

01. Hypnotiká – sedatíva, anxiolytiká

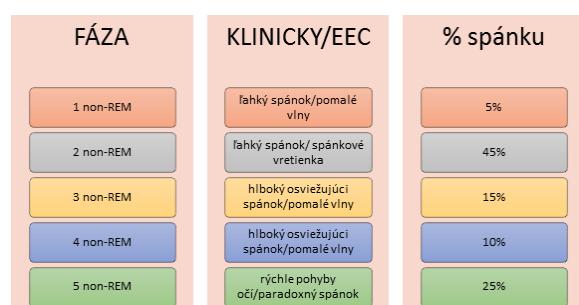
Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Hypnotiká a sedatíva

- v primeraných dávkach navodzujú stav podobný fyziologickému spánku alebo zvyšujú spánkovú pohotovosť = používajú sa na liečbu nespavosti (insomnie)
- účinok je dávkovo závislý:
 - malé dávky - účinok sedatívny a anxiolytický
 - stredné dávky - hypnotický (navodenie spánku)
 - vysoké dávky - narkotický (strata vedomia)
- hypnotiká sú farmaká, navodzujúce spánok
- farmakologicky ide o heterogénne skupinu
- sú indikované pri závažných poruchách spánku typu nespavosti
- pôsobia prostredníctvom GABA-ergného komplexu, tj. benzodiazepín-GABA-chloridový kanál
- novšie hypnotiká nebenzodiazepínového typu majú vyššiu špecifitu a selektivitu účinku
- výber hypnotika závisí od typu poruchy spánku a podávajú sa minimálne účinné dávky
- nežiaduce účinky súvisia s mierou špecifity a selektivity a čiastočne aj s mierou affinity k podtypom GABA receptorov
- závislosť od hypnotík má charakter stredne ľačkej psychickej závislosti. Fyzická závislosť môže vzniknúť po niekoľko mesačnom užívaní, často je spájaná s toleranciou

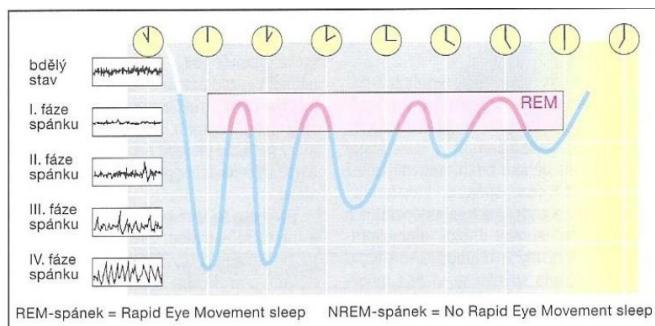
Spánok

- periodicky a fyziologicky sa dostavujúca zmena vedomia vo fáze kľudu, potrebná na zotavenie organizmu
- ochranný generalizovaný útlm CNS a vegetatívnych funkcií
- dlhodobá nemožnosť spánku - reverzibilné psychologické zmeny - napr. paranoidné reakcie
- je súborom 4-6 spánkových cyklov, ktoré majú asi 90 minút, v každom spánkovom cykle rozlišujeme - ortodoxný a paradoxný (REM) spánok:
 - **ortodoxný**
 1. štadium - prechod zo stavu bdenia do driemot, svalový tonus zachovaný, relaxovaná poloha
 2. štadium - driemoty
 3. štadium - povrchový spánok, znížený svalový tonus = obnova fyzických síl
 4. štadium - hlboký spánok, dýchanie spomalenosné, pokles TF = obnova fyz. síl, vylučovanie STH
 - **paradoxný**
 - rombencefalický, REM spánok = obnova činnosti mozgu
 - rýchle pohyby očí (Rapid Eye Movement)
 - úplné vymiznutie svalového tonusu
 - zrýchlenie dýchania, srdcovej činnosti
 - zvýšená aktivita CNS (preto paradoxný)
 - v tomto štádiu sa vyskytujú sny
 - končí prebudením alebo návratom do ortodoxného spánku



Potreba spánku

- dojčatá : 14-20 hodín denne; deti: 10-14 hodín denne
- dospelí: 7-9 hodín denne
- starší: často potrebujú viac času na zaspätie, zobúdzajú sa častejšie počas noci skôr a sú menej schopní zvládnuť zmeny



Insomnia – nespavosť – kvantitatívna porucha

- insomnia je bežným problémom
- až 95% populácie má skúsenosť s ťažkosťami pri zaspávaní počas svojho života
- v priebehu 1 roka postihne 30-40% populácie
- v populácii ľudí nad 65 rokov, až 50% trpí insomniou, ktorá je vo väčšine prípadov chronická
- 37% ľudí trpiacich insomniou sa pokúšajú liečiť sami dostupnými preparátmi a 16% si pomáhajú alkoholom

Typy: s poruchou zaspávania; s poruchou kontinuity spánku – prerušovaný/plytký; so skorým prebúdzaním

Poruchy spánku

- nemožnosť zaspať
- predčasné prebúdzanie sa
- časté prebúdzanie sa počas noci – prerušovaný, plytký spánok
- prechodné/krátkodobé/dlhodobé poruchy

Príčiny porúch spánku: stres počas dňa, depresie, nespavosť v tehotenstve, porucha srdca, plúc, konzumácia kofeínových nápojov v neskorých hodinách, prejedanie sa alebo nadmerné pitie, vysadenie ukľudňujúcich liekov alebo liekov na spanie, nedostatok telesného pohybu počas dňa, s vekom klesajúca potreba spánku, algické stavby, nočné poruchy rytmu srdca, pruritus, hypoglykémia, demencie

Liečba porúch spánku

1. upraviť prostredie pre spánok - svetelné a akustické pomery
2. odstrániť príčinu nespavosti, psychiatrické ochorenia, bolest, dýchacie problémy, kašeľ, hlad, smäd, stres v práci atď.
3. zvoliť vhodné hypnotikum podľa typu nespavosti (liečba max 4-6 týždňov)
4. vziať do úvahy interakcie hypnotika s inými látkami
5. hypnotickú liečbu prerušiť po dosiahnutí pravidelného spánkového režimu pre možnosť vzniku tolerancie a závislosti

Nefarmakologická liečba - spánková hygiena = ísiť do posteľe len ak ste ospalí; vstávať v rovnakú dobu aj cez víkend; denný spánok obmedziť max. na 30-40 min.; čas v posteľi 7-8h; popoludní nepite nápoje s kofeínom, nejest ťažké potraviny; pravidelné cvičenie zlepšuje spánok, nie však tesne pred spaním; chladná miestnosť, tma, ticho; odstrániť rušivé predmety; problémy riešiť cez deň, nie pred spaním

Vývoj hypnotík

- starovek - belladona, valeriana, alkohol
- koniec 19. stor. - bromidy, alkohol, opiáty
- r. 1903 - barbituráty-fenobarbital
- r.1959 - chlórdiazepoxid
- nebarbiturátové hypnotiká - glutetimid, metachalon
- 60. roky – benzodiazepíny - r. 1964- nitrazepam
- 90.roky - nebenzodiazepínové hypnotiká – zopiklón, zolpidem

Požiadavky na ideálne hypnotikum

- **má mať:** rýchlu absorpciu, rýchly nástup účinku, fyziologický spánkový vzorec, optimálnu dou účinku, bez reziduálnych účinkov na nasledujúce ráno
- **nemá:** spôsobovať poruchy pamäti, depresiu dychu, interakciu s alkoholom, toleranciu, fyzickú závislosť

Mechanizmus účinku

- barbituráty a benzodiazepíny zvyšujú inhibičné účinky GABA na GABAA receptore - zvýšený prienik Cl- iónov → hyperpolarizácia → znížená aktivita neurónov
- GABA aktivuje postsynaptické R a zvyšuje tak tok chloridových iónov cez kanál
- GABA R má viac než 3 izoformy pre každú podjednotku (alfa-beta-gama), mnoho možných kombinácií
- môžu vznikať mierne odlišné receptorové subtypy lokalizované v rôznych častiach mozgu, podtypy môžu vysvetlovať rôznu účinnosť BDZ (niektoré prevažne anxiolytiká, iné hypnotiká)
- podtypy obsahujúce alfa 1 podjednotku sprostredkujú sedatívny efekt BDZ, alfa2 a alfa3 anxiolytický účinok, alfa5 amnestický účinok
- BDZ zvyšujú afinitu a účinok GABA na otváranie chloridového kanála
- barbituráty zvyšujú prúd Cl- nezávisle na GABA

Rozdelenie hypnotík

1) barbituráty = 1. generácia hypnotík, dnes obsolétné

- MÚ: rovnaký ako benzodiazepíny (len pri nízkej dávke!!), až na to, že barbituráty majú vlastný barbiturátový receptor na chloridových kanáloch nezávislý od benzodiazepinových a pri vyšej dávke je účinok barbiturátov nezávislý od prítomnosti GABA a priamo otvárajú chloridový kanál - riziko predávkovania, veľmi nebezpečné!
- ich účinok je menej špecifický, čo je vysvetlené tým, že aktivujú viac izoforiem GABA_A kanálov
- taktiež majú väčší nešpecifický centrálny depresívny efekt - preto sa niektoré používajú ako celkové anestetiká (tiopental, metohexital...), ľahšie spôsobujú depresiu dýchania a KVS..."využívané" pri samovraždách liekmi - nemajú antagonistu!
- barbituráty sú významné induktory enzymov CYP 450 - dôležité pri interakciach s inými liekmi, ktorých metabolismus sa týmto urýchli (a účinok zmenší a skráti)
- dnes sa už barbituráty takmer nepoužívajú (**tiopental** ako celkové anestetikum; **fenobarbital** ako antiepileptikum - ale už skôr len vo veterine - najmä vlčiaky)

2) benzodiazepíny = 2. generácia hypnotík

Farmakodynamika - účinky:

- I. **anxiolytický účinok** = zníženie strachu, agresivity, ukľudnenie, liečba akútnych atakov anxiety (úzkosti, strachu, napätia)
 - II. **sedatívny, hypnotický** = sedácia, rýchlejšie zaspávanie, predĺženie spánku, zníženie proporcie REM spánku; liečba porúch spánku a zaspávania - hypnotiká; perioperačná sedácia, úod do celkovej anestézy - sedatíva, CA
 - III. **amnestický** = spôsobujú anterográdnu amnéziu napr. pri nepríjemných diagnostických procedúrach
 - IV. **centrálny myorelačný** = zníženie svalového tonusu, strata motorickej koordinácie; liečba spastických stavov
 - V. **antikonvulzívny** = potlačenie centrálnych motorických kŕčov; liečba epilepsie a status epilepticus
- účinkujú na všetky podtypy benzodiazepínových receptorov
 - oveľa vyšší terapeutický index než barbituráty
 - depresia dychového centra až po extrémne vysokých dávkach
 - riziko vzniku závislosti, ale menšie, než po barbiturátoch
 - neindukujú CYP450

Farmakokinetika = BZDs sa len minimálne líšia farmakodynamikou, viac však farmakokinetikou

- **absorpcia** = lipofilné molekuly – po p.o. podaní sa dobre vstrebávajú
- **distribúcia** = vysoká väzba na plazmatické bielkoviny (90-98%) - rýchla distribúcia do CNS
- **metabolizmus** = oxidácia, demetylácia: tvorba dlhodobo účinných metabolitov (napr. diazepam na oxazepam); glukuronidácia na inaktívne metabolity (priamo napr. lorazepam)
- **eliminácia** = prevažne obličkami (inaktívne metabolity)

Nežiaduce účinky:

- ospalosť (najmä pri dlhodobo účinných látkach), skrátenie REM spánku, zmätenosť, strata koncentrácie, amnézia, poruchy motorickej koordinácie, tremor, ataxia
- **vznik tolerancie a závislosti** - na dosiahnutie rovnakého účinku môže byť potrebné postupné zvyšovanie dávok (tolerancia)- charakter stredne ľahkej psychickej závislosti
- **syndróm z vyniechania** - návrat úzkosti, nespavosť, tras, nechutenstvo, nárast podielu REM spánku (nepríjemné)
- prechádzajú cez placentu a do materského mlieka, majú teratogénny potenciál

Kontraindikácie = precitivelosť, otrava alkoholom a hypnotikami, gravidita, dojčenie, myastenia gravis, sklon k drogovej závislosti

Použitie jednotlivých látok

- **hypnotický účinok** - nitrazepam, midazolam, flunitrazepam
- **anxiolytický účinok** - alprazolam, bromazepam (tento sa používa aj pri febrilných kŕchoch u detí)
- **centrálny myorelačný účinok** - diazepam
- **antikonvulzívny účinok** - klonazepam, diazepam

- **CA** - midazolam
- **špecifický antagonistá** - flumazenil, používa sa na ukončenie účinkov BZD alebo pri ich predávkovaní

Rozdelenie BZD

- **dlhodobo pôsobiace** (24 hod; keď sa budí nad ránom) – **klonazepam** (ANX, ANK), **diazepam** (ANK, ANX), **chlórdiazepoxid** (ANX), **medazepam** (ANX), **flurazepam**
- **stredne dlho pôsobiace** (12-24 hod; keď sa budí v noci) – **alprazolam** (ANX – Xanax, Neurol), **nitrazepam** (HYP), **bromazepam** (ANX - Lexaurin), **oxazepam** (ANX)
- **krátkodobo pôsobiace** (do 12 hod; keď nevie zaspať večer) – **midazolam** (HYP - Dormicum, CA), **triazolam** (HYP), **lorazepam** (HYP, ANK), **temazepam** (HYP), **cinolazepam** (HYP - Gerodorm)

3) nebenzodiazepínové hypnotiká = 3. generácia hypnotik, látky Z

Farmakodynamika = selektívne pôsobia na centrálne BZD receptory - omega 1 a omega 2 obsahujúce alfa 1 podjednotku, majú selektívny hypnotický účinok - priznivejší vplyv na architektúru spánku; používajú sa najmä pre pacientov s poruchami zaspávania

Farmakokinetika = po p.o. podaní sa rýchlo absorbuju (mali by sa užívať nalačno), majú rýchly nástup účinku, s krátkym biolog. polčasom 3h, silná väzba na bielkoviny plazmy; metabolizované v pečeni a vylúčené obličkami

NÚ = málo (nižší výskyt rebound insomnie, hangover efektu, tlmenia dychového centra, minimálne potencujú účinok alkoholu, rýchly nástup účinku 15-45 min, menšie riziko závislosti); častým NÚ je napr. dysgeuzia (horká, kovová pachuť v ústach); málo ovplyvňujú REM spánok

LI = v kombinácii so SSRI môžu zhoršiť depresiu, spôsobiť poruchy koordinácie

- **zolpidem** = imidazopyrimídový derivát (Stilnox, Hypnogen – 10 mg) = najmä pri poruchách zaspávania
- **zopiklón** = cyklopypyrolový derivát (Sonlax – 7,5 mg) = v menšej miere pôsobí aj na alfa 2 podjednotku
- **zaleplón** = na SR neregistrovaný

4) iné liečivá so sedatívnym účinkom

- **centrárne H₁-antihistaminiká (1. generácie)** – **difenhydramín**, **hydroxyzín**, **prometazín** = blokáda H₁ histamínových receptorov v CNS – účinok hypnotický, anticholinergický, antialergický, antiemetický, antivertiginózny; NÚ: spôsobujú ospalosť
- **dexmedetomidín**
 - agonista α₂ R
 - sedatívum v intenzívnej starostlivosti a anesteziológii (intubovaní pacienti, preoperačná sedácia)
 - menej NU v porovnaní s BZD, skracuje čas extubácie, znížuje výskyt delíria, tachykardie, hypotenzie, môže však zvyšovať riziko bradykardie
 - používa sa ako infúzny koncentrát (Dexdor)
- **melatonín a jeho deriváty - agomelatín, ramelteon**
 - melatonín sa tvorí v eifíze v noci (N-acetyl-5-metoxy-tryptamín)
 - produkcia melatonínu s vekom klesá - výskyt spánkových porúch
 - použitie - jet-lag syndrome, nespôsobuje rannú otupenosť
 - krátkodobá insomnia, pomocná liečba schizofrénie, depresie, antioxidačný efekt (civilizačné ochorenia) (Slenyto 1 mg/5 mg)
 - selektívne agonisty MT1 a MT2 R prítomných aj v suprachiasmatickom jadre hypotalamu (centrum kontroly cirkadiánneho rytmu)
 - EMA: 13-týždňová monoterapia u pacientov vo veku viac ako 55 rokov na liečbu 1° insomnie
 - **agomelatín** - indikovaný pre depresívne poruchy, má antidepresívne účinky (zvýšenie NA, DA), agonista na MT1 a MT2 a antagonistá na 5-HT2C, neovplyvňuje REM fázu, bdelosť ani pamäť, účinkuje od prvého týždňa užívania, nevzniká naň závislosť
 - **ramelteon** - indikovaný na liečbu insomnie, NÚ - hyperprolaktinémia, štúdie na hlodavcoch - zvýšené riziko vzniku rakoviny, teratogenita

Anxiolytiká

- antianxiózne látky, antifobiká, malé trankvilizéry sú látky, ktoré znižujú psychické napäťie, úzkosť, strach a fobické stavy (veľké trankvilizéry sú neuroleptiká; trankvilizačný účinok – tlmiaci CNS, avšak bez útlmu vnímania)
- úzkostné poruchy majú rôznu etiologiu: generalizovaná úzkostná porucha; panická porucha; fóbické úzkostné stavy; zmiešaná úzkostno-depresívna porucha; obsendantno-kompulzívna porucha; postraumatická stresová porucha

Strach a úzkosť

a) fyziologický strach – ochrana pred ohrozením

- excitácia, stimulácia pozornosti
- negatívne emócie
- vyzvolanie reakcie typu obrana/útok
- aktivácia autonómneho nervového systému
- sekrecia adrenalínu a kortikosteroidov – stresové hormóny

b) patologický strach a úzkosť

- strach a úzkosť bez objektívnej príčiny
- znižuje kvalitu života
- panická porucha a fobia – strach
- generalizovaná úzkostná porucha – najmä úzkosť

Niekteré ochorenia spojené so strachom

- **generalizovaná úzkostná porucha** = dlhodobý stav spojený s úzkostou bez zjavnej príčiny
- **sociálna úzkostná porucha** = strach a nepohoda z interakcie s inými ľuďmi
- **panická porucha** = náhle záchvaty strachu so somatickými symptómmi potenie, tachykardia, niekedy bolesť na hrudníku, chvenie, pocit dusenia
- **fobia** = silný strach v konkrétnych situáciach – napr. klaustrofória, agorafória, arachnofória...
- **posttraumatická stresová porucha** = úzkosť vyvolaná predchádzajúcou stresujúcou skúsenosťou
- **obsesívno-kompulzívna porucha** = nutkavé rituálne správanie, ktoré si vynucuje neracionálny strach (napríklad zo znečistenia nútia pacienta neustále si umývať ruky)

Až 25% populácie trpí behom života niektorou formou úzkosti.

Prejavy úzkosti: pocit chvenia, tras, bolesti na hrudi, problémy s dychom, búšenie srdca, pocit tepla, chladu, bolesti brucha, bolesti hlavy, nutkanie na močenie, porucha spánku

Symptómy používané pri diferenciálnej diagnóze medzi úzkostou a depresiou

Symptómy	Úzkosť	Depresia
Spánok	Nočné mory	Ranné prebúdzanie
GIT	Poruchy trávenia, meteorizmus	Nechutenstvo
Sexualita muži/ženy	Ejaculatio praecox/pohlavná chladnosť	Strata libida (aj aj)

Za biologickú podstatu stavov úzkostí sa v súčasnosti predpokladá porucha 3 neurotransm. systémov:

1. komplexu GABA- benzodiazepínového receptora

2. serotoninergického systému

3. noradrenergického systému v locus coeruleus

Neurotransmíter	↑ aktivity	↓ aktivity
GABA	Spánok	Úzkosť
5-HT	Spánok, úzkosť	Psychomotorický útlm
NA	Psychomotorický nepokoj, tachykardia, tremor, potenie	Psychomotorický útlm

↑ aktivity GABA pôsobením benzodiazepínov znižuje úzkosť

Farmakoterapia: akútnej fáza (8-12 týždňov); udržovacia fáza (12-18 mesiacov)

Liek prvej voľby - antidepresíva III. generácie (SSRI) - fluoxetín, citalopram, ...

Ciel: fáza liečby, odstrániť psychické i somatické zložky; udržať remisiu, zabrániť relaps

Anxiolytiká = sú liečivá, kt. zmierňujú nadmerné alebo chorobné stavy úzkosti

Spôsob liečby úzkostných porúch: 10% liečených psychiatrami, 30% liečených GP, ostatní sú neliečení alebo samoliečba

Delenie anxiolytík na základe mechanizmu účinku

- antidepresíva – TCA, SSRI, SNRI, RIMA, IMAO, ostatné = imipramín, citalopram, fluoxetín, sertralín
- benzodiazepíny = oxazepam, alprazolam
- parc. agonista 5-HT_{1A} receptorov = buspiron
- antagonisty β-adrenoreceptorov = propranolol, pindolol
- staršie klasické = guaifenezín, hydroxyzín

1. Benzodiazepíny (pozri hypnotiká!)

- **MÚ:** alostericky zosilňujú inhibičný úč. transmiteru GABA na GABA_A receptory
- stimulácia GABA_A receptorov = ↑ prienik Cl⁻ iónov = hyperpolarizácia= znížená aktivita neurónov
- anxiolytický, sedatívny, hypnotický, antikonvulzívny, poškodenie kognitívnych funkcií, nekoordinovaný pohyb
- **indikácie:** úzkostné poruchy s fóbiou; insomnia, hyposomnia; panická porucha; abstinenčné príznaky pri liečbe závislosti od alkoholu; epilepsia, neepileptické záchvaty, febrílne kŕče; malarické kŕče; algické syndrómy (neuralgia trigemini); premedikácia v anesteziológii
- **NÚ:** ospalosť, únava, útlm, zmätenosť, porušená koordinácia pohybov, porucha pamäti, riziko závislosti, prechádza placentou
- **KI:** precitlivenosť na benzodiazepíny; otrava alkoholom a hypnotikami; gravidita; dojčenie; myastenia gravis; sklon k drogovej závislosti
- **alprazolam** (Neurol, Xanax), **oxazepam** (Oxazepam), **tofizopam** (nereg.), **klobazam** (Frisium), **chlórdiazepoxid** (Elenium), **bromazepam** (Lexaurin), **medazepam** (Ansilan), **diazepam** (Diazepam), **klonazepam** (Rivotril - antiepileptikum); antagonist benzodiazepínových receptorov: **flumazenil**

2. Azapiróny = nové anxiolytiká, atypické

- **buspiron** = nebenzodiazepínové anxiolytikum
 - ovplyvňuje serotoninové receptory bez ovplyvnenia GABA receptorov
 - má anxiolytické vlastnosti pri generalizovanej úzkostnej poruche
 - **MÚ:** parciálny agonista serotoninových 5-HT_{1A} receptorov lokalizovaných presynapticky (spojené s Gi-proteínom; stimulácia: ↓ cAMP) = ↓ uvoľňovanie serotoninu
 - firemný názov: SPITOMIN; priem. dávka 15-30 mg
 - **výhody** (voči benzodiazepínom): nemá hypnotický účinok; netlmí psychomotorické funkcie; nevyvolá závislosť (žiadny syndróm z vynechania → nižší potenciál na zneužívanie); nepotencuje účinky alkoholu
 - **nevýhody:** neskôr nástup účinku (2-3 týždne); mierne nižšia účinnosť - nie je účinný pri panickej poruche a silných záchvatoch úzkosti

3. Ostatné anxiolytiká

- deriváty propándiolu = **meprobamát**, **guaifenezín** = slabé anxiolytiká, myorelaxačné účinky
- der. **difenylmetánu** (**hydroxyzín** Atarax, **benaktizín**, **mefenhydramín**) = anxiolytické, parasympatolytické, antihistamínové účinky; skôr potenciuju ostatné anxiolytiká
- **barbituráty** = použitie obmedzené

4. Liečivá z iných skupín používané pri liečbe úzkosti

- **antidepresíva** = látky zo skupiny SSRI (**fluoxetín**, **sertralín**), ale aj kombinovaných inhibítormov 5-HT/NA alebo inhibítory reuptake-u (**venlafaxín**) sú účinné pri: generalizovanej úzkostnej poruche; fóbach; sociálnej úzkostnej poruche; posttraumatickej stresovej poruche
- **niektoré antiepileptiká** (**gabapentin**, **tiagabín**, **valproát**) = účinné pri generalizovanej úzkostnej poruche **atypické antipsychotiká** (**olanzapín**, **risperidón**) = účinné pri generalizovanej úzkostnej poruche a posttraumatickej stresovej poruche majú však viac nežiaducích účinkov, než anxiolytiká
- **betablokátory** (**propranolol**, **metoprolol**) = odstraňujú niektoré fyzické príznaky anxiety súvisiace s aktiváciou sympatiku (tras, búšenie srdca, potenie) – tzv. „off label“ použitie; avšak nemajú vplyv na CNS – neovplyvňujú pocit strachu

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Hypnotiká - sedatíva

0. Látky prírodného pôvodu

a. Rastlinné

- **Valeriana officinalis** – izolované estery nižších kyselín (octová, izovalérová) s terpénovými trojsýtnymi alkoholmi z koreňa = **valtrát, valerenón, bornyl valerát, bornyl izovalerát** (BALDRIPARAN, PERSEN)
- **Humulus lupulus** – pôvodne prisudzovaný sedatívny účinok = **humulón, lupulón**; neskôr sa ukázalo, že sedatívne neúčinkujú uvedené horčiny, ale alkohol: 2-metylbut-3-én-2-ol, ktorý vzniká ich odbúravaním počas skladovania
- **Melissa officinalis** – terpénové silice obsahujú účinné zložky = **citrál, citronelal**; používajú sa v čajových zmesiach alebo vo forme tuhých extraktov (NOVO-PASSIT, BENOSEN)

b. Deriváty serotoninu = L-tryptofán (výživové doplnky TRYPTOSEN, TRYPTOFAN Kompava; tryptofán dekarboxyláciou prechádza na serotonin, tryprofán oxidatívnou hydroxyláciou prechádza na oxitriptán), **oxitriptán** (nereg.); oxitriptán a tryptofán sú biogénne antidepresíva

c. Melatonín a jeho analógy = najnovšimi hypnosedativami s novým mechanizmom účinku sú agonisty hormónu melatonínu, ktorý vzniká v epifíze metoxyláciou a N-acetyláciou serotoninu; produkciu melatonínu denné svetlo znižuje a tma zvyšuje – prostredníctvom melatonínových receptorov vyvoláva spánok = **melatonín** (lieky Rx - CIRCADIN, SLYNETO; výživové doplnky - Walmark MELATONIN, Bio MELATONIN); **ramelteon** (agonista metonínových MT₁ a MT₂ receptorov a selektívny agonista MT₃ receptorov, viaže sa silnejšie na melatonínové MT₁, MT₂ receptory v mozgu – skracuje zaspávanie a predĺžuje spánok; nereg.); **agomelatin** (naftalénový analóg; MÚ rovnaký ako pri ramelteone, je súčasne antagonistom serotoninových 5HT_{2B}, 5-HT_{2C} –receptorov; AGOMELATINE, AGOMED, LAMEGOM, VALDOXAN)

1. Bromidy = predpokladaný mechanizmus účinku: čiastočne vytiesňovanie chloridových iónov z buniek CNS; nebezpečie kumulácie – bromizmus = **brómlaktobionát vápenatý** (využitie aj na alergické reakcie – svrbivé dermatózy)

2. Amidy, ureidy a barbituráty = VŠÚ: účinok zvyšuje rozvetvenie reťazca, halogenácia a prítomnosť =

- a. **amidy** = **valnoktamid, valpromid**
- b. **ureidy** = **karbromal, bromizoval**

c. barbituráty - VŠÚ:

- kyselina barbitúrová a monoalkylderiváty sú neúčinné
- účinné sú 5,5 dialkylderiváty – aktivita sa zvyšuje od dimetyl k dietyl derivátom
- predĺženie alkylu zvyšuje aktivitu – optimum pre celkový súčet 7-8 pre oba substituenty
- rozvetvenie účinok skracuje a prehlbuje
- aktivita sa nemení, ak jeden z alkylov je nahradený fenyloxíli alebo cykloalkylom
- prítomnosť násobnej väzby alebo halogénu účinok skracuje a prehlbuje
- substitúcia polárnymi skupinami pôsobí dysterapeuticky
- N₁-metylácia a zámena kyslíka v polohe 2 za síru účinok skracuje a prehlbuje (skôr posúva k narkotickému)
- substitúcia N v polohe 1 vyššími alkylmi alebo 1,3 disubstitúcia pôsobí dysterapeuticky

MÚ = stabilizáciou bunkových membrán zvyšujú prah excitácie; receptorový mechanizmus účinku – GABA-ergné mechanizmy ako u benzodiazepínov

Fyzikálno-chemické vlastnosti: disociačná konštanta pKa = 7,8; lipofilita

Metabolizmus:

- časť sa vylučuje nezmenená
- časť sa v pečení metabolizuje:
 1. oxidácia na substituentoch v polohe 5
 2. N-metylerviáty → demetylácia
 3. ak sú prítomné násobné väzby na substituentoch v polohe 5 → oxidatívna hydroxylácia
 4. u tiobarbiturátov → desulfurácia
 5. totálna deštrukcia pyridínového kruhu

Vedľajšie účinky: toxicita – nebezpečenstvo zneužitia, vznik návyku, tolerancia

Použitie: intravenózne anestetiká, antiepileptiká, sedatívna zložka analgetických zmesí

fenobarbital (PHENAEMAL tbl, PHENAEMALETIEN tbl, LUMINAL inj; met. na fenyletylmalonamid a na 4-hydroxyderívát), **tioental sodný** (nevynutná premedikácia silným analgetikom; met. oxidatívne odbúravanie na oboch alkylsubstituentoch), **allobarbital**, **butobarbital**, **pentobarbital**, **metohexital**

- 3. 2,6-dioxopiperidíny – glutarimidy** = **talidomid** (S-(-) izomér je metabolizovaný na N-ftaryl-L-glutámovú kyselinu, ktorá je embryotoxická: má imunomodulačné účinky - THALIDOMIDE), **glutetimid** (nereg.), **lenalidomid** (LENALIDOMIDE, REVLIMID; odvodený od talidomidu, účinkuje imunomodulačne a cytotoxicky, slabo antiflogisticky, výrazne blokuje tvorbu cytokínov, hlavne TNF- α , IL-6)

- 4. Benzodiazepíny a ich antidotá** = anxiolytiká, hypnosedatívna, antikonvulzívna, myorelaxanciá

VŠÚ:

- pre hypnotický účinok je potrebné zachovať benzodiazepínový cyklus, karbonylovú skupinu v polohe 2, násobné väzby medzi 4 a 5, jej posun na 3,4 znižuje aktivitu
- náhrada benzodiazepínu za heterocyklické diazepíny (benzénu za heteroaromát) znižuje aktivitu
- potrebný elektronegatívny substituent v polohe 7 (čím vyššia elektroneg., tým vyššia aktivita)
- substitúcie v polohe 6,8,9 pôsobia dysterapeuticky
- zámena chlóru v diazepíne za nitroskupinu znižuje anxiolytický a zvyšuje hypnotický účinok
- substitúcia na N₁ krátkymi alkylmi posúva účinok k anxiolytickému
- odstránenie metylu z N₁ aktivitu zvýrazňuje (nitrazepam)
- zacyklenie N₁ a C₂ do dusíkatého heterocyklu zvyšuje aktivitu
- substitúcia v polohe 3 znižuje účinok, -OH skupina zvyšuje účinok ale urýchli aj vylučovanie
- u nitrodiazepínov halogén v o-polohe na C₅ (možné aj di-ortho): F – zvyšuje hypnotickú aktivitu (flunitrazepam); Cl – zvyšuje antikonvulzívny účinok (klonazepam)
- para substitúcia výrazne znižuje účinok
- u diazepamu F v o-polohe fenylu na C₅ zvyšuje hypnotickú aktivitu (fludiazepam), súčasná obmena na N₁ – aktivitu ešte zvyšuje (flurazepam)
- u oxazepamu – len N₁ a na C₅ fenyl v o-polohe disubstitúcia zvyšuje hypnotický účinok (lometazepam, cinolazepam)

MÚ: pôsobia GABA-ergným mechanizmom, klúčovú úlohu zohráva kyselina γ -aminomaslová (GABA), ktorá ako neuromediátor inhibuje prakticky všetky funkcie CNS; predpokladá sa ich väzba na špecifické benzodiazepínové receptory, ktoré tvoria funkčnú podjednotku GABA A receptoru ako časti chloridového kanála; blokovaním receptoru otvorením chloridových kanálov bunkových membrán v CNS sa zosiluje vtok ich iónov do nervových buniek - vzniká hyperpolarizácia a znižuje sa excitabilita buniek a vyvoláva ich útlm

Podľa dĺžky pôsobenia sa delia na:

- a) krátkodobo pôsobiace (do 6 hodín) = midazolam, triazolam
- b) stredne dlho pôsobiace = flunitrazepam, cinolazepam
- c) dlhodobo pôsobiace (možnosť kumulácie) = nitrazepam, flurazepam
 - a. **hetrazepíny** = dusíkaté - hypnotiká a anxiolytiká; kyslíkaté – anxiolytiká
 - b. **triazolobenzodiazepíny** = etizolam, brotizolam
 - c. **imidazobenzodiazepíny** = midazolam (DORMICUM, MIDAZOLAM), klimazolam, loprazolam
 - d. **nitrodiazepíny** = nitrazepam (nereg.), flunitrazepam (nereg.)
 - e. ďalšie = flurazepam (nereg.), triazolam (nereg.), cinolazepam (GERODORM)
 - f. **antidotá benzodiazepínov** = flumazenil (FLUMAZENIL; blokuje centrálny efekt liečiv, ktoré účinkujú prostredníctvom benzodiazepínových receptorov; je kompetitívny antagonist hypnotického účinkujúciach benzodiazepínov)

- 5. Hypnotiká iných štruktúr**

- a. anxiolytiká = meprobamát, guafenezín
- b. antialergiká = meklozin, difenhydramín
- c. **hypnotiká III. generácie** = selektívne pôsobia na podtyp 1 benzodiazepínových receptorov ako agonisty - menší sklon k vzniku závislosti = **zolpidem** (ZOLPIDEM, ZOLPINOX, STILNOX, SANVAL, HYPNOGEN, odvodený od imidazopyridínu; met. na hydroxymetylzolpidem a karboxyzlúčeniny),

zopiklón (ZOPICLON, SONLAX, ZOPITIN, cyklopropyllové hypnotikum; met. na demetylzopiklón, zopiklón-N-oxid, hydrolyzovaný), **zaleplón** (nereg.), **dexmedetomidín** (DEXDOR – ako sedatívum; agonista alfa-2-receptorov, sedatívum s analgetickým a anxiolytickým účinkom)

Anxiolytiká

1. Deriváty propándiolu = **meprobamát**, **guajfenezín** (GUAJACURAN; aj expektorans a centrálnie myorelaxans)

2. Deriváty benzodiazepínu

VŠÚ

- pre zachovanie účinku je nevyhnutný fenyl na C5 s výnimkou substitúcie 2-pyridylom (bromazepam) a elektronegatívna substitúcia na C7 (Cl, Br)
- pre optimálny účinok fenyl na C5 nesubst., možná len orto-substitúcia halogénom (Cl, F), ktorá zvyšuje hypnotický účinok
- rôznu modifikáciu poskytuje benzodiazepínový kruh, ale dôležitá je dvojité väzby medzi C4 a C5
- aktívne sú nielen 1,4-benzodiazepíny, ale aj zlúčeniny odvodené od 1,5-benzodiazepínov alebo 2,3-benzodiazepínov, aromatický kruh môže byť nahradený heterocyklom, napr. tiofénom (klotiazepam)
- napojením dusíkatých heterocyklov do polohy 1,2 vznikajú hetrazepíny hlavne s hypnotickou aktivitou (midazolam); naproti tomu uzavretie poloh 4 a 5 do 1,3-oxazolového (al. oxazínového) kruhu vznikajú hlavne hetrazepíny s anxiolytickým účinokom (oxazolam)

a. **1,4-benzodiazepíny** = **chlórdiazepoxid** (ELENIUM; postupne met. na demetylmetabolit, demoxepam, nordazepam a oxazepam), **diazepam** (DIAZEPAM, APAURIN; postupne metabolizovaný na nordazepam, oxazepam a na temazepam), **prazepam**, **oxazepam** (OXAZEPAM; met. oxidatívnu hydroxyláciou, O-glukuronidáciou a oxidatívnym otvorením diazepínového kruhu), **cinolazepam** (GERODORM; met. O-glukuronidáciou), **temazepam**, **lorazepam**, **medazepam** (ANSILAN; met. na normedazepam, nordazepam, oxazepam), **bromazepam** (LEXAURIN; met. otvorením benzodiazepínového kruhu a oxidatívnu hydroxyláciou), **klorazepát didraselný**, **alprazolam** (FRONTIN, HELEX, XANAX; met. na p-OH-alprazolam a α -OH-alprazolam), **nordazepam**, **etyl-loflazepát**, **klotiazepam**

b. **1,5-benzodiazepíny** = **klobazam** (FRISIUM; met. na norklobazam a 4-OH-klobazam)

c. **2,3-benzodiazepíny** = **tofisopam** (GRANDAXIN; met. na hydroxymetabolity)

d. **hetrazepíny** =

3. Anxiolytiká iných štruktúr

a. **hypnotiká** = febarbamát, differbamát

b. **spazmolytiká** = benaktyzín

c. **antihistaminiká** – **benzhydrylétery** = **mefenhydrinát**

d. **anxiolytiká** = **kaptodiam**, **hydroxyzín** (ATARAX; metabolizovaný na cetirizín – antihistamínový účinok)

e. **azapiróny** = **buspirón** (SPITOMIN)

f. **imidazopyridíny** = **alpidem**

Prirodne liecivou pouzivanou na navodenie spánku (radix, flos, folium, folium cum flore); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

(Úvod pre otázku 01. a 03.)

Na navodení spánku sa môžu podieľať svojim **sedatívnym a anxiolytickým** účinkom:

1. **niektoré flavonoidy** = pozitívna alostérická modulácia GABA_A receptora (**anxiolyticky** – napr. apigenín, chryzín, wogonín a **sedatívne** – napr. hesperidín, linarín); salvigenín, hispidulín účinkujú sedatívne len v nízkych koncentráciach GABA (pozitívna modulácia), pri jej vysokých koncentráciách sú to negatívne modulátory GABA_A receptora
2. **lignány** (polárne extrakty koreňa valeriány) = **anxiolyticky** – agonistický účinok 8-hydroxypinorezinolu na 5HT_{1A} receptory; **sedatívne** – čiastočný agonistický účinok na adenozínovom A₁ receptore (iný lignán)
3. **zložky silíc** = **sedatívne** – mnohé monoterpény (borneol, mentol, verbenol, pinokarveol, ...), účinné aj po inhalácii (sú lipofilné a prechádzajú cez HEB) - pozitívna alostérická modulácia GABA_A receptora
4. **iridoidy** = **sedatívne** – najmä izovaltrát a jemu podobné štruktúry, ktoré sú prítomné v lipofilnom extrakte koreňa valeriány (inverzné agonisty A₁ receptorov)
5. **seskviterpény** = **anxiolyticky** – kyselina valerénová, ale nie jej deriváty (agonisticky na GABA_A mimo benzodiazepínového miesta); sedatívne (agonistická reakcia s 5HT_{5A})
6. **humulóny** = **sedatívne** – zložky kvetu chmeľu nie sú úplne identifikované – vodnometanolový extrakt (agonisty MT₁)
7. **alkaloidy pavínového typu** = ako najpravdepodobnejší mechanizmus **sedatívneho** účinku extraktu vŕate slincovky, sa predpokladá agonistická interakcia **alkaloidov pavínového typu** s 5-HT_{5A} receptorom, prípadne aj agonizmus zatiaľ neznámej zložky extraktu na benzodiazepínovom väzbom mieste GABA_A receptora.

Účinné zložky extraktu vŕate mučenky alebo extraktu vŕate ovsy, ktoré ovplyvňujú GABA receptory nie sú jednoznačne identifikované, uvažuje sa o **flavonoidných C-glykozidoch**.

1. Valerianae radix = koreň valeriány

Valeriana officinalis = valeriána lekárska

Valerianaceae

WEU: na zmiernenie porúch spánku a slabšieho nervového napäťa

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- **iridoidy** = esterové deriváty = valepotriáty (valtrát, acevaltrát, izovaltrát); všetky sú značne nestabilné a ich obsah v čerstvej rastline a droge postupne klesá za vzniku polymerizačných produktov, ako aj minimálneho množstva baldrinalov alebo kyseliny valerovej a kyseliny izovalerovej
- **silica** = monoterpény (bornylacetát, bornylizovalerát), seskviterpény (valeranón, valeranol), jednoduché alifatické kyseliny (valerová, izovalerová)
- **seskviterpény** = kyselina valerénová
- **lignány** = 8-hydroxypinorezinol
- **flavonoidy** = hesperidín, linarín

2. Lavandulae flos = kvet levandule

Lavandula angustifolia = levanduľa úzkolistá

Lamiaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na zmiernenie slabších príznakov vyčerpania;

na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **silica:** limonén, 1,8-cineol, 3-oktanón, gáfor, linalol
- fenolické kyseliny: rozmarínová, kávová, ferulová
- kumaríny: umbeliferón, herniarín
- **amid derivátov kyseliny škoricovej:** N¹,N⁵,N¹⁰-tri-p-kumaroylspermidín

3. *Lupuli flos* = kvet chmeľu [samičie súkvetie]

Humulus lupulus = chmeľ obyčajný

Cannabaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- **floroglucinoly:** humulónový typ (alfa-kyseliny = humulón, kohumulón, prehumulón), lupulónový typ (beta-kyseliny = lupulón, kolupulón, prelupulón)
- **silica:** β-myrcén (monoterpéni), beta-karyofylén a humulén (seskviterpéni)
- **flavonoidy:** prenylované flavanóny (estrogénne, zasahujú do endokrinného systému)
- **chlakóny:** xantohumol; polysacharidy

4. *Melissae folium* = list medovky

Melissa officinalis = medovka lekárska

Lamiaceae

TU: pri žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním; na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- deriváty kyseliny škoricovej: kyselina rozmarínová, chlorogénová
- **silica:** monoterpéni (citronelal, citrál - geraniál)
- **flavonoidy:** kvercetín, kempferol, luteolín, apigenín
- **triterpéni:** kyselina oleánolová, ursolová

5. *Crataegi folium cum flore* = list hlohu s kvetom

Crataegus monogyna = hloh jednosemenný

Crataegus pentagyna = hloh päťsemenný

Crataegus nigra = hloh čierny

Crataegus azarolus = hloh stredomorský

Crataegus laevigata = hloh obyčajný

Rosaceae

Rosaceae

TU: na zmiernenie príznakov prechodných srdcových ťažkostí (napr. búšenie, pocit zvýšeného tlkotu srdca dôsledkom strachu) po vylúčení závažného ochorenia; na zmiernenie príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- **flavonoidy:** kvety - O-glykozidy kvercetínu (hyperozid, crataegid), listy - C-glykozidy apigenínu (vitexín, izovitexín) a luteolínu (orientín)
- triesloviny: proantokyanidíny
- triterpéni: kyselina oleánolová, ursolová, kategolová (maslinová)
- fenolické kyseliny: sinapová, ferulová
- **amid derivátov kyseliny škoricovej:** N¹,N⁵,N¹⁰-tri-p-kumaroylspermidín

02. Antidepresíva

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Depresia – psychická porucha, pri ktorej dominuje porucha nálady. Táto chorobne smutná nálada ovplyvňuje všetky ostatné psychické funkcie, predovšetkým myšenie, konanie, ale i telesnú aktivitu

- vyskytuje sa u 5-12% populácie, z toho 5-15% končí samovraždou
- častá afektívna porucha, postihujúca najmä náladu
- môže byť mierna, ale aj veľmi závažná s psychotickými symptómami
- komplexné závažné ochorenie
- pacienti s depresiou častejšie zomierajú na iné ochorenia – KVS, nádorové, ...

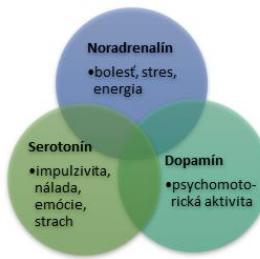
Symptómy depresie:

• emočné

- smutná nálada, apatia, pesimizmus
- nízke sebavedomie, pocit viny, škaredosti
- pocity menej cennosti, anhedónia (strata schopnosti vnímať radosť)
- strata motivácie, nerozhodnosť
- niekedy suicídalne myšlienky

• biologické

- spomalenie myšenia a zníženie aktivity
- strata libida
- poruchy spánku (insomnia alebo hypersomnia), nechutenstvo, strata hmotnosti
- psychosomatické prejavy (búšenie srdca, hypertenze, migrény....)



Typy depresie:

• unipolárna (len smutná nálada) (najčastejšia)

- reaktívna depresia (vyvolaná stresujúcim životnými udalosťami) (75%)
- endogénna depresia (nesúvisí s vonkajšími udalosťami) (25 %)

• dystímia

- ľahká depresívna porucha chronickej povahy (dlhodobejšia ako veľká depresívna porucha) - nízke sebavedomie, strach z neúspechu, znížené sústredenie a prežívanie radostí, pocit osamelosti, ...
- často môže prejsť v epizódy závažnejšej depresívnej poruchy

• veľká depresívna porucha

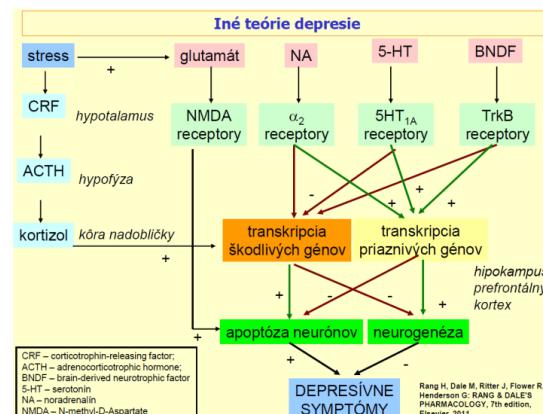
- **melancholická depresia** - výrazná strata nálady, strata hmotnosti, psychomotorická retardácia, nadmerná vina
- **atypická depresia** (najčastejší typ) - pacient schopný zlepšenia nálady na pozitívny stimul, zvýšený apetít a z toho zvýšená telesná hmotnosť, hypersomnia
- **katatonická depresia** - zriedkavá a ťažká forma, pacient stuporózny (tichý, meravý, tupý), prejavuje sa katatóniou - úplná meravosť alebo bezúčelné bizarné pohyby
- **popôrodná depresia** - vyskytuje sa u žien (zriedkavejšie u mužov) typicky niekoľko týždňov po narodení dieťaťa a môže trvať mesiace až rok
- **sezónna afektívna porucha** - prejavuje sa len v jesennom a zimnom období a s príchodom jari ustupuje

• bipolárna afektívna porucha (depresia sa strieda s mániou) (menej častá)

- prejavuje sa výskytom depresívnej (melancholickej) fázy, ktorá je po istom čase vystriedaná fázou manickou (hypomanickou)
- miera závažnosti, výskyt a pravidlosť kolísania nálady je u každého pacienta iná
- menej častý syndróm než unipolárne ochorenia (depresia alebo mánia)
- **depresívna epizóda** sa prejavuje typickými symptómami pláčivej nálady, pesimizmu, psychomotorickou retardáciou, poruchami spánku v závažných prípadoch dokonca stav podobný schizoafektívny psychózam
- **manická epizóda** - euforická nálada, nadmerne veselá, optimistická, nadšenie (neprimerané okolnostiam), pacientov afekt sa zafarbuje takmer nespútateľnou energiou, ľahko sa podráždia (agitovateľnosť), sú netrpezliví, prchkí až agresívny, nadmerne sebavedomí - podstupovanie rizík v správaní, nadmerný apetít, niekedy aj sexuálny

Patofiziológia depresie:

- **monoamínová teória depresie**
 - hypotéza: depresia spôsobená funčným nedostatkom monoamínových neurotransmitterov, najmä **noradrenalínu a serotoninu**
 - možné narušenie monoamínovej transmisie v hypotalame pri depresii
 - liečivá, ktoré stimulujú monoamínovú transmisiu zvyčajne zlepšujú náladu pri depresii, kym liečivá, ktoré ju inhibujú, môžu spôsobiť depresiu (**rezerpín**)
 - protiargumenty: kokaín zvyšuje monoamínovú transmisiu ale nezlepšuje depresiu; niektoré účinné antidepresíva nezvyšujú monoamínovú transmisiu; funkčné štúdie monoaminergných dráh v mozgu ani postmortem analýza počtu a zmien patričných receptorov v mozgovom tkanive neboli preukázané
- ďalší názor je, že depresia je spojená so **stratou neurónov v hipokampe** a prefrontálnom kortexe, a že antidepresívne terapie rôzneho druhu účinkujú tak, že inhibujú alebo dokážu zvrátiť túto stratu stimuláciu neurogenézy. Tento prekvapujúci názor je podporený viacerými dôkazmi:
 - zobrazovacie metódy ukázali zmenšenie hipokampu a prefrontálneho kortexu u depresívnych pacientov, so stratou neurónov a glie
 - funkčné zobrazovanie ukázalo v tejto oblasti zníženú neuronálnu aktivitu
- u zvierat je možné rovnaký efekt vyvolať **chronickým stresom alebo podávaním glukokortikoidov**, čo napodobňuje zvýšenú sekreciu kortizolu pri ľudskej depresii.
 - nadmerná produkcia glukokortikoidov u ľudí (Cushingov syndróm) často spôsobuje depresiu
 - u pokusných zvierat antidepresíva alebo iná liečba (elektrokonvulzívna terapia) zvyšuje neurogenézu v týchto oblastiach, a ako u ľudí, obnovuje funkčnú aktivitu. Ak sa zabráni hipokampálnej neurogenéze, antidepresíva nemajú u potkanov očakávané účinky.
 - 5-HT a noradrenalin, ktorého účinky sú zvýraznené mnohými antidepresívmi, podporujú neurogenézu zrejme cez aktiváciu 5-HT_{1A} receptorov a₂ adrenoceptorov. Tieto účinky môžu byť sprostredkované BDNF.
 - cvičenie tiež stimuluje neurogenézu u pokusných zvierat a je u niektorých pacientov účinnej pri miernych alebo stredne závažných depresiách.
 - je treba zdôrazniť, že tieto hypotézy zdôake nie sú plne dokázané, ale ako ukazuje diagram, stav poznania v oblasti výskumu depresie sa od formulácie monoamínovej hypotézy výrazne posunul, a naznačuje to, že možno očakávať objavenie nových cieľov pre ďalšiu generáciu antidepresívnych liečív.



Terapia depresie: komplexná

1. biologická liečba = farmakoterapia, fototerapia (jasným svetlom), spánková depríacia
2. psychoterapia
3. psychosociálna rehabilitácia a reeduкаcia

Nefarmakologická liečba depresie

Nástup účinku antidepresív je pomalý (niekoľko týždňov). Niekedy je nutné konáť rýchlo (riziko samovraždy). Niektorí pacienti neodpovedajú dostatočne na farmakologickú liečbu.

Elektrokonvulzívna terapia

- mozog je stimulovaný elektrickým prúdom
- procedúra je krátka a robí sa v súčasnosti: v celkovej anestéze (napr. **tioental**); s periférnymi myorelaxanciami (**sukcinylcholín**) na zabránenie vzniku poranení v dôsledku kŕčov
- relatívne vysoká účinnosť redukcie depresívnych symptómov (60-80%)
- môžu vznikať dočasné poruchy pamäte (niekoľko dní až týždňov)

Psychoterapia - ako doplnková alebo hlavná liečba (u menej závažných depresií)

Antidepresíva - klasifikácia podľa: chemického hľadiska, z farmakologického hľadiska, podľa doby ich vzniku (I.-IV. generácia)

Delenie podľa MÚ:

1. Inhibitóry vychytávania monoamínov

a) SNRI = neselektívne inhibitóry vychytávania monoamínov

a. tricyklické antidepresíva = **imipramín, desipramín, amitriptylín, nortriptilín, dosulepín, doxepín**

Mechanizmus účinku:

- blokáda vychytávania noradrenálínu a serotoninu nervovým zakončením = kompetícia o neuroprenášače
- syntéza, skladovanie a uvoľňovanie amínov nie je priamo ovplyvnené
- naviac môžu blokovať a, M, H1 receptory (nežiaduce účinky)
- antidepresívne pôsobenie dané adaptívnymi zmenami v CNS
- terapia neuropatickej bolesti

Účinky:

- **zlepšenie depresívnej nálady** (nástup účinku je až niekoľko týždňov, 2-3)
- u zdravých jedincov ospalosť, letargia, anxiózne stavy, ...
- **normálny stav:** uvoľňovanie mediátorov v synaptickej štrbinе (5-HT, NA, D) a ich účinky na postsynaptických receptoroch
- **patologický stav:** znížené množstvo neuromediátorov a ich deficit na receptoroch
- **stav po akútnom podávaní antidepresív (TCA, SSRI):** zvýšenie množstva neuromediátorov v synaptickej štrbinе
- **stav po chronickom podávaní antidepresív:** normalizácia denzity a senzitivity post- i presynaptických receptorov

Farmakokinetika:

- dobre sa vstrebávajú z GIT, väčšina z nich sa silne viaže na plazmatické albumíny a neskôr na tkanivové proteíny – veľký distribučný objem a pomalá eliminácia
- metabolizmus v pečeni – N-demetylácia alebo hydroxylácia

Nežiaduce účinky:

- až 50% výskyt intoxikácií po TCA
- útlm (antihistamínové účinky), zmätenosť, motorická nekoordinovanosť (časom zvyčajne miznú)
- sucho v ústach, rozmazané videnie, zápcha, retencia moča (antimuskarínový účinok)
- ortostatická hypotenzia (alfa-sympatolytické účinky)
- predĺženie QT intervalu, dysrhythmie – akútne predávkovanie
- suicídialné myšlenky, zvýšenie hmotnosti

Interakcie s inými liečivami:

- alkohol – potenciácia, možná depresia dýchania a smrť
- nemali by sa kombinovať s MAO inhibítormi
- **imipramín** = najstaršie TCA, má komplexné pôsobenie, prvé znaky zlepšenia už po týždni – zlepšenie nálady, dlhodobejšia terapia – trvalejšie ovplyvnenie psychiky pacienta; vyššie dávky – sedatívny účinok a tlmenie vnímania bolesti (tlmenie neuropatickej bolesti)
- **klomipramín** = najviac na reuptake 5-HT
- **amitriptylín** = u pacientov s nespavosťou a psychickým nepokojom
- **dosulepín** = najčastejšie užívaný (mierne alagetický účinok), pri všetkých typoch depresií a anxiety

b. novšie: venlafaxín, duloxetín, milnacipran

Mechanizmus účinku:

- blokáda vychytávania noradrenálínu a serotoninu do nervového zakončenia
- menej NÚ, lebo ↓ afinita voči iným receptorovým systémom
- 5x silnejšie inhibujú SERT ako NET

Účinky: zlepšenie depresívnej nálady (trvá niekoľko týždňov), rýchlejší nástup účinku, menej výrazné anticholinergické účinky; **Nežiaduce účinky:** nauzea, hnačka, nespavosť

- **venlafaxín** = selektívnejší voči 5-HT ako voči NA (ale menej než SSRI), vo vyšších dávkach blokuje aj DAT; neblokuje alfa, M a H1 receptory; účinný aj ako anxiolytikum (generalizovaná úzkostná porucha, sociálna fobia, panická porucha);

NÚ = tras, sexuálna dysfunkcia, po vysadení návratová reakcia

b) SSRI = selektívne inhibítory vychytávania serotoninu = **fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, citalopram, escitalopram**

Mechanizmus účinku: selektívne blokujú vychytávanie serotoninu do nervového zakončenia

- zvýšená koncentrácia 5-HT vedie k stimulácii autoinhibičných presynaptických 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B/1D} receptorov a následne hladina serotoninu v synapse klesá na pôvodnú úroveň
- postupne však dochádza k downregulácii a desenzitizácii týchto inhibičných autoreceptorov a serotoninového transportéra, čo vedie k zvýšenému uvoľneniu 5-HT, a downregulácii postsynaptických 5-HT₂ receptorov
- existujú dôkazy o neurogenéze z progenitorových buniek v oblasti hipokampu

Účinky:

- majú minimálne antimuskarínové a antihistamínové účinky, nezvyšujú hmotnosť
- najčastejšie predpisované antidepresíva
- bezpečnejšie pri predávkovaní, než tricyklické antidepresíva

Nežiaduce účinky

- vo vzťahu k serotoninovej transmisii (5-HT₂, 5-HT₃) – t.j. nauzea, tremor, nauzea, vomitus, únava, bolesti brucha, hnačky, znížený apetít, anorexia, strata libida, sexuálna dysfunkcia, insomnia
- u detí bolo popísané zvýšené riziko suicídálnych myšlienok !

Interakcie

- v kombinácii s MAO inhibítormi môžu spôsobiť **serotoninový syndróm** – tremor, hypertermia, hypertenzia, kardiovaskulárny kolaps (zlyhanie KVS) a smrť
- **fluoxetín** = na liečbu depresií rôznej etiológie, aj na terapiu OCD a mentálnej bulímie; jediné SSRI, ktoré čiastočne blokuje NET a DAT – stimulačný účinok až agitácia; silne sa viaže na bielkoviny plazmy, metabolizovaný v pečeni na norfluoxetín, ktorý je aktívny; má dlhý biologický polčas (perzistuje v orgaizme aj niekoľko týždňov)
- **fluvoxamín** = aj pri panickej poruche, bulímii, anorexii a OCD
- **paroxetín** = nepôsobí anorekticky
- **sertralín** = 4x účinnejší ako fluoxetín
- **citalopram** = ako fluvoxamín
- **escitalopram** = 20-40x vyššia selektivita k 5-HT transportéru, nižšia afinita k H, alfa 1 receptorom

c) NRI = selektívne inhibítory vychytávania noradrenálisu = **atomoxetín, reboxetín, maprotilín, bupropion**

Indikácie: stredne ťažké až ťažké depresie s príznakmi inhibície, anhedónie, hypobúlie a hypoaktivity

Nežiaduce účinky: insomnia, anticholinergické účinky, ale bezpečnejšie ako TCA

- **atomoxetín** = silný inhibítork presynaptického NET; použitie pri ADHD u detí (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder - hyperkineticická porucha)
- **reboxetín** = môže sa použiť aj u pacientov s narkolepsiou, panickým strachom, u Parkinsonických pacientov s depresiou; mälo NÚ, bezpečnejší pri predávkovaní
- **maprotilín** = ako tricyklické antidepresíva, žiadne zvláštne výhody
- **bupropion (NDRI)** = zvyšuje noradrenergnú a v menšej miere aj dopamínergnú transmisiu inhibíciou aktivity transportnérov pre NA a DA (preto NDRI); zvyšuje presynaptické uvoľňovanie noradrenálisu a dopamínu (VMAT2); používa sa pri odvýkaní od fajčenia; v kombinácii s naltrexónom sa používa ako anobezikum; NÚ: bolesti hlavy, insomnia, nauzea; na rozdiel od SSRI nespôsobuje sexuálne poruchy; kontraindikovaný pre epileptikov (má prokonvulzívne účinky)

2. Inhibitóri monoaminoxidázy = prvé klinicky účinné antidepresíva

Monoaminoxidázy: dva izoenzýmy - MAO_A (5-HT, NA, DA) a MAO_B (DA, NA)

Dve funkcie MAO:

- regulácia intraneuronálnej koncentrácie 5-HT, NA, a dopamínu
- inaktivácia endogénnych a exogénnych monoamínov (napr. tyramínu)

Inhibitóri MAO:

- a) reverzibilné inhibitóri MAO_A = RIMAO_A = **moklobemid**
- b) reverzibilné inhibitóri MAO_B = RIMAO_B = **selegilín, rasagilín** (skôr antiparki)
- c) irreverzibilné inhibitóri MAO_{A/B} = IRIMAO_{A/B} = **tranylcypromín, iproniazid, fenelzín, nialamid**

Účinky inhibítov monooxidázy: zvýšenie obsahu monoamínov v nervových zakončeniacach; zlepšenie depresívnej nálady; synergický účinok s tymoleptikmi; účinné i u zdravých ľudí – zlepšenie nálady, eufória, zlepšenie pamäti

Nežiaduce účinky: zvýšenie chuti do jedla; antimuskarínové účinky, ortostatická hypotenzia, hepatotoxicita, insomnia, zvýšená dráždivosť CNS, kŕče, ataxia, periférna vazokonstriktia, tachykardia

Interakcie inhibitorov MAO

▪ syrová reakcia

- **tyramín** = nachádza sa v syre, červenom víne, vlašských orechoch, avokáde, kvasniacach, v pečení
- je to nepriame sympatomimetikum a je metabolizovaný MAO v čreve
- **ked' je MAO inhibovaná** = tyramín sa nemetabolizuje a môže uvoľniť noradrenalin zo sympatikových zakončení, môže to viesť k hypertenznej kríze

▪ interakcia s pseudoefedrínom, efedrínom = nepriame sympatomimetiká vo voľne predajných preparátoch „proti“ chrípke a nádche; podobná interakcia ako s tyramínom

▪ inhibítory MAO by sa tiež nemali kombinovať s

- tricyklickými antidepresívami (riziko hypertenznej krízy)
- SSRI (riziko serotonínového syndrómu)
- ďalšími látkami levodopa, tramadol, dextromethorfan, ketamín

3. Antagonisty monoamínových receptorov = AMAR

a) antidepresíva so zdvojeným serotoninergickým účinkom = SARI - serotonin antagonist and reuptake inhibitors

MÚ = presynaptická blokáda SERT + postsynaptická blokáda 5-HT_{2A} receptorov

• **trazodon** (TRITICO)

- blokuje aj H1, α₂ receptory
- silné antidepresívum; antidepresívny účinok je posilnený o anxiolytický, pozitívne ovplyvňuje poruchy spánku a sexuálne funkcie
- prakticky žiadne antimuskarínové účinky
- NÚ: útlm, hypotenzia, dysrytmie

b) noradrenergické a špecifické serotoninergické antidepresíva = NASSA – noradrenergic and specific serotoninergic antidepressants

MÚ = blokádou presynaptických α₂ receptorov na noradrenergických neurónoch a blokádou presynaptických α₂ heteroreceptorov na serotoninergických neurónoch dochádza k strate ich inhibičných vlastností a zvyšuje sa synaptická koncentrácia nopradrenalínu aj serotoninu

• **mianserín**

- blokuje α₁, α₂, 5-HT_{2A}, H1 receptory
- menej kardiovaskulárnych NÚ, než tricyklické antidepresíva
- nežiaduce účinky môže spôsobiť agranulocytózu a aplastickú anémiu

• **mirtazapín**

- blokuje α₂, 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory
- nemá závažné liekové interakcie
- nežiaduce účinky: sucho v ústach, útlm, zvyšovanie telesnej hmotnosti

4. Atypické antidepresíva

• **tianeptín**

- mechanizmus nie je presne známy (ale zvyšuje reuptake serotoninu)
- zvyšuje aktivity pyramídových buniek v hipokampe
- selektívny aktivátor spätného vychytávania serotoninu
- má antidepresívne vlastnosti a pôsobí aj na úzkosť spojenú s depresiou
- nemá anticholínergné účinky, malé riziko pri predávkovaní
- farmakokinetika: metabolizuje sa beta oxidáciou, má krátke eliminačný polčas (3h) - nutné časté dávkovanie (3x denne)
- interakcie: znižuje účinok SSRI (napr. fluoxetínu); s neselektívnymi IMAO – KVS kolaps, hypertermia, kŕče, hypertenzia
- nežiaduce účinky: nechutenstvo, nočné mory, insomnia, bolesti hlavy

• **vortioxetín** = multimodálne antidepresívum – imhibítör SERT a serotoninový modulátor (agonista 5-HT_{1A}, parciálny agonista 5-HT_{1B}, antagonist 5-HT_{1D} a 5-HT₃)

- **agomelatín (MASSA = melatonin agonist and selective serotonin antagonist)**
 - antagonista 5-HT_{2C} receptorov, agonista melatonínových receptorov
 - spôsobuje zvýšené uvoľňovanie noradrenálínu a dopamínu vo frontálnom kortexe
 - neovplyvňuje negatívne sexuálne funkcie, zlepšuje spánok, neovplyvňuje telesnú hmotnosť
 - interakcie: inhibítory CYP1A2 (napr. ciprofloxacín) zvyšujú hladinu agomelatínu; u agomelatínu samotného sa zatiaľ nezistil vplyv na hladinu alebo účinok iných liekov
 - nežiaduce účinky: zvýšenie pečeňových enzymov (kontraindikovaný pri ochoreniach pečene), bolesti hlavy, GIT problémy, potenie

Delenie podľa generácií

- I. generácia = **tymoleptiká (SNRI - TCA) a tymoeretiká (IMAO)**
- II. generácia = novšie SNRI (venlafaxín, viloxazín)
- III. generácia = SSRI
- IV. generácia = „duálne antidepresíva“ = SARI, NDRI, NASSA, MASSA

Indikácie antidepresív:

- Všetky typy depresií
- Stavy obsesie
- Detské anurézy
- Anorexia nervosa a bulímia
- Abstinencné príznaky pri detoxikácii závislých pacientov
- Vredová choroba žalúdka a dráždivé črevo
- Migréna
- Algické – bolestivé – syndrómy

Ďalšie použitie antidepresív

- **neuropatická bolesť** = amitriptylín, nortriptylín
- **úzkostné poruchy** = SSRI, novšie SNRI
- **fibromyalgia** = SSRI, TCA, novšie SNRI
- **BAP** = fluoxetín + olanzapín
- **odvykanie od fajčenia** = bupropion
- **enuresis nocturna** = imipramín

Liečivá používané pri bipolárnej poruche - náladu stabilizujúce lieky (antimanika = dysforiká; tymoprofylaktiká, normotymiká) = zabraňujú kolísaniu nálad a redukujú depresívnu a manickú fázu

- **lítium (uhličitan lítny):**
 - v excitabilných tkanivách napodobňuje sodík
 - MÚ nejasný, môže zahŕňať: interferenciu s metabolizmom inozitol trifosfátu; inhibícia kináz
 - má malú terapeutickú šírku, je nutné monitorovanie plazmatických hladín
 - nežiaduce účinky: nauzea, zvracanie, hnačka, tras; inhibícia účinku ADH – polyúria, smäd
- **karbamazepín, gabapentín, valproát** = používané aj ako antiepileptiká; menej nežiaducích účinkov, než lítium; účinkujú na mániu u pacientov neodpovedajúcich na lítium
- **atypické antipsychotiká – olanzapín, risperidón, quetiápín, aripiprazol**

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Centrálnie stimulujúce psychofarmaká (psychoanaleptiká) odstraňujúce stavy depresie.

Depresie podľa pôvodu:

- a. endogénne (neznáma príčina)
- b. neurotické (po psychickom zaťažení)
- c. reaktívne (vznikajú ako náhla reakcia na akútne psychické zaťaženie)

Depresie podľa prejavov:

- a. depresívne epizódy
- b. depresívne poruchy (recidivujúce)
- c. mániodepresívne poruchy (striedanie mánií a depresí - BAP)

Príčina vzniku depresie = deficit neuromediátorov noradrenalínu a serotoninu v CNS.

Úloha antidepresív: zvýšenie koncentrácie NA a SE v CNS:

- a. blokovaním spätného vychytávania neurotransmitera zo synaptickej štrbinu do terminálneho nervového zakončenia
- b. zvýšením uvoľňovania neuromediátorov z terminálneho nervového zakončenia
- c. blokovaním ich odbúrania, d. blokovaním ich receptorov.

Mechanizmus účinku:

- 1. inhibícia spätného ukladania NA a SE zo synaptických štrbin do exoplazmy**
 - a. NA stimuluje pôsobenie
 - b. SE - zlepšenie nálady = **tymoleptiká** = zlepšujú náladu, odstraňujú depresie
- 2. inhibícia MAO** - inhibícia odbúravania neuromediátorov = **tymeretiká** = odstraňujú stavy duševných zábran
 - a. MAO A - prednostne odbúrava SE (antidepresíva)
 - b. MAO B - predostne deaminuje katecholamíny (antiparkinsoniká)

1. Tricyklické zlúčeniny a ich analógy

VŠÚ

- substitúcia elektron. skupinou (Cl) antidepresívny účinok nemení alebo mierne zvyšuje
 - odstránenie N-metylovej skupiny zrýchluje nástup účinku a znížuje sedatívne účinky
 - monometylderiváty majú stimulačné účinky
 - zavedenie bázickej skupiny 1-metylpirazínu a jeho prenesenie na uhlík 2-atómového zoskupenia 7-článkového kruhu znížuje antidepresívny a zvyšuje neuroleptický účinok
 - antidepresívny účinok sa nemení, ak sa premostovací reťazec nahradí za vinylénovú skupinu alebo 1-metylénovú skupinu nad dusíkom/kyslíkom
- a. **Dibenzoazepíny** - deriváty **imipramínu** = **imipramín** (MELIPRAMIN; met. demetyláciou na desipramín, N-oxidáciou na imipramínoxid, hydroxylácia, dealkylácia), **desipramín** (nereg.), **klomipramín** (ANAFRANIL; met. N-demetyláciou na norklomipramín)
 - b. **Dibenzodiazepíny** = **dibenzepín** (nereg.)
 - c. **Dibenzocykloheptadiény** = **amitriptylín** (AMITRIPTYLIN; SNRI; met. N-demetyláciou na nortriptylín), **nortriptylín** (nereg.; len NRI)
 - d. **Dibenzotiepíny** = **dosulepín** (PROTHIADEN; met. na hlavný metabolit N-oxid, aj demetylácia, hydroxylácia)
 - e. **Dibezotiazepíny** = **tianeptín** (TIANEPTIN, COAXIL, LYXIT, ANEPTINEX; SSRI; met. N-dealkyláciou a betaoxidáciou)
 - f. **Dibenzooxepíny** = **doxepín** (nereg.)
 - g. **Štvorcyklické zlúčeniny** = **maprotilín** (LUDIOMIL; met. na demetyl- a hydroxymetabolity, a N-oxid), **mianserín** (LERIVON; pôsobí aj anxiolyticky; met. N-oxidáciou, N-dealkyláciou a O-glukuronidáciou), **mirtazapín** (ESPRITAL, MIRZATEN, REMERON; met. ako mianserín)

2. Inhibitóry MAO = tymeretiká = energizéry

- 2 typy MAO: **A** (odbúravajú najmä NA a SE), **B** (odbúravajú najmä fenyletylamín) - izokarboxazid, tranylcypromín, fenelzín = málo selektívne IMAO, silné antidepresíva, používané len ak iné nezaberú
- a. **Neselektívne** = hydrazidy = **izokarboxazid**, **nialamíd** (nereg.), iné = **tranylcypromín** (nereg.)
 - b. **IMAOA** = **brofaromin**, **moklobemid** (AURORIX; met. N-oxidáciou)
 - c. **IMAOB** = **selegilín**, **rasagilín** (antiparkinsoniká)

3. Antidepresíva iných štruktúr

- a. **Lithium carbonicum** Li_2CO_3 = zvyšuje hladinu NA na receptoroch a ovplyvňuje hladinu serotoninu; ako profylaxia maniodespresívnych psychóz, terapeutikum akútnejch maníí
- b. **Prekurzory deficitných neuromediátorov** = L-tryptofán, oxitriptán
- c. **Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotoninu (SSRI)** = paroxetín (PARETIN, SEROXAT, ARKETIS), vortioxetín (BRINTELLIX), fluoxetín (FLUOXETIN, MAGRILAN, met. demetyláciou na norfluoxetín, ale aj na kys. benzoovú a p-trifluormetylfenol, ktoré následne konjugujú), fluvoxamín (FEVARIN), citalopram (CITALOPRAM, CITALEC; nezvyšuje chuť do jedla; met. N-oxidáciou, N-dealkyláciou, a oxid. deamináciou na der. kyseliny propánovej), escitalopram (ESCITALOPRAM, ESCITIL, DESPRA, ELICEA, CIPRALEX), sertralín (SERTRALIN, ASENTRA, ZOLOFT; hlavný met. je demetylsertralín), trazodón (TRITTICO, TRAZODONE; met. N-oxidáciou na oboch dusíkoch piperazínu)
- d. **Inhibítory spätného vychytávania serotoninu a noradrenalínu (SNRI)** = venlafaxín (ALVENTA, VELAXIN; hlavný met. je O-demetylvenlafaxín), duloxetín (DULOXETIN, LOXENTIA, XERISTAR, CYMBALTA)
- e. **Blokátory spätného vychytávania norepinefrínu (NRI)** = bupropion – amfebutamón (ELONTRIL, MYSIMBA, WELLBUTRIN; met. redukciou ketoskupiny na OH a následná cyklizácia)
- f. **Iné** = agomelatín (VALDOXAN; metabolicky stály analóg melatonínu), suchý extrakt vňate ľubovníka (DEPRIM)

Prirodné liečivá používané: - pri depresii - na zmiernenie pocitu únavy a slabosti (folium, semen); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Pri depresii

Antidepresívny účinok prípravkov s *Hyperici herba* je vyvolaný synergickým pôsobením **hyperforínu** a **hypericínu** s **flavonoidmi**.

1. hyperforín

- znižuje aktivitu transportérov pre spätné vychytávanie NA, 5-HT, DA, glutamátu, GABA prostredníctvom ovplyvnenia presynaptických sodíkových a vápnikových kanálov (spojené s aktiváciou TRPC6 kanála)
- blok. beta-hydroxylovej väzby na dvojitej väzbe -> 10-násobný pokles antidepresívneho účinku
- in vitro účinkuje aj ako protónofor, umožňuje prestup protónu lipidovou membránou do intracelulárneho priestoru, kde sa zníži pH; dochádza k strate protónového gradientu mitochondrií, nárostu intracelulárneho Na⁺ a následnému zníženiu aktivity transportérov spätného vychytávania neurotransmitterov
- in vivo by mal pôsobiť cytotoxicky (podobne ako nystatín a amfotericín) s následkom poškodzovania bunkovej membrány; rastlinné lieky obsahujúce hyperforín však nie sú cytotoxické

2. hypericín

- inhibuje MAO_{A/B}, ale len v synergii s flavonoidmi a proantokyanidími v droge
- taktiež v CNS inhibuje dopamín-β-hydroxylázu, interaguje s β-adrenergnými, σ-opioidnými, 5-HT_{1A} a D₃ receptormi a tým ovplyvňuje koncentráciu viacerých neurotransmitterov

3. flavonoidy = anxiolytický, sedativný účinok – pozitívna modulácia GABA_A receptora

1. *Hyperici herba* = vŕať ľubovníka

Hypericum perforatum = ľubovník bodkovaný

Hypericaceae

WEU: na liečbu ľahkého a stredného stupňa depresie podľa klasifikácie ICD-10, ATC: N06AP01.

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; pri ošetrovaní malých rán kože; pri slabších zápaloch kože, vrátane spálenín od slnka; pri stavoch prechodného duševného vyčerpania

Obsahové látky:

- fluoroglucinolové deriváty = **hyperforín, adhyperforín**
- naftodiantróny = **hypericín, pseudohypericín**
- **flavonoidy** = najmä O-glykozidy kvercetínu (**hyperozid, rutín**)
- biflavóny
- triesloviny – proantokyanidíny
- silica = monoterpény (α/β-pinén), seskviterpény (β-karyofylén)

Liekové interakcie:

- Väčšina liekových interakcií prípravkov z *Hyperici herba* je spôsobená prítomnosťou **hyperforínu**, ktorý je aktivátorom CYP3A4 (znižuje plazmatické hladiny liečiv ako benzodiazepíny, inhibítory protónovej pumpy, statíny, verapamil, warfarín, klopidogrel, ...).
- Droga slabo indukuje CYP1A2 (znižuje hladinu kofeínu, klopidogrelu).
- Indukcia CYP2C9 je neistá (znížený účinok antidiabetík).
- Strednou intenzitou je indukovaný CYP2C19 (znížený účinok inhibítov protónovej pumpy).
- Slabá indukcia bola popísaná pre CYP2E1 (chlorzoxazón).
- Vplyv na účinnosť liečiv modifikáciou aktivity črevného P-gp (najskôr inhibícia, neskôr výrazna aktivácia – ovplyvnenie účinnosti digoxínu, cyklosporínu, TCA, ...).
- Inhibícia spätného vychytávania serotoninu (farmakodynamické interakcie so SSRI, SNRI, ...).

Na zmiernenie pocitu únavy a slabosti (folium, semen)

1. xantínové deriváty

- výsledný „**povzbudivý**“ účinok **xantínových derivátov**, najmä však **kofeínu**, je výsledkom ich pôsobenia na adenozínové receptory = „krátkodobé“
- **kofein** a **teofylín** antagonizujú adenozínové A₁ a A_{2A} receptory a majú tak **psychostimulačné a kardiovaskulárne účinky**
- pre **psychostimulačný účinok** je dôležitá aj aktivácia homodimérneho D₂ receptoru v rámci heterotetramérneho zoskupenia s deaktivovaným homodimérnym A_{2A} receptorom
- **teobromín** má v podstate nepozorovateľný psychostimulačný účinok.
- kofein má ako hlavný metabolit paraxantín
- všetky sú metabolizované na monometylxantíny a deriváty kyseliny močovej

2. fenyletanoidy, fenylpropanoidy a lignány

- mechanizmus „**adaptogénne**“ pôsobiacich drog (*Eleutherococci radix*, *Ginseng radix* a *Rhodiola roseae rhizomae et radix*) je zložitejší = „dlhodobé“ (aspoň 4 týždne vopred)
- svojou štruktúrou môžu imitovať pôsobenie dopamínu, adrenalínu a noradrenalínu na dopamínové resp. adrenergické receptory a teda na CNS aj VNS

3. triterpénové saponíny = vďaka svojej podobnosti s kortikosteroidmi môžu modifikovať mnohé fyziologické procesy (odpoved' organizmu na stres, imunitnú odpoveď, metabolizmus sacharidov a proteínov)

Rozdiely medzi adaptogénnymi a kofeínovými stimulantmi		
Parameter	Adaptogénne	Kofeínové
vyčerpanie energie	nie	áno
regenerácia organizmu	výrazná	nevýrazná
výkonnosť počas stresu	vyššia	nižšia
úmrtnosť počas stresu	nízka	vyššia
nespavosť	nie	áno
vedľajšie účinky	málo	veľa
DNA/RNA syntéza	zvýšená	znižená
syntéza proteínov	zvýšená	znižená

1. *Camelliae folium non-fermentatum* = nefermentovaný list kamélie [sušenie prudkým zahriatím]

Camellia sinensis = kamélia čínska

Theaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky:

- **xantínové deriváty** = **kofein**, teobromín a **teofylín**
- katechíny = epigalokatechíngalát, epikatechíngalát, epikatechín, epigalokatechín, katechín, galokatechín; sú vo vyššom % podiele ako xantíny – spomaľujú uvoľnenie kofeínu, preto káva nastupuje rýchlejšie (pražením sa rozpadne komplex kofein-katechíny), ale rýchlejšie odznieva; v čaji nebude nikdy účinok maximálny, ale vydrží dlhšie ako pri káve (4-5 h), pretože sa kofein postupne uvoľňuje z komplexu; ostatné látky len pre chut'
- flavonoidy = kempferol, kvercetín a ich O-glykozydy; apigenín, luteolín a ich C-glykozydy
- AK = špecifický je teanín (5-N-etylglutamín)
- triterpénové saponíny = aglykónom je baringtenol C
- polysacharidy

KI: žalúdočný a dvanásťnikový vred (kofein dráždi žalúdok a spôsobuje zvýšenú produkciu štiav), KVS ochorenia ako hypertenzia a arytmia, hypertyroidizmus, nespavosť

LI:

- Kofein vykazuje antagonistický účinok voči antihypertenzívam a benzodiazepínom, mierne zvyšuje stimulačný efekt nikotínu a zvýrazňuje vedľajšie účinky sympatomimetickej účinkujúcich liečiv.
- Bolo pozorované zvýšenie biodostupnosti viacerých liečív (KASA, paracetamol).
- Kofein je metabolizovaný enzýmom CYP1A2, ktorého inhibíciou (napr. chinolónovými ATB, ketokonazolom, primachínom) dochádza k zvýšeniu plazmatickej hladiny kofeínu.

- Stimulačný účinok kofeínu môže byť potencovaný súbežným úžívaním prípravkov zo ženšenu.
- Prípravky z echinacey inhibujú CYP1A2 a môžu teda spomáľovať metabolizáciu kofeínu.

2. *Mate folium* = list cezmíny (maté) [nepražené listy]

Ilex paraguariensis = cezmína paraguajská

Aquifoliaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti; na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky:

- **xantínové deriváty** = **kofeín**, teobromín, **teofylín**
- triterpénové saponíny = kyselina oleánolová a ursolová
- deriváty kys. škoricovej = kávová, chlorogénová
- triesloviny = katechínové
- flavonoidy = kvercetín, kempferol, rutín
- silica = monoterpény (geranial, geraniol), fenylopropanoidy (eugenol)

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín; + ako *Camelliae folium non-fermentatum*

LI: ako *Camelliae folium non-fermentatum*

3. *Colae semen* = semeno koly [celé/nalámané]

Cola nitida / acuminata = kola lesklá / končistá

Sterculiaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky:

- **xantínové deriváty** = **kofeín** a teobromín (semená *C. nitida* majú ↑ obsah látok ako *C. acuminata*)
- katechíny = katechín a epikatechín
- proantokyanidíny = diméru typu B
- amíny = metylamín, etylamín, izobutylamín, izopentylamín, ...
- sacharidy a proteíny

KI: ako *Camelliae folium non-fermentatum*

4. *Paullinia semen* = semeno paulínie [sušenie prudkým zahriatím]

Paullinia cupana = paulinia nápojová (guarana)

Sapindaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky:

- **xantínové deriváty** = **kofeín**, teobromín, **teofylín**
- proantokyanidíny a katechíny (môžu viazať kofeín)
- olej = acylglyceroly a tzv. kyanolipidy (estery nenasýtených alifatických kyselín)
- škrob a proteíny

KI: ako *Camelliae folium non-fermentatum*

03. Antipsychotiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Psychózy (psychotické poruchy)

- závažné duševné poruchy charakterizované zmenou osobnosti a stratou kontaktu s realitou, spôsobujú významné zhoršenie sociálnych funkcií
- od neuróz sa líšia predovšetkým prítomnosťou bludov a halucinácií (pacient si často nevie/nechce priznať, že trpí nejakým ochorením)
- zmenené vnímanie, prežívanie a interpretácia reality, poruchy orientácie a pamäti a poruchy konania
- symptom duševnej choroby ako napr.: schizofrénia, bipolárna porucha (maniodepresívny syndróm), ťažká unipolárna depresia, delírium, lieková závislosť a syndróm z vynechania

Rozdelenie psychóz:

- a) Organické** – somatogénne: v dôsledku toxického poškodenia mozgu – alkohol, drogy, senility
- b) Endogénne** – funkčné: schizofrénnne afektívne psychózy a trvalé poruchy a bludy . genetické, intrauterinné poškodenie mozgu
- neuregulín 1- gén na 8. chromozóme, niektoré formy späť so zvýšeným rizikom schizofrénie a bipolárnej afektívnej poruchy

Schizofrénia

- endogénne, chronické psychiatricke a zneschopňujúce, invalidizujúce ochorenie CNS ovplyvňujúce srávanie, myslenie a emócie – až zmena osobnosti
- riziko výskytu ataku schizofrénie aspoň raz za život je okolo 1%
- najčastejšia medzi 15.-30. rokom života
- rovnaká pravdepodobnosť výskytu u mužov a žien
- neliečená môže viest k progresívnomu zhoršovaniu
- silná genetická záťaž; spúšťač: stres, marihuana
- len asi 25 % schizofrenikov je zamestnaných
- riziko samovraždy je asi 10%, čo je 10-15x vyššie, než u zdravej populácie

Príznaky schizofrénie:

A. Pozitívne - niečo je navyše - nemá byť prítomné:

- **halucinácie** - pacient môže vidieť, počuť, cítiť neexistujúce veci - často sú to hlasy
- **bludy** - pacient verí veciam, ktoré nie sú pravdivé - blud nemožno vyvrátiť logickou argumentáciou (napr. paranoidné bludy – niekto pacienta prenasleduje, číta mu myšlienky, chce ho zabiť...)
- **narušené myslenie** - (návaly myšlienok, neracionálne závery)
- **poruchy správania** - dezorientácia, stereotypické pohyby, zriedkavo agresivita
 - **Asociácia myseľ**: zmätenosť, nelogické myslenie a správanie, nerozumiteľné vyjadrovanie, halucinácie, bludy
 - **Afektivita** (amotivita)
 - **Ambivalencia**: konfliktné myslenie a pocity
 - **Agitácia**: telesný nepokoj, zvýšená aktvita, agresia

B. Negatívne (niečo chýba)

- strata schopností a motivácie
- stiahnutie sa zo sociálnych kontaktov
- oploštenie citov
- anhedónia – chýbanie vnímania radosti
 - **Autizmus**: strata kontaktu s reálnym svetom
 - **Poruchy vôle a konania**: nezáujem, strata životných cieľov, desilúzia, agresivita
 - **Anhedónia**: neschopnosť prejavu radosti, apatia
 - **Poruchy osobnosti**: zmena povahy, záujmov, citový chlad, sociálna izolovanosť

C. Kognitívne symptómy = problém s pamäťou a koncentráciou

Časté komorbidity: depresia, anxieta, sebapoškodzovanie a pocity viny, konzumácia návykových látok

Prognóza: väčšina pacientov má remisie ("dobré obdobia") a relapsy ("zlé obdobia"); časť pacientov má len jeden atak, bez následných relapsov; u časti pacientov dochádza k progresívnomu zhoršovaniu stavu

Etiológia

- presná príčina nie je známa, zrejme kombinácia genetických a environmentálnych faktorov
- genetické faktory (bolo identifikovaných asi 20 génon, ktoré by mohli súvisieť) v kombinácii s faktormi prostredia (napr. stres, konzumácia kanabisu)
- najsilnejšie asociácie s génmi, ktoré kontrolujú rast neurónov, synaptickú konektivitu, glutamátovú transmisiu
- možná účasť faktorov prostredia (vírusová infekcia matky počas tehotenstva, pôrodné komplikácie, konzumácia kanabisu v mladom dospelom veku)

Dopamínová teória

- uvoľnenie dopamínu (napr. po amfetamíne) môže viesť k epizóde schizofrénie („pozitívne“ príznaky)
- agonisty dopamínových receptorov, levodopa, môžu napodobniť alebo zhoršiť symptómy
- existuje korelácia medzi účinnosťou blokády D2 receptorov a antipsychotickým účinkom antipsychotík
- úloha dopamínu je komplikovaná - **pozitívne príznaky** sú zrejme dôsledkom hyperaktivity mezolimbickej dráhy (D2) - **negatívne príznaky** sú dôsledkom hypoaktivity mezokortikálnej dráhy (D1) - ostatné dráhy (nigrostriatálna a tuberoinfundibulárna) fungujú normálne
- blokáda dopaminergických receptorov môže odstrániť psychózu, ale môže navodiť extrapyramídové príznaky (nigrostriatálna dráha) a indukovať hormonálne zmeny, napr. sekréciu prolaktínu (tuberoinfundibulárna dráha)

Glutamátová teória

- antagonisti glutamátových receptorov (fencyklidín a ketamín): môžu navodiť psychózu, s pozitívnymi i negatívnymi symptómami
- v mozgu schizofrenikov sú znížené koncentrácie glutamátu a hustota receptorov
- transgénne myši so zníženou expresiou NMDA receptora vykazujú v správaní príznaky podobné schizofréniu, ktoré odpovedajú na antipsychotiká
- hypofunkcia NMDA receptorov môže zvýšiť aktivitu mezolimbickej a súčasne znížiť aktivitu mezokortikálnej dráhy, vyvýhajú sa látky, ktoré by častočne stimulovali NMDA-R
- gény regulujúce glutamátergické funkcie sú silno asociované so schizofréniou

Úloha dopaminergných dráh v schizofréni:

Mezolimbická a mezokortikálna dráha sú pri schizofréniu narušené (zvýšená transmisia v mezolimbickej a znížená transmisia v mezokortikálnej dráhe). Blokáda dopaminergných receptorov môže odstrániť psychózu, ale môže navodiť extrapyramídové príznaky (nigrostriatálna dráha) a indukovať hormonálne zmeny, napr. sekréciu prolaktínu (tuberoinfundibulárna dráha). Liečivá zvyšujúca doúaminergnú aktivitu (L-DOPA, apomorfín, amfetamíny) zhoršujú schizofréniu alebo vyvolávajú psychózu de novo.

1. Mezolimbická dráha

- z ventrálnej tegmentálnej oblasti do nucleus accumbens a limbického systému
- mezolimbická dráha ovplyvňuje motiváciu, príjemné emócie, odmenu, ale jej hyperfunkcia spôsobuje "pozitívne" príznaky schizofrénie
- antagonisti D2 receptorov redukujú pozitívne príznaky schizofrénie

2. Mezokortikálna dráha

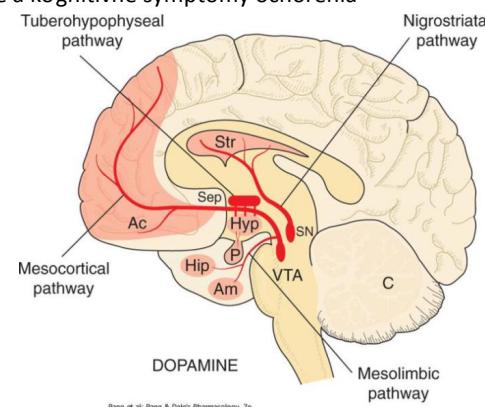
- z ventrálnej tegmentálnej oblasti do prefrontálneho kortextu
- ovplyvňuje kognitívne a výkonné funkcie a pozitívne emócie
- je hypoaktívna pri schizofréniu, čo môže spôsobiť negatívne a kognitívne symptómy ochorenia

3. Nigrostriatálna dráha

- zo substantia nigra do corpus striatum
- regulácia vedomých pohybov
- D2 antagonisti môžu vyvolať extrapyramídové príznaky podobné Parkinsonovej chorobe

4. Tuberoinfundibulárna dráha

- z hypotalamu do prednej hypofýzy
- dopamínergné neuróny uvoľňujú dopamín ako neurohormón do portálneho obehu prednej hypofýzy
- dopamín inhibuje uvoľnenie prolaktínu
- D2 antagonizmus zvyšuje hladinu prolaktínu



Rang et al. Rang & Dale's Pharmacology, 7e
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.

Účinok modulácie receptorov na účinky antipsychotík

Blokáda D2 účinkov dopamínu

- blokáda D2 receptorov v mezolimbickej dráhe – odstránenie pozitívnych príznakov schizofrénie: inhibícia D2 R: znížená aktivita AC, zvýšený vtok draslíka, znížený vtok vápnika => **hyperpolarizácia**
- antipsychotiká však ovplyvňujú aj ďalšie funkcie a dopamínergné dráhy, čo je spojené s nežiaducimi účinkami:
 - **mezolimbická dráha:** obmedzenie príjemných pocitov
 - **mezokortikálna dráha** (menší vplyv): možné zhoršenie negatívnych príznakov
 - **nigrostriatálna dráha:** extrapyramídové príznaky (Parkinsonizmus)
 - **tuberoinfundibulárna dráha:** zvýšenie sekrecie prolaktínu, gynekomastia
- dlhodobá blokáda D2 receptorov môže viesť k ich hypersenzitivite a rozvoju tardívnych dyskinéz

Súčasné ovplyvnenie 5-HT receptorov

- serotonin nie je pravdepodobne priamo zapojený do patogenézy schizofrénie
- blokáda 5HT_{2A} receptorov však môže byť prospešná
- 5HT_{2A} receptory sú inhibičné, v nigrostriatálnej dráhe kontrolujú uvoľnenie dopamínu
- liečivá ako olanzapín, klozapín a risperidón blokujú 5-HT_{2A} receptory, čím zvyšujú uvoľňovanie dopamínu v striate
- kvetiapín je agonista 5-HT_{1A} receptorov a má podobný efekt
- vedie to k:
 - obmedzeniu nežiaducich extrapyramídových účinkov D2 blokády
 - zvýšeniu uvoľňovania dopamínu aj v mezokortikálnej dráhe – redukcia negatívnych symptómov schizofrénie

Muskarínové receptory

- blokáda muskarínových receptorov vyuvažuje následky blokády dopamínových receptorov v striate a pomáha redukovať extrapyramídové symptómy
- antimuskarínové liečivá ako dietazín alebo biperidén sa používajú na odstránenie parkinsonizmu po klasických antipsychotikách

Histamínové receptory = -blokáda H1 receptorov – sedácia

α₁ adrenergické receptory = blokáda vedie k ortostatickej hypotenzie

Antipsychotiká = zlepšujú alebo úplne odstraňujú psychózu; **MÚ:** blokáda D2 receptorov v CNS; blokáda iných receptorov - α₁, 5-HT₂, H₁, M. Starší názov antipsychotik – neuroleptiká – po dlhšom užívaní sa rozvíja tzv. neuroleptickej syndróm – hypotenzia, parkinsonizmus, sedácia a ovplyvnené sú len niektoré, tzv. produktívne znaky psychóz. Nová generácia antipsychotik – atypické neuroleptiká – absencia NÚ typických pre klasické neuroleptiká (extrapyramidalny syndróm) a ovplyvnené sú i ďalšie príznaky psychóz.

Rozdelenie antipsychotík = rozdiel medzi nimi nie je celkom presne ohrazený, ale spočíva v rozdielnom profile receptorov, ku ktorým majú liečivá afinitu, vo výskytu nežiaducich účinkov (najmä extrapyramídových - typické ich majú viac), v rozdielnej účinnosti u pacientov neodpovedajúcich na liečbu (atypické viac, najmä klozapín), v rozdielnej účinnosti liečby negatívnych príznakov (atypické viac)

1) Typické antipsychotiká – 1. generácia – neuroleptiká

Účinky typických antipsychotík:

- **Antipsychotický účinok:**
 - odstránenie nepokoja, zmätenosti, agitácie, prípadnej agresivity
 - halucinácie a bludy najprv strácajú emocionálny obsah, postupne miznú
 - za odstránenie pozitívnych príznakov je zodpovedná blokáda účinkov dopamínu v mezolimbickej dráhe (pacientka prof. Vondráčka: „Ďábel mne ještě navštěvuje, ale mne to již nevadí“)
- **Sedácia**
 - ospalosť, apatia, zníženie aktivity, iniciatívy
 - schopnosť myslieť nie je narušená, ale je prítomná výrazná neochota myslieť
 - liečivá blokujúce H₁ a M receptory spôsobujú výraznejšiu sedáciu (chlórpromazín)
- **Spánok**
 - normalizácia porúch spánku pri psychotických poruchách
- **Ovplyvnenie účinku iných liečiv**
 - zvýšenie účinku celkových anestetík, hypnotík a analgetík

- **Extrapyramídové príznaky:**

Parkinsonismus – symptómy podobné Parkinsonovej chorobe

- stuhnuté svalstvo, tras, šuchtavá chôdza
- **reverzibilné** po vysadení liečiva
- sú dôsledkom blokády D₂ receptorov v nigrostriatálnej dráhe
- najčastejšie počas prvých týždňov liečby, niekedy časom vymiznú
- zvyčajne dobre odpovedajú na centrálne antimuskariniká (**biperidén**)

Tardívna (oneskorená) dyskinéza

- nepotlačiteľné pohyby, grimasy
- môže vzniknúť po mesiacoch, rokoch liečby
- zvyčajne **ireverzibilný**, zneschopňujúci stav
- môže byť spôsobené upreguláciou a hypersenzitivitou D₂ receptorov

Akatízia

- motorický nepokoj (nie nervozita), (liek ho nútí chodiť a pod.)

- **Neuroleptický malígny syndróm**

- katatónia (svalový prejav, stuhnutie, neschopnosť sa hýbať), horúčka, nestabilný krvný tlak, myoglobinémia, môže byť fatálny
- **liečba:** vysadenie neuroleptika, **dantrolén** (blokuje uvoľnenie vápnika v kostrovom svalstve), **bromokriptín** (D agonista)

- **Endokrinné účinky**

- blokáda D₂ receptorov zvyšuje sekréciu **prolaktínu** – možnosť zväčšenia prsníkov, galaktorea (aj u mužov)

- **Účinky na kardiovaskulárny systém**

- antiadrenergný efekt (α₁ blokáda):
- vazodilatácia, hypotenzia, ortostatická hypotenzia, reflexná tachykardia

- **Antiemetický efekt**

- blokáda D₂ v chemorecepčnej spúšťacej zóne pre zvracanie
- klinicky využívané napr. pri premedikácii pred celkovou anestézou (**droperidol**)

- **Cholinergická blokáda**

- suché ústa, poruchy videnia, retencia moču, tachykardia
- rozdiely v schopnosti inhibovať muskarínové receptory sa dávajú do súvislosti s intenzitou extrapyramídových symptomov
- antipsychotiká, ktoré spôsobujú silné extrapyramídové účinky sú zároveň slabé antagonisty M receptorov

- **CNS**

- blokáda H₁ je príčinou ospalosti, letargie, zmätenosti, zvýšenia telesnej hmotnosti a možnosť vyvolania záchvatov u epileptikov

- **poruchy krvotvorby**

- granulocytopénia, trombocytopénia, anémia

- a) **sedatívne – bazálne**

- tlma CNS (najmä blok H₁)
- majú afinitu aj k iným, než D receptorom - menej extrapyramídových účinkov, než incizívne antipsychotiká (blok M)
- možnosť ortostatickej hypotenzie (blok α₁)
- nízka antipsychotická účinnosť
- účinok sedatívny, anxiolytický, antiemetický, hypotermický
- nižší výskyt extrapyramídových NÚL
- vyššie riziko KVL a PSL účinkov
- použitie pri stavoch s negatívnou symptomatológiou (apatie, autizmus)

- **fenotiazíny**

- základná látka skupiny je **chlórpromazín**; ďalej **levomepromazín**, **tioridazín**
- akútne účinky: pokles afektivity, silná sedácia, psychomotorický útlm, apatia a nezáujem o okolie – katalepsia, neurolepsia

- nízke dávky: anxiolytický účinok
- vysoké dávky: apatia a spánok (pacienta je možné prebudíť)
- vlastný antipsychotický účinok len u psychotikov a schizofrenikov, ale až po niekoľkých týždňoch liečby

• **tioxantíny = chlórprotixén**

b) incinzívne

- tlma málo alebo vôbec - vysoká selektivita a afinita voči dopamínovým receptorom
 - výrazný antipsychotický účinok (na pozitívne príznaky)
 - výrazné extrapyramídové účinky
 - vysoká antipsychotická účinnosť
 - spoľahlivý pacifikačný účinok
 - vyšie riziko extrapyramídových NÚL
 - nízke riziko KVS a PSL účinkov
 - stavy s pozitívnou symptomatológiou (bludy, halucinácie)
- **fenotiazíny = flufenazín**
- **tioxantény = flupentixol**
- **butyrofenóny = haloperidol, droperidol** = nespôsobujú zvýšenie telesnej hmotnosti
 - akútne účinky: anxiolytické; mierne sedatívne; silnejšie extrapyramídové; slabšie anticholinergné
 - dlhodobé podávanie – silné antipsychotické účinky
 - farmakokinetika: dobrá absorbcia po p.o. podaní, pomalá eliminácia
 - depotné prípravky: haloperidol dekanát, flupentixol, flufenazín
 - i.v. podanie v kombinácii s fentanylom – neuroleptanalgézia – napr. pri operácii mozgu

Vlastnosť	Sedatívne	Incinzívne
útlm CNS	+	-
antipsychotická účinnosť	nízka	vysoká
extrapyramídové NÚ	menej	viac
KVS a PSL účinky	viac	menej
symptomatika	negatívna	pozitívna
pozn.	aj anxiolýza	pacifikačný účinok
látky	chlórpromazín levomepromazín tioridazín chlórprotixén	haloperidol droperidol flufenazín flupentixol

2) Atypické antipsychotiká – 2. generácia

- účinok ako výsledok blokády dopaminergných aj serotoninergných receptorov
- ovplyvňujú pozitívne i negatívne príznaky
- často účinkujú lepšie na negatívne symptómy schizofrénie
- široké spektrum účinku, priaznivejší klinický profil
- často účinné i pri rezistentných formách schizofrénie (klozapín)
- blokáda D-receptorov selektívne v mezolimbickej oblasti
- menej často spôsobujú: extrapyramídové príznaky, sedáciu, hypotenziu a iné kardiovaskulárne účinky
- minimálne ovplyvňujú hladinu prolaktínu

a) selektívna blokáda D₂ receptorov – sulpirid, amisulprid, tiaprid

- **sulpirid**
 - selektívny D₂ antagonist, slabý D₄ antagonist, malý efekt na iné receptory
 - údajne má mierne antidepresívne účinky

b) blokáda 5-HT₂ a D₂ receptorov – SDA (Serotonin-Dopamin-Antagonists) – risperidón, sertindol, aripiprazol, paliperidón palmitát, ziprasidón

- **risperidón**
 - D₂, 5-HT₂, α₁, H₁ antagonist
 - spôsobuje najvýraznejší vzostup prolaktínu spomedzi atypických antipsychotík

- často spôsobuje gynekomastiu a galaktoreu
- dostupný ako depotný preparát (biodegradovateľné mikrosféry, injekcia raz za dva týždne)
- aj pri terapii ďalších psychóz, zlepšuje kognitívne funkcie nie len u pacientov so schizofréniou, ale aj pri demenciách (napr. pri Alzheimerovej chorobe)
- vysoká väzba na plazmatické bielkoviny – na albumíny a kyslý α_1 -glykoproteín
- metabolizovaný na aktívny 9-hydroxyrisperidón, vylúčený hlavne obličkami, menej stolicou
- **aripiprazol**
 - parciálny D_2 agonista; $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$ antagonistia slabý efekt na α_1 , or $H1$
 - amálo nežiaducich účinkov, nauzea (!)

c) blokáda $5-HT_2$, D_2,D_4 , M, alfa-receptorov – MARTA (Multi-Acting-Receptor-Targeting-Antagonists) – klozapín, olanzapín, kvetiapín, loxapín

- **klozapín**
 - účinok na $5-HT_2$, M, α_1 , H_1 receptory, slabý účinok na D_2 receptory
 - bol prvým atypickým antipsychotikom
 - zriedkavo môže spôsobiť agranulocytózu (závažný, ale reverzibilný nežiaduci účinok)
 - je nutné sledovanie počtu bielych krviniek
 - používa sa pri rezistencii na ostatné antipsychotiká
- **olanzapín**
 - má podobný receptorový profil ako klozapín
 - nespôsobuje extrapyramídové NÚ ani vo vysokých dávkach
 - spôsobuje výrazné pribieranie na telesnej hmotnosti, zvyšuje riziko vzniku diabetu
 - dostupný aj ako injekčný depotný prípravok (olanzapín palmoát)
 - vhodný aj pre pacientov s demenciou na zlepšenie kognitívnych funkcií
- **kvetiapín**
 - vôbec nespôsobuje extrapyramídové NÚ
 - nezvyšuje hladinu prolaktínu
 - mierne zvyšuje telesnú hmotnosť
 - vhodný aj pre pacientov s demenciou na zlepšenie kognitívnych funkcií
- **loxapín**
 - antagonizuje D_2 a $5-HT_{2A}$ receptory s vysokou afinitou
 - viaže sa na noradrenergné, histaminergné a cholinergné receptory
 - používa sa ako inhalačný prášok

Depotné antipsychotiká – pre intramuskulárnu aplikáciu: haloperidol dekanoát, flufenazín dekanoát, flupentixol dekanoát, risperidón (suspenzia s predĺženým uvoľňovaním), olanzapín (monohydrát olanzapín palmoát). Pôsobia dlhodobo – jedna injekcia za 2-4 týždne. Používajú sa u pacientov neochotných alebo neschopných spolupracovať.

Klinické použitie antipsychotík:

- **Psychiatria:** schizofrénia, organické psychózy (toxicke, alkoholické, senilné), BP, OCD
- **Anseteziológia:** neuroleptanalgézia, hypotermia v kardiológii
- **Nepsychiatrické indikácie:** vnút. lek., pôrodníctvo, dermatológia, bolestivé stavy, vomitus

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Centrálne tlmiace psychofarmáka (psycholeptiká) na liečbu psychóz.

Mechanizmus účinku: reverzibilné blokovanie postsynaptických receptorov v CNS pre neuromediátory norepinefrín a najmä dopamín a serotonin, hlavne blokovanie post- a presynaptických D₂-receptorov.

Nevýhoda: antagonizácia aj iných receptorov (histamínových, adrenergických, cholinergických = nežiaduce účinky - hypotonický, sedatívny, antihistaminický alebo cholinergický - tieto prejavy môžu byť centrálny (antivomitický, hypotenzívny, myotonický, antiparkinsonické pôsobenie) a periférne (účinok spazmolítický, lokálne anestetický)).

Podľa pôsobenia

S - sedatívne = silné tlmiče účinky na psychomotoriku, bdelosť, slabší antipsychotický účinok

I - incizívne = menej tlmiče, viac antipsychotické účinky špecifická blokáda dopamínových receptorov - intenzívne nežiaduce extrapyramidálne účinky

A - atypické - proti tzv. negatívnej schizofrénii - nevedú k extrapyramídovým nežiadúcim účinkom

1. Deriváty fenotiazínu

VŠÚ

- základ molekuly = fenotiazínové jadro
 - podmienkou účinku je 3-uhlíkatý spojovací reťazec, skrátenie na 2-uhlíkatý posúva účinok k antihistamínovému
 - substitúcia na spojovacom mostíku krátkym alkylom neruší účinok
 - účinok zvyšuje substitúcia v polohe 2 lipofílnou skupinou (-Cl, -OCH₃, -CF₃)
 - substitúcia v polohe 1 znížuje účinok
- a. **promazínová rada** = **promazín**, **chlórpromazín** (PLEGOMAZIN; met. N-oxidáciou, N-dealkyláciou, S-oxidáciou na sulfoxidy a sulfóny, hydroxyláciou jadra, mono- a didemetyláciou)
 - b. **perazínová rada** = **perazín**, **prochlórperazín**, **trifluorperazín** (metabolizujú podobne ako promazíny)
 - c. **fenazínová rada** = **perfenazín**, **flufenazín** (AFLUDITEN), **acetofenazín**
 - d. **piridínová rada** = **periciazín**, **pipotiazín**
 - e. **trimeprazínová rada** = **alimemazín**, **levomepromazín** (TISERCIN)
 - f. **ridazínová rada** = **tioridázín**, **sulfuridázín**

2. Neuroleptiká iných tricyklov

a. 6,6-tricyklické

- **tioxantény** = **chlórprotixén** (CHLORPROTHIXEN), **zuklopentixol** (CISORDINOL; ako Z-isomér), **flupentixol** (FLUANXOL DEPOT – ako dekanát)

VŠÚ

- aktívne len cis-isomery
 - subst. v 2 zvyšuje aktivitu, dôležitý je lipofílny substituent (Cl, CF₃)
 - podmienkou účinku je 3-uhlíkatý spojovací, nenasýtený reťazec a na ňom bázická skupina (dimethylamín, substituovaný piperazín)
 - hydrogenácia nenasýtenej väzby ruší účinok
- **azafenotiazíny** = **protipendyl**

b. 6,7,6-tricyklické

VŠÚ

- výhodná elektronegatívna substitúcia, predovšetkým chlórom u dibenzotiepínov a u dibenzodiazepínov v polohe 8; u dibenzooxazepínov a u dibenzotiazepínov v polohe 2
- bázický substituent = N-metylpirazín, naviazaný priamo na atóm uhlíka stredného cyklu

 - **dibenzotiepín** = **zotepín** (ZOLEPTIL; hlavný metabolit je norzotepín), **klorotepín**
 - **dibenzodiazepín** = **klozapín** (CLOZAPINE, LEPONEX), **olanzapín** (OLANZAPIN, ZALASTA, BLOONIS, ZALASTA; hlavný metabolit je N-10-glukuronid)
 - **dibenzooxazepín** = **loxapín** (ADASUVE)
 - **dibenzotiazepín** = **kvetiapín** (QUESTAX, QUETIAPIN)
 - **iné** = **azenapín** (SYCREST)

3. Butyrofenóny a difenylbutylamíny

VŠÚ

- prítomnosť fluóru v para polohe je podmienkou účinku
- nerozvetvený 4-uhlíkatý reťazec, jeho skrátenie, predĺženie alebo rozvetvenie pôsobí dysterapeuticky
- náhrada karbonylu 4-fluórfenylmetínovým zoskupením účinok nemení
- najväčšie obmeny na C₄ piperidínu
- bázicitu zabezpečuje dusík piperidínu, dihydropyridínu alebo piperazínu - musí byť substituovaný v polohe 4, výhodnejšia je disubstitúcia, ak jedným substituentom je -OH a druhým fenyl substituovaný v polohe 3 alebo 4 chlórom alebo trifluórmetylom, výnimco býva iná disubstitúcia
- esterifikáciou -OH skupiny peridolov vznikajú depot-formy

Indikácie: psychomotorická agitovanosť, maniálne stavy, k premedikácii narkózy - zvyšujú účinok narkotík, v neuroleptanalgezie

Mechanizmus účinku: blokáda dopamínových receptorov; zo začiatku účinkujú trankvilizačne a anxiolyticky, neskôr antipsychoticky. Niektoré z nich sa v kombinácii s anodynami využívajú neuroleptanalgezie. Sú odvodené od petidínu.

- a. **butyrofenóny = haloperidol** (HALOPERIDOL; met. N-dealkyláciou, odlúčená časť molekuly podlieha beta-oxidáciu a následnej konjugácií s glycínom), **droperidol** (XOMOLIX)
- b. **difenylbutylamíny = penfluridol** (met. ako haloperidol, nereg.), **fluspirilén** (u nás nereg.)

4. Ortopramidy = benzamidy = sulpirid (SULPIRID; nezmenený), **tiaprid** (TIAPRIDAL; 70% nezmenený), **amisulprid** (AMISULPRID, SOLIAN, AKTIPROL,AMILIA; 60% nezmenený),

VŠÚ

- deriváty benzamidov, pôvodne používané ako antiemetiká (gastrokinetiká)
- charakter substitúcie hôavne na aromatickom jadre je určujúcim faktorom pôsobenia ortopramidov
- podmienkou účinku je metoxy skupina v orto polohe (C2) benzamidu
- substitúcia na C5 (R4) sulfamoylom, alkylsulfonylom, etylom alebo chlórom zvyšuje neuroleptickú aktivitu
- substitúcia na C4 a C5 polárnu skupinou (vhodná NH₂ disubstitúcia, alebo chlór na C5) zvyšuje antiemetickú aktivitu. Ich nahradenie triazolovým kruhom neruší antiemetickú aktivitu.
- substitúcia na C3 (R2) halogénom zvyšuje neuroleptickú aktivitu
- substitúcia C6 (R5) hydroxylom alebo metoxy skupinou zvyšuje neuroleptickú aktivitu
- ako bázický substituent sa osvedčil najmä N-etyl-2-pyrolidinyletyl, alebo klasický diethylaminoetyl (R1)
- metoxy skupina v polohe 2 interaguje vodíkovou väzbou s amidovou skupinou - podmienka zachovania antiserotonílovej aktivity
- hydroxyl v polohe 6 interaguje s karboxy kyslíkom (zvýšenie rigidity), čo ešte viac zvyšuje antiserotonínovú aktvitu

5. Neuroleptiká iných štruktúr = sertindol (SERDOLECT; met. N-dealkyláciou), **risperidón** (RISPEN, RISEPRO, TORENDO, RISPERDAL, MEDORISPER; met. 9-hydroxyláciou na hlavný metabolit paliperidón, kt. má zachovanú aktivitu), **aripiprazol** (ABILIFY, ARIPIPRAZOLE, ARICOGAN, ASDUTER, ARIMED), **ziprasidón** (ZELDOX, ZIPWELL, ZYPSILAN, ZIPRASIDON; úplne metabolizovaný)

**Prirodne liecivá používané na navodenie spánku (herba, aetheroleum);
mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov**

Úvod pozri otázku 01.

1. Avenae herba = vŕať ovsy

Avena sativa = ovos siaty

Poaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- steroidné saponíny = spirostánové deriváty (avenakozid A a B)
- triterpénový saponín = sójasaponín I
- **flavonoidy** = O-ramnozidy vitexínu a izoswertizínu, O-arabinozidy izovitexínu a izoorientínu
- flavanolignány = salcolín A a B

2. Eschscholziae herba = vŕať slnčovky

Eschscholzia californica = slnčovka kalifornská

Papaveraceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- **alkaloidy** = escholzidín, kalifornidín, kalifornín (pavínový typ), chelidonín, chelirubín (benzo[c]fenantridínový typ), glaucín (aporfínový typ), protopín (protopínový typ)

3. Passiflorae herba = vŕať mučenky

Passiflora incarnata = mučenka pleťová

Passifloraceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- **flavonoidy** = apigenín a lueolín a ich C-glykozidy (vitexín, izovitexín, izoorientín)
- stopy jednoduchých –karbolínových alkaloidov = harmán, harmín, harmalín
- stopy maltolu
- glykoproteíny (s Pro, Glu, **GABA**)

4. Lavandulae aetheroleum = silica levandule [vodnou parou získaná silica z kvitnúcich vrcholkov]

Lavandula angustifolia = levanduľa úzkolistá

Lamiaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

Liekopisné limity (%) pre zložky **silice**:

- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| ○ linalylacetát: 25-47 | ○ alfa-terfineol: max.2 |
| ○ linalol: 20-45 | ○ gáfor: max. 1,2 |
| ○ 4-terpineol: 0,1-8 | ○ lavandulyacetát: max.0,2 |
| ○ 3-oktanón: 0,1-5 | ○ lavandulol: max.0,1 |
| ○ 1,8 cineol: max. 2,5 | |

5. Valerianae aetheroleum = silica valeriány [žltohnedá silica získaná destiláciou vodnou parou z koreňa]

Valeriana officinalis = valeriána lekárska

Valerianaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na navodenie spánku**

Obsahové látky:

- **monoterpény:** bornylacetát, bornylizovalerát, myrtenol
- **seskviterpény:** valeranón, valerenol, valerenal
- alifatické kyseliny: octová, valérová, izovalérová

04. Antiepileptiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Epilepsia = relativne časté (0.5-1% populácie) chronické neurologické ochorenie rôznej etiologie, charakterizované opakoványm výskytom záchvatov spôsobených spontánnymi elektrickými výbojmi neurónov v CNS.

Najčastejšie prejavy – vysoko variabilné – závisia od postihnutej časti mozgu:

- zmätenosť, strata vedomia
- mimovoľné (automatické) pohyby
- lokalizované alebo generalizované kŕče alebo náhla atónia svalstva
- narušená koordinácia pohybov
- zmeny na EEG, senzorické zmey (výpadky zraku)
- **aura**: predzvest záchvatu

Etiológia:

- **idiopatické príčiny** = často nie sú presne známe, úlohu môžu zohrávať aj genetické faktory – napríklad mutácie v génoch pre napäťovo alebo ligandom riadené iónové kanály ($\text{Na}_v\alpha 1.1$, $\text{Na}_v\alpha 1.2$, $\text{Na}_v\beta 1.1$, nAChRs, GABA_A)
- **organické príčiny** = epilepsia môže vznikať po pošk. mozgu (trauma, mozgová príhoda, infekcia, tumor)

Vyvolávajúce faktory: stres, emócie, alkohol, nepravidelný spánok, náhle striedanie svetla a tmy, rýchlo sa pohybujúce objekty

Záchvat = epizodické, abnormálne, vysoko-frekvenčné šírenie elektrickej aktivity v určitej časti mozgu.

- skupiny neurónov vytvárajú neurónové obvody
- neuróny patriace do rozličných obvodov sú prepojené – prenos signálu z jedného obvodu na druhý je regulovaný inhibičnými interneurónmi
- za bazálnych podmienok existuje rovnováha medzi excitačným a inhibičným pôsobením vrámcí neurónovej dráhy ako aj medzi odlišnými neuronovými dráhami → zabraňuje neželanému šíreniu elektrického vzruchu
- porušenie tejto rovnováhy umožňuje prenos signálu medzi dráhami → aktivácia väčšej časti mozgu → záchvat
- **aura** – predzáchvatové nepríjemné pocity alebo emócie rozličného druhu (nevysvetliteľný náhly strach, potenie sa, nepríjemná chut, svalové zášklby...), ktoré sú typické pre konkrétneho pacienta

Mechanizmus vzniku záchvatov

- „epileptické ložisko“ v CNS
- vzniká depolarizácia a excitácia skupiny neurónov
- ektopický lokalizovaný (fokálny) výboj, môže sa rozšíriť na časť mozgu / celý mozog
- za normálnych okolností je lavínovité šírenie vzruchu potlačené vplyvom inhibičných mechanizmov
- k epileptogenéze dochádza, keď je uľahčená excitačná transmisia alebo potlačená inhibičná transmisia
- podnetom môžu byť biochemické zmeny, stres, emócie...
- prejavy sa líšia podľa toho, ktorá časť mozgu je postihnutá

Druhy epileptických záchvatov

1. **parciálne záchvaty (častá aura)** = postihujú len určitú časť mozgu – variabilné príznaky; ložisko v frontálnom alebo temporálnom kortexe; záchvat zostáva lokalizovaný
 - a. **jednoduché** – zachované vedomie, zasiahnutý frontálny kortex; mimovoľné zášklby, abnormálne senzorické vnemy
 - b. **komplexné** – porušené vedomie (amnézia), zasiahnutá spánková časť mozgu s retikulárnou formáciou v mozgovom kmeni niekedy i s frontálnym kortexom; automatizmy (mláskanie, hltanie, škrabanie, chôdza)
 - c. **sekundárne generalizované** – prechod z a./b. na generalizované; ložisko v frontálnom kortexe; elektrická stimulácia aktivuje thalamus; záchvat sa rozšíri do iných častí mozgu
2. **generalizované (aura zriedkavejšia)** = postihujú značnú časť mozgu, zasiahnuté obvody v thalamu a/alebo corpus callosum; ložisko v thalamu; záchvat sa rozšíri do iných častí mozgu
 - a. **absencie (petit mal)** – krátka strata vedomia, neprítomný pohľad, najmä u detí (motorické funkcie väčšinou neovplyvnené)
 - b. **myoklonické** – krátky zášklb (sekundy) všetkých svalov končatiny alebo tela

- c. **tonicko-klonické** (grand mal) – generalizovaný svalový krč nasledovaný striedaním relaxácie a kontrakcie; prítomná aura, bezvedomie, ťažké kŕče; po odoznení nastupuje hlbocký spánok alebo zmätenosť; trvá 1-2 minúty

- d. **iné** (atonické, klonické, tonické)

3. status epilepticus – opakované epileptické záchvaty trvajúce 5+ minút; život ohrozujúci stav

Antiepileptiká = liečivá používané na liečbu epilepsie, ako aj konvulzívnych porúch, ktoré nemajú charakter epilepsie (= antikonvulzíva). Bránia vzniku výbojov v epileptických ložiskách alebo ich šíreniu na ďalšie neuróny. Pre úspešnú terapiu je nevyhnutná správna diagnóza, pretože nie všetky antiepileptiká sú účinné pri všetkých typoch epilepsie.

Potlačenie excitability neurónov:

a) inhibícia depolarizácie

- inhibícia otvárania napäťovo riadených kanálov:
 - napäťovo riadené Na^+ kanály (**fentyín**, **karbamazepín**, **valproát**, **lamotrigín**, **topiramát**, **zonisamid**, **rufinamid**)
 - **T-typ** napäťovo riadených Ca^{2+} kanálov (**etosuximid**, **valproát**, **gabapentín**, **pregabalín**, **zonisamid**)
 - **HVA** (high voltage activated) Ca^{2+} kanály (hlavne P-/Q-/N-typ)
- antagonizmus glutamátových receptorov (**AMPA/NMDA**) (**topiramát**, **perampanel/felbamát**)
- inhibícia uvoľnenia excitujúcich neuromediátorov (**glutamát**) (**lamotrigín**)
- antagonizmus TrkB

b) stimulácia hyperpolarizácie

- otváranie Cl^- kanálov (**GABA_A**) (**fenobarbital**, **benzdiazepíny**, **felbamát**)
- otváranie K^+ kanálov
- zvýšenie účinku GABA:
 - inhibícia metabolizácie GABA (**vigabatrín**, **valproát**)
 - inhibícia vychytávania GABA (**tiagabín**); zvýšená syntéza GABA (**gabapentín**)

a) iné

- väzba na SVA2 proteín - synaptický vezikulárny proteín (**levetiracetam**)
- aktivácia KCNQ2 K^+ kanálov (**retigabín**)

Súhrn (možných) mechanizmov účinku

	Diazepam Klonazepam (Lorazepam)	Karbamazepín Esikarbazepín Oxkarbazepín	Etosuximid	(Felbamát)	Fenobarbital	Fentyín	Gabapentín	Lakozamid	Lamotrigín	Levetiracetam	Perampanel	Pregabalín	Retigabín	Stiripentol	Tiagabín	Topiramát	Valproát	Vigabatrin	Zonisamid
Inhibícia Na^+ kanálov		+	+	+	+	+	(+)?	+							+	+		(+)?	
Inhibícia Ca^{2+} kanála/ ovplyvnenie Ca^{2+}	+			+				+	(+)?	+					+	+	+	(+)?	
Zosilnenie inhibičnej GABA transmisiu	+	+	+		+	+	+		(+)?					(+)?	+	+	+	+	
Ovplyvnenie glutamát. transmisiu				+				+		+						+			
<i>Iné</i>									1)	2)?				3)	4)?	5)		6)?	
1) inhibícia karboanhydrázy 2)? synaptický vezikulárny protein 2A 3) otvárač neuronálnych K^+ kanálov → hyperpolarizácia 4)? inhibícia LDH → otváranie ATP-senzitívnych K^+ kanálov → hyperpolarizácia 5) inhibícia karboanhydrázy 6)? inhibícia karboanhydrázy																			

Antiepileptiká účinkujúce na Na^+ kanál

- ovplyvňujú excitabilitu membrány neurónov
- viažu sa na inaktivovanú formu kanála, predĺžujú čas, kedy sa kanál nachádza v inaktivovanom stave a tým znížujú počet funkčných kanálov, ktoré sú dostupné pre vznik akčných potenciálov
- preferenčne blokujú excitáciu neurónov s častými výbojmi – pri záchvatoch („use-dependence“)
- pritom len minimálne ovplyvňujú normálnu funkciu neurónov, presný mechanizmus známy nie je

Antiepileptiká účinkujúce na T-typ Ca²⁺ kanála

- antiepileptiká účinné pri absenciách (**etosuximid**, **valproát**, aj **klonazepam**) blokujú T-typ napäťovo-riadeného vápníkového kanála
- tieto kanály sú dôležité pri rytmických výbojoch v talame pri absenciách

Antiepileptiká účinkujúce ovplyvnením GABAergnej transmisie

- **benzodiazepíny** - zvyšujú účinok GABA na GABA_A receptore
- **fenobarbital** – zvyšuje účinok GABA na GABA_A, zvyšuje otváranie Cl- kanála aj nezávisle na GABA
- **tiagabín** – inhibuje spätné vychytávanie GABA do nervového zakončenia (blokáda GAT-1 – transportér)
- **vigabatrín** – inhibuje GABA transaminázu, ktorá mení GABA na inaktívne metabolity
- **valproát** - podobný efekt ako **vigabatrín**

Delenie podľa typu záchvatu:

I. Parciálne záchvaty

- a) klasické = **fentyón**, **fenobarbital**, **karbamazepín**, **valproát**
- b) novodobé = **gabapentín**, **vigabatrín**, **lamotrigín**, **tiagabín**, **topiramát**

II. Generalizované záchvaty:

- a) **absencie** = **etosuximid**
- b) **myoklonické** = **klonazepam**
- c) **tonicko-klonický** = **fenobarbital**, **primidón**, **karbamazepín**
- d) abc) **valproát**, **lamotrigín**, **topiramát**

III. Status epilepticus

- **diazepam**, **lorazepam**, **klonazepam**, **fenobarbital**, **fentyón**
- zabrániť poraneniu, vdýchnutiu žalúdočného obsahu
- v ťažkých prípadoch možno krátkodobo použiť celkové anestetiká

Klasické antiepileptiká

- **fenobarbital**
 - najstarší liek v terapii epilepsie
 - účinkuje na tonicko-klonické a parciálne záchvaty
 - potencuje účinky GABA na GABA_A receptore
 - antikonvulzívny, sedatívny, hypnotický účinok
 - metabolizovaný v pečeni, indukuje CYP450 a glukuronyltransferázu
 - môže tak znižovať účinky niektorých liečiv (napr. steroidných hormónov)
 - slabá kyselina, preto alkalizácia moču zvyšuje jeho sekréciu
 - **nežiaduce účinky (pri vyšších hladinách):** útlm CNS (čiastočne sa ne naho vyvíja tolerancia), útlm dýchania, kardiodepresívny účinok, hypotenzia
 - nesmie sa vysadiť náhle – hrozí status epilepticus
 - úzka terapeutická šírka, neexistuje antidotum
- **fentyón** (blok Na⁺ kanálov)
 - derivát hydantoínu
 - antikonvulzívna aktivita nie je spojená s depresiou činnosti CNS; pôsobí aj antiarytmicky
 - účinkuje na parciálne a tonicko-klonické záchvaty, nie však na absencie
 - metabolizovaný v pečeni; indukuje CYP450, > liekové interakcie (napr. znižuje účinok warfarínu, kontraceptív, vitamínu D)
 - biologický polčas fentyónu (~20 h) vzrastá s dávkou; potreba presnej titrácie
 - koncentrácia v plazme nie je priamo úmerná dávke (nelineárna farmakokinetika) a je veľmi individuálna (absorpcia môže závisieť od veľkosti častíc liečiva)
 - malá terapeutická šírka, preto je potrebné sledovať jeho plazmatické hladiny
 - **nežiaduce účinky:** nystagmus, závraty; arytmie, hypotenzia, hyperplázia dásien, hirsutizmus (zvýšené ochlpenie – výsledok zvýšenej sekrécie androgénov), osteomalácia, teratogenita (ráštep podnebia)
- **karbamazepín** (blok Na⁺ kanálov)
 - účinkuje na parciálne záchvaty a tonicko-klonické záchvaty; široko používaný
 - výrazný antikonvulzívny efekt, spojený s psychotropným účinkom
 - nepravidelná absorpcia; nelineárna farmakokinetika, vhodné monitorovať plazmatické hladiny

- metabolizuje sa v pečeni, indukuje CYP450, znižuje účinky p.o. kontraceptív
- **nežiaduce účinky:** ospalosť, závraty, ataxie, rozmazané videnie; pri vysokých dávkach kóma, útlm dychového centra
- **novšie karboxamidy: oxkarbazepín** (prodrug; náladu-stabilizujúce liečivo - znižuje anxieta a zlepšuje emočnú stabilitu), **eslikarbazepín** – môžu sa použiť na podpornú terapiu (!!?)
- **etosuximid**
 - je účinný **pri absenciách**, nie však tonicko-klonických záehvatoch
 - dávkovanie je prísné individuálne, s postupným zvyšovaním dávky
 - inhibuje T-typ napäťovo riadeného vápnikového kanála
 - sčasti metabolizovaný v pečeni, vylučovaný ako glukuronid
 - **nežiaduce účinky:** nevoľnosť, zvracanie, nechutenstvo; ospalosť, bolesť hlavy, poruchy koncentrácie
- **valproová kyselina, valproát sodný**
 - účinkuje pri viacerých typoch záehvatoch (absencie, myoklonické a tonicko-klonické)
 - komplexný mechanizmus účinku (blok Na^+ , T-typu Ca^{2+} kanálov, inhibícia GABA transaminázy = zvýšenie hladiny GABA)
 - metabolizmus v pečeni – oxidácia, inhibuje CYP450, inhibuje metabolizmus napr. fenytoínu a fenobarbitalu – liekové interakcie
 - vylučuje sa obličkami ako glukuronid
 - **nežiaduce účinky:** GIT: nauzea, vomitus, anorexia; CNS: sedácia, ataxia, tremor; teratogénny
- **benzodiazepíny = klonazepam, diazepam, lorazepam**
 - účinné pri myoklonických záehvatoch, status epilepticus
 - zvyšujú účinok GABA na GABA_A receptore, klonazepam blokuje aj T-typ Ca^{2+} kanála
 - diazepam má viacero aktívnych metabolitov
 - akútne použitie kvôli vysokému riziku tolerancie
 - **nežiaduce účinky:** CNS: sedácia, poruchy koncentrácie, ataxia; syndróm z vysadenia
- **sultiam**
 - **MÚ:** ide o sulfónamid, ktorý inhibuje karboanhydrázu
 - **indikácia:** alternatívna liečba tzv. **benigných Rolandických epilepsií u detí** (liek 1.vol'by v tejto indi.)
Symptómy: nefrekventované najmä nočné tiky, mravčenie alebo znecitlivenie jazyka alebo tváre spojená so sliniením. Následne generalizácia záehvatu, dieťa ostáva pri vedomí. Nezávažné stavy obyčajne bez liečby, záehvaty často končia v skorejadolencencii.
 - **NÚ:** často žalúdočné ťažkosti, menej často parestézie končatín a tváre, tachypnoe, hyperpnoe, tachykardia, čkanie, nechutenstvo a halucinácie

Novšie antiepileptiká

- **vigabatrin**
 - ireverzibilný inhibítorm GABA transaminázy
 - zvyšuje množstvo GABA dostupného na uvoľnenie na synapse; pri rezistencii na iné antiepileptiká,
 - **indikácie:** rezistentné parciálne záehvaty s generalizáciou v kombinácii s inými liečivami, monoterapia u **Westovho syndrómu** – zriedkavý zničujúci epileptický syndróm s repetitívnymi a nekontrolovanými spazmami v pediatrii.
 - **málo NÚ:** poruchy videnia (veľmi časté; >1/10), sedácia a dávkovo-závislá psychóza (u pacientov so psychiatrickou anamnézou)
- **tiagabín** (nie je registrovaný v SR)
 - inhibítorm spätného vychytávania GABA (GAT-1)
 - indikácie: parciálne záehvaty
 - **NÚ:** somnolencia, bolesť hlavy, GIT diskomfort
- **topiramát**
 - možných 5 mechanizmov účinku:
 - blok napäťovo-závislých Na^+ kanálov,
 - inhibícia L-, N-, P- typu Ca^{2+} kanálov
 - zvýšenie aktivity na GABA-A receptoroch
 - AMPA/kainátové receptory pre glutamát (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ kanály)

- inhibícia karboanhydrázy
- široké spektrum (parciálne, generalizované); len pri rezistencii na iné antiepileptiká; profylaxia migrenóznych bolestí (pri rezistencii na klasickú liečbu)
- **NÚ:** znížená chuť do jedla, zmeny nálady, depresia (zriedkavo so suicidálnymi sklonmi), nefrolitiáza, metabolická acidóza
- **lamotrigín**
 - blokáda napäťovo-závislého Na^+ kanála; v menšej miere aj L-, N-, P-typ vápnikových kanálov
 - ako inhibitór na 5-HT₃ receptoroch znížuje uvoľňovania glutamátu v limbickej oblasti (neuroprotektívny a náladu-stabilizujúci účinok podobný lítiu)
 - **široké spektrum indikácií** podobné carbamazepínu a fenytoínu:
 - primárne: parciálne fokálne záchvaty,
 - tonicko-klonické záchvaty a generalizované záchvaty
 - kŕče spojené s **Lennox-Gestautovým syndrómom** (zriedkavá detská epileptická encefalopatia)
 - čiastočne účinný aj pri absenciách
 - prevencia depresívnych epizód u bipolárnych porúch
 - **NÚ:** kožné vyrážky (10%) niekedy závažnejšie (1% deti, 0.3% dospelí) – veľmi zriedkavo život ohrozujúce formy: **Steven-Johnsonov syndróm**, resp. miernejšia toxicická epidermálna nekrolíza (hypersenzitívne reakcie)
 - vyrážky, horúčka, nadmerná únava sú vážne varovné symptómy aj DRESS syndrómu (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
- **gabapentin**
 - nejasný MÚ (štruktúrne blízky GABA, nie je však agonista na GABA receptoroch; mechanizmus môže zahŕňať zvýšenú biosyntézu GABA aktiváciou niektorých enzymov: glutamát-dekarboxyláza, transferáza rozvetvených aminokyselín (BCAT))
 - **indikácie:** parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou, periférna neuropatická bolesť
 - málo **NÚ** – sedácia, ataxia u detí infekčné ochorenia
 - absorpcia je saturovateľná (transport cez aminokyselinové prenášače), predávkovanie menej pravdepodobné
 - výrazne menej liekových interakcií ako u iných antiepileptík
- **retigabín**
 - MÚ: otvárač neuronálnych KCNQ2 a 3 draslíkových kanálov - hyperpolarizácia
 - indikácie: prídavná liečba farmakoresistentných parciálnych záchvatov s alebo bez generalizácie u dospelých
 - NÚ: zmätenosť, závraty, diplopia, retencia moču, predĺženie QT intervalu, suicidálne myšlienky, zriedkavo modré zafarbenie kože
- **levetiracetam, brivaracetam**
 - štruktúrne blízke nootropiku piracetamu
 - **MÚ:** nie je objasnený, uvádza sa, že ovplyvňujú synaptický vezikulárny proteín 2A (SV2A), čím môžu ovplyvniť exocytózu neuromediátorov. V menšej miere môžu tiež súvisieť s hladinami Ca^{2+} a GABA-A receptormi
 - **Indikácie:** parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou, myoklonické záchvaty i generalizované tonicko-klonické záchvaty
 - **Výhodné vlastnosti:** dobrá biodostupnosť, lineárna kinetika, minimálna väzbovosť na proteíny, nemetabolizuje sa cez CYP450, málo interakcií ...
 - málo NÚ – veľmi časté/časté: závrat, somnolencia, únava, insomnia, depresia, anxietáta, chŕípka/infekcie horných dých.ciest/kašeľ,nauzea, vracanie, nechutenstvo
- **zonisamid**
 - blok Na^+ -kanála; modulácia GABAA receptora, blok Ca^{2+} -kanálov, inhibícia karboanhydrázy
 - parciálne záchvaty (aj so sekundárnou generalizáciou)
 - NÚ: mierna sedácia, znížená chuť do jedla, strata telesnej hmotnosti,
- **rufinamid**
 - blok Na^+ kanála, inhibícia vychytávania GABA
 - parciálne záchvaty, Lennox-Gastaut syndróm
 - NÚ: bolesti hlavy, závraty, únava

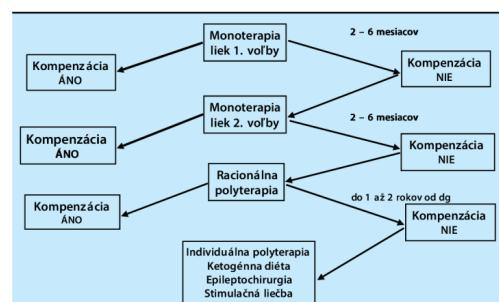
- **lacosamid**
 - málo objasnený MÚ (možný vplyv na Na^+ kanály)
 - použitie: parciálne záchvaty
 - NÚ: závraty, bolesti hlavy, poruchy videnia, nevoľnosť, depresia, suicídálne myšlienky
- **perampanel**
 - MÚ: selektívny, nekompetitívny antagonist inotropného glutamátového AMPA receptora $\rightarrow \downarrow$ intracelulárny Ca^{2+}
 - **Indikácie:** prídavná liečba parciálnych záchvatov so sekundárne generalizovanými záchvatmi alebo bez nich u dospelých
 - NÚ: veľmi časté: závraty, sedácia; menej časté: nechutenstvo, zmätenosť, ataxia, diplopia, nauzea, porucha chôdze, únava
- **pregabalin**
 - MÚ: inhibícia napäťovo-závislého Ca^{2+} kanála, čo znižuje vyplavovanie neurotransmitterov.
 - je to analóg GABA, ale bez účinku na GABA-transmisiu
 - **Indikácie:** prídavná liečba parciálnych a generalizovaných záchvatov; neuropatická bolesť a generalizovaná úzkostná porucha
 - NÚ: zvýšená chuť do jedla, insomnia, somnolencia, závraty, zahmené videnie, po vysadení abstinenčné príznaky, suicídálne sklony, zvýšené riziko srdcového zlyhávania u pacientov s KVS chorobami

Základom správnej liečby je správna diagnóza založená najmä na EEG vyšetrení a identifikovaní typov záchvatov

- Liečba by vždy mala začínať jedným liekom - monoterapia liekom 1. voľby s postupným zvyšovaním dávky do nástupu účinku alebo do výskytu nežiaducích účinkov.
- Ak sa nedostaví efekt liečby po dostatočne dlhom období, pridáva sa ďalší liek s postupne sa zvyšujúcimi dávkami a po dosiahnutí dávky nasleduje postupné vysadzovanie prvého antiepileptika. Cieľom je monoterapia liekom druhou voľbou.
- V prípade neúspechu je potrebná racionálna polyterapia
- Za farmakorezistentnú epilepsiu sa považuje stav, ak zlyhá liečba dvomi primerane zvolenými AE a nedosiahne sa bezzáchratový stav
- Do úvahy prichádza epileptochirurgický zákrok (odstránenie ložiska – fokálna kortikálna resekcia, kortiektómia), chronická stimulácia n. vagus alebo pokus ovplyvniť frekvenciu záchvatov ketogénou diétou

Zásady podávania antiepileptík

- Vybrať liek vhodný pre daný typ epilepsie
- Podávať najnižšiu účinnú dávku
- Liečba sa nesmie náhle prerušiť, ani znížiť náhle dávku
- Preferuje sa terapia jedinou látkou
- Pri nedostatočnej kontrole záchvatov vhodne kombinovať antiepileptiká
- Prechod z jedného lieku na druhý realizovať postupne
- Životospráva!! (zákaz alkoholu, spánkový režim, žiadne blikajúce svetlá...)
- Kontrolovať krvný obraz, funkciu pečene a obličeiek
- Monitorovať hladinu antiepileptika
- Vysoká miera teratogenicity!!



Ďalšie indikácie niektorých antiepileptík

- **bipolárna porucha** (valproát, karbamazepín, lamotrigín, topiramát)
- **profylaxia migrény** (valproát, gabapentín, topiramát)
- **anxieta** (gabapentín)
- **neuropatická bolesť** (gabapentín, karbamazepín, lamotrigín).
- **dysrytmie** (fenytoín, v tejto indikácii už nepoužívaný)

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Epileptické záchvaty

a) primárne (idiopatické) z neznámych príčin

b) sekundárne (symptomatické) so známou príčinou

1) parciálne = lokalizované motorické, senzorické alebo iné príznaky

2) generalizované = postihujú celý mozog (záchtay myoklonické, klonické, tonické a tonicko klonické - grand-mal)

3) status epilepticus = rýchle sa opakujúce záchvaty za sebou

Vznik motorických reakcií pri epilepsii je daný zvýšenou vzrušivosťou centrálnych neurónov a tým zniženým prahom kŕčov v subkortikálnom a kortikálnom systéme

Mechanizmus účinku: záchvaty vznikajú v dôsledku nerovnováhy endogénnych excitačných a inhibičných neuromediátorov. Najznámejší inhibičný neuromediátor je GABA (kys. gama-aminomaslová), ktorej hladina je v CNS regulovaná enzymaticky: kyselina glutámová je dekarboxylovaná glutamátdekarboxylázou na GABA, a tá je aktivitou GABA-transaminázy (GABA-T) deaminovaná na semialdehyd kyseliny jantárovej (sukcinátsemiahldehyd). Menej významné inhibičné neuromediátory sú glycín a taurín. Excitačné mediátory sú glutamat a kyselina N-metyl-D-asparágová (NMDA). Nerovnováha týchto neuromediátorov v CNS, tj. pokles GABA alebo zvýšená hladina gutamátu alebo NMDA má za následok vznik epileptického záchvatu. Môže ho tiež vyvolať zvýšená aktivita Na^+ a Ca^{2+} a v menšej miere aj K^+ kanálov.

Súčasné antiepilepileptiká:

1) látky zvyšujúce centrálnu nervovú inhibíciu prostredníctvom GABA, a látky blokujúce jej odbúravanie - **inhibítory GABA-T** (vigabatrin, kyselina valproová), **zlúčeniny pôsobiace GABA-mimeticke** (gabapentín, progabid; majú vo svojej štruktúre časť podobnú GABA).

2) látku potlačujúce účinok excitačných neuromediátorov (antagonisty kyseliny L-glutámovej a NMDA - remacemid, lamotrigín, čiastočne gabapentín).

3) látky účinkujúce antikonvulzívne reguláciou činnosti iónových kanálov, najmä Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Cl^- (zonisamid, rufinamid, barbituráty, hydantoíny, karbamazepín, topiramát, pregabalin, čiastočne valproová kyselina).

1. Barbituráty a deoxybarbituráty = fenobarbital (PHENALM, LUMINAL; met. na 4-hydroxyfenobarbital a O-glukuronid), **heptobarbital**, **metylfenobarbital**, **primidón** (met. na fenobarbital)

VŠÚ

- náhradou 1 alkylu v 5,5-dialkylsubstituovanej kyseliny barbiturovej fenylom je vystupňovaný antikonvulzívny účinok (fenobarbital, heptobarbital)
- náhrada oboch alkylov fenylmi pôsobí dysterapeuticky
- N-metylsubstítúcia sa zdá byť výhodná
- prítomnosť kyslíka na C₂ nie je nutná (primidón)

2. Hydantoíny = imidazolidín-2,4-dióny = fenytoín (EPIPLAN D; met. na epoxid, ten na dihydrodiol a katechol, a na hydroxyderivát s následnou O-glukuronidáciou; ďalšia vetva na kys.

alfaureidodifenylooctovú až na kys. difenylaminoctovú), **mefenytoín**, **albutoín**, **doxentyoín**

VŠÚ

- nesubstituovaný hydantoín nie je účinný
- podmienkou účinku je aspoň 1 fenyl v polohe 5 (mefenytoín)
- akákoľvek substitúcia fenylu pôsobí dysterapeuticky
- prítomnosť kyslíka na C₂ nie je nutná, môže byť nahradený sírou (albutoín) alebo odstránený (doxentyoín)

3. Pyridín2,5-dióny = etosuximid (PETINIMID, PETNIDAN; met. na hydroxyderiváty na alkyloch)

4. Antiepileptiká iných štruktúr

a. hypnotiká a psychofarmaká = mefenezín, meprobamát, felbamát (neregistrované)

VŠÚ

- účinné sú viacsýtne 2° alebo 3° alkoholy
- aktivitu zvyšuje substitúcia lipofílnym substituentom (mefenezín) alebo blokovanie alkoholickej skupiny karbamátovou väzbou (meprobamát, felbamát)
- mechanizmus účinku: blokáda sodíkových kanálov a NMDA

- b. **benzodiazepíny** = **klonazepam** (deregistr.), **lorazepam** (nereg.), **diazepam** (ako antiepileptikum neregistrované)
- c. **dibenzoazepíny** = deriváty karboxamidu = **karbamazepín** (BISTON, NEUROTOP, TEGRETOL, TIMONIL; met. na epoxid, kt. vyvoláva NÚ, ďalej na O-glukuronid a N-glukuronid, aj na methylsulfínové a methylsulfónové deriváty), oxkarbazepín (TRILEPTAL; met. na 10-hydroxyderivát), eslikarbazepín acetát (ZEBINIX, ESLIBON; S-enantiomér likarbazepínu)
- d. **sulfónamidy** = inhibítory karboanhydrázy = **sultiam** (OSPOLOT)
- e. **alifatické kyseliny** = **kyselina valproová** (CONVULEX, DEPAKINE, ORFIRIL; met. dehydratáciou na hepatotoxický metabolizmus, omega-oxidáciou na kys. 2-propylglutárovú, beta-oxidáciou na kys. 2-propionylvalérovú), **valpromid**, **vigabatrín** (SABRIL, KIGABEQ; vylučuje sa nezmenený), **pregabalín** (LYRICA, EGZYSTA, PRAGIOLA, PREGABALIN; vyl. sa nezmenený), gabapentín (GABAPENTIN, GORDIUS, GABAGAMMA; vyl. sa nezmenený)
- VŠÚ**
- optimálna dĺžka alkylu - vyššie a nižšie sú menej účinné
 - aktivita zachovaná pri predĺžení spojovacieho reťazca o 1-2 C medzi dipropylmetylom a karboxylovou skupinou
 - aktivity neruší zámenu COOH za CONH₂ (valpromid)
- MÚ:** zvyšujú hladinu GABA blokoivaním jej odbúrania; selektívne blokujú GABA-transaminázu a tým zvyšujú jej koncentráciu, a tým aj prah vzrušivosti neurónov v mozgu; blokujú tiež napäťovo závislé Na-kanály
- f. iné = **lamotrigín** (LAMICTAL, LAMOTRIGIN), **rufinamid** (INOVELON; amidovou hydrolýzou sa mení na neúčinný met.), **zonisamid** (ZONISAMID, ZONEGRAN; met. sa acetyláciou na aminoskupine), **lakozamid** (VIMPAT, SEIZPAT, ARKVIMMA), **levetiracetam** (LEVETIRACETAM, PTEROCYN, TRUND, EPILETAM; met. amidovou hydrolýzou a omega-oxidáciou), **brivaracetam** (BRIVIACT), **topiramát** (TOPAMAX, TOPIMARK; 70% nezmenený), **retigabín** (nereg.), **perampanel** (FYCOMPA)

Prírodné liečivá používané na zmiernenie príznakov psychického stresu (aetheroleum, herba); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod pre otázku 04. a 05.

Na zmiernení príznakov psychického stresu sa môžu podieľať svojim **sedatívnym a anxiolytickým** účinkom

1. niektoré **flavonoidy**,
2. **lignány**,
3. **zložky silíc**,
4. **iridoidy**,
5. **seskviterpény**
6. **humulóny**
7. **alkaloidy pavínového typu** (ich MÚ pozri v otázke 01.)
8. **fenyletanoidy a fenypropanoidy** = svojou štruktúrou môžu imitovať pôsobenie dopamínu, adrenalínu aj noradrenalínu na dopamínové, resp. adrenergéne receptory, a teda na CNS a VNS.

1. *Avenae herba* = vŕňať ovsa

Avena sativa = ovoš siaty

Poaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

- steroidné saponíny = spirostánové deriváty (avenakozid A a B)
- triterpénový saponín = sójasaponín I
- **flavonoidy** = O-ramnozidy vitexínu a izoswertizínu, O-arabinozidy izovitexínu a izoorientínu
- **flavanolignány** = salcolín A a B

2. *Eschscholziae herba* = vŕňať slincovky

Eschscholzia californica = slincovka kalifornská

Papaveraceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **alkaloidy** = escholzidín, kalifornidín, kalifornín (pavínový typ), chelidonín, chelirubín (benzo[c]fenantridínový typ), glaucín (aporfínový typ), protopín (protopínový typ)

3. *Leonuri cardiaca herba* = vŕňať srdcovníka obyčajného

Leonurus cardiaca = srdcovník obyčajný

Lamiaceae

TU: na zmiernenie príznakov psychického stresu; na zmiernenie palpitácie srdca a iných príznakov „srdcovej nervozity“

Obsahové látky:

- **iridoidy** = ajugol, ajugozid
- diterpény = labdánový typ (leosibirín, leocardín)
- **flavonoidy** = glykozidy kvercetínu a kempferolu
- triterpény = kyselina ursolová, oleánová
- dusíkaté zlúčeniny = leonurín, betonicín

4. *Passiflorae herba* = vŕňať mučenky

Passiflora incarnata = mučenka pleťová

Passifloraceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **flavonoidy** = apigenín a lueolín a ich C-glykozidy (vitexín, izovitexín, izoorientín)
- stopy jednoduchých –karbolínových alkaloidov = harmán, harmín, harmalín
- stopy maltolu
- glykoproteíny (s Pro, Glu, GABA)

5. *Lavandulae aetheroleum* = silica levandule

Lavandula angustifolia = levanduľa úzkolistá

Lamiaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

Liekopisné limity (%) pre zložky **silice**:

- | | |
|--------------------------|-----------------------------|
| ○ linalylacetát: 25-47 | ○ alfa-terfineol: max.2 |
| ○ linalol : 20-45 | ○ gáfor: max. 1,2 |
| ○ 4-terpineol: 0,1-8 | ○ lavandulylacetát: max.0,2 |
| ○ 3-oktanón: 0,1-5 | ○ lavandulol: max.0,1 |
| ○ 1,8 cineol: max. 2,5 | |

6. *Valerianae aetheroleum* = silica valeriány [žltohnedá slica]

Valeriana officinalis = valeriána lekárska

Valrianaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **monoterpény**: bornylacetát, bornylizovalerát, myrtenol
- **seskviterpény**: valeranón, valerianol, valerenal
- alifatické kyseliny: octová, valérová, izovalérová

05. Antiparkinsoniká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Parkinsonova choroba

- neurodegeneratívne ochorenie nejasnej etiológie
- často vo vyšom veku (1% ľudí po 65 roku)
- progresívna degenerácia dopamínergných neurónoch v substantia nigra
- dysfunkcia sa prejaví až po výraznej redukcii počtu dopamínergných nerónov (na 20-40 % normálmu)
- často asociovaná s demenciou, depresiami a autonómnu dysfunkciou (najmä v neskorších štadiách ochorenia – neurodegeneratívne zmeny aj inde v CNS)

Parkinsonizmus

- príznaky podobné Parkinsonovej chorobe, ale s inou príčinou
- napr. medikamentózny parkinsonizmus: po neuroleptikách, extrapyramídové príznaky

Zvláštne formy ochorenia:

- **Juvenilná PCh** – začína pred 20 rokmi, má genetický podklad
- **PCh so skorým nástupom** – pred 40 rokmi, genetický podklad, nižšie riziko demencie a psychotických
- **Neskorá forma PCh** so začiatkom po 75 –80 rokmi, častá cievna komorbitita
- **Tremordominantná forma**, hlavným príznakom je tras, nižšie je riziko demencie

Príznaky - Dg:

1. Bradykinéza - akinézia (spomalenie vykonávaného pohybu)
2. Tremor (pokojový tras, najmä ruky – počítanie mincí)
3. Rigidita (svalová stuhnutosť)
4. Poruchy postoja a chôdze
5. Poruchy rovnováhy
6. Reakcia na liečbu
7. Neskôr poruchy pozornosti, pokles funkčnosti, pomalé myslenie, demencia

Motorické symptómy	Nemotorické symptómy
Tras, spomalené pohyby (bradykinézia), svalová stuhnutosť (rigidita), nestabilita	Zhoršenie kognitívnych funkcií, spomalenie myslenia, hľadanie slov
Maskovitá tvár, sťažené prehĺtanie (dysfágia), slinenie (sialorea)	Depresia, apatia, anhedónia, únava, anxieta
Znížená schopnosť ohybu končatín, šuchtavá chôdza, problém so vstávaním zo stoličky, s otáčaním v posteli	Senzorické symptómy: strata čuchu (anosmia), strata chuti (ageusia), bolesť (ramená, chrbát), poruchy citlivosti (parestézie)
Mikrografia (drobné písmo), problémy s krájaním jedla, jedením, hygienou	Poruchy autonómneho nervového systému (ortostatická hypotenzia, zápcha, problémy s močením, sexuálna dusfunkcia, abnormálne potenie, seborrhoea), strata telesnej hmotnosti
Glabelárny reflex, spazmus viečka (blefaropazmus), dystónia, skolioza, zhrbenie postavy v stoji	Poruchy spánku (porucha REM spánku, živé sny, denná ospalosť, fragmentácia spánku), syndróm nepokojných nôh

Etiológia:

- vo väčšine prípadov neznáma (idiopatická Parkinsonova choroba)
- niektoré známe príčiny: genetické mutácie (<5% prípadov; PRKN, LRRK2, PINK1, SNCA), neurotoxíny (MPTP, BSSG), mechanické poškodenie mozgu

Mikroskopické znaky neurodegenerácie:

- strata neurónov pozitívne farbiacich sa pre dopamín
- tvorba bunkových inkluzií v prežívajúcich neurónoch – **Lewyho telieska**
- hlavnou zložkou sú agregáty proteínu **α-synukleínu a ubiquitínu (proteopatia)**
- význam tohtohromadenia nie je objasnený

Normálny stav = dopamín z neurónov substantia nigra **inhibuje cholinergné neuróny** v corpus striatum, ktoré modulujú svalový tonus.

Parkinsonova choroba = **dopaminergné neuróny** v substantia nigra **chýbajú**, dopamín **nedostatočne inhibuje cholinergné neuróny** v corpus striatum, ktoré modulujú svalový tonus, **prevláda cholinergná transmisia**.

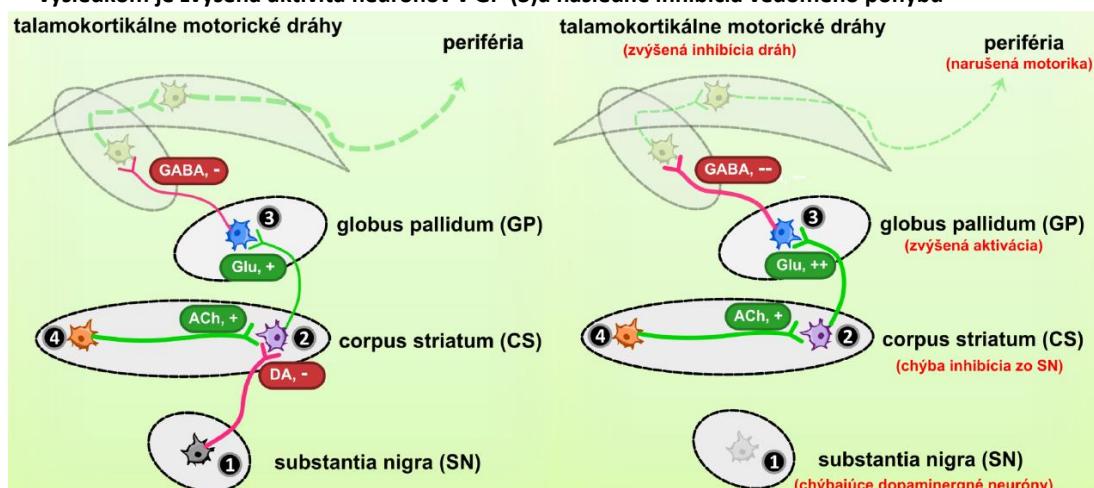
Bazálne gangliá: corpus striatum, globus pallidus, subthalamicke jadrá, substantia nigra - **regulácia extrapyramidálneho motorického systému**

Extra-pyramidalna dráha – normálna funkcia

- (1) dopaminergné neuróny zo SN inhibujú aktivitu neurónov s receptormi D2 (2) v CS
- (2) stimulujú GABAergné neuróny v GP (3)
- (3) inhibujú talamokortikálne motorické dráhy → aktivácia neurónov v GP (3) potláča pohyb
- (4) cholinergné neuróny v CS bazálne stimulujú (2) a teda aj neuróny v GP (3) → tonická inhibícia pohybu
- za bazálnych podmienok dopaminergné neuróny v SN (1) podporujú vedomý pohyb cez zníženie aktivácie neurónov (2) v CS a (3) v GP

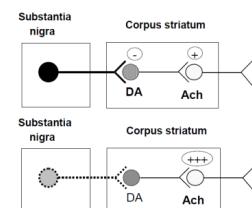
Extra-pyramidalna dráha – Parkinsonova choroba

- **dopaminergné neuróny zo SN (1) chýbajú** → **inhibícia D2 neurónov (2) je nedostatočná**
- cholinergné neuróny (4) majú nezmenenú aktivitu → **relatívny nadbytok cholinergnej transmisie**
- **výsledkom je zvýšená aktivita neurónov v GP (3) a následne inhibícia vedomého pohybu**



Faktory asociované s Parkinsonovou chorobou:

- **α -synukleín**
 - Neurodegeneratívne zmeny**
 - typické sú intracelulárne agregáty proteínov (Lewyho telieska)
 - postihnutý proteín je α -synukleín (zrejme sa zúčastňuje na recyklácii synaptických vezikúl),
 - poškodený synukleín hromadí sa v bunkách pravdepodobne v dôsledku poruchy degradácie „*Synukleinopatie*“ – neurodegeneratívne ochorenia spojené s abnormálnou aggregáciou α -synukleínu v neurónoch, nervových vláknach a gliových bunkách: Parkinsonova choroba, demencia s Lewyho telieskami, multisystémová degenerácia (MSA; multiple system atrophy)
- **Mitochondrie** = poškodenie funkcie
- **Pesticídy, herbicídy a iné neurotoxíny (Maneb, Rotenón, Paraquat)**
- **Oxidatívne poškodenie** – oxidovaný dopamín stabilizuje synukleínové oligoméry
- **Črevo a nos** – neuróny spájajúce tieto periférne oblasti sú pri Parkinsonovej chorobe postihnuté medzi prvými – to naznačuje environmentálne spojene s ochorením – toxíny, infekcie
- **Vyšší vek** – najvýznamnejší faktor sporadickej formy Parkinsonovej choroby – vek pacienta ~ 60 rokov
- **Genetické faktory** – iba ~5% pacientov má jasnú familiarную etiológiu, viaceri génov asociovaných s Parkinsonovou chorobou (sporadickou i familiarou) s rozličnou funkciou: mitochondriálne, súvisiace s autofágiou, proteasómom, membránovým transportom
- **Fajčenie a kofein** znižujú výskyt Parkinsonovej choroby (o 30–60 %) (mechanizmus nie je objasnený)



Antiparkinsoniká = liečivá používané na terapiu Parkinsonovej choroby alebo príbuzných syndrómov (napr. Parkinson plus syndrómy)

Terapia Parkinsonovej choroby

- kauzálna terapia neexistuje, etiológia ochorenia neznáma
- všetká dostupná terapia je výlučne symptomatická, výrazne nespomaľuje progresiu ochorenia
- hlavným cieľom je zvýšiť dopaminergnú transmisiu v corpus striatum → aktivácia D₂ receptorov → inhibícia adenylátcyklázy → znížená excitabilita neurónov inhibujúcich motoriku → zlepšenie motorických funkcií

Symptomatická liečba

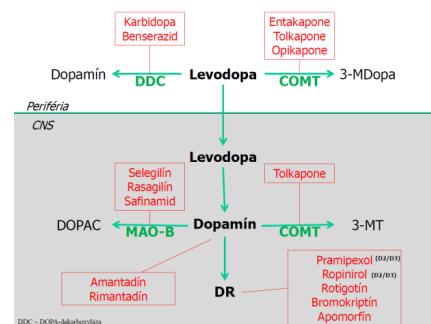
Parkinsonova choroba: obnova hladiny alebo účinku dopamínu v CNS

Medikamentózny parkinsonizmus: centrálne anticholínergiká

1. Zvýšenie hladiny dopamínu v CNS

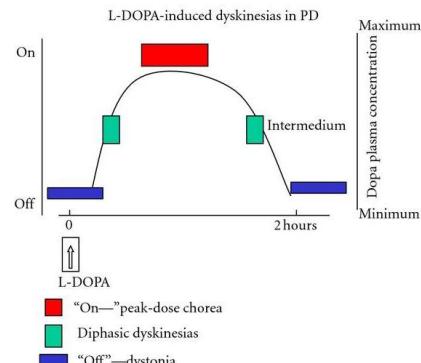
a. dodanie substrátu = levodopa

- **levodopa** (L-dihydroxyfenylalanín)
 - aminokyselina – aktívny transport do CNS
 - prirodzený prekurzor dopamínu a noradrenálínu
 - na rozdiel od dopamínu prechádza cez HEB a v gangliach je metabolizovaná na dopamín
 - mení sa na dopamín účinkom DOPA-dekarboxylázy v mozgu i na periférii
 - tvorba dopamínu v periférii je nežiaduca: kardiovaskulárne účinky (tachykardia, arytmie); znížuje podiel liečiva, ktoré sa dostane do CNS
 - **kombinácia s inhibítormi DOPA-dekarboxylázy:** karbidopa alebo benserazid (fixné kombo s levodopou – bez nich sa až 90% L-D rozloží na periférii)
 - inhibítory DOPA-dekarboxylázy neprenikajú hematoencefalickou bariérou, preto selektívne bránia rozkladu levodopy na periférii a zvyšujú množstvo liečiva, ktoré sa dostane do CNS
 - účinná u minimálne % parkinsonických prípadov,
 - neodpovedajú všetky symptómy (bradykinéza rigidita >> tremor; neodpovedá porucha rovnováhy a ďalšie symptómy)
 - výrazne zlepšuje hybnosť pacientov s Parkinsonovou chorobou
 - neovplyvňuje progresiu ochorenia
 - **farmakokinetika:** levodopa sa vstrebáva z čreva a transportuje do CNS prostredníctvom transportérov pre aromatické AK; potrava bohatá na proteíny znížuje biologickú dostupnosť levodopy; krátky biologický polčas (2 h); po p.o. podaní sa vo vysokom percente (až 70%) dekarboxyluje už v GIT, ďalších 27-29% sa mení na periférii na dopamín – teda len 1-3% podanej dávky sa dostane do CNS; tento podiel je možné zvýšiť práve kombináciou s inhibítormi DOPA-dekarboxylázy; tvorba dopamínu na periférii je nežiaduca a vyvoláva NÚ
- **NÚ:**
 - **kardiovaskulárny systém** = tachykardia, arytmie, hypotenzia
 - **CNS** = dyskinézy (nepotlačiteľné pohyby), zmeny správania, psychózy, nespavosť, hypersexualita; „on-off“ fenomén - fluktuácia účinku pri dlhodobej liečbe;
 - **poruchy GIT** = nauzea, zvracanie (chemorecepčná zóna pre zvracanie) – možné potlačiť periférnym dopamínovým antagonistom **domperidónom**



On-off fenomén

- vzťah medzi levodopou indukovanými dyskinéziami a hladinou DOPA
- „Peak of dose“ alebo „on“ dyskinéza koreluje s vysokou hladinou levodopy paralelne s maximálnym klinickým benefitom
- difázická dyskinéza sa objavuje pri nástupe a odoznievaní účinku levodopy pri zvyšovaní alebo znižovaní hladiny
- „off“ dystónia je charakterizovaná bolestivými kontrakciami svalov v dolných končatinách a koreluje s najnižšou hladinou levodopy



- **interakcie:** inhibítory MAO_A, tricyklické antidepressíva a sympathomimetiká – možnosť hypertenznej krízy; pyridoxín zvyšuje dekarboxyláciu levodopy na periférii; antagonisty D-receptorov znižujú účinok
- **KI:** chorobné stavy – hypertenzia, ťažké neurózy, glaukom (lebo zvyšuje vnútroočný tlak), gravidita

b. inhibícia rozkladu dopamínu

- **inhibítory dopa-dekarboxylázy**
 - **karbidopa, benserazid** = neprenikajú hematoencefalickou bariérou, preto selektívne bránia rozkladu levodopy na periférii a zvyšujú množstvo liečiva, ktoré sa dostane do CNS
- **inhibítory MAO_B**
 - **selegilín, rasagilín, safinamid** = MAO: dva izoenzýmy = MAO_A (metabolizuje noradrenálín a sérotonín); MAO_B (metabolizuje najmä dopamín); selektívna inhibícia MAOB zvyšuje hladinu dopamínu v CNS; najmä v kombinácii s levodopou
- **inhibítory COMT**
 - **entakapón, tolkapón, opikapón** (najmä v kombinácii s **levodopou**)

2. Zvýšenie dopamínergnej transmisie

a. dopamínergné D-agonisty

- **neselektívne (D₂/D₃)**
 - **bromokriptín, kabergolín, chinagolid, lisurid** (nereg.), **pergolid** (nereg.) = ergotové deriváty (námeľové alkaloidy s podobnou štruktúrou ako dopamín); obyčajne sa podávajú pacientom, ktorí nereagujú dostatočne na liečbu levodopou; indikované na **hyperprolaktinému** (idiopatická alebo spôsobená adenómom hypofýzy, ktorý vylučuje prolaktín)
 - **apomorfín** = neergotový agonista
- **D₂-selektívne** = neergotové
 - **pramipexol, ropinirol, rotigotín** (vo forme náplasti) = **NÚ:** nauzeal!, únava, zmätenosť, halucinácie, impulzívne poruchy správania (zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé správanie – miřanie, nakupovanie, patologické hračstvo)

b. inhibítory spätného vychytávania dopamínu = amantadín, rimantadín, memantín

- **amantadín**
 - inhibítorm spätného vychytávania dopamínu
 - inhibuje uvoľňovanie ACh sprostredkovanej NMDA receptormi = anticholinergné účinky
 - indikácie: liečba príznakov Parkinsonovej choroby, liečba extrapyramídových príznakov liekov a parkinsonizmu po neuroleptikách

3. Blokovanie muskarínových účinkov acetylcholínu v CNS = centrálné anticholinergiká (s 3° dusíkom)

- **biperidén, benzatropín, dietazín, procyklidín, trihexyfenidyl**
 - ovplyvňujú najmä tras, menej na bradykinézu
 - liečba parkinsonského syn. po neuroleptikách, kde by dopamínergiká rušili antipsychotický účinok
 - **NÚ:** sucho v ústach; rozmazané videnie; mydiáza; retencia moču; zápcha; tachyarytmie

Postup pri liečbe:

- Liečivo prvej voľby u ľudí s Parkinsonovou chorobou so silnými motorickými syptomami je levodopa
- U ľudí, ktorým zatiaľ motorické prejavy ochorenia výrazne neznižujú kvalitu života, sa môžu predpísť okrem levodopy aj dopamínové agonisty a MAO_B inhibítory
- V prípade, že sa u pacientov s optimálnou dávkou levodopy prejavia dyskinézy, k terapii možno pridať dopamínové agonisty, MAO_B inhibítory alebo COMT inhibitori. V prípade, že daná kombinácia nestáčí na adekvátnu kontrolu príznakov, zvažuje sa k levodope pridať ergotový dopamínový agonista Amantadín sa zvažuje, ak pri existujúcej terapii nie sú nedostatočne kontrolované dyskinézy

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Prvé antiparkinsoniká: atropín, skopolamín.

Parkinsonova choroba - degeneratívne ochorenie extrapyramídového systému CNS; svalová stuhnutosť - rigidita; kľudový tras - tremor; neschopnosť koordinácie pohybu - bradykinéza a akinéza. Etiológia nie je úplne objasnená - predpokladá sa postupná strata dopaminergných nervových buniek. **Parkinsonov syndróm** - rovnaké symptómy vznikajú v dôsledku infekcie (Lues), intoxikácie alebo aterosklerózy.

Medikamentózny parkinsonizmus (pseudoparkinsonizmus) - vyvolaný niektorými liečivami (napr. neuroleptík typu fenotiazínov a butyrofenónov). Choroba vzniká v dôsledku deficitu dopamínu a tým narušením rovnováhy tohto neuromediátora ako inhibítora a acetylcholínu ako stimulátora v príslušných centrách mozgu. Rovnováhu možno dosiahnuť:

- a) znížením účinku ACh podávaním centrálnych anticholinergík alebo
- b) zvýšením dopaminergnej aktivity podaním dopaminergík

1. Centrálne anticholinergiká

- a. Deriváty 2-aminoethyl-fenylmetanolu (**karbinolov**) = **trihexyfenidyl** (už neregistrovaný; met. oxid. hydroxyláciou), **procyclidín** (už neregistrovaný; met. oxid. hydroxyláciou a O-glukuronidáciou), **biperidén** (nereg.; met. podobne ako predošlé),

VŠÚ

- podmienkou zachovania účinku je nesubstituovaný fenyl, dvojuhlíkatý spojovací reťazec a terciárny amín typu piperidín/pyrrolidín
- kvarterizácia dusíka pôsobí dysterapeuticky
- veľká variabilita substituenta na α-uhlíku (fenyl, cykloalkyl, alebo polycykloalkylový radikál)

- b. **Bázické benzhydrylétery** = **orfenadrín** (nereg.), **benztropín** (už nereg.)

VŠÚ

- posun k anticholinergnej aktivite spôsobuje obmedzenie voľnej pohyblivosti aromatických kruhov substitúciou v o-polohe jedného z fenylov (orfenadrín), alebo uzavorenie postranného bázického reťazca do tropánového bicyklu (benztropín)

- c. **Tricyklické zlúčeniny** = **dietazín** (reg. len v zahraničí), **metixén** (reg. len v zahraničí)

VŠÚ

- výhodná substitúcia bázického dusíka etylmi (dietazín)
- podmienkou účinku je dvojuhlíkatý spojovací reťazec (metixén má 3)
- možné sú určité obmeny základného tricyklu (metixén)

- d. **Anticholinergiká iných štruktúr** = **budipín** (reg. len v zahraničí)

2. Dopaminergiká

- A. **Látky zvyšujúce hladinu dopamínu** = najdôležitejším prekurzorom dopamínu je **levodopa**

(dekarboxyluje DOPA-dekarboxylázou). Nevýhodou je, že dekarboxylácia prebieha už v periférnych tkanivách a dopamín neprechádza mozgovými membránami. Pôsobí na rigiditu a akinézu, je neúčinná pri liekovom parkinsonizme. Nepodáva sa samotná, ale v kombinácii s inhibítormi DOPA-dekarboxylázy, niekedy trojzložkové aj s inibítormi COMT.

Metabolizmus levodopy = DOPA-dekarboxylázou na dopamín, ten COMT na 3-methoxytyramín (ten ďalej MAO na kys. 4-hydroxy-3-methoxyfenyloctovú) a MAO na kys. dihydroxyfenyloctovú (a tá COMT na kys. 4-hydroxy-3-methoxyfenyloctovú)

- a. **Inhibítory DOPA-dekarboxylázy** = **karbidopa** (DUODOPA, NAKOM, CORBITA v komb. s levodopou; met. odštiepením hydrazínu na kyselinu, ďalej na 3,4-dihydroxyfenylacetón a ďalšie metabolity), **benserazid** (MADOPAR v komb. s levodopou; met. na trihydroxybenzylhydrazín a serín)

- b. **Inhibítory MAO_B** = **selegilín** (už nereg.; met. na demetylselegilín, ďalej na metamfetamín a amfetamín), **rasagilín** (AZILECT, SAGILIA, RASIGILINE; met. N-dealkyláciou a hydroxyláciou benz. jadra)

- c. **Inhibítory katehol-O-metyltransferázy (COMT)** = **tolkapon** (TASMAR; met. na 3-O-metyltolkapon a glukuronidáciou), **entakapon** (ENTAKAPON, COMTAN; STALEVO v komb. s levodopou a karbidopou; met. ako tolkapon)

B. Agonisty dopaminergných receptorov

- a. **Námeľové alkaloidy** = **dihydroergokriptín** (ako dopaminergikum je indikovaný v komb. s levodopou, ako α-sympatolytikum pri poruchách prekrvenia, a ako antimigrenikum), **bromokriptín** (PARLODEL, MEDOCRIPTINE)

- b. Agonisty iných štruktúr = apomorfín** (DACEPTON), **pramipexol** (PRAMIPEXOL, MIRAPEXIN), **ropinirol** (ROPINIROL, AROPILOS, SINDRANOL), **rotigotín** (NEUPRO, LEGANTO – jediný agonista dopamínu aplikovaný transdermálne)
- 3. Iné antiparkinsoniká = amantadín** (PK-MERZ, VIREGYT-K; **MÚ** = blokáda NMDA-receptorov - zmenšuje sa narušená rovnováha medzi dopaminergnou blokádou a glutaminergnou stimuláciou cholinergných neurónov v mozgu; stimulácia uvoľňovania dopamínu v striatu; 90% nezm., 10% N-metyl- a N-acetyl deriváty)

Prirodne liecivá používané na zmiernenie príznakov psychického stresu (folium, radix, folium cum flore, rhizoma et radix, flos); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod pozri otázku 04.

1. *Melissae folium* = list medovky

Melissa officinalis = medovka lekárska

Lamiaceae

TU: pri žalúdkovo-črevných ťažkostach sprevádzaných nadúvaním; **na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu;** na navodenie spánku

Obsahové látky:

- deriváty kyseliny škoricovej: kyselina rozmarínová, chlorogénová
- **silica:** monoterpény (nerál, citronelal, citrál - geraniál)
- flavonoidy: kvercetín, kempferol, luteolín, apigenín
- triterpény: kyselina oleánolová, ursolová

2. *Crataegi folium cum flore* = list hlohu s kvetom

Crataegus monogyna = hloh jednosemenný

Crataegus pentagyna = hloh päťsemenný

Crataegus nigra = hloh čierny

Crataegus azarolus = hloh stredomorský

Crataegus laevigata = hloh obyčajný

Rosaceae

TU: na zmiernenie príznakov prechodných srdcových ťažkostí (napr. búšenie, pocit zvýšeného tlkotu srdca dôsledkom strachu) po vylúčení závažného ochorenia; **na zmiernenie príznakov psychického stresu;** na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **flavonoidy:** kvety - O-glykozidy kvercetínu (hyperozid, crataegid), listy - C-glykozidy apigenínu (vitexín, izovitexín) a luteolínu (orientín)
- triesloviny: proantokyanidíny
- triterpény: kyselina oleánolová, ursolová, kategolová (maslinová)
- fenolické kyseliny: sinapová, ferulová
- amid derivátov kyseliny škoricovej: N¹,N⁵,N¹⁰-tri-p-kumaroylspermidín

3. *Valerianae radix* = koreň valeriány

Valeriana officinalis = valeriána lekárska

Valerianaceae

WEU: na zmiernenie porúch spánku a slabšieho nervového napäcia

TU: **na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu;** na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **iridoidy** = esterové deriváty = valepotriáty (valtrát, acevaltrát, izovaltrát); všetky sú značne nestabilné a ich obsah v čerstvej rastline a droge postupne klesá za vzniku polymerizačných produktov, ako aj minimálneho množstva baldrinalov alebo kyseliny valerovej a kyseliny izovalerovej
- **silica** = monoterpény (bornylacetát, bornylizovalerát), seskviterpény (valerenón, valerenol), jednoduché alifatické kyseliny (valerová, izovalerová)
- **seskviterpény** = kyselina valerénová
- **lignány** = 8-hydroxypinorezinol
- **flavonoidy** = hesperidín, linarín

4. *Rhodiola roseae rhizoma et radix* = podzemok a koreň rozchodnice ružovej

Rhodiola rosea = rozchodnica ružová

Crassulaceae

TU: na zmiernenie príznakov stresu; na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky:

- **fenyletanoidy** = salidrozid, tyrozol
- **fenylpropanoidy** = rozín, rozarín, rozavín = podobné dopamínu
- flavonoidy = herbacetín + jeho glykozidy (rhodiozín, rhodionín)
- flavonolignány = rhodiolín
- triesloviny = oligomérne proantokyanidíny
- silika

5. *Lavandulae flos* = kvet levandule

Lavandula angustifolia = levanduľa úzkolistá

Lamiaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na zmiernenie slabších príznakov vyčerpania;

na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **silica:** limonén, 1,8-cineol, 3-oktanón, gófor, linalol
- fenolické kyseliny: rozmarínová, kávová, ferulová
- kumaríny: umbeliferón, herniarín
- **amid derivátov kyseliny škoricovej:** N¹,N⁵,N¹⁰-tri-p-kumaroylspermidín

6. *Lupuli flos* = kvet chmeľu

Humulus lupulus = chmeľ obyčajný

Cannabaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **floroglucinoly: humulónový typ** (alfa-kyseliny = humulón, kohumulón, prehumulón), lupulónový typ (beta-kyseliny = lupulón, kolupulón, prelupulón)
- **silica:** β-myrcén (monoterpéni), beta-karyofylén a humulén (seskviterpény)
- flavonoidy: prenylované flavanóny (estrogénne, zasahujú do endokrinného systému)
- chlakóny: xantohumol; polysacharidy

7. *Tiliae flos* = kvet lípy

Tilia cordata = lípa malolistá

Tilia platyphyllos = lípa veľkolistá

Tilia vulgaris = lípa obyčajná

Tiliaceae

TU: na zmiernenie slabých príznakov psychického stresu; na zmiernenie príznakov a ťažkostí pri prechladnutí

Obsahové látky:

- **silica:** monoterpény - citrál, citronelal, citronelol
- flavonoidy: glykozidy kvercetínu, myricetínu a kempferolu
- triesloviny: dimérne proantokyanidíny
- sliz: obsahuje asi 50% podiel kyseliny galakturónovej a kyseliny glukurónovej, ďalej arabinózu, galaktózu a ramnózu

06. Celkové a lokálne anestetiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Celkové anestetiká

Vedomie

- stav bdelosti, sebauvedomovania sa
- výsledok okamžitých interakcií cerebrálneho kortexu s ostatnými časťami nervového systému prostredníctvom difúznej modulárnej siete neurónov
- neurotransmisia nervových spojení siete využíva rozličné mediátory
- **strata vedomia** je výsledkom výrazného tlmenia aktivity veľkej časti mozgovej kôry, regulačnej siete neurónov medzimozgu
- **kóma** je výsledkom inaktivácie alebo poškodenia veľkej oblasti hemisfér a/ alebo obojstranného poškodenia medzimozgu alebo ARAS (ascendentný retikulárny aktivačný systém) - napr. z metabolických alebo vaskulárnych príčin
- **spánok** je dočasné zníženie vedomia, ktoré je výsledkom aktívnych procesov obojstranného vypnutia niektorých interakcií generujúcich vedomie, znížením transmisie senzorických informácií do mozgovej kôry talamom, zníženie sympatikovej a zvýšenie parasympatikovej aktivity atď...
- **narkóza** je stav bezvedomia, často irreverzibilný, spôsobený toxickej účinkom centrálne tlmiacich látok
- **celková anestézia** je stav reverzibilného bezvedomia, pri ktorom dochádza k potlačeniu vnímania bolesti (analgézia), k amnézii, svalovej relaxácii a strate reflexov

Celkové anestetiká

- látky, ktoré sa používajú za účelom dosiahnuť reverzibilnú stratu vedomia, vnímania bolesti a odstránenia nežiadúcich reflexov – čiže navodenia celkovej anestézie
- podmienkou je rýchly nástup a ukončenie účinku a taktiež regulovateľnosť hĺbky anestézie

Ciele celkovej anestézie

- umožniť nerušený priebeh chirurgického alebo iného bolestivého zákroku s minimálnymi nežiaducimi účinkami pre pacienta
- analgézia, bezvedomie, amnézia, obmedzenie pohybov a myorelaxácia, vegetatívna stabilizácia

Mechanizmy centrálnego depresívneho účinku na CNS

- ovplyvnenie vlastností membrány (zvýšená fluidita)
- zvýšenie citlivosti GABA_A receptorov (Cl⁻ kanál) na GABA
- zvýšenie citlivosti glycínových receptorov (Cl⁻ kanál) na glycín
- inhibícia glutamátových NMDA receptorov (Na⁺ a Ca²⁺ kanál)
- aktivácia niektorých K⁺ kanálov (kanály s dvoma pórmami)
- inhibícia uvoľňovania neurotransmitterov
 - interakcie s Na⁺ kanálmi (membránu stabilizujúca)
 - anestetický účinok úzko súvisí s rozpustnosťou v tukoch

A) Nešpecifický účinok CA - membrány

- neovplyvňujú špecifické receptory
- účinkujú až v relatívne vysokých koncentráciách
- nemajú špecifického antagonistu
- majú rozličnú chemickú štruktúru

Mechanizmus účinku CA - lipofilita a ovplyvnenie membrány

- mnohé jednoduché, chemicky málo príbuzné inertné zlúčeniny navodzujú celkovú anestézu
- existuje korelácia medzi lipofilitou a účinnosťou inhalačného anestetika
- lipofilné anestetiká sa inkorporujú do lipidickej dvojvrstvy
- ako môžu malé inertné exogénne molekuly funkčne ovplyvniť neuróny nie je doposiaľ celkom objasnené
 - staršie teórie hovoria o objemovej expanzii a zvýšení membránovej fluidity, novšie preferujú slabé interakcie s hydrofóbnymi oblasťami membránových proteínov
- min. alveolárna koncentrácia - negatívne koreluje s účinnosťou anestézie
- rozdeľovací koeficient pri 37°C - pomer rovnovážnych koncentrácií rozpustenej látky v dvojfázovom systéme 2 obmedzene miešateľných rozpúšťadiel (n-oktanol : voda)

B) Špecifický účinok CA - iónové kanály

a) ovplyvnenie GABA_A receptorov

- takmer všetky potencujú účinok GABA na GABA_A R
- anestetiká sa viažu na hydrofóbne oblasti v receptore
- inhalačné sa pravdepodobne viažu medzi alfa a beta podjednotku R, kým intravenózne sa viažu len na beta podjednotku
- GABA_A R môžu mať rôzne farmakologické vlastnosti podľa kombinácie podjednotiek a lokalizácie na neurónne (anestetiká majú väčší efekt na extrasynaptické kanály)
- najčastejšie zloženie R je 2alpha-2beta-gama
- izoformy - 6x alfa, 3x beta, 3x gama

b) otvorenie K⁺ kanálov s dvojpórovou doménou

- inhalačné (nie však injekčné) anestetiká môžu otvárať skupinu K⁺ kanálov (draslíkové kanály s dvojpórovou doménou – podjednotky: TREK, TASK, TRESK)
- K⁺ kanály regulujú membránový potenciál, otvorenie vedie k hyperpolarizácii
- hyperpolarizácia vedie k útlmu neuronálnej aktivity

c) NMDA receptory

- ketamín, oxid dusný a xenón rôznym spôsobom znižujú odpoveď NMDA receptorov na excitačný neuromediátor glutamát

d) iné iónové kanály

- anestetiká tiež môžu účinkovať na niektoré sodíkové kanály, glycínové receptory, nikotínové, sérotonínové receptory a cyklickými nukleotidmi regulované iónové kanály
- napríklad presynaptická inhibícia sodíkových kanálov môže viesť k zniženiu uvoľňovania neuromediátorov na excitačných synapsách

Účinky CA na:**a) CNS:**

- posilnenie inhibičných mechanizmov a potlačenie excitačných mechanizmov vedú k útlmu synaptickej transmisie
- efekt na vedenie vzruchu v axónoch je obmedzený
- **analgézia; strata vedomia; amnézia; strata reflexov (+myorelaxácia)**
- hoci na anestetiká sú citlivé všetky časti mozgu, najcitlivejšia je retikulárna formácia, talamické prepojenia senzorických dráh, časti kortextu
- niektoré celkové anestetiká účinkujú na spinálnej úrovni, inhibujú reflexnú odpoveď na bolestivé stimuly
- vysoké koncentrácie celkových anestetík vedú k výraznej inhibícii CNS, ktorá sa spája s depresiou dychového centra, čo môže viesť k zástave dýchania

b) KVS:

- väčšina celkových anestetík (okrem ketamínu a oxidu dusného):
 - znižuje kontraktilitu myokardu,
 - znižuje srdcový výdaj
 - znižuje sympatikovú aktivitu
 - znižuje krvný tlak
- ketamín a oxid dusný ovplyvňujú hladiny noradrenalínu hlavne tým, že znižujú jeho spätné vychytávanie („reuptake“), iba v malej miere zvyšujú jeho uvoľňovanie - to sa nemusí prejaviť zmenami krvného tlaku, alebo ak áno, dochádza k jeho zvýšeniu.

Komplexná celková anestézia

- väčšina anestéz využíva prístup kombinácie moderných anestetík na dosiahnutie jednotlivých žiadanych efektov (hypnóza, analgéza, relaxácia)
- typicky nasledovný postup medikácie:
 1. Premedikácia – i.v. cez žilu zaistenú kanylou – aby sa dali podávať aj ďalšie látky (napr. adrenalín pri zlyhávaní)
 2. Injekčné celkové anestetikum – v roztoku
 3. Inhalacia celkové anestetikum – maskou

Rozdelenie CA

0) látky na premedikáciu

Cieľ = upokojenie pacienta, zabezpečenie analgézie, potlačenie tonusu n. vagus, redukcia sekrécie bronchiálnych žliaz, potlačenie nauzey a vracania, prevencia excitačného štátia, zníženie spotreby a NÚ CA

- **atropín, skopolamín** = parasympatolytiká (antagonizácia muskarínových M-receptorov) prevencia vagovej bradykardie, bronchiálnej hypersekrécie a slinenia, znížujú aj motilitu čriev
- **benzodiazepíny (midazolam)** = anxiolýza, sedácia, strata vedomia; používajú sa injekčne, p.o. ako tablety, sirup; potenciujú účinok GABA; majú veľkú teapeutickú šírku; vhodné aj na úvod do CA
- **myorelaxanciá (suxametónium)** = znížujú spotrebu anestetika a uľahčujú intubáciu; je však potreba riadeného dýchania (pri predávkovaní – zástava dýchania)
- **betablokátory** = prevencia katecholamínových arytmíi (negatívne tropné efekty)
- **opiáty (morphín, su-/rami-fentanyl)** = úvod do anestézy, analgézia, skľudnenie, mierna hypnóza
- **neuroleptiká (haloperidol)** = sedácia, potenciácia účinku celkových anestetík, antiemetický účinok
- **prokinetiká a antiemetiká (droperidol, ondanestrón)** = znížujú riziko zvračania; zväčša na konci
- **H1-antihistaminiká (prometazín)** = sedácia, antiemetický účinok
- **H2-antihistaminiká (famotidín, ranitidín) / inhibítory protónovej pumpy** = zníženie acidity žalúdočného obsahu

1) injekčné = intravenózne

- podávajú sa prakticky výhradne intravenózne
- sú vysoko lipofilné, rýchly nástup účinku
- účinok je krátkodobý a po jednotlivej dávke je ukončený redistribúciou do tukového tkaniva
- predĺženie účinku je možné pomocou i.v. infúzie
- používajú sa samostatne pri malých chirurgických zákrokoch alebo na úvod do celkovej anestézie, ktorá je ďalej udržiavaná inhalačnými CA
- „kontext-senzitívny polčas“: polčas rastie s dĺžkou infúzie (najviac u tiopentalu a midazolamu) predovšetkým kvôli kumulácii v tukovom tkanive – dlhodobé prebúdzanie
 - **krátkodobé benzodiazepíny (midazolam)**
 - potenciujú účinok GABA na GABA_A receptore
 - menšie účinky na dychové centrum a KVS, než u barbiturátov
 - veľká terapeutická šírka (oproti barbiturátom)
 - vhodné na úvod do celkovej anestézie
 - midazolam – aj na sedáciu a amnéziu pri krátkodobých nepríjemných výkonoch (kolonoskopia)
 - pozitívum - myorelaxačný účinok
 - **barbituráty (tiopental** – ultrakrátko pôsobiaci barbiturát, **metohexital** – 2,5x účinnejší ako tiopental)
 - mechanizmus účinku – cez GABA_A receptor – potenciujú účinok GABA na otváranie chloridového kanála, hyperpolarizácia neurónov
 - rýchly nástup účinku – rýchlo sa dostáva do CNS
 - veľmi krátká doba pôsobenia v dôsledku redistribúcie do svalov a tuku (kumulácia)
 - pomaly sa uvoľňuje, metabolizuje a vylučuje
 - bez analgetického a myorelaxačného účinku
 - nežiaduce účinky: útlm DC, zníženie TK, bradykardia, nízka terapeutická šírka; „kocovina“ po prebudení – liečivo sa uvoľňuje z tukového tkaniva
 - **propofol**
 - chemicky odlišný, lipofilný – vo forme emulzie, krátky biologický polčas
 - znížuje krvný tlak, má kardiodepresívny efekt, tlmi dychové centrum
 - možnosť riadiť dĺžku anestézie
 - výhoda: má antiemetický účinok; má rýchly metabolizmus a nekumuluje sa výrazne v organizme – veľmi rýchle ukončenie celkovej anestézy
 - **etomidát**
 - anestetickými účinkami podobný tiopentalu, ale s väčšou terapeutickou šírkou
 - pri úvode do anestézie môže vyvolať excitáciu
 - výhoda: menší účinok na KVS a DC
 - trvanie účinku 3-5 min – redistribúcia

- možno podať aj rektálne
- vyšie dávky môžu spôsobiť adrenálnu insuficienciu (supresia kôry nadobličiek)
- používaný v kardiovaskulárnej chirurgii
- nemá analgetický účinok
- **ketamín**
 - blokuje excitačné glutamátové NMDA receptory spojené s Ca²⁺ kanálom
 - „disociatívna“ anestézia: pocit odtrhnutia od okolia, vedomie čiastočne zachované (= katalepsia), analgézia, amnézia, môžu mať otvorené oči, nereagujú na pokyny, spontánne dýchajú
 - neznižuje, skôr zvyšuje tlak krvi a tepovú frekvenciu, má bronchodilatačný účinok (nepriame sympathomimetikum)
 - jeho enantiomér fencyklidín je silný halucinogén
 - použitie výhradne v medicíne katastrof (aby spolupracoval, ale nepamätať si), u detí a astmatikov
 - NÚ: pri prebúdzaní pacienta nie je vhodné rušiť – môže mať psychotomimeticke účinky – napr. desivé sny; pooperačná nauzea a zvracanie; zvyšuje vnútrolebečný tlak
- **propanidid**
 - rýchly nástup účinku, veľmi krátky čas pôsobenia, bez analgetických účinkov
 - na krátke diagnostické operačné a neoperačné výkony

2) inhalačné

- plyny alebo kvapaliny s nízkym bodom varu
- majú nízky terapeutický index, len 2-4 (vysoké riziko toxicity)
- potreba zaistenia dýchacích ciest
- **farmakokinetika** = koncentrácia anestetika v orgánoch a teda aj v CNS závisí na:
 - a) koncentrácií anestetika vo vdychovanom plyne
 - b) vlastnostiach anestetika
 - **rozpustnosť v krvi** (rozdeľovací koeficient krv:plyn)
 - **rozpustnosť v tuku** (rozdeľovací koeficient tuk:plyn)
 - čím nižšia rozpustnosť v krvi, tým rýchlejší nástup anestézie, kratšie trvá dosiahnutie rovnovážneho stavu
 - vyššia liposolubilita = anestetikum je účinnejšie, stačí použiť nižšiu koncentráciu
 - c) fyziologických faktoroch
 - úroveň ventilácie alveol
 - srdcový výdaj
- parametre inhalačného celkového anestetika:
 - **minimálna alveolárna koncentrácia (MAC)** – charakterizuje účinnosť = koncentrácia celkového anestetika vo vdychovanej zmesi, ktorá u 50 % pacientov úplne potlačí reakciu na bolestivý podnet; vyjadruje anestetický účinok, čím je nižšia, tým je anestetikum viac účinné
 - **koeficient krv/plyn – nástup účinku** = rozpustnosť anestetika v krvi; ak je nízka, anestetikum rýchlo preniká do krvi; nízky koeficient krv:plyn → rýchla ekvibrácia parciálneho tlaku anestetika v alveolách (treba menej nadýchnutí a tým kratší čas, aby nastala rovnováha)
 - **koeficient tuk/plyn – odoznenie účinku** = rozpustnosť anestetika v lipidoch; ak je vysoká, anestetikum sa kumuluje v tukovom tkanive a pomaly sa z neho vylučuje (dlhé odoznenie účinku); liečivá s vysokou lipofilitou sa dobre rozpúšťajú v slabo prekryvených tukoch – lipofilita, pomalá perfúzia tukov a obezita predĺžujú odoznenie účinku CA
- **rozdiel v hodnote MAC u dospelého a pediatrickeho pacienta:**
 - deti majú vyššiu ventiláciu, vyšší srdcový výdaj a nižšiu solubilitu inhalačných anestetík v krvi, vyšší podiel vody v CNS
 - tukové tkanivo - pomalá perfúzia, vysoký rozdeľovací koeficient, pomalá ekvibrácia
 - ostatné tkanivá (vrátane mozgu) - rýchla perfúzia, malý rozdeľovací koeficient, rýchla ekvibrácia
 - MAC s vekom klesá
- **dietyléter**
 - už sa prakticky nepoužíva
 - nevýhody - výbušný, silné excitačné štádium, pooperačné zvracanie, pomalé odoznievanie účinku

	MAC (obj. %)	Krv/plyn	tuk/plyn	Poznámka
N ₂ O	104	0,5	1,4	rýchly nástup, malá účinnosť, rýchle odoznenie
Halotan	0,8	2,4	220	pomalý nástup, vysoká účinnosť, pomalé odoznenie

- štádiá klasickej celkovej anestézie (monoanestézia éterom) = popis fáz prehľbujúcej sa depresie CNS, najmä pri starších liečivých s pomalým nástupom účinku
- cieľom modernej anestézie je maximalizovať rýchlosť nástupu účinku celkového anestetika a tým minimalizovať excitačnú fázu
- 1. preanestetické štádium (indukčné, štádium analgézie)**
 - zachované vedomie, svalový tonus a vegetatívne funkcie
 - mierna analgézia
- 2. štádium excitačné → nebezpečné**
 - strata vedomia; nepravidelné dýchanie; samovoľné pohyby
 - zvýšené: svalový tonus, reflexná dráždivosť, tonus sympatiku a vyplavenie adrenalínu
 - tachykardia, zvýšenie TK, mydriáza
- 3. štádium chirurgickej anestézie**
 - pravidelné automatické dýchanie hrudné a brušné, prehľbuje sa svalová myorelaxácia, miznú reflexy; konáť zákrok
- 4. štádium paralyticke**
 - zástava dychu (paralýza dýchacieho centra a svalov)
 - zlyhanie obehu (paralýza vazomotorického centra)
- **halotan**
 - v minulosti široko používaný, dnes už prakticky nepoužívaný (slúži skôr ako štandard na porovnávanie účinkov s inými inhalačnými CA)
 - sčasti sa metabolizuje v pečeni, môže byť hepatotoxickej
 - zvyšuje citlosť srdca voči kateholamínom – môže spôsobiť arytmie – nepoužívať u kardiakov
 - pomalé odoznievanie (vďaka vysokej liposolubilité)
 - znižuje TK a tlmi dýchanie
 - v kombinácii so suxametóniom môže spôsobiť **malígnu hypertermiu**
 - **malígnu hypertermiu**
 - zriedkavá, ale závažná idiosynkratická reakcia po inhalačných CA (alebo depolarizujúcich myorelaxanciách)
 - produkcia tepla v kostrovom svale, kvôli nadmernému uvoľňovaniu Ca^{2+} zo sarkoplazmatického retikula
 - kontraktúra svalov, acidóza, dramatický nárast telesnej teploty
 - môže byť fatalná, ak nie je liečená
 - terapia – **dantrolén** = blokuje ryanodínové receptory v kostrovom svale
- **flurány (izoflurán, desflurán, sevoflurán)**
 - metabolizujú sa minimálne (nezaťažujú pečeň); rýchly nástup a prebúdzanie
 - môžu dráždiť dýchacie cesty, znižujú TK, tlmia dýchanie
 - halogénové CA podobné halotanu
 - riziko epileptic like activity
- **izoflurán** = dilatuje koronárne artérie, čo môže spôsobiť ischémiu myokardu u pacientov s ochorením koronárnych ciev (steal fenomém)
- **desflurán** = nízka rozpustnosť v krvi aj v tuku, rýchly nástup aj odznenie účinku; môže spôsobiť malígnu hypertermiu
- **sevoflurán** = účinnejší ako desflurán, menej dráždi dýchacie cesty
- **oxid dusný (N_2O)**
 - možno ním dosiahnuť len štádium analgézie (rýchly nástup, slabý účinok); netlmi DC a neznižuje TK
 - používa sa ako prípadok k iným anestetikám (najmä k fluránonom)
 - môže sa hromadiť v telesných dutinách; pri dlhodobej aplikácii môže spôsobiť myelosupresiu
 - v zubárstve v subanestetických koncentráciách ako sedativum a analgetikum
 - v pôrodníctve na zmiernenie pôrodných bolestí
- **xenón**
 - vzácný plyn (4 molekuly na 1m^3 vzduchu), málo používaný, vysoká cena
 - vydychuje sa nemetabolizovaný, anestézia bez nepríjemného excitačného štátia
 - boli popísané pozitívne účinky na pamäť a kognitívne schopnosti

Špeciálne anestetické postupy

- **Neuroleptanalgézia**
 - kombinácia silného opioidného analgetika (fentanyl, alfentanil) a neuroleptika butyrofenónového typu (droperidol, haloperidol)
 - opiat = silná analgézia
 - neuroleptikum = stav psychickej indiferencie
 - výhoda: pacient je pri vedomí a môže spolupracovať
- **Neuroleptanestézia** = neuroleptanalgézia + celkové anestetikum (strata vedomia)
- **Ataralgézia**: opiat + benzodiazepín (výkony ako odstránenie mandlí)
- **Trankvanalgézia**: ketamín + benzodiazepín
- **TIVA (totálna intravenózna anestézia)** = pri jednodňovej chirurgii (propofol + ramifentanyl)

Lokálne anestetiká

Rozdiel medzi analgetikami a anestetikami

Analgetiká – s veľkou selektivitou potláčajú vnímenie bolesti, nie však ostatných pocitov, v terapeutických dávkach neovplyvňujú významne vedomie

Anestetiká – potláčajú bolest, a vnímanie všetkých ostatných pocitov

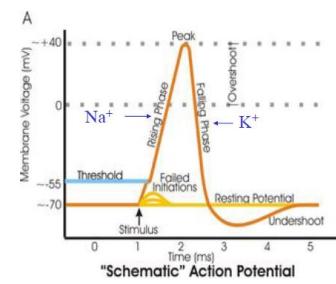
- **lokálne anestetiká** – miestne znečitlivenie, neovplyvňujú pri správnom použití vedomie
- **celkové anestetiká** – potlačenie vnímania bolesti, ostatných pocitov, strata vedomia

Lokálne anestetiká

- spôsobujú prechodnú, lokalizovanú anestéziu (stratu citlivosti) bez ovplyvnenia vedomia
- reverzibilne blokujú tvorbu a vedenie vzruchu v nervoch a excitabilných tkanivách

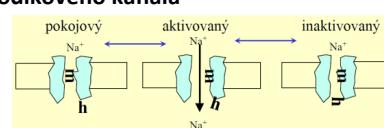
Fázy AP

1. Na^+ a K^+ kanály uzavreté
2. Depolarizácia otvára Na^+ kanál, vtok Na^+ do bunky
3. Na^+ kanál sa zatvára, K^+ kanál sa otvára, K^+ vytieká z bunky, repolarizácia
4. Na^+ , K^+ kanály uzavreté, Na^+/K^+ -ATPáza, repolarizácia ukončená



Mechanismus účinku LA = blokáda sodíkového kanála

- sodíkový kanál – tri konformácie:
 1. **pokojový**
 2. **aktivovaný**
 3. **inaktivovaný**
- lokálne anestetiká sa viažu na aktivovanú a inaktivovanú formu kanála z vnútornej strany kanála. Väzba lokálnych anestetík na kanál vede k dlhšiemu zotraniu kanála v inaktivovanom stave.
- väzba na kanál a účinok liečiva sú silnejšie pri otvorení - aktivácii kanála, t.j. pri pozitívnejších membránových potenciáloch vo vláknoch s častými výbojmi („use-dependency“)



Rozdelenie LA podľa schopnosti blokovať Na^+ kanály:

- väzbou na špecifické receptory vo vnútri kanálu – bázické LA (**väčšina**)
- uzavorením kanála na vonkajšej strane membrány (**tetrodotoxín, saxitoxín** - neurotoxíny)
- narušením integrity Na^+ kanálov prechodom cez membr. nepolárnych zlúč. (**benzokaín, polidokanol**), kt. dezorganizáciou lipidov a expanziou membr. zužujú Na^+ kanály tak, že sú neprechodné pre Na^+

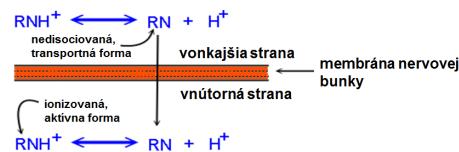
Chemická štruktúra LA

- amfifilné zlúčeniny s hydrofóbnnou aromatickou skupinou a bázickou aminoskupinou na postrannom reťazci
- slabé zásady, vo forme Cl^- solí → rozpustnosť vo vode
- sú účinné v katióновej forme, ale na to, aby dosiahli miesto účinku musia preniknúť myelínovou pošvou a membránou nervového vlákna v neionizovanej forme
- terciárna alebo sekundárna aminoskupina spojená s lipofilným aromatickým jadrom esterovou alebo amidovou väzbou

- aminoestery = prokaín, tetrakaín, kokaín, benzokaín (ten ale nemá postrannú bázickú skupinu)
- aminoanilidy = lidokaín, mepivakaín, bupivakaín, trimekaín
- aminoamidy = cinchokaín, oxetakaín
- neiónové zlúčeniny = benzokaín, mentol, polidokanol

Fyzikálno-chemické vlastnosti lokálnych anestetík

- väčšina LA – slabé zásady ($pK_a = 8-9$)
- účinnosť lokálnych anestetík preto závisí na pH extracel. prostredia, kt. sa mení napríklad pri zápale
- difúzia k miestu pôsobenia vo vodnom prostredí v protónovanej forme
- prienik membránou v nedisociovanej, bázickej forme (lipofílna)
- väzbové miesto na sodíkovom kanále intracelulárne
- Henderson-Hasselbachova rovnica: $\log(BH^+/B) = pK_a - pH$ = pri kyslom pH (napr. pri zápale) sú LA menej účinné, nutné podať vo vyšej koncentrácií



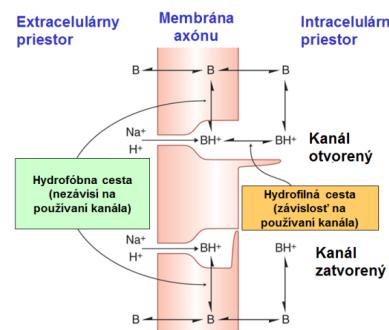
Interakcia lokálnych anestetík so sodíkovým kanálom

Miesto blokády lokálne anestetiká dosahujú buď zvnútra bunky, cez otvorený kanál (ionizovaná forma, BH⁺, hydrofilná cesta) alebo priamo z membrány do vnútra kanála (neionizovaná forma, B, lipofílna cesta).

Farmakokinetika

Absorpcia

- rýchla absorpcia z miesta podania je nežiaduca
- niekedy sa volí prípadok vazokonstričnej prísady - **adrenalínu** 1:200 000 alebo felypresínu (analóg vazopresínu) - spomalenie absorpcie, predĺženie účinku, zníženie konc. LA, krvácania; nesmie sa použiť pri anestézii akrálnych časťí tela (prsty, uši, nos, penis) pre riziko nekrózy !



Distribúcia

- väzba na plazmatické bielkoviny – malá
- redistribúcia do dobre prekrvených orgánov
- plazmatické polčasy sú zvyčajne krátke, okolo 1-2 h
- lokálne anestetiká sa líšia rýchlosťou, ktorou prenikajú do tkanív a dĺžkou účinku

Metabolizmus

- hydrolýza esterovej a amidovej väzby
- estery sú rýchlo hydrolyzované plazmatickými a tkanivovými esterázami, amidy sú metab. v pečeni
- N-dezalkylácia
- **amidové LA** – spomalená eliminácia pri ochoreniach pečene

Účinky LA vyplývajúce z mechanizmu účinku

Periférne nervy: diferenciálna nervová blokáda

Typy nervových fibríl a ich vnímanosť na blokádu lokálnymi anestetikami:

Typ	Funkcia	Myelinizácia	Rýchlosť vedenia (m/s)	Vnímanosť na blok
Typ A				
Alfa	motorické	silná	10-85	+
Beta	dotyk, tlak	silná	30-70	++
Gama	motorické	silná	15-35	++
Delta	bolest', teplo	silná	5-25	+++
Typ B				
	preganglionové (sympatikus)	malá	3-15	++++
Typ C				
senzitívne	bolest'	žiadna	0.7-1.3	++++
sympatikové	postganglionové	žiadna	0.1-2.0	++++

- úplná anestézia príslušnej oblasti
- motorické funkcie môžu zostať zachované
- zotavenie z blokády v opačnom poradí

Poradie znečitlivenia: pocit bolesti > chladu > tepla > dotyku > hlbokého tlaku

Lokálne anestetiká blokujú vedenie vzruchu v periférnych nervoch v nasledovnom poradí: nemyelinizované vlákna, malé myelinizované vlákna, veľké myelinizované vlákna. Preto sú ako prvé blokované nociceptívne vlákna a sympatiková transmisia.

Mnohé lokálne anestetiká vykazujú závislosť účinku na aktivite kanála („use-dependence“). Dôvody:

- molekula anestetika sa ľahšie dostáva na miesto účinku v kanále keď je kanál otvorený
- molekula anestetika má vyšiu afinitu k inaktivovanej forme kanála, než ku kľudovej forme. Na to, aby sa kanál dostal do inaktivovanej formy, musí sa otvoriť.

Klinické využitie lokálnych anestetík

- spôsoby použitia: povrchová, infiltráčná, zvodová (zahŕňa epidurálnu, spinálnu) anestézia
- znečitlivenie, tlmenie bolesti pri chirurgických zátkach
- tlmenie akútnej bolesti (pooperačná bolesť, úrazy)
- zmiernenie bolesti pri pôrode
- znečitlivenie pri bolestiach, napr. pri zápaloch v ústnej dutine, pri hemoroidoch alebo postherpetickej neuropatickej bolesti (postherpetické neuralgie – lidokaínové náplaste)
- liečba predčasnej ejakulácie (benzokaín)
- využitie lokálnych anestetík ako antidytrytmik (dnes už zriedkavejšie - trimekain, lidokain)

Lokálne anestetiká ako antidytrytmiká

- trieda Ib podľa Vaughan-Williamsovej klasifikácie
- **lidokaín, trimekain**
- profylaxia a liečba komorových arytmii, napr. pri infarkte myokardu
- intravenózna aplikácia

Lokálne anestetiká pri bronchoskopii = pred/počas flexibilnej bronchoskopie by sa mali použiť LA (ak nie sú kontraindikované):

- povrchová anestézia nosnej ústnej dutiny, jazyka a nazofarynxu,
- aplikácia anestetika do trachey (injekcia alebo cez bronchoskop) -znižuje bronchomotorickú reakciu.
- zväčša sa používa **lidokaín**

Nežiaduce účinku LA (okrem kokaínu) **po nežiaducej absorpcii:**

CNS

- paradoxná excitácia, nepokoj, tras, krč (útlm inhibičných neurónov)
- pri vyšších koncentráciách útlm – ospalosť, poruchy zraku a slchu, útlm dychového centra, kóma

Kardiovaskulárny systém

- **cievky:** vazodilatácia, zníženie krvného tlaku (blokáda pre/postganglionových vláken sympatiku)
- **srdce:** spomalenie vedenia vzruchu, excitability a zníženie sily kontrakcie, dysrytmie, možnosť zástavy srdca
- **alergie:** metabolit esterov PABA → voľba amidu

Terapia intoxikácie = riadené dýchanie, podpora krvného obehu: (infúzie; dopamín, efedrín); pri zástave srdca adrenalín, pri kŕchoch - diazepam

LA podľa účinnosti a dĺžky trvania anestetického účinku:

- **mierna účinnosť a krátkodobo pôsobiace** = [prokain], chlorprokain, artikain
- **stredná účinnosť a stredne-dľho pôsobiace** = lidokain, mepivakain, prilocain
- **vysoká účinnosť a dlhodobo pôsobiace** = cinchokain, bupivakain, tetrakain, etidokain

Jednotlivé látky

- **prokain**
 - derivát PABA, slabo preniká cez sliznice, preto sa nepoužíva na povrchovú anestéziu, ale na infiltráčnu a zvodovú anestéziu
 - mierny analgetický a spazmolytický účinok
 - môže spôsobať alergie rôzneho druhu
- **lidokaín**
 - patrí medzi najpoužívanejšie LA
 - dobre sa absorbuje po parenterálnej aplikácii, ako aj z GIT
 - metabolizuje v pečeni na metabolity, ktoré predstavujú lokálno-anestetický účinok

- **trimekaín**
 - asi 2x účinnejší ako prokaín, má aj vyšší terap. index, účinok oproti prokaínu je predĺžený
 - metabolizuje v pečeni, vylučuje sa obličkami asi 90% vo forme metabolitov, 10% nezmenená forma
 - vhodný pre všetky druhy lokálnej anestézie, používa sa s príasadou adrenalínu
 - používal sa ako antiarytmikum
- **artikaín**
 - jediné LA patriace medzi estery kyseliny tiofenkarbónovej
 - účinok sa dostavuje o 1-10 minút
 - vhodný pre všetky druhy lokálnej anestézie okrem povrchovej
 - môže sa použiť bez vazokonstričnej prísady
 - počas pôrodu môže vyvolať bradykardiu plodu
- **tetrakaín**
 - po i.v. aplikácii je as 10x účinnejší ako prokaín, ale je aj toxickejší
 - nástup účinku pomlaší, ale trvá 2-3 hodiny
 - metabolizuje sa esterázami v pečeni
 - najčastejšie na povrchovú ale aj spinálnu anestéziu
 - pre vysokú toxicitu sa neodporúča na infiltráčnu anestéziu
- **bupivakaín**
 - niektoré periférne nervy môžu blokovať aj 24 hodín
 - je kardiotoxickejší ako ostatné LA
- **mepivakaín**
 - rýchlo preniká cez placentu, neodporúča sa podávať tehotným
- **cinchokaín**
 - pre svoju toxicitu sa používa na povrchovú anestéziu
 - účinok po jednorázovej aplikácii trvá aj 3 hodiny, 30-50x silnejší ako u kokaínu
- **kokaín**
 - blokáda Na^+ kanála = lokálne anestetický účinok
 - inhibícia spätného príjmu noradrenalínu do nervového zakončenia → zvýšená hladina NA v synaptickej štrbině → sympathomimetický účinok → vazokonstrikcia, tachykardia, zvýšenie krvného tlaku
 - znižuje vychytávanie noradrenalínu, dopamínu a serotoninu v CNS
 - spôsobuje eufóriu, odstraňuje pocit únavy, má psychostimulačné účinky
 - ovplyvňuje mezolimbickú dráhu → pocit „odmeny“ - vznik závislosti
 - používa sa zriedka – napr. pri anestézii horných dýchacích ciest, ORL

Ďalšie látky pôsobiace lokálne anesteticky = niektoré antihistaminiká, fenotiazíny, mentol (nie cez sodíkové kanály)

Typy lokálnej anestézie

- 1. Povrchová**
 - lokálna aplikácia (mast, roztok) - koža, sliznica
 - všetky okrem prokaínu, kt. neprechádza kožou
 - nutné použiť relatívne vysoké koncentrácie
- 2. Infiltračná**
 - podanie do tkaniva k zakončeniam periférnych nervov, ktoré zásobujú príslušnú oblasť
 - najnižšie koncentrácie LA
- 3. Anestézia blokujúca nervové kmene**
 - aplikácia do blízkosti nerv. kmeňov (**zvodová**)
 - **epidurálna** – aplikácia priamo k výstupu nervov z miechy
- 4. Spinálna (subarachnoidálna, subdurálna)**
 - aplikácia priamo do spinálneho moku (nie „do miechy“!)
 - bez prídavku vazokonstričnej látky
- 5. Intravenózna regionálna**
 - injekčná aplikácia do vyprázdnejnej vény na končatine
 - anestetikum prenikne z vény do tkaniva, infiltruje ho, navodí anestézu

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Celkové anestetiká

Mechanizmus účinku:

- a) nešpecifické pôsobenie = založené na vyvolaných fyzikálnych zmenách makromolekulárnych štruktúr (lipidová, klatrátová teória)
- b) špecifický účinok na receptory

c) obidva mechanizmy účinku = nešpecifický fyzikálno-chemický (interakcia anestetika s hydrofóbnymi miestami bunkových membrán) a špecifický biochemický (väzba na receptor)

Premedikácia = cieľom je predovšetkým anxiolýza a odstránenie nežiaducích účinkov anestetík:

benzdiazepíny - ako anxiolytiká;

antihistamínika - na prevenciu anafylaktických rakačí;

anticholinergné látky - zabraňujú vzniku reflexnej bradykardie;

H₂-antagonisty, antacidá - prokinetiká, ktoré zabraňujú refluxu a následnej aspirácii;

α₂-mimetiká - zlepšujú stabilitu KVS a prispievajú k sedácií a anxiolýze;

neuroleptiká - spolu s opioidmi slúžia k navodeniu neuroleptanalgézie, stavu sedácie, analgézie a amnézii, nie však bezvedomiu - pacient je schopný spolupráce;

opioidy - potom používame pri bolestivých zraneniacach

1. Inhaľné = rôzne látky blízke si fyzikálnym charakterom a fyz.-chem. vlastnosťami

a. **Anorganické plyny = oxid dusný** (rajský plyn; krátka navádzacia doba (navádzacia narkóza)), **xenón** (slabé anestetiku, bez vedľajších účinkov, avšak vysoká cena); **pomocné látky (CO₂)** - k prehĺbeniu narkózy; **N₂** - na zníž. konc. kyslíka vo zdachu; **O₂**

b. **Uhľovodíky = etylén, cyklopropylén**

VŠÚ

- účinok rastie s počtom C až po heptán
- účinok zvyšuje násobné väzby, ktoré však zvyšujú reaktivitu a toxicitu (etán, etylén, acetylén)
- lipofilné substituenty (napr. halogény) zvyšujú účinok
- hydrofilné substitúcie znižujú účinok
- nevýhoda: so vzduchom tvoria výbušnú zmes

c. **Halogénuhľovodíky = halotan** (NARCOTAN; met. oxidatívnou dehalogenáciou na kys. trifluoroctovú a konjugáciou s cysteínom), **chloroform, trichlóretylén, etylénchlorid, terflurán**

VŠÚ

- aktivita sa zvyšuje od F k Br derivátom, súčasne sa znižuje stálosť väzby C-X
- účinok sa zvyšuje počtom halogénov (ale aj toxicita! - chloroform)
- tak isto násobná väzba (trichlóretylén)
- vhodná je kombinácia niekoľkých halogénov (halotan, terflurán)
- môžu vyslať hypotenziu a bradykardiú - tomu sa predíde podaním atropínu

d. **Étery = dietyléter** (AETHER PRO NARCOSI; nestály, rozkladá sa na etyl a etoxyl; 2x etoxyl vytvorí dietylperoxid, ktorý sa oxiduje na acetaldehyd až na kys. octovú; metabolizovaný na CO₂ a vodu), **divinyléter, izoflurán (ISOFLURAN), desflurán (SUPRANE), sevoflurán (SEVORANE), enflurán (ENTHRANE)**

VŠÚ

- aktivita stúpa s počtom C, spomaľuje sa nástup účinku, predlžuje sa trvanie
- nesymetrické sú účinnejšie
- dvojité väzby zvyšujú účinok, ale aj reaktivitu a toxicitu
- vhodná je halogénsubstitúcia (nevýbušné a menej horľavé)
- osvedčila sa substitúcia s väčším počtom F (sevoflurán) a kombinácia s Cl (enflurán, izoflurán) alebo Br (roflurán)

2. Injekčné

a. **Barbituráty = tiopental (THIOPENAL), metohexital, hexobarbital, tiamylal** (neregistrované)

VŠÚ

- nutná premedikácia silným analgetikom (fentanyl, ale aj atropín, skopolamín)
- kyselina barbit. a monoalkylderiváty sú neúčinné
- účinné sú 5,5-dialkylderiváty - aktivita sa zvyšuje od dimetyl k dietyl derivátom
- predĺženie alkylu zvyšuje aktivitu – optimum pre celkový súčet 7-8 pre oba substituenty

- rozvetvenie účinok skracuje a prehlbuje
- aktivita sa nemení, ak jeden z alkylom je nahradený fenylovom alebo cykloalkylom
- prítomnosť násobnej väzby alebo halogénu účinok skracuje a prehlbuje
- substitúcia polárnymi skupinami pôsobí dysterapeuticky
- posunutie hypnotického účinku smerom k narkotickému sa dosahuje zavedením síry v polohe 2 alebo N-metyláciou
- substitúcia N v polohe 1 vyššími alkylmi alebo 1,3 disubstitúcia pôsobí dysterapeuticky

b. Deriváty cyklohexylamínu = ketamín (CALYPSOL; v praxi sa používa racemát, novšie (S)-(+)= esketamín, pretože (R)-(-) je menej účinný a je zodpovedný za nežiaduce halucinogénne účinky; vyzvoláva katalepsiu)

c. Benzodiazepíny = midazolam (DORMICUM, FULSED; navádzacie a udržiavacie CA s myorelax., anxiolyt. a antikonvulzívny účinkom; nemá analgetický účinok; veľmi nízke riziko kardiovaskul. a dých. útlmu; výhoda - antagonist flumazenil)

VŠÚ

- pre účinok potrebný benzodiazepínový heterocyklus (nemusí byť v polohe 1,4 ale aj 1,5 alebo 2,3)
- nutnosť násobnej väzby v polohe 4-5, benzén v polohe 5
- substituent v polohe 7 na benzéne

d. Imidazolové deriváty = etomidát (HYPNOMIDATE; používa sa pravotočivý izomér; v humánnej medicíne nepôsobí analgeticky - kombo s fentanylom; doplnkové liečivo pri anestézii pri dlhších záクロkoch a v neuroleptanalgézii), **metomidát** (vo veterine ako racemát)

e. Zlúčeniny iných štruktúr = propofol (PROPOFOL; rýchly nástup aj odznenie účinku; k navádzaniu a udržaniu narkózy a na upokojenie pacienta v intenzívnej liečbe; met. na hydroxypropofol a O-gluk), **oxibát sodný** (SOMSANIT; aj v p.o. liekových formách pri kataplexii dospelých trpiacich narkolepsiou a akútnej syndrómu pri liečbe alkoholizmu - XYREM)

3. Neuroleptanalgetiká = neuroleptiká + anodyná

a. Neuroleptiká = haloperidol (HALOPERIDOL), droperidol (XOMOLIX)

b. Anodyná = fentanyl (FENTANYL; met. N-dealkyláciou na norfentanyl a oxid. hydroxyláciou s následnou O-gluk), **sufentanil** (SUFENTA), **alfentanil** (RAPIFEN), **remifentanil** (ULTIVA; met. na kyselinu remifentanilovú)

Lokálne anestetiká

Delenie podľa miesta a spôsobu aplikácie: a) povrchové b) infiltračné

c) zvodné - miešne (spinálne), epidurálne (lumbálne), višnevského blokáda

Löfgrenova všeobecná štruktúra LA: lipofilná časť - spojovací reťazec - hydrofilná časť. Dĺžka spojovacieho reťazca je fixná (0,6-0,9 nm = 2-3 uhlíky), bázická časť môže byť zacyklená. Substitúcia v o- a m- polohe - účinnejšie, ale toxickejšie.

Mechanismus účinku: inhibíciou vedenia vzruchu v periférnych nervoch znížujú permeabilitu membrány pre Na^+ , čo má za následok depolarizáciu nervovej membrány; miestom účinku sú sodíkové kanály nervovej membrány, v ktorých blokujú vtok Na^+ rozdielnym mechanizmom:

a) uzavorením kanála na vonkajšej strane membrány (tetrodotoxin, saxitoxín)

b) väzbou na špecifické receptory vo vnútri kanálu - bázické anestetiká

c) narušením integrity sodíkových kanálov prechodom cez membránu nepolárnych zlúčenín (benzokaín, polidokanol), ktoré dezorganizáciou lipidov a expanziou membrány zužujú sodíkové kanály tak, že sú neprechodné pre Na^+ .

Rýchlosť nástupu účinku: pK_A , lipofilita

Intenzita účinku: pK_A - podiel protonizovanej formy ako účinného agens

Dĺžka účinku: lipofilita, väzba LA na proteíny, rýchlosť vyplavovania LA z okolia receptoru

1. Bázické estery

VŠÚ

- podmienkou účinku je lipofilné jadro - môže byť subst./nesubst. aminoskupinou v p- alebo m- polohe alebo alkoxyksupinou v p- polohe
- optimálny účinok je viazaný na 2-3 C-reťazec, aj rozvetvený
- aktivitu zvyšuje substitúcia aminoskupiny vyššími alkylmi

- a. **Estery kyseliny p-aminobenzoovej = prokaín** (PROCAIN-PENICILIN, PENDEPON COMPOSITUM; štandard pre infiltračnú anestéziu; účinkuje krátkodobo, pôsobí vazodilatačne – preto kombo s NA), **chlórprokaín, hydroxyprokaín, propoxykaín, ambukaín, oxybuprokaín** (BENOXI – v oftalmológii, rýchly nástup účinku), **tetrakaín** (DRILL - pastilky; pre toxicitu sa používa ako povrchové anestetikum v stomatológii a ORL), **hydroxytetraakaín, butakaín, butetamín, leucinokaín, dimetakaín**
- b. **Estery kyseliny m-aminobenzoovej = metabutoxykaín, proxymetakaín, metabutetamín**
- c. **Estery kyseliny benzoovej = kokaín** (obsahuje 4 chirálne centrá – prírodný kokaín má benzoyloxy-a metoxykarbonylové zoskupenie voči terciárnemu bázickému dusíku v cis- usporiadani, lokálne anesteticky účinnejší pseudokokaín v trans- usporiadani; na rozdiel od ostatných LA pôsobí vazokonstrične – inhibuje re-uptake noradrenálínu, dopamínu aj serotoninu; návykový, zneužívaný ako psychostimulans; štandard pre povrchovú anestéziu; metabolizuje na benzoylekgonín a metylekgonín, následne na ekgonín a hydroxymetabolity), **piperokaín, meprylkaín**
- d. **Estery kyselín p-alkoxybenzoových = butoxykaín, cyklometrykaín**
2. **Bázické amidy = prokaínamid, cinchokaín** (FAKTU, SPOFAX, OTOBACID; pre vysokú toxicitu sa používa len ako povrchové anestetikum pri hemoroidoch, alebo v ORL ako ušné kvapky)
- VŠÚ**
- podmienkou účinku je benzoylový fragment, jeho náhrada/odstránenie znížuje aktivitu
 - metoxykarboxylová skupina nie je nutná
 - pyrrolidino-piperidínový skelet nie je nutný
3. **Bázické aniliidy = trimekaín** (MESOCAIN; anestetikum voľby u pacientov citlivých na prokaín; používa sa aj ako antiarytmikum), **lidokaín** (OTIPAX L, DENTINOX, FARYNGAL, OROFORTE, STREPSILS PLUS, rektálne - DOLOPROCT PLUS, PROCTO-GLYVENOL; parenterálne sa používa ako antiarytmikum pri predsieňových arytmiah; met. na xylidínové deriváty), **prilokaín** (PRIOTEKAL; met. na o-toluidín a N-propylalanín), **artikaín** (SUPRACAIN, SEPTANEST; met. na tricyklické metabolity), **bupivakaín** (BUPIVACAINE, MARCAINE SPINAL, SANERGY SPINAL; (S)-enantiomér je oveľa menej kardiotoxický – levobupivakaín - CHIROCAINE), **mepivakaín** (MEPIVASTEIN, SCANDONEST), **ropivakaín** (ROPIVACAINE)
- VŠÚ**
- potrebná aspoň jedna CH_3 skupina v o- polohe (prilokaín); prítomnosť druhého CH_3 v polohe 6 je vhodná (lidokaín), ale nie nutná, možná náhrada metoxskupinou/methoxykarbonylom (artikaín)
 - aromát môže byť nahradený heterocyklom (artikaín)
 - rozvetvenie spojovacieho reťazca nezvyšuje aktivitu, uzavretie do N-heterocyklu aktivitu predĺžuje, substitúcia N v heterocykle zvyšuje lipofilitu
4. **Neiónové zlúčeniny = benzokaín** (SEPTOLETE PLUS, DORITHRICIN; najmä pri bolestivých zápaloch ústnej dutiny), **polidokanol** (AETHOXYSKLEROL; povrchové anestetikum na likvidáciu varixov; silnou zmáčavou schopnosťou pôsobí ako detergens sklerotizačne), **eugenol, mentol**

Prirodné liečivá používané pri bolestiach svalov; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Analgetický účinok majú:

1. zložky silíc

- **borneol** = dezaktivácia nociceptorov TRPA1
- **karvakrol, 1,8-cineol** = inhibícia napäťovo závislého sodíkového kanála
- **1,8-cineol** = mierna aktivácia TRPA1, výrazná aktivácia TRPM8
- **tymol** = malé koncentrácie – aktivácia TRPA1; veľké koncentrácie – dezaktivácia TRPA1, alfa-1 agonista
- **eugenol, mentol** = účinkujú ako tymol; aktivácia TRPM8; blok vápnikom aktivovaných chloridových kanálov; blok sodíkom aktivovaných chloridových kanálov; predpokladá sa ovplyvnenie alfa-2 adrenergných receptorov a opioidných receptorov; vyššie koncentrácie: dezaktivácia TRPV1 kanála, P2X3 receptora (exprimované najmä v zuboch)
- **mentol** = aktivuje kappa-opioidné receptory, GABA_A receptory; blok napäťovo závislých sodíkových a vápnikových kanálov

2. kapsaicín = aktivácia TRPV1 kanálu => vyslobodenie pocitu tepla na pokožke/pocit pálenia na sliznici (len kapsaicín, nie kapsiat); miestne znecitlenie, analgetický účinok – po dlhšom čase/pri vysokej koncentrácií agonistu; interakcia s kalmodulínom => ovplyvňuje aktivitu TRPA1 kanálu; inhibícia T-typu napäťovo závislých vápnikových kanálov

Bolesť vyslobodená mediátormi zápalu môže byť potlačená **antiflogisticky** účinkujúcimi:

3. flavonoidmi = inhibícia uvoľňovania histamínu; supresia: proliferácie T-buniek, syntézy IL-2, sekrécie IgA, IgG, IgM, produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, tvorby NO (zníženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek); inhibícia PLA2, COX-1, LOX; ovplyvnenie aktivity TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov

4. kumarínmi = inhibícia aktivácie NF-κB, inhibícia 5-LOX a COX-1, inhibícia produkcie TNF-α a tvorby NO, antioxidačné vlastnosti

5. derivátni kyseliny škoricovej = kyselina rozmarínová inhibuje aktiváciu NF-κB, znížuje produkciu NO, a PGE2, inhibuje aktiváciu COX-2

6. zložkami silíc = inhibícia expresie zápalových mediátorov LTB1, PGE2, IL-1β, TNF-α, TXB2 prostredníctvom NF- κB, ako aj inhibíciou COX-1; tymol inhibuje COX-2 asi 10x účinnejšie ako COX-1

7. seskviterpénovými laktónmi = najmä **helenalín** (pseudoguajanový typ) - inhibícia aktivácie NF-κB a inhibícia vzniku IL-12

8. diterpénni = **karnozol** – inhibícia expresie iNOS a aktivácie NF-κB; **kyselina karnozová** a **karnozol** – inhibícia 5-LOX a mikrozomálnej prostaglandínsyntáz E-1

9. karotenoidmi = modulácia prooxidačných enzýmov (iNOS, COX-2, 5-LOX) spolu s inaktiváciou NF-κB

1. Arnicae flos = kvet arniky

Arnica montana = arnika horská

Asteraceae

TU: na ošetrovanie modrín; na ošetrovanie vyvrnutých kľov; **pri bolesti svalov**

Obsahové látky

- **seskviterpénové laktóny: helenalín**
- **flavonoidy:** kvercetín, kempferol, izoramnetín, luteolín, patuletín
- **silice:** tymol a jeho deriváty
- **amíny:** betaín, cholín, trimetylamin
- stopy slizov, netoxických pyrolizidínových alkaloidov (tussilagín)

2. Capsici fructus = plod papriky

Capsicum annuum var. minimum = paprika ročná drobnoplodá a maloplodé variety *Capsicum frutescens* = paprika kríčkovitá

Solanaceae

WEU: **externe na zmiernenie bolestivého pnutia svalov pliec, rúk a chrbta** (po vylúčení závažného ochorenia)

Obsahové látky

- **kapsaicinoidy:** kapsaicín, 6,7-dihydrokapsaicín, nordihydrokapsaicín, homokapsaicín
- **karotenoidy:** kapsantín, kapsorubín, **β-karotén**
- norkarotenoidy: α-ionón, β-ionón
- **silica:** alkylestery kyselín – 2-metylbutánovej, 3-metylbutánovej, 2-metylpropánovej, pentánovej, seskviterpény (**α-kopaén**, himachalény), 3-izobutyl-2-**metoxypyrazín**
- vitamín C

KI: Zvýšená citlivosť na kapsaicín. Porušená pokožka, rany, ekzém.

3. *Eucalypti aetheroleum* = silica eukalyptu

Eucalyptus globulus = eukalyptus guľatoplodý

Eucalyptus polybractea = eukalyptus šupinový

Eucalyptus smithii = eukalyptus Smithov

Myrtaceae

[silica získaná destiláciou vodnou parou alebo rektifikáciou z čerstvých listov alebo koncov čerstvých konárikov rôznych druhov rodu *Eucalyptus*, ktoré majú vysoký obsah 1,8-cineolu]

TU: externe na zmiernenie bolestí svalov; na uľahčenie vykašliavania hlienov; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky **silice** sú: **1,8-cineol:** minimum 70; limonén: 0,05 – 10; α-pinén; β-pinén; α-felandrén; sabinén; gáfor

KI: Zvýšená citlivosť na 1,8-cineol. Deti mladšie ako 30 mesiacov kvôli riziku laryngospazmu.

4. *Juniperi aetheroleum* = silica borievky

Juniperus communis = borievka obyčajná

Cupressaceae

TU: na zmiernenie príznakov tráviacich ťažkostí (dyspepsia, nadúvanie); na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; **ako prísada do kúpeľa: na zmiernenie bolesti svalov a kľov**

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky **silice** sú: **α-pinén:** 20,0 – 50,0; β-myrcén; sabinén: maximálne 20; β-pinén; limonén; 4-terpineol; β-karyofylén; bornylacetát; α-felandrén

KI: Ochorenia obličiek (Infekčná nefritída, pyelítida a pyelonefritída). Ochorenia, pri ktorých sa neodporúča zvýšený príjem tekutín (srdcové ochorenia).

5. *Menthae piperitae aetheroleum* = silica mäty piepornej

Mentha x piperita = mäta pieporná

Lamiaceae

WEU: pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním, bolesťami brucha, najmä pri syndróme dráždivého žalúdka; kutánne pri slabších bolestiach hlavy

TU: na zmiernenie kašla a príznakov prechladnutia; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie svrbenia nepoškodenej kože; **kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie bolesti svalov;** kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie kašla a príznakov prechladnutia; inhalačné použitie: na zmiernenie kašla a príznakov prechladnutia

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky silice sú: **mentol:** mentón; mentylacetát; izomentón; 1,8-cineol; mentofurán – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; limonén; pulegón – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; karvón; izopulegol

KI: Zvýšená citlivosť na mentol. Pacienti s chorobami pečene, cholangítidou, achlorhydriou, žlčovými kameňmi a inými chorobami žľčníka. Deti pod vek 2 rokov kvôli riziku reflexnej apnoe a laryngospazmu.

LI: mentol znižuje absorpciu kofeínu, silica mierne znižuje metabolizmus felodipínu (asi inh. CYP3A4)

6. *Rosmarini aetheroleum* = silica rozmarínu

Rosmarinus officinalis = rozmarín lekársky

Lamiaceae

TU: pri dyspepsii a slabých žalúdkovo-črevných ťažkostiah; externe: pri menších poruchách periférneho krvného obehu; **externe: na zmiernenie slabších bolestí svalov a kĺbov**

Obsahové látky:

a) španielsky typ: **α-pinén; cineol; gáfor;** kamfén; β-pinén; limonén; β-myrcén; borneol; ...

b) marocko-tuniský typ: **cineol; gáfor; α-pinén; β-pinén; kamfén; borneol; limonén; α-terpineol;** ...

KI: Prekážky v žľcovodoch, cholangitída, choroby pečene, žlčníkové kamene a iné ochorenia žlčníka, ktoré vyžadujú dohľad lekára

7. *Rosmarini folium* = list rozmarínu

Rosmarinus officinalis = rozmarín lekársky

Lamiaceae

TU: pri dyspepsii a slabých žalúdkovo-črevných ťažkostiah; externe: pri menších poruchách periférneho krvného obehu; **externe: na zmiernenie slabších bolestí svalov a kĺbov**

Obsahové látky:

- **silica:** monoterpény **alfa pinén, cineol, gáfor**
- **diterpény:** kyselina karnozová, **karnozol**, rozmanol
- **triterpény:** kyselina oleánolová, ursolová
- **flavonoidy:** **glykozidy kempferolu a kvercetínu**
- **deriváty kyseliny škoricovej:** **kyselina rozmarínová**

LI: extrakt z drogy (s kyselinou karnozovou/rozmarínovou) znížuje dostupnosť nehémového železa (až o 20%)

07. Analgetiká – anodyná

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

„Bolest je nepríjemný senzorický a emocionálny zážitok vznikajúci pri skutočnom alebo možnom poškodení tkanív, alebo sa ako taký opisuje.“

- bolest je najčastejšou príčinou vyhľadania lekára
- lísi sa od ostatných pocitov – teplo, chlad, dotyk, tlak
- varuje pred poškodením organizmu a nútí zjednať nápravu
- intenzívna a najmä chronická bolest traumatizuje pacienta

Vznik bolesti = vplyvy mechanickej traumy, chemických faktorov, fyzikálnych faktorov na „receptory pre bolest“ = **nociceptory** = voľné nervové zakončenia v tkanive, hustota nociceptorov v tkanivách sa lísi, na periférii – koža, podkožie (najviac); svaly, šlachy, klíby; CNS – miecha, mozgový kmeň, mozgová kôra

Na molekulárnej úrovni na voľných nervových zakončeniacach môžu bolest spôsobiť: protóny (ASIC – kanál citlivý na kyslé prostredie), kapsaicín, endovanilloidy, noxiózne teplo (doteraz uvedené pôsobia na TRPV1 - transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 – tzv. kapsaicínový alebo endovaniloidný receptor), mediátory bolesti – prostagladíny (prostanoidné receptory), bradykinín (B₂-receptory), serotonin (5-HT₃-receptory), histamín, (H-receptory), substancia P (neurokinínový NK1-receptor), ...

Vznik bolestivého podnetu - aktivácia nociceptorov na voľnom nervovom zakončení

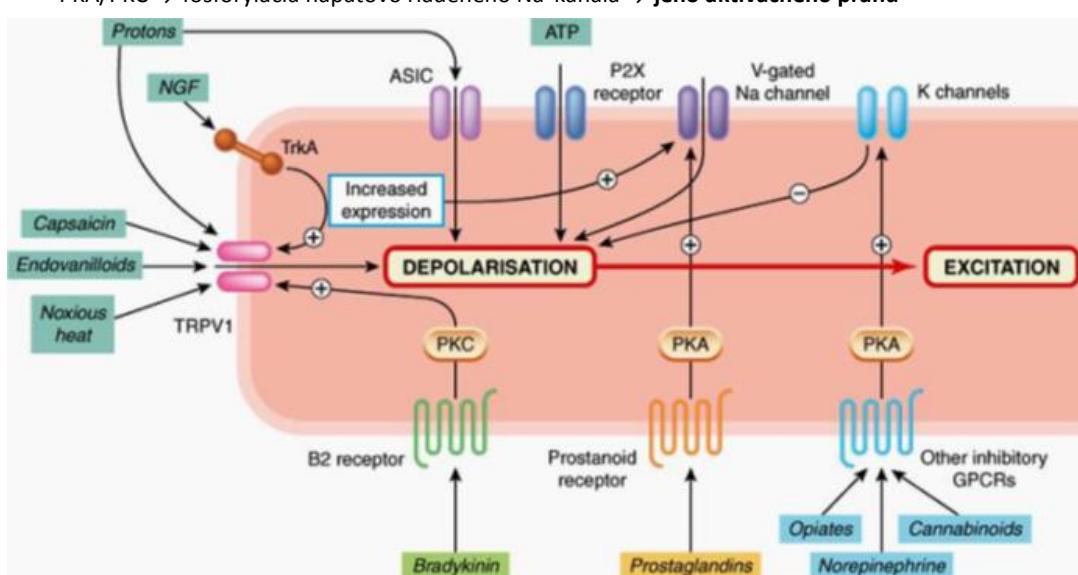
1. Mechanický podnet: dráždenie mechanosenzitívnych receptorov (napr. TRPV1) → ↑ intracelulárneho Na⁺/Ca²⁺ → depolarizácia → dosiahnutie prahu pre otvorenie napäťovo riadeného Na⁺ kanála → vznik akčného potenciálu (bolestivý podnet)

2. Tepelný podnet: dráždenie termosenzitívnych receptorov (TRPV1, TRPV2 a iné) adekvátnym tepelným podnetom (42°C a viac) → následne vznik AP ako pri mechanickom podnete

3. Chemický podnet (najčastejší): často dôsledok predošlého mechanického/tepelného dráždenia a uvoľnenia mediátorov bolesti; rôzne molekuly, ktoré budú priamo excitujú nervové zakončenia (A - bradykinín, ATP, H⁺) alebo ich senzibilizujú voči prípadnému bolestivému podnetu (B - prostaglandíny E a F, 5-HT, K⁺, histamín, kapsaicín,), molekulárne dochádza k:

A. ATP a H⁺ spôsobujú otvorenie ligandovo riadených Na⁺ kanálov – P2X pre ATP a ASIC pre H⁺ → vtok Na⁺ a depolarizácia → vznik AP

B. aktivácia receptorov (späť s G-proteínm - B1/B2,P2Y, receptory pre prostaglandíny) → aktivácia PKA/PKC → fosforylácia napäťovo riadeného Na⁺ kanála → jeho aktivačného prahu



Zložky vnímania bolesti:

- **algognostická** = samotný vnem bolesti, charakter, lokalizácia
- **algotymická** = emocionálna zložka - nepríjemný pocit, utrpenie, strach

Delenie bolesti:

A. podľa pôvodu

- a) prirodzená (pôrod, prezávanie zubov) = **biická bolesť**
- b) neprirodzená (pri ochoreniach, poraneniach, onkologické ochorenia)

B. podľa dĺžky trvania

a) akútna bolesť

- na podklade poškodenia tkaniva – úraz, choroba...
- trvanie: dni-týždne
- po odoznení príčiny vymizne
- lokalizovaná
- dobre reaguje na analgetiká
- **eudýnia** – signalizuje, čo treba liečiť – varovná funkcia

b) subakútneja = 3 týždne až 3 mesiace

c) chronická

- 3-6 mesiacov
- nemá varovnú funkciu - charakteristika choroby
- sprevádzaná psychickými zmenami – depresie, poruchy spánku
- **maldýnia** – pacienta unavuje

C. podľa patofyziológickej podstavy

a) nociceptívna = periférna (na mechanické, tepelné a chemické podnety)

- **viscerálna** (vnútorné orgány)
- **somatická** = **povrchová** (koža, podkožie) – rýchla/pomalá; alebo **hlboká** (svaly, šlachy, kĺby)

b) neuropatická – deafferencná (poškodenie štruktúr CNS) = pri poškodení aferentných neurónov; polyneuropatie, postherpetická neuralgia, fantomové bolesti

c) psychogénna = bez poškodenia nervov alebo tkanív (zriedkavá)

D. podľa trvania počas dňa

- a) **bazálna** - viac ako polovicu dňa
- b) **prelomová** - silná, krátkotravajúca, viackrát sa opakujúca
- c) **incidentálna** - pri pohybe

E. podľa etiologie

a) **nenádorová** - 3D problem: disabled, depressed, drugs

b) **nádorová** - psychická + somatická

Dráha bolesti = trojneurónová dráha:

1. periférny neurón

- z periférie do substantia gelatinosa v mieche
- **bipolárny neurón** = telo v spinálnom gangliu
- dostredivé vlákno z periférie do spinálneho ganglia
- odstredivé vlákno do substantia gelatinosa (**SG**)
- **vlákna C** – nemyelinizované = pomalšie vedenie (<1m/s), tupá, difúzna, pálivá bolesť
- **vlákna A δ** - myelinizované = saltatórne vedenie - rýchle vedenie vzruchu, spojené s nociceptormi s vysokým prahom - ostrá, dobre lokalizovaná bolesť

2. spinotalamický neurón

- zo substantia gelatinosa do talamu
- **tractus neospinothalamicus** = zo substantia gelatinosa priamo do talamu
- **tractus paleospinothalamicus** = zo substantia gelatinosa nielen do talamu ale aj do retikulárnej formácie, hypotalamu a limbického systému - afektívna reakcia na bolestivý podnet
- frekvencia impulzov v spinotalamickom neuróne je ovplyvnená **eferentným antinocicepčným systémom z retikulárnej formácie** prostredníctvom uvoľnenia **endogénnych opioidov**
- tu sa rozhoduje či bude bolestivý podnet prepustený a ďalej spracovaný na centrálnej úrovni alebo bude inhibovaný a utlmený descendantným antinocicepčným systémom (DAS)

3. talamokortikálny neurón

- z talamu do mozgovej kôry
- **do presne definovanej časti gyrus postcentralis** = vnímanie ostrej, ľahko lokalizovateľnej bolesti
- **difúzny systém do zadnej časti gyrus postcentralis** = vnímanie tupej, pálivej, ťažko lokalizovateľnej b.

Neuromediátory v dráhe bolesti = excitačné neuromediátory pri prenose bolestivého impulzu v mieche

- uvoľňované z 1. neurónu dráhy bolesti
- **glutamát** = „rýchly mediátor“ (cez NMDA a AMPA receptory)
- **substancia P (pain)** = „pomalý mediátor“ (cez NK1 a NK2 receptory)

Eferentný antinocicepčný systém - endogénne opioidy - opioidné peptidy

- **endorfíny** (neurohormóny; najmä na μ), **enkefalíny** (neurotransmitery; na všetky typy receptorov), **dynorfíny** (μ a κ), **endomorfíny** (μ a σ)
- výskyt v CNS, kadiaľ prebieha dráha bolesti (hypotalamus a limbický systém) a v črevnej svalovine
- uvoľňujú sa aj ako odpoveď organizmu na stres a pri fyzickej záťaži
- znižujú uvoľňovanie excitačných neuromed. v dráhe bolesti (presynapt. inhibícia na spinálnej úrovni)
- znižujú excitabilitu neurónov v CNS (postsynaptická inhibícia na supraspinálnej úrovni)

Opioidné receptory

- s G-proteínom spriahnuté receptory (GPCRs), načastejšies Gai (iné označenie Gi/G0), ktorý inhibuje adenylátcyklázy
- **aktívacia:** inhibícia adenylátcyklázy (AC) = \downarrow cAMP, \downarrow otváranie napäťovo-závislých Ca^{2+} kanálov
- stimuluje K^+ prúd cez GIRK kanály = **hyperpolarizácia**
- opioidné receptory sú v dráhe bolesti lokalizované najhustejšie v periakveduktálnej šedi (PAG) a v zadných rohoch miechy – hlavné miesta účinku opioidov
- opioidy (endogénne aj exogénne) spôsobujú analgéziu:
 - aktiváciou descendantnej dráhy
 - inhibíciou prenosu v zadných rohoch miechy
 - inhibíciou excitácie senzorických neurónov na periférii

μ_1	Periférna modulácia bolestivých impulzov Centrálna spinálna a supraspinálna analgézia Eufória, závislosť, katalepsia Mióza, hypotermia, centrálna bradykardia, antidiuretický účinok	OP 3 MOR
μ_2	Zniženie gastrointestinálnej motility, zápcha Mióza, Eufória, Depresia dýchania	
κ	Periférna modulácia bolesti Centrálna spinálna a supraspinálna analgézia Sedácia, dysfória Potlačenie gastrointestinálnej motility Potlačenie viscerálnych nociceptívnych impulzov	OP 2 KOR
δ	Kardiovaskulárna hypofunkcia Periférna modulácia bolesti Spinálna a supraspinálna analgézia Centrálna hypertermia	OP 1 DOR
σ	Psychostimulačné účinky – halucinácie Dysfória Respiračná stimulácia – tachypnoe Vazomotorická stimulácia – tachykardia, hypertenzia	

Bolesť možno potlačiť: kauzálnie – odstránením príčiny bolesti; symptomaticky:

- znížením citlivosti nocicepčných receptorov (**analgetiká - antipyretiká, lokálne anestetiká**)
- zabránenie vzniku bolestivých impulzov v nervových zakončeniaciach (**lokálne anestetiká**; čiast. **opioidy**)
- potlačením prenosu bolestivých impulzov v mieche (**opioidy**)
- blokádou vnímania bolesti v CNS (**opioidy, celkové anestetiká**)

Analgetiká - anodyná (opioidy)

- selektívne tlmia vnímanie aj tej najkrutejšej bolesti prakticky káhoľek pôvodu
- ostatné pocity (tlak, chlad, teplo, dotyk) nie sú ovplyvnené

Mechanizmus účinku: opioidy sú agonistami alebo parciálnymi agonistami opioidných receptorov (μ , κ , δ), na bunkovej úrovni: stimulácia opioidných receptorov vedie k **zniženiu excitability** neurónov:

→ opioidné receptory sú spriahnuté s Gi-proteínom → inhibícia adenylátcyklázy → ↓cAMP → ↓aktivita PKA → otvorenie K⁺ kanálov → hyperpolarizácia a inhibícia Ca²⁺ kanálov → ↓vyplavovania transmiterov

„**Morfínové pravidlo**“ – pre aktivitu opioidu je dôležité, aby sa v jeho štruktúre nachádzal reťazec pozostávajúci z: 1. terciárny dusík; 2. dvojuhlíkový mostík spájajúci terciárny dusík s kvartérnym uhlíkom
3. fenylový (aromatický) zvyšok napojený na kvartérny uhlík

Podľa pôvodu

- a) **prírodné** = morfín, kodeín
- b) **semisyntetické** = oxykodón, dihydrokodeín, heroín (diamorfín)
- c) **syntetické** = fentanyl, piritramid, metadón, pentazocín, petidín, tramadol

Podľa pôsobenia na opioidných receptoroch

- a) **plné agonisty** = morfín, fentanyl, sufentanil, remifentanil, hydromorfón, oxykodón, tramadol, kodeín, dihydrokodeín, tapentadol, petidín (neregistrované: alfentanil, metadon)
- b) **parciálne agonisty/zmiešané agonisty-antagonisty** = buprenorfín (neregistrované: butorfanol, pentazocín, nalbufín)
- c) **antagonisty** = naloxón, naltrexón (neregistrované: nalorfín)

Podľa sily analgetického účinku

- a) **silné** = morfín, fentanyl, sufentanil, remifentanil, hydromorfón, oxykodón, tapentadol, buprenorfín, petidín (neregistrované: alfentanil, metadon)
 - b) **slabšie** = kodeín, tramadol, dihydrokodeín (neregistrované: pentazocín)
- **morfín**
 - **absorpcia** = vstrebáva sa jednoduchou difúziou, po p.o. podaní najmä v tenkom čreve; absorpcia po p.o. podaní je variabilná; biologická dostupnosť po p.o. podaní je len 25 %
 - **distribúcia** = slabá väzba na plazmatické bielkoviny (30 %); preniká do CNS cez hematoencefalickú bariéru; Vd je približne 3 l/kg
 - **metabolizmus** = morfín sa metabolizuje na neaktívny morfín-3-glukuronid, ale aj aktívny metabolit morfín-6-glukuronid, ktorý má väčšiu účinnosť, než morfín
 - **eliminácia** = 90 % obličkami, 10 % žľčou; eliminácia je spomalená pri zníženej funkcií obličiek
 - biologický polčas – morfín okolo 3 hodín, morfín-6-glukuronid okolo 6 h

Účinky:

1) CNS:

- **analgézia** – vysoko selektívny analgetický účinok, zvýšenie prahu vnímania bolesti
- **sedácia** – ospalosť, pacienta možno prebudíť
- **eufória** – apatia, blažený kľud, bolestivé vnemy nespôsobujú utrpenie
- **dysfória** – asi u 10 % pacientov
- **útlm dýchania** – zniženie citlivosťi dychového centra v predĺženej mieche na CO₂
- **potlačenie kašla** (antitusický účinok)
- **mióza** – maximálne zúženie zornice (dráždenie jadier n. oculomotorius)
- **zvracanie** – dráždenie chemorecepčnej zóny pre zvracanie v predĺženej mieche (area postrema) = spôsobuje nauzeu a zvracanie, vo vyšších dávkach morfín tlmi centrum pre zvracanie

2) hladké svaly

- **žalúdok** – zvýšenie tonusu, zniženie motility (čo môže oddialiť absorpciu iných liečív)
- **črevo** – spastická paralýza, spomalenie pasáže, zápcha, zvýšenie vstrebávania vody (ileus !)
- **žľbové cesty** – spasmus, zvýšenie tlaku v žlčníku (žľčníkový záchvat !)
- **močový mechúr a močovody a sfinkter** – kontrakcia, retenciamoča

3) riasinkový epitel

- **dýchacie cesty** – zniženie trasportu hlienu (náchylnosť na infekcie pri chronickom podávaní alebo zneužívaní)
- **vajcovody** – obmedzenie transportu vajíčka (sterilita u morfinistiek)

- **kodeín**
 - analgetická účinnosť kodeínu je slabá, 50mg kodeínu = cca 1g ASA
 - najmä antitusický účinok – silný dráždivý kašeľ (riziko asfyxie!)
 - časť sa metabolizuje na morfín-N-demetyláciou, účinok trvá cca 6 hod.
 - upatientov s vysokou aktivitou CYP2D6 dochádza k rýchlej premene na morfín → toxikománia
 - kompozitné prípravky s paracetamolom alebo ASA
- **petidín**
 - slabší analgetický účinok a slabší spazmolytický účinok
 - neuvolňuje histamín; first-pass effect
 - má nižší účinok na zníženie GIT motility, preto sa používa pri kolikovitých bolestiach
- **fentanyl, remifentanyl, sufentanil**
 - vysoká lipofilita, dobré prechádzajú HEB, preto sa využívajú pri neuroleptanalgezie a taktiež dokážu penetrovať cez epidermu → transdermálne systémy s postupným uvoľnovaním
 - epidurálna anestéza
 - **remifentanyl** je na rozdiel od ostatných opioidov ultrakrátkodobo účinný s biologickým polčasom 3-10min
- **metadón**
 - dlhý polčas 24-36h, nevyvoláva eufóriu pretože do CNS preniká pomaly → terapia závislosti
- **tramadol**
 - stredne silné bolesti, používa sa v terapii reumatickej bolesti, napr. pri vredovej chorobe alebo črevných zápaloch, kde je riziko krvácania
 - vysoká biologická dostupnosť; nemá NÚ typické pre opioidy
- **naloxon, naltrexon**
 - **anagonisty** na μ aj κ receptoroch
 - ako antidótum pri dychovej depresii vyvolanej opioidmi a na diagnózu narkománie

Účinky anodýn:

- analgetické
- euforizujúce
- sedatívne
- antitusické – kodeín
- mioza
- účinok na CNS – klesá teplota (hypotalamus)
- spastický – zástava neinfekčných hnačiek
- neuroleptanalgezia

Nežiadúce účinky: menej vážne ako u NSAIDs

- obstopícia, biliárny spazmus
- nauzea, vomitus
- hypotenzia, bradykardia
- retencia moču
- pruritus (nepríjemné svrbenie)
- útlm dýchania
- závislosť – najmä fyzická
- závraty, somnolencia

Indikácie anodýn

- kruté bolesti známeho pôvodu nezvládnuteľné iným spôsobom
- pôrodníctvo (nie morfín!)
- mechanické úrazy, popáleniny, poleptanie
- infarkt myokardu, infarkt plúc, plúcny edém
- chronické bolesti pri chorobách s nepriaznivou prognózou – nádorové ochorenia
- neuroleptanalgezia
- dlhodobo účinné opioidy (buprenorfín, metadón) liečba závislosti

Indikácie antagonistov:

- intoxikácie
- odstránenie dychovej depresie
- diagnostika závislosti

Opakovane podávanie

- **vzniká tolerancia na:** analgéziu, eufóriu, útlm dýchania, nauzeu, antitusický účinok; tolerancia súvisí s desenzitizáciou receptorov
- **nevzniká tolerancia na:** miozu, zápchu, kŕče, účinky opioidných antagonistov
- vznik psychickej a fyzickej závislosti, odňatie vedie k abstinencnému syndrómu (nepokoj, podráždenosť, upchatý nos, hnačka, triaška, zježenie chlpov...)
- menej pravdepodobné napr. pri kodeíne, tramadole, buprenorfíne, pentazocíne

Kontraindikácie

- stavy s ohrozením dychového centra (napr. pri použití iných liekov tlmiacich DC)
- úrazy so zvýšeným vnútrolebečným tlakom (morfínho sám zvyšuje)
- bolesti s neurčitou príčinou (možnosť maskovania príznakov)
- bronchiálna astma (možnosť vyplavenia histamínu -morfín)
- žlčníková kolika (morfínspôsobuje kontrakciu žlčníka, môže zhoršiť bolest)
- epilepsia; ileus (morfín spôsobuje kontrakciu žlčníka)
- gravidita (ale používajú sa pri pôrode, dieťa musí byť ošetrené naloxónom)

Trojstupňový analgetický rebrík (podľa WHO)

I. stupeň (mierna bolesť, 1-3 NAS): neopioidy + adjuvantné lieky

II. stupeň (stredne silná bolesť, 4-6 NAS): slabé opioidy + neopioidy + adjuvantné lieky

III. stupeň (silná a veľmi silná bolesť, 7-10 NAS): silné opioidy + neopioidy + adjuvantné lieky

Základné princípy farmakoterapie bolesti:

1. Nerozhoduje pôvod bolesti, ale **intenzitu**
2. **Akútnej bolesti:** zhora-dole: step-down (severe – moderate – mild)
Chronická bolesť: zdola-nahor: step-up (mild – moderate – severe)

Systém elevator: preskočenie druhého stupňa

Mild	Neopioidy	Paracetamol, NSAIDs, KSA, metamizol	+ adjuvans: antidepresíva, BZDs, myorelaxanciá, laxatíva, lokálne anestetiká
Moderate	Slabý opioid + neopioid	Tramadol, pentazocín, piritramid, kodeín + neopioid	
Severe	Silný opioid + neopioid	Morfín, buprenorfín, fentanyl, oxykodón + neopioid	

Existujú aj fixné kombinácie:

- kodeín + paracetamol
- tramadol + paracetamol

Nefarmakologické možnosti terapie bolesti: imobilizácia, podchladenie, akupunktúra, akupresúra, psychoterapia...

Neuropatická bolest

- vzniká pri poškodení senzorických neurónov, mechanizmy môžu zahrňať spontánnu aktivitu, zvýšenú expresiu alebo redistribúciu Na^+ kanálov a alfa adrenoceptorov, môže mať centrálny komponent
- neuralgia trigeminu, postherpetická neuropatia, diabetická neuropatia, fantómová bolesť
- nie vždy odpovedá na klasické analgetiká
 - **antidepresíva:**
 - **amitriptylín, nortryptilín, desipramín, venlafaxín** (SSRI nie sú účinné pri liečbe bolesti)
 - inhibujú pätné vychytávanie noradrenalínu
 - účinok je nezávislý od antidepresívneho účinku
 - **antiepileptiká:**
 - **gabapentín, pregabalín** (viažu sa na $\alpha 2\delta 1$ podjednotku vápnikového kanála, ktorá je upregulovaná v poškodených senzorických neurónoch; znižujú uvoľňovanie neuromediátorov)
 - **karbamazepín** (blokuje niektoré podtypy sodíkových kanálov ($\text{NaV}1.8$), ktoré sú upregulované pri poškodení periférnych nervov)
 - **lokálne anestetiká**
 - **lidokaín**, vo forme náplastí, mastí, účinkuje ako lokálne anestetikum, ale má nevysvetlený dlhotrvajúci analgetický účinok pri neuropatickej bolesti

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Mechanizmus účinku: pôsobia priamo na nocireceptory; opioidné receptory - μ , δ , κ , σ , ϵ

Bolest' vzniká senzibilizáciou nocireceptorov pomocou algogénnych látok, ktoré sú v organizme vyuľučované chorobným procesom (prostaglandíny, serotonin, bradykinín, histamín, substancia P). Podľa agonistico-antagonistickej aktivity voči opioidným receptorom sa delia na:

- a) čistých agonistov - morfín
- b) parciálnych agonistov - buprenorfín, tramadol, nalbufín
- c) zmiešaných agonistov-antagonistov - pentazocín, butorfanol, nalbufín, tilidín
- d) parciálnych antagonistov - nalorfín, cyklazocín, levorfanol
- e) čistých antagonistov - naloxón, naltrexón

1. Prírodné látky = ópium = šťava z nezrelých makovích Papaver somniferum; **morfín** (MORPHIN, SEVREDOL; izomer s 5 asymetrickými centrami s absolútou konfiguráciou 5R, 6S, 9R, 13S, 14R, cyklohexánový kruh C vo vaničkovej polohe pod rovinou a piperidínový kruh D nad rovinou; silné analgetikum, podávaný pri ťažkých bolestiach, štandard pre porovnávanie sily analgetík; pri predávkovaní spôsobuje útlm dychového centra; môže byť konvertovaný na kodeín pomocou COMT (lebo je štruktúrnym derivátom kateholamínov); met. na kodeín a normorfín a ich konjugáty), **kodeín** (CODEIN, CODAMOL, KORYLAN, PLEUMOLYSIN; metylácia fenolového hydroxylu znížuje afinitu k opioidným receptorom, preto sa skôr používa ako antitusikum alebo ako slabé analgetikum (10% zo sily morfínu) v zložených prípravkoch; výhoda: menej výrazný útlm dychového centra; met. na norkodeín, morfín, normorfín a ich konjugáty)

2. Polosyntetické opioidy = buprenorfín (NOPREX, TRANSTEC; met. na norbuprenorfín), **dihydrokodeín** (DHC), **oxykodón** (OXYPRO, CONTIROXIL, TARGIN), **hydromorfón** (PALLADONE), **nalbufín**, **nalorfín**, **naloxón** (NALOXONE, NYXOID, MOVENTIG), **heroín**, **metopon**

VŠÚ

- východzie látky na prípravu sú morfín, oripavín, tebaín
- éterifikáciou fenolickej -OH skupiny sa znížuje analgetický účinok, ale narastá antitusický účinok (ethylmorphín, folkodín)
- esterifikáciou oboch -OH skupín sa zvyšuje účinok, ale aj toxicita (heroín, nikomorfín)
- hydrogenácia dvojitej väzby je výhodná (dihydromorfín)
- odstránenie -OH skupiny alebo jej oxidácia na ketón zvyšuje účinok (desomorfín, hydromorfón)
- vhodná substitúcia na C14 (oxymorfón, oxykodón)
- zavedenie CH3 na C5 zvyšuje aktivitu 10x oproti morfínu (metopón) a jeho metoxylácia na C14 zvyšuje aktivitu 500 až miliónnásobne, podľa aplikácie (14-metoxymetopon)
- premostenie kruhu C medzi C6 a C14 za súčasnej substitúcie C7 objemným rozvetveným hydroxyalkylom zvyšuje aktivitu (buprenorfín)
- náhradou metylu na dusíku za vyšší alkyl alebo cykloalkyl sa posúva účinok od agonistického po antagonistický (nalbufín, nalorfín, naloxón)

3. Syntetické opioidy

a. Deriváty morfínu = levorfanol, levometorfan, fenomorfan, butorfanol (zmiešaný účinok; je účinnejší ako morfín; nevyvoláva eufóriu a je menej návykový)

VŠÚ

- morfínan je neúčinný, jeho N-metyláciou pripravený N-methylmorfínan vykazuje 1/5 aktivity morfínu
- analgetickú aktivitu zvyšuje -OH na C3
- analgetickú aktivitu znížuje blokovanie -OH skupiny éterovou skupinou alebo jej zámena za methyl (číslovanie ako morfín)
- účinné morfínnany majú rovnakú konfiguráciu ako morfín, ich opačné enantiomery sú neúčinné / slabo účinné
- kruhy B a C sú v cis usporiadani; synteticky pripravené trans deriváty sú účinnejšie
- aktivitu zvyšuje -OH na C14
- zámena N-metylu za fenetyl alebo fenacyl aktivitu výrazne nemení

b. Deriváty benzomorfánu = metazocín, pentazocín (pri stredných bolestiach; diagnostika morfinizmu (vyvolanie abstin. príznakov))

VŠÚ

- nutné metylové skupiny v polohách 5 a 9
- trans izoméry vykazujú vyššiu aktivitu
- OH skupina v polohe 2' zvyšuje aktivitu
- nahradá metyl na N za vyšší alkyl zvyšuje aktivitu

c. Deriváty fenylpiperidínu = petidín (DOLSIN; účinkuje ako morfín, perorálne aktívny)

VŠÚ

- substitúcia fenylu je nevýhodná, okrem -OH v polohe 3
- nahradá CH₃ na N za vyššie alkyl zvyšuje lipofilitu
- esterová väzba je nositeľom vysokej aktivity
- prenesenie subst. z polohy 4 na 3 piperidínu znížuje aktivitu

d. Deriváty 3-fenylpropylamínu = piritramíd, bezitramíd, metadón (MISYO, METAGLA; silné anodyná; účinejší je levometadón ako dextro-; liečba heroinizmu (subst. dávka))

VŠÚ

- substitúcia aromatických jadier pôsobí dysterapeuticky
- pre zachovanie aktivity je dôležitý dvojuhlíkatý spojovací reťazec
- medzi centrálnym C a bázickou časťou; predĺženie/skrátenie ruší aktivitu
- metylová skupina na uhlíku vedľa aminoskupiny je výhodná
- aktivita je viazaná na ľavotočivý izomér

e. Deriváty iných štruktúr

- **Anilidový podtyp = fentanyl** (FENTANYL, BREAKYL, LUNALDIN; met. na norfentanyl a ďalšie metabolity), sufentanil (SUFENTA; met. na demethylsufentanil), remifentanil (REMIFENTANIL, ULTIVA), alfentanil
- **Cyklohexén a cyklohexanol = tramadol** (TRAMADOL, TRAMAL, TRAMABENE, TRALGIT; met. na neúčinný nortramadol a o-demetyltramadol, ktorý je účinnnejší)
- **Benzoxazocíny = nefopam**
- **Iné = tapentadol** (PALEXIA)

4. Antagonisty analgetík = naloxón (NALOXONE, SUBOXONE, TARGIN; čistý antagonist; antidotum pri otrováči opioidmi; diagnostika morfinizmu), **naltrexón, nalorfín, nalmexón, nalmefén**

Prirodné liečivá používané pri bolestiach kľov (radix, herba); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Analgetický účinok majú:

1. zložky silíc

- **borneol** = dezaktivácia nociceptorov TRPA1
- **karvakrol, 1,8-cineol** = inhibícia napäťovo závislého sodíkového kanála
- **1,8-cineol** = mierna aktivácia TRPA1, výrazná aktivácia TRPM8
- **tymol** = malé koncentrácie – aktivácia TRPA1; veľké koncentrácie – dezaktivácia TRPA1, alfa-1 agonista
- **eugenol, mentol** = účinkujú ako tymol; aktivácia TRPM8; blok vápnikom aktivovaných chloridových kanálov; blok sodíkom aktivovaných chloridových kanálov; predpokladá sa ovplyvnenie alfa-2 adrenergických receptorov a opioidných receptorov; vyššie koncentrácie: dezaktivácia TRPV1 kanála, P2X3 receptora (exprimované najmä v zuboch)
- **mentol** = aktivuje kappa-opioidné receptory, GABA_A receptory; blok napäťovo závislých sodíkových a vápnikových kanálov

Bolest vyvolaná mediátormi zápalu môže byť potlačená **antiflogisticky** účinkujúcimi metabolitmi:

2. flavonoidmi

- inhibícia uvoľňovania: histamínu
- supresia: proliferácie T-buniek, syntézy IL-2, sekrécie IgA, IgG, IgM, produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, tvorby NO (zniženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek)
- inhibícia: PLA2, COX-1, LOX
- ovplyvnenie aktivity TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov

3. trieslovinami

- **monomérne antokyaníny:**
 - inhibícia COX-1, COX-2, prostaglandínsyntázy
 - inhibícia expresie COX-2, NF-kappaB, IL-1beta, IL-6, IL-8
- **oligomérne proantokanídiny:**
 - inhibícia IL-1beta, IL-6 IL-8, PLA2, COX-1, COX-2, 5-LOX, 15-LOX, NF-kappaB
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia sekrécie IgG, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8
 - inhibícia tvorby NO

4. kumarínmi = inhibícia aktivácie NF-kappaB, inhibícia 5-LOX, COX-1, inhibícia produkcie TNF-alfa, NO

5. fenolovými glykozidmi = prípravky zo Salicis cortex – antiflogistický, antipyretický, analgetický, antiagregačný účinok; deriváty salicylalkoholu (salicín, salikortín, tremulacín) – v črevách metabolizovný na saligenín, kt. sa v pečení mení na kyselinu salicylovú, katechol a jeho sulfát, salicylacylglikuronid, salicylfenolglykuronid; v granulocytoch – kyselina salicylová sa mení na kyselinu 2,3-dihydroxybenzoovú, 2,5-dihydroxybenzoovú (gentizovú), 2,3,5-trihydroxybenzoovú (všetky metabolity sú bioaktívne); podľa novších štúdií sa na účinku podieľajú aj polyfenoly (flavonoidy)

6. deriváti kyseliny škoricovej

- kyselina kávová inhibuje aktiváciu NF-kappaB, znižuje produkciu NO a PGE2
- kyselina feulová inhibuje aktiváciu NF-kappaB
- kyselina chlorogénová znižuje produkciu IL-1β, IL-6, TNF-α
- kyselina rozmarínová inhibuje aktiváciu NF-κB, znižuje produkciu NO, a PGE2, inhibuje aktiváciu COX-2

7. fenyletanoidmi

- verbaskozid = inhibuje expresiu ICAM-1, inhibuje produkciu IL-8, IL-2, IFN-γ, iNOS a NO a inhibuje PLA2 a LOX-5
- salidrozin = inhibuje nadprodukciu IL-1β, IL-6, PGE2, TXB2 a TNF-α
- plantamajozid = potláča aktiváciu NF-kappaB a tvorbu IL-1β, IL-6 a TNF-α a zvyšuje hladinu IL-10
- tyrozol = inhibuje uvoľňovanie kys. arachidónovej, expresiu COX-2 a tvorbu PGE2 a LTB
- hydroxytyrozol = inhibuje aktiváciu NF-kappaB a expresiu iNOS a COX-2

8. iridoidmi = antiflogistický účinok nemajú samotné iridoidy (aukubín, genipozid, gencipikrín, harpagid, harpagozid, katalpol, loganín), ale ich modifikované aglykóny (H-aukubín, H-genipozid, H-gencipikrín,

H-harpagid, H-katalpol, H-loganín); podmienkou aktivity je prítomnosť dvojitej väzby medzi C7 a C8;

- potlačenie vzniku TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6
- inhibícia vzniku PGE₂, LTB₄, IFN-gama
- H-aukubín: potlačenie expresie iNOS -> NO
- harpagozid, harpagid: potláčajú aktiváciu NF-kappaB

9. **diterpénni**

- karnozol = inhibícia expresie iNOS a aktivácie NF-kappaB; rovnako ako kys. karnozová inhibuje aj 5-LOX a mikrozomálnu prostaglandínsyntáz E1.
- kyselina dihydroxyauránová = inhibuje exprexiu COX-2 a TNF- α
- kyselina hydroxykauránová = aktivátor Nfr2
- ginkolid B = aktivácia pregnánového X receptora (PXR) a znížením expresie E-selektínu

10. **triterpénovými aglykónmi**

- kuselina krategolová, ursolová, lupeol = inhibícia vzniku NF-kappaB a TNF- α , inhibícia COX-2
- kyselina ursolová = inhibícia PLA2 a potlačenie expresie E-selektínu, IL-1beta, IL-6
- betulín = inhibuje aktiváciu NF-kappaB, inhibuje TNF- α , IL-1beta, IL-6 a aktivuje PPAR γ
- kyselina betulínová = inhibuje produkciu IL-1beta, NO, PGE2 a aktivuje PPAR γ
- sójasapogenoly = na rozdiel od saponínových analógov neznižujú tvorbu TNF-alfa a NO a neinhibujú iNOS; majú však estrogény účinok
- guggulsterón = potláčajú expresiu iNOS, COX-2, TNF-alfa a IL-1beta a inhibujú NF-kappaB
- taraxasterol = inhibuje tvorbu PGE2, TNF-alfa, IL-1beta a IL-6
- stigmasterol = inhibuje PGE2 a IL-1beta

11. **saponíni** = podmienka antiflogistického účinku je trisacharidový reťazec na C28 (α -hederín neaktívny)

- interakcia s glukokortikoidovým receptorom
- blokáda aktivácie NF-kappaB
- inhibícia iNOS, 5-LOX, COX-1, PLA, elastázy
- inhibícia tvorby COX-2, PGE2, NO
- zvýšenie lyzozomálnej aktivity monocytov
- hederakozidy C,E = zásah do kaskády bradykinínu

1. ***Harpagophyt radix*** = koreň harpagofyta

Harpagophytum procumbens = harpagofyt plazivý

Harpagophytum zeyheri = harpagofyt Zeyherov

Pedaliaceae

TU: pri strate chuti do jedla; pri žalúdočno-črevných ťažkostiah spojených s nadúvaním; **na zmiernenie slabších bolestí kĺbov**

Obsahové látky

- **iridoidy:** harpagozid, harpagid, **procumbid**, procumbozid
- **fenyletanoidy:** verbaskozid
- **flavonoidy:** kempferol, luteolín

2. ***Symphyti radix*** = koreň kostihoja

Symphytum officinale = kostihoj lekársky

Boraginaceae

TU: na ošetrovanie modrín; **na ošetrovanie vyvrnutých kĺbov**

Obsahové látky

- **derivát močoviny:** alantoín
- **der. kyseliny škoricovej:** k. kávová, chlorogénová, lithospermová, rozmarínová
- **triterpénové saponíny:** symphytoxid A, caulozid D, leontozid A,B,D
- alkaloidy: delta-1-pyrolizidínový typ (symphytín)

3. *Filipendulae ulmarie herba* = vňať túžobníka brestového

Filipendula ulmaria = túžobník brestový (syn. *Spirea ulmaria*)

Rosaceae

TU: na zmiernenie slabších bolestí kĺbov; na podpornú liečbu prechladnutia

Obsahové látky

- **triesloviny:** elagotaníny (rugozín D)
- **flavonoidy:** hyperozidy, kvercetín, kempferol
- **fenolové glykozidy:** monotropotín, spiraeín (v pečení sa mení na kys. salicylovú)
- **silica:** **salicylaldehyd, metylsalicylát**

KI: zvýšená citlivosť na salicyláty

Pozn.1: má komplexnejší mechanizmus účinku ako kvet, kvet má však vyšší obsah silice (preto vyšší obsah salicylaldehydu, ktorý sa v pečení mení na kyselinu salicylovú)

Pozn.2: výhoda oproti KASA – KASA je kontraindikovaná pre pacientov so žalúdočnými vredmi; kyselina salicylová vzniká inou cestou

4. *Meliloti herba* = vňať komonice

Melilotus officinalis = komonica lekárska

Fabaceae

TU: na ošetrovanie modrín; na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na ošetrovanie pokožky po poštípaní hmyzom; **na ošetrovanie vyvrtnutých kĺbov**

Obsahové látky

- **kumaríny:** kumarín, skopoletín, umbeliferón, melilotín
- glukoester kys. o-kumarovej: melilotozid (prekurzor kumarínu)
- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu
- **triterpénové saponíny:** melilotozid A,B,C (od kyseliny oleánolovej)

5. *Urticae herba* = vňať príhľavy

Urtica dioica = príhľava dvojdómá

Urtica urens = príhľava malá

Urticaceae

TU: na ošetrenie mastnej pleti (seborrhea); na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; **na zmiernenie slabších bolestí kĺbov**

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu, izoramnetínu
- **deriváty kys. škoricovej:** kys. chlorogénová, neochlorogénová, kávovyljablčná (len *U. dioica*)
- amíny: histamín, cholín, acetylcholín, serotonin
- alifatické kyseliny: mravčia, citrónová, jablčná, štaveľová, jantárová
- **triterpény, steroly, kumaríny**
- draslík

08. Analgetiká – antipyretiká a NSA; antireumatiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Pozn. – popísať bolesť tak ako v predchádzajúcej otázke + princípy farmakoterapie bolesti!

Bolest možno potlačiť: kauzálnie – odstránením príčiny bolesti; **symptomaticky:**

- znížením citlivosti nocicepčných receptorov (**analgetiká - antipyretiká, lokálne anestetiká**)
- zabránenie vzniku bolestivých impulzov v nervových zakončeniacach (**lokálne anestetiká**; čiast. **opioidy**)
- potlačením prenosu bolestivých impulzov v mieche (**opioidy**)
- blokádou vnímania bolesti v CNS (**opioidy, celkové anestetiká**)

Analgetiká - antipyretiká

- analgetický účinok je oveľa slabší ako u opiaťov
- nie všetky tlmiac viscerálne bolesti
- znižujú zvýšenú telesnú teplotu, ale nemajú vplyv na normálnu teplotu tela

Mechanizmus účinku

- u väčšiny zástupcov zohráva úlohu inhibícia cyklooxygenázy
- znížená tvorba prostaglandínov = znížená citlivosť nociceptorov

Izoformy cyklooxygenázy:

1) COX-1: konštitučná

- fyziologický stimul → TX₂, PGH₂, PGE₂ (cytoprotektívne) → agregácia trombocytov, ochrana GI steny
- !! inhibícia – nežiaduce účinky: vredy, krvácanie

2) COX-2: indukovaná

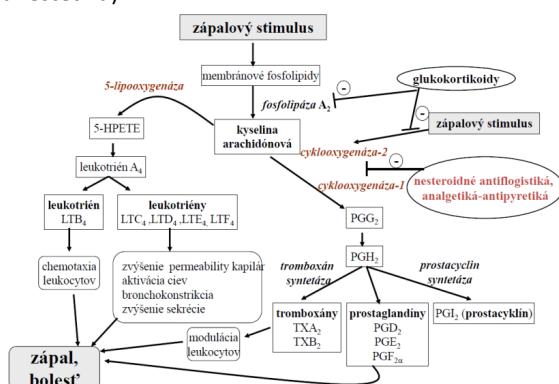
- zápalový stimul → makrofágy a iné bunky → proteázy, zápalové mediátory (zápalové prostaglandíny), mobilizácia bielych krviniek senzitizácia nociceptorov stimulácia hypotalamovej horúčkovej odpovede
- !! protizápalový efekt NSAIDs

	COX-1	COX-2
Lokalizácia	Cytoplazmetické ER	Perinukleárne
Regulácia	Konštitutívna	Indukovaná
Prítomnosť v tkaniach	GIT sliznica, obličkový parenchým, endotel, trombocyty	CNS, obličky, uterus, semenovod
Predpokladaná funkcia	Integrita sliznice žalúdku, perfúzia obličiek, funkcie trombocytov	Patogenéza zápalu a vznik bolesti

Rozdelenie:

1) salicyláty

- **kyselina acetylsalicylová, nátriumsalicylát**
 - **MÚ:** neselektívna inhibícia COX1/2
 - látka charakteru slabej kyseliny (pKa 3,4)
 - **absorpcia:**
 - v žalúdku pri nízkom pH je v lipofilnej, neionizovanej forme, napriek tomu sa tu len málo absorbuje; hlavný dôvod: malá absorpčná plocha a nízka rozpustnosť ASA v kyslom prostredí
 - väčšina liečiva sa vstrebáva jednoduchou difúziou v tenkom čreve – veľká absorpčná plocha (klky, mikroklky)
 - **distribúcia:**
 - ASA a jej metabolit, kys. salicylová sa viaže z 80-95 % na albumín
 - môže z väzby vytesniť napr. warfarín a zvýšiť tak jeho antikoagulačný účinok
 - biologický polčas 3-6 hodín; vylučovanie závisí od pH moču
 - **Ú:** analgetický a antipyretický (1-3g), protizápalový (>3g) a antiagregáčny (<100 mg)
 - **NÚ:**
 - dráždenie GIT, poškodenie žalúdočnej sliznice, krvácanie
 - vo vysokých dávkach tinnitus, závraty, zvýšená teplota (!)
 - u detí –pri podaní pri niektorých vírusových infekciách možnosť výskytu Reyeovhosyndrómu (zvracanie, letargia, krč, poruchy činnosti pečene, neskôr kóma)



- **KI:**
 - osoby s vredovou chorobou v osobnej anamnéze
 - krvácavosť resp. liečba inými antikoagulanciami
 - zlyhanie obličiek, pečene, srdca
 - tretí trimester gravidity

2) deriváty anilínu

- **paracetamol:**

- **MÚ:** v minulosti sa usudzovalo, že inhibuje COX-3 (špecifický transkripcný variant COX-1) v CNS, ale tento mechanizmus bol odhalený ako nereálny
- v súčasnosti navrhované mechanizmy:
 - paracetamol má prevažne účinky v CNS
 - pravdepodobne znížuje tvorbu COX enzymov v CNS
 - jeho metabolit (N-arachidonoylaminofenol = AM404) pravdepodobne moduluje endokanabinoidný systém, je štruktúrne podobný anandamínu (agonista kanabinoidných CB1 receptorov); okrem toho môže priamo aktivovať TRPV1 kanály
- má analgetický a antipyretický, nie však protizápalový účinok
- **I:** bolesti svalov, kĺbov, zubov, hlavy
- **NÚ:** riziko hepatotoxicity pri vysokých dávkach (>4 g/deň); hepatotoxicický je metabolit N-acetyl-p-benzochinón; antidotum N-acetylcysteín
- **KI:** prvý trimester gravidity, ochorenia pečene
- **absorpcia** = vstrebáva sa jednoduchou difúziou, po p.o. podaní v tenkom čreve
- **distribúcia** = relatívne rovnomerne sa distribuuje do mnohých tkanív; prechádza placentárnou bariérou a do materského mlieka
- **metabolizmus** = metabolizuje sa glukuronidáciou, sulfáciou na inaktívne metabolity ale aj cez CYP450na N-acetyl-p-benzochinónimín, ktorý je hepatotoxicický
- !!! potenciál pre interakcie:
 - induktory CYP450 môžu zvýšiť hepatotoxicitu paracetamolu (fenobarbital, rifampicín)
 - etanol tiež patrí medzi induktory – paracetamol je kontraindikovaný u alkoholikov
- **eliminácia** = metabolism sa vyučujú renálne
- **biologický polčas** = okolo 2,5 hodiny, pri ochoreniach pečene až 5 hodín
- viac ako 5g/deň – hepatálne poškodenie

3) deriváty kyseliny propiónovej - NSDAIDs

- **ibuprofen**, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, fenbufen – pozri ďalšiu otázku!
- **MÚ:** inhibícia cyklooxygenáz
- má analgetický a antipyretický a protizápalový a protireumatický účinok
- **I:** bolesti pooperačné, hlavy, zubov, kĺbov, reumatické ochorenia
- **NÚ:** najmä dráždenie GIT, poškodenie žalúdočnej sliznice, krvácanie, vredy
- **KI:** tretí trimester gravidity; ochorenia GIT, najmä vredová choroba

4) pyrazolóny

- **metamizol**

- **MÚ:** nie je presne známy
- relativne silný analgetický a antipyretický účinok
- zmierňuje aj viscerálne bolesti
- čiastočný spazmolytický účinok – pri kolikovitých bolestiach
- **I:** bolesti pooperačné, hlavy, zubov, kĺbov, nádorové bolesti, žlčníková a obličková kolika
- **NÚ:** riziko agranulocytózy, útlm kostnej dreny, alergické reakcie
- **KI:** gravidita, precitlivenosť na prípravky

- **propyfenazón**

- na rozdiel do metamizolu má propyfenazón aj **protizápalové účinky**
- často sa kombinuje s paracetamolom a kofeinom (Valetol)
- **MÚ:** nie je dobre preštudovaný, predpokladá sa inhibícia COX
- **NÚ:** podobne ako pri metamizole, zvýšené riziko porúch krvotvorby (trombocytopénia, leukopénia, pancytopenia, neutropénia, agranulocytóza)

NSA

Zápal = lokálna obranná odpoveď organizmu na poškodenie tkaniva. Je zameraný na likvidáciu, zriedenie, alebo vylúčenie škodliviny vrátane infekčných agensov a poškodeného tkaniva alebo na ohraničenie škodliviny a následnú reparáciu. Zápal je prejavom ochorenia.

Vzniká ako odpoveď organizmu na inváziu infekčných agensov, nevhodné pôsobenie antigénov, odumretie časti buniek, nekrózu tkanív, strata intracelulárnej homeostázy, zmeny bunkých membrán, kt. aktivujú tápalové reakcie, na fyzikálne/chemické/traumatické poškodenie.

Klasické prejavy zápalu: **rubor** – sčervenanie, **calor** – teplo, **tumor** – opuch, **dolor** – bolest, **functio laesa** – porucha funkcie

Fázy zápalu:

1. Reakcia ciev na poškodenie

- uvoľnenie vazoaktívnych amínov a eikosanoidov
- krátka vazokonstriktia nasledovaná vazodilatáciou
- zvýšená kapilárna permeabilita
- erytém ako následok hyperémie
- edém ako následok exudácie
- aktivácia hemokoagulácie

2. Akútnej bunková odpoveď

- produkcia cytokínov (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α ,...) a eikosanoidov hlavne tkanivovými makrofágmi
- adhézia a migrácia neutrofilov (fagocytov) na miesto poškodenia

Možné následky akútneho zápalu:

- **regenerácia** – náhrada poškodeného tkaniva rovnocenným unkčným tkanivom
- **reparácia** – aktivácia fibroblastov a náhrada neplnohodnotným fibróznym tkanivom (tvorba jazvy)
- **chronický zápal** – organizmus nedokáže odstrániť poškodenie

3. Chronická bunková odpoveď

- vzniká pri dlhšie trvajúcom poškodení
- rovnováha medzi destrukciou tkaniva a jeho reparáciou
- **makrofágy** - usmrcujú mikroorganizmy - pohlcujú bunkovú a tkanivovú drť - produkujú cytokíny a rastové faktory
- **lymfocyty** - účastnia sa imunitnej odpovede

Zápalový mediátor	Zdroj	Funkcia
histamín	mastocyty, bazofily, eozinozinoфily,	vazodilatácia, ↑ cievna permeabilita, bronchokonstriktia, bolest
bradykinín	mnohé bunkové typy	vazodilatácia, ↑ cievna permeabilita, opuch, bolest
serotonín	trombocyty, mastocyty	vazokonstriktia, kontrakcia iných hladkých svalov, bolest
eikosanidy (PC, PG, LT, TX)	mnohé bunkové typy	vazodilatácia, ↑ permeabilita ciev, bolest, horúčka, bronchokonstriktia
cytokíny (IL, INF, chemotaktické f.)	mnohé bunkové typy	modulácia imunitnej odpovede, horúčka

Eikosanoidy:

- tvorba z membránových fosfolipidov
- fosfolipáza A2 štiepi fosfolipidy:
- vzniká kys. arachidónová, substrát cyklooxygenázy (COX) alebo lipoxygenázy
- z medziproduktu syntetizovaného **COX** (PGH2) ďalšími reakciami vznikajú prostanoidy: **prostaglandíny** (PGE2, PGF2 α , PGD2), **prostacyklíny** (PGI2), **tromboxány** (TXA2, TXB2)
- z medziproduktov syntetizovaných **lipooxygenázou** vznikajú: **leukotriény** (LTA4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4)
- prevažujúci typ vznikajúcich prostanoidov závisí na prítomnosti enzymov nasledujúcich v kaskáde tvorby prostanoidov po COX (v trombocytoch prevláda tvorba TXA2, v endoteli PGI2, v mastocytoch PGD2)

Účinky eikosanoidov pri zápale

- pôsobia ako auto- a parakrinné mediátory, sú krátkodobo účinné (in vivo je ich polčas menší ako 1 min)
- krátkodobá vazokonstriktia – **TXA₂**
- aktivácia leukocytov – **TXA₂**
- vazodilatácia a potenciácia účinku histamínu a bradykinínu na zvýšenie permeability kapilár – **PGE₂, PGD₂, PGI₂**
- senzitizácia nocicepčných nervových zakončení – **PGE₂**
- pyrogénne účinky – **PGE₂**

Ďalšie účinky prostanoidov

- bronchokonstriktia / dilatácia – **TXA₂, PGD₂ / PGE₂**
- indukcia / inhibícia agregácie trombocytov - **TXA₂ / PGI₂, PGD₂**
- inhibícia sekrécie žalúdočnej kyseliny, zvýšenie sekrécie hlienu a bikarbonátov – **PGE₂, PGI₂**
- regulácia priesunu krvi obličkami, nátriu-rezorpcia – **PGE₂**

COX-1 („dobrá“) - prakticky všeadeprítomný enzym, podieľa sa na udržiavaní homeostázy; zodpovedná aj za syntézu gastroprotektívnych prostanoidov; nachádza sa aj v trombocytoch – tvorba TXA₂

COX-2 („zlá“) - fyziologicky sa nachádza najmä v macula densa v obličke a v niektorých neurónoch v CNS; môže byť dôležitá pri procese hojenia; indukovaná, napr. cytokínmi pri zápale; možná úloha v kancerogenéze

COX-3 - izoforma odvodená od génu pre COX-1 vsunutím intrónu 1, následkom je u ľudí a myší frame-shift mutácia => vznik nefunkčného proteínu

Antiflogistiká = liečivá, ktoré potláčajú zápal alebo jeho prejavy

1. Nesteroidné antiflogistiká

2. Steroidné antiflogistiká - kortikosteoridy

3. Anticytokínová terapia (biologická liečba)

Nesteroidné antiflogistiká

- **MÚ** - inhibícia cyklooxygenázy (COX 1 a 2) a syntézy prostaglandínov
- **Ú:** • **antiflogistický** (protizápalový) (COX-2 > COX-1)
 - zníženie PGE₂ a prostacyklínu odstraňuje vazodilatáciu a nepriamo opuch pri zápale
 - účinok je symptomatický, nie je odstránená príčina zápalu
 - nie je ovplyvnená infiltrácia zápalovými bunkami
 - **analgetický** (stredne silný, netlmia viscerálne bolesti) (COX -1 aj -2)
 - zníženie syntézy prostaglandínov znamená zníženie senzitizácie voľných nervových zakončení na mediátory ako bradykinín alebo 5-HT
 - **antipyretický** (znižujú zvýšenú telesnú teplotu) (COX-2 >COX1)
 - IL-1 zvyšuje telesnú teplotu prostredníctvom uvoľnenia prostaglandínov v hypotalame. Prostaglandíny zvyšujú teplotu, ktorú organizmus udržiava. COX inhibitóry zabranujú tomuto zvýšeniu teploty.
- **Indikácie: analgézia** (bolesti hlavy, menštruačné bolesti, pooperačná bolesť); **antipyretiká** – potlačenie horúčky; **protizápalová liečba** – symptomatická úľava pri reumatoidnej artrite, dne a i.; **použitie v:** reumatológii, ortopédii, chirurgii, neurológii, stomatológii, oftalmológii, pediatrii, ...
- **NÚ:**
 - **GIT:** dyspepsia, nauzea, zvracanie, žalúdočné a duodenálne vredy, erózie, ulcerus, perforácia s možnosťou krvácania (výhodné je súčasné podávanie **mizoprostolu**, alebo **H₂-blokátora**)
 - **hematologické:** COX inhibitóry (okrem ASA) môžu zvýšiť riziko trombózy (menší efekt na syntézu TXA₂ v trombocytoch, zníženie syntézy prostacyklínu v endoteli), leukopénia, anémia
 - **renálne:** retencia H₂O a Na⁺ možnosť renálnej insuficiencie (najmä u novorodencov a starších ľudí)
 - **KVS:** pri dlhodobom užívaní možnosť zvýšenia TK a KVS rizika; **CNS:** tinnitus, poruchy sluchu;
 - **pečeň:** zvýšený bilirubín a transaminázy; **bronchy:** možnosť provokácie astmatického zách. (inhibíciou COX sa zvyšuje aktívita LOX - LT) - hypersenzitivita
- **LI:** COX inhibitóry znižujú účinnosť mnohých antihypertenzív, majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny
- **KI:** vredová choroba, krváčavé stavy, precitlivenosť na NSAIF, astma bronchiale

Rozdelenie:			
1. Kyslé NSAIDs			
a. Deriváty enolových kyselín			
Pyrazolóny	Oxikamy		
Fenylbutazón, azapropazón	Piroxikam, meloxikam, izooxikam		
b. Deriváty karboxylových kyselín			
Kyseliny salicylovej	Kyseliny acetooctovej	Kyseliny propiónovej	Kyseliny antranilovej
KASA, diflunizal, aloxiprin	Indometacín, sulindak, diklofenak	Ibuprofén, ketoprofén, flurbiprofén, naproxén	Kyselina tolfenámová, kyselina mefenámová
2. Neutrálne NSAIDs			
Alkanóny	Sulfónamidy (COX-2 sel.)	Koxiby (COX-2 sel.)	
Nabumetón	Nimesulid	Celecoxib, etorikoxib	

Jednotlivé látky

- **pyrazolóny** = najnepriaznivejší terapeutický index; používajú sa len pri ankylozujúcej spondylitíde
- **oxikamy** = majú dlhý plazmatický polčas, výhodou je ich podávanie v 1-2 denných dávkach; majú výraznejší antiflogistický ako analgetický účinok; majú vysokú selektivitu ku COX-2 (najmä **piroxikam**), preto majú menej nižší výskyt nežiaducích účinkov ako neselektívne; sú určené najmä na liečbu chronickej artritídy
- **saliclyáty** = ako NSA len pri reumatoidnej horúčke, na antiflogistický účinok sa používajú vo vyšších dávkach; diflunisal má menej NÚ ako KASA
 - **KASA** (pozri aj v predošej otázke) - **farmakokinetika**: podlieha výraznému efektu prvého priechodu pečeňou, metabolizuje sa na salicylát, ktorý má tiež protizápalové účinky, salicylát sa pri nízkych dávkach eliminuje kinetikou 1. rádu, ale pri vyšších dávkach nastupuje 0. rád; **farmakodynamika**: antiagregačný, antipyretický, analgetický, antiflogistický účinok; kyselina acetyl saliclová acetyluje aktívne miesto COX; vedie k ireverzibilnej inhibícii COX - doštičky nemôžu obnoviť funkciu COX, preto má ASA dlhotrvajúci antiagregačný účinok; **NÚ**: dráždenie a poškodenie GIT (útlm syntézy PGE2); krvácanie; vyššie dávky – **saliclyizmus**: tinnitus, závraty, poruchy sluchu, krvácanie, horúčka (!); pri použití pri vírusových ochoreniach u detí – možnosť Reyeovho syndrómu (hepatopatia, encefalopatia s 20-40% mortalitou)
- **deriváty kyseliny acetooctovej = fenaky**
 - **indometacín** = prototyp klasických NSA; používa sa ako krátkodobá prevencia heterotropných osifikácií po totálnej implantácii bedrového klíbu
 - **sulindak** = prodrug, menej účinný ako indometacín
 - **diklofenak** = patrí medzi najviac používané, má pomerne spoľahlivý bezpečnostný profil – vysoká účinnosť sa pripisuje prídavným účinkom – blokuje aj LOX (znižuje LT), fosfolipázu A₂ (blokáda syntézy kys. arachidónovej), napäťovo riadené Na⁺ kanály, kanály citlivé na kyseliny (ASIC); výraznou nevýhodou je, že je hepatotoxický podobne ako paracetamol
- **deriváty kyseliny propiónovej = profény** = NSA s najvyššou spotrebou (spolu s diklofenakom)
 - **ibuprofén** = aj ako analgetikum, sirup sa používa ako antipyretikum u detí
 - **flurbiprofén, tiaprofén** = rektálne
 - **ketoprofén** = aj centrálny účinok; používa sa na topickú transdermálnu aplikáciu pri osteoratróze
- **deriváty kyseliny antranilovej = fenamáty** = kvôli častým NÚ najmä pri akútnej bolestiach
 - **kys. flufenámová, etofenámová** = hlavne v lokálnej aplikácii, po celkovej aplikácii sa vyskytujú hnačky
- **sulfónamidy = nimesulid** - relatívne COX-2 selektívny; analgetický, antipyretický, antiflogistický účinok; vychytáva a inhibuje tvorbu voľných kyslíkových radikálov; liečba akútnej bolesti, osteoartrózy; podobné problémy ako celecoxib
- **koxiby** = celecoxib, etorikoxib - použitie u pacientov, ktorí netolerujú neselektívne NSA (pozor ale u pacientov alergických na sulfónamidy); symptomatická terapia osteoartrózy, reumatoidnej artritídy; môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych tromboembolických príhod (rofecoxib bol stiahnutý z trhu); nemali by sa podávať u pacientov s KVS rizikom

Selektivitu možno vyjadriť ako pomer *in vitro* strednej inhibičnej koncentrácie (IC50) pre COX-2 ku IC50 pre COX-1. Čím nižší je tento pomer, tým je liečivo selektívnejšie voči COX-2 (**flurbiprofén** 10, **nimesulid** 0,04).

Indikačná šírka NSAIDs: reumatológia, ortopédia, interna, chirurgia, neurológia, oftalmológia, pediatria, stomatológia, onkológia, ...

Vlastnosti NSAIDs:

- analgetický
- antiflogistický
- antipyretický
- kyslé – vstrebávanie v žalúdku
- vysoká rozpustnosť v tukoch
- vysoká väzba na albumíny - !interakcie

Nežiadúce účinky NSAIDs:

- GIT: dyspepsia, erózie, ulkus, hemorágia, perforácia
- renálne: retencia sodíka, vody
- kožné – alergické reakcie
- hematologické – anémia, leukopénia
- pečeň – vzostup bilirubínu, transamináz
- CNS – tinnitus, poruchy sluchu
- hypersenzitívne stavy

Možnosti zníženia NÚ:

- iné formy ako kyseliny
- použitie COX-2 selektívnych liečiv
- chemická úprava molekuly známych NSA: draselná soľ diklofenaku – lepšie a rýchlejšie vstrebávanie
- prodrug formy; galenická modulácia
- kombinácia s inými liečivami: diklofenak + mizoprostol (ochrana ž. sliznice)

Stratégia liečby NSA:

- dodržiavanie indikačných kritérií
- najnižšie dávky
- dodržiavanie dávkovania
- nekombinovať účinné látky
- analgézia: hodiny, antiflogistický účinok: 7-14 dní

Porovnanie analgetík

Liečivo	Sila v porovnaní s morfínom 10 mg (p.o.)	Dávka potrebná pre účinok ekvivalentný 10mg morfinu p.o.
Paracetamol	0,003	3600 mg
Aspirín	0,003	3600 mg
Ibuprofen	0,0045	2220 mg
Indometacín	0,015	667 mg
Diklofenak	0,07	160 mg
Kodeín	0,1-0,15	67-100 mg p.o.
Tramadol	0,1	100 mg
Petidín	0,33	30 mg i.m.; i.v./300 mg p.o.
Morfín (p.o.)	1	10 mg p.o.
Morfín (i.m./i.v.)	3	3,33 mg
Metadón	3-4	2,5-3,33 mg
Fentanyl	50-100	0,1 mg i.m./i.v.
Sufentanil	500-1 000	0,01-0,02 mg
Etorfín	1 000-3 000	0,003-0,01 mg
Carfentanil	10 000-100 000	0,0001-0,001 mg
Lofentanil	10 000-100 000+	0,0001-0,001 mg

Biologická liečba = liečivá biologického pôvodu, produkované živými organizmami s rekombinantnou DNA (rDNA) (proteíny vrátane monoklonálnych protilátok); **výhody**: veľmi špecificky cielená liečba, dobrá účinnosť; **nevýhody**: vysoká cena, náročná produkcia, nutnosť s.c. alebo i.v. podania

Monoklonálne protilátky (mAb) = hybridómová technológia; výsledkom sú monošpecifické protilátky produkované vo veľkých množstvách; nomenklatúra mAb: -omab – myšacie; -ximab – chimérické; -zumab – humanizované; - mab – ľudské
Pri biologickej liečbe chronických zápalových ochorení sú cieľom terapie veľmi často prozápalové cytokíny a receptory na leukocytoch. Na rozdiel od nesteroidných antiflogistík sú schopné spomaliť až zastaviť progres ochorenia.

Nežiadúce účinky

- precipitácia latentného ochorenia (tuberkulóza, hepatitída B, ...)
- zvýšené riziko oportúnnych infekcií
- zvýšené riziko výskytu malignít
- pri myšacích a chimérických protilátkach možnosť HAMA reakcie (human anti-mouse antibody) – alergická reakcia na cudzorodé protilátky, môže vyústiť až do zlyhania obličiek
- hypersenzitivita
- gastrointestinálne problémy

Liečivá neutralizujúce TNF α = terapia reumatoidnej a psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohnovej choroby

- **infliximab** – chimérická mAb
- **adalimumab, golimumab** – ľudské mAb
- **etanercept** – fúzny proteín (2 solubilné TNF α receptory spojené Fc fragmentom IgG)

Liečivá neutralizujúce receptory na leukocytoch = terapia reumatoidnej artritídy

- **anakinra** – rekombinantný proteín, antagonist IL-1 receptora
- **rituximab** – chimérická mAb, antagonist CD20
- **abatacept** – fúzny proteín, B7 epitop na antigén-prezentujúcich bunkách
- **efalizumab** – humanizovaná mAb, CD11a, terapia psoriázy

Antireumatiká

Klasifikácia reumatických porúch

1. ochorenie poškodzujúce kĺby

- **degenerácia** = osteoartróza
- **zápal** = reumatoidná artrída, ankylozujúca spondylitída, Stillova choroba, psoriatická artrída, dna

2. ochorenie nepoškodzujúce kĺby

- **neartikulárny reumatizmus** = burzitída, tenisový laket, zmrznuté rameno

Osteoartróza

- primárne degeneratívne ochorenie as prevenciou 12-13%, ktoré poškodzuje kĺbovú chrupavku a pod ňou ležiacu košť – nezápalové (teplo robí dobre)
- je výsledkom nepomeru medzi degeneráciou a reparáciou chrupavky (postihuje artikulárne plochy kĺbov) – znužuje sa kĺbová štrbina, poškodzuje sa chrupavka a vznikajú kostné cysty
- **koxartróza** = bedro, **gonartróza** = koleno, častá aj artróza kĺbov ruky
- **príznaky**: prechodná ranná stuhnutosť, bolestivý pocit, **asymetrické** postihnutie kĺbov, zníženie funkcie, opuch kĺbov prstov, drásoty (crepitus)

Farmakoterapia osteoartrózy

- 1. Liečivá s rýchlym nástupom účinku** = znižujú bolesť = **analgetiká** (paracetamol, metamizol), **NSA** (majú však mnohé NÚ), slabé opioidy (tramadol), **topická transdermálna liečba** (NSA – diklofenak, ketoprofén; irritanciá – mentol, kapsaicín), **intraartikulárna liečba** (priamo do kĺbu – triamcinolón, betametazon)
- 2. Liečivá s pomalým nástupom účinku (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis)** = **chondroprotektíva** = glukózamínsulfát, chondroitínsulfát, kys. hyalurónová, diacerín, piaskleidín

Ankylozujúca spondylitída (Bechtereovova choroba)

- postihuje medzistavcové kíby chrabtice (spondylos - stavec)
- autoimunitné ochorenie
- u časti pacientov začína v zapálených tkanivách okolo kíbov rásť nová košť, dochádza k zrastaniu, stuhnutiu kíbov, ktoré prestávajú byť pohyblivé
- postihuje prevažne mladých mužov, ak na ňu ochorejú ženy, zvyčajne má oveľa miernejší priebeh
- **príznaky:**
 - iritis často, poruchy spánku
 - znížená expanzia hrudníka, bolesť a stuhnutosť v bedrovej oblasti
 - lokálna bolesť na dotyk
 - ranná stuhnutosť, strata pohybu chrabtice

Reumatoïdná artrítida

- zápalové (teplo nerobí dobre), systémové, **symetrické** ochorenie s prevalenciou 1-2%
- autoimunitná choroba, charakterizuje ju tvorba protilátok proti ľudskému imunoglobulínu IgG, ktoré sa označujú ako reumatoïdné faktory
- horšia prognóza aj úmrtnosť
- **systémové ochorenie:**
 - subkutánne uzly - lakte, zápästie, vnútorné orgány (pluca, srdečné chlopne);
 - anémie, leukopénie
 - zápal stien ciev
 - ochorenia pluca (pleuritidy, bronchitidy)
 - perikarditída
 - irtis, znížená sekrecia sliz, suché oči
 - amyloidóza - postihuje najmä obličky
- **príznaky:**
 - úbytok svalovej hmoty a strata svalovej sily
 - začínajúca stuhnutosť
 - edém
 - znížená hybnosť
 - bolesť, citlivosť na dotyk, teplé kíby
 - symetrický opuch a postihnutie kíbov
 - pozitívny reumatoïdný faktor
 - podkožné uzlíky
- **štádiá:**
 1. štadium: synoviálny opuch, synoviálny výtok
 2. štadium: zrednutie chrupavky, ochabnutie kíbového puzdra, okrajové erózia, formácia pannusu
 3. štadium: pannus impregnovaný do buniek kosti, ochabnuté kíbové puzdro, rozsiahla erózia kosti, zápal kosti – až zrast kostí (posledné štadium)
- **diagnostické kritériá RA = Arnetova schéma:**
 - ranná stuhnutosť minimálne 1 hodinu po dobu aspoň 6 týždňov
 - artrítida min. 3 kíbových skupín
 - symetrický postih a opuch
 - prítomnosť podkožných uzlíkov
 - typické prítomné zmeny na RTG
 - pozitívny reumatoïdný faktor

Terapia

- navodiť remisiu, spomaliť progresiu ochorenia
- **nefarmakologická** (skôr pomocná) - rehabilitácia, fyzikálne liečebné procedúry (kryoterapia, ionoforéza, galvanizácia, interferné prúdy), reumoortopédia (ortézy, palice, dlahy, obuv)
- **farmakologická** - navodenie remisie, spomalenie deštrukcie postihnutých kíbov, zabránenie vzniku deformít (zníženie bolesti, zlepšenie kvality života, zastaviť progresiu)

Antireumatiká

1. I. rádu = NSA = symptomatická liečba

- zníženie bolesti, zápalu, stuhnútosti
- neovplyvňú základné ochorenie
- nepotlačujú reaktanty akútnej fázy
- nespomaľujú progresiu, optimalizácia kvality života
- zlepšujú kvalitu života pacienta: analgetický, antipyretický, protizápalový účinok
- kontinuálne užívanie, účnok do 7-14 dní
- častý výskyt NÚ – pozri predošlú otázku (centrálné príznaky, alergické reakcie, gastropatia, zvýšená krváčavosť, nefro-/hepatotoxicita)
- pri súčasnom podávaní mizoprostolu (analóg prostaglandínu)/H₂-blokátora – znížený výskyt NÚ

2. II. rádu = bazálne liečivá = DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs

- modifikujú chorobu, navodzujú remisiu, zastavenie progresie choroby/stabilizácia stavu
- majú pomalý nástup, kontinuálne podávanie !
- ovplyvňujú imunopatologické procesy, znižujú zápal (kauzálna liečba)
- nutnosť včasného nasadenia DMARDs – ihneď po diagnostikovaní
- prechádzanie poruchám kĺbových funkcií
- predchádzanie vzniku deštruktívnych zmien kĺbov, vývoja deformít a disability
- **metotrexát**
 - patrí medzi bazálne lieky prvej voľby v liečbe RA, ale jeho terapeutický účinok sa využíva aj v liečbe iných zápalových reumatických chorôb – psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída
 - **MÚ:** antagonist kyseliny listovej – účinok imunosupresívny, protizápalový
 - inhibícia proliferácie buniek
 - inhibícia protiuápalových cytokínov
 - inhibuje enzýmy podielajúce sa na metabolizme purínov
 - inhibuje COX a LOX
 - **NÚ:**
 - nauzea, stomatítida, ulcerácie ústnej dutiny, hepatotoxicita
 - leukopénia, trombocytopénia, aplastická anémia
 - postihnutie pečene
 - poruchy bunkovej imunity, infekcie
 - **prevencia vzniku NÚ:** podávanie kyseliny listovej
 - dlhodobé, kontinuálne podávanie, aj po zlepšení stavu pacienta
 - možnosť podávať ako súčasť kombinovanej liečby (indikuje sa individuálne)
 - **najvyhodnejšie kombinácie:** MTX + hydrochlorochín, MTX + sulfasalazín, MTX + cyklosporín, MTX + sulfasalazín + hydrochlorochín, MTX + etanercept, MTX + infliximab
- **sulfasalazín** = efektívne liečivo
 - **MÚ:**
 - narušuje funkciu neutrofilov, spôsobuje zníženie ich migrácie na miesto zápalu a ich funkciu
 - inhibuje IL-2 indukovanú proliferáciu B-buniek
 - inhibuje proliferáciu fibroblastov
 - znižuje tvorbu zápalových cytokínov a metaloproteáz
 - **NÚ:**
 - nechuť do jedla, nauzea, zvracanie, kŕče, hnačky, chudnutie
 - bolesť hlavy, anorexia, depresia
 - neutropénia, trombocytopénia, anémia
 - urtika, toxická epidermálna nekrolýza
 - pneumónia, tachkardia
 - horúčka, infertilita mužov
- **leflunomid** = najnovšie bazálne liečivo, inhibítorm syntézy pyrimidínov, prodrug liečivo
 - **MÚ:** znižuje koncentráciu intrferónu gama v neutrofiloch a tvorbu metaloproteináz, potlačenie RANKL aktivácie vnútrobunkových signálov
 - **NÚ:** hepatotoxicita, GIT problémy, bolesti hlavy, zhoršenie hypertenze, kožná vyrážka
 - **KI:** v tehotenstve/pri dojčení

- **antimalariká = chlorochín, hydrochlorochín**
 - protizápalový, imunosupresívny účinok
 - **MÚ:**
 - stabilizuje lyzozomálne membrány
 - inhibuje uvoľnenie cytokínov = IL-1, IL-6 z monocytov a makrofágov
 - inhibuje chemotaxiu
 - inhibuje tvorbu kyslíkových radikálov
 - **I:** RA, prevencia a liečba niektorých foriem malárie
 - **NÚ:** časté kožné prejavy (exantémy, pigmentácie, fotosenzibilita, vypadávanie vlasov), funkčné poruchy očí (skalenie rohovky, retinopatia, ukladanie kryštálov liečiva), nechutenstvo, nauzea
 - **soli zlata = auranofin, sodium aurathiomalicum** = dlhodobá liečba
 - **MÚ:** inhibícia fagocytózy, inhibícia tvorby cytokínov
 - **NÚ:**
 - dermatitídy, pruritus, stomatitída
 - poruchy obličeiek, hematúria, albuminúria
 - trombocytopénia, aozinoffília, granulocytopenia
 - hnačky, hepatocelulárne poškodenie
 - pľúcna fibróza
 - **cyklofosfamid** = alkylačná látka
 - nepatrí medzi lieky 1. voľby – vysoko toxický, zváženie prínos/riziko
 - **MÚ:** zasahuje do štruktúry nukleových kyselín – DNA/RNA
 - **NÚ:** nauzea, vracanie, hepatotoxicita, leukopénia
 - **D-penicilamín** - chelátotvorná látka, viaže najmä Cu
 - **MÚ:** porušuje polymerizáciu molekúl kolagénu na kolagénne fibrily => asi priaznivý účinok pri reumatoidných ochoreniach
 - **NÚ:** útlm KD, proteinúria, porucha chuti – kovová chut, neschopnosť rozoznať slanú a sladkú chut
 - **cyklosporín A** = silný imunomodulátor, používa sa v liečbe zápalových chorôb v monoterapii/ako súčasť kombinovanej liečby
 - **NÚ:** obličkové komplikácie, artériová hypertenzia, dôsledok imunosupresie – recidivujúce infekcie, GIT-ťažkosti, hyperplázia dásien, myastenia gravis
- Soli zlata, azatoprin, cyklofosfamid, D-penicilamín – ich úloha v súčasnej reumatológií sa znižuje. Ich použitie je vyhradené pre zvláštne stavy, napr. pri RA komplikovanej systémovými prejavmi.

3. III. rádu = glukokortikoidy

- silná protizápalová a imunosupresívna liečba = najúčinnejšie symptomaticky pôsobiace liečivá
- potlačujú aktivitu ochorenia, majú však závažné NÚ (Cushingov syndróm)
- často priamo do kĺbu; účinok rýchly, intenzívne protizápalový
- ústup rannej stuhnutosti, synvitídy, bolesti
- antiproliferatívny účinok, antiexsudačný, imunosupresívny účinok
- **MÚ:** produkujú lipokortín, ktorý inhibuje fosfolipázu A₂ – blokáda tvorby PG a LT
- **NÚ:** metabolické, imunologické, hormonálne, neuropsychické
- **krátkodobo pôsobiace (24-36 h) = metylprednizón, prednizón**
- **stredne dlho pôsobiace (do 48 h) = triamcinolón, parametazón**
- **dlhodobopôsobiace (viac ako 48 h) = dexametazón, betametazón**

4. biologická liečba

- **výhody:** cielený zásah do etiopatogenetických procesov prebiehajúcich v poškodenom organizme, pôsobí na presne definovanú molekulu organizmu/jej receptor, špecifické ovplyvnenie – zvýšenie účinnosti, bezpečnosť
- **nevýhody:** nežiadúce účinky nie sú dosiaľ plne objasnené, vysoká cena
- TNF-α je cytokín, ktorý hrá hľúčovú úlohu v patogéneze zápalových reumatických chorôb.
- biologické liečivá zvyšujú kvalitu života pacientov s RA
- **MÚ blokády TNF:**
 - redukcia sérovej koncentrácie prozápalových mediátorov: IL-1, IL-6
 - redukcia koncentrácie cievneho endotelínového rastového faktoru

- zníženie expresie chemokínov v synoviálnom tkanive – IL-8
- redukcia migrácie lymfocytov do kĺbových štruktúr
- zníženie aktivity niektorých proteináz a oxidu dusného
- **NÚ TNF-blokujúcej liečby:**
 - **reakcie v mieste vpichu** – hypersenzitívna reakcie na myší proteín – infliximab; MTX tlmi tvorbu protilátok
 - **infekcie** – infekcie horných dých. ciest, sinusítida, pneumónie, TBC
 - **autoimúnne prejavy** – známky lupus-líky syndróm => ukončenie liečby
 - **neurologické prejavy** – výskyt demyelinizačných chorôb typu roztrúsenej sklerózy a záchvatové ochorenia
 - **malignity**
 - **hematologické komplikácie** – pancytopénia, aplastické anémia
 - **TBC** – najmä pri liečbe infliximabom
- **trojkombinácia:** MTX, cyklosporín, prednisolón – najúčinnejšia liečba RA + najnižšie náklady
- biologické liečivá – **ustekinumab, infliximab, adalimumab, etanercept** – účinnosť na **psoriázu u starších pacientov**, klesá v vedenom poradí
- **etanercept** = solubilný receptor pre TNF- α ; **NÚ:** lokálne hypersenzitívne reakcie v mieste vpichu, infekcie horných dýchacích ciest, pneumónia, sepsa
- **infliximab** = monoklonálna protilátka proti TNF- α ; **NÚ:** céfalea, nauzea, infekcie horných dýchacích ciest, uroinfekcie, elergia, pruritus, TBC
- **adalimumab** = plne ľudská anti TNF- α monoklonálna protilátka; **NÚ:** infekcie horných dýchacích ciest, bolesti brucha, kožné reakcie v mieste vpichu

5. ďalšie liečivá používané pri terapii reumatických ochorení

- **nenarkotické analgetiká**
- špecifické liečivá na terapiu dny – **kolchicín, allopurinol**
- **antiartrotiká** – tkanivové extrakty – arteparon
- **látky na lokálne použitie** – Etogel, Rheuma Denk gel.
- analgeticky účinné látky iných farmakologických skupín – **myorelaxanciá, anxiolytiká, neuroleptiká**

Dna (arthritis uratica)

- chronická porucha látkovej premeny purínov, charakterizovaná opakujúcimi sa záchvatmi akútnej artritidy, v dôsledku ukladnia urátu sodného do kĺbov, chrupaviek, obličiek
- familiárne ochorenie, muži:ženy = 90 : 10%, 5. dekáda
- dedičný faktor, vplyv životosprávy – konzumácia mäsa, alkoholu
- kyselina močová je produkтом metabolismu purínov.
- vzniká nepomer medzi produkciou KM (nadprodukcia) a vylučovaním KM (znížené vylučovanie)
- muži - 420 mikromol/l; ženy - 360 mikromol/l; úspešná liečba - menej ako 360 mikromol/l
- **pričiny:**
 - a) **zvýšený prívod alebo tvorba kys. močovej** = geneticky (15%), strava s vysokým obsahom purínov (nukleových kyselín; najmä mäso), zvýšený rozpad budniek (nádory, žiarenie, cytostatiká)
 - b) **znižené vylučovanie kys. močovej** = geneticky (85%), na základe inhibície eliminačného mechanizmu vyzvolanej liekmi kyslého charakteru, ktoré súťažia s kys. močovou o sekrečný mechanizmus v obličkách (tiazidy, salicyláty, etambutol, levodopa)
- vyšetroenie odpadu kys. močovej za 24 (norma: 1,8-3,6 mmol/l)
 - menej ako 1,8 mmol/l = porucha exkrécie urátov
 - nad 3,6 mmol/l = nadprodukcia urátov
- **štádiá:**
 - 1. štadium: obdobie asymptomatickej hyperurikémia
 - 2. štadium: akútny dnavý záchvat
 - 3. štadium: medzizáchvatové (interkritické) obdobie
 - 4. štadium: chronická tofózna dna - **tofy**: usadeniny mikrokryštálov nátriumurátu v okolí kĺbov na prstoch rúk, nôh, na zápästiach, laktóch, na ušnici, očných viečkach
- **prejavy:** hyperurikémia, opuch, sčervenanie, spontánne a palpačné bolesti

Liečba dny - cieľom liečby: zmierniť bolesti, zápal

Nefarmakologická liečba = racionálna diéta (bezmäsité a nemastné jedlá, žiadnen alkohol), redukcia nadváhy, aktívna fyziologická záťaž, zákaz fajčenia, dostatočná hydratácia

Farmakologická liečba dny

1. lieky potláčajúce akútne záchvaty dny

- **kolchicín** = alkaloid, tlmí dnavú bolesť, je to mitotický jed (viaže sa na mikrotubulárny proteín a spôsobí jeho depolymerizáciu, naruší sa bunková funkcia – najmä granulocytov – znižuje sa ich migrácia do postihnutého miesta, znižuje sa tak syntéza a uvoľnenie mediátorov zápalu)
NÚ: GIT-toxicita, vracanie, bolesti, hnačka, aplastická anémia, alopécia, nefro- a hepatotoxicita
- **NSA** = **indometacín, ibuprofén, sulindak**
- **glukokortikoidy**

2. uricosuriká = látky zvyšujúce vylučovanie kys. močovej = pri chronickej dne, na prevenciu

- **probenecid** = blokuje spätnú resorpciu kys. močovej v tubuloch; NÚ: kožné alergie, žalúdočné probl.
- **benzbromaron** = pri chronickej dne
- **sulfipyrazón, lesimurad**

3. urikostatiká = látky inhibujúce vznik kys. močovej = na prevenciu dny, medzi záchvatmi

- **alopurinol**
 - kompetitívny antagonist xantinoxidázy (tá konvertuje puríny na kys. močovú)
 - v pečení sa konvertuje na oxypurinol – účinný
 - nepodávať s kumarínmi – krvácanie
 - NÚ: menej vážne (dobre tolerovaný), alergické reakcie
- **febuxostat** = inhibítorm xantinoxidázy

4. biologická liečba

- **kanakinumab**
 - humánna dlhodobo pôsobiaca monoklonálna protilátka proti IL-1
 - signifikantne redukuje bolesť, odporúča sa pacientom s opakovanými záchvatmi dny
 - pacientom, kt. neodpovedajú na liečbu kolchicínom, NSA, glukokortikoidmi, prípadne je liečba týmito liečivami kontraindikovaná

Liečebný zásah pri akútnej záchvate dny

- pokoj na lôžku, uloženie postihнутej končatiny do vyšej polohy
- prikladanie studených obkladov, výmena á hodinu
- Zvýšený hydratácia => zvýšené vylučovanie kys. močovej, diétna strava
- **kolchicín**: 1 mg/á 2 hodiny, max. 5 mg p.o.
- osvedčené sú aj vysoké dávky NSAIDs

Liečebný zásah medzi záchvatmi dny

- upraví životosprávu – obmedzenie alkoholu, najmä piva, vnútroností, ryby
- urikostatiká – **alopurinol** – 2x1 tbl (200 mg)
- uricosuriká – **benzbromaron**

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Analgetiká – antipyretiká

Účinkujú zásahom do tvorby algogénov, najmä prostaglandínov. Blokovanie cyklooxygenázy (COX):

- a) kompetitívne reverzibilné = salicyláty, fenamáty, profény
- b) krátkodobo reverzibilné = indometacín, halogenované profény
- c) vychytávače voľných kysl. radikálov = peroxidázy, katalázy, paracetamol, sulindac, diflunizal, orgoteín

1. Deriváty kyseliny salicylovej = kyselina salicylová (UNGUENTUM ACIDI SALICYLICI, ACIDI SALICYLICI SPIRITUOSA 1-2%; pre dráždivosť GIT len na topické použitie; účinkuje keratolyticky, antisepticky, antimykoticky v malých koncentráciách keratoplasticky; met. na kyselinu gentisovú, salicylúrovú, 2,3,5-trihydrocybenzoovú), **kyselina acetyl salicylová** (ACIFEIN, ACYLPYRIN, ANOPYRIN, ASPIRIN, VASOPYRIN, STADAPYRIN, ALNAGON, MIGRALGIN; lepšia stabilita a znášanlivosť = **alexoprín** (aluminium 2-acetoxybenzoat hydroxid); spôsobuje ireverzibilnú acetyláciu terminálneho serínu COX; antiagregáčne účinky; najnovšie aj pri liečbe kolonorektálnych nádorov; met. hydrolízou na kys. salicylovú); **cholíniumsalicylát** (antipyretikum; antiflogistikum ústnej dutiny); **lyzíniumsalicylát**

VŠÚ

- antipyretická a antiflogistická aktivita je podmienená orto- usporiadaním -COOH a -OH skupín
- dráždivosť -COOH sa zníži tvorbou solí alkal. kovov alebo s org. bázami (cholín, lyzín), alebo zavedením amidovej skupiny (salicylamid, kreztamid, etenzamid)
- dráždivosť -OH sa zníži blokovaním esterifikáciou (kys. acetyl salicylová) alebo éterifikáciou (etenzamid)
- substitúcia amidovej skupiny polárnymi skupinami aktivity nemení, substitúcia lipofilnými skupinami zvýšuje antimykotickú aktivitu
- esterifikácia karboxylu účinok nemení - jednoduché estery - topické antiflogistiká (methylsalicylát, esterifikácia paracetamolom - acetaminosalol, súčasná esterifikácia fenolu - benorilát)
- dysterapeuticky pôsobí akákoľvek substitúcia na aromatickom jadre, s výnimkou C5 - vznikajú antiflogistiká (kys. gentisová, diflunizal)

2. Deriváty anilínu = lipofilejnejší charakter - rýchlejší prienik do CNS - prevažuje centrálny analgetický a antipyretický účinok pred periférnym antiflogistikým účinkom; **fenacetín** (nereg.; metabolity sú toxicke - methemoglobinémia, hemolytická anémia, nefropatia, hepatotoxicita, kancerogenita; vyvoláva psychotropné a euforizujúce efekty = zakázaný), **paracetamol** (analgetikum stredne silných bolestí - bolesti hlavy, neuralgie, myalgie, reumatické a artriticke; antipyretický účinok je vyvolaný inhibíciou COX a pôsobením na termoregulačné centrum v hypotalame, ale nemá antiflogistické účinky; AM404 – N-arachidonoylfenolamín je účinný metabolit, ktorý inhibuje COX, inhibuje reuptake endokanabinoidov a je agonista TRPV1 receptorov v CNS, ktoré zodpovedajú za termoreguláciu; metabolizuje aj na NAPBQI, ktorý konjuguje s glutatiónom – pri jeho saturácii dochádza k väzbe NAPBQI na pečeňové peptidy a vznikajú hepatotoxicke metabolity, vrátane paracetamol-merkapturátu; nefrotoxický je p-aminofenol); **propacetamol** (prodrug; aktivuje sa na paracetamol); **nimesulid** (AULIN, NIMED, NIMESIL; do istej miery selektívny inhibítorm COX-2 a vychytávač voľných kyslíkových radikálov; pri chrípkových a horúčkových stavoch)

3. Deriváty pyrazolónu = **fenazón** (zložka - VÍTKOVÉ PRÁSKY), **propafenazón** (VALETOL, TRINELL; metabolizuje na norpropafenazón), metamizol (METAMIZOL, NOVALGIN, ALGIFEN; met. na kyselinu rubazónovú – zafarbuje moč do červena)

VŠÚ

- účinok neovplyvňuje substitúcia na C4 pyrazolónu
- výhodná substitúcia aminofenazónu solitvornou skupinou (metamizol)
- zvýšenie rozpustnosti vo vode sa dosiahlo na N1 pyrazolónu bázickou solitvornou skupinou
- účinné sú aj deriváty substituované na C3 aromatickým substituentom za súčasnej substitúcie na C4 stredne dlhým alkylom (piperylon)

4. Deriváty iných štruktúr = **detomidín, medetomidín** (vo veterine - na upokojenie zvierat), **rimazóliummetylsulfát, ibuprofén** (IBALGIN, NUROFEN, MODAFEN;), **dexketoprofén** (KETESSE, DEXADOL; topicky - hromadí sa v podkoži), **flupirtin** (už nereg.; pôsobí tak, že stabilizuje pokojový membr. potenciál – otvára postsynaptické K⁺ kanály)

Antiflogistiká

Delenie podľa MÚ:

- A. Inhibitóry PLA2 = glukokortikoidy
- B. Inhibitóry COX = NSA
- C. Inhibitóry 5-LOX = deriváty hydroxymočoviny
- D. Inhibitóry COX aj 5-LOX = propofol, tebufelon, tepoxalín = majú vhodný predpoklad stať sa vhodnou alternatívou za NSA pri reumatoidnej artrite a iných chronických zápaloch
- E. Antagonisty leukotriénov = benzamidové deriváty = lukasty = antiastmatiká - profylaktická liečba chronickej astmy (najmä zafirlukast)

Chemické delenie

1. Deriváty kyseliny salicylovej = **kyselina gentisová, dipirocetyl, kyselina acetylsalicylová, alopiprin, lizíniunsalicylát, cholíniunsalicylát, diflunisal**, sulfasalazín (SULFASALAZIN-EN; chronické črevné zápaly ako enterokolítida a ulcerózna kolitída; met. na sylfapyridín a mesalazín), **mesalazín** (PENTASA, SALOFALK; met. na N-acetylmesalazín)
2. **3,5-pyrazolidíndióny** = **fénylebutazón, oxyfénbutazón, kebuzáon, pipebutazón**

VŠÚ

- prítomnosť fenylov je výhodná, nie nevyhnutná (kebuzáon, tribuzón), odstránenie jedného z nich účinok neruší (mofebutazón)
- aktivitu nerušia polárne skupiny na alkyle C4 (kebuzáon, sulfipyrazón), jeho rozvetvenie (tribuzón), ani dvojitá väzba (feprazón)
- disubstitúcia na C4 aktivitu neruší (pipebutazón)
- dysterapeuticky pôsobí akákoľvek substitúcia aromatických kruhov (výnimka oxyfénbutazón)
- patrí sem aj otvorený analóg fénylebutazónu (bumadizón) a štruktúrne inak substituovaný pyrazolón (benzylpiperazon)

3. Fenamáty a azafenamáty = **kyselina mefenámová, tolfenámová, flufenámová, niflumová, etofenamát, klonixín, flunixín**

VŠÚ

- zachovanie benzénového krahu kyseliny antranilovej je výhodné, nie však nevyhnutné; rovnako reagujú aj deriváty kyseliny nikotínovej
- pre účinok je nutná substitúcia C3 anilínového zvyšku metylom (kys. mefenámová, kys. nixylová) alebo polárny trifluormetylom (kys. flufenámová, niflumová, flunixín) alebo chlórom (kys. tolfenámová, klonixín)
- aktivitu potenciuje ďalšia substitúcia rovnakého charakteru na C2, resp. na C2 a C6 anilínového fragmentu chlórom (kys. meklofenámová) alebo metylom (kys. mefenámová, tolfenámová, klonixín, flunixín)
- pre vonkajšiu aplikáciu je výhodná blokáda karboxylu esterovou väzbou, zvýšená lipofilita uľahčuje penetráciu liečiva (etofenamát)

MÚ: blokujú COX - biosyntézu PG; čiastočne vychytávajú voľné kyslíkové radikály; analgetiká (kys. mefenámová), antiflogistiká (kys. tolfenámová, flufenámová)

4. Kyseliny aryl a heteroarylalkánové

- a. Deriváty kyseliny octovej – fenaky = **aceklofenak** (ACECLOFENAC, AFLAMIL), **diklofenak** (FLECTOR, VOLTAREN, VERAL, DICLOBENE; met. na hydroxy a dihydroxymetabolity), indometacín (INDOMETACIN, ELMETACIN; met. na debenzoyl- a demetylderiváty), **bufexamak** (býval súčasťou MASTU – už nereg.), brómfenak (YELLOX; na pooperačný zápal očí; met. na laktám), **sulindak**

VŠÚ

- výhodná je lipofilná substitúcia kys. fenoxyoctovej (alkyl, cykloalkyl, fenyl)
- substituent môže byť viazaný v rôznych polohách priamo na aromatické jadro alebo prostredníctvom éterovej (alklofenak), imílovej (diklofenak), alebo karbonyl. skupiny (amfenak)
- fenyl môže byť nahradený rôznymi heterocyklami (indometacín, sulindak, tolmetín)
- vhodné sú acetohydroxámové kyseliny (bufexamak, oxametacín) = inhibitóry 5-lipoxygenázy

- b. Deriváty kyseliny propánovej – profény = **ibuprofén** (BRUFEN, IBALGIN, NUROFEN, BUFEDEL; met. oxidatívnu hydroxyláciou na izobutyle a následnou O-gluk), **flurbiprofén** (FLUGALIN, STREPSEN; lipofilnejší ako ibuprofén, preto sa pomalšie vylučuje), **ketoprofén** (FASTUM GEL, KETONAL, KETOSPRAY), **naproxén** (NALGESIN, EMOXEN, ETRIXENAL), **kyselina tiaprofénová** (SURGAM)

VŠÚ

- majú stereogénne centrum - (S) sú účinnejšie ako (R), niekedy sa používa čistý enantiomér (naproxén), väčšinou však racemáty, ak je rozdiel v účinku minimálny (flurbiprofén), alebo ak organizmus svojimi izomerázami mení neúčinné (R)-formy na (S) (ibuprofén)
 - benzénové jadro kys. α -fenylpropánovej je možné substituovať lipofilnými substituentami typu alkyl, aryl alebo heterocyklus, ktoré sú do polohy 3 alebo 4 napojené priamo (ibuprofén), alebo pomocou kyslíkového (fenoprofén), imínového (almiprofén), karboxylového (suprofén) alebo methylénového mostika (loxoprofén)
 - do polohy 3 a 4 benzénového kruhu možno napojiť ďalší aromát/heterocyklus (naproxén)
 - benz. kruh môže byť nahradený heterocyklom (kys. tiaprofénová)
 - karboxylová skupina môže byť nahradená hydroxámovou, esterovou, amidovou
5. **Koxiby - inhibítory COX 2 = celekoxib** (ACLEXA, LECTAZIB, ADAXIB, CELEBREX), **etorikoxib** (ARCOXIA), **rofekoxib** (deregistrovaný – spôsoboval mŕtvice až smrť), **lumirakoxib** (deregistrovaný – vysoká hepatotoxicita)

VŠÚ

- heterocyklické zlúčeniny, najmä 5-článkové, pre ktoré je okrem lipofilnej substitúcie (fenyl, alkoxykskupiny) charakteristická substitúcia 4-sulfamoylfenyl- (celekoxib, valdekoxib) alebo 4-methylsulfonylskupinami (etokoxib, rofekoxib)

MÚ: špecifická inhibícia COX-2 - ulcerogenný efekt je minimalizovaný

COX-1 = pozitívne cytoprotektívne pôsobenie - napr. prudkia mucínu

COX-2 = vznik zápalového procesu, zaistuje správnu funkciu obličiek, CNS, KVS

6. **Oxikamy = piroxikam** (FLAMEXIN, HOTEMIN; hlavný metabolit je 5-hydroxypiroxikam; dehydratuje aj na tetracyklický metabolit), **lornoxikam** (XEFO), **meloxikam** (MELOXAN, MOVALIS, RECOXA, LORMED; met. na 5-karboxymeloxikam),

VŠÚ

- podmienkou zachovania účinku je tiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidový skelet s metylom na dusíku v polohe 2 a vhodným dusíkatým heterocyklom na karboxamidovom dusíku (piroxikam, sudoxikam, meloxikam)
- na C5 a C6 tiazínu naanelovaný benzén môže byť nahradený tiofénom (tenoxikam)
- môžu byť použité estery = proliečivá

7. **Antiflogistická iných štruktúr = nimesulid** (AULIN, NIMED, NIMESIL), **diacereín** (ARTRODAR; prodrug, ktoré sa v organizme mení na reín), **benzydamín** (TANTUM VERDE, LARYNOX, ROSALGIN), piaskledín (PIASCLEDINE; rastlinný pôvod)

8. **Bazálne antireumatiká** = podávajú sa dlhodobo pri chronických zápalových reumatických formách

a. Zlúčeniny zlata = aurotiomalát sodný

MÚ: nie je presne známy, sú imunomodulátory, znižujú koncentráciu alebo blokujú tvorbu kyslíkových radikálov

b. Antimalariáká = chlorochín , hydroxychlorochín (PLAQUENIL)

MÚ: stabilizácia lizozomálnych membrán a ovplyvnenie metabolizmu spojivových tkanív

c. Cytostatiká = metotrexát (METHOTREXAT, METOJECT), leflunomid (LEFLUNOMID; proliečivo - met. na aktívny metabolit teriflunomid), **cyklosporín** (CICLOSPORIN, SANDIMMUN; undekapeptid izolovaný z miciel Tolypocladium inflatum), **etanercept** (ENBREL), **abatacept** (ORENCIA), **anakinra** (KINERET), **infliximab** (INFLECTRA), **adalimumab** (HUMIRA), **tocilizumab** (ROACTERMA), **rituximab** (MABTHERA), **golimumab** (SIMPONI)

9. **Organopreparáty – chondroprotektívá** = D-glukózamín (GLUKOSAMIN), ademetionín (TRANSMETILL), chondroitínsulfát (CONDROSULF), **kyselina hyalurónová** (HYALGIN)

10. **Topické antiflogistická**

- a. **Hyperemiká** = miestnym dráždením, vyvolaným miestnym prekrvením miesta aplikácie urýchľujú vyplavovanie škodlivých látok a patologických produktov metabolismu z postihnutého miesta
 - **anorganické látky** = síra, jód, KI, NH₄OH
 - **živočíšne látky** = **kyselina mravčia**, **včeli jed**, **hiruidín**, **heparín**
 - **rastlinné látky** = **mentol**, **gófor**, **eukalyptol**, **borneol**, **kapsaicín**

b. Vazoaktívne látky

- **vazodilatáciá** = účinok ako hyperemiká a venofarmaká - priamy účinok na steny ciev; kyselina nikotínová a jej estery – **nikoboxil** (FINALGON), **benzylnikotinát** (BELINE)
- **venofarmaká** = priamym pôsobením na steny vnútorných kapilár znižujú vznik edémov – **escín** (REPARIL)

11. Antihyperuremiká – antiuratiká = na liečbu dny - porucha purínového metabolizmu - zvýšená produkcia kyseliny močovej - ukladanie v oblasti kíbov

a. Urikostatiká = znižujú tvorbu kyseliny močovej blokovaním xantínoxygenázy; **allopurinol**

(ALOPURINOL, MILURIT; met. na oxipurinol), febuxostat (ADENURIC, FEBUXOSTAT; met. na aktívne hydroxymetabolity), **kolchicín** (COLCHICUM-DIPSERT; tropolový alkaloid z Colchicum autumnale; inhibuje fagocytózu urátových kryštálov; len pri akútnej záchvate), **rasburikáza a peglotikáza** (FASTURTEC a KRYSTEXXA; rekombinantné varianty urikázy a urátoxidázy)

b. Urikosuriká = blokovaním spätného tubulárneho vstrebávania kyseliny močovej zvyšujú jej renálne vylúčenie; benzboromarón (nereg.; met. na benzaron), **sulfinpyrazón**, **probenecid**, **lezinurad** (ZURAMPIC; inhibuje URAT1)

Prirodne liecivá používané pri bolestiach kľov (flos, aetheroleum, cortex); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod – pozri otázku 07.

1. Arnicae flos = kvet arniky

Arnica montana = arnika horská

Asteraceae

TU: na ošetroenie modrín; pri bolesti svalov; **na ošetroenie vyvrtnutých kľov**

Obsahové látky

- **seskviterpénové laktóny:** helenalín, 11alfa,13-dihydroxyhelenalín
- **flavonoidy:** kvercetín, kempferol, izoramnetín, luteolín, patuletín
- **silice:** tymol a jeho deriváty
- amíny: betaín, cholín, trimetylamin
- stopy slizov, netoxických pyrolizidínových alkaloidov

2. Filipendulae ulmariae flos = kvet túžobníka brestového

Filipendula ulmaria = túžobník brestový

Rosaceae

TU: na zmiernenie slabších bolestí kľov; na podpornú liečbu prechladnutia

Obsahové látky

- **flavonoidy:** hyperozid, kvercetín-4'-glukozid, kempferol-4'-glukozid
- **silica:** salicylaldehyd

Pozn.: môžu používať pacienti so žalúdočnými vredmi (u nich je KI KASA)

3. Juniperi aetheroleum = silica borievky

Juniperus communis = borievka obyčajná

Cupressaceae

TU: na zmiernenie príznakov tráviacich ťažkostí (nadúvanie, dyspepsia); na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; **ako prísada do kúpeľa: na zmiernenie bolesti svalov a kľov**

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky **silice** sú: **α-pinén:** 20,0 – 50,0; **β-myrcén:** sabinén: maximálne 20; **β-pinén:** limonén; 4-terpineol; **β-karyofylén:** bornylacetát; **α-felandrén**

KI: Ochorenia obličiek (Infekčná nefritída, pyelítida a pyelonefritída). Ochorenia, pri ktorých sa neodporúča zvýšený príjem tekutín (srdcové ochorenia).

4. Rosmarini aetheroleum = silica rozmarínu

Rosmarinus officinalis = rozmarín lekársky

Lamiaceae

TU: pri dyspepsii a slabších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; externe: pri menších poruchách periférneho krvného obehu; **externe: na zmiernenie slabších bolestí svalov a kľov**

Obsahové látky:

a) španielsky typ: **α-pinén;** cineol; gáfor; kamfén; **β-pinén;** limonén; **β-myrcén;** borneol; ...

b) marocko-tuniský typ: cineol; gáfor; **α-pinén;** **β-pinén;** kamfén; borneol; limonén; **α-terpineol;** ...

KI: Prekážky v žľčovodoch, cholangítida, choroby pečene, žlčníkové kamene a iné ochorenia žlčníka, ktoré vyžadujú dohľad lekára

5. *Salicis cortex* = kôra vrby

Salix purpurea = vŕba purpurová

Salix daphnoides = vŕba lykovcová

Salix fragilis = vŕba krehká

Salicaceae

WEU: pri bolestiach v krízovej časti tela

TU: na zmiernenie slabších bolestí kíbov; na bolesti hlavy; na zmiernenie horúčky pri prechladnutí

Obsahové látky

- **fenolové glykozidy:** salikortín, tremulacín, salirepozid, salicín, 2'-acetylsalikortín (prekurzory, ktoré sa menia na kyselinu salicylovú)

- **flavonoidy:** flavanóny

- **triesloviny:** dimérne-tetramérne proantokyanidíny

KI: salicyláty prechádzajú placentou a dostávajú sa do materského mlieka. Použitie počas 1. a 2. trimestra tehotenstva. Kontraindikované používanie počas 3. semestra tehotenstva

LI: prípravky môžu zvýšiť účinok antikoagulantov

09. Antiarytmiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Srdce sa skladá z **buniek vodivého systému a kontraktílnych buniek**, ktoré tvoria pracovný myokard. Vodivý systém srdca riadi a synchronizuje kontrakciu srdca. Vodivý systém srdca je schopný spontánne generovať a viesť akčný potenciál. Primárny miestom vzniku akčného potenciálu sú bunky v **sinoatriálnom** (SA) uzle v pravej predsiene, odkiaľ sa šíri cez svalovinu predsiení do **atrioventrikulárneho uzla** (AV). Z AV uzla pokračuje cez septum (**Hisov zväzok**) na komorové vodivé systémy (**pravé a ravé Tawarove ramienko, Purkyňove vlákna**) a bunky pracovnej svaloviny myokardu. Purkyňove vlákna sú zložené z reťazcov Purkyňových buniek, ktoré **vytvárajú kontakt s kontraktílnymi bunkami a šíria akčný potenciál z prevodového systému na kontraktílny aparát srdca**. Vznik a šírenie akčného potenciálu vo vodivom systéme srdca prebieha nasledovne:

- podráždenie pomalých buniek v SA uzle začína samovoľným znížením negatívnych hodnôt membránového potenciálu zodpovedným za automaciu (spontánna diastolická depolarizácia) na úroveň prahového potenciálu (fáza 4)
 - postupným vtokom Ca^{2+} cez napäťovo závislé vápnikové kanály typu L (fáza 0) sa prehlbuje depolarizácia
 - vo fáze 3 sa vápnikové kanály pomaly uzatvárajú a draslíkové otvárajú, dochádza k repolarizácii
- SA uzol je **primárny zdrojom vzruchov**, pretože má najrýchlejšiu spontánnu diastolickú depolarizáciu zo všetkých ďalších častí prevodového systému. Vegetatívny nervový systém môže aj vo fyziologických podmienkach meniť automaciu v SA uzle. Za určitých okolností môžu prevziať nižšie úseky prevodového systému úlohu SA uzla, ale vzhľadom na ich pomalšiu spontánnu diastolickú depolarizáciu bude aj frekvencia tvorby vzruchu pomalšia.

Kontraktílné bunky odpovedajú na impulz generovaný v automatických štruktúrach. Impulz sa šíri kardiomyocytmi z aktivovaných častí na neaktivované a vytvára podnet na kontakciu ako celok.

Pokojový membránový potenciál v bunkách pracovného myokardu je na rozdiel od buniek vodivého systému (-50 mV v SA uzle) približne -90 mV.

Akčný potenciál v týchto bunkách prebieha v niekoľkých fázach:

- **Fáza 0** začína rýchlym vtokom sodíkových iónov dovnútra bunky cez sodíkové kanály. Dochádza k rýchlej depolarizácii s prestrelením membránového potenciálu do kladných hodnôt. Na konci fázy 0 sa sodíkové kanály inaktivujú, čo bráni ďalšiemu vtoku sodíka do bunky.
- **Fáza 1** - včasné repolarizácie začína otvorením draslíkových kanálov
- **Fáza 2** - v ďalšom kroku sa otvoria vápnikové kanály, vápnik vstupuje do bunky, ktorá zostáva depolarizovaná a vzniká fáza plató.
- **Vo fáze 3** výstupom draslíka z bunky cez draslíkové kanály dochádza k repolarizácii a obnovuje sa polarita membrány.
- **Vo fáze 4** vstupuje draslík znova do bunky pomocou Na^+/K^+ ATPázovej pumpy a obnovuje sa pôvodný negatívny potenciál bunky.

Počas 1., 2. a časti 3. fázy akčného potenciálu nie je bunka srdcového svalu schopná reagovať na akýkoľvek podnet, je v **absolútnej refraktérnej fáze**. Je to čas potrebný pre zotavenie sodíkových kanálov z inaktivovaného stavu. Na konci 3. fázy bunka začína reagovať na podnet a nachádza sa v **relativnej refraktérnej faze**. Niektoré kanály sa už opäť môžu otvoriť a umožniť vznik akčného potenciálu. Táto fáza sa považuje z hľadiska vzniku dysrytmii za najrizikovejšiu, nazýva sa preto **vulnerabilná faza**. Refraktérnosť je dôležitý regulačný faktor ktorý bráni podráždeniu oblastí, v ktorých sa už uskutočnil akčný potenciál.

Dysrytmie sú poruchy tvorby a vedenia vzruchu alebo ich kombinácie a vedú k poruche normálneho sledu srdcových stáhov – poruchy srdcového rytmu.

Typické príznaky: bolesti hlavy, ťažkosti pri dýchaní, závraty, pocit mdloby, palpitácie, bezvedomie

Klinické príčiny: stav po IM, ťažká ateroskleróza, proces starnutia, rôzne metabolické poruchy rovnováhy, vírusové infekcie myokardu, vrozené poruchy srdca, tyreotoxikóza, feochromocytóm

Príčiny vzniku arytmii:

- 1) **Poškodenie myokardu:** hypoxie, ischemicko-reperfúzne poškodenie, myokarditidy, kardiomyopatie
- 2) **Zmeny homeostázy:** elektrolytová nerovnováha – hypokaliémie, acidobázická nerovnováha
- 3) **Poruchy hormonálnej homeostázy:** tyreotoxikóza feochromocytóm
- 4) **Liečivá :** v podstate všetky antidysrytmiká môžu mať proarytmogénny ef., liečivá predĺžujúce QT interval

Dysritmie môžeme rozdeliť na základe príčiny vzniku na dve hlavné skupiny:

1. dysritmie vznikajúce ako prejav poruchy v tvorbe vzruchov

Tieto poruchy vznikajú pri porušenej normálnej činnosti SA uzla a rytmus srdca udáva atypicky iné miesto vodivého systému srdca alebo myokardiálne tkanivo. V patologických podmienkach sa v SA uzle môže zvýšiť, znížiť alebo až chýbať tvorba vzruchov. Keď je tvorba vzruchov v SA uzle patologicky zmenená, môžu prevziať úlohu pacemakera nižšie oddiely prevodového systému srdca. AV uzol preberá úlohu pacemakera, keď je tvorba vzruchov v tomto uzle vyššia ako v SA uzle. Pri poškodení myokardiálneho tkaniiva sa môžu bunky začať spontánne depolarizovať a pôsobiť ako pacemakerové bunky, čo má za následok vznik ektopických stáhov v predsieňach alebo komorách, mimo prevodového systému srdca.

Na základe hore uvedeného môžeme dysritmie z porúch v tvorbe vzruchov rozdeliť na:

a) sínusové = vedú k zmene sínusového rytmu. Prejavujú sa:

- **sínusovou tachykardiou** (frekvencia nad 100/min),
- **sínusovou bradykardiou** (pod 60/min)
 - stav, kedy je rytmus srdca príliš pomalý
 - jednou z príčin je nesprávna funkcia SA uzla; predsieňovo-komorová blokáda, kedy sa vzruch neprenáša z predsieň na komoru, príp. sa prenáša pomalšie
 - signály z prirodzeného stimulátora srdca (SA uzla), môžu byť omeškané alebo nemusia prejsť na komory
- **sínusovou respiračnou arytmiou** - nepravidelnou tvorbou (v dôsledku kolísania n. vagus – pri nádychu zvýšená SF)
- **asystoliou** - až nevytvorením vzruchu v SA uzle (zástavou)

b) supraventrikulárne = vznikajú, ak sa tvoria vzruchy v tkanive predsieňí alebo je tvorba vzruchov v AV uzle (nodálne) rýchlejšia ako v SA uzle. Tieto ektopické vzruchy sa prejavujú ako:

- **predsieňové ektopické rytm a kontrakcie**
- **predsieňové extrasystoly**
- **flutter predsieňí** (SF 200-400/min)
- **fibrilácia predsieňí** (SF 300-600/min)
 - elektrické signály nevysiela iba SA uzol, ale vychádzajú z rôznych miest jednej/obidvoch predsieňí
 - predsieňe mihajú veľmi rýchlo (300-600/minúta), sťahy sú neefektívne → stagnácia krvi v predsieňach, znižené napĺňanie srdcových komôr
 - väčšinou priamo neohrozuje život, môže rozlične ovplyvniť zdravie pacienta
- **nodálne extrasystoly** = predčasná depolarizácia

c) komorové = vznikajú, ak sa tvorí vzruch ektopicky v tkanive komôr. Pozorujeme:

- **komorové extrasystoly**
- **komorovú tachykardiu**
 - elektrické signály nevysiela len SA uzol, ale vychádzajú aj z jednej alebo obodvoch srdcových komôr
 - srdce pracuje rýchle a neefektívne, pumpuje do tela menej krvi a kyslíka
 - pri pretrvávaní tohto stavu, človek pocítuje rýchly pulz (ťažšie sa hmatá), vynechávanie pulzu a závraty, môže upadnúť do bezvedomia
 - normálny srdcový rytmus možno obnoviť liekmi alebo elektrickým výbojom z defibrilátora
- **komorový flutter**
- **fibriláciu komôr**
 - elektrické impulzy vychádzajú z niekoľkých miest v srdcových komorách, sú rýchle a nepravidelné
 - srdcový sval sa prakticky nestáhuje a cirkulácia krvi stojí
 - pacient rýchlo upadá do bezvedomia → najčastejšia príčina náhlej kardiálnej smrti

2. dysritmie vznikajúce ako prejav poruchy vedenia vzruchov

Tieto poruchy sa môžu prejať blokádou prenosu vzruchu medzi úsekmi prevodového systému srdca.

Vzniká sinoatriálna alebo atrioventrikulárna blokáda, kedy sa vzruch z SA uzla na predsieňe a v druhom prípade z predsieňí na komory prenáša pomalšie alebo nepravidelne.

a) Sínusoátríálna blokáda – preruší sa depolarizácia pri výstupu zo SA uzla, chýba vlna P a aj komorový komplex (pri febrilných stavoch, ischémii myokardu, predávkovaní digitalisu)

b) Atrioventrikulárne blokády

I. Stupeň: predĺžený interval P-Q (pri reumatickej horúčke, po digitalise, vrodené vady)

II. Stupňa: z predsienní sa neprevedú všetky vzruchy, kt. vznikli v SA uzle

III. Stupňa: úplné prerušenie, predsieň sa riadia zo SA uzla, komory z AV

c) **Ramienková blokáda** – WPW syndróm: zrýchlené prevdenie vzruchov medzi SA a AV

Dysrytmie ako prejav poruchy tvorby a vedenia vzruchu (ako tretia skupina)

- a) Kmitania, flutter a mihanie
- b) Fibrilácie predsieň a komôr

Terapia dysrytmí

A. Nefarmakologická liečba

Antidysrytmiká samotné často vyvolávajú dysrytmie, majú proarytmogénny účinok. Preto sa v súčasnosti čoraz častejšie pristupuje k iným možnostiam liečby, medzi ktoré zaraďujeme rôzne spôsoby elektroimpulzoterapie.

- **Elektrická kardioverzia** mohutným elektrickým výbojom z defibrilátora depolarizuje naraz celú srdcovú svalovinu a tým ukončí dysrytmiu a umožní, aby SA uzol obnovil normálny rytmus srdca.
- **Implantovateľný kardioverter-defibrilátor (ICD)** je schopný okamžite zasiahnuť výbojom, aby nastolil normálny rytmus srdca a predišiel tak náhlej kardiálnej smrti.
- **Implantovateľný kardiostimulátor** sa používa u bradyarytmíi.
- **Ablácia** (prerušenie) vybraných vodivých dráh srdca alebo ektopického miesta vzruchu katetrizačným rádiovreckvenčným prúdom.
- **Chirurgická liečba**, ktorou sa odstráni arytmogénne ložisko.

B. Farmakoterapia – antidysrytmiká

Antidysrytmiká

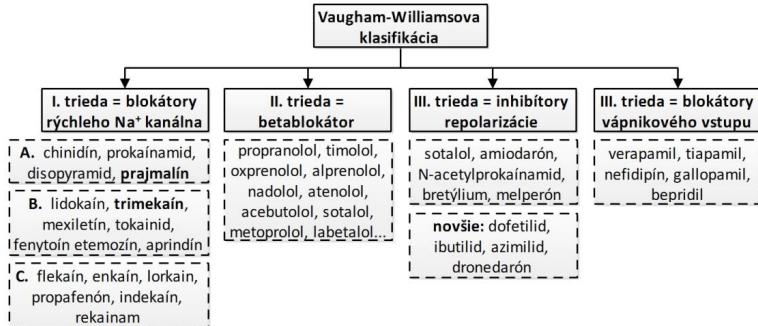
- potláčajú vznik dysrytmíi ovplyvnením membránových iónových kanálov, receptorov, púmp alebo autónomných funkcií
- základné rozdelenie antidysrytmík vychádza z hlavného mechanizmu pôsobenia jednotlivých látok jednotlivé typy dysrytmíi môžu byť ovplyvnené rôznymi antidysrytmikami
- liečba dysrytmíi vyžaduje stanovenie správnej diagnózy, obyčajne pomocou EKG
- základným opatrením je odstránenie vyvolávajúcej príčiny a obnova normálneho rytmu srdca, zabránenie
- opäťovného vzniku dysrytmíi, zmiernenie hemodynamických dôsledkov, zniženie výskytu
- fibrilácie komôr a zniženie rizika náhlej smrti pacienta

Delenie antidysrytmík podľa Vaughan Williamsa je z didaktického hľadiska jednoduché, ale nezodpovedá snahe o cielené podanie antidysrytmík podľa typu a hlavne podľa etiologie, ktorá vyvoláva poruchy rytmu. Iné delenie založené na type elektrickej aktivácie myokardiálnych buniek a prevodového srdcového systému na základe hlavných iónových kanálov, ktoré sa podieľajú na tvorbe akčného potenciálu, bolo navrhnuté v roku 1991 na Sicilii v Taormine. Vzniklo hlavne ako reakcia na závery klinickej štúdie CAST, ktorá poukázala na nežiaduce proarytmogénne účinky viacerých antidysrytmík. Antidysrytmiká spomalením vodivosti a zvýšením elektrickej nehomogenity myokardu môžu vyvolávať závažné dysrytmie. Delenie bolo nazvané „**Sicílsky gambit**“ (gambit - hra s obet'ou a agresívnym spôsobom otvorenia šachovej partie s viacerými možnosťami výberu otvorenia hry, na začiatku rizikovej, neskôr výhodnej). Toto delenie antidysrytmík bolo pre kardiológov natoľko zložité, že sa v praxi neujalo a v súčasnosti sa stále používa klasifikácia Vaughan Williamsa.

Podľa klasifikácie Vaughan

Williamsa rozdeľujeme

antidysrytmiká do 4 tried.



I. blokátori Na^+ kanálov

- znižujú rýchlosť depolarizácie a spomaľujú tak vedenie vzruchu
- modifikujú dĺžku trvania akčného potenciálu (AP) a refraktérnu fázu (RF)
- IA = predlžujú AP a RF
- IB = mierne krátia AP a RF
- IC = výrazne neovplyvňujú AP a RF
- väčšina antidsrytmik tejto skupiny sa už v terapii nepoužíva pre dokázaný proarytmogénny účinok

IA = používajú sa málo, na SK registrovaný **prajmalín**

- ovplyvňujú depolarizáciu pracovného myokardu
- skracujú fázu 0 depolarizácie, predlžujú akčný potenciál, mierne predlžujú repolarizáciu, spomaľujú vedenie vzruchu
- **MÚ**: blokáda otvoreného/inaktivovaného sodíkového kanála
- **indikácia**: supraventrikulárne poruchy srdcového rytmu s tachykrdiou

IB = **lidokaín, trimekaín** (lokálne anestetická amidovej skupiny – menej alergií)

- skracujú repolarizáciu, skracujú trvanie akčného potenciálu; prednostne sa viažu na inaktivované kanály
- **indikácia**: i.v. na komorové dysrytmie, napr. po IM
- **NÚ**: zmätenosť, krče, bezvedome

IC = **flekaínid** (účinnejší ako propafenón), **propafenón**

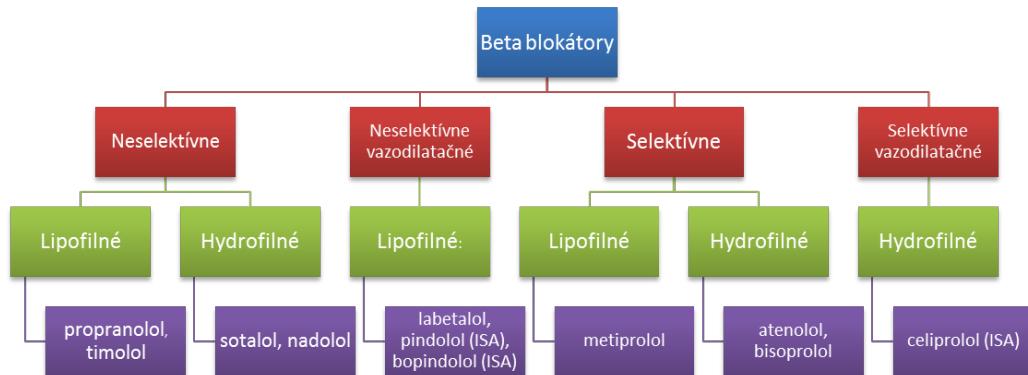
- minimálny efekt na repolarizáciu, najúčinnejšie na Na^+ kanály, nemajú vplyv na dĺžku AP
- riziko zástavy srdca a náhlej srdce, nepoužívajú sa bežne, iba pri ťažkých ventrikulárnych arytmiah
- **indikácie**: predsieňová a komorová dysrytmie, fibrilácia predsiení
- **NÚ**: prodsrytmický účinok

II. betablokátori = metoprolol, atenolol, esmolol

1. Priama kompetitívna blokáda na úrovni receptorov
 2. Centrálna redukcia adrenergných prúdov
 3. Antiischemický efekt
 4. Membreánovostabilizujúci efekt pri vysokých koncentráciách
 5. Zniženie automaticity SA uzla
 6. Zniženie frekvencie a spomalenie vedenia AV uzla
 7. Zvýšenie fibrilačného prahu komôr
 - a) Zniženie TK v pokoji a pri záťaži
 - b) Zniženie kontrakcie
 - c) Zniženie frekvencie
- a+b+c → zniženie práce srdca → predĺženie diastolicej doby plnenia → 1) zniženie spotreby kyslíka v myokarde, 2) redistribúcia koronárneho prietoku k ischemickej oblasti

Indikácie betablokátorov:

- poinfarktová komorová tachykardia a ischémia provokovaná inhibíciu komôr
- paroxymálna predsieňová tachydysrytmia a predsieňová fibrilácia
- dysrytmie vyprovokované stimuláciou sympatikového systému, pri anestézii a po operácii



III. blokátory K⁺ kanálov = inhibítory repolarizácie

- predĺženie AP vo fáze repolarizácie (3. fáza) a refraktérnu fázu inhibíciou K⁺ kanála
- **sotalol** – neselektívny betablokátor, blokuje aj draslikový kanál
- **Indikácie:** komorové tachykardie
- **amiodarón**
 - najúčinnejšie antiarytmikum
 - výrazne lipofilný, v molekule obsahuje jód
 - vykazuje komplexný účinok všetkých tried: primárne je blokátor K⁺ kanálov, ďalej Na⁺ kanálov, Ca²⁺ kanálov, je inhibítorm beta-adrenergných a alfa-adrenergných receptorov

Indikácie:

- život ohrozujúce ventrikulárne tachykardie/fibrilácie
- porchy rytmus spojené s WPW syndrómom – zrýchlený prevod vzruchov
- supraventrikulárne tachyarytmie
- prevencia náhlej smrti u pacientov po IM a pri srdcovom zlyhaní

NÚ:

- intersticiálna pulmonárna fibróza – najzávažnejší NÚ
- fotosenzibilita, korneálne mikrodepozitá amiodarónu v rohovke
- prejavy impregnácie kože – fotosenzibilita (modrošedá koža)
- hypertyreóza, hypotyreóza
- svalová slabosť
- hepatálna dysfunkcia

KI: kvôli podobnosti molekúl je kontraindikovaný s levotyroxínom

• **dronedarón**

- nejódovaný derivát amiodarónu
- nižšia lipofilita – hoci slabší ako amiodarón, je jeho výhodnejšia náhrada, ale má viac KI

Indikácia: fibrilácia predsiení

Parameter	Amiodarón	Dronedarón
Polčas eliminácie	25-100 dní	24 hodín
Biologická dostupnosť	50%	15-20% (pri súčasnom podaní s jedlom sa zvyšuje až 2x)
Eliminácia	Metabolizmus CYP3A4 a CYP2C8	Metabolizmus CYP3A4
Nežiaduce účinky	Porchy štítnej žlazy, elevácia počeňových testov, korneálne depozity, plúcna fibróza, fotosenzibilita, kožné zafarbenie, predĺženie QT intervalu	elevácia pečeňových testov, predĺženie QT intervalu, GIT ťažkosti (hnačky)
Odporúčané dávkovanie	Nasycovacia dávka 10g, ďalej 200 mg denne	400 mg 2x denne s jedlom

IV. blokátory Ca²⁺ kanálov = verapamil, diltiazem (pozri otázku 52.B!)

- v poruchách srdcového rytmu sa používajú najmä non-dihydropyridínové (vyššia afinita k srdcu)
- blokujú L-typ vápnikových kanálov v SA a AV uzloch,
- predĺžujú refraktérnu fázu, znižujú frekvenciu 1° centra
- spomaľujú 4. fázu depolarizácie a spomaľujú vedenie
- verapamil je účinnejší ako diltiazem
- **indikácie:** supraventrikulárne tachykardie provokované v SA a AV uzele
- **NÚ:** obstipácia, závraty, bolest hlavy, únava, hypotenzia

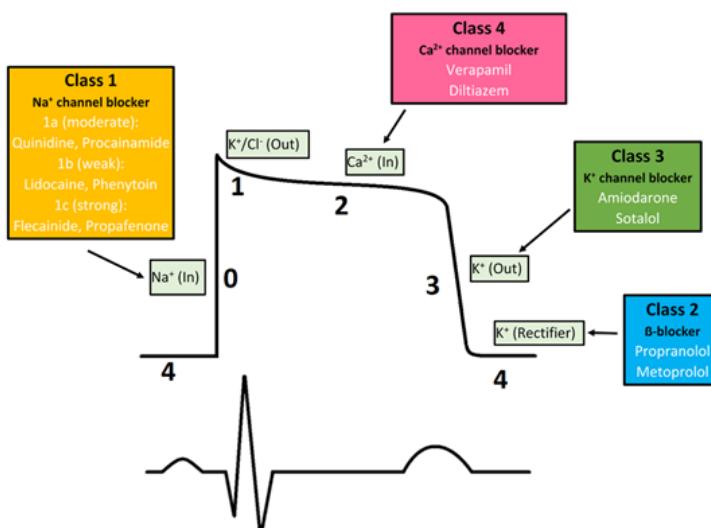
Sicílsky gambit

- zahrňuje aj ďalšie látky – atropín, adenosín, digoxín, magnézium, ...
- rôzne mechanizmy pôsobenia, pričom jedna látka môže pôsobiť na viacerých úrovniach
- doplnená o informácie o klinickom efekte a vplyve na EKG

Iné antidyrsytmiká:

- **atropín**
 - parasympatolytikum, zvyšuje spontánnu frekvenciu srdca (M2 receptory)
 - **indikácie:** AV-blok, bradykardia, predávkovanie BB
 - **NÚ:** hypertermia, halucinácie, excitácia až kŕče, zvýšenie vnútročného tlaku, sucho v ústach
- **adenozín:**
 - agonista purinergných receptorov, endogénny purínový nukleotid
 - **MÚ:** otvára adenosín-senzitívny K^+ kanál
 - **indikácie:** paroxymálna supraventrikulárna tachykardia
- **digoxín:**
 - **MÚ:** inhibítorm Na^+/K^+ -ATP-ázy (takto zaradený v gambite); negatívny chrono- a dromotropný účinok
 - **indikácie:** stimuluje parasympatikus (n. vagus), potláča automáciu SA uzla a predlžuje refraktérnu fázu v predsieňach a v AV uzle. Spomaľuje frekvenciu komôr pri fibrilácii predsiení a pri prevedení fluttera na fibriláciu
 - **NÚ:** AV blok
- **ivabradín**
 - **MÚ:** selektívne v sínusovom uzle inhibuje I_f kanály (sodíkové kanály aktivované hyperpolarizáciou – väčšina napäťovo riadených kanálov je aktivovaných depolarizáciou, preto sa označuje ako f-funny)
 - **indikácie:** znižuje srdcovú frekvenciu pri liečbe anginy pectoris
- **vernakalant**
 - pôsobí selektívne na K^+ kanály selektívne v predsieňach srdca
 - spomaľuje repolarizáciu predsiení s predĺžením refraktérnej fázy
 - i.v. použitie, rýchly nástup účinku
 - **indikácie:** na rýchlu konverziu nedávno vzniknutej atriálnej fibrilácie na sínusový rytmus
 - **NÚ:** poruchy chuti, kýchanie, bradykardia, hypotenzia
- **magnézium:**
 - prirodzený blokátor Ca^{2+}
 - **indikácie:** komorové fibrilácie

Drugs Affecting the Cardiac Action Potential



Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Arytmie = frekvencia nepravidelná

Bradykardie = frekvencia spomalená pod 60 tepov/min

Tachykardie = frekvencia zrýchlená na viac ako 100 tepov/min

Poruchy, ktoré vznikajú pri predčasnej tvorbe vzruchu:

- extrasystoly
- predsieňové alebo komorové kmitanie – flutter
- predsieňové alebo komorové mihanie – fibrilácia

Podľa miesta vzniku sa delia na:

- monotropné = vychádzajú zo sínusových uzlov
- heterotropné = vznikajú v iných centrách – v predsieňach (supraventrikulárne), v komorách (ventrikulárne)

Liečivá používané pri poruchách srdcového rytmu.

Klasifikácia podľa Vaughana-Williamsa:

I. trieda: Blokátory sodíkových kanálov = pôsobia membrány-stabilizujúcim efektom, delia sa na:

- a) akčný komorový potenciál predĺžujú: chinidín, asmalín, **prajmalím**, prokaínamid, disopyramid
- b) akčný komorový potenciál skracujú: lidokaín, **trimekaín**, **mexiletín**, tokainid, fenytoín, aprindin
- c) akčný komorový potenciál neovplyvňujú, skôr predĺžujú: **propafenón**, lorkainid, flekainid, enkainid

II. trieda: β-antiadrenergická (**sotalol**, **metoprolol**, **atenolol**, **esmolol**)

III. trieda: Blokátory draslíkových kanálov (**amiodaron**, **dronedarón**, **sotalol**)

IV. trieda: Blokátory vápnikových kanálov (prenylamín, **verapamil**, **diltiazem**, bepridil)

1. Prírodné látky a ich deriváty = chinidín, prajmalín (NEO-GILURYTMAL; ako prajmalium ditratarát – dobre p.o. vstrebávaný), ajmalín, adenozín (ADENOCOR)

VŠÚ

- kvarterizácia dusíka znižuje aktivity
- hydrogenácia fvojitej väzby aktivity nemení

2. Benzamidy a anilidy = prokaínamid, lidokaín (LIDOCAIN), trimekaín (MESOCAIN), flekainid (FLEKAINID)

3. Arylaminoetanoly a aryloxyaminopropanoly (VŠÚ pozri otázku 11.)

a. Arylaminoetanoly = sotalol

b. Aryloxyaminopropanoly = propafenón (RYTMONORM, PROPANORM), β-blokátory – najmä metoprolol, atenolol, esmolol (ESMOCARD)

4. Antidysrytmiká iných štruktúr

a. Antagonisty Na^+ = moracizín, disopyramid, mexiletín (NAMUSCLA)

b. Antagonisty K^+ = amiodarón (AMIODARON, CORDARONE, RIVODARON; met. dejodáciou), dronedarón (DRONEDARON, MULTAQ), vernakalant (BRIVANESS)

c. Antagonisty Ca^{2+} = verapamil (ISOPTIN), diltiazém (DIACORDIN)

Prírodné liečivá používané: pri bolesti hlavy; pri zápale a infekcii močových ciest; mechanizmus účinku

pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Pri bolesti hlavy

Analgetický účinok majú:

1. zložky Salicis cortex

- antiflogistický, antipyretický, analgetický, antiagregáčny účinok
- deriváty salicylalkoholu (salicín, salikortín, tremulacín) – v črevách metabolizovaný na saligenín, kt. sa v pečeni mení na kyselinu salicylovú, katehol a jeho sulfát, salicylacylglikuronid, alicyfenolglykuronid.
- v granulocytoch – kyselina salicylová sa mení na kyselinu 2,3-dihydroxybenzoovú, 2,5-dihydroxybenzoovú (gentizovú), 2,3,5-trihydroxybenzoovú - všetky metabolity sú bioaktívne)
- podľa novších štúdií sa na účinku podieľajú aj polyfenoly (flavonoidy)

2. monoterpenové zložky silice mäty piepornej

- borneol = dezaktivácia nociceptorov TRPA1
- karvakrol, 1,8-cineol = inhibícia napäťovo závislého sodíkového kanála
- 1,8-cineol = mierna aktivácia TRPA1, výrazná aktivácia TRPM8

- **tymol** = malé koncentrácie – aktivácia TRPA1; veľké koncentrácie – dezaktivácia TRPA1, alfa-1 agonista
 - **eugenol, mentol** = účinkujú ako tymol; aktivácia TRPM8; blok vápnikom aktivovaných chloridových kanálov; blok sodíkom aktivovaných chloridových kanálov; predpokladá sa ovplyvnenie alfa-2 adrenergných receptorov a opioidných receptorov; vyššie koncentrácie: dezaktivácia TRPV1 kanála, P2X3 receptora (exprimované najmä v zuboch)
 - **mentol** = aktivuje kappa-opioidné receptory, GABA_A receptory; blok napäťovo závislých sodíkových a vápnikových kanálov
- 3. partenolid** = čiastočný agonista TRPA1 -> inhibuje uvoľňovanie CGPR, ktorý spúšta vazodilatáciu ciev mozgových blán a migrenózne bolesti; reakcia alfa-metylénovej skupiny s cysteinom-179 v IkappaB kináze beta, kt. hrá významnú úlohu v aktivácii zápalového faktora NF-kappaB
- 4. β-karyofylén** = agonista kanabinoidného CB2 receptora

1. *Menthae piperitae aetheroleum* = silica mäty piepornej

Mentha x piperita = mäta pieporná

Lamiaceae

WEU: pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostach sprevádzaných nadúvaním, bolesťami brucha, najmä pri syndróme dráždivého žalúdka; **kutánne pri slabších bolestiach hlavy**

TU: na zmiernenie kašľa a príznakov prechladnutia; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie svrbenia nepoškodenej kože; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie bolesti svalov; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie kašľa a príznakov prechladnutia; inhalačné použitie: na zmiernenie kašľa a príznakov prechladnutia

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky silice sú: **mentol; mentón; mentylacetát; izomentón; 1,8-cineol; mentofurán** – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; **limonén; pulegón** – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; **karvón; izopulegol**

KI: Zvýšená citlivosť na mentol. Pacienti s chorobami pečene, cholangitídou, achlorhydriou, žlčovými kameňmi a inými chorobami žľčníka. Deti pod vek 2 rokov kvôli riziku reflexnej apnoe a laryngospazmu.

LI: mentol znižuje absorpciu kofeínu, silica mierne znižuje metabolizmus felodipínu (asi inh. CYP3A4)

2. *Salicis cortex* = kôra vrby

Salix purpurea = vŕba purpurová; *Salix daphnoides* = vŕba lykovcová; *Salix fragilis* = vŕba krehká

Salicaceae

WEU: pri bolestiach v krížovej časti tela

TU: na zmiernenie slabších bolestí kĺbov; **na bolesti hlavy;** na zmiernenie horúčky pri prechladnutí

Obsahové látky

- **fenolové glykozidy:** salikortín, tremulacín, salirepozid, salicín, 2'-acetylsalikortín
- **flavonoidy:** flavanóny
- triesloviny: dimérne-tetramérne proantokyanidíny

KI: salicyláty prechádzajú placentou a dostávajú sa do materského mlieka. Použitie počas 1. a 2. trimestra tehotenstva. Kontraindikované používanie počas 3. semestra tehotenstva

LI: prípravky môžu zvýšiť účinok antikoagulantov

3. *Tanaceti parthenii herba* = vňať rimbaby obyčajnej

Tanacetum parthenium = rimbaba obyčajná

Asteraceae

TU: na profylaxiu migrenóznych bolestí

Obsahové látky

- **seskviterpénové laktóny:** **partenolid** (germakránový typ), santamrín (eudezmánový typ), artecanín (guajánový typ)
- **silica:** monoterpény - gáfor, chryzantenylacetát; seskviterpény - **β-karyofylén**
- flavonoidy: glykozody apigenínu, luteolínu
- der. kyseliny škoricovej: kys. 3,5-/4,5-/3,4-dikávylchinová

Pri zápale a infekcii močových ciest

Výrazný antibakteriálny účinok má:

1. **hydrochinón** = hydrolýza arbutínu v pečeni po transporte z tenkého čreva - konjugácia na glukuronid a sulfát (nie sú antibakteriálne účinné) -> konjugáty sú z moču vychytávané uropatogénnymi baktériami (E.coli) -> rozklad konjugátov na voľný hydrochinón, ktorý zneškodní baktérie („samovražda“)

Spolupôsobiace účinky:

Antiflogisticky pôsobia:

2. flavonoidy

- supresia: proliferácie T-buniek, syntézy IL-2, sekrécie IgA, IgG, IgM, produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, tvorby NO (zníženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek)
- inhibícia: PLA₂, COX-1, LOX
- ovplyvnenie aktivity: TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov

3. triesloviny

- monomérne antokyaníny: inhibícia COX-1, COX-2, prostaglandínsyntázy; inhibícia expresie COX-2, NF-kappaB, IL-1beta, IL-6, IL-8
- oligomérne proantokanidíny: inhibícia IL-1beta, IL-6, IL-8, PLA₂, COX-1, COX-2, 5-LOX, 15-LOX, NF-kappaB; inhibícia aktivácie NF-kappaB; inhibícia sekrécie IgG, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8; inhibícia tvorby NO

4. triterpénové aglykóny

- kyselina kategolová, ursolová, lupeol: inhibícia vzniku NF-kappaB, TNF-alfa
- kyselina ursolová, lupeol: inhibícia COX-2
- kyselina ursolová: inhibícia PLA₂, potlačenie expresie E-selektínu, IL-1beta, IL-6, betulín, inhibuje aktiváciu NF-kappaB, inhibícia TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, aktivuje PPAR-gama
- kyselina betulínová: inhibuje produkcie IL-1beta, NO, PGE₂, aktivuje PPAR-gama

Antibakteriálne pôsobia

5. **flavonoidy** = nízka baktériostatická aktívita – inhibujú syntézu NK a BM, poškodzujú CM a inhibujú energetický metabolizmus baktérií

6. triesloviny

- proantokyanidíny = inhibícia adhézie mikroorganizmov na hostiteľskú bunku, poškodenie CM baktérie, interakcia s jej metabolizmom; typ A ale nie typ B svojim antiadhezívnym účinkom zabraňujú prichyteniu patogénnych baktérií (E. coli, Enterococcus, Staphylococcus saprophyticus) na stenách močových ciest
- galotaníny = inaktivujú membránové proteíny baktérií, tvoria komplexy s iónmi železa, ktoré sú potrebné pre metabolizmus väčšiny baktérií

1. *Uvae ursi folium* = list medvedice

Arctostaphylos uva-ursi = medvedica lekárska

Ericaceae

TU: zmiernenie príznakov opakujúcich sa zápalov dolných močových ciest ženy; používanie mužmi sa nedoporučuje, kým u nich nie je vylúčená BHP

Obsahové látky

- jednoduché fenoly: arbutín, metylarbutín, hydrochinón
- triesloviny: galotaníny (1,2,3,4,6-pentagaloylglikóza) a elagotaníny (corilagín)
- flavonoidy: kvercetín, myricetín a ich glykozidy
- triterpény: kyselina ursolová, uvaol, alfa-amyrín, alfa-amyrínacetát, betaamyrín

KI: Choroby obličiek

10. Liečivá ovplyvňujúce zlyhávajúce srdce

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Srdcové zlyhávanie

Funkčná neschopnosť srdca čerpať krv v množstve dostatočnom k metabolickým požiadavkám periférnych tkanív.

Príčiny: hypertenzia, ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, ochorenia chlopní (stenóza chlopní), chronické arytmie, fibróza srdca, kardiomyopatie (vrozené/získané), perikarditída, epikarditída, ...

Diagnostika = pomocou **echokardiografie**: koncový-diastolický objem komory (EDV – enddiastolic volume) sa porovnáva s vývrhovým objemom (SV – stroke volume) - pomer SV/EDV je **ejekčná frakcia** – mala by byť 50-70%, pri **srdcovej zlyhávani** je pod 40 %

Klinická klasifikácia: Triedy NYHA (New York Heart Association)

NYHA I. Bez príznakov a obmedzenia bežnej telesnej aktivity.

NYHA II. Mierne príznaky (dýchavičnosť a/alebo bolesť na hrudi) Mierne obmedzenie bežnej telesnej aktivity.

NYHA III. Značné obmedzenie aktivity, výrazné príznaky. Bez ťažkostí len v kľude.

NYHA IV. Veľmi závažné obmedzenie aktivity. Príznaky aj v kľude.

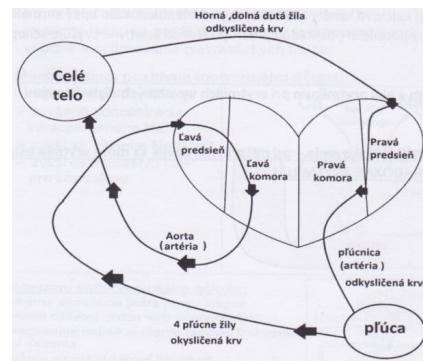
Prognóza - nepriaznivá:

- len 35 % novodiagnostikovaných pacientov prežije 5 rokov
- 80 % pacientov s NYHA III-IV zomrie do jedného roka – vysoká mortalita

Kvalifikácia:

- akútne, náhle - chronické
- unilaterálne - obojstranne globálne
- kompenzované - nekompenzované
- so ↓ vývrhom - so ↑ vývrhom
- námahové latentné - pokojové manifestné

Patogenéza: kontrakčná slabosť myokardu → ↓ srdcový vývrh → ↑ žilový TK → ↓ prekrvenia obličiek / ↓ diuréza → ↑ sekrécia aldosterónu → ↓ hypervolémia → ↑ zátaž srdca (blúdny kruh)



Typy srdcového zlyhávania:

1. so zníženou ejekčnou frakciou – "systolické" zlyhávanie srdca – dysfunkcia ľavej komory – ľavostranné zlyhávanie = astma cardiale

Zlyhanie LS smerom dopredu: ↓ srdcový vývrh, ↓ perfúzia tkanív, ↓ prietok obličkami - aktivácia RAAS a žľazami → ↑ reabsorpcia vody a Na → ↑ objemu extr. tekutín → ↑ celkového objemu cirk. krvi → ↑ systémového TK

Príznaky: dyspnoé, cyanóza, plúcny edém (kongescia v plúcnom riečisku – krv sa hromadí pred srdcom v plúcach - edém), slabosť, únava (dôsledok hypoperfúzie periférnych tkanív), závrate (hypoxia mozgu), galop (rozštiepenie 2. ozvy)

2. so zachovanou ejekčnou frakciou – "diastolické" zlyhávanie srdca – znížená schopnosť komôr plniť sa krvou počas diastoly (kontraktília ĽK môže byť zachovaná), môže byť dôsledkom zvýšenej stuhnutosti srdca (fibróza, zvýšená tuhosť myocytov) = cor pulmonale

Zlyhanie PS smerom dopredu: ↓ objem z PK do plúc, ↓ návrat do LP a ↓ srdcový vývrh → zlyhanie ĽK

Príznaky: kongescia v systémových kapilárach – príferne edémy – edém dolných končatín, hepatosplenomegalia, ascítés

A. chronické zlyhávanie srdca = dlhodobý priebeh (mesiace/roky), kedy sa telo snaží kompenzovať nedostatočné prečerpávanie krví srdcom. Má častejší výskyt ako akútne zlyhanie srdca, jeho príznaky sa objavujú postupne a časom sa zhoršujú.

B. akútne zlyhanie srdca = objavuje sa náhle (hodiny/dni) a príznaky sú hned veľmi závažné. Ohrozenie životu postihnutej osoby a je potrebný okamžitý lekársky zásah. Vzniká najčastejšie v dôsledku iného KVS ochorenia alebo v dôsledku straty schopnosti tela kompenzovať chronické zlyhávanie.

Kompenzačné neurohumorálne mechanizmy

Organizmus na zvládnutie tohto závažného stavu, aktivuje neurohumorálne kompenzačné mechanizmy, ktoré sú užitočné v akútnej situácii, ale pri dlhodobom trvaní situáciu ešte zhoršujú. Tieto kompenzačné reakcie prebiehajú v nasledovnom poradí:

1. Aktivácia sympatikového nervového systému. Zniženie tlaku krvi v oblasti aorty stimuluje

baroreceptory, začína prevládať činnosť sympatikového nervového systému nad parasympatikovým a uvoľnené katecholaminy vyvolávajú prostredníctvom beta1-adrenergických receptorov tachykardiu a prostredníctvom alfa1-adrenergických receptorov periférnu vazokonstrikciu

2. Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS). Stimulácia beta adrenergických receptorov v bunkách juxtaglomerulárneho aparátu obličiek uvoľňuje renín ako odpoveď na zniženú perfúziu obličiek v dôsledku zniženého minútového objemu srdca. **Renín** štiepi cirkulujúci angiotenzinogén na **angiotenzin I**, ktorý sa mení v plúcnej cirkulácii na **angiotenzin II** enzymom ACE. **Angiotenzin II** prostredníctvom AT1 receptorov **zvyšuje artériový a venózny vazomotorický tonus**. Angiotenzin II **zvyšuje uvoľnenie aldosterónu** z nadobličiek, čo vedie k retencii Na a vody a zvýšeniu cirkulujúceho objemu krvi.

Angiotenzin II pôsobí tiež ako rastový faktor na hladkú svalovinu ciev a myokard. **Vyvoláva prestavbu cievnej steny a hypertrofiu myokardu** so zmnožením kolagénu.

3. Uvoľnenie vazopresínu (ADH) ďalej zvyšuje generalizovanú vazokonstrikciu. Tachykardia a zvýšený intravaskulárny objem, ktoré sprevádzajú aktiváciu neurohumorálnych mechanizmov, napomáhajú udržať čerpaciu schopnosť srdca. Vazokonstrikcia v periférnych orgánoch vedie k redistribúcii krvi a udržaniu perfúzie životne dôležitých orgánov - mozgu a srdca, prípadne obličiek. Sympatiková stimulácia srdca však zvyšuje spotrebu kyslíka srdcom ako výsledok zvýšeného afterloadu a preloadu, ktoré sprevádzajú neurohumorálnu aktiváciu. Pokračujúca sympatiková stimulácia nakoniec vedie v srdci k zniženiu počtu beta-adrenergických receptorov, a tým k zniženej inotropnej odpovedi myokardu na chronickú adrenergickú stimuláciu. Neurohumorálna aktivácia v zlyhávajúcom srdci jeho funkciu ešte zhoršuje a v relativne krátkej dobe vedie k definitívному zlyhaniu.

Z hľadiska celého srdcovacievneho systému môžeme pričiny srdcového zlyhania zhŕnúť nasledovne: zniženie kontraktility myokardu; zvýšené dodatočné zaťaženie (afterload); zvýšené predzataženie (preload).

Srdcová remodelácia = zmena veľkosti, tvaru, štruktúry a funkcie srdca.

- „remodelácia“ = „prestavba“
- súbor bunkových, molekulárnych a intersticiálnych dejov

Fyziologická remodelácia – v dôsledku fyzickej záťaže

Patologická remodelácia:

- v dôsledku zranenia alebo patologického stresu = β -receptory, AT-II, angiotenzín, ...
- typické zmeny, ktoré dlhodobo poškodzujú funkciu srdca:
 - dilatácia komôr – v dôsledku tlaku na komory sa rozťahujú myofibrily
 - myokardiálna hypertrofia – zhrubnutie stien, najmä stien komôr
 - fibróza – zmnoženie myofibríl, ktoré nie sú veľmi elastické, zmnoženie kolagénu
 - zmeny v homeostáze Ca^{2+}
 - reaktivácia fetálneho génového programu
 - znižená kontraktilita myocytov, dysfunkcia
 - zvýšená arytmogenita

Terapia srdcového zlyhania = cieľom je nie len odstrániť symptómy, ale aj predĺžiť prezívanie

Nefarmakologická liečba

- mierne intenzívne cvičenie (ak je tolerované)
- znižiť telesnú hmotnosť u obéznych pacientov
- znižiť príjem soli
- znižiť príjem tekutín (LEN ak je veľmi vysoký !)
- denná kontrola hmotnosti (retencia vody)

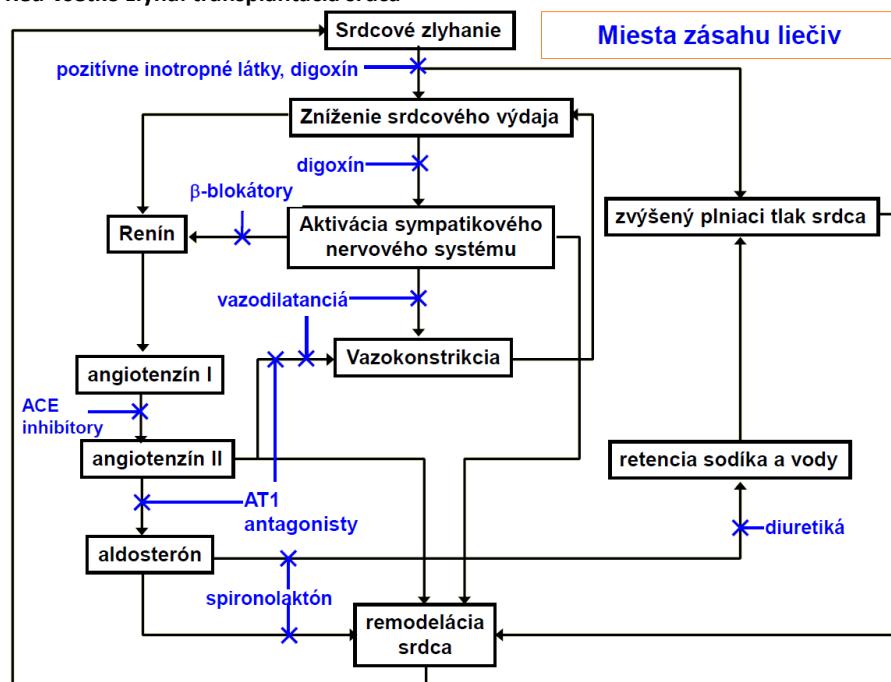
Farmakologická liečba = liečivá, ktoré:

1. znižujú prácu srdca (znižujú preload a afterload)

- a) diuretiká = klučkové diuretiká, tiazidy, antagonisti aldosterónu
- b) vazodilatanciá = ACE inhibítory, AT1 antagonisti, nitráty, hydralazín
- c) blokátory HCN4 = ivabradín

2. priaživo ovplyvňujú remodeláciu srdca = ACE inhibítory, AT1 antagonisty, antagonisty aldosterónu, beta-blokátory
3. zlepšenie schopnosti srdca čerpať krv
 - a) pozitívne inotropné liečivá
 - b) paradoxne beta-blokátory

Ked' všetko zlyhá: transplantácia srdca



Liečba chronického zlyhávania – cieľom je potlačenie kompenzačných neurohumorálnych mechanizmov

1. Diuretiká

- účinky pri srdciovom zlyhaní: zvyšujú exkréciu vody a solí, odstraňujú edémy, znížujú preload srdca, odstraňujú príznaky pacientov so srdciovým zlyhaním
- v kombinácii s ACEI a betablokátormi
- najmä u pacientov s prejavmi nahromadenia krvi v systémovom alebo pľúcnom obehu, aby sa zabránilo hromadeniu tekutín v organizme
- NÚ (závažné): hypokalémia (okrem draslik šetriacich), hypovolémia, arytmie, závažná interakcia hypokalémie s digoxínom – ešte väčšie riziko arytmíí

a) **kľučkové = furosemid**

b) **distálne – tiazidové = hydrochlórotiazid**

c) **antagonisty aldosterónu – draslik šetriace = spironolaktón, eplerenón**

- potláčajú účinky aldosterónu
- mali by sa pridať do liečby každého pacienta
- zlepšujú prežívanie pri srdciovom zlyhávaní
- hladina aldosterónu je výrazne zvýšená pri chronickom srdciovom zlyhávaní
- aldosterón = mineralokortikoid:
 - retencia Na^+ a vody → edémy, zvýšený plniaci tlak srdca, práca srdca
 - strata K^+ v moči → zvýšený výskyt arytmíí a náhlé srdcovej smrti
 - aldosterón spôsobuje fibrózu, remodeláciu a srdcovú dysfunkciu
- NÚ: gynecomastia (spironolaktón – čiastočná blokáda androgénových receptorov), hyperkalémia

2. Vazodilatancia

- **arteriálne: hydralazin, minoxidil, nikorandil**
- **venodilatačné: nitráty**
- **arteriálne aj venodilatačné: ACE inhibítory, blokátory angiotenzínových receptorov**

a) ACE inhibítory

Angiotenzín II dôležitý patogénny faktor, zvýšený pri srdcovom zlyhávaní:

- vazokonstriktor - zvyšuje prácu srdca
- stimuluje syntézu aldosterónu
- navodzuje fibrózu srdca, zhoršuje funkciu srdca

ACE inhibítory

- **sulfhydrylové – kaptopril, zofenopril**
- **dikarboxylové – enalapril, ramipril, lisinopril, trandolapril, perindopril**
- **fosfátové – fosinopril**

MÚ: blokujú angiotenzín konvertujúci enzým (chelácia Zn^{2+} v aktívnom centre enzýmu)

- brzdia tvorbu angiotenzínu II a znižujú hladinu aldosterónu
- zvyšujú hladinu vazodilatačného bradykinínu (zvýšená tvorba NO, vazodilatácia)
- znižuje sa tvorba aldosterónu – exkrécia Na^+ a retencia K^+
- dilatujú artérie a vény
- znižujú záťaž srdca (afterload a preload), zvyšujú srdcový výdaj
- zlepšujú symptómy srdcového zlyhania

NÚ: suchý kašeľ (najbežnejší cca 10% - preto nie sú vhodne pre astmatikov), **výraznejšia hypotenzia**

(najmä na začiatku alebo pri súčasnej liečbe diuretikami), **hyperkalémia** (najmä u pacientov s renálnou insuficienciou pri súčasnej suplementácii K^+ resp. liečbe kálium šetriacimi diuretikami), **angioedém** = opuch jazyka, pier, nosa, úst, hrdla, larynxu (zriedkavý ale život ohrozujúci)

b) AT1 antagonysty

- **losartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, valsartan**

MÚ: blokujú prístup angiotenzínu II k AT1 receptorom

- relaxácia hladkého svalstva ciev
- znižujú sekréciu aldosterónu
- znižujú uvoľňovanie katecholamínov a znižujú sympatikovú aktivitu
- znižujú hypertrofiu myokardu a ciev

Rozdiel oproti ACE inhibítorm

- blokujú účinky Ang II bez ohľadu na to, ako vzniká (existujú dráhy pre Ang II nezávislé od ACE)
- zvyšujú plazmatickú hladinu angiotenzínu II
- neobmedzujú účinok Ang II na AT2 receptory
- neovplyvňujú hladinu bradykinínu
- nespôsobujú dráždivý kašeľ a angioedém ako ACE inhibítory

NÚ: teratogénny potenciál, hypotenzia, hyperkalémia

ACEI a AT1 blokátori zlepšujú prežívanie pri srdcovom zlyhávaní !

- **ARNI (Angiotensin Receptor/ Neprilysin Inhibitor)**

- fixná kombinácia **valsartan + sacubitril**
- **neprilysín** = metaloendopeptidázna - rozkladá a inaktivuje nátriuretické peptidy
- **nátriuretické peptidy:** – NPA a NPB – protiváha RAAS – \nearrow nátriuréza, \nearrow vazodilatácia – zniženie preloadu a afterloadu
- **nekomponovať s ACEI ani s ARB!**

c) nitratty

MÚ:

- slúžia ako donory oxidu dusnatého
- reagujú s proteínnymi obsahujúcimi SH skupinami, tvoria sa S-nitrózotioly, ktoré uvoľňujú NO
- NO aktivuje guanylylcyclázu, zvýšenie cGMP – aktivuje proteín kinázu G
- zniženie cytosolického kalcia, zniženie citlivosti kontraktívneho aparátu na kalcium
- relaxácia hladkého svalu ciev, vazodilatácia
- vazodilatácia viac vo vénach, než v artériach
- zniženie diastolického a systolického tlaku krvi
- prospech pri srdcovom zlyhaní:
 - zniženie plniaceho tlaku srdca, zniženie nárokov myokardu na kyslík
 - dilatácia koronárnych artérií – zlepšenie perfúzie myokardu
 - zlepšenie symptómov – dýchavičnosti; stúpa schopnosť fyzickej záťaže

Účinky nitrátov

- vazodilatácia (artérie aj vény)
- klesá „preload“ (v dôsledku dilatácie vén)
- klesá „afterload“ (v dôsledku dilatácie artérií)
- klesá spotreba kyslíka myokardom – odstránenie angínóznych bolestí
- dilatácia koronárnych artérií – zlepšenie prekrvenia myokardu
- pokles systolického a diastolického tlaku krvi

NÚ: reflexná tachykardia (možno riešiť beta blokátormi), bolesti hlavy (najmä na začiatku terapie), ortostatická hypotenzia, rozvoj tolerancie

Tolerancia na nitráty: môže zahŕňať vyčerpanie SH skupín, tvorbu superoxidu, a iné mechanizmy; sa dá sa jej predísť prerušením terapie – napr. vyniechanie večernej dávky

- **nitroglycerín**

- rýchla absorpcia po sublingválnom a transdermálnom podaní
- málo účinný po perorálnom podaní (efekt prvého priechodu pečeňou)
- má krátky polčas, účinok možno predĺžiť – prípravky s postupným uvoľňovaním (kapsuly, mast, transdermálne náplasti)

- **izosorbid dinitrát, izosorbit-5-mononitrát (metabolit ISDN)**

- účinné po p.o. podaní,
- predĺženie účinku – prípravky s postupným uvoľňovaním

d) hydralazín

- neznámym mechanizmom relaxuje hladké svalstvo artérií a znižuje TK
- **NÚ:** steal fenomén, reflexná tachykardia, bolesti hlavy, retencia tekutín
- používa sa len u rezistentnej hypertenzie v kombinácii s betablokátormi a diuretikami

3. Blokátory HCN4 = ivabradín

- HCN – hyperpolarizáciou a cylickými nukleotidmi (cAMP) aktivované kanály
- 4 izoformy (HCN1-4), CNS; izoforma HCN4 v sinoatriálnom uzle v srdci
- HCN4 kanál je permeabilný pre Na^+ a K^+
- If – „funny current“ – prúd iónov zodpovedný za spontánnu diastolickú depolarizáciu (pacemaker)
- dôležitý pre cylickú tvorbu vzruchov v srdci, SA uzol udáva rytmus srdca
- If prúd blokuje antiangínózum ivabradín, ktorý znižuje tepovú frekvenciu a spotrebu kyslíka myokardom (predlžuje fázu diastolicej depolarizácie a tým znižuje tepovú frekvenciu)

Interakcie

- azolové antimykotiká, makrolidové antibiotiká a grapefruitová šťava (CYP3A4 inhibítory) zvyšujú hladiny ivabradínu
- fenobarbital, fenytoín, Hypericum perforatum (CYP3A4 induktory) znižujú hladinu ivabradínu
- látky predlžujúce QT-intervall (napr. niektoré antidyrytmiká, erytromycín, klaritromycín) – riziko arytmíí

NÚ: bradykardia, poruchy videnia (fosfény), bolesti hlavy

4. Betablokátory

- aktivácia sympatiku = súčasť neurohumorálnej aktivácie pri SZ
- spočiatku kompenzačná reakcia; zvýšenie inotropie a srdcového výdaja
- neskôr srdce prestane odpovedať na kateholamíny zvýšením kontrakcie
- beta blokátory sa kedysi považovali za kontraindikované pri srdcovom zlyhávaní
- sú však veľmi prospešné, znižujú morbiditu a mortalitu

MÚ: pri liečbe srdcového zlyhávania sa vysvetľuje:

- znižením spotreby kyslíka
- znižením tepovej frekvencie a lepším prekrvnením myokardu
- predĺžením prietoku krvi v diastole
- poklesom vnútrobunkovej koncentrácie Ca^{2+} - zlepšenie plnenia komôr
- zlepšením metabolizmu (zvýšenie senzitivity β_1 a β_2 AR na kateholamíny)
- ochranou myokardu pred toxickými účinkami kateholamínov
- ochranou pred desenzitizáciou a internalizáciou β AR

Priaznivé účinky pri srdcovom zlyhaní:

- znížený výskyt závažných arytmii
- znížený výskyt náhlej srdcovej smrti,
- priaznivé účinky na remodeláciu srdca
- zvýšenie ejekčnej frakcie a čerpacej schopnosti srdca
- zlepšenie energetickej bilancie srdca

Použitie

- pri krátkodobej terapii – zlá tolerancia liečby pre akútne negatívne inotropné vplyv
- mali by sa čo najskôr zaradiť do terapie srdcového zlyhania spolu s ACEI
- liečba by mala začínať malou dávkou, ktorá by sa mala len postupne zvyšovať

Používané liečivá (4):

- **metoprolol, bisoprolol** (beta1 selektívny)
- **karvedilol** (blokuje beta1 a alfa1 receptory)
- **nebivolol** (beta1 selektívny + vazodilatačný efekt potencovaním efektu NO)

NÚ: bradykardia, studené končatiny, depresia, nočné mory

5. Pozitívne inotropné liečivá

- kontrakcia srdca je závislá od elektrickej aktivity srdca
- spojenie elektrickej práce srdca s mechanickou, teda prevod elektrického signálu na kontrاكciu myokardiálnej bunky zabezpečujú vápnikové ióny, ktoré vstupujú do bunky počas 2. fázy AP
- zvýšenie hladiny vápnika v cytoplazme je podnetom k uvoľneniu ďalšieho vápnika (tzv. vápnikom navodené uvoľnenie vápnika) zo sarkoplazmatického retikula, ktoré prebieha prostredníctvom ryanodínových receptorov RyR
- takto uvoľnené kalcium sa viaže na troponín C
- troponín vytvorí komplex s tropomyozínom a odkryje väzbové miesta na aktíne
- umožní sa interakcia medzi aktínom a myozínom, výsledkom kt. je kontrakcia myokardiálnej bunky
- myozín sa odpojí od aktínu po dodaní ATP a vápnik je odstraňovaný z cytoplazmy bunky
- vápnikové ióny sa znova vracajú do sarkoplazmatického retikula pomocou vápnikovej pumpy známej ako Ca^{2+} -ATPáza sarkoplazmatického endoplazmatického retikula (SERCA) alebo membránovou vápnikovou pumpou sú vyučované z bunky do extracelulárneho prostredia
- ďalším mechanizmom, ktorým sa vápnik odstraňuje z bunky je výmena iónov Ca^{2+} za Na^+ prostredníctvom $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výmenníka
- Na^+ následne vystupuje z bunky prostredníctvom enzymu Na^+/K^+ -ATP-ázy
- kontrakčné schopnosti myokardu sú podmienené dvoma faktormi, preloadom a kontraktilitu

Kardiotoniká = zvyšujú kontraktilitu srdca, majú pozitívny inotropný účinok

• digoxín

- srdcový glykozid (z Digitalis purpurea/lanata)
- pre účinok je dôležitý laktónový kruh na steroidnej, aglykónovej zložke
- sacharidová zložka ovplyvňuje farmakokinetiku; digoxín je hydrofilné liečivo

Mechanizmus pozitívne inotropného účinku: inhibícia Na^+/K^+ -ATPázy → zvýšená koncentrácia intracelulárneho Na^+ → zvýší sa výmena $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ → zvýší sa množstvo Ca^{2+} pre kontrakciu

Mechanizmu antiarytmického účinku: centrálna stimulácia jadra nervu vagus → zvýšená citlivosť srdca voči acetylcholínu → výsledkom je najmä zníženie tepovej frekvencie a AV vedenia → **používa sa pri atriálnej fibrilácii**

Účinky:

a) na srdce

- **pozitívne inotropné** = zvyšuje kontraktilitu myokardu, silu kontrakcie
- **negatívne chronotropné** = spomaľuje tvorbu vzruchov v SA uzle (znižuje tepovú frekvenciu)
- **negatívne dromotropné** = spomaľuje vedenie vzruchov, predovšetkým v AV uzle; antiarytmický efekt (pri atriálnej fibrilácii)
- **pozitívne batmotropné** = zvyšuje elektrickú dráždivosť myokardu

b) na NS = ovplyvňuje Na^+/K^+ -ATPázu v neurónoch CNS a VNS – vyzkazuje cholinergný účinok stimuláciou nervus vagus

- c) **diuretický účinok** = sekundárne, ovplyvnením hemodynamiky; znižuje diastolický tlak zvýšením senszitibity baroreceptorov
- d) **na excitabilné tkanivá** = hladké svaly GIT, CNS – stimulácia n. vagus a chemorecepčnej zóny

FK:

- dobrá absorpcia, vysoká biologická dostupnosť, relatívne nízka väzba na plazmatické bielkoviny
- vysoký distribučný objem, distribuuje najmä do kostrového svalstva
- eliminácia hlavne obličkami, nemetabolizovaný
- dlhý polčas (36-48 hodín)
- môže trvať dlho, kým sa dosiahne terapeutická hladina
- niekedy – nasycovacia dávka („digitalizácia“)

NÚ a toxicita:

- relativne ľahko sa predávkuje – nízky terapeutický index !
- vhodné monitorovanie plazmatických hladín
- často sa objavujú u starších pacientov, pri hypokalemii a pri znížení funkcie obličiek
 - a) **kardiálne NÚ:** bradykardia, arytmie, extrasystolie, AV blok, komorové fibrilácie
 - b) **GIT NÚ:** nechutenstvo, nauzea, zvracanie, hnačky
 - c) **CNS NÚ:** únava, závraty, depresia, paranoje, zmätenosť, sluchové a zrakové halucinácie, zrakové poruchy (žlté videnie)

Prospech pre pacientov:

- zlepšenie kontraktility myokardu - zlepšenie perfúzie orgánov
- úľava od symptómov srdcového zlyhania
- diuretický efekt – odstránenie edémov (zlepšenie perfúzie obličiek a inhibícia Na^+/K^+ -ATPázy)
- znižuje opuchy a dušnosť
- digoxín zlepšuje symptómy, nie však prognózu, neznižuje mortalitu
- **najprospešnejší je u pacientov s atriálnou fibriláciou**
- **ďalšie liečivá s pozitívne inotropným účinkom = dobutamín, amrinón, milrinón, levosimendan –**
skôr pri akútnej zlyhaní srdca

Liečba akútneho zlyhania srdca

- akútne srdcové zlyhávanie môže mať viaceré príčiny ako je infarkt myokardu, náhle zhoršenie chronickej insuficiencie myokardu
- farmakoterapia má znižiť odpor vo veľkom a plúcnom obehu a zvýšiť kontrakčnú silu srdca
- odpoveď na liečbu musí byť pri akútnej infarkte myokardu rýchlejšia

1. intravenózne diuretiká (najmä furosemid) = pre okamžitý venodilatačný účinok a následné odstránenie tekutín

2. morfín = podáva sa pacientom so závažnou formou akútneho srdcového zlyhania s akutným plúcnym edémom, znižuje strach a prejavy dýchavice; má tiež venodilatačný účinok, znižuje preload a môže znižovať sympatikový tonus

3. vazodilatačné látky = nitráty a nitroprusid sodný; ovplyvňujú predovšetkým venozne riečisko

4. liečivá s pozitívnym inotropným účinkom = intravenózne, krátkodobé použitie

- **digoxín** = použite obmedzené na srdcové zlyhanie indukované tachykardiou, napr. pri fibrilácii predsení
- **inhibítory fosfodiesterázy 3 (IPDE3) = amrinón, milrinón, inamrinón**
 - inhibujú fosfodiesterázu 3, ktorá degraduje cAMP → zvyšuje cAMP v srdci a cievach → aktivácia PKA → fosforylácia cieľových proteínov v kardiomyocytach → zvýšenie kontraktility
 - v srdci pozitívne inotropný, v cievach vazodilatačný účinok
 - zníženie afterloadu, zvyšuje sa srdcový výdaj; použitie krátkodobé, intravenózne

- **levosimendan (kalciový senzibilátor)**
 - senzitizuje kontraktilný aparát srdca voči Ca^{2+} → pozitívne inotropný efekt
 - otvára K^+ kanály v hladkom svale → vazodilatácia

NÚ: hypotenzia, arytmie

- **betasympatomimetiká = dobutamín** (aj dopexamín a dopamín)
 - β_1 selektívny agonista (stimuluje kontraktilitu – pozitívne inotropný efekt)
 - mierny efekt na β_2 (vazodilatácia)

NÚ: tachykardia, arytmie; tachyfylaxia

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Kardiaká

Liečivá na podporu srdcovej činnosti pri liečbe srdcovej insuficiencie a srdcového zlyhania.

Liečivá s pozitívne inotropným účinkom:

1. liečivá zvyšujúce kontraktilitu zmenou aktivity sodíkového kanálu alebo sodíkovej pumpy - **kardiotoniká**
2. liečivá zvyšujúce kontraktilitu inhibíciou degradácie cAMP - **inhibítory fosfodiesterázy**
3. liečivá zvyšujúce kontraktilitu stimuláciou adrenergných beta-receptorov v myokarde - **sympatomimetiká**

MÚ:

a) **priamy** = inhibícia K^+/Na^+ -ATPázy = s 1° nárastom intracelulárnej konc. Na a so 2° zvyšením vnútrobunkovej hladiny Ca (digoxín, metyldigoxín)

b) **nepriamy** = prostredníctvom VNS

Kardiotoniká = priamym účinkom na srdcový sval zvyšujú jeho kontraktilitu a tým zlepšujú alebo normalizujú pracovný výkon insuficientného srdca (pozitívne inotropný efekt)

Kardiotimulanciá = pôsobia pozitívne inotropne inými mechanizmami (β -adrenergiká, inhibítory fosfodiesterázy)

Vývoj: Adonis vernalis, Convallaria majalis, náprstníkové glykozidy, strofantové glykozidy, metyldigoxin, acetyldigoxin, teofylin, aminofylin, etofylin, oxyfedrin, glukagón - stimuluje tvorbu cAMP

1. Prírodné látky

VŠÚ

- 5- alebo 6- článkový laktónový kruh
- β -orientácia laktónu na C17
- OH na C3 a C14 v β -usporiadaní
- vzájomné cis-usporiadanie kruhov C/D v kruhov A/B vhodnejšie - nie nutné
- aglykóny kardiotonických glykozidov súčasne vykazujú pozitívne inotropné aktivity, terapeuticky nie sú využiteľné, pretože sú rýchlo metabolizované; farmakokin. parametre sú lepšie, ak na OH skupinu na C3 je viazaná aspoň 1 molekula cukru
- cukorná zložka chráni 3 β -hydroxyl pred epimerizáciou alebo oxidáciou na ketón, prispieva k fixácii glykozidu na receptor a ovpl. absorpciu a elimináciu

MÚ: čiastočná blokáda na prítomnosť Mg^{2+} iónov závislej membránovej K/Na -ATPázy (tzv. sodíkové pumpy) myokardu, čím sa spomalí odtok na iónov z buniek do extracelulárneho priestoru; tým sa zvyšuje koncentrácia Ca v bunkách srdcového svalu, ktoré aktiváciou kontrakt. systému (myozín-ATPázy) zvyšujú silu kontrakcie srdca

a. Kardenolidy = butenolidy

- glykozidy rastlín čelade Scrophulariaceae (Digitalis), Apocynaceae (Strophantus, Nerium), Ranunculaceae (Adonis), Liliaceae (Convallaria)
- líšia sa medzi sebou charakterom aglykónu a počtom alebo typom glykoz. viazaných cukrov
- **Digitalisové glykozidy = digitoxín, digoxín (DIGOXIN)**
 - Digitalis purpurea – purpurea glykosíd A,B; aglykón = digitoxigenin, gitoxigenin
 - Digitalis lanata – lanatosíd A, B, C; aglykón = digitoxigenin, gitoxigenin, digoxigenin
 - všetky glykozidy majú na C3 –OH skup. glykozidicky viazaný tetrasacharid (3-digitoxosy-1-glukosa)

Metabolizmus:

- podľa lipofility: digoxín – bez zmeny; digitoxín – postupné odštěpovanie cukorných zložiek za súč. oxid. hydroxylácií na C12
- v metabolizmom vzniknutých aglykónov dochádza k 3-epimerizácii na 3-epiglykóny
- menej – redukciou dvojnej väzby laktónového kruhu prechádzajú na dihydroderiváty (dihydridogoxin) alebo jeho štiepením poskytujú odpovedajúce kyseliny., ktoré sú vyučované ako glukuronidy alebo sulfáty
- **Strofantové glykozidy = G-strofantín, K-strofantín**
 - Strophantus gratus – G-strofantín; aglykón – G-strofantidín s 1 molekulou L-ramnózy na C3
 - Strophantus kombé – K-strofantosid; aglykón - K-strofantidín na C3 viazaný trisacharid β -D-cymaróza, β -D-glukóza, α -D-glukóza

Metabolizmus: vylučujú sa bez zmeny

• **Iné heterozidy = konvalatoxín**

b. **Bufadienolidy** = pentadienolidy; glykozidy z morskej cibule (biela, červená)

- biela = **glykoscillarén** (aglykón - scilarenín); ram-glu-glu na OH

- červená = **scillirozid** (aglykón - scillirozidín); glu na OH

- z ropuchy Bufo vulgaris = **bufotoxín** (aglykón - bufotalín); suberoyl-arginín na OH

2. **Pолосынтетичекие кардиотоники = β-acetyldigoxin, metildigoxin, deslanosid**

VŠÚ

- potreba zvýšenia lipofility

- blokácia voľných -OH v cukroch esterom/éterom = výhodnejšie fyz.-chem. vlastnosti - lepšia biolog. dostupnosť

3. **Syntetické kardiotoniká**

a. **Adrenergiká = β1 –agonisty**

• **Fenyletylamíny = dopamín (TENSAMIN), dobutamín, dopexamín**

• **Aryloxyaminopropanoly** = podmienkou β-1-agonistickej aktivity – prítomnosť –OH na C4 jadra = prenalterol, xamoterol

b. **Inhibitory fosfodiesterázy (IPDE)**

• **Deriváty xantínu = etofylín**

• **3-pyridazinóny = levosimendan (SIMDAX)**

• **2-pyridóny = amrinón, milrinón (COROTROPE)**

• **5-benzylimidazolinóny = enoximón**

4. **Iné kardiotoniká**

a. **Antidotá** = pri intoxikáciach digoxínom je antidotom **antidigoxín-FAB** = ovčí lyofilizovaný antigén proti digoxínu

b. **Soli horčíka a horčík** = ochranná funkcia kardiomyocytov voči ischémii, pozitívny efekt pri IM

c. **Kardioprotektívna (antioxidanciá)** = **dexrazoxán (SAVENE, CYRDANAX; cyklický derivát EDTA – otvorením kruhu sa mení na aktívne chelatačné agens, ktoré detoxikuje voľné radikály), levokarnitín (L-CARNITINE)**

Diuretiká – pozri otázku 14.

Vazodilatáciá – pozri otázku 15.

β-blokátory – pozri otázku 11.

Prírodné liečivá používané na zmiernenie: prechodných srdcových ťažkostí; pocitu únavy a slabosti (radix, rhizoma); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Prechodné srdcové ťažkosti

Priaznivý účinok na kardiovaskulárny systém – **antihypertenzívny a vazodilatačný účinok** – je vyvolaný:

1. **flavonoidmi**

• **vazodilatačný účinok**

- relaxácia hladkého svalstva ciev, prostredníctvom inhibície proteínskych kináz C (PKC) a fosfodiesterázy (PDE)

- zvýšenie dostupnosti bradykinínu na bradykinínových B2 receptoroch -> zvýšená produkcia NO, PGE2, PGI2

- pokles vtoku vápnika inhibíciou L-typu vápnikových kanálov

- aktivácia napäťovo závislých draslikových kanálov

• **antihypertenzívny a diuretický (draslík šetriaci)**

- modulácia RAAS

- inhibícia ACE

- zníženie účinku aldosterónu s následným znížením expresie sodíkového kanála alfaENaC

- zvýšenie dostupnosti bradykinínu na bradykinínových B2 receptoroch

- inhibícia obličkovej Na+/K+-ATP-ázy (priamo alebo prostredníctvom zvýšenej produkcie NO)

- antagonizmus na adenozínové A1 receptory (iba polymetoxylované deriváty)

2. **proantokyanidíny** = antihypertenzívny a diuretický (draslík šetriaci) účinok
 - aktivácia eNOS
 - ACE inhibícia
 - antagonizmus na mineralokortikoidnom receptore
 3. **niektorími diterpénymi** = vazorelaxačný, hypotenzný účinok blokádou vápnikových kanálov = steviodizid, marrubenol, neoortosifoly, forskolín, der. kyseliny 16-ent-kaurénovej, deriváty tanshinónu
 4. **triterpenovými kyselinami** = vazorelaxačný účinok - kyselina oleánolová, ursolová (táto ešte aj mierne inhibuje ACE), tormentová, betulínová = aktivácia eNOS a nárasť NO
- Sľubný **antidepressívny účinok** má:
5. **N^1, N^5, N^{10} -tri-p-kumaroylspermidín** = zmierňuje nervové napätie na srdcovú činnosť = inhibícia transportéru pre 5-HT (in vitro – preto potenciálny účinok)

1. *Crataegi folium cum flore* = list hlohu s kvetom

Crataegus monogyna = hloh jednosemenný

Crataegus pentagyna = hloh päťsemenný

Crataegus nigra = hloh čierny

Crataegus azarolus = hloh stredomorský

Crataegus laevigata = hloh obyčajný

Rosaceae

TU: na zmiernenie príznakov prechodných srdcových ťažkostí (napr. búšenie, pocit zvýšeného tlkotu srdca dôsledkom strachu) po vylúčení závažného ochorenia; na zmiernenie príznakov psychického stresu; na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **flavonoidy:** kvety -O-glykozidy kvercetínu (hyperozid, crataegid), listy -C-glykozidy apigenínu (vitexín, izovitexín) a luteolínu (orientín)
- **triesloviny:** proantokyanidíny
- **triterpény:** kyselina oleánolová, ursolová, kategolová (maslinová)
- fenolické kyseliny: sinapová, ferulová
- **amid derivátov kyseliny škoricovej:** N^1, N^5, N^{10} -tri-p-kumaroylspermidín

2. *Leonuri cardiaca herba* = vŕňať srdcovníka obyčajného

Leonurus cardiaca = srdcovník obyčajný

Lamiaceae

TU: na zmiernenie príznakov psychického stresu; na zmiernenie palpitácie srdca a iných príznakov „srdcovej nervozity“

Obsahové látky:

- iridoidy = ajugol, ajugozid
- **diterpény** = labdánový typ (leosibirín, leocardín)
- **flavonoidy** = glykozidy kvercetínu a kempferolu
- **triterpény** = kyselina ursolová, oleánová
- dusíkaté zlúčeniny = leonurín, betonicín

Pocit únavy a slabosti (radix, rhizoma)

Úvod otázka č. 02

1. *Eleutherococci radix* = koreň všebojovca

Eleutherococcus senticosus = všebojovec štetinatý [syn. *Acanthopanax senticosus*]

Araliaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky

- **fenylpropanoidy:** eleuterozid B = syringín, koniferylaldehyd, sinapylalkohol
- **lignány:** (+)-syringarezinol-4,4'-diglukozid = eleuterozid E, (-)-sezamín = eleuterozid B4, (-)-syringarezinol-4,4'-diglukozid = eleuterozid D, syringarezinol-4-glukozid = eleuterozid E
- **triterpénové saponíny:** eleuterozidy I-M
- polysacharidy: neutrálne glukány, glukuronoxylány

Pozn.: „pufrovanie buniek“ – mechanizmy cez CNS a endokrinný systém – bunky tlmia stres

2. *Ginseng radix* = koreň všeoha (ženšenu) [biely; po pôsobení vodnej pary a usušení = červený]

Panax ginseng = všeoj ázijský (ženšen)

Araliaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky

- **triterpénové saponíny**
 - obsah určený vekom drogy
 - ↑ bidezmozidové dammaránové triterpény, ↓ monodezmozidové (oleánový typ)
 - skupinový názov ginsenozidy (syn. panaxozidy)
 - biely ženšen: aglykón 20S-protopanaxadiol a 20S-protopanaxatriol
 - červený ženšen: aj 20R-artefakty
 - v oboch sú ginsenozidy Rb1, Rc, Re, Rg1 (na TLC a-g)
 - natívne malonylované deriváty 20S-protopanaxadiolu sa teplom rozkladajú, a preto sa dajú dokázať iba v bielom ženštene
- polysacharidy: panaxány, ginsenány, galaktourónany, ramnogalakturónany
- polyiny: alifatické C17 – panaxynol, panaxydol, panaxytriol
- silica: monoterpény (citrál, limonén); seskviterpény (eremofilén, beta-elemén = typická vôňa)

LI:

- Potenciál ženšenových prípravkov indukovať CYP 3A4 s midazolamom.
- Ojedinele boli pozorované bolesti hlavy, triaška a nespavosť; pravdepodobne ako dôsledok interakcií s MAO inhibítormi.
- Prekvapujúci je ojedinelý výskyt zníženia účinku warfarínu, hoci ženšen in vitro inhibuje agregáciu krvných doštičiek a tvorbu tromboxánu.
- Súbežným užívaním prípravkov zo ženštenu môže byť potencovaný stimulačný účinok kofeínu.

3. *Rhodiola roseae rhizoma et radix* = podzemok a koreň rozchodnice ružovej

Rhodiola rosea = rozchodnica ružová

Crassulaceae

TU: na zmiernenie príznakov stresu; na zmiernenie pocitu únavy a slabosti

Obsahové látky:

- **fenyletanoidy** = salidrozid, tyrozol
- **fenylpropanoidy** = rozín, rozarín, rozavín = podobné dopamínu
- flavonoidy = herbacetín + jeho glykozydy (rhodiozín, rhodionín)
- flavonolignány = rhodiolín
- triesloviny = oligomérne proantokyianidíny
- silica

11. Antihypertenzíva

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Liečivá používané na terapiu artériovej hypertenzie (vysokého krvného tlaku).

Hypertenzia je definovaná ako pretrvávajúce zvýšenie krvného tlaku nad 140/90 mmHg.

Hypertenzia spôsobuje patologické zmeny ciev, hypertrofii ľavej komory. Môže byť nezávislým rizikovým faktorom pre vznik (tj. ide o riziká neliečenej hypertenzie):

- mozgových cievnych príhod
- ischemickej choroby myokardu a tým infarktu myokardu, ischemické choroby dolných končatín
- srdcového zlyhania a zlyhania obličiek,
- disekujúcej aneuryzmy aorty
- metabolický syndróm a diabetes mellitus

Definícia hypertenzie

Krvný tlak	Systolický (mm Hg)	Diastolický (mm Hg)
Optimálny	< 120	< 80
Normálny	120 – 129	80 – 84
Vysoký normálny	130 – 139	85 – 89
Hypertenzia:		
1. stupňa (mierna)	140 – 159	90 – 99
2. stupňa (stredne závažná)	160 – 179	100 – 109
3. stupňa (závažná)	≥ 180	≥ 110
izolovaná systolická hypertenzia	≥ 140	< 90

Hodnoty platia pre krvný tlak meraný v ambulancii. Pri meraní pacientom doma sú hodnoty prísnejšie (135/85 mmHg).

Zvláštne skupiny pacientov v súvislosti s krvným tlakom

- „white-coat hypertension“ – zvýšený tlak meraný v ordinácii u inak neliečeného pacienta, ale inak obyčajne normotenzný - prevalencia ≈ 13 % - klesá pri opakovanej meraniach, keď meria tlak zdr. sestra, ... - zvýšené riziko vyššieho tlaku ako u „skutočných“ normotenzných ľudí aj mimo ordináciu (napr. v súvislosti so stresom)
- „Maskovaná hypertenzia“ – normálny tlak v ordinácii, ale zvýšený tlak mimo ordináciu - prevalencia ≈ 13 % - výskyt vyšší u mladých, fyzicky aktívnych mužov pracujúcich v stresujúcom prostredí, fajčiarov, obéznych a pod. - často nediagnostikovaní pacienti, riziká sú porovnateľné s diagnostikovanými hypertonikmi

Nutnosť komplexnej farmakologickej liečby, monoterapia nestačí

Hypertenzia – problém, prečo ? :

- iba 50% sa diagnostikuje
- iba 50% z diagnostikovaných sa liečí
- iba 50% z liečených je liečených správne
- z toho vyplýva, že iba 12,5% všetkých hypertonikov je správne liečených

Epidemiológia hypertenzie:

- 30% populácie (35-70 r.) má normálny TK
- 30% má TK v pásmi pre hypertenziu - 120-139/80-89
- 40% hypertonici – z nich 50% vie o AH, z nich 50% je liečených, 12,5% dobre kontrolovaných
- prevalencia u seniorov 53-72%

Vzťah medzi výškou kardiovaskulárneho rizika a hodnotou TK

- ↓ hodnôt TK → ↓ incidencie IM o 20-25%
- ↓ rizika srdečového zlyhania o viac ako 50%
 - ↓ rizika mozgovej príhody o 35-40%
 - ↓ rizika novo vzniknutého diabetes mellitus

Len 34% hypertonikov dosiahne odporučené hodnoty TK

Žralokovo hypertenzný paradox – Žraloky zabijú ročne 10 ľudí, ale boja sa ich všetci. Hypertenzia zabíja milióny ľudí ročne, nebojí sa jej však nikto.

Fyziologická regulácia TK:

- **bezprostredné prispôsobenie:** prispôsobenie TK a tým i prekvenie orgánov aktuálnym požiadavkám sa uskutočňuje regulačnou činnosťou sympatikového nervového systému - priesvit arteriol, činnosť srdca
- **stredne rýchle prispôsobenie:** zabezpečuje RAAS, ANG II vyvolá vazokonstrikcii a stimuluje syntézu i vyplavenie aldosterónu, ten je zodpovedný za dlhodobé zvýšenie TK

VNS:

- **sympatikus:** má normálnu vzruchovú frekvenciu, kt. udržuje tonus arteriol
- **parasympatikus:** sa zúčastňuje regulácie hlavne v oblasti genitálu, kde spôsobuje vazodilatáciu

RAAS:

- **renín:** glykoproteín juxtaglomerulárneho aparátu obličiek, štiepi angiotenzinogén na ANG I, kt. odštiepením 2 AK sa premieňa na ANG II – vyvolá vazokonstrikcii

Dreň nadobličiek

- **adrenalín:** stimuluje prevažne β-receptory, zvyšuje minútový objem srdca
- **noradrenálín:** stimuluje α-receptory, spôsobuje vazokonstrikcii a tým vzostup TK

Hormonálna regulácia

- **ADH:** zvyšuje spätnú resorbcii vody v obličkách a tým zvyšuje objem extracelulárnej tekutiny
- **aldosterón:** zvyšuje spätnú resorbcii Na^+ a tým aj vody a tým zvyšuje objem extracelulárnej tekutiny

Príčiny hypertenzie

Hypertenzia:

Primárna (esenciálna, idiopatická, spontánna) (90-95 %)

- príčina nie je známa

Sekundárna (menej častá)

- renovaskulárna (stenóza renálnej artérie)
- renoparenchymová (pri ochoreniach obličiek)
- endokrinná: napr. feochromocytóm, hyperaldosteronizmus, hyperkortizolizmus, hypertryreóza
- iatrogénna: sympathomimetiká, glukokortikoidy, mineralokortikoidy, cyklosporín, erytropoetín...
- v gravidite, po transplantáciách

Etiopatogenéza esenciálnej hypertenzie: príčinou esenciálnej hypertenzie je abnormalita regulačných mechanizmov na rôznych úrovniach:

1. CNS
2. sympatoadrenálnej regulácie
3. RAAS
4. renálnych tubulárnych systémov
5. depresorických systémov (kiníny, natriuretické hormóny, EDRF/NO)

Následky hypertenzie

Neliečená hypertenzia:

I. štadium - hypertenzia bez orgánových zmien

II. štadium - orgánové zmeny, bez výraznej poruchy ich funkcie napr.: ateroskleróza; hypertrofia myokardu a ciev; zmeny na očnom pozadí; mikroalbuminúria, zvýšenie kreatinínu

III. štadium - tažké orgánové zmeny so zlyhaním ich funkcie, napr.: zlyhanie ľavej komory myokardu; ischemická choroba srdca; zlyhanie obličiek; mozgové cievne príhody; poškodenie sietnice

Liečba hypertenzie

Terapia: u sekundárnej hypertenzie odstránenie vyvolávajúcej príčiny

Nefarmakologická liečba:

- **zniženie:** telesnej hmotnosti, príjmu NaCl, príjmu alkoholu, fajčenia, stresových situácií
- **zvýšenie:** fyzickej aktivity

Farmakologická liečba: antihypertenzíva

Ciele antihypertenzívnej liečby:

- znížiť TK pod 140/90 mmHg (u diabetikov 130/80)
- brániť akútnym i chronickým komplikáciám hypertenzie
- znížiť výskyt orgánového poškodenia
- znížiť mortalitu
- súčasne neznižovať kvalitu života

Úrovne regulácie TK (a možnosti pre farmakologické ovplyvnenie)

- výkon srdca ako pumpy
- periférna rezistencia
- objem cirkujúcej krvi
- tonus a kapacita venózneho systému
- tieto parametre sú modifikované baroreflexami, CNS, sympatikom a renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom
- všetky antihypertenzíva zasahujú do fyziologických mechanizmov regulácie TK

Voľba antihypertenzíva pri indikácii esenciálnej hypertenzie:

Existuje liek prvej voľby na začiatku liečby hypertenzie? Existuje odporúčané poradie pri voľbe farmakoterapie? = NIE (podľa Dóku)

- benefit antihypertenzívnej terapie spočíva v redukcii krvného tlaku nezávisle od mechanizmu účinku liečiva
- špecifické rozdiely medzi liečivami vo výsledkoch terapie sú minimálne
- výsledok terapie sa nedá u pacienta predikovať (interindividuálna variabilita)
- všetky skupiny liečív majú svoje výhody, nežiaduce účinky a kontra-indikácie, ktoré je nutné u individuálneho pacienta zvážiť

Lieky prvej voľby: (podľa Tumovej)

1. Blokátory kalciového vstupu
 2. Diuretiká
 3. ACEI/ AT blokátory
 4. β -blokátory
- Kombinácie:** 1.+2. / 2.+3. / 1.+3. (alebo ich trojkombinácia)

Antihypertenzíva podľa mechanizmu účinku (ku každej skupine je tu základ, preto pozri iné otázky!)

- 1. Diuretiká**
 - a) Tiazidové
 - b) Draslík šetriace
- 2. Sympatolytiká**
 - a) betablokátory
 - b) alfablokátory
 - c) alfa/beta blokátory
 - d) centrálne pôsobiace látky
- 3. Blokátory vápnikových kanálov**
 - a) dihydropirydíny
 - b) fenyalkylamíny
 - c) benzotiazepíny
- 4. ACE inhibítory**
(kaptopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, ...)
- 5. Antagonisty AT1 receptorov**
(losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, ...)
- 6. Inhibítory renínu**
aliskiren
- 7. Vazodilatanciá**
 - a) arteriálne (hydralazín, minoxidil, diazoxid)
 - b) arteriálne a venózne (nitroprusid)

Tiazidové diuretiká („distálne“)

- hydrochlorotiazid, chlórtalidón, indapamid, metipamid

Mechanizmus antihypertenzívneho účinku

- nie je plne objasnený
- blokujú kontransport Na^+ a Cl^- v distálnom tubule
- najprv dochádza k zníženiu objemu extracelulárnej tekutiny a srdcového výdaja
- neskôr sa tieto parametre normalizujú a klesá periférna cievna rezistencia
- majú mierny vazodilatačný účinok (otvárajú K^+ kanály: hyperpolarizácia)

NÚ: hypokalémia a s ňou spojené dysrytmie, poruchy glukózovej tolerancie, erektilná dysfunkcia

Draslík šetriace diuretiká

a) Blokátory epitelových Na^+ kanálov

- amilorid, triamteren

MÚ: blokujú Na^+ kanál v epiteli distálneho tubulu a zbernych kanálikoch, bráňa výmene Na^+ za K^+ a tým stratám K^+

- malé straty Na^+ : nepostačujú pre antihypertenzívny účinok
- kombinácia s tiazidovými a kľučkovými diuretikami na zábranu hypokalémie

NÚ: hyperkalémia (najmä v kombinácii s ACE inhibitormi a pri suplementácii K^+), nevoľnosť, zvracanie

b) Antagonisty aldosterónu

- spironolaktón, eplerenón

MÚ: blokujú mineralokortikoidné receptory: zvyšujú sekréciu sodíka a spôsobujú retenciu draslíka

- používajú sa pri hypertenzii, ale najmä pri srdcovej zlyhávaní

NÚ: hyperkalémia, gynecomastia, impotencia, zníženie libida (spironolaktón)

Blokátory beta adrenergických receptorov (beta-lytiká)

Terapeuticky žiaduce je blokovať len β_1 receptory (srdce) a nie β_2 receptory (bronchy). Preto:

- kardioselektívne β -blokátory majú vyššiu afinitu a teda prednostne antagonizujú β_1 -receptory !

- neselektívne β -blokátory antagonizujú β_1 aj β_2 receptory

ISA = „intrinsic sympathomimetic activity“ = β -blokátory, ktoré nemajú žiadnu vnútornú sympatomimetickú aktivitu pôsobia ako čisté antagonisty. Látky s ISA sú parciálne agonisty (=dualisty) beta receptorov, nespôsobujú tak výraznú bradykardi. Látky bez ISA sú výhodnejšie pri terapii angíny pectoris a sekundárnej prevencii infarktu myokardu, pretože znížujú výraznejšie tepovú frekvenciu a tým \downarrow nároky na srdce a teda \uparrow prežívanie pacienta.

MSA = „membrane stabilizing activity“ = β -blokátory s membránou stabilizujúcou aktivitou (pri \uparrow koncentrácií); účinok podobný lokálnym anestetikám - priamy tlmičný vplyv na excitabilné tkanivo myokardu, látky s MSA môžu pôsobiť kardiodepresívne

Základné farmakodynamické vlastnosti β -blokátorov:

- vysoká afinita k β -receptorom
- nulová ISA (čisté antagonisty)
- nízka ISA - PAA
- kardioselektivita (prednostná selektivita k β_1)
- MSA

Základná farmakokinetika β -blokátorov

	Lipofilita	Hydrofilita	Rovnovážny profil
Absorpcia	\uparrow	\downarrow	$\uparrow\downarrow$
Biologická dostupnosť	\downarrow	\uparrow	\uparrow
Biologický polčas	krátky	dlhý	
Eliminácia	pečeň	obličky	pečeň, obličky
Väzba na pl. bielkoviny	\uparrow	\downarrow	
β-blokátor	propranolol, metoprolol, karvedilol	atenolol, celiprolol, sotalol	bisoprolol

Základná štruktúra β -blokátorov = aryloxyaminopropanoly

Rozdelenie

1. generácia - nekardioselektívne		2. generácia - kardioselektívne		3. generácia
s ISA	bez ISA	s ISA	bez ISA	s príavnými účinkami
alprenolol	propranolol	acebutolol	atenolol	karvedilol = α 1-blokátor
oxprenolol	metipranolol	celiprolol	betaxolol	labetalol = α 1-blokátor
karteolol	nadolol		bisoprolol	nebivolol = vazodilatans - NO
penbutolol	timolol		metoprolol	tertatolol = blokuje D ₁ , 5-HT _{1A}
pindolol	sotalol		esmolol	celiprolol = PAA β 2

Možné mechanizmy antihypertenzívneho účinku blokády β 1 receptorov:

- zníženie tepovej frekvencie, kontraktility srdca a tým srdcového výdaja
- zníženie uvoľňovania noradrenalínu z nervových zakončení sympatiku
- zníženie uvoľňovania renínu z juxtaglomerulárneho aparátu
- centrálny antihypertenzívny účinok
- preferované sú β -blokátori bez ISA
- len niektoré betablokátori majú vazodilatačné pôsobenie

Použitie:

- u mladších pacientov so zvýšenou sympatikovou aktivitou
- u pacientov s hyperkinetickej cirkuláciou
- u hypertonikov pod vplyvom psychických stresov
- u starších pacientov s ICHS, najmä po IM
- **Neselektívne** = **propranolol** (ale v indikácii dojčenského proliferatívneho hemangiómu), **metipranolol**, **pindolol**, **bopindolol**
- **Kardioselektívne bez ISA** = **metoprolol**, **bisoprolol**, **atenolol**, **betaxolol**
- **Kardioselektívne s ISA** = **celiprolol** (+ parciálny β 2 agonista), **acebutolol**
- **BB + donor NO** = **nebivolol**
- **BB + α 1-lytický účinok** = **karvedilol**, **labetalol**

(Látky s ISA sú parciálne agonisty = dualisty beta receptorov, nespôsobujú tak výraznú bradykardiú)

Nežiaduce účinky beta blokátorov

- **KVS** = bradykardia, obmedzenie fyzickej výkonnosti, periférna vazokonstrikcia (syndróm studených končatín)
- **Dýchanie** = možnosť bronchospazmu - bronchokonstrikcia
- **CNS** = únava a ospalosť, depresie, nočné mory
- **Metabolické nežiaduce účinky** = hypoglykémia a maskovanie príznakov hypoglykémie, nepriaznivé ovplyvnenie hladín lipidov (- HDL, + LDL, + triglyceridy) (u neselektívnych látok)

Návratová reakcia po β -blokátoroch – rebound fenomén – mechanizmy vzniku:

- \uparrow citlosť β -receptorov na kateholamíny
- \uparrow počet β -receptorov
- \uparrow hladiny renínu v plazme
- \uparrow agregácia trombocytov
- progresia základného ochorenia
- klinické faktory - \uparrow pohyb po prerušení liečby

Alfalytiká - Antidiureticke liečivá s periférnym účinkom

- **doxazosín**, **urapidil**, **prazosín**, **terazosín**

MÚ: selektívna inhibícia α 1 receptorov; urapidil je aj 5-HT_{1A} agonista – centrálny antihypertenzívny účinek

- vazodilatácia artérií i vén,
- pokles krvného tlaku
- pokles hladín lipidov, LDL cholesterolu, vzostup HLD – ochrana pred aterosklerózou

NÚ: najmä na začiatku terapie: ortostatická hypotenzia so závratmi (a synkopami), reflexná tachykardia, palpitácie, aktivácia RAS, retencia tekutín a solí, príznaky podobné chrípke, infekcie dýchacích a močových ciest, inkontinencia

Indikácie:

- Arteriálna hypertenzia (najmä v kombinácii s BB, diuretikami a inými)
- Benígna hyperplázia prostaty (aj u nehypertenzných pacientov)
- Urapidil v infúznej forme: liečba hypertenznej krízy a hypertenzie rezistentnej na liečbu

Antiadrenergické liečivá s centrálnym účinkom

- **metyldopa, moxonidín, rilmenidín, klonidín**

MÚ:

- stimulácia α_2 adrenergických a I1 imidazolínových receptorov v oblasti CNS, ktorá reguluje sympatikus = zniženie tonusu sympatiku
- **klonidín**: priamy efekt na α_2
- **metyldopa**: aktívny je metabolit α -metylnoradrenálín
- **moxonidín a rilmenidín**: priamy efekt na I1, slabý na α_2 = menej NÚ

Účinky:

- zniženie uvoľňovania noradrenálínu zo sympatikových zakončení:
- zniženie krvného tlaku v dôsledku vazodilatácie
- mierny pokles srdcového výdaja a tepovej frekvencie

- **metyldopa**:

- nie je liekom prvej voľby, používa sa **v tehotenstve** v 2. a 3. trimestri

MÚ:

- aktívny je metabolit **α -metylnoradrenálín** stimuluje centrálne inhibičné alfa2-receptory znižuje sympatikový tonus
- inhibuje dopa-dekarboxylázu = znižuje syntézu NA, A, D, 5-HT
- falošný neurotransmitter na dopamergických nervových zakončeniach
- nepriamo znižuje plazmatickú aktivity renínu a tým periférnu vaskulárnu rezistenciu

NÚ:

- na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky možno pozorovať ospalosť, bolesť hlavy a slabosť
- menej často: depresia kostnej drene, hemolytická anémia, liekom indukovaná horúčka, hyperprolaktinémia, gynekomastia, galaktorea, závrat, úzkosť, depresia, psychóza (mierna a prechodná), nočné mory, znižené libido, impotencia, zhoršenie anginy pectoris, ortostatická hypotenzia, edém, prírastok hmotnosti

- **moxonidín, rilmenidín**:

- nie sú to lieky prvej voľby, vhodné pre pacientov, ktorí neodpovedajú na štandardnú terapiu
- MÚ**: aktivácia I1 imidazolínových receptorov a pokles sympatikovej aktivity

NÚ: suchosť v ústach, závraty, slabosť, somnolencia, sexuálna dysfunkcia, menej často vzodilatáca, ortostatická hypotenzia, synkopy. Tieto príznaky často ustúpia po niekoľkých týždňoch od začiatku liečby

Blokátory vápnikových kanálov („antagonisty kalcia“)**L-typ napäťovo riadeného kanála:**

- najmä v srdci a hladkom svale ciev
- kanály v cievach a v srdci sa mierne líšia (alternatívny splicing)
- pri depolarizácii do bunky vteká vápník – kontrakcia
- v prevodovom systéme myokardu prispieva k regulácii tepovej frekvencie
- v komorách srdca – vápník reguluje kontrakciu

Blokáda L-typu kanálov má za následok:

- vazodilatáciu najmä v arteriálnej oblasti (všetky BVK)
- pokles krvného tlaku (všetky BVK)
- pokles tepovej frekvencie (len verapamil a diltiazem; dihydropyridíny v terap. dávkach nie)

Rozdelenie podľa chemickej štruktúry:

dihydropyridíny (nifedipín, ...); **fenylalkylamíny** (verapamil); **benzotiazepíny** (diltiazem)

Účinky dihydropyridínov:

- relaxácia hladkého svalstva ciev - vazodilatácia
- pokles krvného tlaku
- na začiatku terapie a pri vyšších dávkach:

- reflexná aktivácia sympatiku
- mierne zvýšenie tepovej frekvencie
- aktivácia renín angiotenzínového systému

Účinky verapamílu a diltiazemu:

- vazodilatácia, pokles TK, spomalenie srdcovej činnosti

NÚ:

- hypotenzia, závraty, bolesti hlavy, návaly tepla, edémy,
- bradykardia (**verapamil**, **diltiazem**)
- palpitácie, tachykardia (vyššie dávky **dihydropyridínov**)

Použitie: hypertenzia, ischemická choroba srdca; arytmie (**verapamil**, **diltiazem**)

I. generácia = krátky biologický polčas, malá cievna selektivita

- **verapamil**, **diltiazem** (majú aj negatívne chronotropný a dromotropný účinok), **nifedipín**

II. generácia = zvýšená cievna selektivita – v terapeutických dávkach neúčinkujú priamo na srdce

- **nisoldipín**, **nitrendipín**, **isradipín**, **felodipín**

III. generácia = vysoká cievna selektivita, dlhší biologický polčas

- **amlodipín**, **lacidipín**

ACE inhibítory

Účinky:

- **blokujú angiotenzín konvertujúci enzým (ACE)** = chelácia Zn^{2+} v aktívnom centre enzýmu
- **znižuje sa hladina angiotenzínu II** = vazodilatácia, potlačenie sekrecie aldosterónu, mierne zniženie sympatikovej aktivity, zniženie krvného tlaku
- **zvyšuje sa hladina bradykinínu** = zvýšenie tvorby NO, vazodilatácia
- **znižuje sa tvorba aldosterónu** = exkrécia Na^+ a retencia K^+

Použitie najmä u:

- pacientov po infarkte myokardu
- diabetikov
- pacientov s hypertrofiou ľavej komory (redukujú ju)
- pri ťažkých formách hypertenzie, pri rezistencii na inú liečbu

NÚ:

- suchý kašeľ (najbežnejší cca 10%),
- výraznejšia hypotenzia (najmä na začiatku alebo pri súčasnej liečbe diuretikami)
- hyperkalémia (najmä u pacientov s renálnou insuficienciou pri súčasnej suplementácii K+ resp. liečbe kálium šetriacimi diuretikami)
- angioedém = opuch jazyka, pier, nosa, úst, hrdla, larynxu (zriedkavý ale život ohrozujúci)

Jednotlivé látky

1. sulfhydrylové – **kaptopril**, **zofenopril**
2. dikarboxylové – **enalapril**, **ramipril**, **lisinopril**, **trandolapril**, **perindopril**
3. fosfátové - **fosinopril**

Antagonisty angiotenzínových AT1 receptorov

- **losartan**, **irbesartan**, **candesartan**, **telmisartan**, **valsartan**

MÚ: blokujú prístup angiotenzínu II k AT1 receptorom

Účinky: relaxácia hladkého svalstva ciev, znižujú sekreciu aldosterónu, znižujú uvoľňovanie katecholamínov a znižujú sympathikovú aktivitu, znižujú hypertrofiu myokardu a ciev

Rozdiel oproti ACE inhibitorom

- blokujú účinky Ang II bez ohľadu na to, ako vzniká (existujú dráhy pre vznik Ang II nezávislé od ACE)
- zvyšujú plazmatickú hladinu angiotenzínu II; neobmedzujú účinok Ang II na AT2 receptory
- neovplyvňujú hladinu bradykinínu - nespôsobujú dráždivý kašeľ a angioedém ako ACE inhibítory

NÚ: teratogénny potenciál, hypotenzia, hyperkalémia

Inhibítory renínu

- **aliskiren**

- inhibuje prvý krok v tvorbe Ang II - tvorbu angiotenzínu I (a tým aj II)
- má dlhý biologický polčas, dávkovanie raz denne
- hladina renínu v krvi stúpa, renín je však inhibovaný

Interakcie

- kombinácia s inhibítormi P-gp (cyklosporín, verapamil): zvýšenie hladín aliskirenu (5x nárast AUC) – kontraindikácia
- induktory P-gp (Hypericum perforatum, rifampicín) môžu znižovať hladinu a účinnosť aliskirenu

NÚ: hypotenzia, hyperkalémia, angioedém

Liečivo	Hladina renínu v plazme	Aktivita renínu v plazme	Hladina Ang II
ACE inhibítory	↑	↑	↓
AT1 blokátory	↑	↑	↑
inhibítory renínu	↑	↓	↓

Vazodilatáciá (použitie obmedzené)

- **hydralazín, dihydralazín**

- neznámym mechanizmom relaxuje hladké svalstvo artérií a znižuje TK
- **NÚ:** steal fenomén, reflexná tachykardia, bolesti hlavy, retencia tekutín
- používa sa len u rezistentnej hypertenzie v kombinácii s betablokátormi a diuretikami

- **minoxidil**

- otvára draslikové kanály, relaxuje hladký sval artérií, znižuje TK
- **NÚ:** retencia tekutín, reflexná tachykardia, ↑ spotreby O₂ myokardom, hypertrichóza (hirsutizmus)
- používa sa len u rezistentnej hypertenzie v kombinácii s betablokátormi a diuretikami

- **nitroprusid sodný**

- uvoľňuje NO – aktivátor guanylyl cyklázy, relaxuje artérie i vény
- používa sa len v urgentných situáciách, a na riadenú hypotenziu

Iné indikácie základných antihypertenzív

Beta blokátory

- srdcové zlyhávanie
- ischemická choroba srdca
- sekund. prevencia infarktu myokardu
- arytmie
- hyperthyreoidizmus
- glaukom

Blokátory vápníkových kanálov

- ischemická choroba srdca
- Raynaudova choroba
- arytmie (verapamil)

ACE inhibítory a AT1 blokátory

- srdcové zlyhávanie
- sekundárna prevencia infarktu myokardu
- diabetická nefropatia

Diuretiká

- srdcové zlyhávanie
- edémy
- akútne zlyhanie obličiek
- liečba intoxikácií

Monoterapia vs. kombinovaná (podľa Tumovej)

- monoterapiou sa dosiahne kontrola TK asi u 30% pacientov
- zvyšovanie dávky v monoterapii zlepší kontrolu hypertenzie nevýrazne, možný vyšší výskyt NÚ
- predpisovanie kombinácií :
 - zložitejšie pre lekára
 - môže sa znížiť adherencia k liečbe
 - aditívny účinok
 - nižší počet NÚ
 - zlepší sa kontrola TK a organoprotektívny efekt
- pridanie inej účinnej látky k danému antihypertenzívnu - 5x účinnejšie ako zdvojnásobenie dávky jedného liečiva
- fixná kombinácia dvoch liečiv „single-pill“:
 - antihypertenzívny účinok jednotlivých komponentov sa potencuje, synergický efekt
 - ↓ NÚ v dôsledku ↓ dávok
 - ↑ bezpečnosť pri rovnakom účinku
 - lepšia znášanlivosť
 - lepšia kontrola hypertenzie
 - lepšia kompliance až o 26%
- **kombinácie:** ACEI + diuret.; AT1 inh. + diur.; **ACEI + BKK;** AT1 inh. + BKK; beta-blok. + diur.; tiazidove diur. + kalium šetriace
- **trojkombinácia:** perindopril + amlodipin + indapamid
- dnes sú fixné kombinácie liečiv v rôznych oblastiach farmakoterapie bežné a ich opodstatnenosť je doložená metaanalýzami - medicína založená na dôkazoch (EBM)

Požiadavky na antihypertenzívu:

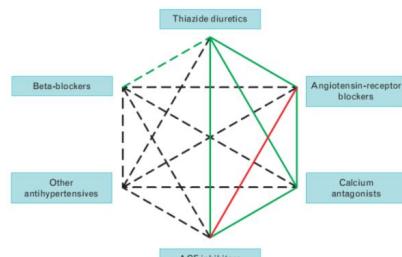
- pokles TK pozvolný
- dĺžka účinku 12-24h
- možnosť podávať perorálne
- liek nemá zaťažovať srdce a vyvolávať tachykardiu
- nesmie vyvolávať návyk
- nemá NÚ a nezhoršuje pracovnú výkonnosť
- neznižuje kvalitu života
- môže sa podávať dlhodobo
- má primeranú cenu

Compliance pacienta

- len 60% pacientov užíva lieky pravidelne
- 10% pacientov užíva lieky sporadicky alebo neužíva vôbec
- pacienti sú ochotní, ale nie sú schopní znížiť svoju telesnú hmotnosť
- nie sú schopní prestať fajčiť
- lepšia disciplína je u žien
- horšia u fajčiarov a pacientov nad 60 rokov
- až 40% hypertonikov má hypercholesterolémiu
- najlepšou motiváciou pre dlhodobú liečbu je nádej na dlhší život
- účinná liečba predĺží život hypertonika v priemere o 10 rokov, neliečený sa dožije o 10 rokov menej ako jeho rovesník (v priemere)

Pri kombinácii liečív: Jedna tableta s fixnými dávkami antihypertenzív alebo kombinácia samostatných tablet s jednou účinnou látkou?

- Preferujeme fixné dávky, zlepšuje to adherenciu k terapii
- Dnes už dostupné mnohé kombinácie navyše s rôznymi fixnými dávkami
- Existujú už aj lieky s 3-kombináciou liečív s fixnými dávkami
- „polypill“ sú lieky s fixnými dávkami, kde je v jedinej tablete kombinácia viacerých účinných látok s rozdielnou indikáciou: napríklad 2 antihypertenzíva + statín alebo aspirín



Rezistentná hypertenzia:

Hypertenzia je definovaná ako rezistentná na terapiu, ak nedošlo k redukcii krvného tlaku pod 140/90 mmHg pri terapeutickej stratégii, ktorá zahŕňa vhodnú životosprávu + diuretikum + minimálne 2 antihypertenzív s odlišným mechanizmom účinku

Nutné zhodnotiť mnoho faktorov:

- adherencia k farmakoterpii (pacient neužíva lieky)
- dodržiavanie zásad správneho meranie tlaku krvi
- peristetne zvýšené hodnoty tlaku iba súvislosti s procedúrou merania tlaku

Možné príčiny:

- životospráva: obezita, alkohol, solenie
- chronický príjem vazopresorov, retencie solí/vody (napr. sladké drievko)
- obstrukčné spánkové apnoe
- nedetekované sekundárne príčiny hypertenzie
- pokročilé a irreverzibilné orgánové poškodenie

Farmakoterapeutické možnosti:

- zvýšenie dávky diureтика alebo náhrada tiazidového diureтика za slučkové (furosemid)
- pridanie ďalšieho liečiva s iným mechanizmom účinku k súčasnej troj-kombinácii
- antagonisti mineralokortikoidných receptorov (spironolaktón, eplerenón) boli efektívne pri redukcii tlaku krvi pri rezistentnej hypertenzií
- blokátor alfa1-receptorov doxazosín bol čiastočne úspešný v tejto indikácii

Malígna hypertenzia, hypertenzná kríza:

- Veľmi vysoký krvný tlak (diastolický tlak často >130 mmHg) spojený s ischemickým orgánovým poškodením (retina, obličky, srdce, mozog)
- **Príznaky:** CNS – bolesť hlavy, zmätenosť, poruchy vedomia, encefalopatia, riziko krvácania do mozgu, hypertenzná retinopatia; KVS – plúcny edém, akútne srdcové zlyhávanie (SZ), akútny koronárny syndróm (ACS; vrátane IM), arytmie, akútna renálna insuficiencia – oligúria
- Incidencia je relatívne nízka, prežívanie sa v poslednom desaťročí zlepšilo, prognóza je i napriek tomu zlá, najmä pri poškodení obličiek
- Používajú sa perorálne liečivá a k parenterálnym sa pristupuje iba v prípade neúspešnej predchádzajúcej liečby a život ohrozujúcich stavov (napr. v prípade porúch vedomia)
- **Ciel terapie:** postupne v priebehu hodín znižovať krvný tlak (v prvých 24 hodinách stačí na 160/100 mmHg) – náhly pokles by zhoršoval ischemické symptómy a poškodenie (prejavilo by sa to napr. arytmiami, kŕčmi a slepotou)
- **Terapia** je ovplyvnená aj sprievodnými príznakmi, ale celkovo sa volí z uvedených liečív:
 - **kaptopril** – ako prvá pomoc v ambulancii
 - **nitráty** (nitroglycerín, izosorbiddinitrát, nitroprusid sodný)
 - **urapidil betablokátory** (labetalol, esmolol, metoprolol)
 - **ACEi** (enalapril)
 - **blokátor kalciových kanálov** (nimodipín, nikardipín)
 - **fentolamín** (pri feochromocytóme)
 - **furosemid** – podporná liečba pri edémoch a renálnej insuficiencii

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Liečivá, ktoré rôznym mechanizmom znižujú patologicky zvýšený krvný tlak.

Podľa MÚ:

1. diuretiká:

- a) **tiazidové** (hydrochlortiazid)
- b) **diuretiká Henleho slučky** (furosemid)
- c) **kálium šetriace** (kanreonát draselný);

2. liečivá s vplyvom na sympatikus (α_2 -stimulácia alebo β_1 -blokáda):

- a) **centrálny pôsobiace sympatoplegiká** (metyldopa, klonidín, guanfacín)
- b) **ganglioplegiká** (trimefan)
- c) **nepriame sympatholytiká** (guanetidín, rezerpín)
- d) **sympatolytiká (beta)** - propranolol, metoprolol, nadolol, karteolol, atenolol, pindolol, acebutolol, penbutolol, labetalol; **alfa aj beta** - prazosín, terazosín, fentolamín, fenoxybenzamín, urapidil)

3. vazodilatátory:

- a) **perorálne** (hydralazín, minoxidil)
- b) **parenterálne pri hypertenzívnych krízach** (diazoxid, nitroprusid sodný)
- c) **blokátor Ca kanálov** (verapamil, nefedipín, nikardipín, diltiazém, felodopín, amlodipín, isradipín, nomidipín)

4. modulátory RAAS:

- a) **inhibítory Ang II** (saralazín)
- b) **kompetitívne inhibítory Ang II na jeho receptoroch** (sartany)
- c) **inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu - IACE** (kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, fozinopril)

1. Prírodné liečivá

- a. extrakty imela (Viscum album), alkaloidy námeľa (Secale cornutum) = **dihydroergokristín**
- b. alkaloidy Rauwolfie = rezerpín

2. Deriváty imidazolínu a guanidínu = agonisty imidazolínových receptorov

VŠÚ

- podmienka je o-substitúcia aromatického jadra elektronegatívnym substituentom (Cl, Br - zabrzdenie voľnej rotácie)
- prítomnosť arom. jadra nie je nutná pre zachovanie aktivity – možnosť zámeny za imidazolínu za iný izostérický heterocyklus (rilmenidín)
- možnosť obmeny aj aromatickej časti molekuly (tiamendin, rilmenidín)

MÚ: stimulácia I_1 - imidazolínových receptorov, antihypertenzívne pôsobenie je dané redukciou vylučovania NA (stimulácia α_2 receptorov); znižujú aktivitu plazmatického renínu a tým aj tvorbu Ang II

- a. **Deriváty imidazolínu** = **klonidín, rilmenidín** (RILMEX, TENAXUM), **moxonidín** (MOXONIDIN, MOXOSTAD, CYNT)

- b. **Otvorené analógy klonidínu** = **guanfacín**

3. Fenyletylamíny = metyldopa (DOPEGYT; met. DOPA-dekarboxylázou na α -metyldopamín, ale aj COMT)

4. Arylaminoetanoly a aryloxyaminopropanoly

- a. **Arylaminoetanoly** = **labetolol** (požíva sa racemát, R,R-izomér dilevanol je hepatotoxický; je však nereg.), **sotalol** (SOTALEX – mimoriadny dovoz), **nebivolol** (NEBILET, TEVANEK; používa sa ako zmes dvoch enantimérov – D- je účinnejší, L- účinok zosilňuje),

- b. **Aryloxyaminopropanoly**

VŠÚ

- v praxi sa zväčša používajú racemáty, aktivita viazaná na L-izoméry
- nutný je 3-aminopropanolový reťazec
- blokácia 2° -OH éterovou väzbou ruší aktivitu (pevná väzba), esterová väzba nemení účinok
- estery na postrannom reťazci - ultrakrátko pôsobiace (esmolol, landiolol)
- fenyleterová väzba nie je nutná, môže byť nahradená esterovou, karbamátovou, ketoxínovou
- bázický dusík musí byť 2°, výhodná substitúcia izopropylom, tercbutylylom, arylalkylom
- kvarterizácia N posúva účinok k antimikróbnemu
- aktivitu určuje priestorové usporiadanie na chirálnom centre - účinné sú S-enantioméry

- aromatická časť môže byť bi/tricyklický aromát, heterocyklus alebo cykloalkyl
- u fenoxyderivátov zvyšuje aktivitu substitúcia alkylmi alebo polárnymi substituentmi v o- a p-polohe, najvýhodnejšia je m- substitúcia, ale rastie aj toxicita
- **Neselektívne = propranolol (HEMANGIOL), metipranolol, pindolol, bopindolol, penbutolol, nadolol**
- **Kardioselektívne β-blokátory**
bez ISA = atenolol (ATENOBENE), bisoprolol (CONCOR, RIVOCOR, BISOCARD, LODOZ), betaxolol (BETAC, LOKREN), metoprolol (BETALOC, CORVITOL, EGILOK)
s ISA = celiprolol (CELIPIROLOL), acebutolol (už nereg.)
- **Betalytiká (oftalmologická) = betaxolol (BETALMIC), timolol (TIMOLOL, COMBIGAN, COSOPT), levobunolol (nereg.)**

5. Azosíny a iné heterocyklické antihypertenzíva

- a. Deriváty chinazolínu = doxazosín (KAMIREN, MAGUROL), prazosín, terazosín (KORNAM, HYTRIN), alfuzosín (ALFUZOSIN)
- VŠÚ

- potrebný 4-aminopyrimidínový fragment adenínového vazodilatačného účinného cAMP s dimetoxyfenylovým fragmentom papaverínu, ktorý ako IPDE brzdí odbúravanie cAMP
- možné zavedenie tretieho metoxylu do polohy 8
- možná modifikácia druhého N v piperazíne
- piperazín v polohe 2 môže byť otvorený (alfuzosín) alebo rozšírený (bunazosín)
- dôležitý je krátky alkyl na N, s rastom ↓ aktivita
- dusík v polohe 1 esenciálne dôležitý pre aktivitu - viazanie na serín receptora, nemožná substitúcia ani izostéria

- b. Hypotenzíva iných heterocyklov = urapidil (EBRANTIL, URAPIDIL, TACHYBEN; met. na hlavný metabolit 4-hydroxyurapidil), ambrisentan (VOLIBRIS), bosentan (BOSENTAN, TRACLEER)

6. Antagonisty Ca²⁺

- a. Fenylalkylamíny = prenylamín, cinarizín (CINARIZIN, ARLEVERT, STUGERON), flunarizín (nereg.), verapamil (ISOPTIN, TARKA;)
MÚ: intracelulárne inhibítory Ca²⁺ (antagonisty Ca a kalmodulínu)
- b. Dibenzodiazepíny = diltiazém (DIACORDIN)
- c. Dihydropyridíny = nifedipín (CORDIPIN), nimodipín (NEMOTAN), nitredipín (NITRESAN, LUSOPRESS), amlodipín (AMLODIPIN, ACCEL, CO-AMLESA, LIPERTANCE, PRESTANCE, TRIPLIXAM), felodipín (FELODIPIN, PLENDIL), lacidipín (LACIPIL)
- VŠÚ

- podmienkou je na N nesubstituovaný 4-fenyl-1,4-dihydropyridínový skelet, kt. je substituovaný nasledovne:
 - na C2 a C6 aspoň jedným metylom (1 substituovaný alebo nahradený CN, NH₂)
 - na C3 a C5 rôzne esterifikované karboxyly (rovnaká alebo rôzna substitúcia – metanolom, etanolom, izopropanolom)
 - na fenyle v polohe 4 substitúcia elektronegatívnym substituentom (Cl, NO₂) v polohách 2 a 3 alebo na týchto uhlíkoch uzatvárajú dusíkaté alebo kyslíkaté heterocykly

7. Diuretičky

- a. Klasické = furosemid (FURON), chlórtalidón (AMICLOTON), hydrochlorotiazid (HYDROCHLOROTHIAZID)
- b. Kálium šetriace = amilorid (AMICLOTON, MODURETIC; met. na amid kyseliny, 50% nezmenený), spironolaktón (VEROSPIRON, MEDOSPIR), eplerenón (EPLERENON, INSPIRA)

8. Modulátory RAAS

- a. Inhibítory ACE = enalapril (ENAP; hydrolyzou sa mení na vlastné účinné agens), fozinopril (MONOZIDE, MONOPRIL), ramipril (EGIRAMLON, TRITACE), trandolapril (GOPTEN, TARKA), perindopril (PERINDOCOMBI, CO-AMLESSA, CO-PRENESSA, LIPERTANCE, TRIPLIXAM, AMLESSA, PRESTANCE, VIDONORM, PRESTARIUM), kaptopril (TENSIOMIN), lisinopril (DAPRIL, DIROTON), chinapril (ACCUPRO, STADAPRESS), imidapril (TANATRIL), zofenopril (ZOFARIL)

VŠÚ

- nutný je substituovaný pyrolidín (prolín) a kyslá skupina na lipofilnom postrannom reťazci alkánovej kyseliny (SH, COOH)
- Pro nie je podmienka účinku; aktivitu zvyšuje nakondenzovanie kruhu na C4 a C5 (aromát - pentopril, cykloalkán – ramipril, perindopril)
- pri bicyklických možno pyrolidínový kruh rozšíriť – piperidín (chinapril)
- Pro zväčša substituovaný alanínom, na ktorého N je na zvýšenie lipofility naviazaný na α C etylester kyseliny 4-fenylbutánovej (enalapril, ramipril)
- pri súčasnej obmene Pro aktivitu neruší ani uzatvorenie Ala mostíka do kruhu
- lisinopril je lizínový derivát enalaprilu
- štruktúrou vybočuje fozinopril, ktorého kyslá funkčná skupina je tvorená fosfonylovým zoskupením

b. **Antagonisty Ang II = valsartan** (VALSACOR, VALZAP, WAMLOX; 80% nezmenený), **losartan** (LORISTA, LOZAP), **irbesartan** (IRBESARTAN), **telmisartan** (TELMISARTAN, TEZEO), **eprosartan** (NAVITEN), olmesartan (FOLGAN, TENZAR)

VŠÚ

- prvé boli peptidové analógy Ang (sralazín)
- nepeptidové = deriváty kyseliny 1-benzylidmidazol-5-yloctovej
- na C5 možno nahradíť karboxymetyl za alkoxykarbonyl alebo hydroxymetyl
- výhodná substitúcia benzylu v p-polohe fenylom s kyslou skupinou v o-polohe, okrem karboxylu to môže byť lipofilitu zvyšujúci tetrazol, ktorého kyslosť je postačujúca na tvorbu solí
- imidazol môže byť modifikovaný, pokiaľ sa zachová lipofilita – môže byť lipofilne substituovaný, alebo nahradený dusíkatým heterocyklom
- modifikovaný môže byť aj bifenylový fragment

c. **Antireniká (kirény) = aliskirén** (RASILEZ)

9. **Priame antihypertenzíva = minoxidil** (NEOCAPIL, MINORGA – topicky na stimuláciu rastu vlasov), **dihydralazín, nitroprusid sodný** (pri hypertenzných krízach)

Prirodné liečivá používané pri ochoreniach žil (rhizoma, cortex, fructus recens, herba, aetheroleum); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Súvisiace mechanizmy **venotonického/venoprotektívneho** účinku sú popísané pre:

1. flavonoidy

- venoprotektívny účinok – antiflogistický účinok -> inhibícia vzniku reaktívnych foriem kyslíka
- aktivácia CFTR -> aktivovaná kaskáda => zlepšená funkcia endotelu ciev

2. triesloviny = výsledok antiflogistického a antioxidačného pôsobenia

3. kumaríny

- antiedémový + antioxidačný účinok = inhibícia aktivácie NF-kappaB, inhibícia 5-LOX, COX-1, inhibícia, produkcie TNF-alfa a NO
- antioxidačný účinok

4. ginkolidy

- venoprotektívny účinok
 - ginkolidy A,B: inhibícia iNOS -> ochrana ochrana cievnej steny pred nadbytočným NO;
 - ginkolid B: antioxidačné pôsobenie: zháša superoxidový anión
- výrazná anti-PAF aktivita -> inhibícia vzniku reaktívnych foriem kyslíka

5. steroidné sapogeníny a saponíny – spirostánové = inhibícia elastázy, blokáda aktivácie NF-kappaB, inhibícia ICAM-1

6. escín

- inhibícia hyaluronidázy
- vznik pór v plazmatickej membráne buniek hladkého svalstva -> vnik Ca²⁺ dovnútra buniek -> kontrakcie ciev (!! Pri dlhodobom pôsobení escínu negované blokádou signálnych dráh alfa-adrenergných receptorov a angiotenzínu II, čo vedie k vazokonstrikcii). V prítomnosti flavonoidov a kumarínov (Hippocastani semen), táto blokáda nebola pozorovaná.
- stimulácia 5-HT2A receptorov -> spúšťač vazokonstriktion

K výslednému terapeutickému efektu prispieva aj **antiflogistické** pôsobenie (ich mechanizmy – iné otázky):

7. flavonoidov

8. trieslovín

9. kumarínov

10. derivátov kyseliny škoricovej

11. zložiek silíc

12. triterpénových aglykónov

13. saponínov

1. *Rusci rhizoma* = podzemok listnatca

Ruscus aculeatus = listnatec tŕníty

Liliaceae

TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na zmiernenie svrbenia a pocitu pálenia pri hemoroidoch

Obsahové látky

- **steroidné saponíny:** monodezmozidové furostánové glykozidy odvodené od neoruskugenínu (ruscín, deglukoruscín)
bidezmozidové furostánové glykozidy odvodené od ruskogenínu (ruskozid, aculeozid)
- steroly a ich glykozidy
- nasýtené alifatické C22-C26 kyseliny

2. *Hippocastani cortex* = kôra pagaštana

Aesculus hippocastanum = pagaštan konský

Sapindaceae

TU: na zmiernenie príznakov ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na zmiernenie svrbenia a pocitu pálenia pri hemoroidoch.

Obsahové látky

- **kumaríny:** eskuletín, fraxetín, skopoletín + glykozidy: eskulín, fraxín, skopolín
- **triesloviny:** katechíny
- **flavonoidy**
- **stopy escínu**

3. *Myrtilli fructus recens* = čerstvý plod čučoriedky [čerstvý/zmrazený]

Vaccinium myrtillus = brusnica čučoriedková

Vacciniaceae

TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; pri symptomatickej liečbe lámavosti vlásočníc

Obsahové látky

- **antokyaníny:** glukozidy, galaktozidy, arabinozidy delfinidínu, kyanidínu, petunidínu, malvidínu = zodpovedné za farbu
- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, izoramnetínu, myrycetínu, kempferolu
- **triesloviny:** dimérne proantokyaníny
- deriváty kyseliny škoricovej: kys. chlorogénová, kys. neochlorogénová
- pektín
- vitamín C

4. *Rosmarini aetheroleum* = silica rozmarínu

Rosmarinus officinalis = rozmarín lekársky

Lamiaceae

TU: pri dyspepsii a slabých žalúdkovo-črevných ťažkostiah; **externe:** pri menších poruchách periférneho krvného obehu; externe: na zmiernenie slabších bolestí svalov a kĺbov

Obsahové látky:

- a) španielsky typ: α -pinén; cineol; gáfor; kamfén; β -pinén; limonén; β -myrcén; borneol; ...
 - b) marocko-tuniský typ: cineol; gáfor; α -pinén; β -pinén; kamfén; borneol; limonén; α -terpineol; ...
- Kl:** Prekážky v žľčovodoch, cholangitída, choroby pečene, žlčníkové kamene a iné ochorenia žľčníka, ktoré vyžadujú dohľad lekára

5. *Meliloti herba* = vňať komonice

Melilotus officinalis = komonica lekárska

Fabaceae

TU: na ošetrovanie modrín; **na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu;** na ošetrovanie pokožky po poštípaní hmyzom; na ošetrovanie vyvrnutých kĺbov

Obsahové látky

- **kumaríny:** kumarín, skopoletín, umbeliferón, melilotín
- glukoester kys. o-kumarovej: melilotozid (prekurzor kumarínu)
- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu
- **triterpénové saponíny:** melilotozid A,B,C (od kyseliny oleánolovej)

12. Liečivá ovplyvňujúce RAAS

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

RAAS je neuroendokrinným systémom a jeho fyziologickou funkciou je regulácia objemu tekutin a tlaku krvi prostredníctvom účinkov viacerých látok, ktoré sa tvoria aktivačnou kaskádou v tomto systéme.

Najdôležitejšou látkou, ktorá sa tvoria kaskádou reakcií, je angiotenzín II, ktorý pôsobením na cieľové receptory sprostredkuje fyziologickú úlohu RAAS.

Syntéza renínu bunkami juxtaglomerulárneho aparátu, v modifikovaných hladkosvalových bunkách aferentných glomerulárnych arteriol, predchádza aktivácii angiotenzínu II. **Renín** sa uvoľňuje pri poklese krvného tlaku a zníženom prietoku krvi, pri znížení koncentrácie sodíka alebo po stimulácii β_1 -adrenergických receptorov. **Renín** je enzym proteáza, ktorý hydrolyticky štiepi alfa₂-globulín **angiotenzinogén**. Renín spolu s prekurzorom **prorenínom** majú mitogénne účinky a vyvolávajú hypertrofiu a proliferáciu cievnej steny a myokardu. **Angiotenzinogén** vzniká v pečeni a účinkom renínu sa premieňa na inaktívny **dekapéptid angiotenzín I**. Angiotenzín I je transformovaný pôsobením **angiotenzín konvertujúceho enzymu (ACE)** na **oktapeptid angiotenzín II**, ktorý sa odštiepením ďalšej aminokyseliny mení na angiotenzín III. ACE odštepuje dve aminokyseliny z COOH konca, a preto patrí medzi **dipeptydylkarboxypeptidázy**. ACE má najvyššiu aktivitu v endoteli plúcnych ciev. Premena angiotenzínu I na angiotenzín II sa uskutočňuje v väčšej časti pri prechode krvi plúcami. Je potrebné zdôrazniť, že ACE je identicky s kininázou II a zúčastňuje sa aj na **degradácii bradykinínu**. Cirkulujúci angiotenzín II pôsobí vazokonstrikčne a týmto spôsobom zvyšuje periférny cievny odpór a znižuje oddajnosť veľkých ciev. **Angiotenzín II** je približne 40krát účinnejší v zvyšovaní krvného tlaku ako noradrenalín. Nepriamo aktívuje sympatikový nervový systém a stimuluje sekréciu aldosterónu. Týmto spôsobom sa v organizme následne zadržiava sodík a zvyšuje sa objem cirkulujúcich tekutín. Angiotenzín II má priamy pozitívny inotropný účinok na srdce, fyziologický význam tohto účinku nie je zatiaľ definovaný.

RAAS nie je len endokrinným systémom, ale pretože sa angiotenzín II tvorí aj lokálne v rôznych tkanivach, parakrinným a autokrinným. Cirkulujúci angiotenzín II vyvoláva akútne hemodynamické zmeny a tkanivový angiotenzín II pôsobí dlhodobo. Dlhodobé účinky angiotenzínu II sú zodpovedné za proliferáciu intímy ciev a hypertrofiu myocytov. Premena angiotenzinogénu sa neuskutočňuje len klasickou cestou, ale angiotenzín I a II čiastočne vzniká aj nešpecifickými proteázami.

RAAS je vo fyziologických podmienkach v rovnováhe s

kinínovým systémom, ktorého hlavným

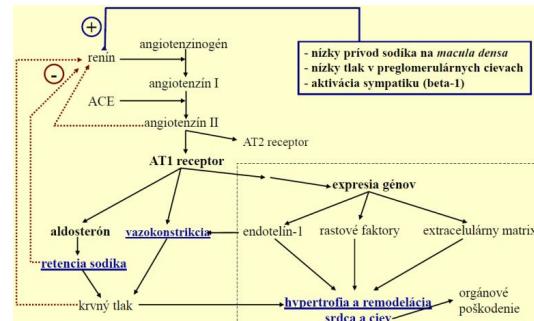
predstaviteľom je **bradykinín** a so skupinou

nátrieretických peptidov. Bradykinín je odbúravaný

ACE, ktorý sa v súvislosti s kinínovým systémom nazýva

kinináza II. **Bradykinín** vyvoláva nepriamo vazodilatáciu

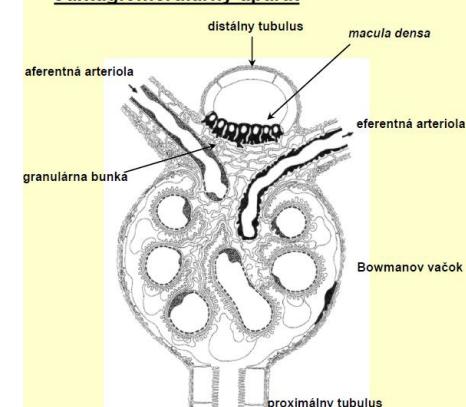
zvýšením hladiny NO a prostacyklínu PGI2 a na druhej strane prispieva ku vzniku **kašla a angioedému**.



Juxtaglomerulárny aparát

- lokalizovaný v mieste kontaktu distálneho tubulu, aferentnej, eferentnej arterioly a glomerulu
- zúčastňuje sa zásadným spôsobom na regulácii funkcie obličiek a kardiovaskulárneho systému
- špecializované bunky macula densa v distálnom tubule sú senzorom koncentrácie Na⁺ v distálnom tubule:
 - ak je Na⁺ v distálnom tubule málo:
 - zvýší sa tvorba NO a prostaglandínov v macula densa (bunky exprimujú nNOS a COX-2),
 - tieto látky zvýšia hladinu cGMP a cAMP v granulárnych bunkách aferentnej arterioly, ktoré sa dilatujú a z ktorých sa vyplaví do krvi renín,
 - aktivuje sa RAAS, Ang II kontrahuje eferentné arterioly (ktoré sú obzvlášť citlivé voči vazokonstrikčnému účinku Ang II), zvýši sa glomerulárna filtrácia a zvýši sa prívod sodíka do macula densa

Juxtaglomerulárny aparát



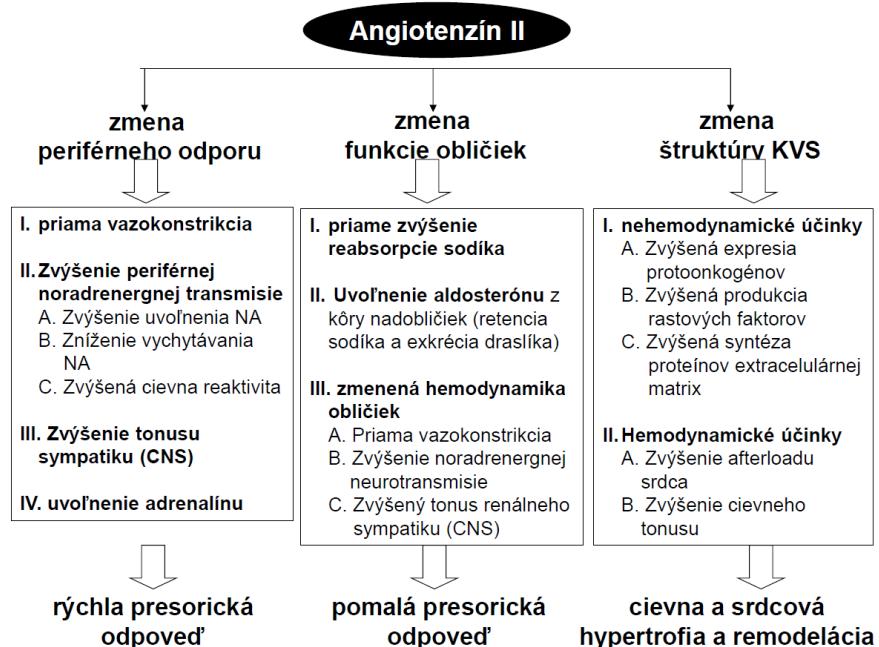
- ak je Na^+ v distálnom tubule veľa (napríklad pri glomerulárnej hyperfiltrácii), aktivuje sa tubuloglomerulárna spätná väzba („tubuloglomerular feedback“):
 - cez $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ kontransportér sa do buniek macula densa dostane Na^+ ,
 - keďže tieto bunky majú málo bazolaterálnej Na^+/K^+ -ATPázy, zvýši sa osmolarita buniek, dostáva sa do nich voda a bunky napuchnú,
 - aktivuje sa mechanickým napäťím aktivovaný neselektívny aniónový kanál a z bunky unikne ATP, ktorý sa mení na adenozín,
 - adenozín kontrahuje cez A1 receptory aferentnú arteriolu a mierne dilatuje eferentnú arteriolu (A2) a tým sa zníži glomerulárna filtrácia,
 - súčasne sa zníži aktívita nNOS a následne aj sekrécia renínu, čím sa podporí vyplavenie sodíka

Angiotenzín II vyvoláva farmakodynamické účinky po väzbe na **angiotenzínové receptory typu 1 (AT1)** a **2 (AT2)**. Oba typy receptorov majú rovnakú afinitu pre angiotenzin II, ale sú funkčne odlišné. Väčšina účinkov angiotenzinu II je sprostredkovaná AT2-receptormi.

Stimulácia AT1-receptorov = aktivácia PLC \rightarrow DAG + IP3 \rightarrow Ca^{2+} \rightarrow Ca^{2+} a DAG aktivujú PKC

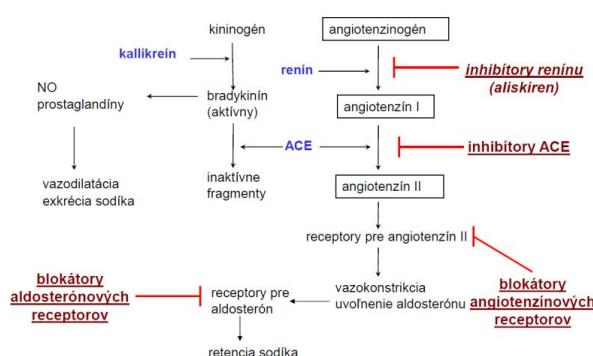
a kalciumkalmodulinovú kinázu \rightarrow fosforylácia proteínov \rightarrow bunkové účinky Ang II (obrázok nižšie)

Stimulácia AT2-receptorov = antiproliferatívne účinky, urýchlenie apoptózy



Miesta zásahu liečív v RAAS

Úroveň	Skupina liečív
renín	inhibítory renínu, β -blokátori
Ang II, bradykinín	inhibítory ACE
Ang II	antagonisti Ang II
aldosterón	antagonisti aldosterónu



1. inhibitory renínu

• aliskirén

- perorálne účinný liek neopeptidovej štruktúry
- má dlhý biologický polčas, dávkovanie raz denne

MÚ: väzbou na aktívne miesto renínu inhibuje prvý krok v tvorbe Ang II - tvorbu angiotenzínu I (a tým aj II), taktiež zabraňuje účinkom renínu a prorenínu na receptorových miestach

- znižuje krvný tlak; hladina renínu v krvi stúpa, renín je však inhibovaný
- zbraňuje vývoju hypertrofie myokardu a pri diabetickej nefropatii vytvára proteinúriu

Indikácia: liečba esenciálnej hypertenze (aj v kombinácii, nie však s ACEI a ARB u pacientov s DM alebo s poruchou funkcie obličiek!)

NÚ: hypotenzia, hyperkalémia, angioedém; hnačka, menej často exantém

Interakcie: inhibuje P-glykoproteín; kombinácia s inhibitormi P-glykoproteínu (cyklosporín, verapamil) - zvýšenie hladín aliskirenu (5x nárast AUC) – **kontraindikácia;** induktory P-glykoproteínu (Hypericum perforatum, rifampicín) môžu znižovať hladinu a účinnosť aliskirenu

2. β-blokátory

- β_1 receptor sa nachádza na srdci a obličkách
- **srdce** = negatívne ino-/dromo-/chrono-/batotropný efekt
- **obličky** = ↓ sekrecie renínu
- selektívne β_1 – **atenolol, bisoprolol, metoprolol**
- selektívne β_1 s ďalším účinkom – **nebivolol** – tvorba NO
- neselektívne β_1 a β_2 – **propranolol, pindolol, timolol**
- neselektívne β_1 a β_2 s ďalším účinkom – **karvedilol** – blok. Ca^{2+}

3. inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzymu = ACEI

MÚ: kompetitívne inhibujú ACE väzbou na zinok aktívneho centra enzymu a tým spôsobujú zníženie hladiny Ang II a zvyšujú hladinu bradykinínu; jednotlivé ACEI sa líšia stupňom väzby na ACE a farmakokinetickými vlastnosťami; eliminujú sa pečeňou a obličkami

Rozdelenie podľa funkčnej skupiny, ktorou viažu Zn:

a) sulfhydrylové

- **kaptopril** = nemá prodrug; na Zn sa viaže najsilnejšie, ale vytvára disulfidové mostíky, čo znižuje jeho účinok; má krátky biologický polčas
- **zofenopril**

b) karboxylové = sú najúčinnejšie

- **enarapril, perindopril, ramipril, spirapril, trandolapril, chinapril** = pretože ako diacidické formy sa zle absorbujú, podávajú sa ako prodrug, ktoré sa hydrolyticky štiepia v pečení na účinné diacydy; pôsobia dlhodobejšie
- **lisinopril** = nemá prodrug, má takmer nulovú väzbu na plazmatické proteíny

c) fosfinylové

- **fasinopril** = najvyššia väzba na plazmatické proteíny – 95%

Rozdelenie podľa lipofility – ovplyvňuje penetráciu liečiv do buniek a stupeň inhibície ACE:

lizinopril, kaptopril, enalapril (najmenej lipofilné) < **rindopril** < **ramipril** < **chinapril** < **fasinopril**, **trandolapril** (najlipofilnejšie)

Účinky:

- **cievny:** ↓ periférnej cievnej rezistencie, ↓ hladiny aldosterónu, ↑ vylučovanie sodíka hladina Na a tým pádom sa ↑ hladina K = hyperkalémia), ↓ venózny tlak, ↓ edémy, regresia štrukturálnych cievnych zmien, spomalenie rozvoja aterosklerózy
- **srdce:** ↓ sympatikovej aktivity → zlepšenie práce srdca, ↓ frekvencia srdca, ↓ minutový objem srdca, nevyvolávajú reflexnú tachykardiu, remodalácia srdca - regresia hypertrofie srdca, antidyrytmické účinky
- **obličky:** ↓ proteinúrie, stabilizujú obličkové funkcie, ↓ rezistencie v eferentných glomerulárnych cievach, ↓ kapilárny tlak v glomeruloch, ↑ vylučovanie sodíka (NÚ: ↓ sa hladina Na a tým pádom sa ↑ hladina K = hyperkalémia)
- ↑ **bradykinínu** = liečivá tak prispievajú k úprave endotelovej dysfunkcie, antihypertenzívnemu účinku, zabraňujú hypertrofii myokardu a majú antiproliferatívne účinky

NÚ: závažné = hypotenzia, angioneurotický edém (angioedém = opuch jazyka, pier, nosa, úst, hrdla, larynxu - zriedkavý ale život ohrozujúci), neutropénia, proteinúria, poruchy renálnych funkcií, embryonálna toxicita (KI tehotným); menej závažné: kašeľ (\uparrow bradykinín), poruchy vnímania chuti, raš (kožná toxicita), lieková horúčka, gastrintestinálne poruchy; **metabolické:** hyperkalémia

Klinické použitie ACEI:

- **hypertenzia** = všetky (aj kombo s BVK alebo diuretikami)
- **srdcové zlyhávanie** = liek prvej voľby, pomaly ich asi nahradia β -blokátory; väčšina z nich
- **stavy po IM** = znižujú mortalitu; niektoré z ACEI
- **prevencia IM** = **ramipril** má ako jediný túto indikáciu
- **stabilná forma ICHS** = **perindopril**
- **obličkové ochorenia** = majú renoprotektívne účinky; **lizinopril** pri renálnych komplikáciach DM, **ramipril** pri nefropatii

4. antagonisty angiotenzínu II

MÚ: selektívne blokujú prístup angiotenzínu II k AT1 receptorom

Rozdiel oproti ACE inhibítorm:

- blokujú účinky angiotenzínu II bez ohľadu na to, ako vzniká
- zvyšujú plazmatickú hladinu angiotenzínu II
- neobmedzujú účinok Ang II na AT2 receptory (antiproliferatívny účinok, urýchlenie apoptózy)
- neovplyvňujú hladinu bradykinínu
- nespôsobujú dráždivý kašeľ a angioedém ako ACE inhibítory

Rozdelenie:

a) peptidové analógy Ang II = už sa nepoužívajú

- **salazarín** = oktapeptid; mal veľa nevýhod: len intravenózne, krátke biologický polčas, neselektívny kompetitívny dualista (súčasne blokoval AT1 aj AT2, účinok závisel od bazálnej hladiny Ang II)

b) sartany = nepeptidové, imidazolové, bifenylová štruktúra umožňuje perorálne podanie

- **losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan, eprosartan**
 - liposolubilné, podávané perorálne, vysoký first pass efect
 - vysoká väzba na plazmatické bielkoviny (najnižšiu má **irbesartan**)
 - výhodný biologický polčas – 1 x denne; najdlhší ho má **telmisartan**
 - **kandesartan** = ako prodrug (kandesartan cilexetil) – rýchla hydrolýza počas absorpcie
 - vyučujú sa ako glukuronáty žľcou alebo obličkami (**telmisartan** len žľcou v nezmenej forme)
 - **losartan** sa oxiduje na aktívny metabolit s dlhším biologickým polčasom

Účinky (podobné ako u ACEI, ale neovplyvňujú hladinu bradykinínu)

- relaxácia hladkého svalstva ciev
- znižujú sekréciu aldosterónu
- znižujú uvoľňovanie katecholamínov a znižujú sympatikovú aktivitu
- znižujú hypertrofiu myokardu a ciev

NÚ: teratogénny potenciál, hypotenzia, hyperkalémia

Klinické použitie: vhodné pre pacientov, ktorí kašlú po ACEI;

- **hypertenzia** = všetky (aj kombo s BVK alebo diuretikami)
- **srdcové zlyhanie** = väčšina
- **infarkt myokardu** = **valsartan**
- liečba ochorení obličiek (ak hypertenzia a DM II typu) = **losartan, irbesartan**
- kardiovaskulárna prevencia = **telmisartan**

5. antagonisty aldosterónu

Aldosterón je hormón, chemicky patriaci medzi steroidy

- je to **mineralokortikoid**, tvorí sa v kôre nadobličiek
- v plazme je transportovaný voľný (neviaže sa na bielkoviny plazmy)
- 75% aldosterónu sa inaktivuje v pečeni, 10% je konjugovaných s kys. glukurónovou a vylúčených obličkami do moču
- reguluje hladinu sodíka a draslíka v ľudskom organizme - podnecuje zadržiavanie sodíka a zvyšuje vyučovanie draslíka - ovplyvňuje tak vlastnosti mimobunkovej tekutiny
- vyvoláva aj hypertrofiu a fibrózu myokardu, endotelovú dysfunkciu, depléciu kália a mgnézia, zvyšuje koaguláciu krvi, aktivuje sympatikus, podporuje vznik dysrhythmií

- **spironolaktón, eplerenón**

MÚ: antagonizácia aldosterónových receptorov, inhibícia účinkov aldosterónu: ↓cievneho objemu a preloadu, zabraňujú retencií moču

NÚ: spironolaktón – gynekomastia; hyperkalémia

Použitie: spironolaktón = hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu;

eplerenón = liečba srdcového zlyhávania

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Pozri otázku 11.

Prírodné liečivá používané na zosilnenie vylučovania moču (herba [cum kalii aut silicio], folium [cum kalii aut silicio]); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Zvýšenú diurézu spôsobujú:

1. flavonoidy = antihypertenzný a diureticý (draslík šetriaci) účinok

- modulácia RAAS
- inhibícia ACE
- zníženie účinku aldosterónu -> znížená expresia sodíkového kanála alfaENaC v epiteli
- ? zníženie dostupnosti bradykinínu na B2 receptoroch (vazodilatácia)
- inhibícia obličkovej Na⁺/K⁺-ATP-ázy (priamo/cez zvýšenú produkciu NO)
- polymethoxyloane deriváty – antagonizmus na adenozínových A1 receptoroch

2. proantokyanidíny

- oligomerne proantokyanidíny, antokyaníny
 - aktivácia eNOS
 - inhibícia ACE (vznik komplexu so Zn v aktívnom centre enzymu)
 - antagonizmus na mineralokortikoidnom receptore
- dimérne epigalokatechíny
 - inhibícia renínu

3. silice

- antagonizmus na adenozínových A₁ receptoroch
- inhibícia Na⁺/K⁺-ATP-ázy

4. triterpenové a steroidné saponíny

- inhibícia Na⁺/K⁺-ATP-ázy v obličkách
- inhibícia účinku aldosterónu -> zníženie expresie sodíkového kanála alfaENaC v epiteli obličiek

5. xantínové deriváty

- natriureticý, diureticý účinok – kofein, teofylín
- inhibícia adenozínových A₁ receptorov

6. leiocarpozid

7. osmoticky aktívny manitol

Diureticky pôsobí aj:

8. zvýšený príjem katiónov draslíka

9. pravdepodobne aj kremičitany

1. Equiseti herba = vŕňať prasličky [vo fáze sporofytu]

Equisetum arvense = praslička roľná

Equisetaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **flavonoidy** – glykozidy kvercetínu, kempferolu a ich malonylestery; equisetonín = zmes flavonoidov a sacharidov
- **kremičitany**
- stopy nikotínu, styrylpýrónov, der. kys. škoricovej, sterolov

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

2. *Orthosiphonis folium* = list ortosifónu

Orthosiphon stamineus = ortosifón klasnatý

Lamiaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **flavonoidy:** sinensetín, eupatorín, salvigenín
- deriváty kyseliny škoricovej: kys. kávová, rozmarínová, cichoriová
- diterpény: ortosifoly A-Z, ortosifóny, sifonoly A-E (pimaránový typ), staminoly a staminolaktóny (staminánový typ)
- treterpény: kys. ursolová, kys. oleánolová, kys. betulínová
- **draslík – 3%**

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

3. *Taraxaci folium* = list púpavy

Taraxacum officinale = púpava lekárska

Asteraceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, luteolínu
- der. kys. škoricovej: kys. monokávojvlnná, kys. dikávojvlnná, kys. chlorogénová
- **draslík:** do 4,7%

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

4. *Urticae folium* = list príhľavy

Urtica dioica = príhľava dvojdómá

Urtica urens = príhľava malá

Urticaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; na zmiernenie slabších bolestí kíbov

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu, izoramnetínu
- der. kyseliny škoricovej: kys. chlorogénová, neochlorogénová, kávojjablčná (len dioica)
- amíny: histamín, cholín, acetylcholín, serotonin
- alif. kyseliny: mrvacia, citrónová, jablčná, šťaveľová, jantárová
- **triterpény,** steroly, kumaríny
- **draslík**

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

5. *Urticae herba* = vňať príhľavy

Urtica dioica = príhľava dvojdómá

Urtica urens = príhľava malá

Urticaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; na ošetrenie mastnej pleti (seborrhoea); na zmiernenie slabších bolestí kíbov

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu, izoramnetínu
- der. kys. škoricovej: kys. chlorogénová, neochlorogénová, kávojjablčná (len dioica)
- amíny: histamín, cholín, acetylcholín, serotonin
- alifatické kyseliny: mrvacia, citrónová, jablčná, šťaveľová, jantárová
- **triterpény,** steroly, kumaríny
- **draslík**

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

V tejto otázke síce nie je uvedený *fructus sine semine*, ale podľa skúšky z gnózy 2. to v tejto otázke bolo.

6. *Phaseoli fructus sine semine* = plod fazule bez semien

Phaseolus vulgaris = fazuľa záhradná

Fabaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- nestrávitelné oligosacharidy
- polysacharidy: škrob, voderozpustné a vodenerrozpustné vlákniny
- deriváty kyseliny škoricovej
- **stopy flavonoidov**
- termolabilné lektíny (fytohemaglutinín)
- **kremičitany**

13. Antihyperlipidemiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Dyslipidémie (hyperlipoproteinémie, hyperlipidémie) = ide o metabolické poruchy charakterizované zmenenými hladinami lipidov a lipoproteínov, vrátane cholesterolu. Spravidla je geneticky determinovaná a ak nastáva genetická porucha na úrovni LDL-receptora, je táto porucha lokalizovaná na krátkom ramienu 19. chromozómu (výskyt 1:500 – vedú k heterozygotnej formy familiárnej hypercholesterolémie; incidencia homozygotnej formy je 1:milión).

Hyperlipidémie výrazne zvyšujú kardiovaskulárne riziko, najmä kvôli zrýchleniu aterosklerózy. Niektoré sú spojené s rizikom pankreatitídy.

1. Primárne dyslipidémie:

- Genetické, mutácie jedného alebo viacerých génov
- Spôsobujú nadmernú produkciu alebo poruchu degradácie TG a LDL cholesterolu ALEBO zníženú produkciu alebo nadmernú degradáciu HDL cholesterolu

2. Sekundárne dyslipidémie:

- Rozličný rozsah a nálezy
- Najčastejšie príčiny: sedentárny životný štýl, zvýšený príjem tukov a cholesterolu, diabetes mellitus, zvýšená konzumácia alkoholu, ochorenia obličiek a pečene, hypothyroidizmus, niektoré liečivá (tiazidové diuretiká, beta- blokátory, retinoidy, estrogény, glukokortikoidy ...)
- Nízke hladiny HDL: fajčenie, anabolické steroidy, nefrotický syndróm ...

Klasifikácia primárnych hyperlipidémií podľa Fredericksona

Typ	Synonymá	Problém	Nález	Liečba
I	Primárna hyperlipoproteinémia	lipoproteínová lipáza ↓	↑ chylomikróny	diéta
IIa	Familiárna hypercholesterolémia	LDL receptor ↓	↑ LDL cholesterol	statíny, ezetimib, živice, evolocumab
IIb	Kombinovaná hyperlipidémia	LDL receptor ↓ a ↑ ApoB	↑ LDL, VLDL, triacylglyceroly	statíny, fibráty, kys. nikotínová
III	Familiárna dysbetaipoproteinémia	defekt ApoE syntézy	↑ IDL	fibráty
IV	Endogénná hyperlipémia	↑ VLDL produkcia	↑ VLDL	fibráty
V	Familiárna hypertriacylglycerolémia	- VLDL, ↓ lipoproteínová lipáza	↑ VLDL a chylomikróny	kys. nikotínová, fibráty, statíny

Z praktického hľadiska možno dyslipidémie rozdeliť do 3 skupín:

A. izolované hypercholesterolémie – zvýšený iba cholesterol

B. izolované hypertriglyceridémie – zvýšené iba TG

C. zmiešané hyperlipidémie (kombinovaná dyslipoproteinémia) – zvýšené TG aj CHOL

Príznaky a znaky dyslipidémií

- sami o sebe – obyčajne žiadne
- ale môžu viesť k symptomatickým vaskulárnym ochoreniam (napr. koronárna choroba, cievne mozgové príhody, periférne artériové ochorenia, ...)
- veľmi vysoké hodnoty TG (> 11,3 mmol/l) môžu spôsobiť akútну pankreatitídu
- vysoké hodnoty LDL sa môžu prejavoviť napr. xantomami kože (najmä v záhyboch kože)

Štruktúra lipoproteínov (LP)

- guľovité / elipsoidné útvary
- jadro (hydrofóbne) / obal (hydrofilný)
- transportná forma vo vode neropustných lipidov
- jednotlivé LP sa od seba líšia podielom TAG, cholesterolu, fosfolipidov a apoproteínov
- podľa denzity sa delia na zákl. 4 skupiny (pozri tabuľku)

% zloženie LP	TAG	CH	PL	Proteíny
chylomikróny	90	5	4	1
VLDL (pre-beta LP)	60	15	15	10
LDL (beta LP)	10	42	22	26
HDL (alfa LP)	5	20	30	45

Metabolizmus lipoproteínov

- **chylomikróny (ApoB48 a ApoE na povrchu):** triglyceridy z enterocytov do tkanív exogénnou cestou (aktivitou lipoproteínej lipázy) a cholesterol do pečene (cez **ApoE receptor**)
- **VLDL (ApoB-100):** triglyceridy z pečene do tkanív a cholesterol z pečene do LDL
- **LDL (ApoB-100):** cholesterol z VLDL do tkanív a nazad do pečene (75%), tkanivách sú **LDL receptory** (potrebujú **Apo B**) ukladajú sa do cievnej steny → **aterogénny účinok (ApoB-100)**
- **HDL (ApoA1, ApoA2):** cholesterol z tkanív do pečene (**HDL receptor**) vychytávajú CH a FL uvoľnené z membrán buniek vychytávajú CH uložený v stenach ciev → **antiaterogénny účinok**

Exogénna dráha: V exogénej dráhe: cholesterol a triacylglyceroly sú absorbované z ilea a transportované ako chylomikróny lymfou a následne krvou do kapilár v svaloch a tukovom tkanive. V nich sú triacylglyceroly hydrolyzované lipoproteínovou lipázou a tkanivá prijímajú vzniknuté mastné kyseliny a glycerol. Chylomikrónové zvyšky, stále obsahujúce celý náklad esterov cholesterolu, prechádzajú do pečene, viažu sa na receptory na hepatocytoch a podliehajú endocytóze. V hepatocytoch sa uvoľnený cholesterol skladuje, je oxidovaný na žľcové kyseliny, sekretovaný nezmenený do žľče alebo môže prejsť do endogénej dráhy.

Endogénna dráha: V endogénej dráhe je cholesterol a novosyntetizované triacylglyceroly transportované z pečene ako VLDL do svalov a tukového tkaniva, kde sú triacylglyceroly hydrolyzované na mastné kyseliny a glycerol, ktoré sú tkanivami prijaté. Počas tohto procesu sa lipoproteínové VLDL časticie zmenšujú, ale zachovávanú si pôvodný náklad esterov cholesterolu a stávajú sa z nich LDL časticie. LDL poskytujú bunkám cholesterol pre včlenenie do bunkových membrán a na syntézu steroidov, ale tiež sú zdrojom cholesterolu pre aterogenézu. Hepatocyty prijímajú LDL endocytózou cez LDL receptory, ktoré rozoznávajú apoB-100 na povrchu LDL častic. Cholesterol sa môže vrátiť do plazmy z tkanív v HDL časticach (reverzný transport cholesterolu).

Cholesterol je v HDL časticach esterifikovaný dlhými mastnými kyselinami a vytvorené estery cholesterolu sú odovzdané VLDL alebo LDL časticiam prostredníctvom prenášacieho proteínu prítomného v plazme (cholesterol ester transfer protein, CETP).

Metabolizmus cholesterolu

Kľúčová úloha: pečeň

- v pečeni sa cholesterol syntetizuje z AcetylCoA: kľúčový enzym **3-hydroxy-3-metyl glutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktáza**
- cholesterol je vylúčený do čreva spolu s jeho metabolitmi - **žľcové kyseliny**
- ale sa reabsorbujú - **enterohepatálny obeh**

Zdroje cholesterolu v pečeni:

1. syntéza
2. absorbovaný, reabsorbovaný z **chylomikrónov (ApoE receptor)**,
3. z plazmy - z **LDL (LDL receptor)** a **HDL (HDL receptor)**

Možnosti zásahu:

- zniženie príjmu cholesterolu (diéta, blokáda vstrebávania: **ezetimib**)
- narušenie enterohepatálneho obehu žľcových kyselín (živice)
- blokáda syntézy cholesterolu v pečeni (**statíny**) = v pečeni sa zvýší počet LDL receptorov: ↓ LDL cholesterolu v krvi
- zvýšenie vychytávania LDL v pečeni (**inhibitóry PCSK9**)

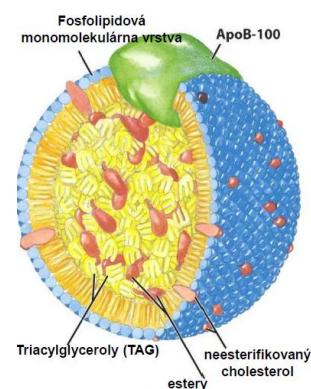
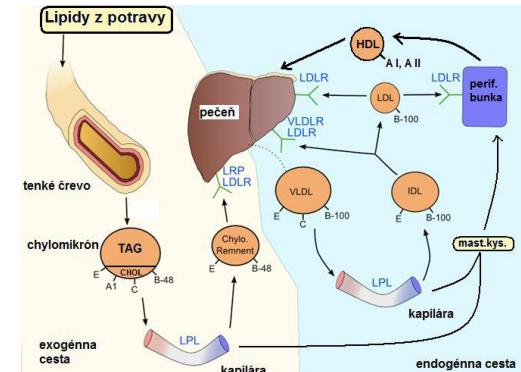
Prečo je vysoký cholesterol nebezpečný?

Celkový CH > 5,2 mmol/l

LDL („zlý“) CH > 3,3 mmol/l

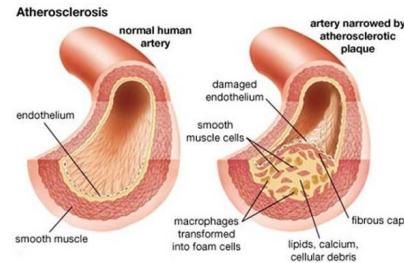
HDL („dobrý“) CH < 1,03 mmol/l (čím nižší LDL cholesterol, tým lepšie)

LDL CH podlieha oxidácii - **oxidovaný LDL** poškodzuje endotel a ukladá sa v cievach = aktivácia imunitnej reakcie makrofágy - penové bunky = **vznik aterosklerotického plátu** = ICHS, vid' antianginóza, cievna mozgová príhoda, ...



Aterogenéza zahŕňa nasledovné procesy

1. endotelová dysfunkcia, znížená produkcia NO, oxidačný stres
2. poškodený endotel exprimuje adhezívne molekuly, ktoré podporujú uchytanie a migráciu monocytov do intím.
3. LDL CH je transportovaný do cievnej steny. Endotelové bunky a monocyty/makrofágy produkujú voľné radikály, kt. oxidujú LDL.
4. OxLDL sú vychytávané makrofágmi, z ktorých sa stávajú novové bunky. OxLDL aktívnuje makrofágy, kt. uvoľňujú zápalové cytokíny.
5. Novové bunky a T-lymfocyty pod endotelom tvoria lipidové prúžky.
6. Cholesterol môže byť obilizovaný zo steny artérie pomocou HDL
7. Aktivované endotelové bunky, makrofágy, doštičky produkujú prozápalové cytokíny a rastové faktory, čo spôsobuje proliferáciu hladkosval. buniek, ktoré vytvárajú fibróznu čiapočku nad lipidickým jadrom
8. Aterosklerotický plak môže prasknúť, čo vedie k trombóze. Hustá fibrózna čiapočka plak stabilizuje, pokiaľ je v nej naopak menej hladkosvalových buniek, ľahšie praskne, čo vedie k trombóze.
9. Lipoproteín(a), alebo Lp(a), je druh LDL prítomný v aterosklerotických lézánoch. Lp(a) znižuje premenu plazminogénu na plazmín na endoteli, čím je inhibovaná fibrinolýza a podporený vznik trombov.



Rizikové faktory rozvoja aterosklerózy (modifikovateľné): zvýšené hladiny LDL cholesterolu, znížené hladiny HDL cholesterolu, hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, obezita, fyzická inaktivita

Rozdelenie hypolipidemík podľa pôsobenia na lipidy:

1. Liečivá znižujúce prevažne hladinu cholesterolu:

- statíny

MÚ: inhibítory HMGCoA-reduktázy → inhibícia syntézy CH v pečeni → kompenzačne rastie expresia LDL receptorov v pečeni = zníženie hladiny LDL CH až o 25-50%, kompenzačne sa znižuje aj tvorba VLDL, ktoré obsahujú TAG, a tak klesá aj hladina TAG

- najúčinnejšie a najpoužívanejšie liečivá na ↓ LDL CH, preukázane ↓ KVS morbidity a mortality
- odvodené od kyseliny mevalónovej, najdôležitejšieho medzistupňa pri syntéze CH
- majú nízku biologickú dostupnosť, vysokú väzbu na plazmatické proteíny (okrem pravastatínu)
- metabolizované CYP3A4, CYP2C9 alebo inými cestami (pravastatín)
- často sa kombinujú so živicami, ezetimibom alebo fibrátmi
- majú aj iné (na hypolipidemickom účinku nezávislé), **pleiotropné účinky:**
 - brzdia aktiváciu zápalových buniek v pláte,
 - zlepšujú endotelovú dysfunkciu
 - znižujú agregabilitu doštičiek a majú antitrombotické účinky
 - zlepšujú fibrinolýzu
 - zlepšujú neovaskularizáciu ischemického tkaniva
 - zvyšujú počty endotelových progenitorových buniek
 - stabilizujú aterosklerotický plak
 - pôsobia antiproliferačne a antiapopticky

Rozdelenie na základe lipofility

- **lipofilné = lovastatín, simvastatín, fluvastatín, atorvastatín** = pre pasívny prestup cez bunkové membrány môžu ľahko ovplyvniť iné ako hepatálne bunky, preto majú výraznejšie pleiotropné úč.
- **hydrofilné = pravastatín, rosuvastatín**

Rozdelenie podľa generácií

1. generácia = krátke polčasy, preto sa dávkujú viackrát denne

- **simvastatín** = ako prodrug (laktón), kt. sa mení na účinný metabolit β-oxidáciou v pečeni
- **lovastatín** = tiež prodrug
- **pravastatín** = jediný statín s významnou renálnou sekréciou

2. generácia = **fluvastatín**

3. generácia = novšie, účinné v nízkych dávkach, majú dlhý polčas a preto stačí dávkovať 1x denne

- **atorvastatín**
- **rosuvastatín** = metabolizuje sa minimálne a na 90% sa vylučuje nezmenený stolicou

NÚ: GIT ťažkosti, hepatotoxicita, kontraindikované v tehotenstve, **myalgia** → **rhabdomolyza**: nekróza, rozpad svalových vláken; hlavne v kombinácii s fibrátmi; výskyt zriedkavý (< 1/10000 = 0,01%), ale stav je závažný; svalové bolesti, únava, obličkové zlyhanie; pri rizikových kombináciach monitorovať kreatín kinázu (marker svalového poškodenia)

- živice = **kolesevelam, colestipol, cholestyramín**

MÚ: ide o pozitívne nabité veľké molekuly, nevstrebávajú sa z čreva - **viažu** negatívne nabité **žlčové kyseliny**, prerušia ich enterohepatálny obeh → kompenzačne sa v pečeni **zvýši syntéza žlčových kyselín z cholesterolu** → klesá koncentrácia cholesterolu v hepatocytoch → kompenzačne **rastie expresia LDL receptorov** v pečeni → **klesá** plazmatická hladina **LDL**

Podávanie: relativne veľké dávky (niekoľko g) vo forme prášku s odmerkou, rozpustia sa vo vode

NÚ: neprijemné GIT ťažkosti – zápcha (dá sa jej zabrániť súčaným podaním pektínov), nevoľnosť; znižené vstrebávanie mnohých liečiv a vitamínov rozpustných v tukoch

- **ezetimib**

MÚ: viaže sa na kefkovitý lém sliznice TČ - inhibuje transportný proteín zabezpečujúci absorpciu cholesterolu v enterocytoch = ↓ vstrebávanie CH, ↑ expresia LDL receptorov v pečeni, výhodná je kombinácia so statími

NÚ: hnačka, bolesti brucha a hlavy, myalgia (najmä pri kombinácii so statími), zvýšená ALT/AST

- **inhibítory PCSK9** = monoklonálne protilátky, nová, biologická liečba

PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

- bol objavený pri štúdiu familiárnej hypecholesterolémie, sú známe mutácie, ktoré vedú k jeho hyperaktivite a súčasne hypercholesterolémii, ako aj non-sense mutácie, ktoré vedú k nízkym hladinám LDL
- proteín, ktorý zabraňuje recyklácii LDL receptora po jeho endocytóze s LDL časticou v pečeni, a navodí degradáciu receptora
- LDL receptory sú spolu s PCSK9 internalizované a degradované, následne sa nevychytáva LDL cholesterol v pečeni
- statíny môžu upregulovať množstvo PCSK9, čím je ich účinnosť obmedzená

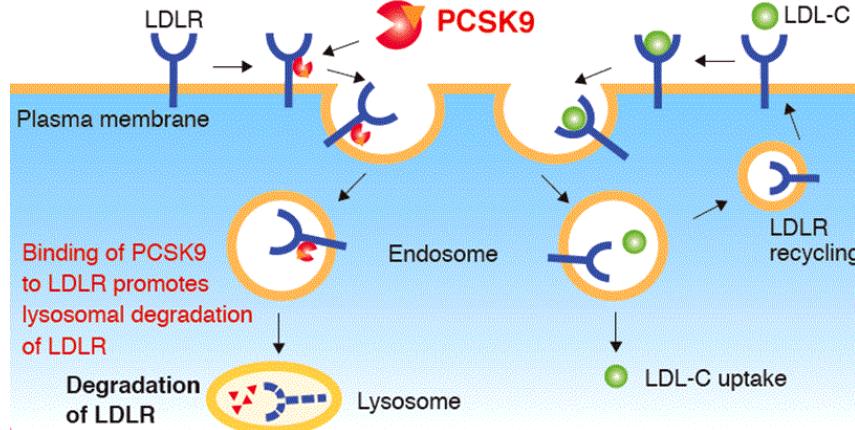
MÚ: bránia funkciu PCSK9, čím sa umožní recyklácia LDL receptora z endozómu na plazmatickú membránu a zvyšuje sa počet LDL receptorov v pečeni, a tým aj vychytávanie LDL z krvi znižujú výrazne LDL-cholesterol o 55-75 %, znižujú kardiovaskulárne riziko

- používajú sa u pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí málo odpovedajú na statíny, netolerujú statíny alebo majú statíny kontraindikované
- používajú sa aj u homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie

• **evolocumab** = Repatha - stačí podávať s.c. 1x za 2 týždne alebo 1x za mesiac vo vyššej dávke

• **alirocumab** = Praluent

NÚ: najmä častejšie infekcie horných dýchacích ciest, bolesti chrbta a kĺbov, nauzea



2. Liečivá ovplyvňujúce prevažne triacylglyceroly:

- fibráty = fenofibrát, klofibrát, bezafibrát, gemfibrozil

MÚ: agonisty PPAR α receptorov (receptory aktivované peroxizomálnym proliferátom) = transkripcné faktory v pečeni, aktivujúce transkripciu génov kódujúcich proteíny, regulujúce katabolizmus lipidov:

- \uparrow expresiu lipoproteínovej lipázy = \downarrow hladina triacylglycerolov,
- \uparrow expresiu enzýmov zúčastňujúcich sa β -oxidácie mastných kyselín = \uparrow spotrebovávanie mastných kyselín a \uparrow dodávka TG do pečene,
- \uparrow expresiu apoA, ktoré je súčasťou HDL= \uparrow syntéza HDL v pečeni
- jediné výrazne \uparrow HDL a \downarrow TG, málo ovplyvňujú LDL - často v kombinácii so statínnimi pri metabolickom syndróme (hypertenzia+obezita+glukózová intol.)
- rýchlo a úplne sa absorbijú z GIT, majú vysokú väzbu na plazmatické proteíny
- vylučujú sa ako glukuronidy obličkami

NÚ: GIT ťažkosti, rabdomolyza (najmä so statínnimi)

- kyselina nikotínová = niacín = nereg. v SR = vo vysokých dávkach (2-6 g denne), \downarrow TG a \uparrow HDL
 - kombinácia s antagonistom receptora pre PGD2 – laropiprantom – redukcia vazodilatácie – pre NÚ dnes opustený postup, je možné podať ASA pred niacínom

NÚ: kožné prejavy, vazodilatácia (PGD2), hepatotoxicita, dyspepsia, hyperglykémia, hyperurikémia...

3. Ostatné hypolipidemicky pôsobiace látky:

- alipogén tiparovek = variant génu ľudskej lipoproteínovej lipázy vo vektore (proteínový obal od adenoasociovaného vírusu) – génová terapia

MÚ: inhibuje prvý krok v metabolizme lipoproteínov (po príjme tukov v potrave) = zasahuje do metabolizmu chylomikrónov, prechodne znižuje hladiny TAG

Indikácia: u pacientov s familiárnym deficitom LPL, u pacientov so závažnými epizódami pankreatídy

- lomitapid

MÚ: inhibítormikrozomálneho transportného proteínu – MTP

- MTP je intracelulárny lipidový transportný proteín, v lúmene endoplazmatického retikula
- je zodpovedný za väzbu a prenos jednotlivých molekúl lipidov medzi membránami.
- hrá klúčovú úlohu v tvorbe lipoproteínov obsahujúcich apo B (= VLDL a LDL) v pečeni a črevách
- inhibícia MTP znižuje vylučovanie lipoproteínov a koncentrácie lipidov prenášaných lipoproteínmi v obehu vrátane cholesterolu a triglyceridov

Indikácia: pri homozygotnej familiárnej hypercholesterolémii, v kombinácii s nízkotukovou diétou

NÚ: anorexia, hnačka, vracanie, bolesti brucha, hepatotoxicita

- mipomersen = stabilizovaný antisense oligonukleotid proti ApoB-100, rezistentný voči nukleázam

MÚ: inhibítormsyntézy apolipoproteínu B-100 = kumuluje sa v pečeni, kde aj účinkuje – jeho cieľom je mRNA pre ApoB-100, je k nej komplementárny, viaže sa na ňu a bráni jej transláciu na ApoB-100 proteín, čím sa vytvára menej ApoB-100 závislých lipoproteínov (VLDL, LDL)

- len na liečbu homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (zatiaľ ho povolil len FDA)
- podáva sa injekčne - subkutánne raz za týždeň

NÚ: závažná hepatotoxicita, s možnosťou rozvoja cirhózy, preto jeho použitie je spojené s prísnym dohľadom; pri výskytu príznakov poškodenia pečene treba liek vysadiť; je kontraindikovaný pri existujúcom poškodení pečene

- esenciálne fosfolipidy = štruktúrou podobné fosfatidylcholínu, ale obsahujú nenasýtené MK

MÚ: aktivujú LPL, TAG-lipázu a LCAT → cholesterol z ciev tvorí estery s kyselinou linolovou a linolénovou → vstup do HDL (zväčšuje sa ich povrch, ľahšie vychytávanie CH) → \downarrow CH v aterómoch

- omega-3 polynenasýtené MK = zložky rybieho oleja, najmä kyseliny EPA (20:5) a DHA (22:6)

MÚ: \downarrow TAG, \uparrow HDL **NÚ:** vysoké dávky u pacientov s hypertriglyceridémiou - \uparrow LDL

- antioxidanty (najmä viamín E, betakarotén, vitamín C a selén) = inhibujú vznik penových buniek → inhibujú rozvoj aterosklerózy (profylaxia aterosklerózy)

MÚ: pri dlhodobej konzumácii → \downarrow TAG a CH tým, že zvyšujú odpad tukov stolicou

- rastlinné steroly = β -sitosterol, β -sitostanol, kampesterol = majú podobnú štruktúru ako CH a tým znižujú jeho vstrebávanie z potravy, taktiež blokujú reabsorciu endogénneho CH

- estrogény = \downarrow CH, \downarrow LDL, \uparrow HDL

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Chylokróny = transparentná forma z potravy vstrebaných tukov; lipidická zložka - TAGy (85-90%), cholesterol (5%)

VLDL = lipoproteíny veľmi nízkej hustoty - TAGy (50%), cholesterol (20%)

LDL = lipoproteíny s nízkou hustotou - TAGy (10%), esterifikovaný cholesterol (50%), fosfolipidy (20%) = VLDL a LDL sú prenášače cholesterolu do periférnych tkanív a ten sa potom ukladá do steny ciev

HDL = lipoproteíny s vysokou justotou - podielajú sa na odstránení cholesterolu z aterómu - majú rovnaký obsah lipidov (fosfolipidy 30%, cholesterol 20%) a proteínov; = pôsobí opačne ako VLDL a LDL - transportuje cholesterol z periférie do pečene, kde prebieha jeho metab.

Hyperlipidémia = primárna (vrozená), sekundárna (získaná).

Frederickson delí hyperlipidémie do 5 skupín, najčastejšie sú **IIa** (zvýšený LDL cholesterol - riziko vzniku aterosklerózy), **IIb** (zvýšený LDL cholesterol a VLDL TAGy - riziko aterosklerózy a koronárnych ochorení) a **IV** (endogénna hyperlipidémia - zvýšená hladina VLDL TAGov - vyskytuje sa v spojení s diabetom, obezitou a dnou).

Hypercholesterolémia = zvýšený LDL

hypertriglyceridémia = zvýšený VLDL.

Riz. faktory: strava, vek, obezita, fajčenie, ...

- 1. Kyseliny fibrové a ich estery (fibráty) = klofibrát, fenofibrát (FENOFIBRATE, FEBIRA, LIPANTHTYL, CHOLIB)**; met. redukciami C=O na C-OH na benzhydrolový metabolit, ktorý je 3x účinnejší a hydrolýzu na kys. fibrovú, ktorá je vlastné účinné agens), **bezafibrát**

VŠÚ

- pre účinok je výhodná, nie nutná, esterová väzbä
- nevyhnutná je p-substitúcia aromátu chlórom alebo lipofilným zvyškom, ktorý je podmienkou fibrátov typu kyselín
- nemusia to byť deriváty kyseliny fenoxyizomaslovej, ale aj iných fenoxyalkánových kyselín
- možné rôzne modifikácie štruktúry esterifikujúceho alkoholu

MÚ: inhibícia tvorby TAGov v pečeni stimuláciou syntézy α -glycerolfosfátdehydrogenázy, ktorá znižuje hladinu α -glycerolfosfátu ako prekurzoru TAGov = **hypotriglyceridemický efekt** + inhibícia HMG-CoA-reduktázy - zníženie LDL a zvýšenie HDL = **hypcholesterolemický efekt**

- 2. Inhibitory cholesterolgenézie – vastatíny (inhibitory HMG-CoA-reduktázy) = atrovastatín (ATORIS, TORVACARD, LIPERTANCE), simvastatín (SIMVACARD, ZOCOR, CHOLIB), fluvastatín (LESCOL XL; používa sa racemát, hoci 3R,5S-izomér je účinnejší), rosuvastatín (SORVASTA, ROSUCARD), lovastatín (MEDOSTATIN)**

VŠÚ

- štruktúrne analógy HMG-CoA, odvodené od kyseliny mevinovej (resp. laktónu mevastatínu)
- nevyhnutná je prítomnosť β -hydroxy- δ -laktónového kruhu, resp. vo forme aktívnej kyseliny, ktorá vykazuje analógiu s HMG-CoA
- hydrolýzu laktónového kruhu vzniká aktívna forma
- aktivitu zvyšuje ďalší alkyl na C2 methylbutyrylého zvyšku (simvastatín), výhodný je methyl, vyšší alkyl znížuje aktivitu
- výhodná je náhrada metylu na C6 hexahydronaftalénu OH skupinou (pravastatín)
- eylénový spojovací reťazec môže byť nahradený vinylovým
- hexahydronaftalén môže byť nahradený rôzne substituovanými heterocyklami

MÚ: inhibícia 3-hydroxy-3metylglutaryl-CoA-reduktázy, čím je zabránená syntéza cholesterolu (nevýhoda - narušujú tvorbu iných izoprénn. koenzýmov, napr. ubichinónov)

- 3. Hypolipidemiká rôznych štruktúr**

a. Prírodné látky a ich deriváty = β -sitosterol (sitosteroly sú OL olejov v obilných klíčkoch, ktoré sa od cholesterolu líšia charakterom reťazca na C17), **ikozapent** (C20, 5x=), **dokonexent** (C22, 6x=)

b. Iné hypolipidemiká = ezetimib (EZETIMIB, ATOZET, EZETROL), **alirokumab** (PRALUENT), **evolokumab** (REPATHA)

Prirodné liečivá používané: ako hypolipidemiká; pri obezite; proti vracaniu; mechanizmy účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Ako hypolipidemiká

Hypolipidický účinok majú:

1. nestráviteľné heteropolysacharidy

- kyslé arabinosyly – v TČ nie sú priamo stráviteľné => rozklad v hrubom čreve pôsobením mikroorganizmov, za vzniku: kyselina octová, kyselina maslová, kyselina propiónová, kt. v pečení aktivujú AMP-aktivovanú kinázu (AMPK):
 - inhibícia 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzým A-reduktázy
 - inhibícia acetylkoenzým-A-karboxylázy
 - aktivácia 7alfa-hydroxylázy (premieňa cholesterol na 7-OH-cholesterol, kt. je
 - postupne modifikovaný na rôzne žlčové kyseliny

1. *Plantaginis ovatae seminis tegumentum* = osemenie skorocelu vajcovitého

Plantago ovata = skorocel vajcovitý

Plantaginaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche, na zmäkčenie stolice po chirurgických zákrokoch v oblasti konečníka alebo pri hemoroidoch; **ako adjuvans pri liečbe hypercholesterolémie**

Obsahové látky

- **slizy (asi 85%)**: rozvetvené arabinosyly so zastúpením kyseliny galakturónovej, kys. glukurónovej
- LI:** Zniženie absorpcie sacharidov, ktoré spôsobuje problémy s nastavením dávkowania inzulínu pacientom s DM 2. typu – nutnosť ukončenia užívania rastlinného prípravku. Riziko zniženia absorpcie liečiv podávaných asi do 1 hodiny po užíti prípravku z drogy (odstup aspoň 2 hodiny, liečivo „zafixované“ v slizovej štruktúre)

Pri obezite

Sekundárny metabolit účinný pri **znižovaní obezity**:

1. fukoidany

- stimulujú lipoproteínlipázu
 - zniženie hladiny triglyceridov
 - zniženie celkového cholesterolu
 - zvýšenie hladiny HDL
 - = zabránenie hromadeniu lipidov v adipocytoch
- zniženie adipogenézy
 - zniženie expresie PPARgama
 - zniženie hladiny proteínu viažuceho mastné kyseliny, typ 4 (FABP4)
 - zniženie hladiny transkripčného faktora C/EBPbeta
- výsledkom je zvýšenie produkcie inzulínu a zniženie hladiny LDL cholesterolu

1. *Fuci vesiculosi thallus* = stielka chaluhy bublinatej

Fucus vesiculosus = chaluha bublinatá

Fucaceae

TU: ako adjuvans pri nízkoenergetikej diéte za účelom zniženia hmotnosti dospelých s nadváhou (po vylúčení závažných ochorení)

Obsahové látky

- polysacharidy: **fukoidan**, kys. algínová
- polyfenoly: floroglucinol a jeho oligoméry: fukoly, fukofloretoly
- tetraterpény: fukoxantín, fukoxantinol, beta-karotén, luteín, neoxantín, violaxantín, zeaxantín
- iné: glykozyldiacylglyceridy, fosfatidylcholín, vitamín K, jód

LI: antagonistický účinok antikoagulantov a vitamínu K

Proti vracaniu

Antiemeticky účinné sekundárne metabolity:

1. gingeroly (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol) a **6-shogaol** = antagonizmus na 5-HT₃ a M₃ receptoroch

1. Zingiberis rhizoma = podzemok ďumbieru

Zingiber officinale = ďumbier lekársky

Zingiberaceae

WEU: na prevenciu nauzey a zvračania pri kinetóze

TU: na zmiernenie príznakov kinetózy; pri spastických žalúdočno-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním

Obsahové látky

- silica - seskviterpény: alfa-zingiberén, beta-seskvifelandrén, beta-bisabolén, alfafarnezén, zingiberol; minoritné monoterpény: kampfén, beta-felandrén, geraniol, kurkumén, citrál, terpineol, borneol
- arylalkanóny: **gingeroly** (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol), ich rozkladné produkty – **shoagoly**, paradol
- škrob

Li: zvýšené riziko krváčavosti pri súbežnom užívaní s antikoagulanciami

14. Diuretiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

- liečivá, ktoré rôznymi mechanizmami zvyšujú vylučovanie sodíka a vody, teda diurézu
- pomáhajú telu zbaviť sa vody a napomáhajú, aby obličky vylúčili viac Na^+ do moču
- na Na^+ sa naviaže voda a tak sa telo zbavuje vody
- to znižuje množstvo tekutiny prúdiacej v cievach → znižuje krvný tlak alebo odvádza nadbytočnú vodu z tela (edém)
- stimulujú fyziologické funkcie obličiek
- predstavujú heterogému skupinu liečiv, ktoré na rôznych miestach nefrónu blokujú transportné symporty alebo antiporty pre ióny a niektoré molekuly
- sú vylučované glomerulármou filtráciou a tubulárnej sekreciou do proximálneho tubulu, aby mohli pôsobiť na transportné systémy lokalizované v bunkách výstelky lumenu tubulov (luminálnej).
- niektoré diuretiká pôsobia ako antagonisti hormónov, ktoré hrajú úlohu v spätej resorpции vody alebo sodíka v nefróne
- najúčinnejšie sú tie, ktoré ovplyvňuju protiprúdový koncentračný mechanizmus obličiek (kľučkové)
- viaceré diuretiká majú aj extrarenálny účinok, predovšetkým vazodilatačný, a využívajú sa ako antihypertenzíva
- používajú sa samostatne alebo v kombinácii s inými diuretikami
- pre liečbu vysokého krvného tlaku sa často používajú v kombinácii s inými antihypertenzívami

Hlavné indikácie:

- edémy z príčin kardiálnych, renálnych, edém mozgu, edém plúc
- hypertenzia (zniženie objemu cirkulujúcej tekutiny)
- srdcové zlyhanie (zniženie preloadu)
- vylúčenie toxickej látok z organizmu
- glaukom

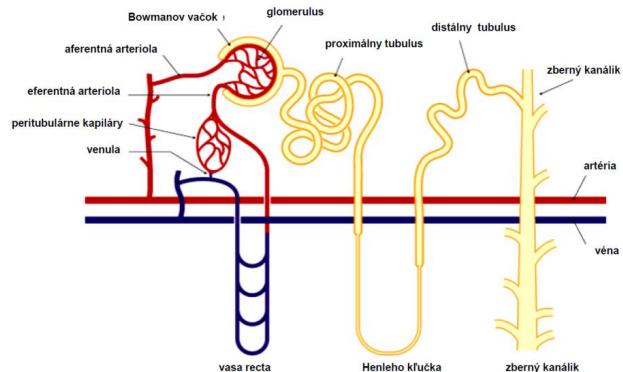
Základné funkcie obličiek = udržiavanie homeostázy ionového prostredia, acidobázickej rovnováhy, krvného tlaku (RAAS), vylučovanie a reabsorpcia telu vlastných látok i xenobiotík, endokrinná funkcia: produkcia erytopoetínu (stimuluje tvorbu červených krvinek)

Základné mechanizmy tvorby moča

- základnou funkčnou a morfologickou jednotkou obličiek je nefrón
- je zložený z glomerulu, proximálneho tubulu, Henleho klučky, distálneho tubulu a zberného kanálka
- glomeruly sú dominantne lokalizované v kôre obličiek a filtrujú krv, zatiaľ čo v tubuloch sa uplatňujú resorpčné a sekrečné mechanizmy

Glomerulárna filtračia

- pasívny proces
- do primárneho moča sa filtrujú látky s Mr <20 000
- krvné bielkoviny ako albumín (Mr 68000) prakticky neprechádzajú
- moč sa v ďalších častiach nefrónu upravuje nafinálny moč



Proximálny tubulus

- v proximálnom tubule sa späť resorbuje značná časť primárnego moča do krvi
- prieplustný pre NaCl i vodu - ide hlavne o aktívnu resorpciu sodíka, pričom voda osmoticky sleduje pohyb iónov (reabsorpcia 65 % sodíka, izotonicky)
- sodík vstupuje do tubulárnej bunky výmenou za vodíkový katión (Na^+/H^+ výmenník)
- zdrojom H^+ je kyselina uhličitá H_2CO_3 , ktorá vzniká z CO_2 a H_2O pôsobením karboanhydrázy
- HCO_3^- sa resorbuje do interstícia a do cirkulácie

Henleho kľučka

- zostupná časť = **priepustná pre vodu, nie však pre ióny**
- vzostupná časť = **priepustná pre ióny** (kotransport/symport Na^+, K^+ a 2Cl^-), **nie však pre vodu** (reabsorpcia 25 % Na^+)
- rozdielne vlastnosti oboch ramienok HK spolu s paralelne prebiehajúcimi peritubulárnymi kapilárami sú podmienkou pre vznik protiprúdového koncentračného mechanizmu
- interstícium drene sa stáva hyperosmotické a osmoticky nasáva vodu zo zostupného ramienka, ktoré je priepustné pre vodu; v prítomnosti ADH nasáva vodu aj zo zberných kanálkov
- Henleho kľučku opúšta hypoosmotický moč

Distálny tubulus

- nepriepustný pre vodu**, ale transportuje NaCl (kotransport/symport Na^+ a Cl^-) = spolu so vzostupnou časťou Henleho kľučky – „zriedľovací“ segment

Zberný kanálik – konečná úprava moču

- reabsorpcia Na^+ modulovaná **aldosterónom**
- sekrécia K^+ (modulovaná hladinou sodíka v zbernom kanáliku a aldosterónom)
- výmena prebieha **Na^+/K^+ ATPázou na bazolaterálnej strane epitelových buniek** (aktívne transportuje Na^+ do interstícia (je hypertonicke), čím sa vytvára hnacia sila pre osmotickú reabsorpciu vody (zo zostupnej časti Henleho kľučky a zberných kanálkov) a pre absorpciu Na z lumenu tubulov do epitelu)
- resorpcia vody** (len ak je prítomný antidiuretickej hormón = **vazopresín**) – účinkom na vazopresínové V_2 receptory sa zvyšuje permeabilita pre vodu tým, že ADH premiesňuje akvaporíny do luminálnej bunkovej membrány

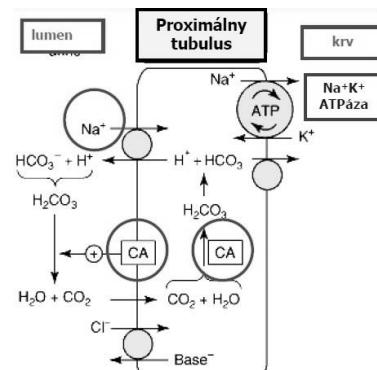
Energeticky náročné:

- 120 ml primárneho moča/min
- 1 ml konečného moča/min - takmer 99% je reabsorbovaných !!!
- 7% celkovej spotreby kyslíka (a len 0,5% hmotnosti tela)

Rozdelenie diuretík podľa pôsobenia

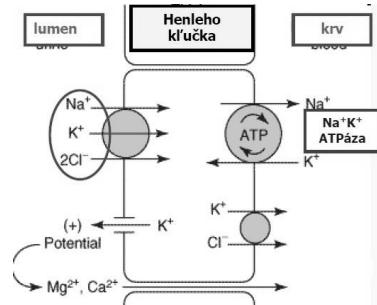
1. inhibítory karboanhydrázy = v proximálnom tubule

- acetazolamid, dorzolamid**
- slabé diuretiká, pretože diuretickej účinok je kompenzovaný v distálnych častiach nefrónu
- MÚ:** inhibícia karboanhydrázy = znížená tvorba H^+ → znížená výmena Na^+/H^+ a vylúčenie sodíka a HCO_3^{3-} močom
- komorová voda obsahuje vysokú koncentráciu HCO_3^{3-} , preto inhibícia karboanhydrázy v oku vedie k zníženiu rýchlosťi tvorby komorového moku a tým k zníženiu vnútrocenného tlaku
- podanie prerorálne, vylučuje sa do moču v proximálnom tubule
- indikácie:** krátkodobá liečba glaukomu
- NÚ:** metabolická acidóza, hypokalémia, chutové halucinácie, parestézie, útlm, myelosupresia



2. kľučkové diuretiká = v HK

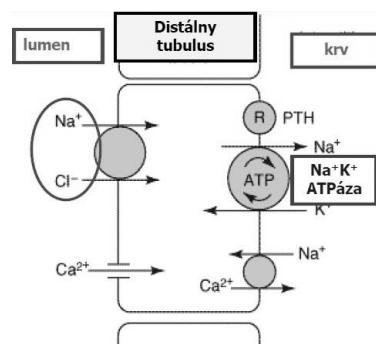
- furosemid (sulfonamid), azosemid, piretamid, etozín**
- najsilnejšie diuretiká, pretože porušujú protiprúdový koncentračný mechanizmus v HK
- MÚ:** pôsobia v hrubej vzostupnej časti HK – inhibujú kontransport $\text{Na}^+/ \text{K}^+/\text{Cl}^-$ - blokujú spätnú resorpciu sodíka a rušia protiprúdový mechanizmus (\downarrow hypertonicitu dreny)
- porušenie nasávania vody do lumenu zo zostupného ramienka HK a zo zberného kanálka a vylúčenie vody spolu so sodíkom
- pre kľučkové diuretiká je charakt. aj vylučovanie značného množstva K^+ a zároveň klesá tubulárna resorpcia Ca^{2+} a Mg^{2+}
- majú priame vazodilatačné účinky na cievky
- FK:** max. účinok furosemidu do 30 minút po i.v. podaní, do 1-2 hod po p.o. podaní po dobu 6-8 hod, dobre sa absorbuje z GIT, má vysokú väzbu na bielkoviny plazmy



- **indikácie:** redukcia edémov pri chronickom srdcovom zlyhávaní, akútном plúcnom edéme, edéme mozgu, ascites pri cirhóze, redukcia edémov pri chronickej renálnej insuficiencii, nefrotickom syndróme; arteriálna hypertenzia hlavne pri renálnom ochorení a srdcovom zlyhávaní; liečba hyperkalciémie a hyperkaliémie
- **NÚ:** hypokalémia (ako následok zvýšenej sekrecie K^+ v zbernom kanáliku, kde sa vymieňa Na^+ za K^+ - často sa prejavuje svalovou slabosťou, parestézami a parézami, vracaním, zápchou, polydyspsiou a polyúriou, poruchami tvorby a vedenia vzruchu myokardom), hypovolémia až kolaps, hyperglykémia, ototoxicita, nefrotoxicita, hyperurikémia (kompetícia kys. močovej o transportér zodpovedný za tubulárnu sekréciu sulfónamidov), straty vápnika a horčíka

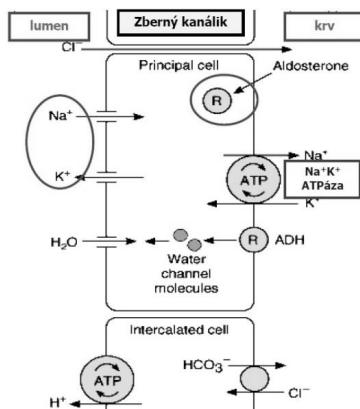
3. distálne, tiazidové diuretiká = v distálnom tubule

- **hydrochlórtiazid, chlórtalidón, indapamid, metipamid**
- stredne silné, s predĺženým účinkom
- vhodné na kontinuálne podávanie
- sulfónamidové, hydrochlorotiazid má tiazidovú aj sulfónamidovú štruktúru
- **MÚ:** inhibujú symport pre Na^+ a Cl^- - blokujú spätnú resorpciu $NaCl$ a vody, ktorá sa vylúči do moča ; v tomto tubule zvyšujú aktívnu reabsorpciu Ca^{2+}
- majú aj extrarenálne účinky – znižujú tlak krvi predovšetkým znižením hladiny sodíka (sodík zvyšuje cievnu rezistenciu tým, že podporuje výmenu Na^+/Ca^{2+} a tým vstup vápnika do bunky)
- indapamid a metipamid sa používajú v liečbe hypertenze hlavne pre tieto účinky (priama vazodilatácia znižením koncentrácie Ca^{2+})
- **FK:** aborbované z GIT a vylučované glomerulárnu filtráciu a aktívnu sekréciu tubulárny transportným systémom pre organické kyseliny, kde súťažia s kyselinou močovou o prenášače; hydrochlórtiazid pôsobí do 12 hod, chlórtalidón sa pomalšie vstrebáva a eliminuje, pôsobí do 72 hod; indapamid a metipamid majú dlhý biologický polčas
- **indikácie:** hypertenzia (často ako kombo s inými antihypertenzivami); edémy pri srdcovom zlyhávaní, nefrotickom syndróme, pri pečeňovej cirhóze; hyperkalciúria – na ↓ tvorby obličkových kameňov
- **NÚ:** poruchy iónovej rovnováhy – hypokalémia (reflexná sekrecia K^+ do moču – zvýšená sekrecia aldosterónu RAAS - platí pre všetky diuretiká!), hypomagnézia, hyperurikémia; hydrochlorotiazid vo vyšších dávkach spôsobuje hyperglykémiu a hyperlipidému (preto v dávke 12,5-25 mg/deň)



4. kálium šetriace diuretiká = v distálnom tubule a zberných kanálikoch

- relativne slabé diuretiká, využívajú sa hlavne v kombinácii s kľúčkovými alebo distálnymi diuretikami
- **indikácie:** prevencia hypokalémie pri liečbe chronického srdc. zlyhávania, hypertenze a edémových stavov
- **NÚ:** hyperkalémia (pre všetky)
- a) **antagonisty aldosterónu = spironolaktón, eplerenón**
 - **MÚ:** znižujú resorpciu Na^+ antagonizovaním účinku aldosterónu v distálnej časti distálneho kanálka a v proximálnej časti zberného kanálka – bránia väzbe aldosterónu na mineralokortikoidný receptor a takto sa zníži syntéza Na^+/K^+ -ATPázy a iónových kanálov Na^+ a K^+ - v konečnom dôsledku je inhibovaná sekrecia K^+
 - **FK:** spironolaktón samotný účinkuje niekoľko minút, ale jeho aktívny metabolit **karnenón** má biologický polčas 16 h; účinok spironolaktónu sa vyvíja po niekoľkých dňoch na rozdiel od eplerenónu, ktorý má kratší biologický polčas a nevytvára aktívny metabolit
 - **NÚ:** spironolaktón pôsobí na progesterónové a androgénové receptory, u mužov vyvoláva erektilnú dysfunkciu a gynekomastiu, u žien poruchy menštruácie; eplerenón má ↓ afinitu k týmto r.
- b) **blokátory epiteliálneho Na^+ kanála (BENaC) = amilorid, triamteren**
 - **MÚ:** blokádou ENaC znižujú spätnú resorpciu Na^+ a tým znižujú exkréciu K^+
 - **FK:** max. účinok amiloridu je po 6-10 hod, pretrváva 24 hod; amilorid nemetabolizuje



5. antagonisty vazopresínu = v zberných kanálikoch

- **tolvaptán, satavaptán (V₂-sel.), reikovaptán (V_{1A} sel.), nelivaptán (V_{1B} sel.), konivaptán (nesel.)**
- blokujú účinok ADH (peptid, 9 AK) vylučovaného zo zadného laloka hypofýzy, väzbou na vazopresínové V₂ receptory
- **MÚ:** reg. je len **tolvaptán** - selektívny antagonist V₂ receptorov v zberných kanálikoch obličiek
- inhibujú reabsorpciu vody a navodzujú vodnú diurézu (aquaresis), znižujú osmolalitu moču a zvyšujú koncentráciu Na⁺ v sére – z klinického hľadiska je cenné navodenie diurézy u hyponatremických pacientov bez dopadu na hemodynamiku a renálne funkcie
- **FK:** nepeptidové liečivá, používané perorálne, sú substráti CYP3A4
- **indikácie:** liečba hyponatrémie pri neadekvátnnej vysokej sekrécií ADH (SIADH)
- **KI:** anúria, hypovolemická hyponatrémia, hypernatrézia
- **NÚ:** dehydratácia, polyúria, polydipsia, hepatotoxicita, pri príliš rýchlej korekcií Na⁺ - neurologické poruchy (osmotická demyelinizácia)

6. osmotické diuretiká = v oblastiach nefrónu prieplustných pre vodu

- **manitol**, urea, izosorbitid, glycerol
- zvyšujú osmotický tlak glomerulárneho ultrafiltrátu a podporujú vylučovanie vody
- **MÚ:** osmoticky viažu vodu (vylučovanie veľkého objemu zriedeného moču)
 - zvýšenie osmotického tlaku glom. ultrafiltrátu, strhávajú so sebou vodu a zvyšujú objem moču
 - zvyšujú únik sodíka z proximálneho tubulu a vzostupnej časti Henleho kľúčky
 - zvyšujú osmotický tlak extracelulárnej (najmä intravaskulárnej) tekutiny, vedú k presunu intracelulárnej tekutiny do extracelulárneho intravaskulárneho priestoru
- **FK:** manitol = silne hydrofilná látka, podáva sa výhradne intravenózne, distribuuje do extracelulárneho priestoru, filtriuje sa voľne do moču, ale nie je resorbovaný späť do obehu; vylučuje sa v priebehu 3 hodín po podaní bez metabolizácie
- **indikácie:** terapia a prevencia vnútrolebenej a vnútročnej hypertenzie a edému mozgu a glaukomu, profylaxia renálneho zlyhania pri šoku a traume, forsírovaná diuréza na urýchlenie eliminácie toxínov v terapii intoxikácií
- **KI:** anúria, dehydratácia, iónový rozvrat
- **NÚ:** po vyšších dávkach iónová dysbalancia, hyponatrémia, hypovolémia (kvôli osmotickej diuréze), hypotenzia, pri zníženej glomerulárnej filtrácii alebo po rýchлом podaní väčšieho množstva manitolu preťaženie cirkulácie a vývoj plúcneho edému, bolesti hlavy, zvracanie

7. ďalšie liečivá zvyšujúce objem moču

- **kofein, teofylín, teobromín** = inhibícia PDE → ↑cAMP-vazodilatácia aferentnej arterioly → ↑ rýchlosť glomerulárnej filtrácie → viac primárneho moča
- **etanol, voda** = inhibujú uvoľnenie antidiuretickeho hormónu (ADH, vazopresín)

8. „vápnik šetriace diuretiká“

- tento názov je niekedy používaný na identifikáciu látok, kt. vedú k relatívному zníženiu rýchlosťi vylučovania vápnika
- znížená koncentrácia vápnika v moči môže viesť k zvýšenej miere vápnika v sére - to môže byť prospiešné v hypokalemii/nežiadúce v hyperkalemii
- **tiazidy a draslík šetriace diuretiká** sú považované za vápnik šetriace diuretiká
- draslík šetriace diuretiká môžu spôsobiť nárast vápnika strateného v moči, ale nárast je oveľa menší ako nárast v porovnaní s inými diuretikami
- naproti tomu, kľučkové diuretiká podporujú významné zvýšenie vápnika = to môže zvýšiť zníženú hustotu kostí

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Mechanizmus účinku:

Osmodiureтика – zvýšenie osmotického tlaku (spolu s ním je vyuľčovaný isoosmotický ekvivalent vody)

Merkurozlúčeniny – blokovanie $-SH$ skupín enzymov

Xantíny - zvýšené prekrvenie ľadvín → zvýšená glomerulárna filtračia

Sulfónamidy

a. **Inhibítory karboanhydrázy** - acetazolamid

b. **Aktívny zásah do transportu iónov v rôznych častiach nefrónu:**

distálny tobol – tiazidy

Henleho slučka – furosemid

Kalium šetriace diuretiká

a. **antagonisty aldosteronu** – spironolaktón

b. **pôsobenie na sodíkovú pumpu** – triamteren

Farmakokinetika diuretík: je určená: rozdeľovacím koeficientom a pKa látky

1. Sulfónamidy

a. **Inhibítory karboanhydrázy** = **klofenamid, mefrusid, acetazolamid** (DILURAN), **dorzolamid** (TRUSOPT, VIZIDOR) – v oftalmológií

Karboanhydráza = katalyzuje hydratáciu CO_2 na H_2CO_3 . H^+ vznikajúce disociáciou H_2CO_3 sú v proximálnom tubule menené za Na^+ blokovaním KA – nevznikajú H^+ – nedôjde k ich výmene za Na^+ a K^+ – nastane zvýšené vyuľčovanie HCO_3^- a vody a tým sa zníži alkalická rezerva plazmy – môže vznikať acidóza.

VŠÚ

- pre účinok nutná prítomnosť voľnej sulfamoylovej skupiny a chlóru v orto polohe
- substitúcia aromatického jadra klofenamidu chlórom alebo aminoskupinou - diuretiká s výraznou KA inhibičnou aktivitou aktivitou
- disubstitúcia dusíka druhej sulfamoylovej skupiny vzniká mefrusid - je najmä chlóruretikom, a nemá prakticky žiadnu KA-inhibičnú aktivitu

b. **Tiazidy** = **hydrochlorotiazid** (HYDROCHLOROTHIAZID, MODURETIC), **trichlometiazid**

VŠÚ

- pre účinok nutná voľná sulfamoylová skupina v polohe 7, jej subst. alebo odstránenie aktivity ruší
- pre účinok nutná subst. v polohe 6 Cl alebo CF_3 , iná subst. benzén. jadra pôsobí dysterapeuticky
- aktivity zvyšuje zrušenie nás. väzby tiadiazínového kruhu - vznikajú účinnejšie hydrotiazidy
- súčasná subst. N v polohe 2 metylom alebo kratším alkylom aktivity neovplyňuje
- aktivity zvyšuje subst. v polohe 3 nepolárnymi lipofilnými radikálmi typu vyšších alkylov, halogénalkylov, cykloalkylov - deriváty pre vyššiu lipofilitu ľahšie prenikajú do tubulárnych buniek
- zámena sulfonylu v 1 za izostérny karbonyl CO nemení účinok

c. **Sulfamoyl-benzoové kyseliny** = **furosemid** (FUROSEMID, FURON)

d. **Sulfamoyl-benzamidy** = **indapamid** (INDAPAMID, APADEX, TRIPLIXAM), **metipamid** (HYPOTYLIN)

VŠÚ = náhrada sulfamoylu v para-polohe voči chlóru izostérnym karbamoylom výrazne zvyšuje diuretickú aktivitu, ak je substituovaný objemným substituentom

e. **Sulfónamidy iných štruktúr** = **chlortaldidon** (AMICLOTON)

2. Antikaliuretiká

a. **Antagonisty aldosterónu** = **spironolaktón** (SPIRONOLACTONE, MEDOSPIR, VEROSPIRON; met. na kanrenón a potom na kyselinu kanrenoovú), **eplerenón** (EPLERENON, INSPRA, ALDEPLA)

b. **Cyklické amidy (pteridíny, pyrazíny)** = **amilorid** (MODURETIC, AMICLOTON), **triamterén**

3. Antidiureticá = pri diabetes inspidus a ako anmtihemoragiká (aj pri krvácaní varixov pažeráka)

a. **Prírodné látky** = **argipresín** (EMBESIN), **lypresín**

b. **Syntetické zlúčeniny** = **desmopresín** (DESMOMELT), **ornipresín**, **terlipresín** (GLYPRESSIN, REMESTYP), **felypresín**

c. **Parasympatolytiká** = **oxybutinín** (UROXAL, EULIN)

Prirodné liečivá používané na zosilnenie vylučovania moču (*folium [sine kaliī aut silicio]*); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod pozri otázku č.12

1. *Betulae folium* = list brezy

Betula pendula = breza prevísnutá

Betula pubescens = breza plstnatá

Betulaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **triesloviny**: proantokyanidíny
- **flavonoidy**: glykozidy kvercetínu, kempferolu, myricetínu
- triterpény: dammaránové deriváty
- der. kys. škoricovej: kys. kávová, chlorogénová
- stopy lignánov, **silice**

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

2. *Fraxini folium* = list jaseňa

Fraxinus excelsior = jaseň štíhly

Fraxinus angustifolia = jaseň úzkolistý

Oleaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; na zmiernenie slabších bolestí kĺbov

Obsahové látky

Fraxius excelsior

- der. kyseliny škoricovej: kys. chlorogénová
- **flavonoidy**: rutín, izokvercitrín, astragalín
- triterpény: betulín, kys. betulínová, kys. ursolová
- iridoidy: syringoxid, deoxysyringoxid
- sekoiridoidy: ligstrozid, excelsiozid, oleuropeín
- kumaríny: eskuletín, fraxetín, skopoletín

Fraxinus angustifolia

- der. kyseliny škoricovej: kys. chlorogénová
- **flavonoidy**: rutín, astragalín
- sekoiridoidy: oleuropeín, fraxikarbozid
- kumaríny: eskuletín, fraxetín, skopoletín
- lignány: pinorezinol...

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

3. *Mate folium* = list cezmíny (maté) [nepražené listy]

Ilex paraguariensis = cezmína paraguajská

Aquifoliaceae

TU: na zmiernenie pocitu únavy a slabosti; na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky:

- **xantínové deriváty** = **kofeín**, teobromín, **teofylín**
- **triterpénové saponíny** = kyselina oleánolová a ursolová
- deriváty kys. škoricovej = kávová, chlorogénová
- **triesloviny** = katechínové
- **flavonoidy** = kvercetín, kempferol, rutín
- **silica** = monoterpény (geranial, geraniol), fenylopropanoidy (eugenol)

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín; + ako *Camelliae folium non-fermentatum*

LI: ako *Camelliae folium non-fermentatum*

4. *Olea* folium = list olivy

Olea europaea = oliva európska

Oleaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- iridoidy: oleuropeín, ligstrozid, oleozid
- fenyletanoidy: verbaskozid, hydroxytyrozol
- **flavonoidy:** glykozidy luteolínu, kvercetínu, kempferolu
- kumaríny: eskuletín, skopoletín
- der. kyseliny škoricovej: kys. kávová, p-kumarová, ferulová

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

5. *Ribis nigri* folium = list ríbezle čiernej

Ribis nigrum = ríbezla čierna

Grossulariaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; na zmiernenie slabších bolestí kĺbov

Obsahové látky:

- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, kempferolu
- der. kys. škoricovej: neochlorogénová, kávová, ferulová
- **triesloviny:** proantokyanidíny
- triglyceridy

15. Liečivá ovplyvňujúce cievny tonus – vazodilatačné; vazokonstrikčné liečivá; antiangiózne liečivá

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Vazoaktívne látky

Perfúzia tkaní závisí od činnosti srdca a úrovne cievneho tonusu.

Cievny tonus je regulovaný na viacerých úrovnach:

- **cievny endotel** = ovplyvňuje hladké svalstvo ciev tak, že na podnet rôznych pôsobkov, ktoré sa viažu na endotel, uvoľňuje látky s vazodilatačným alebo vazokonstrikčným účinkom
- **vegetatívny nervový systém** = predovšetkým sympatikus má dôležitú úlohu v regulácii cievneho tonusu. Aktivácia alfa1-adrenergických receptorov **noradrenalinom** vyvoláva na hladkosvalových bunkách vazokonstrikciu, zatiaľ čo aktivácia beta2-adrenergických receptorov vyvolá relaxáciu (alfa1 účinok prevažuje nad beta2).
- **neurohumorálne mechanizmy** = **adrenalin**, uvoľnený z nadobličiek, podobne ako noradrenalin aktivuje v hladkosvalových bunkách alfa1- a beta2-adrenergické receptory. K ďalším neurohumorálnym mediátorom patrí **angiotenzín II**, ktorý stimuluje AT1 receptory a vyvoláva vazokonstrikciu arteriol. **Natriuretické peptidy** pôsobia vazodilatačne. Antidiuretickej hormón, **vazopresín**, vyvoláva kontrakciu arteriol.
- **lokálny mechanizmus** = autoregulácia je homeostatický mechanizmus, ktorým hladké svalstvo ciev odpovedá na zvýšenie alebo zniženie perfúzneho tlaku vazodilatáciou alebo vazokonstrikciou, s cieľom zachovania relatívne konštantného toku krvi. Cievny tonus ovplyvňujú konečné produkty metabolizmu H^+ , CO_2 , O_2 , adenozín, laktát, ako aj draslikové ióny. Tento mechanizmus má význam hlavne pre vitálne dôležité orgány ako je srdce, mozog, obličky a pľúca.

Poruchy cievneho tonusu sa zúčastňujú na patogenéze viacerých ochorení, vrátane: artériová hypertenzia, pľúcna artériová hypertezia, ischemická choroba srdca, ochorenia periférnych tepien, srdcové zlyhávanie, šokové stavy, migraňa.

Vazoaktívne látky: vazokonstrikčné látky a vazodilatanciá.

Možnosti farmakologického ovplyvnenia hladkého svalu

A. Priame ovplyvnenie

1. **Ovplyvnenie elektrických vlastností hladkého svalu:**
 - blokáda alebo otvorenie iónových kanálov
 - napr. blokáda vápnikových, otvorenie draslíkových kanálov
2. **Blokáda alebo aktivácia membránových receptorov na hladkom svalu pre:**
 - neuromediátory
 - hormóny
 - autakoidy
3. **Zásah do signálnych kaskád v myocyte**
 - napr. inhibícia fosfodiesteráz, aktivácia guanylylciklázy

B. Nepriame ovplyvnenie

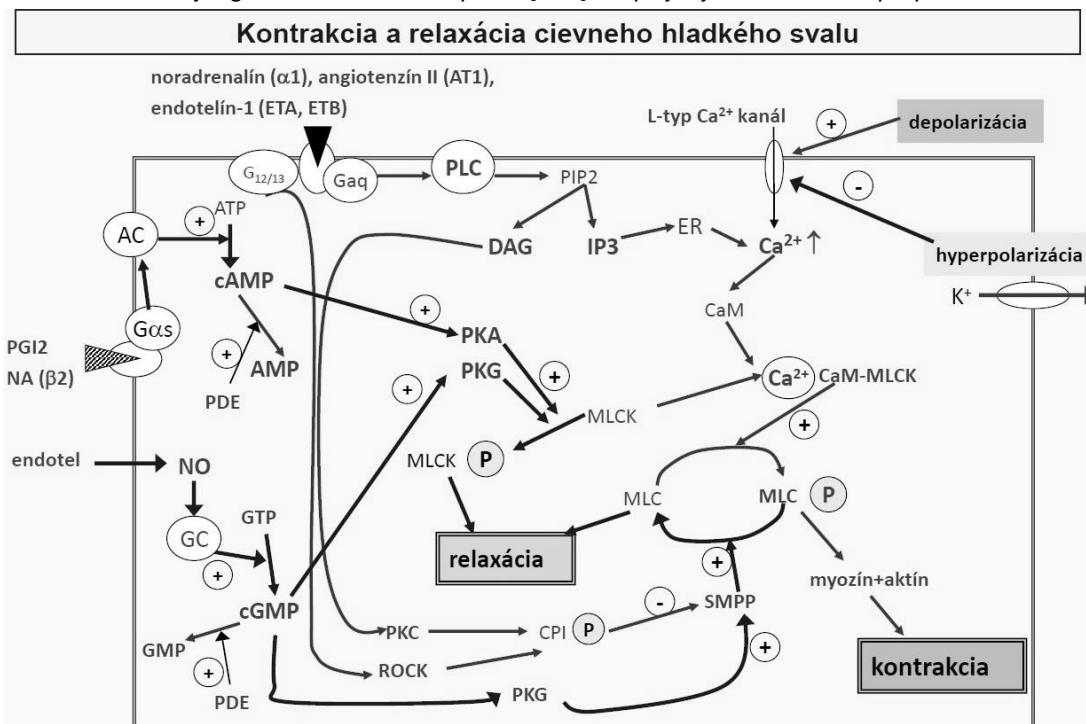
1. **Ovplyvnenie nervov inervujúcich hladký sval a synapsu:**
 - zniženie/zvýšenie vylučovania neuromediátora
 - ovplyvnenie spätného vychytávania neuromediátora
 - ovplyvnenie stability neuromediátora
2. **Zvýšenie/zniženie produkcie faktorov ovplyvňujúcich hladký sval:**
 - hormónov
 - autakoidov

Látky spôsobujú kontrakciu ciev jedným alebo viacerými mechanizmami:

- uvoľnením vápnika z vnútrobunkových zdrojov Ca^{2+} cez inozitol trifosfát (IP3)
- depolarizáciou membrány a otvorením napäťovo závislých Ca^{2+} kanálov (L-typ) s následným vstupom Ca^{2+} do cytozolu
- zvýšením citlivosti myofilamentov voči Ca^{2+} ovplyvnením kinázy ľahkých reťazcov myozínu alebo myozín fosfatázy (napr. dôsledkom aktivácie proteína kinázy C alebo Rho-kinázy).

Látky spôsobujú relaxáciu hladkého svalu ciev:

- inhibíciu vstupu Ca^{2+} cez napäťovo riadené vápnikové kanály priamo (napr. nifedipín) alebo nepriamo hyperpolarizáciou membrány (napr. aktivátory draslikových kanálov, napr. aktívny metabolit minoxidilu)
- zvýšením intracelulárnej hladiny cAMP alebo cGMP:
 - cAMP inaktivuje MLCK a uľahčuje eflux Ca^{2+}
 - cGMP inhibuje agonistom navodené zvýšenie $[\text{Ca}^{2+}]$ a zvyšuje aj aktivitu fosfatázy myozínu



AC - adenylylcykláza; CaM - kalmodulín; cAMP - cyklický adenosín monofosfát; cGMP - cyklický guanozin monofosfát; CPI - cytoplazmatický inhibitor fosfatáz; DAG - diacylglycerol; ER - endoplazmatické retikulum; GC - guanylylcykláza; IP2 - fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfát; IP3 - inozitol-1,4,5-trisfosfát; MLC - ľahký refazec myozínu; MLCK - kináza ľahkých refazcov myozínu; NO - oxid dusnatý; PDE - fosfodiesteráza(y); PKA - protein kináza A (cAMP-dependent protein kináza); PKC - protein kináza C; PKG - protein kináza G (cGMP-dependent protein kináza); PLC - fosfolipáza C; ROCK - Rho kináza, SMPP - hladkosvalová fosfoproteín fosfátaza

Vazokonstričné látky = látky zvyšujúce tonus hladkého svalstva ciev

Použitie:

- na zvýšenie krvného tlaku
- liečba šokových stavov a liečba migrény
- ako vazokonstričná prísada klokálnym anestetikám
- na obmedzenie krvácania napr. pri operáciach
- na odstránenie opuchu a hypersekrécie nosovej sliznice (nazálne dekongestíva)

Endogénne vazokonstričné látky: endotelín ($\text{ET}_{\text{A/B}}$ receptory) > angiotenzín (AT_1) > NA (α_1) > A (α_1) > dopamín (α_1) > vazopresín (V_1) > tromboxán > serotonin (5-HT₂)

Exogénne vazokonstričné látky

1. Priame sympatomimetiká = vazokonstriktia sprostredkovanaia α_1 receptormi

- noradrenalin**
 - prirodzený mediátor sympatiku, pôsobí najmä na alfa receptory (\Rightarrow vazokonstriktia)
 - podáva sa pri hypotenzii na zvýšenie TK (anestéza, šokové stavov), nutné podávanie v i.v.infúzii
 - NÚ:** palpitácie, hypertenzia, dysrytmie
- adrenalin**
 - hormón druhe nadobličiek, pôsobí aj na alfa i beta receptory
 - používa sa pri zástave srdca, anafylaktickom šoku, status asthmaticus (relaxuje bronchy)
 - je možné použiť i.v. i subkutánne; ako vazokonstričná prísada LA na spomalenie ich absorpcie
 - NÚ:** tachykardia, arytmie, hypertenzia, úzkosť, ischémia myokardu

- **dopamín**

- neuromediátor v CNS, prekurzor NA a A, ovplyvňuje alfa i beta receptory, ale aj D receptory
- (vo \uparrow dávkach) pôsobí periférnu vazokonstriku, ale dilatuje cievy koronárne icievy v obličkách
- stimuluje myokard, používa sa pri šokových stavoch
- **NÚ:** zvracanie, arytmie

2. Selektívne alfa₁ sympathomimetiká

- **fenylefrín, nafazolín, oxymetazolín, tetryzolín, xylometazolín**

- zvýšenie TK pri šoku (fenylefrín, metoxamín)
- požívajú sa predovšetkým lokálne kodstránenu opuchu (dekongescii) nosovej sliznice

3. Nepriame sympathomimetiká

- **pseudoefedrín, efedrín**

- čiastočne priamy efekt, ale aj uvolňujú noradrenalin z vezikúl
- pri hypotenzi, alergických stavoch, na dekongesciu nosovej sliznice
- možno podať perorálne
- majú aj psychostimulačné účinky a zvyšujú krvný tlak

4. Analógy vazopresínu (antidiuretického hormónu neurohypofýzy)

- **terlipresín acetát**

- selektívny agonista V1 receptorov spojených s Gq proteínom
- má len minimálny efekt na V2 receptory (minimálny antidiuretický účinok)
- spôsobuje vazokonstriku a kontrakciu ostatných hladkých svalov vrátane GIT a maternice
- podáva sa i.v. sa pri krvácaní z varixov pažeráka a pri hepatorenálom syndróme typu 1
- kontrahuje artérie, mierne zvyšuje krvný tlak
- zníženie arteriálneho prekrvenia vedie k znízeniu tlaku krvi v portálom obeh
- kontrakcia hladkého svalstva pažeráka vedie ku kompresii uzavretiu krvácajúcich varixov
- **NÚ:** môže spôsobiť nekrózu kože, dysrytmie, ischémiu myokardu, kŕče GIT
- **KI:** v gravidite

5. Liečivá znižujúce hladinu cAMP

- **triptány (sumatriptán, eletriptán, rizatriptán, frovatriptán)**

- antimigreniká; agonisty 5-HT_{1B/D} receptorov, spôsobujú vazokonstriku v cievach mozgu a tiež znižujú aktivitu trigeminálneho nervu
- dajú sa použiť ako antimigreniká už rovinutom záchvate
- **NÚ:** sumatriptán môže spôsobiť koronárny vazospazmus, hypertenziu, závraty, ospalosť
- **KI:** nesmie sa podávať pacientom s ischemickou chorobou srdca, po cerebrovaskulárnej príhode, pri poškodení pečene, ani v kombinácii inhibítormi MAO (aj v kombinácii s SSRI, či SNRI) hrozí sérotonínový syndróm

Vazodilatanciá = liečivá zlepšujúce tkanivovú perfúziu a/alebo znižujúce krvný tlak prostredníctvom rozšírenia ciev

Indikácie vazodilatacií:

- ischemická choroba srdca
- artériová hypertenzia a hypertenzná kríza
- plúcna artériová hypertenzia
- srdcové zlyhávanie
- poruchy miestneho prekrvenia (napr. pri Raynaudovom syndróme)
- poruchy prekrvenia mozgu
- erektilná dysfunkcia

Endogénne vazodilatanciá:

- zvyšujúce cAMP = bradykinín, PGI₂ – prostacyklín, adenozín, dopamín (cez D₁)
- zvyšujúce cGMP = NO, bradykinín, ANP, ATP, histamín (H₁)
- spôsobujúce hyperpolarizáciu membrány = adenozín, EDHF – endotelový hyperpolarizačný faktor

Exogénne vazodilatáciá (+ ku každým aspoň nejakú vetičku ☺)

I. Liečivá zvyšujúce hladinu cyklických nukleotidov:

1. liečivá zvyšujúce cGMP
 - nitráty a donory NO = nitroglycerín, izosorbiddinitrát, molsidomín
 - aktivátory solubilnej guanylátcyklázy = cinaciguat, riociguat
 - ACEI = enalapril, kaptopril
2. liečivá zvyšujúce cAMP
 - betablokátory s β_2 -agonistickým účinkom
 - prostanoidy = alprostadil, iloprost, epoprostenol, treprostín
 - agonisty prostacyklínových receptorov = selexipag
3. inhibítory fosfodiesterázy
 - a) neselektívne
 - metylxantíny = kofeín, teofylín, teobromín, aminofylín
 - pentoxifylín
 - b) inhibítory PDE1
 - vinpocetín
 - c) inhibítory PDE3
 - amrinón, milrinón
 - d) inhibítory PDE5
 - sildenafil, vardenafil, tadalafil

II. Liečivá, ktoré ovplyvňujú hladinu vápnika:

1. liečivá inhibujúce IP3 kaskádu
 - antagonisty endotelínu = ambrisentan, bosentan, macitentan
 - ACEI = -prily
 - antagonisty angiotenzínu = sartany
 - α_1 -blokátory = doxazosín, terazosín
2. blokátory vstupu vápnika
3. liečivá ovplyvňujúce hladinu vápnika iným spôsobom
 - cinarizín = H₁ antihistamínikum a blokátor napäťovo riadených Ca²⁺ kanálov
 - naftidrofuryl = antagonist 5-HT₂
 - otvárače draslikových kanálov = minoxidil, diazoxid

Liečivá používané na zlepšenie perfúzie tkanív

- **pentoxifylín**
 - inhibuje fosfodiesterázy, má vazodilatačné účinky
 - zlepšuje deformabilitu erytrocytov a ich zhlukovanie, má hemoreologické účinky
 - znižuje hladinu fibrinogénu,
 - používa sa pri chron. poruchách krvného zásobovania periférie i mozgu, poruchách cirkulácie oka
- **vinpocetín**
 - derivát alkaloidu vinkamínu
 - inhibuje fosfodiesterázu PDE1, vazodilatačný účinok, zvyšuje koncentráciu ATP v mozgu, zlepšuje deformabilitu erytrocytov, znižuje viskozitu krvi, hemoreologické účinky
 - pri poruchách cerebrálnej cirkulácie, má neuroprotektívne účinky; pri cievnych poruchách oka, vnútorného ucha (Ménierova choroba a tinnitus)
- **cilostazol**
 - inhibítory PDE3, pôsobí vazodilatačne, má antiagregačné účinky
 - používa sa pri intermitentnej klaudikácii pri končatinovej ischémii na cievnom podklade, na zlepšenie maximálnej dĺžky chôdze
 - zlepšuje prekrvenie končatiny, predchádza ischémii a následnej bolesti
- **naftidrofuryl**
 - blokuje 5-HT₂ receptory, pôsobí vazodilatačne, zlepšuje prekrvenie periférnych tkanív a CNS; má antiagregačné účinky

- používaný pri poruchách prekrvenia (poruchy cerebrálneho prekrvenia, mozgová ateroskleróza, Raynaudov syndróm, chladné končatiny, diabetické angiopatie, ischemické poškodenie sietnice, poruchy prekrvenia vnútorného ucha, stavy po apoplexii, Ménierova choroba a ďalšie)
- **cinarizín**
 - H₁ antihistaminikum a blokátor napäťovo riadených Ca²⁺ kanálov
 - používa sa pri kinetózach, poruchách labiryntu, tinnitus,
 - pri poruchách periférnej cirkulácie, Raynaudovom fenoméne, intermitentnej klaudikácií, trofických poruchách, studených končatín, akrocyanoze

Nimodipín pri vazospazme po subarachnoidálnom krvácaní (SK)

- subarachnoidálne krvácanie spôsobené aneuryzmou tepny:
- po krvácaní – komplikácie – oneskorená cerebrálna ischémia v dôsledku vazospazmu
- mortalita 25%, u 50% prežívajúcich – perzistentný neurologický deficit

Odporučania:

- antihypertenzívna liečba: prevencia ischemickej mozgovej príhody i intracerebrálneho krvácania
- nimodipín by mal byť podávaný všetkým pacientom s SK spôsobeným aneuryzmou tepny
- nimodipín zlepšuje neurologický stav, hoci menej koriguje vazospazmus

Liečivá používané pri erektilnej dysfunkcii

- **sildenafil, tadalafil, vardenafil**
 - inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5), ktorá preferenčne degraduje cGMP
 - uľahčujú nástup erekcie, ktorá závisí od vazodilatácie navodenej NO
 - vazodilatácia v penise je vyvolaná oxidom dusnatým – NO z neadrenergných/necholínergných nervov a cievneho endotelu
 - NO stimuluje tvorbu cGMP, ktorý je degradovaný PDE5
 - nesmú sa používať v kombinácii s: nitrámi, donormi NO, stimulátormi guanylátcyklázy pre riziko výraznej hypotenzie

Liečivá používané pri plúcnej artériovej hypertenzií

- zriedkové ochorenie (ročná prevalencia 15 miliónov)
- vysoký tlak v a.pulmonalis (≥ 25 mmHg v kľude)
- dyspnea, únava, edémy, cyanóza
- remodelácia, obštrukcia plúcnych chartérií,
- vysoké riziko zlyhania prvej komory
- vysoká mortalita (50% neliečených zomrie do 3 rokov)

Diagnostika: pravokomorová katéterizácia; test vaskulárnej reaktivity (inhalovaný NO, injekcia epoprostenolu alebo adenozinu)

Farmakoterapia: vazodilatácia

- **BVK** sa môžu použiť len ak je pozitívny test vaskulárnej reaktivitu (asi len u 10% pacientov s iPAH), používa sa **nifedipín, amlodipín, diltiazem**
- **agonisty endotelínových receptorov** = **bosantan, ambrisentan, macitentan**
- **agonisty prostacyklínových receptorov** = **epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag**
- **PDE5 inhibítory** = **sildenafil**
- **aktivátory solubilnej guanylátcyklázy** = **riociguat, cinaciguat**
- **inhibítory Rho kinázy** = **fasudil**

Liečivá používané pri Raynaudovom syndróme

- vazkonstrikcia artérií v prstoch indukovaná chladom
- ischémia tkaniva, bolesť, zblednutie prstov, neskôr cyanóza
- primárny problém alebo sprevádza iné ochorenia (ochorenia spojivového tkaniva, obštrukciu artérií), môže tiež byť vyvolaný liekmi (betablokátory, cyklosporín, bromokriptín, atomoxetín)
- **liečba:** liekmi prvej voľby sú **BVK: nifedipín, amlodipín, felodipín, izradipín, diltiazem**
- **iné:** prazosín, losartan, nitráty (lokálne), PDE5 inhibítory, pentoxifylín, epoprostenol, bosantan

Antiangínové liečivá

Činnosť srdca je optimálna, ak je zabezpečená rovnováha medzi spotrebou a prívodom kyslíka do myokardu. Nerovnováha vedie k **ischémii myokardu**, ktorú pacient pocituje subjektívne najčastejšie ako bolesť na hrudníku. Symptómy ochorenia sa môžu odstrániť rôznymi farmakologickými spôsobmi, ktoré šetria prácu srdca a zabezpečujú dostatočný prívod kyslíka pre pracujúce srdce.

Zniženie koronámej perfúzie vedie k zniženému prívodu kyslíka do myokardu a môže byť dôsledkom

- aterosklerózy koronárnych artérií(najčastejšie)
- spazmu koronárnych artérií
- vysokých požiadaviek myokardu na kyslík

Rizikové faktory

- rodinná anamnéza ochorenia koronárnych tepien
- fajčenie
- diéta bohatá na tuky
- nadváha
- hypertenzia
- diabetes
- zvýšený LDL cholesterol a/alebo nízka hladina HDL cholesterolu

Podľa klinického obrazu rozoznávame niekoľko foriem **ischemickej choroby srdca**. Manifestuje sa ako **angina pectoris** (patologická jednotka) a **infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie**.

Angina pectoris je klinickým prejavom ischemickej choroby srdca so záchvatmi bolesti najčastejšie na hrudi (stenokardiami), ktoré sú vyvolané pôsobením nahromadených metabolitov na nervové zakončenia srdcového svalu pri ischémii myokardu.

Stabilná angina pectoris je syndróm, pri kt. vznikajú stenokardie po telesnej námahe ako prejav ischémie.

Nestabilná angina pectoris je prechodnou formou medzi stabilnou formou a infarktom myokardu.

Záchvaty bolesti vznikajú aj keď je pacient v pokoji a trvajú dlhšie. Vzniká kvôli trombóze alebo embólii koronárnej artérie (napr. pri atriálnej fibrilácii vzniká trombus), ako komplikácia aterosklerózy.

Prinzmetalova angina pectoris (variantná, vazospastická) je charakterizovaná spazmom koronárnych ciev.

Asymptomatická (tichá) ischémia, pri ktorej pacient nemá subjektívne tažkosti, ale vyšetrením sa zistia ischemické zmeny myokardu (zmeny na EKG).

Infarkt myokardu je akútne stav vyvolaný zastavením perfúzie určitej oblasti myokardu v dôsledku uzavretia koronárnych ciev. Vývoj infarktu myokardu je vážnym a nebezpečným následkom ischemickej choroby srdca, pretože veľmi často vedie k náhlnej a neočakávanej smrti pacientov, najmä v dôsledku vzniku ventrikulárnych dysrytmii.

Liečba ICHS

Ciele liečby:

- odstrániť angínové bolesti a predchádzať ich vzniku
- predchádzať kardiovaskulárnym príhodám (infarktu myokardu) a rozvoju srdcového zlyhávania

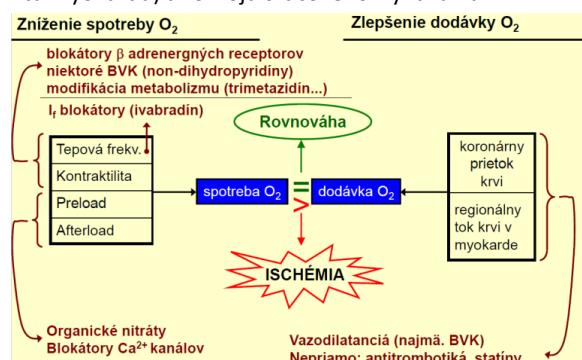
Zmena životného štýlu:

- prestať fajčiť
- znížiť hladinu cholesterolu – diéta
- zvýšiť fyzickú aktivitu
- liečiť hypertenziu a diabetes
- obmedziť stres
- udržiavať ideálnu telesnú hmotnosť

Farmakologická liečba

- **vyrovnanie dodávky a spotreby kyslíka** (antiischemické, antiangínové liečivá) = **nitráty, blokátory vápnikových kanálov, betablokátory**

- zníženie práce srdca (zníženie preloadu, afterloadu, spomalenie frekvencie srdca)
- ovplyvnenie metabolizmu (prechod metabolizmu srdca z betaoxidácie MK na oxidáciu sacharidov)
- dilatáciou koronárnych ciev



- prevencia trombózy v koronárnych artériách = antitrombotiká
- spomalenie aterosklerózy = hypolipidemiká (napr. statíny)

Chirurgická liečba

- perkutánna angioplastika a stenty
- koronárny bypass (revaskularizácia)
- v terminálnom štádiu ischemickej choroby – transplantácia zlyhávajúceho srdca

1. Vazodilatanciá – organické nitráty

Liečivá spôsobujúce relaxáciu hladkého svalu ciev, spôsobujú dilatáciu artérií a/alebo vén.

Dilatácia artérií:

- odpor, proti ktorému srdce čerpá krv - ↓
- napätie steny srdca v systole - „afterload“ - ↓
- práca srdca a jeho spotreba kyslíka - ↓
- zmiernenie anginóznych bolestí
- periférne prekrvenie ↑
- krvný tlak - ↓ -antihypertenzívny účinok

Dilatácia vén:

- objem krvi vstupujúcej do srdca - ↓
- napätie steny srdca v diastole - „preload“ - ↓
- práca srdca a jeho spotreba kyslíka - ↓
- zmiernenie anginóznych bolestí
- možnosť ortostatickej hypotenzie

MÚ: reagujú s proteínmi obsahujúcimi SH skupinu, tvoria sa S-nitrózotioly, ktoré uvoľňujú NO → aktivácia guanylycyklázy → zvýšenie cGMP → aktivuje proteín kinázu G → zníženie cytozolického kalcia, zníženie citlivosti kontraktilného aparátu na kalcium → relaxácia hladkého svalu ciev, vazodilatácia

Účinky nitrátov:

- vazodilatácia (artérie aj vény)
- klesá „preload“ (v dôsledku dilatácie vén)
- klesá „afterload“ (v dôsledku dilatácie artérií)
- klesá spotreba kyslíka myokardom – odstránenie anginóznych bolestí
- dilatácia koronárnych artérií – zlepšenie prekrvenia myokardu
- pokles systolického a diastolického tlaku krvi

Indikácie:

- ischemická choroba srdca, sú účinné pri všetkých formách anginy pectoris.
- akútne ľavostranné srdcové zlyhávanie
- pri spazme koronárnej artérie pri koronarografii

NÚ: reflexná tachykardia (možno riešiť beta blokátormi), bolesti hlavy (najmä na začiatku terapie), ortostatická hypotenzia, rozvoj tolerancie

Tolerancia na nitráty:

- môže zahrňať vyčerpanie SH skupín, tvorbu superoxidu, a iné mechanizmy, napr. tvorba endotelínu-1
- tolerancii sa dá predísť prerušením terapie – napr. vyniechanie večernej dávky

Interakcie:

- zníženie tlaku krvi v kombinácii s antihypertenzívami
- kontraindikované použitie s PDE5 inhibítormi (sildenafil) alebo stimulátormi guanylátcyklázy (riociguat) – nebezpečný pokles tlaku krvi
- **nitroglycerín**
 - rýchla absorpcia po sublingválnom (1-5 minút) a transdermálnom podaní
 - málo účinný po perorálnom podaní (efekt prvého priechodu pečeňou)
 - má krátky polčas, pôsobenie dá sa predĺžiť pomocou transdermálnych náplasti
- **izosorbid dinitrát, izosorbid-5-mononitrát (metabolit ISDN)**
 - účinné po p.o. podaní; predĺženie účinku – prípravky s postupným uvoľňovaním

- izosorbid-5-mononitrát má býhodnejšie vlastnosti: nie je inaktivovaný pri first pass efect, čo zabezpečuje max. biologickú dostupnosť; lepšie sa vstrebáva z GIT, má dlhší biologický polčas aj trvanie účinku; nemusí sa podávať v retardovanej forme; má menšie riziko vzniku tolerancie
- **molsidomín**
 - účinný po perorálnom podaní
 - spôsob uvoľňovania NO sa od nitrátov líši - účinkuje prostredníctvom metabolitu SIN-1, ktorý je donorom NO
 - kedže nepôsobí cez nitrózotiooly, nevyvoláva toleranciu
 - dostupné prípravky s predĺženým uvoľňovaním (podanie na noc)
 - vhodný pre pacientov, ktorí netolerujú nitráty (pre úpornú bolesť hlavy)

2. blokátori vápnikových kanálov

MÚ: blokujú L-typ napäťovo riadených vápnikových kanálov:

- v srdci a hladkom svale ciev
- kanály v srdci a cievach sa líšia, možnosť selektívneho ovplyvnenia liečivami
- depolarizácia spôsobuje vtok kalcia do bunky
- vo vodivom systéme myokardu = L-typ prispieva k regulácii tepovej frekvencie
- v myokarde a hladkom svale ciev – kalcium reguluje kontrakciu
- BVK sa viažu na $\alpha 1$ -podjednotku kanála

a) dihydropyridíny

1. generácia = **nifedipín** (krátky biologický polčas, malá cievna selektivita)
2. generácia = **izradipín, tikardipín, felodipín, nitrendipín, nimodipín** (zvýšená cievna selektivita – v terapeutických dávkach neúčinkujú priamo na srdce)
3. generácia = **amlodipín, lacidipín, lercanidipín** (vysoká cievna selektivita, dlhší biologický polčas)

b) fenylalkylamíny = verapamil

c) benzotiazepíny = diltiazem

Kardiovaskulárne účinky blokátorov vápnikových kanálov	
dihydropyridíny	non-dihydropyridíny
dilatácia periférnych artérií, dilatácia koronárnych artérií, pokles krvného tlaku, zníženie spotreby kyslíka v srdci	
takmer žiadny priamy inhibičný vplyv na srdce (vaskulárna selektivita)	zníženie tepovej frekvencie, spomalenie tvorby impulzov v SA uzle, spomalenie vedenia AV uzle, negatívne inotropné účinok
na začiatku terapie a vo vyšších dávkach: reflexná aktivácia sympatiku; tachykardia; aktivácia RAAS	
Hlavné terapeutické využitie blokátorov vápnikových kanálov	
arteriová hypertenzia, ischemická choroba srdca (stabilná, vazospastická angína)	
vazospazmus po subarachnoidálnom krvácaní (nimodipín)	supraventrikulárne tachyarytmie, fibrilácia predsiení

Princíp antianginózneho účinku:

- dilatácia periférnych arteriol, zníženie afterloadu, zníženie tlaku krvi, pokles tepovej frekvencie
- zníženie spotreby kyslíka v srdci
- dilatácia koronárnych arteriol, zlepšenie prekrvenia

Sú účinné pri:

- stabilnej angíne (námahovej) (znižujú spotrebu kyslíka myokardom)
- variantnej (vazospastickej) angíne (uvolňujú spasmus artérie)

Sú menej účinné pri

- nestabilnej angíne (len ak je prítomný spasmus)

Nepoužívajú sa pri

- akútном infarkte myokardu a jeho sekundárnej prevencii (žiadnen prospech)

NÚ:

- hypotenzia, závraty, bolesť hlavy, edémy,
- bradykardia, AV blok (**verapamil, diltiazem**)
- zácpcha (**verapamil**)
- palpitácie, tachykardia, zriedkavo paradoxne možnosť zhoršenia ischémie (**dihydropyridíny**)

3. betablokátory = znižujú intenzitu a frekvenciu angínóznych bolestí (**atenolol, metoprolol, bisoprolol, ...**)

Mechanizmus antiangínózneho účinku:

- antagonistizmus noradrenálínu na beta1 receptoroch
- znižujú tepovú frekvenciu
- znižujú kontraktilitu myokardu
- znižujú spotrebu kyslíka myokardom

Sú prospešné pri:

- stabilnej angíne aj nestabilnej angíne
- u pacientov po infarkte myokardu (predlžujú prezívanie)

Nehodia sa na

- vazospastickú angínu (pri monoterapii môžu stav zhoršíť)

NÚ: bradykardia, blokáda adrenerickej vazodilatácie (syndróm studených končatín), bronchospazmus, únava a ospalosť, depresie

4. inhibítory HCN4 - HCN – hyperpolarizáciou a cyklickými nukleotidmi (cAMP) aktivované kanály

- 4 izoformy (HCN1-4), CNS; izoforma **HCN4** v sinoatriálnom uzle v srdci
- HCN4 kanál je permeabilný pre Na^+ a K^+
- If – „funny current“ – prúd iónov zodpovedný za spontánnu diastolickú depolarizáciu
- dôležitý pre cyklickú tvorbu vzruchov v srdci, SA uzol udáva rytmus srdca (pacemaker)
- **ivabradín**
MÚ: inhibícia „funny“ (pacemakerového) prúdu predlžuje fázu diastolicej depolarizácie a tým znižuje tepovú frekvenciu

Použitie:

- u pacientov, u ktorých sú beta blokátory kontraindikované alebo nie sú tolerované

Nemal by sa používať:

- pri nestabilnej angíne
- u pacientov s bradykardiou alebo elektrickým kardiotimulátorom
- pri infarkte myokardu
- poruchách činnosti pečene
- sinoatriálnom alebo atrioventrikulárnom bloku

Interakcie

- azolové antimykotiká, makrolídové antibiotiká a grapefruitová šťava (CYP3A4 inhibítory) zvyšujú hladiny ivabradínu
- fenobarbital, fenytoín, Hypericum perforatum (CYP3A4 induktory) znižujú hladinu ivabradínu
- látky predlžujúce QT-intervall (napr. niektoré antidyrytmiká, erytromycín, klaritromycín) – riziko arytmii

NÚ: bradykardia, poruchy videnia (fosfény), bolesti hlavy

5. liečivá s vplyvom na metabolizmus srdca

• trimetazidín

- inhibuje beta oxidáciu mastných kyselín v srdci – inhibítorm 3-KAT (3-ketoacyl-CoA tiolázy)
- prechod k oxidácii glukózy; zlepšuje sa tvorba ATP, menšia spotreba kyslíka
- úľava od angínóznych ťažkostí; nemá hemodynamické účinky
- relativne dobre tolerovaný, ale má potenciál pre vyvolanie extrapyramídových príznakov
- kontraindikovaný pri Parkinsonovej chorobe a interaguje s inhibítormi MAO

• ranolázin

- blokuje čiastočne sodíkové kanály, znižuje neskôr sodíkový prúd a sekundárne aj preťaženie myocytov vápníkom a čiastočne inhibuje aj oxidáciu mastných kyselín v srdci
- nemení výrazne tepovú frekvenciu, ale znižuje spotrebu kyslíka v myokarde

Použitie: u pacientov so stabilnou anginou, kde nezaberá/nie je tolerovaná liečba prvej línie

Interakcie: ranolázin je:

- **substrát aj inhibítorm PGP** (interakcie s inhibítormi PGP cyklosporínom, verapamilom, a substrátkmi PGP - digoxín)
- **substrát aj inhibítorm CYP3A4** (inhibítormi CYP3A4 azolové antimykotiká, diltiazem, klaritromycín – zvyšujú hladiny ranolázinu; substrátkmi CYP3A4 ako simvastatin, lovastatin, cyklosporín, takrolimus môžu mať zvýšené hladiny a účinok)

- substrát **CYP2D6** (inhibítorm CYP2D6 paroxetín zvyšuje účinok ranolazínu)
- NÚ:** závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť, zápcha

6. liečivá používané na prevenciu kardiovaskulárnych príhod

a) protidoštičkové látky: prevencia trombózy a embolie v koronárnych artériach

- **acetylsalicylová kyselina v nízkej dávke**
 - irreverzibilná inhibícia cyklooxygenázy v trombocytoch
 - znižuje agregabilitu doštičiek
 - prevencia tvorby trombov, obzvlášť pri nestabilnej angíne
 - znižuje mortalitu u pacientov pri infarkte myokardu
- **klopidogrel, prasugrel, tikagrelor**
 - inhibujú väzbu ADP na P2Y12 receptory v trombocytoch
 - redukujú mortalitu po infarkte myokardu

b) hypolipidemiká: spomalenie rozvoja aterosklerózy; **statíny, ezetimib, evolokumab**

c) blokátori RAAS: zníženie mortality, výskytu (re)infarktu myokardu, najmä u pacientov, ktorí majú súčasne hypertenziu, ejekčnú frakciu <40%, diabetes; **ACE inhibítory, blokátori angiotenzínových AT1 receptorov**

Hlavné zásady liečby infarktu myokardu

- potlačenie bolesti, dýchavice a úzkosti - morfín i.v.
- anxiózni pacienti - anxiolytiká
- kyselina acetylsalicylová - 200 mg p.o. poprípade i.v.
- ďalšie antiagreganciá, antikoagulanciá
- fibrinolytická liečba, čím skôr po infarkte myokardu, tým je efektívnejšia, maximálne po 12 hodinách od vzniku infarktu myokardu

Dlhodobá liečba po akútnom infarkte myokardu

- kontrola rizikových faktorov, hlavne prerušenie fajčenia
- antiagreganciá
- duálna antiagregačná terapia (kyselina acetylsalicylová a blokátori ADP receptorov) do 1 roka po vzniku infarktu myokardu
- betablokátori p.o. u pacientov so srdcovým zlyhávaním alebo dysfunkciou ľavej komory
- statíny
- ACE inhibítory/antagonisty angiotenzínu II v hlavne u pacientov so srdcovým zlyhávaním
- antagonisti aldosterónu pri niektorých ďalších patologických stavoch

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Vazodilatancia

Látky rôznych chem. štruktúr, ktoré vyvolávajú rôzny mechanizmom vazodilatáciu na úrovni artérií, arteriol a vén. Používajú sa pri liečbe rôznych typov kardiovaskulárnych ochorení.

Podľa miesta poruchy: **periférne** = obnovené poruchy vo svaloch končatín alebo kože; **cerebrálne** = poruchy cirkulácie v mozgových cievach; **koronárne** = poruchy cirkulácie v myokarde na priečne zúženie vencovitých ciev myokardu.

Podľa terapeutického efektu:

vazorelaxancia = upravujú prekrvenie dilatáciou ciev;

reologiká = upravujú prekrvenie úpravou tokových vlastností krvi (patria sem aj antikoagulanciá a fibrinolytiká).

1. Estery kyseliny dusičnej a iné NO-farmaká = **nitroglycerín** (MITROMINT, RECTOGESIC), **izosorbiddinitrát** (CARDIKET, ISOKET, MONOSAN, OLICARD), **molsidomín** (CORVATON)

MÚ: redukčným procesom sa uvoľňuje NO - účinné agens; reakciou NO s -SH skupinami (cystein) vznikajú nestabilné S-nitrózotiohydry, ktoré aktiváciou guanylátcyklázy v bb. hladkého svalstva ciev katalyzujú premenu GTP na cGMP -> pokles intracel. konc. Ca^{2+} -> zníženie cievneho odporu -> vazodilatácia

2. Deriváty a analógy xantínu = **pentoxyfylín** (AGAPURIN, STADATUSSIN), **sildenafil** (BALCOGA, SILDENAFIL), **vardenafil** (VIAVARDIS, LEVITRA), **tadalafil** (TADALAFIL)

3. Deriváty chromónu a kumarínu = visnagín, visnadín, kelín (z plodov Amni visnaga), amiodaron (RIVODARON, CORDARONE), karbochromén
 4. Prostaglandíny a ich deriváty = alprostadiol (ALPROSTAN; PGE2, chránený pred rýchloou biotransformáciou α-cyklodextrínom; met. β- a ω-oxidáciou), iloprost (VENTAVIS), epoprostenol (VELETRI; met. na neúčinnú kyselinu)
 5. Vazodilatácia iných štruktúr
 - a. Prírodné látky a ich deriváty = ATP, vinkamín, vinpocetín (CAVINTON; selektívny mozgový vazodilatátor; izolovaný z Vinca minor), extrakty Ginko biloba
 - b. Syntetické vazodilatácia
 - Dihydropyridíny = pozri antihypertenzíva
 - Fenylalkylamíny = cinarizín (STUGERON), flunarizín , naftidrofuryl (ENELBIN; met. na butyrolaktón), dipyridamol, trimetazidín (PROTEVASC)
- Ostatné liečivá = pozri iné otázky

Prírodné liečivá používané pri ochoreniach žil (folium, semen); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Úvod pozri otázku č.11.

1. *Ginkgonis folium* = list ginka
Ginkgo biloba = ginko dvojlaločné
Ginkgoaceae
WEU: na zlepšenie kognitívnych funkcií a kvality života pri strednom stupni demencie
TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh alebo pocitu studených dlaní a chodidel, oboje spôsobené ľahšími komplikáciami žilového obehu (po vylúčení závažných ochorení)

Obsahové látky

- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín, izoramnetín (+ ich kumaroylglykozidy - špecifické pre drogu)
- biflavóny: bilobetín, ginketín, izoginketín
- **diterpény:** bilobalid, ginkolidy A, B, C, J, K, L, M, P, Q, X
- alkylfenoly (kradanoly), alkylfenolické kyseliny (kyseliny ginkolové) = silne alergizujúce
- polyprenoly
- **triesloviny:** stopy katechínov, proantokyanidínov
- heteropolysacharid
- kys. 6-hydroxykynurénová (neuroprotektívny účinok)
- ginkotoxín (4-O-metylpyridoxín – neurotoxický – „antivitamín B6“)

LI:

- Pri súbežnom užívaní prípravku z Ginkgonis folium a antikoagulantov (warfarín) alebo antiagregancií (klopidogrel, ASA alebo iné NSAIDs) hrozí zvýšená krváčavosť.
- Inhibícia P-gp v tenkom čreve môže zvýšiť plazmatické hladiny liečiv, ktoré sú substráti P-gp.
- Indukcia CYP 3A4 môže byť znížená plazmatická koncentrácia efavirenu alebo nifedipínu.
- Indukcia CYP 2C19 môže spôsobiť zníženie účinnosti inhibítarov protónovej pumpy (omeprazol).

Upoz.: ginko vytvára alergickú reakciu; štandardizované extrakty ale neobsahujú alergizujúce látky

2. *Rosmarini folium* = list rozmarínu

Rosmarinus officinalis = rozmarín lekársky
Lamiaceae

TU: pri dyspepsii a slabších žalúdkovo-črevných ťažkostíach; **externe:** pri menších poruchách periférneho krvného obehu; externe: na zmiernenie slabších bolestí svalov a klíbov

Obsahové látky:

- **silica:** monoterpény **alfa pinén, cineol, gáfor**
- diterpény: kyselina karnozová, karnozol, rozmanol
- **triterpény:** kyselina oleánolová, ursolová
- **flavonoidy: glykozidy kempferolu a kvercetínu**
- **deriváty kyseliny škoricovej: kyselina rozmarínová**

LI: extrakt z drogy (s kys. karnozovou/rozmarínovou) znižuje dostupnosť nehémového železa (až o 20%)

3. *Vitis viniferae folium* = list viniča hroznorodého

Vitis vinifera var. tinctoria = vinič hroznorodý [modré odrody]

Vitaceae

WEU: Na liečbu chronickej žilovej nedostatočnosti, ktorá je charakterizovaná opuchmi nôh, kŕčovými žilami, pocijom ťažkých nôh, bolestou, únavou, svrbením, napätim a kŕčmi v lýtkach, ATC: C05CP02.

TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na zmiernenie svrbenia a pocitu pálenia pri hemoroidoch; symptomatická liečba lámvosti vlásočníc.

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, kempferolu
- **triesloviny:** oligomérne proantokyanidíny (epikatechínové monoméry a diméry), antokyanidíny (glukozidy malvidínu, delfidínu, petunidínu)
- **deriváty kyseliny škoricovej:** kávová, p-kumarová, ferooylšťaveľová
- alifatické kyseliny: jablčná, vílna, šťaveľová
- stopy resveratrolu a jeho oligomérov

4. *Hippocastani semen* = semeno pagaštana

Aesculus hippocastanum = pagaštan konský

Sapindaceae

WEU: Na liečbu chronickej žilovej nedostatočnosti, ktorá je charakterizovaná opuchmi nôh, kŕčovými žilami, pocijom ťažkých nôh, bolestou, únavou, svrbením, napätim a kŕčmi v lýtkach, ATC: C05CP01.

TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na ošetrovanie modrín a edémov

Obsahové látky

- **triterpénové saponíny:** odvodené od kzs. oleánolovej (β -escín+kryptoescín; ich zmes 4:6 = α -escín);
 β -escín je zmes escínu 1a, 1b (1 – obsahujú naviazanú glukózu), 2a, 2b (2 - xylózu)
- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, kempferolu (podporujú účinok escínu – bez nich by sa rozkladal)
- **triesloviny:** eskulitaníny (oligomérne proantokyanidíny)
- **kumaríny:** eskultín, fraxetín, skopoletín
- škrob

16. Liečivá ovplyvňujúce zrážanie krvi

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Liečivá používané pri poruchách zrážania krvi upravujú rovnováhu medzi **hemostatickými** a **antitrombotickými** reakciami organizmu.

Pri nedostatočnej hemostáze vzniká riziko krváčavých stavov. K základným zložkám hemostázy patria plazmatické faktory krvného zrážania koagulačné faktory, krvné doštičky (trombocyty) a cievna stena. Fyziologické antikoagulanciá (napríklad **antitrombín III**) a fibrinolytický systém (**plazmín**) sa podielajú na **zabránení tvorby nežiaducich krvných zrazenín**. Za účelom farmakologického ovplyvnenia krváčavých stavov sa používajú hemostatiká a pri trombotických stavoch sa používajú antitrombotiká.

Hemostáza = účelom hemostázy je obmedzenie straty krvi, neúčelné vytváranie trombov však môže ohroziť život – trombóza, embólia

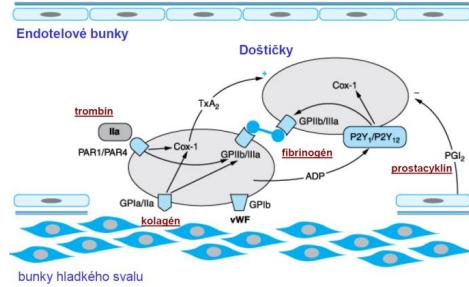
Na vzniku hemostázy sa podieľa:

1. reakcia ciev v mieste poranenia = v mieste poškodenia vzniká vazokonstrikcia v dôsledku:

- aktivácie sympatikových reflexov
- uvoľnení sérotonínu z doštičiek
- uvoľnení tromboxánu TXA₂ v poškodenom mieste

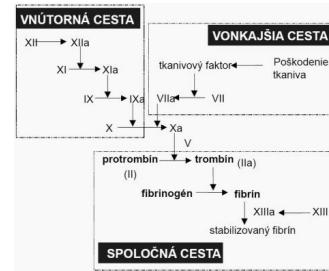
2. činnosť krvných doštičiek

- za normálnych okolností sú trombocyty v neaktívnej forme
- endotel ciev syntetizuje faktory, kt. bránia adherenciu a agregáciu trombocytov (prostacyklín PGI₂, NO)
- poškodenie endotelu:
 - obnaženie kolagénových vláken
 - okamžitá adhézia trombocytov
 - tro sa aktivujú – menia tvar z plochého na guľatý
 - agregácia trombocytov – tvorí sa doštičková zátka, agregáciu podporuje ADP z poškodených endotelových buniek a erytrocytov, ako aj TXA₂ z doštičiek
 - trombocyty vytvoria doštičkovú zátku
 - pri aktivácii trombocytov sú dôležité receptory:
 - **GPIa/IIa** = membránový glikoprotéin, receptor pre kolagén, interakcia s kolagénom stabilizuje doštičky
 - **GPIb** = tvorí komplex {GP1b-IX-V}, receptor pre von Willebrandov faktor, umožňuje adhéziu doštičiek k poškodenej cievnej stene
 - **GPIIb/IIIa** = membránový glikoproteín, receptor pre fibrinogén, aktivácia agregácie po adhézii na poškodený endotel
 - **PAR1/PAR4** = „proteinázami-aktivované receptory“, receptory pre koagulačný faktor II (trombín), sprostredúvajú koaguláciu aj zápalové procesy
 - **(TBXA2R) TP** = receptor pre tromboxán A2 (okrem doštičiek aj v mnohých iných tkanicích: endotel, myocyty ...)
 - **(PTGIR) IP** = receptor pre prostacyklín (PGI₂), ktorý sa tvorí endotely a inhibuje aggregáciu trombocytov
 - **P2Y** = skupina receptorov pre puríny: P2Y₁, P2Y₁₂ sú receptory pre ADP, ktorý sa uvoľňuje z doštičiek po aktivácii



3. zrážanie krvi – hemokoagulácia

- komplexný súbor enzymatických reakcií; vedie k
- tvorbe fibríновej siete okolo doštičkovej zátoky a ery
- vzniku definitívneho trombu
- v poškodenom mieste sa aktívuje **koagulačná kaskáda**
 - **vnútornou cestou** (tj. začína ju plazmatický faktor) a/alebo
 - **vonkajšou cestou** (začína ju tkanivový faktor)
- jedná sa o kaskádu reakcií limitovanej proteolýzy
 - faktory sa postupne aktívajú, prichádza k amplifikácii celého procesu
 - dôležitá je prítomnosť fosfolipidov a iónov kalcia



Trombóza = patologický stav, pri ktorom je prítomná nadmerná aktivácia hemostatických mechanizmov, výsledkom je tvorba trombov, ktoré následne bráňa prúdeniu krvi v cievach

3 hlavné faktory prispievajúce k trombóze (Virchowova triáda):

1. **poruchy hemodynamiky** (átriaľna fibrilácia, mitrálna stenóza, venostáza, varixy, dlhodobá imobilita)
2. **poškodenie cievnej steny a endotelu** (ateroskleróza, trauma, bakteriálna infekcia, prítomnosť umelých povrchov - umelé chlopne, katétre)
3. **hyperkoagulabilita** (genetické poruchy, rakovina, autoimunitné ochorenia, tehotenstvo, obezita)

Embólia = zavlečenie pohyblivého objektu (embolu) do miesta v cievnom riečisku, kde zúženie bráni jeho ďalšiemu pohybu, následkom je uzáver cievy

Arteriálne tromby

- zvyčajne vznikajú pri ateroskleróze
- dôležitá je najmä aktivácia doštičiek
- „biele tromby“ – obsahujú hlavne doštičky opletené fibrínovou sieťou
- ohrozujú prietok krvi, môžu cievu upchať a spôsobiť tkanivovú ischémiu a nekrózu
- môžu spôsobiť embóliu – napr. z ľavej predsiene a komory do mozgových artérií alebo iných orgánov

Venózne tromby

- vznikajú najmä pri stáze krvi alebo poruche hemokoagulácie
- dôležitá je najmä hemokoagulačná kaskáda
- „červené tromby“ – rôsolovité, podobné krvnej zrazenine vznikajúcej in vitro
- môžu sa odtrhnúť vo forme embolu, ktorý upchá vzdialenú cievu
- venózne emboly zvyčajne upchajú pľúcne artérie

Základné rozdelenie liečív ovplyvňujúcich krvné zrážanie

A. Antitrombotiká = liečivá používané pri nadmernom zrážaní kri (trombofilné stavy, hyperkoagulačné stavy) na prevenciu a terapiu trombózy

1. **Antikoagulanciá** = inhibujú koagulačné faktory, bráňa vzniku krvnej zrazeniny
2. **Fibrinolytiká** = trombolytiká, rozpúšťajú existujúci trombus rozrušením fibrínovej siete
3. **Antiagreganciá** = protidoštičkové látky, bráňa zhľukovaniu doštičiek

B. Hemostatiká = **hemostyptiká, antihemoragiká** = pri nedostatočnom zrážaní krvi (hypokoagulačné stavy) na terapiu krváčavých stavov

1. **Antidotá** = proti heparínu (protamín) a warfarínu (vitamín K)
2. **Antifibrinolytiká** = inhibítory fibrinolýzy
3. **Koagulačné faktory** = plazmatické faktory krvného zrážania
4. **Iné systémové hemostatiká** = vazokonstričné látky a liečivá stimulujúce adhéziu/agregáciu tro
5. **Lokálne hemostatiká** = tkanivové lepidlá

A. Antitrombotiká

Antikoagulanciá = liečivá, ktoré znižujú zrážanlivosť krvi

MÚ: blokáda tvorby alebo účinku plazmatických koagulačných faktorov

Rozdelenie:

1. **Priame antikoagulanciá** = priamo inhibujú hemokoagulačnú proteolytickú kaskádu, najmä trombín (II) a faktor Xa
 - **antitrombín III** = endogénna látka; získaný z ľudskej krvi alebo rekombinantný ľudský proteín produkovaný v mlieku transgénnych kôz rekombinantnou DNA technológiou
Indikácie: nedostatok antitrombínu III (vrozený alebo získaný – napr. pre zvýšenú spotrebu, stratu bielkovín ...), pri chirurgických výkonoch, pri gravidite a pôrode, pri nedostatočnej odpovedi na heparín, pri diseminovanej intravaskulárnej koagulopatii, u pacientov s ľažkým poškodením pečene – najmä ak sú liečený koncentrátnymi koagulačnými faktorov pri potrebe chirurgického výkonu alebo krvácaní, profylaxia a prevencia progresu hlbokej žilovej trombózy
NÚ: riziko alergickej reakcie až anafylaxia (ako na všetky proteínové lieky)
Interakcie: heparín a antitrombín III sa vzájomne potencujú – riziko krvácania
 - **heparín** = endogénna látka, polysacharid tvorený sulfatovanými aminocukrami s COOH a SO₃H
 - účinok in vivo aj in vitro, priemerná molekulová hmotnosť 15 000
 - uskladnený s histamínom v granulách mastocytov; vyrába sa zo sliznice bravčových črev
 - silne hydrofilný, podáva sa iba i.v. alebo s.c., i.m. sa neodporúča pre vznik hematómov

- účinnosť heparínu sa udáva v IU (medzinárodne jednotky štandardizované biologickou titráciou)
- MÚ:** závislý od antitrombínu III (AT III) – 1000x urýchľuje väzbu AT III na koagulačné faktory, najmä IIa (trombínu) a Xa; AT III môže chýbať napr. pri niektorých pečeňových ochoreniach (vtedy heparíny neúčinkujú)

Indikácie: liečba pľúcnej embólie, hľbokej žilovej trombózy, infarkt myokardu, pri mimotelovom obehu krvi a hemodialýze

NÚ: krvácanie, trombocytopénia (u dlhodobiečených pacientov sa preto odporúča monitorovanie počtu trombocytov), osteoporóza, hypersenzitivita

Antidotum: **protamín** = silne katiónová molekula tvorí iónový komplex s heparínom, ktorý je odstránený retikuloendotelovým systémom

- **nízkomolekulárne heparíny = nadroparín, dalteparín, enoxaparín, bemiparín**

- príprava frakcionáciou klasického heparínu (fragmenty s molekulovou hmotnosťou 5000)
- pôsobia prostredníctvom AT III ale inaktivujú hlavne faktor Xa (menší vplyv na trombín)
- lepšia biologická dostupnosť pri subkutánnom podaní (90%)
- dlhší polčas – dlhší účinok = podávanie 1x denne
- menej NÚ (osteoporóza, trombocytopénia, nižší výskyt alergií)
- nie je nutné monitorovanie terapie lab. testami

Indikácie: prevencia operačnej trombózy, pri mimotelovom obehu a hemodialýze, terapia hľbokej venóznej trombózy (ako heparín)

- **sulodexid** = kombinácia nízkomolekulárneho heparínu (80%) s dermatan sulfátom (20%)

- na rozdiel od predchádzajúcich látok je možné aj p.o. podanie! (kapsuly naplnené suspenziou)
- okrem inhibície Xa a heparín kofaktora II má ďalšie účinky:
 - inhibuje adhéziu trombocytov
 - aktivuje fibrinolýzu
 - aktivuje lipoproteínovú lipázu
 - normalizuje reologické vlastnosti krvi
 - má protektívny účinok na cievny endotel

Indikácie: prevencia žilovej trombózy, ischemická choroba srdca, DK, diabetické indikácie (diabetická nefropatia, neuropatia, angiopatia, retinopatia), prevencia tvorby trombov po IM

- **fondaparín** = fondaparinux = syntetický pentasacharid s mol. hm. 2000 (s.c. 1x denne)

MÚ: viaže sa na pentasacharidové väzbové miesto na AT III, selektívne inhibuje Xa

- **priame inhibítory trombínu (IIa)** = hirudín, desirudín, bivalirudín

MÚ: inaktivujú trombín nezávisle od prítomnosti antitrombínu (AT III), blokujú aktivitu trombínu voľného aj viazaného na fibrínu

- **hirudín = lepirudín**

- rekombinantný proteín (pôvodne objavený v slinách pijavíc Hirudo medicinalis)
- používa sa i.v. u pacientov s heparínom-indukovanou trombocytopéniou
- cudzorodý proteín, môžu sa naň vytvárať protilátky; neexistuje antidotum

- **bivalirudín** (centrálne registrovaný)

- peptid, i.v. = antikoagulans u pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu, vrátane pacientov so STEMI, nSTEMI a nestabilnou angínou pectoris
- má sa podávať v kombinácii s ASA a klopidogrelom

• **argatroban** (schválený FDA, MHRA v UK) = syntetická látka, priamy inhibítorm trombínu, alternatíva lepirudínu, metabolizuje sa v pečeni, je teda vhodný pre pacientov s renálnym poškodením

• **dabigatran etexilát** = ester - prodrug (p.o.), metabolizuje sa na účinný metabolit dabigatran, ktorý sa v prevažne nezmenenej forme vylučuje močom; má výhody ako xabany

Indikácie: na prevenciu hľbokej venóznej trombózy po operáciách bedrového a kolenného kĺbu, prevenciu trombózy a embólie pri atriálnej fibrilácii (prebiehajú klinické skúšky na liečbu hľbokej venóznej trombózy)

Interakcie: substrát P-glykoproteínu (inhibítory PGP ako verapamil, klaritromycín, cyklosporín zvyšujú riziko krvácania; induktory PGP – ľubovoľný bodkovaný znížujú účinnosť dabigatranu)

Antidotum: monoklonálna protilátka **idarucizumab**, ak treba rýchlo zrušiť antikoagulačný účinok dabigatranu

- priame inhibítory faktora Xa = **rivaroxaban**, **apixaban**, **edoxaban** = účinné po perorálnom podaní

Indikácie: na prevenciu hlbokej venóznej trombózy po operáciach bedrového a kolenného kĺbu, atriálna fibrilácia

NÚ: krvácanie, modriny, krvácanie z nosa (epistaxis), anémia

Antidotum: zatiaľ nemajú, ale vyvíja sa: **adnexanet alfa** = rekombinantný derivát faktora Xa – falošný receptor, ku ktorému má rivaroxaban a ostatné príbuzné liečivá vyššiu afinitu, než ku skutočnému Xa; vo vývoji sú aj univerzálné antidotá antikoagulancií: **ciraparantag** (aripazín) = inhibuje rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, nefrakcionovaný i nízkomolekulárne heparíny; neinhibuje iba warfarin a argatroban

Výhody oproti heparínom:

- perorálne podávanie
- menej nežiadúcich účinkov (špecifickejší účinok)

Výhody oproti warfarínu:

- okamžitý účinok
- jednoduchšia titrácia dávky, lepší farmakokinetický profil
- nie je nutné prísne monitorovanie rýchlosťi zrásania
- menej interakcií než warfarín
- majú antidotá (registrované alebo vo vývoji) s rýchlym (okamžitým) účinkom

2. Nepriame antikoagulácia = warfarín, tekifarín

- **warfarín**

MÚ: inhibícia vitamína K epoxid reduktázy, ktorá regeneruje vitamín K (zúčastňuje sa na karboxylácii glutámátových zvyškov faktorov zrásania II, VII, IX, X)

- znižujú syntézu funkčných koagulačných faktorov v pečeni
- niekoľkodňová latencia účinku - nevhodný pre akútne použitie
- tvoria sa nefunkčné faktory neschopné viazať Ca^{2+}
- u pacientov nutné pravidelne sledovať INR („international normalized ratio“) - pomer protrombínového času (PT) pacienta a kontroly (PT – čas, za ktorý sa úplne zrazí plazma po pridaní tkaninového faktora) = cieľové hodnoty INR: 2,0 – 3,0. Pri náhrade chlopní 2,5 – 3,5
- dlhý biologický polčas, malá terapeutická šírka, ľahko sa predávkuje
- veľký potenciál pre vznik interakcií, pomalý nástup aj odoznenie účinku
- nutné monitorovať terapiu (INR) → veľká snaha farmaceutických firiem nájsť lepšiu látku

Indikácie:

- Liečba a prevencia hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie.
- Sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia trombo-embolických komplikácií (mozková príhoda alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu.
- Prevencia tromboembolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsiení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní.

NÚ: krvácanie (u pacientov sa pravidelne kontroluje INR), zriedkavo kumarínová nekróza (následok náhleho poklesu antikoagulačného proteínu C), syndróm purpurových prstov (cholesterolová embólia uvoľnená z aterosklerotického plaku)

KI: vredy GIT, mozkové krvácanie, poruchy pečene a obličiek

LI: warfarín sa silne viaže na plazmatické bielkoviny, viazaných je až 99 %!; z väzby ho vytiesňujú salicyláty, nesteroidné antiflogistiká, sulfónamidy: ↑ krvácanie

↑ účinku warfarínu (krvácanie):

- ↓ syntézy vit. K črevnými baktériami: **širokospektrálne antibiotiká**
- inhibícia metabolizmu warfarínu: **azolové antimykotiká, metronidazol...**

↓ účinku warfarínu (možnosť trombózy)

- **cholestyramín, antacidá** – ↓ absorpcie warfarínu
- induktory pečeňových enzýmov (**fenobarbital, rifampicín, fenytoín...**)
- zvýšený príjem **vitamínu K** (strava, doplnky)

Antidota nepriamych antikoagulancií: **vitamín K1** (fytomenadión) – latencia účinku (syntéza nových faktorov); priame podanie funkčných **zrásacích faktorov**

- **tekifarín** = podobný warfarínu, nie je však metabolizovaný cytochrómom P450, ale esterázami → menej interakcií, momentálne je v klinickom skúšaní

3. In vitro antikoagulanciá

- na stabilizáciu krvných preparátov
- najmä pre účely biochemických vyšetrení,
- v obmedzenej miere aj pre transfúziu (citrát)
- látky viažúce/cheplatujúce voľný vápnik (nevyhnutný pre procesy koagulácie – faktor IV) a aj **heparín**
- látky vytvárajúce s Ca^{2+} rozpustné komplexy = citrát sodný, EDTA - etyléndiamíntetraoctová kyselina, EGTA - etylénglykoltetraoctová kyselina
- látky vytvárajúce s Ca^{2+} nerozpustné komplexy = oxalát sodný

Fibrinolytiká = rozpúšťajú už vzniknutý trombus v artériach aj vo vénach – zabráňujú tak ischémii až nekróze tkaniva zásobovaného krvou z postihnutej cievky

MÚ: aktivátory plazminogénu

- vytvárajú aktívny plazmín = proteáza štiepiaca fibrínovú sieť na rozpustné fragmenty
- dôležitú úlohu zohráva **tkanivový aktivátor plazminogénu t-PA** = uvoľňuje sa z endotelových buniek pri zástave toku krvi krvným riečiskom
- t-PA je dôležitý aktivátor fibrinolitickejho systému – taktiež je endogénna proteáza

Indikácie (aplikácia i.v.): akútны infarkt myokardu, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, oklúzne ochorenia periférnych artérií

NÚ: krvácanie (do GIT, CNS, v mieste vpichu), alergické reakcie (najmä streptokináza, inak zriedkavo)

Antidotum: antifibrinolytiká

Rozdelenie:

a) **neselektívne** = 1. generácia = okrem žiaduceho rozpustenia trombu spôsobujú aj systémovú fibrinolýzu

- **streptokináza** = proteín produkovaný beta-hemolytickejmi streptokokmi
MÚ: nemá enzymatickú aktivitu, ale s plazmínom vytvára komplex 1:1, ktorý premieňa plazminogén (v trombe aj v cirkulujúcej krvi) na plazmín
 - nemožno ju podávať opakovane – môže sa vyvinuť alergia
 - u pacientov, ktorí prekonali streptokokovú infekciu sa môžu vyskytnúť protilátky proti streptokináze – oslabenie účinku
 - už nie je veľmi používaná
- **urokináza** = endogénna proteáza – telu vlastný aktivátor plazminogénu
 - získava sa z bunkových kultúr ľudských obličiek, nachádza sa aj v moči
 - nie je antigénna, avšak spôsobuje systémovú fibrinolýzu

b) **selektívne** = 2. generácia = selektívna fibrinolýza v krvnej zrazenine

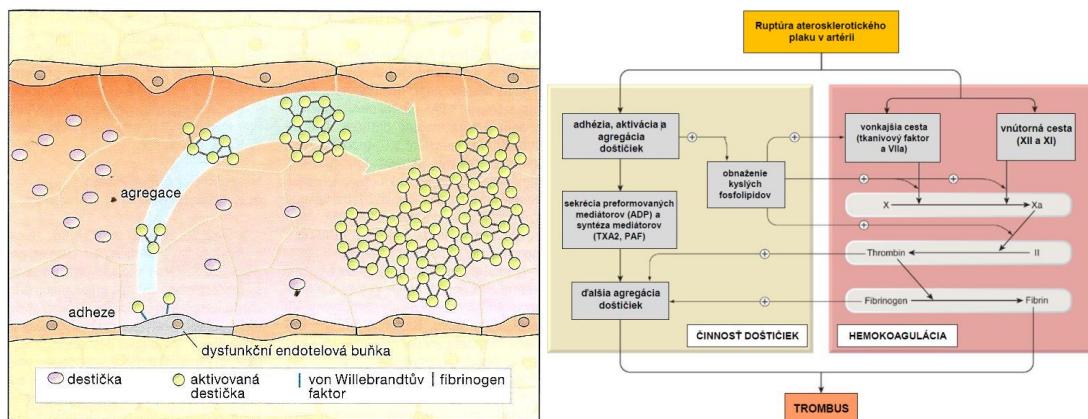
- **altepláza** = rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu rt-PA (glykoproteín)
 - po i.v. podaní je relatívne inaktívna, aktivuje sa až po väzbe na fibrín
 - možno ju podávať opakovane – nemá antigénne vlastnosti
 - najdôležitejšia indikácia je náhla ischemická cievna mozgová príhoda
- **retepláza** = modifikovaný rt-PA (úpravou alteplázy), lepšie preniká do trombu, rýchlejší nástup účinku, dlhší polčas
- **tenektepláza** = najdlší biologický polčas, najúčinnejšia, môže byť aplikovaná ako jednorázový intravenózny bolus

Antiagreganciá

Úloha trombocytov: primárna hemostatická zátka sa fyziologicky začína tvoriť hneď po dočasnej lokálnej vazokonstrikcii, pričom krvné doštičky adherujú na subendotelový kolagén, menia svoj tvar z plochého na guľatý a začnú uvolňovať zo zásobných granulátov, ktoré aktivujú ďalšie doštičky (ADP, 5-HT, Ca^{2+}) – krvné doštičky agregujú a vzniká biely trombus, ktorý zastavuje krvácanie. Pri poškodení endotelu (teda v patologickej podmienkach, napr. pri ruptúre aterosklerotického plaku v artérii) vzniká neúčelný intraarteriálny trombus, ktorý následne spôsobuje trombózu a embóliu. **Aktivácia fyziológickej bránky:** NO, PGI₂ – prostacyklín, endotelová ADPáza (rozkladá ADP, ktoré aktivuje doštičky).

Pri aktivácii trombocytov sú dôležité receptory:

- **GPIa/IIa** = membránový glykopr., receptor pre kolagén, interakcia s kolagénom stabilizuje doštičky
- **GPIb** = tvorí komplex {GP1b-IX-V}, receptor pre von Willebrandov faktor, umožňuje adhéziu doštičiek k poškodenej cievnej stene
- **GPIIb/IIIa** = membránový glikoproteín, receptor pre fibrinogén, aktivácia agregácie po adhézii na poškodený endotel
- **PAR1/PAR4** = „proteinázami-aktivované receptory“, receptory pre koagulačný faktor II (trombín), sprostredúvajú koaguláciu aj zápalové procesy
- **(TBXA2R) TP** = receptor pre tromboxán A2 (okrem doštičiek aj v mnohých iných tkanivách: endotel, myocyty ...)
- **(PTGIR) IP** = receptor pre prostacyklín (PGI₂), ktorý sa tvorí endotely a inhibuje agregáciu trombocytov
- **P2Y** = skupina receptorov pre puríny: P2Y₁, P2Y₁₂ sú receptory pre ADP, ktorý sa uvoľňuje z doštičiek po aktivácii



Antiagregácia = protidoštičkové látky

Cieľom je znížiť doštičkovú aktivitu

- **adhezitvu** (po väzbe na subendotelový kolagén najmä v aterosklerotických cievach dochádza k aktivácii PLC_{2g})
- **sekreciu aktivujúcich faktorov** z granúl (ADP, serotonin, Ca²⁺, TBXA₂, doštičkový faktor 4, vWF, fibrinogén, koagulačné faktory V a XIII...)
- **agregáciu** trombocytov (spájanie prostredníctvom vWF, fibrinogénu)

Rozdelenie:

1. Inhibitóry cyklooxygenázy

• kys. acetylsalicylová (ASA)

- MÚ:** ireverzibilne blokuje (acetyluje) cyklooxygenázu (COX-1) v trombocytoch a inhibuje syntézu tromboxánu A₂ v trombocytoch
- účinok už v portálnom obehu, podlieha výraznému first pass efektu (mení sa na kys. salicylovú)
 - bezjadrové trombocyty nie sú schopné syntetizovať novú COX – účinok ASA 7-10 dní
 - v endotelových bunkách = syntéza COX – obnovenie tvorby antiagregačného PGI₂
 - postačujú dávky 30-100 mg
 - časť pacientov nereaguje na antiagregačnú liečbu kys. acetylsalicylovou („aspirínová rezistencia“) = zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod

Indikácie: prevencia trombembolických príhod (IM, NCMP, embólia...), liečba akútneho koronárneho syndrómu (IM, nestabilná angína pektoris)

NÚ: krvácanie (hlavne z GIT – ASA sa často kombinuje s esomeprazolom – prevencia žalúdočných a dvanásťnikových vredov, ktoré ASA vyvoláva), dyspepsia, alergické reakcie

LI: užitie kompetitívnych NSA (napr. ibuprofén) pred ASA je schopné zabrániť irrever. blokáde COX-1; ASA potencuje účinok warfarínu – zvýšené riziko krvácania

KI: pacienti s peptidickým vredom, alergickí pacienti

- **indobufén**

MÚ: reverzibilne inhibuje COX-1 a inhibuje tromboxán syntázu v trombocytoch

- kedže je reverzibilný, antiagregačný účinok trvá krátka a úplne odzne do 24 hodín – preto na krátkodobú liečbu, keď je potrebné rýchle ukončenie antiagregačného účinku, napr. pred operáciou

2. Blokátori ADP receptorov (antagonisty P2Y₁₂)

- v membráne trombocytov sú prítomné 2 dôležité purinergické receptory = P2Y₁ a P2Y₁₂
- spojené s G-proteínom a po ich aktivácii postupne dochádza k agregácií trombocytov
- pre správnu funkciu je potrebná aktivácia oboch receptorov
- **aktivácia P2Y₁** → prechodné ↑Ca²⁺ → krátkodobá aktivácia a krátkodobá agregácia
- **aktivácia P2Y₁₂** → inhibícia adenylátcyklázy → ↓cAMP → ↑ Ca²⁺ → dlhodobá agregácia

- **ireverzibilné = tiklopidín, klopidođrel, prasugrel** (tienopyridínové deriváty)

MÚ: ireverzibilne blokujú P2Y₁₂ → aktivácia adenylátcyklázy → ↑ cAMP → ↓ Ca²⁺ → ↓ aggregácia

- prodrugs, na aktívne látky sa menia až metabolizáciu v TČ a najmä v pečeni
- fixná kombinácia klopidođrel/ASA má vyšší účinok (akútne koronárny syndróm), ale aj vyšie riziko krvácania, možno kombinovať aj s nízkomolekulárnymi heparínmi pri niektorých indikáciách

LI: inhibítory protónovej pumpy (**omeprazol**) inhibíciou CYP2C19 výrazne znižujú tvorbu aktívnej formy = klinicky významná interakcia

NÚ: krvácanie (hlavne z GIT), dyspepsia, alergické reakcie, zriedkavo trombotická trombocytopenická purpura a neutropénie (najmä tiklopidín – pravidelné monitorovanie počtu trombocytov)

- **reverzibilné (alosterické)**

- **tikagrelor** (tbl) = spolu s ASA pri akútном koronárnom syndróme (vrátane IM) ako prevencia aterosklerotických udalostí
- **kangrelor** (inj.) = podáva sa spolu s ASA pri perkutánnej koronárnej intervencii, ktorý neužívali inhibítory P2Y₁₂ a nemôžu užívať perorálnu terapiu inými inhibítormi P2Y₁₂

3. Blokátori GP IIb/IIIa receptorov

- glykoproteinové receptory GP IIb/IIIa = integríny = viažu fibrinogén

MÚ: pri ich blokáde sa zamedzí tvorbe fibrinogénnych mostíkov medzi trombocytmi → ↓ aggregácia

- **abciximab** = Fab fragment chiméricej monoklonálnej protilátky proti receptoru GP IIb/IIIa, podáva sa i.v., je imunogénny (riziko alergickej reakcie)

- **eptifibatid** = reverzibilný blokátor

- cyklický heptapeptid odvodený z jedu štrkáča (*Sistrurus miliaris barbouri*)
- rýchly nástup účinku, krátky biologický polčas
- podáva sa v kombinácii s ASA na prevenciu infarktu myokardu u pacientov s nestabilnou angínou pektoris a ktorí pravdepodobne podstúpia PKI – len pre použitie v nemocniach

- **tirofiban** = nepeptidový, reverzibilný blokátor, i.v.

4. Liečivá zvyšujúce cAMP v trombocytach

a) analógy prostacyklínu PGI₂ (endogénne antiagregans a vazodilatans)

MÚ: analógy PGI₂ (a agonisty) aktivujú prostacyklínový receptor (G_s) → ↑ cAMP → ↓ Ca²⁺ (von z bunky do extracelulárneho priestoru) → ↓ aggregácia

- **epoprostenol** = i.v., pri PAH a akútnej hemodialýze, kedy nie je možné použiť heparín
- **treprostinil (i.v.), iloprost** (stabilný syntetický analóg prostacyklínu; ako prášok na rozprašovanie – nebulizáciu), **selexipag** (agonista prostacyklínu receptoru) = pri plúcnej artériovej hypertenzii (PAH) a u pacientov klasifikovaných NYHA III-IV

b) inhibítory fosfodiesteráz

MÚ: inhibícia PDE → ↑ cAMP → ↓ Ca²⁺ → ↓ aggregácia

NÚ: krvácanie, hypotenzia, bolesť hlavy, migrenózne bolesti, liečivá zhoršujú kardiovaskulárne ochorenia – palpitácie, arytmie, srdcové zlyhávanie

- **dipyridamol** = prevencia ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (iNCMP) u pacientov, ktorí prekonali predchádzajú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA)
- **cilostazol** = na zlepšenie maximálnej dĺžky chôdze bez bolesti u pacientov s intermitentnou klaudiáciou (bolesť nôh pri chôdzi najčastejšie pre aterosklerotickú blokádu ciev)

- **pentoxifylín** = má aj vazodilatačný a hemoreologický účinok (\uparrow deformabilitu erytrocytov); pri ICHDK a pri poruchách prekrvenia CNS

5. Antagonisty trombínových PAR1 receptorov

- **vorapaxar** = podáva sa s ASA a/alebo klopidogrelom na prevenciu aterosklerotických udalostí u pacientov s IM alebo periférnym artériovým ochorením

Použitie antiagregancií = prevencia vzniku **arteriálnych** trombov:

- ICHS – akútne infarkt myokardu,
- prevencia infarktu myokardu
- prevencia cievnych ischemických mozgových príhod
- ischemická choroba dolných končatín
- obmedzenie trombogénnych vlastností umelých chlopní
- atriálna fibrilácia (ak sú kontraindikované antikoagulanciá)
- nestabilná angina pectoris
- prevencia komplikácií pri perkutánnych koronárnych zásahoch (angioplastika, bypass)

Hemoreologiká = liečivá, ktoré zlepšujú tokové = reologické vlastnosti krvi = znižujú viskozitu krvi tým, že sa zníži hladina plazmatického fibrinogénu a zvýší sa deformabilita (elasticita) erytrocytov. Hemoreologické účinky majú niektoré antitrombotiká a vazodilatanciu.

• **pentoxifylin**

- IPDE = hemoreologické, antiagregačné a vazodilatačné účinky
- lepšie prekrvenie tkanív a zásobenie ischemických tkanív kyslíkom a živinami.
- používa sa na terapiu porúch prekrvenia mozgu, sietnice, cievnatky, vnútorného ucha a ICHDK

• **sulodexid**

- derivát heparínu, ktorý má okrem hemoreologického účinku aj antitrombotický, endotelprotektívny a lipolytický účinok, ktorý tiež prispieva k zníženiu viskozity krvi
- používa sa na zlepšenie prekrvenia v kardiologii, neurologii, diabetológií a oftalmológii

zníženie viskozity krvi bolo popísané aj u nízkomolekulárneho heparínu **nadroparínu** a antiagregancií **tiklopídínu** a **klopidogrelu**

B. Hemostatiká = **hemostyptiká, antihemorágiká** = pri nedostatočnom zrážaní krvi (hypokoagulačné stavov) na terapiu krvácaných stavov

Príčiny krvácania: poranenie, chirurgické základy, krvácané stavov podmienené geneticky (hemofília), získadný nedostatok koagulačných faktorov, poruchy trombocytov, cievne poruchy

1. Antidotá

- **vitamín K** (vitamín K₁ – fytomenadión) = antidotum pri predávkovaní warfarínom a u pacientov s hypovitaminózou vitamínu K; krvné zrážanie sa normalizuje až po 12-24 hodinách
- **protamín** = pri predávkovaní heparínom, menej LMWH (čiastočne); silne katiónová molekula tvorí iónový komplex s heparínom, kt. je odstránený retikuloendotelovým systémom (účinok do 5 minút)

2. Antifibrinolytiká = inhibítory fibrinolízy, antidotá fibrinolytik

- **kys. p-aminometylbenzoová (PAMBA; tbl, i.v.), kys. aminokaproová, kys. tranexámová**
MÚ: inhibujú plazmín alebo aktiváciu plazminogénu

Indikácie: lokálne krvácanie (krvácanie v gynekológii, urológii, stomatológii, tonzilektómia, predávkovanie antikoagulantmi), generalizované krvácanie (pri antifibrinolytikoch, operácie v abdominálnej a thorakálnej oblasti, pri pôrodných komplikáciach, karcinóme prostaty, leukémii ...)

- **aprotinín** = silný inhibítorka serínových proteáz; prestal sa používať (kvôli riziku renálneho zlyhania, IM, cievnej mozgovej príhody); len ako zložka lokálnych hemostatík

3. Koagulačné faktory = plazmatické faktory zrážania = liečba hemofilíi a deficiencií koagulačných faktorov

- **kombinácia IX, II, VII, X + (proteín C, antitrombin III, heparín)**
- **von Willebrandov faktor (vWF)** samostatne alebo v kombinácii s VIII – pri von W. chorobe
- **eptakog alfa** = rFVIIa = aktivovaný rekombinantný faktor VIIa
- **oktokog alfa** = rFVIIIa = aktivovaný rekombinantný Faktor VIIIa
- **nonakog alfa** = rFIXa = aktivovaný rekombinantný faktor IXa
- **katridekakog** = rFXIII = rekombinantný faktor XIIIa

4. Iné systémové hemostatiká = vazokonstričné látky a liečivá stimulujúce adhéziu/agregáciu tŕní

- **etamsylát** = zvyšuje adhezitvu doštičiek a kapilárnu rezistenciu (mechanizmus neznámy), použitie na prevenciu kapilárneho krvácania pri operáciách silno prekrvených tkanív, pri hematúrii, epistaxe, menorágii, metrorágii, krvácaní z dásien
 - **analógy alebo aktivátory trombopoetínu:**
 - **romiprostim** = fúzny proteín, analóg trombopoetínu (faktor aktivujúci tvorbu trombocytov v kostnej dreni)
 - **eltrombopag** = alostericky aktivuje receptor pre trombopoetín (faktor aktivujúci tvorbu trombocytov v kostnej dreni).
- Indikácie** (pre obe liečivá): idiopatická trombocytopénická purpura u pacientov nereagujúcich na klasickú liečbu (glukokortikoidy, imunoglobulín)
- **oprelvekin** (schválený FDA) = rekombinantrný IL-11 (s.c.) = trombopoetický faktor, stimuluje tvorbu a dozrievanie megakaryocytov a následne trombocytov
Indikácia: pri trombocytopénii najmä po myelosupresívnej chemoterapii
NÚ: alergické reakcie, edém, riziko arytmíi a renálneho poškodenia
 - **syntetické analógy vazopresínu** (hormón zadného laloka hypofýzy)
 - **terlipresín** = výrazný vazokonstričný a protikrvácvý účinok; najmä na terapiu krvácania z GIT alebo urogenitálneho traktu
 - **desmopresín** = okrem diabetu insipidus a noktúrie, zvyšuje vylučovanie vWF z endotelu pri von Willebrandovej chorobe, miernej hemofílii A a trombocytopénii

5. Lokálne hemostatiká

- **karboxycelulóza** = najmä na lokálne zastavenie krvácania pri hemoroidoch (vo forme čapíkov)
- **kolagén** = zo šliach a kože hovädzieho dobytka; urýchľuje proces zrásania a absorbuje tekutiny; vstrebáva sa 3 mesiace (vo forme hemostatickej hubky alebo prášku)
- **želatína** = čiastočnou hydrolýzou kolagénu; resorbuje po 3-6 týždňoch
- **tkanivové lepidlá**

Indikácie: zastavenie krvácania/zlepšenie hemostázy (vrátane endoskopickej liečby krvácania gastroduodenálneho vredu), podpora spájania/lepenia tkanív a istenie stehov pri chirurgických zákrokoch (anastomózy črev, operácie pečene)

Zloženie:

- {fibrinogén + trombín}
- {fibrinogén + aprotinín + trombín + CaCl₂}
- {fibrinogén + faktor VIII + aprotinín + trombín + CaCl₂}

Liekové formy: prášky na prípravu tkanivových lepidiel (viskózne gély), matrice s tkanivovým lepidlom (urýchľujú hojenie rán a súčasne tvoria fyzickú bariéru medzi rozličnými tkanivami, matrica sa po čase rozkladá a vstrebá)



Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Látky regulujúce zrážanie krvi

A. Antikoagulanciá

I. Priame = Heparíny, heparoidy a antidotá

MÚ: priamo blokujú faktory koagulácie

- **heparín** (HEPARIN; glukózaminoglykán; základná jednotka D-glukózamín a 2-D-galaktozamín a kyselina hexurónová (kys. L-idurónová + D-glukurónová) vo forme disacharidov (1 aminocukor a 1 urónová kyselina); je odburavany heparinázou na renálne vylučované fragmenty (urohepariny), ktoré učinkujú mierne antikoagulačne; perorálne je neúčinný)
- **nízkomolekulové heparíny = nadroparín** (FRAXIPARINE), **dalteparín** (FRAGMIN), **enoxaparín** (CLEXANE), **bemiparín** (ZIBOR)
- **heparinoidy** = syntetické analógy heparínu = heparinoid S (HEPAROID, HIRUDOVID)
VŠÚ = musia obsahovať reťazové usporiadanie štruktúr sacharidového charakteru s väčším počtom esterovo viazaných sulfoskupín a musia mať určitú hmotnosť
- **antidota heparínu = protamín** (PROTAMIN ME; polypeptid s vysokým obsahom arginínu; katión protamínu reaguje s aniónom heparínu a vzniká inaktívny komplex)

II. Nepriame

1. Antagonisty vitamínu K = deriváty kumarínu = **warfarín** (WRFARIN; met. oxid. hydroxyláciou a redukcio postrannej ketoskupiny), **etyliskumacetát**

MÚ: kompetitívne inhibítory vitamínu K, kt. je nevyhnutná zložka biosyntézy faktorov II, VII, IX, X
VŠÚ

- nutné 4-hydroxykumarínové zoskupenie s nesubstituovaným benzénovým kruhom a voľnou OH na C4
- substitúcia metylénového mostíka znižuje aktivitu dikumarolu; následná esterifikácia zvyšuje účinok; možná obmena esterovej väzby (koumetarol)
- dikumarol nie je nutný, stačí jedno 4-hydroxykumarínové zoskupenie, ak C3 je lipofilne substituovaný (warfarín)

2. Antiagreganciá

a. Inhibítory COX = KASA (ANOPYRIN, STADAPYRIN), **indobufén** (IBUSTRIN)

b. Inhibítory tromboxán-syntázy a inhibítory ADP-receptora

- **tienopyridínové deriváty** = ireverzibilné inhibítory = **tiklopidín** (ACLOTIN, TICLOPIDIN), **klopídogrel** (TROMBEX, CLOPIDOGREL; aktívny met. vzniká otvorením tiolového kruhu po jeho oxidácii), **prasugrel** (PRASUGREL, SIGRADA; met. podobne ako klopídogrel)
- **alošterické inhibítory** = reverzibilné = **kangrelor** (KANGREXAL), **tikagrelor** (BRILIQUE; aktívny metabolit vzniká O-dealkyláciou)

c. Inhibítory faktora X_A = xabany = **abixaban** (ELIQUIS), **rivaroxaban** (XARELTO; hlavný metabolit vzniká otvorením morfolínového kruhu), **edoxaban** (LIXIANA)

d. Prostaglandíny = **treprostilin** (REMODULIN), **iloprost** (VENTAVIS)

e. Iné = **cilostazol** (CILZEK), **anagrelid** (THROMBOREDUCTIN), **dipyridamol** (AGGRENOX)

3. Antitrombotiká

a. Antagonisty fibrinogénu = **tiklopidín**, **tirofiban**, **abciximab**, **eptifibatid** (EPTIFIBATID, INTEGRILIN; cyklický heptapeptid)

b. Inhibítory trombínu (antitrombiniká) = **antitrombín III** (KYNERNIN, ABINEX), **hirudín** (reťazový polypeptid zo 65 aminokyselín), **desirudín** (63-desulfohirudín), **lepirudín**

c. Gatrany - syntetické antitrombiniká = **dabigatran-etexilát** (PRADAXA), **melagatran**, **inogatran** VŠÚ = di-/tri peptidy; organické kyseliny s terminálnym glycínom (inogatran) alebo benzamidom (melagatran)

B. Trombolytiká

a. streptokokové = **streptokináza** (extracelulárny produkt β-hemolyt. streptokoku)

b. živočíšne = **ankrod**, **batroxobin**

c. ľudské = **urokináza** (UROKINASE; proteínový enzým produkovaný obličkami), **altepláza** (ACTILUSE; rekombinantný ľudský tkanivový aktivátor plazminogénu), **retepláza** (RAPILYSIN; rekombinantný mutant t-PA produkovaný bunkami E. coli), **tenektepláza** (METALYSE)

C. Hemostatiká

1. Koagulanciá

a. Koagulačné faktory

- I - fibrinogén (Ia - fibrín) (FIBRYGA, RIASTAP)
- II - protrombín (IIa - trombín) (OCTAPELX, BERIPLEX – v kombinácii s inými faktormi)
- III - trombokináza
- IV - Ca²⁺
- V - proakcelerín
- VI – proakcelerín (starší názov Va)
- VII – prokonvertín (NOVOSEN; eptakog alfa = rFVIIa = aktivovaný rekombinantný faktor VIIa)
- VIII - antihemofilný faktor A (ADVATE, ADYNOVI, ELOCTA)
- IX - antihemofilný faktor B (RIXIBIS, ALPROLIX)
- X - Stuart-Prowerov faktor
- XI - antihemofilný faktor C
- XII - Hagemanov faktor
- XIII - fibrín stabilizujúci faktor (NOVOTHIRTEEN; katridekakog = rFXIII = rekombinanntý faktor XIIIa)

b. Vitamíny skupiny K

- K1 = fytomenadión (KANAVIT)
- K2 = menachinón (BIOMIN VITAMIN K2)
- K3 = menadión
- K4 = menadiol

2. Antifibrinolytiká

- a. prírodné = aprotinín (58 AK a 3 disulfidické mostíky; z plúc teliat)
- b. syntetické = kyselina aminokaprónová, tranexámová, aminometylbenzoová (PAMBA), etamsylát (DICYNONE, CYCLONAMINE), romiplostím (NPLATE; proteín), eltrombopag (REVOLADE)

3. Lokálne hemostatiká = kolagén, želatína (proteíny), celulóza (polysacharid), kyselina algínová (koloidný polysacharid)

D. Krvné náhrady a antihypovolemiká

1. Krv a jej deriváty = krvné konzervy, plazma, proteíny plazmy
2. Antihypovolemiká = Ringerov roztok, polyvidón, dextrány, hydroxymetylškrob, deriváty želatíny (sukcinyl- a oxypolyželatína)

Prirodné liečivá používané na ošetrovanie modrín; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Bioaktívne sekundárne metabolity (podobne ako pri liečbe zápalov kože):

1. flavonoidy

- antiflogistický účinok
 - inhibícia uvoľňovania histamínu
 - supresia: proliferácie T-buniek, syntézy IL-2, sekrécie IgA, IgG, IgM, produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, tvorby NO (zniženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek)
 - inhibícia: PLA2, COX-1, LOX
 - ovplyvnenie aktivity TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov
- antibakteriálny účinok
 - nie je veľmi výrazný
 - skôr G+ baktérie, citlivosť G- je nižšia
 - bakteriostatické pôsobenie: inhibícia syntézy NK, inhibícia syntézy BS, poškodenie cytoplazmatickej membrány, inhibícia energetického metabolizmu baktérií

2. triesloviny

- antiflogistický účinok
 - monomérne antokyaníny:
 - inhibícia COX-1, COX-2, prostaglandínsyntáz
 - inhibícia expresie COX-2, NF-kappaB, IL-1beta, IL-6, IL-8
 - oligomérne proantokyanidíny:
 - inhibícia IL-1beta, IL-6 IL-8, PLA2, COX-1, COX-2, 5-LOX, 15-LOX, NF-kappaB
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia sekrécie IgG, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8
 - inhibícia tvorby NO
- antibakteriálny účinok
 - proantokyanidíny
 - inhibícia adhézie MO na hostiteľskú bunku
 - poškodenie cytoplazmatickej membrány
 - interakcie s metabolizmom
 - proantokyanidíny typu A (nie typu B) – antiadhezívny účinok – zabraňujú prichyteniu patogénov (E.coli, Enterococcus) na stenách močových ciest
 - galotaníny
 - inaktivácia membránových proteínov baktérie
 - tvorba komplexov s atómami Fe, kt. sú potrebné pre metabolizmus bakt. bunky

3. deriváty kyseliny škoricovej

- jednoduché deriváty: kys. p-kumarová, kávová, ferulová, sinapová
- depsidy: kys. rozmarínová, chlorogénová, izochlorogénová, neochlorogénová, lithospermová A,B, salvianolová A,B
- antiflogistický účinok:
 - kys. kávová: inhibícia aktivácie NF-kappaB, zniženie produkcie NO, PGE2
 - kys. rozmarínová: inhibuje aktivácie NF-kappaB, znižuje produkciu NO, PGE2, inhibuje aktiváciu COX-2
 - kys. ferulová: inhibuje TNF-alfa,
 - kyselina chlorogénová: znižuje produkciu IL-1beta, IL-6, TNF-alfa
- antibakteriálny účinok je slabý

4. silice

- antiflogistický účinok
 - oxidované deriváty monoterpénov (borneol, 1,8-cineol, citronelál, fenchón, karvakrol, karvón, linalol, mentol, mentón, 4-terpineol, alfa-terpineol, tymol)
 - fenylpropanoidy: škoricový aldehyd, eugenol, anetol
 - inhibícia expresie zápalových mediátorov: LTB4, PGE2, IL-1beta, TNF-alfa, TXB2, NF-kappaB
 - inhibícia COX-1

- seskviterpénové laktóny (nesubstituovanú seskviterpénové uhľovodíky a ich monohydroxyderiváty); pseudoguajanový typ (helenalín) = inhibícia aktivácie NF-kappaB, inhibícia vzniku IL-12
- (-)-alfa-bisabolol = znižuje produkciu IL-1beta, TNF-alfa, znižuje expresiu COX-2, iNOS, inhibícia aktivácie NF-kappaB
- antibakteriálny účinok = deriváty s voľnou hydroxylovou skupinou a aldehydy – výraznejší antibakteriálny účinok, v porovnaní s flavonoidmi sú oveľa menej účinnejšie
 - zvýšenie permeability membrány baktérie -> únik draslika a sodíka z baktérie a stratu homeostázy

5. diterpény

- antiflogistický účinok
 - karnozol = inhibícia expresie iNOS, inhibícia aktivácie NF-kappaB, inhibícia 5-LOX, mikrozomálnej prostaglandínsyntázy E-1
 - kys. karnozová = inhibícia 5-LOX, mikrozomálnej prostaglandínsyntázy,
 - kys. 16alfa,17-dihydroxy-ent-kuaránová = inhibícia expresie COX-2, TNF-alfa
 - kys. 16alfa-hydroxy-ent-kuaránová = aktivuje Nfr2
 - ginkolid B = aktivácia pregnánového X receptora – PXR, zníženie expresie E-selektínu
- antibakteriálny účinok = klerodány, abietány, labdány

6. triterpény

- antiflogistický účinok
 - Aglykóny (triterpénové, steroidné)
 - kyselina kategolová, ursolová, lupeol = inhibícia vzniku NF-kappaB, TNF-alfa
 - kyselina ursolová, lupeol = inhibícia COX-2
 - kyselina ursolová = inhibícia PLA2, potlačenie expresie E-selektínu, IL-1beta, IL-6
 - betulín = inhibuje aktivácie NF-kappaB, inhibícia TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, aktivuje PPAR-gama
 - kyselina betulínová = inhib. produkcie IL-1beta, NO, PGE2, aktivuje PPAR-gama
 - Saponíny (triterpénové, steroidné)
 - interakcia s glukokortikoidovým receptorom
 - blok. aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia iNOS, 5-LOX, COX-1, PLA, elastázy
 - inhibícia tvorby COX-2, PGE2, NO
 - zvýšenie lyzozomálnej aktivity monocytov
 - hederakozidy C,E = zásah do kaskády bradykinínu
- antibakteriálny účinok
 - kys. betulínová, oleánolová, ursolová – veľmi slabá, *E.coli*, *S. aureus*, *E.faecalis*, *P. aeruginosa*

7. alkamidy

- antiflogistický účinok
 - agonisty CB2-receptorov
 - inhibícia tvorby NO, TNF-alfa, IL-2, IL-8, na COX-2 závislú tvorbu PGE2
 - inhibícia aktivity COX-1
- antifungálny účinok = diínové alkamidy výraznejšie ako diénové

8. avenantramidy

- *in vitro* antiflogistický účinok:
 - inhibícia NF-kappaB
 - inhibícia expresie ICAM-1, E-selektínu
 - inhibícia tvorby prozápalových IL-6, IL-8
- utlmenie svrbenia po aplikácii obkladov z homogenátov plodov ovsa
 - inhibícia NF-kappaB
 - inhibícia tvorby IL-8
 - ovplyvnenie histamínergého systému v keratinocytoch
- antibakteriálny účinok = N1,N10-bis(dihydrokávyl)spermidín, N1,N14-bis(dihydrokávyl)spermín, N1,N5,N14-tris(dihydrokávyl)spermín – na úrovni vankomycínu (*S.aureus*), pri viacerých kmeňoch VRSA je až 20xúčinnejší

9. omega-6 nenasýtené kyseliny = urýchlenie regeneračných procesov kože

1. *Arnicae flos* = kvet arniky

Arnica montana = arnika horská

Asteraceae

TU: na ošetrovanie modrín; na ošetrovanie vyvrnutých kíbov; pri bolesti svalov

Obsahové látky

- seskviterpénové laktóny: helenalín
- flavonoidy: kvercetín, kempferol, izoramnetín, luteolín, patuletín
- silice: tymol a jeho deriváty
- amíny: betaín, cholín, trimetylámín
- stopy slizov, netoxických pyrolizidínových alkaloidov (tussilagín)

2. *Hippocastani semen* = semeno pagaštana

Aesculus hippocastanum = pagaštan konský

Sapindaceae

WEU: Na liečbu chronickej žilovej nedostatočnosti, ktorá je charakterizovaná opuchmi nôh, kŕčovými žilami, pocitom ťažkých nôh, bolesťou, únavou, svrbením, napätiom a kŕčmi v lýtkach, ATC: C05CP01.

TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na ošetrovanie modrín a edémov

Obsahové látky

- triterpénové saponíny: odvodené od kys. oleánolovej (β -escín+kryptoescín; ich zmes 4:6 = α -escín); β -escín je zmes escínu 1a, 1b (1 – obsahujú naviazanú glukózu), 2a, 2b (2 - xylózu)
- flavonoidy: glykozidy kvercetínu, kempferolu (podporujú účinok escínu – bez nich by sa rozkladal)
- triesloviny: eskulaníny (oligomérne proantokyandíny)
- kumaríny: eskultín, fraxetín, skopoletín
- škrob

3. *Meliloti herba* = vňať komonice

Melilotus officinalis = komonica lekárska

Fabaceae

TU: na ošetrovanie modrín; na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu; na ošetrovanie pokožky po poštípaní hmyzom; na ošetrovanie vyvrnutých kíbov

Obsahové látky

- kumaríny: kumarín, skopoletín, umbeliferón, melilotín
- glukoester kys. o-kumarovej: melilotozid (prekurzor kumarínu)
- flavonoidy: glykozidy kempferolu, kvercetínu
- triterpénové saponíny: melilotozid A,B,C (od kyseliny oleánolovej)

4. *Origanii dictamni herba* = vňať pamajoránu krétskeho

Origanum dictamnus = pamajorán krétsky

Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; pri slabších zápaloch kože; na ošetrenie modrín; na utlmenie kašľa; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- silice: monoterpény: karvakrol, p-cymén, gama-terpineol, alfa-terpinén
- flavonoidy: apigenín, kepmferol, kvercetín, naringenín, eriodiktoyl
- triterpény: kys. oleánolová, ursolová, uvaol

5. *Symphyti radix* = koreň kostihoja

Symphytum officinale = kostihoj lekársky

Boraginaceae

TU: na ošetrovanie modrín; na ošetrovanie vyvrnutých kíbov

Obsahové látky

- **derivát močoviny:** alantoín
- **der. kyseliny škoricovej:** k. kávová, chlorogénová, lithospermová, rozmarínová
- **triterpénové saponíny:** symphytoxid A, caulozid D, leontozid A,B,D
- alkaloidy: delta-1-pyrolizídínový typ (symphytín)

17. Antiulcerózne liečivá

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Peptická vredová choroba

Chronické polyetiologické (multifaktoriálne) ochorenie, prejavuje sa opakoványmi epizódami, z ktorých každú sprevádza nebezpečenstvo komplikácií ohrozujúcich život pacienta, ako sú hemorágia a perforácia, resp. malignita lokalizácia peptického vredu. **Vred** je vlastne nehojaca sa rana vyznačujúca sa stratou integrity tkaniva v oblasti jej vzniku, sekundárnu infekciu okrajových zón, všeobecnu slabosť pacienta; ide o ohrianičený rozpad tkaniva na sliznici alebo koži, sprevádzaný nekrotizáciou tkaniva, a hnisavým, vodnatým alebo krvavým sekréтом.

Peptický vred: vred žalúdka a duodéna = 1. zápal steny žalúdka, 2. natrávenie sliznice, 3. perforácia
Vyskytuje sa viac u mužov ako u žien.

V žalúdku sa nachádzajú **parietálne bunky** (asi miliarda), ktoré vyučujú vodíkové protóny pomocou

H⁺/K⁺-ATP-ázy. Na parietálnych bunkách sa nachádzajú histamínové, cholinergné a gastrínové receptory.

Gastrín je vyučovaný z G buniek žalúdka tzv. antrálnych, ale aj z 12tníka, tenkého čreva a D bunkami Langerhansenových ostrovčekov pankreasu. Jeho najdôležitejšou funkciou je stimulácia vyučovania H⁺ do žalúdočnej dutiny, čím znižuje pH žalúdočnej šťavy, čo je dôležitou podmienkou pre optimálnu funkciu pepsínu.

Gastrínové receptory sa nachádzajú na enterochromaffiných bunkách ECL. ECL stimulujú sekréciu gastrínu nepriamo - stimuláciu vyučovania histamínu, ktorý pôsobí parakrinne tým, že sa viaže na H₂ receptory.

Gastrín je hormón, ktorý stimuluje tiež uvoľnenie pepsinogénu, motilitu žalúdka, dozrievanie parietálnych buniek, vyučovanie sekretínu v TČ, pakreatickú sekréciu a vyprázdňovanie žlčníka.

Gastrín sa uvoľňuje pôsobením viacerých faktorov:

- stimulácia nervus vagus
- hyperkalciémia
- rozšírenie antra v žalúdku (antrum žalúdka – časť žalúdka pred pylorom)
- niektoré zložky kávy, piva a vína
- prítomnosť čiastočne natrávených proteínov a AK

Žalúdočná štava je tvorená izotonickým roztokom HCl, s pH menším ako 1. Je tvorená v žalúdočných bunkách:

- karboanhydráza tvorí H₂CO₃ z CO₂ a H₂O
- uhličitanový anión je vymieňaný antiportom s chloridovým aniónom medzi plazmou
- vzniknutý protón je vymieňaný antiportom s draslíkom zo žalúdka pomocou protónovej pumpy (H⁺/K⁺-ATP-áza)

Neuronálna kontrola

- nervus vagus
- postganglionové vlákno sympatiku, ktoré blokuje uvoľňovanie acetylcholínu
- senzorické vlákna

Hormonálna kontrola

- endokrinná = gastrín, cholecystokinín
- parakrinná = histamín

Látky ovplyvňujúce sekréciu žalúdočnej štavy:

- histamín
- gastrín
- acetylcholín
- prostaglandíny E2 a I1
- somatostatín

Etiológia vzniku peptického vredu

- **hereditárne vplyvy** = krvná skupina 0, hyperpepsinogénia, zníženie skrécie antigénov
- **vplyvy vonkajšieho prostredia** = emócie, stres, pracovné napätie, pocit krivdy
- **elcerogénne látky** = NSAID, cytostatiká, glukokortikoidy, alkohol
- **Helicobacter pylori** = až v 80% prípadov; G negatívna; prežíva vďaka ureáze: premieňa močovinu vlastnou ureázou na NH₃ + H₂O → NH₄OH; poškodzuje protónovú pumpu, zvyšuje pH prostredia, má priamy toxickej účinok na sliznicu; vredy sú buď Helicobacter pozitívne alebo negatívne (preto iná liečba)

Patogenéza vzniku peptického vredu = porucha rovnováhy medzi faktormi chrániacimi sliznicu pred autodigesciou a agresívnymi faktormi

- **prirodzené ochranné faktory** = žalúdočný hlien, regeneračná schopnosť bunkového epitelu, prekrvanie sliznice, alkalická sekrécia, cytoprotektívny vplyv endogénnych PG
- **agresívne faktory** = účinok žalúdočnej štavy, žľbové kyseliny, helicobacter pylori, fajčenie, alkohol, kofein (ehm, skôr by som povedal že kyselina chlorogénová a úplne najistejšie je povedať prosté že pitie kávy), ulcerogénne liečivá (NSAID, kortikoidy, cytostatiká)

Terapia vredovej choroby = cieľom je odstrániť subjektívne ťažkosti, vyhojiť defekt a zamedziť vzniku komplikácií a recidív

A. režimové opatrenia = duševný pokoj, pracovná neschopnosť, diéta, vylúčiť alkohol a fajčenie, obmedziť NSA, kortikoidy

B. medikamentózna liečba

- liečivá pôsobiace na agresívneho patogenetického činiteľa - antisekrečné látky
- cytoprotektívne pôsobiace látky (cytoprotektívna)
- a. **Helicobacter pozitívne vredy** = kombinácia ATB, chemoterapeutiká a antiulceróza
- b. **Helicobacter negatívne vredy** = často spôsobené liečbou NSA – antiulceróza a cytoprotektívna

1. Antacidá = „no acid, no ulcer“

- slabé zásady, ktoré majú schopnosť neutralizovať žalúdkovú HCl
- všeobecne platí, že sú účinné najmä pri liečbe duodenálneho vredu, avšak aj pri žalúdkovom vrede **znižujú bolesť vyvolanú hyperchlórhydriou**
- sekundárne znižujú aktivitu pepsínu, lebo ten je účinný pri pH pod 4,0
- niektoré majú aj cytoprotektívny účinok
- samostatne sa používajú len na začiatku liečby u pacientov s bolestami do nástupu látok znižujúcich sekrécii HCl
- podávajú sa **perorálne**, pre ich účinok nie je rozhodujúca miera vstrebávania a biotransformácia, len niektoré sa dokážu vstrebávať a to súvisí s ich NÚ
- určené sú na **symptomatickú liečbu**
- aplikujú sa **najčastejšie medzi jedlami** (1-2 hodinový odstup)
- optimálne pH pri liečbe peptického vredu je 3,0-4,5 = tento ideálny stav je nemožné dosiahnuť počas 24 hodín, preto musia byť podávané viackrát denne
- neutralizačný účinok antacid sa dá vyjadriť ako schopnosť neutralizovať 1 N HCl a dovieť pH žalúdka na 3,5 za 15 minút

Účinky antacíd = neutralizácia žalúdočnej kyseliny, gastroprotektívny účinok, stimulácia syntézy PGs a endogénnych nitrátov, zvýšená tvorba EGF, väzba žľbových kyselín

Indikácie = pálenie záhy, hladové bolesti, gastritída, dyspepsia, refluxná ezofagitída, prevencia stresových vredov, užívanie niektorých liekov (NSAID - inhibícia tvorby PG, glukokortikoidy - zvýšenie kortizolu)

Výhody = nízka cena, málo NU, ľahká dostupnosť

a. **Systémové (resorbovateľné)**

- podávať 1-3 hodiny po jedle
- nie sú vhodné pri liečbe vredov = vyvolávajú rozpínanie žalúdka (ktoré vedie ku organiu), čo môže byť bolestivé

Použitie = obmedzené – slúžia ako doplnková liečba najmä u zdravých ľudí pri GIT problémoch následkom prejedania sa

NÚ = ovplyvnenie acidobázy (metabolická alkalóza), krátkodobý účinok (spätná stimulácia sekrécie HCl, vysoký obsah sodíka (hypertenzia)

- **uhličitan vápenatý**
- **hydrogénuhličitan sodný (sóda bikarbóna)** = účinkuje rýchlo, zvyšuje pH na 7,4; uvoľnený CO₂ a HCO₃⁻ v plazme pôsobí alkalizujúco – môže nastať metabolická alkalóza, ktorá paradoxne môže viesť k stimulácii sekrécie HCl

b. Lokálne (adsorpčné) = vo vode nerozpustné

MÚ: reakcia s HCl, zvýšenie pH, väzba aj s pepsínom, schopnosť adsorbovať H^+ , niektoré vytvárajú v kyslom prostredí žaludka gél, ktorý chráni sliznicu pred pôsobením HCl = vznik ochrannej vrstvy

• horečnaté zlúčeniny = oxid horečnatý, hydroxid horečnatý, trisilikát horečnatý

- používajú sa vo forme práškov alebo suspenzií, ktoré sú nerozpustné a reakciou s HCl vzniká chlorid horečnatý, ktorý má nízku absorpciu v čreve (15-30%)
- následujúce účinku je rýchly, ale trvá krátke

NÚ: po absorbovaní $MgCl_2$ - hnačka (horčík zvyšuje motilitu a viaže na seba vodu v črevách); pacienti so zníženou funkciou obličiek (znížené vylučovanie horčíka) – hypermagnezinémia (smäd, hypotenzia, hyporeflexia, útlm)

• hlinité zlúčeniny = hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý

- používajú sa vo forme práškov
- málo rozpustné vo vode a v žaludku sa po reakcii s HCl menia na chlorid hlinitý, ktorý sa čiastočne absorbuje a vylučuje sa močom
- hlinité soli sa pomaly viažu na HCl – následujúce účinku je pomalý, ale prolongovaný (trvá niekoľko hodín)
- pH zvyšujú na 4,0
- vytvárajú na povrchu sliznice vrstvu gélu

NÚ: záplcha (sú málo rozpustné v čreve, pri predávkovaní spôsobujú hypomotilitu črev; vysoké dávky až črevná obstrukcia); hydroxid hlinitý v čreve viaže fosfáty do formy nerozpustných solí – vylučujú sa stolicou – deplécia fosforu (hypofosfatémia a následná mobilizácia vápnika z kostí – osteomalácia); hyperaluminémia = u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou môžu po dlhodobom užívaní vyvoláť encefalopatiu a demenciu = toxický účinok

Li: absorpcia liečiv – minimálne 2 hodinový časový odstup; hliník sa nesmie zapíjať citrusovými džúsmi – citrusy zvyšujú hladinu hliníka (toxickej účinok)

Kombináciou vznikajú zmesi, ktoré dostávajú prednosť – predlžuje sa ich účinok, zlepšuje sa chuť, znížuje sa výskyt hnačky/záplchy

2. Antisekrečné látky = potláčajú sekréciu HCl

Sekrécia žalúdočej šťavy

- hormón **gastrín** spôsobí uvoľnenie histamínu $\rightarrow H_2$ receptory $\rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow$ aktivácia H^+ pumpy
- chlór cez antiport ide z plazmy do parietálnej bunky výmenou za hydrogénuhličitanový anión (ten vznikol z vody a CO_2 cez karboanhydrázu na H_2CO_3 , H^+ ostáva v parietálnej bunke)
- H^+ cez protónovú pumpu ide do lumenu žaludka výmenou za draslík
- draslík a chlór sa do lumenu dostávajú symportom
- stimulácia vägu tiež spôsobuje vylučovanie kyseliny, uvoľnený acetylcholín cez M_1 receptor
- PGE2 a PG12 inhibujú kyselinu, stimulujú sekréciu bikarbonátu

a) Blokátor M₁ cholinergných receptorov = úspešnosť liečby len 65-75%

- **pirenzepín, telenzapín**

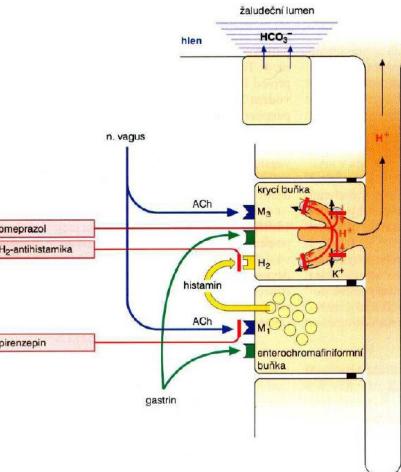
MÚ: selektívna blokáda M₁ receptorov v parietálnej bunke $= \downarrow HCl$ – aj cytoprotektívny účinok

NÚ: parasympatolytické účinky asi u 20% pacientov, t.j. suchosť v ústach, poruchy akomodácie, zvýšený appetit, obstipácia, tachykardia

b) Blokátor H₂ receptorov = v súčasnosti lieky 2. voľby

Sekrécia žalúdočnej kyseliny

- žalúdok denne vytvorí 2,5 l žalúdočnej šťavy obsahujúcej HCl (150 mmol/l)
- pH je okolo 1-2, koncentrácia H^+ je viac než miliónkrát vyššia než v plazme
- žalúdočná sliznica je chránená vrstvou hlienou, do ktorej je sekretovaný aj hydrogénuhličitan sodný
- HCl je sekretovaná parietálnymi bunkami, ktoré sú stimulované gastrínom, acetylcholínom i histamínom



H₂ antihistaminiká = antagonisty aj inverzné agonisty H₂ receptora

- **famotidín, ranitidín, nizatidín, roxatidín, cimetidín**

- znižujú sekréciu žalúdočnej kyseliny (navodenú histamínom, gastrínom, stimuláciou n. vagus)
- selektívna blokáda H₂ receptorov v parietálnej bunke

Indikácie: pepticke duodenálne vredy, žalúdočný vred, gastroesophageálny reflux, Zollinger-Ellisonov syndróm, hyperacidita

Farmakokinetika:

- dobre vstrebané po p.o. podaní
- výrazný first pass efekt
- vyučujú sa väčšinou vo forme metabolítov obličkami
- málo prechádzajú HEB – málo ovplyvňujú CNS

Li: cimetidín (ale nie ostatné) inhiboval P450 a metabolismus BB, BKK, teofylínu, TCA ale aj napr. estrogénov – NÚ = gynecomastia u mužov, zníženie libida žien; novšie H₂ antihistaminiká (famotidín, ranitidín) nemajú antiandrogénne účinky a ani neznižujú prolaktín

NÚ: GIT - hnačky, zápcha; CNS - malátnosť, závraty, ospanenosť, zmätenosť; gynecomastia, galaktorea, poruchy erekcie (cimetidín), hypersenzitívne reakcie - kožné vyrážky, zvyšujú biodostupnosť alkoholu (znižujú hladiny alkoholdehydrogenázy)

c) **Inhibítory protónovej pumpy (K⁺/H⁺-ATPázy)**

- **omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol**

MÚ = selektívna blokáda protónovej pumpy v parietálnej bunke (vznik aktívneho metabolitu v kyslom prostredí a kovalentná väzba na SH skupinu cysteínu – irreverzibilná blokáda – k obnoveniu sekrécie dochádza až po novej syntéze enzymu – cca 17h), inhibícia rastu Helicobacter pylori; pôsobia nezávisle od stimulu na sekréciu, bez ohľadu na druh sekrečného podnetu

Farmakokinetika:

- dobrá absorpcia po p.o. podaní
- podávajú sa vo forme enterosolventných prípravkov, pretože sú nestabilné v kyslom prostredí
- liečivo sa po resorpции v TČ dostanie k parietálnej bunke, kde sa konvertuje na sulfénamidový derivát
- silná väzba na plazmatické proteíny
- metabolizované cez CYP450 a vyučujú sa renálne

Indikácie = pepticke vredy, refluxná esofagítida, Zollinger- Ellisonov syndróm (tumory pankreasu, ktorí produkujú gastrín a ten stimuluje parietálne bunky žalúdku k sekrécií), eradikačná liečba Helicobacter pylori, prevencia vzniku vredov indukovaných NSAID; podávať ráno pred jedlom, lebo sú aktivované kyslostou žalúdku; môžu sa užívať v gravidite

NÚ = menej ako 1% pacientov – CNS: závraty, GIT: bolesti brucha, nauzea, vracanie, zápcha

Li = omeprazol je inhibítorm CYP3A4 a CYP2C18 – znížený metabolismus warfarínu, fenytoínu, ...

Kombinovaná liečba vredovej choroby v prítomnosti Helicobacter pylori = najúčinnejšia je

kombinácia **OAC** = omeprazol (20mgx2) + **amoxicilín** (1000mgx2) + **klaritromycín** (2x500mg) alebo

OMC = omeprazol (20mgx2) + **metronidazol** (500mgx2) + **klaritromycín** (2x250mg) po dobu 1 týždňa; resp. azitromycín, tetracyklin, chinolóny

3. **Cytoprotektívna**

- **sukralfát** = bázická hlinitá soľ sulfatovanej sacharózy; pri vredoch v dôsledku stresu

MÚ = polymerizácia v kyslom prostredí, tvorba gélu, absorpcia žľbových kyselín, zvýšená tvorba PGs a hlien; nemá sa kombinovať s antacidami (je účinný iba v kyslom prostredí)

- **koloidné zlúčeniny bizmutu** = **zásaditý citrónan bizmutity**

MÚ = lokálne ochranný účinok, zvýšená tvorba PGE2, inhibícia rastu H. pylori

NÚ = tmavé sfarbenie jazyka

- **prostaglandíny** = **misoprostol** (PGE1), **enprostil** (PGE2), **arbaprostil**, **rosaprostil**

MÚ = útlm sekrécie žalúdočnej šťavy, zvýšená sekrécia HCO₃⁻ a hlien, zvýšenie prekrvenia sliznice

Indikácie = prevencia proti poškodeniu sliznice pri užívaní NSAID a u fajčiarov

NÚ = hnačka, abdominálna kŕče

KI = gravidita (abortívny účinok)

- **vitamíny, antioxidačné látky**

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Trávenie = súbor procesov prebiehajúcich v GIT riadený zložitým mechanizmom. Začína v ústnej dutine - α -amylázy čiastočne štiepia α -(1-4)-glykozidické väzby. Okrem VNS hlavnú úlohu v trávení zohrávajú enzymy, ktorých sekréciu regulujú polypeptidové hormóny orgánov GIT: **sekretín** (žalúdočná sliznica; stimuluje produkciu žalúdočnej šťavy, HCl a pepsínu), **cholecystokinín** (sliznica duodéna; stimuluje sekréciu tráviacich enzýmov pankreasu a kontrakciu žlčníka), **sekretín** (horná časť TČ; stimuluje vyuľcovanie HCO_3^- a blokuje vyuľcovanie žalúdočných kyselín). Sekrét pankreasu (pH 8-8,5) obsahuje hydrolytické enzymy: peptidáz, lipázy, amylázy.

1. Priame antacidá

MÚ: prechodné zníženie konc. protónov neutralizáciou, ústojnou schopnosťou alebo adsorpciou

Požiadavky:

- vysoká väzbovosť protónov
- ľahká reakcia s protónmi v GIT
- zvýšenie pH na cca 6 (vtedy je ireverzibilne deaktivovaný pepsín)
- pozvoľný prechod do črev bez VÚ

a. Uhličitan alkaličkých kovov a zemín = NaHCO_3 , CaCO_3 (GAVISCON)

b. Zlúčeniny horčíka = MgO , $\text{MgO} \cdot \text{MgO}_2$, Mg(OH)_2 (ANACID), trikremičitan horečnatý - $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg(OH)}_2$, uhličitan horečnatý - MgCO_3 (GATTART – s uhličitanom vápenatým)

c. Zlúčeniny hliníka = algeldrát - koloidný Al(OH)_3 (ANACID), fosforečnan hlinitý - AlPO_4 , magaldrát - $\text{Al}_5\text{Mg}_{10}(\text{OH})_{31}(\text{SO}_4)_2$, hydrotalcit - $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}(\text{CO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (TALCID); kombinácie (MAALOX)

2. Nepriame antacidá

a. Anticholinergiká = deriváty pyridobenzdiazepínu = **pirenzepín**, **telenzepín**

MÚ: inhibícia sekrécie HCl je daná antagonizmom acetylcholínu na postganglionálnych receptoroch parenterálnych buniek GIT

b. H_2 -antihistaminiká

- Deriváty a analógy histamínu = **famotidín** (FAMOSAN; predĺžený účinok), **ranitidín** (RANISAN), **cimetidín**, **nizatidín**

VŠÚ

- výhodná zámena imidazolu za furol alebo tiazol
- účinok zvyšuje o-substitúcia dimethylamino- alebo guanidínovou skupinou
- postranný reťazec - výhodné sú modifikácie, ktoré zvyšujú lipofilitu a tým biologickú dostupnosť
- vysoká aktivita podmienená prítomnosťou CH3 na C5 (náhrada iným alebo premiestnenie pôsobí dysterapeuticky)
- dokázaná existencia vodíkového mostíka medzi dusíkom imidazolu a postrannou metylskupinou – podmienka aktivity

- Deriváty a analógy fenoxypropylamínu = **roxatidín acetát** (po hydrolyze vzniká aktívny metabolit)

c. Inhibitory protónovej pumpy = **omeprazol** (OMEMYL, HELICID, OPRAZOLE), **ezomeprazol**

(EMANERA; S-enantiomér omeprazolu), **pantoprazol** (PANTOMYL, OZZION), **lanzoprazol** (LANZUL), **rabeprazol** (NOFLUX)

MÚ: proliečivá, ktoré až vo forme aktívneho „sulfenamidu“ inhibujú H^+/K^+ ATPázu tým, že kovalentnou väzbou na merkaptoskupiny jej cysteinového fragmentu vytvárajú neúčinný komplex

VŠÚ

- protónová pumpa reguluje výmenu kália za protóny a vyuľcovanie HCl do žalúdočného priestoru
- substitúcia benzimidazolu aktivitu neovplyvňuje
- aktivitu zvyšuje substitúcia na C4 pyridínu alkoxykskupinamu za súčasnej C3 substitúcie metylom/metoxylom
- benzoimidazolový a pyridínový heterocyklus sa môže modifikovať
- možné sú aj obmeny spojovacieho metylénsulfoxidového reťazca

d. **Mukózoprotektíva** = rôznymi MÚ chránia/zvyšujú odolnosť buniek slizničného epitelu

- **kyselina algínová** (GAVISCON; zmes polyurónových kyselín získavaných z morských rias; kyselina a jej soli (algináty) sa používajú ako pomocné látky pri príprave tablet, emulzií a v kozmetike; s vodou vytvára hydrogel)
- **zlúčeniny bizmutu** = **zásaditý salicylan bizmutitý, trikáliumdicitrát bizmutitý** (PYLERA – trojkombo s metronidazolom a tetracyklínom)
- **sukralfát** (VENTER; tvorba komplexu s proteínmi, vytvára ochrannú bariéru na sliznici GIT – tým ju chráni proti agresívнемu pôsobeniu HCl a pepsínu; stimuluje syntézu cytoprotektívnych prostaglandínov)
- **prostaglandíny** = interferencia s adenylcyklázou ako intermediárnym mediátorom H2-receptorov; brzdia uvoľňovanie gastrínu; stimulujú sekréciu HCO_3^- iónov; majú cytoprotektívny efekt na sliznicu žalúdka a duodena = **mizoprostol** (ANGUSTA; je hydrolyzovaný na kyselinu – účinné agens; kyselina je metabolizovaná beta-oxidáciou na karboxylovolom alkyle a omega-oxidáciou na akylene za súčasnej redukcii ketoskupiny)

Prirodné liečivá používané pri žalúdkovo-črevných ťažkostiah (radix); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Spazmolytický účinok **flavonoidov** a mnohých **zložiek silíc** sa využíva pri zmierňovaní pocitu nadutého brucha, ak toto nie je spojené s poruchou funkcie žľžníka:

1. flavonoidy

- blokáda muskarínových receptorov
- blokáda vtoku vápnika do inhibovaním L-typu vápnikových kanálov
- aktivácia napäťovo závislých draslíkových kanálov

2. zložky silíc = monoterpénové deriváty

- blokáda L-typu vápnikových kanálov
- aktivácia draslíkových kanálov
- nekompetitívny antagonizmus na muskarínových receptoroch
- akivácia TRPM8 – nepodielá sa ale na spazmolytickej účinku

K zlepšeniu činnosti žalúdka alebo črev prispievajú aj:

3. triterpény

- aglykóny = kyselina oleánolová, ursolová, glyceretová
 - ochranný účinok – interakcia s metabolizmom prostaglandínov (znižujú vznik neaktívnych metabolítov z PGE2 a PGF2a)
 - zvyšujú proliferáciu buniek sliznice
 - zvyšujú produkciu mucínu
 - (súčasne inhibujú kortizón-5β-reduktázu = to môže viesť k hyperaldosteronizmu a hypertenzívnej encefalopatii)
- saponíny = niektoré ako horčiny

4. horčiny (iridoidy, sekoiridoidy, seskviterpény, diterpény, triterpény, zložky silíc)

- interakcia s T2R – aktivácia chuťovej bunky -> spustenie signálnej kaskády -> zvýšená produkcia:
 - žalúdkové šťavy: HCl, mucín, pepsín + gastrín
 - gastrín stimuluje produkciu inzulínu, žlče, pankreatických enzymov (amyláza, lipáza, trypsín) + motoriku žalúdka a tenkého čreva
- efekt zlepšeného trávenia trvá 30-40 minút – potom nastáva útlm trávenia aj zníženie chuti do jedla, pretože prestane účinkovať ghrelín

Vnímanie bolesti žalúdka ako sprievodného javu ľahších stavov duševného vyčerpania **mierni sedatívne** pôsobenie:

5. hyperforínu, hypericínu (otázka č.2)

6. N¹,N⁵,N¹,N¹⁴-tetra-p-kumaroylspermínu (amid derivátu kyseliny škoricovej) = anxiolytické a antidepresívne pôsobenie – antagonizmus na NK-1R receptore pre neurokinín

Nešpecifické **podráždenie žalúdočnej** sliznice je možné **zmierniť** pôsobením:

7. slizov

1. Althaeae radix = koreň ibiša [macerát pri 40°C]; [na jeseň viac slizov, na jar viac škrobu]

Althaea officinalis = ibiš lekársky

Malvaceae

TU: pri podráždení úst a s tým spojeným suchým kašľom; **pri slabších žalúdkovo-črevných ťažkostiah;** pri podráždení hltanu a s tým spojeným suchým kašľom

Obsahové látky

- **slizy:** kyslé ramnogalakturónany, arabinogalakturónany, glukogalaktourónany, neutrálne arabinány a glukány
- **škrob, pektín**
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín, naringenín
- deriváty kyseliny škoricovej: kávová, ferulová, p-kumarová
- deriváty kyseliny benzoovej: kys. p-hydroxybenzoová, salicylová, vanilová

2. *Cichorii radix* = koreň čakanky

Cichorium intybus = čakanka obyčajná

Asteraceae

TU: na zmiernenie príznakov ľahších tráviacich ťažkostí (nadúvanie, pocit plnosti, pomalé trávenie); pri strate chuti do jedla

Obsahové látky

- **seskviterénové laktóny:** lactucopikrín, lactucín, cichorziozid B,A,C
- inulín
- polyiny: ponticaepoxid

KI: citlivosť na obsahové látky drogy alebo na iné rastliny čeľade Asteraceae

3. *Gentianae radix* = koreň horca

Gentiana lutea = horec žltý

Gentianaceae

TU: pri strate chuti do jedla; **pri dyspepsii a žalúdočno-črevných ťažkostiah**

Obsahové látky (vyznačené majú horkú chuť – okrem pektínu)

- **sekoiridoidy:** genciofíkry, amarogentín, swertiamarín
- **sacharidy:** genciofíz, gencianóza, sacharóza, **pektíny**
- **xantóny:** gentisín, metylgentisín, izogentisín
- **triterpény:** alfa-amyrín, beta-amyrín, lupeol
- alifatické aldehydy: hexakozanál, tetrakozanál, dokozanál
- **silica:** limonén, linalol, karvakrol, alfa-terpineol

KI: žalúdočný vred

4. *Harpagophytii radix* = koreň harpagofyta

Harpagophytum procumbens = harpagofyt plazivý

Harpagophytum zeyheri = harpagofyt Zeyherov

Pedaliaceae

TU: pri strate chuti do jedla; **pri žalúdočno-črevných ťažkostiah spojených s nadúvaním;** na zmiernenie slabších bolestí kĺbov

Obsahové látky

- **iridoidy:** harpagozid, harpagid, **procumbid**, procumbozid
- fenyletanoidy: verbaskozid
- **flavonoidy:** kempferol, luteolín

5. *Liquiritiae radix* = koreň sladkovky

Glycyrrhiza glabra = sladkovka hladkoplodá

Fabaceae

TU: na zmiernenie príznakov dyspepsie, vrátane záhy; na uľahčenie vykašliavania hlienov; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **saponíny:** deiváty. β-amyrínu (kyselina glycyretová – metabolit glycyrizínu, glycyrizová, glycyrizín, kyselina glabrová, likviritová)
- chalkóny: izolikvitín, izolikvititigenín
- **flavanóny:** likviritín, likvititigenín
- **izoflavány:** glabridín, glabrénn
- kumaríny: glabrokuumarón A,B, glycyrín
- polysacharidy, steroly

KI: Droga a najmä a kyselina glycyretová znížujú účinnosť antihypertenzív svojím mineralokortikoidným účinkom (strata draslika, retencia sodíka), ktorý je spôsobený inhibíciou 11β-hydroxysteroid-dehydrogenázy (premieňa kortizol na kortizón). Tento mechanizmus sa spolupodieľa aj na interakciách s kortikoidmi a laxatívmi. Glycyrizín a kyselina glycyretová indukujú CYP 3A4. Obidve zlúčeniny môžu inhibíciu kortizón-5β-reduktázy spôsobiť pseudoaldosteronizmus a hypertenzívnu encefalopatiu.

18. Laxatíva, antidiaróiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Zápcha

Laxatíva = sú liečivá, ktoré urýchľujú defekáciu pri obstipácii (zápche) – „preháňadlá“, používajú sa na vyprázdenie alebo za účelom uľahčenia vyprázdrovania črev

Uplatňujú sa aj v predoperačnom období pri príprave na chirurgické alebo diagnostické procedúry.

Laxatíva sú liekom voľby, keď zápcha nemôže byť odstránená zmenou životosprávy, alebo ak je spôsobená iným ochorením alebo užívanými liekmi.

Príčiny obstipácie sú rôzne:

- dietetické (malo balastných látok – vlákniny)
- zúženie črevného lúmennu (napr. pre tumor, konstrikciu)
- mnohé liečivá vysolávajú obstipáciu: opiaty, antagonisti vápnika, psychofarmaká zo skupiny tymoleptík (napr. tricyklické antidepresíva)
- zlá životospráva
- vek

Nefarmakologická terapia

- zmena životosprávy
- konzumácia potravy bohatej balastné látky (vláknina)
- aspoň 2 litre tekutín
- pravidelná pohybová aktivita

Cieľom liečby zápcy je:

1. zlepšiť sprievodné znaky pri zápche = namáhavú defekáciu, pocit obštrukcie a neúplného vyprázdenia
2. zmäkiť konzistenciu stolice

Spôsoby podania laxatív:

- a. **perorálne** = väčšina laxatív
- b. **rektálne** = čapíky, očistné klyzma = klystýr

Dlhodobé podávanie laxatív môže mať za následok poruchy motorickej a sekrenej činnosti čreva. Podávanie laxatív predstavuje iba symptomatickú liečbu, nemá byť dlhodobé, pretože laxatíva môžu vysoláť poruchy vodnej a elektrolytovej rovnováhy.

Menej výhodné sú také laxatíva, ktoré pôsobia priamo dráždivo na sliznicu črev.

Výhodnejšie sú tie, ktoré účinkujú zväčšením obsahu črev.

1. Objemové laxatíva

MÚ = zvyšujú črevný obsah napučiavaním – viažu na seba vodu, tým ↑ svoj objem → ↑ intraluminálneho tlaku; zmäkčujú črevný obsah, zrýchľujú peristaltiku; sú dobre znášané

NÚ = meteorizmus

KI = pri črevných divertikuloch a tumoroch, pretože môžu vysoláť mechanickú obštrukciu

- **tragant**
- **rastlinné drogy – slizy, ľanové semeno**
- **rozpustná vláknina (psyllium, pektín, agar)**
- **nerozpustná vláknina (celulóza, karboxymetylcelulóza)**

2. Osmoticky pôsobiace

MÚ = viažu na seba veľké množstvo vody v hrubom čreve → distenzia (roztiahnutie) črev → aktivácia defekačného reflexu = musia sa podávať s dostatočným množstvom vody, pretože v koncentrovanej podobe môžu dráždiť žalúdok

a. neabsorbovateľné cukry a cukorné alkoholy

MÚ = viažu na svoj povrch veľké množstvo vody, najmä v TČ a tým zvyšujú osmotický tlak v čreve; ten zvyšujú aj tým, že po perorálnom podaní sa laktulóza metabolizuje predovšetkým v HČ, vplyvom jej metabolizmu dochádza k zníženiu pH, k zmenám v zložení mikroflóry, k zníženiu tvorby a vstrebávania amoniaku a nitrátov a tým k zvýšeniu osmotického tlaku; ich účinok sa objavuje až po 4-8 hodinách

NÚ = pri metabolizme vplyvom baktérií vznikajú organické kyseliny, ktoré môžu spôsobiť flatulenciu, meteorizmus, pri predávkovaní nauzea, hnačka, bolesti brucha, zvracanie

- **laktulóza, makrogoly (PEG)** = vo forme suspenzií alebo sirupov; je možné ich podávať v tehotenstve; PEG je rovnako účinný ako laktulóza, ale má menší výskyt flatulencie
- **laktitol, manitol, sorbitol, agar**

b. salinické

- **síran horečnatý** (Glauberova soľ – horká soľ) = magnézium je tradičným osmotickým laxatívom
- **síran sodný** (aj minerálne vody, napr. Šaratica)

NÚ: malá časť môže reabsorbovať, preto sa musia opatrne podávať pacientom najmä pri ochoreniach obličiek a srdca, pri zvýšenej reabsorpcii solí magnézia sa môže objaviť útlm CNS

3. Dráždiace (kontaktné) laxatíva = neužívať dlhšie ako 7 dní!

MÚ = priamo dráždia sliznicu črevnej steny; inhibícia Na^+/K^+ -ATPázy v sliznici čreva $\rightarrow \downarrow$ resorpce sodíka a vody; \uparrow motilitu priamym dráždením sliznice čreva, dráždia nervové zakončenia $\rightarrow \uparrow$ prekrvenie a peristaltiku

- **syntetické** = **difenylmetány** = **bisacodyl, fenolftaleín** (už sa nepoužíva - karcinogén), **pikosíran sodný**
- **rastlinné (antrachinóny)** = Sennae folium, Frangulae cortex, Lini semen, Aloe, ...

4. Lubrikácia = zmäkčujúce laxatíva = minerálne oleje a tekutý **parafín** p.o.

MÚ = inhibícia resorpcie vody a elektrolytov v čreve, zmäkčenie črevného obsahu; znižujú odpor črevného obsahu – vytvárajú olejovitý povlak na sliznici čreva, taktiež zmäkčujú črevný obsah Ich užívanie však môže byť problémom – prienik parafínových kvapôčok do respiračného traktu a dutiny brušnej – reakcie na cudzie telesá. Úchinok za 6-8 hod.

Používajú sa najmä u pacientov s análnymi fisúrami a hemoroidmi pri bolestivom vyprázdnovaní

NÚ = interakcie pri absorpcii iných liečív, vrátane vitamínov rozpustných v tukoch

5. Deflatulenciá = látky podporujúce a uľahčujúce odchod plynov

MÚ = \downarrow povrch. napätie tekutín v lumene GIT $\rightarrow \uparrow$ vstrebávanie uvoľnených plynov $\rightarrow \downarrow$ peristaltiku

- **dimeticon** = polydimethylsiloxán
- **simeticon** = dimeticon aktivovaný oxidom kremičitým – zvýšenie účinku na povrchové napätie

NÚ laxatív = chronické úžívanie často viedie k návyku, k štrukturálnym a funkčným poruchám čreva, úbytok iónov Na^+ , Ca^{2+} , čo môže viesť až k hyponatriémii a hypokalcémii – obe spojené so svalovou slabosťou a črevnou atóniou, ktoré paradoxne obstipáciu spôsobujú.

Antidiaroiká = obstipaciá = sú látky, ktoré nešpecificky tlmia hnačku (diarrhoea), čo je stav, keď je \uparrow frekvencia, vodnatosť alebo množstvo stolice

Hnačka

Definícia:

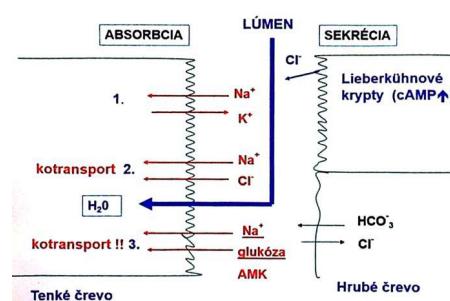
- \uparrow objemu a tekutosti stolice
- \uparrow frekvencie vyprázdnovania (viac ako 3x denne)
- nie je choroba, ale len príznak ochorenia alebo poruchy

Vstrebávanie elektrolytov a vody z GIT

- v tenkom čreve sú 3 transportné systémy:
 1. transport Na^+ do bunky a K^+ von z bunky (Na^+/K^+ -ATPáza)
 2. kotransport Na^+ a Cl^- do bunky
 3. kotransport Na^+ , vitamínov, glukózy, AMK do bunky
- počas hnačky je 2. systém poškodený, ale 3. nie (ani pri najzávažnejších hnačkách)
- v Lieberhuknových bunkách (kryptách) sa vstrebáva Cl^- ; výstup Cl^- je urýchľovaný cAMP.
- HCO_3^- sa vstrebáva výmenou za Cl^-

Patofiziológia hnačky = pri hnačke dochádza ku:

- \downarrow absorpciu
- \uparrow sekréciu
- \uparrow motilite



Typy hnačiek z patofyziologického hľadiska

1. Osmotická = nahromadenie ťažko vstrebateľných látok v čreve

- deficit laktázy
- osmotické laxatíva
- antacidá (Mg)
- ↑ sorbitol, manitol - umelé sladidlá, hlavne u diabetikov; "žuvačková hnačka"

2. Sekrečná = abnormálna sekrécia vody + elektrolytov (Cl^-) do límumu ($\uparrow \text{cAMP}$); fyziologicky prebieha v sliznici TČ aj HČ vstrebávanie vody aj elektrolytov; za patofyziologických okolností však prevažuje sekrécia nad ich absorpciou

- bakteriálne toxíny (cholera) - choleratoxín - aktivuje AC $\rightarrow \uparrow \text{cAMP} \rightarrow \uparrow$ vylúčovanie $\text{Cl}^- \rightarrow$ viaže vodu
- enteropatogénne vírusy
- žľbové kyseliny (resekcia ilea)
- mastné kyseliny (steatorea)
- prostaglandíny
- laxatíva

3. Exudatívna = typický prímes hnisu a krvi

- zápal sliznice
- ulcerácie
- edém
- ochorenia sliznice - ohrazená enteritída

4. Zmenená črevná motilita

- resekcia TČ, HČ

5. Z malabsorpcie

- generalizovaná malabsorpcia
- malabsorpcia tukov (sekrečná hnačka)
- malabsorpcia sacharidov (osmotická hnačka)

Typy hnačiek z klinického hľadiska

1. Akútné = sú často infekčného pôvodu, sú spojené s horúčkou, bolesťou, slabosťou či vracaním

- trvá menej ako 48 hod
- infekcie, lieky, toxíny
- vznik ochorenia je náhly
- nauzea, horúčka, vracanie, bolesti brucha (tenesmi)

2. Chronicke = sú perzistujúce a majú rôzne príčiny: porucha črevnej sekrécie, porucha osmotickej rovnováhy, \uparrow črevnej motility, poškodenie črevnej mikroflóry, poškodenie črevnej sliznice

- trvajú viac ako 2 týždne
- malabsorpcia, nádory čreva, hypertyreóza, Addisonova choroba, DM, resekcia žalúdka, dráždivý tračník

Príčiny hnačiek

1. Vírusy = prenos najčastejšie vzduchom

- **Norwalk** - hlavne v kolektíve, prítomná horúčka, vracanie, zväčša do 3 dní ustúpi
- **Rotavírusy**
 - malé deti ! (hlavne do 3 rokov)
 - výskyt hlavne v zime
 - postihujú aj respiračný trakt
 - laktózová intolerancia
 - možná p.o. vakcinácia - ROTARIX, ROTATEQ
- **Adenovírusy**

2. Baktérie = prenos najčastejšie z jedla

- **Vibrio cholerae** = choleratoxín - aktivuje AC + inaktivuje GTP-ázu/ATP-ázu $\rightarrow \uparrow \text{GTP}$ a ATP $\rightarrow \downarrow$ vstrebávanie vody
- **šigelóza** = menej častá, častejšia je salmonelóza
- **salmonelóza** = *Salmonella enteritis, S. typhimurium* – s horúčkou

- **kampylobaktériové hnačky** = najmä v lete zle spracované mäso (hydina) – s horúčkou a zvračaním
- **E coli** = podobná kampylobaktériovej hnačke, ale je s kolikovitými bolesťami
- **Clostridium perfringens, Clostridium difficile** = následok postantibiotickej hnačky alebo ako nozokomiálna infekcia; dochádza k pseudomembranóznej kolitíde – ťažké zápalové zmeny – závažné, krvavé, hlienové hnačky

3. Parazity

- **Entamoeba histolytica** = môže spôsobiť aj peritonidínu (zápal pobrušnice) až s perforáciou čreva; môže vytvárať cysty v pečeni → často žltáčka
- **Giardia lamblia**

4. Jedy

5. Lieky = laxatíva, antacída (veľa Mg - hnačka), kardiotoniká, cytostatiká, kolchicín, ATB

6. Diétne faktory = napr. veľa ovocia v lete → ↑ príjem fruktózy → „letná hnačka“; čučoriedky a banán majú naopak stáhujúci účinok, preto sa používajú pri hnačk0065

Faktor	Zdroj
laktóza (neznášanlivosť)	mlieko, zmrzlina, zmrazené jogurty, jogurt, mäkký syr, čokoláda
fruktóza (↑ > absorpčná kapacita)	jablčná a hrušková šťava, grep, med, ďatle, orechy, figy, nealko
sacharóza (↓ sacharóza)	stolný cukor
sorbitol, hexitol, manitol	jablková a hrušková šťava, žuvačky, cukríky "bez cukru"
kofein	káva, nápoje Cola

Cestovateľské hnačky

- výskyt hnačiek v novej oblasti - kvôli psychickému stresu, zmeneným klimatickým podmienkam, prítomnosť iných mikroorganizmov vo vode
- ťažšie hnačky – cholera, šigelóza
- profylaxia = probiotiká (môžu pomáhať vyrovnať bakteriálne zmeny v novom prostredí a tak aspoň zmierniť hnačku) + hygiena! (vhodné je piť balenú vodu)

Komplikácie hnačky

- dehydratácia !!! = cievny kolaps
- strata elektrolytov Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- = ↓ Ca^{2+} - tetania; ↓ K^+ - arytmie
- metabolická acidóza (↓ HCO_3^-) = šok, kŕče, kóma!

Liečba hnačky – základ liečby sú rehydratácia a realimentácia!!!

- farmakoterapii by mala predchádzať diagnostizácia, pretože hnačky môžu byť prejavom aj vážnych ochorení, podanie antibiotík je zbytočné, ak nejde o infekčnú hnačku a pod.

1. Rehydratácia

- **perorálna**
 - rehydratačné roztoky
 - WHO roztok: na 1l H2O (20g glukózy; 3,5g NaCl; 2,5g NaHCO3; 1,5g KCl)
 - domáci recept: na 1l H2O (20g cukru; 2,5g kuchynskej soli)
 - minerálka; iónové nápoje; napr. FLUIDEX, KULÍŠEK (pre deti), VODNÍČEK BABY
 - na 1l prevarenej vody 8 lyžičiek cukru, 1 lyžičku soli a šťavu z 2 grepov / pomarančov (doplnenie K+)
 - ak dieťa odmieta piť, každých 15 min nasilu vodu/detský čaj/čierne čaj bez kofénu, aspoň po lyžičkách
 - u dospelých čierne čaj, Roiboos - stáhujúci účinok
 - Coca-Cola a slané tyčinky môžu pomôcť pri úpornej hnačke, vracaní
 - ak má matka hnačku - má ďalej kojiť, nie však pri závažnej hnačke (spojenej s horúčkou, vracaním)
 - bábätko s hnačkou po ATB - má matka kojiť ďalej
 - ak prestane na chvílu kojiť a hnačka prestane, môže ísiť o laktózovú intoleranciu
 - **parenterálna** = napr. pri cholere

2. Realimentácia = nehladovať!!!

- obalenie poškodenej sliznice
- ryžový odvar, mrkvový odvar - deti
- mixovaný banán : čaj (1:1)
- čučoriedky a banán - dospelí
- hlavná zásada - obmedzenie tukov + vláknin
- postupne: polysacharidy (suchý rožok, suchár, neskôr piškota – lebo obsahuje cukor) → chudé mäso
→ nízkotučný jogurt

3. Nešpecifické antidiarioiká

- a) **črevné adsorbenciá** = adsorbujú na seba toxíny, ale aj lieky - minimálny odstup 2 hod!!! = **carbo medicinalis, diosmektit** (hydratovaný kremičitan horečnato-hlinitý), **pektín**

MÚ = veľká adsorpčná schopnosť viazať nešpecificky toxíny, vírusy a baktérie

Indikácie: dietne chyby, kvasná dysmikróbia, bakteriálne resp. poliekové intoxikácie

- **medicinálne uhlie** = v GIT sa nevstrebáva
 - deti od 3 rokov aj tehotné; upozorniť, že stolica bude zafarbená do čierna
 - CARBOSORB - proti hnačke, klasický
 - CARBOCIT (+ bizmut + kys. citrónová) - stahujúci účinok, proti hnačke (gravidita - poradenie s lekárom)
 - CARBOTOX (+ tiosulfát sodný) - mierny laxatívny účinok - pri intoxikáciách!
- **kaolínu podobné látky** = **diosmektit** = prírodný čistený íl – má účinnú kryciu schopnosť na GIT sliznici, dokáže sa viazať s hlienom sliznice (zvyšuje jeho kvalitu a množstvo)
 - SMECTA - bábätká od 6 mesiacov, tehotné (u nich hlavne Smecta)

- b) **antimotoliká** = **antipropulzíva** = majú štruktúru opiatov

MÚ = viažu sa na presynaptické morfínové receptory v GIT a tak spomaľujú uvoľňovanie acetylcholínu a prostaglandínov a tým ↓ peristaltiky a sekrecie tekutín v čreve a tým ↓ napäťia hladkého svalstva (účinok ako ag. ópia); zvyšujú aj tonus análneho sfinktra, čím znižujú inkontinenciu a nutkanie na stolicu

NÚ = nauzea, vracanie, kŕče v epigastriu, neklud, závraty, ospalosť, pozor na paralytický ileus

- **fosforečnan kodeínu; etlymorfin; ópiová tinktúra** (Tinctura opii) = kedysi; na dyzentériu
- **opioidné agonisty - periférny účinok** = na rýchle zastavenie hnačky, ale nie pri baktériovej – baktérie chceme čo najrýchlejšie von z tela
 - **difenoxylájt** = analóg petidínu s miernymi centrálnymi účinkami, v kombe s atropínom (eliminácia NÚ) - REASEC (Rx); rýchlo sa hydrolyzuje v pečeni na kyselinu difenoxylovú (hlavný a biologicky aktívny metabolit; vstupuje do enterohepatálneho obehu); NÚ: tachykardia, rozmr. videnie, zápcha, sucho v ústach
 - **loperamid** = derivát petidínu selektívne pôsobiaci v GIT bez centrálnych NÚ – nepreniká do CNS; IMODIUM - od 12 rokov, nie tehotné !!!

- c) **črevné dezinficienciá** = **kloroxín, idoroxín, nifuroxazid, rifaximín; tanín** (adstringentný účinok);

bakteriostatické, antiprotozoálne, fungistatické

MÚ = pôsobia priamo v lumene črev na G+ aj G- baktérie, kvasinky, améby a plesne

NÚ = nauzea, vracanie, bolesť hlavy, alergické reakcie

- **dichlorchinolinol (kloroxin)** - ENDIARON (u nás nie, ale v ČR)
- **nifuroxazid** - ENDIEX (OTC)
 - účinok obmedzený iba na stenu čreva
 - neabsorbuje a nevykazuje žiadny systémový účinok
 - max 7 dní, týždeň prestávka (NÚ na CNS)
 - pri cestovateľských hnačkách
 - deti od 12 rokov, nie v tehotenstve
- **rifaximín** – NORMIX (Rx)
 - patrí medzi rifamycíny
- cesta do Egypta: iné názvy liekov, tá istá účinná látka: ANTIAL = ako ENDIEX; DROTAZIDE = ako ENDIEX + NO SPA (drotaverín)

d) **antidiaroálne mikroorganizmy** = baktérialne kultúry alebo produkty mliečneho kvasenia

MÚ = upravujú zloženie črevnej mikroflóry (pri hnačkách, dyspepsiach, dysmikróbiach) - obnova normálnej črevnej mikroflóry

Indikácie = hnačky nejasnej etiológie, po liečbe ATB, dysmikróbie

- **Bacillus subtilis** = BACTISUBTIL - liek
- **Lactobacillus helveticus** = HYLAK - liek
- **Saccharomyces boulardii** = ENTEROL - liek
- **Iaktobacily** = LINEX - liek
- **probiotiká** – výživové doplnky; odstup po ATB

4. **Špecifické antimikrobiálne látky** = často makrolidy (fidaxomicín), metronidazol, chloramfenikol

- mali by sa nasadiť až po kultivácii !

- **používajú sa:**

- pri ťažkých, hemoragických enterokolítach u detí aj dospelých
- pri tyfoidných formách hnačiek so septickým priebehom
- u pacientov s oslabenou imunitou

- **nepoužívajú sa pri:**

- ľahších formách gastroenteritíd
- rezistentných kmeňoch
- reaktiváciách ochorení
- netýfových formách

5. **Ostatné antidiaroiká**

• **racekadotril** (Hidrasec)

- antisekrečný účinok – znžuje sekréciu vody a elektrolytov do čreva
- má rozdielny účinok ako opioidy
- inhibítorm enzymu neutrálnej endopeptidázy (enkefalinázy)
- po perorálnom podaní sa rýchlo metabolizuje na tiorfán = selektívny inhibítorm tohto enzymu - zachovaná aktivita endogénnych peptídov – gastroprotectívny účinok → ↓ AC → ↓ vylučovanie Cl⁻ a vody → zabránenie dehydratácia
- pri hnačke vyvolanej vírusmi alebo baktrériami (deti a dospelí)
- nemal by sa podávať v prípade hnačiek spojených a horúčkou a prímesou krvi v stolici
- na Rx vo forme granulátu pre deti a dojčatá
- vo forme kapsúl pre dospelých OTC

Algoritmus terapie hnačky

- akútne (2-3 dni) → liekár
- krv v stolici, zníženie hmotnosti, kolikovité bolesti, horúčka → lekár
- deti do 1 roku: rehydratácia, bioprípravky, diosmektit (SMECTA), kloroxin (ENDIARON)
- 1-6 rokov: aktívne uhlie, bioprípravky, diosmektit, kloroxin, detské čaje (realimentácia)
- od 6 rokov: diosmektit, uhlie, bioprípravky, loperamid, kloroxin
- gravidita NIE!: loperamid, kloroxin

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Laxatíva

Podľa MÚ:

1) osmolaxatíva = zriedujú črevný obsah zadržovaním osmoticky ekvivalentného množstva tekutín (salinické laxatíva, polyfunkčné alkoholy, cukry);

2) mechanicky pôsobiace látky:

a) lubrikanciá = zlepšujú klzavosť črevného obsahu a zmäkčujú stolicu (parafíny, slizy);

b) detergenty = silnou povrchovou aktivitou uľahčujú prenikanie vody do črevného obsahu, čím zmäkčujú jeho konzistenciu (dokusát sodný);

c) bobtnajúce látky = schopnosťou prijímať vodu zväčšeným objemom črevného obsahu vyvolávajú defekačný reflex (prír. polysacharidy);

3) chemicky pôsobiace látky

a) kontaktné laxatíva - priamou stimuláciou muskulárneho črevného systému zvyšujú sekréciu tekutín v priestore a tým zmäkčujú jeho obsah (živice, antraglykozydy, syntetiká) - nevhodné pre dlhodobé používanie (pre toxickej účinok na črevo) = deriváty antrachinónu, deriváty difenylmetánu, ricínový olej

b) prípravky zmäkčujúce stolicu = len na jednorázové použitie = parafín, NaHCO_3 , Mg(OH)_2

c) liečivá stimulujúce črevnú motilitu:

- **prokinetiká** = selektívne stimulujú hladkú svalovinu tráviacej trubice, zvyšujú peristaltiku, urýchľujú transport črevného obsahu;
- **inhibítory AChE**;
- **antagonisty opioidných receptorov** = zvyšujú rýchlosť tranzitu obsahu HČ.

1. Alifatické uhľovodíky = tekutý parafín

MÚ: ako zle vstrebateľné produkty zmäkčujú črevný obsah, robia ho kízavejším a na sliznici vytvárajú film, čím je uľahčená defekácia – v GIT vyuľčovaná žľč prevádzka parafína do emulzie, ktorá zadržuje vodu a tým mierne zväčšuje objem

2. Soli organických a anorganických kyselín = salinické laxatíva = sodné a horečnaté sírany, fosforečnany, vínnany, citrónany = minerálne vody (ŠARATICA, ZAJEČICKÁ), prášky (KARLOVARSKÁ SOĽ, SAL PURGANS)

MÚ: osmoticky viažu vodu – zriedi sa črevný obsah – zväčší sa jeho objem – stimulovaná defekácia

3. Viacfunkčné alkoholy a ich deriváty = glycerol (SUPPOSITORIA GLYCERINI; podáva sa len rektálne, lebo p.o. sa rýchlo vstrebáva), **makrogoly** (FORLAX, CLENSIA), **α -laktóza** (črevnou laktázou je štiepená na glukózu a galaktózu, ktoré sú kvasnými baktériami v HČ metabolizované na kyslé produkty – kys. mliečna a octová, ktoré okysličujú stolicu – preto sa laktóza, laktulóza a laktitol podávajú pri pečeňových intoxikáciách amoniakom), **laktulóza** (DUPHALAC)

MÚ: schopnosť osmoticky viazať vodu v čreve, tým znižovať konzistenciu obsahu a zväčšeným objemom vyvoláť defekáciu

4. Fytolaxatíva a ich deriváty

- a. **Polysacharidy** = pšeničné otruby, ľanové semeno, rastlinné slizy (agar, tragant, basorín), **celulóza a jej deriváty** (MC, CMC)

MÚ: látky bobtnajúce – zmäkčenie stolice retenciou H_2O v HČ

- b. **Antraglykozydy** = v rastlinách sú antróny prítomné vo forme **antraglykozidov**, ktoré na OH skupine C6 resp. C8 majú naviazanú cukornú zložku (glukóza, ramnóza, arabinóza) a **diantrónových glykozidov – sennozidov**; hlavné glykozydy sú **sennozid A a B** (sú tvorené dvoma jednotkami reín-antrónu); **sennidín B** (vzniká izomerizáciou senidínu a v prostredí NaHCO_3), **sennozidy C,D** (sú odvodene od heterodiantrónových aglykónov – reínantrón, aloe-emodín-antrón), **glukofrangulín A,B** (z Rhamnus frangula – od aglykónu frangula-emodín; A – ramnóza, B – apióza), **aloín A,B** (listy rôznych druhov Aloe)

MÚ: blokáda resorpcie elektrolytov a vody inhibíciou Na^+/K^+ -ATPázy črevného epitelu a stimulácia prieniku elektrolytov a vody do črevného priestoru; zosilnenie peristaltiky priamym dráždením hladkého svalstva črev a zväčšeným objemom

- **Sennae folium + Sennae fructus** (REGULAX)

- **Carbo activatus + Sennae folium + Rhei radix + Foeniculum vulgare + Mentha x piperita** (EUCARBON)

5. Syntetické laxatíva

- Benzhydrylové deriváty = deriváty difenylmetánu = bisakodyl** (DULCOLAX, FENOLAX; met. dideacetylaciou), **dinátriumpirosulfát** (GUTTALAX, LAXYGAL, PICOPREP, REGULAX PIKOSULFÁT) VŠÚ
 - dôležité je, aby bis-4-hydroxy-fenylmetánové zoskupenie bolo viazané priamo na aromatický skelet alebo prostredníctvom polárneho zoskupenia
 - fenolické -OH voľné alebo esterifikované
- Stimulátory črevnej motility**
 - **Prokinetiká** = **metoklopramid** (DEGAN), **prukaloprid** (RESOLOR), **domperidón** (COSTI)
MÚ: selektívne stimulujú hladkú svalovinu tráviacej trubice, zvyšujú peristaltiku, urýchľujú transport črevného obsahu
 - **Inhibítory acetylcholinesterázy (nepriame cholinergiká)** = **distigmín** (UBRETID), **neostigmín** (SYNTOSTIGMIN), **fyzostigmín**, **pyridostigmín** (MESTONON)
Indikácia: terapia pooperačnej atónii črev, k úprave črevnej motility, výnimočne pri terapii zápchy
 - **Antagonisty opioidových receptorov** = **naxoxón** (NALOXONE)
MÚ: zvyšujú rýchlosť tranzitu obsahu hrubým črevom
- Laxatíva iných štruktúr** = **dokusát sodný – nátriumdioktylsulfosukcinát** (znížením povrchového napäťia zvyšuje nahromadenie vody v črevnom trakte – zmäkčenie – uľahčené vyprázdenie)

Antidiaraoiká

- 1. Črevné adsorbenciá** = **carbo adsorbens** (CARBOSORB, CARBOCIT – s kyselinou citrónovou a galanom bizmutitým, CARBOTOX – s tiosíranom sodným), **diosmektit** (SMECTA; hydratovaný kremičitan horečnatohlinity)
- 2. Adstringencíá**
MÚ: reakciou s bielkovinami horných vrstiev sliznice vytvárajú na slizniči ochranný film, ktorý ju chráni pred vonkajším dráždením a tiež brzdí vstrebávanie toxínu; súčasne dochádza k zníženiu sekrecie
 - **tanín** a jeho deriváty (trieslovinové drogy s obsahom galio- a elagotanínov; tanín = kyselina trieslová – nie je chemicky jednotná látka)
 - **soli bizmutu – galan dihydrobismutitý** (CARBOCIT), Bi(OH)_3 , $\text{Bi(OH)}_2\text{NO}_3$, BiONO_3
- 3. Inhibítory črevnej motility** = **atropín a opioidy** = **morfín**, **difenoxylájt** (REASEC), **loperamid** (IMODIUM, LOPERAMID)
MÚ: agonisty μ a δ opioidných receptorov znížuje peristaltiku črev zvýšením napäťia hladkého svalstva spomalená pasáž črevného obsahu umožní spätné vstrebávanie vody a elektrolytov a zahustenie stolice VŠÚ
 - substitúcia fenulu je nevýhodná, okrem OH v polohe 4
 - náhrada metylu na N za vyššie alkylu zvyšuje lipofilitu - s rastúcom lipofilitou rastie ich centrálné pôsobenie
 - esterová väzba je nositeľom vysokej aktivity
 - piperidín je podmienka aktivity
 - prenesenie substituenta z polohy 4 do polohy 3 piperidínu znížuje aktivitu
- 4. Črevné eubiotiká** = apatogénne druhy **E.coli**, **Lactobacillus**, **Bacillus cereus**, **Bacillus bifidus**, **Streptococcus faecalis** (+ ich produkty) (HYLAK, LINEK, ENTEROL)
- 5. Črevné dezificienciá** = **kloroxín**, **nifuroxazid** (ENDIEX), **sulfasalazín** (SULFASALAZIN; redukuje sa na **mesalazín** – PENTASA; sú to deriváty kyseliny 5-aminosalicylovej; majú antiflogistický účinok v HČ), **budezonid** (ENTOCORT), **chloramfenikol** (CHLORAMPHENICOL, ďalšie antibiotiká – **fidaxomicín** (DIFICLIR; makrocyclické; proti Clostridium difficile), rifaximín (NORMIX; rifamycinové; pri narušení črevnej rovnováhy)
- 6. Ostatné** = **Extractum radicis Uzarae, racekadotril** (HIDRASEC; inhibítory enkefalinázy – má tak antisekretívny účinok; mení sa na aktívny metaboliti tiorfán hydrolyzou tioacetylovej väzby)

Prirodné liečivá používané pri zápche (cortex, folium, oleum); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Laxatívne účinné sekundárne metabolismy:

1. slizy

- nestrávitelné heteropolysacharidy – dostatočná schopnosť napučiavať – vo vodnom prostredí zväčšujú svoj objem -> mechanickým tlakom na steny čreva vyvolajú ich peristaltiku a tak sa podieľajú na defekáciu = **potrebné zapíť dostatočným množstvom vody!!!**
- majú aj cholinergický účinok
- v malej miere aj histamínergné pôsobenie

2. antrachinónové deriváty = účinné sú len aglykóny, ktoré pôsobia len v hrubom čreve (8-10h); v tenkom čreve je ich účinok minimálny, pretože dochádza k ich rýchlej absorbcii do krvi; antraglykozidy preto fungujú ako proliečivá, ktoré sa menia na aglykón; **sfarbujú moč do hneda**

- beta-2 mimetický účinok – zvýšenie motility čreva
- **reín, aloe-emodín:** aktivujú chloridový kanál CFTR -> zvýšenie sekrécie Cl- do lúmenu črev, následne Na⁺, vzrástie tak aj sekrécia črevnej tekutiny -> zriedenie črevného obsahu
- **reín:** inhibuje Na⁺/K⁺-ATP-ázu -> zníženie spätnej absorbcie vody, iónov
- **frangula-emodín:** nemá výrazný vplyv na CFTR, ale vyvolá sekréciu Cl-
 - pôsobí na žirne bunky -> uvoľní sa histamín, ktorý sa viaže na H₁ receptory v čreve -> zvýšenie sekrécie chlóru
 - H₂ receptory cholinergných receptorov črevného epitelu -> sekrécia Cl-
 - stimulácia tvorby a sekrécie prostaglandínov -> sekrécia Cl-
- **sennozid A:** po jeho rozklade enterobaktériami -> reínatrón -> aktivuje makrofágy -> zvýšená produkcia PGE₂ -> inhibícia expresie akvaporínu 3 v hrubom čreve -> zadržanie vody, zriedenie stolice

3. kyselina ricínolejová = viaceré mechanizmy účinku:

- agonistické pôsobenie na prostagladínový receptor EP₃ (vyvoláva sťahy hladkého svalstva črev)
- inhibícia absorbcie vody a elektrolytov
- sekrécia Cl- aniónov do hrubého čreva

1. Frangulae cortex = kôra krušiny

Rhamnus frangula = krušina jelšová

Rhamnaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche

Obsahové látky

- **antrachinónové deriváty:** glukofrangulín A,B, frangulín A,B, frangula-emodín; v čerstvej kôre redukované analógy (antróny, diantróny)

LI: Pri dlhodobom užívaní drogy bola popísaná v kombinácii s kortikosteroidmi metabolická acidóza ako dôsledok straty telesných tekutín a zvýšeného vylučovania draslíka.

Pozn.: čerstvá kôra obsahuje antróny a diantróny (redukované aglykóny), ktoré spôsobujú prudkú až krvavú hnačku – preto drogu treba nechať 1 rok stáť alebo sušiť pri zvýšenej teplote aspoň 1 hodinu

2. Rhamni purshianae cortex = kôra krušiny Purshovej

Rhamnus purshiana = krušina Purshova

Rhamnaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche

Obsahové látky

- **antrachinónové deriváty:** kaskarozidy A-F a ich deriváty, aloín A,B a ich deriváty, O-glykozidy aloe-emodínu, frangula-emodínu; v čerstvej kôre: redukované analógy (antróny, diantróny)

LI: Pri dlhodobom užívaní drogy bola popísaná v kombinácii s kortikosteroidmi metabolická acidóza ako dôsledok straty telesných tekutín a zvýšeného vylučovania draslíka.

Pozn.: čerstvá kôra obsahuje antróny a diantróny (redukované aglykóny), ktoré spôsobujú prudkú až krvavú hnačku – preto drogu treba nechať 1 rok stáť alebo sušiť pri zvýšenej teplote aspoň 1 hodinu

3. *Sennae folium* = list senny

Cassia senna = kasia sennová/senna alexandrijská

Cassia angustifolia = kasia úzkolistá

Caesalpiniaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche

Obsahové látky

- **antrachinónové deriváty:**

- čerstvá droga: **antrónové glukozidy:** reínantrónu, aloe-emodínantrónu (aglykóny)

- sušená droga
 - homodiantrónové glukozidy: **sennozid A,B**
 - heterodiantrónové deriváty: **sennozid C,D**
 - pomer diantróny:antróny = 6:2

- naftalénglukozidy = analyticky odlišné; interagujú s estrogénovým receptorom

C. senna = 6-hydroxymusizínglukozid

C. angustifolia = tinnevelínglukozid

- flavonoidy: kempferol, kvercetín, izoramnetín

Li: Zniženie plazmatickej hladiny chinidínumsulfátu asi o 25%. Pri dlhodobom užívaní drogy bola popísaná v kombinácii s kortikosteroidmi metabolická acidóza ako dôsledok straty telesných tekutín a zvýšeného vylučovania draslíka.

4. *Ricini oleum raffinatum* = ricínový olej rafinovaný [lisovaný za studena zo semien a prečistený]

5. *Ricini oleum virginale* = ricínový olej panenský [lisovaný za studena zo semien]

Ricinus communis = ricín obyčajný

Euphorbiaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche

Obsahové látky

- **kyselina ricínonejová**

- kyselina linolová

- kyselina olejová

- kyselina stearová

KI: V kombinácii s diuretikami, kortikosteroidmi, pripíravkami obsahujúcimi *Liquiritiae radix* – riziko hypokaliémie (arytmie!). Súčasné užívanie s antihistaminikami môže znížiť laxatívny účinok ricínového oleja.

19. Pohlavné hormóny, princípy antikoncepcie, gynekologiká – uterotoniká a tokolytiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Mužské pohlavné hormóny

Mužský reprodukčný systém (Kiliánová)

- riadený hormónom semenníkov – testosterón
- pod kontrolou hypotalamu (pulzné vylučovanie GnRH) a hypofýzy (FSH a LH)
- princíp negatívnej späťnej väzby – ako HPA os
- nemá cyklický priebeh
- testosterón – syntéza v intersticiálnych (Leydingových) bunkách v testes, pod kontrolou LH
- FSH – vplyv na semenotvorné kanálky a Sertoliho bunky, ktoré stimulujú spermatogenézu

Mužské pohlavné hormóny

- hlavný prirodzený androgén = **testosterón**
- syntetizovaný z cholesterolu najmä intersticiálnymi bunkami v semenníkoch, menej v kôre nadobličiek a vo vaječníkoch
- v nadobličkách je produkcia pod kontrolou ACTH
- hlavnými medziproduktami sú dehydroepiandrosterón a androsténdiol, sú vylučované zo semenníkov a konvertované na testosterón v pečeni

Rozdelenie

1. Proandrogény = anrosténdiol, dehydro-epi-androsterón = prekurzory pre testosterón a DHT

2. Endogénne androgény = testosterón (+ undekanoát, izobutyát), **dihydrotestosterón (DHT)**

Účinky androgénov

- exogénne androgény majú rovnaký účinok ako testosterón, účinok závisí na veku a pohlaví pacienta:
- **u prepubertálnych chlapcov** = podávanie testosterónu vedie k predčasnému uzavretiu epifyzárnych štrbín dlhých kostí a nižšiemu vzрастu
- **u chlapcov v puberte** = sa rýchlo vyvíjajú sekundárne pohlavné znaky (napr. rast ochlpenia, zhrubnutý hlas), maturácia pohlavných orgánov a nárast svalovej hmoty a sily. Zrýchľuje sa rast, neskôr sa rastová krivka zastavuje.
- **u dospelých** = môže byť anabolický efekt sprevádzaný retenciou solí a vody.
- koža hrubne, môže stmaňovať, aktivujú sa mazové žliazky, môže sa objaviť akné
- androgény spôsobujú príjemný pocit, nárast telesnej sily, môžu zvýšiť libido
- paradoxne, exogénny testosterón inhibuje spermatogenézu a môže znížiť plodnosť
- podávanie nízkych dávok testosterónu ženám po ovariekтомii zlepšujú sexuálnu dysfunkciu bez nežiaducích účinkov. Vysoké dávky by spôsobili maskulinizáciu
- treba rozlišovať androgénny a anabolický účinok; oddeliť tieto účinky je možné čiastočne – preto delenie na androgény a anaboliká je len podľa prevažujúcej aktivity

Účinky testosterónu (Kiliánová)

- Spermatogenéza – Leydingove bunky semenníkov
- Druhotné pohlavné znaky (svalová hmota, ochlpenie)
- Metabolizmus – anabolický efekt
- Regulácia – FSH, LH (hypofýza)

Mechanizmus účinku

- testosterón účinkuje cez aktívny metabolit, dihydrotestosterón, konverziu zabezpečuje 5α -reduktáza, ktorú inhibuje finasterid
- testosterón reguluje produkciu LH/ICSH v adenohypofýze
- testosterón a dihydrotestosterón menia génovú expresiu účinkom na nukleárne receptory (intracelulárne receptory)

Farmakokinetické aspekty

- testosterón je slabo absorbovaný po p.o. aplikácii, rýchlo sa metabolizuje v pečeni na androsténdiol so slabou androgénnou aktivitou
- predĺženie účinku sa dá dosiahnuť podaním vo forme esteru s mastnou kyselinou
- dá sa podávať transdermálne, subkutánne, aj ako implantát, estery intramuskulárne
- v krvi sa viaže na špecifický, pohlavné hormóny viažuci proteín (SHBG) a nešpecifické proteíny (napr. albumín); účinný je len neviazaný

- jeho koncentrácia sa so zvyšujúcim vekom znižuje, pretože vo vyššom veku je zvýšená produkcia SHBG
- syntetické androgény sa metabolizujú pomalšie

Použitie

- hormonálna substitučná terapia pri mužskom hypogonadizme (v dôsledku ochorenia hypofýzy alebo semenníkov)
- pri andropauze, pri zníženom libide (nezlepšujú však plodnosť – práve naopak – veľa testosterónu – inhibícia FSH) a pocite zníženého fyzického a psychického zdravia
- ženská hyposexualita po ovariekтомii (nízke dávky)

Nežiaduce účinky

- znížené uvolňovanie gonadotropínov, neplodnosť (azospermia, oligospermia – kvôli zníženému FSH)
- retencia solí a tekutín, edémy
- zriedkavo adenokarcinóm pečene
- narušenie rastu u detí
- akné
- u žien: hirsuitismus, hypertrofia klitorisu, zastavenie ovulácie, laktácie, zmena hĺbky hlasu

Liekové interakcie

- znižuje antikoagulačný účinok p.o. antikoagulancií
- metabolické účinky androgénov môžu pacientom s DM znižovať hladinu glukózy v krvi

3. Anaboliká = syntetické androgény = nandrolón (+ dekanoát, fenylpropionát), danazol, stanazolón

- syntetické steroidné androgény
- bola snaha oddeliť anabolické účinky od androgénnych – avšak každé zníženie androgénneho účinku znamená zníženie anabolického efektu (keďže účinok je sprostredkováný cez rovnaký receptor)
- použitie je obmedzené pre deti a ženy

Účinky

- zvyšujú proteosyntézu a rast svalovej hmoty (myotropná činnosť)
- stimulujú rast kostrovej matrix – pri osteoporóze
- navodzujú pozitívnu dusíkovú bilanciu, znižujú vylučovanie kalcia a fosforu
- zvyšuje tvorbu ale aj renálnu elimináciu erythropoetínu – zvyšuje sa celkový objem erytrocytov

Indikácie:

- klinické využitie malé, niekedy sa používajú v terapii aplastickej anémie
- stavy s negatívnou dusíkovou bilanciou (zamedzuje sa katabolizmus bielkovín)
- sú skôr zneužívané látky (športový doping)

NÚ = ako u testosterónu, tiež cholestatická žltáčka, zvýšené riziko ischemickej choroby srdca

4. Antiandrogény

- blokujú účinky androgénov; liečivá androgén-depententných ochorení - karcinómu prostaty a BHP
- **estrogény a gestagény** majú antiandrogénnu aktivitu:
 - estrogény inhibíciou sekrécie gonadotrofínov
 - gestagény kompetíciou na androgénových receptoroch v cieľových orgánoch
- **ciproterón:**
 - derivát progesterónu, má slabú gestagénnu aktivitu
 - antagonistia androgénových receptorov, sútaží s dihydrotestosterónomna receptoroch v tkanivách odpovedajúcich na androgény
 - znižuje syntézu gonadotrofínov účinkom na hypotalamus
 - používa sa pri rakovine prostaty, počas iniciácie liečby agonistom GnRH
 - tiež sa používa pri predčasnej puberte u chlapcov, a pri maskulinizácii a akné u žien
- **finasterid, dutasterid**
 - inhibujú 5 α -reduktázu, ktorá konvertuje testosterón na dihydrotestosterón, ktorý má vyššiu afinitu k androgénovým receptorom v prostate
 - finasterid inhibuje izoformy II a III, dutasterid je účinnejší, lebo inhibuje aj izoformu I
 - používajú sa pri benígej hyperplázie prostaty (hoci blokátory α_{1A} receptorov – tamsulozín, sú výhodnejšie)
- **flutamid, bikalutamid** = nesteroidové antiandrogény (t.j. nemajú vplyv na hladinu testosterónu – nevyvolávajú stratu libida) používané s GnRH agonistami pri liečbe rakoviny prostaty

Ženské pohlavné hormóny a antikoncepcia

Ženské pohlavné žľazy = vaječníky = párové žľazy, tvoria estrogény a progesterón; tvorba – puberta

Pohlavné hormóny sú produkované pohlavnými žľazami ženy a muža a kôrou nadobličiek.

Delia sa na estrogény, gestagény a androgény. Ich produkcia je regulovaná hypotalamickými hormónmi (GnRH) a následne adenohypofyzárnymi hormónmi (FSH, LH).

U dievčat v puberte nastáva zvýšená sekrecia hypotalamických a adenohypofyzárnych hormónov, čo stimuluje tvorbu estrogénov vo **vaječníkoch**. Vedie to k maturácii reprodukčných orgánov a vývoju sekundárnych pohlavných znakov, ako aj zrýchlenému rastu nasledovaného uzavretím epifyzárnych štrbín dlhých kostí. Pohlavné steroidné hormóny, estrogény a progesterón, sa zúčastňuje na regulácii menštruačného cyklu a tehotenstva.

Účinky estrogénov (estrón estradiol, estriol):

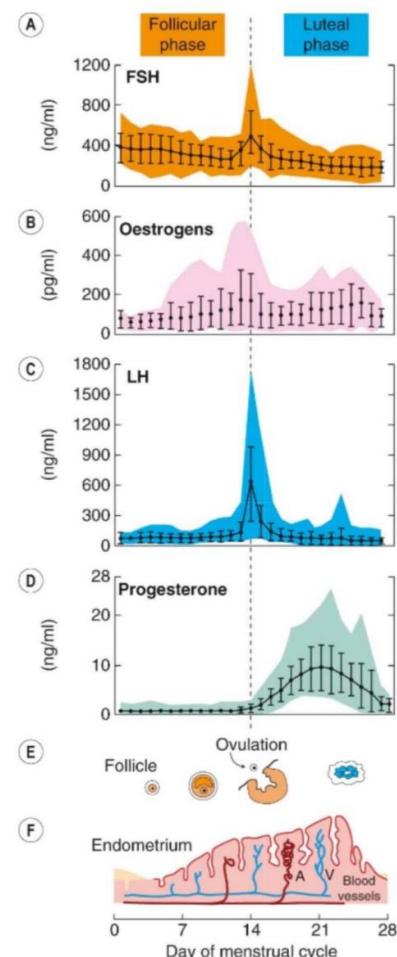
- rast maternice a endometria (menštruačný cyklus)
- druhotné pohlavné znaky (prsná žľaza, ochlpenie)
- metabolizmus – zrýchlenie
- inhibuje resorpciu kostí
- regulácia – FSH (hypofýza)

Účinky progesterónu:

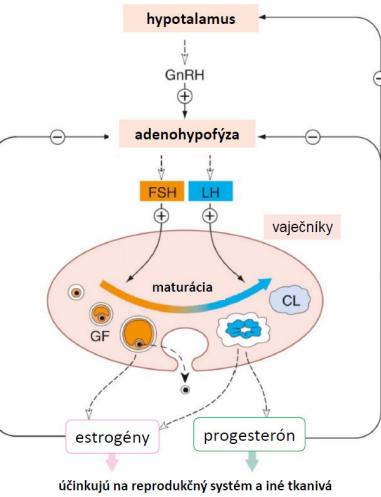
- príprava endometria na uhniezdenie oplodneného vajíčka – proliferácia a sekrečná fáza endometria
- uhniezdenie vajíčka
- vývin prsnej žľazy (spolu s prolaktínom)
- regulácia – LH (hypofýza)

Neurohormonálna kontrola ženského reprodukčného systému (Dóka)

- Počas 3–6 dní menštruaácie sa odstráni povrchová vrstva endometria.
- Endometrium regeneruje počas folikulárnej fázy
- Gonadotrofín-uvolňujúci hormón (GnRH), uvoľnovaný v pulzoch z hypotalamu stimuluje adenohypofýzu k vylučovaniu gonadotrofínov FSH a LH
- Ich pôsobením na na vaječníky sa zväčšuje malá skupinka folikulov s vajíčkami
- Jeden folikul sa vyvíja rýchlejšie, vytvorí Graafov folikul sekretujúci estrogény, zvyšok degeneruje.
- Estrogényzodpovedajú za proliferatívnu fázu regenerácie endometria (deň 5-6 až do stredu cyklu). Endometrium hrubne, vaskularizuje sa, na vrchole sekrecie estrogénu produkuje cervikálny hlien s pH 8-9 bohatý na proteíny a cukry, čo uľahčuje prienik spermíí.
- Náhly nárast estrogénov v strede cyklu senzitizuje LH-produkujúce bunky k sekrecii GnRH a vedie k náhľemu nárastu LH. To viedie k prasknutiu Graafovho folikulu a ovuláciu.
- Ak sa oplodní, vajíčko zostupuje vajcovodmi do maternice, a začne sa deliť.
- Pod vplyvom LH bunky prasknutého folikulu proliferujú, vzniká žlté teliesko produkujúce progesterón. Progesterón účinkuje na estrogénom pripravené endometrium, stimuluje sekrečnú fázu cyklu, ktorá robí endometrium vhodným prostredím pre implantáciu oplodneného vajíčka. Počas tejto fázy sa je cervikálneho hlienu menej, je viskóznejší, menej alkalický, a nie je už vhodným prostredím pre život spermíí. Progesterón negatívnu spätnou väzbou v hypotalame a hypofýze utlmuje sekreciu LH. Tiež spôsobuje zvýšenie telesnej teploty asi o 0.5°C od ovulácie do konca cyklu.



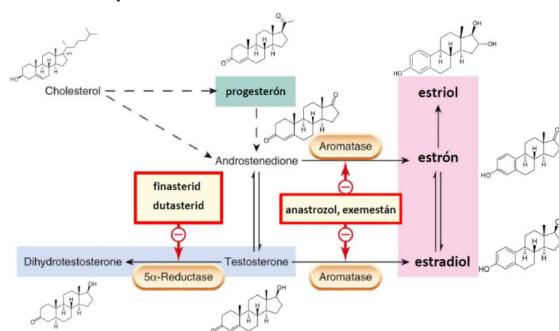
- Ak sa oplodnené vajíčko neuhniezdi, tvorba progesterónu sa zastaví, nastane menštrúacia. Ak sa vajíčko uhniezdi, žlté teliesko ďalej produkuje progesterón, ktorý účinkom na hypotalamus a adenohypofýzu zabráni ďalšej ovulácii.
- Chóriový klk (zárodek placenty) sekretuje ľudský chóriový gonadotropín (HCG), ktorý udržiava sliznicu maternice počas tehotenstva. HCG má tiež (z fyziologicky nejasných príčin) farmakologický účinok stimulujúci ovuláciu pri liečbe neplodnosti.
- Pri pokračovaní tehotenstva placenta sekretuje gonadotrofíny, progesterón a estrogény. Progesterón sekretovaný počas tehotenstva kontroluje vývoj sekrečných alveolov mliečnej žľazy, kým estrogén stimuluje mliekovody. Po pôrode estrogén, spolu s prolaktínom, zodpovedá za stimuláciu a udržanie laktácie, kým suprafyziologické dávky estrogénu potláčajú laktáciu.



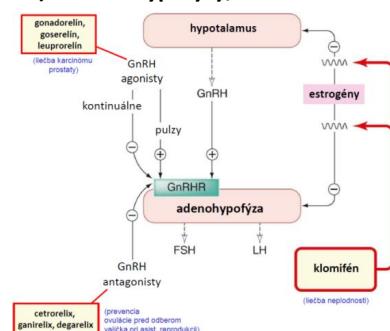
Ženský reprodukčný systém (Kiliánová)

- riadený hormónmi vaječníkov - estrogény a progesterón
- pod kontrolou hypotalamu (GnRH) a hypofýzy (FSH a LH)
- princíp negatívnej spätnej väzby – ako HPA os
- prebieha cyklicky = menštruačný cyklus

Biosyntetická dráha steroidných pohlavných hormónov, miesta účinku liečiv



Regulácia uvoľnenia gonadotrofínov (FSH a LH) z adenohypofýzy, miesta účinku liečiv



Estrogény

Syntéza:

- z cholesterolu: vo vaječníkoch, placente, v malom množstve v testes a kôre nadobličiek
- priamym prekurzorom estrogénov sú androgény: androstenenédlón alebo testosterón.
- trihlavné endogénne estrogény: estradiol, estróna estriol. Hlavný a najúčinnejší je estradiol sekretovaný z vaječníkov.
- hladina estradiolu kolíše od 0.2nmol/l na začiatku, do ~2.2nmol/l v strede cyklu.

Účinky:

- estrogény účinkujú v súhre s progesterónom a indukujú syntézu progesterónových receptorov v maternici, vagíne, adenohypofýze a hypotalame.
- progesterón znižuje expresiu estrogénových receptorov v reprodukčnom systéme
- účinok estrogénov ovplyvňuje aj prolaktín zvýšením množstva estrogénových receptorov v mliečnych žľazách, ale nemá účinok na estrogénové receptory v maternici.
- závisia od stupňa pohlavnnej zrelosti:
 - dospelé ženy s amenoreou – indukuje umelý menštruačný cyklus
 - pohlavné zrelé ženy – spoločne s progesterónom pôsobí kontraceptívne
 - po menopauze – pôsobia protektívne voči osteoporóze

Účinky exogénnych estrogénov závisia na stupni pohlavného vývoja v čase podania esterogénu:

- pri 1° hypogonadizme estrogén stimuluje rozvoj sekundárnych pohlavných znakov a zrýchluje rast.
- u dospelých s primárhou amenoreou: estrogény, podávané cyklicky s gestagénmi indukujú umelý cyklus
- u pohlavne dospelých žien: estrogén (s gestagénom) pôsobí kontraceptívne
- v menopauze alebo po nej: estrog, subst. liečba ↓ menopauzálné symptómy a stratu kostnej hmoty
- Estrogény majú tiež mineralokortikoidné a mierne anabolické účinky.
- ↑ HDL, čo môže sčasti vysvetliť nízke riziko aterosklerózy u žien pred menopauzou v porovnaní s mužmi.
- Estrogény však zvyšujú zrážalivosť krví, zvyšujú riziko tromboembolizmu.

Mechanizmus účinku:

- viažu sa na nukleárne receptory ako iné steroidné hormóny
- aspoň dva typy estrogénových receptorov ER α a ER β . Receptory sú intracelulárne.
- komplex estrogén-receptor sa translokuje do jadra, má genomické účinky, s určitou latenciou (zmena génovej expresie)
- niektoré (rýchlejšie) účinky estrogénov sú sprostredkovane membránovými receptormi spojenými s G-proteínmi

Jednotlivé látky:

- endogénne = estradiol, estrón, estriol
- syntetické = etinylestradiol, dietylstilbestrol, mestranol; tibolón

Farmakokineticke aspekty:

- dobrá absorpcia z GIT, cez sliznice a kožu, prírodné estrogény sa metabolizujú v pečeni (výrazný first pass efekt), podliehajú enterohepatálному obehu, vylučujú sa močom ako glukuronidy a sulfáty
- v krvi sa viažu na pohlavné hormóny viažuci proteín (je to β -globulin)
- mnohé estrogény sa dobre vstrebávajú aj po dermálnom, či intravaginálnom podaní (napr. estriol); dajú sa implantovať podkožne (estradiol)

Použitie:

- substitučná terapia
- primárny hypogonadizmus (napr. Turnerov syndróm)
- menopauza (návaly, suchosť pošvy, zachovanie kostnej hmoty), tibolón(má aj estrogénne, gestagénne i slabú androgénnu aktivitu, môže sa podávať kontinuálne bez gestagénu)
- antikoncepcia
- paliatívna terapia androgén-dependentnej rakoviny prostaty (dietylstibrola etinylestradiol)

Nežiaduce účinky:

- napätie prsníkov, nauzea, vracanie, anorexia, retencia vody a solí, edémy, tromboembolizmus
- samotný estrogén bez cyklického podania s gestagénom vyvoláva endometriálnu hyperpláziu
- v tehotenstve podávanie estrogénov môže viesť k abnormalitám u potomkov – rakovina krčka maternice u dcér matiek, ktorým bol podávaný dietylstilbestrol
- pri použití pri hormonálnej sunstitučnej terapii pri menopauze, krvácanie podobné menštruácií, zvýšené riziko rakoviny prsníkov, endometria (ak sa súčasne neužíva gestagén), riziko venózneho tromboembolizmu (asi dvojnásobné pri 5 ročnom užívaní)

Liekové interakcie

- induktory CYP (fenytoín, barbituráty, rifampicín) môžu znižovať účinok estrogénov
- inhibítory CYP (grapfruitová šťava) môže zvýšiť účinok estrogénov
- estrogény potenciuju účinok glukokortikoidov
- estrogény znižujú účinok antikoagulantí

Antiestrogény = nesteroidovej povahy; sú agonisty receptorov typu B, a antagonisty receptorov typu A (existujú 2 typy estrogénových receptorov: typ A = prsné tkanivo a typ B = kosti a srdce)

Indikácie: terapia anovulačnej neplodnosti, karcinómu mliečnej žľazy, terapia a profylaxia osteoporózy

- **tamoxifen** = má antiestrogénne účinky na prsníky, ale estrogénne účinky na lipidový profil, endometrium a kosti; má mierne estrogénne nežiaduce účinky (parciálny agonizmus); používa sa najmä na prevenciu a liečbu estrogén senzitívnej rakoviny prsníka
- **klomifén** = bráni väzbe estrogénov v adenohypofýze, čím odstraňuje negatívnu spätnú väzbu na sekréciu gonadotrofínov, zvyšuje sekréciu estrogénov a stimuluje ovuláciu, používa sa na liečbu neplodnosti spôsobenú anovuláciou

- **toremifen** (SERM) = pri metastatickej rakovine prsníka s pozitívou estrogénových receptorov
- **danazol** = účinkuje supresiou hypofyzárno-ovariálnej osi; inhibuje aktivitu normálneho aj ektopického endometriálneho tkaniva a spôsobuje atrofiu (používa sa na redukciu endometriálnych ložísk)
- **fulvestrant** (selective estrogen receptor degrader, SERD) = antagonizuje a destabilizuje estrogénové receptory, tie podliehajú degradácii; pri pokročilej rakovine prsníka pozitívnej na ER.

Modulátory estrogénových receptorov = nesteroidovej povahy (zmiešané agonisty-antagonisty)

- **raloxifen** (selective estrogen receptor modulator, SERM) = má antiestrogénne účinky na prsníky a maternicu, ale estrogénne účinky na kosti, lipidový metabolizmus a hemokoaguláciu; používa sa pri postmenopauzálnej osteoporóze; znižuje riziko rakoviny prsníka
- **bazedoxifen, ospemifén** = pri osteoporóze po menopauze

Gestagény

- prirodzený gestagén – **progesterón** – sekretovaný z corpus luteum v druhej časti cyklu a z placenty počas tehotenstva; malé množstvá sú produkované z testes a kôry nadobličiek.
- ovplyvňuje hlien mucín, ktorý sa stáva nevýhodný pre spermie a bráni implantáciu vajíčka pôsobením na endometrium, motilitu a sekréciu vaječníkov
- gestagény účinkujú, podobne ako iné steroidné hormóny, na nukleárne receptory; množstvo progesterónových receptorov je kontrolované estrogénmi

Jednotlivé látky

1. **deriváty progesterónu** (1.generácia) = **hydroxyprogesterón, medroxypregesterón a dydrogesterón** - progesterón nie je účinný po perorálnom podaní (presystémový pečeňový metabolizmus); ostatné deriváty sa dajú podávať perorálne, intramuskulárne alebo intravaginálne
2. **deriváty testosterónu** (2.generácia) = **noretisterón, levonorgestrel, etynodiol** - aplikácia p.o., čiastočná androgénna aktivita, metabolizované na estrogény
3. **nové progesteróny** (3.generácia)= **desogestrel, dienogest a gestodén** – používané ako kontraceptíva, menej NÚ ako akné, depresie, avšak zvýšené riziko tromboembolie

Účinky

- účinky gestagénov sú podobné ako u samotného progesterónu
- používajú sa ako kontraceptíva; pri endometrióze (napr. dienogest)
- substitučná terapia (v kombinácii s estrogénmi), karcinóm endometria
- **levonorgestrel** = aj ako núdzová antikoncepcia do 72h po nechránenom styku alebo zlyhaní kontraceptívnej metódy; bráni ovuláciu, nie je účinný ak už začal proces implantácie
- **dydrogesterón** = aj liečba hroziaceho potratu, liečba nepravidelného menštruačného cyklu, dysmenorey, dysfunkčného krvácania
- **noretisterón** = aj načasovanie (posunutie menštruaácie)

Farmakokinetické aspekty = injekčne podaný progesterón sa viaže na albumín, nie na pohlavné steroidy viažuci proteín. Môže byť skladovaný v tukovom tkanive, metabolizovaný v pečeni na pregnanolón pregnandiol, ktoré sa konjugujú s glukuronovou kyselinou a vylučujú močom a žlčou.

Nežiaduce účinky = mierne androgénne účinky, akné, retencia tekutín, pribierané, depresia, zmeny libida, tenzia prsníkov, premenštruálne symptómy, nepravidelný cyklus. Zvýšené riziko tromboembolizmu.

Antigestagény

- **mifepristón (RU 486)**
 - antagonistický/parciálny agonista progesterónových receptorov
 - spôsobuje tiež zvýšenú citlivosť maternice na prostaglandíny
 - samotný alebo v kombinácii s misoprostolom navodzuje potrat
 - **ulipristalacetát**
 - perorálne účinný selektívny modulátor progesterónových receptorov
 - liečba myómov maternice
 - núdzová antikoncepcia, do 120h od nechráneného styku alebo zlyhaní antikoncepcie
- MÚ** = inhibícia alebo oneskorenie ovulácie potlačením prudkej zmeny luteinizačného hormónu (LH); aj keď sa užije tesne predtým, ako má nastať ovulácia (keď už LH začal rásť), ulipristalacetát môže oddialiť prasknutie folikulu o aspoň 5 dní

Kontraceptíva

1. Kombinované preparáty (ako tablety, transdermálne náplasti, vnútromaternicové telieska, vag. krúžky)

- najčastejšia kombinácia: **etinylestradiol** (=estrogén) + niektorý gestagén: **noretisterón, levonorgestrel** (2. generácia) alebo **desogestrel** alebo **gestodén** (3. generácia)
- 3. generácia gestagénov - účinnejšie, slabšie androgénne účinky a spôsobujú menšie zmeny v metabolizme lipoproteínov, ALE zrejme ↑ riziko tromboembolimu, než 2. generácia
- zvyčajne 20–50 µg etinylestradiolu
- vyberá sa preparát s najnižším obsahom estrogénu a gestagénu
- užívanie 21 dní nasledované 7 dňami bez tabletky, čo spôsobí krvácanie z vysadenia
- normálny menštruačný cyklus sa zvyčajne vráti čoskoro po vysadení.

Mechanizmus účinku:

- estrogény inhibujú sekréciu FSH negatívou spätnou väzbou na adenohypofýzu, čím sa potláča vývoj folikulov vo vaječníkoch.
- gestagén inhibuje sekréciu LH a zabraňuje ovulácii, tiež robí cervikálny hlien menej vhodným pre prienik spermíí.
- estrogén a gestagén spolu menia vlastnosti endometria tak, že implantácia oplodneného vajíčka je menej pravdepodobná

Prospešné účinky = zmiernenie menštruačných príznakov a krvácania, znížené straty železa a nižší výskyt anémie, benigných ochorení prsníkov, cýst na vaječníkoch, myómov

Relativne časté nežiaduce účinky sú:

- pribieranie, kvôli retencii tekutín, anabolickému účinku alebo obom
- mierna nauzea, návaly tepla, závraty, depresia, podráždenosť
- kožné zmeny (napr. akné/alebo zmeny pigmentácie)
- amenorea rôzneho trvania po vysadení; riziko tromboembolizmu

Treba zvážiť:

- riziko venózneho tromboembolizmu, infarktu myokardu, mozgových cievnych príhod
- fajčenie výrazne zvyšuje riziko, obzvlášť vo veku nad 35 rokov pri dlhodobom podávaní kontraceptív

Kontraindikácie

- venózna alebo arteriálna trombóza, cerebrovaskulárna príhoda (aj v anamnéze)
- zvýšené riziko arteriálnej trombózy (diabetes, hypertenzia, dyslipoproteínémia)
- vrodená alebo získaná predispozícia pre trombózu (deficit antitrombínu III, proteínu C, S, hyperhomocysteínmia, antifosfolipidové protilátky)
- pankreatítida (aj v anamnéze); ochorenie a nádory pečene
- malignity závislé na pohlavných hormónoch alebo podozrenie na ne
- vaginalné krvácanie s nejasnou príčinou; gravidita a podozrenie na ťu

Interakcie

- induktory mikrozomálnych enzýmov znižujú hladinu kontraceptív, môžu viest k zlyhaniu antikoncepcie
- interferencia s enterohepatálnym obehom (antibiotiká, penicilíny tetracyklyny) – možné zlyhanie
- silné inhibítory CYP450 teoreticky môžu zvýšiť riziko nežiaducích účinkov vrátane tromboembolizmu

2. samotné gestagény = napr. **noretisterón, levonorgestrel, etonorgestrel** (aj ako implantát), **dezonorgestrel**

Mechanizmus účinku:

- primárne v ovplyvnení cervikálneho hlienu; pod vplyvom exogénnych gestagénov je nehostinným prostredím pre spermie
- gestagény tiež zrejme bránia uhniezdeniu vajíčka účinkom na endometrium a na motilitu a sekréciu vajcovodov
- samotné gestagény poskytujú alternatívu u žien, u ktorých je kontraindikovaný estrogén, sú vhodné pre ženy s národom krvného tlaku po estrogénoch
- ich antikoncepčný účinok je však menej spoľahlivý, než u kombinovanej antikoncepcie, a vynechanie dávky môže umožniť počatie

Nežiaduce účinky = sú bežné poruchy menštruačie (nepravidelné krvácanie), akné, napätie v prsníkoch, zvýšenie telesnej hmotnosti, cysty na vaječníkoch

Urgentné (postkoitálne) kontraceptíva = nenahrádzajú pravidelné kontraceptívne metódy!

- **levonorgestrel** = per os, čím skôr, pokiaľ možno do 72h od nechráneného styku (čakanie znižuje úspešnosť), ak pacientka vracia v priebehu troch hodín od užitia, má sa užiť ďalšia tableta
MÚ = bráni ovulácii (a tým) oplodneniu ak sa pohlavný styk uskutočnil v predovulačnej fáze, nie je účinný ak už začal proces implantácie
LI = induktory CYP450 zrýchľujú metabolizmus levonorgestrelu
NÚ = bolesť hlavy, nauzea, vracanie, bolesť v podbrušku, meškanie menštruačie viac, než 7 dní (treba vylúčiť graviditu)
- **ulipristalacetát** = perorálne účinný selektívny modulátor progesterónových receptorov, núdzová antikoncepcia, do 120h od nechráneného styku alebo zlyhaní antikoncepcie
MÚ = inhibícia alebo oneskorenie ovulácie potlačením prudkej zmeny luteinizačného hormónu (LH). Aj keď sa užije tesne predtým, ako má nastať ovulácia (keď už LH začal rásť), ulipristalacetát môže oddialiť prasknutie folikulu o aspoň 5 dní
LI = induktory CYP450 zrýchľujú metabolizmus ulipristalacetátu, môže zlyhať
NÚ = poruchy nálady, ospalosť, bolesť hlavy, vracanie, dysmenorea, hypomenorea
- **mifepristón (RU 486):**
 - antagonistický agonista progesterónových receptorov
 - spôsobuje tiež zvýšenú citlivosť maternice na prostaglandíny
 - samotný alebo v kombinácii s **misoprostolom** navodzuje potrat
 - u nás nie je registrovaný

Kontraceptíva na lokálne použitie

1. Vnútromaternicové telieska

- dlhodobá antikoncepcia; po odstránení návrat plodnosti
- inertné, bez bioaktívnych substancií – nehrdzavejúca oceľ, plast, založené na odpovedi organizmu na zavedenie cudzieho telesa, prostredie maternice je nehostinné voči spermiam a neschopné prijať oplodnené vajíčko
- **s medou** = narušujú motilitu spermí a poškodzujú ich, neschopnosť oplodniť vajíčko; **NÚ** = silnejšie menštruačné bolesti, kŕče
- **s levonorgestrelom** = účinné niekoľko rokov (niektoré – 5 rokov)
Použitie = antikoncepcia, idiopatická menorágia, ochrana endometria pred hyperpláziou počas substitučnej liečby estrogénmi

2. Intravaginálne kontraceptíva

- **benzalkóniumchlorid** ako vaginálne kapsuly, vag.krém, vaginálne tablety
- **vaginálne krúžky s etonorgestrelom a etinylestradiolom**, uvoľňujú látky počas 3 týždňov

Uterotoniká a tokolytiká

Tonus a kontrakcie maternice

Maternica spontánne kontrahuje, impulzy pre kontrakciu vznikajú v samotnom hladkom svale, najmä v oblasti fundu myometrium funguje ako pacemaker, aktivitu regulujú pohlavné hormóny. Maternica mimo tehotenstva spontánne, ale slabo kontrahuje počas prvej časti cyklu, silnejšie počas luteálnej fázy a menštruačie. V skorých štádiach tehotenstva estrogény a progesterón znižujú kontraktilitu maternice hyperpolarizačiou hladkosvalových buniek. Ku koncu tehotenstva sa kontrakcie znova objavujú, zosilňujú sa a pred pôrodom sú intenzívne a koordinované. Stimulácia alfa adrenergických receptorov vedie ku kontrakcii, kým stimulácia beta2 adrenergických receptorov vedie k relaxáxii maternice. Maternica počas skorších fáz tehotenstva nereaguje na oxytocín. Keď sa blíži pôrod, estrogény zvyšujú expresiu oxytocínových receptorov. Vylučovanie oxytocínu z neurohypofýzy je stimulované dilatáciou krčka maternice pri kojení.

Liečivá ovplyvňujúce tonus maternice

A. Uterotoniká = zosilňujú tonus hladkého svalstva maternice

Použitie

- indukcia a urýchlenie pôrodu (alebo potratu)
- zosilnenie kontrakcií pri pôrode
- zníženie popôrodného krvácania

Fázy pôrodu

1. fáza = nástup silných kontrakcií maternice (intervaly < 15 minút), otvorenie krčku maternice

2. fáza = vypudenie plodu

3. fáza = vypudenie placenty, kontrakcia maternice, kompresia ciev - zastavenie krvácania

Hlavné kontraindikácie použitia uterotoník

- anatomické prekážky v pôrodných cestách
- nepomer medzi hlavičkou a otvorom vpanve (kefalopelvický nepomer)
- tehotenstvo, I. a II. fáza pôrodu (k.i. námeľové alkaloidy)
- predošlá operácia na maternici

1. Hormóny neurohypofýzy = oxytocín = peptidový hormón zadného laloku hypofýzy

- mimo tehotenstva a počas prvých dvoch trimestrov maternica nie je citlivá na oxytocín
- tesne pred pôodom výrazné zvýšenie citlivosti maternice voči oxytocínu (zvýšenie počtu receptorov estrogénmi)
- oxytocín vyvolá rytmické kontrakcie maternice

Farmakokinetika:

- v GIT sa rýchlo rozkladá – preto sa používa parenterálne
- krátke biologický polčas – v krvi sa rozkladá oxytocinázou

Indikácie: možno ho použiť (v pomalej intravenóznej infúzii) k:

- vylučovaniu pôrodu a zosilneniu kontrakcií (1. a 2. fáza)
- zastaveniu krvácania (3. fáza)
- zvýšeniu vylučovania mlieka (intranažálne podanie) = galaktokineticum

KI: mechanická prekážka pre pôrod, tieseň plodu, hypertonické kontrakcie maternice, nemožnosť/kontraindikácia vaginálneho pôrodu – napr. cephalopelvická disproporcia; jazva na maternici po predošej operácii, cisárskom reze

NÚ: nevoľnosť, bolest hlavy; pri vysokých dávkach hypotenzia, reflexná tachykardia; retencia vody a hyponatriémia (vazopresínu podobný účinok)

Li: prostaglandíny a ich analógy (potenciácia účinku na maternicu), lieky predĺžujúce QT interval, zvýšenie účinku vazokonstričných látok, inhalačné anestetiká znížujú účinok oxytocínu a môžu spôsobiť poruchy srdcového rytmu

2. Námeľové alkaloidy = ergometrin, metylergometrin

- majú veľmi silné uterotonické pôsobenie, MÍU nie je presne objasnený, alfa1, 5-HT receptory
- môžu spôsobiť kontraktúru maternice, zastaviť prívod krvi a kyslíka k plodu – abortívny účinok!
- preto ich možno použiť len v 3. fáze pôrodu – na zastavenie krvácania
- dajú sa podať p.o., i.m. alebo i.v., účinok trvá 3-6 h
- môžu spôsobiť vracanie (D_2 receptor v chemorecepčnej zóne)
- vazokonstričný účinok – možnosť zvýšenia tlaku, ischémie myokardu

3. Prostaglandíny = dinoprostón (PGE2), karboprost (15-methyl-PGF2 α), misoprostol (analóg PGE1)

- myometrium produkuje prostaglandíny
- **PGF2 α** sa zúčastňuje na ischemickej nekróze myometriapri menštruačii
- prostaglandíny majú úlohu pri dysmenorey a menorágií (pomáhajú COX inhibítory)
- **PGF2 α a PGE2** spôsobujú kontrakciu maternice, relaxujú krčok maternice
- **dinoprostón** sa podáva intravaginálne alebo p.o., **misoprostol** intravaginálne, **karboprost** i.m. alebo intraamnioticky

Indikácie: **karboprost** a **misoprostol** sa používajú sa najmä na indukciu potratu (abortíva), pri popôrodnom krvácaní, **dinoprostón** aj na vyvolanie pôrodu

B. Tokolytiká = znižujú tonus hladkého svalstva maternice

Použitie

- na potlačenie kontrakcií a oddialenie predčasného pôrodu (gestačný vek 24-33 týždňov), môže sa tým zlepšiť stav novorodca
- celková dĺžka liečby nesme presiahnuť 48 h
- na zastavenie pôrodných kontrakcií pred cisárskym rezom

1. Tokolytiká 1. línie

- β_2 agonisty = fenoterol, ritodrín, terbutalín = i.v. infúzia alebo p.o.

MÚ: väzba na β_2 adrenergné receptory a relaxácia hladkého svalstva uteru

I: k oddialeniu predčasého pôrodu (medzi 22. – 33. týždňom gravidity)

KI: krvácanie, poruchy rytmu, DM, tyreóza

NÚ: riziko plúcneho edému u matky, riziko srdcových arytmíí a ischémie myokardu, tachykardia u plodu, u nás v tejto indikácii nie sú registrované

- Antagonisty oxytocínu = atozibán

Použitie: ako infúzia počas 48h

NÚ = bolesť hlavy, návaly tepla, vracanie, hypotenzia, tachykardia, hyperglykémia

2. Tokolytiká 2. línie

- blokátori vápnikových kanálov = nifedipín (p.o.)

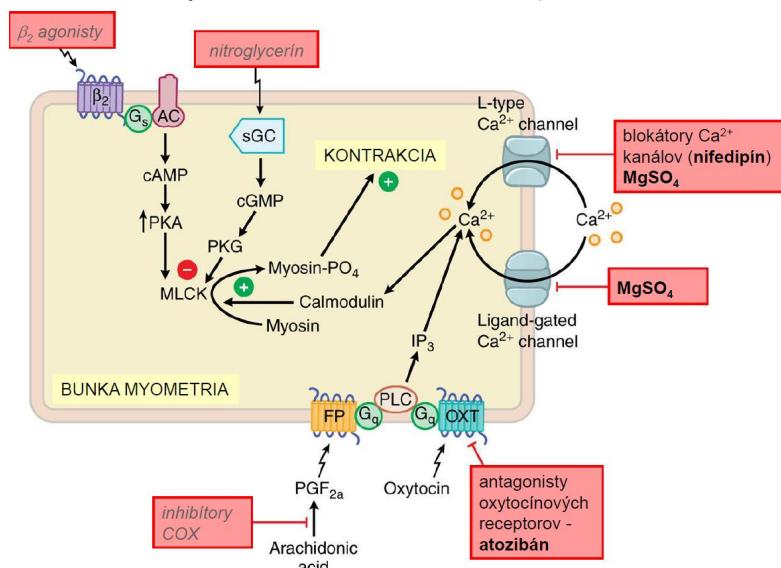
NÚ: bolesť hlavy, návaly tepla, závraty, hypotenzia, tachykardia; inhibuje aj vápnikové kanálky v cievach – vazodilatácia – hypoperfúzia placenty – hypoxia plodu!

- kompetitívny inhibítorm vápnikových kanálov - magnézium sulfát (i.v.)

Použitie: ako tokolytikum pri hroziacom predčasnom pôrode (ako infúzia)

NÚ = návaly tepla, potenie, nauzea, hypotenzia, bradykardia, respiračná depresia, neuromuskulárna blokáda

- NSAID - COX inhibítory = napr. indometacín = môžu oddaliť pôrod (znižujú intracelulárny Ca^{2+}), ale používajú sa mälokedy (možnosť predčasného uzavretia ductus arteriosus u novorodenca; nekrotizujúca enterokolitída u novorodenca)



Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Receptory steroidných pohlavných hormónov = mechanizmus účinku pohlavných hormónov spočíva vo väzbe na **špecifické receptory – receptory kontrolujúce génovú transkripciu**

Lokalizácia

- v tkanivách pohlavných orgánov, ale aj v hypotalame, adenohypofýze, prsnej žľaze (estrogénové receptory navyše aj v pečeni, obličkách, kostnom tkanive a cievnom endoteli)
- nachádzajú sa aj v nádorových bunkách nádorov prsníka, prostaty, maternice, vaječníkov
- receptory sa nachádzajú v **bunkovom jadre**

Mechanizmus účinku

- pohlavný hormón sa po prechode bunkovou membránou viaže na väzbové miesto receptoru pre steroidnú štruktúru (tvorba **komplexu hormón-receptor**), mení jeho **konformáciu a receptor sa aktivuje uvoľnením Hsp90**
- takto vytvorený komplex sa translokuje do jadra bunky, kde vzniká **receptorový dimér**
- dimér vytvára so **špecifickou sekvenciou DNA** jadra **komplex dimér-HRE**
- tento komplex **aktivuje RNA-polymerázu**, ktorá následne tvorí špecifickú sekvenciu **mRNA**
- mRNA indukuje **transkripciu génov** regulujúcich **syntézu proteínov** – (a) vznik špecifických enzýmov alebo (b) dochádza k indukcii alebo inhibícii tvorby receptorov pre ďalšie steroidné hormóny (napr. v endometriu v proliferácejnej fáze menštruačného cyklu estrogény indukujú tvorbu progesterónových i estrogénových receptorov; naopak progesterón pôsobí inhibične na tvorbu esterogénových receptorov)

Ženské pohlavné hormóny

Estrogény

1. Estrogény

- steroidné hormóny produkované vaječníkmi
- mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na estrogénové receptory - ER
- terapeuticky používané sú prirodzené hormóny, ako aj prírodné, semisyntetické a syntetické látky (deriváty stilbénu)
- využívajú sa v hormonálnej substitučnej terapii, v onkológiu, aj ako kontraceptíva
- pôsobenie na sexuálne orgány (primárne a sekundárne pohlavné znaky)

Estrogénové receptory (ER)

- majú **dve izoformy: α a β**
- **aktivácia ER- α** vedie k **indukcii** viac než 500 estrogén-responzívnych génov
 - prevažujú v tkanivách dlhých kostí
 - maternica, obličky
 - 595 aminokyselinových rezíduí
- **aktivácia ER- β** pôsobí **inhibične** asi na polovicu indukovaných génov
 - prevažujú v tkanivách krátkych kostí
 - vaječníky, plúca
 - 485 aminokyselinových rezíduí

a. **Prirodzené** = agonisti oboch izoforiem ER = **estradiol** (ESTROFEM, LINOLADIOL, ESTRIMAX; najúčinnejší prirodzený estrogén), **estrón, estriol** (OVESTIN; slabý estrogén); **estrón sulfát** (terapeuticky používaný pri hormonálnej substitučnej terapii (HST))

b. **Prírodné** = deriváty izoflavónu = **genisteín, biochanín A, formononetín, daidzín, coumestrol**

c. **Polosyntetické** = **estradiol dipropionát, estradiol benzoát, estradiol valerát; etinylestradiol** (DAYLETTE, BELISSA, CLEODETTE DAYLLA – väčšina antikoncepcie; vysoko účinný estrogén), **mestranol** (proliečivo – metabolicky aktivovaný na etinylestradiol), **quinestrol, equilín, epimestrol, chlórtrianizén** (nesteroidný estrogén; antineoplastický účinok – rakovina prostaty; liečba menopauzálnych symptómov), **promestrién**

VŠÚ = polosyntetické i syntetické estrogény majú základnú C18 steroidnú štruktúru s aromatickým kruhom A – základná podmienka estrogénových aktivity

d. **Syntetické** = **dietylstilbestrol (DES), dienestrol, metalénestril, moxestrol**

VŠÚ = nesteroidné látky, deriváty **stilbénu** – zachovaný aromatický kruh A pôvodnej steroidnej štruktúry, stilbén musí byť trans-izomér

- 2. Selektívne modulátory estrogénových receptorov = klonifén** (CLOSTILBEGYT; liečba sterility u žien – indukuje ovuláciu; liečba niektorých porúch menštruačného cyklu; terapia oligospermie), **tamoxifén** (TAMOXIFEN; terapia endometriálneho karcinómu, karcinómu prsníka u žien aj u mužov), **toremifén** (FARESTON; novšia alternatíva tamoxifénu; nádory prsníka u žien v menopauze), **raloxifén** (EVISTA, RALOXIFENE; liečba a prevencia osteoporózy u žien po menopauze)
- MÚ** = pôsobia na estrogénové receptory jednotlivých cieľových tkanív buď ako agonisty, alebo ako antagonisty
- VŠÚ** = nesteroidné liečivá odvodené od štruktúry stilbénu
- 3. Antiestrogény (antagonisti estrogénu) = fulvestrant** (FASLODEX; liečba pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien)
- VŠÚ** = majú modifikovanú steroidnú štruktúru
- 4. Inhibitóri biosyntézy estrogénov**
- neselektívne = aminoglutetimid** (blokuje syntézu glukokortikoidov, androgénov, gestagénov i estrogénov, pretože bráni premene cholesterolu na pregnenolón)
 - selektívne** = inhibitóri aromatáz: **anastrozol** (ANASTROZOL, ANAPREX; nesteroidný), **letrozol** (LETROMYL, LETROZOL; nesteroidný), **formestan** (steroidný)
- MÚ** = bránia konverzii testosterónu na estradiol a androstendionu na estrón v kôre nadobličiek a vo vaječníkoch

Gestagény

1. Gestagény (Progestíny)

- gestagény sa nazývajú aj progestogény alebo progestíny
 - jediným prirodzeným gestagénom je **progesterón** – indukuje predovšetkým žlté teliesko vaječníkoch v luteálnej fáze menštr. cyklu; vo vysokom množstve ho vytvára placenta v gravidite
 - mechanizmus účinku spočíva vo väzbe na **gestagénové receptory** – nazývané aj **progesterónovými receptormi (PR)**
- a. Prirodzené = progesterón**
- **C21 steroidná štruktúra**
 - estrogény produkujú v endometriu v proliferácejnej fáze menštr. cyklu veľké množstvo progesterónových receptorov (samozejme že produkujú aj vlastné estrogénové receptory)
 - progesterón aktivuje tieto vytvorené progesterónové receptory
 - syntetizuje sa aj v kôre nadobličiek – prekursor syntézy steroidov, tiež aj v intersticiálnom tkanive semenníkov
 - progesterónové receptory sa nachádzajú v prevažnej mieri v pohlavných orgánoch (zvlášť v endometriu a myometriu), v žľazách maternicového hrdla, v adenohypofýze a hypotalame
 - všetky syntetické látky s afinitou k progesterónovým receptorom majú **steroidnú štruktúru**
- b. Deriváty progesterónu = hydroxyprogesterón kaproát, medroxyprogesterón acetát (PROVERA), megestrol acetát (MEGESIN), dydrogesterón (DUPHASTON, FEMOSTON), chlormadinón acetát (BELISSA, BELARA, ANGILETTA)**
- nazývajú sa aj čisté progestíny, lebo majú zachovanú C21 steroidnú štruktúru
 - účinné pri p.o. aplikácii (výnimkou je hydroxyprogesterón kaproát, ktorý sa podáva injekčne a má predĺžený účinok oproti pregesterónu)
 - liečba porúch menštruačného cyklu (hypo-, dysfunkcia), v gravidite pri hypofunkcii žltého telieska, v menopauze, onkologické indikácie, ako kontraceptívum
- c. Progestíny odvodené od 19-nortestosterónu = noretisterón (NORETHISTERON, NOVOFEM), lynestrenol; gonány = norgestrel, levonorgestrel (EBELYA, LESTRA, LEVERETTE), desogestrel, etonogestrel (IMPLANON), gestoden (GESTODETTE, KATYA, LOGEST – väčšina antikoncepcie), norgestimát, norelgestromín (EVRA)**
- majú steroidnú štruktúru C18 a pri väčšine liečiv je C17 substituovaný etinylovouskupinou
 - 9-nortestosterón (nandrolón) sa používa ako anabolický steroid
 - progestíny od neho odvodené vznikli substitúciou (alkyláciou) etinylovou skupinou steroidného jadra na C17 v polohe α → znižuje sa tým ich afinita k androgénnym receptorom, zároveň sa zvýrazňuje ich progestínová aktivita, zvyšuje sa ich odolnosť voči metabolickej inaktivácii pri first-pass effect

- d. **Atypické progestíny** = širšie terapeutické spektrum = **tibolón** (LADYBON), **ciproterón acetát** (ANDROCUR, VREYA, DIANE, MINERVA), **dienogest** (DIENORETTE, MISTRA), **drospireón** (BELUSHA, DAYLETTE, KARHLEIGHT), **danazol** (ANAGRIL)
- 2. **Antagonisti progesterónových receptorov** = **mifepriston** (syntetický steroid s výraznou afinitou k progesterónovým receptorom, ale tiež ku glukokortikoidným receptorom; ako chemické abortívum)

Mužské pohlavné hormóny (Androgény)

- 1. **Testosterón a jeho polosyntetické deriváty**
 - a. estery testosterónu = propionát, fenylpropionát, izokaproát, dekanoát, undekanoát (UNDESTOR TESTOCAPS), izobutyrát (AGOVIRIN DEPOT) (SUSTANON – 4 estery)
 - b. **syntetické androgény** = metyltestosterón, fluoxymesterón, mesterolón (PROVIRON)
VŠÚ = metylová skupina v pozícii 17α steroidného jadra → touto metyláciou sa znižuje metabolická degradácia pri first-pass efekte → účinné pri p.o. aplikácii
- 2. **Anaboličké steroidy** = v obmedzených indikáciách sa terapeuticky používa nandrolón (19-nortestosterón) vo forme esterov (fenylpropionát a dekanoát) pre injekčnú aplikáciu a stanozolol – účinný p.o. = **nandrolón**, **stanozolol**, **oxandrolón**, **oxymetolón**
- 3. **Antiandrogyény**
 - a. **Inhibítory 5-reduktázy** = **finasteríd** (FINASTERIDE, FINPROS, ANDROFIN; preferenčne blokuje steroid- 5α -reduktázu typu 2; liečba benígnej hyperplázie prostaty; v nízkych dávkach na liečbu alopecie u mladších mužov), **dutasteríd** (ADADUT, DUTRYS, DUTAMED; blokuje izoenzýmy typu 1 aj 2)
MÚ
 - 5α -reduktáza (steroid- 5α -reduktáza) sa nachádza v tkanivách ako prostata, vlasové folikuly, mazové žľazy a ľ.
 - jej úlohou je redukovať testosterón na dihydrotestosterón – ten je silným agonistom androgénových receptorov vo väčšine tkanív a DHT je preto hlavným endogénym androgénom (testosterón hraje úlohu prohormónu)
 - sú známe 2 izoenzýmy (dva typy enzýmu):
 - 5α -reduktáza typu 1 – lokalizovaná hlavne v pečeni, kožných adnexoch (mazové žľazy a vlasové folikuly) mimo oblasť genitália
 - 5α -reduktáza typu 2 – lokalizovaná v tkanive prostaty, v pokožke vonkajších genitálií, v ostatných tkanivách pohlavných orgánov
 - b. **Antagonisti androgénnych receptorov**
 - **steroidné** = **spironolaktón** (antagonista aldosterónových receptorov), **ciproterón acetát** (steroidný antiandrogyén odvodený od progesterónu – má tiež progestínovú aktivitu; kompetitívne blokuje androgénne receptory, čím bráni ich aktiváciu testosterónom a DHT; má aj slabú androgénnu aktivitu), **progestíny s antiandrogyénovou aktivitou** = **chlórmadinón acetát**, **dienogest**, **drospireón**
MÚ = blokujú účinok androgénov v cielových tkanivách
 - **nesteroidné** = flutamid (FLUTASIN), **nilutamid**, **bikalutamid** (BICACEL, BICUSAN), **fluridil** (NEOCAPIL - OTC)
MÚ = blokujú hlavne selektívne väzbu androgénov na androgénne receptory nádorových buniek – terapia pokročilých karcinómov prostaty (zvyčajne v kombinácii s inhibítormi sekrécie gonadotropínov - buserelín)

Prirodné liečivá používané: pri premenštruačnom syndróme; pri problémoch v menopauze; pri menštruačných ťažkostiah; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Pri premenštruačnom syndróme

Mechanizmus priaživného ovplyvnenia endokrinných procesov je vysvetlený pre

1. **penduletín (flavonoidy)** = nutná je voľná hydroxylová skupina v polohe C6, C7, ďalšia voľná na C'4 zosilňuje účinok (apigenín, luteolín, luteolín-7-glukozid, chryzín, 6-hydroxyflavón, kempferol, kvercetín, naringenín, hesperetín); slabý estrogénový účinok
2. **agnuzid (iridoid)** = ovplyvnenie progesterónových receptorov, estrogénny účinok (prispieva k rovnováhe estrogénov a progesterónu)
3. **rotundifurán** (diterpén labdánového typu) = ovplyvnenie progesterónových receptorov, estrogénny účinok (prispieva k rovnováhe estrogénov a progesterónu)
4. **13-hydroxy-7,14-klerodadién** (diterpén klerodánového typu) = interakcie s dopamínovým D2-receptorom - inhibícia uvoľňovania prolaktínu, kt. hladiny sa zvyšujú pri PMS

Estrogénny účinok bol potvrdený pre:

5. **kyselinu linolénovú**

Stres, nervozitu či nespavosť pri menštruačnom syndróme môžu znížiť aj:

6. **zložky silíc = sedatívny účinok** – ovplyvnenie neurotransmitterov v glutamátovej kaskáde, pozitívna alostérická modifikácia GABA_A receptora

1. *Agni casti fructs* = plod vitexu jahňacieho

Vitex agnus-castus = vitex jahňací

Verbenaceae

WEU: na liečbu premenštruačného syndrómu

TU: na zmiernenie príznakov premenštruačného syndrómu

Obsahové látky

- **flavonoidy**: vasticín, **penduletín**, eupatorín
- **iridoidy**: **agnuzid**, aukubín, agnucastozidy A-C
- **silica**: s miernou prevaou seskviterpénov (β -karyofylén) k monoterpénom
- **diterpény**
 - **labdánové deriváty**: **rotundifurán**, vitexilaktón
 - halimánové deriváty: viteagnusíny A,B
 - **klerodánové deriváty**: **13-hydroxy-7,14-klerodadién**, 13-hydroxy-1,3,14-klerodatrién
- triglyceridy alifatických kyselín: olejová, sterolvá, palmitová, **linolénová**

LI: možnosť aditívneho účinku s agonistami dopamínu; možnosť aditívneho alebo antagonistického účinku pri užívaní estrogénov

Upozornenie: Lekára by mali pred začiatím užívania prípravkov z vitexu kontaktovať pacientky, ktoré:

- majú/mali diagnostikované estrogén-senzitívnu formu rakoviny
- užívajú agonisty/antagonisty dopamínu, antagonisty estrogénov a antiestrogénov

Pri problémoch v menopauze

Pokles hladiny estrogénov má za následok aj nižšie hladiny noradrenalínu a serotoninu, čo ovplyvňuje normálnu termoregulačnú funkciu hypotalamu a vyvoláva návaly tepla. Ich nástupu bránia selektívne **inhibitóry spätného vychytávania serotoninu (SSRI)** ako aj **agonisty 5-HT_{1a} a 5-HT₇ receptorov**, napr.:

1. **Nω-metylserotonin**

2. **kyselina fukinolová**

Psychiku môžu priaživo ovplyvňovať:

3. **deriváty 9,19-cykloartenolu** = alostérická modulácia GABA_A receptora -> anxiolytický a sedatívny účinok S estrogénnym receptorom okrem **derivátov 9,19-cykloartenolu** interaguje:

4. **luteolín-7-glukozid** = znižuje návaly tepla

1. *Cimicifugae rhizoma* = podzemok ploštičníka

Actaea racemosa = ploštičník strapcovitý [syn. *Cimicifuga racemosa*]

Ranunculaceae

WEU: zmiernenie ťažkostí v menopauze

Obsahové látky

- **deriváty kyseliny škoricovej:** kávová, p-kumarová, ferulová, **fukinolová**, cimiracemáty A-D
- **triterpénové saponíny:** **deriváty 9,19-cykloartenolu (akteín)**
- alkaloidy: deriváty guainidínu (cimipronidín)
- **N-omega-methylserotonín**

Upozornenie

- pacienti s anamnézou ochorenia pečene by mali prípravky z ploštičníka užívať so zvýšenou opatrnosťou
- pacienti by mali prestať užívať tieto prípravky a poradiť sa so svojím lekárom okamžite, ak sa u nich objavia známky a príznaky poškodenia pečene (únava, strata chuti do jedla, zožltnutie kože a očí alebo silná bolesť brucha s nevoľnosťou a zvracaním alebo tmavý moč)
- tieto prípravky by nemali byť používané spolu s estrogénmi, alebo len ak to bolo doporučené lekárom
- ak dôjde k vaginálnemu krvácaniu – poradiť sa s lekárom
- pacienti, ktorí boli liečení, alebo ktorí podstupujú liečbu rakoviny prsníka alebo iných hormonálne závislých nádorov by nemali používať tieto prípravky, bez konzultácie s lekárom

Pri menštruačných ťažkostiah

Menštruačné kŕče môžu byť zmiernené **spazmolytickým** účinkom:

1. flavonoidov

- blokáda muskarínových receptorov
- blokáda v toku vápnika inhibíciou L-typu vápnikových kanálov
- aktivácia napäťovo závislých draslikových kanálov

2. zložiek silíc (monoterpénové deriváty)

- nekompetitívny antagonizmus muskarínových receptorov
- blokáda L-typu vápnikových kanálov
- aktivácia draslikových kanálov

1. *Bursae pastoris herba* = vňať kapsičky pastierskej

Capsella bursa-pastoris = kapsička pastierska

Brassicaceae

TU: pri silnom menštruačnom krvácaní (len pri pravidelnom cykle, po vylúčení gynekologického ochorenia)

Obsahové látky

- **flavonoidy:** kvercetín, tricín, diozmetín, kempferol, luteolín
- amíny: cholín, acetylcholín, histamín, tyramín
- aminokyseliny: prolín, GABA
- peptidy, proteíny
- **silica:** gáfor, alfa-felandrén, kampfén, alfa-terpinén
- lipidy, diacylglyceroly
- stopy neidentifikovaných alkaloidov, saponínov

2. *Millefolii herba* = vňať rebríčka

Achillea millefolium = rebríček obyčajný

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; pri spastických žalúdočno-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním; pri ošetrovaní malých rán kože; **pri zmierňovaní menštruačných kŕcov**

Obsahové látky

- seskviterpénové laktóny: alfa-peroxyachifolid, achillicín, millefín
- **silica:** borneol, gáfor, 1,8-cineol, limonén, sabinén, 4-terpineol, alfa-tujón, beta-karyofylén
- der. kyseliny škoricovej: kys. chlorogénová
- **flavonoidy:** 7-glykozidy, 7-malonylglykozidy apigenínu, luteolínu
- polyín: ponticaepoxid, cis/trans-matricariaester

3. *Foeniculi amari fructus* = plod fenikla horkého

Foeniculum vulgare ssp. vulgare var. vulgare = fenikel obyčajný horký

4. *Foeniculi dulcis fructus* = plod fenikla sladkého

Foeniculum vulgare ssp. vulgare var. dulce = fenikel obyčajný sladký

Apiaceae

TU: pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním; **na zmiernenie slabších kŕčov počas menštruacie;** na uľahčenie vykašliavania hlienov; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **silica:** zmes fenylpropanoidov (anetol – sladká chut' – vyšší obsah vo var. *dulce*, estragol) a monoterpénov (fenchón – horká chut' – vo var. *amari*, limonén)

- olej

KI: citlivosť na obsahové látky drogy alebo na iné rastliny čeľade *Apiaceae* alebo na anetol

5. *Millefolii flos* = kvet rebríčka

Achillea millefolium = rebríček obyčajný

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; pri spastických žalúdočno-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním; pri ošetrovaní malých rán kože; **pri zmierňovaní menštruačných kŕčov**

Obsahové látky

- seskviterpénové laktóny: achillicín, achillicín, millefín
- **silica:** monoterpény (borneol, gáfor, 1,8-cineol), seskviterpény (beta-karyofylén)
- der. kyseliny škoricovej: chlorogénová
- **flavonoidy:** 7-glykozidy, 7-malonylglykozidy apigenínu, luteolínu

6. *Rubi idaei folium* = list ostružiny malinovej

Rubus idaeus = ostružina malinová

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny a hltanu; pri hnačke; **pri zmierňovaní menštruačných kŕčov**

Obsahové látky

- triesloviny: elagotaníny, galotaníny
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín
- der. kyseliny škoricovej, benzoovej
- **stopý silice:** monoterpény (citrál, nerol), seskviterpény (der. jonónu)

20. Glukokortikoidy, mineralokortikoidy

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Hormóny

- sú chemické mediátory produkované žľazami s vnútornou sekréciou
- od miesta vzniku sú zanášané cirkuláciou k cieľovým orgánom, kde ovplyvňujú regulačné pochody (glandulárne hormóny)
- **glandulárne** = vznikajú v endokrinných žľazách
- **neurosekretorické** = vznikajú v nervových bunkách, uvoľňujú sa na nervový podnet - napr. hypotalamické liberíny, vazopresín
- **autakoidy** = látky endogénneho pôvodu, vznikajú v tkanivách, uvoľňujú sa na rôzne podnety, nie sú transportované krvou - histamín, produkty kyseliny arachidónovej
- **iné pôsobky** = cytokiníny, interleukíny

Rozdelenie hormónov podľa štruktúry

- a) **odvodené od AK** = adrenalín, noradrenalín, hormóny štítnej žľazy, serotonin
- b) **steroidové hormóny** = vznik z cholesterolu - hormóny kôry nadobličiek a pohlavné hormóny
- c) **odvodené od MK** = prostaglandíny
- d) **bielkoviny a peptidy** = väčšina hormónov - h. hypotalamu, adeno a neurohypofýzy, kalcitonín, parathormón, h. pankreasu, GIT hormóny, cytokíny, erytropoetín

Nadoblička je žlaza s vnútorným vyučovaním, skladá sa z kôry (3 časti – zona glomerulosa, fasciculata, reticularis) a drene

Hormóny kôry nadobličky = 3 skupiny steroidov

1. Steroidy, ktoré majú účinky na intermediárny metabolizmus
2. Steroidy, ktorých základnou aktivitou je zadržiavanie vody
3. Steroidy, ktoré majú androgénnu alebo estrogénu aktivitu
 - **aldosterón** sa tvorí v zona glomerulosa
 - **kortizol** v zona fasciculata (kortizol inhibuje CRH a ACTH)
 - **anaboliká a pohlavné hormóny** v zona reticularis
 - v dreni - **adrenalín** a **NA** (adrenalín stimuluje uvoľnenie ACTH-39AK, ACTH stimuluje uvoľnenie kortizolu, angiotenzín II aldosterónu)

Hormonálne steroidy

- a) **glukokortikoidy** = účinky na intermediárny metabolizmus
 - kortizol, prednizon, prednizolon, metylprednizolon, triamcinolon, fluprednizolon, dexametazon, betametazon
 - inhalačná terapia - budenozid, flunizolid, flutikazonpropionát, beklomatazón
- b) **mineralokortikoidy** = zadržanie solí; **aldosterón**, **fludrokortizón**
- c) **androgény, estrogény**

Regulácia funkcie kôry nadobličiek

- sekrécia glukokortikoidov = regulovaná hypofyzárnym ACTH
- sekrécia mineralokortikoidov = RAAS, koncentrácia sodíka, draslíka, ACTH v plazme
- sekrécia androgénov = stimulátorom je ACTH, ale aj iné faktory - prolaktín

Ochorenia kôry nadobličiek

Hyperfunkcia

- **primárna** = nádor kôry nadobličiek - vysoká koncentrácia kortizolu a nízka c ACTH
- **sekundárna** = adenóm adenohypofýzy - vysoká koncentrácia ACTH - Cushingov syndróm (hypersekrécia kortizolu - **hyperadrenokorticizmus**)

Prejavy Cushingovho syndrómu = obezita, mesiaciková tvár, artériová hypertenzia, akné, svalová hypotrofia, strie, podkožné podliatiny, osteoporóza, nefrolitiáza, psychická alterácia, hypogonadizmus (zmenšená funkčná aktivita gonád- vaječníkov a semenníkov); **terapia** - chirurgické odstránenie tumoru, farmaká inhibujúce syntézu glukokortikoidov, vysoké dávky kortizolu

- **hyperaldosteronizmus** = príčina adenóm, zvýšené hladiny angiotenzínu II pri chorobách obličiek, draslík
- **adrenálna virilizácia** = nadbytočná sekrécia nadobličkových androgénov
- **adrenálna feminizácia** = nadbytočná sekrécia nadobličkových estrogénov

Hypofukcia

- ochorenia hypotalamo-hypofyzárneho systému sprevádzané zníženiu sekréciou ACTH
- autoimúnna deštrukcia kôry nadobličiek - Addisonova choroba
Addisonova choroba
 - deštrukcia všetkých troch histologických zón kôry nadobličky
 - **prejavy** = kožné ryhy na dlaniach, hyperpigmentácie, grafitové škvurny na perách, slabosť, chudnutie, anorexia, nauzea, vomitus, hypotenzia, bolesti brucha, chuť na slané, hyponatriémia nižšia ako 130 mmol/l, hyperkaliémia vyššia ako 5 mmol/l, hypoglykémia, kalcifikáty v nadobličkách
 - **terapia** = substitučná - kortisol, fluorohydrokortizon, androgény - zriedka
- deštruktívne nádory, infarkty, infekcie
- potlačenie hypotalamo-hypofyzárnej osi aplikáciou exogénnych kortikoidov

Regulácia syntézy glukokortikoidov

- východiskovým substrátom je cholesterol, ktorý je vychítaváný z krvnej plazmy; uskladňuje sa v lipidových granulách buniek zona fasciculata
- prvým krokom syntézy je premena cholesterolu na pregnenolón (limit-rýchlosť určujúci krok kontrolovaný ACTH)
- ACTH zvyšuje tvorbu glukokortikoidov a má trofický účinok na nadobličku
- glukokortikoidy negatívnu spätnou väzbou inhibujú sekrécie ACTH
- ak sa glukokortikoidy podávajú dlhodobo vo vysokých dávkach, môžu spôsobiť atrofiu kôry nadobličky (okrem zona glomerulosa)

Sekrécia glukokortikoidov

- cez povrchové - membránové receptory = peptidové hormóny, hormóny drené nadobličiek (A), neurotransmitery
- hydrofilné látky = neprechádzajú do buniek
- zmena priestorového usporiadania receptoru vedie k aktivácii adenylátcyklázy, ktorá katalyzuje produkciu cAMP- druhého posla, jeho pôsobením dochádza k aktivácii proteínkínáz - aktivácia (inhibícia) klúčových enzýmov metabolismu
- napr. proteínkínáza aktívuje steroidogenézu - premenu cholesterolu na pregnenolón
- ACTH zvyšuje tvorbu glukokortikoidov a má trofický účinok na nadobličku, glukokortikoidy inhibujú sekrécie ACTH (negatívna spätná väzba)
- GK môžu spôsobiť atrofiu kôry nadobličky (okrem zona glomerulosa), ak sa podávajú dlhodobo vo vysokých dávkach

Mechanismus pôsobenia steroidových hormónov

- SH sa uvoľní z väzby na PP plazmatický proteín a prenikne do bunky, tam sa viaže na A a B podjednotky receptorov pre SH, to im umožňuje prienik do jadra bunky
- podjednotka B sa naviaže na frakciu AP3 nehistónovej frakcie bielkovín a jednotka A umožní rozpojenie DNA špirály, to vedie k transkripcii mRNA a syntéze bielkovín
- expresia génov sa mení dvoma spôsobmi – transaktivácia - aktívuje sa transkripcia génov, napr. lipokortínu alebo transrepresia - znižuje sa transkripcia génov (napr. génov pre IL)
- účinok nastupuje s určitou latenciou - nutná syntéza nových mRNA a proteínov alebo ich degradácia

Účinky glukokortikoidov

1. metabolické účinky = účinkujú na intermitentný metabolismus

- metabolizmus sacharidov = zvýšenie tvorby glukózy v pečeni (stimulácia pečeňovej glukoneogenézy – syntéza glukózy z AK a glycerolu); na periférii stimulujú uvoľňovanie AK a acetyl-CoA pre glukoneogenézu – stimuláciou glykolýzy, proteolýzy (najmä z kostrového tkaniva; zvyšuje sa aj exkrécia dusíka), lipolýzy
- metabolizmus proteínov = zvyšujú proteolýzu (mobilizácia AK zo svalov), inhibujú proteosyntézu
- metabolizmus lipidov = zvyšujú lipolýzu, uvoľnené mastné kyseliny ako zdroj energie, glycerol - zdroj pre syntézu glukózy
- redistribúcia tuku = z oblastí citlivých na lipolytický účinok kortikoidov (končatiny) do oblastí rezistentných na kortikoidy (tvár, krk, trup)
- účinky na nervový systém - pôsobia na mozgový metabolismus

2. protizápalové účinky

- znížená syntéza COX, iNOS, zápalových cytokínov vrátane TNF α a ich receptorov, chemotaktických faktorov C3a, C5a, PAF, ...
- znížené uvoľňovanie histamínu z bazofilov
- znížená schopnosť migrácie, adhézie a fagocytózy neutrofilov a makrofágov, klesá schopnosť sa brániť infekcii
- znížená proliferácia T-lymfocytov a znížená aktivácia B-lymfocytov
- znížená tvorba IgG
- znížená činnosť fibroblastov pri hojení rán
- znížená kapilárna permeabilita
- zvýšená syntéza lipokortínu, ktorý inhibuje PLA2 – znižuje sa dostupnosť substrátu pre tvorbu PG, LT, TX

3. účinky na imunitný systém = imunosupresia

4. účinky na kožu = inhibícia činnosti fibroblastov (základné bunky väziva, ktoré sa zúčastňujú hojenia rán – rýchlo sa delia, produkujú kolagén, môžu sa meniť na rôzne typy buniek – osteoblast, adipocyt, ...), zhoršenie hojenia rán

5. účinky na kosti = pri vysokých dávkach ovplyvňujú vyplavovanie vápnika z kostí – osteoporóza; zvýšené odbúravanie vápnika súvisi aj s ovplyvnením metabolizmu vápnika, ktorého renálna exkrécia je glukokortikoidmi zvýšená, pri súčasnej inhibícii intestinálnej absorpcie

6. účinky na obličky a srdce = pozitívny inotropný efekt na srdce, retencia sodíka a vody, zvýšený TK

7. hormonálne vplyvy = inhibícia rastu, hypogonadizmus

8. účinok na GIT = možnosť exacerbácie gastroduodenálneho vredu

Liečivá používané pri nedostatočnosti kôry nadobličiek

a) glukokortikoidy

- krátky účinok = hydrokortizón (= kortizol), prednizon, prednizolon, metylprednizolon
- stredne dlhý účinok = triamcinolón, parametazón, fluprednizolon
- dlhodobý účinok = dexametazon, betametazon

b) mineralokortikoidy = fludrikortizón (aldosterón sa terapeuticky nepoužíva)

Farmakokinetika

- po p.o. podaní sa glukokortikoidy dobre vstrebávajú a v krvnej plazme sa viažu na špecifický globulín CBG (asi 90%) a albumín (asi 6%)
- metabolizujú v pečeni, exkrécia výlučne renálna vo forme glukuronátov
- syntetické môžu byť podané p.o. aj parenterálne, na rozdiel od prirodzených sa neviažu na CBG; podliehajú tým istým biotransformačným procesom; účinok prednizónu a metylprednizónu je závislý od ich predchádzajúcej biotransformácie v pečeni (menia sa na metyl-/prednizolón)

Indikácie glukokortikoidov – sytémové podanie

- **substitučná terapia** = Adisonova choroba, terapia primárnej a sekundárnej nedostatočnosti kôry nadobličiek
- **závažné alergické reakcie** = anafylaktický šok, angioedém, systémová liečba bronchiálnej astmy
- **chronické zápalové a imunitné ochorenia** = systémový lupus, reumatóidná artrítida (viaceré indikácie v reumatológii), liečba neinfekčných zápalových chorôb čreva, neinfekčné zápalové ochorenia kože, imunosupresívna terapia
- **po transplantácii orgánu** = na potlačenie odmietnutia orgánu
- **nádorové ochorenia** = terapia hematologických malignít (lymfómy, lymfocytárne leukémie), prevencia mozkového edému pri nádoroch CNS

NÚ pri systémmovej aplikácii (iatrogénny Cushingov syndróm) = pri vysokých dávkach kortikoidov – potlačenie tvorby ACTH (atrofia nadobličky)

- diabetogénny efekt = zvýšená glukoneogenéza, znížená utilizácia glukózy - hyperglykémia
- obezita = prírastok na váhe, mesiačková tvár, tenké končatiny
- osteoporóza = znížená absorpcia vápnika
- peptický vred = znížená tvorba PGI, PGE
- hypertenzia
- stenšená koža, zhoršené hojenie rán

- poruchy rastu = priamy účinok na epifyzárne štrbinu
- znížená odolnosť voči infekcii = znížená tvorba protilátok
- katarakta, glaukom
- poruchy CNS = mentálne alterácie - nervozita, nepokoj
- poruchy funkcií gonád = dysmenorea, poruchy potencie

Po náhlom vysadení terapie = akútna nedostatočnosť nadobličiek = hypotenzia, dehydratácia, hypoglykémia, kolaps

Indikácie glukokortikoidov – lokálne podanie

- **bronchiálna astma** = ako aerosóly – najúčinnejšie a najdôležitejšie antiastmatiká
 - beklometazón, budezonid, flunizónid, flutikazón, triamcinolón, ...
 - neúčinkujú okamžite, ale dlhodobo potláčajú zápal, opuch sliznice
 - znižuje sa syntéza IgE, PG, LT, cytokínov a tým aj aktivita zápalových buniek
 - zvyšujú počet beta₂ receptorov – zlepšuje sa odpoveď na beta₂ mimetiká
 - používajú sa látkym ktoré z bronchov málo absorbujú (aby neboli systémové NÚ – napr. beklometazón) alebo sa po prípadnom vstrebaní rýchlo metabolizujú (budezonid)
- **NÚ po lokálnom podaní** = kandidóza ústnej dutiny (preto sa používajú inhalačné nástavce a výplach ústnej dutiny); problémy s hlasivkami
- **alergická rinitída** = kvapky
- **ekzémy** = masti, krémy, pasty
- **povrchové zápaly oka** = vodné roztoky

Mineralokortikoidy = aldosterón

- transport voľný
- metabolický účinok = zvýšená reabsorpcia sodíka, zvýšená sekrecia draslíka, vodíka
- regulácia objemu plazmy, TK, koncentrácie sodíka

Sekrecia mineralokortikoidov

- na základe aktivácie RAAS a sympatiku - reguluje ju angiotenzín II
- hypovolémia, znížená koncentrácia sodíka a zvýšená draslíka vyvolá sekréciu renínu z juxtaglomerulárneho aparátu → štiepi angiotenzinogén → angiotenzín I; potom II (ACE) → zvýšená hladina aldosterónu → hypertrofia ľavej komory, fibróza myokardu (remodelácia srdca), retencia tekutín, opuchy, hypokalémia, hypomagneziémia, arytmie

Použitie mineralokortikoidov

- substitučná terapia insuficiencie nadobličiek spolu s glukokortikoidmi
 - terapia strát solí u adrenogenitálneho syndrómu
- NÚ** = retencia sodíka a vody - hypertenzia, edémy, hypertrofia myokardu, strata K⁺, hypokalemická alkalóza

Antagonisti adrenokortikálnych látok = pri hyperfunkcii kôry nadobličiek

a) Inhibítory syntézy

- **mitotan** = inhibítör 11- beta-hydroxylázy - testovanie funkcie nadobličiek
- **metyrapon** = inhibítör 11-beta-hydroxylázy (inhibuje sa tvorba kortizolu, zvýší sa ACTH)
 - Použitie** = diagnostické postupy pri vyšetrení hypofýzy, hyperkorticizmus, Cushingov syndróm
 - NÚ** = nauzea, vracanie, bolesti hlavy, hirsutizmus, retencia solí
- **aminoglutetimid** = inhibítör aromatáz = potlačenie tvorby estrogénov a androgénov spolu s dexametazonom u pacientiek s karcinómom prsníka
 - Indikácie** = karcinóm nadobličky, Cushingov syndróm, hyperkorticizmus, rakovina prsníka
 - NÚ** = somnolencia, rash, vzostup hmotnosti, hypotenzia

b) Inhibítory aldosterónu

- **spironolakton** = liečba primárneho hyperaldosteronizmu, k diagnostike, liečba hirsutizmu u žien, diuretikum
- **eplerenon** = prevencia IM a po IM

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Hormóny kôry nadobličiek - kortikosteroidy

1. Glukokortikoidy

- a. systémové a dermálne = **kortizol** (= hydrokortizón; dermálne masti, krémy, emulzie, lóciá, očné krémy, prášok na injekciu; protizápalové účinky), **kortizón**, **prednizolón**, **prednizón** (PREDNISON), **triamcinolón** (TRIAMCINOLON), **dexametazón** (DEXAMED), **betametazón** (BELODERM, BELOGENT, FUCICORT), **mometazón** (ELOCOM)
- b. inhalačné a nosové = **beklometazón** (ECOBEC, FOSTER), **mometazón furoát** (ASMANEX), **budezonid** (MIFLONIDE), **flutikazón** (FLIXOTIDE, NASOFAN), **ciklezonid** (ALVESCO)

MÚ

- glukokortikoidy ako vysoko lipofilné látky sa po prechode membránou viažu na špecifické **glukokortikoidné receptory GR** - rozlišujeme **GR- α** a **GR- β** v cytoplazme – sú lokalizované prakticky **vo všetkých tkanivách**
- glukokortikoid sa po prechode bunkovou membránou tvorí s receptorom **komplex hormón-receptor**, mení jeho **konformáciu** a **receptor sa aktivuje uvoľnením Hsp90**
- komplex hormón-receptor sa transportuje do jadra bunky, kde vzniká **dimér**
- dimér vytvára so **špecifickou sekvenciou DNA** jadra **komplex dimér-HRE**.
- tento komplex **aktivuje RNA-polymerázu**, ktorá následne tvorí špecifickú sekvenciu **mRNA** – tá indukuje **transkripciu génov**:
 - regulujúcich **syntézu špecifických proteínov** - enzymov zaistujúcich metabolické účinky glukokortikoidov: cAMP-dependentné kinázy, anexín 1 (lipokortín 1; spätnovázobný účinok glukokortikoidov na hypotalamus a hypofýzu; inhibícia PLA2 = protizápalový účinok)
 - dochádza k **inhibícii funkcie** transkričných faktorov (ako napr. AP-1 a i.), ktoré sa podieľajú na regulácii expresie génov pre COX-2, iNOS a rôzne cytokíny → antiflogistický a imunosupresívny účinok

2. Mineralokortikoidy = aldosterón, fludrokortizón (mineralokortikoid, bez glukokortikoidného

pôsobenia, vysoko účinný halogenovaný, substitučná terapia hypoaldosteronizmu, liečba Addisonovej choroby), **11-deoxykortikosterón** (DOC)

- regulujú **vodný a elektrolytový metabolismus**
- hlavný je **aldosterón**, v malom množstve sa produkuje aj **deoxykortikosterón** (DOC)
- aldosterón ovplyvňuje Na⁺-rovnováhu redukciou exkrécie ako aj stimuláciou reabsorpcie sodíka v obličkách (distálny tubulus, zberné kanáliky)

MÚ

- väzba na špecifické intracelulárne receptory – **mineralokortikoidné receptory (MR)**
- spúšťa sa **transkripcia** špecifických **génov** v jadre – expresia génu kódujúceho **Na⁺/K⁺-ATPázu** v membráne obličkových tubulov
- dochádza k rýchlemu **zvýšeniu počtu sodíkových kanálov**
- MR receptory sa nachádzajú len v distálnych tubuloch obličiek, v epiteli hrubého čreva a močového mechúra, slinných a potných žľazách a v hipokampe
- **afinita** k MR ako aj ku GR je **rovnaká**, ale **špecifickosť väzby** je zaistená „**enzymovou bariérou**“ v cieľových bunkách = **oxidácia 11 β -OH skupiny na 11-keto-skupinu pomocou enzymu 11 β - hydroxysteroiddehydrogenáza** – tá premieňa glukokortikoidy na metabolity menšej affinity ku MR, ale neovplyvňuje mineralokortikoidy!

3. Antagonisty adrenokortikotropných hormónov

- a. Inhibítory syntézy a antagonisty glukokortikoidov = **metyrapon** (METOPIRONE), **trilostan**, **aminoglutetimid**, **mitotan** (LYSODREN), **ketokonazol** (antimykotikum - NIZORAL)
- b. Antagonisti mineralokortikoidov = **spironolaktón**, **eplerenón** (diuretiká)

Prirodné liečivá používané na zosilnenie vylučovania moču (herba cum radice, radix); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod pozri otázku č. 12

1. Pilosellae herba cum radice = vňať jastrabníka s koreňom

Hieracium pilosella = jastrabník vláskatý

Cichoriaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu
- deriváty kyseliny škoricovej: kávová, chlorogénová
- kumaríny: cichorín, skimmín
- **triterpény:** alfa-amyrrín, beta-amyrrín
- steroly: taraxasterol, taraxerol

KI: Pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

Pozn.: [sine kalii aut silicio]

2. Taraxaci officinalis herba cum radice = vňať púpavy lekárskej s koreňom

Taraxacum officinale = púpava lekárska

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; pri žalúdočno-črevných ťažkostiah sprevádzaným nadúvaním, pocitom plnosti a pomalým trávením; **na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest**

Obsahové látky

Koreň:

- seskviterpénové laktóny: glukozid taraxadiolu, glukoester kys. taraxínovej
- steroly: β -taraxasterol, β -sitosterol, arnodol, faradiol
- deriváty kyseliny škoricovej: monokávovalínna, dikávovalínna, chlorogénová, kávová
- inulín (v jeseni viac ako na jar)

Nadzemná časť

- **flavonoidy:** glykozidy luteolínu, kvercetín
- deriváty kyseliny škoricovej: monokávovalínna
- **draslík** (40mg/1g drogy)

KI: prekážky v žľcovode, zápaly žľcovodu, žľcové kamene, iné ochorenia žlčníka a zápal pečene

Pozn.: [cum kalii sine silicio]

3. Arctii radix = koreň lopúcha

Arctium lappa = lopúch väčší

Arctium minus = lopúch menší

Arctium tomentosum = lopúch plstnatý

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; **na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest;** na ošetroenie mastnej pleti (seborrhea)

Obsahové látky

- polysacharidy: inulín
- **triterpény:** alfa-amyrrínové, beta-amyrrínové, lupeolové deriváty
- deriváty kyseliny škoricovej: 1,5-dikávoyl-4-malonylchinová, cynarín
- lignán: arctiín
- stopové množstvá tiofénových derivátov

4. *Levisticum officinale* = koreň ligurčeka

Levisticum officinale = ligurček lekársky

Apiaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény (alfa-pinén, beta-pinén, beta-felandréň, alfa-terpinén), ftalidídy: (E- a Z-butilidénftalid, E- a Z-ligustílid)
- kumaríny: umbeliferón, skopoletín
- furanokumaríny: angelicín, psoralén, bergaptén
- deriváty kyseliny škoricovej, polyíny

5. *Ononis spinosa* = koreň ihlice

Ononis spinosa = ihlica trnítná

Fabaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest

Obsahové látky

- **izoflavóny:** ononín, genisteín, biochanín
- steroly: beta-sitosterol, stigmasterol, kampesterol
- **triterpény:** alfa-onocerín (onokol), beta-onocerín, beta-amyrín
- **triterpénové saponíny:** der. oleánu
- deriváty kyseliny škoricovej: kávová, p-kumarová
- deriváty kyseliny benzoovej: p-hydroxybenzoová, syringová, sinapová, vanilová
- **silica:** monoterpény (borneol, mentol, mentón), fenylopropanoidy (cis-anetol, estragol)

KI: Pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

21. Antidiabetiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Hormóny pankreasu = Langerhansove ostrovčeky produkujú

- **alfa bunky** = glukagón
- **beta bunky** = inzulín
- **delta bunky** = somatostatín

Somatostatín (14AK) = inhibuje uvoľnenie viacerých hormónov (SH, inyulín, glukagón)

- **octreotid** = analóg somastatínu s predĺženým účinkom; indikovaný na zmiernenie príznakov pri tumoroch GITu, endokrinných tumorov; liečba akromegáliej

Glukagón (29AK)

- zvyšuje hladinu glc v krvi
- stimuluje glycogenolózu v pečeni
- stimuluje lipolýzu
- zvyšuje kontraktilitu myokardu (pozitívna inotropia)
- klinické indikácie = hypoglykémia, akútne srdcové zlyhanie

Účinky glukagónu

- glukagón je základným hyperglykemizujúcim hormónom
- jeho účinky sa podobajú β-účinkom adrenalínu, avšak glukagón ovplyvňuje predovšetkým metabolizmus v pečeni a má výraznejší účinok na metabolizmus; adrenalín pôsobí vo svaloch a tukovom tkanive a má výraznejšie účinky na KVS
- glukagón je fyziologickým antagonistom inzulínu v cieľových orgánoch

Katabolické pôsobenie

- zvýšené odbúravanie pečeňového glycogénu
- zvýšená glukoneogenéza a ketogenéza
- inhibícia syntézy glycogénu a oxidácie Glc → dôsledkom je zvýšenie glykémie
- kostrové svalstvo pravdepodobne neobsahuje glukagónové receptory (GLU-R), preto glukagón nemá vplyv na obsah glycogénu vo svaloch

Inzulín

- polypeptid, preproinzulín → proinzulín, proteáza štiepi C reťazec → inzulín
- 2 polypeptidové reťazce A a B spojené 2 SS väzbami + 1 SS väzba ktorá spája 2 cysteíny v A reťazci
- inzulín zvyšuje tvorbu energetických rezerv vo forme glycogénu, proteínov a triglyceridov
- podpora vstupu glc z krvi do buniek (utilizácia)
- normoglykémia = 3,5-5,5 mmol/l a po jedle do 7,8mmol/l
- hyperglykémia = viac ako 10 mmol/l
- HbA1C - glykovaný hemoglobin (mmol/mol)

Syntéza inzulínu

- Syntéza prebieha v **β-bunkách pankreasu**
- **Preproinzulín (jednoreťazcový peptid zo 107 aminokyselín)** je prekurzorom v endoplazmatickom retikule β-buniek
- Preproinzulín prechádza do Golgiho aparátu a tu podlieha posttranslačnej modifikácii s následným proteolytickým štiepením fragmentu za vzniku **proinzulínu (jednoreťazcový proteín z 84 amino-kyselín, tvorený A a B-reťazcami a C-peptidom)**
- Proinzulín je uskladnený v zásobných granuliach, enzymaticky sa štiepi na **inzulín (dvojreťazcový proteín) a C-peptid**
- Exocytózou sa oba dostávajú do portálneho obehu
- **C-peptid** je v malom množstve extrahovaný pečeňou a dostáva sa do krvného obehu → koncentrácia C-peptidu je **ukazovateľom endogénnej sekrecie inzulínu**

Intenzita vyplavovania závisí od predovšetkým od **hladiny glukózy v krvi** (a teda aj v extracelulárnom prostredí) = glukóza sa pomocou transportného proteínu GLUT-2 dostáva do β-bunk, kde sa metabolizuje až na ATP → ↑ATP = užatvorenie ATP-senzitívneho K+-kanála (K^+_{ATP} -kanál) = ↑ K^+ intracelulárne = depolarizácia → otvorenie napäťovo závislých Ca^{2+} -kanálov → ↑ Ca^{2+} → exocytóza vezikúl s inzulínom. Okrem glukózy ovplyvňuje vyplavovanie inzulínu:

- **parasympatikus** = cholinergná transmisia cez M-receptory vyplavovanie ↑
- **sympatikus** = noradrenergná neurotransmisia cez α-receptory vyplavovanie ↓, cez β-receptory ↑.

V prípade zvýšeného adrenalínu v obehu sa stimulujú α aj β -receptory, ale prevažujú α a preto sa vyplavovanie inzulínu skôr \downarrow ; výsledkom je \uparrow dostupnosť glukózy v obehu

- \uparrow vyplavovanie inzulínu spôsobujú aj **gastrointestinálne peptidové hormóny** (gastrín, sekretín, inkretíny), ktoré sa uvoľňujú pri príjme potravy cez GIT (preto je hladina inzulínu nižšia pri intravenóznom podaní rovnakého množstva glukózy ako keby bolo toto množstvo prijaté v strave).

MÚ = inzulín pôsobí interakciou s **inzulínovým receptorom** na membránach cielových buniek (kostrový sval, tukové bunky, pečeň), ktorý má tyrozínskou aktivitu. Ide o dimérne receptory, z ktorých každý monomér je tvorený dvoma glykoproteínovými podjednotkami spojenými disulfidovým mostíkom.

Nasadnutie inzulínu (ligand) zmení konformáciu intracelulárnej časti receptora a tým odštartuje tyrozínskou aktivitu; najprv sa podjednotky vzájomne fosforylujú (autofosforilácia) a následne dochádza k fosforylácii cytozolových proteínov (IRS-1 „Insulin receptor substrate-1“, ktorý vedie k aktivácii ďalších proteínov). Výsledkom je splynutie špecifických vezíklov s membránou, ktoré na sebe nosia samotný prenášač pre glukózu **GLUT-4** = umožňuje vstup glukózy do bunky a taktiež vedie k \uparrow permeability pre aminokyseliny, mastné kyseliny, Mg^{2+} , K^+ . Je evidentné, že v pečeni bude \uparrow glukóza, aminokyseliny a mastné kyseliny indukovať proteosyntézu a tvorbu triacylglyceridov (anabolický efekt). V kostrovom svale glykogenogenézu a proteosyntézu, v adipocytoch napokon tvorbu triacylglycerolov.

Účinky inzulínu

Metabolizmus sacharidov

- **Pečeň:**
 - uskladnenie Glc v pečeni (vo forme glykogénu)
 - zníženie glykogenolózy
 - zvýšená utilizácia Glc
 - inhibícia syntézy Glc
- **Kostrové svalstvo:** doplnenie zásob glykogénu spotrebovaného pri svalovej aktivite – zvýšením transportu Glc do svalových buniek glukózovým transportérom (GLUT-4), zvýšením glykolózy a zvýšením syntézy glykogénu
- **Tukové tkanivo:** uľahčuje transport Glc transportérom GLUT-4; zvyšuje sa zásoba triacylglycerolov (TAG sú najefektívnejšou formou uskladnenia energie)

Metabolizmus lipidov

- zabraňuje mobilizácii mastných kyselín zo zásob v tukovom tkanive
- zvyšuje syntézu mastných kyselín a tvorbu TAG (lipogenéza), súčasne inhibuje lipolýzu
- zabraňuje odbúravanie mastných kyselín – znížuje tak tvorbu ketónových látok
- zvyšuje syntézu lipidov z Glc v pečeni

Metabolizmus proteínov

- je významným proteo-anabolickým hormónom (zvyšuje syntézu proteínov) a znížuje ich katabolizmus
- zvyšuje transport aminokyselín do svalových buniek
- inhibuje oxidáciu aminokyselín v pečeni

Diabetes mellitus (DM) = skupina metabolických chorôb s rôznou etiológiou, ktoré sú charakterizované chronickou hyperglykémiou (> 7 mmol/l na lačno). Diabetes možno charakterizať nedostatočným vychytávaním glukózy do buniek \rightarrow rezistencia glukózy v krvi \rightarrow hyperglykémia.

Diabetes zasahuje nielen metabolizmu sacharidov, ale aj lipidov a bielkovín.

Klasifikácia DM (podľa ADA 2015):

- A. **DM typ I = IDDM** = inzulín dependentný, juvenilný typ, autoimunitné ochorenie = autoprotilátkami indukovaná deštrukcia β -buniek pakreasu, dochádza tým k výraznému \downarrow producie inzulínu
- B. **DM typ II = NIDDM** = skôr u starších ľudí (>40 rokov), 90% pacientov obéznych, ochorenie na úrovni citlivosti receptorov na inzulín, \downarrow expresiu inzulínových receptorov alebo prenášačových, proteínov, alebo ide o neschopnosť utilizácie glukózy; inzulín sa najprv tvorí nadmerne = hyperinzulinémia, neskôr dochádza k vyčerpaniu (poškodeniu β -buniek) = hypoinzulinémia
- C. **gestačný DM** = počas tehotenstva; po pôrode sa stabilizuje
- D. **ostatné špecifické formy DM** = prevalencia cca 5-10%
 - **monogénny DM = MODY** = genetické poruchy funkcie β -buniek v dôsledku mutácií génov pre enzymy
 - **medikamentózny; vyvolaný infekciami**

	DM1 = prevalencia 5-10%	DM2 = prevalencia 80-85%
Etiológia	vrodená β -bunková autoimunita	inzulínová rezistenca
Patogenéza	absolútny nedostatok inzulínu	norm. hladina/relatívny nedostatok inzulínu
Rizikový faktor	deti, rodinná anamnéza, vírusové infekcie	obezita, vyšší vek (>40 rokov), rodinná anamnéza
Symptómy nešpecifické	únavu, malátnosť, bolest hlavy, pokles telesnej hmotnosti	
Symptómy špecifické	polyfágia (chuť do jedla), polydipsia (nadmerný smäd), polyúria, nyktúria (časté močenie v noci), zvýšený katabolizmus bielkovín	
Diferenčná diagnóza	HbA1, glykémia, OGTT (orálny glukózový tolerančný test)	
Komplikácie (pozri ďalej)	nefropatia (poškodenie ciev v obličkách), neuropatia (poškodenie nervov), katarakta (šedý zákal), rerinopatia (poškodenie ciev v sietnici), ketoacidóza, diabetické vredy	
Terapia	inzulín	neinzul. antidiabetiká, zmena životosprávy

Súčasnosť DM

- prevalencia približne 560 mil. ľudí, za posledných 10-15 rokov sa pčet dagnostikovaných diabetikov zdvojnásobil
- priemerná ročná mortalita diabetikov v porovnaní s nedиabetikmi je 2-3x vyššia (náhle cievne príhody)
- očakávaná dĺžka života pri nesprávnom kontrolovaní DM je znížená o 5-10 rokov
- celoživotná liečba – dopad na farmakoekonomiku

Prejavov hyperglykémie

- **osmotická diuréza** (glomerulárna filtrácia strháva s molekulami glukózy aj veľké množstvo vody) = dehydratácia organizmu = **polydypsia** (veľký smäd)
- **polyúria** = \uparrow močenia v dôsledku \uparrow diurézy (tvorby moča)
- **polyfágia** = veľký hlad a \uparrow príjem potravy (glukóza ostáva v obehu, ale bunky „hladujú“)
- **hyperlipidémia** = tkanivám chýba energia a v stave hladovania pečeň zapína syntézu lipidov
- **ketonémia** = \uparrow ketolátok v obehu, čo spôsobuje posun pH ku kyslému = metabolická acidóza = ketoacidóza

Klinické následky DM (zhrnutie, od Račanskej) = mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie s vývojom orgánovo špecifických degeneratívnych procesov

- **mikroangiopatia** = morfologické zmeny malých ciev (mozog, sietnica, koža, svaly, periférne cievy)
- **makroangiopatia** = ateroskleróza veľkých a stredných ciev (srdce, dolné končatiny - ICH)
- **pokles imunity so sklonom k infekciám**
- **zhoršovanie hojenia rán**
- **neuropatie** = mravčenie, brnenie a bolesti v nohách, zvýšenie citlivosti na teplo, bolest a chlad

Inzulínová rezistencia

- znížená biologická odpoveď k danej koncentrácií inzulínu
- znížená intracelulárna odpoveď na stimuláciu receptorov

1. abnormálny sekretorický produkt β -buniek (vzácne)

- a) abnormálna molekula inzulínu
- b) neúplná premena proinzulínu

2. rezistencia v cielových tkanivách

a) primárna = genetické mutácie

- inzulínový receptor a súvisiace modulačné proteíny, Glc transportéry, enzymy substrátového metabolismu

b) sekundárna

- hyperinzulinizmus
- metabolická = \uparrow voľné mastné kyseliny (VMK), hyperglykémia
- protilátky proti inzulínu a receptoru
- iné = cytokíny, glukokortikoidy, ...

Komplikácie DM = možné klinické následky

A. diabetická mikroangiopatia

- generalizované ochorenie postihujúce drobné cievy → poruchy mikrocirkulácie
- ozrkadľuje hyperglykémiu a dĺžku jej trvania
- postihnutie kapilár alebo arteriol:
 - a) sietnice = **retinopatia**
 - b) obličkových glomerulov = **nefropatia**
 - c) menej mozog, srdce
- **patogenéza:** väzba glykovaných proteínov na endotel, neskôr ich infiltrácia pod endotel
 - ↓ elasticita kolagénu
 - ↓ reaktibilita ciev (endoteliálna dysfunkcia)
 - ↑ permeabilita ciev
 - hypoxia tkániv
- **glykované proteíny** = vznikajú neenzymatickou glykáciou proteínov, kedy sa redukujúci sacharid viaže na -NH₂ skupinu proteínu. Ich vznik závisí od koncentrácie glukózy (fruktózy) a dĺžky expozície. HbA1 = Glc-glykovaný Hb, marker dlhodobej glykémie (>6,5% = DM)
- **zmenené fyzikálno-chemické vlastnosti, napr.:**
 - ↑ adhézia erytrocytov
 - ↑ agregácia trombocytov
 - glykovaný Hb má ↓ afinitu k O₂ → hypoxia
- **dlhodobá glykácia** = tvorba pokročilých produktov = AGEs (advanced glycation end-products)

B. diabetická makroangiopatia = poškodenie veľkých krvných ciev (najmä dolných končatín a koronárnych artérií), častejšie u DM2.

Patogenéza:

- hyperlipidémia → ↑ LDL-P ; LDL-P (ApoB) + Glc= Gly-LDLaz AGE-LDL
- pozmenené LDL nevychytávaný LDL-R → zhoršenie dyslipidémie
- Gly-LDL/AGE-LDL oxiduje a infiltruje pod endotel; stimulácia **aterosklerózy**

Symptómy: v skorých štádiach žiadne; neskôr intermitentná klaudikácia alebo angina pectoris

diabetická neuropatia = nezápalové ochorenie nervov (autonómnych aj **vegetatívnych**).

Patogenéza = pasívne ↑ koncentrácie Glc v Schwannových bunkách; aktivácia tzv. polyolovej cesty = bunková smrť

Symptómy = parestézy, parézy, bolesť, svalová atrofia, strata citlivosti, vegetatívne obtiaže (tachykardia, poruchy GIT)

C. diabetická katarakta = vznik očného zákalu v šošovke, najmä typ DM2

Patogenéza = ako pri neuropatii = akumulácia sorbitolu a fruktózy; agregácia a precipitácia glykovaných proteínov v šošovke

Symptómy = poruchy zraku až slepota

Terapia DM

Inzulín = substitučná terapie

- humánné monokomponentné inzulíny
- rekombinantne pripravený humulín, individuálne dávkovanie

Inzulínové lieky sú:

- vysoko čistené **neutrálne vodné roztoky** alebo **suspenzie inzulínu**
- **suspenzie inzulínu s nekovalentne viazanými zinočnatými iónmi** (zink-inzulín), alebo
- **suspenzie komplexu inzulínu s protamínom a Zn2+ iónmi** (protamín-zink-inzulín)
- inzulín sa v týchto liekoch nachádza ako **zmes monomérov, dimérov, tetramérov a hexamérov**
- dávkuje sa v medzinárodných jednotkách (**IU**), niekedy v **mg** (1 mg = 28 IU inzulínu)
- medzinárodný štandard 26 IU/1ml; základná koncentrácia 100IU

Typy inzulínových prípravkov podľa stupňa čistoty

- **PUR inzulíny** = preparáty zvieracie, chromatograficky čistené
- **MC inzulíny** = preparáty zvieracie monokomponentné
- **HM inzulíny** = biosyntetické analógy ľudských inzulínov získané rekombinantnou DNA technológiou

Aplikačné formy

- A. Inzulínové striekačky** – vnútrožilová (i.v.) / podkožná (s.c.) aplikácia
- B. Ručné dávkovače** – prenosné inzulínové perá. Injektory veľkosti plniaceho pera, obsahujú zásobníky inzulínu.
- C. Inzulínové pumpy** – prenosné podkožné a vnútrožilové infúzie, ktoré kontinuálne dodávajú rozpustný inzulín. Tieto programovateľné pumpy dodávajú inzulín podľa aktuálnej plazmatickej koncentrácie glukózy, ktorá je kontrolovaná glukózovým senzorom.
- D. Nosná aplikácia inzulínu** – aerosolové prípravky rýchle pôsobiaceho inzulínu v špeciál-nom médiu s detergentom – rýchlo sa vstrebáva do cirkulácie. Stále len v klinickom skúšaní!
- E. Inhalačná aplikácia** – humánny inzulín vo forme prášku na inhalačnú aplikáciu. Liek Exubera /Pfizer/ registrovaný v EÚ r. 2006, v SR zatiaľ neregistrovaný!
- F. Iné aplikačné formy** – nové aplikačné formy sú zatiaľ v klinických skúšanach, napr. inzulín inkorporovaný do mikrosfér z biodegradovateľných polymérov; alebo enkapsulácia inzulínu lektínom v membráne prieplustnej pre glukózu; alebo inzulín v bukálnych náplastiach; alebo inzulín v implantovaných guličkách

Konvenčná terapia = s.c. 1-2x denne, i.v. - inzulínové perá, bifázické inzulínové analógy

Nekonvenčná terapia

- inzulínová pumpa s.c., i.v.
- implantované abdominálne pumpy
- intranazálny sprej (Afrezza)
- transplantácia pankreasu – štopy, izolované ostrovčeky

Inzulíny podľa dĺžky účinku

- 1. krátka pôsobiace inzulíny – prandiálne** (prandiálne znamená tesne pred jedlom) = nástup 15-30min, trvanie 4-6h
 - a. nemodifikované**
 - **inzulín „regular“** – humánny inzulín, rozpustný kryštalický zink-inzulín [Humulin-R, HM-Actrapid, Insuman-Rapid]; polypeptid z 2 reťazcov aminokyselín; A-reťazec (21 AMK) končí Cys-Asn (A20-A21 fragment); B-reťazec (30 AMK) Pro-Lys-Thr (B28-B29-B30 fragment); reťazce sú prepojené dvoma disulfidovými väzbami
 - b. prandiálne analógy:**
 - **lispro** [Humalog] = B-reťazec: Lys-Pro (B28-B29 fragment) → zmena terciárnej štruktúry, aby sa zamedzilo tvorbe tetra- a hexamérov
 - **aspart** [Novorapid] = na B28 výmena Pro za Asp
 - **glulizín** [Apidra] = výmena B3 (Asn) za Lys a B29 (Lys) za Glu
- 2. intermediárne = stredne dlho pôsobiace – bazálne:** (bazálne znamená v pozadí dlhodobo) = nástup 1-1,5h, trvanie 12-24h
 - **isophan inzulín = inzulín NPH** (neutral protamin Hagedorn insulin) [Humulin N (NPH), HM Insulatard, Insuman Basal]; neutrálna suspenzia protamín-zink-inzulín
- 3. dlho pôsobiace inzulíny – bazálne** = nástup 3-4h, trvanie 26-28h
 - a. suspenzia zink-inzulín s predĺženým účinkom – human inzulín** [Humulin U, HM Ultratard]
 - b. bazálne analógy:**
 - **glargin** [Lantus] = na A21 výmena Asn za Gly; na B30 napojené Arg-Arg
 - **detemir** [Levemir] = B30 (Thr) je odštiepený; na B29 (Lys) naviazaný C14-fragment (mastná kyselina – myristová kyselina)
- 4. premixované inzulíny (kombinované) – bifázické** = obsahujú prandiálnu aj bazálnu zložku v rôznych pomeroch
 - a. klasické, humánne = regular + isophan** [Mixtard 30HM, Humulin M3]
 - b. bifázické analógy**
 - **bifázický aspart** [Novomix]
 - **bifázický lispro** [Humalog Mix]

Modulácia doby, počas ktorej inzulín v tele pôsobí

1. Pomalý účinok inzulínu:

- a) prídavok zinku = **Humulín L, U**
- b) prídavok proteínov, s ktorými inzulín asocioje a z ktorých sa v org. uvoľňuje pomaly = **Humulín N**
- c) rekombinantný inzulín s cielene modifikovanou sekvenciou = **Optisulin a Lantus**

2. Rýchlejší účinok inzulínu = rekombinantné inzulíny s vnesenými nabitými AK do reťazca B (napr. zámena Pro 28 za Asp) = **Inzulíny: Aspart, Novorapid, Lispro, Humulín R**

3. Kombinované inzulíny = zmes rýchlo a pomaly pôsobiacich inzulínov: **Actraphane, Humulin M**

Farmakokinetika

- inzulíny sa najčastejšie podávajú s.c., po vstrebanií do krvného obehu inzulín cirkuluje ako voľný hormón a je degradovaný v pečeni (deštrukcia distulfidických mostíkov a následná hydrolýza peptidického reťazca)
- i.v. možno podať iba rozpustné inzulíny, ktoré majú krátke účinok
- predlžovanie účinnosti inzulínu bolo dosiahnuté jeho precipitáciou so Zn – ľahšie rozpustné kryštály, ktoré sa pomaly resorbujú po s.c. podaní vo forme suspenzie
- asi 10% inzulínu sa vylučuje močom glomerulárnom filtriaciou

Liekové interakcie:

- treba zvýšiť dávku inzulínu u pacientov, ktorí užívajú liečivá, ktoré majú hyperglykemickú aktivitu – glukokortikoidy, kontraceptíva, estrogény, fenotiazíny
- treba znížiť dávky inzulínu u liečiv s hypoglykemickou aktivitou - najmä p.o. antidiabetiká, ACEI, BB
- diuretiká zvyšujú glukózovú a inzulínovú rezistenciu, preto by sa mali užívať s opatrnosťou

Terapeutické použitie inzulínu

- diabetes mellitus: 100 IU s.c.
- diabetická ketoacidóza a kóma 1 IU/kg i.v. + s.c.
- výkrmná kúra
- inzulínové šoky v psychiatrii

NÚ = hypoglykémia - kŕče, tremor, bezvedomie, irreverzibilné poškodenie mozgu až smrť; alergie

Perorálne antidiabetiká

1. Deriváty sulfonylmočoviny = sekretogóga = tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, glipizid, gliquidon, glimepirid

MÚ = stimulácia sekrécie inzulínu z beta-buniek (**pankreatický účinok** - inhibujú K^+ ATP-kanál = depolarizácia = \uparrow uvoľňovanie inzulínu), podpora vstrebávania glc z krvi do periférnych tkanív (pečeň, svaly, tukové tkivo) + zvýšenie citlivosti tkanív na inzulín (**extrapankreatický účinok** - \uparrow intracelulárnej koncentrácie Ca^{2+} v ďalších tkanivách - kostrový sval, myokard, hladký sval artérií), čo uľahčuje transport a \downarrow spotrebu inzulínu = \uparrow citlivosť tkanív na inzulín)

Účinky = hypoglykemický, inhibícia sekrécie glukagónu, zvýšenie senzibility cielových orgánov na inzulín (tukové tkivo a svaly), gliklazid – antiagregačný efekt

Farmakokinetika

- dobrá absorpcia po p.o. podaní
- vysoká väzba na plazmatický albumín - interakcie s antikoagulanciami
- metabolizované v pečeni na inaktívne metabolity
- vylučovanie močom, silnejší účinok u starších pacientov s renálnou insuficienciou
- prechádza placentárnou bariérou a do materského mlieka

NÚ = hypoglykémia, stimulácia apetítu, GIT, kožné reakcie, poruchy krvotvorby, liekové interakcie

KI = renálna insuficiencia (ľahká hypoglykémia); gravidita, dojčenie - riziko hypoglykémie plodu, resp. malformácie

LI = s antikoagulanciami, alkoholom – hypoglykémia

I.generácia = veľa NÚ, nepriaznivá farmakokinetika – používané málo – **tolbutamid, chlórpropamid**

II. generácia = zvýšená účinnosť – **glibenklamid, gliklazid, glipizid**

III. generácia = bezpečnejšie, menej častá hypoglykémia - **glimepirid**

- krátkodobo pôsobiace (polčas menej ako 5 hod) = **tolbutamid, glipizid, gliquidon**
- dlhodobo pôsobiace (polčas 8-12 hod) = **glibenklamid, glibornurid, gliklazid, glimepirid**

2. Biguanidy = liečivá 2. alebo až 3. voľby, vyššia toxicita, ale **liečivá 1. voľby u obéznych pacientov**

MÚ = inhibícia dýchacieho reťazca v mitochondriách, zvyšuje sa anaeróbny metabolizmus glc, menej vzniknutej energie

- k svojmu účinku potrebujú zachovanú aspoň čiastočnú sekréciu inzulínu, pretože **neovplyvňujú vlastnú pankreatickú sekréciu inzulínu → nevyvolávajú hypoglykémiu**
- zásah do metabolizmu glukózy:
 - (1) kľúčovým účinkom je zvýšenie väzby inzulínu na periférny tkanivový receptor → zvyšujú citlosť periférnych tkanív (obzvlášť pečeň a kostrové svalstvo) k inzulínu; zlepšenie periférneho vychytávania a utilizácie Glc v kostrovom svalstve
 - (2) inhibícia glukoneogenézy a glykogenolózy v pečeni; stimuluje syntézu glykogénu
 - (3) spomalenie vstrebávania Glc v tenkom čreve
- zásah do metabolizmu lipidov: znižujú koncentrácie celkového cholesterolu, LDL, VLDL aj TG
- zlepšujú reologické vlastnosti

Účinky

- zvýšené vychytávanie glc do svalov, inhibícia pečeňovej glukoneogenézy
- znižené vstrebávanie glc v tenkom čreve (anorektický účinok)
- zniženie LDL a VLDL

• metformín

Farmakokinetika = polčas 5-6 h, neviaže sa na proteíny plazmy, neprechádza placentou a ani do mlieka, nemetabolizovaný sa vylučuje v aktívnej forme (50-80%)

NÚ = poruchy GIT- nechutenstvo, nauzea, vracanie, hnačky, laktacidóza

KI = pri poruchách funkcie pečene a obličiek

3. Inhibitóry alfa-glukozidázy = akarbóza, miglitol, voglibóza = slúžia ako podporná terapia

MÚ: inhibujú α -glykozidázu v črevnom epitelii, ktorá štiepi disacharidy (ktoré vznikli štiepením polysacharidov vo vyšších častiach GIT) v strave na monosacharidy = spomalenie a tým \downarrow príjmu glukózy
Účinky = inhibíciou enzymu v GIT znižuje vstrebávanie cukrov

Použitie = u pacientov so zvýšenou postprandiálnou glykémiou (po jedle); ide o podpornú liečbu, ktorá umožňuje znižovať až eliminovať koncentračné „špičky“ hladiny glukózy v krvi. Tie sú problémom terapie inzulínom, ale aj perorálnymi antidiabetikami.

NÚ = časté - dyspepsia, meteorizmus, hnačka, gastropareáza

4. Meglitinidy = repaglinid, nateglinid, meglitinid = nesulfonamidové sekretagóga - v terapii sa výhodne dopĺňajú so sulfonylureovými antidiabetikami či biguanidmi

MÚ: stimulujú sekréciu inzulínu tým, že blokujú ATP-senzitívne draslíkové kanály na β -bunkách avšak väzbou na odlišný receptor ako sulfonylureové antidiabetiká

Použitie = krátke trvanie účinku, v kombinácii s derivátmami sulfonylurey alebo biguanidmi

KI = tehotenstvo - embryotoxicita

5. Glitazóny = tiazolidíndióny = rosiglitazón, pioglitazón = inzulínové senzibilizátory

MÚ = väzba na špecifické jadrové receptory PPAR γ – ako agonisty („peroxisome proliferator-activated receptors“) v tukovom tkanive, svaloch a pečeni; expresia génov zasahujúcich do aktivácie inzulínových receptorov = zvýšenie citlivosti periférnych tkanív na inzulín – zniženie inzulínovej rezistencie

Ďalšie pleiotropné účinky = zniženie TAG, VMK, LDL, glykémie, glukoneogenézy, zvýšenie HDL

Farmakokinetika = takmer 100% biologická dostupnosť, vysoká väzba na plazmatické bielkoviny, metabolizované v pečeni a vyuľcované močom aj stolicou

Použitie = samostatne alebo kombinácia s derivátmami sulfonylurey, resp. metformínom

NÚ = hepatotoxicita, zvýšenie hmotnosti a retencia tekutín (edémy), zvýšené riziko srdcového zlyhania, bolesti hlavy, únava, flatulencia, poruchy krvotvorby, zvýšenie osteoporotických zlomenín

KI = gravidita, kombinácia s inzulínom (zlyhanie srdca)

6. Inkretíny a ich vzťah k DM

- hormóny produkované črevnými bunkami ako odpoveď na prandiálny podnet; sú to polypeptidy
- klinický význam majú = **glukagon-like peptid (GLP1)** a **gastric inhibitory polypeptid (GIP)**

Účinky: zvýšená tvorba inzulínu, zvýšenie citlivosti k inzulínu, znižená apoptóza beta- buniek, znižená chut' do jedla, znižené vyprázdrovanie žaludka, znižená tvorba glukózy, neuroprotektíne a kardioprotektívne účinky

Možnosti zvýšeného účinku inkretínov

a) **inhibícia DPP4** (dipeptidylpeptidázy) = enzym degradujúci inkretíny

Inhibítory DPP-4 = gliptíny = sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin

MÚ = znížená degradácia GLP-1 a GIP

Účinky = zvýšenie a predĺženie účinku GLP-1 a GIP, zvýšenie citlivosti tkanív k inzulínu a pri hyperglykémii zvýšenie sekrécie inzulínu

NÚ = flu-like syndróm, bolest hlavy, zimnica, bolest kĺbov

b) **agonistický účinok na inkretínové receptory** = inkretínové mimetiká

Inkretíny = inkretínové mimetiká

MÚ = účinky na pankreatický receptor pre GLP-1, je rezistentný k DPP4

- **exenatid, lixisenatid**

Účinky = zníženie hladiny glc v krvi a zníženie hmotnosti

NÚ = nauzea, GIT dyskomfort, inj. aplik. cena

- **liraglutid** = pravý inkretínový analóg (97% sekvencie identická s GLP-1)

Klinické použitie = s.c. 1x denne pri DM, liečba obezity?

Výhody = možnosť kombinácie s inými PAD

NÚ = poruchy GIT, hypoglykémia

7. Inhibítory aldózoreduktáz = tolrestát

- aldózoreduktáza je enzym oxidoreduktáza, ktorá katalyzuje redukciu glukózy na sorbitol (prvý krok glukózového metabolizmu, ktorý končí vznikom fruktózy)
- jej aktivita sa zvyšuje pri zvýšenej koncentrácií Glc v krvi

8. Gliflozíny (inhibítory SGLT-2) = dapagliflozín, empagliflozín, kanagliflozín

SGLT-2 = sodíkovo-glukózový kotransportér 2

MÚ = inhibícia SGLT- 2 v proximálnom tubule, čo podporuje elimináciu glc z krvi do moču ; pôsobia nezávisle od sekrécie inzulínu

Indikácie = DM typ 2, zníženie TK, prevencia IM, mozgovej a KVS príhod

NÚ = riziko diabetickej ketoacidózy, zníženie hmotnosti, genitálne infekcie, zlyhanie funkcie obličiek, hepatotoxicita

KI = tehotenstvo

9. Diabetes mellitus a rastliny

- Taraxacum officinale = púpava lekárska
- Vaccinium myrtillus = čučoriedka
- Phaseolus vulgaris = fazuľa obyčajná
- Laurus nobilis = vavrín ušľachtilý
- Viscum album = imelo biele
- Urtica dioica = žihľava dvojdómá
- Stevia = zdroj prírodného cukru
- Diabetan = čajová zmes (fazuľa, čučoriedkové listy, šalvia, jarabina, púpava, truskavec)

Výživové doplnky ovplyvňujúce príznaky DM = na všetky je nutné upovedomiť lekára!!!

a) **znižujúce hladinu glukózy a lipidov** = **chróm Cr³⁺** (súčasť glukózového tolerančného faktora (GTF); viaže sa s inzulínom a ↑ jeho účinky, ↓ pocit akútneho hladu, avšak ↓ glc v krvi – hlad!) a **pivovalské kvassice, rozpustná vláknina, rastlinné drogy, L-karnitín, škorica, škoricový extrakt** (podpora vstupu glc do buniek, aktivácia inzulínovej kaskády, priažnivý vplyv na CH a TAG v krvi)

b) **znižujúce bolesť pri neuropatii** = **kyselina alfa-lipoová** (inhibítorka peroxidácie lipidov, znižuje rozvoj diabetických komplikácií), **vitamíny skupiny B, L-karnitín**

c) **zniženie progresie poškodenia tkanív** = antioxidanty = **kyselina alfa-lipoová, vitamíny E, C, A, selén, koenzym Q10**

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

1. Inzulíny – pozri farmakológiu
2. Perorálne antidiabetiká
 - a. Deriváty sulfonylurey (**sulfonylmočoviny**) = 1. klinicky používaný – karbutamid (už sa nepoužíva, toxické účinky na kostnú dreň)
 - I. generácia = tolbutamid, chlórpropamid, tolazamid, acetohexamid
 - II. generácia = glibenklamid (MANINIL), glipizid (GLUCOTROL), gliklazid (DIAPREL, GLICLADA), gliquidon, glibornurid
 - III. generácia = glimepirid (GLIMEPIRID, OLTAR; ten istý MÚ ako II. generácia, ale viaže sa na iné miesto draslíkového kanálu)
 - b. Biguanidy = metformín (METFOGAMMA, SIOFOR, GLUCOPHAGE, STADAMET), **buformín**
 - c. Inhibítory α -glukozidázy = akarbóza, miglitol, voglibóza
 - d. Glinidy = deriváty meglitinidu = **meglitinid**, nateglinid (STARLEX), **repaglinid** (NOVONORM)
 - e. Glitazóny = **rosiglitazón** (stiahnutý z trhu), **pioglitazón** (PIOGLITAZONE, ACTOS)
VŠÚ = tiazolidíndiony, nesulfonamidové
 - f. Agonisti inkretínových receptorov = exenatid (BYETTA), liraglutid (XULTOPHY, SAXENDA)
 - g. Inhibítory dipeptidyl-4 (DPP-4-) peptidázy = gliptíny = **sitagliptín** (JANUVIA), **vildagliptín** (AGNIS), **saxagliptín** (ONGLYZA), **linagliptín** (JENTADUETO)
 - h. Inhibítory aldózoreduktáz = tolrestát
 - i. Inhibítör SGLT2 = gliflozíny = **dapagliflozín** (EDISTRIDE), **empagliflozín** (JARDIANCE), **kanagliflozín** (INVOKANA)
 - j. Kombinované lieky = glibenklamid + metformín (GLIBOMET), metformín + pioglitazón (COMPETACT), metformín + vildagliptín (EUCREAS), metformín + sitagliptín (JANUMET), metformín + rosiglitazón (AVANDAMET)

Prírodné liečivá používané pri zápche (fructus, seminis tegumentum, succus siccus); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod pozri otázku č.18

1. *Sennae fructus acutifoliae* = plod senny ostrolistej

Cassia senna = kasia sennová/senna alexandrijská

2. *Sennae fructus angustifoliae* = plod senny úzkolistej

Cassia angustifolia = kasia úzkolistá/tinnevelská

Caesalpiniaceae

WEU: Krátkodobo pri občasnej zápche.

Obsahové látky

• antrachinónové deriváty:

- čerstvá droga: **antrónové glukozidy: reínantrónu, aloe-emodínántrónu** (aglykóny)

- sušená droga

- homodiantrónové glukozidy: **sennozid A,B**

- heterodiantrónové deriváty: **sennozid C,D**

- pomer diantróny:antróny = 9:1 – rozdiel oproti listom

• naftalénglukozidy = analyticky odlišné; interagujú s estrogénovým receptorom

C. senna = 6-hydroxymusízinglukozid

C. angustifolia = tinnevelínglukozid

• flavonoidy: kempferol, kvercetín, izoramnetín

Li: Zniženie plazmatickej hladiny chinidínumulfátu asi o 25%. Uvažuje sa o analogickom účinku ako pri Aloe: Pri dlhodobom užívaní drogy bola popísaná v kombinácii s kortikosteroidmi metabolická acidóza ako dôsledok straty telesných tekutín a zvýšeného vylučovania draslíka.

3. *Plantaginis ovatae seminis tegumentum* = osemenie skorocelu vajcovitého

Plantago ovata = skorocel vajcovitý

Plantaginaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche, na zmäkčenie stolice po chirurgických zákrokoch v oblasti konečníka alebo pri hemoroidoch; ako adjuvans pri liečbe hypercholesterolémie

Obsahové látky

• slizy: rozvetvené arabinoxylány so zastúpením kyseliny galakturónovej, kys. glukurónovej

Li: Zniženie absorpcie sacharidov, ktoré spôsobuje problémy s nastavením dávkowania inzulínu pacientom s diabetes mellitus 2.typu – nutnosť ukončenia užívania rastlinného prípravku. Riziko zniženia absorpcie liečiv podávaných asi do 1 hodiny po užití prípravku z drogy.

4. *Aloe barbadensis* = aloa barbadoská

Aloe barbadensis = aloa barbadoská

5. *Aloe capensis* = aloa kapská

Aloe ferox = aloa ozbrojená

Asphodelaceae

WEU: Krátkodobo pri občasnej zápche.

Obsahové látky

• antrachinónové deriváty: glukozidy antrónu a derivátov (**aloín A+aloín B** = zmes – barbaloín – len v *A. barbadensis*), v *A. capensis* **ramnozidy** aloínu A a B - aloe-emodín, chryzofanol

• glykozylchromóny: aloerezín B,C,D,F (*A. barbadensis*), A,B,I (*A. capensis*)

Li: Pri dlhodobom užívaní drogy bola popísaná v kombinácii s kortikosteroidmi metabolická acidóza ako dôsledok straty telesných tekutín a zvýšeného vylučovania draslíka.

22. Liečivá proti ochoreniam kostí

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Najčastejšie ochorenia, ktoré postihujú kosti:

- A. Osteoporóza** = redukcia kostnej hmoty s rozhodením mikroarchitektúry. Osteoporotické kosti sa ľahko lámu už po minimálnom poranení. Najčastejšou príčinou osteoporózy je postmenopauzálny deficit estrogénov a s vekom spriahnuté zhoršenie homeostázy kostí. Osteoporóza sa tiež môže objaviť sekundárne za podmienok ako reumatoïdná artritída a môže byť následkom rôznych faktorov, ako napr. nadmerné podávanie tyroxínu alebo glukokortikoidov.
- B. Osteopénia** = redukcia v minerálnom obsahu; úbytok kostnej hmoty
- C. Osteomalácia a rachítida** (detská forma osteomalácie) = dalšie ochorenia kostí, ktoré si vyžadujú terapiu, kde sa vyskytujú defekty v mineralizácii kostí v dôsledku deficitu vitamínu D (teda terapia je dodávanie vitamínu D); ↓ mineralizácia kostí, zmäknutie
- D. Pagetova choroba** = kde sa vyskytuje nabúranie procesov kostnej resorpcie a remodelácie

Osteoporóza je progredujúce systémové ochorenie skeletu charakterizované stupňom úbytku kostnej hmoty, poruchami mikroarchitektúry kostného tkaniva a ↑ náchylnosťou kostí k zlomeninám.

Prevalencia: cca 6-7%, najviac po 5. dekáde, nad 50r každá 2. žena a každý 8. muž aspoň 1 osteop. fraktúra

Symptómy:

- tichá epidémia (vývoj trvá niekoľko rokov)
- v počiatočných štadiách prebieha asymptomaticky
- bolesti, zlomeniny

Typy:

1. Primárna

a) postmenopauzálna

- výskyt po menopauze (najmä Ž)
- nedostatok estrogénov
- strata asi 1-2 % kostnej hmoty
- zlomeniny: predklaktie, stavce

b) senilná

- ženy a muži po 70r
- vekom podmienený pokles vápnika
- ↓ hladina estrogénov, androgénov
- zlomeniny: femur, stavce

2. Sekundárna osteoporóza = dôsledok inej základnej choroby alebo vonkajších vplyvov

Príčiny osteoporózy

- zmenený klinický stav
- vonkajšie a vnútorné vplyvy
- choroby
- endokrinné abnormality
- vek

Rizikové faktory zlomenín

- fragilita kostí a trauma
- vnútorné vplyvy
- vonkajšie vplyvy
- choroby

Dôsledky osteoporózy

- zlomeniny - krčok femuru, telo stavca, Collesova zlomenina, humerus, pavna
- bolestivé syndrómy
- deformácia chrbtice a postavy: hrudná kyfóza, bedrová lordóza, ↓ telesná výška, zhrbená postava, vysunuté bricho

Diagnosticke kritériá osteoporózy podľa WHO:

T skóre - počet SD nad alebo pod hodnotou BMD (SD = smerodajná odchýlka, BMD = bone mineral density)

Kategória	ženy po menopauze, muži nad 65 r
Norma	T-skóre ≥ -1
Osteopénia	T-skóre $-1 \text{ až } -2,5$
Osteoporóza	T-skóre $\leq -2,5$
Manifestná osteoporóza	T-skóre $\leq -2,5$ a aspoň 1 fraktúra

Osteoporóza - kvantifikácia - diagnostika:

- zistenie rizikových faktorov (predčasná menopauza, rodinná anamnéza)
- biochemická diagnostika (sedimentácia ery, KO, analýza moču...)
- fyzikálne vyšetrenie (strata výšky, hrudná hyperkyfóza)
- RTG kostí - menej citlivá (až pri strate 30% kostnej hmoty)
- denzitometrické vyšetrenie (celotelový kostný denzitometer) BMD

Vyšetrenie denzity kostného minerálu sa odporúča

- ženám v období postmenopauzy, nad 60 rokov veku, ženám pred menopauzou ak trpia poruchami menštruačného cyklu dlhšie ako rok
- pacientom s chronickým ochorením žalúdka, čiev, pečene alebo obličiek, intoleranciou mlieka, s DM liečeným inzulínom
- osobám dlhodobo liečeným kortikosteroidmi, hormónmi štitnej žľazy, antiepileptikami

Rizikové faktory zlomenín:

- | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|--|
| • ↓ BMD | • ↓ vápnika | • → ACCESS = Alcohol use,
Corticosteroid Use, Calcium Low,
Estrogen Low, Smoking, Sedentary
lifestyle |
| • fragilita kostí a trauma | • ↓ estrogénu | |
| • vnút. vplyvy/vonk. vplyvy | • sedavý život | |
| • choroby | • fajčenie | |
| • kortikosteroidy | • hypnotiká, sedatíva, alkohol | |

Ovplynviteľné:

- nedostatočný prívod kalcia do organizmu
- nedostatočná výživa (bielkoviny)
- malé al. žiadne fyzické zaťaženie
- sedavý spôsob života
- zlozvyky - fajčenie, káva, alkohol, drogy

Čiastočne ovplynviteľné

- ochorenia GIT - malabsorbcia, stavy po operáciach GIT
- hyperkalémia - idiopatická, sekundárna
- endokrinopatie - ovarektómia, menopauza, sek. amenorea, DM, Cushing, hyperparathyreóza, hypertyreóza
- iatrogénne príčiny - kortikoidy (viac ako 7,5mg/deň viac ako rok), antiepileptiká, netiazidové diuretiká, heparín
- geografické vplyvy - UV žiarenie, smog

Neovplynviteľné: genetika – belosi, ázijská rasa, gracílny vzраст (úzky, štíhly, krehký), pohlavie, vek

Štruktúra a zloženie kostí:

Hlavné minerálne látky v kostiach: sú **vápnik** a **fosforečnany**. Viac než 99% vápnika sa nachádza v kostiach, najmä v kryštáloch hydroxyapatitu, ale niektoré ako nekryštalické fosforečnany a uhličitanы.

Hlavné bunky v homeostáze kostí sú: **osteoblasty**, **osteoklasty** a **osteocyty**.

- **Osteoblasty** = sú kosti-tvoriace bunky odvodené od kmeňových buniek v kostnej dreni a periosteu - vyučujú dôležité komponenty extracelulárneho matrixu - **osteoid**, čiastočne kolagén. Taktiež majú úlohu pri aktivácii osteoklastov. **Osteoid** je organická matrix kosti a jeho hlavným komponentom je kolagén, ale aj iné zložky ako napr. proteoglykány, osteokalcín a mnohé fosfoproteíny, jeden z nich - **ostenektín** - viaže aj vápnik aj kolagén a teda prepája tieto dva hlavné konštituenty kostnej matrix. Kryštály fosforečnanu vápenatého vo forme **hydroxyapatitu** $[CA1_0(PO_4)_6(OH)_2]$ sú uložené v osteoide a pretvárajú ho na tvrdú kostnú matrix. Navyše kvôli svojej štruktúrnej funkcií, košť hrá hlavnú rolu v celkovej vápnikovej homeostáze.
- **Osteoklasty** = sú mnohojadrové kosti-resorbujuče bunky odvodené od kmeňových buniek makrofágov/monocytov.
- **Osteocyty** = sú odvodené od osteoblastov, ktoré počas tvorby novej kosti sa zabuduvávajú do kostného matrixu a diferencujú sa na osteocyty.

Tieto bunky tvoria **prepojenú bunkovú sieť**, ktorá spolu s nervovými vláknami v kostiach má tiež za úlohu odpovedať na mechanické zaťaženie, ktoré môžu bunky vnímať ako mechanické napätie a praskanie a odpovedať spúštaním remodelácie kosti. Pre vyváženie tohto účinku vyučujú **sklerostín**, ktorý redukuje tvorbu kostí.

Iné dôležité bunky sú monocyty/makrofágy, lymfocyty a bunky endotelu ciev; tieto vyučujú cytokíny a iné mediátory potrebné na remodelácu kostí.

Remodelácia kostí

Proces remodelácie zahrňa:

- aktivitu osteoblastov a osteoklastov
- účinky mnohých cytokínov
- obeh kostných minerálov - najmä vápnika a fosforečnanov
- účinky niekoľkých hormónov: parathormón (PTH), vitamíny D, estrogény, rastový hormón, steroidy, kalcitonín a mnohé cytokíny
- strava, liečivá a fyzikálne faktory (práca, námaha) taktiež ovplyvňujú remodeláciu

Strata kostí 0,5-1 % za rok - začína u skupiny 35-40 rokov oboch pohlaví.

Miera sa zrýchľuje 10-násobne počas menopauzy u žien alebo u kastrácie u mužova potom zvyčajne sa ustáli na 1-3% za rok. Strata počas menopauzy je v dôsledku zvýšenej aktivity osteoklastov (čo má hormonálny podklad); ďalšia strata u oboch pohlaví s narastajúcim vekom je v dôsledku zníženého počtu osteoblastov.

1. Účinky buniek a cytokínov

- Cyklus remodelácie začína so **zhromažďovaním buniek**, z ktorých vychádzajú prekurzory osteoklastov a následná diferenciácia na dozreté mnohojadrové osteoklasty.
- Osteoklasty prihľňu na oblast trabekulárnej kosti, vytvára sa rozrušená hranica v oblasti prihnutia.
- Pohybujú sa pozdĺž kosti, kopú jamky vyučovaním H^+ a proteolytických enzymov, hlavne katepsínu K.
- Tento proces **postupne uvoľňuje cytokíny**, ako napríklad rastový faktor podobný inzulínu (IGF-1) a faktor transformujúci kost (TGF- β), ktoré boli zapostené do osteoidu; tieto zhromažďujú a aktivujú nasledujúce tímy osteoblastov, ktoré boli stimulované, aby sa vyvinuli z prekurzorových buniek a čakajú na stimul.
- Osteoblasty sa dostávajú na dané miesto, syntetizujú a vyučujú organickú matrix kosti, osteoid a vyučujú **IGF-1** a **TGF- β** (ktoré sa vstavajú do oseoidu)
- Niektoré osteoblasty sa vstavajú do osteoidu a tvoria terminálne osteocyty; iné interagujú s aktivovanými prekurzormi osteoklastov - a sme na opač na začiatku cyklu.
- Cytokíny zahrnuté do remodelácie kostí okrem **IGF-1** a **TGF- β** zahrňajú členov TGF-B rodiny ako napr. kostné **morfogénne proteíny** (BMP), škála **interleukínov**, rôzne **hormóny** a **členovia rodiny faktoru nekrotizujúceho tumor TNF**. Člen tejto poslednej rodiny - **ligand pre receptor na prekurzoroch pre osteoklasty**. Receptor s názvom **RANK - aktivátor receptora pre jadrový faktor kappa B (NFkB)**, NFkB je principiálny faktor zahrnutý v diferenciácii osteolastov a ich aktiváciu - RANKL (RANK ligand).

2. Obeh minerálov v kostiach

a. Metabolizmus vápnika

- Denný obeh kostných minerálov počas remodelácie zahŕňa okolo **700mg vápnika**.
- Vápnik má mnoho úloh vo fyziologických funkciách. Je regulovaný interakciou medzi PTH a rôznymi formami vitamínu D; **kalcitonín** tiež hrá rolu.
- Vstrebávanie vápnika v čreve je prostredníctvom Ca^{2+} -viažuceho proteínu, ktorého syntéza je regulovaná **kalcitriolom** (aktívny metabolit vit. D3 - najúčinnejší).
- S rastúcou plazmatickou hladinou vápnika rastie aj hladina v moči a pri nízkej koncentráции vápnika v krvi môže byť jeho vyučovanie redukované **parathorónom a kalcitriolom**, obe zvyšujú reabsorbciu vápnika v renálnych tubuloch.

b. Metabolizmus fosforečnanov

- Fosforečnanov sú dôležité konštituenty kostí a sú tiež veľmi dôležité pre štruktúru a funkciu všetkých buniek v tele.
- Sú stavebnou jednotkou nukleových kyselín, poskytujú energiu vo forme ATP a kontrolujú (prostredníctvom fosforylácie) aktivitu mnohých enzymov. Majú tiež úlohu vnútrobunkových pufrov a pri vyučovaní H^+ v obličke.
- Vstrebávanie fosforečnanov je energiou vyžadujúci proces regulovaný **kalcitriolom**. Uloženie fosforečnanov v kostiach ako hydroxyapatit **záleží od plazmatickej koncentrácie PTH**, ktorý s kalcitriolom **mobilizuje Ca^{2+} aj fosforečnany** z matrix kosti - tu PTH inhibuje reabsorpciu a teda zvyšuje exkréciu.

3. Hormóny a vitamíny zahrnuté v metabolizme a remodelácií kostí

a. Parathormón

- Účinkuje na **PTH receptoroch** v rôznych tkanivách (kost, obličky, GIT) a udržiava plazmatickú hladinu vápnika.
- **Mobilizuje Ca²⁺ z kostí, zvyšuje jeho reabsorpciu v obličke a stimuluje syntézu kalcitriolu**, ktorý naopak zvyšuje absorpciu vápnika z čreva a pôsobí synergicky s PTH pri mobilizácii kostného vápnika.
- **PTH zvyšuje exkréciu fosforečnanov a jeho hlavnou úlohou je zvyšovať koncentráciu vápnika v plazme a znižovať koncentráciu fosfoečnanov.**
- Patologická nadsekrécia PTH (hyperparathormonizmus) inhibuje aktivitu osteoblastov. Ale ak sa podáva terapeuticky v malých množstvách, PTH a fragmenty PTH paradoxne stimulujú aktivitu osteoblastov a zvyšujú tvorbu kosti.
- Je syntetizovaný v príštiných telieskach a uložený vo vezikulách. Principiálnym faktorom kontrolujúcim vylučovanie je koncentrácia ionizovaného vápnika v plazme, nižka hladina stimuluje sekréciu, vysoká hladina ju znižuje tak, že sa vápnik naviaže na Ca²⁺-vnímajúci povrchový receptor spriahnutý s G-proteínom.

b. Vitamín D

- Vitamín D (kalciferol) sa skladá zo skupiny lipofilných prehormónov, ktoré sú konvertované v tele na množstvo biologicky aktívnych metabolítov, ktoré fungujú ako pravé hormóny cirkulujúce v krvi a regulujúce aktivity rôznych typov buniek.
- Ich hlavnou funkciou, medianovalou **jadrovými receptormi superrodiny steroidných receptorov**, je **udržiavanie** plazmatickej hladiny vápnika:
 - zvyšovaním absorpcie v čreve
 - mobilizovaním z kostí
 - znižovaním jeho renálnej exkrécie
- U ľudí sú 2 dôležité formy vitamínu D:
 1. **Ergokalciferol** zo stravy (D2), odvodený od ergosterolu v rastlinách
 2. **Cholekalciferol** (D3) tvorený v koži zo 7-dehydrocholesterolu účinkom ultrafialového žiarenia, 7-dehydrocholesterol sa z cholesterolu tvorí v **stene čreva**
- **Cholekalciferol** sa konvertuje na **kalciferol** (25-hydroxy-vitamín D3) v pečeni a ten sa konvertuje na sériu iných metabolítov, ktoré sa líšia účinkom v obličke, z ktorých je najúčinnejší **kalcitriol** (1,25-dihydroxy-vitamin D3).
- **Syntéza** kalcitriolu z kalcifediolu je regulovaná **parathormónom** a je tiež ovplyvnená koncentráciou fosforečnanov v plazme a koncentráciou kalcitriolu samotného cez mechanizmus negatívnej spätnej väzby. **Receptory pre kalcitriol** sú ubikvitné a kalcitriol je dôležitý vo funkcií mnohých buniek.
- Hlavné účinky **kalcitriolu** sú:
 - **stimulácia absorpcie vápnika a fosforečnanov v čreve**
 - **mobilizácia vápnika z kostí**
 - **zvyšuje resorpciu vápnika v obličke**
- Jeho účinok na kosti zahŕňa počatie dozrievania osteoklastov a nepriama stimulácia ich aktivity.
- Znižuje syntézu kolagénu osteoblastmi.
- Avšak účinok na kosti je komplexný a nie je viazaný na mobilizáciu vápnika, pretože v klinickej nedostatočnosti vitamínu D, v ktorej je narušená mineralizácia kosti, podanie vitamínu D obnovuje tvorbu kostí. Jedno vysvetlenie môže spočívať vo fakte, že kalcitriol stimuluje syntézu osteokalcínu, Ca²⁺-viažuceho proteínu v matrice kostí.

c. Estrogény

- Počas reproduktívneho života u žien, estrogény majú dôležitú úlohu pri udržiavaní integrity kostí účinkom na osteoklasty aj osteoblasty.
- Inhibujú cytokíny, ktoré zhlukujú osteoklasty a účinkujú proti resorpции kostí, Ca²⁺ mobilizujúcemu účinku PTH.
- Zvyšujú proliferáciu osteoblastov, zväčšujú produkciu TGF-β a kostné morfogénne proteíny a inhibujú apoptózu. Odstránenie estrogénov, čo sa deje v menopauze, môže viesť k osteoporóze.

d. Kalcitonín

- Kalcitonin je peptidový hormón vylučovaný špeciálnymi C-bunkami na folikuloch štítnej žlazy.
- Hlavnou úlohou kalcitonínu je účinok na kosti; **inhibuje resorpciu kostí** väzbou na špecifický receptor na osteoklastoch, čo inhibuje ich účinky.
- V obličkách **znižuje reabsorpciu vápnika aj fosforečnanov** v proximálnych tubuloch. Jeho celkový účinok je znižovať plazmatickú hladinu vápnika.
- Vylučovanie je ovplyvnené najmä plazmatickou hladinou vápnika.

e. Ostatné hormony

- Fyziologické koncentrácie **glukokortikoidov** sú potrebné pre diferenciáciu osteoblastov. Nadmerné farmakologické koncentrácie inhibujú tvorbu kostí inhíbiciou diferenciácie osteoblastov a ich aktivity a môže stimulovať účinky osteoklastov, čo vedie k osteoporóze, čo je znakom Cushingovho syndrómu a nežiaduceho účinku podávania glukokortikoidov.
- **Tyroxín** stimuluje účinok osteoklastov, redukuje hustotu kostí a liberáciu Ca^{2+} . Osteoporóza sa vyskytuje v spojení s hypertyreoidizmom a taktiež musí sa dávať pozor na predávkovanie pri terapii hypothyreoidizmu.

Farmakologická liečba osteoporózy:

- pri osteoporóze je: ↓ novotvorba a ↑ osteoresorpcia
- cieľom terapie je ↑ novotvorbu a ↓ osteoresorpciu !!!
- cieľom liečby je zníženie rizika osteoporotických fraktúr

A) inhibítory resorpcie:

- vápnik
- vitamín D
- HST: estrogény, gestagény, SERM
- kalcitonín
- bifosfonáty
- TGF-β (Transforming Growth Factor β)
- ipriflavón

B) stimulátory novotvorby:

- fluór - fluoridy
- parathormón
- teriparatid
- anaboliká
- tamoxifen
- fyzická aktivita

C) kombinovaný:

- stroncium ranelát
- denosumab

Inhibítory resorpcie (antiresorbčné látky)

1. Suplementácia vápnika

a. Vápnik

- ak je príjem v potrave nižší ako 800mg/deň: nedostatočný príjme v potrave, nedostatočná resorpcia v čreve, ↑ vylučovania Ca obličkami
- pri prevencii osteoporózy by mal byť denný príjem Ca v potrave 1g (napr. mak, parmezán, ementál, tvaroh, orechy, brokolica) podporený príjomom 1 g Ca vo forme solí
- Ca vo forme solí: CaCO_3 , CaCl_2 , CaHPO_4 , hydroxyapatitum asseum (obsahuje Ca, P, kolagén, hydroxapatit)

b. Kalcimimetické zlúčeniny = zvyšujú citlivosť receptoru citlivého na vápnik na prištítnych telieskach na koncentráciu vápnika v krvi s následným znížením sekrécie PTH a redukciami sérovej koncentrácie vápnika

- **agonisty**, ktoré zahŕňajú rôzne anorganické a organické katióny (napr. Sr^{2+}) a **cinkalceť**
- **alosterické aktivátory**, ktoré aktivujú receptor nepriamo

- 2. Suplementácia vitamínu D = najmä ergokalciferol, ale aj alfa kalciferol, kalcitriol**
- odporúča sa denná dávka 400-800 IU
 - pri nedostatku vitamínu D v potrave, pri nedostatočnom osvite, starších pacientoch
 - potrava – vajcia, ryby
- Farmakokinetika**
- všetky sa podávajú p.o., sú dobre vstrebávané, rozpustné v tukoch a pre ich vstrebávanie sú nevyhnutné žlčové kyseliny
 - viaže sa na špecifický globulín α v krvi; eliminuje sa hlavne stolicou
- NÚ = hyperkalcémia pri nadmernom prísune vitamínu D – preto sa musí monitorovať plazmatická hladina vápnika (ak pretrváva zvýšená hladina vápnika – obličkové kamene a renálne zlyhanie)**
- 3. Hormonálna substitučná terapia - odporúča sa:**
- ženám s predčasnou menopauzou po chemoterapii, radiačnej liečbe alebo predčasným vyhasnutím činnosti ovárií
 - ženám s BMD menej ako $-1 SD$ oproti priemeru mladých dospelých
 - lieky: Kliogest tbl, Pausogest tbl flm, System conti emp tdm
- a. estrogény (etinylestradiol, konjugované estrogény) = zlepšujú resorpciu Ca a jeho využitie kostným tkanivom, \downarrow resorpciu kostnej hmoty**
- MÚ = stimulácia hydroxylázy vitamína D3 v obličkách (zvýšenie produkcie aktívnej formy vit. D kalcitriolu)**
- NÚ = závažné – karcinóm maternice, \uparrow trombogenéza, cholelithiáza, rast hormonálne dependentných nádorov**
- b. gestagény = prídavok k estrogénovej terapii kvôli zníženiu rizika výskytu endometriálneho karcinómu**
- 4. Selektívne modulátory estrogénových receptorov – SERM**
- majú menej NÚ ako hormonálna substitučná terapia
 - indikujú sa na: liečbu a prevenciu osteoporózy u žien po menopauze
 - **tamoxifén** – nesteroidový antiestrogén (SERM 1. generácia)
 - **raloxifen** (Evista tbl. flm) –
- MÚ = agonistický účinok na kosti, ako antagonist na bunky prsnej žľazy (SERM 2. generácia), tlmi osteoklastickú resorpciu a spomaľuje apoptózu osteoklastov a osteocytov; dlhodobá terapia**
- Farmakokinetika**
- dobre sa vstrebáva, podlieha first pass efektu (glukuronizácia v pečeni)
 - široko distribuovaný do tkanív; premieňa sa na aktívny metabolit najmä v pečeni, pľúcach, kostiach, slezine a obličkách
 - vyuľčovaný prevažne stolicou
- NÚ = tromboembólia, návaly tepla, periférne edémy**
- 5. Kalcitonín**
- \downarrow hladinu Ca a fosfátov v krvi,
 - \downarrow resorpciu Ca z kostí – t.j. inhibuje prestop Ca^{2+} z kostí do krvi
 - zmierňuje bolesti kostí pri kostných metastázach a pri zlomeninách stavcov
 - používa sa syntetický alebo polosyntetický (**Iososi**, humánný, prasačí – nasálny sprej)
 - inhibuje tvorbu prostaglandínu – protizápalový účinok
 - nemá liekové interakcie a kontraindikácie, môže sa používať dlhodobo (?)
 - **stiahnutý kvôli riziku malignít !!!**
- 6. Bifosfonáty**
- MÚ = ukladajú sa do kostí vo forme pyrofosfátov, kostná alkalická fosfatáza nemôže bifosfonáty štiepiť, a tak bifosfonáty spomaľujú dekompenzáciu kostí osteoklastami – inhibícia enzýmu farnezyl-pyrofosfátsyntázy, silný inhibičný efekt na osteoresorpciu; inhibícia aktivity osteoklastov, obmedzenie vstupu osteoklastov do kostí a navodenie ich apoptózy (pôsobia v nich ako toxíny), inhibícia vstrebávania Ca z čreva**
- Jednotlivé generácie sa líšia podľa pomeru medzi žiaducim inhibičným účinkom na osteoklastickú resorbciu kostí a nežiaducim útlmom kostnej mineralizácie (inhibíciou rastu kryštálov hydroxyapatitu)

- a. **1. generácia** = **etidronát** (Pleostat), **klodronát** (Bonefos) = jednoduché zlúčeniny, ktoré sú veľmi podobné pyrofosfátu, sú inkorporované do ATP analógov, ktoré sa akumulujú v osteoklastoch a spôsobujú ich apoptózu
- b. **2. genácia** = **alendronát** (Fosamax), **pamidronát** (Aredia) = potentné bifosfonáty obsahujúce dusík; tieto zabraňujú resorpcii kostí i zakotvením proteínov na povrchu buniek membrány osteoklastov – prenýlaciou, toto je nevyhnutné pre ich prilnutie ku kostiam
- c. **3. generácia** (cyklické bifosfonáty) = **risendronát** (Actonel), **ibandronát**, **zolendronát** (podávajú sa raz za 3 mes./ raz za 1 rok) = MÚ ako 2. generácia

Farmakokinetika = podávajú sa i.v. (pri rakovine s osteolýzou) alebo p.o. (ráno, 30 min pred jedlom – na lačno, vo vzpriamenej polohe po dobu min. 30min), po podaní sú slabo absorbované a inkorporujú sa do kostí a dlho sa v nich kumulujú (mesiace až roky), nepodliehajú metabolizmu, vyučujú sa močom v nezmenenej forme

Indikácie = prevencia a liečba osteoporózy, Pagetova choroba, hyperkalcémia pri malígnych ochoreniach

NÚ = podráždenie GIT, vznik vredov, ezofagitída

Stimulátory novotvorby

7. **Teriparatid** = rekombinantný ľudský parathormón

- jediná anabolická medikácia osteopózy
- stimuluje osteoblasty - dlhodobá terapia (2 roky)
- podávaný 1x denne subkutánne
- dobre tolerovaný, málo závažných NÚ

8. **Fluoridy (fluorid sodný, fluorofosforečnan sodný)**

MÚ = stimulujú osteoblasty k syntéze novej kostnej matrix, súčasne spomaľujú mineralizáciu matrix, ↓ resorbcia kosti a dochádza k zosilneniu trámcovitej kostnej hmoty - kvalita fluoridmi indukovej novovytvorenej kostnej hmoty je zhoršená, časté trieštenie kosti (pomer benefit – riziko nevýhodný, fluoridy sa nepoužívajú v rutinnej terapii osteoporózy) - pri ↑ dávkach – riziko osteomalácie, dezorganizácie kostnej architektúry

Indikácie = osteoporóza vyvolaná kortikoidmi, profylaxia a terapia postmenopauzálnnej osteoporózy

NÚ = GIT – dráždia žalúdočnú sliznicu, bolesti členkov (mikrofraktúry)

Toxicke dávky = útlm bunkového dýchania, akútne toxicita KVS, CNS príznaky, zlyhanie respiračných funkcií

9. **Monoklonálne protilátky**

- **denosumab** (Prolia inj.) = humánna rekombinantná monoklonálna IgG2 protilátka proti RANK receptorov; blokuje ligand pre receptor aktivujúci nukleárny faktor KappaB (RANK ligand); spúšťa dozrievanie osteoklastov parenterálne 1x/6 mes.

Duálny účinok

10. **Stroncium ranelát**

- tlmi diferenciáciu a aktiváciu osteoklastov, ↓ osteoresorpciu, ↑ syntézu kostného matrix – stimulácia osteoformácie
- presný mechanizmus účinku nie je známy (pozri kalcimimetiká)
- liek druhej voľby (pri intollerancii bifosfonátov) avšak kvôli pozitívnomu pomeru risk-benefit by sa mal podľa niektorých autorov používať ako liek prvej voľby

Farmakokinetika = je absorbovaný v čreve, inkorporovaný do kostí a vyučovaný obličkami; atómy stroncia sa adsorbujú na kryštály hydroxyapatitu, nakoniec substitujú atómy Ca v kostných mineráloch a v kosti zotrvávajú niekoľko rokov

Indikácie = postmenopauzálna osteoporóza – ↓ riziko vertebrálnych fraktúr

Metabolizmus = vyučovaný v nezmenenej forme obličkami, v organizme sa nekumuluje

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

1. **Suplementácia vápnika** = vo forme solí - **CaCO₃** (CALCII CARBONAS), **CaCl₂** (CALCIUM CHLORATUM), **CaHPO₄** (CALCICHEW-D3, CALTRATE PLUS, KOMBI-KALZ), **hydroxyapatitum asseum** (OSTEOGENON; obsahuje Ca, P, kolagén, hydroxapatit); **cinakalcet** (CINACALCET, MICALCET)
2. **Suplementácia vitamínu D** = **ergokalciferol** – vitamín D2 (CALCIFEROL BIOTIKA FORTE), **alfakalcidol** (ALFAKALCIDOL, ALFAMED), **cholekalciferol** – vitamín D3 (CALCICHEW-D3)
3. **Hormonálna substitučná terapia**
 - a. **estrogény** = etinylestradiol, konjugované estrogény
 - b. **gestagény**
4. **Selektívne modulátory estrogénových receptorov – SERM** = **raloxifén** (RALOXIFENE, EVISTA, OPTRUMA)
5. **Kalcitonín** (už nereg.)
6. **Bifosfonáty**

VŠÚ = analógy pyrofosfátu - základná štruktúra bifosfonátov (P-C-P) je analogická štruktúre kyseliny pyrofosforečnej (P-O-P)

 1. generácia: uhlívodíky s krátkym reťazcom = **etidronát**, **klodronát**
 2. generácia: zlúčeniny s dlhým reťazcom = **alendronát** (ADROVANCE), **pamidronát** (PAMIFOS)
 3. generácia: cylické bifosfonáty = **risedronát** (RISENDROS), **zolendronát** (ZOLEDRONIC ACID, ZOMETA)
 4. generácia: obsahujú amino skupinu = **ibandronát** (IBANDRONIC ACID, OSSICA, BONDRONAT)
7. **Teriparatid** (FORSTEO, TERRIOSA)
8. **Fluoridy** = **fluorid sodný**, **fluorofosforečnan sodný**
9. **Stroncium ranelát** (OSSEOR, PROTELOS)
10. **Monoklonálne protilátky** = **denosumab** (PROLIA, XGEVA), **burosúmab** (CRYSVITA)

Prirodné liečivá používané pri benígnej hyperplázii prostaty; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Mechanizmy účinku a aktívne rastlinné metabolity

1. **pentagaloylglukóza, oenotheín B, nasýtené a nenasýtené alifatické kyseliny** = slabá inhibícia 5α -reduktázy
2. **oenotheín B** = slabá inhibícia aromatázy
3. **pentagaloylglukóza, kyselina atrarová, N-n-butylbenzénsulfónamid** = blokáda androgénových receptorov
4. **flavonoidy** = spazmolytické účinky:
 - blokáda muskarínových receptorov
 - blokáda vtoku Ca^{2+} inhibíciu L-typu vápnikových kanálov
 - aktivácia napäťovo závislých draslíkových kanálov
5. **β -sitosterol** a jeho deriváty = *in vitro* inhibícia 5α -reduktázy, *in vivo* takmer žiadna zmena

1. Cucurbitae semen = semeno tekvice

Cucurbita pepo kultivar *citrullina* var. *Styriaca* = tekvica obyčajná pravá [najmä rakúske variety]
Cucurbitaceae

TU: na zmiernenie príznakov BHP; na zmiernenie príznakov podráždeného močového mechúra

Obsahové látky

- **olej:** 80% **nenasýtené alifatické kyseliny** (*cis*-linolová, olejová), **nasýtené alifatické kyseliny** (palmitová, stearová)
- proteíny: vysoký obsah arginínu, leucínu, kys. asparágovej
- steroly: zriedkavé 7Δ -deriváty
- sacharidy: sacharózy, stachyóza
- fenolové glykozidy: kukurbitozidy F-M
- gama-tokoferol
- lignány

2. Epilobii herba = vŕbovky

Epilobium parviflorum = vŕbovka malokvetá
Epilobium angustifolium = vŕbovka úzkolistá
Oenotheraceae

TU: na zmiernenie príznakov BHP

Obsahové látky

- **triesloviny:** elagotanínový typ, najmä **oenotheín B**, E. Parviflorum aj **1,2,3,4,6-pentagaloylglukóza**
- **flavonoidy:** myricetín-3-ramnozid, myricetín-3-glukozid, glykozidy kvercetínu, kempferolu
- fenolické kyseliny: kys. kávová, chlorogénová

3. Pruni africanae cortex = kôra slivky africkej

Prunus africana = slivka africká
Rosaceae

TU: na zmiernenie príznakov BHP

Obsahové látky

- **kyselina atrarová** (málo rozšírená molekula v rastlinnom svete)
- **N-n-butylbenzénsulfónamid** (podobná štruktúra s tamsulozínom; málo rozšírená molekula v rastlinnom svete)
- **alifatické kyseliny:** palmitová, linolová, olejová, stearová
- **steroly:** **beta-sitosterol, kampesterol, sitosterón**
- triterpény: kyselina oleánolová, ursolová a ich deriváty
- alifatické alkoholy: n-dokozanol, n-tetrakozanol (+ ferulové estery)

4. *Sabalis serrulatae fructus* = plod serenoj plazivej

Serenoa repens = serenoa plazivá [syn. *Sabal serrulata*]

Arecaceae

WEU: pri symptomatickej liečbe BHP

TU: na zmiernenie príznakov BHP

Obsahové látky

- **nasýtené alifatické kyseliny:** laurová, myristová, palmitová, ich triglyceridy
- **steroly:** beta-sitosterol, kapesterol, stigmasterol
- **flavonoidy:** apigenín-7-neohesperidozid, rutín

LI: ojedinele zvyšuje krvácanie pri súbežnom užívaní s warfarínom

5. *Urticae radix* = koreň pŕhľavy

Urtica dioica = pŕhľava dvojdómá

Urtica urens = pŕhľava malá

Uticaceae

TU: na zmiernenie príznakov BHP

Obsahové látky

- **steroly:** deriváty beta-sitosterolu
- **polysacharidy:** glukány, ramnogalakturónany, arabinogalaktán
- lektíny, lignány
- **nenasýtené alifatické kyseliny**
- kremičitany
- stopy kumarínov, monoterpénov, triterpénov

23. Antiaastmatiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Hlavné funkcie dýchacieho systému

- výmena plynov = O₂ zo vzduchu za CO₂ z krvi
- umožňuje reč (hlasivky v spolupráci s dýchacími svalmi a jazykom)
- kašeľ a kýchanie
- **alveoly** – miesto výmeny dýchacích plynov

Regulácia dýchania

Dychové centrum v predĺženej mieche

- posielá rytmické impulzy k priečne pruhovaným dýchacím svalom
- stimulom je zvýšené množstvo CO₂ alebo pokles hladiny O₂ v krvi
- dýchanie prebieha aj bez nášho vedomia, je ho však možné čiastočne vedome regulovať

Dráhy v regulácii dýchania:

Chemoreceptory v aorte a karotídach / chemoreceptory v predĺženej mieche / receptory napäťia v svaloch / mozgová kôra (vedomá kontrola) → dýchacie centrum v predĺženej mieche:

(z centra nadol): **nervus phrenicus** → bránica a **nervi intercostales** → medzirebrové svaly

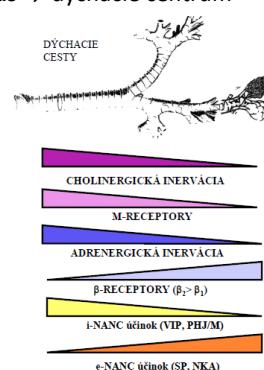
(zdola do centra dýchania – ako spätná odpoved): receptory napäťia → **nervus vagus** → dýchacie centrum v predĺženej mieche

Regulácia činnosti svalstva, prekrvenia a činnosti žliaz v dýchacích cestách

1. Eferentné dráhy

a) Cholinergické parasympatikové nervy

- tátó inervácia v dýchacích cestách prevláda
- parasympatikové ganglia sa nachádzajú v stene bronchov a bronchiolov
- postgangliové vlákna inervujú hladké svaly a žľazy
- hlavným receptorom na nich sú M₃ (kontraktia hl. svalu, žľazová sekrecia)
- M₁ receptory v gangliach (uľahčujú neurotransmisiu)
- M₂ autoreceptory – inhibičné, znižujú uvoľnenie acetylcholínu



b) Sympatiková inervácia

- sympatikové nervy inervujú cievky a žľazy, nie však hladký sval dýchacích ciest
- na hladkom svalstve sa však nachádzajú beta adrenergické receptory (beta 2)
- beta₂ agonisty (adrenalin) relaxujú hladkého svalstva bronchov, znižujú uvoľnenie mediátorov z mastocytov, zvyšujú mukociliárny transport

c) Neadrenergické a necholinergické nervy (NANC)

- **inhibičné** – na ich zakončeniach sa uvoľňuje oxid dusnatý a vazoaktivný intestinálny peptid (VIP)
- **excitačné** – mediátorom tachykiníny, substancia P

2. Aferentné dráhy a senzory v dýchacích cestách

- receptory napäťia kontrolujú dýchanie cez dychové centrum
- fyzikálne alebo chemické stimuly (chlad, cigaretový dym...), ako aj endogénne substancie (zápalové mediátory, hormóny, autakoidy) dráždia senzorické nervové vlákna a spôsobujú kašeľ, bronchokonstriku a sekréciu hlienu

Astma je heterogénne ochorenie zvyčajne charakterizované chronickým zápalom dýchacích ciest. V anamnéze sú respiračné symptómy ako písanie, dušnosť, tlak na hrudi a kašeľ, ktorých výskyt a intenzita môžu kolísat, spolu s variabilným sťažením výdychu. Postihuje 1-18% populácie (v rôznych krajinách, u nás je liečených asi 3-5%). Záchvaty môžu byť vyvolané expozičiou na alergén alebo dráždivú látku, telesnou námahou, zmenou počasia alebo infekciami DC. Symptómy a obmedzenie dýchania môžu odísť spontánne alebo po liekoch a môžu byť neprítomné aj niekoľko týždňov, či mesiacov. Pacienti môžu mať epizodické obdobia zhoršenia stavu, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Astma je zvyčajne spojená s hyperreaktivitou dýchacích ciest na stimuly a chronickým zápalom dýchacích ciest. Tieto zmeny zvyčajne pretrvávajú ak kedé sú symptómy neprítomné, ale môžu sa normalizovať liečbou.

Stupeň kontroly astmy

- **bezpríznakové obdobie** – bez obmedzení, pacient schopný náročnejších aktivít; stačí užívať kontrolóry astmy
- **astmatický záchvat** – náhly vzostup dušnosti, obmedzenie aktivity; pridávajú sa úľavové antiastmatiká
- **obdobie exacerbácie** – dlhotrvajúce vzplanutie ochorenia, dýchavičnosť, kašeľ; potreba zvýšenia dávok
- **status asthmaticus** – veľmi ťažká dýchavičnosť, výrazný zápal bronchov, známky respiračnej insuficiencie – cyanóza, slabo reaguje na bronchodilatanciu, nutná hospitalizácia, podávanie kyslíka

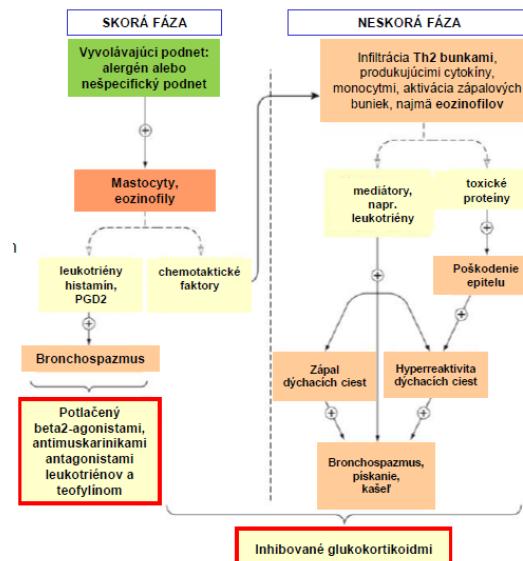
Bronchiálna astma = chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest

- chronický zápal dýchacích ciest
- bronchiálna hyperreaktivita a hypersekrécia
- reverzibilná obstrukcia dýchacích ciest
- stážené dýchanie, záchvaty
- status asthmaticus: život ohrozujúci stav

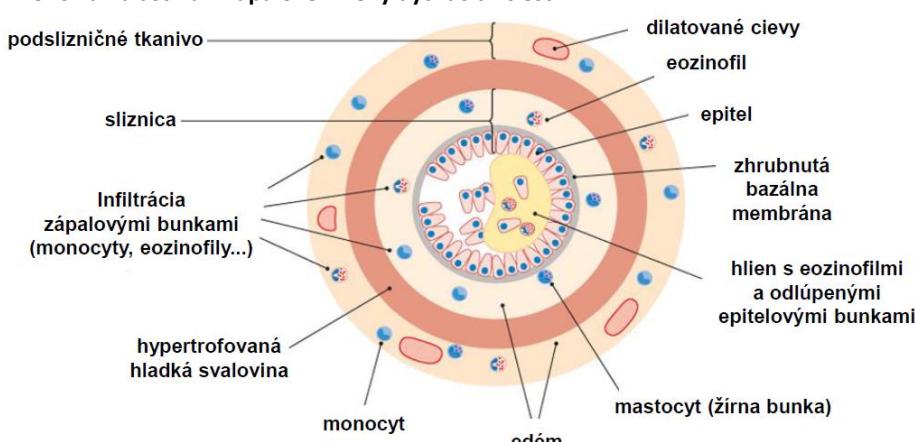
Charakteristická opakovanými záchvatmi, ktoré môžu byť vyvolané napr.: kontaktom s alergénom, dráždivým stimulom (napr. dym, SO_2), chladom, cvičením

Patogenéza

- faktory genetické i faktory prostredia, často je astma alergického pôvodu
- aktivácia T-lymfocytov, ktoré podporujú zápalovú a imunitnú reakciu
- infiltrácia sliznice eozinofilmi (produkujú leukotriény a poškodzujú sliznicu)
- produkcia IgE, ktoré sa viažu na mastocyty (produkujú histamín) a eozinofily
- alergická astma – alergén sa viaže na IgE na mastocytoch → degranulácia histamínu



Bronchiálna astma – zápalové zmeny dýchacích ciest



Rizikové faktory zo strany pacienta:

- genetická predispozícia
- atopia
- hyperreaktivita dýchacích ciest
- rod, rasa/etnikum
- pasívne aj aktívne fajčenie
- znečistenie vzduchu
- infekcie dýchacích ciest
- stravovanie a lieky
- obezita
- námaha a hyperventilácia
- extrémne emocionálne zaťaženie
- dráždivé látky (parfumy, farby)

Príznaky:

- hvízdanie pri dýchaní, výraznejšie pri výdychu
- kašeľ (zvyčajne neproduktívny)
- pocit tiesne, zvieravý pocit na hrudníku
- krátky dych, dýchavičnosť
- prodromálne príznaky predchádzajúce záchvat - svrbenie pod bradou, nepríjemný pocit medzi lopatkami, pocit strachu, úzkosti

Diagnostika:

- anamnéza (súčasná, minulá, rodinná)
- príznaky (sipot, kašeľ, dýchavica, predĺžené expírium)
- fyzikálny nález (auskultácia-výšetrenie fonendoskopom)
- funkčné výšetrenie plúc (meranie vrcholovej výdychovej rýchlosť - (PEF- peak expiratory flow), spirometria, záťažový test)
- kožné testy; biopsia
- výšetrenie špecifických IgE protílátok

Delenie astmy:

- alergická (roztoče, srsť, perie...)
- nealergická (vône, pachy, dym, chladný vzduch)
- vyvolaná farmakologicky (β -blokátori, aspirín)
- vyvolaná námahou
- vyvolaná emóciemi (stres)
- vyvolaná infekciami respiračného traktu (bronchítidy, sinusitídy ...)

Nefarmakologická liečba astmy:

- odstrániť "spúštače" a alergény z prostredia
- životospráva
- liečebná rehabilitácia (dychové cvičenia, inhalácie)
- klimatická liečba (pobyty v horách alebo pri mori)
- prispôsobenie profesie a miesta bydliska
- pozitívny prístup pacienta, compliance
- vzdelávací program (škola astmy)

Bronchiálna astma – farmakoterapia

- Bronchodilatácia – uvoľnenie spazmu dýchacích ciest
- Inhalačné glukokortikoidy – lokálna protizápalová terapia
- Imunoprofilaktiká – prevencia uvoľňovania zápalových mediátorov
- Anti-IgE liečba – monoklonálne protilátky

Farmakoterapia astmy: má 2 fázy: 1) kontrolná liečba, 2) liečba exacerbácie astmy

Kontrolná liečba = liečba na kontrolu astmy, na zníženie rizika exacerbácií („kontrolóry“)

- Krok 1: iba „uvolňovač“ v čase potreby, zvážiť nízku dávku ICS
- Krok 2: nízka dávka ICS alebo alternatívne u vybraných pacientov: LTRA, teofylín
- Krok 3: nízka dávka ICS/LABA alebo alternatívne u vybraných pacientov: stredná až vysoká dávka ICS, ICS+LTRA, ICS+teofylín
- Krok 4: stredná až vysoká dávka ICS/LABA + prídavná liečba u vybraných pacientov: LAMA, LTRA, teofylín
- Krok 5: krok 4 + prídavná liečba na zváženie: LAMA, Anti-IgE, anti-IL5, systémové kortikoidy
- + kroky 1 –5: „uvolňovač“ podľa potreby: SABA

Liečba exacerbácie astmy = záchranná liečba („uvolňovače“)

- Prvý krok = zvýšenie dávky ICS alebo ICS/LABA + zvýšiť frekvenciu dávkovania SABA
- Druhý krok = prídavná liečba SABA, O₂, OCS (orálny kortikosteroid) + ak pacient nereaguje: SAMA a/alebo zvážiť použitie MgSO₄ (i.v.)

Dôležité aspekty liečby astmy:

- technika inhalácie
- adherencia k liečbe (najmä v asymptomatickej fáze)
- liečba modifikovateľných rizík (vyhýbať sa fajčeniu/dymu, obezita, potravinové alergie, vyhýbať sa nesteroidným antiflogistikám, zvýšiť pohybovú aktivitu,...)

Bronchiálna astma – 1. liečivá potláčajúce symptómy - bronchodilatáciá = terapia záchvatu

- na rýchle potlačenie symptómov – úľava - odstránenie dušnosti
- často inhalačné podanie

1) Agonisty beta₂ adrenergických receptorov

MÚ = aktivácia β₂ R – ↑cAMP – PKA – fosforylácia MLCK (t.j. inaktivácia) – bronchodilatácia

a) krátkodobo pôsobiace β₂-agonisty („short-acting beta₂-agonists“ - SABA) = salbutamol, fenoterol, terbutalín (nereg.)

- relaxujú hladké svalstvo bronchov, inhibujú uvoľnenie mediátorov z mastocytov a uľahčujú transport hlienu
- **liekové formy:** inhalačná suspenzia v tlakovom obale, inhalačný prášok, roztok na rozprašovanie (nebulizáciu), sirup, tablety
- preferujú sa inhalačné liekové formy
- farmakokinetika inhalačných liekových foriem: absorbcia do dolných dýchacích ciest 10 % -20 % (zvyšok sa zachytáva v aplikátore, ústnej dutine alebo hrdle a následne sa prehlne), nástup účinku v priebehu 5 min, eliminačný polčas po i.v. podaní 4 –6 hodín
- **fenoterol** v súčasnosti vyrábaný iba v kombinácii so SAMA: fenoterol / ipratropiumbromid

b) dlhodobo pôsobiace β₂-agonisty („long-acting beta₂-agonists“ - LABA) = salmeterol, formoterol (+ niektoré ďalšie sa používajú iba pri indikácii ChOChP)

- bronchodilatáciá
- liekové formy: inhalačná suspenzia v tlakovom obale (SUS INH), inhalačný prášok (PLV INH), inhalačný prášok v tvrdej kapsule (PLV ICD), inhalačný roztok v tlakovom obale (SOL INH), roztok na rozprašovanie („nebulizáciu“, SOL NEB)
- preferujú sa inhalačné liekové formy
- farmakokinetika inhalačných foriem – nie je dobre preskúmaná, nakoľko plazmatické hladiny neodzrkadľujú lokálny účinok v dolných dýchacích cestách
- eliminačný polčas po i.v. podaní ~ 8 –12 –15 hodín
- LABA sú často v liekovej forme v kombinácii s ICS

NÚ (po vstrebáni do systémového obehu): tachykardia, dysrytmie, tras

2) Parasympatolytiká (antagonisty muskarínových receptorov) = okrem bronchodilatácie uľahčujú transport hlienu

MÚ = blokáda muskarínových receptorov – inhibícia parasympatikovej bronchokonstriktie

a) dlhodobo účinné muskarínové antagonisty = LAMA = tiotropiumbromid (+ iné LAMA sa používajú výlučne v indikácii ChOChP)

- bronchodilatans
- dĺžka účinky > 24 hod
- má afinitu k M₁ –M₅ cholinergným receptorom, lokálne v bronchoch prevažne k M₃-receptorom
- kvartérna amóniová soľ – len málo preniká do systémovej cirkulácie po inhalačnej aplikácii = relativne (broncho)-selektívny účinok

b) krátkodobo účinné muskarínové antagonisty = SAMA = ipratropiumbromid

- používa sa ako „uvolňovač“ – bronchodilatans, alternatíva k preferovanému salbutamolu (SABA)
- zlepšenie plúcnych funkcií sa dosahuje v priebehu ~ 15 minút, vrchol účinku za 1 hodinu a účinok pretrváva ~ 4 –6 hod

NÚ: mälo časté (slabá absorpcia), tachykardia, sucho v ústach

KI: glaukom, gravidita, hypertrofia prostaty

3) Metylxantíny = teofylín, aminofylín = majú úzku terapeutickú šírku

MÚ: nie je plne objasnený, o.i. inhibítory fosfodiesteráz (↑cAMP, inhibícia TNF, LT ...), antagonisty adenozínových receptorov (pozitívne inotropné a chronotropné účinky na srdce)

NÚ: CNS: nespavosť, nepokoj, bolesť hlavy; KVS: tachykardia, arytmia, palpitácie; obličky: zvýšená diureza, hypokalemia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyperurikémia,

LI: interakcie na úrovni CYP450; induktory znižujú účinok teofylínu – fenytoín, fenobarbital, rifampicín; inhibítory zvyšujú účinok a toxicitu teofylínu – erytromycín, klaritromycín, diltiazem, flukonazol

Bronchiálna astma – 2. terapia na dlhodobú kontrolu ochorenia = profylaxia záchvatu

1) Antagonisty leukotriénových receptorov = LTRA (leukotriene receptor antagonists) = montelukast,

zafirlukast a pranlukast nie sú registrované

- leukotriény (LTC4, LTD4 a LTE4) sú silné bronchokonstriktory a prozápalové mediátory
- uvoľňujú sa zo zápalových buniek v sliznici
- MÚ = antagonisty receptoru pre leukotriény CysLT1
- antagonisty leukotriénov sú menej účinné, než beta2 mimetiká
- podávajú sa dlhodobo, majú bronchodilatačné aj protizápalové účinky
- používajú sa napríklad pri astme po cvičení alebo chlade a aspiríne a u pacientov neodpovedajúcich na štandardnú terapiu

2) Inhalačné glukokortikoidy = ICS (inhaleted corticosteroids)

- jedny z najúčinnejších a najdôležitejších antiastmatík
- neúčinkujú okamžite, ale dlhodobo potláčajú zápal, opuch sliznice
- znížuje sa syntéza IgE
- znížuje sa syntéza prostaglandínov a leukotriénov (cez indukciu lipokortínu)
- znižená syntéza cytokínov a tým aj aktivita zápalových buniek
- zvyšuje sa počet beta2 receptorov – zlepšuje sa odpoveď na beta2 mimetiká
- používajú sa látky, ktoré sa málo z bronchov absorbuju (beklometazón) alebo sa po vstrebaní rýchlo metabolizujú (budesonid) – cieľom je ovplyvniť bronchy a nespôsobiť systémové nežiaduce účinky

MÚ: regulácia génovej expresie

- glukokortikoid preniká membránou
- viaže sa na receptory v cytoplazme
- komplex kortikoid-receptor sa translokuje do jadra, kde sa mení expresia génov dvomi spôsobmi:
 - **transaktivácia:** aktivuje sa transkripcia génov, napr. lipokortínu (annexín), inhibítora fosfolipázy A2
 - **transrepresia:** znížuje sa transkripcia génov, napr. génon závislých od pro-inflamačných transkripcných faktorov NF- κ B a AP1: COX-2, interleukínov, indukované NO syntázy
- účinok nastupuje s určitou latenciou (nutná syntéza nových mRNA a proteínov alebo ich degradácia)

Protizápalové a imunosupresívne účinky glukokortikoidov:

- ↓ syntéza COX-2
- ↓ syntéza indukované NO syntázy
- ↓ syntéza zápalových cytokínov vrátane TNF α
- ↓ syntéza chemotaktických faktorov
- ↑ syntéza lipokortínu, ktorý inhibuje fosfolipázu A2, tým sa ↓ dostupnosť substrátu pre syntézu prostaglandínov aj leukotriénov
- ↓ uvoľňovanie histamínu z bazofilov
- ↓ schopnosť migrácie, adhézie a fagocytózy neutrofilov a makrofágov, ↓ schopnosť brániť sa infekcii
- ↓ proliferácia T-lymfocytov, ↓ aktivácia B-lymfocytov
- ↓ tvorba protílátok v B-lymfocytoch
- ↓ činnosť fibroblastov pri hojení rán
- ↓ kapilárna permeabilita

Farmakologický profil

- ↑ lipofilita
- ↑ selektivita pre glukokortikoidné receptory a ↑ afinita k nim
- ↑ terapeutický index
- ↑ systémový klírens
- metabolizujú na inaktívne metabolity

Klinický profil

- významne zlepšujú funkciu plúc, dajú sa použiť vo všetkých štadiách astmy
- ↓ výskyt nočných symptomov
- ↓ výskyt exacerbácií v závislosti od dávky
- nepotláčajú os hypotalamus-hypofýza-nadobličky
- **inhalačné a intranasálne glukokortikoidy** (usporiadane od najmenej účinného): **triamcinolón, beklometazón, budezonid, flutikazon, flunizonid**

- **flutikazónpropionát** (starší, menej účinný) a **flutikazónfuroát** (novší, účinnejší) = sú dve rôzne liečivá a nie len esterové prodrug liečivá „flutikazónu“; líšia sa farmakodynamicky (afinitou k receptorom: vyššia u FF, terapeutickou účinnosťou vyššia u FF, dávkovaním FF 1xdenne/ FP 2xdenne ...) ako aj farmakokineticky (rozpuštnosť liečiva, distribúcia, biologický polčas FF ~15h/FP ~ 10h)

Liekové formy:

- inhalačná suspenzia v tlakovom obale (SUS INH)
- inhalačný prások (PLV INH)
- inhalačný prások v tvrdej kapsule (PLV ICD)
- inhalačný roztok v tlakovom obale (SOL INH)
- suspenzia pre rozprašovač („nebulizáciu“, SUS NEB)
- orálna aerodisperzia (AER ORA)

Indikácie: astma, alergická rinitída

Nežiaduce účinky inhalačnej terapie: kandidóza ústnej dutiny (možno predísť inhalačnými nástavcami a výplachom ústnej dutiny po aplikácii); nepríjemná chuť, problémy s hlasivkami (dysfónia), kašeľ po inhalácii, paradoxný bronchospazmus

ICS/LABA: inhalačné kortikosteroidy+dlhodobo-účinnébeta2-agonisty - príklady kombinácií v registrovaných liekoch s indikáciou bronchiálnej astmy: flutikazónpropionát/salmeterol; flutikazónpropionát/formoterol; beklometázón/formoterol; budezonid/formoterol; flutikazónfuroát/vilanterol

3) Orálne glukokortikoidy = OCS („Oral CorticoSteroids“)

- **dexametazón** (tbl), **metylprednizolón** (tbl), **prednizón** (tbl)
- + iné systémové kortikoidy **hydrokortizón** (inj.), **betametazónpropionát + betametazónfosfát** (inj.)

Systémové glukokortikoidy majú početné indikácie, v súvislosti s astmou: „asthma bronchiale v akútnej exacerbácii a udržiavacie dávkovanie tam, kde sa nevystačí s inhalačnou terapiou kortikosteroidmi a bronchodilatanciami“

Systémové nežiaduce účinky: potlačenie imunitných reakcií (zníženie rezistencie na bakteriálne, vírusové, mykotické parazitárne infekcie)

4) Imunoprofilaktiká

- **nedokromil sodný** (podobný **kromoglykát sodný** má oftalmologické indikácie)
 - inhibuje syntézu a uvoľnenie bronchokonstričných a prozápalových mediátorov z mastocytov (histamín, PGD2, LTC4, LTCB4 a 5-HETE),
 - znižuje chemotaxiu eozinofilov, najmä v sliznici bronchov (absorbcia je nízka)
 - na kontinuálnu liečbu miernych foriem bronchiálnej astmy
 - má preventívny účinok, znižuje potrebu inej terapie
 - nie je účinný pri prebiehajúcom záchvate, nutnosť inhalačného podania, 2-4x denne

NÚ: abdominálna bolesť, nauzea, zvracanie, kašeľ, bronchospazmus, bolesť hlavy

5) Biologická liečba

a) anti-IgE liečba = omalizumab

- humanizovaná monoklonálna protilátka proti IgE, pripravená rekombinantnou technológiou
- viaže sa na IgE a bráni jeho naviazaniu na receptor (napr. na mastocytoch a bazofiloch) a uvoľneniu zápalových mediátorov pri astme
- znižuje počet FceRI (vysokoafinitných receptorov pre IgE) na bazofilochoch
- podáva sa len pri ľahkej perzistujúcej alergickej astme sprostredkovanej IgE nekontrolovanej vysokými dávkami inhalačných kortikosteroidov a LABA
- podávanie 1x 2-4 týždne, podľa hladiny IgE
- účinná, ale veľmi drahá terapia (okolo 400 EUR za 1 s.c. injekciu, bývajú potrebné 1-4 inj. mesačne)
- kombinuje sa s klasickými antiastmatikami

NÚ: pyrexia, reakcia v mieste podania; bolesť hlavy, brucha; symptómy podobné chrípke; zriedkavo anafylaktická reakcia; laryngoedém; znížená odolnosť voči helmintom

b) anti-IL-5 liečba = mepolizumab, benralizumab, reslizumab

- eozinofily: 1-6 % počtu leukocytov, dôležité v alergických reakciách a pri obrane voči parazitom
- pri bronchiálnej astme v asi 40-60% prípadov je prítomná eozinofília, prítomnosť eozinofilov v spúte koreluje so závažnosťou ochorenia
- eozinofily majú IgE receptor, aktivácia vyvolá vylučovanie leukotriénov a iných mediátorov

- životný cyklus eozinofilu (produkcia v kostnej dreni, dosiahnutie zapáleného miesta, aktivácia a prežívanie/apoptóza) závisí o.i. od pôsobenia IL-5 na IL-5 receptor na eozinofiloch. IL-5 produkujú v bronchiálnej sliznici najmä Th2 bunky
- **mepolizumab**
 - humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1k) proti IL-5, ktorého účinky neutralizuje
 - znižuje počet eozinofilov v spúte a krvi tým, že znižuje produkciu a prežívanie eozinofilov závislé na IL-5
 - indikovaná len pri ťažkej refraktérnej eozinofilnej astme
 - redukuje zápal, počet exacerbácií a potrebu systémových glukokortikoidov
 - podáva sa s.c. raz za 4 týždne

NÚ: bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, infekcie dolných DC, močových ciest, bolesť brucha, chrbta, reakcie v mieste podania
- **reslizumab** = humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG4k) s vysokou afinitou proti IL-5, indikovaná pri ťažkej eozinofilnej astme neadekvátnie kontrolovanou štandardnou intenzívnu liečbou, podáva sa intravenózne

6) MgSO₄ = MagnesiumSulfuricum (sol inj)

Indikácie:

- pomocná liečba pri kŕčových stavoch a sklonoch k nim (tetanus, preeklampsia, eklampsia, tetánia, spazmofílnáneuropatia)
- hypomagneziémia: deti s primárhou kongenitálouhypomagneziémiou
- dospelí s malabsorpčným syndrómom pri pretrvávajúcich hnačkách, pri chronickom alkoholizme a pri dlhodobej parenterálnej výžive
- dlhodobá diuretická liečba
- tokolytická liečba

MÚ bronchiodilatačného účinku Mg²⁺ neboli plne objasnený, pravdepodobne súvisí so zvýšeným vychytávaním Ca²⁺ do sarkoplazmatického retikula alebo Ca²⁺ antagonizmom, resp. Mg²⁺ je kofaktorom mnohých enzymatických a bunkových procesov; podáva sa intravenózne

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

1. Bronchodilatácia

a. β_2 -sympatomimetiká = izoprenalín, orciprenalín, klenbuterol, prokaterol, terbutalín, fenoterol (BERODUAL), salbutamol (VENTOLIN), formoterol (FLUTIFORM, FOSTER, FORMANO), salmeterol (SEREVENT, AIRFLUSAL FORSPIRO), indakaterol (ONBREZ), vilanterol (RELVAR ELLIPTA), olodaterol (SPIOLO RESPIMAT)

VŠÚ

- náhrada izopropylu za terciárny butyl zvyšuje lipofilitu, metabolickú stálosť a vnútornu aktivitu (terbutalín, salbutamol)
- zvýšenie lipofilty a tým účinku sa dosiahne blokádou fenolových hydroxylov esterovou väzbou - prodrugs (terbutalín - bambuterol)
- aktivita je viazaná na R-izoméry; požívajú sa racemáty (S-izoméry nie sú toxicke)

b. Anticholinergiká = ipratrópiumbromid (ATROVENT N), tiotrópiumbromid (SPIRIVA, BRALTUS), aklidíniumbromid (BRETARIS GENUAIR), umeklidíniumbromid (ROLUFTA ELLIPTA), glykopyrónium bromid (ULUNAR BREEZHALER, SEEBRI BREEZHALER)

c. Metylantíny = teofylín (EUPHYLLIN, THEOPLUS), etofylín (OXANTIL), aminofilín (SYNTOPHYLLIN)

2. Antagonisty leukotriénových receptorov = montelukast (MONTELUKAST), zafirlukast, pranlukast

3. Glukokortikoidy = beklometazón (ECOBEC), budezonid (MIFLONIDE BREEZHALER), flutikazónfuroát (AVAMYS, DYMISTA, RELVAR ELLIPRA), mometazón (ASMANEX), ciklezonid (ALVESCO), triamcinolón (NASACORT)

4. Imunoprofilaktiká = hypohistaminiká = kromoglykát sodný (ALLERGOCROM - oftalmologikum), nedokromil sodný, ketotifén (DENEREL)

5. Biologická liečba = omalizumab (XOLAIR), mepolizumab (NUCALA), benralizumab (FASENRA), reslizumab (CINQAERO)

Prirodné liečivá používané pri podpornej liečbe prechladnutia (herba); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Pri liečbe prechladnutia je vhodné využiť **antiflogistické** účinky:

1. flavonoidov

- inhibícia uvoľňovania: histamínu
- supresia: proliferácie T-buniek, syntézy IL-2, sekrécie IgA, IgG, IgM, produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, tvorby NO (zniženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek)
- inhibícia: PLA₂, COX-1, LOX
- ovplyvnenie aktivity TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov

2. trieslovín

• monomérne antokyaníny:

- inhibícia COX-1, COX-2, prostaglandínsyntáz
- inhibícia expresie COX-2, NF-kappaB, IL-1beta, IL-6, IL-8

• oligomérne proantokanidíny:

- inhibícia IL-1beta, IL-6 IL-8, PLA₂, COX-1, COX-2, 5-LOX, 15-LOX, NF-kappaB
- inhibícia aktivácie NF-kappaB
- inhibícia sekrécie IgG, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8
- inhibícia tvorby NO

3. kumarínov = inhibícia aktivácie NF-kappaB, inhibícia 5-LOX, COX-1, inhibícia produkcie TNF-alfa, NO

4. derivátov kyseliny škoricovej

- kyselina kávová inhibuje aktiváciu NF-kappaB, znižuje produkciu NO a PGE2
- kyselina feulová inhibuje aktiváciu NF-kappaB
- kyselina chlorogénová znižuje produkciu IL-1β, IL-6, TNF-α
- kyselina rozmarínová inhibuje aktiváciu NF-κB, znižuje produkciu NO, a PGE2, inhibuje aktiváciu COX-2

5. fenyletanoidov

- verbaskozid = inhibuje expresiu ICAM-1, inhibuje produkciu IL-8, IL-2, IFN-γ, iNOS a NO a inhibuje PLA₂ a LOX-5
- salidrozid = inhibuje nadprodukciu IL-1β, IL-6, PGE2, TXB2 a TNF-α
- plantamajozid = potláča aktiváciu NF-kappaB a tvorbu IL-1β, IL-6 a TNF-α a zvyšuje hladinu IL-10
- tyrozol = inhibuje uvoľňovanie kys. arachidónovej, expresiu COX-2 a tvorbu PGE2 a LTB
- hydroxytyrozol = inhibuje aktiváciu NF-kappaB a expresiu iNOS a COX-2

6. zložiek silíc

- oxidované deriváty monoterpénov (borneol, 1,8-cineol, citronelál, fenchón, karvakrol, karvón, linalol, mentol, mentón, 4-terpineol, alfa-terpineol, tymol)
- fenylpropanoidy: škoricový aldehyd, eugenol, anetol
 - inhibícia expresie zápalových mediátorov: LTB4, PGE2, IL-1beta, TNF-alfa, TXB2
 - NF-kappaB
 - inhibícia COX-1

7. iridoidov = antiflogistický účinok nemajú samotné iridoidy (aukubín, genipozid, gencioopikrín, harpagid, harpagozid, katalpol, loganín), ale ich modifikované aglykóny (H-aukubín, H-genipozid, H-gencioopikrín, H-harpagid, H-katalpol, H-loganín); podmienkou aktivity je prítomnosť dvojitej väzby medzi C7 a C8;

- potlačenie vzniku TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6
- inhibícia vzniku PGE₂, LTB₄, IFN-gama
- H-aukubín: potlačenie expresie iNOS -> NO
- harpagozid, harpagid: potláčajú aktiváciu NF-kappaB

8. triterpénov

Aglykóny

- kuselina krategolová, ursolová, lupeol = inhibícia vzniku NF-kappaB a TNF-α, inhibícia COX-2
- kyselina ursolová = inhibícia PLA₂ a potlačenie expresie E-selektínu, IL-1beta, IL-6
- betulín = inhibuje aktiváciu NF-kappaB, inhibuje TNF-α, IL-1beta, IL-6 a aktivuje PPAR γ
- kyselina betulínová = inhibuje produkciu IL-1beta, NO, PGE2 a aktivuje PPAR γ

- sójasapogenoly = na rozdiel od saponínových analógov neznižujú tvorbu TNF-alfa a NO a neinhibujú iNOS; majú však estrogény účinok
- guggulsteróny = potláčajú expresiu iNOS, COX-2, TNF-alfa a IL-1beta a inhibujú NF-kappaB
- taraxasterol = inhibuje tvorbu PGE2, TNF-alfa, IL-1beta a IL-6
- stigmasterol = inhibuje PGE2 a IL-1beta

Saponíny = podmienka antiflogistického účinku je trisacharidový reťazec na C28 (α -hederín neaktívny)

- interakcia s glukokortikoidovým receptorom
- blokáda aktivácie NF-kappaB
- inhibícia iNOS, 5-LOX, COX-1, PLA, elastázy
- inhibícia tvorby COX-2, PGE2, NO
- zvýšenie lyzozomálnej aktivity monocytov
- hederakozidy C,E = zásah do kaskády bradykinínu

9. **tetreterpénov** = modulácia prooxidačných enzymov – iNOS, COX-2, 5-LOX + inaktivácia NF-kappaB (luteín, violaxantín, β -karotén)

10. alkamidov

- agonisty CB2-receptorov
- inhibícia tvorby NO, TNF-alfa, IL-2, IL-8, na COX-2 závislú tvorbu PGE2
- inhibícia aktivity COX-1

Občasná sprievodná bolest klíbov, ktorú spôsobujú mediátory zápalu môže byť potlačená **hore uvedeními antiflogisticky účinkujúcimi metabolitmi**.

Pri namáhavom kašli ako sprevádzajúcom príznaku prechladnutia je možné na **uľahčenie odkašliavania** využiť drogy s obsahom:

11. silíc

- gáfor = súčasné pôsobenie malých koncentrácií na TRPV1 a TRPA1 → antitusický účinok
- borneol, 1,8-cineol, eugenol, mentol, tymol = agonizmus TRPA1

12. saponínov

- extrakt Hederae folium /alfa-hederín, beta-hederín, nepriamo hederakozid C a B/
- extrakt Liquiritiae radix /glycyrrizín/
 - expektoračný účinok: nepriamy beta-2 mimetický účinok -> zvýšenie produkcie surfaktantu alveolárnymi bunkami typu II (surfaktant znížuje viskozitu hlienu, a tak uľahčuje jeho vykašliavanie)
 - bronchospazmolóza – nepriamy beta-2 mimetický účinok: zníženie hladiny intracelulárneho vápnika vo svalovine bronchov

13. diterpénov labdánového typu (kyselina grindélová,marrubiín)

- aktivácia T2R v dýchacích cestách -> bronchodilatácia
- deaktivácia receptora pre IP3
- blok. aktivovaných, napäťovo závislých vápnikových kanálov L-typu
- zníženie citlivosti hladkého svalstva dýchacích ciest voči vápniku

Aktivácia imunitného systému

14. alkamidmi

- aktivácia IS (polymorfonukleárne NEU, makrofágy, expesia a sekrécia cytokínov a chemokínov)
- len po predchádzajúcom pôsobení toxínov, napr. lipopolysacharidu

1. *Filipendulae ulmarie herba* = vňať túžobníka brestového

Filipendula ulmaria = túžobník brestový (syn. *Spirea ulmaria*)

Rosaceae

TU: na zmiernenie slabších bolestí kĺbov; na podpornú liečbu prechladnutia

Obsahové látky

- triesloviny: elagotaníny (rugozín D)
- **flavonoidy:** hyperozidy, kvercetín, kempferol
- fenolové glykozidy: monotropotín, spiraeín (v pečení sa mení na kys. salicylovú)
- **silica:** **salicylaldehyd, metylsalicylát**

KI: zvýšená citlivosť na salicyláty

Pozn.1: má komplexnejší mechanizmus účinku ako kvet, kvet má však vyšší obsah silice (preto vyšší obsah salicylaldehydu, ktorý sa v pečení mení na kyselinu salicylovú)

Pozn.2: výhoda oproti KASA – KASA je kontraindikovaná pre pacientov so žalúdočnými vredmi; kyselina salicylová vzniká inou cestou

2. *Grindeliae herba* = vňať grindélie

Grindelia squarrosa = grindélia rozložitá

Grindelia humilis = grindélia nízka

Grindelia camporum = grindélia kalifornská

Asteraceae

TU: na uľahčenie vykašliavania hlienov, **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- živica: zmes diterpénových kyslíň labdánového typu – **kyselina grindélová**, a polyínové deriváty (matricarianol)
- triesloviny: galotaníny, elagotaníny
- **triterpénové saponíny:** aglykóny: grindéliasapogenín D, bayogenín, kys. oleánolová
- **flavonoidy:** metoxyderiváty kepferolu, kvercetínu
- fenolické kyseliny: kys. chlorogénová, salicylová, p-hydroxybenzoová, pkumarová
- **silica:** borneol, alfa-pinén, pinokarveol, bornylacetát, limonén (monoterpény)

3. *Marrubii herba* = vňať jablčníka

Marrubium vulgare = jablčník obyčajný

Lamiaceae

TU: pri strate chuti do jedla, pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním, na uľahčenie vykašliavania hlienov, **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- diterpény: labdánové deriváty – **marrubiín**, premarrubiín, marrubenol, marrubiol, peregrinol
- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu, kvercetínu
- fenyletanoidy: verbaskozid, martynozid
- dusíkaté zlúčeniny: betonicín, cholín
- **silica:** monoterpény (p-cymol, fenchén kampfén, alfa-pinén, sabinén)

KI: Prekážky v žľčovode, zápaly žľčovodu, žľcové kamene, iné ochorenia žlčníka.

4. *Origanii dictamni herba* = vňať pamajoránu krétskeho

Origanum dictamnus = pamajorán krétsky

Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; pri slabších zápaloch kože; na ošetrenie modrín; na utlmenie kašla; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény: karvakrol, p-cymén, gama-terpineol, alfa-terpinén
- **flavonoidy:** apigenín, kepferol, kvercetín, naringenín
- **triterpény:** kys. oleánolová, ursolová, uvaol

5. *Polygoni avicularis herba* = vňať stavikrvu vtáčieho

Polygonum aviculare = stavikrv vtáčí

Polygonaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny, na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest, pri slabších zápaloch hltana, **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **flavonoidy:** avicularín, astragalín, juglanín, glukuronidy kvercetínu, kepferolu, izoramnetínu
- **kumaríny:** skopoletín, umbeliferón
- naftochinóny
- kyslé heteropolysacharidy: kys. galakturónová, ramnóza, arabinóza, xylóza, galaktóza

6. *Thymi herba* = vňať dúšky (tymián)

Thymus vulgaris = dúška tymiánová (tymián)

Thymus zygis = dúška španielska

Lamiaceae

TU: na uľahčenie vykašliavania hlienov, **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **silica:** 6 chemotypov, iba tymolový typ spíña liekopisné nároky: tymol, karvakrol, p-cymén, 1,8-cineol, borneol
- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu
- deriváty kyseliny škoricovej: kávová, rozmarínová
- polysacharidy

7. *Sideritis herba* = vňať ránhoja

Sideritis sp. (scardica, clandestina, raeseri) = ránhoj

Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah, na utlmenie kašla, **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény (pinén, karvakrol, alfa-terpineol), seskviterpény (germakrón, beta-karyofylén)
- **flavonoidy:** hypoaletin, apigenín, luteolín
- diterpény: siderol, sideroxol
- fenyletanoidy: **verbaskozid**, martynozid

24. Antitusiká, expektoranciá

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Hlavné funkcie dýchacieho systému

- výmena plynov = O_2 zo vzduchu za CO_2 z krvi
- umožňuje reč (hlasivky v spolupráci s dýchacími svalmi a jazykom)
- kašeľ a kýchanie
- **alveoly** – miesto výmeny dýchacích plynov

Regulácia dýchania

Dychové centrum v predĺženej mieche

- posielá rytmické impulzy k priečne pruhovaným dýchacím svalom
- stimulom je zvýšené množstvo CO_2 alebo pokles hladiny O_2 v krvi
- dýchanie prebieha aj bez nášho vedomia, je ho však možné čiastočne vedome regulovať

Dráhy v regulácii dýchania:

Chemoreceptory v aorte a karotídach / chemoreceptory v predĺženej mieche / receptory napäťia v svaloch / mozgová kôra (vedomá kontrola) → dýchacie centrum v predĺženej mieche:

(z centra nadol): **nervus phrenicus** → bránica a **nervi intercostales** → medzirebrové svaly

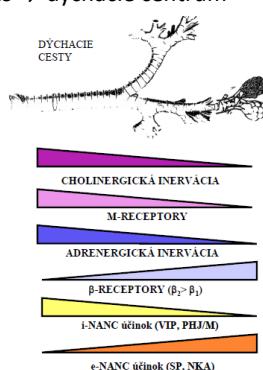
(zdola do centra dýchania – ako spätná odpoved): receptory napäťia → **nervus vagus** → dýchacie centrum v predĺženej mieche

Regulácia činnosti svalstva, prekrvenia a činnosti žliaz v dýchacích cestách

1. Eferentné dráhy

a) Cholinergické parasympatikové nervy

- tátó inervácia v dýchacích cestách prevláda
- parasympatikové ganglia sa nachádzajú v stene bronchov a bronchiolov
- postgangliové vlákna inervujú hladké svaly a žľazy
- hlavným receptorom na nich sú M3 (kontrakcia hl. svalu, žľazová sekrecia)
- M1 receptory v gangliach (uľahčujú neurotransmisiu)
- M2 autoreceptory – inhibičné, znižujú uvoľňovanie acetylcholínu



b) Sympatiková inervácia

- sympatikové nervy inervujú cievky a žľazy, nie však hladký sval dýchacích ciest
- na hladkom svalstve sa však nachádzajú beta adrenergické receptory (beta 2)
- beta2 agonisty (adrenalin) relaxujú hladkého svalstva bronchov, znižujú uvoľnenie mediátorov z mastocytov, zvyšujú mukociliárny transport

c) Neadrenergické a necholinergické nervy (NANC)

- **inhibičné** – na ich zakončeniach sa uvoľňuje oxid dusnatý a vazoaktívny intestinálny peptid (VIP)
- **excitačné** – mediátorom tachykiníny, substancia P

2. Aferentné dráhy a senzory v dýchacích cestách

- receptory napäťia kontrolujú dýchanie cez dychové centrum
- fyzikálne alebo chemické stimuly (chlad, cigaretový dym...), ako aj endogénne substancie (zápalové mediátor, hormóny, autakoidy) dráždia senzorické nervové vlákna a spôsobujú kašeľ, bronchokonstrikciu a sekréciu hlienu

Kašeľ, reflex kašľa

- obranný reflex, ktorý slúži k udržaniu priechodnosti dýchacích ciest
- cieľom kašľa je vylúčenie dráždiacej škodliviny alebo sekrétu z dýchacích ciest
- v sliznici dýchacích ciest sa nachádzajú receptory, ktoré po podráždení vedú podnet do CNS
- v centre pre kašeľ v predĺženej mieche a v kôre vznikajú impulzy, ktoré vyvolajú samotný kašeľ
- koordinovaná činnosť dýchacieho svalstva, ktoré zvýši tlak v plúcach, a glottis, ktorá sa otvára náhle a škodlivina sa vykašle

Najčastejšie príčiny kašľa

- fajčenie, enviromentálne faktory
- postnasálne stekanie
- astma, chronická bronchítida
- prechodná hyperaktivita po vírusovej infekcii
- vplyvy liekov

Menej časté príčiny – ale závažné

- kongestívne zlyhanie srdca
- rakovina
- TBC a iné chronické ochorenia
- cystická fibróza
- chronická inhalácia irritancií
- intersticiálne plúcne choroby (emfyzém, sarkoidáza)

Typy kašľa

- **vlhký, produktívny kašeľ** = sprevádzaný vylúčením hlienu alebo škodliviny
- **suchý, neproduktívny dráždivý kašeľ** = ak trvá dlho, je únavný – **akútnejší** – pri podráždení dýchacích ciest, akútna infekcia dýchacích ciest, do 21 dní
- **subakútnejší** = 3 týždne – pri a po infekciách dýchacích ciest,
- **chronický** = >3týždne, napríklad pri astme, gastroezofageálnom refluxe, rakovine plúc, chronickej obstrukčnej chorobe plúc...

Manažment akútneho kašľa → identifikovať vysoko rizikové skupiny

- akútnej kašeľ môže byť prvý ukazovateľom vážneho ochorenia (napr. rakovina plúc, TBC, cudzorodé častice, alergia, Intersticiálna choroba plúc
- chronický kašeľ vždy nastáva po akútном kašli

Otázka	Odpoveď	Možná diagnóza
farba spúta	slizovité (priehladné či biele) žlté, zelené, či hnedé	absencia infekcie infekcia, väčšinou vírusového pôvodu
	hemoptýza spôsobujúca hrdzavé sfarbenie	pneumónia
	hemoptýza spôsobujúca ružovkasté sfarbenie	ľavokomorové zlyhanie srdca
	hemoptýza spôsobujúca tmavočervené sfarb.	karcinóm plúc
charakter spúta	riedke a spenené	ľavokomorové zlyhanie srdca
	husté, s nažltou farbou	astma
	s nepríjemným zápachom	bronchoektázia, plúcny absces
atak kašľa	zhoršujúci sa ráno	postnasal drip, bronchoektázia, chronická bronchitída
	zhoršujúci sa večer	vírusová infekcia
	zhoršujúci sa v noci	laryngotracheobronchitída
trvanie kašľa	dlhší ako tri týždne	vyžaduje vyšetrenia kvôli možnej závažnejšej príčine
periodicita	dospelý s rekurentným kašľom, najmä fajčiar	chronická bronchitída
	dieťa s rekurentným kašľom, najmä s astmou, ekzémom a sennou nádchou v rod. anamnéze	astma (vyžaduje však plúcne vyšetrenia ako je spitometria)
vek	deti	infekcia horných dýchacích ciest
	deti s neproduktívnym kašľom, zhoršujúcim sa najmä v noci	astma
	vyšší vek	vyššia prevalencia bronchitídy, pneumónie, či karcinómu plúc
fajčenie	chronický, rekurentný kašeľ	chronická bronchitída, emfyzém

Nefarmakologická terapia

- Demulcentíva
 - pokrývajú sliznicu farynxu, prínášajú úľavu, ALE pravdepodobne placebo
 - med, vitamín C, tekutá glc, glycerol, čajoviny
 - bezpečné pre všetky skupiny (aj rizikové)
- Vyhýbať sa spúšťačom kašľa
- Hydratácia – najmä suchý kašeľ
- Obmedzenie fajčenia

Liečba kašľa = špecifická (napr. antibiotiká, antiastmatiká) alebo **symptomatická** (antitusiká)

Antitusiká - liečivá potláčajúce kašeľ

- produktívny kašeľ, ktorý je základným rysom broncho-pulmonálnej obrany, by sa mal rešpektovať
- nemalo by sa kombinovať antitusikum s expektoranciami alebo mukolytikami
- treba najprv pátrať po príčine kašľa, ktorý vyžaduje špecifickú liečbu
- ak sa ukazuje, že kašeľ neodpovedá na doporučované dávky antitusika, treba prehodnotiť klinickú situáciu
- ak je kašeľ neproduktívny (žiadne spútum), pokiaľ unavuje pacienta
- v prípade diagnostických a terapeutických intervencí v horných dýchacích cestách, aj pri bronchoskopii na útlm reakcie
- suchý, dráždivý, neproduktívny kašeľ
- veľmi častý pri vírusových infekciách
- nemá žiadny benefit! = preto ho možno tlmitiť

Indikácie: úporný suchý a dráždivý kašeľ, ak je kašeľ neúčelný a vyčerpávajúci, pri operačných zákrokoch

1) Antitusiká – centrálnie = účinkujú na „centrum kašľa“ v CNS v predĺženej mieche

- **kodeín** = pre deti od 12 rokov

MÚ: agonista opioidných receptorov; má aj analgetický účinok (vo vyšších dávkach, než pre antitusický); liečivo 2. voľby, skôr pri diagnostických úkonoch

Farmakokinetika

- po p.o. aplikácii sa dobre vstrebáva z GIT
- cez CYP2D6 sa metabolizuje na morfín (analgetický efekt)
- väčšina podanej látky sa vylúči obličkami do 6 hodín (buď ako nezmenený alebo ako glukuronid kodeínu a jeho metabolitov)
- prestupuje do materského mlieka – môže vyvoláť depresiu dýchania u dojčaťa

KI: pri spúte; nie počas 1. a 3. trimestra (malformácie respiračného traktu), počas laktácie (ultrarýchle metabolizérky CYP2D6 – zriedkavo smrť dieťaťa)

Li: jeho analgetický účinok môžu zvýšiť IMAO a tymoleptiká; znižuje ho naloxón, nalorfín; sám zvyšuje analgetický účinok analgetik - antipyretik

NÚ: riziko návyku a zneužívania (euforizujúci účinok), nauzea, vracanie, zápcha, mióza; ospalosť, obstatipácia, nauzea, nekombinovať s inými tlmivými látkami či alkoholom – riziko útlmu dýchania; starší pacienti môžu byť citlivejší na NÚ, najmä obstatipácia

- **etymorfín** = účinnejší ako kodeín = použitie vo vážnych stavoch = spontánny pneumothorax, tuberkulóza, akútne zápal dýchacích ciest
- **dextrometorfán** (derivát levorfanolu)
 - relatívne nenávykový, syntetický
 - bez analgetického, sedatívneho a DC tlmiaceho účinku v bežných dávkach
 - metabolizovaný CYP2D6 – pomalí metabolizéri – možnosť zvýšených hladín
 - inhibítory CYP2D6 môžu výrazne zvýšiť hladinu: kontraindikované
 - inhibuje slabo SERT – s IMAO, SSRI, a ďalšími serotoninergnými látkami riziko serotoninového syndrómu
 - lepší ako kodeín, menej vedľajších účinkov, s menším rizikom závislosti po krátkodobom užívaní, aj pre deti (>6 rokov) = sirupy a kvapky (obsahujú laktulózu - hnačka)
 - zneužitie pri mnohonásobnom prekročení dávky – disociatívny halucinogén (STOPEX)

pentoxyverín

- pôsobí na centrum kašľa, slabší ako kodeín
- mierny lokálne anestetický účinok na jazyku a v hrdle
- mierny bronchodilatačný účinok, spasmolytické a anticholinergické vlastnosti
- pre deti od dvoch rokov (dojčatá - veľmi zriedkavý výskyt záchvatových kŕčov a respiračného útlmu), v gravidite a laktácii kontraindikovaný

KI: respiračné zlyhanie alebo útlm CNS, ochorenia pečene, gravidita, laktácia, vek do 2 rokov, opatrne pri glaukom a benígnej hyperplázii prostaty (pre anticholinergné účinky)

Li: alkohol – potenciácia tlmivých účinkov; inhibitory CYP2D6 môžu zvýšovať účinok pentoxyverínu

NÚ: nauzea, vracanie, hnačka; únava, ospalosť; zriedkavo kŕče a útlm dýchania

- **folkodín** - vyšší antitusický efekt, nemá analgetický efekt, nižšie riziko závislosti, menej vedľajších účinkov, nemetabolizuje sa na morfín, vhodný aj pre deti = u nás nereg.
- **oxeladín citrát** = neznámy mechanizmus účinku, málo nežiaduch účinkov; deti nad 30 mesiacov, neodporúča sa v gravidite

2) Antitusiká – (prevažne) periférne = účinkujú predovšetkým v sliznici tracheobronchiálneho traktu, tlmia vznik podnetov pre kašeľ, nevzniká reflex kašeľa

- **butamirát**

- má lokálne anestetický účinok na nervové vlákna v sliznici dýchacích ciest
- v terapeutických dávkach nevyvoláva útlm, nie je návykové
- vhodný v pediatrie (od 3 rokov)
- nie v prvom trimestri tehotenstva

NÚ: nechutenstvo

- **dropropizín**

- silný, dobrá účinnosť, relatívne bezpečný
- môže vyvolávať ospalosť, bolesť hlavy, GIT ťažkosti
- neužívať so sedatívmi (má mierny antihistaminergný účinok - má afinitu aj k H1 receptorom)
- pre deti od 6 mesiacov, počas gravidity kontraindikovaný

Expektorancia

- liečivá uľahčujúce vykašliavanie = indikované, keď sa tvorí hustý hlien v dýchacích cestách, najmä pri infekciách dýchacích ciest, ale aj napr. pri cystickej fibróze
- hustý hlien môže tvoriť prekážku dýchaniu a spomaľovať liečbu infekcie
- nekombinovať s antitusikami! = lepšie cez deň expektoranciá, na noc antitusiká
- vo vyššej dávke môžu pôsobiť emeticky

Mukolytiká – znižujú viskozitu hlienu

Sekretomotoriká – zvyšujú sekréciu riedkeho hlienu, ktorý riedi hustý hlien; sekretomotoriká by sa nemali kombinovať s antitusikami (riziko hromadenia nevykašľaného hlienu); stimulujú tok respiračných sekrétov

Sekretolytiká = stimulujú činnosť buniek bronchiálnych žliaz

Mukolytiká – znižujú viskozitu hlienu

- **N-acetylcysteín**

MÚ: podáva sa perorálne, v hliene proteíny pospájané disulfidickými väzbami – vznikajú väčšie molekuly: vyššia viskozita hlienu; N-acetylcysteín poskytuje –SH skupiny, štiepi disulfidické väzby, zriedľuje hlien

Farmakokinetika

- po p.o. podaní sa vstrebáva rýchlo, takmer úplne
- v pečeni sa metabolizuje na aktívny cysteín, diacetylcysteín, cistín a ďalšie disulfidy
- podlieha vysokému first-pass efektu, biologická dostupnosť nízka
- vylučuje sa obličkami vo forme inaktívnych metabolítov

Indikácie: astma (nie však pri závažnej exacerbácii), akútne infekcie dýchacích ciest, chronické ochorenia DC, antidotum pri otravách paracetamolom; nevhodný pre deti do 1 roka - môže spôsobiť nauzeu až vomitus

NÚ: GIT problémky, bolesti hlavy, alergie, tinitus

- **erdosteín**

MÚ: účinkuje prostredníctvom aktívnych metabolítov, ktoré majú voľné SH skupiny, účinok nastupuje po niekoľkých dňoch, zriedľuje sa hlien, uľahčuje sa čistenie sekrétov a zvyšuje mukociliárny transport

- znižuje adhéziu G+ a G- baktérií na epitel DC
- zvyšuje IgA v DC pri CHOCCHP
- zvyšuje koncentráciu a účinok amoxicilínu a ampicilínu v bronchiálnom sekréte, synergia
- pri ochoreniach pečene zvýšenie hladiny, pri ochoreniach obličiek akumulácia metabolítov

KI: pri ochoreniach pečene, homocysteinúrii (erdosteín sa metabolizuje na homocysteín)

- **mesna** = podobná acetylcysteínu; tiež v onkológii (supresia cytostatickej urotoxicity po cyklofosfamide)

NÚ: bronchospazmus – preto je aj kontraindikovaná pri astme

- **ambroxol**
 - podáva sa perorálne pri akútnej a chronickej bronchopulmonálnej och. s väzkým hlienom
 - zasahuje do mechanizmov tvorby hlienu, tvorí sa redší hlien
 - zvyšuje tvorbu plúcneho surfaktantu a stimuluje činnosť riasiniek, zlepšuje mukociliárny transport
 - pôsobí aj sekretomotoricky (zvyšuje produkciu riedkeho hlienu)
 - ambroxol zvyšuje koncentrácie antibiotík (amoxicilín, cefuroxím, erytromycín) v bronchopulmonálnom sekréte - synergia
- **bromhexín**
 - podobné vlastnosti ako ambroxol
 - ambroxol je hlavným metabolitom bromhexinu
- **deoxygenovaná deoxyribonukleáza (dornáza alfa)**
 - rekombinantne pripravený enzym
 - štiepi DNA v extracelulárnom priestore (DNA pochádza z rozpadnutých bb., zvyšuje viskozitu hlienu)
 - podáva sa inhalačne pri cystickej fibróze
 - nežiaduce účinky zriedkavé

Sekretomotoriká = ↑ produkciu riedkeho hlienu, zriedkuje sa husté spútum a uľahčuje sa vykašliavanie; zvyšujú aktivitu riasinkového epitelu

- **ambroxol, bromhexín** – sekretomotorický aj mukolytický účinok, vyššia produkcia riedkeho hlienu
- **guajfenezín** = expektoračný aj antitusický účinok, centrálny myorelaxačný účinok, anxiolytický účinok
- **éterické oleje** = Oleum eucalypti, O. menthae piperitae, O. foeniculi, O. origani
- **saponíny** (rastlinného pôvodu – napr. Radix primulae) = znižujú povrchové napätie hlienu
- **emetín** = alkaloid, stimuluje sliznicu žalúdka, reflexne sa zvyšuje sekrécia bronchov, podobne pôsobí chlorid amónny
- **jodidy** = pôsobia priamo v bronchoch; jód sa využíva žliazkami bronchiálnej sliznice a stimuluje ich k zvýšeniu sekrécie hlienu
- **inhalačia pár** = IPL – naparovacia zmes – obsahuje NH₄Cl, KI, NaHCO₃, benzoan sodný

Nie je v otázke – ale nechávam to tu

Pľúcne surfaktanty

- nachádzajú sa na povrchu alveol
- znižujú povrchové napätie v alveolách
- uľahčujú nádych
- zabraňujú kolapsu plúc pri výdychu
- zloženie: fosfolipidy (do 90 %), proteíny; dipalmitoylfosfatidylcholín = hlavná zložka surfaktantu

Liečivá = **bravčový plúcny surfaktant, hovädzí plúcny surfaktant** = sterilné a apyrogénne

Použitie (intratracheálne podanie) = pri syndróme respiračnej tiesne u predčasne narodených detí, pneuomotorax

Terapeutické plyny

- **kyslík (O₂)**
 - normálna koncentrácia kyslíka vo vzduchu je 21 %
 - v niektorých situáciách nepostačuje na dostatočné zásobenie buniek kyslíkom:

Hypoxia = nedostatok kyslíka v tkaniach

 - **prepulmonárna** (nedostatočný prívod vzduchu do plúc) = laryngospazmus, bronchospazmus, vplyv látok tlmiacich dychové centrum (celkové anestetiká, opioidy...)
 - **pulmonárna** (nedostatočná extrakcia kyslíka plúcami) = plúcny edém, fibróza, emfyzém plúc
 - **postpulmonárna** (nedostatočná distribúcia, vysoká spotreba O₂, poruchy bunkového dýchania) = srdcové zlyhanie; tyreotoxikóza; horúčka; anémie; otrava oxidom uhoľnatým, kyanidmi

Hypoxia môže mať závažné následky (najčítlivejší je mozog, kardiovaskulárny systém)

Indikácie: liečba hypoxie bez ohľadu na pôvod, ako súčasť anestézie, pri intenzívnej starostlivosti, pri otrave oxidom uhoľnatým

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Antitusiká

1. Prírodné látky a ich deriváty = kodeín (KODEIN, PLEUMOLYSIN; výhoda: netlmí DC; metylácia fenolou OH znižuje afinitu k nociceptorom; slabé analgetikum, viac ako antitusikum; v zlož. prípravkoch v menšej dávke ako analgetikum, vo vyššej ako antitusikum), **dextrometorfán** (STOPEX, MUGOTUSSOL, DINAREX; centrálne antitusikum, účinok nastupuje rýchlo; netlmí dýchacie centrum, ale má vo vyšších dávkach sedatívne a disociatívne (halucinogénne) účinky - obľúbený u narkomanov; indikuje sa však vo forme hydrobromidu, preto má zniženú penetráciu do CNS, a preto musí byť na halucinogénne účinky požitá vyššia dávka), **folkodín**

Mechanizmus účinku: väzbou na opioidné receptory tlmia reflexný oblúk kašla - opioidné antitusiká sú najsilnejšie antitusiká. Glaucín je periférne antitusikum - blokuje Ca^{2+} kanály tým bráni kontrakciu hladkých svalov bronchov.

2. Syntetické antitusiká

- Deriváty fenyalkylamínov = klobutinol** (centrálne antitusikum, nevyvoláva návyk, ani útlm dýchania a ani obstipáciu), **levoxypropoxyfén, normetadón** (neregistrované)
- Estery kyseliny fenyloctovej =** centrálne antitusiká - viažu sa na centrum pre kašeľ v medulla oblongata = **butamirát** (STOPTUSSIN, SINECOD, TUSSIN; met. hydrolyzou na kyselinu 2-fenylbutánovú), **pentoxyverín** (STADATUSSIN), **oxeladín** (PAXELADINE)
- Deriváty rôznych štruktúr = piperazínpripándioly = dropropizín** (DITUSTAT), **benproperín**

Expektoranciá a mukolytiká

Podľa MÚ:

sekretolytiká = stekucujú tuhý hlien zvýšenou sekréciou;

mukolytiká = menia fyz.-chem. vlastnosti hlienu;

sekretomotoriká = urýchľuju transport redšieho hlienu.

Na liečbu kašla sa okrem expektorancií používajú:

antitusiká (kodeín, teofylín),

bronchodilatanciá (efedrín, teofylín),

lokálne anestetiká (benzokaín, prokaín),

antihistaminiká (dexbromfeniramín, dimetindén, cyproheptadín, prometazín, klemastín, tenalidín),

ATB, dezificienciá a antiseptiká.

1. Soli anorganických kyselín

- Inhalačné** = rehydratačný efekt - zvyšujú pútanie vody na sliznicu
- Perorálne** = minerálne vody - Vincentka, Cigelka, NaI, KI, KCl, NH_4Cl , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (súčasť SIRUPUS THYMI COMPOSITUS)

MÚ: zvýšená sekrécia reflexne vyvolaná podráždením žalúdočn. a duodenálneho traktu NaHCO_3 - uľahčuje vykašliavanie vytvorením filmu medzi sliznicou a bronchálnym hlienom

2. Prírodné látky

- Alkaloidy = cefaleín, emetín** (izolované z koreňa *Cephaelis ipecacuanha*), MÚ ako soli
- Saponíny = priverogenín A** (z koreňa prvosienky jarnej; SINUPRET), enoxolón, karbenoxolón (z koreňov *Glycyrrhiza glabra*; SPECIES PECTORALES PLANTA, HEDELIX, MUCOPLANT, PLEUMOLYSIN)

MÚ = reflexné dráždenie žalúdočnej sliznice, znižujú povrchové napätie, zvyšujú permeabilitu bunkových membrán

- Terpény = trans-anetol** (z anízovej silice), **p-cymén, karvakrol, tymol** (zo silice tymiánu a dúšky), **borneol, bornylacetát** (z eukalyptovej silice), **1,8-cineol** (SOLEDUM)

MÚ = pôsobia sekretolyticky a sekretomotoricky, povrchovo aktívne

- Proteolytické enzýmy = trypsin, chymotrypsin** (enzýmy pankreasu), **bromelaín** (enzým z ananásu), dornáza- α (PULMOZYME; rekombinantná ľudská deoxyribonukleáza I, 260 AK glikoproteín; selektívne štiepi extracelulárnu DNA hnisavého sekrétu a tým znižuje viskozitu spúta; inhalačne pri cystickej fibróze)

MÚ = podávajú sa inhalačne a ide o pravé mukolytiká – štiepia peptidické väzby bronchiálnych glikoproteínov a dna bronchiálneho sekrétu, čím deštruuju ich vláknitú štruktúru a tak znižujú viskozitu bronchiálneho sekrétu

3. Syntetické zlúčeniny

- a. Deriváty fenolu = **guajakol**, **guetol**, **guajfenezín** (GUAJACURAN, ROBITUSSIN EXPECTORANS, TRIFED EXPECTORANS,), kyselina guajakolsulfónová
- b. Merkaptosubstituované aminokyseliny = **acetylcysteín** (ACC, SOLMUCOL; met. na cysteín, vzniká z neho disulfid – 2x cyetín, alebo disulfid z cysteínu a acetylcyteínu), **karbocysteín**, **mesna** (MISTABRON – na mimoriadny dovoz), **erdosteín** (ERDOMED; mení sa na aktívny metabolit otvorením kruhu – voľné SH skupiny),
MÚ = čisté mukolytiká - uľahčujú odstránenie sekrétu kašľom. Reduktívne štiepia S-S mostíky v retiazcoch - viskózny sekrét depolymerizuje.
- c. Tenzioaktívne látky = **tyloxapol**
- d. Iné zlúčeniny = **bromhexín** (BROMHEXIN), **ambroxol** (AMBROBENE, AMBROXL, FLAVAMED, MUCOSOLVAN; met. na kyselinu 3,5-dibrómantranilovú)
VŠÚ = otvorené analógy vasicínu (z *Adhalota vasica*) – slúži ako predloha; antitusikum a brocnchodilatans

Prirodne liecivá používané pri podpornej liečbe prechladnutia (radix); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod pozri otázku č. 23

1. *Echinaceae angustifoliae radix* = koreň echinacey úzkolistej

Echinacea angustifolia = echinacea úzkolistá

Asteraceae

TU: na podpornú liečbu prechladnutia

Obsahové látky

- **fenylaetanoidy:** echinakozid, verbaskozid
- **deriváty kyseliny škoricovej:** cynarín
- **alkamidy:** izobutylamidy nerozvetvených nenasýtených kyselín, 2-metylbutylamidy
- **silica (polyény)**
- glykoproteíny
- polysacharidy
- pyrolizidínové alkaloidy = tussilagín (+ izoforma)

Upozornenie: neodporúča sa pri progresívnych systémových ochoreniach ako TBC, kolagenóza, SM, AIDS, iné ochorenia imunitného systému

2. *Echinaceae pallidae radix* = koreň echinacey bledej

Echinacea pallida = echinacea bledá

Asteraceae

TU: na podpornú liečbu prechladnutia

Obsahové látky - ako *Echinaceae angustifoliae radix*, okrem alkaloidov

Upozornenie: neodporúča sa pri progresívnych systémových ochoreniach ako TBC, kolagenóza, SM, AIDS, iné ochorenia imunitného systému

3. *Echinaceae purpureae radix* = koreň echinacey purpurovej

Echinacea purpurová = echinacea purpurová

Asteraceae

TU: na podpornú liečbu prechladnutia

Obsahové látky - ako *Echinaceae angustifoliae radix*, ale silica obsahuje terpény (β -karyofylén, karyofylénoxid), stopy polyínov

4. *Liquiritiae radix* = koreň sladkovky

Glycyrrhiza glabra = sladkovka hladkoplodá

Fabaceae

TU: na zmiernenie príznakov dyspepsie, vrátane záhy; na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **saponíny:** deiváty, β -amyrínu (kyselina glycyretová – metabolit glycyrizínu, glycyrizová, glycyrizín, kyselina glabrová, likviritová)
- chalkóny: izolikviritín, izolikviritigenín
- flavanóny: likviritín, likviritigenín
- izoflavány: glabridín, glabréns
- **kumaríny:** glabrokumarón A,B, glycyrín
- polysacharidy, steroly

Li: Droga a najmä a kyselina glycyretová znížujú účinnosť antihypertenzív svojím mineralokortikoidným účinkom (strata draslíka, retencia sodíka), ktorý je spôsobený inhibíciou 11β -hydroxysteroid-dehydrogenázy (premieňa kortisol na kortizón). Tento mechanizmus sa spolu podieľa aj na interakciách s kortikoidmi a laxatívmi. Glycyrizín a kyselina glycyretová indukujú CYP 3A4. Obidve zlúčeniny môžu inhibíciou kortizón- 5β -reduktázy spôsobiť pseudoaldosteronizmus a hypertenzívnu encefalopatiu.

5. *Pelargonii radix* = koreň muškátu

Pelargonium sidoides = muškát hviezdicovitý

Pelargonium reniforme = muškát obličkový

Geraniaceae

TU: na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **kumaríny:** skopoletín
 - *P. sidoides*: artelín, fraxetín, umckalín
 - *P. reniforme*: izofraxetín, fraxidín, fraxinol
- **triesloviny:** proantokyanidíny, katechín, galokatechol
- deriváty kyseliny galovej
- *P. reniforme*: stopy unikátneho diterpénu – **reniformín**

6. *Primulae radix* = koreň prvosienky

Primula veris = prvosienka jarná

Primula elatior = prvosienka vyššia

Primulaceae

TU: na uľahčenie vykašliavania hlienov, **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **triterpénové saponíny:** primulasponín; *P. veris* aj priverosaponín B, primacrosaponín
- fenolové glykozidy: primulaverín, primaverín
- disacharid: primaveróza (6-xylozylglukóza)

KI: gastrítida a žalúdočný vred

25. Sympatotropné liečivá

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Nervový systém

Nervová signalizácia

- kombinácia elektrickej signalizácie (akčný potenciál) – prenos na väčšie vzdialenosť a
- humorálnej (= látkovej) signalizácie (neurotransmitter, neuromediátor)

Centrálny nervový systém (CNS) = mozog a miecha (nadradené periférnemu nervovému systému)

Periférny nervový systém

- **somatické nervy** – inervujú kostrové svalstvo (**ovládateľné vôľou**)
- **vegetatívne nervy** (autonómne, viscerálne; inervujú vnútorné orgány (**neovládateľné vôľou**)
 - sympatikus**
 - parasympatikus**

Rozdiely medzi somatickým a vegetatívnym nervstvom

Somatické nervy

- v nervovej dráhe chýbajú ganglia
- axóny prechádzajú bez prerušenia ku kostrovému svalu
- axóny sú myelinizované a majú rýchle vedenie vzruchu
- synapsa neurónu so svalovou bunkou = **nervovosvalová platnička**
- neuromediátorom na synapse je **acetylcholín**

Vegetatívne nervy

- **dvojneurónová dráha** prerušená cholínergou synapsou v **gangliach**
- 1. neurón = pregangliový – telo neurónov v CNS
- 2. neurón = postgangliový – telo neurónu v gangliach
- postgangliové vlátko inervuje príslušný vnútorný orgán (mediátor **acetylcholín** alebo **noradrenalin**)
- postgangliové axóny sú nemyelinizované, preto majú pomalšie vedenie

Sympatikus - thorakolumbárny systém

Pregangliové vlákna

- opúšťajú CNS v hrudnej (torakálnej) a driekovej (lumbárnej) oblasti
- vychádzajú z miechy prednými koreňmi
- majú synapsu s postgangliovými neurónmi v gangliach
- jediné pregangliové vlátko môže mať synapsu s viacerými postgangliovými neurónmi vo viacerých gangliach (pomer 1:20)

Gangliá

- uložené vedľa chrabtice v pároch
- obsahujú synapsu 1. a 2. neurónu

Postgangliové vlátko 2. neurónu

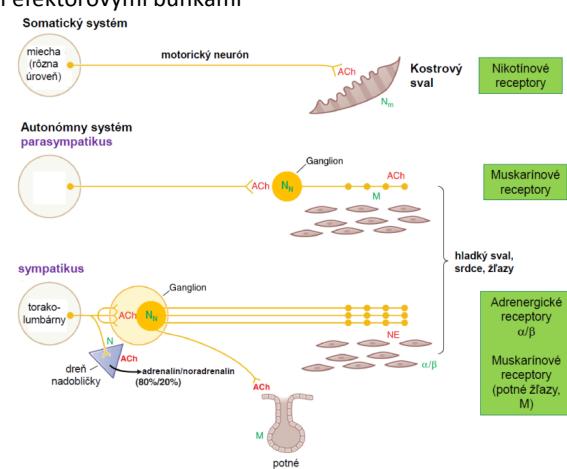
- je dlhé
- nemyelinizované
- vedie k cieľovému orgánu
- jeho koniec je rozvetvený a má synapsy s viacerými efektorovými bunkami

Mediátory vo vegetatívnom NS

- v gangliach sympatiku a parasympatiku – **acetylcholín**
- na efektoroch parasympatiku – **acetylcholín**
- na efektoroch sympatiku – **noradrenalin**
- (výnimka – potné žľazy – acetylcholín)

Adrenalin

- nie je neuromediátor, ale hormón.
- syntetizuje sa v dreni nadobličky (inervovaná 1. neurónom sympatiku)
- acetylcholín vylučovaný z pregangliového vlákna stimuluje sekréciu adrenalínu



Neurotransmisia

1. Iniciácia

- pokojový membránový potenciál okolo -70 mV
- depolarizácia na prahovú hodnotu (posun k pozitívnym hodnotám)
- po prekročení prahu sa otvárajú napäťovo riadené sodíkové kanály, do bunky vteká sodík
- dochádza k prestreleniu membránového potenciálu k pozitívnym hodnotám

2. Propagácia (šírenie, vedenie akčného potenciálu)

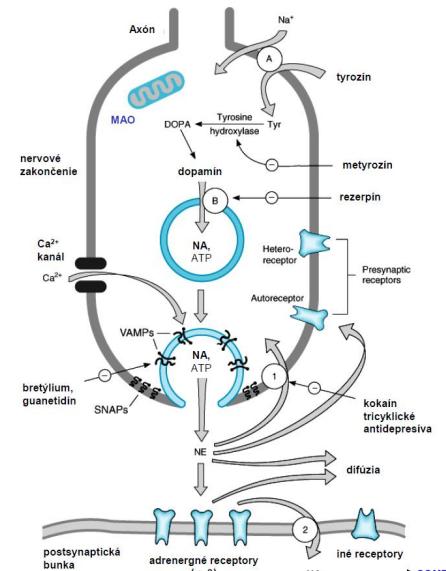
- depolarizácia membrány sa šíri jednosmerne po nervovom vlákne
- sodíkové kanály sa inaktivujú, nastáva refraktérna fáza, kedy ich nemožno aktivovať
- v refraktérnej oblasti sa otvárajú draslíkové kanály, z bunky vteká draslík
- obnovuje sa pokojový membránový potenciál
- Na^+/K^+ -ATPáza obnoví pokojové rozloženie iónov na membráne

3. Synaptická transmisia (konverzia elektrického signálu na chemický)

- akčný potenciál dosiahne nervové zakončenie
- depolarizácia otvorí napäťovo riadené vápnikové kanály
- vtok vápnika vyvolá **vyplavenie** (exocytózu) obsahu **vezikúl** s neuromediátorom **do synaptickej šrbiny**
- osud neuromediátora:
 - viaže sa na receptory na postsynaptickej membráne a vyvolá efekt
 - viaže sa na receptory na presynaptickej membráne a môže ovplyvniť svoje vlastné vyuľčovanie
 - vychytáva sa aktívnym transportom späť do nervového zakončenia
 - metabolizuje sa v synaptickej šrbine, neurónne alebo cieľovej bunke

Adrenergná transmisia - Efektor sympatiku

- noradrenalin (NA) je syntetizovaný z tyrozínu cez dihydroxyfenylalanín a dopamín
- je skladovaný vo vezikulách (spolu s ATP a neuropeptidom Y)
- akčný potenciál vyvolá vstup vápnika do bunky
- NA sa vyplaví do synaptickej šrbiny
- pôsobí na receptory na nervovom zakončení (α_2) a na cieľových bunkách ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$)
- NA je aktívne vychytávaný do nervového zakončenia a do cieľových buniek
- NA je metabolizovaný
 - monoaminoxidázou (MAO) v neurónoch
 - katehol-O-metyltransferázou (COMT) v cieľových bunkách



Adrenergná synapsa – možnosti ovplyvnenia

- ovplyvnenie pre- a postsynaptických receptorov pre noradrenalin**
 - agonisti α, β receptorov (**priame sympathomimetiká**)
 - antagonisti α, β receptorov (**priame sympatholytiká**)
- blokáda spätného vychytávania noradrenálínu do nerv.**
zakončenia = zvyšuje sa množstvo NA v synaptickej šrbine, nepriamy sympathomimetický účinok (kokain)
- stimulácia uvoľňovania noradrenálínu** = nepriame sympathomimetická (**pseudoefedrín, amfetamíny**)
- stimulovanie spätného vychytávania NA do nerv. zakončenia** = nepriamy sympatholytický účinok (klonidín)
- blokáda vstupu noradrenálínu do vezikúl:** - postupné vyčerpanie neuromediátoru, „chemická sympatektómia“; nepriamy sympatholytický účinok (**rezerpín**)
- náhrada noradrenálínu vo vezikulách falošným neuromediátorom** = pri stimulácii zakončenia sa uvoľňuje neúčinná látka; nepriamy sympatholytický účinok (**guanadrel, guanetidín**)
- inhibícia metabolizmu noradrenálínu:** inhibítory MAO, inhibítory COMT

Distribúcia receptorov pre noradrenalin

R	Kaskáda	Lokalizácia a efekt	Agonisty	Antagonisty
α_1	Gq → aktivácia PLC → IP3 a DAG → IP3 otvára IP3R na EPR → ↑ Ca ²⁺ → väzba na kalmodulín (CaM) → CaM a DAG aktivujú MLC → MLCP → interakcia myozínu s → kontrakcia	hladký sval ciev – kontrakcia; zvierač na mechúri - kontrakcia	fenylefrín nafazolín	prazosín
α_2	Gi → inhibícia AC → ↓ cAMP → inhibícia PKA → inhibícia fosforylácie → otvorenie K ⁺ kanála → hyperpolarizácia → ↓ NA	presynapticky na n. zakončeniach, ↓ uvoľňovania neurotransmittera	klonidín	yohimbín
β_1	Gs → AC → ↑ cAMP → PKA → fosforylácia L-typu Ca ²⁺ kanála → ↑ Ca ²⁺ → RyR na SPR → ↑↑ Ca ²⁺ → kontrakcia	pozitívne chronotropný efekt (zvýšenie tepovej frekvencie) pozitívne dromotropný efekt (zvýšenie vodivosti) pozitívne inotropný efekt (zvýšenie sily kontrakcie) pozitívne batmotropný efekt (zvýšenie excitability) pozitívne luzitropný efekt (zrýchlenie diastolickej relaxácie); oblička ↑ renínu	dobutamín	metoprolol
β_2	Gs → AC → ↑ cAMP → PKA → fosforylácia MLCK → inaktivácia MLCK → relaxácia	bronchodilatácia, cievna vazodilatácia, relaxácia maternice	salbutamol salmeterol terbutalín	
β_3	Gs → AC → ↑ cAMP → PKA (?)	tukové tkanivo ↑ lipolýzy		

Následky aktivácie sympatiku

Oko

- radiálna svalovina dúhovky – kontrakcia – mydriáza (α_1)
- musculus ciliaris – relaxácia – zaostrenie do diaľky (β_2)

Slinné žľazy

- zníženie sekrécie, husté sliny, sucho v ústach

Dýchací systém

- hladký sval bronchov – relaxácia, dilatácia bronchov (β_2)
- bronchy nemajú výraznú sympatikovú inerváciu, reagujú najmä na cirkulujúci adrenalín

Srdce (β_1) - Prevodový systém a predsiene:

- SA uzol – zrýchlenie tvorby vzruchov, tachykardia; AV uzol – zrýchlenie vedenia
- svalovina komôr – zvýšenie sily kontrakcie, rýchlosť vedenia, automaticity, tvorby ektopických vzruchov

Arterioly

- koža, sliznice, slinné žľazy – kontrakcia (α_1); GIT – kontrakcia (α_1)
- koronárne artérie: kontrakcia (α_1) < relaxácia (β_2); pečeň – relaxácia (β_2); kostrové svalstvo (β_2)

Žalúdok, črevá

- motilita a tonus – pokles; sfinktery – kontrakcia (α_1)

Pečeň

- zvýšenie glykogenolýzy a glukoneogenézy (β_1)

Kostrový sval

- zvýšenie kontraktility a glykogenolýzy (β_2)

Tukové tkanivo

- lipolýza a termogenéza (β_3)

Oblička

- zvýšenie sekrécie renínu (β_1)

Maternica

- kontrakcia (α_1); relaxácia (β_2)

Sympatomimetiká

1. Priame sympathomimetiká: stimulácia receptorov pre noradrenálín = agonisty α , β receptorov

a) alfa sympathomimetiká

- adrenalín, noradrenálín (nízka selektivita - α_1 , α_2 , β)
- oxymetazolín, xylometazolín, metoxamín ($\alpha_1 \sim \alpha_2$)
- fenylefrín (α_1 selektívne)
- klonidín, alfa-metylnoradrenálín (aktívny metabolit metyldopy) (α_2)

b) beta sympathomimetiká

- noradrenálín, adrenalín, izoprenalín ($\beta_1 \sim \beta_2$)
- dobutamín (β_1)
- salbutamol, terbutalín, ritodrín (β_2)

2. Nepriame sympathomimetiká:

a) blokáda spätného vychytávania noradrenálínu do nerv. zakončenia = zvyšuje sa množstvo NA v synaptickej šrbine, nepriamy sympathomimetický účinok (kokáín, amfetamín, TCA)

b) stimulácia uvoľňovania noradrenálínu = nepriame sympathomimetiká (pseudoefedrín, amfetamíny)

c) inhibícia metabolizmu noradrenálínu = inhibítory MAO, inhibítory COMT

Využitie sympathomimetík

• Zvýšenie krvného tlaku

- priame sympathomimetiká adrenalín (α, β), noradrenálín ($\alpha > \beta$), fenylefrín (α)
- nepriame sympathomimetiká (efedrín, pseudoefedrín)
- na jednotke ARO, alebo po spinálnej anestézii

• Liečba anafylaktického a septického šoku

- adrenalín (α, β_1, β_2 agonista)
- odstraňuje edémy slizníc
- uľahčuje dýchanie
- znižuje uvoľňovanie histamínu
- zvyšuje srdcový výdaj a krvný tlak

• Zástava srdca (adrenálín β_1 + elektrická stimulácia)

- uľahčuje kardioverziu stimulačným účinkom na myokard

• Srdcové zlyhanie

- kardiotoniká – dobutamín (β_1 agonista)
- pri dekompenzácií po srdcových operáciách, kongestívnom srdcovom zlyhaní
- zvyšuje sa sila kontrakcií a srdcový výdaj
- nárast spotreby kyslíka v myokarde
- možnosť zväčšenia infarktového ložiska
- len pre krátkodobé použitie – rýchlo sa vyvíja tolerancia
- krátky polčas, nutné podávanie v i.v. infúzii

• Dekongescia sliznice nosa

- alfa agonisty – fenylefrín, oxymetazolín, nepriame sympathomimetiká – pseudoefedrín
- znižujú sekrécii a opuch konstriktoriu ciev v sliznici
- n.u. poškodenie sliznice pri dlhodobom podávaní
- syndróm z vyniechania po dlhom podávaní – zhoršenie symptómov

• Zniženie prekrvenia pri lokálnej anestéze

- adrenalín pridaný k lokálnemu anestetiku v pomere 1:200 000)
- adrenálín odstráni následky blokády postgangliových vláken sympatiku lokálnym anestetikom
- vazokonstriktion po adrenálíne:
- spomaľuje absorpciu anestetika
- predlžuje účinok anestetika
- znižuje jeho toxicitu
- nesmie pridať pri anestéze akrálnych častí tela pre riziko nekrózy (nos, uši, prsty, penis)
- kokáín: má lokálne anestetický účinok; samotný spôsobuje vazokonstriktion blokádou spätného vychytávania noradrenálínu

- **Antiastmatiká, bronchodilatanciá**
 - β_2 agonisty: **terbutalín, salbutamol** (krátkodobé 2 až 6 hod. AKÚTNE, pri záchvate)
 - **salmeterol, formoterol** (dlhodobé 8 až 12 hod. PRAVIDELNÉ, dlhodobá liečba 2x za deň)
 - relaxujú hladké svalstvo bronchov
 - možnosť inhalačného podania
 - **NÚ:** tachykardia, arytmie, tremor
- **Tokolytiká**
 - β_2 agonisty – **terbutalín, ritodrín**
 - relaxácia hladkého svalstva maternice
 - oddialenie pôrodu
- **Antihypertenzíva**
 - α_2 agonisty – **klonidín, metyldopa** (jej aktívny metabolit alfa-metylnoradrenálín)
 - centrálnym účinkom sa znižuje tonus sympatiku a krvný tlak
 - klesá množstvo vylúčeného NA na adrenergných synapsách
 - **NÚ:** sucho v ústach, sedatívny účinok, bradykardia
- **Liečba glaukomu - klonidín** = pozor, klonidín je alfa₂ agonista/mimetikum, ale znižuje tonus sympatiku, výsledný efekt je sympatholytický

1. priame sympathomimetiká (agonisty α, β -adrenergných receptorov):

a) **neselektívne agonisty sympathiku** = ide o látky, ktoré pôsobia neselektívne na α aj β receptory:

- **adrenalín**
 - prirodzený katecholamín drene nadobličiek
 - **účinky na KVS:** pozitívne ino-, batmo-, dromo- aj chronotropný účinok (\uparrow dráždivosti, \uparrow frekvencie, \uparrow minutového objemu, \uparrow nárok na srdce)
 - **na respiračný systém:** bronchodilatácia (β_2)
 - **metabolické účinky:** glykogenolýza, \uparrow sekrecia glukagónu (β_2) = hyperglykémia, ďalej lipolýza (β_2, β_3)
 - **účinok na cievy prevláda v arteriálnom úseku:** \downarrow dávky aktivujú prevažne β = vazodilatácia (\downarrow TK), \uparrow dávky aktivujú α_1 = vazokonstrikcia, ale pretrváva β účinok, takže periférny odpor sa nemení! Pritom kardiotropný β_1 účinok = \uparrow systolického tlaku. Vyššie dávky vedú k \uparrow periférneho odporu vazokonstrikciovou a tak \uparrow aj diastolický tlak, ale po kumlnácii klesá a to pod počiatocnú hodnotu! To sa vysvetľuje aktiváciou baroreceptorov v oblúku aorty \rightarrow vágový reflex \rightarrow dochádza k \downarrow TK s bradykardiou (čomu sa dá prejsť podaním atropínu).
 - **Indikácie:** akútна astma (bronchodilatans), anafylaktický šok (bronchodilatans, vazokonstringens), pri zastavení srdca, prísada k lokálnym anestetikám (vazokonstringens – bráni úniku lokálneho anestetika do systémového obehu)
 - **NÚ:** hypertenzia, tachykardia, dysrytmia
 - i.v., s.c., i.m.
- **noradrenalin**
 - prirodzený neurotransmitter, pôsobí analogicky ako adrenalín, ale výraznejšie na α receptory menej na β receptory. Preto bude výrazné vazokonstringens a na srdce bude pôsobiť len pozitívne inotropne. \uparrow TK a to súčasne systolický aj diastolický
 - **Indikácie:** liečba šoku

b) **selektívne agonisty sympathiku** = pôsobia buď na α alebo na β receptory:

- **fenylefrín** (α_1): lokálne vazokonstringens, nasálne dekongescens, pri konjuktivite = mydriatikum, **NÚ:** hypertenzia (pre vazokonstrikciu) + reflexná bradykardia
- **nafazolín** (α_1): chemicky odlišných od katecholamínov, je to imidazolín. Používa sa ako nasálne dekongescens.
- **klonidín** (α_2): NIE JE SYMPATOMIMETIKUM!, α_2 receptory sú presynaptické, teda ich aktivácia vedie k \downarrow uvoľňovania NA, teda pôsobí sympatholyticke! Pôsobí prevažne centrálnie - v CNS pravdepodobne \downarrow sympathikový účinok na kardiomimulačné a vazomotorické centrá - je to antihypertenzívum!, ďalej pri liečbe závislostí
NÚ: slabosť, ortostatická hypertenzia, rebound hypertenzia!

- **izoprenalín** (β_1 aj β_2): aktivácia β_1 = stimuluje srdce (\uparrow frekvencia, excitabilita, vedenie vzruchu, kontrakcia, spotreba O₂). Aktivácia β_2 = relaxácia hladkých svalov ciev a bronchov, tonus GIT, uterus. Výsledok: \downarrow diastolický tlak aj celkový TK spojený s nebezpečnou tachykardiou !!! Nepoužíva sa ako liek.
- **dobutamín** (β_1): je selektívnejšie β_1 -mimetikum pôsobí prevažne na srdce stimulujúco, preto sú jeho **indikácie**: kardiogénny šok, liečba zlyhania srdca. Vo vyšších dávkach má aj α_1 -mimetický účinok = vazokonstrikcia, čo je tiež žiaduce pri šoku! **NÚ**: dysrhythmie
- **salbutamol, salmeterol** (β_2): pôsobia prevažne na β_2 receptory bronchov, preto sa využívajú ako bronchodilatácia pri astme a to vo forme aerosólu alebo p.o. Salmeterol je dlhodobo účinný (LABA), salbutamol krátkodobo (SABA).
- **terbutalín, fenoterol** (β_2): pôsobia taktiež ako bronchodilatácia dlhodobé, ale majú aj výraznejší tokolytický účinok = \downarrow tonus maternice, čím sa využívajú na zastavenie predčasného pôrodu!
- **klenbuterol** (β_2): \uparrow aktivity kostrového svalstva, výraznejšie sa prejaví na unavenom svale, zneužíva sa športovcami na dosiahnutie lepšieho výkonu.

2. nepriame sympathomimetika = ovplyvňujú syntézu, uskladnenie, uvoľňovanie alebo metabolizmus NA:

- **amfetamín, metamfetamín**: \uparrow uvoľňovanie NA (5-HT, DA) v CNS a postganglionových neurónoch a to tým, že sa hromadí vo vezikulách a vytláča tak NA. Čiastočne inhibuje MAO (ktorý by inak degradoval a tým \downarrow účinok NA). Centrálny pôsobí ako psychostimulans a anorektikum, periférne mimikuje sympatikové účinky na α aj β receptory (stimuluje srdce, \uparrow TK). **NÚ**: hypertenzia, tachykardia, insomnia, závislosť.
- **tyramín**: patrí medzi fenylalkylamíny, terapeuticky sa nevyužíva. Dôležitý je však pri užívaní inhibítorgov MAO (najmä pri irreverzibilných neseletívnych MAO-i – tranylcypromín, fenelzín), pretože tyramín sa nachádza v syroch, víne, mäse ... kedy inhibícia degradácie NA v kombinácii s takýmto nepriamym sympatikom môže viesť až tzv. syrovej reakcii – hypertenzná kríza! **MÚ**: \downarrow reuptake a \uparrow uvoľňovanie NA (ako amfetamín).
- **efedrín**: jedno z najstarších liečív sveta izolovaný z rastlín rodu Ephedra. Má zmiešané účinky! \uparrow uvoľňovanie NA ale súčasne má aj čiastočne priamo α - a β -mimetické účinky periférne (vazokonstrikcia na cievach, pozitívne inotropný účinok, \uparrow TK, bronchodilatácia) aj centrálny (mimetické účinky vazomotorického centra zintenzívňujú vazokonstrikčný účinok, psychostimulačné účinky ... viď otázku 34). Používa sa preto ako slabé psychostimulans a predovšetkým ako nazálne dekongescens. **NÚ**: ako u amfetamíne, ale nie tak intenzívne
- **kokaín**: \downarrow reuptake NA, blokuje Na⁺ kanál v periférnych nervoch = pôsobí preto predovšetkým ako lokálne anestetikum ale bez vazodilatačného účinku. Ten je práve naopak \uparrow sympatikovej aktivity nahradení vazokonstrikcou, tachykardiou, \uparrow TK. Má však centrálny účinek = euphoria, \uparrow motorická aktivity, tolerancia, závislosť. (u šňupajúcich toxikomanov stála vazokonstrikcia v nose vedie k perforácii nosovej prepážky)

Sympatolytiká = liečivá znižujúce účinok sympatiku, tj. blokujú adrenergické reakcie

Blokáda α_1 receptorov → periférna vazodilatácia, pokles TK a len mierna reflexná tachykardia

Blokáda α_2 receptorov (sympatomimetický účinok) → zvýšenie uvoľňovania NA → účinky na β receptoroch srdca → vznik výraznej tachykardie, prípadne aj dysrhythmie

Neselektívna blokáda α_1, α_2 – pokles TK, ale reflexná tachykardia (blok α_2)

Rozdelenie:

1. **priamo pôsobiace** = kompetitívne inhibítory, adrenergické antagonisty

a) **α -sympatolytiká**

i. **neselektívne**

- hlavný účinok: vazodilatácia, pokles krvného tlaku
- nepoužívané ako antihypertenzíva - výrazná reflexná aktivácia sympatiku
- terapia feochromocytómu pred operačným odstránením
- **fenoxybenzamín** = irreverzibilný kompetitívny antagonist - dlhý účinok; **fenoxybenzamín + atenolol** = prevencia účinkov adrenalínu
- **fentolamín** = reverzibilný kompetitívny antagonist
- **tolazolín**
- **námeľové alkaloidy – ergotamín, ergometrín**

- **uterotonické účinky – ergometrín, metylergometrín**
- ovplyvnenie priesvitu ciev – parciálny agonizmus na α receptoroch (SM účinky), agonizmus na 5-HT receptoroch – **terapia migrény – ergotamín, DHergotamín**
- najvýraznejšie sympatolytické účinky – dihydrované deriváty kys. lysergovej – **DHergotoxín** (= DHergokristín + DHergokornín + DHergokryptín)
- **použitie:** poruchy prekrvenia CNS, ucha, končatín, hypertenzia - v kombinácii s ďalšími liečivami
- **NÚ:** vracanie, periférna vazokonstriktia

ii. α_1 -selektívne

antihypertenzíva

- periférna vazodilatácia > pokles krvného tlaku
- len mierna reflexná tachykardia
- priaznivý efekt na lipidy (diabetici)
- **NÚ:** ortostatická hypotenzia, závraty, bolesť hlavy, tachykardia, infekcie HDC a moč. mechúra, inkontinencia, ...
 - **prazosín** = krátkodobý
 - **terazosín, doxazosín** = dlhý polčas - používanejšie
 - **urapidil** = α_1 -blokátor (periférny účinok) + 5-HT_{1A} agonista (centrálny účinok v predĺženej mieche, ktorý znížuje tonus sympathiku, čiže nevzniká reflexná tachykardia na rozdiel od doxazosínu)

liečivá benígnej hyperplázie prostaty

- používajú sa relatívne uroselektívne α_{1A} antagonisty:
- **tamsulozín, alfuzosín, silodozín + α_1 neselektívny doxazosín**
- relaxujú hladký sval v uretre a prostate
- uľahčujú močenie
- len malá hypotenzia (v cievach α_{1B} receptory)
- často sa používajú v kombinácii s inhibítormi testosterón-5-alfa-reduktázy (finasterid, dutasterid) alebo antagonistami cholinergných M3-receptorov
- **NÚ:** posturálna hypotenzia, závraty, bolesť hlavy, rinitída, tachykardia, inkontinencia ...

iii. α_2 -selektívne = klinicky nepoužívané

• yohimbín

- prírodný alkaloid
- blokáda α_2 receptorov → zvýšený výdaj NA – bez ovplyvnenia α_1 receptorov → zvýšenie tepovej frekvencie a krvného tlaku
- (kedysi) použitie: stimulačný efekt (CNS, srdce) pri erektilnej dysfunkcii – pochybný efekt
- dnes využívaný výhradne vo výskume. Za týmto účelom vznikli aj syntetické analógy, napr. **idazoxan**

b) β -sympatolytiká

Liečivá, ktoré kompetitívne a reverzibilne antagonizujú na β -adrenergných receptoroch.

Indikácie: ischemická choroba srdca (ICHS), arytmie, artériová hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, kardiomyopatie

Terapeuticky žiaduce je blokovať len β_1 receptory (srdce) a nie β_2 receptory (bronchy). Preto:

- kardioselektívne β -blokátory majú vyšiu afinitu a teda prednostne antagonizujú β_1 -receptory !
- neselektívne β -blokátory antagonizujú β_1 aj β_2 receptory

ISA = „intrinsic sympathomimetic activity“ = β -blokátory, ktoré nemajú žiadnu vnútornú sympathomimetickú aktivitu pôsobia ako čisté antagonisty. Látky s ISA sú parciálne agonisty (=dualisty) beta receptorov, nespôsobujú tak výraznú bradykardiu. Látky bez ISA sú výhodnejšie pri terapii angín pectoris a sekundárnej prevencii infarktu myokardu, pretože znížujú výraznejšie tepovú frekvenciu a tým ↓ nároky na srdce a teda ↑ prežívanie pacienta.

MSA = „membrane stabilizing activity“ = β -blokátory s membránou stabilizujúcou aktivitou (pri ↑ koncentrácií); účinok podobný lokálnym anestetikám - priamy tlmičný vplyv na excitabilné tkanivo myokardu, látky s MSA môžu pôsobiť kardiodepresívne

Základné farmakodynamické vlastnosti β -blokátorov:

- vysoká afinita k β -receptorom
- nulová ISA (čisté antagonisty)
- nízka ISA - PAA
- kardioselektivita (prednosná selektivita k β_1)
- MSA

Základná farmakokinetika β -blokátorov

	Lipofilita	Hydrofilita	Rovnovážny profil
Absorpcia	↑	↓	↑↓
Biologická dostupnosť	↓	↑	↑
Biologický polčas	krátky	dlhý	
Eliminácia	pečeň	obličky	pečeň, obličky
Väzba na pl. bielkoviny	↑	↓	
β-blokátor	propranolol, metoprolol, karvedilol	atenolol, celiprolol, sotalol	bisoprolol

Základná štruktúra β -blokátorov = aryloxyaminopropanoly

Rozdelenie

1. generácia - nekardioselektívne		2. generácia - kardioselektívne		3. generácia - vazodilatačné
s ISA	bez ISA	s ISA	bez ISA	s príavnými účinkami
alprenolol	propranolol	acebutolol	atenolol	karvedilol = α_1 -blokátor
oxprenolol	metipranolol	celiprolol	betaxolol	labetalol = α_1 -blokátor
karteolol	nadolol		bisoprolol	nebivolol = vazodilatans - NO
penbutolol	timolol		metoprolol	tertatolol = blokuje D ₁ , 5-HT _{1A}
pindolol	sotalol		esmolol	celiprolol = PAA β 2

Liečivá s kombinovaným α_1 a β sympatolytickým účinkom

- antagonistický účinok na α_1 = vazodilatácia a pokles TK
- antagonistický účinok na $\beta = \beta_1$ - blokáda reflexne bradykardie, β_2 – príspevok k poklesu TK (vazodilatácia)
- labetalol 1:4, karvedilol 1:10 – indikácia = hypertenzia v gravidite

Účinky betablokátorov

- **Srdce:**
 - negatívne chrono-, dromo-, ino-, batmotropný účinok
 - antiarytmický účinok
 - pokles srdcového výdaja (bezprostredný efekt) a krvného tlaku
 - znížuje sa spotreba kyslíka myokardom
- **Oblička** = znížuje sa sympatikom stimulovaná sekrécia renínu – redukcia aktivity RAAS
- **Oko** = zníženie tvorby komorového moku a vnútrocenného tlaku
- **Respiračný systém** = zvýšenie odporu dýchacích ciest; Kl u astmatikov
- **Cievky** = možná blokáda β_2 -sprostredkovanej vazodilatácie
- **Metabolické účinky**
 - inhibícia lipolízy navodenej sympatikom
 - zvýšenie plazmatických VLDL, triglyceridov
 - inhibícia adrenergickej-stimulovanej glikogenolízy v pečeni
 - mierna hypoglykémia
 - maskovanie príznakov hypoglykémie (tras, tachykardia, nervozita)

Použitie β -blokátorov

1. Beta blokátory ako antihypertenzíva

Možné mechanizmy antihypertenzívneho účinku

- zníženie tepovej frekvencie, kontraktility srdca a tým srdcového výdaja
- zníženie uvoľňovania noradrenalínu z nervových zakončení sympatiku
- zníženie uvoľňovania renínu z juxtaglomerulárneho aparátu

- centrálny antihypertenzívny účinok
- preferované sú β -blokátory bez ISA
- len niektoré betablokátory majú vazodilatačné pôsobenie

Použitie

- u mladších pacientov so zvýšenou sympatikovou aktivitou
- u pacientov s hyperkinetickej cirkuláciou
- u hypertonikov pod vplyvom psychických stresov
- u starších pacientov s ICHS, najmä po IM

2. Beta blokátory v terapii ICHS - terapia ischemickej choroby srdca a infarktu myokardu

Mechanizmy antiangiálneho účinku

- zníženie tepovej frekvencie
- zníženie krvného tlaku
- zníženie inotropie \rightarrow znížená práca srdca \rightarrow klesá napätie steny komory \rightarrow predĺženie diastolickej doby plnenia \rightarrow zníženie spotreba kyslíka myokardom a redistribúcia koronárneho prietoku
- beta blokátory **nepôsobia ako koronárne vazodilatanciu**

Sú prospešné pri: stabilnej angíne, nestabilnej angíne, u pacientov po IM (predlžujú prežívanie)

Nehodia sa na: vazospastickú angínu (pri monoterapii môžu stav zhoršiť)

3. Beta blokátory pri srdcovej zlyhaní

- súčasťou neurohumorálnej aktivácie pri srdcovej zlyhaní je aktivácia sympatiku
- spočiatku je to kompenzačná reakcia; má zvýšiť kontraktilitu a srdcový výdaj
- neskôr však srdce na kateholamíny prestáva adekvátnie odpovedať
- v minulosti sa pri liečbe SZ používali látky, ktoré napodobňovali funkciu sympatiku, tie ale zhoršovali mortalitu
- pri SZ beta blokátory sa považovali za kontraindikované, avšak prišlo sa na to, že môžu byť **veľmi prospešné – znížujú morbiditu i mortalitu**

Príaznivé účinky pri zlyhaní srdca:

- zníženie výskytu závažných arytmii
- zníženie výskytu náhleho úmrtia
- úprava patologickej remodelácie
- zvýšenie ejekčnej frakcie
- zlepšenie energetickej bilancie srdca

Použitie:

- treba začať malou dávkou a len veľmi pomaly ju zvyšovať
- vhodné u pacientov s NYHA II a III, u vyšších stupňov sa odporúča opatrnosť

Jednotlivé používané látky:

- **metoprolol, bisoprolol** (β_1 selektívne)
- **karvedilol** (blokuje β_1 a α_1 receptory)

4. Beta blokátory - antiarytmiká II. triedy

Sympatikus (noradrenalin) a hormonálne vplyvy – (adrenalin)

- aktivácia β_1 receptorov: zvýšené otváranie Ca^{2+} kanála - zvýšenie $[Ca_i]$ (fáza 2)
- väčšia pravdepodobnosť arytmíí
- urýchľujú spontánnu depolarizáciu (fáza 4), zvyšujú aktivitu pacemakerov, aj ektopických
- väčšia pravdepodobnosť vzniku abnormálnej pacemakerovej aktivity

β blokátory – znížujú tonus sympatiku na srdci

- **propranolol** (neselektívny)
- **esmolol, metoprolol, atenolol, sotalol** (β_1 selektívne)
- znížujú frekvenciu impulzov z SA uzla, spomaľujú vedenie v AV uzle, znížujú aktivitu ektopických pacemakerov
- **základné použitie:** pri infarkte myokardu, supraventrikulárnych tacharytmiač, atriálnej fibrilácii (útlm fázy 4 diastolickej depolarizácie), ventrikulárnych arytmiač

5. Terapia hypertyreoidizmu

- hormóny štítnej žľazy zvyšujú expresiu β receptorov v srdci
- beta blokátory potláčajú niektoré symptómy hypertyreoidizmu, najmä tachykardiu

6. Terapia feochromocytómu

- feochromocytóm – nádor drené nadobličiek produkujúci adrenalín
- betablokátory sa používajú s alfa-lytikami na potlačenie tachykardie a hypertenzie

7. Terapia glaukomu

- lokálne podávanie v očných kvapkách (**timolol**)
- zníženie produkcie komorového moku v epitelii ciliárneho telieska

8. Pomocná terapia anxióznych stavov a tremoru

- betablokátory kontrolujú symptómy strachu napr. pri verejných vystúpeniach (aktivácia sympatiku)
- betablokátory redukujú esenciálny tras

9. Profylaxia migrény = mechanizmus neznámy; nie sú účinné pri už prebiehajúcom záchvate

Nežiaduce účinky beta blokátorov

- **KVS** = bradykardia, obmedzenie fyzickej výkonnosti, periférna vazokonstriktia (syndróm studených končatín)
- **Dýchanie** = možnosť bronchospazmu - bronchokonstriktia
- **CNS** = únava a ospalosť, depresie, nočné mory
- **Metabolické nežiaduce účinky** = hypoglykémia a maskovanie príznakov hypoglykémie, nepriaznivé ovplyvnenie hladín lipidov (- HDL, + LDL, + triglyceridy) (u neselektívnych látok)

Návratová reakcia po β-blokátoroch – rebound fenomén – mechanizmy vzniku:

- ↑ citlivosť β-receptorov na kateholamíny
- ↑ počet β-receptorov
- ↑ hladiny renínu v plazme
- ↑ agregácia trombocytov
- progresia základného ochorenia
- klinické faktory - ↑ pohyb po prerušení liečby

2. nepriamo pôsobiace

a) liečivá blokujúce uvoľnenie kateholamínov z nervových zakončení - nepoužívané

- **guanetidín**
 - selektívne sa kumuluje vo vezikulách
 - blokuje uvoľnenie NA, transport do vezikúl
 - **NÚ**: posturálna hypotenzia, nazálna kongescia, hnačky, edémy, poruchy sexuálnych funkcií

b) liečivá spôsobujúce depléciu kateholamínov - nepoužívané

- **rezerpín** = alkaloid z Rauwolfie - blokuje transport NA do vezikúl; kedysi antihypertenzívum – **NÚ** - ťažká depresia !

c) falošné prekurzory noradrenalínu (metyldopa)

- **metyldopa** → α-metyl-dopamín → α-metyl-noradrenalin → α₂ agonista, vyššia afinita k α₂ receptorom ako k α₁ receptorom → **znížené uvoľnenie NA** z nervových zakončení → **zníženie aktivity sympatiku a TK** → použitie: **antihypertenzívum v tehotenstve**

d) liečivá znížujúce uvoľňovanie noradrenalínu aktiváciou presynaptických α₂-receptorov (klonidín)

- **α₂ agonisty/agonisty imidazolových I1 receptorov**
 - **klonidín α₂ > I1** (pravdepodobne)
 - **moxonidín, rilmenidín I1 > α₂**

Imidazolové receptory (I1) sa nachádzajú na neurónoch v retikulárnej formácii a predĺženej mieche a sú (okrem iného) asociované s aktivitou sympatikového nervového systému. Ich aktiváciou docháza k poklesu tonusu sympatiku a poklesu krvného tlaku
antihypertenzívum v tehotenstve

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Adrenergiká – sympathomimetiká

Látky napodobňujúce účinok adrenalínu a noradrenalínu (priame adrenergiká) alebo látky zvyšujúce ich hladinu (nepriame adrenergiká).

Biosyntéza adrenalínu a noradrenalínu = vychádza z tyrozínu

1. L-tyrozín-hydroxyláza premieňa tyrozín na L-DOPA
2. DOPA-dekarboxyláza premieňa L-DOPA na dopamín
3. dopamín-β-hydroxyláza premieňa dopamín na noradrenalín
4. fenyletanolamín-N-metyltransferáza premieňa noradrenalín na adrenalín

Metabolizmus

1. noradrenalín sa mení N-metyltransferázou na adrenalín, ten pomocou COMT na metanefrín
2. noradrenalín pôsobením COMT na normetanefrín
3. noradrenalín pôsobením MAO prechádza na aldehyd, ktorý sa na periférii oxiduje na kyselinu

Adrenergné receptor:

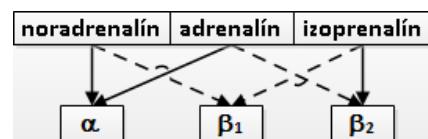
α_1 = receptory hladkého svalstva

α_2 = receptory metabolických a postsynaptických efektov

β_1 = kardiálne receptory (aj β_4)

β_2 = bronchiálne receptory

β_3 = tukové tkanivo



Periférne účinky: vazokonstriktia, zvýšenie krvného tlaku, zvýšenie srdcovej činnosti, dilatácia maternice, dilatácia bronchov

Centrálné účinky: stimulácia CNS, zníženie chuti do jedla

VŠÚ

- pre dosiahnutie maximálnej aktivity je nevyhnutný 2-uhlíkatý reťazec medzi aminoskupinou a aromátom
- - OH skupina v polohe β v R-konfigurácii = tieto zlúčeniny sú súčasťou účinnejšie na adrenergných receptoroch, ale kvôli nižšej lipofilite nemajú centrálné pôsobenie (preto metamfetamín je centrálné pôsobiaci stimulant, efedrín má väčšie pôsobenie na VNS);
- - OH skupiny na aromáte v polohách m-, p- zabezpečujú väzbu na receptor - pri monosubstitúcii aktivita klesá (fenylefrín má nižšiu aktivitu na oboch typoch r., na β nemá takmer žiadnu)
- non-katecholamíny majú nízku afinitu k adrenergným receptorom, ich účinok skôr spočíva v stimulovaní uvoľňovania noradrenalínu (metamfetamín)
- katecholamíny sú rýchlo metabolizované a nie sú vhodné na perorálne podanie, odstránením -OH skupín sa stávajú odolnejšie voči COMT a majú dlhšie trvanie účinku (fenylefrín)
- OH skupiny v polohe 3 a 5 posúvajú aktivitu k β₂ (terbutalín); nahradenie -OH skupín inými skupinami posúva účinok od α → β₂ (klenbuterol)
- primárne a sekundárne amíny sú priame adrenergiká, terciárne majú slabú priamu aktivitu; objemné substituenty na aminoskupine posúvajú účinok od α → β₂
- aromatické jadro môže byť nahradené cykloalkylom (cyklopentamín) bez straty periférnej aktivity, ale klesá aktívita v CNS (používajú sa ako nazálne dekongescenciami)

A. Priame adrenergiká

1. Endoadrenergiká

- **dopamín** (TENSAMIN) = pri akútnych stavoch insuficiencie srdca a krvného obehu, pri rôznych šokoch
- **noradrenalin** (NORADRENALIN, SINORA) = na zvýšenie tlaku pri rôznych formách šoku, pri otrave hypnotikami, pri zástave srdca z ochabnutosti myokardu; vazokonstričná prísada LA
- **adrenalin** (ADRENALIN, EPIPEN, JEXT) = ľavotočivý (prírodný) izomér je 15x účinnejší ako pravotočivý; v terapii a profylaxii anafylaktických reakcií, pri šokoch, na vyvolanie vazokonstrikcie v oftalmológiu, ORL, urológiu
- **dipiverín**

2. Exoadrenergiká

a. α-adrenergiká (vazokonstringenciá, antihypotoniká)

- **Fenyletylamíny a fenylizopropylamíny** = fenylefrín (používa sa (R)-(-); OPHTALMO-EVERCIL, VIBROCIL, COLDREX, THERAFLU), **midodrín**, **cyklopentamín**

- **Imidazolíny = nafazolín** (SANORIN), **tetryzolín** (VISINE, SENSILUX, SPERSALLERG), **xylometazolín** (NASAL DUO, OLYNTH, OTRIVIN), **oxymetazolín** (NASIVIN), brimonidín (BRIMONAL, LUXFEN - oftalmologikum), **tramazolín** (MUCONASAL PLUS)

b. β -adrenergiká

- **Vazodilatácia a tokolytiká (β_1 -adrenergiká)**
Deriváty fenyletylamínu = dobutamín, dopexamín
Deriváty 1-fenyl-2-aminoetanolu = denopamín, bametan
Deriváty 1-fenyl- 2-aminopropanolu = bufenín, izosuprin, ritodrín
- **Bronchodilatácia (β_2 -adrenergiká) = izoprenalín, orciprenalín, klenbuterol, prokaterol, terbutalín, fenoterol (BERODUAL), salbutamol (VENTOLIN), formoterol (FLUTIFORM, FOSTER, FORMANO), salmeterol (SEREVENT, AIRFLUSAL FORSPIRO), indakaterol (ONBREZ), vilanterol (RELVAR ELLIPTA), ołodaterol (SPIOLO RESPIMAT)**

MÚ

- stavy relaxácie a kontrakcie bronchov sú výsledkom pôsobenia cAMP a cGMP
- cGMP = vyvoláva kontraktiu hladkého svalstva bronchov - tá je stimulovaná acetylcholínom, histamínom, bradykinínom
- cAMP = riadi relaxáciu bronchov; zvýš. hladina cAMP aktiváciou proteínskych kináz zvyšuje fosforyláciu enzymov, čo vyvolá zvýš. prietok iónov membránami, tak dojde k zníženiu konc. iónov Ca^{2+} na kontraktílnych proteínoch hladk. svalstva - výsledkom je relaxácia (dilatácia)

VŠÚ

- náhrada izopropylu za terciárny butyl zvyšuje lipofilitu, metabolickú stálosť a vnútornú aktivitu (terbutalín, salbutamol)
- zvýšenie lipofility a tým účinku sa dosiahne blokádou fenolových hydroxylov esterovou väzbou - prodrugs (terbutalín - bambuterol)
- aktivita je viazaná na R-izoméry; požívajú sa racemáty (S-izoméry nie sú toxické)

B. Nepriame adrenergiká

- a. **alkaloidy rôznych druhov *Ephedra* = efedrín** (v prírode L-erytroforma; EPHEDRIN), **pseudoefedrín** (v prírode D-treoforma; AERINAZE);

MÚ = v mieste účinku zvyšujú hladinu neuromediátorov (NA, v CNS dopamínu):

- ich uvoľňovaním zo zásobných vezikúl zakončenia sympatika
- blokovaním ich spätného ukladania
- blokovaním ich odbúrania

- b. **deriváty amfetamínu = anobeziká, psychostimulácia = amfetamín** (pravotočivý dexamfetamín – anorektikum - obmedzene; ľavotočivý levamfetamín - psychostimulans), **metamfetamín, fentermín, mefentermín**

VŠÚ

- aktivita viazaná na zachovanie β -fenylizopropylamínového skeletu
- vhodná ďalšia substitúcia na α -uhlíku spojovacieho mostíka metylom = fenyl-tercbutylamíny (fentermín)
- substitúcia β -uhlíka pôsobí dysterapeuticky okrem hidroxylu (deriváty katínu)
- možnosť obmeny aminoskupiny - môže byť primárna, sekundárna a ani jej prevedenie na terciárnu a N-oxidu jej aktivitu neruší
- menšie obmeny môžu byť na aromatickom jadre - výhodná substitúcia polárnej skupinou (Cl, CF_3) na uhlíkoch C3 alebo C4, menej na C2 - zvýši sa psychostimulačný až halucinogénny efekt - najvýraznejší pri derivátoch 3,4-metylénidioxymfetaminu (extáza)

Antiadrenergičká = adrenolytiká = sympatholytiká

Mechanizmus účinku:

- priame antiadrenergičká = väzbou na receptory zabraňujú účinku neuromediátorov, môžu selektívne blokovať α alebo β receptory
- nepriame antiadrenergičká = v mieste účinku znižujú hladinu neuromediátorov blokovaním ich uvoľňovania (bretýlium, guanetidín) alebo ich spätného vkladania (rezerpín)

Účinky: pokles tlaku krvi (antihypertenzíva), vazodilatácia (periférne vazodilatácia), spomalenie srdcovej činnosti (antiarytmiká), zvyšujú tonus uteru (uterotoniká), účinok na CNS (antimigreniká), inhibícia prolaktínu

A. α -antiadrenergičká

Postsynaptické = α_1 -receptory = ich blokádou je iniciovaná odpoveď v cieľových orgánoch

Presynaptické = α_2 -receptory = ich blokádou je regulované uvoľňovanie noradrenalínu

1. Indolyletlamíny

- a. Námeľové alkaloidy a ich deriváty = z huby *Claviceps purpurea*; podľa štruktúry a fyzikálno-chemických vlastností:
 - ergotamínová skupina = ergotamín (tripeptid – kyselina pyrohroznová, Pro, Phe; uterotonikum, antimigrenikum), dihydroergotamín (antimigrenikum), ergozín (miesto Phe – Leu)
 - ergotoxínová skupina = ergotoxin – zmes ergokristín, ergokryptín, ergokornín, dihydroergotoxin (antihypertenzívum, periférne vazodilatans), dihydroergokristín (poruchy cerebrálneho prekrvenia, antihypertenzívum), bromokryptín (PARLODEL; MEDORIPTINE; potlačenie laktácie, antiparkinsonikum), lisurid
 - ergometrínová skupina = ergometrín (uterotonikum), metylergometrín (uterotonikum)
- b. Rezerpínové a yohimbínové alkaloidy = rezerpín, yohimbín

2. Deriváty chinazolínu = prazosín, doxazosín (MAGUROL), alfuzosín (ALFUZOSIN), terazosín (KORNAM, HYTRIN), metazosín, bunazosín,

VŠÚ

- potrebný 4-aminopyrimidínový fragment adenínového vazodilatačného účinného cAMP s dimetoxyfenylovým fragmentom papaverínu, ktorý ako inhibítorm PDE brzdí odbúravanie cAMP v pyrimidínovom kruhu
- je potrebné zachovať dusík v polohe 1 (inerakcia so serínom)
- možné zavedenie tretieho metoxylu do polohy 8
- možná je modifikácia druhého dusíka piperazínu v polohe 2
- piperazín v polohe 2 môže byť otvorený (alfuzosín) alebo rozšírený (bunazosín)

3. Deriváty arylyethylamínu = metyldopa (DOPEGYT; prodrug – dekarboxyláciou a hydroxyláciou prechádza na účinný metabolit α -metylnoradrenalín)

4. Deriváty iných štruktúr = tamsulosín (TAMSULOSIN, GEROPROSTAN), silodozín (UROREC), urapidil (EBRANTIL, URAPIDIL)

B. β -antiadrenergičká

VŠÚ

- pre zachovanie účinku nutný 3-aminopropanolový reťazec
- blokovanie sekundárnej OH skupiny pevnou éterovou väzbou aktivitu ruší, blokovanie esterovou väzbou - účinok zostáva zachovaný (bopindolol)
- fenoléterová väzba nie je podmienkou účinku, môže byť nahradená esterovou, karbamátovou, ketoximovou (falintolol)
- bázický dusík musí byť sekundárny, výhodná substitúcia izopropylom, terciárny butylom, môže byť aj aralkylom (bevantolol)
- aktivitu určuje priestorové usporiadanie na chirálnom centre - účinné sú S-enantiomery
- modifikácia aromatickej časti môže byť rôzna, účinné sú deriváty s benzénovým jadrom (alprenolol, oxprenolol, metoprolol, metipranolol), zlúčeniny bicyklického a tricyklického aromatického (propranolol, nadolol) alebo heterocyklického charakteru (pindolol, bopindolol)
- aromatická časť môže byť nahradená cykloalkylom (falintolol) alebo heterocyklom (timolol)
- u fenoxyaminopropanolov aktivitu zvyšuje substitúcia alkylmi alebo polárnymi skupinami v o- a p-polohe (atenolol, metoprolol)

Farmakologická aktivita

- **kardioselektívita** = zvýšený účinok na β_1 -receptory myokardu, znížená blokáda β_2 - receptorov bronchov
- **vnútorná sympatomimetická aktivita (ISA)** = vedľa prevažujúceho antagonistického pôsobenia vykazujú parciálne agonistický efekt (pindolol, alprenolol) - zníženie výskytu bradykardie alebo vzniku astmatického záchvatu
- **membrány stabilizujúca aktivita** = učinkujú súčasne lokálne anesteticky a antiarytmicky

Terapeutické využitie: pri koronárnej insuficiencií, hypertenzií, hyperkinetickom syndróme (nefyziológické frekvencie a kontrakcie srdca), glaukóme

1. Neselektívne β -antiadrenergiká

- a. bez ISA = **propranolol** (HEMANGIOL), **metipranolol**, **nadolol**, **timolol** (TIMOLOL, COSOPT, VIZIDOR - oftalmologiká), **sotalol**
- b. s ISA = **alprenolol**, **oxprenolol**, **karteolol** (CARTEOL - oftalmologikum), **penbutolol**, **pindolol**

2. Kardioselektívne β_1 -antiadrenergiká

- a. bez ISA = **atenolol** (ATENOBENE), **betaxolol** (BETAC, LOKREN), **bisoprolol** (BISOPROLOL, CONCOR, RIVOCOR, DIGITAL, LODOZ), **metoprolol** (METOPROLOL, BETALOC, EGILOK, VASOCARDIN), **esmolol** (ESMOCARD)
- b. s ISA = **acebutolol**, **celiprolol** (CELIROLOL)

3. Kardioselektívne β_1 - antiadrenergiká so stimuláciou β_2 -receptorov = **celiprolol**

4. Kardioselektívne β_1 - antiadrenergiká zvyšujúce NO = **nebivolol** (NEBILET)

5. Liečivá súčasne blokujúce α aj β = karvedilol (CARVEDIGAMMA, CORYOL), labetalol

Prirodné liečivá používané pri hnačke; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Antidiaroicky účinné sekundárne metabolity:

1. triesloviny

- adstringentný účinok – interakcia s proteínmi stien tráviaceho traktu -> vznik vrstvy na ich povrchu => zabránenie sekrécie tekutín do lúmenu črev (oxidované formy trieslovín – aktivácia TRPA1, TRPV1)
- oligomérne proantokyanidíny (+)-galokatechín, (-)-galoepikatechín
 - inhibícia chloridového kanála CFTR -> zníženie sekrécie chloridových aniónov a následne sodíkových kationov => pokles sekrécie črevnej tekutiny, zahustuje sa črevný obsah
 - inhibícia vápnikom aktivovaného chloridového kanála ANO1
 - teoreticky: pokles tvorby NO (aktivátor CFTR) <- zníženie aktivity iNOS

2. eugenol

- inhibícia vápnikom aktivovaných chloridových kanálov
- dezaktivácia TRPA1 (vysoké koncentrácie eugenolu, gáfru, mentolu, tymolu) -> pokles tvorby sérotonínu => zníži sa motilita črev

3. pektín = podobný účinok ako aktívne uhlie – viaže vodu

Potenciácia antidiaroického účinku:

4. flavonoidy

5. monoterpény: gáfor, mentol, tymol

1. *Agrimoniae herba* = vŕať repíka

Agrimonia eupatoria = repík lekársky

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; **pri hnačke;** pri slabších zápaloch kože; pri ošetrovaní malých rán kože

Obsahové látky

- **triesloviny:** agrimoniín, katechín, dimérne proantokyanidíny (označené B), trimérne proantokyanidíny (označené C)
- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu, kvercetínu, kepmferolu
- triterpény: kyselina ursolová, euskapová
- polysacharidy

2. *Cinnamomi cortex* = kôra škoricovníka

Cinnamomum verum = škoricovník pravý

Lauraceae

TU: **pri hnačke;** pri spastických žalúdočných a črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním

Obsahové látky

- **silica:** fenylpropanoidy (škoricový aldehyd, **eugenol**, cinnamylacetát); terpénové zložky (β -karyofylén)
- **triesloviny: proantokyanidíny**
- fenolické kyseliny: deriváty kyseliny škoricovej
- polysacharidy: škrob, arabinoxylány, glukány

3. *Quercus cortex* = kôra duba

Quercus robur = dub letný

Quercus petraea = dub zimný

Quercus pubescens = dub plstnatý

Fagaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; **pri hnačke;** na zmiernenie svrbenia a pocitu pálenia pri hemoroidoch; pri slabších zápaloch kože

Obsahové látky

- **triesloviny:** elagotanín : katechíny (pomer 77:23)
- triterpény: friedelín, friedelinol

4. *Myrtilli fructus siccus* = usušený plod čučoriedky

Vaccinium myrtillus = brusnica čučoriedková

Vacciniaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; **pri hnačke**

Obsahové látky

- **triesloviny:** dimérne katechíny a epikatechíny
- **antokyaníny:** glukozidy, galaktozidy a arabinozidy delfidínu, malvidínu
- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, izoramnetínu, myricetínu, kempferolu
- der. kyseliny škoricovej: kyselina chlorogénová, neochlorogénová
- **pektín**
- vitamín C (postupné uvoľnenie)

5. *Rubi idaei folium* = list ostružiny malinovej

Rubus idaeus = ostružina malinová

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny a hltanu; **pri hnačke;** pri zmierňovaní menštruačných kŕčov

Obsahové látky

- **triesloviny:** elagotaníny, galotaníny
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín
- der. kyseliny škoricovej, benzoovej
- stopy silice: monoterpény (citrál, nerol), seskviterpény (der. jonónu)

6. *Tomentillae rhizoma* = podzemok nátržníka

Potentilla erecta = nátržník vzpriamený [syn. *Potentilla tormentilla*]

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; **pri hnačke;** pri slabších zápaloch hltana

Obsahové látky

- **triesloviny:** dimérne až hexamérne proantokyanidíny (catechíny), elagotaníny (tomentilín)
- triterpény: tormentozid, kyselina ursolová, tormentová
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín a ich glykozidy

26. Parasympatotropné liečivá; liečivá proti demencií

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Úvod o nervovom systéme – pozri otázku č.25

Parasympatikus - kraniosakrálny systém

Pregangliové vlákna

- opúšťajú CNS v hlavových nervoch a v sakrálnej (krízovej oblasti)
- hlavové nervy s parasympatikovými vláknenami:
- III, VII, IX, X (n. oculomotorius, n. facialis, n. glossopharyngeus, n. vagus)
- pregangliové vlákno je dlhé

Ganglia - nachádzajú sa až v inervovanom orgáne

Postgangliové vlákno

- je krátke
- jedno pregangliové vlákno má synapsu len s jedným postganglioverym neurónom (výnimka – plexus Auerbachi, kde je pomer 1:8000)

Mediátory vo vegetatívnom NS

- v gangliach sympatiku a parasympatiku – **acetylcholín**
- na efektoroch parasympatiku – **acetylcholín**
- na efektoroch sympatiku – **noradrenalin**
- (výnimka – potné žľazy – acetylcholín)

Adrenalin

- nie je neuromediátor, ale hormón.
- syntetizuje sa v dreni nadobličky (inervovaná 1. neurónom sympatiku)
- acetylcholín vyuľučovaný z preganglioveryho vlákna stimuluje sekreciu adrenalínu

Neurotransmisia – otázka č. 25

Cholinergná transmisia

Všetky cholinergné synapsy:

- Ach je syntetizovaný z acetylkoenzýmu A a cholínu; Ach je skladovaný vo vezikulách zakončení preganglioverych neurónov
- akčný potenciál vyvolá vstup vápnika do nervového zakončenia
- Ach sa uvoľní do synaptickej štrbinnej
- Ach pôsobí na receptory
- Ach je odbúravaný v synaptickej štrbinnej acetylcholinesterázou, preto je účinný len niekoľko milisekúnd.

1. Ganglia sympatiku a parasympatiku

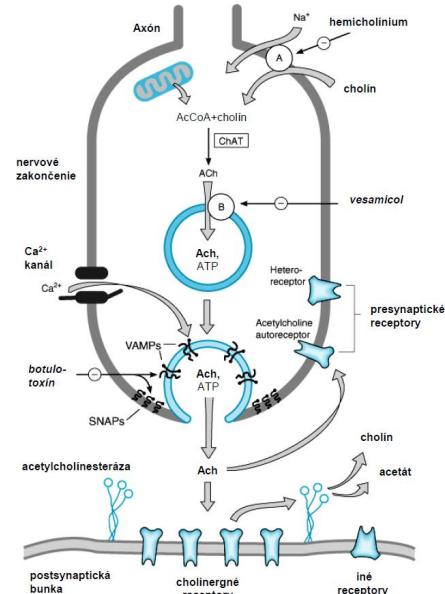
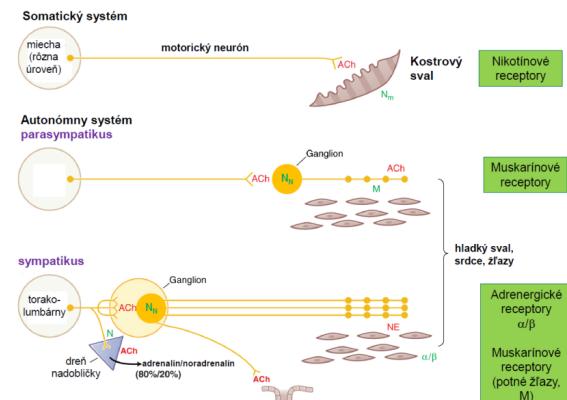
- Ach pôsobí na **nikotínové receptory neuronálneho typu NN**
- cez NN receptory vteká do bunky Na^+ , membrána sa depolarizuje a vzniká akčný potenciál, ktorý sa šíri ďalej

2. Efektor parasympatiku (srdce, hladké svaly, žľazy)

- Ach pôsobí na **muskarínové receptory (M1...M5)** na efektorových bunkách; vzniká bunková odpoveď

3. Nervosvalová platnička

- Ach pôsobí na **nikotínové receptory muskulárneho typu (NM)**
- vtokom sodíka sa bunka depolarizuje, aktivujú sa Ca^{2+} kanály a sval kontrahuje



Cholinergná synapsa – možnosti ovplyvnenia

1. ovplyvnenie receptorov pre acetylcholín

a) agonisty

- muskarínových receptorov (karbachol...)
- nikotínových receptorov (nikotín, čiastočne karbachol)

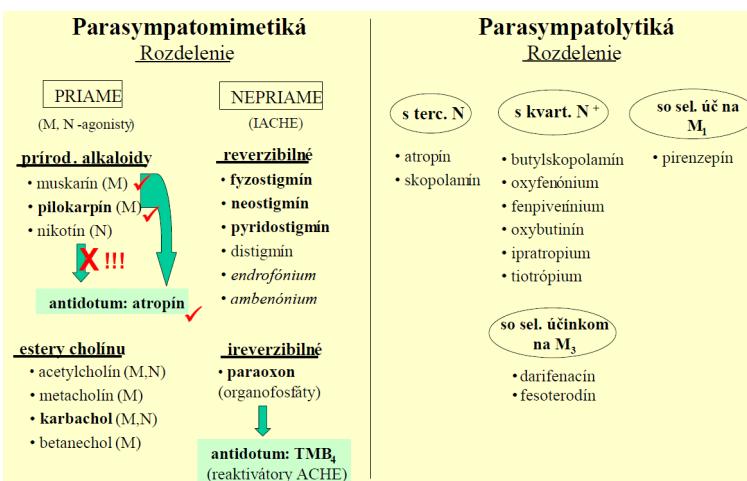
b) antagonisty

- muskarínových receptorov (atropín)
- nikotínových receptorov [ganglioplegiká (NN), periférne myorelaxanciá (NM)]

2. inhibícia acetylcholinesterázy = blokáda rozkladu Ach, tým zvýraznenie a predĺženie jeho účinku (fyzostigmín, neostigmín..., organofosfáty)

3. blokáda uvoľnenia acetylcholínu z vezikúl (botulotoxín)

4. stimulácia uvoľnenia acetylcholínu z vezikúl (latrotoxín – jed pavúka „čierna vdova“)



Parasympathomimetická

priame – agonisty M (N) receptorov
(**karbachol, betanechol, pilokarpín...**)

terapia glaukomu

terapia pooperačného ileu

terapia atónie močového mechúra

nepriame - inhibítory acetylcholinesterázy (fyzostigmín...)

diagnostika myastenia gravis (edrofónium)

terapia myastenia gravis (**neostigmín...**)

antagonizovanie účinku periférnych myorelaxancií

terapia glaukomu

terapia pooperačného ileu

terapia atónie močového mechúra

otravy parasympatolytikami

terapia Alzheimerovej choroby (**rivastigmín, takrín**)

insekticídy (**organofosfáty**)

Parasympolytiká (atropín, ipratropium, pirenzapín...)

mydriatiká

antiarytmiká

bronchodilatanciá

spazmolytiká

terapia hyperaktívneho močového mechúra (**darifenacín, fesoterodín**)

antivertiginóza (**skopolamín**)

antiulceróza (**pirenzepín**)

antiparkinsoniká (**dietazín, biperidén**)

antidotá pri otrave parasympatometikami

Distribúcia receptorov pre acetylcholín

R	Kaskáda	Lokalizácia a efekt	Agonisty	Antagonisty
N_N	otvorenie Na ⁺ kanála → AP	gangliá, CNS - excitácia	nikotín	hexametónium
N_M	otvorenie Na ⁺ kanála → ↑ Ca ²⁺ → kontrakcia	kostrový sval - kontrakcia	nikotín	tubokurarín
M₁	Gq → aktivácia PLC → IP3 a DAG → ↑ Ca ²⁺ → degranulácia → ↑ sekrécie	parietálne bunky žalúdka (↑ HCl) CNS, sekrécia slín, broncho-konstrikcia	muskarín	pirenzepín, atropín, ipratrópium
M₂	Gi → inhibícia AC → ↓ cAMP → inhibícia PKA → inhibícia fosforylácie → otvorenie K ⁺ kanála	prevodový systém myokardu - negatívne chronotropný, inotropný, dromotropný, batmotropný efekt	muskarín	atropín, galamín
M₃	Gq → aktivácia PLC → IP3 a DAG → ↑ Ca ²⁺ → kontrakcia, ↑ sekrécie, ↑ NO	kontrakcia hladkého svalu, zvýšenie žľazovej sekrécie (inzulín, žalúdočné šťavy), oko - kontrakcia cirkulárnej svaloviny dúhovky (mioza) a kontrakcia ciliárneho svalu (zaostrenie do blízka)	muskarín	atropín, ipratrópium
M₄	Gi → inhibícia AC → ↓ cAMP → inhibícia PKA → inhibícia fosforylácie → otvorenie K ⁺ kanála	?	muskarín	atropín
M₅	Gq → aktivácia PLC → IP3 a DAG → ↑ Ca ²⁺	CNS ?	muskarín	atropín

Následky aktivácie parasympatiku

Oko (M₃)

- mioza (kontrakcia cirkulárnej svaloviny dúhovky)
- zaostrenie do blízka (kontrakcia ciliárneho svalu)

Slinné žľazy

- zvýšenie sekrécie (M₃), veľa riedkych slín

Dýchací systém (M₃)

- kontrakcia hladkého svalstva, bronchokonstrikcia
- zvýšenie žľazovej sekrécie

Kardiovaskulárny systém

Srdce (M₂) - Prevodový systém a predsiene:

- negatívne chronotropný (tepopá frekvencia), dromotropný (vodivosť), batmotropný (excitabilita) a inotropný (sila kontrakcie) efekt

Komory – len slabý negatívne inotropný efekt (málo inervované)

Cievky - nie sú inervované parasympatikom, ale

- na endotele sú M₃ receptory, ich aktivácia vedie k uvoľneniu NO
- aplikácia muskarínových agonistov vedie k vazodilatácii

Žalúdok

- zvýšenie sekrécie žalúdočnej kyseliny (M₁)
- zvýšenie tonusu hladkého svalstva (M₃)

Črevá

- zvýšenie tonusu hladkého svalstva a peristaltiky (M₃)
- zvýšenie sekrécie žliaz (M₃)

Sfinktery

- relaxácia (M₃...NO ?)

Močový mechúr

- zvýšenie tonusu stien (M₃), relaxácia sfinktera, uľahčenie močenia

Parasympatomimetiká

1. Priame = napodobňujú účinky acetylcholínu na receptoroch (najmä muskarínových)

a) analógy acetylcholínu = acetylcholín, metacholín, karbachol, betanechol

látka	acetylcholín	metacholín	karbachol	betanechol
M účinky	+++	+++	+++	+++
N účinky	+++	+	+++	-
hydrolýza AchE	++++	+	-	-
terapeutické využitie	žiadne	zriedkavo pri glaukomé a pooperačnej atónii	glaukóm, atónia črev, spastické poruchy perif. cirkulácie	atónia črev a močového mechúra

b) parasympatomimetické alkaloidy

látka	pilocarpín	muskarín	nikotín	arekolín
preferujúci R	M	M	N	M,N
pôvod	Pilocarpus jaborandi	Amanita muscaria	Nicotiana tabacum	Areca catechu
využitie	glaukóm - miotikum	toxikologické	návyková droga	toxikologické

2. Nepriame = inhibítory acetylcholinesteráz

- znižujú degradáciu acetylcholínu v synaptickej šrbine
- zvyšujú jeho množstvo a predĺžujú jeho účinok
- pôsobia na všetky cholínergné synapsy (na ktoré sa dostanú)
- zvyšujú hladinu acetylcholínu na všetkých cholínergných synapsách
- zvyšujú účinok acetylcholínu na M aj N receptoroch

a) reverzibilné

- edrofónium = krátkodobý; reverzibilná, iónová interakcia s enzymom
- karbamáty = fyzostigmín, neostigmín, pyridostigmín = stredne dlho pôsobiace; karbamoylácia aktívneho centra enzymu; enzym sa reaktivuje po hydrolýze karbamoylovej väzby

b) irreverzibilné = organofosfáty = fosforylácia aktívneho centra enzymu, hydrolýza fosfátovej väzby je veľmi pomalá, až irreverzibilná; enzym sa nemôže reaktivovať

- echotiofát = dlhodobo účinný; pri glaukóme
- tiofosfátové insekticídy = paration, malation
- nervové paralytické plyny pre chemické zbrane = tabun, sarin, soman

Látka	Terapeutické využitie
fyzostigmín	glaukóm, miotikum, antidotum anticholinergík
neostigmín	myastenia gravis, ileus
pyridostigmín	myastenia gravis
edrofónium	myastenia gravis
donepezil, rivastigmín	Alzheimerova choroba
organofosfáty	insekticídy, bojové plyny; echotiofát - glaukóm

Klinické využitie parasympatomimetík

1. Liečba glaukómu (zvýšený vnútroočný tlak)

- uľahčujú odtok komorového moku cez Schlemmov kanál
- používajú sa lokálne vo forme kvapiek
- karbachol (krátkodobý), pilokarpín, echotiofát

2. Gastrointestinálny trakt

- pooperačný ileus (paralýza GIT) bez obstrukcie
- parasympatomimetiká zvyšia peristaltiku
- betanechol, neostigmín
- terapia xerostómie (dry mouth syndrome) – pilokarpín, cevimelín (selektívny M3 agonista)

3. Močové cesty

- pooperačná atónia močového mechúra
- retencia moča
- príčinou nesmie byť mechanická obstrukcia
- neostigmín

4. Liečba myastenia gravis (nepriamymi parasympatomimetikami)

- autoimunitné ochorenie nervovosvalových platničiek
- tvoria sa protilátky proti nikotínovým receptorom (NM)
- znižuje sa počet funkčných receptorov
- výrazná svalová slabosť až paralýza

Diagnostika: edrofónium (na terapiu príliš krátkodobé) - testuje sa zlepšenie svalového tonusu

Liečba: neostigmín, pyridostigmín, ambenónium

5. Antagonizovanie účinku periférnych myorelaxancí

- fyzostigmín, edrofónium
- zvýšia hladinu acetylcholínu na nervovosvalovej platničke, vytiesnia myorelaxans z NM receptorov

6. Liečba otráv antimuskarínovými látkami = používal sa fyzostigmín (preniká do CNS)

7. Terapia Alzheimerovej choroby

- neurodegeneratívne ochorenie CNS,
- strata najmä neurónov kortexu,
- ukladanie beta amyloidu
- demencia, poruchy pamäte, správania
- zatial' kauzálné neliečiteľná
- skoré štádiá možno priaznivo ovplyvniť centrálnie účinnými inhibítormi acetylcholinesterázy:
takrín, donepezil, rivastigmín
- dočasne zlepšujú kognitívne funkcie, neovplyvňujú progresiu ochorenia
- nežiaduce účinky súvisia s cholínergou stimuláciou: nevoľnosť, zvracanie, hnačka...

8. Odvykanie od fajčenia

- tablety, náplaste, žuvačky
- náhrada účinku nikotínu v cigaretách s postupným znižovaním dávky
- **nikotín; vareniklín** – parciálny agonista $\alpha 4\beta 2$ podtypu nikotínového neuronálneho receptora, ktorý aktivuje uvoľňovanie dopamínu v nucleus accumbens

Inhibícia acetylcholinesterázy vedie k aktivácii cholínergálnych synáps:

- mióza, slzenie
- výrazné slinenie a výrazné potenie
- bronchokonstriktion, hypersekrécia bronchiálnych žliaz, stŕažené dýchanie
- spomalenie tepovej frekvencie
- zníženie krvného tlaku
- vracanie, hnačka, kŕče GIT
- močenie
- kŕče kostrového svalstva a neskôr ich paralýza a udusenie
- strata vedomia

Terapia: atropín + pralidoxím/trimedoxím (reaktivátor acetylcholinesterázy) + kontrola vitálnych funkcií

Parasympatolytiká = antagonisti acetylcholínu na muskarínových receptoroch

Účinky: opak aktivácie parasympatiku; prototyp parasympatolyтика: **atropín** (blokuje všetky podtypy M r.)

1. CNS:

- excitácia, nepokoj, dezorientácia, halucinácie (len vysoké dávky **atropínu**)
- **skopolamín:** sedácia

2. Oko:

- relaxácia m. sphincter pupillae (**mydriáza**)
- relaxácia m. ciliaris (zaostrenie do diaľky)
- **cykloplégia** (neschopnosť zaostriť); **možnosť zvýšenia vnútročného tlaku !**
- útlm sekrécie slzných žliaz

3. Kardiovaskulárny systém

- blokáda **M2** receptorov v SA a AV uzle:
- zvýšenie tepovej frekvencie
- zrýchlenie vedenia v prevodovom systéme
- minimálny efekt na kontraktilitu komôr
- bez významného efektu na krvný tlak

4. Dýchací systém (M3)

- relaxácia hladkého svalstva
- bronchodilatácia,
- zníženie žľazovej sekrécie

5. Gastrointestinálny trakt

- zníženie sekrécie žalúdočnej kyseliny (M1) a črevnej šťavy (M3)
- zníženie peristaltiky a tonusu GIT, potlačenie spazmov (M3)

6. Močový mechúr

- zníženie tonusu stien mechúra
- zväčšenie kapacity močového mechúra
- menej časté močenie až
- retencia moča

7. Slinné žľazy = útlm sekrécie, sucho v ústach

8. Potné žľazy (inervované cholínergnými vláknami sympatiku !)

- útlm sekrécie, suchá koža,
- možnosť prehriatia organizmu

Prírodné parasympatolytiká (aj skopolamín)

- **atropín** = z Atropa bella-dona, terciárny dusík – lipofilný

Indikácie: spazmolytikum, antiparkinsonikum, antiastmatikum, oftalmologikum – mydriáza (vyšetrenie očného pozadia), antidotum pri otrave inhibítormi AChE, pri narkóze – bráni zástave srdca (blokáda nervus vagus v SA uzle), zníženie sekrécie žliaz

Syntetické parasympatolytiká

- **homatropín** = terciárny dusík, 10x slabší účinok ako atropín, mydriatikum (účinok 1-3 dni)
- **pirenzepín** = selektívny M1 inhibítorka, indikovaný na vredový chorobu žaludka
- **ipratrópium bromid** = kvartérny dusík, indikovaný na astma bronchiale, bradyarytmie
- **butylskopolamínium bromid, oxyfenón** = kvartérny dusík, indikované ako spazmolytiká GIT

Využitie parasympatolytík

- **CNS = antiparkinsoniká** (centrálné účinné anticholínergiká **benzatropín, biperidén, dietazín**) – pri medikamentóznom parkinsonizme; **antivertiginóza** (pri kinetóze) – **skopolamín, dimenhydrinát** (aj H1 antagonist)
- **Oko = mydriatiká** (umožňujú vyšetrenie očného pozadia) - **atropín, homatropín**
- **Gastrointestinálny trakt = antiulceróza** (**pirenzepín**, M1 antagonist – už málo používaný), „neurotropné“ spazmolytiká (**butylskopolaminum, pitofénon**)
- **Urogenitálny trakt = spazmolytiká** (**pitofénon, butylskopolamínium**); pri zápale močového mechúra proti nutkaniu na močenie; pri inkontinencií a syndróme dráždivého močového mechúra (M3 antagonisty – **darifenacín**)
- **Kardiovaskulárny systém = atropín** – ako antiarytmikum pri niektorých typoch AV bloku, pri zvýšenej vagovej aktivite
- **Dýchací systém** = bronchodilatanciá (napr.pri astme alebo chronickej obstrukčnej chorobe pľúc) = kvartérne amóniové zlúčeniny – **ipratropium, tiotropium**
- **Anesteziológia = premedikácia** pri celkovej anestézii, výplachu žaludka, endoskopii = **atropín, ipratropium** – prevencia vagovej bradykardie a bronchokonstrikcie
- **Liečba otravy cholinomimetikami (inhibítormi acetylcholínesterázy)** = antimuskaríniká s terciárnym dusíkom (aby prenikali do CNS) - **atropín** (v kombinácii s **pralidoxímom**, reaktivátorom acetylcholínesterázy)

Liečivá proti demencii

Demencia je závažná duševná choroba, ktorá vznikla následkom ochorenia mozgu. Najskôr je postihnutá pamäť, pozornosť, motivácia a na koniec obraz ľažkej intelektuálnej poruchy.

Delenie demencií:

- 1. 1° - degeneratívne** = spoločne sa vyznačujú postupnou degeneráciou a odumieraním nervových buniek v určitých oblastiach mozgu; pri týchto chorobách sú postihnuté špecifické podskupiny nervových buniek

Alzheimerova choroba (poškodené motorické neuróny)

Parkinsonova choroba (poškodené dopamínové bunky)

Huntingtonova choroba (poškodené motorické neuróny)

Skleróza multiplex (multifokálna demyelinizácia)

- 2. 2° - symptomatické** = vaskulárnej/infekčnej etiológie, postraumatické, metabolicky/nutrične podmienené, pri endokrinopatiách

Neurodegeneratívne ochorenia (1°)

Choroba	Pôvod	Príznaky	Poškodený proteín
Alzheimerova	idiopatická	progresívna demencia	amyloid α a τ
Parkinsonova	idiopatická	poruchy pohybu	α -synukleín
Huntingtonova	autozomálne dominantne dedičná	demencia, motorické a psychiatricke	Huntingtín
Amyotrofická laterálna skleróza	idiopatická	poruchy pohybu	superoxid dizmutáza
Sclerosis multiplex	autoimúnny pôvod	svalová slabosť, optická neuritída, problémy s rovnováhou, ...	myelínová vrstva

Neurodegeneratívne ochorenia sú spájané s:

- misfolding proteínov** = misfolding normálnych alebo mutovaných foriem fyziologicky prítomných proteínov - zle poskladané proteíny
 - sú normálne degradované intracelulárnymi degradačnými mechanizmami, ktoré môžu byť pozmené u neurodegeneratívnych ochorení
 - majú tendenciu agregovať sa a vytvárať solubilné oligoméry a neskôr väčšie nerozpustné agregáty, ktoré sa môžu akumulovať extracelulárne alebo intracelulárne
 - často je ich povrch tvorený hydrofóbnymi zvyškami (aminokyselinami) - podporujú agregáciu a asociáciu s membránami
- excitotoxicita** = excitačné aminokyseliny, najmä glutamát, môžu spôsobiť smrt neurónov.
 - spojená hlavne s aktiváciou NMDA receptorov
 - excitotoxicita je výsledkom trvalého vzostupu intracelulárnej koncentrácie Ca^{2+} („preťaženie Ca^{2+} “)
 - môže sa vyskytnúť v patologických podmienkach (napríklad cerebrálna ischémia, epilepsia), v ktorých je nadmerné uvoľňovanie glutamátu
 - môžu ju spôsobiť chemické látky, ako je kyselina kainová
 - zvýšený intracelulárny Ca^{2+} spôsobuje bunkovú smrť rôznymi mechanizmami: **aktivácie proteáz, tvorba voľných radikálov a peroxidácia lipidov**, vzniká tiež **oxid dusnatý** a **kyselina arachidónová**
 - rôzne mechanizmy fungujú na ochranu neurónov proti excitotoxicite, pričom hlavné sú Ca^{2+} transportné systémy a mitochondriálne funkcie
 - opatrenia určené na zníženie excitotoxicity zahŕňajú: použitie antagonistov glutamátu, blokovanie kalciových kanálov, liečivá a látky zachytávajúce voľné radikály; zatiaľ však nie sú dokázané na klinické použitie
- apoptóza** = genetický naprogramovaná smrť buniek („bunková samovražda“). Začne sa expresia génu, ktorý je zodpovedný za apoptózu a bunka tak vie, že má zomrieť. Od nekrózy sa apoptóza morfológicky odlišuje tým, že bunková membrána a bunkové organely zostávajú dlho neporušené. Jadro sa zmenší, chromatín sa kondenzuje neskôr hrudkovito rozpadne. Na bunkovej membráne vzniknú hlboké zárezy a bunka sa rozpadá za vzniku **apoptických teliesok**.

Fázy apoptózy = musia prebehnuť do 2 hodín - 3 hodiny sú už patologický stav

- iniciačná** = proapoptické stimuly aktivujú centrálné mechanizmy apoptózy

2. efektorová = indukcia apoptických zmien v jadre, aktivácia bunkových špecifických proteáz = **kaspáz** = degradácia proteínov, enzýmov, signálnych proteínov

3. degradačná = morfologické prejavy apoptózy - degradácia jadra (aktivácia endonukleáz) = vznik fragmentov DNA do apoptických vezíkú

Neuronálnej apoptóze zabraňujú **neuronálne rastové faktory** (nerve growth factor, neurotrophic factor); pri ich zníženej činnosti sa zvyšuje apoptóza.

4. oxidatívny stres

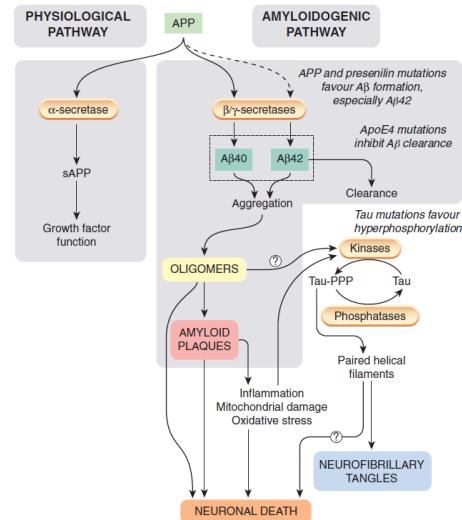
- mozog má vysoké energetické nároky -mitochondriálna oxidativná fosforylácia -produkcia ATP
- voľné radikály reagujú s: proteínmi – enzýmami; membránovými lipidmi; DNA
- tvorba voľných radikálov: cez **ROS systém** - reactive oxygen species alebo ako vedľajšie produkty niektorých biochemických cest (NO syntéza, metabolizmus kys. arachidónovej..)
- protektívne faktory: superoxid dizmutáza (SOD); kataláza; antioxidanty (kyselina askorbová, glutatión, vitamín E α-tokoferol)

Alzheimerova choroba

- degeneratívne ochorenie, s progresívnou a irreverzibilnou stratou neurónov v častiach mozgu, ktoré spôsobujú poškodenie pamäti a aspoň jednu kognitívnu zmenu (afaziu, apraxiu, agnoziu)
- strata kognitívnej schopnosti s vekom sa považuje za a normálny proces, ktorého miera a rozsah sú veľmi variabilné
- pôvodne bola definovaná ako presenilná demencia, ale teraz sa vie, že základom demencie bez ohľadu na vek nástupu je rovnaká patológia
- označuje demenciu, ktorá nemá predchádzajúcu príčinu, ako je mŕtvica, mozgová trauma alebo alkohol
- častá, s vekom súvisiaca choroba zahŕňajúca demenciu, ktorá sa odlišuje od vaskulárnej demencie asociovanej s infarktom mozgu
- prevalencia prudko stúpa s vekom
- hlavné patologické znaky zahŕňajú:

 - amyloidné plaky
 - neurofibrilárne splentence
 - stratu neurónov (najmä cholinergných v bazálnej časti predného mozgu)

- **amyloidový prekurzorový proteín** je normálny proteín, kt. je štiepený enzýmom **α-sekrétaza** na 40 AK
- za patologický podmienok je APP štiepený **β-** a **γ-** sekretárou na reťazce dlhšie ako 42 AK, a takéto reťazce nie sú rozpustné, koagulujú a polymerizujú na **amyloid β**
- **amyloidné plaky** sú agregáty amyloidu β, v ich oblasti dochádza k neurodegenerácii – **odumieranie neurónov**
- **neurofibrilárne splentence** obsahujú intracelulárne agregáty vysoko fosforylované formy neuronálneho proteínu τ (tau) – **amyloid τ**; (normálny protein τ je defosforylovaný a spevňuje mikrotubuly)
- amyloid β a amyloid τ môžu synergicky spôsobiť neurodegeneratívne
- mutácie v **lipoproteíne ApoE4** zvyšujú riziko rozvoju ACH, pravdepodobne zasahovaním do štiepenia APP
- predpokladá sa, že straty cholinergných neurónov predstavujú väčšinu vzdelávacieho a pamäťového deficitu pri ACH



Neovplyviteľné rizikové faktory = vek, rodinna anamnéza, genetické faktory (presenilin-1, APP, presenilin-2, ApoE4)

Ovplyniteľné rizikové faktory = KVS rizikové faktory (hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie, metabolický syndróm), strava (vysoký príjem tukov, vysoká plazmatická hladina homocysteínu a deficiencia vitamínu B6, B12 a folátu)

Protektívne faktory = antioxidačné vitamíny, ApoE2, NSAID, strava (ryby, omega-3 MK, mediteriánska strava - ovocie a zelenina), alkohol, kofein, hormonálna terapia, rodinná anamnéza

Klinické prejavy

- **mierne kognitívne zmeny (7 rokov)** = poruchy krátkodobej pamäte
- **mierna forma (2 roky)** = problém pri čítaní, zhoršené rozpoznávanie objektov, hľadanie slov, zhoršené sensorizké vnímanie
- **stredne ťažká forma (2 roky)** = zlý úsudok, impulzívnosť, krátkodobá pozornosť, výrazne poruchy pamäte, zmätenosť pri dátume/čase, dezorientácia na známych miestach, problém s matematikou
- **ťažká forma** = vizuálne poruchy, zlé kognitívne vlastnosti, zmena osobnosti, behaviorálne problémy, problém pri rozpoznávaní rodiny, neschopnosť postarať sa o seba, poruchy spánku/bdenia

Terapia neurodegeneratívnych ochorení

Alzheimerova choroba = kognitíva a nootropiká

Parkinsonova choroba = antiparkinsoniká

Huntingtonova choroba = priame a nepriame dopaminergiká, centrálné myorelaxanciá

Skleróza multiplex = protizápalové lieky, imunosupresíva a imunomoduláciá

Nootropiká – kognitívne enhancery

- „neurodynamiká“ - látky, ktoré kvalitatívne zlepšujú mozgovú činnosť
- **indikácie:** poruchy intelektuálnych a kognitívnych funkcií, ktorých príčiny sú: trauma, intoxikácia, cievna mozgová príhoda, poranenia mozgu (aj po operáciách), encefalítida, poruchy duševného vývoja a psychických funkcií (aj u detí), demencia, po apoplexii (náhlá porucha krvného obehu v určitej oblasti mozgu napr. pri krvácaní do mozgu, upchatí mozgovej tepny), alkoholizme,
- **MÚ:** ↑ metabolizmu mozgových buniek, zlepšovanie utilizácie glukózy, fosfolipidov, ATP, aminokyselín, lepšie prekrvenie – okysličenie buniek, proteosyntéza, ↑ syntéza a liberácia acetylcholínu, dopaminergická aktivita

1. Pravé nootropiká

- bez priameho vazoaktívneho účinku
- nespôsobujú zmeny na EEG (elektro-encefalogram ... elektrická aktivita mozgu)
- dobre prenikajú hematoencefaličkou bariérou
- majú metabolickú aktivitu (experimentálne i klinicky dokázateľnú) v CNS, majú iba minimálne NÚ
- indikácie: detské encefalopatie, cerebrálna skleróza, hypoxická zmätenosť, organické a traumaticke poruchy CNS (apoplexia, úrazy, chirurgické výkony)
- **piracetam, oxiracetam, pramiracetam** = stimulujú metabolizmus, majú hemoreologické vlastnosti (\downarrow viskozitu krvi, inhibuje cievne spazmy, zlepšuje mikrocirkuláciu krvi bez vazoaktívneho účinku). Alosterické modulátor na AMPA receptoroch (inotropné glutamátové receptory).
- **pyritinol** = štruktúrne podobný vitamínu B6, ↑ príjem a utilizáciu glukózy v mozgu, zlepšuje uvoľňovanie acetylcholínu, zlepšuje metabolizmus nukleových kyselín, ochranný vplyv proti hypoxii, jeho metabolit 5-thiopyridoxín má imunomodulačné účinky (v reumatológii)
- **meklofenoxát** = ↑ metabolizmus glukózy, štruktúrne podobný acetylcholínu a prokaínu

2. Nepravé nootropiká = nootropiká s angiotónnym účinkom = zlepšujú prekrvenie mozgu, druhotne zlepšujú aj jeho metabolizmus

- **naftidofuryl** – vazodilatačný a antiserotonínový účinok (inhibícia aktivácie trombocytov) – zlepšuje prekrvenie mozgu
- **cinarizín** – nepriamy blokátor vápnikových kanálov so selektívnym účinkom na cievu a minimálnym účinkom na srdce – upravuje nedostatočnú mikrocirkuláciu krvi v mozgu, je profylaktikum migrén
- **vinpocetín** – nootropikum s vazodilatačným účinkom a zlepšuje tak prietok krvi v mozgu, upravuje metabolizmus a utilizáciu glukózy a neurotransmitterov, zlepšuje energetické aeróbne pochody v CNS a ↑ koncentráciu ATP, periférny účinok je menší

3. Kognitíva (cholinomimetiká)

- terapia chronického úbytku intelektuálnych funkcií – **demencie**, často pri **Alzheimerovej chorobe**, kedy sú poškodené predovšetkým acetylcholínové (ACh) neurálne dráhy v hypokampe, čoho dôsledkom je demencia, \downarrow kognitívne schopnosti (učenie, pamäť, myšlenie)
- ako kognitíva sa samozrejme používajú aj niektoré látky zo skupiny nootropik (spolu súvisia)
- **MÚ:** ↑ cholinergickej inervácie v CNS:

- a) **prekurzory Ach** = ↑ ponuku cholínu ako prekurzoru pre syntézu acetylcholínu, terapia nie je celkom spôsoblivá, starší pacienti majú nedostatok acetylkoenzýmu A (Acetyl-CoA), čo ↓ možnosť syntézy ACh
 - **cholín** – prekurzor acetylcholínu: cholín a Acetyl-CoA → (cholinacetyltransferáza) → ACh
 - **lecitín** – fosfolipid membrány, ktorý má naviazaný cholín, aj súčasť potravy
 b) **inhibítov acetylcholínovej esterázy** (AChE - ktorá metabolizuje ACh v synaptickej šrbine):
 - teda nepriame parysympatomimetiká !
 - pôsobia reverzibilne (ireverzibilná blokáda AChE = organofosfáty – pesticídy, bojové látky)
 - **MÚ:** reverzibilná blokáda AChE → ↓ odbúravanie ACh v synaptickej šrbine → ↑ koncentrácia → ↑ cholinergná transmisia
 - **I. generácia:** **fyzostigmín**, **neostygmin**, **pyridostigmín**, **edrofónium** – používajú sa ale v očnom lekárstve a ako antidotá pri predávkovaní nedepolarizujúcimi myorelaxanciami (tubokurárin, galamín ...); majú 4° dusík – neprechádzajú HEB
 - **II. generácia:** **donepezil** (selektívny AChE – len acetylcholinesterázu), **rivastigmín** (3° dusík – prechádza cez HEB – pôsobí centrálnie), **galantamín** (neselektívne IChE – aj butyrylcholinesterázu) – používajú sa pri Alzheimerovej chorobe
 c) **námeľové alkaloidy:**
 - **dihydroergotoxín** – zmes **dihydroergokristínu**, **dihydroergokryptínu** a **dihydroergokornínu** účinkuje ako α1-sympatolytikum (vazodilatans), agonista DA a antagonist 5-HT ...↑ prekrvenie mozgu a tým utilizáciu O₂ a glukózy
 - **nicergolín** – syntetický derivát námeľových alkaloidov, α1-lytikum, zlepšuje cholinergnú transmisiu miernou inhibíciou acetylcholínovej esterázy (AChE) a má mierny antiagregačný účinok

4. Vazodilatácia:

- zlepšujú funkcie mozgu zlepšením jeho prekrvenia – vazodilatáciou sa ↑ prietok krvi cievami!
- ide o nepriame nootropiká uvedené v bode 2 + ďalšie:
 - **flunarizín** - selektívny antagonista kalciových kanálov, neovplyvňuje srdce; profylaxia migrény, antivertiginózum
 - **nimodipín** - blokátor kalciových kanálov dihydropyridínového typu s nízkym vplyvom na srdce, vysokým vplyvom na cerebrálnu vaskulatúru; účinkuje teda ako vazodilatans, zlepšuje perfúziu (priekok) mozgu!

5. Antagonisty NMDA = memantín = nekompetitívny antagonist NMDA receptorov – inhibuje vstup Ca²⁺ do bunky (cez NMDA receptory) a tým znížuje excitotoxicitu

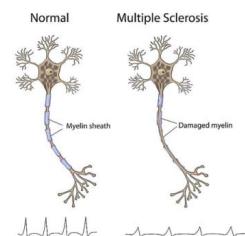
Huntingtonova choroba

- dedičné (autozomálne dominantné) ochorenie vedúce k progresívnej mozgovej degenerácii, začínajúce v dospelosti a spôsobuje rýchle zhoršenie a smrť
- rovnako ako aj demencia spôsobuje ťažké motorické symptómy vo forme nedobrovoľnej činnosti, kŕčové pohyby
- patrí do skupiny tzv. trinukleotid-sa-opakujúcich neurodegeneratívnych chorôb (zvýš. opakovanie CAG sekvencie v špecifickom géne)
- normálny huntingtín obsahuje menej ako 30 glutamínových zvyšok; ak gén obsahuje viac CAG sekvencií, vzniká patologický huntingtín – je menej rozpustný a agreguje – to vedie k strate neurónov
- postihnutá je najmä kôra a striatum

Skleróza multiplex

- chronické autoimúnne, progresívne ochorenie
- interakcia imunitného a nervového systému
- multifokálne oblasti demyelinácie neurónov
- neschopnosť nervu viesť impulzy
- začína v mladosti, postihuje skôr ženy (2:1)

Symptómy: prvé príznaky - optická neuritída, bolesť za očnou guľou, výpadky vzornom poli, niekedy pocit hmlistého videnia, únava, svalová slabosť, problémy s rovnováhou, napäťiesvalov, spasticita, spazmy, bolesť, tremor, dysfunkcia mechúra



Príčiny (?): deficit vitamínu D, Epstein-Barrvírus (humánny herpesvírus 4), genetická predispozícia
RR SM = relaps-remitujúca forma SM je najčastejšia forma SM, ktorá postihuje okolo 85 % pacientov. Je charakteristická striedaním atakov (relapsov) a remisií.

Terapia SM = závisí od prejavov SM

- terapia je založená na protizápalových liekoch, imunosupresívach a imunomodulanciách (IFN beta1, **glatirameracetát, fingolimod, natalizumab**)
- podľa The International Working Group for Treatment Optimization in MS sa odporúča **pred nasadením liečby RR SM podať intravenózne (i.v.) kortikoidy na preliečenie zápalovej reakcie**, ktorá je spúšťačom akútneho ataku SM; najčastejšie sa podáva i.v. **metylprednizolón** v celkovej dávke 3g–5g rozdelených na niekoľko dní; **2 línia terapie**:

1. imunomodulačná = interferónová (**IFN-1 α /β**), neinterferónová (**glatirameracetát**)

2. línia = **natalizumab, fingolimod**

- **natalizumab**
 - prvá monoklonálna protilátka používaná v liečbe RR SM
 - **MÚ**: blokáda molekulových interakcií **α 4 β 1 integrínu** s jeho cieľovými molekulami
 - znižuje zápalovú aktivitu prítomnú v mozgu počas SM a inhibuje ďalší prívod imunitných buniek do zapáleného miesta, a tak znižuje tvorbu alebo zväčšenie SM lézií
 - **NÚ**: **progresívna multifokálna leukoencefalopatia** - vírusový zápal mozgu spôsobený JC vírusom (JCV = John Cunningham vírus) - potrebné sérologické testy, zdravý človek často ani nevie, že JC vírus v sebe má, pretože mu nespôsobuje ťažkosti. Ak ale niekto začne užívať imunomodulačnú liečbu, za určitých okolností sa JC vírus môže prebudiť a zmutovať na patogénny
- **fingolimod**
 - je selektívne imunosupresívum indikované u pacientov s RR SM, ktorí nereagovali na liečbu 1. línie ani na natalizumab alebo u ktorých SM rýchlo postupuje
 - moduluje receptory **1-sfingozin-1-fosfátu** na **T-lymfocytoch** a tým aj schopnosť pohybu T-lymfocytov z lymfatických uzlín do mozgu a miechy. Znižená koncentrácia patogénnych lymfocytov CNS obmedzí poškodenie nervových buniek.

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Cholinergiká - parasympatomimetiká

Látky umožňujúce produkciu, ovplyvňovanie a uvoľňovanie acetylcholínu alebo napodobňovanie jeho aktivity na jednom alebo viacerých typoch cholinergných receptoroch.

Muskarínový účinok: kontraktia hladkého svalstva, stimulácia sekrécie žliaz, zníženie krvného tlaku negatívne chronotropným efektom, vazodilatácia, zníženie kontrakcie srdca negatívne ionotropným efektom, zúženie zorničiek (mióza).

Nikotínový účinok: dráždenie ganglií sypmatika a parasympatika, dráždenie nervosvalovej platničky, účinok na priečne pruhované svalstvo.

Delenie podľa mechanizmu účinku:

1. priame = priamo ovplyvňujú postganglionárne M-receptory

2. nepriame = inhibítory cholínesterázy, ktorá odbúrava acetylcholín

1. Priame cholinergiká

MÚ = katoidná časť ach sa spojí s anoidnou časťou receptora. Esterová časť acetylcholínu sa vodíkovým mostíkom napojí na "esteraticke centrum" receptora. Väzba na aniónové centrum receptora určuje afinitu, reakcia s esterovým centrom určuje vnútornú aktivitu, tj. schopnosť vyvolať vlastný efekt. Optimálna vzdialenosť N od O ako väzbových miest cholinomimetík pre vyvolanie muskarínového účinku je 0,5 - 0,7 nm.

a. Acetylcholín a jeho analógy = cholín (súčasť LIPOVITAN), **acetylcholín**, **metacholín**, **karbachol**, **betanechol**, **aceklidín**, **furtetónium**, **oxapropánium**

VŠÚ

- pre zachovanie muskarínového účinku je nutný kvartérny alebo protónovaný dusík - najúčinnejšie sú amóniové zlúčeniny s metylmi; nahradna metylov za vyššie alkyls znižuje aktivitu
- výhodný etylénový reťazec - predĺžením reťazca sa muskarínový efekt znižuje, nikotínový sa zvyšuje
- výhodná α-metyl substitúcia uhlíka vedľa esterovej väzby - zvyšuje sa stálosť proti hydrolytickému štiepeniu (metacholín)
- afinitu nemení uzavorenie etylénového reťazca do cyklu s dusíkom (aceklidin)
- možné sú obmeny v kyslej časti zámena za lipofilné alkánové kyseliny - antagonistické pôsobenie
- esterifikáciou dikarboxylovými kyselinami vznikajú myorelaxačné účinky látky
- esterifikácia kyselinou karbámovou - výhodná - pomalšie štiepenie v organizme (karbochol, betanechol)
- esterová väzba nie je pre účinok nutná; účinné sú aj étery (furtretónium jodid, oxapropánium jodid) - obe zlúčeniny sú cyklické analógy cholínu

b. Prírodné látky = nikotín (z Nicotiana Tabacum; NICORETTE, SMOQUIT), **pilocarpín** (z Pilocarpus Jaborandi; PILOKARPIN - oftalmologikum; met. na kyselinu pilokarpovú otvorením laktónového kruhu), **arekolín** (z Areca catechu), **muskarín** (z Amanita muscaria)

2. Nepriame cholinergiká - anticholinesteráziká (inhibítory cholínesterázy)

a. Karbamáty = stigmíny = fyzostigmín, neostigmín (SYNTOSTIGMIN), **pyridostigmín** (MESTINON), **rivastigmín** (NIMVASTID, EXELON; je centrálnie pôsobiacim stigmínom – prechádza cez HEB lebo má 3° dusík), **distigmín** (UBRETID) – všetky majú viaceré indikácie

MÚ: kladným nábojom sa naviažu na aniónové centrum ACHE a potom dojde k preesterifikovaniu karbamoylového fragmentu na -OH serínu esterového centra

VŠÚ

- vzdialenosť medzi esterovým O a N musí byť približne rovnaká ako v acetylcholíne
- dva heterocyklické kruhy v molekule fyzostigmínu nie sú nevyhnutné pre aktivitu
- počas hydrolízy je fenolický fragment eliminovaný a karbamoylový zostáva naviazaný na molekule enzymu; ovplyvňuje však ADME vlastnosti a aj miesto pôsobenia = obsahujúce 4° dusík sú periférne pôsobiace, 3° dusík sú centrálnie pôsobiace

b. Amóniové zlúčeniny = edrofóniumchlorid, ambenóniumchlorid

c. Organofosfátové zlúčeniny = fluostigmín, soman, ekotiopát jodid, paratión, paraoxón

3. Antidota cholinergik - reaktivátory cholínesterázy = pralidoxím, trimedoxím

Nootropiká

Centrálnie stimulujúce psychofarmaká (psychoanaleptiká) zvyšujúce sústredivosť a pozitívne ovplyvňujúce kognitívne procesy. Zlepšujú psychické funkcie mozgu v procese poznávania, učenia, pamäti a schopnosti koncentrácie, akútnie poruchy oxidatívneho a glukózového metabolizmu. Zlepšujú látkovú premenu a tým normalizujú funkciu nervových buniek, ktoré boli poškodené.

1. **GABA a 2-pyrolidóny = racetamy = kyselina pantoténová, hopantenová; piracetam (PIRACETAM, LUCETAM, NOOTROPIL), oxiracetam, pramiracetam, nefiracetam, aniracetam, nebracetam, cebaracetam**

MÚ: aktivácia bioenergetického metabolizmu v CNS, zvyšujú odolnosť neurónov na anoxiu a hypoxiu a zvyšujú ich bioenergetický metabolizmus

VŠÚ

- účinné sú len deriváty kyseliny maslovej - predĺženie alebo skrátenie reťazca pôsobí dysterapeuticky
- možná je acylácia aminoskupiny
- účinnejšie sú deriváty GABA-laktámu (deriváty pyrolidónu) = racetamy
- aktivitu nemení substitúcia amidového dusíka
- karbamoylová skupina na N1 môže byť nahradená 4-methoxybenzoylom alebo lipofilným benzylom bez straty účinku
- účinok neovplyvňuje súčasná substitúcia na C4 pyrolidónu

2. **Antidementíva – anticholinesteráziká**

- a. I. generácia = karbamáty – stigmín
- b. II. generácia = galantamín (GALANTAMIN, GALSYA), donepezil (DONEPEZIL, YASNAL)

3. **Nootropiká iných štruktúr**

- a. Námeľové alkaloidy = dihydroergotoxín, nicergolín
- b. Indolové alkaloidy = vinkamín, vinpocetín (CAVINTON)
- c. Iné = **Ginko biloba** (TEBOKAN, TANAKAN; ginkolidy – antagonisti PAF, blokujú agregáciu trombocytpv, zlepšujú reologické vlastnosti krvi; flavonoidy - vychytávače voľných kyslíkových radikálov, podporujú tvorbu vazodilatačne a antiagregačne pôsobiaceho epoprostenolu), **meklofenoxát, pyritinol, memantín** (MEMANTINE, MORYSA), **idebenón** (RAXONE)

Anticholinergiká = ide o látke, ktoré na postsynaptických receptoroch parasympatika kompetitívne blokujú účinok ACH a cholinergík.

Muskarínové receptory:

M₁ = receptory neuronálnych štruktúr CNS a ganglií - ich inhibícia - selektívna blokáda žalúdočnej sekrécie

M₂ = kardiálne receptory - inhibícia - potlačuje bradykardiu, stimulácia - znižuje frekvenciu srdca

M₃ = receptory hladkého svalstva - inhibícia - vyvoláva svalovú dilatáciu

Neurotropné = rušia spazmy vyvolané acetylcholínom

Myotropné = potlačujú kŕče spôsobené bárium chloridom

Vyvolávajú: mydriázu (mydratiká), zvyšujú srdečnú frekvenciu (antiarytmiká - pri bradykardii - premedikácia pri narkóze), spomaľujú peristaltiku GIT, znížujú sekréciu slz, slín, potu, bronchov a žalúdku (bronchodilatácia a antiulceróza), spazmolýzu = uvoľňovanie kŕkov hladkého svalstva (spazmolytiká - GIT, žľžník, močový trakt, ženské pohlavné orgány)

Ďalšie použitie: antiparkinsoniká (terciárne amíny - prechádzajú hematoencefalickou membránou), antidotá pri otravách anticholinesterázikami

Delenie podľa mechanizmu účinku a hlavného predstaviteľa:

- 1) neurotropné (atropínové) spazmolytiká
- 2) muskulotropné (papaverínové) spazmolytiká
- 3) neurotropné-muskulotropné (väčšina syntetických spazmolytikí)

1. **Neurotropné anticholinergiká (atropínové) = atropín** (ATROPIN BIOTIKA – premedikácia CA, antidotum, REASEC - antidiarioikum; ester tropanolu s kyselinou L,D-tropovou; izolovaný z listov, plodov alebo koreňa *Atropa bella-dona*, *Datura stramonium*, *Hyoscyamus niger*; v rastlinách sa vyskytuje ako ľavotočvý hyoscyamín, ktorý sa racemizuje na atropín), **homatropín, skopolamín, butylskopolamínumbromid** (BUSCOPAN – GIT kŕče; účinkuje periférne), **ipratrópiumbromid** (ATROVENT - antiastmatikum), **tiotrópiumbromid** (SPIOLO RESPIMAT, SPIRIVA - antiastmatikum), **trospiumchlorid** (SPASMED – inkontinencia moču)

VŠÚ

- tropánové alkaloidy (atropín, skopolamín) blokujú muskarínové receptory a kvôli vyšej lipofilite prechádzajú aj do CNS = neurotopné
- výhodnejšie sú amóniové analógy - neprechádzajú HEB = periférne anticholinergiká bez nežiaducich centrálnych účinkov (musia sa ale podávať inhalačne, stráca sa perorálna aktivita)
- kvartérne amíny zvýšenou afinitou k nikotínovým receptorom účinkujú aj mierne myorelaxačne - tým je vysvetlená zvýšená spazmolytiká aktivita oproti 3° amínom
- možná cykлизácia amóniového dusíka (trospium chlorid)
- aktivitu nemení pridanie ďalšieho fenylu alebo obmena fenylu za heteroaromát

2. Myotropné spazmolytiká – muskulotropné (papaverínové)

MÚ = potláčajú spazmy hladkého svalstva priamym účinkom bez účasti ACH (rozdiel od neurotopných)

- a. Deriváty izochinolínu (papaverín a jeho deriváty) = **papaverín** (vo vodných roztokoch nestály, oxiduje na papaverinol a papaveraldin – zmena farby), **drotaverín** (NO-SPA, DOSPAX – GIT krče), **etaverín, moxaverín, oktaverín**

VŠÚ

- prítomnosť $-\text{OCH}_3$ skupín na izochinolínovom jadre nie je nutná, môžu byť nahradené $-\text{OC}_2\text{H}_5$ skupinami (etaverín) alebo metyléndioxyskupinou (syntaverín)
- aktivitu neovplyvňuje odstránenie $-\text{OCH}_3$ z benzylového fragmentu, alebo ich nahradá $-\text{OC}_2\text{H}_5$, ak izochinolín je substituovaný v polohe 3 $-\text{CH}_3$ (dimoxylín) $-\text{C}_2\text{H}_5$ (moxaverín)
- metylénová skupina v 1-benzylizochinolíne nie je pre úč. nutná (neupaverín, oktaverín)
- aktivitu nemení ani parciálna hydrogenácia izochinolínu (drotaverín)

- b. Deriváty iných štruktúr = **flavoxát, mebeverín** (DUSPATALIN – GIT krče; met. na kyselinu veratrovú), **pitofénón** (ALGIFEN, ANALGIN - spazmoanalgetiká), **pinavériumbromid** (DICETEL – GIT krče), **alverín** (METEOSPASMYL – GIT krče), **mirabegron** (BETMIGA – inkontinencia moču), **darifenacín** (EMSELEX)

3. Syntetické neurotopné-myotropné spazmolytiká

- a. Esterový typ = **oxybutiniň** (EUREN, KENTERA – pri enuresis nocturna a inkontinencii moču), **propiverín** (MICTONORM – inkontinencia moču), **otilóniumbromid** (SPASMOMEN – spazmy GIT), **aklidóniumbromid** (BRETARIS GENUAIR - antiastmatikum), **glykopyróniumbromid** (SEEBRI BREEZHALER - antiastmatikum), **solifenacínsukcinát** (FOLINAR – inkontinencia moču)

VŠÚ

- optimálnu aktivitu vykazujú estery všeobecného typu s približne rovnakou vzdialenosťou esterového karbonylu od bázického dusíka ako u ACH (0,5 nm)
- v kyslej časti okrem 1 fenylu (potrebný pre zachovanie účinku) môže byť cykloalkyl (cyklopentolát), dlhší alkyl; aktivitu neruší ani spojenie oboch kruhov do tricyklu
- optimálna aktivita je viazaná na dvojuhlíkový spojovací reťazec, jeho predĺženie na 4C umožňuje násobná väzba (oxybutynín), výnimcoľne môže byť rozvetvený (spomalený metabolizmus), predĺžením reťazca sa znížuje spazmolytický a predlžuje antitusický účinok
- bázickou časťou je najčastejšie terciárna aminoskupina alifatického (dimetylamín, diethylamín) alebo heterocyklického charakteru (piperidín, pyrolidín), kvarterizácia dusíka zvyšuje periférnu anticholinergnú aktivitu pri spazmoch GIT (oxyfenónium bromid, glykopyrónium bromid)
- 3° amíny sa uplatňujú ako mydriatiká
- spazmolytickú aktivitu zvyšuje hydroxyl na α -uhlíku kyseliny (oxyfencyklímín, oxybutynín, difemerín), účinok nemení jej blokovanie éterovou väzbou, ktorá zvyšuje lipofilitu
- prenos bázického zoskupenia z alkoholickej do kyslej časti nepôsobí dysterapeuticky
- esterová väzba môže byť zamenená za izostérne skupiny ako napr.: tioesterová, karbamátová, amidová alebo uzavretá do dioxolového kruhu, ani odstránenie esterovej väzby aktivitu neruší, výhodný trojatómový spojovací reťazec
- náhrada esterovej väzby za éterovú znížuje anticholinergnú účinok, ale zvyšuje antihistaminickú aktivitu (difenhydramín), následná orto-substitúcia jedného aromatického jadra zvyšuje anticholinergnú a antiparkinsonickú aktivitu (orfenadín)
- fragment kys. octovej môže byť nahradený kys. benzoovou alebo bicyclohexylovým derivátom

- b. Neesterový typ = **tropikamid** (UNITROPIC - oftalmologikum), **tolterodín** (DETRUSITOL - inkontinencia), **fesoterodín** (TOVIAZ - inkontinencia), **fenpiverníumbromid** (SPASMOPAN – krče hladkého svalstva), **umeclidóniumbromid** (INCRUSE ELLIPTA - CHOCHP)

Rastlinné liečivá používané: proti demencii; pri stavoch prechodného duševného vyčerpania; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Proti demencii

Využitie prípravkov s *Ginkgonis folium* pri prevencii a terapii demencie je založené na synergickom **neuroprotektívnom a venoprotektívnom** pôsobení:

1. ginkolidov

a. neuroprotektívny účinok:

- ochrana neuronálnych mitochondrií
- antagonizmus PAF = zabránenie agregácie, zabránenie degranulácie Tro, zlepšuje sa krvný obeh, zlepšuje sa metabolizmus kyseliny arachidónovej vo fagocytoch
- nekompetitívna inhibícia glycínového a GABA receptorov -> zlepšený prenos signálov medzi neurónmi
- ginkolid A = pozitívny vplyv na funkčnosť neurónov prostredníctvom inhibície detyrozinácie alfatubulínu

b. venoprotektívny účinok:

- ginkolid A,B: inhibícia iNOS
- ginkolid B: antioxidačné pôsobenie

2. flavonoidov = venoprotektívny účinok

- protizápalový účinok
- aktivácia CFTR – zlepšená funkcia endotelu

3. bolibalidu

- stabilizuje respiračnú aktivitu mitochondrií a ATP v neurónoch
- inhibuje NMDA receptory a znížuje tak uvoľňovanie cholínu

4. kyseliny 6-hydroxikynurénovej = neuroprotektívny účinok inhibíciou AMPA a NMDA receptorov

1. *Ginkgonis folium* = list ginka

Ginkgo biloba = ginko dvojlaločné

Ginkgoaceae

WEU: na zlepšenie kognitívnych funkcií a kvality života pri strednom stupni demencie

TU: na zmiernenie pocitu ťažkých nôh alebo pocitu studených dlaní a chodidel, oboje spôsobené ľahšími komplikáciami žilového obehu (po vylúčení závažných ochorení)

Obsahové látky

- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín, izoramnetín (+ ich kumaroylglykozidy - špecifické pre drogu)
- biflavóny: bilobetín, ginketín, izoginketín
- **diterpény:** **bilobalid, ginkolidy A, B, C, J, K, L, M, P, Q, X**
- alkylfenoly (kradanoly), alkylfenolické kyseliny (kyseliny ginkolové) = silne alergizujúce
- polyprenoly
- triesloviny: stopy katechínov, proantokyanidínov
- heteropolysacharid
- **kys. 6-hydroxikynurénová** (neuroprotektívny účinok)
- ginkotoxín (4-O-metylpyridoxín – neurotoxickej „„antivitamínu B6““)

LI:

- Pri súbežnom užívaní prípravku z *Ginkgonis folium* a antikoagulantov (warfarín) alebo antiagregancií (klopidogrel, ASA alebo iné NSAIDs) hrozí zvýšená krváčavosť.
- Inhibícia P-gp v tenkom čreve môže zvýšiť plazmatické hladiny liečiv, ktoré sú substráti P-gp.
- Indukciou CYP 3A4 môže byť znížená plazmatická koncentrácia efavirencu alebo nifedipínu.
- Indukcia CYP 2C19 môže spôsobiť zníženie účinnosti inhibitorov protónovej pumpy (omeprazol).

Upoz.: ginko vytvára alergickú reakciu; štandardizované extrakty ale neobsahujú alergizujúce látky

Pri stavoch prechodného duševného vyčerpania

Účinok prípravkov z *Hyperici herba* je vyvolaný synergickým pôsobením:

1. hyperforínu

- zníženie aktivity transportérov spätného vychytávania neurotransmíterov (NA, SER, DOP, GLU, GABA) prostredníctvom ovplyvnenia presynaptických sodíkových a vápnikových kanálov / aktivácia TRPC6 kanála
- blok. beta-hydroxylovej väzby na dvojitej väzbe -> 10-násobný pokles antidepresívneho účinku
- účinkuje ako protónofor -> umožňuje prestup protónu lipidovou membránou do vnútrobunkového priestoru -> zníži sa pH => strata protónového gradientu mitochondrií => nárast vnútrobunkového Na+ => zníženie aktivity transportérov spätného vychytávania neurotransmíterov

2. a hypericínu

- inhibícia MAO A,B
- potrebná je synergia s flavonoidmi, proantokyanidínmi
- inhibícia dopamín-beta-hydroxylázy, interakcia s beta-adrenergálnymi, pí-opioidnými, 5-HT1A, D3 receptormi

3. s flavonoidmi

- anxiolytický, sedatívny účinok – pozitívna modulácia GABA_A receptora

Na zmiernení príznakov duševného vyčerpania sa môžu podieľať svojimi účinkami:

4. zložky silíc

- monoterpény (boreneol, izopulegol, linalol, mentol, myrtenol, alfa-pinén, pinokarveol,
- verbenol) = ovplyvnenie neurotransmíterov v glutamátovej kaskáde + pozitívna alostérická modulácia GABA_A receptora -> sedatívny účinok
- efekt nastupuje aj po ich inhalácii – ako lipofilné molekuly prestupujú cez HEB
- účinok ustupuje pomaly, monoterpény sú v plazme prítomné aj po 60 minútach

1. *Hyperici herba* = vŕať ľubovníka

Hypericum perforatum = ľubovník bodkovaný

Hypericaceae

WEU: na liečbu ľahkého a stredného stupňa depresie podľa klasifikácie ICD-10, ATC: N06AP01.

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostach; pri ošetrovaní malých rán kože; pri slabších zápaloch kože, vrátane spálenín od slnka; **pri stavoch prechodného duševného vyčerpania**

Obsahové látky:

- fluoroglucinolové deriváty = **hyperforín**, adhyperforín
- naftodiantróny = **hypericín**, pseudohypericín
- flavonoidy = najmä O-glykozidy kvercetínu (**hyperozid**, **rutín**)
- biflavóny
- triesloviny – proantokyanidíny
- silica = monoterpény (α/β-pinén), seskviterpény (β-karyofylén)

Liekové interakcie:

- Väčšina liekových interakcií prípravkov z *Hyperici herba* je spôsobená prítomnosťou **hyperforínu**, ktorý je aktivátorom CYP3A4 (znižuje plazmatické hladiny liečiv ako benzodiazepíny, inhibítory protónovej pumpy, statíny, verapamil, warfarín, klopidogrel, ...).
- Droga slabo indukuje CYP1A2 (znižuje hladinu kofeínu, klopidogrelu).
- Indukcia CYP2C9 je neistá (znižený účinok antidiabetík).
- Strednou intenzitou je indukovaný CYP2C19 (znižený účinok inhibítov protónovej pumpy).
- Slabá indukcia bola popísaná pre CYP2E1 (chlorzoxazón).
- Vplyv na účinnosť liečiv modifikáciou aktivity črevného P-gp (najskôr inhibícia, neskôr výrazná aktivácia – ovplyvnenie účinnosti digoxínu, cyklosporínu, TCA, ...).
- Inhibícia spätného vychytávania serotoninu (farmakodynamické interakcie so SSRI, SNRI, ...).

2. *Lavandulae flos* = kvet levandule

Lavandula angustifolia = levanduľa úzkolistá

Lamiaceae

TU: na zmiernenie slabších príznakov psychického stresu; **na zmiernenie slabších príznakov vyčerpania;**
na navodenie spánku

Obsahové látky:

- **silica:** limonén, 1,8-cineol, 3-oktanón, gáfor, linalol
- fenolické kyseliny: rozmarínová, kávová, ferulová
- kumaríny: umbeliferón, herniarín
- **amid derivátov kyseliny škoricovej:** N^1,N^5,N^{10} -tri-p-kumaroylspermidín

27. Myorelaxanciá (periférne, centrárne)

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Myorelaxanciá = liečivá znižujúce tonus kostrového svalstva

Spazmolytiká = liečivá znižujúce tonus hladkého svalstva

Možnosti relaxácie kostrových svalov

1) CNS - centrárne myorelaxanciá

2) Vedenie vzruchu v motorických nervoch (**lokálne anestetiká**)

3) Prevod vzruchu na kontrakciu v nervovosvalovej platničke (**periférne myorelaxaciá**)

4) Excitačno-kontrakčné spojenie v svale (**dantrolén**)

Nervovosvalová platnička - v hlavných úlohách:

- vezikuly s acetylcholínom
- nikotínový N_M receptor = Na^+ kanál otváraný ACh
- acetylcholinesteráza(AChE)
- 1. Depolarizácia nervového zakončenia → otvorenie Ca^{2+} kanálov
- 2. Uvoľnenie vezikúl s Ach - od Ca^{2+} závislá exocytóza
- 3. Ach aktivuje N_M receptor na myocyte → zvýšenie influxu Na^+
- 4. Depolarizácia svalovej membrány → vznik akčného potenciálu
- 5. Kontrakcia svalu - po vtoku Ca^{2+} do cytoplazmy zvonka i z endoplazmatického retikula
- 6. Hydrolýza Ach pomocou AChE (aby nastala repolarizácia a obnovenie dráždivosti)

1. Periférne myorelaxaciá

- blokujú nervovo-svalové prepojenie na periférii
- spôsobujú paralízu kostrového svalstva – od normálneho tonusu až k žiadnemu tonusu
- štrukturálne podobné Ach
- prítomnosť kvartérneho dusíka – interferujú s Ach na nervovo-svalovom zakončení

Klinické využitie:

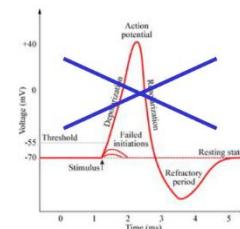
- relaxácia kostrového svalstva počas operácií
- intubácia trachey
- naprávanie vykľbenín a fraktúr
- elektrokonvulzívna terapia
- periférne myorelaxaciá možno podať len v celkovej anestézii !
- pri paralíze dýchacieho svalstva je nutné riadené dýchanie !

a) nedepolarizujúce

- kompetitívne antagonisti N_M receptorov - chýba depolarizácia svalu a nevzniká akčný potenciál, žiadna kontraktia = relaxácia
- účinku nepredchádzajú svalové záchvevy
- žiadna pooperačná bolesť
- poradie nástupu svalovej relaxácie = okohybné svaly, malé svaly tváre, končatiny, hltan, respiračné svaly
- výhoda: inhibítory acetylcholinesterázy rušia účinok tubokuráru = antidotum
- **NÚ:** uvoľnenie histamínu zo žírných buniek = hypotenzia, bronchokonstriktion (platí najmä pre tubokurár, menej atrakurium, mivakurium); blok N_N receptorov v gangliach = hypotenzia (tubokurár)

• tubokurár

- prototyp, od 30. rokov, nepoužíva sa
- šípový jed, alkaloid zo Strychnos toxifera
- používal sa na usmírtenie zvierat (spôsoboval paralízu bránice); u konzumentov je ale bezpečný
 - pri p.o. podaní nie je aktívny – kvôli hydrofilite (kvartérne dusíky) nedochádza k absorpcii
- novšie** – menej NÚ, rozdiely v dĺžke účinku:
- **mivakurium, atrakurium** = krátkodobé (15-30 min)
- **vekuronium, rokuronium** = stredne dlhé (30-40 min)
- **pankuronium** = dlhoúčinné (1-2 h)



b) depolarizujúce = agonisty N_M receptoru - depolarizačná blokáda spojená so stratou excitability:

najprv mierne svalové zášklby, neskôr relaxácia

- dlhodobá stimulácia vyvolá trvalú depolarizáciu
- svalová bunka je depolarizovaná, ale nemôže sa excitovať
- kalcium je odčerpané do sarkoplazmatického retikula, sval relaxuje
- inhibítory acetylcholínesterázy zvyšujú účinok sukcinylcholínu!
- relaxácie predchádzajú svalové záchvevy, možná pooperačná bolest
- **NÚ:**

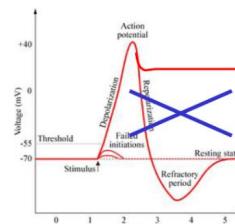
- pooperačná svalová bolest – pred relaxáciou sú svalové zášklby
- bradykardia - stimulácia M2 receptorov
- zvýšený vnútroočný tlak – pozor pri glaukom!
- dysrytmie až zástava srdca ako dôsledok hyperkalémie pri uvoľnení K^+ zo svalov (náhylní sú najmä pacienti s rozsiahlymi poraneniami/popáleninami)
- **malígna hypertermia** – zriedkavo - pri mutácii Ca^{2+} kanála na sarkoplazm. retikule; **Symptómy:** veľmi vysoká horúčka ($> 40^\circ C$), svalová slabosť, bolesť (myalgia), stuhnutosť (rigidita) až rhabdomolyza, nepravidelný, zvýšený srdcový rytmus/dysrytmia, hyperkatabolizmus, zrýchlené dýchanie, acidóza, hyperkalémia, tmavohnedý moč riziko fatalnej arytmie, obličkové zlyhanie
- Terapia:** **dantrolén** (bráni uvoľneniu vápnika zo SPR väzbou na ryanodinový receptor)
- sukcinylcholín má výraznejší a podstatne dlhší účinok u pacientov s deficitom alebo poruchou butyrylcholinesterázy
- **sukcinylcholín** = veľmi rýchly nástup účinku
- **suxametónium** = ester hydrolyzovaný plazmatickou (butyryl)cholinesterázou; krátke trvanie účinku, cca 10 minút
- **dekametónium** = trvanie cca pol hodiny

2. Antidotá periférnych myorelaxancií

- **pre nedepolarizujúce** = inhibítory acetylcholínesterázy (**fyzostigmín, neostigmín**)
 - v dôsledku inhibície AchEstúpa hladina acetylcholínu na synapse
 - acetylcholín vytiesní nedepolarizujúce myorelaxans z N_M receptorov
 - obnoví sa svalová kontrakcia
- **pre rokurónium a vekurónium** = nové antidotum **sugammadex**
 - sugammadex je modifikovaný cyklodextrín
 - viaže rokurónium do komplexu a tým ukončuje jeho účinok
- **pre sukcinylcholín** = neexistuje antidotum, inhibítory AChE účinok sukcinylcholínu potencujú!

3. Centrálné myorelaxaciá používajú sa na terapiu spastických stavov kostrového svalstva

- spazmy sú zvyčajne bolestivé a môžu byť spôsobené:
 - zvýšenou reflexnou dráždivosťou v mieche
 - súčasne zníženej inhibičnej signalizácie z motorického kortexu
- centrálné myorelaxaciá posilňujú inhibičné dráhy, ktoré ovplyvňujú motoneuróny
- redukujú zvýšený tonus – kŕčovitosť kostrového svalstva
- nespôsobujú úplnú relaxáciu svalstva a nenanášajú výrazne pohyblivosť – nespôsobujú paralýzu
- od hypertonického stavu k normálnemu stavu
- redukcia tonusu = zmiernenie bolesti a zlepšenie motility
- **použitie:** spazmy svalstva (najčastejšie spastické bolesti chrbtice - v driekovej, krčnej, torakálnej oblasti), neznámeho pôvodu, alebo ako následok sklerózy multiplex, porúch miechy, ...
- **NÚ:** najmä sedácia
- **diazepam** (patrí medzi benzodiazepíny)
 - zvyšuje účinok GABA na $GABA_A$ receptoroch
 - $GABA_A$ receptory sú chloridové kanály riadené GABA
 - dochádza k hyperpolarizáciu útlmu neuronálnej aktivity
 - má aj anxiolytické, hypnotické, antikonvulzívne účinky
 - hlavný nežiaduci účinok v myorelaxačných chŕdavkach – sedácia
 - benzodiazepíny zvyšujú afinitu a účinok GABA na otváranie Cl^- kanála



- dochádza k hyperpolarizácii neurónu
- aktivita neurónov je znížená
- existuje viacero izoforiem GABA_A receptora
- preto niektoré látky majú vystupňované anxiolytické, resp. hypnotické pôsobenie
- **baklofen**
 - lipofilný analóg GABA
 - agonista GABA_B receptorov (presynaptické, spojené s Gi)
 - presynaptická inhibícia reflexných dráh vedúcich k spasticite
 - zníženie vtoku kalcia do zakončenia - tým redukcia uvoľnenia excitačných neuromediátorov
 - má aj mierny analgetický účinok
- **tizanidín**
 - agonista α2 receptorov (má však len asi 10 % antihypertenzívnej aktivity klonidínu)
 - zvyšuje presynaptickú inhibíciu motorických neurónov
- **tolperizón**
 - mechanizmus neúplne objasnený, inhibítorm napäťovo-závislých Na⁺ a Ca²⁺ kanálov v nervových zakončeniach v mieche – znižuje excitabilitu a vyučovanie neurotransmitterov
- **mefenoxalón**
 - znižuje napätie kostrových svalov inhibíciou polysynaptických supraspinálnych reflexných mechanizmov, ktoré spôsobujú zvýšené svalové napätie
 - má aj slabý analgetický účinok
- **guajfenezín**
 - má viacero účinkov s nezmámy mechanizmom: centrálnie myorelačné, antikonvulzívne, anxiolytické, expektoračné
 - používa sa na tlmenie svalového napäťa a kŕčovitých stavov, predĺženie svalovej relaxácie v chirurgii a anesteziológii, na premedikáciu pred bronchografiou, ako slabé anxiolytikum
 - interakcie: zosilňuje analgetické, sedatívne a myorelačné účinky liečiv
- **gabapentín, pregabalín**
 - antiepileptiká
 - spazmolytiká u pacientov so sclerosis multiplex
- **cyklobenzaprin, karisoprodol, metaxolón, chlórfenezín, zhlórzoxazón, orfenadrín**
 - pre akútne uvoľnenie svalového spazmu zapríčineného tkanivovým poškodením
 - predpokladaný účinok v mozgovom kmeni

4. Iné látky na zníženie tonusu svalstva

- **dantrolén**
 - priamo redukuje kontrakciu kostrového svalu (interferencia uvoľnenia Ca²⁺ cez RyR1)
 - v bunkách priečne pruhovaných svalov bráni uvoľňovaniu vápnika so sarkoplazmatického retikula
 - nepôsobí na hladké svaly ani na srdcový sval
 - na terapiu malígnej hypertermie
- **botulotoxín**
 - blokuje uvoľňovanie acetylcholínu na všetkých cholinergných synapsách
 - účinok pretrváva niekoľko mesiacov
 - mimoriadne toxický (LD50= 1 ng/kg)
 - botulotoxín po endocytóze do nervového zakončenia štiepi metaloproteinázou aktivitou špecifické proteíny zodpovedné za „dokovanie“ a exocytózu vezikúl s neurotransmitterom – konkrétnie cholinergných s ACh (inhibícia synaptobrevínu)

Využitie:

- dočasná redukcia mimických vrások
- liečba strabizmu, blefarospazmu, achalázie (funkčná porucha pažeráka), hyperhidrózy (nadmerné potenie), spasticita horných končatín po cievnej mozgovej príhode, cervikálna dystónia (torticollis)...

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Látky uvoľňujúce spazmy kostrového svalstva, spôsobujúce až ochabnutie svalstva.

Mechanizmus účinku:

a) **periférne** = prerošujú vedenie na úrovni nervovosvalovej platničky

- **nedepolarizujúce** = liečivo sa viaže na acetylcholínový (nikotínový N_M) receptor bez toho, aby indukovalo acetylcholínový účinok - antagonisty. Membránový potenciál je stabilizovaný, takže podráždením uvoľnený acetylcholín nemôže účinkovať (kompetitívne - pachykurarové).
- **depolarizujúce** = liečivo sa viaže na nikotínový N_M receptor ako acetylcholín - agonisty - nastáva depolazízia. Podráždením uvoľnený acetylcholín nemôže vyvolať svalovú relaxáciu, pretože platnička je už depolarizovaná (nekompetitívne - leptokurarové).
- **blokátori uvoľňovania acetylcholínu** (botulotoxín)

b) **centrálné** = tlmia činnosť neurónov CNS a tým vyvolávajú svalovú relaxáciu

c) **priame** = pôsobia priamo na sval (dantrolén)

1. Periférne myorelaxanciá

a. Nedepolarizujúce - kompetitívne kuraromimetiká

- **Prírodné látky a ich analógy** = **tubokurarín** (prototyp syntetických; izolovaný z curare = extrakt z *Chondradendron tomentosum*; esterifikácia -OH skupín zvyšuje aktivitu; účinkuje len parenterálne podaný - ako iónová zlúč. nie je vstrebávaný črevom), **toxiferín I** (izolovaný zo *Strychnos toxifera*), **alkuróniumchlorid** (alyanalóg toxiferínu; 80% sa vyučuje nezmenené), **galantamíntetrajodid** (1. totálne syntetické myorelaxans)
- **Aminoandrostány** = **pankuróniumbromid**, **vekuróniumchlorid**, **pipekuróniumbromid**, **rokuróniumbromid** (ROCURONIUM, ESMERON)

VŠÚ

- aktivita je viazaná na deriváty s bázickými skupinami na C2 a C16 - veľká variabilita je možná v charaktere báz. skupín = piperidín (pankurónium, vekurónium), piperazín (pipekurónium) alebo kombo morfolín s pyrolidínom (rokurónium)
- podmienkou vysokej aktivity je acetylcholínový fragment, t.j. amóniová skupina na C16 a acetoskupina na C17 androstanu
- aktivitu výrazne neovplyvní zámena amóniovej skupiny na C2 za terciárnu aminoskupinu (vekurónium) a za súčasného zmydelnenia ester. väzby na C3 (rokurónium)

- **Benzyltetrahydroizochinolíny** = **atrakúriumbesilát** (ATRACURIUM, TRACRIUM; metabolizuje na monoakrylát, hydroxy- a karboxymetabolit), **mivakúriumchlorid**, **doxakúriumchlorid**

VŠÚ

- aktivitu neovplyvňuje substitúcia ďalšími metoxyskupinami na C8 izochinolínu alebo C5 benzylu (doxakúrium, mivakúrium); akékoľvek iné substitúcie pôsobia dysterapeuticky
- aktivita rastie s rastúcou vzdialenosťou amóniových skupín (optimum 12-16 uhlíkov)
- charakter esterov účinok neovplyvňuje

- **Depolarizujúce - nekompetitívne kuraromimetiká** = **dekametóniumjodid** (účinok antagonizujú ganglioplegiká – pentametónium a hexametónium), **suxametóniumjodid** (SUXAMETHONIUM; met. na sukcinylmonocholín kyselinu jantárovú, cholín; nemá antidotum)

VŠÚ

- myorelaxačná aktivita sa zvyšuje predĺžovaním uhlíkového reťazca medzi amóniovými skupinami (optimum u dekametónia)
- aktivita sa nemení, ak sa metylény reťazca nahradia izosternými dvojväzbovými skupinami (-NH-, -CO-, -O-) (suxametónium)
- optimálnu aktivitu vykazujú deriváty, u ktorých sú dusíky substituované metylmi, výnimco ľene jedným etydom

2. **Centrálné myorelaxanciá (myotonolytiká)** = perorálne podané - tlmia svalové spazmy pri chorobách, ktoré sprevádzajú zvýšená hypertónia kostrového svalstva (reumatoidná artrítida, parkinsonizmus)

a. **Deriváty propándiolov** = **guajfenezín** (GUAJACURAN), **meprobamát**, **karizoprodol**

b. **Heterocyklické zlúčeniny** = **chlórzoxazón**, **tizanidín** (SIRDALUD; met. oxidatívnym otvorením kruhov), **mefenoxalón** (DORSIFLEX; met. na fenolické zlúčeniny), **chlórmezanón**, **tetrazepam**, **diazepam** (DIAZEPAM, APAURIN), **xylazín**, dantrolén

- c. Myotonolytiká iných štruktúr = **baklofén** (BACLOFEN), **tolperizón** (MYDOCALM),
- 3. Myorelaxanciá iných typov = **tiokolchikozid**, **botulotoxíny** (proteínové entodoxíny G+ anaeróbnych baktérií Clostridium botulinum; existuje 8 sérotypov A-G, v terapii len A a B; **A** - v dermatológií na vyhladenie vrások – DYSPORT, AZZALURE; **B** - myastenia gravis - NEUROBLOC; MÚ: hydrolytické enzymy, ktoré štiepia transportné proteíny pre acetylcholín
- 4. Antagonisty myorelaxancií
 - a. Antidota nedepolarizujúcich kuraromimetík = stigmíny = **neostigmín**, **pyridostigmín**
 - b. Antidota aminoandrostánových myorelaxancií = **sugammadex** (BIRDION; vytvára s nimi vo vode dobre rozpustný komplex - ruší neuromuskulárnu blokádu)
 - c. Antidota depolarizujúcich kuraromimetík = **ganglioplegiká** – pentametónium a hexametónium (???), suxametónium nemá antidotum

Prirodné liečivá používané pri zápche (semen, rhizoma, radix); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Úvod pozri otázku č.18

1. *Lini semen* = semeno ľanu

Linum usitatissimum = ľan siaty

Linaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche

TU: pri slabších žalúdkových a črevných ťažkostiah

Obsahové látky

- **slizy:** ramnogalakturónan – obsahuje ramnózu + kys. galakturónovú + arabinoxylán
- **olej (vysýchavý):** kyselina alfa-linolénová, olejová, linolová, palmitová, stearová
- **celulóza, hemicelulóza**
- lignány
- kyanogénne glykozidy: linamarín, linustatín, neolinustatín

Toxicita: Jednotlivá dávka do 100 g semien (= do 1,5 g kyanogénnych glykozidov) alebo ich denná dávka do 45 g počas 6 týždňov nevyvoláva toxicke účinky. Veľmi pomaly vznikajúci kyanovodík sa totiž pôsobením enzymu rodanáza okamžite mení na 200-krát menej toxickej tiokyanát (rodanid), ktorý je následne vyuľučovaný močom.

LI: Možné zvýšenie krvácavosti pri súbežnom užívaní kyseliny acetylsalicylovej a ľanového oleja sa vysvetluje účinkom omega 3 mastných kyselín na zrászanlivosť krvných doštičiek. Užívanie prípravkov zo semena ľanu môže spomaliť resorpciu súbežne užívaných liečív (fixácia liečiva v slizovej štruktúre).

Pozn.: majú sa pohŕyť alebo sa použiť rozdrvené (10-15g), treba zapíť veľkým množstvom vody!; nerozdrvené môžu kvašiť v GIT a spôsobiť tak bolest!

2. *Plantaginis ovatae semen* = semeno skorocelu vajcovitého

Plantago ovata = skorocel vajcovitý

Plantaginaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche, na zmäkčenie stolice po chirurgických zákrokoch v oblasti konečníka alebo pri hemoroidoch

Obsahové látky

- **slizy:** rozvetvené arabinoxylány (s kyselinou galakturónovou a glukurónovou)
- proteíny, škrob, olej, steroly
- oligosacharidy (planteóza)

LI: Predpokladá sa analogické pôsobenie ako bolo pozorované pre drogu Plantaginis ovatae seminis tegumentum: Zniženie absorpcie sacharidov, ktoré spôsobuje problémy s nastavením dávkovania inzulínu pacientom s diabetes mellitus 2.typu – nutnosť ukončenia užívania rastlinného prípravku. Riziko zníženia absorpcie liečív podávaných asi do 1 hodiny po užití prípravky z drogy.

3. *Psyllii semen* = semeno skorocelu blškovitého [blškové semeno]

Plantago afra = skorocel blškovitý

Plantago indica = skorocel indický

Plantaginaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche, na zmäkčenie stolice po chirurgických zákrokoch v oblasti konečníka alebo pri hemoroidoch

Obsahové látky

- **slizy:** nerozvetvené arabinoxylány (s kyselinou galakturónovou a glukurónovou)
- LI:** Predpokladá sa analogické pôsobenie ako bolo pozorované pre drogu Plantaginis ovatae seminis tegumentum: Zniženie absorpcie sacharidov, ktoré spôsobuje problémy s nastavením dávkovania inzulínu pacientom s diabetes mellitus 2.typu – nutnosť ukončenia užívania rastlinného prípravku. Riziko zníženia absorpcie liečív podávaných asi do 1 hodiny po užití prípravky z drogy.

4. *Polypodii rhizoma* = podzemok sladiča

Polypodium vulgare = sladič obyčajný

Polypodiaceae

TU: krátkodobo pri občasnej zápche; na uľahčenie vykašliavania hlienov; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **steroidné saponíny:** osladín, polypodisaponín, cykloartenolacetát (pravdepodobne zodpovedné za MÚ)
- **triterpenové saponíny:** 7-fernén, 9-fernén, 17-hopén
- olej: triglyceridy kys. palmitovej, olejovej, linolélovej
- silica: kyselina maslová, jantárová, laurová

Pozn.1: zaraďuje sa medzi iné laxatívne drogy

Pozn.2: v minulosti sa používal ako sladidlo

5. *Rhei radix* = koreň rebarbory

Rheum palmatum = rebarbora dlanitá (okrasná)

Rheum officinale = rebarbora lekárska

Polygonaceae

WEU: krátkodobo pri občasnej zápche

Obsahové látky

- **antrachinónové deriváty:** glukozidy/diglukozidy **aloe-emodínu, chryzofanolu, frangulaemodínu, reínu, fysciónu**
homodiantrónové glykozydy (**sennozid A, B**)
heterodiantrónové aglykóny (**sennidín C,D, palmidín A-D, reidín A-C**)
- triesloviny: najmä galotaníny, proantokyanidíny (obe brzdia laxatívny účinok)
- p-hydroxyfenylbutanónové deriváty
- šťaveľany (riziko oxalátových kameňov)

Li: ako pre Aloe - Pri dlhodobom užívaní drogy bola popísaná v kombinácii s kortikosteroidmi metabolická acidóza ako dôsledok straty telesných tekutín a zvýšeného vylučovania draslíka.

Pozn.1: zakázaná prímes pre nežiaduci účinok: *Rheum rhabonticum* – raponticín = nežiaduci estrogénový účinok

Pozn.2: 1g zlepšuje trávenie, až 4g majú laxatívny účinok

28. Antibiotiká ovplyvňujúce bunkovú stenu a cytoplazmatickú membránu (beta-laktámové a peptidové)

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Antibakteriálne liečivá - úvod

Rozdelenie nozokomiálnych patogénov

- G+ = plazmatická membrána, periplazmatický priestor, peptidoglykán
- G- = plazmatická membrána, periplazmatický priestor, peptidoglykán, periplazmatický priestor, vonkajšia fosfolipidová membrána – zložitejšia bunková stena ako u G+

Mikroorganizmy	Infekčné ochorenia	Mikroorganizmy	Infekčné ochorenia
Grampozitívne koky		Gramnegatívne paličky	
Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis	infekcie kože a mäkkých tkanív, krvi a vnútorných orgánov, syndróm toxickeho šoku	Salmonella enteritidis, typhimurium	salmonelóza
Streptococcus pyogenes Str. pneumoniae	tonzilitída a iné infekcie dýchacích ciest, inf. kože	Shigella dysenteriae	dyzentéria
	pneumónia	Escherichia coli	infekcia moč. ciest
Enterococcus faecium, faecalis	infekcie močových a žľbových ciest, pooperačné infekcie	Proteus	infekcia moč. ciest
		Enterobacter	infekcia moč. ciest
		Klebsiella pneumoniae	pneumónie
Gramnegatívne koky		Haemophilus influenzae	infekcie dých. systému, otitídy, sinusitídy
Neisseria gonorrhoeae	kvapavka	Pseudomonas aeruginosa	infekcie rán, popálenín, pneumónie
Neisseria meningitidis	meningitída	Legionella pneumophila	atyp. pneumónie
Grampozitívne paličky		Campylobacter jejuni	enteritída
Clostridium perfringens	nekrotizujúca enterokolítida, gangréna	Helicobacter pylori	vred. choroba žalúdka
Clostridium difficile	nekrotiz. enterokolítida	Iné	
Listeria monocytogenes	meningoencefalítida	Rickettsie	týfus, iné riketsiózy
Corynebacterium diphtheriae	diftéria	Chlamydia pneumoniae	atyp. pneumónie
		Mycoplasma pneumoniae	atyp. pneumónie

Delenie antibiotík podľa účinnosti

a) baktériostatické = zastavujú rast mikroorganizmov (napr. makrolidy, tetracyklíny, sulfónamidy)

b) baktericídne = usmrcujú mikroorganizmy (napr. betalaktámy, aminoglykózidy)

- každá antibakteriálna látka však pôsobí v nízkych koncentráciách baktériostaticky a vo vyšších koncentráciách baktericídne; baktériostatickú účinnosť vyjadruje minimálna inhibičná koncentrácia (MIC), kým minimálna baktericídna koncentrácia (MBC) je najnižšou koncentráciou usmrcujúcou baktérie; pomer oboch hodnôt sa udáva ako index MBC/MIC

Mechanizmy účinku antiinfekčných liečív

1. inhibícia syntézy bakteriálnej bunkovej steny (napr. penicilíny, glykopeptidy)
2. inhibícia syntézy proteínov (napr. makrolidy a tetracyklíny)
3. inhibícia syntézy nukleotidov (napr. chinolóny)
4. inhibícia cytoplazmatickej membrány (napr. polymixíny)
5. antimetabolické pôsobenie (napr. trimetoprim a sulfónamidy)

Prenos rezistencie na antibiotiká

a) transformácia = prenos voľnej DNA s rezistentným génom z mŕtvej baktérie

b) transdukcia = prenos rezistentného génu pomocou vírusu

c) konjugácia = výmena plazmidov s rezistentným génom medzi dvoma živými baktériami

Mechanizmy rezistencie na antibiotiká

- a) enzymatická deštrukcia liečiva
- b) prevencia penetrácie liečiva
- c) zmena cieľového miesta
- d) rýchle odstránenie liečiva z bunky

Nežiaduce účinky antiinfektív

1. toxické – makroorganizmus

- poškodenie statoakustiku
- neurotoxicke (myorelaxačné)
- poruchy CNS
- nefrotoxicke
- hepatotoxicke
- hematotoxicke

2. alergické reakcie = exantémy, anafylaktický šok

3. biologické nežiaduce účinky

- rezistencia
- superinfekcia
- dysmikróbia
- Herxheimerova reakcia (odozva organizmu na endotoxín z rozpadnutých spirochét Treponema pallidum pri liečbe syfilisu – horúčka, bolesti svalov a hlavy; priaznivo reaguje na liečbu kortikoidmi)
- ovplyvnenie imunity

Zásady používania antiinfektív

- stanoviť správnu diagnózu
- rozhodnúť, či je antimikrobiálna liečba skutočne potrebná
- vybrať co najvhodnejšie liečivo
- rešpektovať časový faktor
- mikrobiologicky hodnotiť úspešnosť liečby
- monitorovať koncentráciu liečiv

Rozdelenie antibakteriálnych liečív

Antibakteriálne chemoterapeutiká = zväčša synteticky pripravené látky, ktoré nejakým mechanizmom majú na mikroorganizmy (baktérie) baktériostatický a/alebo baktériocídy efekt

Antibiotiká (ATB) = látky pôvodne mikrobiálneho (fungálneho alebo bakteriálneho) pôvodu, ktoré inhibujú rast alebo zabijajú iné mikroorganizmy

Rozdelenie antimikrobiálnych liečív

1. Betalaktámové ATB

- a) penicilíny
- b) céfalosporíny
- c) karbapenémy
- d) monobaktámy
- e) betalaktámové ATB + inhibítory betalaktamáz

2. Chloramfenikol

3. Tetracyklínové ATB

4. Makrolidové a ďalšie príbuzné ATB

- a) makrolidy
- b) linkozamíny
- c) streptogramíny a oxazolidinóny

5. Glykopeptidové ATB

6. Aminoglykozidové ATB

7. Ostatné ATB

8. Lokálne ATB

9. Antituberkulotiká

10. Chemoterapeutiká

- a) sulfónamidové
- b) chinolónové
- c) imidazolové
- d) ostatné

11. Antimykotiká

12. Antivirovitiká

13. Antiprotozoálne liečivá

Podľa rozsahu = spektra účinnosti rozdeľujeme antibiotiká na:

1. **antibiotiká s úzkym spektrom** (viomycin)
2. **so stredným spektrom** (penicilín, bacitracín, erytromycín, vankomycín, linkomycín, polymyxíny)
3. **širokospektrálne** (tetracykliny, chloramfenikol, niektoré polosyntetické pencilíny a cefalosporíny, neomycin, kanamycin, aminoglykózidy, rifampicín, cykloserín a iné)

Lokálne ATB

Podmienky pre lokálne použitie

- podľa možností pôsobiť baktericídne
- výkazovať široké spektrum
- nealergizovať
- mať nízku frekvenciu NÚ
- neabsorbovať a nerušíť liečbu napr. zmenou pH
- neinaktivovať sa biologickým materiálom ako je napr. hnís

Dermatologiká = erytromycín, klindamycin, neomycin/bacitracín (Framykoin), gentamicín, mupirocín (Bactroban), retapamulín, kyselina fusidová

Oftalmologiká = chloramfenikol, neomycin/bacitracín, gentamicín, kanamycin, tobramycin, kyselina fusidová

Otorinolaryngologiká = neomycin/bacitracín (Pamycon), tyrotricín, kolistín

Beta-laktámové ATB

Betalaktámové ATB = spoločnou vlastnosťou je prítomnosť betalaktámového kruhu v ich štruktúre, tj. majú rovnaký mechanizmus účinku.

MÚ = viažu na PBP proteíny („penicillin binding proteins“) v cytoplazmatickej membráne. PBP sú vlastne enzýmy katalyzujúce biosyntézu peptidoglykánu. Naviazanie β-laktámového kruhu na aktívne centrum enzýmu vedie k inaktivácii enzymovej aktivity. β-laktámové antibiotiká sú analógmi acyl-D-alanín-D-alanínu, ktorý je substrátom pre tieto enzýmy. Nedochádza k inkorporácii prekurzorov do peptidoglykánu. Sú to baktericídne antibiotiká: u gramnegatívnych baktérií spôsobujú osmotickú lýzu buniek s porušenou bunkovou stenou, kým pri grampozitívnych sa stráca v bunkovej stene lipoteichoová kyselina a aktivujú sa autolytické enzýmy, deštruujujúce peptidoglykán.

Sú to **baktericídne antibiotiká**.

Pôsobia na:

G+ = v bunkovej stene sa stráca kyselina lipoteichoová a aktivujú sa autolytické enzýmy, ktoré deštruujujú peptidoglykán

G- = spôsobujú osmotickú lýzu buniek s porušenou bunkovou stenou

Rezistencia = niektoré baktérie môžu byť rezistentné na tieto ATB, tá môže nastať:

- zneškodením beta-laktámových antibiotík hydrolyzou a otvorením beta-laktámového kruhu enzýmom beta-laktamáza
- ku krízovej rezistencii ale nedochádza – keď je kmeň rezistentný napr. na penicilíny, neznamená, že je rezistentný aj na cefalosporíny
- beta-laktamázu produkujú najmä G+ baktérie (najmä *S. aureus*), ale produkujú ju aj niektoré G-; avšak niektoré kmene *S. aureus* majú menšiu mieru expresie beta-laktamázy, no majú navyše pozmenenú štruktúru väzobného miesta pre penicilíny

Použitie

- najviac využívané antimikrobiálne látky, hlavne pre nízku toxicitu, vysokú účinnosť a možnosť kombinácie s inými látkami
- líšia sa vo farmakokinetickej ukazovateľoch, v spektri účinku, aj v niektorých NÚ

Rozdelenie

A. Penicilíny

- odvodené od kyseliny 6-aminopenicilánovej (β-laktámový kruh + tiazolidínový kruh) = penémové jadro, ktoré je nevyhnutné pre biologickú aktivitu
- bočné retázce ovplyvňujú spektrum, citlosť na pH a betalaktamázu a farmakokinetu
- beta laktamáza štiepi väzbu medzi N a CO
- prirodzené sú produktom vláknitých hub *Penicillium notatum* a *P. chrysogenum*

MÚ = inhibícia syntézy bunkovej steny → defektná stavba → osmotické pomery → rýchlo rastúce populácie → včas = baktericídny účinok; makroorganizmus nie - nízka toxicita

Farmakinetické vlastnosti

- **absorpcia** = p.o. na základe stability v kyslom prostredí, okrem benzylpenicilínu sa vstrebávajú z GIT; s kyselinami sa lepšie vstrebávajú (napr. s vitamínom C alebo ovocnými šťavami)
- **distribúcia** = dobrý prienik do väčšiny tk., ↓ intrac. konc., prienik cez HMB ↓, ↑ sa pri meningitíde
- **metabolizmus** = nemetabolizujú (okrem proliečiv ako sultamicilín)
- **vylučovanie** = glomerulárna filtračia a tubulárna sekrécia = obličky

Dávkovanie = podávajú sa p.o. každých 8 hodín, i.v. každých 6, i.m. 12-24, prípadne depotné 14-18 dní

NÚ = málo, penicilín G, V - alergia, anafylaktický šok, poruchy rovnováhy elektrolytov, neurotoxicita (megadávky), Hoigného syndróm - depotné (po podaní prokainpenicilinu i.m., prejavom môže byť úzkosť až strach zo smrti, sluchové a zrakové ilúzie, zmeny v krvnom obehu); **ampicilín** = exantém (8%), infekčná mononukleóza, nauzea, zvracanie, hnačky, superinfekcia

Rozdelenie na základe spektra účinku – 4 generácie

1. generácia = s úzkym spektrom = G+ koky, bacily

a) prirodzené

- **benzylpenicilín (penicilín G)** a jeho depotné formy **prokaínpenicilín** (G+ koky, bacily)
 - acidobilný, preto iba parenterálne – i.v. alebo i.m.
 - možno ho stabilizať vo forme solí – prokaínPNC a benzatín-PNC = depotné
 - soli penicilínu G majú biologický polčas cca 30-60 minút – ak chceme dosiahnuť dlhodobý účinok, najvhodnejšia je i.v. infúzia
 - prechádza cez placentu – KI v tehotenstve!

b) **fenoxymetylpenicilíny** = acidostabilnejšie

- **fenoxymetylpenicilín (penicilín V)**
 - derivát penicilínu G
 - acidorezistentný, stabilný v kyslom prostredí, preto vhodný na p.o. podanie
 - antimikrobiálne spektrum ako u PNC G
 - indikovaný u menej závažných infekciách = hlavne ORL a koža
- **penamecilín**

2. generácia = protistafylokokové = odolné voči stafylokokovej betalaktamáze = izoxazolylpenicilíny

- **oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín, meticilín**
 - stabilné v kyslom prostredí – môžu sa podávať p.o.
 - majú vcelku úzke spektrum – používali sa výhradne na stafylokokové infekcie
 - rezistentné na tieto ATB sú enterobaktérie, G- majú prirodzenú rezistenciu – majú nepriepustnú bakteriálnu stenu
 - MRSA = meticilín rezistentné Staphylococcus aureus = označenie pre kmene rezistentné na všetky penicilíny (používajú sa vankomycin, teikoplanín)

3. generácia = aminopenicilíny = so širokým spektrom

- účinné proti G+, streptokokom, menej G-, salmonely – účinnosť ale ↓
- indikované najmä pri Haemophilus influenzae, Enterobacteriaceae
- sú citlivé na betalaktamázy, ale menej ako prirodzené; kombinujú sa s inhibítormi betalaktamáz
- **amoxicilín (amoxicilín + klavulanát = Augmentin, Amoksiklav)**
 - výhodné podanie p.o. – rýchla a kompletnejšia absorpcia neovplyvnená jedlom
 - nízka toxicita, indikovaný u respiračných infekcií s horúčkou aj u detí pod 5 rokov a ako prevencia 2^o infekcií pri pertussis a osýpkach a rovnako u genito-urinálnych infekciách
 - pri ťažkých infekciách sa môže kombinovať s aminoglykozidmi
- **ampicilín, amoxicilín** = dostupné aj ako injekčná forma – pri ťažkých infekciách typu meningitídy, respiračných infekcií, infekcií pri popáleninách (**ampicilín + sulfaktám** spojené metylénovou skupinou = **Sultamicilín**)

4. generácia = tiež so širokým spektrom

- acidobilné a nevstrebávajú sa z GIT po p.o. podaní – určené len na parenterálnu aplikáciu
- do cerebrospinálneho moku prechádzajú v závislosti od stupňa zápalu
- majú vysokú väzbu na PBP – majú vyššiu antibakteriálnu aktivitu ako klasické penicilíny

- antibakteriálne spektrum = ako aminopenicilíny + pôsobia takmer na všetky striktne anaeróbne baktérie
- deriváty ampicilínu, ktoré účinkujú na G- paličky, špeciálne na *Ps. aeruginosa* – protipseudomonádové

Indikácie: najmä pri terapii infekcií *Ps. aeruginosa*, výhodná je kombinácia s aminoglykozidmi (predchádza sa vzniku rezistencie)

NÚ: najčastejšie hypersenzitivita

a) karboxypenicilíny = karbenicilín, tikarcilín

- okrem G+ sú učinné aj na G-, tiež sa kombinujú s inhibítormi betalaktamáz
- tikarcilín + klavulanát = Timentin
- nemožno ich podávať spolu s aminoglykozidmi v jednej liekovke – môže dôjsť k inaktivácii aminoglykozidov

b) ureidopenicilíny = piperacilín (*Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*) – používa sa v kombine s tazobaktámom

B. Cefalosporíny

- odvodené od kyseliny 7-aminocefalosporánovej (betalaktámový kruh + dihydrotiazínový kruh)
- podobné účinky ako PNC, ale odolnejšie voči betalaktamám
- izolované pôvodne z kmeňa vláknitej huby *Cephalosporium acremonium* – cefalosporín C
- primárne sú baktericídne – inhobujú poslednú etapu syntézy bakteriálnej steny väzbou na PBP

Podľa pôvodu a štruktúry sa delia na:

a. cefémy = semisyntetické

b. metoxycefémy = deriváty prírodných cefamycinov s charakteristickou metoxyskupinou na C7 cefémového skeletu

c. oxacefémy a karbacefémy = vznikli náhradou S v ceféme za O alebo CH2

Farmakokinetika

- perorálne cefalosporíny sú acidostabilné a dobre sa resorbujú
- hydrofilné liečivá, majú zväčša krátky biologický polčas, distribúcia podobná ako u penicilínov
- v mozgovomiešnom moku nedosahujú terapeutické koncentrácie ani pri zápale
- I. generácia čiastočne metabolizuje, II. nemetabolizuje
- prechádzajú do žľče, eliminované obličkami

NÚ = alergia (kožné reakcie - exantém, môžu byť spojené s horúčkou a eozinofíliou), dysmikróbia a superinfekcia (2. a 3. generácia), lokálna dráždivosť (pocity bolesti po i.m. a tromboflebitída po i.v.), nefrotoxickej účinok

Skupina	Spektrum	Stabilita voči betalaktamáze	Liečivá (podčiarknuté – p.o., ostatné i.m. alebo i.v.)
1. generácia (1962-1971)	G+ (++), G- (±) Streptokoky Stafylokoky nie enterokoky	ľahko hydrolyzovateľné	<u>cefalexín</u> <u>cefadroxil</u> <u>cefalotín</u> <u>cefazolín</u>
2. generácia (2. pol. 70. r.)	G+ (++) čiastočne G- (<i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i>)	+	<u>cefuroxím</u> <u>ceprozil</u> <u>cefamandol</u> <u>cefaklor</u>
3. generácia (1976-1980)	G+ (±), G- (++) <i>Pseudomonas</i> Strepto/Stafylokoky <i>Haemophilus</i> <i>Proteus</i> <i>Salmonella</i>	++	<u>cefixim</u> <u>ceftaxím</u> <u>ceftizoxim</u> <u>cefoperazón</u> (k. sa so súbaktámom) <u>cefpodoxím</u> <u>ceftibutén</u>
4. generácia (po 1980)	G+ (++), G- (++) cefémy so širokým spektrom	+++	<u>cefepím</u> <u>cefpírom</u> <u>cefozopram</u>
5. generácia	MRSA, PNSP (<i>penicilín necitlivý Streptococcus pneumoniae</i>)		<u>ceftarolín</u> <u>ceftolozán</u>

C. Karbapenémy = štruktúrne podobné penicilínom, ale síra je nahradená uhlíkom; najúčinnejšie ATB na trhu, proti G+ aj G-, určené pre najzávažnejšie infekcie; aplikujú sa parenterálne (nevstrebávajú sa z GITu; ertapeném je najlipofilnejší – 1x denne v tretinových dávkach voči ostatným)

- **imipeném (polosynt.)/cilastatín = Tienam**

- stabilný derivát tienamycínu

Farmakokinetika:

- obmedzene vstrebávaný z GIT – preto parenterálne
- intenzívne metabolizovaný renálou dehydropeptidázou – v praxi sa podáva s inhibítorm tohto enzymu – cilastatínom; taktiež znížuje renálnu toxicitu imipenému
- prechádza cez HEB – liečba bakteriálnej meningitídy
- nízke vyplavovanie do žľče – mierny vplyv na črevnú flóru

Spektrum

- najširšie antibakteriálne spektrum z betalaktámových ATB s vysokou baktericídnou aktivitou
- výborná penetrácia cez vonkajšiu membránou G- baktérií
- účinkuje na G+, anaeróbne baktérie s výnimkou Clostridium difficile
- nie je však účinný na chlamýdie, mykoplasmy a mykobaktérie

NÚ: nauzea, zvracanie, hnačka, alergie

Indikácie: závažné infekcie, ktoré sú často nozokomiálne a sú vyvolané kmeňmi rezistentnými na iné antibiotiká

- **meropeném, ertapeném** = stabilnejšie – nie sú degradované dehydropeptidázou v proximálnych tubuloch obličiek

D. Monobaktámy

- **aztreonam** (kombinuje sa s klavulanátom)
- tvorený iba laktámovým kruhom
- vysoká afinita na PBP

Farmakokinetika

- neresorbuje sa po p.o. podaní – i.m. alebo i.v.
- dobre preniká do kostí a v moči sa nachádzajú vysoké koncentrácie aktívnej látky – preto sa **indikuje** cielene pri závažných G-aeróbnych infekciách uropoetického systému a gynekologických infekciách, kostných infekciách, ďalej dolných dýchacích ciest
- penetruje do mozgovomiešneho moku, aj keď nie je prítomný zápal
- prechádza placentou – KI v tehotenstve

Spektrum

- aeróbne G-, najmä enterobaktérie a Ps. aeruginosa
- rezistentný voči hydrolýze betalaktamázu
- monobaktámy a karbapenémy sa označujú ako novšie betalaktámové ATB

E. Betalaktámové ATB + inhibítory betalaktamázy

Inhibítory betalaktamázy = irreverzibilne inaktivujú betalaktamázy („samovražedné substráty“)

- mnohé kmene produkujú rôzne typy betalaktamázy; betalaktamázy G- je možné rozdeliť do 5 podried
- pravé penicilinázy = enzymy produkované kmeňmi St. aureus – inaktivujú molekuly penicilínov, nie céfalosporínov
- nachádzajú sa v periplazmatickom priestore medzi vnútornou a vonkajšou membránou bakteriálnej bunky = miesto pôsobenia ATB viažúcich sa na PBP
- v súčasnosti sa používajú 3 inhibítory betalaktamázy:
 - a. **kyselina klavulánová** = zo Streptomyces clavuligerus; silne metabolizuje
 - b. **sulbaktám** = syntetická sulfonovaná 6-aminopenicilánová kyselina
 - c. **tazobaktám** = triazolový derivát sulbaktámu

Farmakokinetika

- základným predpokladom ich použitia je podobnosť pohybu v organizme a dosiahnutie účinných koncentrácií oboch látok v mieste infekcie
- dobre sa resorbujú po p.o. podaní, 1° sa distribuujú do extracelulárneho priestoru, alebo prenikajú cez HEB ak tam nie je zápal

Spektrum = G+ a niektoré G- baktérie; inhibujú plazmidmi aj chromozómami kódované betalaktamázy; s vhodnými ATB rozširujú ich spektrum

Peptidové ATB

- pozostávajú z reťazca AK, pričom jedna jeho časť je cyklická
- môžu byť homomérne alebo heteromérne polypeptidy
- ich terapeutické využitie je dosť limitované – z dôvodu vysokej renálnej toxicity

Jedna časť týchto ATB je produktom kmeňa **Bacillus** (využívajú sa výlučne lokálne): **polymyxíny, bacitracín, gramicidín, tyrocidín**

Druhá časť polypeptidových ATB je produktom kmeňa **Streptomyces** (určené na liečbu tuberkulózy): **viomycín, kapreomycín**

Homomérne polypeptidy

- **bacitracín** = zmes príbuzných cyklických peptidov produkovaných *Bacillus subtilis*
MÚ = inhibuje syntézu peptidoglykánu G+ baktérií – interferuje s defosforyláciou C55-izoprenyl-pyrofosfátu (baktoprenol) – je to membránový prenášač, ktorý prenáša stavebné jednotky peptidoglykánu do bunkovej steny
Spektrum = úzke; G+ infikujúce kožu (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*)
Farmakoknetika = peptid – nevstrebáva sa z GIT – používa sa len lokálne, topicky – koža, nos, oči, uši
- **tyrocidín** = zmes príbuzných cyklických peptidov produkovaných *Bacillus brevis* (80% tyrocidínov a 20% gramicidínov)
MÚ = tyrocidíny narúšajú prísun živín cez bakterálnu membránu, gramicidíny tvoria v baktériálnych membránach póry – kolaps gradientu iónov vodíka potrebného na syntézu ATP; v dôsledku prerušenia oxidatívnej fosforylácie sa zastaví energetický metabolizmus baktérií; nešpecifický účinok na membránu – nevedie ku skrženej rezistencii s inými ATB
Indikácie = lokálne ATB používané pri zápaloch hrdla (G+), často v kombe s benzokaínom

Heteromérne polypeptidy

A. Lipoproteíny

1. Polymixíny

- **polymixín B** = zmes príbuzných peptidov produkovaných *Bacillus polymyxa*
MÚ = katiónové bázické peptidy, ktoré účinkujú ako detergenty – narúšajú permeabilitu vonkajšej membrány väzbou na záporne nabité miesto v lipopolysacharidovej vrstve, ktorá prítahuje kladne nabité aminoskupiny polypeptidu (normálne miesto pre väzbu horčíka a vápnika) – výsledkom je destabilizovaná vonkajšia membrána; zložka s mastnými kyselinami sa rozpustí v hydrofóbnej oblasti cytoplazmatickej membrány a naruší sa integrita membrány – uvoľnia sa bunkové molekuly – naruší sa bunkové dýchanie
Spektrum = rezistentné G-, účinkuje takmer na všetky G- (okrem *Proteus* a *Neisseria*); najčastejšie sa používa na infekcie močových ciest a meningitídy spôsobené *Ps. aeruginosa* a *H. influenzae*
Farmakokinetika
 - bázické polypeptidy, ktorých sulfáty sú rozpustné vo vode a veľmi stabilné
 - po p.o. podaní neprechádzajú intestinálnou bariérou, používa sa i.v. alebo i.m.
 - silne sa viažu na nekrotické tkanivá a rozpadnuté bunky, kyslé fosfolipidy a endotoxíny
 - slabo sa viaže na plazmatické bielkoviny, eliminuje sa obličkami
 - absorpcia cez kožu je nízka**NÚ** = **nefrotoxicita** (proteinúria, oligoúria, až akútne renálne insuficiencia), **neurotoxicita** (parestézie tváre, trupu), **ototoxicita** (riziko je veľmi nízke)
- **polymixín E = kolistín** = produkovaný *Paenibacillus polymyxa*; MÚ, farmakinetika, NÚ a spektrum zhodné s polymixínom B, je však účinný proti väčšine G-, MRSA, Klebsiella

Indikácie

- pre nefro a neurotoxicitu sa celkovo podáva veľmi zriedkavo
- 1° terapia pseudomonádových infekcií
- kolistínsulfát len perorálne; kolistínmetanosulfát je možné podať aj parenterálne

2. Daptomycíny = daptomycín = izolovaný zo *Streptomyces roseosporus*

- MÚ** = väzba na cytoplazmatickú membránu G+ (nepreniká do cytoplazmy) – depolarizuje cytoplazmatickú membránu, ukončuje syntézu bielkovín, NK a lipoteichoových kyselín – smrť v dôsledku efluxu draslíka – baktericídny; účinkuje bez ohľadu na rastový cyklus baktérií

Indikácie = komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív, endokarditída

B. Glykopeptidy

- **vankomycín, teikoplanín** (má menej NÚ ako vankomycín)

MÚ = baktericídne, inhibícia syntézy bunkovej steny inhibíciou syntézy peptidoglykánov; viažu sa na reťazec acyl-alanyl-alanín a zabraňujú tak syntéze bunkovej steny

Spektrum = hlavne G+, stafylokokov (vrátane MRSA), streptokoky (vrátane PNSP), Clostridium difficile; podávajú sa spolu s aminoglykozidovými ATB

Rezistencia = objavujú sa VRSA – vankomycín rezistentné S. aureus

Indikácie = na liečbu akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr, krvi, infekcie kostí a kĺbov, meningitída zapríčinená MRSA; na liečbu enetrokolítidy spôsobenej Cl. difficile

Farmakokinetika = vankomycín sa podáva pomalou i.v. infúziou; vyučuje sa nezmenený obličkami; teikoplanín sa môže podávať i.m.

NÚ = rýchle i.v. podanie môže spôsobiť anafylaktickú reakciu (kožné erupcie, hypotenzia, sčervenanie, ojedinele zástava srdca), ototoxicita a nefrotoxicita; dávka sa musí titrovať; liečba sa má okamžite prerušiť, ak sa objaví tinnitus

C. Lipoglykopeptidy

- **dalbavancín** (semisyntetický; najmä na MRSA) – odvodený od teikoplanínu; má aj podobné vlastnosti
- **oritavancín**

MÚ = trojity: 1. inhibícia transpeptidácie, 2. inhibícia transglykozylácie. 3. interakcia s membránou – vo forme dimérov rozširuje membránovú integritu

Indikácie = ABSSI – acute bacterial skin and skin structure infections – liečba akútnych bakteriálnych infekcií kože a kožných štruktúr

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Antibiotiká možno rozdeliť na:

- a) **antibiotiká** v pravom zmysle slova = prírodné alebo semisyntetické;
- b) **antabakteriálne chemotreputiká** = majú syntetický pôvod.

Delenie podľa MÚ:

- 1) **blokáda výstavby bunkových stien a poškodenie cytoplazmatickej membrány** = betalaktámy, polypeptidy, glykopeptidy;
- 2) **inhibícia syntézy bakteriálnych proteínov** = aminoglykozidy, tetracyklíny, makrolidy, linkozamidy, amfenikoly;
- 3) **inhibícia bakteriálnych enzymatických systémov** = sulfónamidy, diaminopyrimidíny, oxacíny, nitroimidazoly a nitrofurány, rifamycíny.

Betalaktámy

1. Penicilíny

VŠÚ

- odvodené od kyseliny 6-aminopenicilánovej (L-cys + L-val)
- penám = β -laktámový kruhkondenzovaný s tiazolidídom
- má 3 *C (8 stereoizomérov) - aktivita je viazaná na izoméry s COOH v α , NH₂ v β a s H v cis
- jednotlivé prírodné a semisyntetické sa líšia acylom
- **spektrum** sa zvyšuje zavedením výrazne polárneho substituenta na α -C acylového zvyšku (amino, karboxy a ureidopenicilíny)
- **odolnosť** voči β -laktamázam sa zvyšuje acyláciou kyseliny so stéricky bráneným karboxylom - bud' na α -C sú dva substitenty, alebo je vhodný cyklus so susbtituentom v orto- (izoxazolylpenicilíny)
- **dĺžka účinku** a aplikácia sa ovplyvňuje prípravou solí (prokaín-penicilín, benzatín-penicilín) alebo esterov (pivampicilín, bakampicilín, talampicilín, lenampicilín)
- **stálosť** v kyslom prostredí sa dosiahla zavedením elektróny odťahujúcej skupiny do N-acylového reťazca (napr. -O = fenoxyethylpenicilín, alebo -NH₂ = ampicilín)

a. Biosyntetické penicilíny a ich soli/estery = **káliumbenzylpenicilín** (PENICILI G),

prokaínbenzylpenicilín (PROKAIN PENICILIN G), **benzatínbenzylpenicilín**, **penamecilín**,
fenoxyethylpenicilín (V PNC, OSPEN, PENBENE)

b. Semisyntetické penicilíny

- **Aminopenicilíny** = **ampicilín** (AMPICILIN), **amoxicilín** (OSPAFOX, MEDOCLAV, AMOKSIKLAV, AUGMENTIN), estery **pivampicilín**, **bakampicilín**, **sultamicilín** (UNASYN)
- **Karboxypenicilíny** = karbenicilín, tikarcilín
- **Ureidopenicilíny** = **piperacilín** (PIPERACILLIN/TAZOBACTAM)
- **Iroxazolylpenicilíny a meticilín** = **oxacilín**, **kloxacilín**, **dikloxacilín**, **flukloxacilín**, **meticilín**

VŠÚ

- priestorovo tienia betalaktámový kruh substitúciou izoxazolu v polohe 3 fenylom a v polohe 5 metylom
- účinok zvyšuje halogenácia v polohách 2, 6
- sú acidorezistentné (p.o. podanie) a penicilinázorezistentné – učinkujú aj na patogény, ktoré produkujú penicilinázu = majú stéricky chránený karboxyl

2. Cefalosporíny

- cefalosporín C, dnes je zdrojom kyselina 7-aminocefalosporánová
- cefém = β -laktámový kruhkondenzovaný s dihydrotiazínom
- substitúcia NH (v polohe 7) ovplyvňuje aktivitu, substitúcia na C3 a C4 ovplyvňuje farmakokinetiku
- podľa časového vývoja a spektra - 5 generácií

a. Cefémy

- **Deriváty kyseliny fenylacetyl-aminocefalosporánovej** = **cefaklor**, **cefadroxil** (CEDROX), **cefprozil** (CEFZIL), **cefpimizol**, **cefoperazón** (SULPERAZON), **cefsulodín**, **cefalexín** (OSPEXIN), **cefatrizín** VŠÚ
 - substitúcia na α -C ovplyvňuje účinok - voľná/ substituovaná:
NH₂ = 1. generácia, p.o. (cefalexín)
OH = 2. generácia, i.v. (cefamandol)
NHR = 3. generácia, i.v. (cefoperazón)
SO₃H = 3. generácia, i.v. (cefsulodín)
 - substitúcia na C3 ovplyvňuje fyz.-ch. vlastnosti a aplikáciu – alkyl (cefalexín), chlór (cefaklor) alebo heteroaryltrimetyl (cefatrizín) (p.o.)
 - zavedením kyslých/bázických skupín na C3 vznikajú deriváty schopné tvoriť soli (cefamandol) (parent.)
- **Deriváty kyseliny heteroaryl-aminocefalosporánovej** = **cefalotín**, **cefapirín**, **cefažolín** (CEFAZOLIN, VULMIZOLIN), **cefotiam**, **cefuroxím** (AXETINE, ZINNAT), **cefixím** (CEFIMED), **ceftazidím** (CEFTAZIDIM, ZAVICEFTA / s avibaktámom), **ceftriaxón** (CEFTTRIAXON), **cefpírom**, **cefepríom** (MAXIPIME), **cefpodoxím** (FOREXO), **ceftobiprol**, **ceftarolín-fosamil** (ZINFORO), **ceftolozán** (ZERBAXA), **ceftizoxím** (CEFIZOX)

VŠÚ

- dva štrukturálne varianty:
- tiofénové deriváty (ceftezol, cefazolin, cefotiam); nedostatočná vstrebatelnosť v GIT – len parenterálna aplikácia, cefotiam vo forme esteru (cefotiam-hexetil) – ako proliečivo sa dá podávať aj perorálne
- druhým štruktúrnym variantom sú cefémy s charakteristickou substitúciou oxímom (R=H) alebo oxiíméterom (R=CH₃) na α uhlíku heteroarylacetilového fragmentu
- účinnejšie a voči betalaktamám odolnejšie sú oxim-étery – metylétery (cefuroxim, perorálny cefuroxim-axetil), menej často étery iného typu (cefixim, ceftazidim)
- zatiaľ čo v substitúcii na C₃ je možná veľká variabilita z heterocyklických octových kyselín, na aminoskupine sa ako naj výhodnejšia ukázala 2-(2-aminotiazol-4-yl)octová kyselina

b. **Metoxycefémy (cefamyciny)** = v polohe 7 α je metoxy skupina = **cefoxitín**, **cefmetazol**, **cefminox**

c. **Oxacefémy** = S izosterne zamenená za O = **latamoxef**, **flomoxef**

d. **Karbacefémy** = S izosterne zamenená za C = **lorakarbef**

3. Monobaktámy = aztreonám (CAYSTON)

VŠÚ

- pre zachovanie antibakterialnej aktivity potrebná sulfoskupina, ktorá aktivuje betalaktámový kruh
- nevyhnutná objemná substitúcia aminoskupiny – priestorovým tienením stabilizuje kruh, takže je odolný voči betalaktamám (penicilinázam, cefalosporinázam)

4. Penémy = faropeném

5. Karbapenémy = imipeném (IMIPENEM/CILASTATIN), panipeném, meropeném (MEROPENEM, ARCHIFAR), ertapeném (ERTAPENEM)

VŠÚ

- pre účinok je nevyhnutná C₆-substitúcia 1-hydroxyethylom (imipeném), zatiaľ čo 2-aminoetyl skupina na C₃ môže byť súčasťou cyklických systémov (panipeném)
- nežiaduce enzymatické odbúravanie panipenému sa podarilo odstrániť zavedením metylu na C4 karbapenemového skeletu (meropeném, ertapeném)

6. Inhibitóry β -laktamáz

- a. **β -laktámové = kyselina klavulánová** (AUGMENTIN, AMOKSIKLAV), **sulbaktám** (SULTAMICILIN), **tazobaktám** (PIPERACILIN/TAZOBACTAM)
- b. **Ne- β -laktámové = avibaktám** (ZAFICEFTA), **zidebaktám**, **vaborbaktám** (VABOMERE)

Peptidové ATB

Sú produkované rôznymi druhami *Bacillus*, *Streptomyces*.

Zlúčeniny lineárneho alebo cyklického charakteru tvorené výhradne aminokyselinami (homomérne polypeptidy) alebo aj inými zložkami (heteromérne polypeptidy).

Jednotlivé ATB sú tvorené:

- obvykle zmesou niekoľkých entít, izolovaných z jedného zdroja
- väčšinou cyklickími peptidmi
- často obsahujú D-aminokyseliny a iné neobvyklé aminokyseliny, ktoré sa nevyskytujú u vyšších rastlín a živočíchov
- obsahujú diaminokyseliny

Účinkujú antibakteriálne, antivirové, antimykoticky, cytostaticky a imunosupresívne

1. Homomérne = len topické použitie

- **tyrotricín** (DORITHRICIN; zmes gramicidínu 10-20% a tyrocidínu 40-60% z *Bacillus brevis*; gramicidín = zmes lineárnych pentadekapeptídov – prevláda dvojica valín-gramicidínu A a izoleucín-gramicidínu A; tyrocidín = zmes cyklických dekapeptídov)
- **bacitracín** (BANOCIN, PAMYCON, FRAMYKIN, OPHTALMO-FRAMYKIN; komplex polypeptídov získaný z *Bacillus subtilis* a *licheniformus*; kommerčne vyrábaný - zmes bacitracinov A až E, F₁ až F₃ – najúčinnejšou zložkou je bacitracin A – cyklický dekapeptid s 2 voľnými AK)

2. Heteromérne

- a. **Lipopeptidy** = obsahujú hydrofilný cyklický peptid, na ktorý je naviazaný charakteristický fragment mastných kyselín
 - **polymyxíny** = skupina bázických cyklických dekapeptídov, na konci tripeptidového reťazca je naviazaná mastná kyselina, obsahujú 6 molekúl kyseliny L-2,4-diaminomaslovej – 5 z nich obsahujú voľné aminoskupiny, ktoré prepožičiaju polymyxínom silne bázický charakter, medzi sebou sa líšia druhom aminokyselín (D-, L-leucin, D-izoleucin, D-fenylalanin, D-valin, D-serin) = **polymyxín B** (POLYGYNAX; zmes polymyxínov B1 a B2, ktoré sa líšia mastnou kyselinou B1 – 6-metyloktánová; B2 – 6-metylheptánová); **kolistín** - **polymyxín E** (COLIMYCINE, KOLOMYCÍN; zmes polymyxínov E1 a E2, od polymyxínu B sa líšia aminokyselinou v kruhu, mastné kyseliny sa zhodujú), **kolistínmetanosulfát** – **kolistimetat**, **kolistínsulfát**
 - **daptamycíny** = **daptamycin** (DAPTAMYCIN, CUBICIN; 13-členný cyklický polypeptid – hydrofilná časť s vedľajším 10-členným uhlíkovým reťazcom – lipofilná časť), **surotomycin**
- b. **Glykopeptidy** = cyklické polypeptidové systémy s charakt. glykozidicky naviazanými cukrami
 - **vankomycin** (VANCOMYCIN, EDICIN; heptapeptid, kde aminokyseliny sú viazané do rigídnego tricyklického systému, kde trihydroxyfenylglycín je glykozidicky substituovaný disacharidom z glukózy a vankózaminu)
 - **teikoplanín** (TEICOPLANIN, TARGOCID; zmes rovnako účinných glykopeptídov teikoplanínu A₂ 1-5; základný polypeptid tvorí rigídný tetracyklický systém s glykozidicky substituovaný 3 cukrami, jednotlivé teikoplaníny sa medzi sebou líšia charakterom kyseliny na jednom z glukózaminov)
- c. **Lipoglykopeptidy** = semisyntetické deriváty vankomycinu a teikoplanínu
 - **dalbavacín** (XYDALBA; odvodený od teikoplanínu amidáciou vedľajšieho lipofilného reťazca; schopný tvoriť diméry – zvyšuje sa affinity k miestu účinku)
 - **oritavancín** (ORBACITV; obsahuje silne lipofilný 4-chlórbifenylmetylový fragment – umožňuje ukotvenie molekuly v bunkovej membráne a vytvorenie diméru – stabilizácia oritavancínu – zvýšenie affinity)

Prirodne liecivá používané pri podpornej liečbe prechladnutia (flos); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Úvod pozri otázku č.23

1. *Filipendulae ulmariae flos* = kvet túžobníka brestového

Filipendula ulmaria = túžobník brestový

Rosaceae

TU: na zmiernenie slabších bolestí kľív; **na podpornú liečbu prechladnutia**

Obsahové látky

- **flavonoidy:** hyperozid, kvercetín-4'-glukozid, kempferol-4'-glukozid
- **silica:** salicylaldehyd

Pozn.: môžu používať pacienti so žalúdočnými vredmi (u nich je KI KASA)

2. *Matricariae flos* = kvet rumančeka

Matricaria recutita = rumanček kamilkový

Asteraceae

TU: pri ošetrovaní kožných vriedkov; pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri slabších zápaloch hltana; pri spastických žalúdočno-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním; pri slabších zápaloch kože, vrátane spálení od sliniek; pri ošetrovaní menších rán kože; ako adjuvans do sedacích kúpeľov pri liečbe podráždenej kože a sliznice v oblasti konečníka alebo pohlavných orgánov (po vylúčení závažných ochorení); **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **flavonoidy:** apigenín-7-glukozid, glykozydy kvercetínu, luteolínu
- **silica:** seskviterpény (alfa-bisabolol, matricín, ktorý sa mení na chamazulén s protizápalovým účinkom, bisabololoidy, alfa-farnezén, beta-farnezén)
- **kumaríny:** herniarín, umbeliferón, dafnetín
- amid derivátorov kyseliny škoricovej: N1,N5,N10,N14-tetra-p-kumaroylspermidín
- polysacharidy: fruktán, ramnogalaktourónan (viskózne – ťažko prechádzajú cez sitko)

3. *Primulae flos* = kvet prvosienky

Primula veris = prvosienka jarná

Primula elatior = prvosienka vyššia

Primulaceae

TU: na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **flavonoidy:** apigenín, rutín
- **saponíny** neznámej štruktúry
- karotenoidy
- monosacharidový polyol = volemitol
- primín (derivát chinónu): silný kontaktný alergén

KI: gastritída, žalúdočný vred

4. *Sambuci flos* = kvet bazy

Sambucus nigra = baza čierna

Sambucaceae

TU: na zmiernenie skorých príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozydy kvercetínu, izoramnetínu
- deriváty kyseliny škoricovej: chlorogénová
- **silica:** kyselina palmitová, neroloxid, linalol, n-hexanál
- amidy kyseliny škoricovej = feruloylsperidíny
- **slizy, triesloviny, triterpénové kyseliny**
- anorganické soli: KNO_3

5. *Tiliae flos* = kvet lípy

Tilia cordata = lípa malolistá

Tilia platyphyllos = lípa veľkolistá

Tilia vulgaris = lípa obyčajná

Tiliaceae

TU: na zmiernenie slabých príznakov psychického stresu; **na zmiernenie príznakov a ťažkostí pri prechladnutí**

Obsahové látky:

- **silica:** monoterpény - citrál, citronelal, citronelol
- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, myricetínu a kempferolu
- **triesloviny:** dimérne proantokyanidíny
- **sliz:** obsahuje asi 50% podiel kyseliny galakturónovej a kyseliny glukurónovej, ďalej arabinózu, galaktózu a ramnózu

6. *Verbasci flos* = kvet divozelu

Verbascum thapsus = divozel malokvetý

Verbascum densiflorum = divozel veľkokvetý

Verbascum phlomoides = divozel sápovitý

Scrophulariaceae

TU: pri zápale hltana a suchom kašli s ním spojenom; na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **slizy:** xyloglukán, rozvetvený arabinogalaktán
- **flavonoidy:** glukozidy apigenínu, luteolínu, diozmín
- **fénolpropanoidy:** verbaskozid
- **triterpénové saponíny:** verbaskosaponín, thapsuín
- **iridoidy:** aukubín, katalpol

29. Antibiotiká ovplyvňujúce syntézu proteínov (makrolidové, linkozamínové, oxazolidínové, aminoglykozidové antibiotiká, tetracykliny a chloramfenikol)

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Makrolidové ATB

štruktúrne sú to 12-16 článkové makrocyclické laktónové kruhy s naviazanými cukrami na rozdiel od betalaktámových sú baktériostatické

Základná charakteristika

- protistafylokokové
- účinok baktériostatický
- nie veľmi široké spektrum
- účinné na atypické agens
- minimálna toxicita
- nízka cena, 1x denne
- môžu sa v gravidite (erytromycín a spiramycin v tehotenstve aj pri kojení)

Výhody

- dobrý prestup do telových dutín a tkanív
- acidorezistentné
- roxitromycín 2x denne, azitromycín 1x denne 3-5 dní
- vysoký distribučný objem
- mimoriadne vysoká tkanivový koncentrácia
- dobrá GIT znášanlivosť
- minimálna toxicita a alergizácia, menej interakcií

MÚ = bakteriostatický; inhibícia bakteriálnej proteosyntézy, viažu sa na 50S ribozomálnu podjednotku baktérií, s následnou inhibíciou syntézy peptidického reťazca (blokáda druhej peptidovej väzby). Nemajú schopnosť vazať sa na 80S podjednotku (cicavčí typ), preto neovplyvňujú proteosyntézu u človeka; účinnosť podmienená prestupom do intracelulárneho priestoru; fagocyty absorbuju azitromycín v krvnom obehu a tkanivách, migrujú do miesta infekcie v tkanive a ako odpoved' na prítomnosť baktérií uvoľňujú azitromycín

Spektrum = G+ koky (stafylokoky), G+ tyčinky, niektoré G-, zvyčajne atypické - legionely, mykoplasmy, chlamydie

Farmakokinetika = rýchle, nespolahlivé vstrebávanie, účinok nezávislý od koncentrácie, inhibítory CYP3A4

Terapeutické použitie

- respiračné infekcie (dolné dýchacie cesty - pneumónie, aj ambulantne) – H. influenzae, Str. pneumoniae
- chronické bronchitidy
- atypické pneumónie – Mycoplasma pneumoniae
- chlamídiové infekcie urogenitálneho traktu (azitromycín)
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- infekcie vyvolané H. pylori (claritromycín)
- toxoplazmóza, atypické mykobakteriozy, legionelóza

NÚ = gastrointestinálna intolerancia (nauzea, vracanie, hnačka – naviazanie na gastrointestinálny peptid motilín, jeho stimulácia má prokinetický účinok), niektoré predĺžujú QT-interval

Rozdelenie

a) I. generácia

- **erytromycín** = prvé antibiotikum tejto skupiny – dnes nahradený novými látkami s lepšími farmakodynamickými aj farmakokinetickými vlastnosťami

Farmakokinetika

- aktívnu formou je voľná báza, ktorá je inaktivovaná v kyslom prostredí = výnimka z výhod = nestálosť v kyslom prostredí + NÚ – preto vo forme solí (napr. stearát, propionát)
- krátky biologický polčas (4x denne), exkrécia najmä žľcou
- rezistencia (enzymatická inaktivácia liečiva)

Li: najviac interakcií: warfarín, antiepileptiká - môžu dosiahnuť toxicé hladiny; s ergotamínom až nekróza akrálnych častí, s digoxínom – zvýšená resorpcia, znížený intestinálny metabolizmus – zvýšený účinok

NÚ: GIT neznášanlivosť, nauzea, zvracanie, hnačka, poruchy pečene

- **spiramycín** = použiteľný aj na toxoplazmózu, aj užien; výborný prestup do väčšiny tkanív – preto je niekedy účinnejší pri stomatologických a ORL infekciách, má dlhý účinok, prenášaný podobne ako azitromycín fagocytmi

b) II. generácia

- **roxitromycín**
- **josamycín**

c) III. generácia

- **klaritromycín** = najmä na eradikáciu H. pylori
- **azitromycín** = nie je inaktivovaný po p.o. podaní, jeho resorpcia nie je taktiež závislá od súčasného podania potravy; hromadí sa v makrofágoch a leukocytoch a je aktívne prenášaný týmito bunkami na miesto infekcie (takto funguje aj spiramycín); stačí podávať 1x denne
- **telitromycín**

Linkozamíny = **klindamycín** (preferované - účinnosť, absorpcia), **linkomycín**

MÚ = ako makrolidy, líšia sa hlavne chemickou štruktúrou

Spektrum = stafylokoky, anaeróbne (*Bacteroides*); enterokoky a väčšina aeróbov sú rezistentné

Farmakokinetika = resorpcia je rôzna – klindamycín má vysokú absorpciu, linkomycín omnoho nižšiu; distribúcia je dobrá, aj do kostí a biologických tekutín; aktívnym transportom prenikajú do leukocytov, metabolizujú na aktívne metabolity; vysoká väzba na plazmatické bielkoviny

NÚ = GIT, pseudomembránová kolitída, hnačka, alergie (**pseudomembránová kolitída**: zapríčinená superinfekciou G+ bacilom *Clostridium difficile*, ktorého toxíny spôsobujú ďažký zápal črevnej sliznice s krvácaním; hlavný prejav je profúzna hnačka s abdominálnymi kŕčmi, horúčkou, dehydratáciou – vysadiť)

Použitie = hlavne osteomyelítidy (stafylokokové a klostrídiové infekcie kostí), infekcie mäkkých tkanív, anaeróbne infekcie v brušnej dutine

Oxazolidinóny = **linezolid, tedizolid**

MÚ = **bakteriostatické**, inhibícia proteosyntézy väzbou na špecifické miesto na podjednotke 50S (nevzniká zmiešaná rezistencia); zasahujú do iniciácie translácie (nie elongácie)

Spektrum = G+ koky rezistentné na iné ATB (MRSA, PNSP, enterokoky rezistentné voči vankomycínu - VRE), infekcie kože, pneumónia

Farmakokinetika = linezolid sa dobre vstrebáva, má takmer 100% biologickú dostupnosť, metabolizuje na inaktívne metabolity a vylučuje sa močom

NÚ = relatívne bezpečný; bežné NÚ sú bolesti hlavy, nauzea, vracanie; vážne NÚ serotoninový syndróm, supresia kostnej drene

Aminoglykozidové antibiotiká

- obsahujú v molekule hexózové jadro + jeden alebo viac aminocukrov (2-deoxystreptamín) pripojené glykozidickou väzbou
- podľa jadra sa delia na skupinu streptomycinu (streptidínové jadro) a ostatné aminoglykozidy (deoxystreptidínové jadro)
- sú rozpustné vo vode a viac účinné v alkalickej, ako kyslom prostredí – sú to bázické zlúčeniny
- prvý objavený bol streptomycin
- sú buď prirodzenými produktami *Streptomyces* (streptomycin, kanamycin, tobramycin) a *Micromonospora* (gentamicín) alebo výsledkom semisyntetických výrobných procesov (amikacín, netilmicín)

MÚ = ireverzibilne viažu sa na podjednotku 30S ribozómov a spôsobujú falošné dekódovanie m-RNA, čo môže viesť k zastaveniu iniciácie proteosyntézy alebo k porušeniu elongácie peptidového reťazca.

Syntetizujú sa defektívne proteíny a bunka hynie. Zasahujú aj do permeability membrány s následným únikom iónov a iných zložiek bunky – lysis. Sú teda **baktericídne**.

Spektrum = baktericídne postantibiotický účinok; širokospektrálne ATB G- paličky (čelad' Enterobacteriaceae a *Pseudomonas*), G+ koky (stafylokoky), aj na aeróbne, acidorezistentné paličky *Mycobacterium tuberculosis*

Rezistencia = príčinou rezistencie voči aminoglykozidom je zmena ich chem. štruktúry – adenylácia, acetylácia, fosforylácia bočných reťazcov transferázami; ďalej je narušený vstup ATB do bunky

Farmakokinetika = nevýhodná; po p.o. podaní sa neresorbujú - preto parenterálna aplikácia, lokálne (neomycín); väzba na bielkoviny – nie; distribučný objem – extracelulárne; nepodliehajú metabolizácii; vylučovanie – GF; zlepšenie účinku - kombinácia s betalaktámovými ATB

NÚ

- **nefrotoxicita** = proteinúria, leukocytúria, akútana renálna insuficiencia
- **ototoxicita** = poškodenie sluchového aparátu, prejavuje sa hučaním až stratou sluchu, závratmi, ataxiou a poruchou rovnováhy – príčinou je toxicke poškodenie n. statoacusticus – VIII. hlavový nerv; poškodenie je často ireverzibilné a môže sa objaviť aj niekoľko dní po ukončení liečby; aminoglykózidy sú schopné sa dlhodobo kumulovať v perilympfe; **neomycín** a **amikacín** sú najviac ototoxicité, **streptomycin** a **gentamicín** ovplyvňujú najmä vestibulárny aparát
- **myorelaxačný účinok** = neuromuskulárna blokáda

Toxicita = klesá v rade **amikacín**, **streptomycin**, **gentamicín**, **kanamycin**, **neomycin**

Použitie = pri infekciach ohrozujúcich život; sepsy, pneumónie, abscesy, závažné infekcie obličiek; streptomycin sa často používa pri tuberkulóze

Rozdelenie

1. generácia = **streptomycin**, **neomycin/bacitracín**, **kanamycin**
2. generácia = **gentamicín**, **tobramycin**
3. generácia = **amikacín**, **netilmicín** (najmenšia toxicita)
(odvodnené od rodu *Micromonospora* –micíny; od rodu *Streptomyces* –mycín)

Tetracyklíny a chloramfenikol majú mnohé spoločné vlastnosti (MÚ, spektrum, distribúcia).

Tetracyklíny = **tetracyklín**, **oxytetracyklín**, **rolitetracyklín**, **minocyklín**, **doxycyklin**

- v klinickej praxi len **doxycyklin**
- pôvodne sa získaval z aktinomycét, novšie sú semisynthetické
- veľké uplatnenie majú vo veterinárnej medicíne

MÚ = po prechode cez bunkovú stenu sa kumulujú v bunkách mikroorganizmov, naviažu sa na špecifické miesta ribozómov a inhibujú proteosyntézu väzbou na 30S podjednotku ribozómu; zabraňujú väzbe aminoacyl-tRNA na ribozóm väzbou na 30S podjednotku ribozómu vo forme chelátu s dvojmocnými katiónmi (Mg^{2+}); sú **baktériostatické**

Spektrum = široké; bakteriostaticky na G+ aj G-, aj riketsie, chlamýdie a mykoplasmy

Farmakokinetika

- perorálne podanie – sú dobre stabilné v kyslom aj zásaditom prostredí GIT
- sú lipofilné a lipofilita podmieňuje absorpciu - takmer úplne je vstrebán doxycyklin a minocyklín
- tvoria nevstrebateľné cheláty s iónmi kovov (mlieko, minerálky, antacidá), aj s vápnikom v zuboch a kostiach
- majú vysokú afinitu ku kostnému tkaniu a zubom – vyplývajú z toho NÚ
- dobre prenikajú do tkanív a exsudátov – hlavne pleurálnych, artikulárnych a hnisavých ložísk
- prechod cez placentu a do mlieka; vylučovanie žľač a moč
- **doxycyklin** má najvhodnejšie farmakokineticke vlastnosti - je najviac lipofilný, má najvyššiu väzbu na bielkoviny plazmy, najlepšie sa absorbuje z GIT, dlhý biologický polčas - jedenkrát denne

Li = s antacidami, substitučnou terapiou kalcia, žezeleza, magnézia

NÚ

- poruchy GIT = miestna irritácia + dysmikróbia – nauzea, zvracanie, hnačka; stomatítida
- poškodenie zubov a vývoja kostí = nesmú sa podávať deťom do 8 rokov; nevhodné aj v gravidite
- fotosenzibilizácia = ↑ citlivosť kože na UV – neodporúča sa pobyt na slnku; môžu poškodiť aj nechty
- hepato- a nefrotoxicita

KI = deti do 12 rokov, tehotenstvo a dojčenie, myastenia gravis, mlieko (odstup aspoň 3 hodiny)

Použitie – obmedzené – kvôli NÚ a KI len pri špecifických infekciach

a) **lokálne** = rosacea, akné

b) **systémové**

- ochorenia dýchacích ciest, aj atypické pneumónie
- infekcie urogenitálne, žľcových ciest, chlamýdie a riketsie
- antropozoonóza = brucelóza, tularémia, borelióza
- malária, hnačky cestovateľov

Glycylcykliny = semisyntetické deriváty tetracyklínov; **tigecyclín**

MÚ = ako TTC, ale účinnejšie, vyššia afinita k ribozómom; baktériostatické

Spektrum = širokospektrálne G+ aj G-, aj atypické a anaeróbne organizmy, taktiež VREF (vankomycin rezistentný Enterococcus faecium) a ORSA (oxacilín rezistentný S. aureus)

NÚ = ako TTC, taktiež kontraindikácia v gravidite

Použitie = liečba komplikovaných kožných a vnútrobrušných infekcií

Chloramfenikol = získava sa synteticky

MÚ = inhibícia proteosyntézy väzbou na 50S podjednotku ribozómov – inhibuje peptidyltransferázu, ktorá pripája nové AK z aminoacyl-t-RNA na predĺžujúci sa peptidový reťazec - **baktériostatický**

Spektrum = široké, bakteriostatický; aeróbne aj anaeróbne G+ a G-; pôsobí aj na riketsie, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitis

Rezistencia = získaná – prenáša sa plazmidom – enzymatická inaktivácia acetyláciou hydroxylových skupín (enzýmom chloramfenikol-acetyl-transferáza)

Farmakokinetika = rýchle a komplexné vstrebávanie, preniká aj intracelulárne; na SR ako i.v., i.m. a s.c. aplikácia; účinný je aj po p.o. podaní; metabolizuje v pečeni, po konjugácii s kys. glukurónovou sa vylučuje močom; je inhibítorm hepatálnych enzýmov

NÚ

- poruchy GIT = potlačenie črevnej mikroflóry – nauzea, vracanie, hnačka
- poruchy krvotvorby = prechodný útlm krvotvorby (s anémiou, leukopéniou a trombocytopéniou) alebo aplastická anémia, ktorá je v 50% prípadov reverzibilná
- Gray syndróm = u novorodencov, najmä nedonosených – šedý syndróm = methemoglobinémia s príznakmi hypotenzie, zníženej perfúzie orgánov, kolapsu a šoku, pretože deti v tomto veku ešte majú nízku aktivitu glukuronultransferázy – vo zvýšenej mieri sa teda hromadí v tele, navyše je ešte aj znížená eliminácia obličkami – až 40% mortalita
- Jarichova-Herxheimerova reakcia = pri agresívnej liečbe celkových infekcií, najmä týfusu – endotoxínový šok po rozpade mikroorganizmov

Použitie = obmedzené kvôli NÚ

- brušný týfus a paratyfus
- salmonelózy so septickým priebehom
- meningitídy
- pertussis a parapertussis

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Makrolídové ATB

VŠÚ

- zlúčeniny glykozidického charakteru, základ tvorí 12, 14, 16 alebo 18-členný laktonový kruh, ktorý je substituovaný 1-3 cukrami resp. aminocukrami
- **antibakteriálne makrolidy:** laktónový kruh substituovaný 1-3 (amino)cukrami
 - 14-členný (prírodné+polosyntetické obmeny erutromycínu) = erythromycin, roxitromycin, klaritromycin
 - 16-členné (prírodné) = spiramycin, josamycin, tolamycin, tylosin
 - 18-členné (prírodné) = fidaxomicin
 - 15-členné [polosyntetické s dusíkom - **azalidy**] = azitromycin
 - 14-členné [polosyntetické s ketoskupinou miesto cukru v polohe 3 - **ketolidy**] = telitromycin, cetromycin, solitromycin
 - cukry = neutrálne: kladinóza, mykaróza; bázické: dimethylaminohexózy (desosamín, mykaminóza, forosamín)
- **antifungálne makrolidy:** laktonový kruh 26–40 + 1 aminocukor mykosamín
- v terapii najviac používané sú 14-členné makrolidy – erytromycin a od neho pripravené semisyntetické deriváty (azalidy, ketolidy)
- zo 16-členných sa v praxi uplatnili josamycin, tolamycin a tylosin

1. Erytromycin, jeho soli a estery = erytromycin (ERYFLUID, AKNEMYCIN, ZINERYT; zmes erytromycinov A-E), erytromycin-stearát, laktobionát, etylsukcinát, estolát, stinoprát, acistrát

VŠÚ

- produkovaný mikroorganizmom *Streptomyces erythreus*
- štruktúra pozostáva z makrocyclického laktónu, na ktorý je naviazaný aminocukor a cukor
- aminocukorná subjednotka je dôležitá pre antibakteriálnu aktivitu
- **soli erytromycinu** vznikajú adíciou protónu kyseliny na dimethylaminoskupinu desosamínu
- pre i.v. aplikáciu vhodné rozpustné soli s glukoheptónovou kyselinou, erytromycin-glucetát (ilotycin) alebo erytromycin-stearát
- pre perorálnu aplikáciu sú vhodné soli s vyššími mastnými kyselinami – vo vode nerozpustné a v žalúdku bez rozkladu vstrebatelné – erytromycin-stearát
- **estery erytromycinu** vznikajú esterifikáciou hydroxylovej skupiny desosamínu erytromycinu
- pre vysokú lipofilitu a dobrú vstrebatenosť sú vhodné pre perorálne podanie, sú proliečivami

2. Deriváty erytromycinu = roxitromycin, klaritromycin (KLACID, FROMILID, KLARIMED)

VŠÚ

- pri perorálnom podaní sa podarilo stabilitu v kyslom prostredí žalúdka dosiahnuť štrukturálou obmenou laktónového krahu v miestach, ktoré ľahko podliehajú deaktiváčnym reakciám t.j. C9 – ketón, hydroxyl na C6 a na uhlíkoch C11 a C12
- takto boli pripravené roxitromycin, klaritromycin a štrukturálne iný diritromycin

3. Azalidy a ketolidy = azitromycin (AZITROX, SUMMAMED), telitromycin

VŠÚ

- **Azalidy** = 15 článkové makrolidy pripravené náhradou citlivého C9-karbonylu erytromycinu zoskupením $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ (azitromycin)
- **Ketolidy** = 14 článkové makrolidy pripravené náhradou kladinózy na C3 ketoskupinou – majú - acidostabilitu a vyššiu antibakteriálnu aktivitu na makrolidorezistentné a multirezistentné patogény (telitromycin)

4. 16-článkové makrolidy = josamycin-propionát (veterinárium), spiramycin (ROVAMYCINE), tylozín, tilmikozín (veterináriá)

VŠÚ

- di alebo triglykozidy, ktoré sa navzájom líšia kyselinami, ktorými sú esterifikované hydroxyly aglykónov alebo postrannej mykarózy
- **diglykozidy – leukomycin** obsahujúce mykaminózu a mykarózu na C5-hydroxyle aglykónu (josamycin)
- **triglykozidické makrolidy – spiramycin** – od diglykozidov sa líšia prítomnosťou aminocukru (forosamín) na C9-hydroxylu (spiramycin, tylosin)

Linkozamíny = linkomycín, klindamycín (DALACIN)

VŠÚ

- zlúčeniny, ktoré obsahujú v svojej molekule atóm síry
- chemicky sú to amidy substituovaného prolínu s neobvyklým aminocukrom tiolinkozamínom (acylaminopyranozidy – základ tvorí cukorná zložka, na ktorú je amidicky napojená aminokyselina)
- linkomycín - súčasťou jeho štruktúry je bázický pyrrolidínový dusík prolínu, ktorý umožňuje tvorbu vo vode rozpustných solí
- klindamycín - polosyntetický derivát linkomycínu (7-chlóro-7-deoxylinkomycin) - má výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti (lipofilnejší – lepšie sa vstrebáva) a vyšiu antibakteriálnu aktivitu

Oxazolidinóny = linezolid (LINEZOLID, ZYVOXID), tedizolid (SIVEXTRO), radezolid, posizolid, kadazolid

VŠÚ

- linezolid má relatívne jednoduchú štruktúru, oxazolidinový kruh je na dusíku substituovaný 4-(morpholín)-3-fluorfenylskupinou
- nevyhnutná je S-konfigurácia v polohe C5, N-arylová skupina
- antibakteriálnu účinnosť zvyšuje fluorácia fenylu

Aminoglykozidové antibiotiká

VŠÚ

- štruktúrne sú to prírodné trisacharidy (skupina **streptomycínov** a skupina **kanamycínov**) alebo tetrasacharidy (**neomycíny**) izolované z rôznych kmeňov *Streptomyces*
- všetky obsahujú najmenej jeden aminocukor (aminohexózu)
- všetky klinicky významné aminoglykozidy obsahujú v centre molekuly aminocyklitol (cyklický alkohol, obsahujúce amínové či iné bázické skupiny)
- najbežnejšie používané aminoglykozidy obsahujú jeden neutrálny cukor (pentózu)
- cyklický aminocukor je nevyhnutný pre účinok
- aminoglykozidy s viacerými aminoskupinami v aminocukroch sú viac aktívne, napr. kanamycin B (6'-amino-2'-amino) je viac aktívnejší ako kanamycin A (6'-amino-2'-hydroxy)
- obdobné modifikácie (t.j. predovšetkým blokovanie metabolicky citlivých hydroxylových skupín či aminoskupiny) sa vykonávali aj na ďalších miestach molekúl aminoglykozidov, len pomerne málo polosyntetických analógov však našlo uplatnenie v klinickej praxi. Je to predovšetkým preto, že sa nepodarilo zásadne znížiť toxicitu aminoglykozidov, ktorá je hlavnou prekážkou ich širšieho terapeutického využitia.

a. Skupina streptomycínu = streptomycín, dihydrostreptomycín

VŠÚ

- streptomycín je vďaka prítomnosti dvoch silne bázických guanidinových skupín a slabších bázických methylaminoskupín pomerne silná trojsýtna báza; používa sa vo forme síranu
- aldehydická skupina v molekule streptomycinu bola považovaná za jednu z príčin jeho toxicity - preto bol pripravený derivát s redukovanou aldehydickou skupinou - dihydrostreptomycín

b. Skupina neomycínu = neomycín (FRAMYKON; zmes neomycínov A, B, C), paramomycín (zmes paramomycínov I a II)

c. Skupina kanamycínu = kanamycín (KANAMYCIN-POS; zmes kanamycínu A, B, C), amikacín (AMIKACIN; polosyntetický derivát kanamycínu; chemická modifikácia vedie k chránenému miestu molekuly najrýchlejšie napadaného bakteriálnymi inaktiváčnymi enzymami a vďaka tomu má amikacín predĺžený biologický polčas a je účinný aj proti baktériám rezistentným na ostatné aminoglykozidové ATB)

d. Skupina gentamicínu = gentamicín (GENTAMICIN)

e. Ďalšie = tobramycin (TOBREX), netilmicín, sisomicín, spektinomycín

Rozdelenie do generácií:

I. = streptomycín, neomycín, kanamycín, spektinomycín

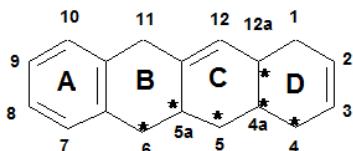
II. = gentamicín, tobramycin

III. = amikacín, netilmicín

Tetracyklíny = tetracyklín, oxytetracyklín, rolitetracyklín, minocyklín, doxycyklín (DOXYHEXAL)

VŠÚ

- pre všetky tetracyklíny je spoločný tetracyklický oktahydronaftacenový skelet so 6 chirálnymi centrami, všetky okrem C5 v S-konfigurácii
- jednotlivé tetracyklíny sa líšia medzi sebou substitúciou v polohách 5, 6 a 7
- určitá modifikácia je možná aj na amidickej skupine v polohe 2
- nevýhodou prírodných tetracyklínov je dispozícia k degradačným a transformačným reakciám (dehydratácia a epimerizácia)
- pri pH 2 podlieha dehydratácií terciárna alkoholická skupina na C6 s vodíkom na C5a za vzniku neúčinných anhydrotetracyklínov
- zmena priestorového usporiadania – epimerizácia prebieha pri pH 3-6 na C4, nesúcom dimethylaminoskupinu; vznikajúce epitetracyklíny majú len asi 1,5% aktivity tetracyklínov
- pre účinok okrem priestorového usporiadania na chirálnych centrách C4 a C5 rozhoduje amidová skupina na C2, dimethylaminoskupina na C4 a systém hydroxylových a enolizáciu umožňujúcich karbonylov na C1, C3, C10 a C12a
- skôr dysterapeuticky pôsobí substitúcia na C6 hydroxylom a metylom – je umožnený vznik neúčinných anhydrotetracyklínov
- výhodné je ich odstránenie (OH-doxycyklín, CH₃-demecyklín, CH₃-demekocyklín, OH-, CH₃- minocyklín)
- aktivitu nemení ich nahradá metylénovou skupinou (metacyklín)
- aktivitu tetracyklínu a sancyklínu zvyšuje substitúcia hydroxylom na C5 (oxytetracyklín, doxycyklín, metacyklín) alebo na C7 chlórom (chlortetracyklín, demekocyklín, mekocyklín), alebo dimethylaminoskupinou (minocyklín)
- substitúcia amidovej skupiny solitvornou bázickou skupinou zlepší rozpustnosť tetracyklínu (rolitetracyklín)



Amfenikoly = chloramfenikol (CHLORAMPHENICOL; met. - glukuronová konjugácia na primárnej –OH skupine, menej dehalogenácia a deacetylácia), tiampenikol, azidamfenikol, florfenikol

VŠÚ

- odvodené od 2-amino-1-fenylpropán-1,3-diolu
- chloramfenikol bol pôvodne izolovaný zo *Streptomyces venezuelae*
- 1. totálne synteticky pripravené ATB
- má dve stereogénne centrá, tvorí 4 stereoizoméry
- antibakteriálnu aktivitu však vykazuje iba (R,R)-enantiomér (D-treoforma)
- nitroskupinu možno nahradíť metylsulfonylom (SO₂CH₃) – tiampenikol
- alebo elektronegativné chlóry dichlóracetamidového zoskupenia nahradíť azidoskupinou – azidamfenikol
- nahradou primárnej –OH skupiny fluórom – florfenikol (je veterinárny antiinfektívom)
- primárnu alkoholickú skupinu možno esterifikovať, zvýši sa rozpustnosť – chloramfenikol-palmitát, chloramfenikol-hemisukcinát sodný

Prirodne liecivá používané pri podpornej liečbe prechladnutia (aetheroleum, herba recens); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Úvod – pozri otázku č.23

1. Anisi aetheroleum = silica anízu

Pimpinella anisum = bedrovník anízový

Apiaceae

TU: pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostach sprevádzaných nadúvaním; na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky:

- **silica:** trans-anetol (zodpovedá za chuť silice), estragol (potenciálny mutagén), anízaldehyd, cis-anetol, linalol, alfa-terpineol

KI: precitlivenosť na čeľaď *Apiaceae*

Pozn.1: nepovolená zámena s *Anisi stellati aetheroleum*; zvýšený obsah monoterpenov je indikátorom znehodnotenia silicou z plodov *Illicium verum* – anízovec pravý

Pozn.2: nárast anízaldehydu a cis-anetolu počas nesprávneho skladovania znižuje kvalitu silice

2. Eucalypti aetheroleum = silica eukalyptu

Eucalyptus globulus = eukalyptus guľatoplodý

Eucalyptus polybractea = eukalyptus šupinový

Eucalyptus smithii = eukalyptus Smithov

Myrtaceae

[silica získaná destiláciou vodnou parou alebo rektifikáciou z čerstvých listov alebo koncov čerstvých konárikov rôznych druhov rodu *Eucalyptus*, ktoré majú vysoký obsah 1,8-cineolu]

TU: externe na zmiernenie bolestí svalov; na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky **silice** sú: **1,8-cineol:** minimum 70; limonén: 0,05 – 10; α-pinén; β-pinén; α-felandrén; sabinén; gáfor

KI: Zvýšená citlivosť na 1,8-cineol. Deti mladšie ako 30 mesiacov kvôli riziku laryngospazmu.

3. Foeniculi amari fructus aetheroleum = silica plodu fenikla horkého

Foeniculum vulgare ssp. *vulgare* var. *vulgare* = fenikel obyčajný horký

Apiaceae

TU: na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmiernenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky:

- **silica:** trans-anetol (znižuje mukotropný účinok), fenchón (zvyšuje mukotr. účinok), α-pinén, estragol

4. Menthae piperitae aetheroleum = silica mäty piepornej

Mentha x piperita = mäta pieporná

Lamiaceae

WEU: pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostach sprevádzaných nadúvaním, bolesťami brucha, najmä pri syndróme dráždivého žalúdka; kutánne pri slabších bolestiach hlavy

TU: na zmiernenie kašľa a príznakov prechladnutia; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie svrbenia nepoškodenej kože; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie bolesti svalov; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie kašľa a príznakov prechladnutia; **inhalačné použitie: na zmiernenie kašľa a príznakov prechladnutia**

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky silice sú: **mentol;** mentón; mentylacetát; izomentón; 1,8-cineol; mentofurán – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; limonén; pulegón – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; karvón; izopulegol

KI: Zvýšená citlivosť na mentol. Pacienti s chorobami pečene, cholangitídou, achlorhydriou, žlčovými kameňmi a inými chorobami žľčníka. Deti pod vek 2 rokov kvôli riziku reflexnej apnoe a laryngospazmu.

LI: mentol znižuje absorpciu kofeínu, silica mierne znižuje metabolizmus felodipínu (asi inh. CYP3A4)

5. *Thymi typo tymolo aetheroleum* = silica dúšky tymolového typu

Thymus vulgaris = dúška tymianová

Thymus zygis = dúška španielská

Lamiaceae

TU: na uľahčenie vykašliavania hlienov; **na zmierenie príznakov prechladnutia**

Obsahové látky

- **silica:** tymol, p-cymén, gama-terpinén, linalol, karvakrol, beta-myrcén, alfaterpinén

TRL: Uľahčenie vykašliavanie hlienov.

6. *Echinaceae purpureae herba recens* = čerstvá vňať echinacey purpurovej

Echinacea purpurea = echinacea purpurová

Asteraceae

WEU: **pri krátkodobej prevencii a liečbe prechladnutia**

TU: na ošetrovanie malých rán kože

Obsahové látky

- deriváty kyseliny škoricovej: cichoriová, kaftarová, 2-feruoylvínna
- **alkamidy:** izobutylamidy nerozvetvených nenasýtených kyselín
- polysacharidy

LI: Prípravky inhibujú CYP1A2 (môžu spomaliť metabolizmus kofeínu). Nejednoznačné ovplyvnenie CYP3A4.

30. Antibakteriálne chemoterapeutiká pôsobiace na úrovni bunkového jadra (chinolónové, nitroimidazolové, nitrofuránové)

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Liečivá, ktoré zastavujú rast alebo poškodzujú bunky baktérií a sú pripravené synteticky, na rozdiel od antibiotík, ktoré boli pôvodne získané z produktov húb a plesní.

1. Chinolóny = všetky okrem kyseliny nalidixovej možno označiť ako fluorchinolóny (v polohe 6 F – rozšírenie spektra)

MÚ

- inhibítory bakteriálnej DNA-gyrázy (topoizomerázy II) a topoizomerázy IV – enzymy
- inhibícia DNA-gyrázy zabraňuje relaxáciu superhelikálnej (nadmierne zvinutej) DNA, ktorá je potrebná pre transkripciu a replikáciu (topoizomeráza II je viac exprimovaná u G-)
- inhibícia topoizomerázy IV narúša oddelenie replikovaných chromozómových DNA do dcérskych buniek (topoizomerázu IV významnejšie inhibuje 3. a 4. generácia; je viac exprimovaná u G+)
- zabraňujú opäťovnému spojeniu fragmentu DNA – chromozóm sa nemôže deliť a replikovať, nastane lýza a hynutie baktérií
- pôsobia **baktericídne**

Spektrum = široké, hlavne G- paličky, aj na pseudomonády, atypické patogény, niektoré na Streptococcus pneumoniae, mykobaktérie; rozdiel medzi fluorchinolónmi a kyselinou nalidixovou je ich podstatne vyššia aktitvita vo vzťahu ku G- baktériám typickým pre uropoetický trakt

Rezistencia = chinolóny sú najrizikovejšia skupina, pretože rýchlo vzniká rezistencia (už počas terapie - chromozomálnymi mutáciami)

Farmakokinetika

- po p.o. podaní sa dobre vstrebávajú (absorbcia znížená dvojmocnými kovmi) a distribuujú do tkanív a telesných tekutín
- vstrebanie jednotlivých látok je odlišné a je ovplyvnené potravou
- prenikajú aj do tkaniva prostaty, a pri zápale aj do cerebrospinálneho moku
- majú dlhý biologický polčas, kumulujú sa v obličkách, prostate a plúcach
- dobre vstupujú do eukaryotických buniek – vhodné na terapiu intracelulárnych patogénov (najmä Legionella pneumophila a Mycoplasma pneumoniae)
- niektoré prestupujú cez HEB (ofloxacín, ciprofloxacín)
- eliminované CYP450 (poskytujú LI) a čiastočne renálne
- perorálne, parenterálne, očná a ušná instilácia
- majú postantibiotický účinok

NÚ = nežiaduce účinky – málo, sú dobre tolerované; najčastejšie GIT (nauzea, zvracanie, nechut'); CNS (bolesti hlavy, halucinácie a zvýšenou pohotovosťou ku kŕčom); môžu predísť QT interval

LI = antacidá; odstup aspoň 2 hodiny

KI = pre deti, gravidné a dojčiace ženy - chelatujú dvojmocné kovy (efekt na rast kostí a zubov)

Použitie = kyselina nalidixová má terapeutickú koncentráciu len v moči - infekcie močových ciest vyvolané G- patogénmi (využíva sa málo – má afinitu k ľudskej topoizomeráze a rýchlo sa eliminuje z organizmu – rýchlo vzniká rezistencia); ostatné aj GIT infekcie, infekcie respiračného systému (moxifloxacín), meningitidy, infekcie kože a mäkkých tkanív, ...

Rozdelenie – odlišujú sa najmä vo farmakokinetike

1. generácia = kyselina nalixidová

2. generácia = ciprofloxacín (najpoužívanejší), ofloxacín (racemát = L+D), norfloxacín, pefloxacín

3. generácia = levofloxacín (L-enantiomér; D- je toxický), fleroxacín, temafloxacín, lomefloxacin

4. generácia = moxifloxacín (chinolón respračných infekcií), prulifloxacín

2. Imidazolové ATB

- **metronidazol** = derivát 5-nitroimidazolu

MÚ:

- dobre prestupuje do jednobunkových organizmov; **baktericídny** účinok
- je prodrug, aktivuje sa redukciou nitro skupiny po prieniku do citlivého mikroorganizmu
- vzniká reaktívny radikál, ktorý inhibuje syntézu DNA; viaže sa na DNA – guanidínové a cysteinové zvyšky, čím spôsobuje zlomy a porušenie helikálnej štruktúry

- redukcia prebieha za anaeróbnych alebo mikroaeróbnych podmienok, preto má malý efekt na cicavie bunky alebo aeróbne baktérie
- pôsobí na trofozoity, nie na cysty

Spektrum:

- **antiprotozoálny účinok** = E.histolytica, T. vaginalis, G. lamblia
- **baktericídny účinok** = gramnegatívne anaeróbne a mikroaerofilné baktérie (Bacteroides, Helicobacter pylori), grampozitívne anaeróbne baktérie a koky

Farmakokinetika:

- podáva sa i.v. (v prípade silného vracania), p.o. (trichomoniáza) alebo lokálne (pri rosacei)
- dobre sa vstrebáva po p.o. podaní a distribuuje do tkanív i abscesov, prechádza cez HEB
- slabá väzba na plazmatické bielkoviny
- metabolizuje sa v pečeni a konjuguje s kys. glukurónovou
- vylučuje sa močom, metabolity môžu spôsobiť červenohnedé sfarbenie moču

NÚ = poruchy chuti – strata chuti do jedla, zápal sliznice ústnej dutiny, povlak na jazyku, gastrointestinálne problémy; dlhotrvajúca liečba – možná neuropatia – poruchy citlivosti a parezézie končatín; NÚ sa objavujú najmä pri dlhodobej liečbe – treba sledovať krvný obraz

LI:

- inhibuje metabolizmus **warfarínu**, čím zvyšuje jeho účinok
- pri kombinácii s **alkoholom** má disulfiramový (antabusový) efekt: nauzea, vracanie, sčervenanie, tachykardia, dýchavčnosť, kolaps

KI = gravidita

Terapeutické použitie

- prevencia pooperačných infekcií a liečba závažných bakteriálnych infekcií
- pseudomembranózna kolitída
- urogenitálna trichomoniáza, bakteriálna vaginitída
- protozoálne infekcie - amebiáza, giardiáza
- eradikácia Helicobacter pylori (pri peptickom vrede)
- rádioterapia nádorových ochorení – má schopnosť senzitizovať nádorové bunky

- **ornidazol**

- antiprotozoálne účinky (E.histolytica, T. vaginalis, G. lamblia)
- antibakteriálne účinky (Clostridium, Bacteroides fragilis)
- podobný metronidazolu, iba p.o.

3. Nitrofurány

- **nifuroxazid (Endiex)**

MÚ = pôsobí v črevnom lumene, neabsorbuje sa a nemá žiadny systémový účinok

Spektrum = široké – Salmonella, Shigella, Vibrio, Campylobacter, E. coli; pôsobí **baktericídne a bakteriostaticky** na väčšinu črevných patogénov

Farmakokinetika = 99% zostáva v čreve; 20% sa nezmenené vylučuje stolicou, ďalšia časť podlieha intraluminálnej chemickej premene (nie v pečeni! kedže sa nevstrebáva!!!)

NÚ = nauzea, vracanie, bolesť hlavy a alergické reakcie

Použitie = akútne hnačky bakteriálneho pôvodu, hnačky pri črevnej dysmikróbii

- **nifuratel** = aj antiprotozálny a antimykotický

Farmakokinetika = po p.o. podaní sa rýchlo absorbuje

Indikácie = vulvovaginálne infekcie, infekcie močových ciest, črevná amebiáza a giardiáza

- **nifurantoín**

MÚ = redukciou v bakteriálnej bunke vznikajú vysoko aktívne radikály s krátkou životnosťou – poškodzujú DNA a zapričiňujú smrť

Farmakokinetika = po p.o. sa rýchlo a kompletne vstrebáva z GIT; potrava znižuje rýchlosť absorpcie, ale zvyšuje biologickú dostupnosť; väčšina sa metabolizuje v pečeni

Spektrum = najmä kmene vyvolávajúce močové infekcie, väčšina kmeňov E. coli, G+ koky – S. aureus, Enterococcus faecalis

Indikácie = nekomplikované infekcie dolných močových ciest, prevencia rekurentných infekcií

LI = antacidá, acetazolamid – znižujú terap. efekt alkalizáciou moču

NÚ = podráždenie GIT (nauzea, zvracanie, hnačka), bolesti hlavy

Navýše – ale nechal som to tu – tiež patria medzi antibakteriálne chemoterapeutiká

4. Sulfónamidy a trimetoprim = deriváty kyseliny p-aminosulfónovej; sulfónamidovú štruktúru majú aj iné skupiny - tiazidové diuretiká, antidiabetiká, sultiam

MÚ = štruktúrne analógy PABA - inhibujú inkorporáciu PABA do kyseliny listovej, pôsobia ako kompetitívne inhibítory dihydropteroátsyntázy – inhibujú tak rast baktérií, pretože kyselina listové je dôležitá pre syntézy purínov a následne NK; selektívne pôsobia iba na mikroorganizmy (človek získava kyselinu listovú z potravy); pôsobia **baktériostaticky**

Spektrum = G+ a G- koky, Enterobacteriaceae, G- paličky (*Haemophilus influenzae*)

Rezistencia = vzniká ľahko – mutácie zvyšujúce tvorbu PABA, ktorá vytvára sulfónamidy alebo mutáciami, ktoré menia štruktúru aktívneho miesta dihydropteroátsyntázy

Farmakokinetika = dobrá distribúcia do telesných tekutín a tkanív; väzba na plazmatické bielkoviny veľmi vysoká; pri topickej aplikácii – hypersenzitivita; metabolizované v pečeni acetyláciou na inaktívne metabolity, ktoré sa vylučujú močom

NÚ = alergie, GIT ťažkosti, nefrotoxicita, insomnia, útlm CNS

LI = nekombinovať s kyselinou acetylsalicylovou a citrusovými plodmi, piť alkalické minerálky a tekutiny; už sa veľmi nepoužívajú kvôli vznikajúcej rezistencii

Rozdelenie

a. krátko pôsobiace = sulfacetamid, ulfafurazol, sulfatiazol, sulfadimidín

b. stredne dlho pôsobiace = sulfadiazín, sulfametojaxol, sulfamoxazol

c. dlho pôsobiace = sulfametoxydázín, sulfamtoxypyridázín, sulfametoxidín

Použitie = použitie samotných je obmedzené – najmä tieto 3 (iné skôr vo veterine):

- **sulfacetamid** = očná instilácia – konjunktivitídy
- **sulfadiazín** = (ako strieborná soľ) dermálny krém, napr. popáleniny, preležaniny, varikózne vredy
- **kotrimoxazol** = kombinácia **sulfametojaxol + trimetoprim** (5:1) – fixné kombo; **trimetoprim** pôvodne syntetizovaný ako antimalarikum; účinný je aj samostatne; ↓ rezistenciu proti pôvodnému sulfónamidu

MÚ = inhibuje po sebe 2 nasledujúce stupne syntézy kyseliny listovej; sulfametojaxol inhibuje dihydropteroátsyntázu, trimetoprim inhibuje dihydrofolátreduktázu

Spektrum = *Haemophilus influenzae*, stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, Enterobacteriaceae

Farmakokinetika = sulfametojaxol má stredne dlhý polčas, ktorý je zhodný s trimetoprimom; podáva sa 1-2x denne; p.o. alebo parenterálne

NÚ = alergie, GIT ťažkosti, kryštáluria, hematúria pri kyslom pH moču, reverzibilné poruchy krvotvorby, fotosenzitivita

Použitie = infekcie močových ciest a HDC, salmonelózy a šigelózy; alternatívne - liečba infekcií žľbových ciest a brušného týfusu

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Chinolóny

VŠÚ

- sú založené na kyseline 1-etyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolíkarboxylovej
- kruh A – pre účinok potrebný a nie je možné ho obmieniť
- cyklus B – tvoria rôzne substituované aromatické útvary (benzén, pyridín, tiofen)
- substitenty: alkyl-, alkoxy-, metylendioxyskupina, bázické zvyšky, -F, piperazín
- na N-substituente 4-oxopyridín-3karboxylovej kyseliny je do polohy 5 a 6 nanebovaný substituovaný benzén alebo heterocyklický pyridín
- substitúcia na N₁ krátkym alkylom alebo arylom zvyšuje aktivitu
- N₁ s C₈ môžu anelovať na tricyklus; substitúcia na N je nevyhnutná
- nevyhnutná podmienka väzby na DNA-gyrázu je koplanárny karboxyl na C3 a karbonyl na C4
- výhodná je substitúcia F v polohe 6 (zlepšuje sa afinita k cieľovému enzýmu) a v polohe 7 bázickým zvyškom (hlavne piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl)
- substitúcia na C2 pôsobí dysterapeuticky – stérické bránenie príhľej karboxylovej skupiny

1. generácia = kyselina nalidixová, oxolínová, pipemidová

2. generácia = ofloxacín, norfloxacín, penfloxacín, ciprofloxacín

VŠÚ

- fluór v polohe 6 – rozšírenie spektra
- piperazín v polohe 7 – predĺženie biologického polčasu
- cyklopropyl na N – zlepšený prienik do tkanív

3. generácia = levofloxacín, flerofloxacín, temafloxacín, lomefloxacin, sparfloxacín

VŠÚ

- ďalší fluór v polohe 8 alebo substitúcia piperazínu metylmi – predĺženie biologického polčasu, rozšírenie spektra, inhibícia aj topoizomerázy IV

4. generácia = moxifloxacín, prulifloxacín, nemonoxacín, ozenoxacín

VŠÚ

- metoxyskupina v polohe 8
- objemný substituent v polohe 7
- substitúcia piperazínu metylmy alebo aminoskupinou
- ďalšie rozšírenie spektra

Nitroimidazoly = metronidazol (ENTIZOL, METRONIDAZOLE, ROZEX), tinidazol, ornidazol, nimorazol, ronidazol, seknidazol (niektoré ako antiprotozoiká vo veterine)

MÚ = redukciou nitroskupiny v mikroorganizmoch vznikajú reaktívne medziprodukty – nitrózo-, hydroxylamín- a aminozlúčeniny, ktoré sa kovalentne viažu na DNA – sú baktericídne

VŠÚ

- ide o nitrované 5-článkové heterocykly = nitroskupina v polohe 5
- podmienkou účinku je N1 substitúcia krátkym alkylom alebo polárnymi skupinami (OH, X, COOR, -NH-COO-, mofrolín)
- výhodná je súčasná substitúcia C2 metylom

Nitrofurány = nitrofurantoín (najmä infekcie močových ciest), **nifuroxazid** (ENDIEX; infekcie črev), **nifuratel** (MACMIROR; lokálne v gynekológií), **nitrofural** (infekcie kože), **furazolidón** (vo veterine), **nifurtimox** (liečba Chagasovej chorby)

VŠÚ

- prítomnosť -NO₂ skupiny v polohe 5 je pre účinok nevyhnutná, jej odstránenie – strata účinku
- účinok 5-nitrofuranových derivátov je závislý na schopnosti redukcie -NO₂ skupiny v polohe 5 – NO₂ v polohe 3,4 - neaktívne zlúčeniny, pre redukciu potrebné slabo kyslé prostredie
- substituent v polohe 2 ovplyvňuje rozpustnosť vo vode a v tukoch, adsorpciu na mikróba mení aj redukovateľnosť zlúčeniny
- výhodné ak nitrofurylová skupina je spojená konjugovaným systémom dvojných väzieb s koncovou skupinou postranného reťazca
- pôsobia na grampozitívne a gramnegatívne mikroorganizmy (trichomonas vaginalis)

Sulfónamidy

VŠÚ

- benzénové jadro:
 - pre účinok je nevyhnutné jeho náhrada inými cyklami – strata aktivity
 - ďalšia substitúcia – nevýhodná – vznikajú neúčinné alebo málo účinné deriváty
- aromatická aminoskupina:
 - musí byť viazaná priamo na jadre v p-polohe o-, m- deriváty neúčinné výnimka mafenid – iný mechanizmus účinku
 - môže byť nahradená len takými radikálmi, ktoré sú v organizme prevádzané na $-\text{NH}_2$ ($-\text{NO}_2$, $-\text{NHOH}$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}_3$) (napr. sulfasalaz=in)
 - pri substitúcii sú účinné len tie zlúčeniny ktoré v organizme túto skupinu uvolňujú (napr. fitylsulfatiazol)
- sulfonamidová skupina:
 - náhrada celej sulfonamidovej skupiny – nevýhodná – neúčinné látky
 - náhrada oboch vodíkov $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ skupiny – nevýhodná – neúčinné alebo slabo účinné deriváty
 - monosubstitúcia – výhodná – vznikajú účinnejšie deriváty
- amidová skupina nie je pre účinok nutná, účinnejšie sú napr. sulfóny (dapson)
- výhoda monosubstitúcia sa vysvetľuje tým, že účinnou časťou molekuly je anión, ktorý vznikne ionizáciou molekuly sulfónamidu
- najúčinnejšie sú sulfonamidy s $\text{pK}_a = 6-7$ (sulfadimetoxin, sulfametoxazol, sulfametoxydiazin, sulfafenazol)
- sulfónamidy s dlhodobým účinkom obsahujú na heterocyklickom jadre $-\text{OCH}_3$ skupinu, jej náhrada napr. halogénom – skrátenie účinku

a. **N_1 -substituované deriváty sulfanilamidu**

podľa dĺžky eliminačného poločasu sa sulfónamidy delia:

- s krátkou dobou účinku (pod 8 hod) = **sulfacetamid** (SULPHACETAMIDE - oftalmológia), **sulfatiazol**
- so strednou dobou účinku (8-20 hod) = **sulfadiazín** (IALUGEN, DERMAZIN), **sulfametoxazol** (+trimetoprim - BISEPTOL)
- s dlhou dobou účinku (nad 20-70 hod) = **sulfametoxín**, **sulfametoxydiazín**
- s ultradlhou dobou účinku (až 180 hod) = **sulfalén**, **sulfadoxin**

sulfanilamid, sulfacetamid, sulfatiazol, sulfadiazín – používajú sa zvonka
sulfametoxydiazín – používa sa vnútornie
sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfamoxol – dobre rozpustné – vysoká koncentrácia v moči, za krátku
dobu – používajú sa pri infekcii urogenitálneho traktu

b. **$\text{N}_{1,4}$ -disubstituované deriváty sulfanilamidu = sulfasalazín** (SULFASALAZIN – chronické zápaly hrubého čreva – Crohnova choroba a ulcerózna kolitída), **fitylsulfatiazol** (vo veterine)

VŠÚ

- v praxi sa uplatnili také N4 substituované sulfónamidy, v ktorých sa aplikovaná transportná forma v
organizme metabolizuje za vzniku voľnej aromatickej aminoskupiny
- napr. sulfasalazín pôsobením najmä črevných baktérií sa redukuje a uvolňuje účinný sulfapyridín a
kyselinu 5-aminosalicylovú

Prirodné liečivá používané pri liečbe zápalu alebo podráždenia ústnej dutiny (herba, aetheroleum, gummiresina, radix); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Antiflogisticky účinné sekundárne metabolity:

1. **polysacharidy a pektíny s polygalaktouronánovým reťazcom** = podmienkou antiflogistickej aktivity je výskyt gluko-/galakto-/ramno-galakturonánovej sekvencie; slizy môžu utlmoňať podráždenie sliznice
2. **flavonoidy**
 - inhibícia uvoľňovania: histamínu
 - supresia: proliferácie T-buniek; syntézy IL-2; sekrécie IgA, IgG, IgM; produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa; tvorby NO (zníženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek)
 - inhibícia: PLA₂, COX-1, LOX
 - ovplyvnenie aktivity TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov
3. **triesloviny**
 - monomérne antokyaníny:
 - inhibícia COX-1, COX-2, prostaglandínsyntázy
 - inhibícia expresie COX-2, NF-kappaB, IL-1beta, IL-6, IL-8
 - oligomérne proantokanidíny:
 - inhibícia IL-1beta, IL-6, IL-8, PLA₂, COX-1, COX-2, 5-LOX, 15-LOX, NF-kappaB
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia sekrécie IgG, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8
 - inhibícia tvorby NO
4. **kumaríny**
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia 5-LOX, COX-1
 - inhibícia produkcie TNF-alfa, NO
5. **fenolické kyseliny**
 - kyselina kávová inhibuje aktiváciu NF-kappaB, znížuje produkciu NO a PGE2
 - kyselina feulová inhibuje aktiváciu NF-kappaB
 - kyselina chlorogénová znížuje produkciu IL-1β, IL-6, TNF-α
 - kyselina rozmarínová inhibuje aktiváciu NF-κB, znížuje produkciu NO, a PGE2, inhibuje aktiváciu COX-2
6. **fenzyltanoidy**
 - verbaskozid = inhibuje expresiu ICAM-1, inhibuje produkciu IL-8, IL-2, IFN-γ, iNOS a NO a inhibuje PLA₂ a LOX-5
 - salidrozid = inhibuje nadprodukciu IL-1β, IL-6, PGE2, TXB2 a TNF-α
 - plantamajozid = potláča aktiváciu NF-kappaB a tvorbu IL-1β, IL-6 a TNF-α a zvyšuje hladinu IL-10
 - tyrozol = inhibuje uvoľňovanie kys. arachidónovej, expresiu COX-2 a tvorbu PGE2 a LTB
 - hydroxytyrozol = inhibuje aktiváciu NF-kappaB a expresiu iNOS a COX-2
7. **zložky silíc**
 - oxidované deriváty monoterpénov – borneol, 1,8-cineol, citronelál, fenchón, karvakrol, karvón, mentol, mentón
 - niektoré fenzylpropanodí – škoricový aldehyd, eugenol, anetol
 - inhibícia expresie zápalových mediátorov (LTB1, PGE2, IL-1β, TNF-α, TXB2), prostredníctvom NF-κB, ako aj inhibícia COX-1; tymol inhibuje COX-2 asi 10x silnejšie ako COX-1
8. **iridoidy** = antiflogistický účinok nemajú samotné iridoidy (aukubín, genipozid, genciopikrín, harpagid, harpagozid, katalpol, loganín), ale ich modifikované aglykóny (H-aukubín, H-genipozid, H-genciopikrín, H-harpagid, H-katalpol, H-loganín); podmienkou aktivity je prítomnosť dvojitej väzby medzi C7 a C8;
 - potlačenie vzniku TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6
 - inhibícia vzniku PGE₂, LTB₄, IFN-gama
 - H-aukubín: potlačenie expresie iNOS -> NO
 - harpagozid, harpagid: potláčajú aktiváciu NF-kappaB
9. **triterpénové aglykóny**
 - kuselina kategolová, ursolová, lupeol = inhibícia vzniku NF-kappaB a TNF-α, inhibícia COX-2
 - kyselina ursolová = inhibícia PLA₂ a potlačenie expresie E-selektínu, IL-1beta, IL-6

- betulín = inhibuje aktiváciu NF-kappaB, inhibuje TNF- α , IL-1beta, IL-6 a aktivuje PPAR γ
- kyselina betulínová = inhibuje produkciu IL-1beta, NO, PGE2 a aktiviuje PPAR γ
- sójasapogenoly = na rozdiel od saponínových analógov neznižujú tvorbu TNF-alfa a NO a neinhibujú iNOS; majú však estrogénny účinok
- taraxasterol = inhibuje tvorbu PGE2, TNF-alfa, IL-1beta a IL-6
- stigmasterol = inhibuje PGE2 a IL-1beta

10. triterpénové saponíny = podmienka antiflogistického účinku je trisacharidový reťazec na C28 (α -hederín neaktívny)

- interakcia s glukokortikoidovým receptorom
- blokáda aktivácie NF-kappaB
- inhibícia iNOS, 5-LOX, COX-1, PLA, elastázy
- inhibícia tvorby COX-2, PGE2, NO
- zvýšenie lyzozomálnej aktivity monocytov
- hederakozidy C,E = zásah do kaskády bradykinínu

11. guggulsteróny = potláčajú expresiu iNOS, COX-2, TNF-alfa a IL-1beta a inhibujú NF-kappaB

12. karotenoidy = luteín, violaxantín, β -karotén – modulácia prooxidačných enzýmov (iNOS, COX-2, 5-LOX) a inaktivácia NF-kappaB

13. N¹,N⁵,N¹⁰,N¹⁴ - tetra-p-kumaroylspermín = antagonizmus na receptore neurokinínu-1 (NK-1R)

14. beta-(1-3)-glukány = imunostimulačné účinky: zvýšená tvorba protilátok, tvorba IFN-gama, aktivácia NK buniek, aktivácia makrofágov \downarrow IL-1, IL-8, IFN gama, NO a \uparrow IL-4, IL-1

1. Agrimoniae herba = vňať repíka

Agrimonia eupatoria = repík lekársky

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri hnačke; pri slabších zápaloch kože; pri ošetrovaní malých rán kože; pri slabších zápalov hltanu

Obsahové látky

- **triesloviny:** agrimoniín, katechín, dimérne proantokyanidíny B1, B2, B3, B6, B7, trimérne proantokyanidíny C1, C2
- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu, kvercetínu, kepmferolu
- **triterpény:** kys. ursolová, euskapová
- **polysacharidy**

2. Polygoni avicularis herba = vňať stavikrvu vtáčieho

Polygonum aviculare = stavikrv vtáčí

Polagonaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; pri slabších zápalov hltana na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **flavonoidy:** avicularín, astragalín
- **kumaríny:** skopoletín, umbeliferón
- naftochinóny: naftochinón, 6-metoxyplumbagín
- **kyslé heteropolysacharidy**

3. Caryophylli floris aetheroleum = silica kvetu klinčekovca

Syzygium aromaticum = klinčekovec voňavý

Myrtaceae

[silica získaná z usušených kvetných púčikov]

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; na zmiernenie bolesti zubov; pri slabších zápalov hltanu

Obsahové látky

- **silica: eugenol, acetyleugenol, β -karyofylén** (antagonista kanabinoidných CB2 receptorov v ústnej dutine – aj proti bolesti zubov)

4. *Melaleucae aetheroleum* = silica melaleuky

Melaleuca alternifolia = melaleuka striedavolistá

Melaleuca linariifolia = melaleuka pyštekolistá

Melaleuca dissitiflora = melaleuka riedkokvetá

Myrtaceae

[tea tree oil – drahší bude mať zvýšený obsah 4-terpineolu]

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; na ošetrovanie malých rán kože; na ošetrovanie pokožky pri mykózach chodidel; na ošetrovanie akné a malých vriedkov

Obsahové látky

- **silica:** **4-terpineol, γ-terpinén, 1,8-cineol**, alfa-terpinén, p-cymén, α-terpineol

5. *Myrrha* = myrha

Comiphora molmol = myrhovník molmolový

Burseraceae

[gumoživica stvrdnutá vzduchom, angl. guggul]

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri ošetrovaní malých rán pokožky; na ošetrovanie kožných vriedkov

Obsahové látky

- **glykoproteíny:** obsahujú arabinózu, galaktózu, kys. 4-O-metylglukurónovú
- **zmes bližšie neurčených diterpénových a triterpénových kyselín**
- **silica:** monoterpény (α/β -pinén, kampfén), seskviterpény (β -elemén, α -kopaén, humulén), furanoseskviterpéni (zložitý názov)
- **(E)- a (Z)-guggulsteróny** (triterpény)

6. *Althaeae radix* = koreň ibiša

Althaea officinalis = ibiš lekársky

Malvaceae

[na jeseň viac slizov, na jar viac škrobu]

TU: pri podráždení úst a s tým spojeným suchým kašľom; pri podráždení hltanu a s tým spojeným suchým kašľom; pri slabších žalúdkovo-črevných ťažkostiah

Obsahové látky

- **slizy:** kyslé ramnogalakturónany, arabinogalakturónany, glukogalakturónany; neutrálne arabinány a glukány
- **škrob, pektín**
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín a ich glykozydy, naringenín
- **deriváty kyseliny škoricovej:** kávová, ferulová, p-kumarová
- **deriváty kyseliny benzoovej:** p-hydroxybenzoová, salicylová, vanilová

31. Antituberkulotiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Tuberkulóza

- spôsobená *Mycobacterium tuberculosis*
- zdroj nákazy – človek, hovädzí dobytok, holuby
- chronické ochorenie; kvapôčková infekcia
- antituberkulotiká pôsobia priamo na pôvodcu = ATB účinok
- krátko po infekcii vzniká **primárna** tuberkulóza, ktorá je charakteristická izolovaným zápalovým ložiskom väčšinou v plúcach, ktoré sa následne opúzdri. Pôvodcovia ochorenia sa však môžu v tele aj nepozorované rozširovať (obdobie metabolickej nečinnosti - mykobaktérie v makrofágoch - perzistory, v ktorých sa dokáže aj množiť) a po mnohých rokoch vzniká potom v dôsledku reaktivácie **postprimárna** tuberkulóza s progresívnym zápalom v plúcach, obličkách, kostiach alebo iných orgánoch
- tuberkulóza sa stáva **ná kazlivou**, keď zápalové ložisko praskne a pôvodcovia sa dostanú von. Vtedy sa hovorí o **otvorennej tuberkulóze**

Mycobacterium tuberculosis

- aeróbne, acidorezistentné paličky
- stavbou bunkovej steny pripomína G+, je veľmi odolná, neprepúšťa farbivá ani pri nízkom pH
- má veľkú schopnosť mutácie – vznik rezistencie
- pri liečbe sa používajú výhradne kombinácie
- je potrebné zabezpečiť úplné vyliečenie bez relapsu, inak by mohlo dôjsť k vzniku multirezistentnej tuberkulózy, čo je stav ohrozujúci život nie len pacienta, ale aj všetkých, ktorí sa od neho nakazili

Charakterizácia a symptómy

- spútum
- niekoľko týždňov trvajúci kašel
- strata chuti do jedla, chudnutie
- pocit neustálej únavy
- zvýšená teplota
- vykašliavanie krvi
- nočné potenie
- primárny afekt = plúca, plúcný parenchým
- špecifický zápal = granulómy
- exudácia – resorpcia – proliferácia - kazeifikácia
- propagácia tuberkulózy = šírenie:
 - **aspiračné metastázy** = dýchacími cestami do vzdialenejších oblastí plúc
 - **implantačné metastázy** = vykašliavaním do hrtana, alebo zhlnutím spúta do črev
 - **lymfogénna cesta** = do lymfatických uzlín
 - **hematogénna cesta** = z lymfatických uzlín do krvi

Problémy = chronické ochorenie, obdobie metabolickej nečinnosti (mykobaktérie v makrofágoch - perzistory), intracelulárny výskyt

Terapia = terapia je dlhodobá, s NÚ

- zastavovať rast perzistorov, pôsobiť sterilizačne a baktericídne
- odstránenie rizika 2° ložísk; problém = antituberkulotiká zle prenikajú do opuzdrených ložísk
- ľahko rezistencia hlavne v monoterapii, veľká schopnosť mutácie
- výhradne kombinácie liečiv; multirezistentné tuberkulózy po nedoliečení

Terapia má 2 základné fázy

- **úvodná fáza**
 - 2 mesiace
 - 3-4 kombinácia denne napr. izoniazid, rifampicín, pyrazínamid
 - v niektorých prípadoch sa pridáva aj etambutol – pri rezistencii
- **pokračovacia fáza**
 - 3-10 mesiacov
 - 2-3kombinácia perorálne 2x týždenne
 - napr. etambutol + izoniazid, izoniazid + rifampicín

Antituberkulotiká

1. liečivá I. rádu = 1.vol'by = vysoká účinnosť a relatívne menej NÚ

- **izoniazid** = najúčinnejší

MÚ

- proliečivo aktivované katalázoperoxidázou mykobakterí na acylový radikál - blokáda tvorby kyseliny mykolovej, ktorá je súčasťou bunkovej steny mykobaktérií; pri aktivácii vzniká aj NO, ktorý sa tiež podieľa na účinku
- pôsobí baktericídne len na metabolicky aktívne a rastúce mykobaktérie, kt. sa nachádzajú intracelulárne – ľahko penetruje ľudskými bunkami, teda aj do leukocytov
- na latentné formy pôsobí len baktériostaticky

Farmakokinetika

- po p.o. podaní sa dobre absorbuje, preniká do všetkých tekutín, tkanív a exsudátov, nezávisle od pH prostredia; podáva sa aj parenterálne
- prechádza aj placentou a do materského mlieka
- metabolizuje v pečni acetyláciou – tá je determinovaná geneticky – rýchli a pomalí acetylátori – rôzny biologický polčas

LI

- inhibuje metabolismus diazepamu a fenytoínu
- s rifampicínom sa zvyšuje hepatotoxicita (pacienti náchylní na hepatotoxicitu – kombo s vit. B6)
- pri liečbe sa nesmie konzumovať alkohol

NÚ = hepatítida, zvyšuje exkréciu vitamínu B6 – neuritída; anorexia, nauzea, zvracanie

- **rifampicín** = ansamycinové, makrolidové, polosyntetické ATB – derivát rifamycínu B

MÚ = väzbou na DNA-dependentnú RNA-polymerázu inhibuje syntézu RNA; pôsobí baktericídne a má silný sterilizačný efekt intracelulárne aj extracelulárne; zvlášť je účinný na pomaly rastúce subkmene

Spektrum = široké - okrem mykobaktérií aj stafylokoky, Neisseria meningitis, gonorrhoea, ...

Farmakokinetika

- podobne ako izoniazid dobre absorbovaný a distribuovaný, metabolismus v pečeni
- induktor CYP450 – urýchľuje i svoj metabolismus – poskytuje LI s inými liečivami
- vylučuje sa výrazne do žľče, podlieha enterohepatálnemu obehu

NÚ = hepatotoxicita, stav podobný chrípke (pseudochrípka s horúčkou), zafarbenie telových tekutín a stolice do oranžova

- **pyrazinamid** = syntetický analóg nikotínamidu

MÚ = neúčinný v neutrálnom pH, baktericídny v kyslom prostredí; má slabé baktericídne účinky, ale silnú sterilizačnú aktivitu v oblastiach akútneho zápalu so zníženým pH – preto vhodný v prvých 2 mesiacoch akútnej infekcie

Farmakokinetika = podobná izoniazidu, vylučovaný renálne

NÚ = hepatotoxicita, hyperurikémia, anorexia

- **etambutol** = syntetický derivát etyléndiamínu, účinný najmä v kombe

MÚ = bakteriostaticky len na aktívne formy, inhibuje syntézu bunkovej steny a vytvára cheláty s kovmi, ktoré sú nevyhnutné na rast baktérií; účinkuje intracelulárne aj extracelulárne

Farmakokinetika = zhodná s izoniazidom

NÚ = strata ostrosťi zraku (bleuritída n. opticus; irreverzibilné poškodenie), porucha vnímania zelene a červenej farby (v kombinácii s izoniazidom); má chelatačné účinky – znižuje hladinu medi v pečeni a srdci, ovplyvňuje metabolismus stopových prvkov

- **streptomycín** = aminoglykozidové ATB; pridáva sa k predchádzajúcim 4 liečivám; niekedy sa zaraďuje medzi liečivá II. rádu

MÚ = baktericídny, zasahuje proteosyntézu – fixuje sa na 30S podjednotku v bakteriálnych ribozómoch

Spektrum = aj G- baktérie

Rezistencia = môže vzniknúť náhle, je chromozomálneho typu alebo extrachromozomálna (tvorba inaktiváčnych proteínov)

Farmakokinetika

- z GIT sa prakticky neresorbuje – podáva sa i.m. – prechádza do všetkých extracelulárnych tekutín a prestupuje cez placantu

- účinný v neutrálnom aj zásaditom pH
- do CNS preniká slabo, prechádza do pleurálnej dutiny
- vylučuje sa nezmenený močom; po p.o. celá dávka stolicou

NÚ = poškodenie VIII. hlavového nervu (n. vestibulocochlearis) - ototoxicita, nefrotoxicita (ale menej ako ostatné aminoglykozidy), alergie

2. liečivá II. rádu

- **aminoglykozidy** = **streptomycín, kanamycín, amikacín**
- **makrolidy** = **klaritromycin**
- **peptidové ATB** = **kapreomycín** - podanie i.m. (miesto vpichu je bolestivé), **viomycín**
- **niektoré chinolóny, rifabutín** (derivát rifampicínu), **etiónamid**
- **cykloserín**

MÚ = inhibítorm sytézy BS – antagonista D-alanínu; pri nízkom pH sa deštruuje

Spektrum = široké

NÚ = somnolencia, dezorientácia, strata pamäti

Antituberkulotiká majú aj slabý antileprotický účinok. *Mycobacterium leprae* spôsobuje lepru, niektorými vlastnosťami sa podobá na *Mycobacterium tuberculosis*.

Antileprotiká = najmä sulfóny

- **dapsón** = najmä v kombe s **rifampicínom a klofazimínom**

MÚ = inhibícia sytézy kyseliny dihydrolistovej; pôsobí baktériostaticky

NÚ = hemolýza, methemoglobinémia

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Podľa efektivity sa delia na:

1. bazálne antituberkulotiká = liečivá 1. voľby (baktericídne = rifampicín, streptomycin; baktériostatické = izoniazid, pyrazinamid, etambutol)

2. rezervné atituberkulotiká = liečivá 2. voľby (cykloserín, terizidón, protiónamid)

3. liečivá 3. voľby (kyselina p-aminosalicylová)

Dapsón (DISULONE) má aj antituberkulotickú aktivitu, ale používa sa ako antileprotikum.

1. Prírodné látky

a. **Rifamycíny (Ansamycíny) = rifampicín** (BENEMICIN; vyzkazuje najvyššiu aktivitu), **rifabutín VŠÚ**

- naftohydrochinóny alebo ich chromofór s makrolaktámovým kruhom napojeným do 2 a 6
- nutné zachovať štruktúru prírodných predlôh (naftochinónové /naftohydrochinónové zoskupenie)
- obmeny sú možné na C8 C9 makrolaktámového krahu – ovplyvňujú farmakokinetiku
- nevyhnutné OH na 1,8,21,23, akékoľvek modifikácie pôsobia dysterap., okrem C1, kde je možná konverzia na oxoskupinu
- saturácia jednej alebo viacerých nás. väzieb v 16,18,28 nevyvolá žiadny znižený účinok
- deacylované produkty v polohe 25 sú pozorované ako metabolity, a sú rovnako účinné
- iné obmeny acetylnej skupiny taktiež vedú k účinným zlúčeninám, ale líšia sa fyz.-chem. vlastnosti
- pozície 3 a 4 sú dôležité pre farmakokin. aj farmakodynam., ale môže sa znižiť indukcia CYP450

b. **Deriváty cykloserínu = cykloserín, terizidón**

c. **Aktinomycíny = viomycin, kapreomycin**

2. Syntetické antituberkulotiká

a. **Deriváty aromatických kyselín = kyselina p-aminosalicylová**

b. **Hydrazidy = izoniazid** (NIDRAZID; met. na kyselinu izonikotínovú a acetylizoniazid), **metaniazid, iproniazid, etiónamid, protiónamid**

VŠÚ

- deriváty kyseliny pyridín-4-karboxylovej - podmienka je izonikotóniová skupina
- N-alkylsubstitúcia na terminálnej aminoskupine – iproniazid – antidepresívum
- sulfonylmetylsubstitúcia – metaniazid - antituberkulotikum
- možná obmena na 4 na také prodrug, ktoré vo vnútri mykobaktérii uvoľňujú účinnú formu (imínové skupiny)
- možné nahradenie skupiny na 4 za karbotoiamid (etiónamid = tiokarbamidy)
- možná substitúcia pyridínu malým alkylom bez straty účinku

c. **Deriváty 1,2-diaminoetánu = etambutol** (SURAL; najúčinnejší je pravotočivý enantiomér v S,S konfigurácii = E-etambutol; ľavotočivý R,R je prakticky neúčinný; opticky inaktívna mezoforma má len 1/10 účinku; metabolizuje na dialdehyd a dikyselinu – neúčinné metabolity)

d. **Riminofenazíny = klofazímín** (aj ako antileprotikum)

VŠÚ

- dôležitá imínová skupina na C₃ fenazínu (zodpovedá za redoxnú aktivitu)
- substitúcia alkylom/cykloalkylom imínovej skup. zvyšuje účinok
- fenazín musí byť substituovaný 2 fenylmi v polohách 2 a 5
- dôležitá je substitúcia fenylu na C5 v para elektronegatívnym substituentom
- subst. fenylu na N fenotiazínu v polohe 2 heteroaromátom ↑ rozpustnosť a ↓ pigmentáciu kože

e. **Diarylchinolóny = bedachilín** (SIRTURO)

VŠÚ

- dôležitý je reťazec na C3 chinolínu substituovaný 3° OH a 3° NH₂
- uhlík nesúci fenyl je (R), uhlík nesúci OH je (S)
- R1 = halogén; R2 = alkoxyk.; R3 = nafyl; R4 a R5 = methyl/ethyl; R6 a R7 = H;
- n pre najvýraznejší antimykobakteriálny účinok = 1

f. **Nitroimidazoly = delamanid** (DELTYBA)

VŠÚ

- na C2 methyl v (R); C2 substituovaný CH₂-O-R; v R musí byť piperidin
- lipofilný a elektrónakceptorový substituent v para-polohe fenoxy skupiny (substitúcia v polohách C2' a C3' aktivitu znižuje)

Prirodné liečivá používané na utlmenie kašľa; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Bioaktívne sekundárne metabolity:

1. Slizy

- zamedzenie dráždenia aferentných zakončení nervov nervus vagus s exprimovanými TRPA1 a TRPV1 = nervy sú zakončené v horných dýchacích cestách a po ich prekrytí adhezívnymi slizmi sa zamedzí prenosu excitačných signálov do dýchacieho centra v mozgu

2. Zložky silíc

- antitusický účinok
 - súčasné pôsobenie malých koncentrácií gáfru na TRPA1 a TRPV1 (vo veľkých dávkach pôsobí analgeticky a vyvoláva pocit chladu)
 - agonisty TRPA1 s antitusickým účinkom: borneol, 1,8-cineol, eugenol, mentol, tymol
- bronchospazmolytický účinok
 - tymol, karvakrol: beta-2 agonizmus, zníženie hladiny intracelulárneho vápnika
 - eugenol: zníženie hladiny intracelulárneho vápnika
 - mentol, 1,8-cineol (malé c): aktivácia TRPM8, mentol – rýchlejší nástup, dlhšie trvá
- zníženie tvorby sekrétu
 - anetol, karvón, fejlandrén – znižujú tvorbu sekrétu

1. *Althaeae radix* = koreň ibiša

Althaea officinalis = ibiš lekársky

Malvaceae

[na jeseň viac slizov, na jar viac škrobu]

TU: pri podráždení úst a s tým spojeným suchým kašľom; pri podráždení hltanu a s tým spojeným suchým kašľom; pri slabších žalúdkovo-črevných ťažkostiah

Obsahové látky

- **slizy:** kyslé ramnogalakturónany, arabinogalakturónany, glukogalakturónany; neutrálne arabinány a glukány
- škrob, pektín
- flavonoidy: kempferol, kvercetín a ich glykozidy, naringenín
- deriváty kyseliny škoricovej: kávová, ferulová, p-kumarová
- deriváty kyseliny benzoovej: p-hydroxybenzoová, salicylová, vanilová

2. *Origanum dictamni herba* = vŕať pamajoránu krétskeho

Origanum dictamnus = pamajorán krétsky

Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; pri slabších zápaloch kože; na ošetrenie modrín; **na utlmenie kašľa;** na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény: karvakrol, p-cymén, gama-terpineol, alfa-terpinén
- flavonoidy: apigenín, kepmferol, kvercetín, naringenín
- triterpény: kys. oleánolová, ursolová, uvaol

3. *Sideritis herba* = vŕať ránoja

Sideritis sp. (scardica, clandestina, raeseri) = ránoj

Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah, **na utlmenie kašľa,** na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény (pinén, karvakrol, alfa-terpineol), seskviterpény (germakrón, beta-karyofylén)
- flavonoidy: hypoletín, apigenín, luteolín
- diterpény: siderol, sideroxol
- fenyletanoidy: verbaskozid, martynezid

4. *Plantaginis lanceolatae folium* = list skorocelu kopijovitého

Plantago lanceolata = skorocel kopijovitý

Plantaginaceae

TU: ako demulcient pri tlmení podráždenej ústnej dutiny a suchom kašli s ním spojenom; ako demulcient pri tlmení podráždenia hltana a suchom kašli s ním spojenom

Obsahové látky

- **slizy:** ramnogalakturónan, arabinogalaktán, glukomanán
- iridoidy: aukubín (mladé listy), katalpol (staré listy) – samotne sú neúčinné, musia sa štiepiť; teplom polymerizujú – preto maceráty so studenou vodou
- fenyletanoidy: verbaskozid, plantamajozid
- flavonoidy: glukozidy luteolínu a apigenínu
- triesloviny, deriváty kyseliny škoricovej, stopy saponínov

5. *Lichen islandicus* = lišajník islandský

Cetraria islandica = pľuzgierka islandská /lišajník islandský/

Parmeliaceae

TU: ako demulcient pri tlmení podráždenej ústnej dutiny a suchom kašli s ním spojenom; pri strate chuti do jedla; ako demulcient pri tlmení podráždenia hltana a suchom kašli s ním spojenom

Obsahové látky

- **polysacharidy** = lichenán/lichenín – beta-glukán, v horúcej vode rozpustný; izolichenán/izolichenín – alfa-glukán, v studenej vode rozpustný; alfa-glukán podobný izolichenánu; heteropolysacharidy rozpustné v alkáliách
- lišajníkové kyseliny: fumaroprotocetrarová, protocetrarová, usnová (prechádzajú v horúcom zápare)
- nenasýtené alifatické kyseliny: linolénová, olejová, linolová

6. *Menthae piperitae aetheroleum* = silica mäty piepornej

Mentha x piperita = mäta pieporná

Lamiaceae

WEU: pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním, bolesťami brucha, najmä pri syndróme dráždivého žalúdka; kutánne pri slabších bolestiach hlavy

TU: na zmiernenie kašla a príznakov prechladnutia; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie svrbenia nepoškodenej kože; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie bolesti svalov; kutánne a transdermálne použitie: na zmiernenie kašla a príznakov prechladnutia; **inhalačné použitie: na zmiernenie kašla a príznakov prechladnutia**

Obsahové látky:

- liekopisné limity (%) pre typické zložky silice sú: **mentol**; mentón; mentylacetát; izomentón; 1,8-cineol; mentofurán – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; limonén; pulegón – nežiaduca zložka (nesmie jej byť veľa) – môže zasahovať do metabolických pochodov; karvón; izopulegol

KI: Zvýšená citlivosť na mentol. Pacienti s chorobami pečene, cholangitídou, achlorhydriou, žlčovými kameňmi a inými chorobami žlčníka. Deti pod vek 2 rokov kvôli riziku reflexnej apnoe a laryngospazmu.

LI: mentol znižuje absorpciu kofeínu, silica mierne znižuje metabolizmus felodipínu (asi inh. CYP3A4)

32. Antimykotiká na systémové a lokálne použitie

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Najčastejšie sa vyskytujúce huby a ochorenia, ktoré vyvolávajú

- **vláknité huby** (dermatofyty) = napr. rod Trichophyton = povrchové dermatomykózy
- **kvasinky** = napr. rod Candida = povrchové, systémové kandidózy

Huby a mykotické ochorenia

Huby / plesne	Základné ochorenie	
Vláknité huby (dermatofyty) rod. Trichophyton rod. Microsporum rod. Epidermophyton	dermatomykózy	povrchové infekcie (koža, adnexe - vlasy, nechty)
Kvasinky a kvasinkové huby rod. Candida rod. Cryptococcus rod. Pityrosporum	kandidózy kryptokokóza pityriasis (tinea) versicolor	sliznice (ústna dutina, vagína)
Dimorfné huby rod. Histplasma rod. Sporothrix rod. Coccidioides	histoplazmóza sporotrichóza kokciidiomykóza	systémové mykózy
Oportúnne huby Plesne: rod Aspergillus rod Fusarium	aspergilóza fusarióza	

Typy mykotických ochorení:

• Systémové mykózy (húbkové):

- imunokompromitovaní pacienti (širokospektrálne ATB dlhodobo, onkologickí pacienti - rádioterapia,
- chemoterapia, imunosupresíva, kortikosteroidy dlhodobo, Lupus, astmatici)
- hlavne pľúca, mozog, srdce, pečeň, obličky - ťažké stavby
- extrémne závažné - systémová terapia

• Lokálne mykózy (koža, sliznice):

- banálne infekcie, lokálna terapia (LF = krémy, gély, masti, roztoky, vaginálne globule)
- povrchové
- kožné
- podkožné
- systémové
- príležitostné

Typická bunka huby (fungus) – ciele liečiv

- bunková membrána obsahuje ergosterol
- bunková stena - glukány, chitín
- jednotlivé vlákna - hýfy
- mycelium - spleť vláken - invazívna forma, často ho nevidno (nachádza sa v podkoži)
- **plesne** = napr. rod Aspergillus = systémové, aspergilóza

Faktory vzniku mykóz = znížená obranyschopnosť organizmu (DM, HIV, nádory), obezita, popáleniny, transplantácie, nové invazívne diagnosticko-terapeutické metódy, lieky - imunosupresívna liečba, glukokortikoidy, cytostatická liečba, vysoká spotreba širokospektrálnych ATB, perorálna antikoncepcia

Antimykotiká

- spomaľujú, prípadne zastavujú rast alebo usmrčujú huby, kvasinky a plesne
- povrchové - koža, vagína - **lokálne**
- vnútorné orgány človeka - **systémové**

Klasifikácia antimykotík

- miesto pôsobenia (praktické hľadisko) - lokálne / systémové
- efekt - špecifický (selektívny) / nešpecifický (neselektívny)
- MÚ; chemická štruktúra

Rozdelenie podľa mechanizmu pôsobenia

A. Nešpecifické = kyselina undecylová, kyselina salicylová, genciánová violet

- pôsobia fungistaticky a bakteriostaticky
- denaturujú bielkoviny; zvyšujú prieplustnosť bunkovej membrány; menia pH
- doplnková terapia lokálne

B. Špecifické

1. zásah do syntézy bunkového jadra

- **flucytosín** (i.v.)

MÚ = pôsobením cytozíndeaminázy sa mení na účinný 5-fluorouracil (antimetabolit poškodzujúci NK); cytozíndeamináza je špecifická len pre kvasinkové huby – v tele človeka neprebieha premena
Spektrum = úzke – Candida, Cryptococcus

Farmakokinetika

- po p.o. podaní takmer úplná absorpcia
- dobre difunduje do tkanív, vrátane cerebrospinálneho moku
- eliminuje sa renálne

NÚ = poruchy GIT, bolesť v epigastriu, anémia, neutropénia

Rezistencia = vyvíja sa rýchlo (spontánne mutácie), preto sa najčastejšie používa v kombinácii

2. vytvárajúce póry v bunkovej membráne - polyénové antibiotiká

- **amfotericín B** = zmes niekoľkých makrolidov, produkovaný Streptomyces nodosus

MÚ = väzba na ergosterol, zmena permeability BM húb tvorbou pórov; narúšajú funkciu K+ kanálov; má tak afinitu iba k hubám, čiastočne na prvok, minimálne na cicavce a nulovo na baktérie

Spektrum = najúčinnejšie antimykotikum s najširším spektrom účinku a najmenším výskytom rezistencie, fungicídny účinok

Farmakokinetika

- zle sa absorbuje z GITu = iba i.v., alebo na infekcie hornej časti GIT
- vysoká väzba na bielkoviny plazmy; nevýhoda - závažné nežiaduce účinky
- na zníženie NÚ vyvinuté lipozomálne liekové formy liečiva – aplikujú sa topicky
- často kombo s flucytosínom

NÚ = nefrotoxicita (najzávažnejší NÚ), horúčka, zimnica, bolesť hlavy, svalstva, kĺbov

- **nystatin** (syn. fungicidín), **natamycin** = najmä proti Candida

3. inhibítory syntézy ergosterolu v bunkovej membráne

a) azolové antimykotiká - inhibítory CYP3A4 = širokospektrálne

MÚ = blokáda lanosterol-14- α -demetylázy – blokáda syntézy ergosterolu chelatáciou železa v aktívnom centre tohto enzýmu; fungistatický účinok; inhibujú aj premenu kvasiniek Candida na hýfy (tie sú patogénne a invázivné formy)

NÚ = hepatotoxicita, GIT ťažkosti, inhibícia CYP3A4

- **imidazolové** = **klotrimazol**, **ketokonazol**, **mikonazol**, **ekonazol**, **oxikonazol**, **bifonazol**, **flutrimazol**, **fentikonazol**, **butokonazol** = menej špecifické, staršie, viac NÚ – výhradne lokálne

Spektrum = dermatofity a Candida;

NÚ = ketokonazol pri p.o. podaní = antiandrogénny efekt - gynekomastia a impotencia, poškodenie pečene - deregistrovaný

- **triazolové** = **flukonazol** (p.o.), **itrakonazol** (p.o.), **vorikonazol** (i.v.), **posakonazol** (i.v.) = novšie, menej NÚ, všetky na Candida albicans a iné systémové mykózy

NÚ = nauzea, zvracanie, bolesti hlavy, alopecia

- **flukonazol** = dobre sa absorbuje po p.o. podaní nezávisle od potravy a pH

- **itrakonazol** = dosahuje najvyššie plazmatické hladiny pri súčasnom príjme potravy; dobre sa distribuuje do tkanív, kde sa často koncentruje

Liekové interakcie azolových antimykotík - systémové podanie = veľa LI = hned’ ako sa nasadí

systémový azol, treba sledovať ostatnú liečbu!!!

- sú inhibítormi P-glykoproteínov, ktoré (okrem ostatných funkcií) vylučuje toxíny a liečivá do črev
- sú inhibítormi cytochrómu P450 family CYP3A4, čím zvyšujú plazmatickú koncentráciu, napr: BKK,

imunosupresív, chemoterapeutik, benzodiazepínov, tricyklických antidepresív, makrolidov a SSRI

Opatrenia = redukcia dávky; monitorovanie plazmatickej koncentrácie a klinických symptomov

b) allylamínové = na topickú aplikáciu

- **terbinafín** = lipofilný, preto sa koncentruje v tukovom tkanive, koži, vlasoch, nechtoch
MÚ = inhibícia enzýmu skvalénepoxidáza (hromadenie skvalénu v bunkách húb)
Spektrum = široké – fungicídne proti dermatofytom, Candida - proti hubovým a plesňovým patogénom kože, vlasov a nechov; liečba niekoľko týždňov
- **naftifín**

c) morfolínové

- **amorolfín** = inhibuje demetyllanosterolreduktázu; má fungicídny aj fungistatický účinok; používa sa vo forme liečivého laku na liečbu onychomykóz

4. inhibítory syntézy β-1,3-D-glukánov v bunkovej stene = echinokandíny

- **kaspofungín, mikafungín, anidulafungín** = nové širokospekt. antimykotiká so systémovým účinkom
MÚ = inhibícia β-1,3-D-glukánsyntáz = osmotická nestabilita a lýza bunky; i.v. podanie, liečba invazívnej kandidózy a kandidémie
Spektrum = fungicídne na rody Candida a fungistaticky na Aspergillus
NÚ = nie sú závažné - tráviace problémy - nauzea, zvracanie, hnačky

5. ostatné

- **ciklopiroxolamín** = inhibuje príjem zložiek životne dôležitých pre bunku – pravdepodobne inhibuje Na^+/K^+ -ATPázu; používa sa vo forme krému, roztoku a vaginálnych guľôčok

Lokálne mykózy

- povrchové tkanivá - koža, vlasys, nechty
- nie sú nebezpečné, len nepríjemné
- dermatomykóza, tinea versicolor, leukonychia (Trichophyton), Tinea pedum, Onychomykóza
- (dermatofyty, Candida)

Principy terapie mykóz

- Základné hygienické návyky = umývanie, dôkladné sušenie
- Používať aspoň týždeň po vymiznutí príznakov (7-10 dní)
- Častá recidíva
- NÚ: alergia, pálenie, svrbenie a podráždenie kože - zriedkavé

Liekom voľby pri dermatomykózach je:

1. Lokálne podávaný terbinafín (Lamisil crm - OTC)
2. Lokálne podávaný klotrimazol (Canesten crm - OTC)

Dermatomykózy

- **tinea pedis digitalis** – trichophyton rubrum, Epidermophyton = najčastejšia dermatomykóza
 - medzi prstami na rukách a nohách
 - svrbí, dobré reaguje na liečbu ale často recidivuje = potrebná komplexná terapia
 - pedikúra, kúpaliska, športovci, starší pacienti, diabetici (zlá výživa, glc je substrát pre tieto plesne), pri poruche prekrvenia DK, uzavretá a
 - nepriehľadná obuv
- **lokálna terapia:**
 - **nešpecifická** = kys. undecylénová, kys. salicylová, genciánová violet = preventívne
 - **špecifická: LF** - krém, gél, mast, roztoky: 2x denne, 2cm do okolia, trvanie 3-4 týždne; klotrimazol, bifonazol, terbinafín
 - **hexamidín**: diamínové antiseptikum zosilňujúce úč. lok. antimykotik (klotrimazol)
- **pityriasis (tinea) versicolor** – Pityrosporum orbiculare
 - nezápalové och, asymptomatické, škvry rôznej veľkosti bledohnedej až hnedej farby
 - postihuje hlavne chrbát, ramená, hrudník – pokožka stráca schopnosť pigmentovať sa
 - **terapia**: lokálne antimykotiká (ketokonazol – šampón Nizoral; systémovo už nie - hepatotoxický); ciklopiroxolamín; sulfidové mydlá
- **dermatomykóza vo vlasovej časti**
 - spojené so vznikom pluzgierikov
 - vlasys sa lámu tesne nad pokožkou hlavy, strácajú lesk a vypadávajú → v týchto miestach pokožka
 - sčervená, pokrytá šupinami a svrbí, huby môžu vstúpiť do hlbších vrstiev a spôsobiť rozsiahle infekcie

- škriabaním si pacient zanesie infekciu do systémového obehu
- nemýliť s alopeciou (vypadávanie vlasov v chumáčoch - endokrinný pôvod)
- **terapia:**
 - **lokálne antimykotiká** (ketokonazol) - roztok, šampón = Nizoral - 2x v prvom týždni, potom 1x za týždeň udržiavacia dávka a neskôr raz mesačne
 - **systémové antimykotiká** (ketokonazol) – tablety = už nie, systémový je deregistrovaný; systémovo sa používa terbinafín

Onychomykózy

- často prejav tinea pedis = dermatofyty prerastajú pod nechtové lôžko
- nechty, DK - tvorba hyperkeratotických mäs, zhrubnutie nechtovej platničky
- ľažšie dermatomykózy - liečba onychomykóz je dlhodobá - zle odpovedá na liečbu
- pri onychomykózach je čästým problémom absorpcia liečiva - infekcia je medzi nechtom a kožou (problém dostať liečivo cez nech)
- často lokálna terapia nepostačuje = kombinovaná liečba
- nechty na rukách rastú rýchlejšie (lepšie prekrvenie) = lepšia liečba
- **terapia:**
 - **Lokálna** (roztok 2x denne, lak 2x týždenne)
 - na malíček a ruky (rýchlejší rast nechtovej, lebo sú lepšie prekrvené)
 - zmäkčenie a odstránenie napadnutých častí – krémy a masti s obsahom 40% močoviny prvé týždne (emoliens)
 - roztok (azolové antimykotika – bifonazol – Canespor sada na nechty – okluzívne viazanie na prekrytie; naftifín, terbinafín → výrazné skrátenie liečby !!,
 - terbinafín (6 týždňov ruky, 3 mesiace nohy)
 - ciklopiroxolamín (Polinail lak - Rx) – najvyššia schopnosť penetrácie do keratínu
 - lak – okluzívny film = amorolfín (Loceryl - Rx)
 - **perorálne (azolové – itrakonazol, alylamínové – terbinafín) alebo kombinácia antimykotík**
 - itrakonazol - špecifický – silne lipofilný – kumulácia v keratíne – vo vlasoch, nechtoch (liečba trvá do 6 mesiacov - nohy, 3 - ruky); má však veľa NÚ

Orofaryngeálne mykotické infekcie = „žaba“, sopor

- pacienti so zníženou imunitou, cukrovkou, HIV-pozitívní, ľudia so zubnými protézami, pri liečbe inhalačnými kortikosteroidmi a širokopektrálnymi ATB, pri rádioterapii alebo chemoterapii, novorodenci (5%), starší (10%)
- typický povlak na jazyku = infekcia mukóznej membrány
- u detí sa kedysi v pôrodnici používala gencianová violet
- terapia:
 - **H₂O₂** (roztok na výplach úst), boraxglycerol, gencianová violet, dezinfekcia zubných kefiek
 - **Lokálne nešpecifické antimykotiká** (dojčatá) - (k. undecylénová, k. salicylová, gencianová violet)
 - **Systémové antimykotiká** (nystatin, ketokonazol – už nie systémovo – dereg., flukonazol)

Vaginálne mykotické infekcie

Vaginálna mykóza je **zápalové ochorenie**, ktoré je v 80% prípadov spôsobené **mikroskopickou hubou**

Candida albicans. Tá vyvoláva typické, veľmi nepríjemné príznaky, ako sú napríklad:

- **Svrbenie**
- Biely tvarohovitý výtok
- **Pálenie** a rezanie pri močení
- **Opuch** rodidiel
- **Začervenanie** pošvy a rodidiel
- **Bolesť** pri pohlavnom styku

Rizikové faktory vaginálnej mykózy:

neimunologické = tehotenstvo, pôrod, HAK, ATB, DM, nevhodná intímna hygiena, promiskuitné správanie, hyperalimentácia, endokrinopatie, kandidóza partnera, chlórovaná voda, lézie epitelu

imunologické = imunosupresívna, autoimunitné ochorenia, porucha slizničnej/celulárnej imunity, maligne ochorenia, lokálna hypersenzitivita

Druhy vaginálnych infekcií

- **Kvasinkový zápal**, *Candida albicans* = svrbenie, pálenie pošvy, sčervenanie sliznice, belavý výtok
- Trichomonáza, *Trichomonas vag.* = prenos pohlavným stykom, spenený páchnuci výtok a pálenie v oblasti vonkajšieho genitálu
- Bakteriálna vaginóza, *Gardnerella vaginalis* = bakteriálny nehnisavý zápal, šedý výtok mdlého zápacu
- Bakteriálne infekcie = bakteriálny nehnisavý zápal, najčastejšie črevnými bakt. často hnisavý výtok
- Atrofická kolpitída = pre nedostatok estrogénov v menopauze

Vulvovaginálna kandidóza

1x za život (najčastejšie 20-40 ročné) → 75%, 1x opakovanie → 50%, recidíva → 5-7%

Zmeny v spektre patogénov: *Candida albicans* (najčastejšie) → 90%, *Candida non-albicans*, *Candida glabrata* → 5%, 30-40% príčin recidív.

Terapia vaginálnych mykóz

- používajú sa topicke prípravky s kyslým pH, lebo:
 - uľahčuje sa rozpustnosť a absorpcia liečiva
 - prirodzené vaginálne pH je mierne kyslé
 - kyslé pH je škodlivé pre kvasinky typu *Candida albicans*
 - *Lactobacillus acidophilus* najlepšie prezívá v kysom prostredí
- prirodzené vaginálne pH je mierne kyslé (pH 4,5) - nevhodné pre *Candida albicans*
- v sliznici až 90% laktobacilov - *Lactobacillus acidophilus* najlepšie prezívá v kysom prostredí
- zvyšných 10% tvoria *Candida*, chlamýdie, mykoplasmy...
- pri zvýšení pH laktobaciely hynú, ich miesto kolonizujú iné baktéria a stávajú sa patogénnymi
- vulvovaginálne mykózy sa najprv liečia zásadne lokálne, pri zhoršení stavu sa liečia kombinované/systémovo

Terapia akútnej vulvovaginálnej kandidózy:

1. Prípravky intímnej hygieny s obsahom: (aj preventívne)
 - k. mliečnej (mydlá, peny, vaginálne čípky) *Lactobacillus* - OTC (prirodzené pH - kyslé 4,5), Chilly Intima, Laktacyd
 - čajovníkový olej – tea tree oil: vaginálne globule – OTC – antibakteriálny účinok
 - extrakt zo šalvie, aktívne striebro - dezinfekčný účinok
 - lyzáty laktobacilov (tbl., globule)
2. Nešpecifické antimykotiká

3. Lokálne antiseptiká a dezinficiencia s antimykotickým úč.: jódpovidón, benzylamín (roztoky, výplachy)

4. Azolové antimykotiká (účinné na 85-90%) – krém, mast, vaginálne čapíky a globule, minimum NÚ, stačí 1-3 dni na dosiahnutie účinnosti; nasadzujú sa, keď sa objavuje pálenie, svrbenie, opuch, výtok, ...
 - **klotrimazol** (bez Rp) = zvonku krém, zvnútra vag. tablety na noc
 - prvýkrát - 1x500 mg - v pošve 2-3 dni, postupné uvoľňovanie
 - častejšie - 6x100 mg/3 tbl 200mg
 - preliečiť partnera (inak bez efektu - lokálne krém 2x denne, aspoň 10 dní)
 - **mikonazol, ekonazol, butokonazol, fentikonazol, ciklopiroxolamín, nystatin** (menej účinný)

LOKÁLNE	nystatin nystatin+nyfuratol pimaricín klotrimazol mikonazol ekonazol terkonazol butokonazol ciklopiroxazol	vag.tbl., ung. vag.supp., krém vag.tbl., ung. vag.tbl., krém vag.cps., krém vag.sup., krém vag.glob., krém vag.crm. vag.crm.
PERORÁLNE	ketokonazol flukonazol itrakonazol	tbl. (chronické rekurentné) cps., sol. inf. cps.

Recidivujúce vaginálne mykotické infekcie → systémová liečba perorálnymi prípravkami

- pri recidíve (4x a viac ročne) – vyhľadať lekára!
- nevyhnutné dlhodobé profylaktické podávanie antimykotík
 - **flukonazol** – v indukčnej fáze liečby sa odporúča jednorázové podanie na eradikáciu kandidí, udržiavacia fáza 1x týždenne alebo 1x mesačne počas 3 - 6 mesiacov
 - **itrakonazol** – v prípade infekcie nonalbicans

Liečba zmiešaných vaginálnych infekcií (*Candida* + *Trichomonas*)

- lokálne antimykotikum + antimikrobiálnymi látkami (**nystatin**) + antiprotozoálne liečivo (**nifuratel**)
- **nystatin + neomycín + polymyxín B**
- antimykotikum **mikonazol** + antiprotozoálne liečivo **metronidazol**

Vaginálne mykózy, zápaly, výtoky – konzultácie s lekárom:

- ak nevymiznú ľažkosti do 3 dní; lokálna aplikácia: do 7 – 10 dní
- podanie deťom; gravidita, laktácia; recidíva; NÚ antimykotik

Zásady podávania antimykotík

- akútna sporadická epizóda – empirická terapia
- klinicky mikroskopicky nález
- vyber LF – reflektuje znášanlivosť (compliance) pacientky
- prvá voľba lokálna aplikácia
- nutnosť kontroly základnej choroby

Systémové mykózy

- príznaky invazivity; život ohrozujúce, môžu byť fatálne
- terapia systémová – perorálna resp. intravenózna
- najčastejší pôvodcovia: CANDIDA (práve systémové kandidózy sú nacastejšie), ASPERGILUS, MUCOR, CRYPTOCOCCUS
- závažne sú kryptokokálne meningitídy, endokarditídy, plúcne aspergilózy, nosovo-mozgové mukomykózy
- najčastejšou vstupnou bránou infekcie je dýchací trakt, mykóza je často lokalizovaná v bronchopulmonárnom systéme, odkiaľ môže prenikať krvou do okolitých tkanív
- takéto infekcie sa najčastejšie prejavujú u imunokompromitovaných pacientov a u pacientov s AIDS
- **systémové antimykotiká:** amfotericín B, flucitozín, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungín, anidulafungín, mikafungín
 - zlatým štandardom je amfotericín B (i.v.) - nevstrebe sa z GIT
 - nikdy nekombinujeme azoly (interakcie) a polyény (nefrotoxicke) i.v. - NÚ, interakcie, KI

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Rozdelenie patogénnych hub:

- 1. nepravé plesne** = Trichlorphyton, Microsporon, Epidermophyton - napádajú kožu, vlasy, nechty; Histoplasma blastomycetes - spôsobuje závažné mykózy vnútorných orgánov; niektoré druhy Aspergillus - aspergilóza slizník, kože, vnútorných orgánov
 - 2. kvasinkové huby** = Candida albicans - napáda kožu, sliznicu ústnej dutiny až GIT, maternice
 - 3. kvasinky** = Torulopsis, Cryptococcus - príčina torulózy, kryptokokózy
- Lokálne exomykózy** = povrchové, topické; patria sem aj mykózy vnútorných povrchov.
- Vnútorné endomykózy orgánov** = systémové.

A. Nešpecifické antimykotiká (len topicky)

- 1. Fenoly** = chlórnitrofenol, hexachlorofén
- 2. Deriváty chinolínu** = chloroxín
- 3. Alifatické a aromatické kyseliny** = kyselina undecylénová, benzoová, salicylová, 5-brómsalicylová
- 4. Trifenylmetánové farbívá** = metylrozanilínium, briliantová zeleň (syn. Viride nitens)
- 5. Óniové zlúčeniny** = benzoxónium a cetylpyridínium chlorid

B. Špecifické antimykotiká

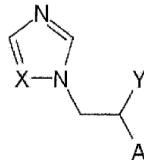
1. Antibiotiká

- a. Polyénové ATB** = amfotericín B (ABELCET), nystatín (NYSTATIN, MACMIROR, FUNGICIDIN, POLYGYNAX), natamycin
VŠÚ
 - makrocyclické laktónové glykozidy = 20-40článkové
 - lipofilná časť je tetraén (nystatín, natamycin) alebo heptaén (amfotericín B)
 - hydrofilná časť je uhlíkatý reťazec substituovaný OH skupinami a COOH, ktorá je voľná
 - na ich rozhraní je glykozidicky napojený aminocukor D-mykózamín
- b. Iné** = grizeofulvíν (mitotický jed; účinný len trans-izomér; potrebná oxo skupina na C₄, CH₃ na C₆ a OCH₃ na C₂ cyklohexénu; nahradený azolmi)

2. Azoly

VŠÚ

- X = C (imidazoly), -N= (triazoly)
- A = lipofil (fenyl, alkyl, ...)
- Y = hydrofil (OH, acyl, ...)
- A a Y napoj. len cez 1 C
- heterocyklus musí obsahovať atómy dusíka v polohe 3 (imidazoly) alebo 4 (triazoly) = zúčastňujú sa väzby na atóm železa
- pre dobrý prienik do membrány je vhodná substitúcia ďalšími lipofilnými substituentmi (Cl, F)



- a. Imidazolové = klotrimazol** (CLOTRIMAZOL, JENAMAZOL, CANDIBENE, CANESTEN GYN), **ketokonazol** (NIZORAL), **mikonazol**, **ekonazol** (GYNO-PEVARYL), **oxikonazol** (MYFUNGAR), **bifonazol** (CANESPOR), **flutrimazol** (MICETAL), **fentikonazol** (LOMEXIN), **butokonazol** (GYNAZOL), **dokonazol** (ERAZABAN)

VŠÚ

- štruktúrnym prototypom je mikonazol
- aktivita je viazaná na Cl na 2 a 4 fenetylimidazolu
- aktivitu zvyšujú ďalšie Cl na benzyloxyskupine v polohe 2, 4 a 6
- aktivitu nemení zavedenie = do fenetylového fragmentu za súčasného nahradenia benzyloxylu za fenoxyetoxyl
- možná je variabilita postrannej benzyloxyskupiny
- éterický kyslík nie je podmienka - aj tioanalógy (butokonazol) a oximínové analógy mikonazolu (oxikonazol) = izostérická náhrada
- ketalové deriváty majú zvýšenú rozpustnosť vo vode (substituované dioxolány ketokonazol a dokonazol)

- b. Deriváty triazolu a tiazolu** = **flukonazol** (DIFLUCAN, FLUCO SANDOZ, FUNGOLON, MYCOMAX), **itrakonazol** (SPORANOX), **vorikonazol** (VORICONAZOL), **posakonazol** (NOXAFLIL), **abafungín** (tiazol)

3. Tiokarbamáty = tolnaftát, tolciklát, liranftát

4. Deriváty pyrimidínu = flucytozín

**5. Deriváty allylamínu = naftifín, terbinafín (LAMISIL, TERBINAFIN, ONYCHOMED)
VŠÚ**

- aktivita viazaná na 1-naftylmetyl; jeho zámena za iné aromáty - dysterapeutické
- aktivita viazaná na prítomnosť CH_3 na N
- 3-fenylallyl môže byť nahradený za dlhý nenasýtený alkyl
- max. účinok majú zlúčeniny s 2 konjugovanými dvojitémi väzbami
- aktivita sa zvyšuje, ak násobná väzba medzi C_4 a C_5 je nahradená za trojité

6. Fenylopropylmorpholin = amorolfín (LOCERYL, EXOROLFIN)

7. N-hydroxypyridóny = ciklopirox (POLINAIL, BATRAFEN), rilopirox

8. Ostatné – nové štrukrúry = nekompetitívne inhibujú syntézu glukánov (inhibujú bunkovú stenu)

- **echinokandíny, pneumokandíny** = deriváty MK a cyklických hexapeptídov
- **papulakandíny** = estery MK a disacharidov

Prirodné liečivá používané: pri mykózach chodidel; na ošetrovanie ekzémov a mastnej pleti; mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Pri ochoreniach kože sa používajú drogy obsahujúce najmä **antiflogisticky**, prípadne aj **analgeticky** pôsobiace zložky:

1. **flavonoidy**
2. **triesloviny**
3. **deriváty kyseliny škoricovej**
4. **diterpény**
5. **triterpény**
6. **alkamidy**
7. **avenantramidy**

Svrbenie potláčajú:

8. **zložky silíc** (analgetickým účinkom)
9. **ω-6-nenasýtené mastné kyseliny** (urýchlením regeneračných procesov kože)

Pri mykózach chodidel

1. ***Melaleucae aetheroleum*** = silica melaleuky

Melaleuca alternifolia = melaleuka striedavolistá

Melaleuca linariifolia = melaleuka pyštekolistá

Melaleuca dissitiflora = melaleuka riedkokvetá

Myrtaceae

[tea tree oil – drahší bude mať zvýšený obsah 4-terpineolu]

TU: pri slabších zápalov ústnej dutiny; na ošetrovanie malých rán kože; **na ošetrovanie pokožky pri mykózach chodidel**; na ošetrovanie akné a malých vriedkov

Obsahové látky

- **silica: 4-terpineol, γ-terpinén, 1,8-cineol**, alfa-terpinén, p-cymén, α-terpineol

Na ošetrovanie ekzémov

1. ***Solani dulcamarae stipites*** = stonky ťuľka sladkohorského [2-3 roky staré stonky]

Solanum dulcamara = ťuľok sladkohorský

Solanaceae

TU: na zmiernenie príznakov ekzému

Obsahové látky

- steroidné alkaloidy: 3-O-glykozidy tomatidenolu (α/β -solamarín), solasodínu (solasonín, solamargín), soladulcidínu (soladulcín A,B,C)
- steroidné saponíny (spirostánové): glykozidy diosgenínu, tigogenínu a yamogenínu
- tropánové alkaloidy: calystegíny A3,A5,B1,B2,N1

Na ošetrovanie mastnej pleti

1. ***Arctii radix*** = koreň lopúcha

Arctium lappa = lopúch väčší

Arctium minus = lopúch menší

Arctium tomentosum = lopúch plstnatý

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; na ošetrenie mastnej pleti (seborrhea)

Obsahové látky

- polysacharidy: inulín
- **triterpény**: alfa-amyrínové, beta-amyrínové, lupeolové deriváty
- **deriváty kyseliny škoricovej**: 1,5-dikávoyl-4-malonylchinová, cynarín
- lignán: arctiín
- stopové množstvá tiofénových derivátov

2. *Urticae herba* = vňať príhľavy

Urtica dioica = príhľava dvojdomá

Urtica urens = príhľava malá

Urticaceae

TU: na zosilnenie vylučovania moču pri ľahších ochoreniach močových ciest; **na ošetrenie mastnej pleti (seborrhea);** na zmiernenie slabších bolestí kĺbov

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu, izoramnetínu
- **der. kys. škoricovej:** kys. chlorogénová, neochlorogénová, kávoylejablčná (len dioica)
- amíny: histamín, cholín, acetylcholín, serotonin
- alifatické kyseliny: mravčia, citrónová, jablčná, šťaveľová, jantárová
- **triterpény,** steroly, kumaríny
- draslík

KI: pri ochoreniach srdca alebo obličiek, kedy je treba znížiť príjem tekutín

3. *Violae herba cum flore* = vňať fialky s kvetom

Viola arvensis = fialka roľná

Viola tricolor = fialka trojfarebná

Violaceae

TU: na ošetrenie mastnej pleti (seborrhea)

Obsahové látky

- **flavonoidy:** rutín, C-glykozidy apigenínu, luteolínu
- **slizy:** glukagalaktourónan, galaktogalakturónan
- fenolické kyseliny: kávová, p-kumarová, salicylová
- **karotenoidy:** 9-cis-violaxantín, all-trans-violaxantín, antheroxantín
- makrocyklické peptidy

KI: otvorené a rozsiahle rany

33. Antivirová

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Vírusy = intracelulárne parazity, bez vlastného metabolizmu, replikačne závislé od hostiteľskej bunky.

Replikácia vírusov:

1. adsorpcia
2. prienik do hostiteľskej bunky
3. syntéza neštrukturálnych, včasných proteínov, napr. polymeráz NK
4. syntéza RNA/DNA
5. integrácia NK do genómu hostiteľskej bunky
6. syntéza štrukturálnych proteínov
7. dozrievanie vírusových častí a ich uvoľnenie z bunky

Základné delenie medicínsky významných vírusov

Vírus	Ochorenie
Herpetické vírusy	
Vírus herpes simplex typ 1 HSV-1	Herpes labialis (opar), Gingivostomatitída, Keratokonjuktivítida, Herpetická faryngitída, Nekrotizujúca encefalítida, Eczema herpeticum
Vírus herpes simplex typ 2	Herpes genitalis (HSV-2)
Vírus varicella zoster (VZV)	Varicella (ovčie kiahne), Herpes zoster (pásový opar)
Cytomegalovírus (CMV)	Mononukleóza, Hepatitída
Ľudský herpetický vírus 6	Roseola infantum (6. detská choroba) (HHV6)
Vírus Epsteina a Barrovej	Infekčná mononukleóza (EBV)
Retrovírus	
HIV	AIDS
Vírusy chrípkы	
Vírus chrípkы A, B, C	Chrípka A, B, C
Vírusy hepatitíd	
Vírus hepatitíd VH A, B, C	Hepatitída A, B, C

Prirodzené antivírusové mechanizmy – pomocou:

- **cytotoxických T-lymfocytov** = schopné rozpoznať a ničiť bunky, ktoré produkujú vírusy
- **protilátok** = pasívna a aktívna imunizácia = aktivácia špecifickej imunitnej odpovede
- **interferónov** = uvoľňujú sa z buniek infikovaných vírusom; spúšťajú v susedných bunkách produkciu „antivírusových proteínov“

Ciele terapie = zastaviť množenie vírusov – antivirová, virostatická

Požiadavky na antivírusové liečivá

- selektívne ovplyvňovať vírusy a nepoškodzovať hostiteľské bunky
 - široké spektrum
 - dostupné liečivá sú virostatické
 - vírusové gény preniknuté do hostiteľskej bunky, ktoré sú v pokojovom stave, nie sú ovplyvniteľné
- Antivirová** sa vyznačujú výraznou selektivitou, ale nemajú široké spektrum účinku; u vírusov sa môže vytvoriť rezistencia.

Dostupné antivírusové liečivá - pôsobia virostaticky a používajú sa proti:

- herpetickým vírusom
- vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)
- vírusom hepatitíd
- aktuálne je ich používanie proti vírusom chrípkы

Liečivá proti herpetickým vírusom

Herpes vírusy = DNA vírusy s dvojvláknovou DNA, najväčšie

Podskupina	Vírus	Charakterizácia ochorenia
α-herpes vírusy	HSV-1	u detí najmä ako gingivostomatitída; konjunktivitída; keratitída; infekcie kože; najčastejšie herpes labialis (opar); najzávažnejšie – nekrotizujúca encefalitída
	HSV-2	herpes genitalis; prenos pohlavným stykom; vysoká morbidita
	VZV	varicella – ovčie kiahne (vezikulózne vyrážky); po prekonaní infekcie môže vírus perzistovať v organizme v latentnom stave a po aktivácii vyvoláva u dospelých pásový opar (herpes zoster) – charakterizovaný bolestivými vezikulami v inervačnej oblasti postihnutého senzitívneho nervu
β-herpes vírusy	CMV	mononukleóza a hepatitída
	HHV-6	roseola infantum – šiesta detská choroba – nezávažné horúčkové ochorenie
	HHV-7	podobná HHV-6
γ-herpes vírusy	EBV	najmä u mladistvých; u imunokompetentných sa prejaí ako infekčná mononukleóza – teplota, povlaková angína, zväčšenie uzlín, hepatosplenomegália; prenos orálne („choroba z bozkávania“)
	HHV-8	etiologický agens Kaposiho sarkómu (nádorové ochorenie kože, charakteristické hnedočervenými až modrofialovými makulami)

Antiherpetiká

1. inhibítory syntézy DNA = inhibítory DNA-polymerázy, antimetabolity – nukleozidové analógy = majú zmenenú bázu alebo sacharidovú zložku; na vlastné inhibítory DNA-polymerázy sa aktivujú trifosforyláciou

a) analógy pyrimidínových nukleozidov = zväčša na lokálne použitie, pretože po celkovom podaní sú myelotoxické

- **idoxuridín** = neregistrovaný na SR
- **trifluridín** = u nás indikovaný ako cytostatikum (pri kolorektálnom karcinóme)
- **brivudín** = jeden z najúčinnejších analógov; má zmenenú bázu
MÚ = fosforuje sa iba v bunkách infikovaných vírusom na B3P – rýchlo inhibuje replikáciu
Spektrum = veľmi účinný proti varicellazoster a účinný len proti HSV-1

Farmakokinetika = rýchla absorpcia po p.o. podaní; vysoký first pass efekt; metabolizovaný na uraciloctovú kyselinu vylučenú močom

NÚ = najčastejšie nauzea

- **cidofovír** = analóg cytidínu
MÚ = jeho difosfát inhibuje DNA-polymerázu
Spektrum = veľmi účinný na CMV, HSV-1 a HSV-2
NÚ = neutropénia, vyrážka

b) analógy purínových nukleozidov

- **aciklovír** = miesto ribózy má neobvyklý alifatický zvyšok
MÚ = jeho aktivácia je katalyzovaná vírusovou tymidíkinázou – vzniká jeho monofosfát, ktorý sa ďalej mení na trifosfát, ktorý sa kumuluje v infikovanej bunke; je akceptovaný DNA-polymerázou, začleňuje sa do vírusovej DNA a tým sa preruší jej prdlžovanie

Spektrum = v celku široké – veľmi účinný proti HSV-1 a HSV-2; ďalej VZV, EBV, menej na CMV

Farmakokinetika = podáva sa lokálne, perorálne, intravenózne; vo veľkej mierе vylučovaný v nezmenenej forme
NÚ = netoxický, dobre znášaný – priakticky žiadne NÚ po p.o. podaní

- **valaciclovír** = valínester aciklovíru; má vyšši biologickú dostupnosť a je 10-20x účinnejší
- **ganciklovír** = má zmenenú bázu

MÚ = aktivovaný na trifosfát, ten inhibuje DNA-polymerázu

Spektrum = v celku široké – CMV, HSV-1, HSV-2, EBV, VZV, VHB

NÚ = zriedkavo neutropénia

- **valganciklovír** = valylový prekurzor ganciklovíru
- **famciklovír** = prekurzor, po absorpcii sa mení na **penciklovír** s abnormálnym cukrom
MÚ = penciklovír pôsobí cielene na infikované bunky, inhibuje replikáciu DNA ako trifosfát

Spektrum = HSV-1 a HSV-2, VZV; 5-10x účinnejší ako aciklovir; len na terapiu dospelých

Farmakokinetika = rýchla resorpcia a výrazná premena na penciklovir; využuje sa močom

2. ostatné herpetické virostatiká

a) lokálne pôsobiace virostatiká

- **tromantadín**

MÚ = zabraňuje prenikaniu vírusu do bunky; zabraňuje uvoľneniu obsahu kapsidy

Spektrum = HSV-1 a HSV-2, VZV

NÚ = časté – hypersenzitívne kožné prejavy – zhoršenie symptómov oparu (svrbenie, bolesť, ...)

- **penciklovir** = lokálna liečba labiálneho herpesu

- **dokozanol** = behenylalkohol, nasýtený alkohol, C-22

MÚ = inhibícia replikácie vírusu; ovplyvňuje fúziu vírsu s bunkou

Spektrum = úzke – HSV-1

b) celkovo pôsobiace virostatiká

- **metizoprinol** = purínový derivát s imunomodulačným a protivírusovým účinkom

MÚ = iniciuje maturáciu T-lymfocytov a moduluje aj cytotoxickosť B-lymfocytov; zvyšuje IFN-γ

Farmakokinetika = dobrá absorpcia po p.o. podaní

Použitie = monoterapia alebo doplnenie konvenčnej terapie pri infekčných vírusových

ochoreniach

Herpetické infekcie a ich terapia

a) α herpes vírusy = dlho latentné, oportúnne manifestujú podľa iminity pacienta

- **herpes simplex vírusmi typu 1 a typu 2 (HSV-1, HSV-2)**

- **vírusom varicella zoster (VZV)** = ovčie kiahne, pásový opar

- vlastnosť herpetických vírusov: prežívať v latentnom štádiu v tele - infekcia sa nemusí prejaviť; reaktivácia podľa aktuálneho stavu imunity

- najväčšie vírusy, DNA vírusy (inhibujeme DNA polymerázu hostiteľskej bunky)

- infikácia fetu: **kongenitálne malformácie**

- deti: **gingivostomatítida**

- **fol. konjuktivítida, her. faryngítida, eczema herpeticum**

b) β herpes vírusy = onkologické vírusy

- **cytomegalovírus (CMV)** = mononukleóza, hepatítida, karcinóm cervixu

- **HHV-6** = šiesta detská choroba (roseola infantum) = ružienka

- **HHV-7**

c) γ herpes vírusy

- **vírus Epsteina a Barrovej** = infekčná mononukleóza

- **HHV-8** = etiologický agens Kaposiho sarkómu – častý u ľudí s AIDS

- najčastejšou klinickou manifestáciou – **Herpes labialis, Herpes genitalis**

- terapia:

- prodromálne štádium (pálenie, svrbenie) = tlak – vírus replikuje, ale tkanivo nie je poškodené

- fáza erytému (pluzgieriky) - vírusy už zreplikované = lýza až nekróza

- všeobecne platí: **antivirotika podávať do 3 dní od vzniku prvých prejavov**

- terapia infekcií HSV : nešpecifická / špecifická

Terapia

1. terapia nešpecifická – lokálna, nešpecifická - symptomatická

- **adstringenciá** (tanín, najmä po prasknutí pluzgierikov) **doplnené o ATB** = urýchľujú sušenie vezikúl (kyselina fusidová)

- **hydrokoloidný prípravok** (hydrocolloid -75 – Compeed)

- **extrakty z: cesnaku** Herpík, hadieho jedu Oparstop

- **čajovníkový olej** Tea tree oil, **Cannabis sativa** Cannadent

- **síran zinočnatý** (+ úč. antibakteriálny, adstringentný) (na terapiu a profylaxiu infekcie HSV ústnej dutiny, 0,25% roztok 2 x denne)

2. terapia špecifická

a) lokálna

- pre imunokompetentných pacientov
 - krémy obs. inhibítory DNA polymerázy: **aciklovir** (5 x denne), **penciklovir** (prodrug famciklovir)
 - výhoda = relatívne bezpečné; nevýhoda = vysoká frekvencia podávania
 - dĺžka podávania – min. 4 – 5 dní (každé 2 hod)
- na liečbu skorých štadií:
 - **dokonazol** - ovplyvňuje fúziu vírusu (mast); **tromantadín** - zabraňuje prenikaniu vírusu (gél)
 - riziko – autoinokulácia (oko – vznikajú cievy de novo) - môže vzniknúť herpetická keratitída*
 - najnovšie liečivo – lokálne – **interferón beta (gél)** = široké spektrum

b) celková

- **liečba virostatická**
 - ľažké a komplikované HSV infekcie
 - pacienti imunokompromitovaní aj imunokompetentní (časté rekurencie – viac ako 6 x do roka)
 - **inhibítory syntézy DNA** = **napr. valaciklovir, famciklovir**
- **liečba imunomodulačná** - posilnenie imunity
 - metizoprinol** (\uparrow T lymfocyty, \uparrow receptory IgG, \uparrow sekréciu INF- γ) = použitie: ako monoterapia, alebo doplnenie terapie

Okrem akútej liečby u imunokompetentných pacientov s častými rekurenciami - **liečba preventívna**:

a) **kontinuálna** - 3-6 mesiacov AV + terapia imunomodulačná

b) **intermitentná** - vždy na začiatku prejavov malé dávky AV 14 až 25 dní (dokedy sa predpokladá replikácia)

Diéta: lyzín (nie arginín)

vhodné: mäso - ryb, kur, tel' jah. mlieko, syry, ovocie, zelenina, fazuľa, kvasnice, **nie hrach**

nevzhodné: čokoláda, želatína, kokos, ovos, biela múka, celozrnné pečivo, sója, oriešky

Vakcinácia – len u ľudí, ktorí sa nestretli s HSV

*Liečba herpetickej keratitídy

a) mydriatiká

b) aciklovir kvapky

c) umelé slzy (nesmú byť suché oči)

d) antibiotiká, chinolóny (ofloxacín)

- súčasťou terapie: celková liečba virostatickami, analgetikami, popr. kortikosteroidmi
- treba ju liečiť, inak by sa tvorili nové cievy a pacient môže až oslepnúť

Terapia kiahní (varicella)

- **symptomatická**: antipyretiká, tekutina, vitamíny (B komplex)
- **pri impetiginizácii** (vznik pluzgierov): lokálne ATB
- **ľažké infekcie**: celkovo aciklovir

Terapia herpes zoster = pacienti so závažnými chorobami (onkologickí, imunosupresíva), nad 50 rokov

- liečivá: **aciklovir, valaciklovir**
- symptomatická liečba: **analgetiká, lokálne antiseptické roztoky** (tekutý púder nie!, môže obs. baktérie)
- bolesť - zapálené nervové zakončenia, až 6 mesiacov po chorobe!

Terapia infekcií vyvolaných vírusom Epsteina a Barr.

- staršie deti, mladiství - „choroba z bozkávania“
- **mononukleóza** – teplota, angína, zväč. lymf. uzliny, ikterus
- terapia: pokoj na lôžku, diéta, **metizoprinol**
- bakteriálna superinfekcia - **ATB**
- **KI: aminopenicilíny (zvýšené riziko vzniku alergickej vyrážky)**

Liečivá proti HIV

AIDS = acquired immunodeficiency virus

HIV = human immunodeficiency virus; HIV-1 = celosvetová pandémia; HIV-2 = západná Afrika

HIV = RNA retrovírus, má dve časti – kapsida a povrchové útvary

- **kapsida** = obsahuje RNA, reverznú transkriptázu, integrázu a proteázu
- **povrchové útvary** = glykoproteíny gp120 a gp41 = zodpovedné za fixáciu HIV na povrch hostiteľských buniek, ktoré majú na povrchu CD4⁺ (T-lymfocyty, monocyty, makrofágy a ďalšie)

Preniknutie = podmienkou je interakcia medzi gp120 a CD4⁺; nukleokapsida vniká do bunky a pomocou reverznej transkriptázy sa genóm RNA prepisuje do DNA; po replikácii sa vírus kopletizuje a uvoľňuje účinkom proteázy (hostiteľská bunka zväčša zaniká)

Prenos = pohlavným stykom alebo krvnou cestou; vírus HIV sa nachádza v krvi a v sekretoch pohlavných orgánov; možný aj prenos z matky na dieťa (20-25%, ne-/farmakologicky sa dá znížiť na 2-3%)

Následok infekcie = HIV napáda a ničí predovšetkým CD4⁺ T-lymfocyty, ktoré majú hlavnú úlohu v riadení imunitnej odpovede; organizmus je určitý čas schopný kompenzovať túto stratu, neskôr však počet T-lymfocytov začne klesať a vzniká bunkový imunodeficit – vznik oportúnnych infekcií a vznik nádorov – pokročile štadium

Markery priebehu infekcie = sleduje sa:

1. počet CD4+ T-lymfocytov - normálne hodnoty 600 – 1 400 buniek μl = najvýznamnejší marker

2. vírusová nálož - počet kópií vírusovej RNA v 1 ml krvi

- kritický medzník pokles CD4+ T-lymfocytov pod 200 buniek μl
- **začiatok liečby väčšinou v kategórii B**
- pokles CD4+ T lymf. pod 350 buniek μl
- počet kópií vírusovej RNA viac ako 50 000 v 1 ml krvi
- **monoterapia obsoletná**

Klinické prejavy

A. Kategória A = asymptomatické štadium = 3-4 týždne po nákaze; asi u 80% sa zjaví horúčkovité ochorenie podobné chrípke; potom nasleduje niekoľkoročné bezpríznakové obdobie

B. Kategória B = včasné symptomatické štadium = nástup imunodeficiencie; najčastejšie príznaky orofaryngálna a genitálna kandidóza, recidivujúci herpes zoster, horúčky, hnačky; v tomto období sa zvyčajne začína antiretrovírusová terapia

C. Kategória C = štadium rozvinutého imunodeficientného stavu – AIDS = výskyt oportúnnych infekcií a nádorov; ak terapia nezaberá, pacient umiera na infekčné ochorenie, najčastejšie na pneumocystovú pneumóniu

Ciele terapie:

- predĺžiť dĺžku života pacienta
- zabrániť rozširovaniu HIV v tele, \downarrow množstvo vírusu
- obnoviť a udržať funkciu imunitného systému
- znížiť riziko prenosu na iných

Terapie infekcie HIV a AIDS

- u chorých s AIDS sa liečia aj **oportúnne infekcie**

- u infikovaných ľudí a u ľudí s AIDS sa realizuje **antiretrovírusová terapia**

HAAR terapia (Highly Active Antiretroviral Therapy)

- kombinácia troch a viac liečív v rovnakom čase
- základná kombinácia - **2 inhibitory reverznej transkriptázy + inh. proteáz**
- **výnimka** = podávanie zidovudínu HIV pozitívnym matkám a novorodencom
- **v prípade expozície HIV infekcie - postexpozičná profylaxia** = účinnosť 90%; podávanie antiretroviotík - začať do 72 hod /30 dní
- žiadna terapia nie je kuratívna
- najväčší problém terapie - rezistencia (obmena liečív)

Antiretrovírusové liečivá

- doposiaľ žiadna terapia nie je kuratívna
- tieto liečivá však môžu spomaliť ochorenie, zvýšiť počet CD4⁺ T-lymfocytov a zmierniť komplikácie
- najväčší problém = rezistencia

1. Inhibitóry fúzie = bránia vstupu HIV do bunky

- **enfuvirtid** = syntetický peptid
MÚ = špecificky sa viaže na gp41 a mení jeho transportné funkcie; môže oddialiť poškodenie IS
Farmakokinetika = nestabilný v GIT, v krvi sa rýchlo rozkladá na AK; podáva sa 2x denne s.c.
NÚ = v mieste aplikácie – bolest, zápal, periférna neuropatia
- **maravirok** = používa sa v kombinácii s inými liečivami
MÚ = antagonist CCR5 – chemokínových receptorov (HIV-1 je CCR5-tropný)
Farmakokinetika = po p.o. aplikácii má nízku biologickú dostupnosť
NÚ = nauzea, hnačka, bolesti hlavy

2. Inhibitóry reverznej transkriptázy = inhibujú prepis RNA do DNA

a) **nukleozidové**

- MÚ = po premene na aktívne metabolity inhibujú reverznú transkriptázu HIV
NÚ = hnačka, bolesti hlavy, horúčka, únava; zriedkavo laktátová acidóza a ťažká hepatomegália
- **zidovudín** = azidotymidín; aktívny metabolit je trifosfát – falošný substrát a kompetitívny inhibítorm
- **stavudín** = podobný zidovudínu; tiež prechádza hematoencefalickou barériou (HEB)
- **didanozín** = aktívny metabolit je dedeoxyATP; podávaný ako gastrorezistentné kapsuly
- **abakavir** = aktívny metabolit je karbovirtrifosfát; prechádza HEB
- **lamivudín** = aktívny metabolit je trifosfát; účinný aj na VHB
- **tenofovir dizoproxil** = prodrug je tenofovirdiizopropylfumarát – mení sa na dizoproxil a na difosfát
- **emtricitabín** = aktívny metabolit je trifosfát; inhibuje aj HBV polymerázu
- **kombinácie** = napr. **combivir** (lamivudín+zidovudín), **kivexa** (abakavir+lamivudín), **truvada** (emtricitabín+tenofovir dizoproxil) – v kombinácii najmenej s 1 ďalším antivirovitkom

b) **nenukleozidové**

- **efavirenz**
MÚ = nekompetitívny inhibítorm HIV-1 reverznej transkriptázy
Farmakokinetika = po p.o. sa silne viaže na proteíny plazmy; vylučuje sa močom ako glukuronid
NÚ = najčastejšie vyrážka
- **nevirapín** = podobný efavirenu, má však viac NÚ = exantém, alergia, hepatitída, myalgia, ...

3. Inhibitóry vírusovej integrázy = HIV integráza katalyzuje prenos provírusovej DNA a vytvára kovalentnú väzbu medzi vírusovou a hostiteľskou DNA

a) **raltegravir**

- MÚ = inhibuje katalytickú aktivitu integrázy – genóm HIV, ktorý sa nedokáže včleniť, nemôže riadiť tvorbu nových infekčných vírusových častíc
Farmakokinetika = po p.o. sa rýchlo absorbuje; vylučuje sa nezmenený
NÚ = únava, bolest hlavy, hnačky

4. Inhibitóry HIV-proteázy = zasahujú v poslednom stupni replikácie vírusov; hlavné štruktúrne

a enzymové proteíny sú syntetizované ako polyproteíny gag a gag-pol; tie sa musia najkôr rozštiepiť na jednotlivé proteíny vírusovou aspartátproteázou

- MÚ = selektívna inhibícia aspartátproteázy – zabraňuje spracovaniu gag a gag-pol
NÚ = hnačky, nauzea, vracanie, dyspepsia, zvýšenie TAG; niektoré spôsobujú očný ikterus a žltáčku

a) **peptidové inhibitóry HIV-proteázy**

- **ritonavir** = používa sa v kombinácii s inými liečivami ako posilňovač („booster“), pretože inhibuje inaktiváciu iných inhibítordov proteázy (inhibítorm CYP3A4) a zvyšuje tak ich účinok, ale aj ich NÚ
- **sachinavir** = v kombe s ritonavirom, čo umožňuje podávanie nižších dávok
- **indinavir** = v kome alebo samotný
- **fosamprenavir** = prekurzor amprenaviru
- **darunavir** = inhibítorm dimerizácie; môže spomaliť alebo odvrátiť poškodenie IS
- **atazanavir** = možné kombo s kobicistatom, ktorý zvyšuje biologický polčas atazanaviru
- **lopinavir** = v kombinácii s ritonavirom - Kaletra

b) **nepeptidové inhibitóry HIV-proteázy**

- **tipranavir** = znižuje množstvo vírusu v krvi, spomaľuje poškodenie IS; tiež v kombe s ritonavirom

Liečivá proti chrípkovým vírusom

Chrípka = najstaršie infekčné ochorenie, pôvodne infekcia len zvierat, najmä vtákov. Chrípka je vyvolaná vírusmi chrípky A, B, C. Pandémie a veľké epidémie sú spôsobené vírusom chrípky A. Vírusy chrípky patria do čeľade Orthomyxoviridae. Majú vonkajšie puzdro, ktoré obsahuje glykoproteíny hemaglutinín (HA) a neuraminidázu (NA), ďalej obsahujú 8 jednovláknových RNA a RNA-polymerázy.

Hemaglutinín = sprostredkúva absorpciu väzbou na kyselinu sialovú na povrchu hostiteľskej bunky a vírus vstupuje endocytózou. Predpoklad na uvoľnenie RNA z vírusu je acidifikácia vnútorného prostredia vírusu pomocou iónového kanála s M2 proteínom – vstup H^+ do vírusu. **Neuraminidáza** = umožňuje prenikať do epitelu dýchacích ciest, ľahší postup hlienom, uvoľnenie nových vírusov z infikovaných buniek.

Vírus typu A = má tri subtypy, ktoré sú určované glykoproteími HA (16 subtypov) a NA (9 subtypov). Veľký počet mutácií a časté genetické výmeny vedú k obrovskej variabilite antigénov HA a NA.

Antigénové drift sú malé bodové mutácie, spôsobujú opakovane epidémie v období medzi veľkými pandémiami. **Antigénové shifty** sú veľké zmeny na antigéne HA a sú vyvolané genetickou výmenou medzi rôznymi subtypmi vírusu A. U ľudí vyvolávajú chrípku subtypy H1, H2, H3 a N1 alebo H3N2. Vírus chrípky infikuje rad cicavcov (osípané, kone) a vtáky – vodné vtáky sú rezervoárom všetkým subtypov vírusov A.

Vírusy typu B a C = nepodliehajú antigénnym shiftom, nemajú subtypy, infikujú len ľudí.

Prenos = priamy kontakt, kvapôčková infekcia, kontaminovanými rukami a predmetmi.

Klinické prejavy = horúčka okolo $39^\circ C$ s rýchlym nástupom, spojená s myalgiami a respiračnými príznakmi.

Liečivá proti chrípkovým vírusom = používajú sa profylakticky a terapeuticky – liečba je symptomatická.

1. Inhibitóry M2 proteínu = účinné proti vírusom typu A

- **amantadín** = tricyklický amín

MÚ = inhibuje vstup H^+ do vírusu a bráni tak uvoľneniu RNA z vírusu; pôsobí na subtypy A nie však B

Farmakokinetika = po p.o. sa dobre absorbuje, preniká do CNS; vylučuje sa nezmenený

NÚ = nauzea, závrat, nespavosť, zmätenosť

Použitie = okrem profylaxie a liečby chrípky je to aj antiparkinsonikum

- **rimantadín** = podobný amantadínu, neprechádza však do CNS, metabolizuje sa a má menej NÚ

2. Inhibitóry neuraminidázy = selektívne inhibujú neuraminidázu všetkých subtypov (N1-N9) – zastavuje sa replikácia vírusov; pôsobia proti vírusom typu A a B

- **zanamivir**

MÚ = pôsobí mimo bunky – viaže sa na aktívne centrum neuraminidázy na vonkajšom obale vírusu; ďalej bráni uvoľňovaniu vírusov z epitelových buniek dýchacích ciest

Farmakokinetika = perorálna inhalácia – dostáva sa do orofaryngu (miesto infekcie)

NÚ = zriedkavo bronchospazmus

- **oseltamivir** = prodrug je vo forme fosfátu, ktorý sa mení na aktívny oseltamivirkarboxylát

MÚ = ako zanamivir

Farmakokinetika = po p.o. sa ako fosfát dobre absorbuje, v pečeni sa mení na účinný karboxylát; takto sa aj vylučuje močom

NÚ = u dospelých – bolest hlavy a nuzea, u detí – hnačky a vracanie

Liečivá používané pri vírusovej hepatítide

Vírusové hepatítidy = zápalovo-nekrotické ochorenia pečene, akútne alebo chronické. Akútne hepatítidy sú sytémovou infekciou, poškodenie pečene vzniká imunologickými rekaciami medzi vírusom a hostiteľom. Príčinou poškodenia pečene je pôsobenie lymfocytov na viabilné hepatocyty exprimujúce antigen.

Vírusová hepatitída	Charakterizácia	Klinické prejavy
VHA	RNA-vírus; replikuje sa v pečeni a prítomný aj v žľči, stolici a kriv; prenos orofekálne	postihuje aj srdce, GIT, pankreas a slezinu; virémia vyvoláva anorexiu, nauzeu, vracanie, hnačky; tmavý moč, svetlá stolica; neprechádza do chronickej formy
VHB	DNA-vírus; replikácia len v pečeni; prenos krvnou cestou, pohl. stykom, z matky na plod	ako VHA; ochorenie sa väčšinou končí kompletným uzdravením; časť prípadov – chronická forma alebo trvalé nosičstvo
VHC	RNA-vírus; replikuje sa v pečeni; prenos transfúziou	miernejší priebeh ako VHA; môže sa však vyskytnúť aritída, agranulocytóza, aplastická anémia; častý prechod do chronickej formy (ked' trvá dlhšie ako 6 mesiacov)

Hepatitída A, E = len akútne = fulminantné – rýchly progres (silná nekrotizácia veľkého množstva hepatocytov); len enterálna nákaza

Hepatitída B, C, D = aj chronické; len parenterálna nákaza

Hepatitída E = len v Číne

Hepatitída D sa vyvinie len ak aj B (prenos krvou, pohl. stykom)

Na hepatitíd typu B je vakcína, na typ C nie je

Príznaky = ikterus, horúčka, tmavý moč, ílovitá stolica, periférne opuchy, nevoľnosť, bolesti svalov a kĺbov

Principy liečby akútnych hepatítid A, B, C, E

- hospitalizácia – fyzický, psychický kľud, diéta, vitamíny B,C
- vyliečenie - 4 – 6 mesiacov
- liečba dlhšia ako 6 mesiacov – chronická hepatitída B, C, D

Principy liečby hepatítidy B

- výrazne potlačenie vírusovej replikácie čo najdlhšiu dobu; terapia – ambulantná
- dostupnými liečivami nie je možné eliminovať chronickú infekciu VHB
- pečeňová cirhóza – indikácia na **transplantáciu**
- najúčinnejšia dostupná terapia: **interferóny; inhibítory DNA polymerázy - lamivudín, entekavir**

Liečba vírusových hepatítid = zameraná najmä na chronické hepatítidy B a C

1. Interferóny = glykoproteíny, patria medzi cytokíny

MÚ = mediátory imunitnej odpovede; ich produkcia je prvou odpoveďou organizmu na infekciu vyvolanú vírusmi (asi 1h po vstupe vírusu do bunky); po vytvorení difundujú z bunky a väzbou na špecifické povrchové receptory sa dostávajú do ďalších neinfikovaných susedných buniek, kde indukujú špecifické proteíny – translation inhibitory proteins – tie inhibujú transláciu RNA, ktoré sú potrebné pre proteosyntézu vírusov

Účinky = virostatický, imunoregulačný, protinádorový, antiproliferačný, aktivujú makrofágy, zvyšujú cytotoxickosť lymfocytov, indukujú nové bunkové proteíny, inhibujú syntézu vírusových proteínov

NÚ = pri systémovom podaní – závažné – syndróm podobný chrípke (flu-like syndrom), leukopénia, anorexia, bolesť hlavy, depresia, myalgia

a) **ľudské interferóny** = leukocytárny IFN- α , fibroblastový IFN- β , imunitný IFN- γ (T-lymfocytový)

b) **rekombinantné interferóny** = IFN α 2a, IFN α 2b

c) **pegilované interferóny** = pegIFN α 2a, pegIFN α 2b

d) **prírodné interferóny** = **prírodný IFN α** z ľudských leukocytov

2. Inhibítory DNA-polymerázy = nukleozidové a nukleotidové analógy

- **entekavir** = účinný ako trifosfát, inhibuje 3 kroky v syntéze DNA – pripojenie HBV polymerázy, reverznú transkripciu negatívneho DNA reťazca, syntézu pozitívneho reťazca HBV DNA
- **lamivudín** = pri prerušení liečby lamivudínom často dochádza k relapsu ochorenia
- **adefovir-dipivoxil** = liečivo prvej voľby na dlhodobú terapiu hepatítidy B; účinný ako trifosfát
- **ribavirín** = na liečbu chr. hepat. C v kombinácii s IFNs; nesmie sa používať v monoterapii a gravidite
- **telbivudín** = aktívny ako trifosfát; na liečbu chronickej hepatítidy B

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Životný cyklus vírusu: 1. adsorpia, 2. penetrácia, 3. odplášťovanie, 4. uvoľnenie vírusovej NK, 5. syntéza špecif. proteínov potrebných na reprodukciu, 6. syntéza duplikátu NK, 7. vytvorenie kapsidy ikolo NK, 8. nový vírus je uvoľnený z bunky a infikuje ďalšie bunky.

Zasiahnutie do bodov 1,2,3 - profylaktická a terapeutická imunizácia vakcínami, Ig, cykloalkány.

Zásah do vlastného rozmnožovania:

- blokáda špecifických vírusových enzýmov tymínskina, reverzná transkriptáza, proteínskina, RNA-polymeráza (der. purínov a pyrimidínov, ribavirín, foskarnet);
- blokáda virálnych proteínov, tvorby nového víru a jeho uvoľňovania (interferóny);
- pri nedostatočnej IO (imunostimulanciá - metizoprinol)

Klasifikácia vírusov:

- **reovírusy** (rotavírusy - hnačky u detí)
- **koronavírusy** (SARS)
- **pikornavírusy** (antenovírusy - poliomielítida - destská obrna, rhinovírusy - nádcha, vírus hepatitídy A), **togavírusy** (rubeola)
- **flavavírusy** (kleštová encefalítida, vírus hepatitídy C)
- **ortomixovírusy** (vírusy chrípky A,B,C)
- **paramixovírusy** (vírusy osýpok, parachrípky, vírusy príušnice - mumps)
- **rabdovírusy** (besnota)
- **filovírusy** (hemoragická horúčka - ebola)
- **retrovírusy** (vírusy s reverznou transkriptázou - onkovírusy, lenotvírusy - HIV)
- **papilomavírusy** (bradavice, cervikálny karcinóm), poxvírusy (pravé kiahne - variola)
- **herpesvírusy** (HHV1,2 = HSV - herpesy na ústach, genitália, pásový opar, HHV3 = varicela zoster vírus - nepravé kiahne, HHV = Epstein-Barrovej vírus - mononukleóza, HHV5 = cytomegalovírus)
- **hepadnavírusy** (vírus hepatitídy B)

(skratky: A adenín, C cytozin, G guanín, T tymín, H hypoxantín, P purín)

A. Antiherpetiká

1. Nukleozidové

a. Deriváty pyrimidínu = idoxuridín, trifluridín (LONSURF), cidofovir, brivudín (ZOVUDEX)

VŠÚ

- u derivátov idoxuridínu je podmienka 2-deoxyribofuranóza s jej OH skupinami na C3 a C5
- aktivitu neovplyvňuje substitúcia cukornej zložky na C2 (OH, F)
- aktivitu nemení ani substitúcia uracilového alebo cytosínového fragmentu na C5 (F, I, CF₃, methyl)

b. Deriváty purínu = vidarabín, dihydroxypropyladenín, aciklovir (ZOVIRAX, HERPESIN, TELVIRAN), valaciclovir (VALTREX), ganciklovir (CYMEVENE), valganciklovir (VALDAMIN), penciklovir (VECTAVIR), famaciclovir (FAMCICLOVIR)

VŠÚ

- účinné sú najmä deriváty A a G (organizmus je schopný ich metabolizovať na 2-aminopurín)
- cukorná zložka môže byť rôzne modifikovaná, ribóza nahradená za arabinózu, cykloalkylradikál, ak má OH na C5, prípadne za alkyly obsahujúce OH skupiny

2. Nenukleozidové = foskarnet, tromantadín

B. Antiretrovirotiká

1. Inhibítory fúzie = enfuvirtid (FUZEON; 37 AK)

2. Inhibítory vstupu = maravirok (CELSENTRI)

3. Inhibítory reverznej transkriptázy (IRT)

a. Nukleozidové

- **Deriváty pyrimidínu = zidovudín (RETROVIR, COMBIVIR), stavudín (ZERIT), zalcitabín, lamivudín (EPIVIR, COMBIVIR), emtricitabín (EVIPLERA, GENVOYA – ako 3/4 kombinácie), telbivudín**

VŠÚ

- k posunu od antiherpetickej k antiretroviotickej aktivity, najmä voči HIV, dochádza obmenou 2° OH skupiny na C3 deoxyribózy
- selekt. inh. HIV sa stávajú der. tymidínu, ak je OH odstránená alebo nahradená za azidovú skup al. zavedenie = medzi 2/3
- anti-HIV-aktivita sa nemení, ak tymidínový fragment je nahradený demetylovaným U alebo C
- **Deriváty purínu = didanozín, abakavír (TRIUMEQ, KIVEXA, ZIAGEN), tenofovír (EVIPPLERA, TRUVADA, GENVOYA), entekavír (BARACLUDE)**

VŠÚ

- antiretrovirová aktivita je viazaná na deriváty A,G,H, deriváty X a P sú neúčinné
- zavedenie Cl, F na C6 P a 2-aminopurínov vznikajú látky, ktoré sa adenozíndeaminázou menia aa účinné 6-oxozlúčeniny
- pre zachovanie účinku je nutné ako cukornú zložku zachovať tetrahydrofuranový skelet s 1° OH na C5 a odstránenie OH na C2 aj C3
- aktivitu nemení zavedenie dvojitej väzby medzi C2 a C3
- aktívita u guanozínových derivátov je zachovaná, ak je cukorný fragment nahradený za cyklopentán/én a zároveň majú 1° OH na C4

- b. **Nenukleozidové = nevirapín (VIRAMUNE), efavirenz (SUSTIVA, ATRIPLA), delaviridín, etravírin (INTELENCE)**

4. **Inhibítory HIV-proteázy = indinavír (CRIXIVAN), tipranavír (APTIVUS), ritonavír (NORVIR, KALETRA), sachinavír (INVIRASE), lopinavír (KALETRA), atazanavír (REYATAZ, EVOTAZ), darunavír (PREZISTA)**

5. **Inhibítory HIV-integrázy = raltegravír (ISENTRESS)**

C. Liečivá respiračných chorôb

1. **Cykloalkylamíny = amantadín (VIREGYT-K), rimantadín**

VŠÚ

- nevyhnutný je nesubstituovaný skelet amantadínu
- 1° NH₂ skupina viazaná na skelet priamo alebo cez C
- jej blokáda (ako amid) aktivitu neruší, dochádza len k posunu antivírusového spektra

2. **Inhibitóry neuraminidázy = oseltamivír (EBILFUMIN, TAMIFLU), zanamivír (RELENZA)**

3. **RSV-antivirotiká = ribavírin (RIBAVIRIN), plekonaril**

D. Antivirotiká - imunostimulanciá

1. **Interferóny a ich induktory**

- a. **IFN α (leukocytové) = IFN α 2a, IFN α 2b (INTRON A), IFN α 2c**

- b. **IFN β (fibrinoblastové) = IFN β 1a (AVONEX), IFN β 1b (BETAFERON)**

- c. **IFN γ (z T-buniek)**

- d. **PEGylované interferóny = PEG-IFN α 2a (VIRAFERONPEG, PEGASYS), PEG-IFN α 2b (PEGINTRON), PEG-IFN β 1a (PLEGRIDY)**

- e. **Induktor = tiloron**

2. **Syntetické imunostimulanciá = metizoprinol (= fenobén + dimepranol + inozitol, syn. inozín acedobén dimepranol, inozínpuranobex - ISOPRINOSINE)**

Prirodne liecivá používané pri žalúdkovo-črevných ťažkostiah (herba [familia Lamiaceae]); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod – pozri otázku č.17

1. *Marrubii herba* = vňať jablčníka

Marrubium vulgare = jablčník obyčajný
Lamiaceae

TU: pri strate chuti do jedla, **pri spastických žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním**, na uľahčenie vykašliavania hlienov, na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **diterpény:** labdánové deriváty – **marrubiín**, premarrubiín, marrubenol, marrubiol, peregrinol
- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu, kvercetínu
- **fenyletanoidy:** verbaskozid, martynozid
- **dusíkaté zlúčeniny:** betonicín, cholín
- **silica:** monoterpény (p-cymol, fenchén kampfén, alfa-pinén, sabinén)

KI: Prekážky v žľčovode, zápaly žľčovodu, žľcové kamene, iné ochorenia žlčníka.

2. *Origanii dictamni herba* = vňať pamajoránu krétskeho

Origanum dictamnus = pamajorán krétsky
Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; pri slabších zápaloch kože; na ošetrenie modrín; na utlmenie kašla; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény: karvakrol, p-cymén, gama-terpineol, alfa-terpinén
- **flavonoidy:** apigenín, kepmferol, kvercetín, naringenín
- **triterpény:** kys. oleánolová, ursolová, uvaol

3. *Origanii majoranae herba* = vňať pamajoránu záhradného

Origanum majorana = pamajorán záhradný [syn. *Majorana hortensis*]
Lamiaceae

TU: pri slabých spastických žalúdkovo-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním; pri ošetrovaní podráždenej kože v okolí nosných dierok (úplné nová droga na špecifické použitie – takto chcel zistiť, kto chodil na prednášky)

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény (cis-sabinén, 4-terpineol, gama-terpinén)
- **flavonoidy:** deriváty kempferolu, kvercetínu
- fenolické kyseliny

4. *Sideritis herba* = vňať ránhoja

Sideritis sp. (scardica, clandestina, raeseri) = ránhoj
Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah, na utlmenie kašla, na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény (pinén, karvakrol, alfa-terpineol), seskviterpény (germakrón, beta-karyofylén)
- **flavonoidy:** hypoletín, apigenín, luteolín
- **diterpény:** siderol, sideroxol
- **fenyletanoidy:** verbaskozid, martynozid

34. Antiprotozoálne liečivá

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Protozoá

- protozoá sú mobilné, jednobunkové eukaryotické organizmy, vyskytujú sa prakticky všade
- ako skupina predstavujú enormný medicínsky problém u ľudí, ako aj vo veterinárnej praxi
- protozoá sú často parazitické, a mávajú zložitý životný cyklus niekedy zahŕňajúci viacero hostiteľov
- ako eukaryotické organizmy majú metabolické procesy podobné ľudským
- infekcie bývajú často závažné a ťažko liečiteľné
- hoci cicavce majú viacero účinných mechanizmov obrany voči parazitom, parazity často majú sofistikované únikové mechanizmy
- častá je intracelulárna lokalizácia parazita, v bunke ho protilátky nemôžu ohrozíť
 - Plasmodium je lokalizované v hepatocytoch a neskôr v erytrocytoch
 - Leishmania v makrofágoch
- niektoré parazity modifikujú imunitnú odpoveď hostiteľa, spôsobujú zmeny v sekrécií cytokínov, aktivity komplementového systému
- antiprotozoiká mávajú relativne veľa nežiaducích účinkov, aj vzhľadom na príbuznosť ich molekulárnych cieľov v parazitujúcom mikroorganizme s ľudskými

Medicínsky významné protozoá sa delia na štyri skupiny podľa spôsobu pohybu:

Protozoá	Ochorenie
1. meňavky (Amoebae)	
Entamoeba histolytica	amébióza
2. bičíkovce (Flagellates)	
Trypanosoma brucei rhodensiense	trypanozomiáza (spavá choroba)
Trypanosoma bruceigambiense	
Trypanosoma macrourum	Chagasova choroba
Leishmania	leishmaniázy
Trichomonas vaginalis	trichomoniáza
Giardia intestinalis	giardióza
3. výtrusovce (Sporozoa)	
Plasmodium falciparum	
Plasmodium vivax	
Plasmodium ovale	malária
Plasmodium malariae	
Toxoplasma gondii	toxoplazmóza
4. riasinkovce (Ciliata)	
Balantidium coli	balantidiáza
5. iné	
Pneumocystis carinii	pneumocystóza

Liečivá používané na liečbu amébióz

- amébióza býva spôsobená Entamoeba histolytica – vyvoláva dyzentériu
- len asi 1 z 10 infikovaných má symptómy
- celosvetovo asi 500 mil. infikovaných, 40-100 000 úmrtí ročne
- prenos p.o., po kontakte s infikovanou stolicou, kontaminovanou vodou alebo jedlom, infekčné sú cysty.

Životný cyklus: Z cyst sa tvoria améby so 4 jadrami, rozdelia sa na 8 trofozoitov. Trofozoity migrujú do hrubého čreva a usadia sa na epitelových bunkách. Rastú a delia sa v sliznici hrubého čreva, sú zodpovedné za charakteristické lézie amébiázy. Trofozoity vylúčené do lumenu čreva sa menia na cysty, ktoré sa vylučujú do stolice a sú pripravené infikovať ďalšieho hostiteľa. **Diagnóza** = mikroskopicky, vzorky stolice

Formy:

- **črevná forma** = priebeh mierny ale môže byť aj ťažký - dyzentéria, deštrukcia črevného epitelu, úporné hnačky, kŕče, krv v stolici, horúčka; postihnutá je hlavne dolná časť čreva
- **mimočrevná** = zriedkavo – abscesy v pečeni, plúcach alebo mozgu

Liečba amebíz:

- **metronidazol**

Spektrum účinku:

- **antiprotozoálny účinok** = E.histolytica, T. vaginalis, G. lamblia
- **baktericídny účinok** = gramnegatívne anaeróbne a mikroaerofilné baktérie (Bacteroides, Helicobacter pylori), grampozitívne anaeróbne baktérie a koky

Mechanizmus účinku:

- dobre prestupuje do jednobunkových organizmov
- je prodrug, aktivuje sa redukciami nitro skupiny po prieniku do citlivého mikroorganizmu
- vzniká reaktívny radikál, ktorý inhibuje syntézu DNA – kovalentnou väzbou na guanidínové a cytidínové zvyšky – strata helikálnej štruktúry a zlomy reťazcov DNA
- redukcia prebieha za anaeróbnych alebo mikroaeróbnych podmienok, preto má malý efekt na cicavčie bunky alebo aeróbne baktérie

Farmakokinetika:

- podáva sa i.v., p.o. alebo lokálne (pri rosacey)
- dobre sa vstrebáva po p.o. podaní a distribuuje do tkanív i abscesov, prechádza cez HEB
- metabolizuje sa v pečeni a konjuguje s kys. glukurónovou
- vylučuje sa močom, metabolity môžu spôsobiť červenohnedé sfarbenie moču

Nežiaduce účinky:

- poruchy chuti, zápal sliznice ústnej dutiny, povlak na jazyku
- gastrointestinálne problémy
- dlhotrvajúca liečba – možná neuropatia – poruchy citlivosti a parestézie končatín

Interakcie:

- inhibuje metabolizmus **warfarínu**, čím zvyšuje jeho účinok
- pri kombinácii s **alkoholom** má disulfiramový (antabusový) efekt: nauzea, vracanie, sčervenanie, tachykardia, dýchavičnosť

- **ornidazol**

- antiprotozoálne účinky (E.histolytica, T. vaginalis, G. lamblia)
- antibakteriálne účinky (Clostridium, Bacteroides fragilis)
- podobný metronidazolu, iba p.o.

- **diloxanid furoát**

- pri chronickej amébiáze – používa sa, keď metronidazol zlyhá, u nosičov, pôsobí na trofozoity
- prodrug - z esteru sa uvoľňuje diloxanid, ktorý pôsobí lokálne v črevnom lumene, dobre tolerovaný
- **NÚ** = možná flatulencia

- **paromomycin**

- aminoglykozidové antibiotikum, účinný aj pri leishmaniáze
- podáva sa výlučne per os (parenterálna aplikácia – riziko ototoxicity a nefrotoxicity)
- pôsobí v črevnom lumene, neresorbuje sa
- **NÚ** = nauzea, vracanie

- **tinidazol, jodoxinol, kloroxín, doxycyclín**

Malária

Pôvodcovia: prvoky rodu Plasmodium - Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum

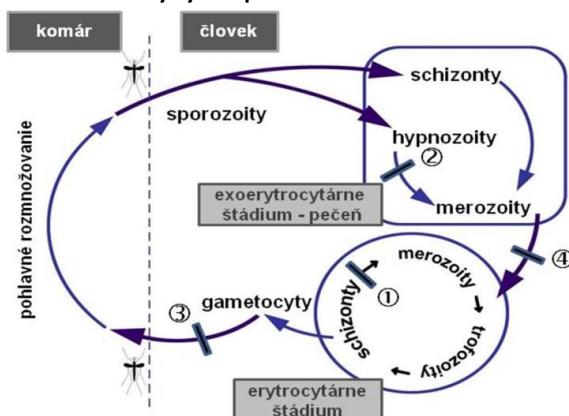
Prenos: niektoré komáre rodu Anopheles – samičky Anopheles maculipens

Príznaky = bolesti hlavy, vysoké horúčky, ktoré sa periodicky opakujú, zimnica, profúzne potenie, bolesti svalov a kĺbov, hepatosplenomegalia, únava, rozpad erytrocytov, anémia; v ťažkých prípadoch žltnutie kože, kóma, smrť; symptómy sa zvyčajne prejavia 15 dní po bodnutí

Podľa dĺžky erytrocytového cyklu a opakovania príznakov – podľa dĺžky períod horúčky:

- malaria tertiana** (po 48h, každý tretí deň) (P. ovale, P. vivax) = zriedkavo smrteľná, hypnozoity v pečeni niekoľko rokov bez prejavov; bez liečby relaps, záchvat malárie
- malaria quartana** (po 72h, každý štvrtý deň) (P. malariae) = mierna forma
- malaria tropicana** (nepravidelné) (P. falciparum) = najnebezpečnejšia, môže viesť k orgánovému zlyhaniu (adherencia erytrocytov na steny kapilár, kóma, kŕče, kolaps obehu, plúcny edém, zlyhanie obličiek), a úmrtiu (30%)

Malária - životný cyklus plazmódií



Rozdelenie antimalarík podľa pôsobenia na vývojové štádiá Plasmodium:

1. Krvné schizontocída = terapia akútneho záchvatu

- likvidujú asexuálne formy v erytrocytoch
- najväčšia skupina antimalarík

MÚ = inhibítory metabolizmu hému = inhibícia hém-polymerázy – enzym, ktorý polymerizuje voľný hém na hemozoín (neškodný pigment); hromadí sa hém, ktorý je pre plazmódia toxickej – zabráni utilizácii AK plazmódiami z hemoglobínovej proteolýzy

a. deriváty chinolínu

- chinín

Farmakokinetika

- dobre sa vstrebáva, má vysoký distribučný objem
- biologický polčas 10 hodín, ostatné majú vyšší biologický polčas, aj 50 hodín
- pri neutrálnom pH je neionizovaný a voľne difunduje do erytrocytov a do lyzozómov parazita
- pri kyslom pH sa protonizuje zostáva uväznený v bunke parazita

Rezistencia = mutáciou transportných génon plazmódia – zvýšený eflux liečiva von z parazita

LI = predlžuje účinok p.o. antikoagulancií a barbiturátov; jeho aktivita je zvýšená pyrimetamínom

NÚ = nauzea, vracanie, závraty, rozmarzané videnie, tinnitus

- **chlorochín, hydroxychlorochín, meflochín** = podobné chinínu, ale majú priaznivejšiu farmakokinetiku

b. deriváty artemisinínu = artemeter (lipofilný – i.m., p.o.), artesunát (hydrofilný – i.v.), artemisinín,

arterolán = proti rezistentným kmeňom Plasmodium falciparum

MÚ = predpokladá sa inhibícia parazitárnej Ca^{2+} závislej ATP-ázy; za účinok zodpovedá ich peroxidový mostík; ide o seskviterpérové laktóny čínskej medicíny

LI = antagonizujú kyselinu listovú

NÚ = prechodná srdcová blokáda, neutropénia, horúčka

c. sulfónamidy, sulfonáty a antagonisty kyseliny listovej

MÚ = sulfónamidy a sulfóny inhibujú dihydropteroátsyntázu – sú kompetitívne inhibítory syntézy PABA; protozoá syntetizujú kyselinu listovú z dihydropteroínu, PABA a glutamátu; utilizujú miesto PABA sulfónamid, ktorý je falošným substrátom pre enzym dihydropteroátsyntázu – inhibuje sa vznik kyseliny dihydrolistovej; **trimetoprim a tetroxoprim**, ale aj **proguanil a pyrimetamín** inhibujú dihydrofolátreduktázu, čím sa zabráni premene kyseliny dihydrolistovej na tetrahydrolistovú - inhibícia syntézy prekurzorov a aj proteosyntézy; účinok sulfónamidov sa prejaví až v ďalších generáciách – keď sa vyčerpá kyselina listová

- **sulfadoxím** = najpoužívanejší antimalarický sulfónamid
- **dapsón** = jediný sulfón
- **pyrimetamín** = štrukturálne podobný trimetoprimu
- **proguanil** = derivát biguanidu (preto NÚ - hypoglykémia) – mení sa na aktívny metabolit cykloguanil

d. atovachón

MÚ = inhibítory transportu elektrónov v mitochondriách - inhibuje parazitárny reťazec elektrónového transportu v mitochondriách – napodobňuje ubichinón (falošný substrát)

Použitie = synergicky s proguanilom, akútne ataky rezistentných kmeňov, aj profylakticky

NÚ = bolesti brucha, zvracanie, nauzea

2. Tkanivové schizontocída = radikálna terapia = 8-aminochinolíny

- účinkujú na pečeňové formy parazita
- zabraňujú tak vzniku erytrocytárnej formy choroby
- neodstraňujú však sporozoity

MÚ = inhibítory transportu elektrónov v mitochondriách; primárnu funkciu mitochondriálneho elektrónového transportu u plazmódí je regenerovať ubichinón, akceptor elektrónov pre dihydroorotát dehydrogenázu klúčovú pre syntézu pyrimidínových nukleotidov

• **primachín**

MÚ = pôsobí gametocídne; na svoju biotransformáciu využíva enzymatický systém spojený s redukciami NADPH v erytrocytoch a hepatocytoch; narúša aj vývoj gamétu v trávacom trakte komára Anopheles

NÚ = GIT ťažkosti, methemoglobinémia s cyanózou

KI = v tehotenstve, u pacientov s deficitom glukóza-6-dehydrogénázy (treba otestovať pred liečbou)

• **tafenochín, etachín** = účinnejšie analógy primachínu, ktoré pôsobia aj dlhšie

3. Kauzálna profylaktická malária

- patria sem tkanivové schizontocída = **deriváty artemisinínu, 4-aminochinolíny, dapsón, proguanil, pyrimetamín, lumefantrín** (štrukturálne podobný chinolínom; vždy v kombe s artemeterom)
- majú sa podávať aspoň 1 mesiac pred odletom do krajiny s možným výskytom malárie
- prevencia uštipnutia komárom Anofeles – repelenty, insekticídy, protihmyzové siete
- profylaktické podávanie antimalarík pri cestovaní do postihnutých oblastí
- voľba profylaxie závisí od druhu a citlivosti plazmódí v navštěvovanej oblasti, dĺžky návštevy, kontraindikácií

Vakcíny proti malárii

- v roku 2015 Európska lieková agentúra schválila prvú vakcín Mosquirix, RTS,S/AS01 proti malárii (a hepatitíde B) pre použitie mimo EÚ
- je namierená proti proteinom sporozoitov *P. falciparum* a bráni vstupu sporozoitov do hepatocytov a tým rozvoju ochorenia
- vo vývoji mnoho vakcín, problémom je veľká diverzita antigénov, zložitý životný cyklus
- skúmajú sa mnohé ciele, v skúšaní napr. vakcína obsahujúca ožiareniom atenuované sporozity *P. falciparum* zo slinných žliaz komárov

4. Gametocytocída = primachín, pyrimetamín, proguanil – ničia sexuálne formy parazitov v tele človeka, bez nich nie je možný nový vývojový cyklus v komárovi

5. Sporontocytocída = blokujú vývoj sporozoitov v tele hmyzu; gametocytocída a sporontocytocída neovplyvňujú chorobu u pacientov, ale zabraňujú šíreniu choroby z pacienta na pacienta a ďalej

Trypanozomiázy

Spavá choroba = Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma brucei rhodensiense = prenáša mucha Tsetse (oblasť rovníkovej Afriky)

Africká trypanozomiáza – spavá choroba

- prenášaná muchou tsetse
- infekcia je letálna ak nie je liečená
- asi 500.000 Afričanov je infikovaných, 50 mil. je ohrozených
- parazit je extracelulárny

Príznaky

- 1. štádium = v mieste bodnutia vzniká lezia + opuch; parazit sa replikuje v krvnom riečisku alebo lymfe (horúčka, lymfadenopatie, splenomegalia, myokarditída)
- 2. štádium = šírenie infekcie krvou a lymfou; charakteristické príznaky chrípky – horúčka, bolesť, malátnosť, chudnutie, únava; parazit sa dostáva cez HEB - CNS symptómy: zmätenosť, nekoordinovanosť, psychiatrické symptómy - halucinácie, kóma, smrť
- väznejšie je postihnutie T. brucei rhodensiense – rapídny rozvoj symptómov, pri infekcii T. brucei gambiense – symptómy sa rozvíjajú až v priebehu mesiacov, rokov

Liečivá

- **suramín (i.v.)** = pevne sa viaže na proteíny hostiteľa, inhibuje klúčové enzýmy – deštrukcia parazita
- **pentamidín** = veľmi účinný, trypanocídy účinok; podáva sa parenterálne; účinný aj pri pneumocytovej pneumónii; použitie limitované – veľa NÚ (hypotenzia, tachykardia, dýchavica, vracanie)
- **melarsoprol** = organická zlúčenina arzénu, pôsobí na formy, ktoré prenikli do CNS; závažné NÚ – encefalopatia – preto sa prevažne už nepoužíva
- **eflornitín** = inhibuje parazitárnu ornitín-dekarboxylázu, taktiež má závažné NÚ
- **nifurtimox**

Chagasova choroba = Trypanosoma cruzi = prenáša druh bzdochy (južná časť Severnej Ameriky a Južná Amerika)

Americká trypanozomiáza – Chagasova choroba

- zoonóza prenášaná bzdochou
- postihuje asi 7 mil. ľudí, 50-200.000 nových infekcií ročne
- parazit napáda makrofágy, kde proliferuje, potom sa uvoľňuje a napáda iné bunky

Príznaky

- horúčka, vyrážka, lymfadenopatia, často opuch oka po jeho kontakte s miestom vpichu napr. rukou
- neskôr hepatosplenom., myokarditída, kardiomyopatia s arytmiami, megaezofagus, megakolon, smrť
- často po akútnej infekcii nasleduje dlhé relativne bezpríznakové obdobie (aj celoživotné, ale asi 20-30% infikovaných má závažné problémy)

Liečivá = nifurtimox, benzonidazol

Liečivá používané na liečbu toxoplazmózy

Životný cyklus Toxoplasma gondii (prenos mačkami) = **fekálne oocysty** aj **tkanivové cysty** sú infekčné a po požití sa menia na **tachyzoity**, ktoré napádajú nervové tkivo a svaly, vytvárajú tkanivové **bradyzoity**. Ak sa infikuje tehotná žena, tachyzoity môžu napadnúť plod krvnou cestou.

a) kongenitálna forma (ak nedôjde k potratu alebo smrti in utero)

- hydrocefalus, makro/mikrocefália
- slepota alebo ťažká porucha zraku
- intelektuálny deficit, neurologické problémy

b) získaná forma

- často mierne príznaky, bolesť lymf. uzlín, bolesť svalov
- najmä očné lézie, poškodenie sietnice; rozmazené videnie, bolesti oka, fotofobia, slepota
- väzne príznaky u imunokompromi-tovaných pacientov (napr. s HIV), postihuje aj mozog –epileptické záchvaty, zmätenosť, bolesti hlavy

Diagnostika = sérologická analýza; priama identifikácia prazita v periférnej krví, tkanivovej biopsii

Liečivá = pyrimetamín, sulfadiazín, spiramycin, klotrimoxazol

Pri HIV-pozitívnych pacientoch a mozgovej forme = **linkozamínové a makrolidové antibiotiká**

Trichomoniáza

Trichomonas vaginalis

- postihuje celosvetovo asi 200 mil. ľudí
- prenáša sa pohlavným stykom; liečiť sa musí aj sexuálny partner
- spôsobuje zápal vagíny s výtokom, menej často zápal uretry u mužov, tí sú skôr nosičmi
- infekcia *T. vaginali* szvyšuje riziko prenosu HIV

Liečivá

- **metronidazol**, ornidazol, tinidazol, nifuratel
- **nifuratel** = nitrofuránové chemoterapeutikum
 - antitrichomonádové, antimykotické, antibakteriálne účinky
 - NÚ = najmä GIT problémy

Leishmaniáza

Leishmania – rôzne druhy; prenášač – hmyz Flebotomus

- parazit sa množí v tkanivových makrofágoch, až kým prasknú, uvoľnia sa a napadnú ďalšie makrofágy
- **kožná forma** (zvyčajne sa zhojí do 3-18 mesiacov, ale zanecháva znetvorenie)
- **viscerálna forma** (kala azar) – nutná terapia, inak fatálne

Liečivá

- **pentamidín, amfotericín B, miltefosín, paromomycín**
- **nátriumantimónglukonát, meglumínumantimonát**,
 - inhibícia glykolýzy a oxidácie mastných kyselín, narušenie oxidoredukčnej rovnováhy parazita
 - podáva sa p.o.
 - až toxicke účinky (pankreas, srdce, obličky)
- **pentamidín**
 - inhibícia replikácie DNA parazitov
 - parenterálne, dlhodobý účinok

Giardíóza

Giardia intestinalis (lamblia)

- cysty parazita sa prenášajú stolicou kontaminovanou vodou alebo potravou
- trofozoity adherujú na povrch enterocytov

Následky infekcie:

- nosič bez príznakov,
- akútна prechodná hnačka, chronická hnačka; kŕče, nadúvanie, nauzea, vracanie, dehydratácia

Liečivá = metronidazol, ornidazol, tinidazol, paromomycín, nitazoxanid

Liečivá používané na liečbu pneumocystózy

Pneumocystis jirovecii (predtým carinii), považovaný za prvak, v súčasnosti klasifikovaný ako **huba**

- spôsobuje intersticiálnu pneumóniu
- kvapôčková infekcia, niektorí ľudia sú nosičmi, nemajú symptómy
- u zdravých ľudí je rozvoj pneumocystózy zriedkavý
- vyskytuje sa najmä u imunokompromitovaných pacientov (napr. počas imunosupresívnej liečby po transplantáciách alebo u HIV-poziitívnych pacientov)

Príznaky = horúčka, zimnica, kašeľ, sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku, únava

Diagnostika = spútum, bronchoalvelolárna laváž, biopsia plúc, mikroskopie; PCR; test na beta-D-glukán

Liečivá = **kotrimoxazol** (trimetoprim+sulfametoxyzol), **pentamidín, dapsón, klindamycín, primachín, atovachón**

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Antiprotozoiká

Trichomonázy - zápalové ochorenia urogenitálneho traktu = nitroimidazoly.

Amebiázy - postihujú črevný trakt a vyvolávajú hnačky = nitroimidazoly, diloxanis, kloroxin.

Giardióza - postihuje najmä duodenum = nitroimidazoly, kloroxín, mebendazol, albendazol.

Balantidóza - chronická kolitída spôsobujúca hnačky, postihuje pracovníkov živočíšnej výroby = nitroimidazoly, tetracyklyny.

Pneumocystózy - plúsne ochorenie postihujúce nedonosených kojencov u HIV pacientiek = sulfometoxazol + trimetoprim, pentamidín.

Trypanozomóza - spavá choroba. prenáša mucha Tse-Tse = pentamidín, suramín.

Toxoplazmóza - prenáša sa zo zvierat na človeka - postihuje oči, CNS, KVS - kombo pyrimetamín so sulfónamidmi, makrolidy, linkosamidy.

Kokcidózy, histomonázy - ochorenia zvierat.

1. Zlúčeniny arzénu (As^V) = acetalzol, tryparsamid (už nepoužívané); **(As^{III}) = melarsoprol**

2. Zlúčeniny antimónu = nátriumstiboglukonát, meglumín antimoniát

3. Prírodné alkaloidy - izochinolíny = emetín, dehydroemetín

4. Halogenované chinolinol-8-oly = chloroxín, kliochinol

5. Aminokyseliny = eflornitín (VANIQA krém – iná indikácia – hirsuitizmus tváre u žien)

6. Nitrozlúčeniny = nifurtimox, benznidazol

VŠÚ = nitroskupina v polohe 2, na rozdiel od iných nitroimidazolov

7. Nitroimidazoly = metronidazol (ENTIZOL), ornidazol, tinidazol, seknidazol

VŠÚ = nitroskupina v polohe 5; podmienka je substitúcia v polohe 1 (na dusíku) krátkym alkylom; výhodná je súčasná substitúcia v polohe 2 metyolom

8. Amidové zlúčeniny = diloxanidfuroát, suramín, pentamidín, hexamidín

9. Naftochinóny = atovachón

Antimalariká

1. Prírodné antimalariká = chinín (z Cinchonae cortex)

VŠÚ

- základnú štruktúru tvorí aromatický chinolín spojený s bicyklickým chinuklidínom
- priestorové usporiadanie nie je rozhodujúce – 4 chirálne uhlíky (3,4,8,9) – chinín, chinidín; bez metoxylovej skupiny na C6 – cinchonín, cincohindín
- vinylová a metoxylová skupina nie sú pre účinok nutné; hydrogenáciou vinylu účinok rastie
- pre účinok je dôležitá 2° OH, jej esterifikáciou alebo nahradou za chlór sa účinok stráca
- celý chinuklidínový bicyklický útvar sa môže nahradíť vhodným bázickým alifatickým substituentom

2. Deriváty chinínu

a. 4-aminochinolíny = chlorochín, hydroxychlorochín, amodiachín

VŠÚ

- 4-aminochinolínový skelet je nevyhnutný pre účinok
- substitúcia v polohe 6/7 lipofilným zvyškom (-Cl)
- nevyhnutná je terminálna 3° bázická aminoskupina, jej odstránenie ruší aktivitu
- typ prepojenia chinolínu a terminálnej aminoskupiny je možné modifikovať

b. 8-aminochinolíny = primachín, pamachín

c. Iné chinolíny = meflochín ((+)-enantiomér je účinnejší; (-)-enantiomér má psychotropný účinok)

3. Aminoakridíny = mepakrín, pyronaridín

4. Fenantrény = halofantrín, lumefantrín

5. Biguanidy = proguanil (metabolizuje na cykloguanil), chlórproguanil

6. Deriváty pyrimidiínu = pyrimetamín

7. Sulfónamidy = sulfadoxím

8. Látky odvodené od artemisínu – trioxány = artemisinín, dihydroartemisinín (DHA)

VŠÚ = dôležitý je laktónový charakter; podmienka - peroxidový mostík - umožňuje vznik voľných radikálov (usmrtia parazita); používajú sa prolečivá, ktoré uvoľňujú aktívny metabolit - DHA

a. 1. generácia = vznikli éterifikáciou dihydroartemisinínu = artemeter, artesunát, artemotil

b. 2. generácia = arterolán (vyššia biodostupnosť)

Prirodne liecivou pouzivanou pri zalukovo-crevnch tazkostach (herba [non familia Lamiaceae]); mechanizmus ucinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod – pozri otázku č.17

1. Absinthii herba = vňať paliny pravej

Artemisia absinthium = palina pravá

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; pri miernej dyspepsii a žalukovo-crevnch tazkostach

Obsahové látky

- **silica:** 10 chemotypov; bicyklické monoterpény (α/β -tujón), Z-epoxycimén, sabinylacetát, cis-chryzantenylacetát
- **seskviterpénové laktóny** (guajánový typ): absintín, artabsín, anabsintín
- polyfenoly: **flavonoidy**, kyselina kávová, chlorogénová
- kyselina salicylová

Toxicita: α/β -tujón sú neurotoxicke – antagonistické pôsobenie na GABA_A – epileptiformné kŕče

2. Centaurii herba = vňať zemežlče

Centaurium erythraea = zemežlč menšia

Centaurium majus = zemežlč menšia

Centaurium suffruticosum = zemežlč konáristá

Gentianaceae

TU: pri strate chuti do jedla; pri miernej dyspepsii a žalukovo-crevnch tazkostach

Obsahové látky

- **sekoiridoidy:** swertiamarín, swertozid, centapikrín
- tzv. sekoiridové alkaloidy: gencianín, gencianidín
- **flavonoidy**
- deriváty kyseliny škoricovej, oleánolovej

3. Hyperici herba = vňať ľubovníka

Hypericum perforatum = ľubovník bodkovaný

Hypericaceae

WEU: na liečbu ľahkého a stredného stupňa depresie podľa klasifikácie ICD-10, ATC: N06AP01.

TU: pri ľahších žalukovo-crevnch tazkostach; pri ošetrovaní malých rán kože; pri slabších zápaloch kože, vrátane spálenín od slnka; pri stavoch prechodného duševného vyčerpania

Obsahové látky:

- **fluoroglucinolové deriváty** = **hyperforín, adhyperforín**
- **naftodiantróny** = **hypericín, pseudohypericín**
- **flavonoidy** = najmä O-glykozidy kvercetínu (**hyperozid, rutín**)
- biflavóny
- **triesloviny** – proantokyanidíny
- **silica** = monoterpény (α/β -pinén), seskviterpény (β -karyofylén)

Liekové interakcie:

- Väčšina liekových interakcií prípravkov z Hyperici herba je spôsobená prítomnosťou **hyperforínu**, ktorý je aktivátorom CYP3A4 (znižuje plazmatické hladiny liečiv ako benzodiazepíny, inhibítory protónovej pumpy, statíny, verapamil, warfarín, klopidogrel, ...).
- Droga slabo indukuje CYP1A2 (znižuje hladinu kofeínu, klopidogrelu).
- Indukcia CYP2C9 je neistá (znižený účinok antidiabetík).
- Strednou intenzitou je indukovaný CYP2C19 (znižený účinok inhibítov protónovej pumpy).
- Slabá indukcia bola popísaná pre CYP2E1 (chlorzoxazón).
- Vplyv na účinnosť liečiv modifikáciou aktivity crevného P-gp (najskôr inhibícia, neskôr výrazna aktivácia – ovplyvnenie účinnosti digoxínu, cyklosporínu, TCA, ...).
- Inhibícia spätného vychytávania serotoninu (farmakodynamické interakcie so SSRI, SNRI, ...).

4. *Millefolii herba* = vňat' rebríčka

Achillea millefolium = rebríček obyčajný

Asteraceae

TU: pri strate chuti do jedla; **pri spastických žalúdočno-črevných ťažkostiah sprevádzaných nadúvaním;** pri ošetrovaní malých rán kože; pri zmierňovaní menštruačných kŕčov

Obsahové látky

- **seskviterpénové laktóny:** alfa-peroxyachifolid, achillicín, millefín
- **silica:** borneol, gáfor, 1,8-cineol, limonén, sabinén, 4-terpineol, alfa-tujón, beta-karyofylén
- der. kyseliny škoricovej: kys. chlorogénová
- **flavonoidy:** 7-glykozidy, 7-malonylglykozidy apigenínu, luteolínu
- polyíny: ponticaepoxid, cis/trans-matricariaester

35. Cytostatiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Označenie rakovina = z latinského „cancer“ a gréckeho „karkinos“ = rakovinový nádor (zákerne žerúci rak)

Nádor, novotvar, neoplazma, blastóm, tumor = výsledok neregulovaného tkanivového rastu

Nádory:

Charakteristika	Benigny nádor	Malígnny nádor
rýchlosť rastu	pomalý rast	rýchly rast
histológia	pôvodné tkanivo, málo mitóz	anaplastické, veľa mitóz
mikroskopické zloženie	podobné zloženiu materského tkaniva	podstatne sa líši od zloženia materského tkaniva
lokalizácia	lokalizované; vklínajú medzi zdravé tkanivá, neinfiltrujú	infiltrované, prerastajú do okolitých tkanív
metastázy	nemetastázuju	metastázuju krvnou alebo lymfatickou cestou
nekróza	zriedkavá	bežná
pôsobenie na organizmus	iba mechanicky (tlakom)	celkové pôsobenie - intoxikácia, kachexia
rekurentnosť po liečbe	zriedkavá	častá
prognóza	dobrá	zlá
hlavné typy	fibróm, lipóm, chondróm, osteóm, angióm, leiomyóm, rhabdomyóm, papilóm, adenóm, karcinoid	karcinóm, sarkóm, glióm, lymfómy, leukémie, apudóm

Štádiá a príčiny zhoubného bujenia

1. iniciálna fáza = obdobie interakcie bunky s karcinogénnym podnetom
2. latentná fáza = premena tkanív na nádorové bunky, dĺžka obdobie môže byť rôzna
3. malígnna fáza = trvalý výskyt malígnnych buniek

Kancerogény

- **fyzikálne** = ionizačné žiarenie, UV žiarenie, rontgenové lúče, rádioaktívne látky
- **chemické** = parafín, decht, uretán, farbívá
- **biologické** = účinky onkovírusov, imunologické procesy

Pre nádorové bunky je charakteristická:

- a) **nekotrolovateľná proliferácia** = nádorové bunky unikli mechanizmom, ktoré normálne regulujú bunkové delenie; inaktivácia tumor-supresorových génov alebo transformácia pro-onkogénov
- b) **rezistencia na apoptózu** = mutácie v apoptických génoch
- c) **expresia telomerázy** = telomeráza je normálne exprimovaná len v rýchlo sa deliacich bunkách (kmeňové, kostná dreň), vplne diferencovaných bunkách chýba; okolo 95 nádorových buniek exprimuje telomerázu, čo je enzym, ktorý umožňuje replikáciu konca chromozómu – telomér; teloméry chránia koncové gény, a počas replikácie sa nereplikujú; na doreplikovanie slúži práve telomeráza, ktorá funguje ako reverzná transkriptáza (z RNA na DNA); telomeráza tak umožňuje neobmedzené delenie bez skracovania chromozómu
- d) **kontrola ciev spojených s tumorom** = rastúci tumor produkuje rastové faktory, ktoré štartujú angiogenézu
- e) **dediferenciácia a strata funkcie** = dediferencujú na rôzne úrovne a rýchlejšie sa delia
- f) **invazivnosť** = nádorové bunky produkujú enzymy (napr. metaloproteázy), ktoré narúšajú extracelulárnu matrix, čo im umožňuje sa pohybovať do okolitého tkaniva
- g) **metastázy** = 2° tumory vzniknuté z buniek, ktoré opustili 1° tumor; sú principiálne príčinou úmrtia a predstavujú najväčší problém pri terapii; angiogenéza podporuje metastázovanie

Cesty metastáz jednotlivých novotvarov

- sarkómy končatín → plávca
- kolorektálne nádory → pečeň
- plávne karcinómy → viaceré orgány, mozog
- testikulárne nádory → uzliny periaortálnej oblasti, pravej komory, plávca
- karcinómy prostaty a karcinómy prsníkov → stavce chrabtice

Príznaky zhubného nádoru (viac ako 21 dní sa zaznamená)

- nepravidelné krvácanie, výtok z telových dutín, hrčka na prsníku alebo inde na tele
- zmeny vo funkcií črev
- nehojace sa rany na koži, v dutinách
- kašeľ a zachŕipnutie, ktoré nie je následkom infekcie
- nechuť do jedla, žalúdočné ťažkosti, ťažkosti pri prehĺtaní
- zmeny na bradaviciach a materských znamienkach

Epidemiológia nádorov

- najčastejšia príčina smrti (26,8%; 1. miesto = ochorenia KVS – 46,4%)
- úmrtia podľa lokalizácie nádorov = najčastejšie plúcne nádory (fajčenie – faktor s 30-40% podielom vzniku), kolorektálny karcinóm, nádory prsníka, nádory žalúdka, nádory slinivky brušnej, nádory obličiek, nádory prostaty, nádory vaječníkov, nádory hrdla maternice
- výskyt podľa veku = nad 65 rokov až 61%
- výskyt podľa druhu = najčastejšie sú nádory prsníka (až 22%) a prostaty (18%)
- onkologické hlásenia sú povinné

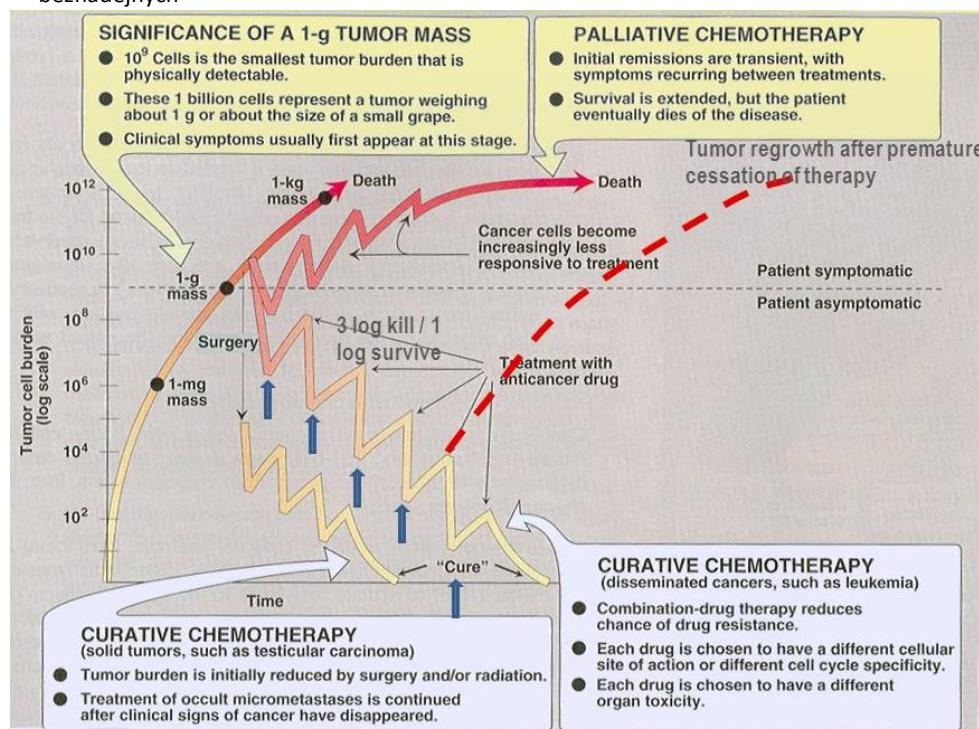
Základné modality liečby maligných nádorov = chirurgická liečba, rádioterapia, chemoterapia, imunoterapia, podporná liečba (ATB, krvné deriváty, analgetiká), biologická liečba

Chemoterapia = podávanie liekov, ktoré sú produktami chemickej syntézy – v onkológii **cytostatická liečba**

Cieľ = zasiahnuť a poškodiť genetickú informáciu nádorovej bunky, ktorá je v DNA. Protein p53 reguluje expresiu mnohých génov, ktoré môžu kontrolovať rast buniek, apoptózu, opravu DNA, starnutie bunkových populácií a angiogenézu. p53 vyhľadáva na DNA poškodené miesta a ak také nájde, spustí transkripciu génu p21, ktorý zastaví delenie bunky dovtedy, kým nie je poškodené miesto reparované. Ak to nejde, bunka spustí programovanú smrť.

Indikácie používania cytostatík

- cytostatická potláčajú rozvoj a množenie rýchlo rastúcich buniek, môžu mať účinky cytocídne (vyvolať programovanú bunkovú smrť - apoptózu)
- **kuratívna terapia** = na liečbu
- **adjuvantná terapia** = na podporu chirurgickej liečby alebo rádioterapie
- **paliatívna terapia** = na predĺženie života alebo na zlepšenie kvality pri ochoreniach nepriaznivých, beznádejných



Cytostatiká a imunomodulačné látky

A. Cytostatiká

- MÚ:** - poškodenie DNA = alkylácia, väzba platiny, interkalácia, inhibícia topoizomerázy
 - inhibícia syntézy stavebných jednotiek = inhibícia reduktázy DHL, zabudovanie falošných prekurzorov (antimetabolity purínov a pyrimidínov)
 - mitotické jedy = inhibícia tvorby alebo odbúravania mikrotubulov

Klasifikácia cytostatík

Poškodenie DNA

1. Alkylačné látky

MÚ = alkylácia báz DNA – poškodenie štruktúry a funkcie DNA – inhibícia delenia (replikácie, transkripcie a translácie); ide o deriváty N-yperitu a dichloretylamínu, ktoré prenášajú alkylové skupiny, ktoré sa kovalentne viažu na DNA; alkylácia guanínu vedie k nesprávnemu párovaniu (s tymínom, a nie s cytozínom); najsilnejšie pôsobia v neskorej G1-fáze (príprava a syntéza DNA)

Indikácie = hematologické malignity, nádory urogenitálneho traktu, karcinóm semenníkov a ovárií, močového mechúra, Hodgkinova choroba

NÚ = strata chuti do jedla, nauzea, hnačky, nekrózy v obličkách a močových cestách, 50% pacientov vypadajú vlasy, útlm myelopoézy v kostnej dreni - pokles počtu lymfocytov, granulocytov, neskoršie aj trombocytov a erytrocytov, centrálnie vyvolané vracanie, poškodenie sluchu

- **dusíkaté yperity** = **cyklofosfamid** a jeho deriváty **ifosfamid, trofosfamid**

MÚ = viažu sa na nukleofilné skupiny DNA

NÚ = depresia kostnej drene metabolitom cyklofosfamidu - akroleín

- **deriváty nitrózomočoviny** = **lomustín, karmustín, semustín, bendamustín**

MÚ = prekurzory alkylazóniového katiónu, ktorý je schopný alkylovať nukleofilné centrá heterocyklických báz NK

Použitie = rozpustné v tukoch, prenikajú do CNS – liečba mozgových nádorov

- **komplexy platiny** = **cisplatina, karboplatina**

MÚ = vytvárajú komplexy s DNA – skríženie väzieb medzi reťazacmi; nie sú to alkylačné látky v pravom slova zmysle, ale sú im veľmi podobné; vytvárajú ireverzibilnú Pt-N väzbu s guanínom a adenínom toho istého reťazca prostredníctvom ligandovej výmeny

NÚ = menej (centrálnie vyvolané vracanie, poškodenie sluchu)

Použite: nádory urogenitálneho traktu, karcinóm semenníkov a ovárií, močového mechúra

- **chlorambucil, busulfán**

• **ďalšie alkylačné látky** = **prokarbazín, dakarbazín, temozolomid** = použitie: Hodgkinova choroba, mozgové tumory, melanóm

2. Inhibítory topoizomeráz

Topoizomerázy sú zodpovedné za hladký priebeh replikácie. DNA sa krúti pozdĺž svojej osi, čo môže spôsobiť prekrútenie dvojzávitnice. TOPO I sa viaže na jeden reťazec DNA, ktorý rozpojí, čím uvoľní prekrútenie a prerušený reťazec znova spojí, čo umožní kontinuitu replikácie. TOPO II spôsobuje rozpojenie oboch reťazcov dvojzávitnice DNA a TOPO II znova spojí. Inhibítory TOPO I neumožnia opäťovné spojenie a výsledkom je zlom DNA.

a) **inhibítory TOPO I** = deriváty kamptotecínu, obsiahnuté v kôre stromu Camptotheca acuminata; zabraňujú spojeniu, zlomy ostávajú

- **topotekan** = karcinóm ovárií, karcinóm krčka maternice
- **irinotekan** = karcinóm hrubého čreva, konečníka

b) **inhibítory TOPO II** = deriváty epipodofylotoxínu v extrakte z koreňa mandragory (*Podophyllum peltatum*) používali americkí indiáni v liečbe bradavíc; zabraňujú spojeniu, zlomy ostávajú

- **etopozid, tenipozid** = karcinóm plúc, sarkóm, gynekologické nádory

3. Antimitotické alkaloidy

• **vinkristín, vinblastín** = z rastliny *Vinca rosea*; inhibítory mitózy; indikácie: akútne lymfocytárne leukémie, sarkómy

• **taxány** = **paclitaxel, docetaxel** = z tichomorského tisu *Taxus brevifolia*; indikácie: ovariálne a mamárne karcinómy, bronchogénny karcinóm, nádory v ORL

4. Cytostatické antibiotiká

MÚ: účinkujú bud' intrakalčnou väzbou alebo inak interagujú s bunkovou DNA, zabudujú sa do povrazcov DNA a tým spôsobia zlomy – inhibícia replikácie, transkripcie

- **antracyklíny = daunorubicín, doxorubicín, idarubicín, epirubicín, zorubicín**

MÚ = interkalačné látky – vsúvajú sa medzi vrstvy nukleových báz v DNA a meniť tak konformáciu α -helixu – zastavenie replikácie

Indikácie = daunorubicín - akútnej myeloická leukémia, karcinóm prsníka, endometria, ovárií, semenníkov, štítnej žľazy

NÚ = kardiotoxicité (lebo sa transformujú na chinónové radikály – špecifický NÚ), útlm kostnej drene, v mieste pichnutia – lokálna nekróza

- **ostatné = bleomycín, daktinomycín** = rozštieplne DNA - rádiomimetiká

Zásah do syntézy DNA

5. Antimetabolity

MÚ = zásah do metabolických procesov, ktoré majú význam pri syntéze nukleotidov a NK; inhibujú syntézu DNA tým, že blokujú enzym (antifoliká) alebo pôsobia ako falošný substrát (antimetabolity)

- a) **analógy kyseliny listovej = metotrexát, edatrexát, pemetrexed**

Význam kyseliny listovej spočíva vo funkcií koenzýmu F pri prenášaní jednouhlíkatých zvyškov. Za prítomnosti donoru H^+ vzniká pomocou folátreduktázy kyselina dihydrolistová (FH_2) a ďalej tetrahydrolistová (FH_4), ktorá je schopná prenášať jednouhlíkaté zvyšky (potrebné pre tvorbu purínov a tymidínu) - analógy kyseliny listovej túto reakciu inhibujú (inhibícia folátreduktázy = cytostatický účinok). **Metotrexát** je falošný substrát pre dihydrofolátreduktázu, viaže sa na ňu a inhibuje proliferáciu buniek

Indikácie = nehodgkinovské nádory - vysokomáligne lymfómy, karcinómy prsníka, plúc, mechúra, ovárií

NÚ = nefrotoxicita, hepatotoxicita, neurotoxicita, leukopénie, trombocytopénie, mukozitídy, vomitus, horúčka, pneumonitidy, kožné prejavy, anorexia

- b) **antimetabolity purínov = merkaptopurín, tioguanín, fludarabín, nelarabín, allopurinol, azatioprín**

- **6-merkaptopurín, tioguanín** = je konvertovaný na kyselinu tioinosinovú, ktorá inhibuje rad enzymov dôležitých pre syntézu purínov

Indikácia = ALL - akútnej detskej leukémie

NÚ = dochádza k rozpadu purínov a pôsobením xantinoxidázy vzniká kyselina močová - hyperurikémia, riziko poškodenia obličiek, dna, preto sa podáva inhibítorm xantinoxidázy – **allopurinol**; myelosupresia - aktivita kostnej drene znížená

- c) **antimetabolity pyrimidínov = fluorouracil, cytarabín, tegafur, azacitidín, gemcitabín**

- **5-fluorouracil** = jeho metabolit 5-fluorodeoxyuridínmonofosfát sa kovalentne viaže s enzymom tymidylát syntetázou - inhibícia syntézy DNA (smrť z nedostatku tymidínu), metabolit sa inkorporuje aj do RNA

Indikácia = inj., p.o. aj lokálne k liečbe adenokarcinómu a karcinómu kože; kombinuje sa s vysokými dávkami **leukovorínu** - liečba kolorektálneho karcinómu (potenciácia účinku)

NÚ = útlm kostnej drene a poškodenie slizníc

- **cytarabín** = liečba akútnej myeloblastickej leukémie

Stratégia liečby cytostatikami

- liečbu začať čo najskôr, podávať kombinácie cytostatík a dodržiavať správne dávkovanie
- terapiu prerušovať cyklicky
- v liečbe pokračovať aj po dosiahnutí remisie
- pri strate citlivosti dať prednosť alternatívnej kombinácií cytostatík pred zvyšovaním dávky
- neliečiť cytostatikami lokalizované nádory
- nepodávať pacientom s veľmi pokročilým ochorením

Nežiaduce účinky cytostatík

- alopecie, ulcerácie v ústnej dutine, v čreve, vracanie, hnačky, poruchy spermatogenézy, menštruačné irregularity, teratogenita, leukopénia, trombocytopénia, anémia, imunosupresia = väčšina látok
- **kardiotoxicita** = antracyklíny
- **nefrotoxicita** = cisplatina

- fibróza = bleomycín, busulfán
- poškodenie mozgu = cytarabín
- neurotoxicita = vinca alkaloidy, taxány, cisplatina

B. Endokrinologická terapia = hormóny a príbužné látky

Rast nádorov závisí od prítomnosti hormónu („hormone-dependent“) alebo naopak daný hormón zhoršuje jeho progresiu („hormone-responsive“).

- **estrogény** = **dietylstilbestrol, etinylestradiol** = spätnou väzbou ↓ tvorbu androgénov = karcinóm prostaty, karcinóm prsníka v menopauze
- **antiestrogény** = **tamoxifen, aminoglutetimid** = karcinóm prsníka a nadobličiek
- **gestagény** = **megestrol, medroxyprogesterón** = karcinóm prsníka, endometria, prostaty, ovárií
- **androgény** = účinkujú podobne ako estrogény = rakovina prsníka
- **antiandrogény** = **flutamid, cyproterón** = karcinóm prostaty
- **kortikoidy** = **prednizón, dexametazón** = zmenou expresie proteínov inhibujú proliferáciu leukocytov – leukémia; znižujú NÚ niektorých cytostatík (ako podporná terapia)
- **analógy gonadorelínu** = gonadorelín je hormón uvoľňujúci gonádotropín = **buserelín, triptorelín**

C. Imunomodulačné látky = bioterapia – podávanie telu vlastných látok, ktoré sú pripravované rekombinantnou technológiou

1. Imunostimulácia = stimulujú nedostatočnú alebo potlačenú imunitnú odpoveď (IO)

MÚ = **imunonormalizácia** IO pri stavoch s oslabenou alebo potlačenou imunitou; **imunopotenciácia** - zvyšovanie IO nad zvyčajný stav

Indikácie = imunodeficiencie (vrozené, získané), chronické infekčné ochorenia - vírusové, bakteriálne, mykotické, stimulácia imunity pri nádorových ochoreniach

- **cytokíny** = **filgrastim, molgramostim**
- **interferóny** = alfa prírodný, gama, alfa-2a, alfa-2b, beta- 1a = leukémie
- **interleukíny** = interleukín 2 = karcinóm obličiek
- **iné** = BCG vakcína, zmes bakteriálnych lizátov

2. Imunosupresíva = potláčajú imunitnú odpoveď

Problémy terapie: zvýšené riziko vzniku infekcií (sekundárne infekcie), riziko vzniku malígnych ochorení (predovšetkým lymfómov a leukémíí)

- **cyklosporín, monoklonálny IgG2a, takrolimus, mykofenolová kyselina, glukokortikoidy, cytostatiká - metotrexát, cyklofosfamid**

D. Podporná liečba = liečivá používané na profylaxiu alebo liečbu NÚ chemoterapie

- **leukovorín** = antidotum metotrexátu
- **tiosíran sodný** = antidotum cisplatiny
- **mesna** = obsahuje SH skupinu - znižuje urotoxicitu cyklofosfamidu

E. Biologická liečba = „vrchol ľudského poznania, budúcnosť liečby mnohých závažných a doposiaľ neliečiteľných ochorení“

- postupy, ktoré selektívne účinkujú na špecifické ciele ochorenia, na konkrétné signálne proteíny a dráhy; menej NÚ – minimálny účinok na zdravé buky
- 3 skupiny cielených liekov:

1. **malé molekuly** = inhibítory niektorých enzymov a receptorov rastových faktorov, potrebných k nádorovému rastu; prípona **-níb** (**-aníb** = inhibítory angiogenézy, **-tiníb** = tyrozínské inhibítory)
2. **monoklonálne protílátky** = prípona **-omab** = myšacie, **-umab** = humánné, **-zumab** = humanizované, **-ximab** = chimérické
3. **induktory apoptózy**

Základné rozdiely medzi klasickou chemoterapiou a cielenou biologickou liečbou

- **klasická chemoterapia** = terapeutickým cieľom sú procesy spojené s delením buniek NÚ = leukopénia, anémia, trombocytopénia, mukozitída, alopecia
 - **biologická liečba** = terapeutickým cieľom je prítomnosť špecifickej štruktúry (receptora) v nádorovom tkanive
- NÚ** = kardiálna toxicita, hypertenzia, plúcna toxicita, hnačka, endokrinopatie, kožná toxicita (kožné zmeny podobné akné, suchosť kože, zmeny na nechtoch, zápaly nechtových lôžok)

Biologické lieky v onkológií

- **bevacizumab** = monoklonálna protilátka proti VEGR (receptor pre rastový faktor cievneho endotelu); karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm
- **cetuximab, panitumumab** = monoklonálne protilátky proti EGFR (receptor pre epidermálny rastový faktor); kolorektálny karcinóm
- **erlotinib** = kinázový inhibítorm EGFR; karcinóm plúc
- **lapatinib** = kinázový inhibítorm EGFR; karcinóm prsníka
- **gefitinib** = selektívny kinázový inhibítorm EGFR
- **evorolimus** = selektívny kinázový inhibítorm
- **trastuzumab** = monoklonálna protilátka proti EGFR; karcinóm prsníka
- **rituximab** = monoklonálna protilátka proti CD20
- **atemtuzumab** = monoklonálna protilátka proti CD52
- **lenalidomid** = inhibítorm angiogenézy
- **imatinib, sunitinib, sorafenib, pazopanid** = multikinázové inhibítory

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Chemoterapeutiká nádorových ochorení (kancerostatiká, cytostatiká) - zastavujú alebo spomaľujú rast a množenie malígnych buniek.

Rakovina - nekontrolovateľné množenie buniek zasahujúce do lokálneho tkaniva a rozširujúce sa metastázy. **Karcinómy** = nádory z epitelu, **sarkómy** = nádory mezenchýmu, **hematoblastómy** = nádory krvných buniek.

Proces karcinogenézy zahŕňa 3 fázy:

- 1. iniciácia** = zdravé bunky sú vystavené karcinogénom - poškodenie géno a irreverzibilné mutácie;
- 2. promícia** = zmeny bunkových procesov - mutovaná bunka sa stáva karcinogénou (reverzibilný dej);
- 3. progresia** = ďalšie delenie a vznik detekovateľného nádoru.

Liečba je komplikovaná = zahŕňa chirurgické zákroky, rádioterapiu, imunoterapiu a chemoterapiu.

1. Látky poškodzujúce DNA - alkylačné činiidlá

- a. **Dusíkaté yperity** = **chlorambucil** (LEUKERAN), **melfalán** (MELPHALAN), **cyklofosfamid** (ENDOXAN), **ifosfamid** (HOLOXAN)

VŠÚ

- skrátenie alebo predĺženie etylénového reťazca znižuje účinok
- dôležitá je bázicita N, jej zniženie znižuje aj účinok, N-oxidy sú menej aktívne, po metabolickej redukcii však aktivita stúpa
- náhrada metylu v chlórmetíne za aryl znižuje aktivitu, tá sa opäť zvýší po substitúcii arylu elektrodonorným substituentom

- b. **Deriváty azirídínu** = **tiopepa** (TEPADINA), **tretamín**

VŠÚ

- štruktúra je odvodená od prechodnej formy dusíkatých yperitov (azirídínový ión)
- obsahujú 2-3 azirídínové cykly
- reaktívlosť je daná napäťím väzieb 3-článkového heterocyklu, ktoré sa kvarterizáciou alebo protonáciou zvyšuje
- aktivácia preto prebieha rýchlejšie v kyslom prostredí malígnych buniek, ktoré anaerobnou glykolýzou produkujú laktát

- c. **Ester kyseliny metánsulfónovej** = **busulfán** (BUSULFAN), **treosulfán** (TRECONDI), **piposulfán**

VŠÚ

- estery s viacsýtnymi alkoholmi
- uvoľňujú v organizme metánsulfonát

- d. **Deriváty alkynitrózomočoviny** = **lomustín** (CEENU LOMUSTINE), **karmustín** (CARMUSTIN), **estrámustín** (ESTRACYT), **bendamustín** (BENDAMUSTINE), **fotemustín** (MUSTOPHORAN), **semustín**

VŠÚ

- prekurzory alkyl diazoniového katiónu - vysoká reaktivita, toxicita a nízka selektivita
- deriváty s cylickým substituentom sú menej toxicke a majú dlhší polčas ako alkyl deriváty
- výhodné sú cukorné deriváty (streptozocín)

- e. **Komplexy platiny** = **cisplatína**, **oxaliplatína** (OXALIPLATIN), **karboplatína** (CARBOPLATIN), **ormaplatína**

VŠÚ

- vytvárajú irreverzibilnú Pt-N-väzbu s G a A DNA
- len cis-izoméry komplexu
- náhrada chlórov v cis-platíne za karboxyláty poskytuje lepšiu stabilitu (karboplatína)
- N-donory sú výhodnejšie ako S-donory
- okrem lignadov ako Cl⁻, SO₄²⁻ to môže byť oxalát, malonát, citrát, askorbát

- f. **Iné alkylačné látky** = **dakarbazín** (DAKARBAZÍN), **prokarbazín**

2. Látky tvoriace komplexy s DNA

- a. **Antracyklínové ATB** = **daunorubicín** (DAUNOBLASTINA), **doxorubicín** (DOXORUBICIN), **epirubicín** (EPIRUBICIN), **idarubicín** (ZAVEDOS), **aklarubicín**, **zorubicín**

VŠÚ

- základ štruktúr je planárne antracyklínové jadro substituované aminocukrom
- odstránenie/blokáda aminocukru ruší aktivitu

- epimerizáciou na C4 sa znižuje kardiotoxicita (epirubicín)
- u syntetík sa cukorná zložka nemusí nachádzať

b. **Aktinomycínové ATB** = daktinomycin (2 cyklické pentapeptidy naviazané na planárny heterocyklus)

3. **Látky deštruujujúce DNA – rádiomimetiká** = **bleomycín** (BLEOMEDAC), **peptomycín**, **rufokromycín** (glykopeptidy)

4. **Látky ovplyvňujúce syntézu DNA – antimetabolity**

a. **Analógy kyseliny listovej** = **metotrexát** (METHOTREXAT), **edatrexát**, **raltitrexed**, **trimetrexát**, **pemetrexed** (PEMETREXED)

VŠÚ

- štruktúrne analógy kyseliny listovej
- OH na C4 je nahradené za aminoskupinu
- metyl na N10 blokuje viazanie formylovej skupiny na tento N
- štruktúra nemusí obsahovať viazaný glutamát (neklasické antifoláty)

b. **Purínové analógy** = **merkaptopurín** (CYSTAGON), **tioguanín** (LANVIS), **kladribín** (LITAK), **fludarabín** (FLUDARA), **nelerabín** (ATRIANCE)

c. **Pyrimidínové analógy** = **fluóruracil** (FLUORURACIL), **tegafur** (TEYSUNO), **cytarabín** (CYTOSAR), **kapecitabin** (CAPECITABINE), **gemcitabín** (GEMCITABINE)

d. **Inhibítory ribonukleotid-retuktázy** = **hydroxyurea**

5. **Inhibítory proteosyntézy** = **asparagináza** (ASPARAGINASE)

6. **Inhibítory mitózy – antimitotiká**

a. **Deriváty podofylotoxínu** = tenopozid, etopozid (ETOPOZID)

b. **Alkaloidy Catharanthus** = **vinblastín**, **vinkristín** (VINCRISTIN), **vinorelbín** (VINOSELBIS), **vinflunín** (JAVLOR)

7. **Hormóny a antihormóny**

a. **Androgény** = **metyltestosterón**, **testosterón** (NEBIDO)

b. **Antiandrogény** = **cyproterón** (ANDROCUR), **flutamid** (FLUTASIN), **nilutamid**, **bikalutamid** (BICACEL), **temozolomid** (TEMODAL)

c. **Estrogény** = **dietylsilbestrol**, **fosfeterol**, **polyestradiol**, **etinylestradiol** (ALTFORALLE)

d. **Antiestrogény** = **tamoxifén** (TAMOXIFEN), **aminoglutetimid**

e. **Gestagény** = **medroxyprogesterón** (PROVERA), hydroxyprogesterón, megestrol (MEGESIN)

f. **Glukokortikoidy** = prednizón (PREDNISON), dexametazón (DEXAMED)

g. **Analógy gonadorelínu** = **buserelín**, **goserelín** (RESELIGO), **lueprorelín** (LEUPRORELIN), **triptorelín** (DIPHERELINE)

8. **Látky ovplyvňujúce imunitnú odpoved'**

a. **Imunosupresíva** = **kortikosteroidy**, **cyklofosfamid** (ENDOXAN), **azatioprín** (IMASUP)

b. **Imunomodulátory** = **interferóny**, **aldesleukín**, **metizoprinol**, **levamizol**, **ubenimex**

Prirodné liečivá používané pri liečbe zápalu alebo podráždenia ústnej dutiny (folium, thallus, rhizoma); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolitov

Úvod – pozri otázku č. 30

1. *Hamamelidis folium* = list hamamelu

Hamamelis virginiana = hamamel virgínsky
Hamamelidaceae

TU: pri slabších zápalov ústnej dutiny; na zmiernenia svrbenia a pocitu pálenia pri hemoroidoch; pri slabších zápalov kože a jej suchosti

Obsahové látky

- **triesloviny:** trimérne-pentamérne proantokyanidíny, stopy hamamelitanínu
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín, kvercitrín, izokvercitrín
- **fenolické kyseliny:** kyselina kávová, galová
- **silica:** alkány, monoterpény, seskviterpény, diterpény

2. *Lichen islandicus* = lišajník islandský

Cetraria islandica = pľuzgierka islandská /lišajník islandský/
Parmeliaceae

TU: ako demulcient pri tlmení podráždenej ústnej dutiny a suchom kašli s ním spojenom; pri strate chuti do jedla; ako demulcient pri tlmení podráždenia hltana a suchom kašli s ním spojenom

Obsahové látky

- **polysacharidy** = lichenán/lichenín – beta-glukán, v horúcej vode rozpustný; izolichenán/izolichenín – alfa-glukán, v studenej vode rozpustný; alfa-glukán podobný izolichenánu; heteropolysacharidy rozpustné v alkáliách
- **lišajníkové kyseliny:** fumaroprotocetrarová, protocetrarová, usnová (prechádzajú v horúcom zápare)
- **nenasýtené alifatické kyseliny:** linolénová, olejová, linolová

3. *Plantaginis lanceolatae folium* = list skorocelu kopijovitého

Plantago lanceolata = skorocel kopijovitý
Plantaginaceae

TU: ako demulcient pri tlmení podráždenej ústnej dutiny a suchom kašli s ním spojenom; ako demulcient pri tlmení podráždenia hltana a suchom kašli s ním spojenom

Obsahové látky

- **slizy:** ramnogalaktúronan, arabinogalaktán, glukomanán
- **iridoidy: aukubín** (mladé listy), **katalpol** (staré listy) – samotne sú neúčinné, musia sa štiepiť; teplom polymerizujú – preto maceráty so studenou vodou
- **fenyletanoidy: verbaskozíd, plantamajozíd**
- **flavonoidy:** glukozidy luteolínu a apigenínu
- triesloviny, deriváty kyseliny škoricovej, stopy saponínov

4. *Rubi idaei folium* = list ostružiny malinovej

Rubus idaeus = ostružina malinová
Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny a hltanu; pri hnačke; pri zmierňovaní menštruačných kŕčov

Obsahové látky

- **triesloviny:** elagotaníny, galotaníny
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín
- **der. kyseliny škoricovej, benzoovej**
- **stopy silice:** monoterpény (citrál, nerol), seskviterpény (der. jonónu)

5. *Salviae officinalis folium* = list šalvie lekárskej

Salvia officinalis = šalvia lekárska

Lamiaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri dyspepsii sprevádzanej nadúvaním a záhou; pri slabších zápaloch kože; proti nadmernému poteniu; pri slabších zápaloch hltanu

Obsahové látky

- **silika:** monoterpény (alfa-tujón, beta-tujón, gáfor, **1,8-cineol**, alfa-pinén), seskviterpény (humulén, beta-karyofylén) – 3 chemotypy:
 - a. alfa-tujón + gáfor + 1,8-cineol
 - b. beta-tujón + gáfor + alfa-pinén
 - c. beta-tujón + gáfor
- **deriváty kyseliny škoricovej:** rozmarínová, salvianolová I,K, lithospermová
- **triterpény:** kyselina ursolová, oleánolová
- **diterpény:** kyselina karnozová, karnozol, rozmanol
- **flavonoidy:** apigenín, luteolín (pôsobia cez estrogénové receptory – u žien proti poteniu)
- **polysacharidy:** arabinogalaktány, glukuronoxylány

Toxicita: α/β -tujón sú neurotoxické – antagonistické pôsobenie na GABA_A – epileptiformné kŕče

6. *Tormentillae rhizoma* = podzemok nátržníka

Potentilla erecta = nátržník vzpriamený [syn. *Potentilla tormentilla*]

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri hnačke; pri slabších zápaloch hltana

Obsahové látky

- **triesloviny:** dimérne až hexamérne proantokyanidíny (katechíny), elagotaníny (tormentilín)
- **triterpény:** tormentozid, kyselina ursolová, tormentová
- **flavonoidy:** kempferol, kvercetín a ich glykozidy

36. Antihistaminiká

Farmakodynamické, farmakokinetické aspekty, terapeutické použitie, NÚ

Histamín

- endogénny biologicky aktívny amín , vzniká z AK L-histidínu histidíndekarboxylázou
- tkanivový hormón, v CNS aj neurotransmitter
- v CNS udržuje cez deň bdelosť, má vplyv na príjem potravy a vody
- vyskytuje sa vo viazannej forme (v komplexe s heparínom a kyslým proteínom) v granulách žírnych buniek (mastocytov) a bazofilov, v niektorých neurónoch a v enterochromafinových bunkách žalúdka
- výskyt mastocytov = koža, výstrelky telesných dutín, plúca, cievky v miestach vetvenia, v sliznici GITu
- uvoľňuje sa pri chemickom alebo mechanickom poškodení tkaniva, zápal, pôsobení niektorých liečiv (tubokurarín, sukcinylcholín, morfín), imunologických podnetoch (napr. IgE sprostredkovaná hypersenzitivita mastocytov)
- spôsobuje bronchokonstriku, hypersekréciu slizníc dýchacieho systému, mediátor sennej nádchy, čiastočne aj bronchiálnej astmy
- metabolizovaný je histamínmetyltransferázou a diaminoxidázou

Histamínové receptory = všetky sú spojené s G-proteínnimi

H₁ (G_q) = prenos signálu: fosfolipáza C, IP3, DAG, vápnik, PKC; **výskyt** = hladká svalovina bronchov, GIT, cievny endotel, CNS

H₂ (G_s) = prenos signálu: zvýšenie cAMP; **výskyt** = žalúdočná sliznica, srdce - prevodový systém i myocyty

H₃ (G_{i/o}) = prenos signálu: zníženie cAMP a vtoku kalcia cez N-typ kanála; **výskyt:** nervové zakončenia, inhibuje uvoľnenie neuromediátorov (presynaptický)

H₄ = prenos signálu: zníženie cAMP, zvýšenie kalcia; **výskyt** = mastocyty, bazofily; aktivácia zvyšuje chemotaxiu a produkciu leukotriénov; terapeuticky zatiaľ nevyužívaný

H₃ a H₄ sú asi na 40% homologické, liečivá k nim majú vyšiu afinitu než ku H₁+H₂

Účinky histamínu

- **CNS** = histaminergné neuróny sa nachádzajú v zadnej časti hypotalamu, odtiaľ vedú dráhy do viacerých oblastí, vrátane kortextu; udržiava bdelosť, môže mať úlohu pri úzkosti, regulácii príjmu potravy a vody; cez H₃ sa inhibuje jeho vyučovanie
- **KVS**
 - **stimulácia H₁ receptorov** = vazodilatácia malých arteriol a kapilár; zvýšenie permeability cievnej steny; pokles krvného tlaku; reflexný vzostup TF; tvorba edémov
 - **stimulácia H₂ receptorov v srdci** = zvýšená kontraktilita; zrýchlenie aktivita pacemakerových buniek; zvýšenie TF
- **hladká svalovina bronchov (H₁)** = bronchokonstrikcia; edém
- **žalúdočná sliznica (H₂)** = parietálne bunky - silne stimuluje sekréciu žalúdočnej kyseliny, v menšej miere i sekréciu pepsínu a vnútorného faktoru
- **hladká svalovina GITu (H₁)** = kontraktia črevnej hladkej svaloviny, hnačka
- **maternica** = kontraktia
- **nervové zakončenia (H₁)** = bolesť a svrbenie (napr. bodnutie hmyzom)
- **alergická reakcia (H₁)** = vyrážky; charakteristická reakcia na intradermálne podanie histamínu; uplatňujú sa tri typy buniek - hladké svalstvo v mikrocirkulácii, endotel (kapiláry a venuly), senzorické nervové zakončenia

Možnosti farmakologického ovplyvnenia

1. histamín

- v súčasnosti sa používa v kombinácii s interleukínom 2 na liečbu akútnej myeloidnej leukémie
- IL-2 stimuluje proliferáciu a činnosť NK buniek a T- buniek, ktoré sa zúčastňujú na likvidácii leukemických buniek
- histamín chráni NK bunky a T- bunky = zvyšuje ich prežívanie
- mechanizmus nie je presne známy, pravdepodobne dochádza k zníženiu tvorby reaktívnych foriem kyslíka z fagocytujúcich buniek (ROS znižujú antileukemický účinok IL2)
- podáva sa subkutánne; v minulosti testovanie sekrečnej schopnosti žalúdočnej sliznice, testovanie kožnej a bronchiálnej hyperreaktivity

2. inhibitory syntézy alebo uvoľnenia histamínu

- **glukokortikoidy** = znižujú uvoľnenie histamínu (okrem iného), jeden z efektov dôležitých napr. pri liečbe bronchiálnej astmy
- **kromoglykát sodný, nedokromil sodný** = bránia degranuláciu mastocytov, uvoľneniu histamínu (majú aj ďalšie účinky), akútne sú neúčinné

3. H₁ antihistaminiká

- blokujú účinky histamínu na H₁ receptoroch
- mnohé nie sú čistými antagonistami, ale skôr inverznými agonistami
- **účinky** = antihistaminický (hlavný) - potlačenie účinkov histamínu na hladký sval bronchov, GIT, potlačenie svrbenia a edémov slizníč, žalúdočná sekrecia nie je ovplyvnená

Generácie H₁-antihistaminík (snažil som sa vybrať registrované)

I. generácia klasické, sedatívne = vedľajšie (využiteľné i nežiaduce) účinky = sedatívny, antiemetický, antivertiginózny (proti závratu a kinetózam), anticholinergný, antiadrenergny, lokálne anestetický		
dimetindén	FENISTIL (gtt, gél), VIBROCIL (gtt)	alergická rinitída, pruritus, ekzém, dermatózy, urticária
difenhydramín	PSILO-BALSAM (gél)	alergické dermatózy
prometazín	PROMETHAZIN (sir)	alergie, vracanie, poruchy spánku
ketotifén	DENEREL (tbl)	dermatitídy, konjuktivítida, rinitída
hydroxyzín	ATARAX (tbl)	pruritus; anxiety
cyproheptadín	PERITOL (tbl)	alergické dermatózy
cinarizín	CINARIZIN (tbl)	kinetóza, vertigo, poruchy perif. cirkulácie
moxastín	KINEDRYL (tbl)	kinetóza, vertigo, nauzea, zvračanie
levokabastín	LIVOSTIN (gtt)	alergická konjuktivítida, rinitída
feniramín	TERAFLU (gr)	výtok z nosa
antazolín	SPERSALLERG (gtt)	alergická konjuktivítida
II. generácia = nesedatívne = neprenikajú do CNS		
cetirizín	ZODAC, ZYRTEC (tbl)	alegická rinitída, urticária
loratadín	CLARITINE, FLONIDAN (tbl)	alegická rinitída, urticária
bilastín	OMARIT (tbl)	alergická rinokonjuktivítida
rupatadín	RUPAFIN (tbl)	alegická rinitída, urticária
olopatadín	OPATANOL (gtt)	alergická konjuktivítida
azelastín	ALLERGODIL (gtt, aer)	alergická rinokonjuktivítida
III. generácia = nesedatívne, často aktívne metabolity alebo aktívne enantiomery druhogeneračných, niektoré majú menej NÚ než 2. generácia (napr. na srdce – nepredlžujú QT interval)		
desloratadín	AERIUS (sol, tbl)	alegická rinitída, urticária
levocetirizín	ALERGIMED, ZENARO (tbl)	alegická rinitída, urticária
fexofenadín	FIXIT (tbl)	alegická rinitída

Farmakokinetika

- silne hydrofóbne – dobre absorbuju po p.o. podaní
- dobre distribuované, silne viazané na bielkoviny plazmy
- nesedatívne neprechádzajú cez HEB po p.o. podaní – aktivítou P-glykoproteínu v cievnom endotele mozgu sú transportované späť do krvi; po parenterálnom podaní však môžu byť sedatívne aj nesedatívne antihistaminiká – prekročí sa ochranná možnosť P-gp
- metabolizované v pečeni a vylučované močom

Indikácie:

- alergické reakcie (používajú sa najmä nesedatívne)
- senná nádcha, žihľavka
- anafylaktické reakcie, uštipnutie hmyzom
- pruritus rôzneho pôvodu (svrbenie)
- antiemetická (niektoré sedatívne antihistaminiká) = pri kinetózach, poruchách vnútorného ucha (vertigo, tinnitus, meniérova choroba)
- sedatívna a hypnotická (difenhydramín)

NÚ (hlavne u starších látok): sedatívny účinok, útlm psychomotorickej činnosti, lokálne reakcie na základe fotosenzitivity, antimuskarínové účinky (sucho v ústach, retencia moču), predĺženie QT intervalu priamym vplyvom na myokard → arytmie

4. H₂ antihistaminiká

Sekrécia žalúdočnej kyseliny

- žalúdok denne vytvorí 2,5 l žalúdočnej šťavy obsahujúcej HCl (150 mmol/l)
- pH je okolo 1-2, koncentrácia H⁺ je viac než miliónkrát vyšia než v plazme
- žalúdočná sliznica je chránená vrstvou hlienu, do ktorej je sekretovaný aj hydrogénuhličitan sodný
- HCl je sekretovaná parietálnymi bunkami, ktoré sú stimulované gastrínom, acetylcholínom i histamínom

H₂ antihistaminiká = antagonisty aj inverzné agonisty H₂ receptora

- **famotidín, ranitidín, nizatidín, roxatidín, cimetidín**
- znížujú sekréciu žalúdočnej kyseliny (navodenú histamínom, gastrínom, stimuláciou n. vagus)
- selektívna blokáda H₂ receptorov v parietálnej bunke

Farmakokinetika

- dobre sa vstrebávajú po p.o. podaní
- majú výrazný first pass efekt
- vylučujú sa močom vo forme metabolitov
- málo ovplyvňujú CNS – málo prechádzajú HEB

Indikácie: pepticke duodenálne vred, žalúdočné vred, gastroezofageálny reflux, Zollinger-Ellisonov syndróm, hyperacidita

Li: cimetidín (ale nie ostatné) inhiboval P450 a metabolizmus BB, BKK, teofylínu, TCA ale aj napr. estrogénov – NÚ = gynekomastia u mužov

NÚ: GIT - hnačky, zápcha; CNS - malátnosť, závraty, ospanlivosť, zmätenosť; gynekomastia, galaktorea, poruchy erekcie (cimetidín), hypersenzitívne reakcie - kožné vyrážky, zvyšujú biodostupnosť alkoholu (znížujú hladiny alkoholdehydrogenázy)

5. H₃ antihistaminiká

• betahistín

- centrálnie antiemetikum
- používa sa pri **Meniérovej chorobe** (spojenej s nadbytkom tekutiny vo vnútornom uchu)
- **prejavy** = závraty, tinnitus, poruchy sluchu a rovnováhy, progresívna strata sluchu, pocit tlaku v uchu spôsobený zvýšenou tvorbou endolymfy

MÚ: vysoko afinitný antagonist H₃ receptor, parciálny agonista H₁ receptor

- H₃ antagonizmus spôsobuje zvýšenie uvoľňovania histamínu z histaminergných neurónov v CNS
- stimulácia H₁ receptorov (betahistínom i histamínom) spôsobuje vazodilatáciu vo vestibulárnom aparáte, znížuje sa nadmerné množstvo endolymfy vo vnútornom uchu

NÚ: nauzea, bolest hlavy

Farmakochemické aspekty skupiny, vzťah medzi chem. štruktúrou a účinkom

Alergény - vyvolávajú alergické reakcie, môžu byť pôvodu endogénneho alebo exogénneho.

Mediátory uvoľňované v organizme interakciou alergén-protilátky: histamín a produkty metabolizmu kyseliny arachidónovej (leukotriény, tromboxány a niektoré cytokíny). Viažu sa na H₁-H₃ receptory.

Väzba na H₁ receptory: kontrakcia hladkého svalstva; vazodilatácia arteriol, kapilár → ↓ TK a kontrakcia žíl; zvýšená permeabilita kapilár - vyvoláva tvorbu edémov

Väzba histamínu na H₂ receptory: stimuluje činnosť srdca; sekréciu exokrinných žliaz; v GIT dochádza k ↑ sekrécií HCl v žalúdku a ↑ sekrécií pepsínu

Väzba histamínu na H₃ receptory: ↓ uvoľňovania histamínu

Teoretické delenie antialergik:

1.) Inhibitóry tvorby alebo uvoľňovania týchto mediátorov

2.) Blokáda príslušných receptorov v mieste ich pôsobenia

Dnes pretrváva delenie

1.) Hypohistaminiká - blokáda tvorby alebo uvoľňovania mediátorov

2.) Antihistaminiká - účinok vyvolaný blokádou receptorov v bunkách cieľových orgánov

1. Hypohistaminiká

a. Inhibitóry histamíndekarboxylázy = **brokrezín, tritoqualin**

b. Inhibitóry uvoľňovania histamínu = **dinátriumkromoglykát (NALCROM – potravinové alergie,**

ALLERGOCROM – alergické konjunktivítidy), nedokromil, minokromil, ambikromil

VŠÚ

- pre účinok je nevyhnutný 4H-chromónový skelet s C2 karboxylom
- aktivitu zvyšuje alkoxysubstitúcia na C5 umožňujúca zdvojenie molekuly
- aktivitu nemení ďaľšie naviazanie tretieho šestčlankového kruhu do polôh C6 a C7, môže byť uhlíkový alebo heterocyklický

2. H₁-antihistaminiká

a. Etyléndiamíny = **antazolín (SPERSALLERG), cetirizín (ZODAC, ZYRTEC), levocetirizín (ALERGIMED, CEZERA, XYZAL), meklozín, hydroxyzín (ATARAX – aj ako anxiolytikum), astemizol**

VŠÚ

- najvýhodnejší 2-C spojovací reťazec; predĺženie - strata účinku
- možná modifikácia lipofilnej časti; fenyl môže byť nahradený 2-pyridylom (tripelenamin), 2-pyrimidylom (hetramin) za súčasnej substitúcie benzylu -OCH₃ (mepramin), -X (bromopyramin), heterocyklom (methafenylen) za eventuálnej halogenácií (chloropyren)
- bázická skupina - osvedčila sa N(CH₃)₂ alebo uzavretá do heterocyklu pyrolidínu (histapyradin)
- nevýhoda: silný sedatívny a hypotonický účinok

b. Aminoalkylétery = **kolamíny (bázické étery) = difenhydramín (CALMABEN, PSILO-BALSAM), moxastín (KINEDRYL), doxylamín (DORNITE – liečba insomnie), embramín, karbinoxamín, klemastín, difenylpyralín, fenyltoloxamín**

VŠÚ

- aktivitu zvyšuje substitúcia v p-polohe jedného fenylu benzhydrylu -Cl, -Br (bromazin, chlorfenoxamin); -CH₃ substitúcia v tejto polohe aktivitu nemení (p-metylifenhydramin), v o-polohe potencuje anticholinergné a antiparkinsonické pôsobenie (orfenadrin)
- v benzhydryzovom fragmente môže byť 1 fenyl nahradený 2-pyriyolom (doxylamin), benzhydryl môže byť nahradený benzylfenylovým zoskupením (etoloxamin, fenyltoloxamin)
- optimálny 2C-spojovací reťazec; môže byť predĺžený na 3C, ak je nahradený 4-piperidylom (difenylpyralin, klemastin)
- aktivita je viazaná na étery, ich premena na tioétery - aktivita sa znižuje
- najúčinnejšie sú terciárne amíny, premena na sekundárne - dysterapeuticky, kvartérne - vystupuje anticholinergný účinok
- centrálna metínová skupina môže byť substituovaná -CH₃ (moxastín) za súčasnej substitúcie v p-polohe -Cl (chlorfenoxamin) alebo -Br (embramin)

c. Arylalkylamíny = **feniramín**, **dexbromfeniramín**, **dimetindén** (FENISTIL), **terfenadín**, **akrivastín**, **tiprolidín**, **bilastín** (OMARIT), **levokabastín** (LIVOSTIN), **fexofenadín** (FIXIT)

VŠÚ

- aktivita zostáva zachovaná, ak sa 1 fenyl v benzhydryle nahradí 2-pyridylom (feniramin)
- fenyl môže byť v p-polohe substituovaný -CH₃ (tolpropamin), aktivita sa nemení ani halogénom - vtedy sa aktivita zvyšuje (bromfeniramin, chlorfenifamin)
- opticky aktívne halogenované deriváty po rozdelení na antipódy - vyššiu aktivitu vykazujú pravotočivé s absolútou S-konfiguráciou (dexbromfeniramín, dexchlorfeniramín)
- optimálny 3-C spojovací reťazec (tolpropamin), môže byť o 1C predĺžený, ak s bázickým dusíkom vytvára heterocyklus (cikliramin, terfenadin) alebo s fenylom lipofilného fragmentu indendový bicyklus (dimetinden), aktivitu nemení ani zviazanie N-spojovacieho reťazca a fenylu do rigídnego tricyklu (fenindamin)
- aktivitu neruší ani zavedenie dvojnej väzby do spojovacieho reťazca - trans-izoméry sú účinnejšie ako cis (pyrrobutamin, triprolidin)
- bázické zoskupenie musí mať charakter terciárneho amínu alebo N je súčasťou heterocyklu

d. Tricyklické antihistamíny = **prometazín** (PROTHAZIN), **tietylperazín** (TORECAN), **dioxoprometazín**, **ciproheptadín** (PERITOL), **azatadín**, **loratadín** (CLARITINE, FLONIDAN), **desloratadín** (AERIUS), **medosulepín**, **bisulepín** (DITHIADEN), **rupatadín** (RUPAFIN), **olopatadín** (OPATANOL), **ketotifén** (DENEREL), **epinastín** (PURIVIST)

VŠÚ

- aktivita zostáva zachovaná, ak 1 z aromatických kruhov je nahradený pyridínom alebo oxidáciou sulfidickej skupiny na sulfóny
- spojovací reťazec môže byť 2C alebo 3C - v tomto prípade je aktivita posunutá na psychosedatívny účinok; rozvetvením reťazca sa vystupňuje opäť antihistamický účinok
- optimálna aktivita je viazaná na dimetylamin, môže však byť nahradená pyrrolidínom, alebo môže byť N s C spojovacieho reťazca uzavretý do cyklu

e. Deriváty iných štruktúr = **emedastín** (EMADINE), **epinastín** (PURIVIST), **azelastín** (ALLERGODIL, ANTALERG)

3. H₂-antihistamíny

a. Deriváty a analógy histamínu = **famotidín** (FAMOSAN; predĺžený účinok), **ranitidín** (RANISAN), **cimetidín**, **nizatidín**

VŠÚ

- výhodná zámena imidazolu za furol alebo tiazol
- účinok zvyšuje o-substitúcia dimethylamino- alebo guanidínovou skupinou
- postranný reťazec - výhodné sú modifikácie, ktoré zvyšujú lipofilitu a tým biologickú dostupnosť
- vysoká aktivita podmienená prítomnosťou CH₃ na C5 (náhrada iným alebo premiestnenie pôsobí dysterapeuticky)
- dokázaná existencia vodíkového mostíka medzi dusíkom imidazolu a postrannou metylskupinou – podmienka aktivity

b. Deriváty a analógy fenoxypropylamínu = **roxatidín acetát** (po hydrolýze vzniká aktívny metabolit)

4. H₃-antihistamíny = **betahistín** (BETAHISTIN, MENISERC)

Prirodné liečivá používané pri liečbe zápalov kože (flos, herba); mechanizmus účinku pre súvisiace bioaktivity ich sekundárnych metabolítov

Pri zápaloch kože sa používajú drogy obsahujúce najmä **antiflogisticky**, prípadne aj **antibakteriálne** pôsobiace zložky:

1. flavonoidy

- antiflogistický účinok
 - inhibícia uvoľňovania: histamínu
 - supresia: proliferácie T-buniek; syntézy IL-2; sekrécie IgA, IgG, IgM; produkcie IL-1beta, IL-6, TNF-alfa; tvorby NO (zniženie aktivity iNOS + potlačenie jej expresie v rôznych typoch buniek)
 - inhibícia: PLA₂, COX-1, LOX
 - ovplyvnenie aktivity TRO, EOZ, NEU, BAZ, makrofágov, monocytov
- antibakteriálny účinok - nie je veľmi výrazný; skôr G+ baktérie, citlivosť G- je nižšia
 - bakteriostatické pôsobenie
 - inhibícia syntézy NK
 - inhibícia syntézy BS
 - poškodenie cytoplazmatickej membrány
 - inhibícia energetického metabolismu baktérií

2. triesloviny

- antiflogistický účinok
 - monomérne antokyaníny:
 - inhibícia COX-1, COX-2, prostaglandínsyntáz
 - inhibícia expresie COX-2, NF-kappaB, IL-1beta, IL-6, IL-8
 - oligomérne proantokanidíny:
 - inhibícia IL-1beta, IL-6 IL-8, PLA₂, COX-1, COX-2, 5-LOX, 15-LOX, NF-kappaB
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia sekrécie IgG, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8
 - inhibícia tvorby NO
- antibakteriálny účinok
 - proantokyanidíny
 - inhibícia adhézie MO na hostiteľskú bunku
 - poškodenie cytoplazmatickej membrány
 - interakcie s metabolismom
 - proantokyanidíny typu A (nie typu B) – antiadhezívny účinok – zabraňujú prichyteniu patogénov (E.coli, Enterococcus) na stenách močových ciest
 - galotaníny
 - inaktivácia membránových proteínov baktérie
 - tvorba komplexov s atómami Fe, kt. sú potrebné pre metabolismus bakteriálnej bunky

3. kumaríny

- inhibícia aktivácie NF-kappaB
- inhibícia 5-LOX, COX-1
- inhibícia produkcie TNF-alfa, NO

4. deriváty kyseliny škoricovej

- jednoduché deriváty: kys. p-kumarová, kávová, ferulová, sinapová
- depsidy: kys. rozmarínová, chlorogénová, izochlorogénová, neochlorogénová, lithospermová A,B, salvianolová A,B
- antiflogistický účinok:
 - kyselina kávová = inhibícia aktivácie NF-kappaB; zniženie produkcie NO, PGE₂
 - kyselina rozmarínová = inhibuje aktivácie NF-kappaB; znižuje produkciu NO, PGE₂; inhibuje aktiváciu COX-2
 - kyselina ferulová = inhibuje TNF-alfa
 - kyselina chlorogénová = znižuje produkciu IL-1beta, IL-6, TNF-alfa
 - antibakteriálny účinok je slabý

5. zložky silice

- antiflogistický účinok
 - oxidované deriváty monoterpénov (borneol, 1,8-cineol, citronelál, fenchón, karvakrol, karvón, linalol, mentol, mentón, 4-terpineol, alfa-terpineol, tymol)
 - fenylpropanoidy: škoricový aldehyd, eugenol, anetol
 - inhibícia expresie zápalových mediátorov: LTB₄, PGE₂, IL-1beta, TNF-alfa, TXB₂
 - NF-kappaB
 - inhibícia COX-1
 - seskviterpénové laktóny (nesubstituované seskviterpénové uhľovodíky a ich monohydroxyderiváty); pseudoguajánový typ (helenalín)
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia vzniku IL-12
 - (-)-alfa-bisabolol
 - znižuje produkciu IL-1beta, TNF-alfa
 - znižuje expresiu COX-2, iNOS
 - inhibícia aktivácie NF-kappaB
- antibakteriálny účinok
 - deriváty s voľnou hydroxylovou skupinou a aldehydy – výraznejší antibakteriálny účinok, v porovnaní s flavonoidmi sú oveľa menej účinnejšie
 - zvýšenie permeability membrány baktérie -> únik draslíka a sodíka z baktérie a stratu homeostázy

6. seskviterpénové laktóny

- najmä helenalín (pseudoguajánový typ) - inhibícia aktivácie NF-κB a inhibícia vzniku IL-12
- α-bisabolol – znižuje produkciu IL-1β, NO, TNFα, expresiu COX-2 a iNOS, ako aj aktiváciu NF-kappaB

7. diterpény

- antiflogistický účinok
 - karnozol = inhibícia expresie iNOS; inhibícia aktivácie NF-kappaB; inhibícia 5-LOX, mikrozomálnej prostaglandínsyntázy E-1
 - kys. karnozová = inhibícia 5-LOX, mikrozomálnej prostaglandínsyntázy
 - kys. 16alfa,17-dihydroxy-ent-kuaránová = inhibícia expresie COX-2, TNF-alfa
 - kys. 16alfa-hydroxy-ent-kuaránová = aktivuje Nfr2
 - ginkolid B = aktivácia pregnánového X receptora – PXR; zníženie expresie E-selektínu
- antibakteriálny účinok = klerodány, abietány, labdány

8. triterpénové aglykóny a saponíny

- antiflogistický účinok
 - Aglykóny (triterpénové, steroidné)
 - kyselina krategolová, ursolová, lupeol: inhibícia vzniku NF-kappaB, TNF-alfa
 - kyselina ursolová, lupeol: inhibícia COX-2
 - kyselina ursolová: inhibícia PLA₂, potlačenie expresie E-selektínu, IL-1beta, IL-6
 - betulín: inhibuje aktivácie NF-kappaB, inhibícia TNF-alfa, IL-1beta, IL-6; aktivuje PPAR-gama
 - kyselina betulínová: inhib. produkcie IL-1beta, NO, PGE2; aktivuje PPAR-gama
 - Saponíny (triterpénové, steroidné)
 - interakcia s glukokortikoidovým receptorom
 - blok. aktivácie NF-kappaB
 - inhibícia iNOS, 5-LOX, COX-1, PLA, elastázy
 - inhibícia tvorby COX-2, PGE2, NO
 - zvýšenie lyzozomálnej aktivity monocytov
 - hederakozidy C,E: zásah do kaskády bradykinínu
- antibakteriálny účinok
 - kys. betulínová, oleánolová, ursolová – veľmi slabá, *E.coli*, *S. aureus*, *E.faecalis*, *P. aeruginosa*

9. karotenoidy

- modulácia prooxidačných enzymov (iNOS, COX-2, 5-LOX) spolu s inaktiváciou NF-κB

10. floroglucinoly – hyperforín

- antibakteriálny účinok = na G+ *Bacillus subtilis*, *cereus*, *Enterococcus faecalis*
- antiflogistický účinok = inhibícia 5-LOX a najmä COX-1 (účinnosťou prevyšuje kyselinu acetylsalicylovú); oxidáciou vzniknuté metabolity sú ešte účinnejšie

11. alkamidy

- antiflogistický účinok
 - agonisty CB₂-receptorov
 - inhibícia tvorby NO, TNF-alfa, IL-2, IL-8, na COX-2 závislú tvorbu PGE₂
 - inhibícia aktivity COX-1
- antifungálny účinok = diínové alkamidy výraznejšie ako diénové

12. avenantramidy

- *in vitro* antiflogistický účinok:
 - inhibícia NF-kappaB
 - inhibícia expresie ICAM-1, E-selektínu
 - inhibícia tvorby prozápalových IL-6, IL-8
- utlmenie svrbenia po aplikácii obkladov z homogenátov plodov ovsa
 - inhibícia NF-kappaB
 - inhibícia tvorby IL-8
 - ovplyvnenie histamínergicného systému v keratinocytoch
- antibakteriálny účinok
 - N₁,N₁₀-bis(dihydrokávoyl)spermidín, N₁,N₁₄-bis(dihydrokávoyl)spermín,
N₁,N₅,N₁₄-tris(dihydrokávoyl)spermín – na úrovni vankomycínu (*S.aureus*), pri viacerých kmeňoch VRSA je až 20xúčinnejší

13. N¹,N⁵,N¹,N¹⁴-tetra-p-kumaroylspermín = antagonizmus na neurokinínovom receptore NK-1R (aj antidepressívny a anxiolytický účinok)

Svrbenie potláčajú **zložky silíc** svojim **analgetickým** pôsobením alebo aj:

14. ω-6 nenasýtené kyseliny = urýchlením regeneračných procesov kože

1. *Calendulae flos* = kvet nechtíka

Calendula officinalis = nechtík lekársky

Asteraceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; **pri slabších zápaloch kože, vrátane spálení od slnka;** na ošetrovanie malých rán kože; pri slabších zápaloch hltanu

Obsahové látky

- **triterpénové saponíny:** kalendulozidy A-F (saponozidy A-F = glykozidy kyseliny oleánolovej)
- **triterpénové alkoholy:** alfa-amyrín, beta-amyrín, lupeol
- **karotenoidy:** flavoxantín, luteín
- **flavonoidy:** glykozidy kvercetínu, izoramnetínu (astragalín, hyperozid, izokvercitrín)
- **kumaríny:** skopoletín, umbeliferón, eskuletín
- **silica:** seskviterpény (β -karyofylén)
- **vodoropustné polysacharidy:** ramnoarabinogalaktány, arabinogalaktány

2. *Matricariae flos* = kvet rumančeka

Matricaria recutita = rumanček kamilkový

Asteraceae

TU: pri ošetrovaní kožných vriedkov; pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri slabších zápaloch hltana; pri spastickej žalúdočno-črevnej ťažkostiach sprevádzaných nadúvaním; **pri slabších zápaloch kože, vrátane spálení od slnka;** pri ošetrovaní menších rán kože; ako adjuvans do sedačích kúpeľov pri liečbe podráždenej kože a sliznice v oblasti konečníka alebo pohlavných orgánov (po vylúčení závažných ochorení); na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **flavonoidy:** apigenín-7-glukozid, glykozidy kvercetínu, luteolínu
- **silica:** seskviterpény (alfa-bisabolol, matricín, ktorý sa mení na chamazulén s protizápalovým účinkom, bisabololoxid, alfa-farnezén, beta-farnezén)
- **kumaríny:** herniarín, umbeliferón, dafnetín
- **amid derivátov kyseliny škoricovej:** N1,N5,N10,N14-tetra-p-kumaroylspermidín
- **polysacharidy:** fruktán, ramnogalaktourónan (viskózne – ťažko prechádzajú cez sitko)

3. *Rosae flos* = kvet ruže

Rosa gallica = ruža galská

Rosa centifolia = ruža mnoholistá

Rosa damascena = ruža damascénska

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; **pri slabších zápaloch kože;** pri slabších zápaloch hltanu

Obsahové látky

- **flavonoidy:** glykozidy kempferolu, kvercetínu
- **triesloviny:** antokyaníny, proantokyanidíny
- **karotenoidy:** beta-karotén, lykopén, zeaxantín, luteín
- **silica:** monoterpény (geraniol, nerol)

4. *Agrimoniae herba* = vňať repíka

Agrimonia eupatoria = repík lekársky

Rosaceae

TU: pri slabších zápaloch ústnej dutiny; pri hnačke; **pri slabších zápaloch kože;** pri ošetrovaní malých rán kože; pri slabších zápalov hltanu

Obsahové látky

- **triesloviny:** agrimoniín, katechín, dimérne proantokyanidíny B1, B2, B3, B6, B7, trimérne proantokyanidíny C1, C2
- **flavonoidy:** glykozidy apigenínu, luteolínu, kvercetínu, kempferolu
- **triterpény:** kys. ursolová, euskapová
- **polysacharidy**

5. *Hyperici herba* = vňať ľubovníka

Hypericum perforatum = ľubovník bodkovaný

Hypericaceae

WEU: na liečbu ľahkého a stredného stupňa depresie podľa klasifikácie ICD-10, ATC: N06AP01.

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; pri ošetrovaní malých rán kože; **pri slabších zápaloch kože, vrátane spálenín od slnka;** pri stavoch prechodného duševného vyčerpania

Obsahové látky:

- **fluoroglucinolové deriváty** = **hyperforín, adhyperforín**
- **naftodiantróny** = **hypericín, pseudohypericín**
- **flavonoidy** = najmä O-glykozidy kvercetínu (**hyperozid, rutín**)
- **biflavóny**
- **triesloviny** – proantokyanidíny
- **silica** = monoterpény (α/β -pinén), seskviterpény (β -karyofylén)

Liekové interakcie:

- Väčšina liekových interakcií prípravkov z Hyperici herba je spôsobená prítomnosťou **hyperforínu**, ktorý je aktivátorom CYP3A4 (znižuje plazmatické hladiny liečiv ako benzodiazepíny, inhibítory protónovej pumpy, statíny, verapamil, warfarín, klopidogrel, ...).
- Droga slabo indukuje CYP1A2 (znižuje hladinu kofeínu, klopidogrelu).
- Indukcia CYP2C9 je neistá (znižený účinok antidiabetík).
- Strednou intenzitou je indukovaný CYP2C19 (znižený účinok inhibítov protónovej pumpy).
- Slabá indukcia bola popísaná pre CYP2E1 (chloroxazón).
- Vplyv na účinnosť liečiv modifikáciou aktivity črevného P-gp (najskôr inhibícia, neskôr výrazna aktivácia – ovplyvnenie účinnosti digoxínu, cyklosporínu, TCA, ...).
- Inhibícia spätného vychytávania serotoninu (farmakodynamické interakcie so SSRI, SNRI, ...).

6. *Origanum dictamni herba* = viňať pamajoránu krétskeho

Origanum dictamnus = pamajorán krétsky

Lamiaceae

TU: pri ľahších žalúdkovo-črevných ťažkostiah; **pri slabších zápaloch kože**; na ošetrovanie modrín; na utlmenie kašľa; na zmiernenie príznakov prechladnutia

Obsahové látky

- **silica:** monoterpény: karvakrol, p-cymén, gama-terpineol, alfa-terpinén
- **flavonoidy:** apigenín, kepmferol, kvercetín, naringenín
- **triterpény:** kys. oleánolová, ursolová, uvaol