. U mužů estrogeny potlačují tvorbu spermií a vyvolávají atrofii varlat. Mezi metabolické účinky patří mírně anabolické působení, retence vody a sodíku, což vede k tvorbě otoků, zlepšují resorpci vápníku a snižují resorpci kostní hmoty (základní účinky zabraňující vzniku osteoporózy), mírně snižují celkový cholesterol, zvyšují syntézu koagulačních faktorů (zvýšení srážlivosti krve).

S působením estrogenů souvisí také jejich nežádoucí účinky. Typické jsou otoky vyvolané zadržováním sodíku a vody, napětí prsů, bolesti hlavy a hyperpigmentace (vznik pigmentových skvrn po působení UV záření). Pokud se podávají dlouhodobě bez přidání gestagenů, mohou vyvolat krvácení z děložní sliznice a její karcinom. Mohou podporovat vznik žlučových kamenů. Nebezpečný je vznik trombotických stavů kvůli zvýšení srážlivosti

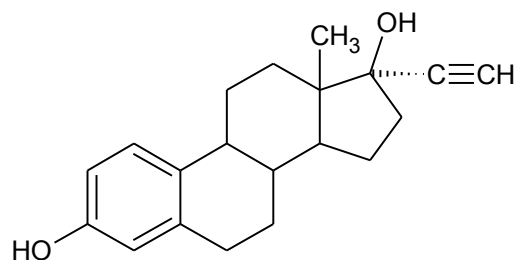
krve. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou závislé na výši podávaných dávek. Estrogeny jsou v jakýchkoli dávkách přísně kontraindikovány u žen s hormonálně dependentními nádory (karcinom vaječníků, prsu), protože podporují jejich růst.

Estrogeny jsou odbourávány cytochromem P 450, proto vznikají interakce s látkami ovlivňujícími tento enzymový systém. Inhibitory cytochromu zvyšují koncentraci estrogenů a zesilují jejich účinek, induktory (např. třezalka tečkovaná) naopak účinek zeslabují.

Estradiol je nejdůležitější přirozený estrogen. Po perorálním podání se dobře vstřebává, nicméně silně podléhá first-pass efektu (metabolizace na mnohem slabší **estron** a **estriol**), proto jeho biologická dostupnost po tomto podání je jen 2-5% a je aplikován ve formě transdermálních náplastí. Pro injekční podání jsou vhodné estery estradiolu (benzoát, dipropionát, valerát), jedná se o olejové intramuskulární injekce, jejichž účinek přetrvává 3-7 dní. Estradiol a jeho estery jsou využívány v substituční léčbě estrogenové deficeience, především v postmenopauzálním období.



Ethinylestradiol je nejdůležitější zástupce syntetických estrogenů, je odolný vůči metabolizaci v játrech a proto jeho dostupnost po perorálním podání činí 40-60%. Je součástí téměř každé kombinované hormonální antikoncepce.



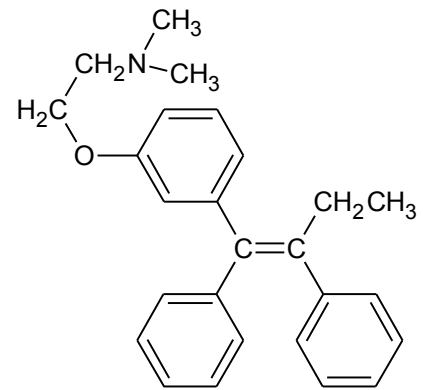
Mestranol je metylovaný derivát ethinylestradiolu, který se z něj v organismu uvolňuje. Jedná se tedy o proléčivo.

9.1.2. Antiestrogeny

Antiestrogeny jsou látky nesteroidní struktury, které mají vysokou afinitu k estrogenovým receptorům, ale mají velmi nízkou vnitřní aktivitu, dochází proto ke kompetitivnímu antagonismu na estrogenových receptorech s přirozenými estrogeny.

Raloxifen je užíván v léčbě osteoporózy u žen po menopauze, kterým nelze podávat přirozené estrogeny.

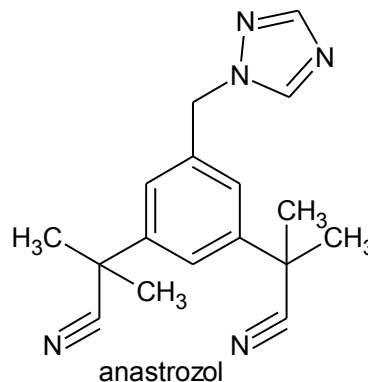
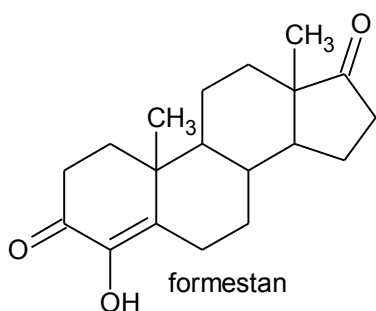
Tamoxifen se používá pro perorální léčbu karcinomu prsu u žen po menopauze. Dále ho lze využít k vyvolání ovulace při sterilitě. Má velmi nízkou vnitřní aktivitu. Může vyvolat klimakterium-like syndrom, flebotrombózy a při dlouhodobém podávání poškození rohovky. Zvyšuje účinnost warfarinu.



Klomifen brání negativní zpětné vazbě estrogenů na uvolňování folikuly stimulujícího hormonu a luteinizačního hormonu, proto stimuluje jejich sekreci a indukuje tak ovulaci. Používá se k léčbě některých typů sterility, mohou vznikat vícečetná těhotenství. Může způsobovat zvětšení vaječnicků a tvorbu ovariálních cyst, proto se smí podávat maximálně šest cyklů.

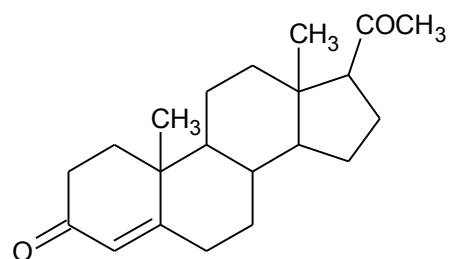
9.1.3. Inhibitory biosyntézy estrogenů

Aminoglutethimid brání přeměně cholesterolu na pregnenolon ve vaječnicích, varlatelych i kůře nadledvin, je proto velmi neselektivní a inhibuje nejen produkci estrogenů, ale všech steroidních hormonů (pohlavní hormony a kortikoidy). Proto jsou v terapii důležitější selektivní inhibitory aromatázy, které brání konverzi testosteronu na estradiol a androstendionu na estriol. Aromatáza je hormon, který aromatizuje kruh A ve steroidním cyklu. **Anastrozol** a **letrozol** jsou nesteroidní inhibitory aromatázy, **formestan** má steroidní strukturu. Využívají se k léčbě metastazujícího hormonálně dependentního karcinomu prsu.



9.1.4. Gestageny

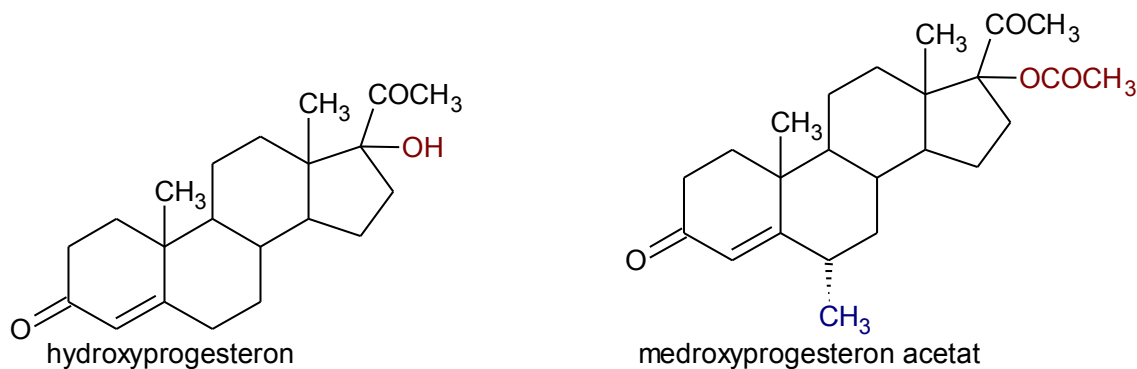
Jediný přirozený gestagen je **progesteron**. Má 21-uhlíkatou molekulu. Jsou od něj odvozeny syntetické progestiny, u kterých musí být zachována steroidní struktura. Stejně jako estradiol podléhá silnému first-pass



efektu, po perorální aplikaci je metabolizováno téměř 100% podané dávky dříve než se dostane do systémové oběhu. Progesteron je hormon důležitý pro udržení těhotenství. Snižuje kontraktilitu děložní sliznice a zvyšuje tělesnou teplotu. Jeho metabolické účinky jsou širší než u estrogenů, stimuluje sekreci inzulínu, čímž ovlivňuje sacharidový metabolismus, zvyšuje ukládání glykogenu do jater, působí na vylučování sodíku a vody. Mezi nežádoucí účinky patří retence vody a vznik edémů, potlačení libida, napětí prsů, nepříznivé ovlivnění metabolismu cholesterolu a triglyceridů. Stejně jako estrogeny jsou i gestageny metabolitem cytochromu P 450, proto je současné podávání jiných léků spojeno s rizikem vzniku interakcí. Progesteron se podává při nedostatku endogenního progesteronu a při metodách asistované reprodukce.

9.1.4.1. Čisté progestiny

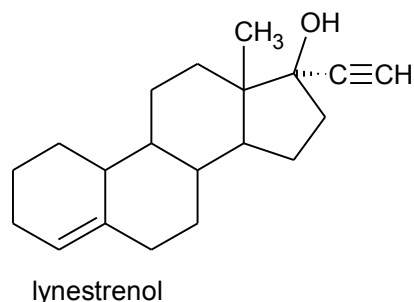
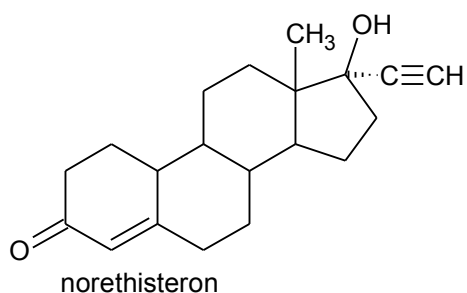
Jako čisté progestiny jsou označovány deriváty progesteronu se zachovanou 21-uhlíkatou strukturou, které nevykazují androgenní působení. Podmínkou účinku je dvojná vazba v poloze 4 a karbonylové skupiny na uhlících 3 a 20. Zavedením acyloxyskupiny do polohy 17 α vznikají estery hydroxyprogesteronu. **Hydroxyprogesteron kaproát** se podává výlučně injekčně, **medroxyprogesteron acetát** se využívá jako depotní injekční kontraceptivum. Z dalších zástupců této skupiny můžeme jmenovat megestrol acetát, dydrogesteron, allylestrenol.



9.1.4.2. Progestiny odvozené od 19-nortestosteronu

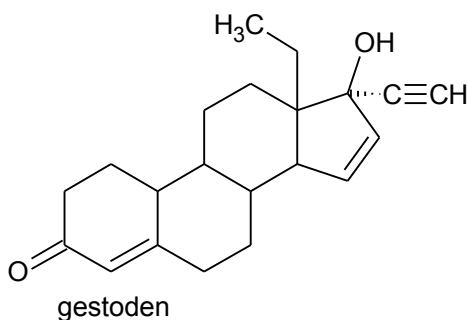
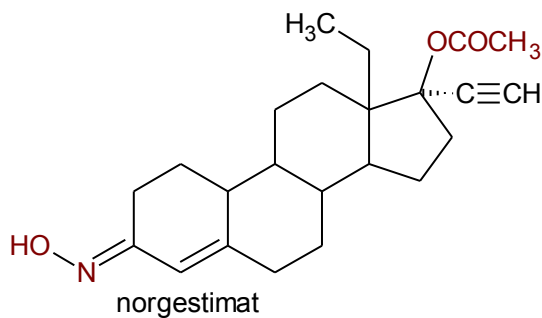
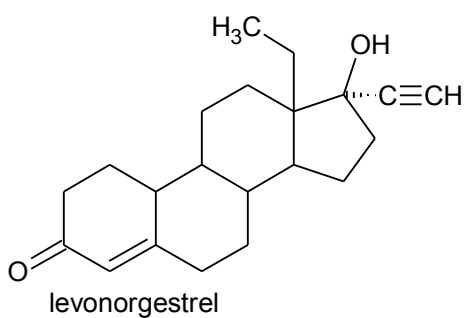
19-nortestosteron (nandrolon) je v praxi používán jako anabolický steroid. Pro potlačení androgenní aktivity a zvýšení progestinového účinku je do struktury zavedena ethinylová skupina. Tato substituce také zvyšuje odolnost k metabolizaci játry, proto se látky této skupiny používají jako součást perorální antikoncepce. Bohužel androgenní aktivita je v malé míře přítomna vždy, není zcela potlačena.

Norethisteron se podává perorálně i transdermálně. Využívá se při léčbě poruch menstruace, pro její oddálení a v postmenopauze. Dalším zástupcem je **lynestrenol**.



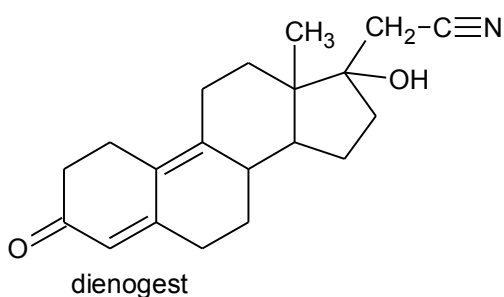
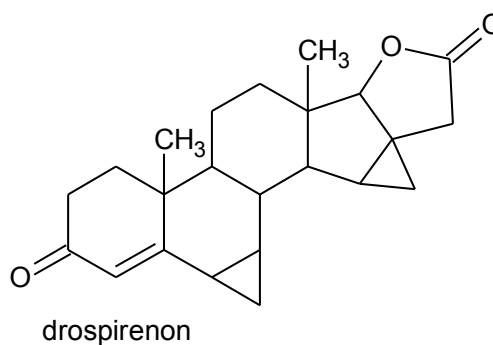
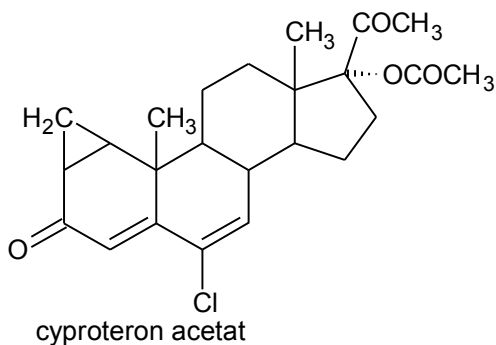
9.1.4.3. Progestiny odvozené od 13-ethyl-18,19-dinortestosteronu

Tyto látky jsou podobné předešlé skupině, je u nich ještě více oslabena androgenní a vystupňována gestagenní aktivita. Jsou běžnou součástí dnešní perorální antikoncepce. **Levonorgestrel** (Triquilar, Tri-regol, Minisiston, Microgynon, Postinor,...) může ve vyšších dávkách (postkoitální antikoncepce) vyvolat nauzeu a zvracení. **Norgestimát** je pro-drug levonorgestrelu. **Gestoden** je obsažen např. ve Femodenu, Harmonetu, Lindynette, Logestu či Mínesse.



9.1.4.4. Atypické progestiny

Cyproteron acetát (Chloe) je progestin s antiandrogenním účinkem. Používá se jako součást perorální antikoncepce, k léčbě akné a lehčích forem alopecie. **Drospirenon** (Yadine) má také antiandrogenní účinky, příznivě působí na premenstruační zadržování vody a je výhodný pro ženy, kterým pro typické nežádoucí účinky (otoky, napětí prsou, premenstruační syndrom) nevyhovuje klasická antikoncepce. **Dienogest** je obsažen například v perorální antikoncepci Jeanine.



9.1.5. Hormonální kontraceptiva

Hormonální kontraceptiva jsou léky, které se podávají ženám k zabránění otěhotnění. Mohou se také využít pro léčbu těžké dysmenorey a hypermenorey, především při nadměrné ztrátě krve při menstruaci až anémii. Hormonální kontraceptiva obsahující progestin s antiandrogenní složkou nachází uplatnění při léčbě akné.

Jelikož je užívání hormonální antikoncepce velmi rozšířené a dlouhodobé, je nutno věnovat speciální pozornost nežádoucím účinkům. Mezi závažné nežádoucí účinky patří kardiovaskulární příhody a kancerogenita. U uživatelék hormonální antikoncepce je zvýšeno riziko tromboembolických příhod, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (u vysokodávkové antikoncepce, která se dnes již nepoužívá, bylo toto riziko až 10x vyšší než u dnešní II. a III. generace), proto se doporučuje vysadit antikoncepci 4-6 týdnů před plánovanou operací. Kouření, diabetes a hypertenze zvyšují riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků, proto při nich nelze doporučit užívání hormonální antikoncepce. U uživatelék se zvyšuje výskyt karcinomu děložního hrdla, naopak incidence karcinomu děložní sliznice a vaječnicků se snižuje až o 60%. Středně závažné nežádoucí účinky jsou migrény, depresivní stavy, cholestáza a cholelithiáza, zvýšený výskyt benigních tumorů jater. Méně závažné nežádoucí účinky jsou obtěžující, vyskytují se dokonce v 10-20% případů. Může se vyskytnout napětí prsů, snížení libida, nevolnost, psychická labilita, nepravidelnost menstruačního cyklu a zvýšení hmotnosti.

Důležitý je také vliv na schopnost otěhotnět. Prováděla se pozorování u žen ve věku 25-30 let, zjistilo se, že po přerušení užívání jsou nutné až 2 roky k plnému obnovení fertility.

Z nežádoucích účinků vyplývají kontraindikace pro podávání. Hormonální antikoncepce je vysoce riziková pro ženy s poruchami jaterních funkcí, hormonálně dependentními nádory, benigními nádory jater, chronickou žilní insuficiencí, varixy, tromboembolickou příhodou v anamnéze, poruchami krevní srážlivosti.

Ke snížení účinnosti hormonální antikoncepce může docházet při podání induktorů cytochromu P 450 – antituberkulotikum rifampicin, některá antiepileptika, HIV antivirotika, třezalka tečkovaná,... Širokospektrá antibiotika přerušují enterohepatický cyklus hormonů usmrcením střevní mikroflóry. Průjmová onemocnění mohou urychlit vyloučení hormonálních přípravků z organismu.

9.1.5.1. Perorální kontraceptiva

Kombinovaná estrogen-progestinová kontraceptiva

První kontraceptivum této skupiny bylo uvedeno do praxe roku 1959. I. generace měla vysoký obsah estrogenové složky (75-150 μ g etinylestradiolu), což mělo za následek vysoký výskyt nežádoucích účinků. Přípravky II. generace mají množství účinných látek sniženo na 35-50 μ g, III. generace (od 90. let 20. století) zahrnuje přípravky s velmi nízkým obsahem etinylestradiolu (15-30 μ g) a progestin s nízkou androgenní aktivitou. I v přípravcích s velmi nízkou koncentrací hormonů je vždy obsažena minimálně dvojnásobná dávka nutná pro spolehlivé zabránění ovulace.

Kombinovaná estrogen-progestinová perorální antikoncepce se vyskytuje ve 3 variantách. Jednofázový typ se vyznačuje stejným poměrem obou složek ve všech tabletách. Dvoufázový typ má konstantní obsah estrogenu, dávka progestinu je ve druhé polovině tablet více než dvojnásobná. Ve třífázovém typu je dávka estrogenu buď konstantní nebo je vyšší obsah ve druhé třetině tablet, obsah progestinu je ve 2. a 3. třetině postupně zvýšen.

Primárním mechanismem účinku kombinované perorální antikoncepce je blokáda sekrece adenohipofyzárních gonadotropinů, čímž je **zabráněno ovulaci**. Nedochozí ke zrání folikulů ani tvorbě žlutého tělíska. Pomocnými mechanismy je pak zahuštění cervikálního hlenu, atrofie endometria a snížení motility vejcovodů. Spolehlivost kombinované antikoncepce je 98-99,2%, závisí především na pravidelnosti užívání. Po vynechání jedné dávky se snižuje přibližně na 95%.

Kontraceptiva obsahující pouze progestin

Obsahují pouze progestin, není v nich obsažena estrogení složka. Užívají se kontinuálně, není nutná sedmidenní přestávka. Jsou vhodná pro ženy ve vyšším věku, kojící ženy a kdykoli, kdy jsou estrogeny kontraindikovány. Používají se méně z důvodu specifických

nežádoucích účinků: poruchy libida, nauzea, zvracení, zhoršená kvalita orgasmu, zahuštěný vaginální sekret (nutnost použití lubrikace). Jako účinné látky se používají lynestrenol, norethisteron, levonorgestrel. Ovulaci potlačují pouze v 70% případů, v ostatních případech se spoléhá na pomocné mechanismy – zahuštění cervikálního hlenu, atrofie endometria a snížení motility vejcovodů. Jejich spolehlivost je 96-98%.

Postkoitální kontraceptiva

Podávají se až po pohlavním styku. Jsou určena jen pro ojedinělé urgentní stavy (znásilnění, selhání běžné antikoncepce). Dávky hormonů jsou vysoké, proto je vyšší výskyt nežádoucích účinků, především nauzey a zvracení, následná nepravidelnost menstruačního cyklu. Musí se podat do 72 hodin po styku, spolehlivost klesá s uplynutým časem až na 75%. Pokud selhá, může způsobit mimoděložní těhotenství. Obsahovou látkou bývá levonorgestrel samotný či v kombinaci s etinylestradiolem. Mechanismus účinku je založen na zábraně průniku spermií do vejcovodů, po splnutí spermií s vajíčkem pak zabraňují nidaci blastocysty do děložní sliznice.

9.1.5.2. Parenterální kontraceptiva

Jedná se o přípravky depotní. Jsou vhodná pro ženy s nedostatečnou jistotou pravidelného užívání či pro ženy, kterým nevyhovuje perorální forma, mají vysoký výskyt nepříjemných nežádoucích účinků. V některých případech může být snížena dávka hormonů z důvodu obcházení jater a snížení first-pass efektu. V intramuskulárních injekcích, nitroděložním tělísku a podkožních implantátech bývá obsažen pouze progestin (medroxyprogesteron, levonorgestrel). U těchto lékových forem je možná zhoršená kvalita sexuálního života a nepravidelnost menstruačního krvácení podobně jako u čistě progestinové perorální antikoncepce. Další nevýhodou je nemožné nebo komplikované přerušení působení (nutný zákrok lékaře) při výskytu nežádoucích účinků. Moderní metody parenterální antikoncepce jsou pak transdermální náplasti a vaginální kroužky, které již obsahují jak progestin tak estrogen a postrádají nežádoucí účinky typické pro čistě progestinová kontraceptiva. Přerušení terapie je jednoduché. Spolehlivost se pohybuje kolem 98-99%.

9.1.6. Hormonální terapie po menopauze

Menopauza je trvalé vymizení menstruace po dobu nejméně jednoho roku vzniklé vyhasnutím ovariální činnosti. U žen v České republice k ní dochází zhruba ve 49-51 letech. Následující období se nazývá postmenopauza, je charakteristická nízkou koncentrací estrogenů v plazmě. Náhlé snížení koncentrace estrogenů má negativní vliv na ženský

organismus. Akutní fáze deficitu estrogenů vyvolává klimakterický syndrom, jeho příznaky bývají návaly horka, pocení, parestézie, palpitace, bolest kloubů, a může trvat až několik let. Subakutní příznaky vznikají poškozením tkání z nedostatku estrogenů. Jedná se o náchylnost k infekcím, močovou inkontinenci, tvorbu vrásek, depigmentaci,... Chronickými příznaky je pak osteoporóza a s ní spojené zlomeniny (např. závažné zlomeniny krčku femuru) a zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod: ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda.

Hormonální terapie se používá k potlačení výrazných akutních obtíží a k prevenci osteoporózy a kardiovaskulárních chorob. Podávají se estrogeny (estradiol valerát, estriol) zásadně v kombinaci s progestiny (medroxyprogesteron acetát, dydrogesteron, cyproteron acetát, levonorgestrel, norethisteron). Samostatně podávané estrogeny způsobují přerůstání děložní sliznice a vznik endometriálního karcinomu, a proto mohou být samostatně užívány jen ženami s odebranou či intaktní dělohou. Hormonální substituční terapie je podávána většinou kontinuálně, někdy ve schématu 21+7 tablet, kdy dochází k pseudomenstruačnímu krvácení. Mohou se aplikovat jak perorálně, tak transdermálními náplastmi či injekčně.

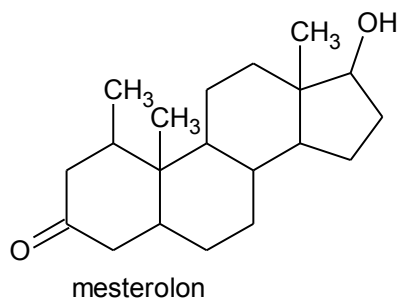
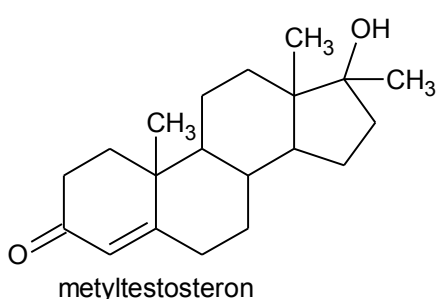
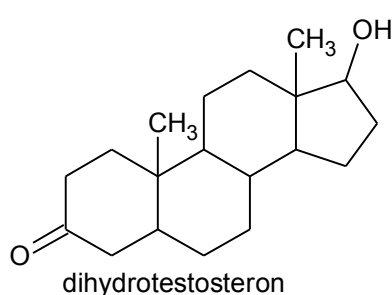
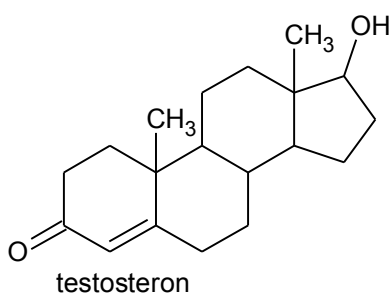
Nežádoucí účinky jsou podobné jako u antikoncepce, může být stimulován růst hormonálně dependentních nádorů, zvyšuje se riziko karcinomu prsu, tromboembolických příhod, cholelithiázy, vyskytuje se nevolnost, zadržování vody a zvětšení prsů.

9.2. Mužské pohlavní hormony

Androgeny jsou produkovány již ve fetálním období, kdy jsou nezbytné pro vývoj mužských pohlavních orgánů u plodu. Ve varlatech existují dva typy buněk spojených s pohlavními funkcemi: Sertoliho buňky zodpovědné za spermatogenezi a Leydigovi buňky, které produkují androgeny, převážně testosteron. Nejdůležitější endogenní androgen je dihydrotestosteron, který vzniká z testosteronu působením 5 α -reduktázy. Testosteron ovlivňuje především činnost varlat, podporuje spermatogenezi. Dihydrotestosteron pak ovlivňuje receptory v ostatních částech těla a má proto zásadní vliv na vývin primárních a sekundárních pohlavních znaků, sexuální touhu, erekci a podporu tvorby svalové hmoty, ale také na ztrátu vlasů a zbytnění prostaty. Maximum produkce androgenů je mezi 20. a 30. rokem života, pak postupně klesá. Mezi 60. a 70. rokem pak dochází k andropauze, která je významně slabší než menopauza u žen, protože produkce hormonů se snižuje jen pozvolna a není náhle zastavena. Snížení koncentrace androgenů má za následek úbytek svalové hmoty, osteoporózu a depresi.

9.2.1. Testosteron a jeho deriváty

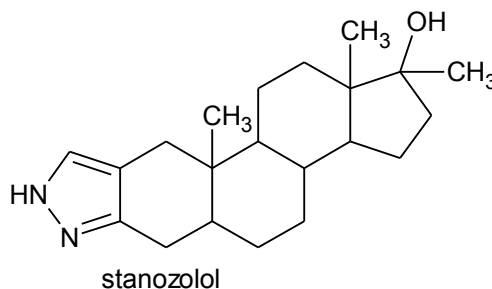
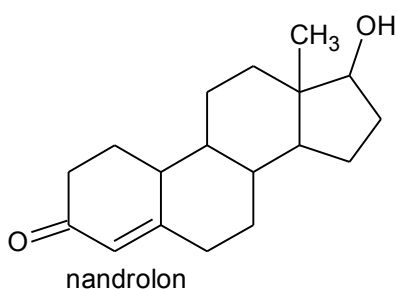
Dihydrotestosteron není terapeuticky využitelný. V praxi se podává transdermálně **testosteron**. V depotních intramuskulárních injekcích se dají aplikovat estery testosteronu (propionát, isobutyrát), undekanoát lze podat jak intramuskulárně tak perorálně. Syntetické androgeny jsou odvozeny od struktury androstanu. Aktivnější formy mají na C¹⁷ hydroxylovou skupinu a na C³ ketonickou. Aktivitu lze dále zvýšit hydrogenací dvojné vazby v kruhu A. Naopak zavedení ethylové skupiny do polohy 17 α mění účinek na gestagenní. Zásah do steroidní struktury způsobuje snížení či úplné vymizení účinku. **Metylt testosteron** má velmi omezený first-pass efekt, proto ho lze podat perorálně, je však hepatotoxický. U **mesterolonu** je hepatotoxicita snížena, bohužel se na něj více uplatňuje first-pass efekt a po perorálním podání se do systémového oběhu dostávají jen 3% podaného množství.



Testosteron a jeho deriváty zvyšují syntézu bílkovin, zadržování solí a vody, zastavují růst uzavřením epifyzárních štěrbin, zvyšují potenci, libido a sexuální aktivitu. Testosteron působí na receptory přímo v semenotvorných kanálcích, v ostatních tkáních působí na receptory dihydrotestosteron. Exogenní podání androgenů způsobuje u mužů útlum spermatogeneze negativní zpětnou vazbou na hormony hypofýzy a atrofii varlat. U žen se projeví virilizace, hirsutismus, alopecie. Androgeny se proto podávají jen pro substituční léčbu při nedostatku endogenních hormonů a k potlačení andropauzy. Androgeny se nesmí podávat mužům s karcinomem prostaty, benigní hyperplazií prostaty a hyperkalcémií.

9.2.2. Anabolické steroidy

Anabolické steroidy jsou odvozené od testosteronu snahou o zvýšení anabolického účinku (proteosyntéza svalové hmoty) a potlačením účinků androgenních. Bohužel se záhy došlo k závěru, že úplné oddělení těchto účinků není možné. Estery anabolických steroidů se podávají intramuskulárně ve formě olejových roztoků. Nandrolon je derivát 19-nortestosteronu, stanozolol je pak derivátem dihydrotestosteronu.



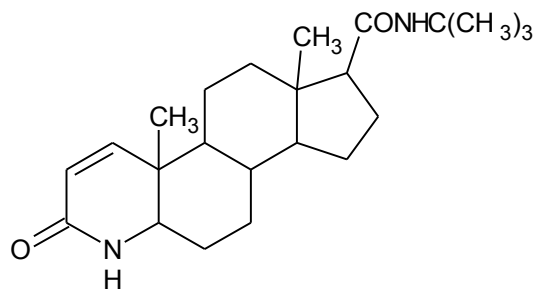
Anabolické steroidy zvyšují proteosyntézu, v širším pojetí to znamená zvýšení retence dusíku, minerálních látek (vápník), vody, nárůst svalové a kostní hmoty. Podporují erythropoézu a hojení ran. U dospívajících uzavírají epifyzární štěrbinu a předčasně ukončují růst, u dospělých pak inhibují spermatogenezi, zmenšují množství ejakulátu. U žen způsobují virilizaci a poruchy menstruačního cyklu. Mohou vyvolat jaterní nádory, hyperplazii či karcinom prostaty. Nesmí se používat u osob s hormonálně dependentními nádory (karcinom prostaty), hypertenzí, diabetem, migrénami a v období růstu. Jsou zneužívány sportovci ve vysokých dávkách, které mohou způsobit sterilitu a mají aterogenní účinky.

9.2.3. Antiandrogeny

Antiandrogeny jsou léčiva, která snižují účinek androgenů.

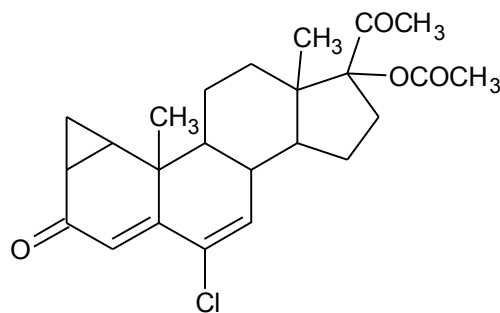
9.2.3.1. Antiandrogeny působící na úrovni syntézy

Tyto látky inhibují 5 α -reduktázu, což je enzym nutný pro přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron. **Finasterid** se používá k léčbě benigní hyperplazie prostaty. Po několikaměsíční léčbě snižuje objem prostaty až o 30%. Vylučuje se ve velké míře spermatem, proto musí pacient používat při pohlavním styku prezervativ. Může způsobit poruchy potence, libida a snížit objem ejakulátu.

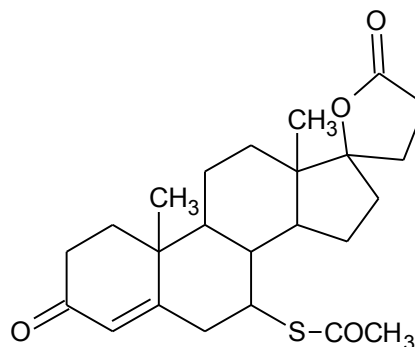


9.2.3.2. Antagonisté androgenních receptorů

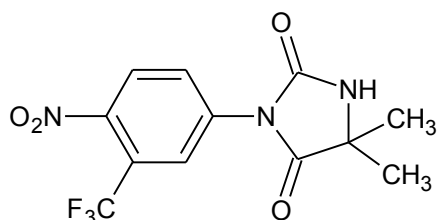
Cyproteron acetát je steroidní antiandrogen odvozený od progesteronu, má progestinovou aktivitu. Jedná se o silný antiandrogen, využívá se k léčbě sexuálních deviantů, karcinomu prostaty nebo při těžším hirsutismu u žen. V nižších dávkách je součástí některých antikoncepčních přípravků působících proti akné. Může vyvolat stavy únavy, snížení výkonnosti, poruchy libida a potence, snížit spermatogenezi, vyvolat dlouhodobou neplodnost u mužů.



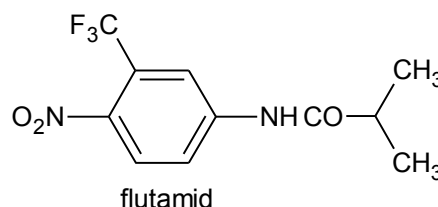
Spirolakton je antagonistou aldosteronových receptorů, používá se jako kalium šetřící diuretikum. Jeho antiandrogenní účinnost je velmi slabá, může se využít k léčbě akné a hirsutismu.



Flutamid, nilutamid a bicalutamid jsou nesteroidní antiandrogeny, které selektivně inhibují vazbu antiandrogenů na receptory v prostatě a používají se k léčbě pokročilých karcinomů prostaty.



nilutamid



flutamid

9.2.4. Medikamentózní antikoncepce u mužů

Pokusy o její vyvinutí nejsou příliš úspěšné. Zkoušené látky mají mnoho nežádoucích účinků (např. anabolické steroidy a jejich hepatotoxicita). Nejnadějnější látkou byl gossypol, což je pigment získaný z bavlníkového oleje. Antispermatozoální aktivita byla dostatečně spolehlivá, v 10% případů dokonce trvalá (nežádoucí účinek). Tato látka však vyvolává závažnou hypokalémii (riziko srdečních arytmií), kterou není možné upravit zvýšeným přívodem draslíku, způsobuje pokles libida, únavu, závratě a ukládá se v srdci, játrech, ledvinách. Gossypol byl vyvinut a zkoušen především v Číně. Další experimenty se týkají měsíčních injekcí esterů testosteronu.

V současnosti jedinou účinnou metodou mužské antikoncepce je chirurgická vazotomie, její hlavní nevýhodou je ireverzibilita.

10. Návykové látky

Psychostimulancia, halucinogeny, delirogeny

10.1. Závislost na psychotropních látkách

Syndrom závislosti je dle mezinárodní klasifikace nemocí definován jako seskupení behaviorálních, kognitivních a fyziologických fenoménů, které se vyvinou po opakovaném užívání psychoaktivní látky. Charakteristickými příznaky jsou silná touha získat látku, obtíže s kontrolou jejího užívání, trvalé užívání, upřednostňování užívání látky před jinými aktivitami a povinnostmi, zvýšená tolerance a somatický odvykací stav.

Droga je omamující prostředek, dráždivý přípravek. Dle světové zdravotnické organizace (WHO) jde o jakoukoli látku, která, je-li vpravena do živého organismu, může pozměnit jednu nebo více jeho funkcí a vyvolat závislost. Od roku 1971 jsou drogy v odbronné terminologii označovány jako omamné a psychotropní látky. Základní vlastnosti drogy jsou psychotropní účinek a schopnost vyvolat závislost. Je nutno poznamenat, že byla prokázána existence závislosti na placebo. Droga vyvolává toleranci, psychickou závislost a některé i závislost fyzickou. **Tolerance** (návyk) znamená snižování účinku návykové látky, což vyvolává nutnost zvyšovat dávky. **Psychická závislost** je vyjádřena nutkavou touhou po opakování příjemných pocitů a prožitků spojených s užitím psychotropní látky. **Fyzická (somatická) závislost** je navozena vynecháním či snížením dávky návykové látky a projevuje se fyzickými symptomy (abstinenční syndrom), kterými může být např. bolest, nevolnost, zvracení, pocení, neostré vidění, únava apod.

Paradigma odměny související se stimulací mozku (Brain Stimulation Reward Paradigm) je teorie vysvětlující podstatu závislosti. Mozek je po podání psychotropní látky stimulován zvýšeným vylučováním neurotransmiterů, což má za následek vznik pocitu uspokojení, odměny a euforie. *Dopamin* je důležitý u všech typů závislostí. Spouští chování nutné pro přežití druhu: přijímání potravypítí, sexuální chování. Tyto akce je pro organismus nutné spojit s pocitem libosti, což pozitivně posiluje vztah k těmto činnostem. Po dosažení uspokojení se dostavuje pocit nasycení a proces je zastaven. Pokud se chemicky zvýší koncentrace dopaminu v synapsi (např. drogou), pocit nasycení se nedostavuje a organismus pociťuje neustálou touhu. Drogu volí spíše lidé s genetickou anomálií, variantní podobou genu pro dopaminový receptor D₂. Přirozeně je dopamin v organismu důležitý pro iniciativu,

spontaneitu a reakce na nové stimuly. *Pohlavní hormony* způsobují, že ženy jsou k účinkům drog citlivější než muži a jejich citlivost se mění v průběhu menstruačního cyklu. *Noradrenalin* způsobuje zrychlení psychomotoriky, uplatňuje se především při závislosti na alkoholu a opioidech. *Serotonin* reguluje impulsivitu a afektivitu. Velikost deficitu serotoninu určuje míru nutkavosti a impulsivity při ztrátě kontroly nad užíváním drogy. *Acetylcholin* je důležitý pro vědomou motorickou činnost a kognitivní funkce. Je spojen se vznikem deliria.

Stimuly, které přináší život bez drogy, nikdy nevedou k tak vydatné syntéze a uvolňování dopaminu, jako to činila droga. Proto pak droga dostává jednoznačně přednost před jinými formami chování vedoucími k odměně.

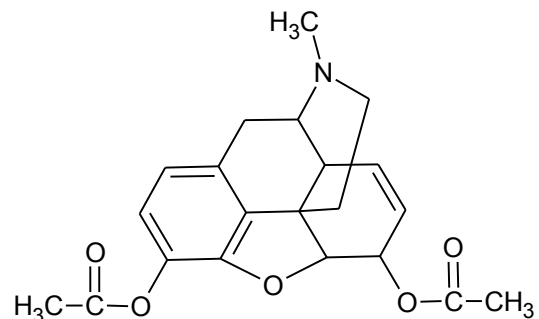
10.2. Tlumivé drogy

Jako tlumivé drogy působí opioidy. Závislost vzniká působením na opioidních μ receptorech. Následkem závislosti na opioidech je snížené vylučování endorfinů: po vysazení pak dochází k mnohem menší stimulaci látkami jak endo- tak exogenního původu a vzniká abstinenční syndrom.

Braun se vyrábí podomácku z léčiv obsahujících kodein. Má sytě hnědou barvu, jeho hlavní složkou je hydrokodon.

Nejnebezpečnější látkou skupiny je **heroin**. Byl vyroben roku 1874 vařením morfinu s bezvodou kyselinou octovou. Původně byl určen k léčbě dýchacích obtíží u pacientů s tuberkulózou a astmatem, využíval se také jako „nenávyková“ náhrada za morfin. Při nitrožilní aplikaci dochází k vyvolání závislosti po 5-7 dávkách. Až 80%

dávky je vyloučeno během 24 hodin. Metabolity lze detekovat v moči i 3 dny po poslední dávce. Vyskytuje se ve dvou formách: white dust, což je bílý prášek podobný hladké mouce vzniklý diacetylací morfinu, a brown sugar, což jsou malé rudohnědé granule vyrobené diacetylací morfinu s přísadami kofeinu a dalších ředících substancí. Předávkování se projevuje netečností až komatem, teplota těla klesá, zorničky jsou zúženy na minimum, dýchání se silně zpomaluje, tepová frekvence je nepravidelná. Rozšíření zorniček značí nedostatek kyslíku, dochází ke smrti udušením. Abstinenční syndrom vzniká za 2-8 hodin po podání dávky. Typickými příznaky jsou noční můry, studený pot, husí kůže, úzkost, zmatenost, pocit ohrožení. Maximum se dostavuje po 48 hodinách, trvá až 1 týden.

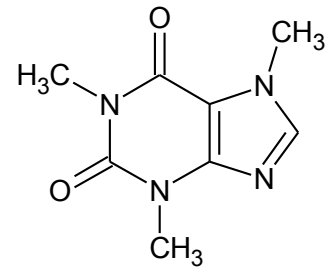


10.3. Stimulační drogy

Na rozdíl od tlumivých drog dodávají energii a snižují únavu. Vysoké dávky či dlouhodobé podávání může vyvolat vnitřní napětí, strach, agresivní chování, insomnií, úzkostné stavy a psychózu. U dlouhodobých uživatelů je patrná změna chování: nekritičnost, zvýšené sebevědomí, přeceňování vlastních schopností. Stimulační drogy nevyvolávají fyzickou závislost, psychická závislost bývá středně intenzivní. Po vysazení nastává únava, ospalost, zvýšené snění, dysforie, deprese. Stimulační drogy nachází své uplatnění při léčbě narkolepsie (stav chorobné únavy provázené náhlými záchvaty spánku) a také při hyperkinetickém syndromu u dětí (paradoxně je dítě příliš unavené a není schopné se delší dobu soustředit). Nesmí se podávat pacientům s depresí a sebevražednými úmysly (nutné poučení příbuzných), se schizofrenií a mánií.

10.3.1. Methylxantiny

Methylxantiny jsou látky vyskytující se v semenech kávovníku, listech čajovníku a od nich odvozené syntetické deriváty. Nejznámější látkou této skupiny je **kofein**, který stimuluje centrální nervový systém, vyvolává nervozitu, snižuje průtok krve mozky, zvyšuje uvolňování reninu, čímž podporuje diurézu, v žaludku podporuje sekreci kyseliny chlorovodíkové, stimuluje



respirační a vazomotorické centrum v prodloužené míše, má pozitivně inotropní vliv na myokard (zvyšuje sílu stahu srdce). Vysoce nebezpečný je u dětí do 6 měsíců věku, kdy jeho poločas eliminace dosahuje až 100 hodin. Vysoké dávky kofeinu by neměli přijímat lidé s tachyarytmií (rychlý puls srdce), palpitacemi („bušení“ srdce), hypertyreózou (zvýšená funkce štítné žlázy), úzkostnými stavy, insomnií, poruchami jater, průjmami, vředy apod. Přerušování pravidelného pití kávy může vyvolat bolesti hlavy, únavu, ospalost, deprese, snížení diurézy, apod. Mezi látky s podobnými účinky patří **theofyllin**, **theobromin**, **aminofylin**, **oxyphylin**.

10.3.2. Budivé aminy

Budivé aminy vykazují silnější účinky na centrální nervový systém než methylxantiny. Způsobují vyplavení noradrenalinu a dalších neurotransmiterů v mozku. Jejich účinek je tedy nepřímý sympatomimetický. Psychická závislost vzniká rychle a dlouho přetrvává. Pacient má silnou touhu po dosažení maximální euforie. Budivé aminy vyvolávají pocit sebedůvěry a

zvýšených psychických schopností. Při vyšších dávkách může dojít ke vzniku sluchových, vizuálních a hmatových halucinací. Časté jsou i pocity paniky, agrese a nutkání k násilnému chování. Po vypršení účinku přichází náhlý náraz nadměrné únavy. Psychóza vyvolaná amfetaminy je často k nerozeznání od pravé schizofrenie.

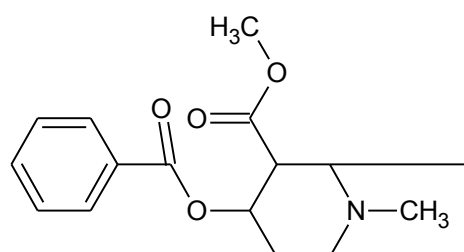
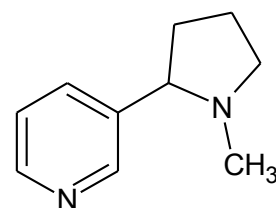
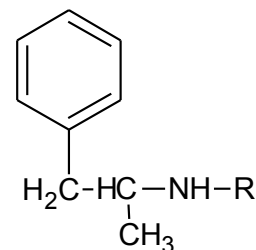
Amfetamin (R = H) uvolňuje katecholaminy ze zásobních vezikul v presynaptických neuronech a blokuje jejich zpětný příjem do nervových zakončení, inhibuje také monoaminoxidázu. Proniká snadno do centrální nervové soustavy, kde vyvolává adrenergní a dopaminergní účinky. Poškozuje neurony, v oblasti paměti a učení nevratně.

Metamfetamin (R = CH₃, = pervitin) je možné vyrobit z efedrinu, proto dochází ke zneužívání léků s touto obsahovou látkou. Nejúčinnější je čistý D-metamfetamin.

Extáze je derivát amfetaminu. U lidí užívajících i jen občas, ale po dobu několika měsíců, dochází k trvalému poškození kognitivních schopností (v kombinaci s marihuanou ještě silněji).

Nikotin se vstřebává kouřením rychleji než po intravenózním podání. Do 6-10 minut se aktivuje dopaminová neurotransmise. Při dlouhodobém kouření dochází ke zvýšenému uvolňování endorfinů, z tohoto důvodu se pozdější fáze závislosti na kouření řadí k opiátovému typu závislosti. Při odvykání trápí kuřáky zácpa, palpitace, zpomalení myšlení, výbavnosti paměti, zhoršení koncentrace, dysforie, podrážděnost, netrpělivost, zvýšená chuť k jídlu a podobně. Odvykání trvá nejméně 8 týdnů.

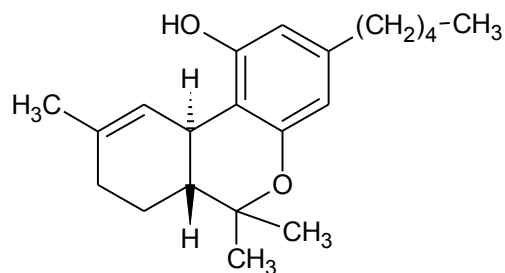
Kokain je přírodní alkaloid obsažený v jihoamerickém keři Erythroxylon koka. U chronických toxikomanů je možno zachytit metabolity v moči až po 5 dnech od poslední dávky. Vyvolává intenzivní euforii a psychomotorickou stimulaci zvýšením koncentrace dopaminu v synapsích. Mezi vážné abstinenční příznaky patří deprese, podrážděnost, úzkost, ztráta schopnosti pociťovat radost.



10.4. Kanabinoidy

Kanabinoidy jsou látky vyskytující se v konopí setém (*Canabis sativa*, var. *Indica*). Marihuana je směs usušených listů a vrchní okvětní části. Hašiš je sekret (pryskyřice) z květů a listů horní části rostliny, obsahuje asi 20% THC. Nejdůležitější obsahové látky jsou

tetrahydrokanabinolové sloučeniny, z nichž neaktivnější je THC (tetrahydrocannabinol = **dronabinol**). Kanabinoidy zvyšují syntézu a uvolňování serotoninu, působí na benzodiazepinové receptory, kde vyvolávají anxiolytický účinek, snižují dopaminové a adrenergní aktivity, působí také anticholinergně, což má za následek poruchy paměti, v nejhorším případě až vývoj demence.



Kanabinoidy působí jak po perorálním podání (nástup po několika hodinách, dlouhodobé působení, tak po kouření (nástup po několika minutách, trvání 3-8h). Po jedné dávce lze detekovat metabolity v moči i po 1-3 dnech, u chronických kuřáků se při testech objeví i po několika týdnech od poslední dávky.

Dlouhodobé užívání způsobuje nemoci dýchacího ústrojí, způsobuje nárůst apatie, snižuje schopnost provádět plánovitou činnost, vyvolává neschopnost soustředit se, oslabuje paměť, kreativní a abstraktní myšlení. U těhotných žen ohrožuje vývoj plodu.

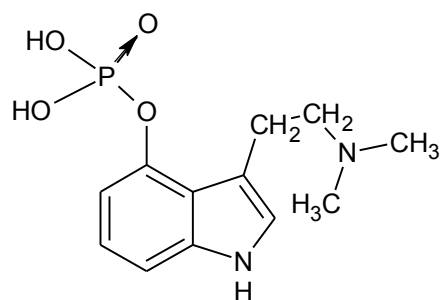
Abstinenční syndrom se projevuje nespavostí, nechutenstvím, nauzeou, průjmem, pocením, třesem, neklidem, depresí. Nebezpečné je rychlé vymizení těchto příznaků po podání heroinu, z tohoto důvodu může být kouření marihuany předstupněm závislosti na tvrdších drogách.

Tetrahydrokanabinolové sloučeniny nejsou jen zneužívány pro své psychoaktivní působení, některé účinky lze využít v moderní medicíně, proto byl článek o Konopí setém zařazen do Evropského lékopisu. Jedná se především o analgetické působení. Některé syntetické deriváty lze využít také jako antiemetika.

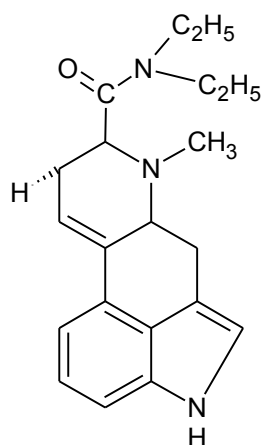
10.5. Halucinogeny a delirogeny

Tyto látky se označují také jako psychodysleptika, psychozomimetika, fantastika. Halucinogeny nepůsobí kvalitativní poruchy vědomí, po jejich podání nenastává amnézie. Delirogeny vyvolávají i kvalitativní změny vědomí – delirium, totální či ostrůvkovitou amnézii. Mezi delirogeny patří fencyklidin, ketamin, meskalin. Aplikace halucinogenů a delirogenů vyvolává psychózy s agresivním a antisociálním jednáním (pokusy o vraždu či sebevraždu), panické reakce, mutagenní účinky (poškození chromosomů). Většinou nevzniká fyzická závislost a abstinenci syndrom, psychická závislost je silná, rychle se rozvíjí tolerance. Po vyloučení drogy z organismu může nastat flashback syndrom, kdy se vrací halucinace a pocity prožité pod vlivem drogy.

Psilocybin je obsažen v houbách Lysohlávkách. Menší počet zkonsumovaných hlaviček způsobuje euforii, smích, hovornost. Vyšší dávky pak vyvolávají účinky podobné LSD. Pro dosažení halucinogenních účinků se konzumuje také *Amanita pantherina* a *Amanita muscaria*.



LSD je diethylamid kyseliny lysergové. Brání

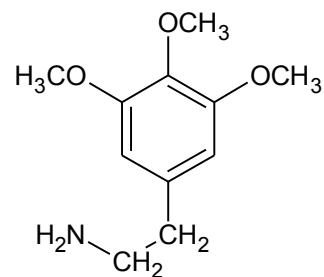


uvolňování serotoninu do

synaptické štěrbiny. Tento mechanismus je společný i pro meskalin a psilocybin, proto mezi těmito látkami existuje zkřížená tolerance. LSD nevyvolává přímo halucinace, ale iluze, kdy uživatel vnímá předměty, které opravdu jsou v okolí, ale chybně je interpretuje. Časté jsou také pocity depersonalizace a změny vnímání času a prostoru (pokusy létat).

Meskalin je látka pocházející z mexických kaktusů (*Lophophora williamsii*). Získává se z dužnatých částí jako rostlinný olej.

Vyvolává iluze a halucinace, které trvají zhruba 5-12 hodin.



POUŽITÁ LITERATURA

1. Hartl J., Palát K.: *Farmaceutická chemie I*, Praha, Karolinum, 1998.
2. Hartl J., Palát K. a kol.: *Farmaceutická chemie II*, Praha, Karolinum, 1999.
3. Hartl J., Doležal M. a kol.: *Farmaceutická chemie III*, Praha, Karolinum, 2001.
4. Hartl J., Palát K. a kol.: *Farmaceutická chemie IV*, Praha, Karolinum, 2000.
5. Lincová D., Farghali H. a kol.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, Praha, Galén, Karolinum, 2002.
6. Martínková J. a kol.: *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, Praha, Grada Publishing, 2007.
7. Melichar B. a kol.: *Chemická léčiva*, Praha, Avicenum, 1987.
8. Suchopár J., Kotlářová M., Végh V., Slíva J. a kol.: *Volně prodejné přípravky v praxi lékárníka a lékaře*, Edukafarm, 2011
9. Švihovec J., Novotná H. a kol.: *Pharmindex Kompendium*, Praha, MediMedia Information, 2001
10. Wikipedia.org