**HYPNOTIKA, SEDATÍVA**

* iba krátkodobo k liečbe nespavosti ( pre riziko závislosti ) - chronické formy nespavosti – kauzálna liečba ( antidepresíva, antipsychotiká, psychoterapia )
* každe sedatívum má vo vysokých dávkach hypnotické účinky ( navodia spánok )
* I – úzkosť, poruchy spánku, epilepsia a krčové stavy, abstinenčný sy., súčasť anestézie, na skľudnenie a k amnézii pred lekárskym výkonom
* ideálne hypnotikum - rýchly nástup účinku, dostatočne dlho trvajúci účinok

- neovplyvňuje psychomotoriku v priebehu dňa

- zachováva prirodzenú architektoniku spánku

- nevyvoláva toleranciu a závislosť pri dlhodobom podávaní

- nevyvoláva abstinenčný sy. a rebound nespavosť po náhlom vysadení

**1. generácia**

*1. barbituráty*

* MÚ – agonisti GABAa-receptorového komplexu spřaženého s Cl-kanálom – väzba na iné miesto než BZD => ↑ inhibičný účinok GABA
* NÚ - tolerancia, závislosť, skracujú REM-spánok, kardiovaskulárny a respiračný útlm pri predávkovaní, liekové interakcie ( indukcia cytochrómu P – 450 )
* tehotenstvo, porfýria
* I – hypnotikum, sedatívum, anxiolytikum – nie sú vhodné

– antiepileptikum – novorodenecké kŕče – fenobarbital

- refrakterný status epileptikus - pentobarbital

- i.v. indukčné anestetikum - thiopental

*2. ďalšie látky*

* *sedatívne antihistaminiká – dephenhydramin*
* *extrakt z valeriány*
* *zlúčeniny s obsahom brómu – bromisoval*
* *klometiazol – MÚ – väzba na pikrotoxinové väzbové miesto na GABAa-receptore*

*- myorelaxačný účinok*

**2.generácia** – *BZD*

* *MÚ – neselektívny agonisti BZD1 ( hypno-sedatívny, anxiolytický účinok ) + BZD2-receptorov ( antikonvulzívny, myorelaxačný účinok )*
* *skracujú REM-spánok, ovplyvňujú non-REM-spánok*
* *krátky biologický poločas – midazolam => poruchy zaspávania*
* *stredne dlhý biologický poločas – mitrazepam, flumitrazepam => prebúdzanie v noci alebo skoro ráno*
* *dlhý biologický poločas – flurazepam – riziko kumulácie => nepoužívať u starých ľudí*
* *antidotum – flumazenil = kompetitívny antagonista BZD-receptorov*
* *KI – sy. spánkovej apnoe ( zvýšená frekvencia a intenzita apnoických páuz )*

**3.generácia** *– zopiclon, zolpidem, zaleplon*

* *selektívny agonisti BZD1-receptorov => selektívny hypno-sedatívny účinok, anxiolytický účinok*
* *rýchly nástup účinku, krátky biologický poločas => I – navodenie spánku pri nočnom prebúdzaní, porucha zaspávania*
* *NÚ - ↓ riziko závislosti, menej ovplyvňujú architektoniku spánku, nespôsobujú poruchy pamäte, nehrozí útlm dýchania pri intoxikácii ( pri neužití*

*alkoholu )*

* *antidotum – flumazenil*

***4. ďalšie látky***

* *melatonín –* I – narušenie cirkadiálnej rytmicity ( pri časovom posune, práca na smeny )

**ANXIOLYTIKA**

* tlmia strach, úzkosť, psychické napätie
* I – úzkostné poruchy

**1. BZD**

* MÚ – agonisti BZD-receptorov na GABAa-receptorovom komplexe spřaženom s Cl-kanálom ( influx Cl => ↑ IPSP ) - alostericky zosilujú väzbu GABA na

GABAa-receptor => ↑ inhibičný účinok GABA na CNS

- pôsobia neselektívne na oba subtypy BZD-receptorov – BZD1 ( ) - receptor => hypnotický, sedatívny, anxiolytický účinok

- BZD2 ( ) - receptor => myorelaxačný, antikonvulzívny účinok

* okamžitý účinok, takmer 100% biologická dostupnosť, zvýšená väzba na plazmatické bielkoviny
* veľmi lipofilné => prenikajú cez HEB, placentu, do materského mlieka, akumulácia v tukovom tkanive
* NÚ – pri bežnom dávkovaní – ospalosť, zmätenosť, poruchy koordinácie, anterográdna amnézia

- intoxikácia – predlžený a prehlbený spánok

- útlm - pri súčasnom podaní látok tlmiacich CNS

- tolerancia, riziko závislosti – zvyšuje sa s dĺžkou terapie

- kumulácia – dlhodobo pôsobiace BZD ( diazepam ) - starší ľudia

- zvýšená úzkosť, nespavosť, somatické prejavy ( kŕče, tremor, psychomotorický nepokoj ) po náhlom vysadení => postupné vysadzovanie

- paradoxné reakcie - excitácia, agresivita, halucinácie – deti, starí ľudia

- liekové interakcie – látky tlmiace CNS => zvýšený účinok BZD

* antidotum – flumazenil = kompetitívny antagonista BZD-receptorov
* I – úzkostné poruchy

- depresia, nespavosť

- epilepsia, kŕče ( febrilné, eklampsia )

- abstinenčný sy.

- premedikácia v ansteziológii

- krátkodobo – pred nepríjemným chirurgickým výkonom, kardioverze – amnestický účinok

* rozdelenie podľa dĺžky účinku:

1. krátkodobo pôsobiace ( 2 - 5 hod. ) - oxazepam, midazolam, triazolam

2. strednedobo pôsobiace ( 6 - 12 hod. ) - nitrazepam, flunitrazepam, alprazolam

3. dlhodobo pôsobiace ( 16 – 100 hod. ) - diazepam, klonazepam

* oxazepam – anxiolytikum – v geriatrii ( nehrozí kumulácia, slabí sedatívny účinok )
* midazolam – sedatívum, analgosedácia
* triazolam – NÚ – anterográdna amnézia, agresívne suicidálne chovanie
* nitrazepam, flunitrazepam – hypnotiká
* alprazolam – anxiolytikum, antidepresívum
* diazepam – všetky indikácie ( anxiolytikum, myorelaxans, antikonvulzívum )

- status epilepticus – parenterálne

- závislosť, kumulácia

**2. ostatné anxiolytiká**

* buspiron – MÚ – nejasný – agonista serotonínových 5-HT1A-receptorov

- pomalý nástup účinku ( dni až týždne ) po opakovanom podávaní

- nevyvoláva závislosť ani príznaky z vysadenia

* SSRI, SNRI – venlafaxin – pomalý nástup účinku => BZD ako anxiolytikum na začiatku

- I – dlhodobá liečba úzkostných porúch ( panická, generalizovaná úzkostná porucha, fóbie, OCD )

* guafenesin - slabé anxiolytikum + myorelaxačný, expektoračný a sedatívny účinok
* meprobamát – anxiolytikum s hypnotickými, sedatívnymi a myorelaxačnými účinkami

- závislosť, prokonvulzívny účinok pri náhlom vysadení, útlm CNS po požití alkoholu, ovplyvňuje psychomotorické funkcie

- prienik placentou, do materského mlieka

**ANTIEPILEPTIKA**

* neliečia príčinu, iba tlmia záchvaty
* MÚ – stabilizácia membrány neurónov – predlžená inaktivácia napäťovo-riadených Na+-kanálov ( fenytoín, karbamazepín, lamotrigín )

- inhibícia napäťovo-riadených Ca-kanálov typu T ( hyperaktivita v talame => absence ) (etosuximid )

- zvýšený inhibičný účinok GABA väzbou naGABAa-receptor spojený s Cl-kanálom ( => influx Cl => hyperpolarizácia membrány neurónov =>

stabilizácia membrány voči bezprostredne nasledujúcim AP )

- alostericky zvyšujú afinitu GABAa-receptoru ( barbituráty, BZD )

- zvyšujú obsah GABA v mozgu – ovplyvňujú jej – tvorbu – valproát

- biodegradáciu ( inhibícia GABA-transaminázy ) - ireverzibilná – valproát, vigabatrín

- uvľňovanie – vigabatrín

- spätné vychytávanie ( inhibícia ) - tiagabin

- inhibícia glutamatergných excitačných vplyvov – inhibícia uvoľňovania excitačných AMK ( lamotrigin ), kompetitívny inhibítor NMDA-receptoru

( felbamát ), AMPA-receptoru ( topiramát )

Ľ.1.V. Ľ..2.V.

parciálne záchvaty fenytoín fenobarbital – novorodenecké kŕče, liekové alergie

( so sekundárnou generalizáciou ) karbamazepín gabapentín – v kombinácii

valproát vigabatrín – rezistencia na inú liečbu

lamotrigín

tonicko-klonické záchvaty ( grand mal ) fenytoín fenobarbital

karbamazepín gabapentín

valproát vigabatrín

lamotrigín

myoklonické záchvaty valproát klonazepam

lamotrigín

absencie ( petit mal ) valproát klonazepam

etosuximid lamotrigín

atonia klonazepam lamotrigín - ↑ dávky pri kombinácii s antiepileptikami ( induktory

pečeňových enzýmov ) mimo valproát

- status epileptikus – i.v. - fenytoín, BZD ( diazepam, klonazepam ), refrakterný – pentobarbital

- sedatívny úćinok – barbituráty, BZD

- rozdelenie:

**1. generácia**

*1. hydantoináty – fenytoín*

* intoxikácia – exitačné účinky – vertigo, tinitus, ataxia  psychotické príznaky a ↑ frekvencia záchvatov
* chronické NÚ – hyperplázia ďasní, hirzutizmus, osteomalácia, megaloblastická anémia ( porucha metabolizmu kys. Listovej )

*2. sukcinimidy - etosuximid*

*3. barbituráty – fenobarbital*

* KI – porfýria
* induktor P-450 v pečeni => tolerancia, liekové interakcie

**2. generácia**

*1. karbamazepín –* derivát tricyklických antidepresív

- I – mániodepresívne poruchy, neuropatické záchvatové bolesti ( neuralgia trigeminu )

2. valproát ( sodný ) - NÚ – teratogén – spina bifida, hepatotoxicita, strata vlasov, zvýšená telesná hmotnosť

*3. BZD – diazepam*

*- klonazepam* – I- parciálne záchvaty – adjuvans

- NÚ – excitačná reakcia so zvýšenou agresivitou ( deti ), rýchlo vzniká tolerancia

**3. generácia**

*1. gabapentín* - analóg GABA, nejasný MÚ

- I – kombinovaná terapia – žiadne interakcie s ostatnými antiepileptikami

- bipolárna afektívna porucha

- minimálne NÚ – proagresívny účinok u detí

*2. vigabatrín – analóg GABA*

*- I – bipolárna afektívna porucha*

*- tardívna dyskinéza, spasticita, bolesť – posiluje GABA-ergnú neurotransmisiu*

*- málo NÚ – psychotické účinky*

*- málo interakcií s ostatnými antiepileptikami*

*3. lamotrigín*

*4. tiagabín –* analóg GABA

- I – parciálne zźchvaty

*5. felbamát* – neuroprotektívne účinky

- I- parciálne a tonicko-klonické záchvaty

- NÚ – aplastická anémia, hepatotoxicita

*6. topiramát –* MÚ – inhibícia Na+-kanálov, ↑ inhibičný účinok GABA

- I – parciálne a tonicko-klonické záchvaty

- inhibítor karboanhydrázy => ↑ príjem tekutín = prevencia urolitiázy

- KI – tehotenstvo, malé deti

Zásady podávania antiepileptik:

* podľa typu epilepsie
* začína sa liekom voľby - najnižšia dávka, ktorá tlmí záchvaty
* pri neúčinnosti monoterapie sa pridá 2. liek => sumácia pozitívneho farmaceutického účinku
* postupné vysadzovanie alebo znižovanie dávok ( pre riziko provokácie epileptického záchvatu, status epileptikus ) - výnimka – etosuximid
* monitoring pacienta pri dlhodobej liečbe ( KO, pečeň, obličky )
* úprava životosprávy – neužívať alkohol

- zabrániť dlhému spánku ( hlavne cez deň )

- ketogénna dieta

**DEGENERATÍVNE OCHORENIA**

**PARKINSONOVA CHOROBA**

- ↓ počet neurónov v SN => ↓dopamín + relatívne ↑ acetylcholín

- symptomatická liečba – spomaľuje progresiu ochorenia, koriguje nerovnováhu mediátorov

**1. Dopaminergné látky** – zvyšujú dopamín

*1. levodopa ( L-Dopa )* - prekurzor DA + inhibítor dopa-dekarboxylázy

- prechádza HEB => v CNS premena na DA ( dopadekarboxyláza ) => ↑ dopamín v CNS

( dopamín neprechádza cez HEB )

- premena na DA pred vstupom do CNS ( vplyvom dekarboxylázy, COMT, MAO ) => periferné NÚ ( anorexia, nauzea, zápcha, posturálna

hypotenzia, arytmia, dyskinéza, nepokoj, depresia, halucinácie ) - tlmí antagonista D2-receptorov ( domperidon ) - neprechádza HEB

*2. karbidopa, benserazid* = inhibítor dopa-dekarboxylázy

- inhibuje premenu L-DOPA na DA pred vstupom do CNS => ↑ levodopa v CNS + ↓ NÚ levodopy v periférii

*3. bromokryptín, terguzid, lisurid* = dopaminergný agonisti – agonisti D-receptorov v CNS a periférii

*4. amantadín* ( virostatikum ) - ↑ uvoľňovanie + ↓ spätné vychytávanie DA z nervových zakončení

- nepoužívať dlhodobo – strata účinku do 6 mesiacov

*5. selegilín* = ireverzibilný, selektívny inhibítor MAO-B => biodegradácia DA v CNS

- zvýšený výskyt NÚ L-DOPA a agonistov D-receptorov pri kombinovanej terapii

*6. inhibítor COMT* ( katechol-O-metyltransferáza ) - inhibuje štiepenie L-DOPA a katecholamínov => ↑ dostupnosť levodopy v CNS

- entakapon – periferné účinky, tolkapon – periferné + centrálne účinky

- zvýšený výskyt NÚ L-DOPA a agonistov D-receptorov pri kombinovanej terapii

**2. Anticholinergika** - znižujú relatívny nadbytok acetylcholínu

* znižujú tremor, svalovú rigiditu, bradykinézu, hypersaliváciu
* zhoršujú demenciu
* inhibícia M-receptorov v CNS
* I – parkinsonizmus po neuroleptikách
* NÚ – ospalosť, poruchy myslenia a nálady, halucinácie, sucho v ústach, zápcha, retencia moču, poruchy akomodácie, tachykardia
* PSL s M-účinkami – biperiden, benzatropín
* H1-antihistaminika – diethazin – anticholinergný účinok
* tricyklické antidepresíva – amitriptylín – anticholinergný účinok

**WILSONOVA CHOROBA**

- liečba – veľmi prísna dieta ( nie – káva, čaj, čokoláda, ryby, huby, orechy, obmedziť mäso )

- doživotne penicilamín

**HUNTINGTONOVA CHOROBA**

- strata neurónov, ktoré tvoria acetylcholín a GABA v BG => strata inhibičného vplyvu GABA => ↑ aktivita DA v striate

- symptomatická liečba

**1. neuroleptiká**

* haloperidol, risperidon, sulpirid, tiaprid
* MÚ – antagonisti D2-receptorov v CNS
* ovplyvňujú diskinézy, poruchy chovania, psychózu, al nie demenciu

**2. antidepresíva** – depresia

**3. reserpin** – alternatíva – znižuje DA

- vážne NÚ – depresia, hypotenzia

**4. centrálne myorelaxancia** – baklofen => ↑ účinok GABA => ↓ motorické prejavy

**5. látky znižujúce excitotoxicitu** => spomalená progresia demencie

**ALZHEIMEROVA CHOROBA**

- ↓ neuróny v hipokampe a prednom mozgu

- ↓ aktivita acetylcholíntransferázy => znížená tvorba a uvoľňovanieacetylcholínu z nervových zakončení => ↓ acetylcholín

- ↓ hustota N-receptorov

- symptomatická liečba – iba spomaľuje a zmierňuje progresiu ochorenia

**1. kognitíva**

* MÚ – zvyšujú acetylcholín v CNS => zlepšujú koncentráciu a pamäť
* **prekurzory acetylcholínu** - ( sojový ) lecitín, fosfatidylcholín – zdroj cholínu
* **látky zvyšujúce tvorbu acetylcholínu** – acetyl-L-karnitín – zlepšuje vstup prekurzorov Ach do neurónov
* **inhibítory acetylcholínesterázy** – znížená biodegradácia Ach

- fyzostigmín ( veľa NÚ ), rivastigmín, donepezil, galantamín ( + alostericky zvyšuje účinok Ach na N-receptory )

* **agonsti N-receptorov** – nikotín
* **agonisti M-receptorov** - pilokarpín, xanomelín
* **látky zvyšujúce uvoľňovanie Ach z nervových zakončení** – nicergolín, hydergin

**2. nootropika**

**3. nervové rastové faktory** – cerebrolyzín

**4. inhibítory Ca-kanálov** – cinarizin, memantin – inhibujú excitotoxicitu neurónov

**5. antioxidancia** – vitamín C a E, beta-karotenoid, extrakty z ginko biloba

**6. NSPZL** – ASA, ibuprofen

- antiagregačná liečba

- inhibujú tvorbu a ukladanie beta-amyloidu a tao-proteínu

**7. statíny**  - inhibujú tvorbu a ukladanie beta-amyloidu a tao-proteínu

**8.memantín**

* MÚ - parciálny nekompetitívny inhibítor glutamatergných NMDA-receptorov => znížený účinok Glu na CNS => úprava neuromediátorovej nerovnováhy

=> lepší prenos nervových vzruchov => zlepšenie pamäti

=> znížený influx CA2+ do neurónov => ↓ Cai2+ => ↓ aktivita proteáz

a ↓oxidačný stres => inhibícia vzniku degenerácie neurónov a

excitotoxicity v CNS

* I – stredná a vážna Alzheimerova choroba

**NOOTROPIKA**

- I – Alzheimerova choroba

- poruchy pozornosti, pamäti, vedomia – aj pri akútnych stavoch ( úraz hlavy, CMP, intoxikácia )

- vývojová mentálna retardácia, dyslexia, vertigo, organické psychózy, delírium tremens, vazookluzívna kríza pri srpkovitej anémii, Raynaudov sy., stav po

elektrošokoch, parkinsonizmus

- MÚ – zvyšujú metabolizmus ( O2, glukóza ), perfúziu mozgu ( odstraňujú lokálne vazospazmy ), reologické úćinky, desinhibícia funkcií trombocytov

- ochrana neurónov pred poškodením ( hypoxia ), pozitívne ovplyvňujú kognitívne funkcie

- narozdiel od psychostimulancií – dlhšie pôsobenie, nespôsobujú eufóriu a liekovú závislosť

- priaznivé účinky až po dlhšom podávaní

**1. nootropika**

* zvyšujú aktivitu neurónov a prekrvenie CNS, úprava porúch vedomia, zlepšujú kognitívne funkcie
* piritinol ( derivát vitamínu B6 ), piracetam ( derivát GABA )

**2. vazodilatancia mozgových ciev**

* zlepšujú prekrvenie mozgu ( vazodilatancia ) + reologické vlastnosti krvi ( znížená viskozita krvi, znížená agregácia trombocytov, ↑ fibrinolýza )
* cinarizin – selektívny blokátor Ca-kanálov => antivazokonstrikčný účinok bez výrazného ovplyvnenia TK a tepovej frekvencie => antihypoxický účinok

- I – poruchy prekrvenia ( periferné a centrálne )

- poruchy rovnováhy, tinitus, vertigo, nauzea a zvracanie

- prevencia migrény

* vazodilatancia 2. generácie – naftydrofuryl, pentoxyfilín

- I – všetky poruchy prekrvenia – aterosklerotické, diabetické, žilné spazmy, trofické poruchy kože

**3. námelové alkaloidy** - nicergolín

* SPL – účinky => vazodilatácia ciev v mozgu
* ↑ metabolizmus glukózy a proteosyntéza
* zlepšujú poruchu rovnováhy monoaminergného neurotransmiterového systému ( NA, serotonín )
* I – prevencia a liečba neuropsychických zmien

**NEUROLEPTIKA ( ANTIPSYCHOTIKA )**

**1. TYPICKÉ NEUROLEPTIKA – KLASICKÉ ANTIPSYCHOTIKA ( antipsychotika 1. generácie )**

* lacnejšie, veľa NÚ – extrapyramídové
* znížená účinnosť – tlmia iba pozitívne psychotické príznaky – bludy, halucinácie, psychomotorický nepokoj
* MÚ – antagonisti D2-receptorov v CNS – v mezolimbickej ( + príznaky ) a mezokortikálnej oblasti ( - príznaky ) => antipsychotický účinok

- v nigrostriatálnej oblasti => extrapyramidové NÚ ( tremor, hypertonicko-hypokinetické príznaky ako pri

Parkinsonovej chorobe )

- v tuberoinfundibulárnej oblasti => hyperprolaktinémia ( DA z hypotalamu inhibuje sekréciu prolaktínu v

adenohypofýze )

- v centre pre zvracanie => antiemetický účinok

- v hypotalame => poruchy termoregulácie ( telesná teplota sa prispôsobí okolitej teplote – väčšinou

hypotermia )

- antagonisti serotonínových 5-HT2-receptorov => antipsychotický účinok ( - príznaky ) + útlm agresivity

- antagonisti alfa1-adrenergných receptorov => vegetatívne NÚ

- antagonisti M-receptorov => vegetatívne NÚ

- antagonisti H1-receptorov => sedácia, ↑ telesná hmotnosť

* **bazálne ( sedatívne )** - ↑ sedatívny a hypnotický účinok, menej extrapyramidových NÚ, znížená miligramová účinnosť

- fenothiaziny - chlorpromazín – širšie indikačné použitie – všetky akútne psychózy mimo depresívne

- levopromazín – I agresivita, nezvládnuteľná nespavosť, neuralgia trigeminu

- chlorprothixen ( thioxanteny )

* **incizívne** – slabší hypno-sedatívny účinok, časté extrapyramidové NÚ, ↑ miligramová účinnosť

- butyrofeny – haloperidol, droperidol

- flufenazín (dekanoát ), flupentixol – depotné formy

**2. ATYPICKÉ NEUROLEPTIKA ( antipsychotika 2. generácie )**

* nové, drahé , lepšie sa znášajú
* menej NÚ – chýbajú niektoré extrapyramidové NÚ, minimálna stimulácia sekrécie prolaktínu
* ↑ účinnosť – tlmia pozitívne + negatívne psychotické príznaky, farmakorezistentní pacienti
* znížené riziko vzniku maligného neuroleptického sy.
* udržiavacia liečba ( prevencia nových atak schizofrénie )
* MÚ – multireceptoroví antagonisti = MARTA – klozapin, olanzapin

- antagonisti D2, 5-HT2-receptorov + alfa1-adrenergných, M a H1-receptorov => NÚ – ortostatická

hypotenzia, sedácia...

- antagonisti D2 a 5-HT2-receptorov = SDA – risperidon

- selektívny D2/D3 antagonisti – sulpirid, tiaprid

* I - psychotické poruchy - hlavne schizofrénia, schizoafektívne poruchy

- individuálne dávkovanie, titrácia dávky

- pomalý nástup účinku ( 3-4 týźdne )

- dlhodobá liečba => zníźené riziko relabsu, ↑ riziko tardivných dyskinéz ( klasické neuroleptika )

- riziko príznakov z vysadenia ( nauzea, potenie, zvracania, nespavosť ) a relabsu => postupné vysadzovanie liečby

( niekoľko týždňov )

- úzkostné poruchy – znížené dávky

- niektoré extrapyramídové poruchy hypotonicko-hyperkinetické ( Huntigtonova chorea )

- antiemetika – nizke dávky – ondasetron – selektívny antagonista 5-HT3-receptorov, atypické neuroleptikum

- hypnotiká – bazálne ( sedatívne ) neuroleptika – levopromazín – nespavosť

- akútne stavy patologickej agresivity alebo agitovanosti – haloperidol, levopromazín

- neuroleptanalgézia – droperidol ( s fentanylom = silné, krátkodobo pôsobiace opioidné analgetikum )

* NÚ

**1. predikovateľné ( typu A )** - vyplývajú z farmakodynamiky ( MÚ )

1. extrapyramidové poruchy – akútne ( časné ) - parkinsonský sy. ( ako Parkinsonova choroba )

- akútna dystonia ( dyskinéza ) = spazmus svalov šije ( tortikolis ), tváre, očí ( obracenéi očí v slopu =

okulogirná kríza )

- akatize = prešľapovanie, pohyby trupu, nevydrží sedieť alebo ležať

- reverzibilné – miznú po znížení dávky, po podaní anticholinergných antiparkinsonik ( => ↑ DA v

striate )

- tardivné ( pozdné ) - tardivná dyskinéza = mimovoľné choreatické pohyby tváre ( grimasy, špúlenie pier, prežúvanie

rytmická protrúzia )

- tardívna dystonia = pomalé, bolestivé, krútivé, ťahavé pohyby, tortikolis

- tardívna akatize

- ireverzibilné, ťažká liečba – antiparkinsonika môžu stav zhoršiť

2. hyperprolaktinémia => poruchy menštruácie, galaktorea – u žien, sexuálne poruchy, gynekomastia – u mužov

3. blokáda H1-receptorov => sedácia, zvýšená telesná hmotnosť

4. blokáda M-receptorov => anticholinergné účinky ( sucho v ústach, zápcha, retencia moču, tachykardia, mydriáza )

5. blokáda alfa1-receptorov => ortostatická hypotenzia s reflexnou tachykardiou

=> sexuálne poruchy ( znížené libido, impotencia, oneskorená ejakulácia )

6. zvýšená pohotovosť k epileptickému záchvatu

**2. nepredikovateľné ( typu B = idiosynkratické )** - vzácne, život-ohrozujúce

1. maligný neuroleptický sy. = horúčka + svalová rigidita ( extrapyramidové príznaky ) ( + vegetatívne príznaky + poruchy vedomia )

- liečba – dantrolen ( ako pri malignej hypertermii )

2. agranulocytóza = zvýšená teplota + infekcie ( tonzilitída ) - spôsobuje klozapín => nutná kontrola KO

* predávkovanie – nie je letálne ( veľký terapeutický index )

- príznaky – zvýšené FÚ neuroleptik ( ťažký útlm až kóma, extrapyramidové reakcie, hypotenzia, poruchy dýchania )

- liečba – všeobecná – výplach žalúdka, aktívne uhlie, zabezpečiť dýchanie a priechodnosť dýchacích ciest

- symptomatická ( NA pri nízkom TK, antiarytmika pri arytmii )

* KI – absolútne – kóma, intoxikácia látkami tlmiacimi CNS, precitlivelosť

- relatívne – Parkinsonova choroba, maligný neuroleptický sy. v anamnéze, poruchy krvotvorby

- glaukóm s úzkym uhlom, hypertofia prostaty, znížená črevná pasáž – neuroleptika s anticholinergnými účinkami

**ANTIDEPRESÍVA**

- rozdelenie podľa MÚ:

**1. inhibícia biodegradácie monoamínov – inhibítory MAO ( IMAO )**

* **1. generácia** - neselektívne, ireverzibilné – tranylcypromín

- inhibujú MAO-A aj MAO-B

- inhibícia MAO-A ( štiepi NA, DA, serotonín ) => antidepresívny účinok

- inhibícia MAO-B ( štiepi DA, tyramín ( prekurzor monoamínov ) ) => ↑ tyramín => akútna hypertenzná kríza => nutná dieta ( znížený

tyramín v potrave )

* **2. generácia** - selektívne – revezibilné IMAO-A ( RIMA ) - moklobemid

- ireverzibilné IMAO-B – selegilín – I – Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba

- menšie NÚ, rýchly, krátky účinok

* NÚ – akútna hypertenzná kríza => intrakraniálne krvácanie, arytmia, kardiovaskulárne zlyhanie ( IMAO-B => ↑ tyramín - ↑ SPM-účinok )

- znížený TK s posturálnou hypotenziou ( IMAO => prevaha iných bioamínov v zásobných vezikulách na úkor NA v periferných sympatických

nervových zakončenich a vo vegetatívnych gangliách => ↓ SPM-účinok )

- umocnenie excitačných vplyvov v CNS => vznik závislosti na IMAO, nespavosť, úzkosť, agitovanosť, tremor, potenie, prešmyk do mánie, kŕče ( pri

intoxikácii )

- anticholinergné NÚ ( menšie než tricyklické antidepresíva )

- porucha sexuálnych funkcií

- ↓ telesná hmotnosť

* KI – SPM => akútna hypertenzná kríza

- tricyklické antidepresíva a iné thymoleptika, karbamazepin ( derivát tricyklických antidepresív ) => akútna hypertenzná kríza

- inhibícia spätného vychytávania NA =>

kardiovaskulárna stimulácia

* interakcie – SPM, zložky potravy ( tyramín ) => akútna hypertenzná kríza

- pethidin ( opioid ) - inhibícia demetylácie pethidinu => ťažká hyperpyrexémia

**2. antagonisti presynaptických alfa2-adrenergných autoreceptorov** – blokujú uvoľňovanie neurotransmiterov z nervových zakončení

* mianserín – MÚ – antagonista presynaptických alfa2-autoreceptorov => ↑ uvoľňovanie NA z nervových zakončení

- antagonista 5-HT2, alfa1 a H1, H2-receptorov => sedatívny účinok

* mirtazapin – MÚ – NaSSA = antagonista presynaptických alfa2-autoreceptorov ( blokujú uvoľňovanie NA ) + alfa2-heteroreceptorov na serotoninerg.

neurónoch ( blokujú uvoľňovanie serotonínu ) => ↑ uvoľňovanie NA + serotonínu z nervových zakončení, kt. aktivuje iba

5-HT1A-receptory => anidepresívny účinok

- antagonisti 5-HT2 a 5-HT3-receptorov => chýbajú NÚ prítomné u SSRI

- antagonisti H1-receptorov => hypnosedatívny, anxiolytický účinok, ↑ telesná hmotnosť

**3. inhibítory spätného vychytávania ( reuptaku ) monoamínov** ( NA, DA, serotonín ) **do nervových zakončení ( thymoleptika )**

* **1.generácia** – tricyklické ( TCA ), tetracyklické antidepresíva – amitriptilín, imipramín, dosulepin

- MÚ – inhibícia reuptaku serotonínu + NA ( + DA ) => antidepresívny účinok – nastupuje po 2-4 týždňoch podávania

- antagonisti M1, alfa1 a H1-receptorov => NÚ + liekové farmakodynamické interakcie

- NÚ – anticholinergné ( M1 ) - vysichanie slizníc, zápcha, retencia moču, porucha akomodácie, akútne zhoršenie glaukómu ( s úzkym

uhlom ), hypertrofia prostaty, poruchy pamäti

- kardiovaskulárne účinky – kardiotoxicita = chinidínu podobný účinok ( tachykardia, arytmia, hypertenzia,

posturálna hypotenzia )

- antiadrenergné ( alfa1 ) - kardiotoxicita ( ako u anticholinergnźch NÚ )

- blokáda H1-receptorov => sedácia, zvýšená telesná hmotnosť

- prešmyk depresie do mánie – pri bipolárnej afektívnej poruche

- znížený prah pre spazmy

- sy. z vysadenia po náhlom vysadení, sedatívny účinok

- Ľ.1.V. - ťažké a hospitalizované depresie

- Ľ.2.V. po antidepresívach 3. a 4. generácie

- KI – alkohol – TCA zosiluje jeho účinok => toxická depresia dychu

- antihypertenzívum – monitoring

* **2. generácia** – heterocyklické antidepresíva

- MÚ – inhibícia reuptaku 2 z 3 monoamínov + antagonisti alfa1 a H1-receptorov

- nie sú antagonisti M1-receptorov

- bupropion ( welbutrin ) - MÚ – NDRI = selektívny inhibítor reuptaku NA + DA

- I – depresia nereagujúca na liečbu, útlmová depresia = aktivujúce antidepresívum

- intolerancia NÚ serotoninergných antidepresív

- stimulačné príznaky abstinenćného sy. pri závislosti na nikotíne a iných dopaminergných drogách

- NÚ – schizofrénna psychóza, deliriózne stavy

- KI – epilepsia – zvýšený prokonvulzívny účinok

* **3. generácia**

- MÚ – selektívny inhibítory reuptaku iba 1 z 3 monoamínov – serotonín – SSRI, SARI

- NA - NARI

- DA - DARI

- antagonisti H1-receptorov

**- SSRI** – sertralin, citalopram, fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin

- MÚ - ↑ serotonín v sympatickej štrbine – down-regulácia presynaptických 5-HT1-autoreceptorov + postsynaptických 5-HT-receptorov

zmnožených pre nedostatok serotonínu

- desentizácia presynaptických 5-HT1-autoreceptorov => ↑ vedenie AP serotoninerg. neurónom =>

↑ uvoľňovanie serotonínu z nervových zakončení => ↑ down-regulácia postsynaptických 5-HT-

receptorov

- menej toxické, nie sú kardiotoxické ( mierna bradykardia ), predávkovanie nie je letálne, sy. z vysadenia po náhlom vysadení

- I – depresia, OCD, panická porucha, bulímia

- úzkosť, postraumatická porucha, sociálna fóbia, premenštruačná dysfória

- NÚ – v dôsledku aktivácie rôznych podtypov postsynaptických 5-HT-receptorov v mozgu a v GIT:

5-HT1A-receptory => antidepresívny, anxiolytický, antipyretický účinok

5-HT2-receptory => antidepresívny, anxiogénny ( na začiatku liečby ), antipyretický, antibulimický účinok, nespavosť, sexuálne poruchy,

halucinácie, akatize

5-HT3-receptory => ↑ motilita GIT, bolestivé spazmy, hnačky, nauzea, znížená chuť do jedla

- serotonínový sy. - pri nevhodnej kombinácii SSRI s inými liekmi ( IMAO, Li... )

- centrálne ( mánia, zmätenosť, tremor, motorická inkoordinácia ) + periferné orgánové príznaky ( abdominálne kŕče,

hnačky, hypertenzia, tachykardia, potenie, kardiovaskulárny kolabs ) => ↑ horúćka, rabdomyolýza, renálne zlyhanie a

smrť

**- SARI** – trazodon ( trittico )

- MÚ – slabšia inhibícia reuptaku serotonínu + antagonisti 5-HT2-receptorov => so zdvojeným serotoninovým pôsobením

+ antagonista alfa1 a H1-receptorov => sedatívny účinok

**- NARI ( NRI )** - reboxetin

- MÚ – selektívny inhibítor reuptaku NA

- I – veľká depresia a dysthymia

- panická porucha

- hyperaktívna porucha

* **4. generácia** - SNRI - venlafaxin

- MÚ serotonínu – selektívny inhibítor reuptaku serotonínu a NA

- znížené dávky iba serotonín, ↑ dávky aj DA

- sy. z náhleho vysadenia

- málo NÚ – nie sú ligandy žiadnych neurotransmiterov receptorov

- ↓ dávky – nauzea, agitovanosť, poruchy spánku a sexuálnych funkcií

- ↑ dávky - ↑ NÚ + katecholaminergné hypertenzné pôsobenie

* **5. generácia** – SNDRI = inhibícia reuptaku serotonínu + DA + NA

**4. iné** – SSE ( specific serotonin enhancer ) - tianeptin ( tricyklické antidepresívum )

- MÚ - ↑ spätné vychytávanie serotonínu + ako TCA

- anxiolytický účinok

- I – depresia, dysthymia, anxiózne príznaky, alkoholová závislosť

- extrakt z třezalky ( hypericum ) - I – mierne formy depresie

- I – depresia

- OCD

- posttraumatická stresová porucha

- panická porucha, úzkostné poruchy – TCA, IMAO, SSRI

- poruchy spánku rezistentné na inú farmakoterapiu – hypnosedatívne antidepresíva

- psychické poruchy pri liekovej závislosti

- bolestivý sy.

- poruchy príjmu potravy

- enuréza, sy. dráždivého tračníka, srdcové arytmie, dysfunkcia imunitného systému, kožné patologické reakcie

- novšie antidepresíva – vždy pri riziku suicídia

- pri neznášanlivosti starších tricyklických antidepresív

- hypnosedatívne antidepresíva - TCA

- mianserin

- mirtazapin - NaSSA

- trazodon - SARI

**MYORELAXANCIA**

**CENTRÁLNE MYORELAXANCIA**

* znižujú kľudový tonus svalov centrálne ( miecha, CNS ) - presynapticky inhibujú aferentnú stimuláciu alfa-motoneurónov
* p.o.
* NÚ – hypotonia ( s posturálnou nestabilitou ), celkový sedatívny účinok ( ospalosť až zmätenosť – celkový útlm CNS )
* I - spasticita kostrových svalov rôznej etiológie ( RS, DMO, úraz, CMP, zápal )

- vertebrogénny sy.

* diazepam ( BZD) – agonista GABAa-receptorov => ↑ inhibičný účinok GABA na aferentnú stimuláciu alfa-motoneurónov
* baklofen – agonista GABAb-receptorov => ↑ influx K+ => hyperpolarizácia => ↓ influx Ca2+ => ↓ uvoľňovanie neurotransmiterov z presynaptických

nervových zakončení

* mefenoxalon, tolperison

**PERIFERNÉ MYORELAXANCIA**

* vyvolávajú relaxáciu kostrových svalov periferným mechanizmom – postsynaptické NM-receptory nervosvalovej platničky
* štruktúra podobná Ach
* zle prenikajú membránami – neprestupujú do CNS, ani placentou => i.v.
* zachované vedomie a vnímanie bolesti
* I – myorelaxácia pri chirurgickom výkone ( po podaní celkového anestetika )

- kŕčové stavy rôznej etiológie

- elektrokonvulzívna terapia

- UPV ( na zníženie rezistencie hrudníka )

- terapia aintoxikácii a stavov so ↑ svalovou aktivitou ( otrava strychnínom, tetanus )

* liekové interakcie - ↓ účinnosť => inhibítory ACHE

- ↑ účinnosť => blokátory Ca-kanálov, celkové anestetiká ( stabilizujú membránu ), aminoglykozidové ATB a Mg2+ ( blokujú influx

Ca2+ => ↓ uvoľňovanie Ach z nervových zakončení ), ďalšie ATB ( tetracyklín, polypeptidové ATB )

* **nedepolarizujúce ( kompetitívne ) myorelaxancia**

- MÚ – kompetitívny antagonisti AchR ( NM-receptory ) => ↓ účinok Ach => nevzniká AP vo svaloch => myorelaxancia

- nevyvolávajú depolarizáciu postsynaptickej membrány kostrových svalov

- FÚ – únavnosť => myorelaxácia hlavy ( ptóza, diplopia, dyzfágia ) => končatiny ( od prstov proximálnym smerom ) => krk => brušné svaly =>

bránica + interkostálne svaly => periferná zástava dýchania

- zotavenie svalov v opačnom poradí ( bránica =>...)

- NÚ – zástava dychu obrnou dýchacích svalov => nutná riadená ventilácia

- vyplavenie histamínu zo žírnych buniek ( + ganglionplegický účinok ) => ↓ TK, bronchospazmus, ↑ bronchiálna sekrécia a salivácia –

tubokurarín, deriváty benzylisochinolínu – atrakurium

- myopatia, kumulácia – steroidné látky – vekuronium

- d-tubokurarín, atrakurium, vekuronium

- I – k dosiahnutiu myorelaxácie pri dlhých operáciach – po celkovej anestézii + UPV

- diagnostika miasthenia gravis - ↑ myorelaxácia po ve ľmi malých dávkach myorelaxancií

- antidotum – ainhibítor acetylcholíesterázy ( neostigmín ) + atropín ( tlmí M-účinky ↑ Ach )

- inhibuje štiepenie Ach => ↑ Ach – kompetitívne vytesní myorelaxans z väzby na NM

-receptor => AP => obnova činnosti dýchacích svalov

- kratší biologický poločas než myorelaxans => rekurarizácia ( obnovenie nervosvalovej

blokády ) => smrteľnáakútna dušnosť

* **depolarizujúce myorelaxancia** – sukcinylcholín ( suxametonium )

- MÚ – agonisti AchR ( NM-receptorov ) - 2-fázové pôsobenie:

1. fáza – depolarizácia postsynaptickej membrány kostrových svalov – dlhšia než po Ach ( myorelaxans sa pomalšie metabolizuje než Ach )

=> depolarizačná blokáda ( nedráždivá depolarizovaná nervo-svalová platnička ) - nedá sa odstrániť ↑ Ach, ani inhibítormi AchE

( spomaľujú odburávanie sukcinylcholínu ) - KI

2. fáza – čiastočná repolarizácia postsynaptickej membrány, ale nie je možná ďalšia depolarizácia ( desenzibilizácia na pôsobenie Ach ) =>

pretrváva myorelaxácia ( podobná nedepolarizačnej blokáde ) - čiastočne tlmia inhibítory AchE

- FÚ – svalové záškuby - na začiatku po podaní - depolarizácia

- myorelaxácia – končatiny → krk → brušné svaly a hlava

- veľmi rýchla ( do 1 min. )

- NÚ – periferná zástava dychu – dlhodobá ( ↓ aktivita AchE – môže sa dodať transfúziou čerstvej plazmy )

- hyperkalémia ( ↑ eflux K+ pri depolarizácii ) => arytmia až zástava srdca

- ↑ intrakraniálny a vnútroočný tlak => KI - glaukóm

- ↑ intragastrický tlak => zvracanie

- maligná hypertermia – pri interakcii s celkovým anestetikom ( halotan )

- liečba – dantrolen + intenzívne ochladzovanie

- alergická reakcia ( prípravky s I2 )

- bolesť vo svaloch ( poškodenie svalov pri nesynchronných svalových záškubov na začiatku pôsobenia sukcinylcholínu )

- I – krátka a rýchla myorelaxácia => malé výkony – intubácia, endoskopia, ortopedická manipulácia, repozícia zlomenín ( po podaní CA )

- neexistuje antagonista – čaká sa, až sa sukcinylcholín rozloží pôsobením AchE ( geneticky podmienený deficit => predĺžený účinok )

**PRIAME MYORELAXANCIA**

**1. celkové** – dantrolen

* MÚ – priamy účinok na svalovú bunku - ↓ uvoľňovanie Ca2+ zo sarkoplazmatického retikula => inhibícia kontrakcie
* I – spasticita kostrových svalovou

- maligný neuroleptický sy.

- maligná hypertermia = geneticky podmienená idiosynkratická reakcia na niektoré lieky ( kombinácia = sukcinylcholín + CA ( halotan ) )

- život-ohrozujúci stav

- ↑ tonus kostrových svalov ( ↑ uvoľňovanie + blokáda spätného vychytávania Cai2+ do sarkoplazmatického retikula =>

Cai2+ ) + hypertermia + MAC a ďalšie príznaky

* iba i.v., v stúpajúcich dávkach
* včas = skôr, než sa všetky zásoby Ca2+ z ER vyplavia, max. 72 hod.
* NÚ – celková svalová slabosť, sedácia, hepatotoxicita ( metabolizujú sa v pečeni )

**2. lokálne** – botulotoxín ( A )

* proteínový komplex s obsahom neurotoxínu A ( z Clostrídium botulínum )
* MÚ – botulotoxín A – štiepi SNAP 25 = synapsín plazmatickej membrány ]\_ umožňujú splynutie vezikúl ( s neurotransmiterom ) s presynaptickou

- botulotoxín B – štiepi synaptobrevín v membráne vezikul ] memebránou

↓

- presynapticky inhibuje uvoľňovanie Ach do synaptickej štrbiny

- obnovenie uvoľňovania Ach – až po vytvorení nových bielkovín ( trvá niekoľko týždňov až 3 mesiace )

* i.m., s.c. do miesta spazmu
* I – neurologické poruchy so spazmami – hemifaciálny spazmus, blefarospazmus, spastický tortikolis, strabizmus

- k odstáneniu vrások v kozmetike ( obrna mimických svalov )

* liekové interakcie – ako periferné myorelaxancia

**ANTIMANIKA** ( thymoprofylaktika )

- I - mánia

- bipolárna afektívna porucha

- dlhodobá profylaxia – znižujú frekvenciu a intenzitu epizód afektívnych porúch

- liečba akútnych epizód, bez toho, aby vyvolali prešmyk do opačnej polarity

- pôsobia antimanicky, antidepresívne

**1. Li carbonicum**

* MÚ – inhibícia funkcie 2. poslov neurotransmiterov ( inhibícia premeny PI na IP3, inhibícia tvorby cAMP ) => inhibícia účinkov sprostredkovaných

receptormi

* NÚ – hnačky, polydipsia, polyúria, svalové záškuby, tremor rúk, hyper-/ hypofuncia štítnej žľazy, arytmia, leukocytóza

- pri intoxikácii – NÚ na CNS – svalová slabosť, poruchy motorickej koordinácie, kŕče, kóma, smrť

* úzka terapeutická šírka => nutný monitoring plazmatických koncentrácií
* antimanický účinok až za 10 dní => nutná kombinácia s neuroleptikom pre skľudnenie pacienta v akútnej fáze mánie
* rozvoj profilaktického účinku – 6-12 mesiacov s udržiavaním stalej plazmatickej koncentrácie 0,4-0,8 mmol/l ( dávka = 0,9-1,2 g/deň ) - ak nie je efektívny pridáva sa karbamazepín alebo valproát
* postupné vysadzovanie dlhodobej profylaxie – riziko rýchleho vzniku novej manickej epizódy a vegetatívne príznaky sy. z vysadenia
* opakované prerušovanie profylaxie => rýchle cyklovanie, farmakorezistencia
* dlhá eliminácia obličkami v nezmenej forme – predlžená – pri ochoreniach obličiek, ↓ Na+, NSPZL, thiazidové diuretiká => ↑ spätná resorbcia Li do

krvi => ↑ toxicita Li

- Li spôsobuje polyúriu => dostatočný príjem tekutín + kuchynskej soli

* liekové intrakcie – NSPZL, diuretiká, ACEI => ↑ Li v krvi

- SSRI => serpentínový sy.

- antidepresíva, karbamazepín, sukcinylcholín - ↑ účinnosť

**2. antiepileptika 2. ( karbamazepín, valproát ) a 3. generácie**

* nejasný MÚ
* pomalší nástup účinku oproti antikonvulznému účinku
* v manickej fáze ku skľudneniu – kombinovaná terapia s atypickým neuroleptikom ( olanzapin, risperidon )

**3. blokátory Ca-kanálov**

**4. spironolakton**

**5. klonidín**

**PSYCHOSTIMULANCIA**

* MÚ – sympatomimetický – zvyšujú NA + DA a serotonín v synaptickej štrbine v CNS
* FÚ – stimulujú psychické funkcie – zrychľujú psychomotorické tempo => zvyšujú bdelosť, zrychľujú myslenie a výbavnosť pamäte ( na úkor kvality ),

zvyšujú ponuku predstáv

- odstraňujú pocit únavy, skracujú spánok ( REM aj non-REM )

- centrálne analeptický účinok stimulujú dychové a vazomotorické centrum

- anorektický účinok

- zvyšujú vnútorné napätie, strach, riziko agresívneho chovania

- vyvolávajú insomniu, zvýšenú iritabilitu, úzkostné stavy, psychózu ( paranoidná, delirantná )

- zmeny chovania – nekritickosť, zvýšené sebavedomie, preceňovanie vlastných schopností => excesi => zlyhanie fyziologických funkcií organizmu až

smrť ( doping športovcov )

* po vysadení – fáza útlmu – únava, spavosť, zvýšené snenie ( ↑ REM-aktivita ), znížený výkon, dysfória, apatia, depresia = prejavy, kt. psychostimulancia

potlačili

* vznik psychickej závislosti ( stredne intenzívna ) - abstinenčný sy. Nevzniká
* tolerancia – narastá až po dávku, kt. vyvoláva psychotické poruchy => nemajú sa podávať dlhšie než 4-6 týždňov

- sa nezvyšuje – pri narkolepsii, hyperkinetickom sy. u detí => dlhodobo užívajú fixnú dennú dávku

* I – Ľ.1.V. - hyperkinetický sy. s poruchou pozornosti u detí ( znížená vigilita vedomia, hypofunkcia dopaminergného systému CNS )

- narkolepsia – ospalosť a spanie v priebehu dňa, neovládateľné spánkové epizódy s náhlou stratou voľného svalového tonu

- hypersomnia – iba s non-REM symptomatológiou ( záchvaty spavosti, automatické chovanie )

- enuresis nocturna

- obezita

- ťažké úrazy, polytraumata - zriedka

* KI – depresia s úzkosťou ( ↑ anxiougénny účinok )

- suicidálne úmysly ( odtlmenie psychomotoriky ešte pred znížením depresie => suicídium )

- schizofrénia ( exacerbácia psychózy )

- mánia a delírium ( manifestácia latentnej psychózy )

* intoxikácia – kŕče, dysrytmia, hyperpyrexia, kóma až smrť

- liečba – výplach žalúdka + živočíšne uhlie + forsírovaná diuréza s acidifikáciou moču ( zvyšuje rýchlosť exkrécie )

- hemodialýza – ťažké stavy

**1. metylxantíny** - kofeín

* MÚ – inhibítor fosfodiesterázy => znížená inaktivácia cAMP ( i cGMP)

- antagonista adenosínových receptorov ( adenosín je 2. hlavný inhibičný neurotransmiter po GABA )

- zvyšuje Cai2+ => stimuluje činnosť svalov

* FÚ – CNS – stimulácia CNS ( ↑ psychomotorika ), anxiogénny účinok, stimuluje respiračné a vazomotorické centrum, znižuje prietok krvi mozgom

- zvyšuje sekréciu HCl v žalúdku

- diuretický účinok – zvyšuje uvoľňovanie renínu

- dilatácia koronárnych a renálnych arteriol a periferných ciev => nezvyšuje významne TK

- myokard – pozitívny inotropný účinok

* KI – palpitácie, tachyarytmia, hypertyreóza, úzkostné stavy ( vyvoláva epizódy paniky pri úzkostnej panickej poruche ), insomnia, ťažká porucha funkcie

pečene, nervozita, nepokoj, tremor, hnačky, vredová gastroduodenálna choroba, deti do 6 mesiacov ( nezrelé biotransformačné funkcie pečene =>

predlžená poločas eliminácie ( až 100 hod. ))

* predlžený poločas eliminácie v tehotenstve; dávky nad 300 mg/deň => ↑ riziko zníženej hmotnosti plodu
* výskyt – káva, čaj, kakao, čokoláda, nealkoholické nápoje
* pri pravidelnom užívaní vzniká tolerancia, znížené riziko vzniku závislosti ( 3% )
* po prerušení pravidelného užívania kávy → bolesť hlavy, únava, ospalosť, depresia + príznaky ↑ aktivity adenozínu ( útlm, znížená diuréza a žalúdočná

sekrécia )

* intoxikácia – nespavosť, bolesti hlavy, nauzea až zvracanie, tachyarytmia, iritabilita, svalový tremor
* I – adjuvans v analgeticko-antipyretických a ďalších kombináciach

**2. amfetamin**

* MÚ – nepriame SPM – uvoľňuje katecholamíny zo zásobných granulí v presynaptických vláknach

- vo ↑ dávkach – inhibuje spätné vychytávanie katecholamínov do nervových zakončení a MAO

* veľmi lipofilný => preniká do CNS
* poškodzuje dopaminergné a serotoninergné neuróny => ireverzibilné poškodenie pamäte a učenia; nadmerný rast nervových vlákien + ↑ uvoľňovanie serotonínu v oblastiach regulujúcich spánok a chuť do jedla
* rýchlo vzniká tolerancia a pretrvávajúca psychická závislosť
* sy. vyvolaný amfetamínmi – hlboké zmeny chovania + psychotické epizódy ( sluchové, vizuálne a hmatové halucinácie + pocity paniky alebo agresie +

nutkanie k bizarnému a násilnému chovaniu )

- ↑ úroveň vzrušenia → náhla nadmerná únava

**3. methylfenidat** – nepriame SPM

- I – narkolepsia, hyperkinetický sy. s poruchou pozornosti u detí

**4. efedrin**

**5. hydroxyamfetamin**

**ALKOHOL**

**- účinky:**

* CNS - ↓ koncentrácia => útlm inhibičnej aktivity mozgu => zdanlivá excitácia ( znížená úzkosť, zvýšená sebadôvera, stimulácia motorických funkcií ) +

znížená schopnosť riadiť motorové vozidlo

- ↑ koncentrácia => útlm CNS ( znížená schopnosť koncentrácie, otupelosť, nesprávny úsudok, striedanie nálad, splývavá reč, neinhibované

chovanie, ataxia, skrátený REM-spánok ) - sedácia až celková anestézia

- MÚ – zvyšuje inhibičné pôsobenie GABA cez GABAa-receptory ( ako BZD ) - pri intoxikácii je flumazenil neúčinný ( fyziologický antagonizmus s

alkoholom ) + riziko epileptického záchvatu

- inhibbuje účinky Glu na NMDA-receptoroch => ovplyvňuje kognitívne funkcie

- inhibuje napäťovo-riadené Ca2+-kanály => inhibuje uvoľňovanie mediátorov do synaptickej štrbiny

- aktivuje N-receptory pre Ach a 5-HT3-receptory

- zvyšuje fluiditu biologických membrán => zmena membránových funkcií buniek

- predpokladá sa interakcia s opioidnými receptormi

* KVS – kožná vazodilatácia ( depresia vazomotorického centra + priamy účinok na cievy ) => strata tepla => podchladenie ( v zime )

- depresia kontraktility myokardu – pri vyššej koncentrácii ( nad 1g/l krvi )

- pravidelné užívanie malých dávok ( 1-2 dl vína alebo 1 pivo denne ) - zvyšuje kardioprotektívny HDL

* relaxácia hladkých svalov ( centrálny úćinok + priamy účinok acetaldehydu ) a maternice ( útlm sekrécie oxytocínu )
* diuréza ( útlm sekrécie ADH ) - rýchlo vzniká tolerancia
* GIT – zvyšuje saliváciu, žalúdočnú ( ↑ HCl ) a pankreatickú sekréciu ( reflexne chuťou a dráždením senzorických zakončení v bukálnej a žalúdočnej

mukóze )

- vyššie koncentrácie ( nad 20% ) - znížená žalúdočná sekrécia + ↑ toxické pôsobenie na sliznicu žalúdka => gastritída a pankreatitída

* dezinfekcia kože – koaguluje bielkoviny mikroorganizmov vo ↑ dávkach

**- akútna intoxikácia alkoholom**

* nad 3 ‰ alkoholu v krvi – únava, ospalosť, zvracanie, bledá tvár
* bezvedomie, necitlivosť, inkontinencia moču, slabý tep, bradypnoe, mydriáza, zornice nereagujú na osvit → zástava dychu ( útlm dychového centra )

a smrť - pri vyšších koncentraciách

* liečba – ľahšia forma – i.v. sedatívum - útlm násilného chovania pacienta

- somnolentný a komatózny pacienti – zaistiť dýchanie, krvný obeh, termoreguláciu, zabrániť aspirácii zvratkov

- roztok glukózy ( pri hypoglykémii ), roztok elektrolytov ( pri dehydratácii )

- hemodialýza alebo hemoperfúzia pri letálnych dávkach

* NÚ alkoholu na plod – FAS = fetálny alkoholový sy.

- FAE = fetálny alkoholový efekt ( miernejšie prejavy )

- prenatálne a postnatálne postihnutie rastu, hypotrofia, prematurácia

- psychomotorická až mentálne retardácie

- hypotonia

- mikrocefalus, kraniofaciálna dysmorfia ( zploštelá tvár ), širší sedlovitý nos, úzka horná pera

- malformácia kĺbov, končatín

- vrodené srdcové vady

* abstinenčný sy. Pri chronickom alkoholizme

- 8 hod. po poslednej dávke

- akútna fáza – tremor, úzkosť, nespavosť, nauzea, potenie – v priebehu 1-2 dní zoslabnú

- BZD – diazepam chlordiazepoxid – dlhodobo pôsobiace, p.o. alebo i.v.

- oxazepam - aj u alkoholikov s poškodenou funkciou pečene ( netvorí aktívne metabolity )

- zabráňujú príznakom z odňatia

- delírium tremens a tonicko-klonická konvulzia – zmätenosť, halucinácie, agitovanosť

- liečba – skľudnenie ( BZD a neuroleptika ) + suplementácia tiamínom

* liečba závislosti na alkohole

- komplexná – farmakoterapia, režimová liečba, psychoterapia

- navodenie podmieneného reflexu alkohol-nevoľnosť => odradí pacienta požiť alkohol

- apomorfín - emetikum

- disulfiram – inhibítor aldehyddehydrogenázy – po požití alkoholu blokuje odburávanie

( antabus ) acetaldehydu => toxické účinky acetaldehydu – zčervenanie, búšivá bolesť

hlavy, nauzea a zvracanie, hypotonia, potenie, tachykardia

- pomaly sa odbúrava => účinky pretrvávajú niekoľko dní po poslednej dávke

- anti-craving efekt = znížiť žiadostivosť po alkohole

- acamprosat – vedie k dosiahnutiu a udržaniu abstinencie

- MÚ – zvyšuje inhibičnú transmisiu GABA ( oslabená pri chronickom užívaní alkoholu ) + tlmí excitačné

pôsobenie Glu cez NMDA-receptory + vplyv na Ca2+-kanály

- naltrexon – reguluje sebakontrolu pri pití alkoholu, oddiaľuje relabs

- MÚ – kompetitívny antagonista opioidných receptorov

- blokuje uvoľňovanie DA ( vyvolané alkoholom )

- dlhodobá liečba SSRI

* **etanol** – dobre rozpustný vo vode a tukoch

- rýchla a takmer úplná absorbcia z GIT ( žalúdok ( spomalené vstrebávanie v prítomnosti potravy ) - hrubé črevo ) => max. koncentrácia v krvi

už po 30 min.

- absorbcia v podobe par v pľúcach

- rýchla a rovnomerná distribúcia do všetkých tkanív a telesných tekutín – rovnaká koncentrácia ako v krvi – ľahko preniká biolog. membránami,

prestupuje cez placentu

- pri rovnakej dávke majú ženy vyššiu koncentráciu alkoholu v krvi ( nižší obsah celkovej telesnej vody + nižšia aktivita alkoholdehydrogenázy v

žalúdku )

- saturačná kinetika nultého rádu => pri rýchlej absorpcii etanolu ( pitie alkoholu nalačno ) je zvýšená koncentrácia etanolu vo v. porte =>

väčšina etanolu sa dostane do systémoveho obehu => väčší farmakologický účinok ( pri pomalej absorbcii je veľký first-pass efekt )

- genetický polymorfizmus enzýmov – aziati – inaktívne izoformy aldehyddehydrogenázy

- 5-10 % sa vylučuje v nezmenenej forme – moč, pľúca ( testy pre stanovenie alkoholu v krvi – u vodičov )

- rýchly vznik tolerancie ( tkanív voči účinkom etanolu ) - zvyšujúca sa dávka pri rozvoji tolerancie nezvyšuje rovnakou mierou letálnu dávku

- vznik psychickej a fyzickej závislosti – individuálne rozdiely ( fyziológia, biochem. parametre metabolizmu alkoholu, pohlavie, genetická

predispozícia, sociálne prostredie )

- dávka, frekvencia a trvanie konzumácie sú podstatné pre vznik fyzickej závislosti a intenzitu abstinenčného sy.

* alkoholici majú - ↓ aktivitu alkoholdehydrogenázy ( obe pohlavia ) v žalúdku

- ↑ aktivitu MEOS ( indukcia mikrozomálnych pečeňových enzýmov )

- ↓ rýchlosť oxidácie acetaldehydu v mitochondriách ( pri nezmenej aktivite enzýmov )

* **liekové interakcie** – látky, ktoré tlmia CNS ( sedatíva-hypnotiká, anxiolytiká, antikonvulzíva, antidepresíva, opiáty, analgetiká ) => ↑ tlmivý účinok na

CNS

- inhibuje metabolizmus iných liekov ( kompeticia s alkoholom o MEOS ) => predlžený a zosilený účinok liečiv ( warfarin, kortikoidy,

látky tlmiace CNS )

- chronický alkoholizmus indukuje mikrozomálne enzýmy ( MEOS ) => ↑ clerance a skrátený biologický poločas niektorých liečiv v

období abstinencie ( fenytoin )

- PAD – hypoglykemický účinok etanolu => kolísanie glykémie

- disulfiram, cefalosporíny, metronidazol – zosilujú účinok alkoholu

* I – externe – rozpúšťadlo, vehikulum, kožné dezificiens, dezinfekcia operačného poľa

- systémovo – otrava metanolom a etylénglykolom ( prímes do nemrznúcich zmesí a chladiacich kvapalín ) - etanol blokuje ich metabolizmus

kompetitvnou väzbou na alkoholdehydrogenázu ( otravu spôsobujú metabolity oboch látok,

ktoré vznikajú účinkom alkoholdehydrogenázy )

**LOKÁLNE ANESTETIKA ( LA )**

- NÚ – spôsobené FÚ LA aj chybnou technikou podania, vegetatívnou blokádou, vazokonstikčnou prísadou

* **systémová toxicita** – čím je väčšie prekrvenie tkaniva + vyššia koncentrácia LA => rýchlejšia absorbcia do krvného obehu

- pri podaní vysokej dávky do krvného obehu pri i.v. aplikácii, pri zlej technike podania iným spôsobom, pri zníženej rýchlosti biotransformácie LA než

absorbcie do krvi

- **účinky na CNS** - ospalosť alebo eufória, pocit ľahkej opilosti, nepokoj, nervozita, zahmlené videnie alebo hučanie v ušiach ( 1. známka = ztuhlosť jazyka

a okolia úst, fascikulácie )

- ↑ dávky – nauzea, zvracanie, parestézia, nystagmus

- centrálne tonicko-klonické kéče ( hlavne pri hyperkapnii a acidóze ) + bezvedomie → útlm CNS → zlyhanie dychu → smrť

- liečba – symptomatická, okamžite

- kŕče – O2 a riadená ventilácia – prevencia hypoxémie a acidózy

- ↓ dávky, i.v. - thiopental ( krátkodobý barbiturát )

- diazepam

- periferné myorelaxans ( suxamethonium )

- **kardiotoxicita** – priamy účinok LA na Na+-kanály membrán prevodného systému, myokard a hladké svaly ciev

- nepriamo – blokáda sympatiku =>bradykardia, ↓ kontraktilita myokardu, periferná vazodilatácia arteriol → hypotenzia → kardiovaskul.

( intratekálna, epidurálna anestézia ) kolabs

- bupivacain

- liečba - ťažšia

- kardiopulmonálna podpora, korekcia acidózy, SPM – adrenalín ( ↑ dávky => fibrilácia komôr! ), PSL - atropín

- rýchly prienik cez placentu, ↑ koncentraćný gradient ( napr. pri paracervikálnej blokáde ) => bradykardia a kardiorespiračná

tieseň plodu

- kokaín – blokáda spätného príjmu NA => vazokonstrikcia => hypertenzia

=> srdcové arytmie

* **methemoglobinémia** - prilokaín

- nahromadenie metabotitu ( o-toluidin ) - Hb oxiduje na met-Hb

- liečba – 1% metylénová modrá i.v. ( redukčné činidlo ) + ventilácia O2

* **alergická reakcia** - hlavne po esterových LA – ich malé metabolity pôsobia ako haptény

- vzácne, nezkrížené – amidové LA

- exantém, enantém, edém, niekedy astmatický záchvat, prudká anafylaktická reakcia až smrť

- pacient musí byť 20-30 min. po ukončení zákroku v LA sledovaný

- liečba – anafylaktický šok – Ľ.1.V. - adrenalín

- bronchokonstrikcia – beta2-SPM ( sprej alebo parenterálne ) + glukokortikoidy

- nekľud pre dušnosť – krátkodobé BZD - midazolam

- senzibilizácia zdravotníckeho personálu – opakované potřísňení pokožky...

* **iné** – poškodenie nervového tkaniva – pri chybnej technike aplikácie ( vpich do nervu, pri poruche krvnej zrážanlivosti, krvácaní do priestoru depozita LA v tkanive )

- maligná hypertermia - vzácne

- dočasná porucha polykania po topickej anestézii v ústnej dutine => nejesť min. 1 hod. - pre riziko aspirácie potravy

- typy LA:

* **topická ( povrchová )** - roztok, masť, gel na kožu alebo sliznicu

- I – oftalmológia, ORL, urológia, dermatológia

- všetky LA mimo prokain ( nepreniká dostatočne kožou a sliznicami ) + vazokonstrikčná prísada

- ↑ koncentrácia LA => systémová intoxikácia pri absorbcii z väčšej aplikačnej plochy

* **infiltračná** – injekčne do podkožia a svalov – do okolia alebo priamo do miesta zákroku

- pôsobí na drobnejšie senzitívne nervy v mieste aplikácie ( tenké )

- najnižšie koncentrácie LA + vazokonstrikčné prísady

* **svodná = blokujúca nervové kmene** – do blizkosti nervových kmeňov => anestézia v oblasti senzitívne inervovanej kmeňom

- prienik cez silné nervové zväzky => ↑ koncentrácia ( dvojnásobná ) než pri infiltračnej anestézii

- **epidurálna** = extradurálne aplikácia k výstupom nervových koreňov z miechy alebo chrbtice

- **regionálna** = svodná + epidurálna anestézia

- peroperačne zabezpečená katetrom v hrudnej oblasti – pokračujúca pooperačná analgézia – k bezbolestnému odkašliavaniu v

kardiochirurgii, v brušnej a pľucnej chirurgii, pri traume hrudníka

* **subarachnoidálna ( intratekálna, miešna, spinálna, lumbálna )** - niekoľko ml roztoku LA sa aplikuje do páteřního kanálu do priestoru likvóru v oblasti L3-L4 ( prevencia

poranenia miechy )

- polohovaním pacienta ( pozdĺž pozdĺžnej alebo priečnej osi ) môžeme udržať roztok vo vhodnej úrovni

- nepridáva sa vazokonstrikčná prísada ( znižuje resorbciu LA do krvi => predĺžený účinok LA )

- hypobarický roztok – ľahší než likvór

- stúpa a sústreďuje sa – v kyfózach – pri polohe na bruchu

- v bedrovej lordóze – pri polohe na chrbte

- iba malý objem => koncentrovanejší ( než pri iných typoch LA )

- NÚ - ↑ koncentrácia LA v oblasti C3-C4 => útlm až prerušenie vedenia vzruchu v n. phrenicus ( zástava

dychu )

- vazodilatácia a znížený TK – prevencia – vazokonstrikčné látky - systémovo

- veľmi pomalá resorbcia LA => cefalgia, nauzea – niekoľko dní

- I – gynekológia, výkony na dolnej polovici tela

* **Bierova i.v. LA** – I – krátkodobá anestézia odkrvenej končatiny – hlavne HK

- spastické stavy ( kolika rezistentná na inú terapiu ) - k relaxácii hladkých svalov

**1. esterové LA**

* esterová väzba – ľahšie sa štiepi => krátky účinok
* pri subarachnoidál. anestézii - dlhší účinok ( likvór nemá esterázy ) až do absorbcie LA do krvi
* prokaín – pomalý nástup, krátky účinok

- I – infiltračná, svodná LA tenkých nervov – s vazokonstrikčnou prísadou

- systémová i.v. aplikácia – sa už nepoužíva, veľmi pomalá!

- KI – ťažké poruchy funkcie pečene, obličiek, hypotyreóza, myastenia gravis, znížený TK

- Višnevského blokáda ( do intersticia pozdĺž väčších nervovo-cievnych zväzkov, na končatiny ) - bez vazokonstrikčnej prísady

- nedostatočná absorbcia z kože a slizníc

- interakcie - ↑ účinok periferných myorelaxancií, znížený účinok sulfonamidov

* benzokaín - nerozpustný vo vode

- I - povrchová ( topická ) LA – anestezujúca súčasť orálnych liekových foriem pri ochoreniach ústnej dutiny, hltanu

* kokaín - pre návykovosť a možnosť zneužívania sa v praxi nepoužíva

**2. amidové LA** – strednedobý a dlhodobý účinok

* trimekain – I - všetky typy LA, antiarytmikum

- môže sa kombinovať ( bupivakain ) - pre predĺženie účinku

* lidokaín – I – infiltračná, svodná, epidurálna LA - nízke dávky – pri súčasnej liečbe beta-SPL, blokátormi Ca2+-kanálov; epilepsia; pôrodná paracervikálna blokáda; anestézia hlavy a krku

- topická LA – čípky, gely, krémy

- v kombinácii s prilokaínom

- antiarytmikum

* bupivakain – I – všetky typy LA, málo pri topickej LA – bez adrenalínu

- urologické a gynekologické operácie – myorelaxácia svalov v podbrušku

- NÚ – kardiotoxicita ( prevodný systém )

- premedikácia – atropín – na zníženie nadbytočného účinku parasympatiku pri blokáde szmpatiku

**- vazokonstrikčná prísada**

* adrenalín, noradrenalin
* alternatívne SPM – naphazolín
* max. 500 ug = 0,5 ml 1 ‰ roztoku adrenalínu
* stomatologické prípravky ( s veľmi malým objemom ) - zvýšená koncentrácia vazokonstrikčnej látky, NA

- svodná anestézia

* význam – znižujú rýchlosť resorbcie LA do systémového obehu = > znížené riziko systémovej toxicity

=> predĺžený a zvýšený LA-účinok v mieste aplikácie

=> znížená celková dávka LA

- znižujú intenzitu krvácania v mieste výkonu

* NÚ – ischémia až nekróza tkanív v anestezovanej oblasti

- celkové – tachykardia, palpitácie, zvýšený TK, arytmie

* nepoužíva sa pri subarachnoidálnej anestézii! - vazokonstrikcia by nežiadúcim spôsobom predlžovala dobu anestézie
* KI – IMAO – 2 týždne po ukončení terapie IMAO

- inhibítory spätného príjmu katecholamínov => zvýšený účinok vazokonstrikčnej prísady

- TCA

- MÚ – reverzibilná blokáda na napätí a čase závislých Na+-kanálov – v aktívnom stave kanálu => blokujú influx Na+ do bunky a spomaľujú refrakternú fázu

- v inaktívnom stave kanálu – disociujú od väzbových miest => umožňujú prechod kanálu do kľudného stavu

↓

zvýšený prah excitability =>↓ rýchlosť vzostupu AP = > blokáda vedenia vzruchu nervovými axónmi a ďalšími excitabilnými membranámi ( myokard )

- hydrofilná cesta = väzba LA na receptor cez vnútorné ústie Na+-kanálov

- závislosť na užití kanálov = čím častejšie sa Na+-kanály otvárajú, tým ľahšie sa LA dostane ku svojim receptorom => musí prebehnúť viacej cyklov otvorenia

kanálov, než nastane blokujúci účinok

- hydrofóbna cesta = väzba LA na receptor cez membránu – neionizovaná forma LA

- rýchlejšia, aj keď kanály nie sú otvorené

- v aktívnom a inaktívnom stave – zvýšená afinita Na+-kanálov k LA

- nástup účinku – pri aspoň 80% blokáde Na+-kanálov bunečnej membrány nervového vlákna v danom mieste

- pri ovplyvnení dĺžky min. 3 Ranvierových zárezov – u myelinizovaných vlákien

- ideálne LA – rozpustné vo vode, termostabilné

- lokálne účinné na kožu a sliznicu i pri injekčnom podaní

- znížená lokálna a systémová toxicita

- rýchly nástup účinku, dostatočne dlhé pôsobenie, rýchle odoznenie účinku

- FÚ – CNS – nízke dávky – excitácia CNS

- vysoké dávky – útlm CNS

- KVS – blokáda Na+-kanálov => spomalené vedenie vzruchu v prevodnom systéme, znížená kontraktilita myokardu

- nepriamo – vplyv na vegetatívny systém – vazodilatácia arteriol => hypotenzia

- kokaín – blokuje spätný príjem biogénnych amínov do nervových zakončení => vazokonstrikcia => hypertenzia, srdcové arytmie

- hladké svaly – mierny spazmolytický účinok – po i.v. podaní

- lokálna anestézia + lokálna analgézia - strata bolesti bez straty kontroly svalových pohybov

- blokáda vedenia vzruchu v nervových vláknach – ľahšia v tenkých než hrubých a myelinizovaných vláknach

- zýšená účinnosť – na nervy prenášajúce vyššie frekvencie AP ( vstup do Na+-kanálov hlavne

pri AP )

- vegetatívne ( B ) vlákna → senzitívne ( Adelta a C ) vlákna → motorické vlákna

- útlm tepla → bolesti → hmat a propriocepcia

- odoznievanie účinku a zotavovanie vlákien – v opačnom poradí

- blokáda vegetatívnych vlákien => útlm vazomotorickej regulácie => lokálna vazodilatácia

- nízke dávky – útlm spontánnych výbojov v senzorických neurónoch => útlm neuropatickej bolesti – tokainid, mexiletin

- malé a lipofilné molekuly => rýchlejšia interakcia s Na+-kanálmi => zvýšená účinnosť - bupivakain

=> rýchlejšia disociácia od väzbových miest v Na+-kanáloch => nutná zvýšená frekvencia stimulácie ( AP ) k dosiahnutiu blokády=> antiarytmický účinok

- slabé bázy v slabo kyslom vodnom roztoku

- účinnosť závislá na pH – zvýšená pH – zvýšené neionizovaná forma LA – ľahšie preniká do nervových axónov

- znížené pH – v záňetlivých tkanivách - zvýšená ionizovaná forma LA => znížený prienik do nervových axónov ( cez membránu ) => znížená účinnosť

- I – lokálna anestézia

- antyaritmika – lidokaín, trimekaín

- prevencia hypertenznej odpovede na tracheálnu intubáciu – lidokaín, trimekaín

- k uvoľneniu bronchospazmov – trimekaín ( aerosol )

- anestézia žalúdočnej sliznice ( gastroduodenálny vred ) - oxetakaín + antacida

**LIEČIVÁ DÝCHACIEHO SYSTÉMU**

**ANTITUSIKA**

* tlmia neúčelný ( nesmeruje k odstráneniu hlienu ) kašeľ, ktorý pacienta vyčerpáva
* znižujú kašľací reflex pri terapeutických a diagnostických zásahoch na dolných dýchacích cestách
* I – úporné stavy suchého dráždivého kašľa – pri neúčinnosti expektorancií
* **antitusika kodeínového typu** – centrálny MÚ – znižujú citlivosť centra pre kašeľ, vyššia účinnosť

- analgetický účinok

- NÚ – útlm dychového centra ( vysoké dávky ) - antagonizuje naloxon

- vznik závislosti ( pri dlhodobom podávaní )

- p.o.

- **kodeín –** KI – obtiažná expektorácia pri CHOPN

- NÚ – zápcha, nauzea a zvracanie, útlm dýchacieho centra, retencia moču, mióza, palpitácie ( ako opioidné analgetiká )

- ovplyvňuje pozornosť ( eufória, sedácia )

- interakcie – IMAO, erytromycín + metachalon ( prechodný extrapyramídový sy. ), NSPZL ( zvyšuje ich analgetický účinok )

- **etylmorfín –** I – spontánny pnumotorax, hemoptýza, pred diagnostickými výkonmi

- analgetický účinok až vo vyšších dávkach

- **dextrometorfan** – dobre znášaný – netlmí dychové centrum, nevyvoláva zápchu, minimálne riziko vzniku závislosti

- nemá analgetický účinok

- KI – astma bronchiale, deti do 2 rokov

* **nekodeínové antitusika** – MÚ – centrálny – znižujú citlivosť centra pre kašeľ

- periferný - bronchodilatácia

- látky s centrálnym MÚ – môžu mať súčasne i periferné účinky a naopak

- netlmia dýchacie centrum, nevyvolávajú závislosť, nemajú centrálne analgetický účinok

- p.o.

- **butamirát** – často sa podáva deťom

- KI – tehotenstvo ( 1. trimester ) - opatrnosť v ďalších trimestroch a pri laktácii

- **dropropizin** – I – pneumotorax, hemoptoe rôznej etiológie

- KI – deti do pol roka, ťažké poruchy funkcie pečene

**EXPEKTORANCIA**

* uľahčujú odstraňovanie hustého hlienu z dýchacích ciest
* p.o., inhalačne
* nemajú sa podávať súčasne s antitusikami => hromadenie a stáza hlienu v bronchoch => riziko sekundárnej infekcie, bronchiektázie
* rozdelenie podľa hlavného MÚ:

**1. sekretolytika** – stimulujú činnosť bronchiálnych žliazok => zvyšujú tvorbu hlienu v dýchacích cestách => znížená viskozita hlienu

**2. mukolytika** – znižujú viskozitu hlienu ovplyvnením jeho fyzikálne-chemických vlastností

- **bromhexin** – metabolizuje sa na ambroxol ( vlastná účinná látka )

- dlhodobá aplikácia => nadmerná stimulácia pohárikových buniek => atrofia

- **ambroxol** – metabolit bromhexínu

- sekretomotorický účinok, znižuje adhezivitu hlienu k povrchu dýchacích ciest

- antioxidačný, nepriamy protizápalový účinok, znižuje bronchiálnu hyperreaktivitu, zvyšuje penetráciu ATB do pľúcneho tkaniva

- aj per rektum

- I – i.v. infúzia – prevencia sy. respiračnej tiesne u nezrelých novorodencov ( urýchľuje tvorbu a sekréciu sufŕfaktantu )

- KI – akútna vredová choroba

- opatrnosť – 1. trimester tehotenstva, laktácia

- NÚ – ojedinele – GIT-ťažkosti

- **N-acetylcysteín** – MÚ – redukuje disulfidové väzby v bielkovinách hlienu

- inhalačne – pôsobí rýchlo ( za 10-15 min. ) mohutnú expetoráciu

- môže u astmatikov vyvolať bronchospazmus – prevencia = bronchodilatancia

- I - antidotum ( donor SH-skupín ) pri intoxikácii paracetamolom ( i.v.)

- **mesna** – I – k uvoľneniu nosných prieduchov, chronická sinusitída

- v onkológii – znižuje urotoxicitu cytostatík

- KI – astma, akútne stavy, asténia brániaca odkašľavaniu – zvýšené riziko bronchospazmu

**3. sekretomotorika** – zvyšujú aktivitu riasinkového epitelu => uľahčujú transport hlienu, a tým vykašlavanie

- **rastlinné silice** ( eterické oleje ) - menthae piperitae, anisi, eucalypti etheroleum

- mierny sekretolytický, spazmolytický a antiseptický účinok

- **beta-SPM**

- **guaifenesin** – centrálny miorelaxačný a antianxiózny účinok, veľmi mierny antitusický účinok

- I – psychogénny kašeľ ( centrálne účinky )

- KI – myastenia gravis a myastenický sy., tehotenstvo, laktácia, deti do 2 rokov

- negatívne ovplyvňuje pozornosť

- v kombinovaných prípravkoch, p.o.

**ĎALŠIE FARMAKA DÝCHACIEHO SYSTÉMU**

**1. surfaktanty**

* fosolipidy z prasačích a teľacích pľúcneho
* **kolfosceril** – nízka účinnosť
* MÚ – napodobujú účinky ľudského surfaktantu = znižujú povrchové napätie v alveoloch, zvyšujú poddajnosť a bránia kolabsu alveolov v exspíriu => zväčšujú aktívnu

ventilačnú plochu

* I – nedostatočná funkcia surfaktantu ( fosfolipidy, lipoproteíny ) - prevencia a liečba – sy. respiračnej tiesne u nezrelých novorodencov ( sy. hialinných membrán )
* pomaly intratracheálne, v priebehu 1 hodiny po narodení alebo čo najskôr po stanovení diagnózy, možno opakovane podať po 12 hodinách
* KI – precitlivelosť na účinnú látku
* NÚ – krvácanie do pľúc, oneskorenie uzáveru ductus arteriosus

**2. dychové stimulancia**

* stimulátory dychového centra
* I – liečba respiračnej insuficiencie pri CHOPN – priaznivo ovplyvňujú celkový stav, ventiláciu a expektoráciu, ale nie sú dostatočné pri ťažkých stavoch ( nutná UPV )
* **doxapramin** – MÚ – znižuje prah citlivosti karotických receptorov na hypoxémiu

- I – respiračná insuficiencia, hypoventilačné sy.

- prevencia útlmu dychového centra pri anestézii / oxygenoterapii

- na zlepšenie pľúcnej ventilácie v pooperačnom období

- intoxikácia buprenorfínom

- KI – tehotenstvo, deti do 12 rokov

- zvyšuje toxicitu psychostimulancii, IMAO ( KI ), celkových anestetík, teofylínu

**3. terapeutické plyny**

* vždy sa podávajú zvlhčené! - najčastejšie prechodom ( prebublávaním ) nádobou s vodou
* I – ku zvládnutiu hypoxických stavov
* **O2** – súčasť plynných anestetických zmesí

- inhalácia O2 pri p = 1 atm. ( 101,3 Kpa ) zvyšuje oxygenáciu krvi + znižuje respiráciu => kumulácie CO2 v tkanivách => zvýšená respirácia v priebehu minút

- NÚ – intoxikácia ( monitoring oxygenácie )

- dlhodobé podávanie => tracheobronchitída, pľúcny edém, atelektáza, retinopatia ( kojenci )

- niekedy sa objemovo do 100% doplňuje inertným plynom ( He )

- pomocou masky / nosného katétra

* **CO2** – MÚ – do 10% stimuluje dýchanie, vo vyšších koncentráciách tlmí dýchanie a pôsobí narkoticky

- I – ako prímes ( 5% ) na stimuláciu dýchania

- KI - hyperkapnia

* **NO** – MÚ – vazodilatácia, bronchodilatácia

- I – akútne pľúcne zlyhanie, pľúcna hypertenzia, cor pulmonale ( niektoré formy )

- po inhalácii – rýchlo preniká alveolo-kapilárnou membránou a rýchlo sa viaže na Hb → Met-Hb ( 1-2% ) => lokálne pôsobí iba na pľúcne tkanivo

- pri styku so vzduchom alebo O2 → toxický NO2 ( pomaly )

- KI – methemoglobinémia, tehotenstvo, laktácia

**NOSNÉ PRÍPRAVKY**

- **SPM** – **efedrin, nafazolin**

- I – nazálna lokálna dekongescia

# ANTIASTMATIKA

- liekové formy a spôsoby aplikácie:

**1. perorálne**

**2. parenterálne**

**3. inhalačné** – priamo pôsobia na dýchacie cesty vo vysokých koncentráciách

- malý prienik do krvného obehu => malé systémové NÚ

- veľmi rýchly nástup účinku ( okrem kortikoidov )

- látky, ktoré nie sú absorbované po p.o. podaní, majú vysoký first pass effect

- **a) liečivá v prášku** ( DPI = dry powder inhaler ) - turbolhaler, spinhaler, diskhaler

- liečivo v kapsuliach

- nevhodné pre malé deti

- **b) nebulizátory** – rozptyľujú liečivo v roztoku ( napr. z ampule ) vo vzduchu

- **c) aerosoly** – aerosolový dávkovač ( dávkovací aerosolový systém, MD1 – metered dose inhaler )

- hlboké inspírium a potom 10 s zadržať dych => zabezpečí, aby sa absorbovalo, čo najviac účinnej látky

=> ťažkosti pri optimálnej koordinácii dýchania

- krátka pauza ( 5-15 min. ) medzi dvoma aplikáciami – pri nedostatočnom účinku lieku

- autohalery – lepšia efektivita aplikácie

- liečivo pre inhaláciu sa uvoľňuje automaticky pri nádychu alebo použitím inhalačného nástavca ( spacer )

- babyhaler – u malých detí

**BRONCHODILATANCIA = ÚĽAVOVÉ ANTIASTMATIKA**

**- krátkodobo účinné látky**

* I – liečba akútnych príznakov

- profylaxia pozáťažových astmatických príznakov

* intermitentná astma, akútna exacerbácia perzistujúcej astmy, akútna exacerbácia CHOPN
* β₂-sympatomimetika s krátkym biologickým poločasom, anticholinergika ( parasympatolytika ), xantíny v neretardovanej liekovej forme

**- dlhodobo účinné látky**

* I – nočné prejavy astmy

- liečba perzistujúcej astmy – doplnok dlhodobej protizápalovej liečby

* β₂-sympatomimetika s dlhým biologickým poločasom, xantíny v retardovanej liekovej forme, antileukotrieny ( aj protizápalový účinok )

**1. β₂-sympatomimetika**

* MÚ – agonisti β₂-adrenergných receptorov => bronchodilatácia
* antialergický účinok, znižujú uvoľňovanie mediátorov z mastocytov a cievnu permeabilitu
* aplikácia – inhalačná ( s dávkovačom )

- injekčná ( s.c. alebo i.v. ) - ťažký akútny stav hospitalizovaného pacienta pod dohľadom

* **krátkodobo účinné β₂-SPM** **– salbutamol, fenoterol**

- aplikujú sa podľa potreby

- I – intermitentná astma ( monoterapia )

- ľahká a stredne ťažká forma perzistujúcej astmy ( v kombinácii )

- inhalačná aplikácia – rýchly nástup účinku, max. do 30 min., trvá 4-6 hod.

* **dlhodobo účinné β₂-SPM – salmeterol, formoterol** – inhalačné liekové formy

**- klenbuterol** – perorálne formy

**- salbutamol** – v retardovanej forme

- 12 hod. => 2x denne

* neselektívne SPM – adrenalín – I – veľmi ťažké a kritické stavy ( status asthmaticus, anafylaktický šok )

**2. ( metyl ) xantíny**

* MÚ – inhibícia fosfodiesterázy I-IV => ↑ cAMP

- antagonisti adenozínových ( A₁ )-receptorov => ↑ cAMP

* mierny kardiostimulačný, diuretický účinok a dilatácia svaloviny GIT a žlčových ciest
* stimulujú CNS a zvyšujú účinok β-SPM
* dobrá resorbcia z GIT ( potrava resorbciu spomaľuje )
* prechádzajú placentou a do materského mlieka
* I – retardované liekové formy – liečba stredne ťažkej a hlavne ťažkej formy perzistujúcej astmy

- neretardované liekové formy – profylaxia pozáťažovej astmy

- liečba CHOPN

* **theofylín** – v retardovanej forme

- FÚ - bronchodilatačný účinok, stimuluje dýchacie centrum a CNS

- zvyšuje frekvenciu a silu srdcových kontrakcií

- mierny vazodilatačný účinok v pľúcach, v koronárnych cievach a v obličkách

- slabý diuretický účinok

- zvyšuje sekréciu HCl v žalúdku

- zlepšuje mukociliárnu clearance

- tlmí pozdnú astmatickú fázu, neovplyvňuje bronchiálnu hyperreaktivitu

- monitoring plazmatickej koncentrácie – možnosť intoxikácie – nespavosť, bolesti hlavy, nauzea až zvracanie, tachyarytmia, iritabilita, svalový tremor až kŕče

- poločas eliminácie – 9 hod.

- predĺžený ( až > 24 hod. ) - poruchy pečene ( alkoholici ) alebo obličiek, miestnavá insuficiencia srdca, CHOPN

- skrátený ( 4-5 hod. ) - silný fajčiari

- KI – poruchy obehu ( IM, ťažká hypertenzia ) a GIT

- anxiózne stavy, hypertyreóza, dekompenzovaný glaukóm, epilepsia

- 1. trimester tehotenstva, laktácia

- deti do 6 mesiacov

* **aminofylín** – rozpustnejší vo vode => aplikácia vo forme roztokov a injekcií

- vlastné účinky vyvoláva theofylín

- I – reverzibilná obštrukcia dýchacích ciest

- nočná dušnosť pri chronickej bronchitíde a emfyzéme pľúc

- respiračná insuficiencia s hypoventiláciou pri CHOPN

- ťažké astmatické stavy ( status asthmaticus ) - i.v.

- ťažké exacerbácie CHOPN – i.v.

- stredne ťažká a ťažká forma perzistujúcej bronchiálnej astmy – retardované p.o. formy

**3. anticholinergika**

* **ipratropium bromid** – PSL s kvartérnym dusíkom
* inhalačná aplikácia – nevstrebáva sa => nepreniká do CNS, ↓ NÚ – sucho v ústach, cefalgia, zápcha retencia moču
* zosilujú bronchodilatačný účinok β₂-SPM
* MÚ – kompetitívny antagonista Ach na M-receptoroch ( presynaptických M₂ a postsynaptických M₃-receptoroch )
* I – liečba a prevencia reverzibilnej obštrukcie dýchacích ciest ( CHOPN s bronchospastickou zložkou )

- perzistujúca astma – pri neúčinnosti β₂-SPM

- akútny astmatický záchvat

* opatrnosť – glaukóm, hyperplázia prostaty, tehotenstvo, laktácia
* nepriazdnivo neovplyvňuje mukociliárne funkcie => nespôsobuje hromadenie bronchiálneho sekrétu

**PREVENTÍVNE ANTIASTMATIKA**

**1. antileukotrieny**

* MÚ – antagonizujú tvorbu ( inhibítory 5-lipoxygenázy ) alebo účinky leukotrienov ( antagonisti leukotrienových receptorov ) ( LTC₄ – F₄ – majú spazmogénny účinok a

zvyšujú permeabilitu ciev )

* **zafirkulast** – tlmí časnú a neskorú fázu alergickej reakcie, tlmí bronchokonstikciu

- inhibítor účinku leukotrienov

- I – perzistujúca astma

- nástup účinku – za 2 hod.

* **montekulast** – pomalší nástup účinku, dlhší účinok

- inhibítor účinku leukotrienov

* inhibítory 5-lipoxygenázy **– docebenon, piriprost**
* **tenidap** – oba MÚ

**2. H₁-antihistaminika**

* **ketotifen**
* MÚ – antagonista H₁-receptorov so slabšími anticholinergnými účinkami

- znižuje degranuláciu mastocytov a uvoľňovanie ich mediátorov

* 50% biologická dostupnosť ( first pass effect )
* NÚ – sedácia, sucho v ústach, závrať
* I – preventívna a udržovacia liečba ľahkej a stredne ťažkej perzistujúcej astmy – imúnoprofylaktikum
* KI – tehotenstvo, laktácia, súčasné užívanie p.o. antidiabetik
* p.o. - dobrá resorbcia v GIT
* plný účinok – po 8-12 týždňoch podávania
* slabší účinok než kromolyn

**3. kromony**

* **kromolyn ( kromoglykát )**
* MÚ – nejasný – inhibícia influxu Ca2+ do buniek – znižuje degranuláciu mastocytov po rôznych podnetoch ( vrátane interakcie antigén-IgE )
* inhalačne ( zlá resorbcia z GIT, 10% sa absorbuje do systémového obehu )
* dlhodobo ( plný účinok – po niekoľko týždňovej aplikácii )
* I – preventívna a udržovacia liečba ľahkej a stredne ťažkej perzistujúcej astmy - imúnoprofylaktikum

- v kombinácii so všetkými bežnými antiastmatikami => umožňujú znížiť dávky inhalačných kortikoidov a bronchodilatancií

- alergická rinitída a konjunktivitída

* KI – precitlivelosť na látku, tehotenstvo ( 1. trimester )
* málo NÚ – podrázďenie horných dýchacích ciest, nauzea, bolesť hlavy, precitlivelosť ( bronchospasmus )

**4. kortikosteroidy**

* protizápalový účinok – bránia vzniku ireverzibilných zmien, ktoré sprevádzajú neliečenú alebo nedostatočne liečenú astmu
* dlhodobo ( dlhodobá aplikácia znižuje reakciu na alergén ), pri všetkých formách perzistujúcej astmy
* zásady pri použití – liečbu je nutné začať čo najskôr

- uprednostňujú sa inhalačné formy

- začína sa vyššími dávkami, ktoré sa postupne znižujú na najnižšie ešte účinné dávky

- dávky sa znižujú až po spoľahlivo potvrdenej stabilizácii ( kompenzácii ) astmy – najskôr až po 3 mesiacoch užívania

* znižujú tvorbu cytokínov – hlavne Th₂-lymfocytov ( aktivujú eozínofily, zvyžujú tvorbu IgE a expresiu IgE-receptorov )
* inhibujú indukciu COX-2 => tlmia tvorbu vazodilatačne pôsobiacich PGE₂ a PGI₂

=> inhibujú tvorbu spazmogénne pôsobiacich leukotrienov LTC₄ a LTD₄ a chemoterapeuticky pôsobiaceho LTB₄ a PAF

* znižujú migráciu zápalových elementov charakteristických pre astmu do bronchiálneho tkaniva
* znižujú vaskulárnu permeabilitu a zvyšujú bronchodilatačnú účinnosť β₂-SPM
* I – CHOPN ( spôsobená chronickou bronchitídou alebo emfyzémom ) ( iba čiastočne reverzibilná obštrukcia dýchacích ciest + bronchiálna hyperreaktivita )

- alergická rinitída ( konjunktivitída ) - predchádza alebo sprevádza astmu

* **inhalačné** – I – pravidelná dlhodobá liečba => nevhodné pri ťažkých formách perzistujúcej astmy ( vrátane status astmatikus ) - vyžadujú rýchlu intenzívnu liečbu

- lokálne NÚ – chrapot, orofaryngeálna kandidóza

- znižuje použitie inhalačného nástavca, inhalácia pred jedlom, vypláchnutie úst po aplikácii

- paradoxný bronchospasmus, dráždenie dýchacích ciest, kašeľ

- prechádzajú placentou a do materského mlieka => v tehotenstve a laktácii sa podávajú iba vtedy, ak ich prínos prevyšuje riziko

**- beklometazon** – I – dlhodobá protizápalová liečba a prevencia prestavby bronchiálnej steny a ich príznakov

- KI – precitlivelosť na látku, neliečená infekcia ( baktérie, vírusy, mykóza ) dýchacích ciest, pľúcna TBC

- opatrnosť – tehotenstvo ( 1. trimester ), laktácia

- pri dávkach nad 800 μg – použiť inhalačný nástavec => ↓ systémová absorbcia ( polknutie ) látky a ↑ bronchiálna depozícia

**- budesonid** – rovnaké použitie a dávkovanie ako beklometazon

- dlhšia dobaúčinku, ↑ first pass effect

**- flutikason** – minimálna systémová resorbcia

- veľmi lipofilný, ↑ afinita ku glukokortikoidným receptorom

- rovnaké I a KI ako beklometazon

* **celkové** – I – ťažký astmatický stav, ktorý sa nedá zvládnuť inhalačnými kortikoidmi a inými liekmi - akútny stav – 40-60 mg p.o. 3-10 dní

- ťažká perzistujúca astma – pravidelné p.o. podávanie

- ťažký akútny stav v rámci intanzívnej staroslivosti – metylprednizolon

– i.v.

- CHOPN – ťažký stupeň akútnej exacerbácie – krátkodobo

- prednizon, metylprednizolon

- dlhodobá liečba => ↑ riziko vážnych NU

- opatrný postup pri znižovaní dávok

**SPAZMOLYTIKA GIT**

* uvoľňujú spazmy hladkého svalstva GIT a močového systému
* **neurotropné spazmolytika**

- pôsobia prostredníctvom receptorov VNS, ovplyvňujú iba hladkú svalovinu útrob

- **PSL – atropín** – alkaloid s terciárnym dusíkom

- nespoľahlivý vplyv na sfinktery ( Oddiho sfinkter, sfinktery močového mechúra )

- NÚ – excitácia CNS, mydriáza, cykloplégia, zvýšený vnútroočný tlak

- **anticholinergika** – syntetické, s kvarterným dusíkom

- antimuskarínový a antinikotínový účinok ( v gangliách GIT ) => kompletná spazmolýza hladkej svaloviny GIT + sfinkterov>

- nespoľahlivá absobcia po p.o. podaní, znížený prienik cez membrány => parenterálne, nižšie NÚ – sy. mrtvého brucha ( vymiznutie

peristaltiky pri auskultácii )

- I – sy. dráždivého tračníka

- poruchy tenzie a motility GIT spôsobené spazmami hladkých svalov

* **myotropné spazmolytika**

- priamo pôsobia na bunky hladkých svalov – rôzne MÚ – blokátory pomalých Ca2+-kanálov, aktivácia K+-kanálov, stimulácia tvorby NO, ovplyvňujú opioidné

receptory, lokálny anestetický účinok, aktivácia adenylatcyklázy ( zvýšené cAMP )

- ovplyvňujú hladké svaly útrob a ciev

- I – dráždivý traćník

- divertikulárna choroba

- rôzne spastické stavy ( bolesť pri funkčných poruchách žlčových a močových ciest, spazmy hladkých svalov čriev )

- črevný diskomfort – meteorizmus, flatulencia

- NÚ – arytmia, hypotenzia – pri i.v. podaní

- KI – paralytický ileus

- synergizmus = myotropné + neurotropné spazmolytiká => spazmolýza

- **papaverín** – alkaloid ópia – nemá euforizujúci, analgetický a antitusický účinok

- p.o.

- i.v. - I – embólia – k navodeniu vazodilatácie => NÚ – hypotenzia, bradykardia, arytmia

- KI – poruchy srdcového rytmu, AV-blok

- glaukóm, intrakraniálna hypertenzia

- **drotaverín** – zvýšená účinnosť

- I – spazmy ciev v oku a vo vnútornom uchu

- **pitofenón** – účinnejśí než papaverín

- v kombinácii s inými spazmolytikami ( PSL ) a analgetikami

* **spazmoanalgetika**

= kombinované prípravky – spazmolytikum + analgetikum ( kodeín, metamizol, paracetamol )

**- pitofenon + fenpiverín + metamizol**

- krátkodobo, intenzívna liečba, parenterálne => rychly, silný účinok

- opioidy ( petidin ), atypické opioidy ( tramadol ) - pri výraznej symptomatológii

- I – bolesť pri spazme hladkých svalov

- biliárna a renálna kolika

- spazmoanalgézia – pred aj po inštrumentálnych vyšetreniach

- spastická dysmenorea

- gynekologické operácie – kontrola bolesti

* **karminatíva**

- rastlinné silice – harmanček, fenykel, kmín, anýz – aromatické vody, čaje

- slabý spazmolytický účinok

- uľahčujú odchod črevných plynov

* **deflatulencia**

- pôsobia proti meteorizmu ( nadmerná tvorba a hromadenie plynov v GIT )

- stabilné polymérne silikónové zlúčeniny

- nevstrebávajú sa, lokálny účinok

- **simetikon** – silikónový olej

- MÚ – znižuje povrchové napätie

- I – rutinne pri orálnej endoskopii – bránia speneniu sekrétu, ktorý by zhoršovalo celý výkon

- problémy s nadýmaním, pocit plnosti a napätia v epigastriu

**PROKINETIKA**

* neselektívne stimulujú hladkú svalovinu v GIT ( hlavne proximálnu časť ) => urýchľujú vyprázdňovanie žalúdka => tlmia pocit plnosti a tlaku v epigastriu, škytavku,

refluxnú ezofagitídu, nauzeu a zvracanie

* antiemetika ( viď. antiemetika )
* zabraňujú refluxu žlče do žalúdka => zvýšené hojenie peptických vredov
* zvýšená peristaltika a zrýchlený prechod črevného obsahu – pri RTG vyšetrení
* **metoklopramid, domperidon**
* **itoprid** – MÚ – antagonista D2-receptorov, inhibítor ACHE

- I – na zmiernenie symptómov pri zníženej motilite GIT

* **makrolidy - erytromycín**

**LIEČBA VREDOVEJ CHOROBY ( ANTIULCERÓZA )**

**ANACIDA**

* MÚ – neutralizujú HCl v žalúdku => zvýšené pH žalúdočného obsahu => znížená aktivita pepsinogénov
* tvoria na sliznici žalúdka ochrannú vrstvu
* stimulujú sekréciu endogénnych prostaglandínov
* I – symptomatická terapia GIT-ťažkostí – dyspepsia s hyperaciditou ( funkčná dyspepsia, pseudoulcerózny sy. ), pyróza, refluxná ezofagitída, dyspepsia spôobená liekmi

( NSPZL )

- vredová choroba žalúdka a duodena – na začiatku terapie k rýchlej úľave od ťažkostí ( bolesť )

- urýchľujú hojenie žalúdočného a duodenálneho vredu po dlhodobom podávaní ( 4 týždne ) => v súčasnosti sa používajú

účinnejšie antiulceróza

* lokálne – v kombináciách, krátkodobý účinok => opakovane medzi jedlom
* málo NÚ – systémové ( antacida, ktoré sa vstrebávajú )
* zmenou pH v žalúdku môžu ovplyvniť vstrebávanie iných liečiv
* **CaHCO3** – celkový účinok -s HCl tvorí CO2 => zvýšene rozpína žalúdok a prekrvuje sliznicu
* **carbo activatus** – inertná látka, neabsorbuje sa – obstipancium ( črevné adsorbencium )

- MÚ – viaže rôzne zlúčeniny a toxíny

- silný účinok, rýchly nástup účinku, nemá byť podávané dlhodobo – možnosť vstrebávania Ca2+

* **hydroxid horečnatý** – dlhodobý účinok

- vznikajúci MgCl2 spôsobuje hnačky

- MÚ – redukcia žalúdočnej acidity, zníženie peptickej aktivity, obranný mechanizmus, urýchľuje hojenie ( gel chrániaci sliznicu )

* **hydroxid hlinitý** – MÚ – ako hydroxid horečnatý

- pomalý nástup účinku, dlhodobý účinok, riziko zápchy

**LÁTKY ZNIŽUJÚCE SEKRÉCIU HCL V ŽALÚDKU**

**1. H2-antihistaminika**

* MÚ – kompetitívne antagonizujú účinky histamínu na H2-receptoroch ( vysoko selektívne ) => znížená sekrécia žalúdočnej šťavy stimulovaná endogénnym histamínom

( bazálna, nočná i stimulovaná sekrécia HCl ) = znížený objem a obsah H+

žalúdočnej šťavy + znížená tvorba pepsínov

* NÚ - až pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami, u starších ľudí

- cimetidín – vzáne - gynekomastia, znížená libido a impotencia – dôsledok zvýšenej sekrécie prolaktínu + inhibície androgénnych receptorov

- stavy zmätenosti u starších ľudí

* hydrofilnejšie než cimetidín, neprenikajú do CNS
* **cimetidín** – interferuje s cytochrómom P-450 => inhibujú oxidačnú biotransformáciu niektorých liečiv v pečeni
* **ranitidin**
* nepôsobia na H. pylori => recidíva žaludočného / duodenálneho vredu do 1 roku po ukončení liečby ( až 80% pacientov )
* rovnaká maximálna účinnosť
* rozdielna relatívna účinnosť ( afinita k H2-receptorov ) => rozdielna absolútna veľkosť dávky
* p.o. a parenterálne ( vnútrožilná infúzia ) aplikácia
* dávkovanie – liečba gastroduodenálnej vredovej choroby – p.o. - určitá dávka látky 1x denne na noc

- ½ dávky 2x denne – ráno + večer do endoskopicky verifikovaného vyhojenia

- profylaxia recidívy vredu – ½ dávka 1x denne na noc

* I – vredová choroba

- sekundárne peptické vredy

- profylaxia recidív peptického vredu

- Zollinger – Ellisonov sy. - vzácne

- stavy s hyperzciditou

- refluxná ezofagitída,

- refluxy

- dráždivý žalúdok

- gastropatia – hemoragická, spôsobená NSA

- riziko aspirácie kyslého žalúdočného obsahu – Mendelsonov sy.

- pri zvýšení účinnosti substitučnej terapie pankreatickými enzýmami pri chronickej pankreatitíde

**2. inhibítory protónovej pumpy ( H+-K+-ATP-ázy )**

* protisekrečné látky s veľmi silným účinkom ( najúčinnejšie )
* inhibujú iba sekréciu HCl bez ohľadu na typ pôvodného stimulačného podnetu
* najväčšia inhibícia – v období max. stimulácie = po dlhšom hladovaní => podávať ráno pred jedlom
* aplikácia - parenterálne

- p.o. v obaloch, kt. ich chránia pred znížením pH v žalúdku → resorbcia v tenkom čreve → systémová cirkulácia → žalúdok – sekrečné kanáliky parietálnych

buniek → prolátky → H+→ reaktívne metabolity

* MÚ – prolátky →H+→ reaktívne metabolity – reagujú s SH-skupinami protónovej pumpy => ireverzibilná blokáda protónovej pumpy => blokáda transportu H+ do lumen

žaludku

- trvá 24 hod. po 1 dávke a plne

vymizne za 4-5 dní ( po syntéze

nového enzýmu a jeho inkorporácii

do plazmatickej membrány )

* v kyslom prostredí žalúdka sú rýchlo štiepené => nemenia množstvo pepsínu v žalúdku
* dlhodobé podávanie sa nedoporučuje => znížená HCl=> zvýšený gastrín => hyperplázia buniek žalúdka
* in vitro reagujú s cytochrómom p-450 => ovplyvňujú metabolizmus iných liečiv

- genetický polymorfizmus – pomalí homozygotní metabolizátori – najsilnejší účinok

* dobrá tolerancia – dyspepsia, bolesť hlavy, alergia, znížený vitamín B12 ( pri Zollinger-Ellisonovom sy. )
* I – eradikácia H. pylori

- refluxná ezofagitída

- Zollinger-Ellisonovom sy. ( Ľ.V. )

- neúspešná liečba vredovej choroby pri použití iných inhibítorov sekrécie žalúdočnej šťavy

- gastropatia vyvolaná NSPZL a kortikoidmi – inhibujú sekréciu v žalúdku – zvýšené dávky

* **omeprazol, pantoprazol**

**3. selektívne PSL**

* MÚ – selektívny antagonista Ach na M1-receptoroch => tlmia uvoľňovanie histamínu z parakrinných buniek ( podobných enterochromafinným bunkám ) => znížená

sekrécia gastrínu a HCl ( + pepsinogénu ) v žalúdku

* používajú sa zriedka
* I – na zlepšenie mikrocirkulácie v žalúdku

- funkčné dyspepsie

- stresové vredy

- monoterapia vredovej choroby – vzácne ( pri neúspechu H2-antihistaminík, pri hyperaktivite parasympatiku )

* **pirenzepin** – I – peptický vred

- dyspepsia pri podávaní liekov ( NSPZL, kortikoidy, hydantoinát )

- prevencia stresového vredu

- refluxná ezofagitída – neovplyvňuje tonus dolného jícnového zvierača

- opatrnosť – glaukóm, hypertrofia prostaty, poruchy mikcie

**CYTOPROTEKTÍVA**

* syntetické deriváty prostaglandínov
* MÚ – ako PGE2 a PGI2 – zvyšujú tvorbu hlienu, sekréciu bikarbonátov, zlepšujú prekrvenie sliznice žalúdka a obnovu jej buniek
* I – prevencia poškodenia sliznice GIT pri dlhodobom podávaní NSPZL
* NÚ – GIT-ťažkosti – nauzea, dyspepsia, flatulencia, hnačka, črevná kolika
* KI – tehotenstvo ( abortívny účinok )
* **misoprostol** – derivát PGE1 – v ČR nie je registrovaný

**LÁTKY OCHRAŇUJÚCE GASTRODUODENÁLNU SLIZNICU**

**1. komplexné soli bizmutu – citronan bizmutitý**

* antibakterálny účinok na H. pylori – samotné nestačia k jeho eradikácii => v kombinácii s ATB a chemoterapeutikami

- znižujú riziko recidívy vredovej choroby

* stimulujú sekréciu endogénnych prostaglandínov → mukoprotekcia
* tvoria cheláty s proteínmi na ploche vredu → ochranná vrstva proti ďalšiemu natráveniu sliznice
* nehrozí encefalopatia ( minimálna absorbcia bizmutu )
* NÚ – nauzea a zvracanie, rôzne dyspeptické ťažkosti, tmavá až čierna stolica

- mierny adstringentný účinok – pôsobí antidiarhoicky

- tvoria cheláty s látkami => podávanie solí Bi až po 1 hodine po aplikácii iných látok

* KI – tehotenstvo

**2. sukralfát**

* lokálny mukoprotektívny účinok po celej dĺžke tráviacej rúry
* MÚ – tvorí ochrannú vrstvu na sliznici

- viaže pepsíny a žlčové kyseliny

- stimuluje tvorbu cytoprotektívnych prostaglandínov

* p.o. - nevstrebáva sa v GIT

- 1 hod. pred jedlom a spánkom – účinný pri nízkom pH => nepodávať súčasne antacida, H2-antihistaminika, inhibítory protónovej pumpy

* NÚ – dyspepsia, zápcha
* znižuje biologickú dostupnosť niektorých súčasne p.o. podávaných látok ( tetracyklín, fenytoín, digoxín, cimetidín... ) - nutný minimálne 2-hodonový odstup medzi podaním
* I – žalúdočný a duodenálny vred – aj v období remisie ako udržiavacia liečba

- refluxná ezofagitída

**ERADIKÁCIA HELIKOBACTER PYLORI**

* = nie je dokázaná prítomnosť H. pylori po 1 mesiaci od skončenia liečby
* 2 ATB – **amoxicilín, klarytromycín** + inhibítor protónovej pumpy – **omeprazol**
* 1 ATB – **klarytromycín** + 1 chemoterapeutikum – **metronidazol** + inhibítor protónovej pumpy – **omeprazol**
* 2x denne počas 1 týždňa
* prevencia relabsu vredu => trvalé vyhojenie vredu

**EMETIKA**

* delta a K-receptory => eméza
* I – odvykacia liečba alkoholizmu – k vypracovaniu podmieneného reflexu = zvracanie po požití alkoholu

- k vyvolaniu zvracania pri rôznych p.o. intoxikáciách ( pacient musí byť pri plnom vedomí ) - riziko aspirácie zvratkov => uprednostňuje sa výplach žalúdka

* **emetin** – MÚ – dráždi žalúdočnú sliznicu => zvracanie

- nízke dávky -  salivácia a stimuluje bronchiálnu sekŕeciu => uľahčuje expektoráciu – expektrancium ( v kombinácii )

- NÚ – nadmerná zvracanie, poškodenie sliznice

- riziko porúch srdcovej činnosti

- p.o.

* **apomorfín** – MÚ – stimuluje D2-receptory v chemorecepčnej spúšťacej zóne v area postrema

- po s.c. podaní 5-10 mg → niekoľkominútové zvracanie → spánok

- NÚ – závrate, útlm, hypotenzia, eufória

- zriedka – kardiovaskulárny kolabs, kóma

- antagonisti - neuroleptika a prokinetika

**ANTIEMETIKA**

* znižujú alebo odstranujú nauzeu a zvracanie
* symptomatické liečivá
* mi-receptory => antiemetický účinok
* I – protinádorová chemoterapia a rádioterapia

- niektorá ochorenia GIT alebo pečene

- kinetózy ( morská nemoc, pri jazde dopravnými prostriedkami )

- zvýšený intrakraniálny tlak

- pooperačná nauzea a zvracanie

- úporné zvracanie v 1. trimestri tehotenstva ( výnimočne )

* **antimuskarínové látky ( anticholinergika ) - skopolamín**

- PSL s terciárnym dusíkom

- MÚ – antagonista účinkov Ach na všetkých typoch M-receptorov => tlmí vestibulárny aparát a vagový reflex ( periferný PSL-účinok + centrálny tlmivý

účinok )

- I – prevencia kinetóz

- NÚ - parasympatolytické účinky

- útlm CNS ( únava, ospalosť ) dobrý prienik do CNS

* **( sedatívne ) H1-antihistaminika 1. generácie - prometazin**

- MÚ – reverzibilný kompetitívny antagonista H1-receptorov => blokuje účinky histamínu + anti-M-účinky

- I – kinetózy – nevhodný ku zvládnutiu ťažkých stavov ( pri chemoterapii ), vestibulárne poruchy ( Menierov sy. )

- liečba alergie

- pri nutnosti sedácie

- NÚ – sedácia ( ospalosť, celkový útlm => znížená schopnosť riadiť motorové vozidlo, zosilňujú tlmivý účinok alkoholu a ďalších látok tlmiacich CNS )

- alergické kožné reakcie, poruchy krvotvorby, fotosenzitivita, GIT-ťažkosti

* **neuroleptika – fenothiazíny** – sedatívne – **thietylperazín, perfenazín, prochlórperazín**

**- butyrofeny** – incizívne - **haloperidol, droperidol**

- MÚ – antagonisti dopamínu na centrálnych D2-receptoroch => tlmia chemorecepčnú spúšťaciu zónu v area postrema

- neúčinné u kinetóz ( mimo thietylperazín )

- I – nauzea a zvracanie pri chemoterapii alebo rádioterapii – vysoké dávky v kombinácii s vysokými dávkami kortikoidov ( dexametazon )

- zvracanie pri migréne alebo závrati – nízke dávky

- NÚ – sedatívne účinky ( znížená schopnosť riadiť motorové vozidlo )

- extrapyramidový sy. ( dystonia )

- chlorpromazín – silný sedatívny účinok

- thietylperazín – I – úporné zvracanie v 1. trimestri tehotenstva, kinetózy

- droperidol – I – pred anestéziou

- nezvládnuteľná nauzea a zvracanie pri chemoterapii

* **prokinetika** – silný antiemetický účinok

- neúčinné pri kinetózach a vestibulárnych porucháh

- MÚ – antagonisti dopamínu na centrálnych D2-receptoroch => tlmia chemorecepčnú spúšťaciu zónu v area postrema => antiemetikum

=> rušia inhibíciu žalúdka dopamínom => stimulujú hladkú svalovinu GIT ( hlavne proximálnu časť ) => zvyšujú peristaltiku

a urýchľujú priechod črevného obsahu => prokinetikum

- vo vysokých dávkach pôsobia na serotonínové receptory

- I - nauzea a zvracanie pri chemoterapii alebo rádioterapii – vysoké dávky v kombinácii s vysokými dávkami kortikoidov ( dexametazon )

- zvracanie pri migréne a status migrenicus – i.v. alebo i.m.

- nauzea a zvracanie pri gastroduodenálnych, hepatálnych a biliárnych poruchách

- k urýchleniu pasáže v črevách pri RTG vyšetrení

- pocit plnosti, poruchy vyprázdňovania žalúdka

- pooperačná atonia žalúdka

- NÚ – ospalosť, únava, extrapyramídový sy. ( dystonické reakcie – hlavne deti, mladé ženy )

- zvýšená hladina prolaktínu, maligný neuroleptický sy., točenie hlavy

- KI – prolaktinóm, Parkinsonova choroba

- interakcie – môžu zlepšovať absorbciu niektorých látok

- **metoklopramid** – KI – tehotenstvo – preniká cez placentu

- **domperidon** – I – zvracanie parkinsionikov – pri liečbe levodopou alebo bromokriptínom ( agonista D2-receptorov )

* **antagonisti serotonínových 5-HT3-receptorov – ondasetron**

- MÚ - selektívny antagonista serotonínu na 5-HT3-receptoroch – v chemorecepčnej spúšťacej zóne ( centrálne ) + na senzitívnych aferentných

vláknach n. vagus v GIT, ktoré idú do centra pre zvracanie v predĺženej mieche ( periferné )

- I – prevencia a liečba – nauzea a zvracanie po chemoterapii a rádioterapii

- pooperačná nauzea a zvracanie

- nemajú sedatívny účinok, veľmi silný úćinok

- kombinácia s kortikoidmi ( metylprednizon, dexametazon ) => synergizmus => antiemetický účinok

- NÚ – zápcha, bolesti hlavy, pocit tepla v hlave a žalúdku

- KI – tehotenstvo, laktácia

**LAXATÍVA**

* podporujú vyprázdňovanie črevného obsahu
* liečivá často používané pacientami – neznalosť fyziologického vyprázdňovania
* I – náhle vzniklá zápcha – symptomatická, krátkodobá liečba

- bolestivá afekcia v konečníku

- pred chirurgickým výkonom na hrubom čreve

- pred endoskopickým a RTG vyšetrením hrubého čreva

* NÚ – pri dlhodobom podávaní, pri podávaní vysokých dávok

- bolestivé spazmy GIT

- hnačky s dehydratáciou a poruchami elektrolytovej rovnováhy

- vzácne – poškodenie motorickej a sekrečnej funkcie hrubého čreva → atrofia hladkej svaloviny a dolichomegakolón → zápcha refrakterná na farmakoterapiu

* opatrnosť - v tehotenstve – až pri neúspechu dietných a režimových opatrení – hlavne liečivá prekrvujúce pánvové orgány

- pri chronickej zápche – NÚ, môže sa prehliadnúť základné ochorenie

* KI - ileus
* rozdelenie:

**1. laxatíva zväčšujúce alebo zmäkčujúce črevný obsah**

**- objemové laxativa – agar, karboxymetylcelulóza**

- nestráviteľné polysacharidy

- nutný dostatočný prívod tekutín

- dobrá znášanlivosť

- MÚ – v čreve bobtnajú => zväčšujú objem črevného obsahu a zmäkčujú stolicu

**- laxatíva zmäkčujúce stolicu – tekutý parafín**

- MÚ – zmäkčuje stolicu + bráni vstrebávaniu látok rozpustných v tukoch ( pri intoxikácii ) a v vitamínov rozpustných v tukoch

- minerálny olej – čiastočne sa vstrebáva a ukladá v pečeni => nepoužívať dlhodobo

**2. látky, ktoré ( priamo / nepriamo ) znižujú absorbciu vody a solí v čreve**

**- salinické laxatíva – Na2SO4, MgSO4** ( soli silných kyselín a zásad )

- MÚ – soli Mg2+ alebo SO4- a PO4- sa zle vstrebávajú, viažu vodu ( silne ionizované => málo liposolubilné ) => zväčšujú objem črevného

obsahu  
 - KI – porucha funkcie obličiek, zlyhanie srdca – časť Mg2+ a Na+ sa vstrebáva

- väčšinou ako magistraliter

- rozpustné vo vode

**- osmotické laxatíva - laktulóza –** MÚ – osmoticky viaže vodu => zvýšený objem črevného obsahu => ↑ motilita čriev

- črevné baktérie štiepia laktulózu na kyselinu mliečnu a organické kyseliny => ↓ pH v hrubom čreve => ↑ motilita čriev +

zmena črevnej flóry a ↓ tvorba NH3

- nevstrebáva sa, hepatoprotektívum

- I – habituálna zápcha

- portosystémová encefalopatia ( ↓ tvorba NH3 )

**- glycerol** – I – k obnoveniu vyhasnutého defekačného reflexu

- iba lokálne vo forme čípkov, šetrné

**- sorbitol** – I – do konečníka – k vyprázdneniu hrubého čreva a konečníka – pred endoskopickým a RTG vyšetrením, pred operáciou GIT

**3. laxatíva dráždiace črevnú stenu** ( kontaktné, stimulačné laxatíva ) **– bisakodyl, pikosulfát**

- MÚ – dráždia črevnú sliznicu => ↓ absorbcia vody a elektrolytov => ↑ objem črevného obsahu => ↑ motilita čriev

- p.o. večer pred spaním ( pomalý nástup účinku )

- krátkodobo => ↑ vstrebávanie toxických látok pri podráždení črevnej sliznice

- KI - otravy

**- antrachinony** – alkaloidy z rastlín ( Aloe ) - NÚ – hnačky kojencov ( prenikajú do materského mlieka ), chronická distenzia hrubého čreva ( pri dlhodobom

užívaní )

**ANTIDIARHOIKA**

* pôsobia proti hnačke najrôznejším mechanizmom
* pôsobia nešpecificky – symptomatická liečba ( opioidné obstipancia )
* podávajú sa až pri neúčinnosti špecifickejšej liečby – kauzálna liečba
* pri dlhotrvajúcej hnačke je nutná intenzívna rehydratačná terapia + úprava vnútorného prostredia
* nepodávať alkohol a nápoje s obsahom metylxantínov – zvyšujú črevnú sekréciu ( zvyšujú cAMP )
* pri akútnej hnačke - odstrániť diskomfort daný častou frekvenciou stolice
* **črevné adsorbencia** – MÚ – nevstrebávajú sa v GIT a na seba viažu rôzne látky a toxíny, ktoré tak inaktivujú

- netoxické látky s veľkým aktívnym povrchom

- musia byť podávané v dostatočnom množstve ( aby stačili vyviazať toxické látky )

- I – Ľ.1.V. - osmotické a sekrečné hnačky

- dietná chyba, kvasná dysmikróbia, intoxikácia ( bakteriálne a priemyslové toxíny, lieky )

**- aktívne ( absorbčné, živočíšne ) uhlie** ( carbo adsorbens / activatus / medicinalis ) - antacidum

- niekoľko krát denne ( 2-5 krát )

- kombinované prípravky – s pomocnou látkou ( Bi, thiosullfát

sodný )

**- minerálne soli** – kremičitan horečnato-hlinitý - **diosmectit**

* **črevné dezinficiencia – kloroxin, dichlorchinolinol**

- spektrum – baktérie ( aj shigely a salmonely ), huby, vegetatívne formy améb a kvasiniek

- neovplyvňujú normálnu črevnú flóru

- pri neúspešnosti terapie sa používajú ATB

- I – ľahšie infekčné hnačky, hnačky cestovateľov, kvasné a hnilobné črevné dyspepsie

* **opioidné obstipancia** – MÚ – stimulujú mi- a delta-opioidné receptory v GIT => ↑ tonus hladkej svaloviny + ↓ motilita GIT => ↓ sekrécia + ↑ absorbcia vody a

elektrolytov

- I – iba ak pretrváva hnačka aj po odstránení pôvodnej príčiny a pacienta vysiľuje, dehydratuje a demineralizuje – nutná remineralizácia +

rehydratácia

- pri terapii liekmi, ktoré navodzujú silnú hnačku ( kolchicín pri dne, niektoré antimalari

- KI – primárna liečba infekčných hnačiek, akútna ulcerózna kolitída, toxický megakolón, subileózny stav, abdominálna distenzia

- **opium** - najúčinnejšie

- ako tinktúra s papaverínom ( spazmolytikum ) + morfín a kodeín ( opiáty )

- I – iba nijako nezvládnuteľné hnačky s dehydratáciou a demineralizáciou

- riziko vzniku látkovej závislosti

- **kodeín, etylmorfín** – riziko vzniku látkovej závislosti

- **difenoxylát** – pôsobí prevažne periferne => látková závislosť pri dlhodobom podávaní => prevencia = prímes atropínu – svojimi NÚ bráni

zneužívaniu liečiva

- **loperamid** – nepreniká do CNS => nevyvoláva látkovú závislosť

* **ostatné antidiarhoika** - I – sekrečné hnačky – pri neúčinnej terapii inými látkami

- **cholestyramín** – hypolipidemikum ( pryskyřice )

- I – pruritus pri cholestáze

- hnačky spôsobené zníženou absorbciou žlčových kyselín

- **indometacín** – NSPZL – silne inhibuje tvorbu prostaglandínov

- I – niektoré hnačky pri zápalovom ochorení

- **octreotid** - analóg somatostatínu – inhibuje sekréciu v žalúdku, hormónov ( gastrín, sekretín, cholecystokinín, motilín ), črevnú sekréciu tekutín

a bikarbonátov, znižuje črevnú motilitu

**ĎALŠIE LIEČIVÁ GIT**

**HEPATIKA ( HEPATOPROTEKTÍVA )**

* I - hepatitídy

- toxické a iné poškodenie pečene

* **silymarin** – MÚ – stabilizačný účinok na membránu hepatocytov => ochrana hepatocytov
* **IFN-alfa2a a alfa2b** - I - chronická progredujúca hepatitída B a C

- imúnomodulačný a antiproliferačný účinok

* **imúnosupresíva – prednizon, azathioprin** – I – autoimunitná chronická hepatitída

- kompenzovaná autoimunitná cirhóza

* **vitagény – cholín, metionín, arginín, inozitol** – v kombinácii s vitamínmi
* **pečeňové extrakty**
* **esenciálne fosfolipidy**

**CHOLAGOGA**

* **1. choleretika** – zvyšujú sekréciu žlče a ovplyvňujú jej zloženie
* **2.cholecystokinetika** – majú selektívne spazmolytické účinky na svalovinu žlčových ciest => zlepšujú vyprázdňovanie žlčníka – MgSO4
* **hymekromon** – I – chronická nekomplikovaná cholecystopatia ( cholecystitída, cholecystolitiáza )

- biliárna dyspepsia, dyspepsia pri hepatitídach a hepatopatiach

- dyskinéza a spazmy žlčových ciest

- p.o. → vstrebáva sa → enterohepatálny obeh

- NÚ – hnačky, vzácne – bolesti hlavy, exantém

* **deriváty žlčových kyselín – kyselina dehydrocholová** – zvyšuje sekréciu žlče s nízkou špecifickou hmotnosťou ( hydrocholeretika )
* **choleretika rastlinného pôvodu** = extrakty a čaje z fenyklu, mäty piepornej

- I – nekomplikovaná cholecystopatia

- stavy po cholecystektómii a operáciách na žlčových cestách

- biliárna dyspepsia

- KI – obštrukcia žlčových ciest

- NÚ – pocit plnosti v nadbrušku, nauzea a zvracanie

**LÁTKY K ROZPÚŠŤANIU ŽLČOVÝCH KAMEŇOV**

* cieľ liečby – zníženie tvorby cholesterolu
* MÚ – inhibujú vstrebávanie žlčových kyselín v čreve – cholestyramín ( nerozpustná pryskyřice ), kyselina ursodeoxycholová

- inhibujú tvorbu cholesterolu v pečeni + zvyšujú rozpustnosť cholesterolu v žlči ( = rozpúšťajú žlčové ( cholesterolové ) kamene ) - deriváty žlčových kyselín – kyselina ursodeoxycholová a

chenodeoxycholová ( inhibítor HMG-CoA-reduktázy )

* nemajú vplyv na kalcifikované kamene
* liečba – dlhodobá ( max. 2 roky )

- môže byť kombinovaná ( obe deriváty žlčových kyselín )

- podmienky – malé cholesterolové kamene ( max. 2 cm ), funkčný žlčník

* NÚ – hnačky, zvýšené hodnoty transamináz ( iba kyselina chenodeoxycholová )
* KI – ťažké poruchy pečene ( chronické )

- zápalové ochorenie čriev, tehotenstvo – kyselina ursodeoxycholová

- ťažké poruchy obličiek – kyselina chenodeoxycholová

* **kyselina ursodeoxycholová** – I – Ľ.V. - primárna biliárna cirhóza

- primárna sklerotizujúca cholangitída

- mukoviscidóza s cholestatickým sy.

- u 30-50% pacientov sa do 3-5 rokov objavia kamene znova

**ČREVNÉ PROTIZÁPALOVÉ LÁTKY**

**1. ATB** – I – vážnejšie zápalové ochorenie vyvolané mikroorganizmami ( špecifické záněty ) - musí byť podložená mikrobiologická diagnóza zo stolice + rehydratačná terapia

- prevencia hnisavých komplikácií po chirurgických výkonoch na hrubom čreve

**2. chemoterapeutika** – I – ako ATB

**Liečba nešpecifických črevných zánětov**

* základ – **aminosalicyláty + dieta** ( bezezbytková dieta pri Crohnovej chorobe ) **+ imúnoterapia**
* **aminosalicyláty – sulfasalazín, alsalazín** – proliečivo – zdroj mesalazínu = 5-ASA ( kyselina 5-aminosalicylová ) v čreve ( účinná látka )

- MÚ – nejasný , komplexné pôsobenie na imunitný systém a inhibuje tvorbu mediátorov zánětu ( PG a leukotrien B4 ) => protizápalový účinok

- pôsobia lokálne na sliznicu hrubého čreva z luminálnej strany

- p.o. / klystír a čípky – pri proktitíde a ľavostrannej kolitíde

- liečba trvá až do remisie – polovičné udržiavacie dávky mesiace až roky

- I – neinfekčné zápaly čriev, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, postradiačná kolitída

- KI – precitlivelosť na salicyláty, renálne zlyhanie

- NÚ – precitlivelosť, nefrotoxicita, liekové interakcie, zhoršenie črevného zápalu

* **glukokortikoidy - prednizon**

- I – pri neúčinnosti aminosalicylátov - v kombinácii s aminosalicylátmi

- lokálne – **budesonid, tixocortol**

* **imunosupresíva** – I – ak sa nedarí udržať remisiu – v kombinácii – azathioprin, metotrexát, 6-merkptopurín

- ťažká kolitída rezistentná na kortikoidy – cyklosporín A – krátkodobo, i.v.

- účinok až po 6-8 týždňoch liečby

* **infliximab** ( remicade ) – monoklonálna protilátka proti TNF-alfa

- I – k navodeniu remisie – stredne ťažká až ťažká Crohnova choroba rezistentná na klasickú liečb

- reumatoidná artritída

**HYPOLIPIDEMIKA**

* látky ovplyvňujúce dyslipoproteinémie
* zniženie LDL-cholesterolu a zvýšenie HDL-choledterolu spomaľuje vývoj koronárnej aterosklerózy, môžu dokonca vyvolať ústup už vzniklých zmien
* cieľom je znížiť cholesterol o 20-25%, v rámci primárnej a sekundárnej prevencie – znížiť LDL-cholesterol na hodnotu 3,4-3,7 mmol/l
* vždy doživotná liečba
* použitie u chorých a rizikových pacientov
* používajú sa v prípade, že koncentrácia LDL-cholesterolu je > 4,6 mmol/l ( celkový cholesterol > 6,5 mmol/l )
* znižujú koncentráciu cholesterolu ( LDL ) alebo triglyceridov ( VLDL )
* používajú sa – pri neúspešnej liečbe hyperlipoproteinémie striktným dodržiavaním diety, ktorá najmenej trvá 3 mesiace

- ihneď – pri familiárnom ochorení alebo pri sekundárnej prevencii – dieta + farmakoterapia

* dieta – strava chudobná na cholesterol a tuky ( vylúčiť živočíšne tuky ) => zníženie hmotnosti ( účinná vo väčšine prípadov so stredne vysokou hyperlipoproteinémiou )

- výrazne obmedziť príjem alkoholu a sacharidov

- zmeniť životný štýl

* rozdelenie:

**1. látky znižujúce plazmatický cholesterol** ( LDL )

- znižujú intestinálnu absorbciu cholesterolu - **iontomeniče**

- inhibujú tvorbu cholesterolu a VLDL – **statíny, niacin**

- zvyšujú clearance cholesterolu – **probukol** – MÚ – tvorí štruktúrne pozmenený LDL, ktorý je odstraňovaný z krvného obehu rýchlejšie než normálny LDL

- antioxidačný účinok – bráni vzniku oxidovanýxh LDL a tým ukladanie LDL do makrofágov

- znižuje i kardioprotektívny HDL-cholesterol

- nie je v ČR registrovaný

- zle sa vstrebáva v GIT

- veľmi dobre rozpustný v tukoch => predlžená eliminácia ( až niekoľko týždňov ) po ukončení liečby ( z tukových

zásob )

- NÚ – GIT-ťažkosti – hnačka, CNS-účinky – bolesť hlavy, závrate

**2. látky znižujúce plazmatické triglyceridy** ( VLDL )

- ovplyvňujú tvorbu VLDL - **niacin**

- ovplyvňujú konverziu plazmatických lipoproteínov - **fibráty**

* **kombinovaná terapia** – kombinácia 2 a viacerých látok

- výhody – zvýšenie hypolipidemického účinku

- zníženie nepriazdnivého vplyvu monotrapie ( fibráty znižujú VLDL-triglyceridy zvýšené podávaním iontomeničov )

- zníženie rizika niektorých NÚ pri použití nižších dávok

- výsledok liečby – zníženie tvorby LDL-cholesterolu a zvýšené odburávanie LDL v pečeni

- familiárna hypercholesterolémia - typu IIa ( ↑ LDL ) - statiny / niacin + iontomeniče ( štandardná liečba )

- statiny + niacin + colestipol ( iontomenič )

- familiárna ( kombinovaná ) hyperlipidémia - typu IIb ( ↑ LDL + VLDL ) - statiny + niacin + colestipol ( iontomenič )

- hypertriglyceridémia – typu IV ( ↑ VLDL ) - niacin ( znižuje tvorbu VLDL ) + fibráty ( zvyšujú clearance VLDL z krvného obehu )

- hypertriglyceridémia – typu V ( ↑ VLDL + chilomikróny ) - niacin ( znižuje tvorbu VLDL ) + fibráty ( zvyšujú clearance VLDL z krvného obehu )

**1. statíny**

* **lovastatin, simvastatin** - proliečiva
* **pravastatin, fluvastatin, atorvastatin** – v aktívnej forme
* líšia sa relatívnou účinnosťou a nelipidovým pôsobením ( súvisí so znížením tvorby cholesterolu ) - antiagregačný, antiproliferačný účinok, vplyv na úpravu endoteliárnych funkcií, stabiliźacia ateromových plátov
* látky znižujúce plazmatický cholesterol – látky inhibujúce tvorbu cholesterolu a VLDL
* najúčinnejšie hypolipidemika
* MÚ – kompetitívne inhibítory HMG-CoA-reduktázy v pečeni => znížená tvorba choleterolu v pečeni a tým aj VLDL => ↑ tvorba ( up regulácia ) pečeňových LDL

-receptorov => rýchlejšie odstránenie LDL-cholesterolu z krvného obehu ( ↑ katabolizmus LDL

-cholesterolu v pečeni ) => ↓ LDL-cholesterol o 40%, v kombinácii s iontomeničmi až o 60%

* I – hypercholesterolémia so ↑ LDL-cholesterolom – familiárna hypercholesterolémia typu IIa
* NÚ – poruchy pečene - lovastatin

- myozitída → rabdomyolýza → zlyhanie obličiek – pri kombinácii s fibrátmi, niacínom, cyklosporínom A, erytromycínom a itrakonazolom

- katarakta u zvierat ( inhibícia tvorby cholesterolu v šošovke a rohovke )

* KI – tehotenstvo, laktácia, deti
* vylučujú sa prevažne žlčou
* zvyšujú hladinu kumarínov v plazme

**2. fibráty – fenofibrát, gemfibrozil, bezafibrát, ciprofibrát**

* látky znižujúce plazmatické triglyceridy – látky ovplyvňujúce konverziu plazmatických lipoproteínov
* MÚ – aktivujú lipoproteínovú lipázu ( LPL ) => ↓ TGC a sekundárne i ↓ LDL a ↑ HDL

- znižujú VLDL-triglyceridy – inhibujú tvorbu VLDL v pečeni + zvyšujú odstráňovanie VLDL z obehu ( ↑ oxidácia MK vo svaloch a v pečeni ) - zvyšujú aktivitu LPL

- znižujú celkový a LDL-cholesterol ( hlavne malé LDL častice = LDL III – sú najviac aterogénne )

- znižujú HDL-cholesterol – stimulácia LPL a ↑ katabolizmus VLDL

- pôsobia na jadrové receptory, ktoré aktivujú proliferáciu peroxizómov – agonisti PPARalfa-receptory ( peroxisome proliferator-activated receptors ) => ↑ aktivita

LPL => ↑ rozklad VLDL

* znižujú koncentráciu fibrínogénu a kyseliny močovej
* silne sa viažu na plazmatické bielkoviny
* I – liečba hyperlipoproteinémie typu II-V ( nevhodné pri type I )

- prevencia akútnej pankreatitídy u pacientov so závažnou hypertriglyceridémiou

- prevencia IM u pacientov s hypercholesterolémiou

* KI – tehotenstvo, laktácia, deti, ťažké poškodenie pečene a obličiek
* NÚ – na GIT ( ↑ obsah cholesterolu v žlči => ↑ riziko vzniku cholelitiázy ), myalgia, únava

- pri súčasnom podávaní antikoagulancií – treba merať protrombín v plazme + znížiť dávku antikoagulancií o 1/3 až 1/2

* klofibrát – už v ČR nie je rgistrovaný

- 2-3x vyšší výskyt cholelitiázy, pri dlhodobej liečbe zvyšuje celkovú mortalitu

**3. iontomeniče – pryskyřice - cholestyramín**

* látky znižyjúce plazmatický cholesterol – látky znižujúce intestinálnu absorbciu cholesterolu
* MÚ – po užití zostávajú v čreve – bránia enterohepatálnej recirkulácii žlčových kyselín ( výmena Cl- za žlčové kyseliny ) → ↓ návrat žlčových kyselín do pečene → ↓

spätná inhibícia 7-alfa-hydroxylázy → ↑

konverzia cholesterolu na žlčové kyseliny →

up regulácia pečeňových LDL-receptorov → ↑

katabolizmus LDL-cholesterolu v pečeni → ↓

LDL-cholesterol v plazme

→ ↓ žlčové kyseliny v plazme => tlmia pruritus pri

čiastočnej obštrukcii žlčových ciest

* I – liečba hypercholesterolémie – musia sa dodržiavať prísne dietné opatrenia

- nie pri hyperlipoproteinémii typu IV a V – zvyšujú VLDL-triglyceridy

* nerozpustné vo vode, nemôžu byť absorbované, ani nijak metabolizované => použitie – u detí, tehotných a kojacich

=> nutnosť podávať ďalšie látky min. 1 hod. pred a 4 hod. po požití iontomeničov

* v kombinácii so statínmi ( alebo niacinom )
* znižujú cholesterol o 20-25%
* NÚ – zápcha – nutnosť súčasne podávať laxatíva + príjem tekutín

- porucha vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch + steatorea

- ↑ plazmatická koncentrácia triglyceridov ( VLDL )

- ↑ ALP a pečeňové transaminázy

- znižujú vstrebávanie liekov => lieky treba podať min. 1 hod. pred a 4 hod. po požití iontomeničov

**4. niacin**

* látka inhibujúca tvorbu cholesterolu a VLDL
* znižuje koncentráciu LDL-cholesterolu a triglyceridov ( VLDL )
* v ČR nie je registrovaný
* MÚ – znižuje tvorbu TGC ( inhibícia lipolýzy v tukovom tkanive ) => ↓ sekrécia VLDL v pečeni => ↓ LDL-cholesterol ( LDL je odvodený od VLDL )
* I – liečba hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie spôsobenej nadprodukciou VLDL – hyperlipoproteinémia Iib
* dobre sa vstrebáva z GIT
* znižuje cholesterol o 15-30% a TGC o 60%, zvyšuje kardioprotektívny HDL-cholesterol
* vhodná kombinácia s iontomeničmi – zvýšený účinok
* NÚ – kožné sčervenanie a pruritus – po ďalšom podaní sa zmierňujú až úplne vymiznú; spôsobené vyplavením prostaglandínov => ASA na zmiernenie

- GIT-ťažkosti – zmiernenie – súčasné podávanie jedla alebo antacid

- abnormálne hodnoty pečeňových testov, hyperurikémia, znížená tolerancia glukózy, hyperglykémia, glykosúria, ikterus - zriedka

* KI – poškodenie funkcie pečene

- dna

- peptický vred

* opatrnosť – DM
* vo vyšších dávkach než sú nutné pri suplementácii vitamínov
* **poznámky** - hyperlipoproteinémiu vyvolávajú lieky – perorálne kontraceptíva - gestagény

- neselektívne beta-blokátory bez VSA

- thiazidové diuretika – vysoké dávky

- hyperlipoproteinémia môže byť dôsledok iného ochorenia - hypotyreóza

- ↑ cholesterol – zvyšuje riziko rozvoja aterosklerózy => ↑ riziko ICHS

- celkový cholesterol – 5-6 mmol/l - hraničný

- nad 6 mmol/l – vysoký

- ↑ triglyceridy => riziko pankreatitídy a steatózy pečene

=> rozvoj ICHS ( hlavne pri zníženom HDL )

**LIEČBA OBEZITY**

* základ – behaviorálna intervencia do životných návykov ( stravovacích, pohybových )

- nízkoenergetická dieta so zníženým prívodom tukov

- programy aerobnej pohybovej aktivity

* dôležitá prevencia od detstva – pohybové návyky s dostatkom fyzickej aktivity
* farmakoterapia + dietné a pohybové režimy – pri BMI nad 30

- pri nižšom stupni obezity ( BMI = 20-30 ) s vážnymi komplikáciami

* chirurgická liečba ( bandáž žalúdka ) - pri ťažkom stupni obezity ( BMI = nad 40 )

* **farmakoterapia:**

- pomáha znížiť telesnú hmotnosť alebo predchádza jej nárastu

**A. centrálne antiobezitika**

**- anorektika** – znižujú príjem energie – znižujú chuť do jedla + tlmia pocit hladu

- ovplyvňujú sýtivosť ( proces, ktorý vedie k ukončeniu príjmu potravy ) a sýtosť ( neprítomnosť hladu po príjme potravy )

- psychostimulačný účinok => riziko vzniku drogovej závislosti

- I – pomocné liečivá pri obezite

- pôsobia centrálne

**- sympatomimeticky pôsobiace anorektika ( katecholaminergné ) - fentermin**

- MÚ – nepriame SPM v CNS – zvyšuje uvoľňovanie NA, dopamínu a serotonínu v CNS

- chemicky príbuzný NA

- potláča chuť do jedla

- I – hyperalimentačná obezita so zvýšenou chuťou do jedla

- iba prechodný účinok

- liečba – trvá 4-8 týždňov, nesmie prekročiť 3 mesiace

- pauza má byť rovnako dlhá ako podávanie liečiva

- Elsinorské prášky ( zmes kofeínu ( 200mg ) + efedrínu ( 20mg ) ) potencujú anorektický účinok

**- amfetamíny** – sa nepužívajú – zvýšené riziko vzniku závislosti

**- inhibítory spätného vychytávania serotonínu a NA**

**- sibutramin** – MÚ – neselktívny inhibítor spätného vychytávania monoamínov ( NA, dopamín, serotonín ) do

neurónov v hypotalamickom centre regulujúcom príjem potravy => zvýšený NA, dopamín a

serotonín

- stimuluje termogenézu pôsobením na beta3-adrenergné receptory v CNS i na periférii

( hnedé tukové tkanivo )

- I – obezita s prítomnými rizikovými faktormi ( DM 2. tupu, dyslipidémia )

**- SSRI – fluoxetin** ( antidepresívum 3. generácie ), **sertralin**

- MÚ – zvyšujú ponuku serotonínu na postsynaptických 5-HT2-receptoroch v hypotalame => znižujú chuť do jedla a predlžujú pocit

sýtosti

- úbytok hmotnosti pretrváva niekoľko mesiacov od začiatku terapie

**B. periferné antiobezitika - orlistat**

- MÚ – ireverzibilne inhibuje žalúdočnú a pankreatickú lipázu => znižuje vstrebávanie tukov

- pôsobí lokálne v čreve

- znižuje plazmatické koncentrácie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu

- priazdnivo ovplyvňuje lipidové spektrum a metabolizmus glukózy

- upravuje zvýšený TK

- NÚ – z nedostatočného trávenia tukov ( bolesti brucha, riedka stolica, flatulencia ) a malabsorbcie vitamínov

rozpustných v tukoch => edukačná liečba + substitúcia vitamínov

**Látky vo vývoji**

* **centrálne pôsobiace** – analóga leptínu

- antagonisti receptorov pre neuropeptid Y5 a MCH

- linitript – agonista cholecystokinínových A-receptorov => zvýšený cholecystokinín – znižuje chuť do jedla

- butanabid – inhibítor biodegradácie cholecystokinínu v GIT => zvýšený cholecystokinín

* **periferne pôsobiace** – agonisti beta-adrenergných receptorov v adipocytoch => zvýšená lipolýza a výdaj energie

- derivát glukagon-like proteínu => zvýšený inzulín + spomalené vyprázdňovanie žalúdka

- I – DM 2. typu

**LIEČBA EREKTILNEJ DYSFUNKCIE**

**1. yohimbin**

* MÚ – antagonista alfa2-adrenergných receptorov
* nemá príliš presvedčivý účinok

**2. apomorfín**

* MÚ – agonista dopamínu
* emetikum – nevoľnosť sa s predlženým užívaním znižuje
* sublinguálne

**3. papaverín + fentolamín** ( alfa-SPL )

* vazodilatancia
* injekčne priamo do corpora cavernosa
* NÚ - priapizmus

**4. PGE1 – alprostadil**

* vazodilatancia
* injekčne priamo do corpora cavernosa, transuretrálne
* NÚ - priapizmus
* v kombinácii s inými vazodilatanciami

**5. inhibítory fosfodiesterázy typu V** ( PDE V ) - Ľ.V.

* **sildenafil, vardenafil, tadafil, zaprinast**
* MÚ – inhibítory fosfodiesterázy typu V ( PDE V ) → inhibícia rozklady cGMP → zvýšený cGMP
* vyvoláva erekciu závislú na sexuálnej stimulácii – zosiluje účinok NO
* nutné podmienky fungovania sildenafilu – nepoškodená parasympatická inervácia penisu ( inak neúčinný )

- funkčná syntéza NO

* NÚ – PDEV ( menšie množstvo ) - trombocyty => zvýšená antiagregačná aktivita NO – pri inhibícii PDE V

- hladké svaly ciev a útrob => periferná vazodilatácia ( artérie + vény ) => hypotenzia, bolesti hlavy, vzrušenie...

- poruchy farebného videnia ( inhibícia PDE IV v sietnici ) - vysoké dávky

* KI – dedičné degeneratívne ochorenie sietnice ( retinitis pigmentosa )

- organické nitráty – zvyšujú cGMP => zosilujú účinok sildenafilu

* p.o., 1 hod. pred sexuálnou aktivitou
* liekové interakcie – cytochróm P-450 – induktory – karbamazepín, rifampicín, barbituráty

- inhibítory – cimetidín, makrolidy, antifungálne imidazolíny, antivirotika, grapefruitová šťava

* erekčná odpoveď – sa s dávkou zvyšuje

- trvá 4 hodiny, so slabšou intenzitou po 2 hod.

* znížený TK – 1-2 hod. po podaní, po 8 hod. normálny TK – účinok nezávislý na dávke alebo plazmatickej koncentrácii sildenafilu

**6. rastlinné látky – muškátový orech, ženšen, kava-kava**

**LIEČBA MOČOVÝCH INFEKCIÍ**

- močové dezinficiencia, chemoterapeutika

**1. nitrofurany - nitrofurantoin**

* MÚ – inhibícia syntézy bakteriálnej DNA ( interferencia s bakteriálnou DNA )
* spektrum – E. coli, Klebsiella, Enterobacter, enterokoky, stafylokoky
* I – prevencia a liečba infekcií dutých močových ciest
* p.o. → terapeutické koncentrácie iba v moči => KI – renálna insuficiencia ( znížená koncentrácia )
* NÚ – GIT-ťažkosti, ťažké pľúcne komplikácie

**2. trimetoprim**

* MÚ – inhibítor metabolizmu kyseliny listovej baktérií ( väzba na dihydrofolátreduktázu )
* spektrum – väčšina G+ kokov a G- tyčiek, mimo pseudomonády – E. coli, Klebsiella, Enterobacter
* rezistencia – enterokoky, anaeroby
* I – akútne, nekomplikované infekcie močových ciest – prevencia a liečba

- supresia opakovaných infekcií močových ciest

- prostatitída

- hnačky cestovateľov

- stredne ťažká pneumónia – Pneumocystis carinii – komvinácia s dapsonom

* prienik do telesných tkanív ( hlavne pľúc ) a tekutín ( aj likvór )

**CHINOLÓNY**

* **kyselina oxolinová**
* MÚ – inhibítory syntézy DNA
* spektrum – enterobaktérie - E. coli
* I – nekomplikované infekcie močových ciest – účinné koncentrácie iba v dutom priestore močových ciest ( ako dezinficiencia )
* nahradzované fluorochinolónmi

**FLUOROCHINOLÓNY**

* MÚ – inhibítory syntézy DNA inhibítory DNA-gyrázy a topoizomerázy IV ( zreťazenie a rozvoľnenie superhelikálnej DNA v priebehu replikácie )
* široké spektrum účinku – G- koky ( Neisseria, H. influenzae ), G+ koky ( streptokoky )

- intracelulárne patogény – chlamýdie, mykoplazma, legionela, ureaplazma urealyticum

- aeroby – enterobaktérie, anaeroby

* dobrý prienik do tkanív, skrížená rezistencia
* účinok – postantibiotický => interval dávkovania = 12 alebo 24 hod.

- závislý na koncentrácii – v určitom rozmedzí platí, že vyššia koncentrácia umožňuje dosiahnúť vyššie účinky

* I – infekcie močových ciest a prostaty

- respiračné infekcie

- infekcie kože, kostí, kĺbov a mäkkých tkanív

* KI – tehotenstvo, laktácia, deti, epilepsia – riziko poškodenia chrupaviek

- výnimka – deti s cystickou fibrózou, životohrozujúce stavy ( kde prínos prevyšuje riziko )

* NÚ – GIT-ťažkosti, poruchy CNS, kožné alergické reakcie
* upozorniť pacienta – vylúčiť fyzickú námahu – riziko poškodenia svalových šliach ( Achillova šľacha )

- obmedziť slnenie - fotosenzitivita

* rozdelenie:

**1. generácia - norfloxacín**

- spektrum – G- baktérie = enterobaktérie, N. gonorhoeae

- I – nekomplikované infekcie močových ciest a prostaty

- nekomplikovaná kvapavka ( ako alternatíva )

- hnačky cestovateľov ( ako alternatíva )

**2.generácia – ofloxacín, ciprofloxacín**

- spektrum – G- baktérie + chlamýdie ( uretritída, cervicitída )

+ Pseudomonas aeruginosa ( osteomyelitída, otitis externa )

- I – všetky indikácie

**3. generácia – sparfloxacín**

- spektrum – G- baktérie + intracelulárne patogény + atypické patogény + zvýšená účinnosť proti G+ kokom

**4. generácia - trovafloxacín**

- spektrum – G- baktérie + intracelulárne patogény + atypické patogény + anaeroby + zvýšená účinnosť proti G+ kokom

**UROLOGIKA**

**1. nitrofurany – nitrofurantoin**

* močové chemoterapeutikum – močové antiseptikum a antiinfektívum
* MÚ – inhibícia syntézy mikrobiálnej DNA
* I – prevencia a liečba infekcií dutých močových ciest
* spektrum – E. coli, Klebsiella, Enterobacter, enterokoky, stafylokoky

**2. PSL – spazmolytika**

**PSL s kvrtérnym dusíkom – kvartérne amoniové antimuskarinika** ( ononiové PSL )

* kvartérny dusík => zlá rozpustnosť v tukoch, zle prechádzajú membránami => nepôsobia na CNS
* zvýšená polarita => zlá resorbcia v GIT => parenterálna aplikácia
* MÚ – antagonisti Ach na M-receptoroch parasympatiku + čiastočná blokáda N-receptorov vo vegetatívnych gangliách – už v nižších ( terapeutických

) dávkach => zosiluje pôsobenie parasympatolytik na hladké svaly GIT a močových ciest + málo NÚ ( nemenia sekréciu slzných žliaz, srdcovú

činnosť ani akomodáciu )

* I – spazmolytika pri funkčných poruchách GIT a močových ciest – liečba močovej inkontinencie
* **butylskopolamin**
* **oxybutinin** – spazmolytikum m. detrusor => relaxácia hladkej svaloviny močového mechúra + zvýšená kapacita močového mechúra

- hodnotenie účinku až po 6 mesiacoch

- I – na zníženie nútenia na močenie, frekvencie močenia

- enuresis nocturna

* prevencia intoxikácie – neostigmín ( kvartérny inhibítor Ach ) ( antidotum ) + metaoxamin ( alfa-SPM )– liečba ortostatickej hypotenzie

**PSL s terciárnym dusíkom – atropín**

* dobrá resorbcia v GIT
* ľahko prechádzajú membránami => prechádzajú placentou a HEB ( CNS-účinky )
* MÚ – antagonisti Ach na všetkých typoch M-receptorov ( + blokáda N-receptorov – vo vysokých dávkach )
* I - bradyarytmia

- premedikácia pred celkovou anestéziou

- intoxikácia ACHE-inhibítormi ( tlmí PSM-účinky )

- spazmolytikum GIT a močového traktu

- mydriatikum

- antiparkinsonikum – vysoké dávky

* citlivosť orgánov a rozvoj NÚ sa zvyšuje so zvyšovaním dávky
* prevencia intoxikácie – fysostigmin ( nepriame PSM ) ( antidotum ) alebo symptomatická liečba

**3. sildenafil**

* MÚ – zvyšuje hladinu guanosilmonofosfátu => relaxácia hladkej svaloviny => zvýšený prietok krvi
* I – erektilná dysfunkcia

**LIEKY POUŽÍVANÉ PRI BENIGNEJ HYPERPLÁZII PROSTATY**

**1. alfa1-adrenergný antagonista – alfuzosin**

* znižuje tonus hladkej svaloviny kapsuly, prostatického tkaniva a hrdla močového mechúra
* výrazne zlepšuje močenie
* zmiernenie príznakov po 2-3 týždňoch liečby ( po 3-4 mesačnej neúspešnej liečbe je nutné liečbu zmeniť )
* + **tamsulosin** – uroselektívny alfa1-adrenergný blokátor – minimálny hypotenzný účinok => liečba plnou účinnou dávkou od začiatku
* **terazosin, doxazosin, metazosin** – vazodilatačný účinok => zvýšené riziko výraznej hypotenzie po 1. dávke a ortostatickej hypotenzie pri vysokých dávkach => titrácia dávky ( postupné zvyšovanie dávky liečiva za neustáleho sledovania pacienta )

**2. selektívny inhibítor 5alfa-reduktázy ( aromatázy ) - finasterid**

* blokuje premenu testosterónu na dihydrotestosterón => znížená veľkosť prostaty => zvýšený prietok moču + tlmí subjektívne a objektívne ťažkosti spojené s mikciou
* vylučuje sa do semena => riziko ovplyvnenia mužského plodu => používať kondóm pri pohlavnom styku
* max. účinok – až po 6-12 mesiacoch liečby
* NÚ – impotencia, znížené libido, znížené množstvo ejakulátu - vzácne

- malé – neovplyvňuje fyziologické účinky a plazmatické hladiny testosterónu

**3. antagonista androgenných receptorov - flutamid**

* selektívne blokuje väzbu androgénov na androgénne receptory v prostate ( aj nádorových buniek prostaty )
* I – liečba pokročilého ca. prostaty – v kombinácii s inhibítormi sekrécie gonadotropínov ( buserelín )
* veľa NÚ a liekových interakcií

**LIEČIVA POUŽÍVANÉ V PORODNÍCTVE**

**UTEROTONIKA**

- vyvolávajú alebo zosilujú kontrakcie myometria gravidnej maternice v období pôrodu

- zvyšujú tonus maternice a podporujú relaxáciu děložného hrdla

I – k indukcii pôrodu

- k zosilneniu slabých pôrodných kontrakcií

- prevencia a liečba děložného krvácania z hypotonie maternice po pôrode alebo potrate

**1. oxitocín**

**2. prostaglandíny** ( syntetické )

* MÚ – stimulácia špecifických receptorov spřažených s G-proteínom – receptor EP3 ( PGE₂ ) → inhibícia adenylátcyklázy → znížená tvorba cAMP

- receptor FP ( PGF₂α ) → aktivácia adenylátcyklázy → zvýšená tvorba cAMP

* pôsobia na myometrium v celom priebehu tehotenstva – v čase pôrodu je myometrium k účinkom PG najvnímavejšie
* zvyšujú kontrakciu myometria děložného tela pri súčasnej relaxácii děložného hrdla
* podporujú „zrenie hrdla“ pred pôrodom – menia fyzikálne-chemické vlastnosti kolagénu

- zvyšujú obsah PG v hrdle

=> zvýšená elasticita a dilatačná schopnosť hrdla

* dinoproston, dinoprost – zvyšujú telesnú teplotu a stimulujú chemorecepčnú zónu pre zvracanie

- zosilňujú uterotonický účinok oxitocínu => KI – súčasná aplikácia oxytocínu

* **PGE₂ – dinoproston** – vyrazný first past efect

- lokálne ( vagináne tablety, gel, pesar ) - podpora zrenia hrdla děložného pred indukciou pôrodu

- p.o., i.v.

- účinky – vazodilatácia, znížený TK, bronchodilatácia

* **deriváty PGE₂ – sulproston** – účinky – vazodilatácia, znížený TK, bronchodilatácia

- i.v., i.m. - najnovšie sa nedoporučuje, dlhodobejší účinok

**- karboprost** – i.v. - dlhodobejší účinok

- účinky – vazokonstrikcia, bronchokonstrikcia

* **PGF₂α– dinoprost** – i.v.

- účinky – vazokonstrikcia, bronchokonstrikcia

* I – indukcia kontrakcií, podpora slabých pôrodných kontrakcií pri pôrode

- vyvolanie potratu alebo predčasného pôrodu

* NÚ – i.v. infúzia – nauzea, zvracanie ( premedikácia – antiemetika )

- hnačka, zvýšená telesná teplota, třesavka

- hypotenzia, bronchokonstrikcia

* KI – súčasné podanie oxytocínu

- predchádzajúca operácia na maternici

* **nifepriston** – v kombinácii s nízkymi dávkami PG – potencuje abortívny účinok PG

**3. námelové alkaloidy – metylergometrín, ergometrín**

* MÚ – stimulujú α₁-adrenergné receptory a 5-HT1D-serotonínové receptory myometria
* FÚ – zvyšujú kontrakcie a tonus tehotnej maternice, hlavne pri hypotonii maternice – nástup behom 5-10 min., trvá 2-6 hod.

- vazokonstrikcia, zvýšená motilita GIT

* I – i.m., pomaly i.v. - k zosilneniu kontrakcií maternice – iba v 3. dobe pôrodnej

- prevencia a liečba krvácania z hypotonie maternice – v popôrodnom období

- pri nedostatočnej involúcii maternice – v šestinedelí

- silná meno- a metroragia

* NÚ – bolesti brucha, nauzea a zvracanie, tinitus, zvýšený TK pri rýchlej i.v. aplikácii, spazmus koronárnych ciev, stenokardia
* KI – ergotamin – v tehotenstve pri liečbe akútneho záchvatu migrény ( p.o., rektálne )
* interakcie – makrolidové ATB – zvyšujú ich účinok ( inhibícia cytochrómu P-450 )

- zvyšujú vazokonstrikčný účinok SPM a agonistov 5-FT1D-receptorov

* vo vyšších dávkach vyvolávajú dlhodobú kontrakciu maternice, preto nie sú vhodné k indukcii pôrodu
* rýchle sa resorbujú pri akomkoľvek spôsobe podania

**TOKOLYTIKA**

- tlmia kontrakcie gravidnej maternice

- I – hroziaci predčasný pôrod – k utlmeniu predčasných kontrakcií maternice v tehotenstve

- v priebehu pôrodu pri hroziacej hypoxii plodu – k oslabeniu nadmerných kontrakcií maternice

**1. priame β₂-SPM – fenoterol, ritodrin**

* MÚ – stimulácia β₂-adrenergných receptorov
* FÚ – relaxácia myometria gravidnej maternice

- periferná vazodilatácia, hypertenzia / hypotenzia, tachykardia ( reziduálny β₁-SPM účinok )

- tremor ( stimulácia β₂-receptorov v CNS ), hyperglykémia

* first past efect, prechádzajú placentou
* NÚ – tachykardia matky aj novorodenca, arytmia

- hyperglykémia a hypokalémia

- edém pľúc – rozvoj podporuje súčasná záťaž obehu vysokým objemom infundovaných tekutín a elektrolytov => aplikujú sa v 5% roztoku

glukózy v malom objeme infúznou pumpou

- retinopatia u novorodencov

* KI – eklampsia, DM, poruchy srdcového rytmu
* interakcie – znižujú uterotonický účinok oxytocínu a hypoglykemický účinok inzulínu a PAD

- diuretika, kortikoidy – zvyšujú hypokalémiu

- digoxin – zvyšuje riziko arytmie

* dlhodobá i.v. infúzia + môže naväzovať udržovacia p.o. liečba
* vo forme aerosolu – pri liečbe astma bronchiale

**2. síran horečnatý** ( magnesii sulfas )

* MÚ – zrejme Mg₂₊ antagonizuje prokontrakčné pôsobenie Ca₂₊ na rôznych úrovniach
* I – ako tokolytikum pri kontraindikácii β2-SPM
* dlhodobá i.v. infúzia ( 1-2 g / h ) + následné p.o. podávanie zlúčenin magnézia
* nutné sledovať magnezémiu ( 0,8-1,1 mmol/l )
* intoxikácia – svalová hypotonia ( myorelaxačný účinok ), dychová depresia, zástava srdcovej činnosti

**3. blokátory vápnikových kanálov – nifedipin**

* MÚ – blokujú vstup Ca₂₊ do buniek myometria
* všetky majú tokolytický účinok

**4. inhibítory COX**

* MÚ – inhibujú tvorbu prostaglandínov v maternici a v amniu
* všetky inhibítory COX zo skupiny NSPZL majú tokolytický účinok
* klinicky bol využívaný indometacin – neselektívny inhibítor COX => veľa NÚ pre matku aj plod ( predčasný uzáver ductus arteriosus )
* klinicky sa skúša nimesulid a koxiby – selektívny účinok na COX-2, ktorá počas tehotenstva a hlavne tesne pred pôrodom tvorí zvýšené množstvo PG

**ANTIURATIKA – LIEČBA DNY**

- ciele dlhodobej liečby – predchádzať záchvatom, dlhodobo znížiť koncentráciu kyseliny močovej ( znížená tvorba / zvýšené vylučovanie ) a tým potlačiť

ukladanie urátov do kĺbov, zabrániť degeneratívnym kĺbnym zmenám

- asymptomatickí pacienti s hyperurikémiou – dieta

**LIEČBA AKÚTNEHO DNAVÉHO ZÁCHVATU**

**1. NSPZL – diklofenak, ibuprofen**

* MÚ – inhibícia syntézy PG + inhibícia fagocytózy urátových kryštálov leukocytmi + urikosurický účinok
* tlmia bolesť a zánět
* používajú sa v období medzi záchvatmi
* liek voľby – krátkodobo, zvýšené dávky => i toxickejšie látky
* ! ASA v bežných analgetických dávkach inhibuje vylučovanie kyseliny močovej ( vysoké dávky – urikosurický účinok ) => nepodáva sa ako analgetikum ani ako antiuratikum ( nízky antiuratický účinok oproti iným NSPZL aj pri zvýšených dávkach )

**2. kolchicin**

* mitotický jed
* MÚ – väzbou na tubulín bráni tvorbe mikrotubulov => tlmí motilitu a bráni migrácii leukocytov do postihnutého kĺbu => bráni fagocytóze urátových

kryštálov ( a rozvoju zápalových zmien )

* p.o. - každé 2-4 hod., až do zmiernenia bolesti alebo vzniku hnačky, max. 6 mg denne
* NÚ – hnačky, leukopénia
* v štádiu prodrómov ( neskoršia aplikácia je menej účinná )

**3. kortikoidy – prednizon, ( metyl ) prednizolon**

* pri neúčinnosti alebo neznášanlivosti predchádzajúcej liečby
* i.m., priamo do kĺbu

**PREVENCIA AKÚTNEHO DNAVÉHO ZÁCHVATU**

- v období medzi záchvatmi k úprave hyperurikémie

**1. liečivá blokujúce tvorbu kyseliny močovej – alopurinol**

* izomér hypoxantínu
* MÚ – kompetitívny inhibítor xantínoxidázy ( metabolizuje metabolity purínov – xantín a hypoxantín ) => bráni premene purínov na kyselinu močovú
* na začiatku terapie znižuje vylučovanie kyseliny močovej => môže vyvolať dnavý záchvat => v kombinácii s kolchicínom alebo NSPZL ( 1 mesiac )
* I – všetky typy dny

- pri kontraindikácii urikosurik – Ľ.V.

- liečba cytostatikami – zmierňuje NÚ

- u pacientov s urolitiázou – nespôsobuje tvorbu urátových kameňov ( narozdiel od urikosurik )

* NÚ – svrbenie a zčervenanie kože – pri vážnejších kožných prejavoch treba prerušiť liečbu
* interakcie – cytostatika typu falošných purínových báz ( azathioprin, merkaptopurín ) => ich znížená metabolická degradácia

**2. liečivá zvyšujúce vylučovanie kyseliny močovej – urikosurika**

* organické kyseliny, vylučujú sa do renálnych tubulov ( sekrečný mechanizmus pre organické kyseliny )
* MÚ – v renálnych tubuloch blokujú spätnú resorbciu organických kyselín ( kyseliny močovej )
* resorbcia urátov z depozit v tkanivách a hlavne z kĺbov do krvi => zmiernenie artritídy

=> na začiatku liečby môže zvýšená kyselina močová vyvolať akútny dnavý záchvat =>

liečba začína až 2-3 týždne po akútnom záchvate nízkymi dávkami, ktoré sa

postupne zvyšujú

* NÚ – tvorba urátových kameňov v obličkách – prevencia = dostatočná diuréza a alkalizácia moču

- alergická dermatitída

- podráždenie GIT

- aplastická anémia - vzácne

* **benzbromaron** – silný antiuratický účinok

- primárna a sekundárna chronická dna

* **probenecid** – predlžuje biologický poločas mnohých β-laktámových ATB a iných liečiv – inhibuje ich tubulárnu sekréciu

- KI – hyperurikémia vyvolaná nádorom – riziko vzniku nefropatie

* **sulfinpyrazon** – silný urikosurický účinok

- slabý kompetitívny inhibítor COX v trombocytoch

- už sa nepoužíva

- KI – gastroduodenálny vred

**ANTIREUMATIKA**

**1. NSPZL**

* účinne zlepšujú nepríjemné príznaky ( bolesť, kĺbna ztuhlosť )
* čiastočne ovplyvňujú akútne zápalové zmeny, progresiu ochorenia výrazne neovplyvnia
* začína sa od menej toxických liečiv
* kombinuje sa celkové a lokálne podávanie
* protizápalový účinok nastupuje neskôr a po vyšších dávkach než analgetický => so zámenou za iné NSPZL je nutné počkať 2-3 týždne

**2. kortikoidy**

* silný protizápalový účinok – tlmia všetky fázy zápalu
* lokálne – lipofilné
* celkovo – veľmi ťažké a komplikované stavy – vysoké dávky parenterálne - jednorázovo

- pulzná liečba ( opakovane po dobu 3 dní ) - iba u hospitalizovaných pacientov

- malé dávky, dlhodobejšie

- stredné dávky, krátkodobo ( dobu nutnú do nástupu účinku chorobu modifikujúcich liečiv alebo na prekonanie zhoršenia ochornia ), až pri neúčinnosti inej terapie

* dlhodobé systémové podávanie => vážne NÚ
* po vysadení je často exacerbácia ochorenia

**3. chorobu modifikujúce liečiva** ( špecifické antireumatika )

* MÚ – rôzny, nešpecificky tlmia imunitné reakcie v organizme
* I – časné štádium ochorenia

- liečba rezistentná na NSPZL a kortikoidy

* spomaľujú progresiu reumatoidnej artritídy ( RA )
* účinok sa prejaví až pri dlhodobom podávaní ( pomaly pôsobiace protireumatické lieky )
* na začiatku – menej aktívne formy **– sulfasalazín, hydroxychloroquin**

- aktívnejšie formy **– metotrexát** – samotný alebo v kombinácii s inými chorobu modifikujúcimi liečivami ( biologická liečba )

- pri neúčinnosti predošlej liečby **– metotrexát** – samotný alebo v kombinácii s inými chorobu modifikujúcimi liečivami ( biologická liečba )

* **soli zlata so sírou – auranofin** – najčastejšie, p.o.

**- aurathiomalát sodný –** i.m., vyššia účinnosť a toxicita

- MÚ – ovplyvňujú bunečné a humorálne imunitné reakcie ( spomaľujú zrenie buniek, znižujú migráciu po nahromadení buniek ) => ↓ Ig + reumatoidný faktor ( RF )

- tlmí uvoľňovanie TNF-α => ↓ kolagenázy a proteolytické enzýmy, ktoré poškodzujú kĺbne chrupavky

- najúčinnejšie, najviac NÚ => I – vysoko aktívne formy RA s vážnou prognózou

- NÚ – kožné a slizničné zmeny, poruchy krvotvorby, poškodenie pečene a obličiek => dnes sa málo používajú

- liečba – **dimerkaptopropanol** – urýchľuje vylučovanie zlata

- zlato sa hromadí v tele ( dlhý biologický poločas, malá časť zlata zostáva v tele niekoľko rokov ) - v lyzozómoch makrofágov a potláča ich fagocytárnu aktivitu

- pri neúspechu liečby do 4 mesiacov je potrebné zmeniť liečba

* **cheláty - penicilamín**

- MÚ – viaže kovy ( aj zlato ), znižuje množstvo reumatoidného faktoru a imunokomplexov v kĺboch

- nie je celkom jasný – spôsobuje poruchu polymerizácie molekúl kolagénu na kolagénne fibrily

- antidotum pri otrave ťažkými kovmi

- časté NÚ – alergická reakcia, útlm krvotvorby, poškodenie obličiek, GIT-ťažkosti

=> ustupuje sa od jeho používania

* **antimalarika – chlorochin, hydroxychlorochin**

- MÚ – nejasný – inhibícia receptorov toll-like typu 9 na bunkách prezentujúcich autoantigén, ktoré normálne slúžia bunke k rozpoznaniu DNA mikróba

- protizápalový a imúnomodulačný účinok

- I – ľahšie formy RA

- malá toxicita – vzácne – poškodenie sietnice ( retinopatia ) => pravidelné oftalmologické kontroly

* **sulfasalazín** – salicylový derivát sulfapyridínu

- imunomodulačný, protizápalový a antibakteriálny účinok

- rozklad črevnými baktériami → kyselina 5-aminosalicylová – iba lokálne – pri ulceróznej kolitíde

→ sulfapyridin – systémovo – spomaľuje progresiu RA – nejasný MÚ

- NÚ – alergická reakcia, hematologické poruchy, hepatotoxicita

- GIT-ťažkosti - najčastejšie

- vyššie dávky než pri liečbe ulceróznej kolitídy

- dávky sa zvyšujú v týždňových intervaloch až do dosiahnutia optimálnej účinnej dávky

* **cytostatika a imúnosupresíva - azathioprin**

**- cyklosporín A** – cytotoxické, karcinogénne, mutagénne a teratogénne účinky => ! antikoncepcia

**- cyklofofamid** – cytotoxické, karcinogénne, mutagénne a teratogénne účinky => ! antikoncepcia

**- metotrexát** – MÚ – antagonista kyseliny listovej

- cytostatický a imúnosupresívny účinok

- znižuje tvorbu reumatoidného faktoru a zastavuje progresiu RA – už v nízkych dávkach

- nástup účinku – 3-7 týždňov

- NÚ – znížená odolnosť proti infekcii, pneumonitída, poškodenie pečene

* **tenidap** – účinky NSPZL ( inhibícia COX ) + pomaly pôsobiacich antireumatoidných látok ( znižuje CRP )

**4. biologická liečba**

* MÚ – cielená väzba na TNF-α => ↓ účinok TNF-α
* I – zvýšene aktívne formy RA

- pri neúčinnosti inej predošlej liečby RA

* rýchlejší nástup účinku než chorobu modifikujúce liečivá
* významne zlepšuje klinické prejavy RA, zastavujú progresiu kĺbnych zmien
* relabs po ukončení liečby
* zvýšené riziko infekčného ochorenia => nutné dôkladne vyšetriť pacienta pred začiatkom liečby
* KI – akútne infekčné ochorenie

- očkovanie živými oslabenými vakcínami – 3 mesiace po ukončení liečby

* NÚ – zvýšené riziko infekcie, exacerbácia roztrúsenej sklerózy …
* **infliximab** – rekombinantná chimerická ( myšia, ľudská ) monoklonálna protilátka

- v kombinácii s metotrexátom – tlmí tvorbu protilátok proti infliximabu a zvyšuje jeho účinnosť

* **etanercept** – rekombinantný ľudský proteín ( TNF-receptor + IgG₁ )

**ANALGETIKA**

- selektívne tlmia bolesť bez ovplyvnenia percepcie iných podnetov ( dotyk, chvenie, teplo )

1. opioidné analgetika

2. neopioidné analgetika – súčasť NSPZL - analgetika-antipyretika

3. adjuvantné liečivá – antidepresíva ( tricyklické ) - potláčajú negatívnu emočnú zložku bolesti

- neuropatická bolesť – účinnejšie než opioidné analgetiká

- neuroleptika, anxiolytiká

- antiepileptika – konvulzíva ( lamotrigin )

- anestetiká – celkové / periferné

- antimigrenika – záchvatovité migrenózne bolesti hlavy

- kalcitonín – bolesti kostí

- kortikoidy – zánětlivá, nádorová, neuropatická bolesť

- látky s novým MÚ – deriváty adenosinu, hormóny ( somatostatín, kalcitonín )

**1. NESTEROIDNÉ PROTIZÁPALOVÉ LÁTKY ( NSPZL )**

* lieky 1. voľby pri reumatickej artritíde, liečba záňetlivých ochorení ( nesteroidné antireumatika, antiflogistika )
* tlmia – záňet - zmierňujú akútnu fázu záňetu ( prostaglandíny sú iba jedna skupina mediátorov záňetu )

- horúčku ( neovplyvňujú normálnu telesnú teplotu )

- bolesť – spôsobenú záňetom, nepôsobia na viscerálnu bolesť

- nižšia intenzita analgetického účinku než opioidné analgetiká, bez rizika vzniku závislosti

- hlavne periferný mechanizmus – inhibítory tvorby prostaglandínov ( PG)

- znižujú citlivosť nociceptorov na bradykinín a iné mediátory bolesti ( histamín, serotonín )

* MÚ – reverzibilná kompetitívna inhibícia cyklooxygenázy => inhibícia premeny kyseliny arachidonovej na endoperoxid PGG2 => inhibícia tvorby prostaglandínov => terapeutické účinky + NÚ

lokálne PG => rozvoj akútnej fázy záňetu ( vazodilatácia, zvýšená permeabilita ciev )

PGE2, PGI2 – na periférii zvyšujú citlivosť polymodálnych nociceptorov voči pôsobeniu bradykinínu, histamínu, serotonínu a ďalších mediátorov bolesti

PGE2 – nastaví termoregulačné centrum v hypotalame na zvýšenú teplotu → horúčka

* farmakokinetika – dobrá resorbcia z GIT

- značná väzba na plazmatické bielkoviny

- rôzne rýchlosť eliminácie – záleží na rýchlosti konjugácie v pečeni a na podanej látke

=> rôzny interval dávkovania a riziko kumuláciea

* NÚ – GIT – gastropatia a duodenálne vredy

- znížená tvorba cytoprotektívnych PG ( PGE2, PGI2 ) v žalúdku – zlepšujú prekrvenie sliznice, zvyšujú tvorbu hlienu, inhibujú sekréciu HCl

- trombocyty – inhibícia tvorby TXA2 => inhibícia agregácie trombocytov a zvýšená krvácavosť

- obličky – nedostatok PGE2 a PGI2 => porucha autoregulácie obličiek => akútne zhoršenie renálnych funkcií až akútne renálne zlyhanie ( porucha elektrolytovej rovnováhy – ↑K+, Na+ a H2O =>

odtoky )

- hlavne pri dlhodobej liečbe ↑ dávkami a preexistujúcom ochorení obličiek

- nedostatočná tvorba bronchodilatačných PG => ↑ aktivita 5-lipooxygenázy => ↑ leukotrieny => bornchokonstrikcia až astmatický záchvat - ! po aplikácii ASA => nesmú sa podávať ani iné

NSPZL ( nie je pravá alergia na ASA )

- inhibícia tvorby vazodilatačne pôsobiacich PGE2, PGI2 v endotele => vazokonstrikcia

* väčšinou deriváty slabých kyselín a nešpecifické inhibítory cyklooxygenázy
* 2 izoformy cyklooxygenázy ( COX ): COX-1 – konštitučná izoforma cyklooxygenázy ( konštitutívna )

- za fyziologického stavu ( trombocyty, GIT, obličky, pľúca, maternica, hypotalamus )

=> PG s fyziologickými a homeostatickými funkciami

COX-2 – indukovateľná izoforma cyklooxygenázy ( inducibilná )

- aktivovaná zánětlivými faktormi ( endotoxín, prozánětlivé cytokíny – IL-1, TNF-alfa ) v mieste zánětu ( makrofágy, fibroblasty, mastocyty, synoviocyty,

epitel ciev a bronchov )

* rozdelenie NSPZL:

A. podľa selektivity k jednotlivým izoformám COX a klinického účinku

**1. neselektívne ( nešpecifické ) inhibítory COX** => ↑ NÚ

- viac COX-1 **– ASA, indometacin, piroxikam**

- rovnako COX-1 a COX-2 **– diklofenak, naproxen**

**2. preferenčné inhibítory COX** – viac COX-2 **– meloxikam, nabumeton, nimesulid**

**3. selektívne ( špecifické ) inhibítory COX-2** **– koxiby** => znížené NÚ

- iba COX-2

B. podla chemickej štruktúry

**1. salicykáty – ASA – kyselina acetylsalicylová** ( aspirín )

- MÚ – neselektívny ireverzibilný inhibítor COX ( acetyláciou aktívneho centra COX ) - jej deacetylované deriváty ( kyselina salicylová ) + ostatné NSPZL = reverzibilné inhibítory COX

- farmakokinetika – vstrebáva sa v čreve

- v pečeni, krvi a tkanivách sa metabolizuje na kyselinu octovú a kyselinu salicylovú ( aktívny metabolit )

- dobre preniká do tkanív ( mozog, synoviálna tekutina ), cez placentu a do materského mlieka

- u novorodencov – vytesňuje bilirubín z väzby na plazmatické bielkoviny => jadrový ikterus

- eliminácia – rýchla – pokiaľ v pečeni konjugácia kyseliny salicylovej s kyselinou glukuronovou

- bežná analgetická dávka – kinetika 1. rádu – 2-5 hod.

- pomalá – pri vysokých dávkach a pomalej konjugácii v pečeni

- protizápalové dávky ( nad 4 g/deň ) - kinetika 0. rádu ( čiastočná saturácia pečeňových enzýmov ) - 15 hod.

- saturácia pečeňových enzýmov – po týždennom podávaní

- alkalizácia moču zvyšuje elimináciu ASA

- FÚ **– analgetický** – mierna a stredná parietálna bolesť

**- antipyretický** – nepodávať pri viróze u detí

- nastupuje za 30 min., trvá 3-4 hod.

**- antiagregačný** – ireverzibilná inhibícia doštičkovej COX a tvorby TXA₂ => ireverzibilná inhibícia agregácie trombocytov ( až do zániku trombocytov = 3-7 dní )

=> dlhodobé podávanie u rizikových pacientov ( IM, nestabilná AP, tranzitorná CMP, riziko tvorby trombov )

**- antineoplastický** – znižuje výskyt kolorektálneho ca. - pri dlhodobom podávaní

**- antiflogistický, antireumatický, antiuratický –** až po vyšších dávkach ( 3-4 g/deň ) => veľa vážnych NÚ => liečba inými NSPZL

- I – liečba hnačiek spôsobených rádioterapiou

- neurodegeneratívne ochorenie – Alzheimerova choroba – indukcia COX-2 v CNS

- dávkovanie - 100-150 mg/deň – antiagregačný účinok ( neovplyvňuje tvorbu vazodilatačne pôsobiaceho PGI₂ v endotele ciev )

- 2000-2500 mg/deň v 3-4 dávkach – analgetický a antipyretický účinok

- 4g/deň – max. denná dávka

- NÚ – GIT-ťažkosti

- krvácavosť – nutné vysadiť týždeň pred výkonom a aspoň 5 dní po výkone

- v tehotenstve – krátkodobo, nízke dávky

- alergická reakcia – svrbenie, pálenie kože, vyrážka

- Leyellov a Stevenson-Johnsonov sy. , anafylaktický šok

- Samterov sy. - indukcia astmatického záchvatu ( pseudoalergická reakcia ) + precitlivelosť na ASA + nazálne polypy

- Reyov sy. - náhla hyperpyrexia, MAC, hyperpnoe, zvracanie, kŕče, neuropsychické poruchy, hepatopatia

- porucha ABR – stimulácia dýchacieho centra => hyperventilácia => RAL

- respiračná depresia => RAC => MAC ( nahromadenie laktátu v plazme )

- salicylizmus = poruchy sluchu, tinitus, hluchota, vertigo

- po opakovanom podávaní vysokých dávok

- poruchy renálnych funkcií

- asymptomatická hepatitída

- KI – akútna vredová choroba

- chirurgický výkon

- krvácavé stavy

- posledný trimester tehotenstva

- alergia na ASA

- astma broncgiale

- deti do 12 rokov ( antipyretikum pri viróze = paracetamol )

- akútna dna – znižuje elimináciu kyseliny močovej ( v nízkych analgetických dávkach )

- iné NSPZL, urikosurika – znižuje ich účinnosť

- intoxikácia – akútna – nauzea, zvracanie

- ťažká – poruchy ABR, delírium, kŕče, kóma, respiračné zlyhanie -> smrť

- hypertermia ( dôsledok rozpojenia oxidatívnej fosforylácie – energia pôvodne využívaná ku tvorbe ATP sa uvoľní ako teplo ) + potenie, dehydratácia a kolabs

- chronická – salicylizmus + bolesti hlavy, zmätenosť

**2. deriváty anilínu - paracetamol** ( acetaminophen )

- analgetikom, antipyretikum

- MÚ – v CNS – inhibícia COX-3 v hypotalame => antipyretický účinok

- nepriamo pôsobí na serotonínové 5-HT₃- receptory v mieche => analgetický účinok

- na periférii – urýchľuje premenu PGG₂ na PGH₂ ( degradácia PGG₂ ) => znížené protizápalové pôsobenie PGG₂

- zanedbateľný protizápalový účinok

- výborná tolerancia – neovplyvňuje krvnú zrážanlivosť, nespôsobuje GIT-ťažkosti

- KI – alergia, vek pod 9 mesiacov

- dávkovanie - deti – 50 mg/kg/deň v 3-4 dávkach

- I - horúčka

- dospelí - max. 4 g/deň

- I – nezápalové bolesti

- I – horúčka – so zlou GIT-toleranciou NSPZL ( ASA, ibuprofen ) - Ľ.V.

- intoxikácia – alergická kožná reakcia → zlyhanie pečene → smrť

- v pečeni sa vyčerpá glutathion + vzniká N-acetylbenzochinonimin – poškodzuje hepatocyty

- antidotum – N-acetylcysteín – i.v. do 10 hod. po intoxikácii

= donor SH-skupín k regenerácii glutathionu

**3. pyrazolony** ( pyrazolidíny ) - analgetický, antipyretický, protizápalový, urikosurický účinok ( inhibuje spätnú resorbciu kyseliny močovej v obličkách )

- častejší výskyt NÚ než iné NSPZL – gastroduodenálne vredy → krvácanie až perforácia

- poruchy hemopoézy - fenylbutazon

- kancerogenita – tvorba nitrosamínov v žalúdku - aminofenazon

=> v praxi sa používajú ich menej toxické deriváty

**- kebuzon** – derivát fenylbutazonu

- dobrý protizápalový a urikosurický účinok, slabší analgetický účinok

- I – bolesti kĺbov a svalov – lokálne ( masť )

- deriváty aminofenazonu **- propyfenazon**

**- dipyron = metamizol** – I – spastická bolesť

- silné analgetiká-antipyretiká

- krátkodobo, pri neúčinnosti iných NSPZL – zvýšený výskyt NÚ pri dlhodobom podávaní

**4. deriváty kyseliny octovej** **– indometacin** – najsilnejší inhibítor COX in vitro

- protizápalový, analgetický, antipyretický účinok

- NÚ – GIT-ťažkosti, bolesť hlavy, depresia - útlm kostnej drene → smrť na aktiváciu infekcie

- útlm kostnej drene → smrť na aktiváciu infekcie => KI – deti mimo predčasne narodené deti – k uzatvoreniu ductus arteriosus

- zhoršuje stav chrupavky ( blokuje tvorbu mukopolysacharidov )

- zvýšený vyskyt interakcií + NÚ => krátkodobo – akútne stavy ( dnavá artritída, mimokĺbne zápaly )

**- diklofenak –** stredne silný protizápalový, analgetický a mierny antipyretický účinok

- dobrá GIT tolerancia

- hromadí sa v synoviálnej tekutine

- i v retardovanej forme

- akútne i chronicky

- I – bežné analgetikum

- bolesť pri osteoporóze

- akútna bolesť svalov

**- sulindak** – šetrný k obličkám

- časté nežiadúce kožné reakcie

- nižšia účinnosť pri ochorení pečene ( v pečeni vzniká aktívny metabolit )

**5. deriváty kyseliny propionovej** – dobrý analgetický a antipyretický účinok, slabší protizápalový účinok

- dobrá GIT tolerancia, malé NÚ

- I – akútne i chronicky – zápalové a degeneratívne ochorenia kĺbov a mimokĺbne zápaly

**- naproxen** – dlhý poločas eliminácie, proti silnej nezápalovej bolesti

**- profeny** – krátky poločas eliminácie => musia sa podávať niekoľkokrát denne, nehrozí kumulácia

**- ibuprofen** – nesmie sa podávať spolu s ASA ( znížený protizápalový účinok )

- I – dysmenorea; bolesti zubov, hlavy – ako bežné analgetikum

- chrípka – horúčka – deti a dospelí

- zápalové a degeneratívne ochorenia kĺbov a mimokĺbny reumatizmus – Ľ.V.

**- ketoprofen** – šetrný ku kĺbnej chrupavke ( MÚ – ako nimesulid )

**- kyselina tiaprofenová** – šetrná ku kĺbnej chrupavke ( MÚ – ako nimesulid )

- dobre preniká a hromadí sa v synoviálnej tekutine ( dlhší poločas eliminácie než v plazme ) => 2x denne

- degeneratívne ochorenie kĺbov

**6. oxikamy** – zvýšená väzba na plazmatické bielkoviny, úzka terapeutická šírka

- dlhý poločas eliminácie => 1x denne

=> chronické podávanie – zvýšené riziko kumulácie

- trvalá zápalová bolesť – podanie večer zníži výskyt bolestí a ťažkostí pri rannom vstávaní

=> KI – porucha renálnych funkcií – riziko kumulácie

- nebezpečenstvo NÚ pri zvyšovaní dávok

**- piroxikam** – silný protizápalový účinok

- výrazný vzostup rizika vážnych NÚ pri zvyšovaní dávky

**- tenoxikam**

**- meloxikam** – MÚ - preferenčný inhibítor COX-2

- I – zápalové a degeneratívne ochorenia kĺbov ( nepoškodzuje kĺbne chrupavky )

**- lornoxikam –** krátky a intenzívny analgetický účinok ( MÚ + uvoľňuje endogénne opioidy )

- I – pooperačná bolesť

**7. alkalony – nabumeton –** MÚ - preferenčný inhibítor COX-2

- I – pri neznášanlivosti iných NSPZL

- slabý protizápalový účinok

**8. sulfonanilidy – nimesulid –** MÚ - preferenčný inhibítor COX-2

- inhibuje degradáciu chrupaviek – inhibuje tvorbu a uvoľňovanie lyzozomálnych a proteolytických enzýmov ( kolagenáza, elastáza ), ktoré sa uplatňujú pri degradácii

chrupavky

- I – degeneratívne kĺbne ochorenie

**9. koxiby** – MÚ - selektívne inhibítory COX-2

- nespôsobujú GIT-ťažkosti – COX-2 nie je v žalúdku

**- celekoxib –** dlhý poločas eliminácie => 2x denne

- inhibuje CYP2D6 => zvyšuje hladinu iných liečiv

* **neopioidné analgetika ( analgetika-antipyretika )** - patria medzi NSPZL

**- salicyláty – ASA, aloxipirin**

**- deriváty anilínu - paracetamol**

**- pyrazolony – metamizol, propyfenazon**

- v terapeutických dávkach – analgetický a antipyretický účinok

- protizápalóvý účinok – chýba - paracetamol

- až vo vyšších dávkach – ASA

* liekové interakcie – znižujú účinok kľúčkových diuretik a antihyprtenzív ( β-blokátory, ACEI )

- vytesňujú kumarínové antikoagulancia, sulfonamidy, PAD z väzby na plazmatické bielkoviny => ↑ hypoglykemický účinok PAD ( vhodný je meloxikam )

* lokálna terapia – lipofilné liečivá – dobre prenikajú kožou

- hromadia sa vo väzive, svaloch, synoviálnej membráne a tekutine ( vo vyšších koncentráciach než po p.o. podaní )

- malé NÚ – podráždenie kože, alergická kožná reakcia

- nízka systémová dostupnosť ( mimo aplikáciu na rozsiahle poškodené plochy ) => neprítomné celkové ( systémové ) NÚ

- masť, gel, sprej

- I - traumatológia

- mimokĺbny reumatizmus

- osteoartróza

- nedostatočná pri ťažkých zápalových a degeneratívnych kĺbnych ochoreniach

- málo lipofilné **– kebuzon, estery kyseliny salicylovej** – lepšie prenikajú kožou než kyselina salicylová

- veľmi lipofilné **– indometacin, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroxikam**

- tolmetin, etofenamát, kyselina niflumová, bufexamak

**VÝBER NSPZL**

* riadime sa pomerom terapeutickej účinnosť/riziko – hlavne pri chronickej aplikácii
* veľmi variabilná odpoveď pacienta => nutný individuálny prístup
* väčšina NSPZL – antipyretický účinok => môžu zakrývať horúčku = 1. príznak ochorenia pri chronickom podávaní
* horúčka – u detí **- paracetamol**

- dospelí **– ASA, ibuprofen**

**- paracetamol** – pri GIT intolerancii

- nereagujúca na iné NSPZL ( Hodgkunova choroba ) **- indometacin**

- ako bežné antipyretika nevolíme – látky s pomalým nástupom a dlhodobým účinkom **- oxikamy**

* nezápalová bolesť **– paracetamol**
* dysmenorea ( primárna ) **- ibuprofen, naproxen** – 3 dni pred a prvé 3 dni menštruácie
* chronické podávanie **– oxikamy** – dlhý poločas eliminácie => 1x denne

**- nabumeton** – dobrá tolerancia

**- naproxen, sulindak** – stredne dlhodobý účinok + veľmi dobrá tolerancia =>2x denne

* degeneratívne ochorenie kĺbov **– nimesulid, kyselina tiaprofenová** – šetria kĺbne chrupavky
* bolestivé kĺbne a muskuloskeletárne ochorenie **– deriváty kyseliny propionovej** – ibuprofen, naproxen, kyselina tiaprofenová

**- diklofenak, sulindak, nimesulid**

* gastroduodenálne vredy **– koxiby** – selektívne inhibítory COX-2

- preferenčné inhibítory COX -2 – meloxikam, nimesulid

**- + deriváty PGE₂** ( misoprostol ) alebo **H₂- antihistaminika** alebo **omeprazol** => znížená tvorba HCl

**2. OPIOIDNÉ ANALGETIKA**

- MÚ – pôsobia hlavne v CNS v miestach prenosu bolestivých impulzov ( miecha, RF, periakveduktálna šedá hmota, talamus, hypotalamus, mozgová kôra ) i v periferných tkanivách ( periferné nociceptory,

intramurálna nervová pleteň GIT - reguluje motilitu GIT )

- tlmia somatickú a viscerálnu bolesť, emotívny náboj a psychickú zložku bolestivá

- spôsoby podávania – p.o. - sublinguáne, bukálne , nazálne

- rektálne

- s.c.

- i.v. - injekcia, infúzia, PCA – pacientom riadená analgézia ( elektronicky riadená infúzna pumpa ) - pri veľmi ťažkej bolesti

- epidurálne

- subarachnoidálne

- v náplastiach

- rozdelenie opioidných analgetík: - podľa chemickej štruktúry

- podľa ich afinity a vnútornej aktivity k podtypom opioidných receptorov:

**1. ČISTÍ OPIOIDNÍ AGONISTI**

- MÚ – selektívni agonisti μ-opioidných receptorov => eufória => látková závislosť ( hlavne silný agonisti )

**A. silne účinní** ( silné opiáty ) - podliehajú zákonnému ustanoveniu o návykových látkach

**1. morfín**

* prirodzený alkaloid zo zaschlej šťavy makovíc ( 10% ópia )
* farmakokinetika – dobrá resorbcia z GIT

- first-pass efekt => slabší účinok po p.o. podaní než po parenterálnom alebo rektálnom podaní

- distribúcia do tkanív ( mozog, najviac – parenchymatózne orgány, svaly ) => rýchlo klesá hladina v krvi

- minimálny prienik do materského mlieka

- prechádza cez placentu => útlm dychového centra u novorodencov ( po aplikácii matke tesne pred pôrodom ), abstinenčný sy.

- konjugácia s kyselinou glukuronovou v pečeni → inaktívny morín-3-glukuronid + aktívny morfín-6-glukuronid ( aktívny metabolit ) => analgetický účinok + NÚ pri chronickom

podávaní

* **centrálne účinky** – analgetické – intenzívne tlmí vnímanie hlavne ťažkej a stálej bolesti

- + emočné ukľudnenie, odstraňuje napätie a strach, pocit spokojnosti až eufória, sedácia

- vo vysokých dávkach – ospalosť, obluzenosť → hypnotický, narkotický účinok

- útlm dychového centra – znižuje citlivosť na pCO₂ => ↓ dychová frekvencia => smrť paralýzou dychového centra ( s edémom mozgu a pľúc )

- terapeuticky – útlm dušnosti pri edéme pľúc a astma cardiale

- antitusický účinok – tlmí centrum pre kašeľ – už v subanalgetických dávkach

- stimuluje chemorecepčnú spúšťaciu zónu v predlženej mieche v are postrema => nauzea a zvracanie -často u onkologických pacientov => podať opioidné analgetiká + antiemetika

- mióza – pri dráždení parasympatického jadra n. III

- hlavne pri intoxikácii a závislosti na opiátoch – nevzniká tolerancia

- neuroendokrinné účinky – útlm sekrécie gonadoliberínu a CRH v hypotalame => ↓ FSH + LH+ ACTH => ↓ testosterón + kortizol

- zvyšuje prolaktín

- zvyšuje uvoľňovanie ADH => ↓ diuréza

* **periferné účinky** – GIT - ↑ tonus hladkej svaloviny + ↓ motilita => zahustenie stolice a zápcha

- spazmus Oddiho zvierača a sfinkterov žlčníka → ruptúra žlčníka

- ↑ pánvičky, ureteru, detruzoru a sfinkteru močového mechúra + útlm vnímania plnosti močového mechúra => retencia moču => nevhodný pri kolike

- ↓ tonus a motilita maternice => predĺženie pôrodu

- normalizujú kontrakcie maternice pri nadmernej stimulácii maternice oxitocínom

- KVS – vazodilatácia a ortostatická hypotenzia - ↑ dávky morfínu => vyplavenie histamínu

- lepšia hemodynamická stabilita u rizikových pacientov – fentanyl – nevyvoláva vyplavenie histamínu

- ďalšie účinky – tlmí pohyb riasinkového epitelu vo vajcovodoch a bronchoch => zahustenie bronchiálneho sekrétu => bronchopneumónia ( pri chronickom podávaní )

- vyplavuje histamín => pruritus, koprivka, bronchokonstrikcia => astmatický záchvat u astmatikov

- svalová rigidita hlavne hrudného koša ( ↑ dávky – fentanyl )

* **najčastejšie NÚ** – nauzea a zvracanie, zápcha, retencia moču

- ospalosť, zmätenosť, útlm dychového centra, drogová závislosť

- zosilňujú sedatívne účinky BZD a iných látok tlmiacich CNS

* **akútna intoxikácia** – triáda = kóma + útlm dýchania + mióza

- liečba - naloxon ( antagonista opioidov ) - i.v. ( infúzia / každé 2-3 min. podať ďalšiu dávku )

- udržiavať primeranú ventiláciu a krvný obeh

- parenterálny prívod tekutín a elektrolytov ( pri bezvedomí )

* dávkovanie – 10 mg s.c. alebo i.m. - pôsobí 4 hod.
* **závislosť na opiátoch** – psychická + fyzická závislosť + vznik tolerancie ( ↓ účinnosť látky pri opakovanom podávaní rovnakých dávok )

**- abstinenčné príznaky** – do 6-12 hod. po poslednej dávke

- silná túžba po ďalšej dávke , nepokoj, depresia, silná nervozita, úzkosť, celková slabosť, mydriáza

- slzenie, ↑ sekrécia z nosa, husia koža, horúčka, potenie, bolesť vo svaloch, hnačky, stenokardia → zlyhanie dychu a obehu

- môžu u človeka závislého na opiátoch vyvolať – parciálni agonisti, zmiešaní agonisti-antagonisti a opioidní antagonisti ( naloxon )

**2. heroín** – čiastočne sa metabolizuje na morfín

**3. pethidin**

* ↓ účinnosť a kratšia doba pôsobenia
* útlm dychového centra nie je tak závažný ( na začiatku viacej znižuje dychový objem než dychovú frekvenciu )
* I – renálna kolika ( ↓ spazmogénny účinok )
* nesmie sa podávať s IMAO – depresia dychu, hyperpyrexia, delírium
* p.o. ( 50-60% biologická dostupnosť ), parenterálne
* v pečeni → norpethidin ( aktívny metabolit ) dlhý biologický poločas, kumulácia pri ťažkej poruche funkcie obličiek alebo pečene → intoxikácia → mydriáza + excitácia CNS ( tremor, svalové záškuby, kŕče )

**4. metadon**

* hromadí sa v tkanivách a pomaly sa z nich uvoľňuje po opakovanom podávaní ( viaže sa pevne na proteíny aj v CNS ) => pomalší vznik tolerancie a miernejšie abstinenčné príznaky po vysadení
* I – liečba abstinenčných príznakov

- substitučná terapia pri závislosti na opiátoch ( heroín )

* dlhý biologický poločas eliminácie

**5. bezitramid**

* silné analgetikum
* dlhodobý účinok
* I – tlmí bolesť hlavne pri maligných nádoroch

**6. piritramid**

**7. fentanyl, sufentanyl, trefentanyl**

* veľmi lipofilné => veľmi rýchlo a ľahko prenikajú do CNS cez HEB
* krátkodobý a intenzívny analgetický účinok
* I – anestézia ( celková ) - samostatne alebo v kombinácii s dehydrobenzperidolom k neuroleptanalgézii

- krutá chronická bolesť hlavne v onkológii – fentanyl – transdermálne ( v náplasti)

* značná redistribúcia do tukového tkaniva → následné uvoľnenie do krvi → nová fáza útlmu CNS

**B. stredne a slabo účinné**

**1. kodeín**

* prirodzený alkaloid ópia
* 10% sa metabolizuje na morfín => mierny analgetický účinok
* antitusický účinok a znižuje bronchiálnu sekréciu – v subanalgetických dávkach
* nepodlieha ustanoveniu o omamných látkach – malé riziko vzniku závislosti
* I – analgetikum – v kombinácii s ďalšími látkami ( ASA, paracetamol )

- antitusikum kodeínového typu

**2. dihydrokodeín**

* nepodlieha ustanoveniu o omamných látkach – malé riziko vzniku závislosti
* I – chronická nádorová bolesť strednej intenzity – p.o. v retardovanej forme

**3. dextropropoxyfen**

* nepodlieha ustanoveniu o omamných látkach – malé riziko vzniku závislosti
* I – analgetikum – v kombinácii s periferne pôsobiacimi analgetikami

**2. ATYPICKÉ OPIOIDY**

- MÚ – agonisti opioidných receptorov + neopioidné MÚ => nedá sa úplne antagonizovať naloxonom

- ↓ analgetický účinok

**1. tramadol**

* ↓ afinita k μ-opioidným receptorom
* neopioidný MÚ – blokáda spätného vychytávania NA a serotonínu do nervových zakončení
* nevyvoláva NÚ – nevyvoláva zápchu, netlmí dýchanie
* nepodlieha ustanoveniu o omamných látkach – malé riziko vzniku závislosti
* analgetický účinok – 4-6 hod.

**2. tilidin**

* riziko vzniku závislosti – podlieha ustanoveniu o omamných látkach
* účinný až po metylácii v pečeni ( nortilidin )
* netlmí výrazne dýchanie, nemá spazmogénne účinky

**3. PARCIÁLNI AGONISTI A ZMIEŠANÍ AGONISTI-ANTAGONISTI**

- ↓ analgetický účinok oproti čistým opioidným agonistom – nedá sa zvýšiť stupňovaním dávky

- ↓ NÚ než čistý opioidní agonisti

- malé riziko vzniku závislosti ( nepodliehajú ustanoveniu predpisu o omamných látkach )

- NÚ - ↑ dávky – nauzea a zvracanie, sedácia, psychické poruchy, menší útlm dýchania

- abstinenčné priznaky u narkomanov ( dlhodobo liečených selektívnymi agonistami μ-opioidných receptorov )

**1. buprenorfín**

* MÚ – parciálny agonista μ-opioidných receptorov ( + antagonista K-receptorov )
* parenterálne alebo sublinguálne ( výrazný first-pass efekt po p.o. podaní )
* I – akútna a chronická bolesť

- substitúcia

* ↑ dávky => útlm dychového centra – silná väzba a pomalá disociácia od μ-opioidných receptorov => ťažko odstániteľný naloxonom

**2. pentazocin**

* zmiešaný agonista-antagonista
* MÚ – antagonista μ-opioidných receptorov + agonista K- ( => spinálna analgézia ) a δ-receptorov => minimálne riziko vzniku závislosti
* aktivuje neopioidné σ- receptory => psychomimetické účinky ( halucinácie, divoké sny ) - nedajú sa účinne potlačiť antagonistami opioidov ( naloxon )
* parenterálne

**4. ANTAGONISTI OPIOIDNÝCH RECEPTOROV**

- MÚ – kompetitívni antagonisti opioidných μ, K a δ-receptorov bez opiátových účinkov – blokujú väzbu opiátov na opioidné receptory

- I – špecifické antidotum pri akútnej intoxikácii opioidnými analgetikami

- k odstráneniu dychovej depresie a k obnoveniu vigility u novorodencov po podaní opioidov matke

- možné použitie v budúcnosti – pri šoku a traume mozgu ( so ↑uvoľnením endogénnych opioidov )

- ↑ dávky pri intoxikácii parciálnymi agonistami a zmiešanými agonistami-antagonistami

- môžu vyvolať abstinenčné príznaky

- nepodliehajú zákonnému ustanoveniu o návykových látkach

**1. naloxon**

* pôsobí kratšie ( 2-3 hod. ) než opioidné analgetika => podáva sa opakovane
* i.v. ( ↑ presystémová eliminácia )

**2. naltrexon**

* dlhší účinok ( t ½ = 12 hod. )
* I – k udržaniu abstinencie
* p.o.

**ANALGETICKÉ KOMBINÁCIE**

**1. neopioidné**

* ASA + kofeín
* paracetamol + ( guaifenesin ) + kofeín
* propoxyfen + paracetamol + kofeín

**2. opioidné**

* ASA + kodeín + kofeín + fenobarbital
* paracetamol + kodeín

**FARMAKOTERAPIA BOLESTI**

* farmakoterapeutická ( „žebříčkovité“ ) schéma bolesti: 1. **NSPZL ( neopioidné analgetika )**

2. **NSPZL + adjuvantné liečivá**

3. **slabé opioidné analgetikum + NSPZL + adjuvantné liečivá**

4. **silné opioidné analgetikum** + **slabé opioidné analgetikum + NSPZL + adjuvantné liečivá**

* najprv sa snažíme odstrániť príčinu bolestiv
* opioidné analgetika je nutné podávať v dostatočných dávkach a ďalšiu dávku podať pred ukončením účinku predošlej dávky – inak budeme potrebovať vyššie dávky
* pozor, aby sme nezakryli príznaky iného ochorenia ( spazmus pri žlčovej kolike – morfín )
* opatrnosť - pri respiračných ochoreniach, hypotenzii, ↑ intrakraniálnom tlaku
* pri poruche obličiek – nepodávať analgetikum s možnosťou kumulácie aktívnych metabolitov
* parenterálne – krátkodobo pri akútnej krutej bolesti
* p.o. - pri chronickom podávaní

- vo forme dlhodobo účinných tabliet a kapslí s riadeným uvoľňovaním

* indikácie opioidov – chronická bolesť pri malignom nádore

- chronická bolesť chrbta, vážna artrotická bolesť

- RA

- neuropatická bolesť

* nenechať pacienta trpieť zo strachu, že sa stane závislým na opiátoch
* nepoškodzujú orgány pri dlhodobom podávaní ( narozdiel od NSPZL )
* pri správnom dávkovaní vzniká tolerancia k väčšine NÚ vrátane kognitívnych funkcií ( zápcha však pretrváva ) - ↓ riziko vzniku závislosti u pacientov s krutými chronickými bolesťami

**- poznámky:**

* **opiáty** = syntetické látky s analgetickými účinkami, s podobnou štruktúrou ako morfín
* **opioidy** = endogénne + syntetické opioidné peptidy + exogénne opioidné analgetika, ktorých účinok sa dá blokovať antagonistami opioidov ( naloxon )
* **opioidné receptory** – receptory pre endogénne opiáty – β-endorfin, dynorfíny,enkefalíny – fyziologicky bránia poškodeniu neurónov nadmernou excitáciou – vylučované pri fyzickej námahe, bolesti

- spojené s G-proteínom

- MÚ – inhibícia adenylátcyklázy → ↓ cAMP

- presynapticky – inhibujú vstup Ca₂₊ napäťovo-riadenými Ca-kanálmi => ↓ uvoľňovanie neurotransmiterov ( Ach, NA, serotonín, substancia P, Glu ) do synaptickej štrbiny

=> inhibícia / stimulácia ( potlačením vplyvu inhibičných neurónov )

- postsynapticky => ↑ aktivita ( napäťovo-riadených ) K₊- kanálov => hyperpolarizácia postsynaptickej membrány => inhibícia neurónov

- 3 typy:

**μ-receptory** ( mí ) - supraspinálna analgézia, eufória, závislosť

- dychová depresia

- sedácia, mióza, ↓ motilita GIT

**K-receptory** ( kappa ) - sedácia, mióza, ↓ motilita GIT

- spinálna a periferná analgézia, dysfória, ( fyzická závislosť )

**δ-receptory** ( delta ) - spinálna analgézia, dychová depresia, ↓ motilita GIT

**ANTIANEMIKA**

**1. soli železa**

* p.o. **- síran železnatý** – v enterosolventných tabletách – bránia oxidácii na železité soli => ↓ dráždivý účinok na sliznicu zalúdka
* i.v. **- trojmocné železo** - ( dextran, sacharát, isomaltát ) - pri nedostatočnej účinnosti p.o. liečby
* I – anémia z nedostatku železa – pocit slabosti, únava, bolesť hlavy, nevýkonnosť, námahová dušnosť, bledosť, koilonychiac ( tenké konkávne nechty ), stomatitída ( zápal

jazyka a sliznice ústnej dutiny )

* toxicita železa – adstringentný účinok => podráždenie sliznice v GIT => nauzea, zvracanie, hnačka, zápcha

- ↑ dávky – poškodenie mukóznych buniek v GIT => bolesť v epigastriu, krvácanie do žalúdka a duodena

=> nekróza mukózy => perforácia črevnej steny => ↑ vstrebávanie Fe do krvi => nekróza hepatocytov

- chronicky podávané => sekundárna hemosideróza ( všetky zásoby Fe v tele sú saturované + nadbytočné toxické Fe sa hromadí v pečeni,

pankrease, v žľazách s vnútornou sekréciou, v srdci )

- antidotum – **deferoxamín** ( akútna otrava aj chronické preťaženie železom )

**2. vitamíny**

* **pyridoxín** – prekurzor koenzýmu = pyridoxalfosfát – potrebný pre inkorporáciu Fe do porfyrínu → hem

- I – sideroblastická anémia

- príčiny sideroblastickej anémie – nedostatok pyridoxínu → ↓ tvorba porfyrínu → ↑ kumulácia Fe vo vyvíjajúcom sa erytrocyte → sideroblasty

- alkoholizmus

- dlhodobá liečba cykloserínom, pyrazinamínom

* **vitamín B12** – v potravinách živočišného pôvodu

- zásoby v pečeni na niekoľko rokov

- enterohepatická cirkulácia => predĺžený biologický poločas

- I – megaloblastová makrocytárna anémia spôsobená nedostatkom vitamínu B12

**- cyanokobalamín** – i.v., ↑ dávky – kým sa nenormalizuje krvný obraz → udržovacie dávky

- viaže sa na α₁ a α₂-globulín – po nasýtení väzbovej kapacity sa vylučuje močom bez spätnej resorbcie v tubuloch

- upraví anémiu, GIT-poruchy ( glositída ), zastaví vývoj neurologických porúch, ale neovplyvní už vzniknuté degeneratívne zmeny

- príčiny nedostatku vitamínu B12 – atrofia ( sekrečných ) parietálnych buniek v žalúdku => nedostatok vnútorného faktoru => ↓ absorbcia vitamínu B12 v

terminálnom ileu => perniciózna anémia

- gastrektómia, malabsorbcia, infestácia pásomnice

- nedostatok v potrave – striktní vegetariáni

- nedostatok vitamínu B12 => megaloblastová makrocytárna anémia ( nevyhnutný pre tvorbu purínov a pyrimidínov → DNA → delenie a vývoj buniek )

=> ireverzibilná degenerácia axónov periferných nervov a v spinálnej mieche ( nevyhnutný pre udržovanie integrity nervov )

- KI – maligný nádor

* **kyselina listová** – nesmie sa podávať samotná, ak nebola vylúčená deficiencia vitamínu B12 ( ireverzibilné neurologické poškodenie )

- prekurzor kyseliny tetrahydrolistovej – nutná pre tvorbu purínovych a pyrimidínových báz a ich inkorporáciu do DNA

- zdroj – rôzne mikroorganizmy – črevná flóra

- všetky zelené rastliny ( špenát ), pečeň, obličky

- varením sa jej obsah znižuje o 50-90%

- absorbuje sa vo všetkých častiach tenkého čreva

- ↑ požiadavky – rýchle delenie buniek – tehotenstvo, nádor

- KI – maligný nádor

- nedostatok kyseliny listovej => megaloblastová makrocytárna anémia – zastavenie delenia buniek v metafáze + porucha delenia a dozrievania buniek

=> spomalený rast – u detí

- indukovaný liekmi – inhibítory reduktázy – cytostatika ( metotrexát ), antimalarika ( pyrimetamín )

- kombinácia – sulfonamidy + trimethoprim

- inhibítory hydrolytických enzýmov v čreve, ktoré štiepia rastlinné konjugáty kyseliny listovej –

antiepileptika ( fenytoín ) => p.o. kyseliny listovej

**3. hormóny – erytropoetín**

* rastový faktor
* stimuluje proliferáciu a dozrievanie erytrocytov
* zdroj – juxtatubulárne bunky v obličkách, makrofágy
* stimulátor tvorby = strata krvi, ↓ pO₂ v tkanivách
* **epoetin ( α / β )** - rekombinantný humánny erytropoetín

- MÚ – inhibícia apoptózy v cieľových bunkách => ↑ tvorba erytrocytov

- I – anémia pri chronickom ochorení ( renálna insuficiencia, chronické zápalové stavy, nádory )

- anémia pri AIDS

- anémia u nezrelých novorodencov

- po transplantácii kostnej drene – urýchľuje obnovu kostnej drene

- NÚ - ↑ TK až hypertenzná kríza s encefalopatiou ( aj u normotonikov )

- flu-like sy. - symptómy chrípky

- IM, CMP

- anafylaktická reakcia

- ↑ riziko vzniku trombozy

- nutná kontrola zásob železa

- nevhodný pri čistej aplázii červenej rady – max. stimulácia endogénnym erytropoetínom a ďalšia stimulácia je preto nepravdepodobná

**4. plná plazma a erytrocytárna masa**

**KRV, PLAZMA, KRVNÉ NÁHRADY**

- pri ↓ objeme krvi po krvácani, pri šoku sa podáva krv alebo krvná plazma – výber závisí na množstve erytrocytov

- I – strata krvi – transfúzia – plnej krvi

- náhrada krvi – erytrocytárna masa v plazme alebo jej náhrade

- strata plazmy ( popáleninový šok ) → hemokoncentrácia + HTK

- plazma alebo náhrada plazmy

**NÁHRADY PLAZMY**

= H₂O + soli + plazmatické proteíny – 4-5% ľudského sérového albumínu

+ koloidy = syntetické makromolekuly – bielkoviny , polysacharidy

- ťažko sa vylučujú glomerulárnou filtráciou v obličkách => neopúšťajú rýchlo krvný obeh => niekoľko hodín zabezpečia trvalú náplň

krvného riečišťa

- koloidne osmoticky viažu vodu a v nej rozpustené soli

- pri nie príliš vysokých stratách krvi – prevencia šoku

- výhody ( oproti krvi a plazme ) - ľahšia príprava a skladovanie, lacnejšie, neobsahujú patogény ( HBV, AIDS )

**A. náhrady plazmy s koloidne osmotickým tlakom**

**1. dextran**

* vysokomolekulárny = **dextran 70** – 6% roztok

- fagocytujú makrofágy a rozkladajú na glukózu

* nízkomolekulárny = **dextran 40 = rheodeztran** – glomerulárnou filtráciou sa rýchlo vylučuje obličkami => menej vhodný

- zmenou povrchových vlastností priamo znižuje agregabilitu erytrocytov

* I – náhrada strát krvi

- k hemodilúcii pri poruchách prekrvenia

* NÚ - ↑ agregácia trombocytov

- sťažuje určenie krvných skupín

- anafylaktická reakcia – daná antigénnymi vlastnosťami dextranu

- prevencia – injekcia malých dextranových molekúl pred aplikáciou infúzie dextranu – vychytá protilátky proti dextranu

**2. hydroxyetylškrob**

* I – ako dextran
* NÚ – svrbenie – dlhodobé

**3. želatínové koloidy** ( polymeráty depolarimerizovanej želatíny )

* I – krátkodobé náhrady plazmy pri šoku
* veľmi rýchlo sa vylučujú obličkami ( malé molekuly ) → osmotická diuréza

**B. roztoky bez onkotického tlaku**

* I – na úpravu pH plazmy a jej elektrolytového zloženia

- výnimočne – ku krátkodobému zvýšeniu krvného objemu

* neobsahujú vysokomolekulárnu onkoticky pôsobiacu zložku => rýchla eliminácia z krvného obehu
* **izotonický roztok NaCl** ( fyziologický roztok ) - 0,9% roztok NaCl
* **Ringerov roztok**
* **Darrowov roztok**
* **roztok NaHCO₃**
* môže sa do nich pridať glukóza a iné živiny

**ANTITROMBOTIKA**

**ANTIKOAGULANCIA**

- zabraňujú zrážaniu krvi účinkom na jednotlivé koagulačné fázy

- neúčinné proti už vytvoreným trombom

- I – prevencia žilných a arteriálnych tromboembolických ochorení – hlboká žilná trombóza a pľúcna embólia

- arteriálna embolizácia

- prevencia arteriálnej embólie pri ochorení srdcových chlopní, fibrilácii predsiení

- akútny IM ( preferujú sa trombolytika )

- uprednostňujú sa nízkomolekulárne heparíny pred heparínom – menší vplyv na agregáciu trombocytov, ↓ riziko trombocytopénie, ↑biologická dostupnosť, dlhší účinok než

heparín

- na začiatku – priame antikoagulancia + následná dlhodobá liečba ( p.o. antikoagulancia )

**A. PRIAME ANTIKOAGULANCIA**

**1. heparín**

* MÚ – mení štruktúru antitrombínu III => ↑ inaktivačný účinok na koagulačné faktory ( trombín + faktor IX-XII ) => antikoagulačný účinok in vivo a in vitro - ↑ dávky

- znižuje adhezivitu trombocytov k endotelovým bunkám + vyplavovanie doštičkového rastového faktoru => antiagregačný účinok - ↓ dávky

- mierny antihistamínový účinok

* fyziologicky tvorený žirnými bunkami, hlavne v pečeni, pľúchách a v čreve
* farmakokinetika – nevstrebáva sa z GIT => parenterálna aplikácia

- po i.v. aplikácii – bezprostredný účinok

- po s.c. aplikácii – nástup účinku za 2 hod.

- nepredvídateľná absorbčná rýchlosť, lokálne krvácanie a dráždenie => nepodáva sa i.m.

- neprestupuje placentou ani do materského mlieka

- neviaže sa na plazmatické bielkoviny

* NÚ – krvácanie do dutých orgánov ( GIT, močový systém, nadobličky ) s trombocytopéniou

- alergická reakcia

- osteoporóza – pri dlhodobej liečbe

* I – prevencia a liečba všetkých foriem trombóz a embólií vo všetkých lokalitách, DIC, IM

- prevencia zrážania krvi pri dialýze a mimotelovom obehu

- príprava vzoriek nezrážanlivej krvi pre laboratorné účely a transfúzií

* KI – aktívne krvácanie, stav po chirurgickom zákroku, maligná hypertenzia

- relatívne – trombocytopénia, hroziaci potrat, vážne poškodenie pečene alebo obličiek

- opatrnosť – pri celkovej a chronickej terapii NSPZL

* predávkovanie heparínom – antidotum = **protamínsulfát** – i.v. - pomaly ( hrozia trombotické komplikácie, hypotenzia, dyspnoe )

- antagonista heparínu – viaže heparín → inertné komplexy

* kontrola koncentrácie heparínu **– APTT-test** ( heparín blokuje vnútorný hemokoagulačný systém )
* kombinácia heparín + dihydroergotamín – po niektorých operáciach, pri nebezpečenstve vzniku hlbokých žilných trombóz

=> selektívna vazokonstrikcia žíl => ↑ žilný prietok znižuje stázu krvi => bráni vzniku trombov v hlbokých žilách

**2. nízkomolekulárne heparíny**

* **nadroparín, enoxaparín, dalteparín**
* MÚ – pôsobia proti faktoru Xa
* I – prevencia tromboembolických komplikácií pri hemodialýze, v chirurgických oboroch

- liečba akútnej hlbokej žilnej trombózy

* lepší antikoagulačný účinok ( blokujú spoločný hemokoagulačný systém ), menej NÚ
* s.c. aplikácia ( preferenčne do brucha )

**3. heparinoidy**

* nižší účinok než heparíny
* vyššia toxicita
* lokálna aplikácia na kožu
* I – liečba povrchovej tromboflebitídy, varixov a bércových vredov

**B. ( NEPRIAME ) PERORÁLNE ANTIKOAGULANCIA**

- MÚ – kompetitívny antagonisti vitamínu K – blokujú regeneráciu vitamínu K ( inhibícia epoxid-reduktázy ) => ↓ karboxylácia niektorých prekurzorov koagulačných faktorov

( protrombín, faktor VII, IX, X, proteín C a S ) na aktívne formy => tvorba štrukturálne nekompletných koagulačných faktorov závislých na vitamíne K v pečeni ( nepôsobia na už

vzniklé koagulačné faktory ) => antikoagulačný účinok in vivo

- FÚ – oneskorený nástup účinky – najskôr musí dôjsť ku katabolizmu všetkých aktívnych koagulačných faktorov

=> nevhodné k urgentnej liečbe

- max. antikoagulačný účinok – po 3 dňoch od začiatku liečby

- ↑ účinnosť – pri ↓ príjme vitamínu K v potrave; pri poruchách, ktoré znižujú absorbciu vitamínu K

- farmakokinetika – silná väzba na plazmatické bielkoviny => dlhý plazmatický poločas

=> krvácavé stavy po vytesnení z väzby na plazmatické proteíny

- neprestupujú HEB ani do materského mlieka

- prestupujú placentou => hemoragie u plodu, teratogény

- pacienti musia mať vytisknuté inštrukcie a informačný náramok alebo kartu v peňaženke, pretože tieto látky majú ↓ terapeutický index

- dávky musia byť individualizované

- liekové interakcie ( indukcia / inhibícia pečeňových enzýmov, vytesnenie z väzby na albumín, interakcia s tvorbou / katabolizmom koagulačných faktorov )

- kontrola **– Quickov test ( INR )**

**1. warfarín**

* nie je určený k urgentnej antikoagulačnej liečbe
* 99% sa viaže na albumín v plazme
* nástup účinku – 3. deň po nasadení liečby
* pôsobí 3 dni po vysadení
* pri nutnosti okamžitého nástupu účinku – heparín + warfarín
* nutnosť pravidelnej kontroly INR = 1,7-4
* stredne dlhodobý účinok
* NÚ – krvácanie do všetkých dutých orgánov, podkožné krvácanie, krvácanie z rán

- spomalené hojenie kostných zlomenín – hematómy vo fraktúre, ↓ tvorba kostných proteínov

- vzácne – hnačka, nekróza tenkého čreva a kože, dermatitída

* KI – poškodenie pečene a obličiek

- maligná hypertenzia

- gastropatia – gastrointestinálne ulcerácie

- tehotenstvo

- trombocytopénia

- chronický alkoholizmus

- v období laktácie – musí sa kojencovi podávať Kanavit

* p.o. alebo injekčná aplikácia
* výrazné a časté liekové interakcia – alkoholizmus, antacida, barbituráty, diuretika, perorálne kontraceptíva, penicilín ( ↑ dávky ), vitamín K ( ↑ dávky )... - znižujú

účinnosť perorálnych antikoagulancií

- alkohol ( akútna intoxikácia ), allopurinol, ASA, kortikoidy, niektoré ATB + nesteroidné antiflogistika, PAD, TCA, vitamín E ( ↑ dávky ) -

zvyšujú účinnosť perorálnych antikoagulancií

* malé hemoragie => vysadenie antikoagulancia alebo súčasné podávanie vitamínu K
* vážne hemoragie => podávanie plazmy alebo plazmatických koncentrátov s obsahom faktorov závislých na vitamíne K

**2. dikumarol**

**3. ethylbiskumacetát ( Pelentan )**

* krátkodobý účinok
* veľmi nestabilná farmakokinetika => nepoužíva sa
* 90% sa viaže na plazmatické bielkoviny
* dobre sa vstrebáva z GIT

**C. P.O. PRIAME INHIBÍTORY TROMBÍNU**

**1. ximelagatram**

* nový
* melagatram – aktívna forma
* I – prevencia a liečba venóznej tromboembólie

- prevencia IM pri fibrilácii predsiení

**FIBRÍNOLYTIKA ( TROMBOLYTIKA )**

- aktivátory plazminogénu - aktivujú fibrínolýzu

- I – prevencia vzniku trombu a jeho ďalšej propagácie – v kombinácii s antikoagulanciami

- spôsobujú lýzu ( degradáciu fibrínu ) už vytvoreného trombu ( pokiaľ sa nezačal organizovať ) => pre obnovu perfúzie

- vážna pľúcna embolizácia

- trombóza hlbokých žíl

- arteriálna oklúzia

- liečba akútneho IM – rozpúšťajú koronárne tromby ( látky 2. generácie )

- čo najskôr ( do 4 hod. po vzniku ťažkostí ), aby sa obmedzil rozsah infarktu

- lýza staršieho trombu je ťažšia

- krátky poločas eliminácie trombolytika => ↑ riziko reinfarktu

- i.v. aplikácia

- výraznejší účinok než antikoagulancia a antiagregancia

- NÚ – krvácanie – mierne, časté, hlavne v mieste vpichu do cievy

- intrakraniálne – vzácne, život-ohrozujúce

- KI – aktívne krvácanie z intrakraniálnej a hrudnej traumy

- krvácanie pri vaskulárnych poruchách a pri nádore

- relatívne - hypertenzia a iné riziko krvácania

- antagonista = **antifibrínolytika** ( + čerstvá plazma alebo koagulačné faktory + erytrocyty )

**A. TROMBOLYTIKA 1. GENERÁCIE – NESELEKTÍVNE FIBRÍNOLYTIKA**

- spôsobujú systémovú fibrínolýzu ( ↑ aktivita cirkulujúceho plazmínu => lýza proteínov + fibrinogénu – plazmín má malú substrátovú špecificitu ) → konzumpcia koagulačných

faktorov → krvácanie, lýtický stav

**1. streptokináza**

* neenzymatický proteín z β-hemolytických streptokokov – antigénny
* MÚ – nepriamy aktivátor plazminogénu
* krátky plazmatický poločas ( 20 min. ) => lýza akútneho trombu alebo embolu
* I – rekanalizácia pri IM – i.v. alebo intrakoronárna aplikácia ( pri katetrizácii )
* NÚ – krvácanie, alergická reakcia, horúčka

- anafylaktický šok – pri opakovanom podávaní v krátkych časových intervaloch

* prevencia alergických reakcií – hydrokortizon – bolus 100 mg i.v. pred podaním streptokinázy

**2. urokináza**

* polypeptidický proteázový enzým
* MÚ – priamy aktivátor plazminogénu
* fibrínolytický účinok
* nie je antigénny
* NÚ – miernejšie krvácanie
* I – veľká pľúcna embólia ( účinnejšia než heparín )

- čerstvý IM – i.v. alebo intrakoronárna aplikácia

**B. TROMBOLYTIKA 2. GENERÁCIE – SELEKTÍVNE FIBRÍNOLYTIKA**

- spôsobujú selektívnu fibrinolýzu bez systémového ovplyvnenia ( neaktivujú systémový plazminogén )

- viažu sa selektívne na fibrín na povrchu trombu ( neovplyvňujú fibrínogén )

**1. tkanivový aktivátor plazminogénu ( t-PA )**

* MÚ – selektívna aktivácia plazminogénu na krvnej zrazenine
* ↑väzbová afinita k fibrínu na povrchu krvnej zrazeniny – nie je inhibovaný PAI-1 ( inhibítor aktivátoru plazminogénu 1 ) narozdiel od cirkulujúceho t-PA

- ani plazmín viazaný na fibrín nie je α₂-antiplazmínom inaktivovaný

* i.v. aplikácia
* ↑ účinnosť, ↓ riziko systémovej fibrinolýzy
* zvýšene sa vyplavuje – pri strese, značnej námahe, hypoglykémii, vplyvom anabolických steroidov
* NÚ – krvácanie

- ↑ výskyt reoklúzie - oproti streptokináze ( kratší plazmatický poločas )

- prevencia – infúzia t-PA alebo heparín + antiagregačné látky

* **rekombinantný t-PA – altepláza** – s 1 reťazcom = rt-PA – plazmatický poločas po expozícii s fibrínom – 5 min.

- s 2 reťazcami = plazmatický poločas – 8 min.

* geneticky pripravené varianty ľudského t-PA **– retepláza** – krátky poločas

**- tenepláza** ( TNK-tPA ) - dlhý poločas, ako i.v. bolus

**2. anistrepláza (ASPAC )**

* I – čerstvý IM
* rýchlo je inaktivovaná α₂-antiplazmínom ( aktivovaná anistrepláza neviazaná na fibrín )

**3.sarupláza**

* I – reperfúzia koronárnych artérií – synergizmus s t-PA => nižšie dávky t-PA + sarulázy
* ↑ afinita k fibrínu
* malým množstvom plazmínu je konvertovaná twochain urokinase

**C. DEFIBRINANCIA**

- hadie toxíny – **ankrod** a **batroxobin**

- zvyšujú degradáciu fibrinogénu

- I – antikoagulačné, trombolytické

**ANTIFIBRINOLYTIKA**

- MÚ – inhibujú aktiváciu plazminogénu ( a štiepenie fibrínu plazmínom ) => inhibícia fibrínolýzy

- I – prídavné látky pri náhrade koagulačných faktorov pri krvácaní po chirurgických zákrokoch, pri stomatologických zákrokoch, pri hemofílii

- KI – intavaskulárna koagulácia

- NÚ – nauzea

- liečba trombolytikami → hyperplazminémia → nešpecifická proteolýza fibrinogénu, plazminogénu a iných koagulačných faktorov plazmínom → poruchy koagulácie a fibrínolýzy →

vážne krvácanie

**1. kyselina aminokapronová**

**2. kyselina tranexamová**

**3. kyselina para-aminometylbenzoová ( PAMBA )**

**4. aprotinin** – inhibítor proteáz

- I – krvácanie pri poruche fibrinolýzy

- liečba pankreatitídy – inhibítor kinínov zabraňuje rozvoju zápalových procesov

**ANTIAGREGANCIA**

- inhibujú agregáciu trombocytov

- I – špecifická profylaxia arteriálnej trombózy

- sekundárna prevencia IM – čo najskôr ( do 2 hod. ), aby sa znížilo riziko reinfarktu a mortality

- v kombinácii s heparínom – pre udržanie perfúzie a obmedzenie veľkosti infarktu

**1. ASA**

* MÚ – ireverzibilná inhibícia cyklooxygenázy – v trombocytoch ( trombocyty nie sú schopné tvoriť cyklooxygenázu ) => inhibícia tvorby TXA₂ => inhibícia agregácie

trombocytov – až do zániku trombocytov ( až 10

dní )

- v endotelových bunkách => inhibícia tvorby PGI₂ – inhibuje agregáciu + vazodilatácia

* I – primárna a sekundárna prevencia kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochorení
* účinok závislý na dávke - ↓ dávky – inhibujú tvorbu TXA₂ => chronické podávanie nízkych dávok znižuje až o 50% výskyt IM a náhlej smrti u pacientov s nestabilnou

anginou pectoris

- ↑ dávky – inhibujú tvorbu TXA₂ + PGI₂

**2. nesteroidné protizápalové látky**

* **ibuprofen, diklofenak, naproxen**
* MÚ – reverzibilná kompetitívna inhibícia cyklooxygenázy

**3. clopidogrel**

* MÚ – inhibícia receptoru pre ADP ( ADP v trombocytoch indukuje aktiváciu glykoproteínových IIb/IIIa-receptorov => ↑ schopnosť trombocytov viazať fibrínogén )

inhibícia agregácie trombocytov

* lepšia znášanlivosť
* I – prevencia trobotických komplikácií pri neznášanlivosti ASA a iných NSPZL
* NÚ – hemoragia, GIT-ťažkosti, leukopénia

**4. ticlopidin**

* ako clopidogrel

**5. blokátory doštičkových glykoproteínov IIb/IIIa-receptorov**

* glykoproteínové IIb/IIIa-receptory = receptory pre fibrínogén, von Villebrandov faktor

- ich aktivácia je finálna, spoločná cesta agregácie trombocytov

* **abciximab** – fragment chimerickej monoklonálnej protilátky proti glykoproteínovým IIb/IIIa-receptorom

- I – pacienti rezistentní na konvenčnú liečbu – spolu s ASA, heparínom

- prevencia kardiálnych komplikácií pri perkutánnom koronárnom intervenčnom zásahu

* **tirofiban** – nepeptidový antagonista

- I – prevencia časného IM pri nestabilnej angine pectoris alebo non-Q infarkte – spolu s ASA a heparínom

* **eptifibatid** – podobné indikácie
* NÚ – krvácanie, horúčka, bolesti hlavy

**ANTIPROTOZOÁLNE LÁTKY**

**ANTIMALARIKA**

**1. chlorochin**

* derivát 4-aminochinolínu
* MÚ – znižuje syntézu DNA parazita

- alkalizuje potravinové vakuoly parazita

* spektrum účinku – všetky 4 druhy plazmódií – erytrocytárne schizonty ( intraerytrocytárne formy parazita )

- mimo rezistentné formy P. vivax a P. falciparum ( v juhovýchodnej Ázii, v Latinskej Amerike )

- koncentruje sa v erytrocytoch napadnutých parazitom ( v potravinových vakuolách plazmódia )

( špecifický „uptake“ mechanizmus v plazmódiu )

* rezistentné Plazmódium falciparum - aktívnym transportným mechanizmom vytesňuje liek von z potravinových vakuol – dá sa inhibovať blokátormi Ca-kanálov
* infekcia P. vivax, ovale, malarie ( tvoria hypnozoity ) => rýchly návrat príznakov => následná liečba primachinom – ničí hypnozoity
* NÚ – závraty, bolesti hlavy, zvracanie, kožná vyrážka, nejasné videnie
* I – liečba akútneho záchvatu malárie

- prevencia malárie – 1x / týždeň – vždy v ten istý deň – dlhý eliminačný poločas ( 6-12 dní )

- liečba reumatoidnej artritídy, SLE

- extraintestinálna amebóza ( pečeňový absces )

- žltá motolica

- fotoalergické reakcie

**2. chinin**

* alkaloid z kôry chinovníka, derivát chinolín-metanolu
* MÚ – nejasný ( väzba na malarický pigment )
* schizontocidná látka – proti erytrocytárnym schizontom všetkých druhov plazmódií
* I – liečba rezistentných foriem P. falciparum – hlavný Ľ.V.
* FÚ – depresívny účinok na srdce, slabý antipyretický účinok

- mierny ototoxický účinok

- uterotonický účinok – v pokročilom tehotenstve

* NÚ – dráždi žalúdočnú sliznicu => nevoľnosť, zvracanie po p.o. podaní

- cinchonizmus = nauzea, závraty, tinitus, bolesti hlavy, rozmazané videnie

- hypotenzia, srdcová dysrytmia

- poruchy CNS – delírium, kóma

- hypoglykémia, stimuluje vyplavenie inzulínu

- poruchy krvi

- hypersenzitívna reakcia

- akútna hemolytická reakcia

**INÉ ANTIPROTOZOIKA**

**1. metronidazol**

* MÚ – inhibícia replikácie DNA => smrť bunky
* I – aktívna urogenitálna trichomonóza – Trychomonas vaginalis

- intestinálne protozoálne infekcie – giadióza ( Giardia intestinalis ), améboza ( Entameba histolytika )

**2. ornidazol**

* ako metronidazol
* p.o. podanie

**LIEČIVÁ PROTI TOXOPLAZMÓZE A PNEUMOCYSTÓZE**

**1. pyrimetamin**

* MÚ – inhibítor parazitárnej dihydrofolátreduktázy => inhibícia parazitárnej tvorby tetrahydrofolátu z prekurzorov hostiteľskej bunky => inhibícia

tvorby purínov a pyrimidínov => inhibícia tvorby NK

* I – liečba získanej a vrodenej toxoplazmózy – v kombinácii so sulfonamidmi alebo makrolidmi => ↑ účinnosť

- prevencia neurotoxoplazmózy pri AIDS – v kombinácii so sulfonamidmi alebo makrolidmi => ↑ účinnosť

- prevencia pneumocystózy – v kombinácii s dapsonom

- antimalarikum – prevencia malárie pomaly pôsobí na krvné schizonty všetkých plazmódií

- k zabráneniu prenosu – v kombinácii s rýchlo pôsobiacimi antimalarikami

- supresívna liečba – pôsobí proti gametocytom

* KI – chlorochinorezistentná malária

- megaloblastová anémia – z nedostatku kyseliny listovej

- epilepsia – liečená ↑ dávkami fenytoínu

- tehotenstvo – prvých 60 dní – potencionálny teratogén

* NÚ – anorexia, zvracanie, abdominálne kŕče

- nedostatok kyseliny listovej → megaloblastová anémia, leukopénia, trombocytopénia + hnačky ( dlhodobé podávanie ↑ dávok )

**TYREOIDÁLNE LIEČIVÁ**

**LIEČBA HYPOTERÓZY**

**1. tyroidálne hormóny**

* **substitučná liečba** = udržovanie fyziologických koncentrácií hormónov nízkymi dávkami hormónov

- znížený výskyt NÚ

* **supresívna liečba** = ↑ dávky hormónov spätnoväzbovou inhibíciou znižujú koncentráciu TSH

- I – karcinóm a niektoré zápaly štítnej žľazy

- zvýšený výskyt NÚ => obmedzenie podávania max. na niekoľko mesiacov

* NÚ – po ↑ dávkach ( supresívna terapia ), predávkovaní

- príznaky hypertyreózy – nervozita, zlá tolerancia tepla, znížená hmotnosť

- kardiotoxicita – tachykardia, anginózne bolesti, dysrytmia a zlyhanie srdca – hlavne u starších pacientov

- mierne predávkovanie – pacient sa cíti dobre + plíživý rozvoj osteoporózy

* **levotyroxín** ( T₄ ) - I – k obmedzeniu kardiovaskulárnych komplikácií ( tachykardia, anginózne ťažkosti )

- p.o. 1x / deň – malé dávky, postupne sa zvyšujú

- pomalý nástup účinku ( 3-5 dní, max. 2-4 týždne ), pretrváva až 3 mesiace po ukončení liečby

* **liotyronin** ( T₃ ) - I – myxedémová kóma ( vzácna ) a podobné urgentné stavy

- v 2-3 dávkach / deň

- je ťažké nastaviť optimálne dávkovanie

- nevhodný k dlhodobej terapii

- rýchly nástup účinku ( do 4-8 hod., max. 24-48 hod. ), vymizne do niekoľkých dní po vysadení

**2. jód**

**LIEČBA HYPERTYREÓZY**

**1. antityreoidálne látky ( tyreostatika ) - thionamidy**

* cyklické zlúčeniny odvodené od thiomočoviny
* MÚ – kompetitívne inhibítory tyreoperoxidázy vo folikuloch štítnej žľazy => inhibícia oxidácie jodidov ( na reaktívnejšie formy jódu ) => inhibujú

organifikáciu jódu ( jodáciu tyrosylových zbytkov v tyreoglobulíne ) => deplécia jódu v štítnej žľaze + inhibícia tvorby hormónov so zmenou

pomeru medzi T₃ a T₄

* p.o.
* NÚ – granulocytopénia – prechodná – upraví sa po ukončení liečby

- alergické príznaky – makulopapulózny exantém, koprivka, artralgia, edém

- vzácne – cholestatický ikterus, exfoliatívna dermatitída, zduření lymfatických uzlín, hypoprotrombinémia

- skrížená precitlivelosť medzi thiamazolom a propylthiouracilom – u 50% pacientov

* I – liečba hypertyreózy ( Basedowova choroba ) – najúčinnejšia u mladých pacientov s malou strumou

- nutná do dosiahnutia spontánnej remisie ( 1 a viac rokov )

- neliečia príčinu ochorenia ( neovplyvňujú autoimunitné mechanizmy )

- málo ovplyvňujú exoftalmus

- časté relabsy => opakovaná liečba

- tyreotoxická kríza **– thiamazol** ( injekčne ) **+ jodidy + β-blokátory**

- predoperačná príprava k ablácii toxickej ( nodulárnej ) strumy alebo veľkej strumy pri Basedowovej chorobe – 6 týždňov

* **karbimazol –** proliečivo, v tele sa rýchlo premieňa na thiamazol
* **propylthiouracil** – MÚ + inhibícia dejodácie T₄ na T₃ v periferných tkanivách => relatívne ↑ inaktívny rT₃ => rýchlejší účinok ( oproti thiamazolu )

- 4x / deň ( krátky plazmatický poločas – 1-2 hod. )

- najrýchlejšie sa vstrebáva do krvi

* **thiamazol** – veľká rezerva T₄ v štítnej žľaze a tkanivách, dlhý biologický poločas => veľmi rýchlo znižuje plazmatickú koncentráciu cirkulujúcich

hormónov, ale klinická odpoveď až za 4-8 týždňov

* opatrnosť – tehotenstvo, laktácia – najnižšie dávky

- riziko kongenitálnej strumy u plodu

**2. jodidy**

* MÚ - ↑ dávky – inhibujú lyzozomálnu proteinázu, ktorá uvoľňuje T₄ z tyreoglobulínu vo folikulárnych bunkách

- inhibujú i ostatné stupne syntézy tyreoidálnych hormónov

* po p.o. podaní sú rýchlo vychytávané štítnou žľazou
* veľmi rýchly účinok – príznaky vymiznú v priebehu 1-2 dní

- redukcia veľkosti a vaskularizácie žľazy ( účinkom jódu ) – v priebehu 10-14 dní

* nevhodné pre dlhodobú liečbu – max. účinok = v pribehu 10-15 dní
* I – liečba tyreotoxickej krízy

- predoperačná príprava pred tyreoidektómiu – využíva aj účinky jódu na hyperplastickú žľazu – dlhodobé „zajódovanie“ žľazy znemožňuje podať

rádioaktívny jód na niekoľko mesiacov

- substitučná terapia jódom – prevencia endemickej strumy ( v oblastiach s nedostatkom prírodných zdrojov jódu )

- pri zvýšených nárokoch = dospievanie, tehotenstvo ( krátkodobo – riziko kongenitálnej strumy )

* **jodid dráselný** – I – blokáda štítnej žľazy pri nukleárnych katastrofách - ↑ dávky, p.o.
* **Lugolov roztok** = vodný roztok I₂ ( 1% ) + KI ( 10% ) - p.o., i.v.
* **jodované kontrastné látky** – MÚ – rýchlo inhibujú premenu T₄ na T₃ v periferných orgánoch

- I – liečba tyreotoxickej krízy – alternatíva jodidov

- zatiaľ sa v ČR nepoužívajú

* NÚ – jodizmus – prechodný ( vymizne po ukončení liečby )

- angioedém, vyrážky, lieková horúčka, ulcerácia slizníc, konjunktivitída, bolestivé zdurenie slinných žliaz, krvácavé poruchy, kovová

pachuť v ústach

**3. rádioaktívny jód**

* MÚ – β-lúče pôsobia cytotoxicky iba vo folikuloch => deštrukcia žľazového parenchýmu tyroidey v priebehu niekoľkých týždňov
* po p.o. podaní je vychytávaný štítnou žľazou
* inkorporuje sa do tyreoglobulínu a emituje β a γ-lúče
* NÚ – hypotyreóza => substitúcia T₄
* I – rádiodiagnostika porúch funkcie štítnej žľazy

- liečba hypertyreózy – nie je v ČR bežná ( prísne rádiohygienické predpisy, nutnosť hospitalizácie pacienta )

* KI – deti, tehotenstvo
* poločas rozpadu = 8 dní

**4. β-blokátory**

* **propranolol, metipranolol –** I – symptomatická liečba – tyreotoxikózy – počiatočná liečba väčšiny pacientov

- tyreotoxickej krízy

- predoperačná príprava

- zlepšujú toleranciu substitučnej liečby T₄ pri hypotyreóze – hlavne kardiaci

* **guanetidin** – nepriame SPL

- I – lokálne ( očné kvapky ) - exoftalmus – pri nedostatočnej liečbe tyreostatikami

- MÚ – relaxácia sympaticky inervovaného hladkého svalu, ktorý vyvoláva protrúziu očného bulbu

**5. anionové inhibítory**

* MÚ – kompetitívne blokátory transportného mechanizmu pre jodidy
* I – iba diagnostika
* antagonisti = ↑ dávky jodidov
* **thiokyanát** – NÚ – výrazná hypotenzia

- veľmi toxický pre dlhodobú terapiu

* **chloristan** – NÚ – aplastická anémia

**Liečba hypertyreózy**

* **antityreoidálne látky ( tyreostatika )** - blokujú tvorbu hormónov **+ β-blokátory** – inhibujú príznaky

- iniciálna liečba všetkých pacientov

* **rádioaktívny jód ₁₃₁I** – deštrukcia parenchýmu tyreoidey
* **chirurgická ablácia štítnej žľazy** ( čiastočná alebo úplná )

**LIEČBA TYREOTOXICKEJ KRÍZY**

1. **podporné opatrenia** – ku kontrole funkcií srdca a zníženiu horúčky

2. **β-blokátory** – i.v., tlmia príznaky

3. **jodidy** – spomaľujú uvoľňovanie hormónov z tyreoidey

4. **thiamazol** – blokuje tvorbu T₄

5. **hydrokortizon** – prevencia šoku

- inhibítor premeny T₄ na T₃

**ANTIDIABETIKA – LIEČBA DM 2. TYPU**

**PAD = PERORÁLNE ANTIDIABETIKA**

**1. deriváty sulfonylmočoviny**

* 1. generácia – **tolbutamid, chlorpropamid**
* 2. generácia – **glipizid, gliklazid, glibenklamid**
* 3. generácia – **glimepirid** – väzba na iný proteín receptoru pre sulfonylmočovinu v K⁺-kanály B-buniek pankreasu => rovnaký účinok

( diazoxid, thiazidové diuretiká – naopak otvárajú K⁺-kanály )

* MÚ – blokujú ATP-senzitívne K⁺-kanály v membráne B-buniek pankreasu → depolarizácia membrány → aktivácia napäťovo-riadených Ca2+-kanálov

( nie sú totožné s L-typom Ca2+-kanálov v myokarde => ↓ citlivosť voči blokátorom Ca2+-kanálov ) → influx Ca2+ → ↑ sekrécia inzulínu B

-bunkami pankreasu ( podobný MÚ ako fyziologické sekretagóga inzulínu – glukóza, leucín )

* pri dlhšom podávaní sa sekrécia inzulínu znižuje + zvyšuje sa citlivosť tkanív voči inzulínu ( neznámy MÚ )
* mierne zníženie sekrécie glukagonu ( asi vďaka stimulácii sekrécie somatostatínu ) + ↑ väzbová schopnosť tkanivových receptorov pre inzulín
* I – liečba DM 2. typu – Ľ.1.V. - u neobéznych pacientov

- ťažké stavy – v kombinácii s biguanidmi alebo inhibítormi α-glukosidázy

* KI – DM 1. typu, laktácia, operácia, gangréna, vážne stavy – úrazy, infekcie

- zhoršená funkcia pečene a obličiek ( chlórpropamid, glibenklamid, glipizid )

* dobre znášané
* NÚ - ↑ chuť do jedla – sťažuje dodržiavanie diety u obéznych pacientov

- epizódy hypoglykémie – vážne u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením

- hlavne látky s dlhším eliminačným poločasom a aktívnymi metabolytmi ( chlórpropamid, glibenklamid, tolbutamid )

- môže vyvolať aj alkohol, liečivá, ktoré zvyšujú sulfonylmočovinu v plazme

- nevoľnosť, bolesti hlavy, fotosenzitivita

- retencia vody

- alergické kožné reakcie s pruritom ( tolbutamid )

- riziko poškodenia kostnej drene => leukopénia, trombocytopénia

- ikterus ( chlórpropamid - ↑ dávky )

- disulfiramový efekt = GIT intolerancia + tachykardia + ↓ TK po alkohole ( chlórpropamid, glibenklamid )   
 - antidiuretický účinok s dilučnou hyponatrémiou

* liekové interakcie - ↑ interakčný potenciál – zosilňujú hypoglykémiu a toxicitu súčasne podávaných liekov – obojstranné interakcie

- súvisia s kompetíciou o metabolické enzýmy v pečeni, o väzbové miesto na plazmatické bielkoviny a interferenciou na úrovni

exkrečných mechanizmov

- hypnotiká, sadatíva, NSPZL, kumarínové antikoagulancia, ATB ( sulfonamidy, chloramfenikol ), antimykotiká, IMAO

* dobrá resorbcia z GIT

**2. biguanidy**

* **metformin, buformin**
* MÚ – zvyšujú citlivosť periferných tkanív k inzulínu ( hlavne pečeň a kostrové svaly ) - zvyšujú väzbu inzulínu na periferné tkanivové receptory

=> nutná aspoň čiastočne zachovalá sekrécia inzulínu v B

-bunkách pankreasu

* FÚ - ↓ vstrebávanie glukózy z tenkého čreva – urýchlením premeny glukózy na laktátové produkty

- ↓ glukoneogenéza v pečeni

- ↑ utilizácia glukózy v kostrových svaloch

- stimulujú anaerobnú glykolýzu v periferných tkanivách => ↑ laktát

- priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov - ↓ LDL, VLDL, MK a TGC

- ↑ fibrínolytická aktivita – inhibujú PAI-1 => zlepšujú reologické vlastnosti krvi

* NÚ – GIT-ťažkosti – nauzea, zvracanie, tlak v epigastriu, hnačka – kumulácia v GIT a slinných žľazách ( metformin )

- kovová pachuť v ústach, nechutenstvo, ↓ hmotnosť

- laktátová acidóza

- ↓ absorbcia vitamínu B12 a kyseliny listovej => megaloblastová anémia

- ↓ fibrínogén => sklon ku krvácaniu => interferencia s antikoagulačnou terapiou

- kožné alergické reakcie ( precitlivelosť )

* nevyvolávajú hypoglykémiu – euglykemizujúce liečivá – znižujú postprandiálnu hyperglykémiu, glykémiu po nočnom hladovaní
* I – liečba DM 2.typu – Ľ.2.V. a Ľ.3.V. ( ↑ toxicita )

- hlavne s refrakternou obezitou a hyperinzulinémiou – Ľ.1.V.

- v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny pri ich nedostatočnej účinnosti – u neobéznych pacientov

* KI – ťažká dekompenzácia DM, DM 1. tupu

- tehotenstvo, laktácia

- alkoholizmus

- klinicky ťažké stavy – gangréna, infekcia, úrazy, IM

- poruchy obličiek ( ↑ kumulácia aktívnych látok ) => ↑ riziko laktátovej acidózy

- vážnejšia kardiopulmonálna insuficiencia a iné stavy vyvolávajúce hypoxiu => ↑ riziko laktátovej acidózy

* môže sa kombinovať s inzulínom a derivátmi sulfonylmočoviny
* málo liekových interakcií – alkohol, znižujú účinok thiazidových diuretik

**3. inhibítory α-glukozidázy**

* MÚ – inhibujú štiepenie oligo- a disacharidov na monosacharidy => spomalená a ↓ absorbcia sacharidov v tenkom čreve => ↓ postprandiálny

vzostup glukózy v krvi a TGC

* neovplyvňujú vstrebávanie monosacharidov v tenkom čreve
* polykajú sa tesne pred jedlom alebo s prvými sústami jedla
* I – liečba DM 2. typu – Ľ.1.V. - u diabetikov liečených dietou

- doplnková liečba – v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny a inými PAD

- DM 1. typu liečený inzulínom

* KI – črevné ochorenie, tehotenstvo
* **akarbóza** – nevstrebáva sa => pôsobí iba lokálne v lumen čreva => NÚ – GIT-ťažkosti = meteorizmus, flatulencia, bolesti brucha, hnačky po príjme

potravy s obsahom sacharidov ( edukačné liečivo ) - z

nerozštiepených sacharidov vzniká v hrubom čreve CH₄

- vznik hypoglykémie pri súčasnej liečbe inými antidiabetikami - je možné kompenzovať pomocou glukózy ( nie kocku cukru )

* **miglitol** – vstrebáva sa z GIT => ↓ výskyt NÚ v GIT

**NESULFONAMIDOVÉ PERORÁLNE ANTIDIABETIKA**

**1. nesulfonamidové sekretagoga**

* **repaglinid, nateglinid, meglitinid**
* MÚ – blokujú ATP-senzitívne K⁺-kanály – aktivujú iné receptory než deriváty sulfonylmočoviny v B-bunkách pankresu => ↑ sekrécia inzulínu
* I – liečba DM 2. typu – pri poruche obličiek – rýchly metabolizmus na neúčinné látky + prevažne sa vylučujú žlčou

- s každým jedlom – ku kontrole postprandiálnej glykémie

* rýchly účinok v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny, biguanidmi

**2. thiazolidindiony**

* **rosiglitazon**
* MÚ – väzba ( aktivácia ) na jadrový receptor PPARγ ( peroxisome proliferator-activated receptor γ ) = transkripčný faktor → ↑ mRNA → zosilnený

účinok inzulínu → ↓ glukóza a inzulín v krvi nalačno aj postprandiálne

* znižujú rezistenciu tkanív voči inzulínu – senzitizátory inzulínových receptorov
* FÚ - ↑ utilizácia glukózy v tkanivách

- ↓ glukoneogenéza v pečeni

- zlepšujú profil lipidov - ↓ TGC, ↑ HDL, znižujú peroxidáciu LDL

- ↓ TK u hypertonikov s i bez DM 2. typu

- priaznivo ovplyvňujú endoteliálnu dysfunkciu a zápaly v arteriálnej stene

* NÚ – mierna anémia

- ↑ hmotnosť

- zhoršenie pečeňových funkcií

- mierna retencia tekutín

- hypoglykémia – v kombinácii s inzulínom

* málo liekových interakcií – chlestyramín, perorálne kotraceptíva
* môžu sa kombinovať s derivátmi sulfonylmočoviny a metforminom
* antioxidačný účinok – zhášač voľných kyslíkových radikálov
* pomalý nástup účinku – 6-8 týždňov

**PERSPEKTÍVNE LÁTKY**

**1. agonisti inkretínových receptorov**

* **exenatid**
* MÚ – väzba na receptor pre GLP-1 ( pre intestinálny inkretínový hormón, ktorého sekrécia je znížená ) => stimulácia sekrécie inzulínu v B-bunkách

závislá na glukóze + normalizácia patologickej hypersekrécie glukagonu v A-bunkách + spomalené vyprázdňovanie žalúdka a ↑ pocit sýtosti →

výrazný a trvalý úbytok hmotnosti

* nespôsobuje hypoglykémiu
* dávkovacie pero alebo injekcie – 2x denne

**2. antagonisti glukagonového receptoru**

* **scyrin**

**HORMÓNY PANKREASU**

**1. gukagón** ( A-bunky )

* I – ťažká inzulínová hypoglykémia s poruchou vedomia – keď sa nedá podať glukóza p.o. ani i.v. infúziou ( neprístupná žila, agresivita pacienta ) - i.m.

injekcia => privedie pacienta k vedomiu do 10-15 min. a umožní p.o. podanie glukózy alebo

sladkého nápoja ( rýchlo by sa vyčerpali zásoby pečeňového glykogénu – pri monoterapii

glukagonom )

- k ukončeniu inzulínového šoku u psychiatrických pacientov

- endokrinologická diagnostika – test na sekrečnú rezervu B-buniek pankreasu – pri DM 1. typu

- pri hormonálne závislých nádoroch ( inzulinóm, feochromocytóm )

- i.v. aplikácia glukagonu vyvolá ↑ výdaj hormónu z nádoru

( pozitívny výsledok )

- k dosiahnutiu hypotonie žalúdka a hrubého čreva ( relaxácia hladkých svalov ) - pri endoskopickom, RTG vyšetrení

- liečba intoxikácie β-blokátormi – antagonizuje účinky na myokard ( pozitívny inotropný účinok pri ↑ cAMP v myokarde )

**2. amylín** ( B-bunky )

* hlavná štrukturálna zložka pankreatického amyloidu ( pri dlhodobom DM 2. typu a inzulinóme )
* analóg = **pramlintid** – znižuje priemernú i postprandiálnu glykémiu

- I – doplnok inzulínovej terapie – pri DM 1. typu

**3. somatostatín** ( D-bunky )

* inhibuje sekréciu inzulínu, glukagonu, gastrínu
* analóg = **octreotid** – I – liečba endokrinných nádorov pankreasu

**4. inzulín** ( B-bunky )

- typy inzulínu – podľa dĺžky účinku

* **krátko pôsobiace inzulíny - rapid**

- rozpustný inzulín ( kryštalický zink-inzulín, regular )

- I - i.v. ( injekcia, infúzna pumpa ) - ku zvládnutiu naliehavých situácií ( diabetická hyperglykemická kóma s ketoacidózou,

pri chirurgickom zákroku a inej záťaži u diabetikov )

- veľmi podobný inzulínu ( okamžitý nástup účinku, trvanie 30 min. )

- s.c. - intenzifikované postupy inzulínoterapie ( nástup účinku za 15-30 min., max. 1-3 hod. )

- humánne prípravky – rýchlejší a kratší účinok

- spontánna tvorba dimerických a hexamerických komplexov => predĺžená absorbcia z miesta podania

**- ultrakrátke inzulíny = inzulínové analóga** – I – najvhodnejšie ku kontrole prandiálnej glykémie

- rýchlejší nástup a kratší účinok => ↓ riziko hypoglykémie

**- inzulín lispro** - ↓ sklon k tvorbe tetra a hexamérov

- aplikácia tesne pred jedlom

**- inzulín aspart**

* **stredne dlho pôsobiace inzulíny**

- skalené suspenzie inzulínu

- iba s.c. aplikácia

- podľa trvania účinku:

**- s kratšou dobou účinku – dep** ( D ), **semilente**

- amorfný inzulín = suspenzia nekryštalického inzulínu

- zink-inzulín suspenzie = zmes nekryštalického a kryštalického inzulínu

**- s predlženou dobou účinku – interdep** ( ID ), **lente**

- izophan inzulín = protamín-zink-inzulín

- aplikácia – inzulínový dávkovač

**- stabilizované zmesi rýchlo a stredne rýchlo pôsobiaceho inzulínu s bifázickým účinkom** - bifázický izophan

**( kombinované inzulíny )**  - bifázický účinok

- rýchly nástup účinku

- trvanie účinku závisí na pomere oboch

zložiek

- I – inzulínové režimy

* **dlhodobo pôsobiace inzulíny – superdep** ( SD ), **ultralente**

- absorbcia – pomalá, variabilná => upúšťa sa od ich používania

- pomalý nástup účinku

- sterilné neutrálne suspenzie s veľkými kryštálmi zink-inzulínu

- iba s.c., výnimočne i.m.

- vhodná alternatíva **– analoga inzulínu** **– inzulín glargin**

- rovnomerná absorbcia

- nesmú sa miešať s inými inzulínmi v 1 striekačke

- inzulínové režimy:

**1. konvenčný režim**

* I – čiastočne zachovaná sekrécia inzulínu – DM 2. typu, počiatočné štádiá DM 1. typu
* s.c. - 1 alebo 2x denne
* schémy: **- stredne rýchly inzulín** 1x na noc **+ PAD = deriváty sulfonylmočoviny** cez deň – DM 2. typu

- ↓ tvorba glukózy v pečeni v noci => ↓ ranná

hyperglykémie

**- stabilizovaná zmes rýchlo a stredne pôsobiaceho inzulínu** – 2x denne ( 2/3 ráno + 1/3 večer )

**- 3-dávkový režim** – kombinácia rýchlo a stredne rýchlo pôsobiaceho inzulínu – ráno

- rýchlo pôsobiaci inzulín – pred večerou

- stredne rýchlo pôsobiaci inzulín – pred spaním

- I – nočná hypoglykémia + ↑ ranná glykémia

**2. intenzifikované inzulínové režimy**

* čo najviac napodobňujú prirodzenú sekréciu inzulínu
* I – DM 1. typu - dlhodobo

- DM 2. typu – v záťažových situáciách ( chorurgický zákrok, infekcia )

- s diabetickými komplikáciami ( neuropatia, diabetická noha )

- konvenčný režim - ↑ dávky inzulínu = nad 60 IU / deň

* schémy: **- krátky inzulín** – pred hlavným jedlom **+ stredne dlhý inzulín** – pred spaním – I – k rýchlej kompenzácii DM u hospitalizovaných

- horšie kompenzovaní pacienti s labilným DM - dlhodobo

**- krátky inzulín** – pred hlavným jedlom **+ dlhodobý inzulín** – 1x denne (ráno / večer ) - I – na začiatku liečby pri zbytkovej sekrécii inzulínu

**- krátky inzulín** – najmenej 4x denne ( pred 3 hlavnými jedlami + pred spaním + o 3.-4. hod. ráno )

- čím vyšší počet dávok, tým lepšia kompenzácia DM i pri nižšej celkovej dennej dávke

- I – ku rýchlej kompenzácii a k prechodu na menej útočný režim

**- rýchly inzulín** – kontinuálna s.c. infúzia ( inzulínová pumpa ) - pod kožu brucha

- napodobuje bazálnu i prandiálnu sekréciu inzulínu => najfyziologickejší spôsob liečby

- I – ak nie je možná alebo vhodná s.c. aplikácia inzulínovým dávkovačom

**ANDROGÉNY**

**A. PRIRODZENÉ ANDROGÉNY**

**1. dihydrotestosterón**

* zvýšená účinnosť
* nie je terapeuticky použiteľný
* rovnaký MÚ ako testosterón

**2. testosterón**

* tvorba testosterónu – prekurzor = dehydroepiandrosteron

- u muža – testes – Leydigove bunky ( väčšina ), kôra madobličiek

- u ženy – ovária, kôra nadobličiek

* MÚ – aktivácia androgénnych receptorov → ovplyvňujú génovú transkripciu

a) priamo – v semenotvorných kanálkoch testes => stimulácia spermatogenézy

- v hypotalame a hypofýze => spätnoväzbová inhibícia sekrécie GnRH, FSH a ICSH ( = LH )

b) nepriamo – konverzia na dihydrotestosterón vo väčšine tkanív vplyvom steroid-5α-reduktázy => vývoj primárnych a sekundárnych

pohlavných znakov

* FÚ – v prepubertálnom období – podporuje zrenie reprodukčných orgánov muža, vývoj sekundárnych pohlavných znakov ( mužský typ ochlpenia a

chovania, fúzy, zväčšený hrtan ), telesný rast ( rast kostí do dĺžky ), stimuluje spermatogenézu

- proteoanabolický účinok => ↑ proteosyntéza => ↑ tvorba svalovej hmoty ( mužská postava )   
 => retencia solí ( Ca2+ ) => retencia vody

- ↑ dávky – urýchľujú uzáver epifyzarných štrbín => zástava rastu

- pri testikulárnej hypofunkcii v postpubertálnom období – zvyšuje proteosyntézu a obnovuje ochablú svalovú silu

- zlepšuje psychický stav

- bráni vzniku osteopénie a osteoporózy

- obnovuje sexuálnu aktivitu – libido, potenciu

- obnovuje spermatogenézu

* NÚ – sú dané základnými androgénnymi účinkami

- u žien – virilizácia, hirsutizmus, alopécia

- u mužov – útlm spermatogenézy, atrofia testes – spätnoväzbová inhibícia sekrécie gonadotropínov vo ↑ dávkach

- priapizmus ( ↑ dávky )

- retencia Na+, odtoky => insuficiencia srdca

* KI – ca. prostaty, pokročilá benigná hyperplazia prostaty ( stimulácia androgénnych receptorov v prostate )

- zhoršuje stavy hyperkalcémie – podporuje retenciu Ca2+

* I – substitučná liečba hypogonadizmu u mužov – depotné formy

- v prepubertálnom období – umožňuje normálny pohlavný vývoj a vytvára podmienky pre takmer

normálny pohlavný život

- substitučná liečba pri parciálnej androgénnej nedostatočnosti u starších mužov – potlačenie príznakov andropauzy - ↓ dávky

- liečba metastázujúceho ca. prsníka ( u žien )

- hormonálna substitučná terapia v menopauze – v kombinácii s estradiolom

* alpikácia **– testosterón** – iba transdermálne ( náplaste, gely )

- nie je v ČR registrovaný

- na kožu skróta – k obnoveniu spermatogenézy

**- estery testosterónu - propionát** – olejový injekčný roztok, i.m.

**- isobutyrát** – kryštalická vodná suspenzia, depotná forma, i.m.

**- undekanoát** – p.o. - z čreva sa resorbuje lymfatickými cestami => obchádza pečeňový portálny obeh => nie je

inaktivovaný ( ako testosterón ) pri 1. prechode pečeňou

**2. SYNTETICKÉ ANDROGÉNY**

**1. mesterolon**

* MÚ – aktivácia androgénnych receptorov pre dihydrotestostrón v tkanivách mimo hypotalamus a adenohypofýzu ( receptory aktivované iba

testosterónom ) => androgénne účinky + netlmí spermatogenézu ( spätnoväzbovo neinhibuje sekréciu gonadotropínov ) narozdiel od

testosterónu

* I – substitučná terapia hypogonadizmu – pri postpubertálnom hypogonadizme stimuluje spermatogenézu

- andropauza - ↓ dávky

* stimulácia androgénnych receptorov v prostate => zhoršuje benignú hyperpláziu prostaty a urýchľuje vývoj ca. prostaty
* ↓ hepatotoxicita

**ANTIANDROGÉNY**

- znižujú účinok androgénov

**A. inhibítory steroid-5α-reduktázy**

* znižujú premenu testosterónu na dihydrotestosterón
* steroid-5α-reduktázy typu 1 – pečeň, kožné adnexa ( mazová žľazy, vlasové folikuly )mimo oblasť genitálu
* steroid-5α-reduktázy typu 2 – prostata, pohlavné orgány, pokožka vonkajšieho genitálu
* **finasterid** – MÚ – blokuje preferenčne steroid-5α-reduktázy typu 2

- I – liečba benignej hyperplázie prostaty – znižuje objem prostaty + zmierňuje dysurické ťažkosti

- NÚ – malformácie pohlavných orgánov mužského fétu v tehotenstve - ↑ koncentrácie v ejakuláte => používať kondóm

- poruchy potencie, ↓ libido, ↓ objem ejakulátu

**B. antagonisti androgénnych receptorov**

* blokujú účinky androgénov v cieľových takanivách
* **cyproteron acetát** – MÚ – kompetitívny antagonista androgénnych receptorov

- slabá androgénna aktivita – stimuluje androgénne receptory v hypotalame a adenohypofýze ( ↑ dávky ) => ↓ FSH a LH

=> inhibícia sekrécie testosterónu

- progestínová aktivita – agonista progesteronových receptorov

- silný antiandrogén

- I - ↑ dávky – liečba sexuálnych deviantov, pubertas praecox, ca. prostaty

- stredné dávky – liečba ťažšieho hirsutizmu u žien

- ↓ dávky – liečba akné a miernejšieho hirsutizmu u mladších žien

- kombinované p.o. kontraceptívum – v kombinácii s etinylestradiolom

- progestín pri postmenopauzálnej hormonálnej substitučnej terapii – v kombinácii s estradiolom

- NÚ – únava, ↓ výkonnosť, poruchy libida a potencie – prejavy deficitu androgénnej stimulácie

- ↓ spermatogenéza, dlhodobá neplodnosť, strata androgén-dependentného ochlpenia, gynekomastia, osteoporóza

* **spironolakton** – slabý antiandrogénny účinok + inhibuje syntézu androgénov ( asi znižuje FSH a LH )

- I -liečba akné a mierneho hirsutizmu

* **flutamid** – MÚ – selektívny nesteroidný antagonista androgénových receptorov v prostate ( aj nádorových buniek )

- I - liečba pokročilého ca. prostaty – v kombinácii s inhibitormi sekrécie gonadotropínov ( buserelín ) = agonisti gonadoliberínu

**ANABOLICKÉ STEROIDY**

- syntetické deriváty testosteronu s hlavne anabolickými účinkami

**- nandrolon**

* estery – fenylpropionát – depotné prípravky, i.m.

- dekanoát – depotné pripravky, i.m.

* MÚ – aktivácia androgénnych receptorov
* FÚ – anabolický účinok - ↑ proteosyntéza => pozitívna dusíková bilancia, ↑ retencia minerálnych látok ( Ca2+ ) a vody

=> ↑ svalová hmota kostrových svalov ( myotropný účinok )

=> podpora tvorby kostnej hmoty

=> podporujú hojenie rán – pri lokálnej aplikácii

- mierne ↑ erytropoéza

- ↓ androgénne účinky

* NÚ – u žien – virilizácia, inhibícia sekrécie gonadotropínov, poruchy menštruačného cyklu až amenorea

- predčasná zástava rastu – urýchľujú uzáver epifyzárnych štrbín

- inhibícia spermatogenézy a ↓ množstvo ejakulátu ( antigonadotropný účinok )

- zhoršenie hyperplázie prostaty, podporujú vývoj ca. prostaty ( stimulácia androgénnych receptorov v prostate – aj nádorových buniek )

- intrahepatická cholestáza, ↑ pečeňové transaminázy

- peliosis hepatis, nádory pečene – pri dlhodobom podávaní

* I – kachektizujúce ochorenia ( kachektizujúci tumor s infaustnou prognózou ) - znižujú negatívnu dusíkovú bilanciu

- po ťažkých operáciách – urýchľujú rekonvalescenciu

- podpora mobilizácie ležiaceho pacienta – myotropný účinok

- osteoporóza vyvolaná liečbou kortikosteroidmi - krátkodobo

- hereditárny angioneurotický edém

* KI – hormonálne dependentné nádory – hlavne ca. prostaty

- obdobie rastu

- hypertenzia, DM, migréna

- stavy so ↑ pečeňovými transaminázami

- tehotenstvo, laktácia

* liekové interakcie – induktory pečeňových enzýmov => urýchľujú degradáciu anabolických steroidov

- kortikoidy - ↓ katabolický účinok

- warfarín - ↑ antikoagulačný účinok

Zneužívanie anabolických steroidov u športovcov

* pre myotropný účinok => ↑ svalová hmota => ↑ svalová sila
* terapeutické dávky – sú účinné pri kachektických stavoch, u dospievajúcich a žien

- minimálne účinné – u zdravých a dobre vyvinutých mužov => niekoľko-násobne ↑ dávky => vážne poškodenie zdravia

* následky – u žien – výrazná a len ťažko reverzibilná maskulinizácia, mužský typ postavy

- trvalá amenorea a sterilita

- androgén-dependentný typ ochlpenia

* u mužov – azoospermia, atrofia testes, nádory testes alebo pečene
* aterogénny účinok – hlavne koronárne cievy => náhla smrť hlavne pri výraznej fyzickej námahe

HORMÓNY KORY NADOBLIČIEK

**- mineralokortikoidy** – zona glomerulosa – čiastočná regulácia ACTH a CRH na princípe spätnej vazby

**- glukokortikoidy** – zona fasciculata – úplná regulácia ACTH a CRH na princípe spätnej vazby

**- androgény, estrogény, gestagény** – zona reticularis – úplná regulácia ACTH a CRH na princípe spätnej vazby

- permisívne účinky = dovoľujú alebo uľahčujú účinky iných hormónov, v kľudovom stave

- aktivizujúce účinky = pri stresových situáciách a ohrození organizmu

**GLUKOKORTIKOIDY**

- malé lipofilné molekuly, prenikajú cez membrány cieľových buniek jednoduchou difúziou

- ľahko sa vstrebávajú po akejkoľvek aplikácii

**- prirodzené – hydrokortizon** ( kortizol )

* vznik – z cholesterolu ( konverzia na pregnenolon pod kontrolou ACTH ) + lipidových granulí buniek zona fasciculata
* nie sú uskladňované do zásoby, ale ihneď uvoľnené do krvi po prechode do drene nadobličiek
* v plazme sa viažu na transportné proteíny – CBG ( kortikoidy viažúci globulín ) ( väčšina ) a albumín => biologicky inaktívne kortikoidy
* intenzívny metabolizmus v čreve a hlavne v pečeni

**- syntetické – prednison, prednisolon, metylprednisolon**

**- tramcinolon, dexametazon, betametazon** – najúčinnejšie s minimálnym minerálokortikoidným účinkom

* v plazme sa viažu na albumín
* pomalšia degradácia
* vyššia afinita ku glukokortikoidným než minerálokortikoidným receptorom => minimálny minerálokortikoidný účinok
* prednison je inaktívny prekurzor => musí byť v pečeni metabolicky premenený na aktívny prednisolon

- atrofia kôry nadobličiek s hlbokou inhibíciou sekrécie endogénnych glukokortikoidov – pri dlhodobom systémovom podaní glukokortikoidov exogénne

- stimulátory sekrécie - ACTH

- psychické vplyvy, extrémne teploty prostredia, poranenie, infekcia – aktivujú osu hypotalamus-hypofýza-nadobličky pri akútnom ohrození života

- MÚ

* glukokortikoidné receptory – vysoko selektívne pre glukokortikoidy

- vo všetkých tkanivách

* väzba na glukokortikoidný receptor v cytoplazme ( aktivácia receptoru uvoľnením regulačného proteínu HSP 90 a HSP 70 ) → komplex steroid-receptor sa v jadre viaže na GRE ( špecifické responzívne štruktúry DNA rôznych génov ) => indukcia expresie génov pre tvorbu špecifických proteínov – enzýmy => metabolický účinok

=> inhibícia transkripčných faktorov, ktoré regulujú expresiu génov pre COX-2, iNOS a cytokíny ( AP-1, NF-KB )

=> protizápalový a imúnosupresívny účinok

- FÚ

* ovplyvňujú väčšinu fyziologických funkcií organizmu
* **metabolické účinky** - ↓ utilizácia glukózy, ↑ glukoneogenéza => hyperglykémia => ↑ sekrécia inzulínu => ↑ ukladanie glykogénu v pečeni

- proteokatabolizmus so ↓ proteosyntézou ( kostrové svaly )

- umožňujú lipolýzu v tukovom tkanive sprostredkovanú katecholamínmi a inými hormonmi, ktoré zvyšujú cAMP

- redistribúcia tuku a obezita trupu – pri dlhodobom podávaní ↑ dávok

* **protizápalový a imúnosupresívny účinok –** ovplyvňuje všetky typy zápalových reakcií bez ohľadu na príčinu

- znižuje tvorbu protilátok, PG a cytokínov

- znižuje aktivitu lymfocytov a fagocytózu

- inhibuje časnú manifestáciu zápalu ( vazodilatácia, ↑ teplota, bolesť, exsudácia ), neskoré proliferatívne príznaky chronického

zápalu ( ↓ funkcia fibroblastov, ↓ tvorba kolagénu ) a hojivé a reparatívne procesy

- v transplantológii – k zábrane dvrhnutia štepu ( hlavne tlmia spustenie a rozvoj časnej imunitnej odpovede )

* **minerálokortikoidné účinky** – retencia Na⁺, straty K⁺
* **účinky na krv** – zvyšujú počet trombocytov, erytrocytov, leukocytov a Hb

- znižujú počet cirkulujúcich lymfocytov a eozinofilov ( redistribúcia z krvi do iných oddielov – kostná dreň, slezina, lymfatické uzliny + rozpad lymfocytov )

* **účinky na obličky a kardiovaskulárny systém** – zabraňujú presunu vody do buniek => udržujú objem ECT

- zvyšujú senzitivitu k vazoaktívnemu pôsobeniu katecholamínov a angiotenzínu II => ↑ kontraktilita myokardu + tonus ciev

- vazokonstrikcia

- ↓ permeabilita ciev ( inhibujú aktivitu kinínov, uvoľnenie hostamínu z bazofilov, znižujú reakciu bunečných membrán na

bakteriálne toxíny )

- ↑ glomerulárna filtrácia

* **účinky na CNS** – pocit pohody a sviežosti, ↑ čulosť

- psychotické poruchy ( samovražda ), ↑ intrakraniálny tlak - ↑ dávky

* **účinky na GIT** - ↑ sekrécia HCl a pepsínov v žalúdku → gastropatia ( peptický vred )

- ↑ vstrebávanie lipidov

* **účinky na kosti** – negatívna Ca2+ bilancia - ↓ vstrebávanie Ca2+ v čreve ( inhibícia účinku vitamínu D ) a ↑ exkrécia Ca2+ v obličkách

- ↓ tvorba kolagénu a ↑ degradácia kolagenózou

- ↓ aktivita osteoblastov + ↑ aktivita osteoklastov ( nepriamo - ↓ vstrebávanie Ca2+ v čreve => ↑ sekrécia PTH ) => ↑ sklon k osteoporóze

* **vplyv na vývoj plodu** – fetálna sekrécia glukokortikoidov stimuluje tvorbu surfaktantu u plodu

- betametazon – pri hroziacom predčasnom pôrode sa podáva matkám pred pôrodom znižuje výskyt RDS

* **supresia osi** – hypotalamus-hypofýza-štítna žľaza

- hypotalamus-hypofýza-gonády

- rastový hormón-IGF-1

- NÚ

* pri dlhodobej systémovej imúnosupresívnej a antiflogistickej liečbe
* ↑ vnímavosť k infekciám a ťažší priebeh infekčného ochorenia
* aktivácia latentných infekcií vrátane TBC
* spomalené hojenie rán, rozpad pooperačných jaziev – inhibícia fibroblastov, strata kolagénu
* iatrogénny Cushingov sy.
* Inhibícia rastu u detí ( pri liečbe dlhšej než 6 mesiacov )
* hyperglykémia alebo DM
* atrofia kože, predčasné starnutie pokožky
* úbytok svalovej hmoty a svalová slabosť ( paže )
* osteoporóza
* ↓ krvné zásobenie kostí => avaskulárna nekróza hlavice femuru
* katarakta
* exacerbácia glaukómu - ↑ vnútroočný tlak
* ↑ intrakraniálny tlak
* trombofília
* ↑ teplota
* poruchy menštruácie
* hypertenzia
* depresia
* ↓ schopnosť kôry nadobličiek syntetizovať hormóny => neschopnosť organizmu pohotovo reagovať na stresové a záťažové situácie

=> rebound fenomén – po náhlom vysadení dlhodobej liečby kortikoidmi

- klinické využitie

* hlavné kritérium pre výber prípravku je pomer medzi glukokortikoidnou a minerálokortikoidnou aktivitou
* p.o. alebo parenterálne
* **lokálne** – minimálne riziko systémových toxických účinkov

- pri dlhšom a opakovanom podávaní – lokálne trofické zmeny v mieste aplikácie, zhoršenie bakteriálnej infekcie po počiatočnom skľudnení, mykotické infekcie

na slizniciach

- syntetické deriváty ( betametazon ) a ich estery – majú vyšší protizápalový účinok než pri p.o. podaní

- v aerosolových inhalátoroch pri astme bronchiale

- v dermatológii – pomocné lieky pri zápalových ochoreniach kože

* **substitučná terapia** – najmenšie nutné dávky glukokortikoidov so zachovanou minerálokortikoidnou aktivitou

- **hydrokortizon** – 30 mg/deň **+ fludrokortizon** ( minerálokortikoid )

- nutnosť dodržiavať biologický rytmus sekrécie

- pri záťaži a strese je nutné základnú dávku zvýšiť

* **protizápalová a imúnosupresívna liečba** – hlavne pri zápaloch na imunologickom podklade – syntetické kortikoidy – vyšší a dlhší účinok než hydrokortizon

- rýchly ústup príznakov

- neliečia príčinu a patologický proces môže ďalej progredovať ( i pri maskovaní jeho klinických prejavov kortikoidmi ) => častý

relabs po vysadení kortikoidov – pri neendokrinnej indikácii kortikoidov

- pri neendokrinných indikáciách – je treba starostlivo zvážiť liečbu glukokortikoidmi

- používať najmenšie dávky s klinickým účinkom ( ↑ dávky iba v život-ohrozujúcich stavoch )

- k obmedzeniu supresie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky – celá denná dávka naraz ráno

- intermitentný dávkovací

režim ( ob deň ráno )

- pulzná terapia

- postupné vysadzovanie po ukončení terapie – kompletná obnova sekrécie kortikoidov po dlhodobom podávaní môže trvať

0,5-1 rok

* **diagnostické využitie – dexametazónový test** - ↓ dávky dexametazonu – testujú schopnosť navodiť supresiu osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky u pacientov so ↑

( 1-2 mg ) kortizolom

- pri depresii, psychóze a Cushingovom sy. sú potrebné vyššie dávky

- ↑ dávky dexametazonu – k rozlíšeniu medzi hypofyzárnou ( supresia ACTH ) a adrenálnou ( pri nádoroch nadobličiek a

ektopikej sekrécii ACTH – nedôjde k supresii ACTH ) príčinou Cushingovho sy.

**- I – neendokrinologické**

* **astma bronchiale** – beklometazon ( inhalačne ), metylprednisolon ( injekčne )
* **lokálne zápalové procesy** ( koža, oko,ucho, nos ) - dexametazon, triamcinolon
* **hypersenzitívna reakcia na liečivá, alergén** – syntetické kortikoidy
* **anafylaktický šok** – metylprednisolon, hydrokortizon
* **autoimunné** alebo **zápalové ochorenie** ( RA, záplové ochorenie hrubého čreva ) - prednison, prednisolon
* **prevencia odvrhnutia štepu po transplantácii** – prednison, dexametazon
* **hematoonkológia – s lymfoidnou zložkou** ( ALL, Hodgkinova choroba ) - prednison, prednisolon, dexametazon
* **mozgový edém pri nádoroch mozgu** – dexametazon
* **antiemetikum pri nádorovej terapii** - dexametazon

**- endokrinné**

* **Addisonova choroba**
* **roztrúsená skleróza**

- KI

* akútna vredová choroba
* dekompenzovaný DM
* akútna psychóza
* akútny glaukóm
* aktívna a pasívna imunizácia – neurologické komplikácie, nedostatočná odpoveď
* tehotenstvo a laktácia

**MINERALOKORTIKOIDY**

- regulujú vodný elektrolytový metabolizmus

- aldosteronové receptory – iba v niekoľkých tkanivách – distálny tubulus obličiek, epitel kolon a močového mechúra, slinných a potných žliaz a v hipokampe

- majú rovnakú afinitu aj ku glukokortikoidom – 11β-hydroxysteroid-dehydrogenáza ( enzýmová bariéra ) v cieľových bunkách výrazne znižuje afinitu

glukokortikoidov ku minerálokortikoidným receptorom => špecificita väzby na receptor

- inhibítor – karbenoxolon ( lékořice ) - liečba peptického vredu

- MÚ

* väzba na ( minerálokortikoidný ) aldosteronový receptor v cytoplazme ( aktivácia receptoru uvoľnením regulačného proteínu HSP 90 )

↓

komplex ligand-receptor v jadre spúšťa transkripciu génov pre Na⁺/K⁺-ATP-ázu v bazolaterálnej membráne renálnych tubulov + otvorenie Na⁺-kanálov v apikálnej

membráne bunky

↓

↑ resorbcia Na⁺ v distálnom tubule a zbernom kanálku obličiek + ↑ exkrécia K⁺ a H⁺

- regulácia tvorby a sekrécie aldosteronu:

* ↓ Na⁺, K⁺, hypovolémia → ↓ TK v obličkách → aktivácia renín-angiotenzín II → stimulácia tvorby a uvoľňovania aldosteronu
* ACTH – mierny a krátkodobý stimulátor bez spätnoväzbovej inhibície aldosteronu

- I

* substitučná terapia primárneho/sekundárneho hypoaldosteronizmu

**- fludrokortizón** – bez glukokortikoidného pôsobenia

- NÚ – vyplývajú z FÚ na vodný a minerálny metabolizmus – retencia vody a Na⁺, hypokalémia, hypertenzia, edémy

**- desoxykortikosterón** ( DOC ) - I – diagnostika hyperaldosteronizmu - ↑ DOC pri ca. nadobličiek, kongenitálnej hyperplázii nadobličiek

- prirodzený prekurzor aldosteronu

- sekrécia je pod väčšou kontrolou ACTH ( než sekrécia aldosteronu )

- pri neslanej diete je ↑ odpoveď DOC na ACTH

**ANTAGONISTI ADRENOKORTIKÁLNYCH HORMÓNOV**

**INHIBÍTORY SYNTÉZY A ANTAGONISTI GLUKOKORTIKOIDOV**

**metyrapon**

* MÚ – inhibítor 11β-hydroxylázy → útlm tvorby hydrokortizónu a kortizónu
* vzniklé 11-deoxykortikosteroidynetlmia negatívnou spätnou väzbou hypotalamus a hypotyreózu => ↑ sekrécia ACTH
* I – testovanie funkčnej rezervy systému hypotalamus-hypofýza-nadobličky

- krátkodobá liečba hyperkortizolizmu

**trilostan**

* MÚ – inhibítor 3β-dehydrogenázy → tlmí premenu pregnenolonu na progesteron → útlm tvorby všetkých hormónov kôry nadobličiek
* I – Cushingov sy.

- primárny hyperaldosteronizmus

**aminoglutetimid**

* MÚ – nesteroidný inhibítor aromatáz – blokuje premenu cholesterolu na pregnenolon
* I – medikamentózna adrenalektómia – pri hyperfunkčných adrenokortikálnych sy.

- pri metastázujúcom ca. prsníka

**mitotan**

* MÚ – inhibítor 11β-hydroxylázy => inhibuje tvorbu hydrokortizónu ( kortizolu )
* vyvoláva atrofiu nadobličiek
* I – iba ca. nadobličiek - ↑ dávky
* vážne toxické NÚ – depresia CNS, tremor, ataxia, horúčka, GIT-ťažkosti

**ketokonazol**

* I – imidazolové antimykotikum – blokuje tvorbu ergosterolu kvasiniek a pliesní

- liečba Cushingovho sy. rôznej etiológie ( ↑ dávky ) – inhibítor niekoľkých enzýmov syntézy glukokortikoidov i androgénov v nadobličkách

* NÚ – gynekomastia, poruchy pečeňových funkcií
* interakcie s nesedatívnymi H₁-antihistaminikami ( dôsledok inhibície cytochrómu P-450 ) => kardiotoxicita s predĺženým QT, ventrikulárna tachyarytmia

**formestan, anastrozol**

* MÚ – inhibítory aromatáz => inhibícia tvorby estrogénov
* I – metastázujúci ca. prsníka

**ANTAGONISTI MINERALOKORTIKOIDOV**

**spironolakton**

* MÚ - ↓ vylučovanie K⁺, inhibícia rastových účinkov aldosteronu + kompetitívny antagonista aldoteronu
* I – liečba primárneho hyperaldosteronizmu

- diagnostický dôkaz hyperaldosteronizmu pri hypokalémii a hypertenzii a príprava na operáciu

- liečba hirsutizmu u žien

- diuretikum šetriace K⁺

- ťažký stupeň zlyhania srdca ( NYHA III-IV ) - ↓ dávky

**HORMÓNY A VITAMÍNY OVPLYVŇUJÚCE HOMEOSTÁZU Ca2+**

**1. PTH**

* zdroj - bunky prištítnych teliesok
* stimulátor sekrécie - ↓ Ca2+ v plazme
* MÚ – väzba na špecifický receptor → aktivácia adenylátcyklázy → ↑ cAMP
* FÚ - ↑ vstrebávanie Ca2+ v GIT

- mobilizácia Ca2+ v kostiach - ↓ dávky – stimuluje novotvorbu kostí

- ↑ dávky – aktivácia osteoklastov ( resorbcia kostí ) + inhibícia aktivity osteoblastov

- stimulácia tvorby kalcitriolu => ↑ vstrebávanie Ca2+ v GIT + mobilizácia Ca2+ v kostiach

- ↑ resorbcia Ca2+ v distálnych tubuloch obličiek

- inhibícia tubulárnej resorbcie fosfátov => ↑ exkrécia fosfátov

- zvyšuje Ca2+ a znižuje fosfáty v plazme

* I – iba experimentálne
* interakcie – thiazidové diuretika – podobný MÚ – inhibítory fosfodiesterázy → ↑ cAMP => potenciácia účinku PTH

- hyperkalcémia

- pomáhajú odhaliť subklinický hyperparatyreoidizmus

**2. kalcitonín**

* prirodzený oponent PTH
* zdroj – parafolikulárne C-bunky štítnej žľazy
* stimulátory sekrécie - ↑ Ca2+ v potrave, pentagastŕin
* FÚ - ↓ aktivita osteoklastov => inhibícia resorbcie kostí => ↓ Ca2+ + ↓ fosfáty v plazme

- ↓ resorbcia Ca2+, fosfátov a ďalších iónov ( Na⁺, K⁺, Mg2+ )

- ↓ sekrécia žalúdočnej HCl a gastrínu + ↑ intestinálna sekrácia Na⁺, K⁺, Cl⁻ a H₂O

* terapeuticky sa využíva ( syntetický ) lososí kalcitonín ( salcatonin ) - ↑ účinnosť, pomalšia eliminácia
* i.m., s.c., i.v. infúzia, nosný sprej, p.o.
* I – Pagetova choroba

- prevencia a liečba osteoporózy

- chronická hyperkalcémia

* analgetický účinok - ↑ aktivita endogénneho opioidného systému + inhibícia tvorby PG
* vždy podávať Ca = prevencia vzniku sekundárnej hyperparatyreózy ( ↓ Ca2+ stimuluje sekréciu PTH )
* NÚ – mierne – nauzea a zvracanie, nepríjemný pocit v ústach, zčervenanie tváre, pálivé pocity v dlaniach
* podávať v krátkych intervaloch a ↑ dávkach ( ↓ toxicita )

**3. vitamín D**

* zroje kalcitriolu – vitamín D₂ = ergokalciferol – z rastlín

- vitamín D₃ = cholekalciferol – vzniká v koži

* MÚ – väzba na špecifické intracelulárne receptory, ktoré kontrolujú génovú transkripciu
* FÚ - ↑ vstrebávanie Ca2+ a fosfátov v čreve – urýchľuje transport Ca2+ cez sliznicu => ↑ Ca2+ v plazme

- mobilizuje Ca2+ v kostiach – urýchľuje maturáciu osteoklastov a nepriamo stimuluje aktivitu + ↓ tvorba kolagénu osteoblastmi ( ↑ dávky )

- ↑ resorbcia Ca2+ v tubuloch => ↓ exkrácia Ca2+ v obličkách

* p.o., i.m.
* tuková malabsorbcia, hepatobiliárne poruchy ( nedostatok žlčových kyselín ) - znižujú vstrebávanie vitamínu D z GIT
* pevná väzba na vitamín D – binding proteín ( špecifický α-globulín ) v plazme
* dlhý poločas eliminácie ( niekoľko dní )
* podlieha extenzívnej enterohepatálnej cirkulácii – vylučuje sa hlavne žlčou
* pri nadbytku sa ukladá do tukového tkaniva
* I – deficit vitamínu D – osteoporóza, rachitis, osteomalácia – prevencia a liečba ( vyššie dávky )
* NÚ – pri predávkovaní, dôsledkom hyperkalcémie a hypofosfatémie

- GIT-ťažkosti – nechutenstvo, zvracanie, zápcha, spastické bolesti v bruchu

- porucha renálnych funkcií – dôsledok nefrolitiázy a nefrokalcinózy

- znížená denzita kostí

* interakcie – digitalisové prípravky - ↑ toxicita pri hypervitaminóze D

- antikonvulzíva ( fenobarbital, fenytoín ) - inhibujú premenu vitamínu D₃ a D₂ na kalcitriol + ↓ tkanivová odpoveď na vitamín D

- kortikoidy - ↓ stimulačný účinok kalcitriolu na vstrebávanie Ca2+ v čreve

**HYPOKALCÉMIA**

- príčiny:

* hypoparatyreóza
* nedostatok vitamínu D
* malabsorbcia Ca2+
* chronické zlyhanie obličiek
* neonatálna hypokalcémia – spontánne sa upraví
* dlhodobá farmakoterapia => osteoporóza

- kortikoidy – MÚ - ↓ absorbcia Ca2+ v čreve, inhibícia činnosti osteoblastov, ↑ exkrécia Ca2+ v obličkách

- tyroxín ( ↑ dávky ) - MÚ – stimulácia remodelácie kostí

- heparín - MÚ – potenciácia účinkov PTH

- antiepileptika – MÚ - ↓ resorbcia Ca2+ v obličkách v dôsledku poškodenia renálnych tubulov

- cisplatina – MÚ – ako antiepileptika

- príznaky:

* tetania, svalové záškuby až kŕče
* parestézia
* laryngospazmus

- liečba:

* **akútne stavy** – substitúcia soľami vápnika **– 10% roztok CaCl₂** – prísne i.v., pomaly – riziko zlyhania srdca
* **chronické stavy – p.o. soli vápnika** v šumivých tabletách **+ vitamín D**

- tehotenstvo, laktácia, puberta, zlomeniny, osteoporáza

- zníženie fosfátov v krvi – pri hypokalcémii pri chronickej renálnej insuficiencii

**HYPERKALCÉMIA**

- príčiny:

* hyperparatyreóza
* adenóm prištítnych teliesok
* ca. s kostnými metastázami
* tyreotoxikóza
* predávkovanie vitamínom D
* liečba thiazidovými diuretikami – zvyšujú tubulárnu resorbciu Ca2+
* granulomatózne choroby ( TBC, sarkoidóza )
* Addisonova choroba
* dlhodobý pobyt na lôžku ( hlavne deti a mládež )

- príznaky:

* únava
* srdcová arytmia
* porucha vedomia
* kóma

- liečba:

* **akútna hyperkalcémia** – rehydratácia **i.v. infúziou fyziologického roztoku** ( max. 6-8 l/deň ) => natriuréza strháva do moču i Ca2+

**+ furosemid** => ↑ natriuréza + inhibuje tubulárnu resorbciu Ca2+

**- soľná / dráselná soľ fosfátov** ( i.v. ) - vytvorením komplexnej zlúčeniny s Ca2+ dochádza k vylúčeniu biologicky aktívneho

vápnika - riskantné

**- kalcitonín** ( i.v. ) - inhibuje činnosť osteoklastov + znižuje renálnu resorbciu Ca2+ - k rýchlej úprave

**- kortikoidy** – znižujú absorbciu Ca2+ v čreve + znižujú renálnu resorbciu Ca2+ - k rýchlej úprave

* **chronická hyperkalcémia** **– bisfosfonáty** – znižujú kostnú resorbciu

**LIEČBA OSTEOPORÓZY**

- dlhodobá, finančne nákladná, vyžaduje spoluprácu pacienta

- farmakoterapeutická schéma:

* vždy **kalcium + vitamín D**
* Ľ.1.V. - **bisfosfonáty, selektívne modulátory estrogénových receptorov** ( raloxifen ), **selektívne regulátory tkanivového pôsobenia estrogénov** ( tibolon ) alebo **HST** ( estrogény )
* Ľ.2.V. - **kalcitonín**

**1. vždy kalcium** ( 1500 mg/deň ) **+ vitamín D**

* sami osteoporózu nevyliečia, nevyhnutné pre špecifickú liečbu
* vitamín D – podporuje osifikáciu kostí, znižuje pôsobenie rizikových faktorov

**2. HST = hormonálna substitučná terapia – estrogény**

* inhibujú osteoresorbciu, zvyšujú novotvorbu kostí
* ovplyvňujú osteoklasty, podporujú absorbciu Ca v čreve
* FÚ - ↓ výskyt menopauzálnych príznakov, ↓ osteoporóza, ↓ riziko patologických fraktúr a vzniku kolorektálneho ca.
* vždy v kombinácii s progestínom – znižuje riziko ca. endometria , max. 5 rokov
* I – silné menopauzálne príznaky, ktoré výrazne znižujú kvalitu života – Ľ.1.V.

- ťažká osteoporóza + KI iná špecifická liečba

* NÚ - ↑ riziko ca. prsníka

- IM, CMP

- predčasná demencia

* vždy nutné zvážiť benefit a riziko pre pacientku pred začatím liečby

**3. selektívne modulátory estrogénových receptorov ( antiestrogény )**

* nehormonálne pôsobky schopné väzbou na tkanivové estrogénové receptory vyvolať typickú estrogénovú odpoveď – parciálni agonisti-antagonisti estrogénoych receptorov
* **raloxifen** – MÚ – stimuluje estrogénovú odpoveď v kostiach ( tlmí osteoklastickú resorbciu, spomaľuje apoptózu osteoblastov a osteocytov ) a kardiovaskulárny systém

- antiestrogén - inhibuje estrogénovú odpoveď v mliečnej žľaze a v endometriu

* **tamoxifen** – MÚ – antagonista estrogénov v mliečnej žľaze

- agonista estrogénov v kostiach, kardiovaskulárnom systéme a v endometriu

**4. selektívne regulátory tkanivového pôsobenia estrogénov - tibolon**

* atypický progestín
* zvyšuje riziko vzniku CMP
* p.o.

**5. bisfosfonáty – risedronát, alendronát**

**6. fluór ( fluoridy )**

**7. kalcitonín**

* prirodzený polypeptidový hormónov
* útlm osteoklastickej resorbcie kostí, analgetický účinok
* nárast BMD ( 1-8% za 1-5 rokov )
* lososí kalcitonín – nosný sprej alebo i.v.
* účinok sa časom znižuje ( osteoklasty sa stávajú rezistentné ) => po 3-4 mesiacoch je vhodné prerušiť užívanie na 1-2 mesiace
* I – Ľ.2.V. - pri osteoporóze – pre obmedzenú dobu účinku

**8. thiazidové diuretika**

* znižujú renálnu exkréciu Ca a pravdepodobne pri dlhodobom podávaní zvyšujú BMD
* znižujú výskyt fraktúr kŕčku kosti stehennej
* pri hypertenzii

**9 . strontium ranelát**

* duálny účinok na kostný metabolizmus = ↑ replikácia osteoblastov + útlm osteoklastov ( apoptóza )
* 2 g/deň 3 roky

**10. PTH = parathormón**

* malé dávky ( s.c. denne ) - stimulujú novotvorbu kostí ( nárast spongióznej a kortikálnej kosti, zvyšuje kostnú denzitu, znižuje riziko fraktúr ) - ↑ dávky zvyšujú resorbciu kostí => vývoj osteoporózy
* ako jediný pôsobí osteoproduktívne

**11. anabolické steroidy**

* syntetické deriváty testosteronu s anabolickým účinkom a potlačeným virilizačným účinkom
* zvyšujú osteogenézu a tlmia osteoresorbciu
* 17α-alkylované deriváty **– stanozolol, metandienon**
* 17β-estery **– nandrolon, nandrolon dekonát**

**OSTEOPORÓZA**

* difúzne ochorenie skeletu
* príznaky – preriedenie kostných trámcov spongiózy a ztenčenie kortikalis

- porucha architektoniky kostí

- ↓ pevnosť kostí

* ↑ riziko fraktúry kŕčku femuru, bedrových stavcov, distálneho predlaktia pri pôsobení neprimerane malej sily
* RF – menopauza ( hlavne predčasná ), vek + rodinná anamnéza, BMI pod 19, ↓ dietný prívod Ca2+, nikotinizmus, alkoholizmus, nedostatok pohybu, dlhodobá kortikoterapia ( najväčší úbytok

kostnej hmoty v priebehu prvých 6 mesiacov )

* **prevencia** – zdravá životospráva, trvalá a veku primeraná fyzická aktivita, dostatok Ca2+ v potrave ( 1g/deň, 1,5g/deň – ženy v postmenopauze a starší muži )

**- soli vápnika a vitamín D**

**- HST –** v perimenopauzálnom období – u žien s ↑ rizikom ochorenia ( genetické a konštitučné vplyvy, hyperfunkcia štítnej žľazy a prištítnych teliesok, chronické ochorenie pečene a

obličiek )

**- selektívny modulátor estrogénových receptorov - raloxifen**

**- lososí kalcitonín** – pri nemožnosti HST

**LIEČIVÁ OVPLYVŇUJÚCE HOMEOSTÁZU MINERÁLOV V KOSTIACH**

**1. bisfosfonáty**

* syntetické analóga fyziologických bisfosfonátov ( pyrofosfátu )
* inkorporujú sa do kostí a dlhodobo sa v nich kumulujú niekoľko rokov ( ↑ afinita ku kryštálom hydroxyapatitu )
* p.o. alebo i.v. infúzia – intermitentne s dlhými pauzami
* nepodliehajú v tele biotransformácii, nezmenené sa vylučujú obličkami
* MÚ – inhibícia aktivity osteoklastov ( obmedzujú vstup osteoklastov do kostí, navodzujú apoptózu osteoklastov – cytotoxické poškodenie ) => spomaľujú resorbciu kostí

- inhibícia rastu kryštálov hydroxyapatitu => ↓ normálna a ektopická mineralizácia

- inhibícia vstrebávania Ca v čreve

- inhibícia bunečného rastu

* I – liečba osteoporózy

- Pagetova choroba

- hyperkalcémia pri maligných ochoreniach – paliatívna liečba nádorových metastáz

- hyperkalcámia z iných príčin ( imobilizácia, granulomatóza, sarkoidóza )

* KI – tehotenstvo a laktácia, ochorenie ezofagu, žalúdka a obličiek
* NÚ - i.v. - flebitída, prechodne ↑ teplota, zimnica

- p.o., parenterálne – nauzea, zvracanie, hnačka / zápcha, ↑ transaminázy, hypokalcémia, hypofosfatémia

* 1. generácia **– etidronát, klodronát**
* 2. generácia **- pamidronát**
* 3. generácia **- alendronát**

**2. plikamycín** ( mitramycín )

* cytotoxické ATB – pôsobí na osteoklasty – inhibuje tvorbu RNA ( bez ovplyvnenia tvorby bielkovín )
* I – liečba hyperkalcémie a ↑ kostnej resorbcie
* NÚ – krvácanie – porucha tvorby koagulačných faktorov a funkcie trombocytov
* i.v. + kontrola kalcémie, zrážanlivosti krvi, pečeňových a renálnych funkcií

**3. gallium-nitrát**

* spomaľuje resorbciu kostí
* I – liečba hyperkalcémie nádorového pôvodu

- Pagetova choroba

* dlhodobá i.v. infúzia + dostatočná hydratácia pacienta a kontrola renálnych funkcií

**4. soli vápnika**

* **uhličitan vápenatý** – p.o.
* **chlorid vápenatý** –p.o. alebo i.v. - pomalá injekcia ( 5-10 min. ) alebo i.v. infúzia priamo do žily – zriediť fyziologickým roztokom alebo roztokom glukózy, nemiešať s

inými liečivami

* I – deficit vápnika
* KI – hyperkalcémia, digitalisové glykozidy, ťažké poruchy obličiek
* NÚ – pocit tepla, nauzea, zvracanie, srdcové arytmie

- nekróza okolitého tkaniva – pri prieniku mimo cievu

**5. fosfáty**

* I – akútna hyperkalcémia
* najrýchlejší, ale riskantný spôsob liečby => až po vyčerpaní ostatných liečebných možností + stála kontrola Ca2+ a fosfátov v plazme
* pomalá kontinuálna i.v. infúzia
* NÚ – náhla hypokalcémia, hypotenzia, sínusová tachykardia až fibrilácia srdca, akútne renálne zlyhanie a ektopická kalcifikácia

**6. fluoridy**

* **fluorid sodný** – prítomnosť Ca2+ a Mg2+ znižuje vstrebávanie v čreve
* MÚ – stimulácia osteoblastov k syntéze novej kostnej matrix + spomalená mineralizácia ( osifikácia ) matrix => nekvalitná a mechanicky málo odolná kosť ( trámčitá

kostná hmota zosiluje rýchlejšie než kortikálna kostná hmota )

* I – prevencia a liečba involučnej postmenopauzálnej osteoporózy a osteoporózy vyvolanej liečbou kortikoidmi

- prevencia zubného kazu – u detí

* užívanie ustupuje do pozadia – iba ↓ dávky v kombinácii s Ca2+
* vysoko toxické – inhibujú enzýmy anaerobnej glykolýzy => útlm bunečného dýchania
* NÚ – dráždenie žalúdočnej sliznice ( kyselina fluorovodíková ) - prevencia – podávanie s jedlom alebo enterosolventné tablety fluoridov

- akútna toxicita – GIT príznaky, neurologické prejavy, hypokalcémia, zlyhanie respiračných a kardiovaskulárnych funkcií

- chronická expozícia fluoridivému prechu = fluoróza – osteoskleróza so zhrubnutím dlhých kostí, kostné exostózy, kalcifikácia šliach, väzov a svalových úponov

- kompresia stavcov ( ↑ porozita kortikálnych kostí )

- ↑ dávky - ↑ riziko osteomalácie

- stresové mikrofraktúry => bolesti v DKK

* ½ sa kumuluje v kostiach vo forme inertného fluoroapatitu, zbytok sa vylučuje obličkami

**7. HST**

* **estradiol, estriol**
* I - klimaktérium

- osteoporóza

- predčasná menopauza

**HYPOTALAMICKÉ A HYPOFYZÁRNE HORMÓNY**

-I – substitučná a stimulačná liečba pri primárnej a sekundárnej deficiencii hypotalamicko-hypofyzárnych hormónov

- stimulačné testy na diagnostiku hypofunkčných a hyperfunkčných stavov

**HYPOTALAMICKÉ HORMÓNY**

**1. GHRF** ( hormón uvoľňujúci rastový hormón )

* FÚ - udržuje stálu sekréciu rastového hormónu bez prejavov down regulácie
* analóg GHRF = **sermorelin**
* I – diagnostické testy sekrécie rastového hormónu u detí s podpriemerným rastom

- liečba poruchy tvorby rastového hormónu – nutné otestovať schopnosť adenohypofýzy tvoriť GH

* zachovaná hypofyzárna spätná väzba
* nutná aplikácia niekoľkokrát denne ( na rozdiel od podávania GH – 1x denne alebo ob deň )
* i.v., s.c., intranazálne

**2. somatostatín**

* vzniká v hypotalame a ďalších častiach CNS a v GIT ( D-bunky pankreasu, ďalšie sekrečné bunky v enterickej oblasti )
* brain-gut-hormón
* FÚ – inhibítor endo- a exokrinnej sekrécie – rastový hormón ( opačný účinok než GHRF ) a tyreotropín z adenohypofýzy, inzulín, glukagón, väčšina GIT hormónov, HCl v

žalúdku

- inhibuje motilitu

- inhibuje žilný prietok v splanchnickej oblasti => liečba akútneho krvácania z gastroduodenálneho vredu, erozívnej gastritídy

- mierny antiproliferatívny účinok

* mierny antiproliferatívny účinok
* veľmi krátky poločas ( 2-3 min. ) => kontinuálna vnútrožilná infúzia
* analóga somatostatínu – výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti - ↑ afinita k receptorom + účinnosť, dlhší eliminačný poločas => dlhodobý účinok

- NÚ – bolesť v mieste injekcie, abdominálne kŕče, steatorea, žlčové kamene, postprandiálna hyperglykémia, akútna hepatitída ( vzácne )

**- lanreotid**

**- oktreotid –** I – liečba nádorov secernujúcich VIP, karcinoidných nádorov, glukagonómu, pituitárneho adenómu

- liečba akromegálie

- krvácanie s jícnových varixov

**3. TRH** ( hormón uvoľňujúci tyreotropín )

* FÚ – reguluje sekréciu TSH v adenohypofýze, ktorá spätnoväzbovo reguluje jeho sekréciu
* analóg TRH **= protirelin**
* I - diagnostika hypofyzárne-tyreoidálnej osi – k diagnóze miernejších foriem poruchy štítnej žľazy

- po i.v. aplikácii sa koncentrácia TSH v plazme - ↑ - normálny jedinci, hypotyreóza

- nemení - tyreotoxikóza

- vyšetrenie sekrécie prolaktínu

- akromegália

* NÚ – kovová chuť v ústach, nauzea, závrať, nútenie na močenie
* krátkodobé zlepšenie depresívnych stavov, zlepšuje stav pri včasnom podaní pri miešnej traume

**4. CRH** ( hormón uvoľňujúci kortikotropín )

* FÚ – riadi sekréciu ACTH a β-endorfínu v adenohypofýze
* analóg CRH **= kortikoliberín**
* I – iba diferenciálna diagnostika Cushingovho sy. ( odlíšenie od ektopického ACTH sy. a hyperkortizolizmu pri depresii ) - špecifickejší než dexametazónový test
* i.v.
* synergista arginínvazopresínu
* inhibítory = glukokortikoidy

**5. GnRH** ( hormón uvoľňujúci gonadotropíny ) **= gonádorelín**

* FÚ – riadi uvoľňovanie FSH a LH – rôzna frekvencia pulzov pri vyplavovaní GnRH → odlišná regulácia génovej transkripcie → selektivita v stimulácii produkcie
* nutná i.v. pulzná aplikácia v intervaloch 1-4 hod. ( kontinuálna infúzia alebo depotná forma analógov GNRH – inhibuje uvoľňovanie gonádotropínov )
* I – diagnostika – hypogonadotropný hypogonadizmus ( nedostatočná stimulácia LH ) x konštitučne daná oneskorená puberta ( normálna stimulácia LH )

- liečba – hypotalamický hypogonadizmus – k navodeniu alebo obnoveniu fertility

- oneskorená puberta – ku stimulácii pohlavného vývoja

- umelé oplodnenie – k podpore luteinizácie ( po úspešnej ovulácii a implantácii )

* NÚ – bolesti hlavy, zčervenanie, abdominálne bolesti, alergické reakcie – pri i.v. diagnostike
* menší výskyt viacpočetného tehotenstva pri ovariálnej hyperstimulácii ( na rozdiel od menopauzálnych gonadotropínov )
* i.v., s.c.
* analógy gonádorelínu **– buserelín, goserelín**

- ↑ afinita k receptorom, ↑ účinnosť, dlhší účinok, odolnejšie voči degradácii v hypotalame

- i.v., s.c., intranazálne

- I – biochemická kastrácia – pri ca. prostaty, endometrióze, fibroidoch maternice, sy. polycystických ovárií

- liečba kryptorchizmu - intranazálne

- NÚ – riziko osteoporózy – pri dlhšom používaní než 6 mesiacov

**6. agonisti dopamínu**

* **bromokriptín** – MÚ – inhibícia sekrécie prolaktínu – znižuje degradáciu ( obrat ) dopamínu v hypotalame ( v tuberoinfundibulárnych neurónoch nucleus arcuatus )

- priamo pôsobí na dopaminergné receptory v adenohypofýze – inhibuje aj sekréciu prolaktínu riadenú TRH

- I – prevencia a potlačenie laktácie – nevyvoláva bolesť a zväčšenie pŕs, účinnejší než estrogény

- liečba galaktorei

- liečba prolaktinómu ( nádor hypofýzy secernujúci prolaktín )

- liečba parkinsonizmu a akromegálie

- odvykací režim pri závislosti na kokaíne – úprava hypersenzitivity inhibičných receptorov na dopaminergných neurónoch

- veľa NÚ – nauzea, zvracanie, zápcha, posturálna hypotenzia

- dobrá resorbcia po p.o. podaní

* **tergurid** – MÚ - zmiešaný agonista-antagonista dopamínových D₂-receptorov - inhibícia sekrécie prolaktínu

- I – endokrinné a gynekologické poruchy s nadmernou sekréciou prolaktínu – p.o.

- Parkinsonova choroba

- extrapyramídové príznaky vyvolané neuroleptikami

- málo NÚ – ortostatická hypotenzia

**HORMÓNY ADENOFYPOFÝZY**

**1. rastový hormón ( GH )**

* tvorí sa v placente
* sekrécia – s vekom klesá ( najvyššia – novorodenci → stredná – 4 roky-puberta → nízka – dospelí )

- pulzná s max. v noci ( hlboký spánok ) => diagnostika = 24-hodinové meranie plazmatických koncentrácií GH

- stimulátor = GHRF

- inhibítor = somatostatín

* FÚ – priame – stimulácia proteosyntézy a ↑ vstup AMK do buniek ( hlavne v kostrových svaloch )

- ↑ lipolýza v tukovom tkanive

- ↑ dávky - „inzulin-like“ účinok ( ↑ utilizácia glukózy a AMK, ↓ lipolýza )

- posun vo využívaní zdrojov energie od glycidov k lipidom

- prolaktínu-podobné účinky

- nepriame = prostredníctvom somatomedínov tvorených v pečeni ( IGF-1, IGF-2 )

- ďalšie anabolické účinky

- zvyšuje príjem sulfátov do chrupaviek a tvorbu chrupaviek

- stimuluje rast organizmu pred uzáverom rastových štrbín ( IGF-1 ) - spolu s ďalšími hormónmi ( hormóny štítnej žľazy, gonád, nadobličiek )

* analóg GH **= somatropín**
* I – hypofyzárny nanizmus ( dôsledok nedostatku GHRH alebo poruchy tvorby IGF ) - včasná substitučná liečba GH umožní dosiahnúť bežnú telesnú výšku

- malý vzrast pri Turnerovom sy.

- ďalšie formy nanizmu ( pri dlhodobom podávaní kortikoidov, pri renálnej insuficiencii )

- u dospelých – ťažká deficiencia GH v dôsledku nádorového alebo iného ochorenia hypotalamo-hypofyzárnej oblasti

- liečba katabolických stavov ( ťažké popáleniny )

- k rýchlemu hojeniu fraktúr

* s.c. - injekcie 3-6x / týždeň
* NÚ – bolestivosť a lipodystrofia v mieste vpichu, tvorba protilátok ( neblokujú účinok ), zhoršenie DM, hypotyreóza

**2. ACTH**

* MÚ – stimulácia adenylátcyklázy → ↑ cAMP → aktivácia proteinkinázy

- kontrola transkripcie a štruktúrnej integrity zona fasciculata a zona reticularis

* FÚ – stimuluje tvorbu a sekréciu kortikosteroidov kôry nadobličiek ( glukokortikoidy, minerálokortikoidy a prekurzory androgénov ) - premena cholesterolu na

pregnenolon ( pomocou cholesterolesterázy )

- vyvoláva hypertrofiu a hyperpláziu nadobličiek ( pri dlhodobej inhibícii tvorby ACTH → atrofia kôry nadobličiek a ↓ tvorba hormónov )

- lipolýza v tukovom tkanive

- hyperpigmentácia kože a slizníc ( sekvencia N-konca je zhodná s α-MSH )

* analóg ACTH **= tetrakosaktrin**
* I – diagnistika – primárna insuficiencia nadobličiek ( Addisonova choroba pri atrofii kôry nadobličiek ) x sekundárna insuficiencia nadobličiek ( dôsledok nedostatočnej

sekrécie ACTH adenohypofýzou )

- alternatíva liečby kortikoidmi – obmedzená funkčnosť kôry nadobličiek

- NÚ – alergické reakcie až anafylaktický šok, bolestivosť a odtok v mieste vpichu

- depotné i.m. injekcie

* KI – ako u kortikoidov

**3. TSH ( tyreotropín )**

* glykoproteín z α-podjednotky ( zhodná s gonadotropínmi – FSH, LH, hCG ) + β-podjednotky
* sekrécia – pulzná, cirkadiánna s max. pri nočnom spánku
* MÚ – stimulácia špecifických receptorov spřažených s G-proteínov v membráne folikulárnych buniek → stimulácia adenylátcyklázy → ↑ cAMP → ↑ príjem jódu
* FÚ – stimuluje tvorbu tyreoideálnych hormónov

- zvyšuje vaskularizáciu a vyvoláva hypertrofiu buniek štítnej žľazy

* I – liečba metastáz ca. tyreoidey – na zvýšenie príjmu rádioaktívneho jódu metastatickým tkanivom

- diferenciálna diagnostika primárnej a sekundárnej hypotyreózy ( skôr )

* i.m. alebo s.c. - injekcie

**4. gonádotropné hormóny**

* glykoproteíny z α-podjednotky ( rovnaká ) + β-podjednotky ( rôzna, má špecifickú afinitu k receptorom )
* LH/DH-receptor – spoločný pre LH a hCG
* **hCG** **= choriový gonadotropín** alebo **choriogonadotropín**

- vzniká v placente

- rovnaké účinky ako LH => v indikáciách LH u mužov a žien nahrádza LH

- I – liečba – infertilita u žien – stimuluje sekréciu progestínov v corpus luteum, udržiava placentu

- kryptorchizmus a pubertas tarda spôsobená insuficienciou hypofýzy u chlapcov

- substitúcia hypofyzárneho LH pri vrodenom nedostatku alebo hypofunkcii spôsobenej tumorom hypofýzy a jeho operatívnym odstránením u mužov

- diagnostika – kryptorchizmus x pseudokryptorchizmus ( retrahované testes ) u chlapcov v prepubertálnom období

- hypofyzárny hypogonadizmus

- tehotenské testy

- kontrola normálneho priebehu tehotenstva ( diagnostika mimoděložného tehotenstva, mola hydatidosa, choriokarcinóm )

- získava sa z moču tehotných žien

- dlhý eliminačný poločas

- i.m.

- KI – pubertas praecox, nádory závislé na androgénoch

* **FSH = folitropín α / β**

- FÚ – indukuje zrenie folikulu a vývoj vajíčka

- stimuluje konverziu androgénov na estrogény v bunkách granulózy

- stimuluje tvorbu testikulárneho proteínu viažúceho androgény v Sertoliho bunkách

- zvyšuje gamétogenézu a spermatogenézu

- I – infertilita spôsobená anovulačnými cyklami alebo hypotalamo-hypofyzárnym hypogonadizmom – k indukcii ovulácie

- asistovaná reprodukcia – spolu s hCG

- nedostatočné zrenie žltého telieska pri zlyhaní inej terapie

- i.m.

* **LH = lutropín**

- súčasť menotropínu

- FÚ – stimuluje vývoj folikulu v ováriach ( spolu s FSH )

- indukuje ovuláciu

- zvyšuje sekréciu progestínov v luteálnej fáze menštruačného cyklu

- stimuluje sekréciu testosterónu v Leydigových bunkách testes

- I – indukcia ovulácie – používa sa hCG ako náhrada za LH

- porucha spermatogenézy z hormonálnych príčin – používa sa hCG ako náhrada za LH

* **menopauzálne gonadotropíny** =čiastočne biotransformované gonadotropíny z moču postmenopauzálnych žien po purifikácii

- i.m. - injekcie

**- menotropín** = FSH + LH

- I – indikácie FSH a LH, v ktorých sa vyžaduje súhra oboch hormónov – stimulácia ovulácie a zrenie vajíčka, k vyvolaniu

maskulinizácie u mužov

**- urofolitropín** = iba FSH

- I – stavy s absolutným alebo relatívnym znížením FSH

- všetky indikácie FSH u žien a mužov

- k indukcii ovulácie – v kombinácii s hCG ( náhrada LH )

- poruchy spermatogenézy – v kombinácii s hCG

**5. prolaktín** ( PRL )

* podobná štruktúra ako GH a placentárny laktogén
* sekrécia - pulzná

- inhibítor – prolaktostatín ( PRIF ) = dopamín z hypotalamu – prevažuje za bežných okolností

- stimulátory – dráždenie prsných bradaviek pri kojení → útlm sekrécie prolaktostatínu

- prolaktorelín ( PRF ), TRH a GnRH z hypotalamu

- estrogény – stimulujú aj proliferáciu laktotropných buniek v adenohypofýze v tehotenstve ( prostredníctvom galanínu z laktotropných buniek )

* FÚ – riadi ejekciu mlieka

- nejasná funkcia u mužov

- inhibuje sekréciu a odpoveď ovárií na gonadorelín ( GnRH ) => v priebehu kojenia nedochádza k ovulacii ( prirodzený kontraceptívny mechanizmus )

- proliferácia a diferenciácia tkanív prsníka v priebehu tehotenstva

* klinicky sa nepoužíva
* **hyperprolaktinémia** – príčiny – nádory produkujúce prolaktín

- primárna hypotyreóza so zníženým TRH

- antipsychotika s antidopaminergným účinkom

- príznaky – galaktorea a infertilita ( muži aj ženy ), amenorea, impotencia

- liečba – agonisti dopamínu – bromokriptín, tergurid

**HORMÓNY NEUROHYPOFÝZY**

**1. oxytocín**

* peptický hormón
* citlivosť k ocytocínu sa výrazne zvyšuje na konci tehotenstva
* stimuly sekrécie – dráždenie prsných bradaviek pri kojení, roztiahnutie děložného hrdla pri pôrode
* 10x zvýšená oxytocináza v plazme v tehotenstve – vzniká v placente, reguluje lokálnu koncetráciu oxytocínu v maternici, nemení hladinu oxytocínu v plazme
* FÚ – kontrakcia myoepiteliálnych buniek mliečnej žľazy => laktácia

- kontrakcie myometria tehotnej maternice pri pôrode ( subtyp 1 oxytocínových receptorov → influx Ca2+ napäťovo-riadenými Ca-kanálmi → ↑Cai2+ ) zvyšuje

frekvenciu a amplitúdu kontrakcií bez zvýšenia základného tonu, nerelaxuje děložné hrdlo

- stimuluje tvorbu ( uterotonicky pôsobiacich ) PG v bunkách decidui a endometria ( subtyp 2 oxytocínových receptorov )

- slabý agonista vazopresínu ( periferná vazodilatácia a ↓ TK, stimuluje spätnú resorbciu vody v distálnych tubuloch, ↑ natriuréza ) - ↑ dávky i.v.

* I - indukcia pôrodu pri prenášaní, stimulácia pôredných kontrakcií – pomalá i.v. infúzia

- pôrod plodu koncom pánvovým

- hypotonia maternice

- galaktokinetikum pri retencii mlieka – intranazálne alebo i.m.

* NÚ - ↑ dávky – tetanické kontrakcie maternice, asfyxia plodu

- retencia vody + hyponatrémia + odtoky

- hypotenzia ( matka ), bradykardia ( plod )

* KI – predčasný pôrod

- fetálny distress sy.

* liekové interakcie – nesmie sa súčasne podávať s prostaglandínmi – zvyšujú uterotonický účinok oxytocínu

- antagonisti oxytocínu – tokolytika – β₂SPM, atosiban

* parenterálne – dobrá resorbcia z podkožia a svalov; čiastočná z nosnej sliznice ( nosný sprej ) - ↓ účinnosť

**2. vazopresín ( ADH )**

* stimulátory sekrécie - ↑ osmolalita plazmy ( pocit smädu ), hypovolémia, angiotenzín II
* MÚ **– V₁-receptory** – spojené so systémom fosfolipázy C / IP₃

**- subtyp V₁a** – v hladkej svalovine ciev => vazokonstrikcia => vazopresorický účinok

( vo ↑ dávkach – nižšia afinita ADH k receptoru )

**- subtyp V₁b** - ↑ sekrécia ACTH z adenohypofýzy => funkcia neuromodulátoru a neurotransmiteru v CNS

**- V₂-receptory** – spojené s adenylátcyklázou

- v bazolaterálnej membráne buniek distálnych tubulov => ↑ rýchlosť inverzie akvaporínov do luminálnej membrány => ↑ resorbcia vody v distálnom

tubule => antidiuretický účinok – udržuje optimálny obsah vody v tele

=> ↑ uvoľňovanie faktoru VIII a von Willebrandovho faktoru

=> ↓ periferný cievny odpor ( opačný účinok ako V₁-receptory )

* početné liekové interakcie
* nevhodný pre terapeutické použitie – neselektívny účinok na V₁ a V₂-receptory

- krátky poločas eliminácie ( 10 min. )

* v minulosti sa používal pri liečbe – diabetes insipidus – hypofyzárny <= ↓ sekrécia ADH

- nefrogénny <= porucha odpovede buniek distálneho tubulu na normálnu koncentráciu ADH ( porucha expresie

V₂-receptorov )

* analóga vazopresínu – výhodnejšie vlastnosti – dlhodobejší selektívny účinok

- NÚ – intranazálna aplikácia – dyspeptické ťažkosti, abdominálna kolika, ťažkosti pri močení, hypersenzitívna reakcia

- i.v. - spazmy koronárnych artérií ( angina pectoris ), zmeny TK, bronchospazmus, zrýchlená peristaltika, abdominálne a děložné kŕče =>

opatrnosť – poruchy koronárnych ciev, astma

**- desmopresín** – MÚ – selektívny agonista V₂-receptorov

- I – diabetes insipidus, nedostatok ADH z iných príćin ( stavy po operácii hypofýzy )

- enuresis nocturna

- dif. dg. polyúrie

- prevencia krvácania pri hemofílii A a von Willebrandovej choroby

- nazálne alebo sublinguálne ( pri nosnej tamponáde )

- nemá kardiovaskulárne NÚ vazopresínu, v organizme je menej štiepený peptidázami

**- terlipresín** – MÚ – selektívny agonista V₁-receptórov

- FÚ – vazokonstrikčný a hemostatický účinok

- I – krvácanie z GIT ( peptický vred, jícnové varixy )

- krvácanie z urogenitálneho traktu ( gynekologická operácia, pôrodníctvo )

- i.v. infúzia alebo i.m.

- prodrug – v tele sa metabolizuje na účinný vazopresín

**- demeklocyklín** – MÚ – antagonista ADH

- I – sy. neprimeranej sekrécie ADH ( otrava vodou ) - príčina – paraneoplastická sekrécia ADH tumormi mimo hypotalamo

-hypofyzárnu oblasť

- + úprava funkcie renálnych tubulov ( kľúčkové diuretika ) + liečba nádoru ( +

Li )

**ŽENSKÉ POHLAVNÉ HORMÓNY**

**ESTROGÉNY**

- MÚ – väzba na estrogénové receptory v jadre → väzba receptorového diméru na DNA → komplex HRE → aktivácia RNA-polymerázy → indukcia transkripcie špecifických enzýmov

→indukcia / inhibícia tvorby receptorov pre

steroidné hormóny

- FÚ – metabolické

* mierny anabolický účinok
* ↑retencia vody a Na⁺
* ↑resorbcia Ca2+ v obličkách ( ↑ tvorba kalcitriolu ) + ↑ ukladanie Ca2+ do kostí
* ↓ resorbcia kostí
* ↓ celkový cholesterol a LDL + ↑ HDL TGC
* ↑ proteosyntéza v pečeni – TBG, SHBG, transkortín

- koagulačné faktory => ↑ krvná zrážanlivosť

- hormonálne

* endometrium – proliferácia, zvýšená vaskularizácia, tvorba estrogénovych a progesteronových receptorov
* ↑ riedky cervikálny sekrét ( bohatý na preoteíny, proteoglykány a glukózu ) => uľahčuje prienik spermií do děložného hrdla a vajcovodom
* ↑ počet receptorov pre FSH a LH v bunkách Grafovho folikulu
* ↑ a náhly pokles estradiolu => krátkodobé zvýšenie FSH a LH v 14.-15. dni cyklu → zdurenie a ruptúra zrelého Grafovho folikulu → ovulácia
* vývoj sekundárnych pohlavných znakov
* ↑ libido u žien
* stimulujú rozvoj stromatu a rast časti mliečnej žľazy
* ↑ proliferácia vaginálneho epitelu
* inhibujú ovuláciu pri kontinuálnom podávaní – spätnoväzbová inhibícia hypotalamu a adenohypofýzy
* feminizácia u mužov – tlmia spermatogenézu, ↓ tvorba androgénov,atrofia testes, tlmia proliferáciu prostaty, ↓ libido, impotencia
* podporujú uzáver epifyzárnych štrbín => zástava rastu

- NÚ

* edémy ( retencia vody a Na⁺ )
* napätie prsníkov
* bolesť hlavy
* hyperpigmentácia
* metroragia, ca. endometria – pri dlhodobej liečbe bez súčasnej aplikácie progestínov
* cholelitiáza (↑ vylučovanie cholesterolu do žlče )
* trombogenéza ( hyperkoagulačné stavy )
* ↑ rast hormonálne-dependentných nádorov – ca. prsníka

- I – prirodzené estrogény – estradiol ( p.o. ( first pass efekt ), transdermálne náplaste, estery – i.m. )

- estriol, estron – metabolity estradiolu

* substitučná terapia porúch menštruačného cyklu – v období pohlavného vývoja ( primárny hypogonadizmus ) => pseudomenštruačné krvácanie, vývoj ženských

+ progesterón pohlavných znakov, urýchlený telesný rast

- v období pohlavnej zrelosti => pseudomenštuačné krvácanie

* substitučná terapia v postmenopauzálnom období => pseudomenštruačné krvácanie, liečba klimakterického sy.

+ syntetické progestíny

- syntetické estrogény – etinylestradiol – p.o. - postupné uvoľňovanie z konjugovanej formy ( sulfáty v žlči → desulfatácia a spätná resorbcia v hrubom čreve ) => 2 maxima

plazmatickej koncentrácie – 2 fázy biologického poločasu ( α = 1-2 hod. a β = 10-12 hod. )

* kombinované p.o. kontraceptívum – v kombinácii so syntetickými progestínmi – väčšinou deriváty 19-nortestosterónu
* liečba ca. prostaty ( feminizácia mužov )

- vždy v kombiácii s progestínmi pri dlhodobej aplikácii u žien bez hysterektómie => prevencia hyperplázie a ca. endometria ( progestíny znižujú počet estrogénových receptorov v

endometriu )

- liekové interakcie – inhibítory / induktory CYP-3A4 ( izoenzým cytochrómu P-450 ) - zosilujú biologickú degradáciu estrogénov

- etinylestradiol – inhibitor mnohých izoenzýmov cytochrómu P-450 => ↑ toxicita a účinnosť liekov - cyklosporíny

**ANTIESTROGÉNY**

- MÚ – nesteroidní parciálni agonisti-antagonisti estrogénových receptorov ( ↑ afinita + ↓ vnútorná aktivita k estrogénovým receptorom ) - bránia väzbe estrogénov na estrogénové

receptory

- inaktivujú estrogénové receptory

**1. klomifen**

* MÚ – parciálny antagonista estrogénových receptorov v hypotalame a adenohypofýze → ruší inhibičný účinok estrogénov na sekréciu FSH a LH → indukcia ovulácie

→ stimulácia tvorby

estrogénov v ováriách

* I – liečba sterility – max. 6 cyklov , p.o. ako klomifen citrát

* NÚ – viacpočetné tehotenstvo

- zväčšenie ovárií a ováriálne cysty

- ca. ovárií ( pri dlhodobej liečbe )

**2. tamoxifen**

* I – liečba ca. prsníka u žien v menopauze – p.o. ( tamoxifen citrát )

- inhibuje rast buniek ca. prsníka aj na hormónoch nezávislého

- sterilita spôsobená anovulačnými cyklami – indukcia ovulácie

* NÚ – deficit estrogénov typu klimakterického sy., flebotrombóza, retinopatia, poškodenie rohovky
* liekové interakcie – nepriame antikoagulancia – warfarín ( ↑ účinok ), cytostatika ( ↑ toxicita )

**3. raloxifen**

* I – liečba osteoporózy v menopauze – ak nie je možné podávať prirodzené estrogény

**INHIBÍTORY BIOSYNTÉZY ESTROGÉNOV**

**1. aminoglutethimid**

* MÚ – nesteroidný inhibitor steroidogenézy v kôre nadobličiek, ováriach a testes – blokuje tvorbu glukokortikoidov, androgénov, estrogénov a gestagénov:

a) inhibuje premenu cholesterolu na pregnenolon

b) inhibítor aromatázy

* I – hyperkortikalizmus a adrenogenitálny sy.

- liečba nádorov prsníka

**2. formestan, anastrozol**

* MÚ – selektívni inhibítori aromatázy => inhibujú konverziu testosterónu na estradiol a androstendionu na estron v kôre nadobličiek, ováriách, testes a tukovom tkanive
* I – liečba metastázujúceho hormonálne-dependentného ca. prsníka ( estrogénové receptory ) - hlavne pri neúspešnej liečbe tamoxifenom

**3. danazol, gestrinóm**

* atypické progestíny
* MÚ – steroidné inhibítory sekrécie gonadotropínov + inhibícia steroidogenézy na viacerých úrovniach ( estrogénov, gestagénov, androgénov v ováriách a nadoblićkách ) +

parciálni agonisti progesteronových receptorov

* I – liečba endometriózy

- fibrocysticka mastopatia

* NÚ – klimakterický sy., retencia vody, edémy => nahradzované inhibítormi sekrécie gonadotropínov – syntetické analóga gonadorelínu – buserelín
* inhibujú metabolizmus mnohých liekov v pečeni ( inhibítori cytochrómu P-450 ) => výrazné liekové interakcie

**GESTAGÉNY ( progesteróny, progestíny )**

**1. progesterón**

* prirodzený gestagén
* zdroj – žlté teliesko v luteálnej fáze menštruačného cyklu, placenta v tehotenstve, kôra nadobličiek ( prekurzor tvorby steroidov ), testes ( intersticiálne tkanivo )
* FÚ – prevádza endometrium do sekrečnej fázy ( žliazky sa predlžujú a tvoria sekrét bohatý na glykogén, edématózne presiaknutie ) => pripravuje podmienky k

implantácii blastocysty

- ↓ vazký sekrét cervikálnych žliaz neprestupný pre spermie

- ↓ kontraktilita myometria

- antagonizuje účinky estrogénov na – endometrium – znižuje počet estrogénových receptorov + blokuje ich aktiváciu estrogénmi => inhibícia proliferácie endometria

- myometrium – blokuje indukčný účinok estrogénov na tvorbu receptorov pre oxytocín

- inhibuje sekréciu gonadorelínu, FSH a LH

- stimuluje termoregulačné centrum => ↑ telesná teplota

- metabolické účinky – stimulácia sekrécie inzulínu => ↑ ukladanie glykogénu do pečene

- antagonista aldosteronových receptorov => ↑ natriuréza => kompenzačne ↑ aldosterón => retencia Na⁺ a vody

- mierne tlmí CNS

* I – tehotenstvo – tlmí predčasné kontrakcie maternice – problematické mimo luteálnu alebo placentárnu insuficienciu tvorby endogénneho progesterónu

- amenorea z nedostatočnej sekrécie progesterónu – i.m.

- metódy asistovanej reprodukcie – p.o. ( ↑ dávky – 100% first past efect ), vaginálne

* NÚ – nepriazdnivý vplyv na pomer HDL/LDL, antagonizuje účinok estreogénov na HDL - ↓ HDL

- retencia vody, edém

- ↓ libido

- napätie prsníkov – stimuluje alveolárnu proliferáciu mliečnej žľazy

* liekové interakcie – induktori / inhibítori cytochrómu P-450 – spomaľujú metabolizmus progesterónu a iných progestínov

**2. syntetické progestíny**

- syntetické gestagény

**- odvodené od progesterónu – medroxyprogesterón acetát**

* zachovaná 21-uhlíková steroidná štruktúra
* účinky, NÚ, liekové interakcie – ako progesterón
* dlhší poločas eliminácie než progesterón
* nemajú výrazné androgénne účinky
* I – substitučná liečba v postmenopauzálnom období – p.o., sekvenčmý alebo kontinuálny typ, v kombinácii s prirodzenými estrogénmi

- substitučná liečba progesterón refrakterných stavoch – p.o.

- onkologické indikácie - ↑ dávky

- depotné injekčné kontraceptívum

- tehotenstvo – bránia potratu alebo predčasnému pôrodu – problematické mimo luteálnu alebo placentárnu insuficienciutvorby endogénneho progesterónu – v 1.

trimestri tehotenstva vyvolávajú malformácie plodu ( hypospadia )

**- odvodené od 19-nortestosteronu** ( nandrolonu )

* steroidná štruktúra z 18 uhlíkov + etinylová skupina na C-17
* ↑ odolnosť proti metabolickej inaktivácii pri 1. prechode pečeňou => dobrá biologická dostupnosť po p.o. podaní
* podobnosť konfigurácie väzbových miest steroidných receptorov => afinita k rôznym typom steroidných receptorov => spätnoväzbová inhibícia sekrécie GnRH, FSH a LH
* ↑ progestínová aktivita – na endometrium a cervikálne žľazy
* ↓ androgénny účinok => KI – tehotenstvo – riziko maskulinizácie ženského plodu
* I – progestínova zložka kombinovaných p.o. kontraceptív – v kombinácii s etinylestradiolom
* NÚ – nepriazdnivý účinok na pomer HDL/LDL

- trombogenéza – stimulácia tvorby koagulačných faktorov v pečeni

* **noretisteron** – I – liečba porúch menštruačného cyklu

- k oddialeniu nástupu menštruačného cyklu

- substitučná terapia v postmenopauzálnom období ( HST )

* **lynestrenol** – I – liečba porúch menštruačného cyklu

- k oddialeniu nástupu menštruačného cyklu

* **( etyl ) gonany** – výhodnejšie vlastnosti, ale ↑ trombogénny účinok

**- levonorgestrel** – I – progestínová zložka sekvenčných prípravkov - HST

- postkoitálne kontraceptívum - ↑ dávky => NÚ – nauzea, zvracanie

- depotné implantačné kontraceptívum

**- desogestrel, norgestimát** – prodrug, aktívny metabolit = levonorgestrel, **gestoden**

**- atypické progestíny**

* široké spektrum farmakologických účinkov
* **tibolon** – FÚ – estrogénový účinok => ↓ resorbcia kostí

- slabí androgénny účinok

- mierne stimuluje osteogenézu

- potláča vazomotorické klimakterické ťažkosti

- I – liečba osteoporózy v postmenopauze – kontinuálne bez kombinácie s inými steroidnými hormónmi => nevyvoláva pseudomenštruačné krvácanie

* **cyproteron acetát** ( viď. antiandrogény )
* **danazol, gestrinom** ( viď. inhibítori biosyntézy estrogénov )

**ANTIGESTAGÉNY**

**mifepriston**

* MÚ – antagonista progesteronových receptorov v endometriu + antagonista glukokortikoidových receptorov
* I – abortívum – v 13.-20. týždni tehotenstva

- p.o. - 1 x 600 mg

- 200 mg 36 hod. pred PG

* KI – mimomaternicové tehotenstvo, stavy so ↑ krvácavosťou – riziko ↑ krvácania
* nie je v ČR registrovaný

**HORMONÁLNA ANTIKONCEPCIA U ŽIEN ( HAK )**

- najpoužívanejšie liečivá

- asi 30% žien vo fertilnom veku

- žiadúce účinky

* bránia nechcenému tehotenstvu
* úprava dysmenorey a hypermenorey
* ↓ výskyt ca. endometria a ovárií
* ↓ výskyt ovariálnych cýst ( dlhodobý kľudový stav ovárií )
* ↓ výskyt hypochromnej anémie zo strát železa
* ↓ výskyt nešpecifických zápalových ochorení v oblasti malej pánvi ( ascendentné infekcie bežnými patogénmi ) ( ↑ viskozita cervikálneho hlienu )
* spomalený vývoj osteoporózy v postmenopauzálnom období

- NÚ

* TEN = tromboembolická nemoc ( pľúcna embólia )
* IM
* CMP
* ca. děložného hrdla
* ca. prsníka
* migréna
* benigná intrakraniálna hypertenzia
* depresia
* cholelitiáza a cholestáza
* ↑ výskyt benigných tumorov pečene ( adenómy )
* ↑ napätie prsníkov, ↓ libido, nevoľnosť, psychická labilita, nepravidelnosť menštruačného cyklu – najčastejšie – hlavne pri p.o. a depotných prípravkoch
* poruchy plodnosti po vysadení – 2 roky a viac – po depotných kontraceptívach
* ↑ telesná hmotnosť - individuálne
* dyslipidémia
* hypertenzia
* ↑ tvorba kožného mazu, akné, hirsutizmus – androgénna zložka progestínov
* ↑ výskyt chlamýdiových infekcií urogenitálneho systému ( ↑ promiskuita )

-I ( p.o. HAK )

* prevencia nežiadúceho otehotnenia – hormonálna antikoncepcia ( HAK )
* liečba ťažkej dysmenorey a hypermenorey ( s nadmernými stratami krvi a anémiou )
* liečba akné u mladých žien – HAK s progestínom s antiandrogénnym účinkom ( cyproteron acetát )

- KI - absolútne

* tehotenstvo, laktácia
* TEN alebo pľúcna embólia v anamnéze
* chronická žilná insuficiencia, varixy
* koagulopatie – Leidenská mutácia faktoru V
* ťažký DM, hypertenzia
* hormonálne dependentné nádory – ca. prsníka a endometria
* benigné nádory pečene a poruchy pečeňových funkcií

- relatívne

* silný nikotinizmus
* vek nad 35 rokov
* obezita
* migréna
* epilepsia
* astma
* roztrúsená skleróza

- dôvody k okamžitému vysadeniu HAK:

* porucha videnia
* silná bolesť hlavy ( dôsledok intrakraniálnej hypertenzia )
* plánovaná operácia – 4-6 týždňov pred operáciou až do uzdravenia = prevencia TEN

- pri neplánovanej operácii – použiť iné metódy prevencie TEN

* dlhodobá imobilizácia
* ikterus
* tehotenstvo

- spoľahlivosť HAK:

* Pearlový index = počet zlyhaní HAK na 100 žien / rok

- 0,8-2 ( 99,2-98% spoľahlivosť )

* vynechanie 1-2 denných dávok znižuje spoľahlivosť na 95%
* pri užívaní p.o. HAK – závisí na compliance ženy – znižujú – subjektívne nepríjemné NÚ ( nauzea )

- zvyšujú – prípravky so 7 placebo tabletami počas 7-dennej prestávky – aby rytmus každodenného užívania 1 tablety

nebol narušený

- liekové interakcie

* znižujú antikoncepčnú spoľahlivosť – metabolické induktory cytochrómu P-450 – zvyšujú biodegradáciu etinylestradiolu a progestínov

- rifampicín, griseofulvín, HIV-antivirotika

- analgetika, antiepileptika, psychostimulancia ( modafinil )

- používa sa – dočasne nehormonálna antikoncepcia

- kontraceptívum s vyšším obsahom etinylestradiolu ( 50 μg / deň )

- kombinácia – hormonálna + doplnková nehormonálna antikoncepcia

- širokospektré ATB ( ampicilín ) - narušenie fyziologickej črevnej flóry, ktorá desulfatáciou konjugovaných steroidov umožňuje ich

spätnú resorbciu ( enterohepatický cyklus )

- používa sa – dočasne doplnková nehormonálna antikoncepcia

- trezalka

- hnačka

- zvracanie

- preháňadlá

* zvyšujú antikoncepčnú spoľahlivosť – inhibítory cytochrómu P-450 - cimetidin

- inhibítory sulfatácie a glukuronidácie etinylovaných steroidov – paracetamol, vitamín C

* HAK ovplyvňuje účinnosť iných liekov – cyklosporín, kortikoidy, väčšina BZD – monoxygenázy cytochrómu P-450 štiepia 3-itú väzbu etinylovaných steroidov ( HAK ) →

reaktívne semichinóny – ireverzibilne inaktivujú enzýmy cytochrómu P-450 → ↓ degradácia

steroidov ( HAK ) a iných liečiv → ↑ účinnosť a toxicita liečiv

**PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA**

**1. kombinované estrogén-preogestínové kontraceptíva**

* **1. generácia** - ↑ estrogénová zložka = 75-150 μg – **mestranol** alebo **etinylestradiol** => vážne NÚ – hlavne TEN; IM, CMP

- progestínová zložka = **noretisteron, lynestrenol**

* **2. generácia** – estrogénová zložka = **etinylestrediol** – zvýšený obsah = 50 μg – spolu s liečivami zo skupiny enzýmových induktorov pre HAK

- stredný obsah = ( 30 ) 35-40 μg – pre HAK u väčšiny zdravých žien

- ↓ progestínová zložka = **noretisteron, lynestrenol, levonorgestrel** ( ↓ androgénny účinok )

* **3. generácia** – estrogénová zložka = **etinylestradiol** – nízky obsah = 15-30 μg – pre HAK u žien nad 35 rokov a s výraznou obezitou

- ↓ progestínová zložka = **norgestimát, desogestrel, gestoden** ( ↓ androgénny účinok )

* obsahujú 2-násobok minimálnej dávky steroidov potrebnej ku spoľahlivej zábrane ovulácie
* podľa stability obsahu progestínovej a estrogénovej zložky:

a) **jednofázový typ** = rovnaký pomer estrogénu a progestínu vo všetkých 21 ( 24 ) tabletách

b) **dvojfázový typ** = v druhej polovici tabliet stúpa progestín ( na viac než 2-násobok ) ( 35-125 μg )

c) **trojfázový typ** - estrogén je konštantný alebo stúpa v 2. tretine tabliet ( 30-40-30 μg )

- progestín stúpa v 2. a 3. tretine tabliet ( 50-75-125 μg )

* MÚ – spätnoväzbovo inhibujú sekréciu FSH a LH – synergický účinok etinylestradiolu a progestínu => inhibícia ovulácie => vaječníky v kľudovom štádiu

- + MÚ ako pri minipilulkách

* FÚ - ↓ FSH, LH, estradiol a progesterón v plazme v priebehu celého menštruačného cyklu
* podávanie – 21 dní + 7 dní ( prestávka ) => primerané menštruačné krvácanie

- 24 dní + 4 dni ( prestávka ) => primerané menštruačné krvácanie

- prípravky s 15 μg etinylestradiolu

* progestínová zložka **– cyproteron acetát** – atypický progestín s antiandrogénnym úćinkom

- I – liečba akné u mladých žien

**2. kontraceptíva obsahujúce iba progestín – minipilulky**

* iba progestín – **lynestrenol** ( prodrug noretisteronu ), **noretisteron, levonorgestrel** ( v zahraničí )

- nízke množstvo, konštantné dávky v každej tablete

* kontinuálne užívanie 28 tabliet bez prerušenia
* potláčajú ovuláciu iba v 70% prípadov
* MÚ – zahustenie cervikálneho hlienu – takmer nepriepustný pre spermie

- útlm proliferácie endometria ( atrofia ) => bránia nidácii blastocysty

- ↓ motilita vajcovodov => bránia nidácii blastocysty

* výhody – vhodné u žien vo vyššom veku, v období laktácie ( nepotláčajú laktáciu ), pri kontraindikácii estrogénov
* nevýhody – dodržiavanie časovej presnosti užívania

**-** neúplná blokáda ovulácie =>↓ spoľahlivosť ( 96-98% )

- slabšie, nepravidelné menštruačné krvácanie

- subjektívne nepríjemné NÚ – poruchy libida, nauzea, ↓ kvalita pohlavného života ( príliš zahustený cervikálny a vaginálny sekrét => lubrikancia; ↓ kvalita

orgazmu )

**3. postkoitálne perorálne kontraceptíva**

* **iba ↑ levonorgestrel** = progestín
* **↑ levonorgestrel** ( progestín ) **+ etinylestradiol** ( estrogén )
* podanie – do 24 hod. po nechránenom pohlavnom styku
* MÚ – bránia prieniku spermií do vajcovodov

- bránia descendentnému postupu blastocysty vajcovodmi => bránia nidácii blastocysty

- zmeny endometria pred implantáciou blastocysty => bránia nidácii blastocysty

* I – ženy s málo častým pohlavným stykom – 1. dávka do 1 hod.

- znásilnenie – do 72 hod. po styku – 75% spoľahlivosť

- účinnejšie – dočasné zavedenie vnútromaternicového telieska s obsahom medi – do 120 hod. ( 5 dní ) - 99% spoľahlivosť

- MÚ – meď cytotoxicky pôsobí na blastocystu

* NÚ – nauzea, zvracanie, bolesť hlavy => prevencia = antiemetika

- výrazné poruchy menštruačného cyklu s nepravidelným krvácaním – nemajú sa používať ľahkomyselne

**PARENTERÁLNE KONTRACEPTÍVA**

* iba ↑ progestín **– medroxyprogesterón** – i.m. - 2-3 mesiace

**- levonorgestrel** – vnútromaternicové teliesko – 3-5 rokov

- podkožné implatačné tyčinky – 3-5 rokov

* depotné pripravky
* vysoká spoľahlivosť – 98-99%
* MÚ – ako kombinované perorálne kontraceptíva
* I – ženy s ↑ frekvenciou pohlavných stykov ( prostitútky ) - ↓ compliance pri užívaní p.o. HAK

**-** kontraindikované estrogény

* NÚ – oligo až amenorea, atrofia endometria s prechodnou sterilitou

- nauzea, bolesti hlavy ( benigná intrakraniálna hypertenzia ) - dôvod pre vysadenie liečby

- dyskomfort - ↓ kvalita pohlavného života

- častý výskyt nepravidelného krvácania

* nevýhoda – obtiažne riešenie NÚ – nemožné – pri i.m. aplikácii

- chirurgický zákrok pre vybratie impantátu

**HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ TERAPIA ( HST** alebo **HRT )**

- užíva sa v období klimaktéria

- MÚ – substitúcia deficitných estrogénov, umelo udržuje cyklické deje typické pre fertilný vek

- podáva sa v súlade s cyklom

- nebezpečenstvo vzniku ca. endometria

- zvyšujú kvalitu života, ale nie dĺžku

- I

* klimakterický sy. výrazne znižujúci kvalitu života, vrátane osteoporózy, predčasná menopauza
* krátkodobo ( do 5 rokov ) - k potlačeniu akútnych a subakútnych prejavov perimenopauzálnych ťažkostí
* dlhodobo – prevencia vývoja osteoporózy ( ↓ výskyt zlomenín o 30-60% ) a kardiovaskulárnych chorôb ( 40% zníženie rizika koronárnej príhody )
* u fajčiarok – pre ↑ riziko osteoporózy a kardiovaskulárnych príchod

- NÚ

* stimulácia rastu hormonálne dependentných nádorov – ca. prsníka, endometria
* TEN => pred plánovanou operáciou sa vysadzujú
* cholelitiáza
* nevoľnosť
* retencia vody
* zväčšenie prsníkov

- KI

* hormonálne dependentné nádory – ca. prsníka a endometria
* tehotenstvo
* ochorenie pečene
* TEN alebo pľúcna embólia
* CMP
* IM
* hemoglobínopatia
* porfýria
* kolagenóza
* roztrúsená skleróza
* epilepsia
* ťažký DM

- liekové inerakcie – induktory cytochrómu P-450, širokospektré ATB – znižujú účinnosť HST

- spôsoby aplikácie:

**1. perorálne**

* ↓ estrogénová zložka – **prirodzené estrogény** ( estradiol, etriol, konjugované estrogény ) a **estradiol valerát**

- estradiol je po 1. prechode pečeňou metabolizovaný na estrogény ( estron a estriol ) s ↓ afinitou k estrogénovým receptorom => ↓ biologická

dostupnosť

* progestínová zložka **– progestíny odvodené od progesterónu** – medroxyprogesterón acetát

**- progestíny odvodené od nortestosterónu –** noretitestosteron, levonorgestrel

**- atypické progestíny –** cyproteron acetát

* **jednofázový** až **trojfázový typ**
* podávanie **– cyklicky** – 21 dní + 7 dní ( prestávka ) => pseudomenštruačné krvácanie z vysadenia

**- kontinuálne** – nevzniká krvácanie z vysadenia

* a) **estogénová + progestínová zložka** – u žien s intaktnou maternicou

- prevencia ca. endometria ( progestíny antagonizujú stimulačný účinok estrogénov na endometrium )

- aplikácia progestínov - kontinuálna

- sekvenčná ( vačšinou ) - 2. polovici menštruačného cyklu

* b) **iba estrogénová zložka** – u žien po hysterektómii
* c) **tibolon** – atypický progestín s estrogénovým a slabým androgénnym účinkom

- kontinuálne bez kombinácie s estrogénmi alebo progestínmi – nevyvoláva pseudomenštruačné krvácanie

* nemajú antikoncepčný účinok – pri použití v perimenopauzálnom období

**2. transdermálne** – náplaste na 4 alebo 7 dní

* **estradiol** ( 25-100 μg / deň ) **+ progestín** ( noretisteron, levonorgestrel ) - v náplastiach pre 2. polovicu menštruačného cyklu – u žien s intaktnou maternicou
* **iba estradiol** - + progestín p.o. v 2. polovici menštruačného cyklu – u žien s intaktnou maternicou

- u žien po hysterektómii

* výhody – eliminácia 1. pass efektu, lepšia compliance
* nevýhody – alergická dermatitída – vyvolaná adhezívnou zložkou náplaste

**3. perkutánne** – gel

**4. podkožne** – 6 mesiacov

**5. depotné injekčné prípravky**

* **gynodian** **– prasteron** ( dehydroepiandrosteron ) ( 200 mg ) **+ estradiol valerát**

- NÚ – mierna virilizácia

**DIURETIKA**

- široko používaná skupina látok, ktoré zvyšujú vylučovanie moču

- navodzujú diurézu => udržujú rovnováhu Na⁺ a objem tekutín

- pôsobia špecificky v obličkách – prenikajú tubulárnou sekréciou do tubulárnej tekutiny v proximálnom úseku nefrónu a pôsobia na luminálnej strane

membrány v rôznych častiach nefrónu ( mimo kompetitívnych antagonistov aldosteronu ) - ovplyvňujú rôzne transportné

mechanizmy a iónové kanály – blok spätnej resorbcie Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca2+ a Mg2+ - vylučované elektrolyty na seba viažu vodu a

vyvolávajú silnú diurézu

- voľba diuretika závisí na požadovanej rýchlosti nástupu účinku a množstve vylúčenia soli ( kalémia )

- FÚ:

↓ tubulárna resorbcia Na⁺ + H₂O extrarenálne vazodilatačné učinky

↓ ↓

↑ diuréza ↓ periferný cievny odpor

↓ ↓

↓ ECT → ↓ žilný návr ↓ TK

↓ ↓ ↓

↑ koloidne-osmotický tlak plazmy ↓ preload ↓ afterload

↓ ↓ ↓

zmenšenie odtokov znížené nároky na prácu srdca

zlepšujú výkonnosť srdca

zmenšujú dušnosť

- NÚ

* poruchy elektrolytovej rovnováhy – hypokalémia, hypochlorémia; kalium šetriace diuretika – hyperkalémia
* ovplyvňujú DM
* hyperurikémia – provokujú akútny dnavý záchvatový záchvat
* zmeny lipidového spektra

- KI

* pacienti bez odtokov a dušnosti
* hypertenzia
* obehové zlyhanie

-I

* sredcové zlyhanie
* edémové stavy ( rôzny pôvod – hlavne pri ochorení pečene a obličiek )
* arterálna hypertenzia
* intoxikácia – k navodeniu forsírovanej diurézy

- rozdelenie:

**1. diuretika pôsobiace v proximálnom tubule**

**acetazolamid**

* MÚ – inhibítor karboanhydrázy – tlmí tvorbu H⁺ v tubulárnych bunkách obličiek => inhibícia Na⁺/H⁺- antiportu => ↓ spätná resorbcia Na⁺

( HCO₃⁻ + H⁺ ↔ CO₂ + H₂O ) => inhibícia spätnej resorbcie HCO₃⁻ => MAC

* nebezpečenstvo hypokalémie a MAC
* I – glaukóm – znižuje vnútroočný tlak
* slabý diuretický účinok, hlavne ovplyvňuje ABR
* účinok zoslabuje ↑ resorbcia Na⁺ a H₂O v distálnych častiach nefrónu ( ↓ GF vďaka tubuloglomerulárnej spätnej väzbe )

**mannitol – osmotické diuretikum**

* MÚ – neresorbovateľná látka, ktorá osmoticky viaže vodu ( a ióny ) => osmotická diuréza
* I – intrakraniálna hypertenzia

- glaukóm

- predoperačná liečba pred operáciou CNS

- k navodeniu forsírovanej diurézy pri intoxikácii ( barbituráty, analgetika, niektoré psychotropné liečivá )

* zvyšuje Na⁺ v krvi => ↑ záťaž pre krvný obeh, hypertonická dehydratácia ( pri dlhodobom užívaní )
* KI – dehydratácia, poruchy vodnej a elektrolytovej rovnováhy, hypertenzia, vážne zlyhanie srdca
* NÚ – smäd, kŕče, tachykardia, insuficiencia srdca, pľúcny edém

**2. diuretika pôsobiace v Henleovej kľučke – kľučkové diuretika** ( hrubá časť vzostupného ramienka )

**furosemid**

* MÚ – inhibícia Na⁺-2Cl⁻-K⁺-kotransportu => ↓ resorbcia NaCl => ↓ lumen-pozitívny transepiteliálny potenciál ( LPTP = ↓ negaívny náboj na krvnom

póle tubulárnych buniek ) => ↓ paracelulárna resorbcia Ca2+, Mg2+ ( K⁺, Na⁺ ) => porucha osmotickej stratifikácie drene => ↓ resorbcia H₂O v

zberacích kanálikoch vplyvom ADH

=> ↑ neresorbovaný Na⁺ sa zvýšene resorbuje vo zberacom

kanáliku => ↑ exkrécia K⁺ + H⁺ => hypokalemická MAL

=> ↑ straty Cl⁻ => hypochloremická MAL

* FÚ – vazodilatácia => preload

- silný, krátkodobý diuretický účinok ( závisí na dávke ) - nástup do 10 min., trvá 2-3 hod. Po i.v. podaní

* I – vážna hypertenzia ( hypertenzná kríza ), pľúcny edém, chronické zlyhanie srdca

- hyperkalcémia

- intoxikácia

- nedostatočná reakcia na thiazidové diuretika ( ↓ GF )

- liečba odtokov pri nefrotickom sy. - Ľ.V. - ↑ dávky alebo kombinácia s albumínom alebo osmotickým dieretikom

- pri zníženej GF až pod 0,5 ml/s

* i.v., parenterálne
* NÚ – hypokalémia => riziko vzniku arytmií

- hypovolémia, ↓ Ca2+ a Mg2+, hypotenzia, dehydratácia s hyperkoncentráciou krvi

- hyperurikémia, hyperglykémia

- GIT-ťažkosti, exantém, poruchy krvotvorby, poruchy sluchu ( pri ↑ dávkach )

* liekové interakcie - ↑ toxicita srdcových glykozidov, soli Li, ↑ nefrotoxicita iných liekov

**torasemid, etozolin, bumetamid, kyselina etakrynová** – predĺžený účinok

**3. diuretika pôsobiace v distálnom tubule**

- MÚ – inhibícia Na⁺-Cl⁻-kotransportu => ↓ resorbcia NaCl v distálnom tubule => ↑ resorbcia Na⁺ + ↑ exkrécia K⁺ v distálnejších častiach nefrónu

- znižujú vylučovanie Ca2+ ( neovplyvňujú spätnú resorbciu Ca2+ riadenú PTH ) - neovplyvňujú vylučovanie Ca2+

- slabší, ale dlhší účinok než furosemid

- vhodné pre kombináciu s furosemidom alebo diuretikami šetriacimi draslík ( amilorid )

**thiazidové diuretika – hydrochlorothiazid**

* I – hypertenzia - ↑ dávky zvyšujú diurézu ( => NÚ ), ale nezvyšujú antihypertenzívny účinok

- chronické zlyhanie srdca – ľahšie formy – udržiavacia liečba

- edémy

- hyperkalciúria, osteoporóza, nefrogénny diabetes insipidus ( znižujú diurézu ) - v kombinácii s amiloridom

* pozvoľný nástup účinku, rozvíja sa v priebehu 3-4 týždňov, trvá < 12 hod.
* NÚ – slabosť, kŕče, impotencia, metabolické zmeny

- závislé na dávke – hypokalémia, hyperurikémia, hyperglykémia / DM, ↑ LDL-cholesterol + VLDL a TGC

**sulfonamidy – chlortalidon**

**- indapamid** – vazodilatačný účinok, menej NÚ

- I – liečba hypertenzie – hlavne pre DM

- I – chronické zlyhanie srdca – ľahšie formy – udržiavacia liečba

- FÚ trvá > 24 hod.

**4. diuretika pôsobiace v zberných kanálikoch – kalium šetriace diuretika**

- slabé diuretikami

- znižujú straty K⁺

- neovplyvňujú nepriaznivo spektrum lipidov

- opatrnosť – pri súčasnom podávaní liečiv, ktoré zvyšujú K⁺ - ACEI, sartany, β-blokátory, NSPZL

- pomalší nástup účinku => v kombinácii s thiazidovými a kľučkovými diuretikami - ↓ riziko hypokalémie

**amilorid**

* MÚ – priamy inhibítor Na⁺-kanálov => ↓ spätná resorbcia Na⁺ => ↓ Nai⁺ => ↓ aktivita Na⁺/K⁺-ATP-ázy na bazálnej strane tubulárnych buniek => ↓

exkrécia K⁺ do moču

* I – arteriálna hypertenzia, chronické zlyhanie srdca, edémy – k prevencii hypokalémie
* KI – hyperkalémia, suplementácia K⁺, tehotenstvo, laktácia
* slabší diuretický účinok => v kombinácii s inými diuretikami

**spironolakton**

* MÚ – antagonista aldosteronu = inhibícia receptoru pre aldosterón v cytoplazme => nepriama inhibícia Na⁺-kanálov

- ↓ aktivita protónovej ( H⁺ )- pumpy => ↓ exkrécia H⁺ do moču => MAC

- antiandrogén

* I – ascites pri cirhóze pečene – Ľ.V.

- primárny hyperaldosteronizmus

- mierne akné

- hirsutizmus u žien

* NÚ – hyperkalémia, MAC

- gynekomastia => náhradná terapia amiloridom, poruchy potencie u mužov

- virilizácia a mastodynia

* aktívny metabolit = kanrenoát – i.v. aplikácia

**ANTIHYPERTENZÍVA**

- podľa efektorových miest: cievy, srdce, obličky

- podľa MÚ – diuretika – znižujú objem krvi

- látky, ktoré znižujú periferný cievny odpor + MSV

- látky, ktoré interferujú s RAAS

**1. DIURETIKA**

- ku zvýšeniu natriurézy => v kombinácii s inými antihypertenzívami, ktoré často zvyšujú Na⁺

- na začiatku liečby → mierna deplecia Na⁺ → hypovolémia + ↓ MSV → tolerancia + zachovaný hypotenzný účinok

**thiazidové diuretika**

* KI – tehotenstvo, laktácia – prestupujú placentou a do materského mlieka

- GF < 0,5 ml/s – nedostanú sa do miesta zásahu ( renálne tubuly )

- hypertenzia so zvýšením renínu – zvyšujú renín v plazme

* riziko hypokalémie znižuje - ↓ dávky thiazidov + stredne ↓ prijem Na⁺ v potrave

+ suplementácia K⁺

+ diuretika šetriace K⁺

**kľučkové diuretika**

* môžu sa použiť i pri veľmi poškodenej glomerulárnej filtrácii ( odtoky pri nefrotickom sy. ) ( účinnejšia tubulárna sekrécia než u thiazidových diuretik )
* silná väzba na plazmatické bielkoviny => zlá dialýza => ↑ FÚ a toxicita u dialyzovaných pacientov

**kalium šetriace diuretika**

* v kombinácii s thiazidovými diuretikami
* **amilorid**
* **spironolakton** – I – hyperurikémia, hypokalémia, glukózová intolerancia

- nevýhody – znižuje HDL-cholesterol

**2. PRIAME VAZODILATANCIA**

**blokátory Ca-kanálov** – nevzniká posturálna hypotenzia ( nerobia vazodilatáciu venúl )

**ďalšie priame vazodilatancia**

- MÚ – znižujú Cai2+

- intrerferujú so špecifickými enzymatickými procesmi, ktoré vyžadujú voľný Cai2+ - bránia vstupu Ca2+ do buniek

- bránia mobilizácii Cai2+ z kalmodulínu

- ↑ resekvestrácia Cai2+ do vnútrobunečných zásob

- ↑ vypudzovanie Ca2+ z buniek

- FÚ – priama vazodilatácia prevažne arteriol → ↓ TK + ↓ riziko ortostatickej hypotenzie

- I – vážnejšia hypertenzia ( mimo hydralazín ) - vždy v kombinácii s β-blokátormi ( znižujú sympatickú stimuláciu myokardu a RAAS ) a diuretikami ( zvyšujú diurézu )

- nevhodné pre dlhodobú monoterapiu hypertenzie – aktivujú reflexné mechanizmy ( ↑ aktivita sympatiku + humorálne mechanizmy – RAAS , ↓ diuréza ), ktoré spôsobia zvrat ich

antihypertenzného účinku

**hydralazín** ( dihydralazín )

* MÚ – nejasný -pravdepodobne interferuje s mobilizáciou Ca2+ zo sarkoplazmatického retikula
* FÚ – mohutná vazodilatácia arteriol ( koronárky, mozog, obličky, splanchnikum > kostrové svaly a koža )
* I – stredne vážna hypertenzia
* NÚ – hydralazínový sy. - príznaky – odvodené od antihypertenzného účinku – úporná bolesť hlavy, kongescia nosnej sliznice, palpitácie, tachykardia, anginózna bolesť +

srdečné miestnanie ( dôsledok retencie soli )

- reumatoidný stav – pripomína SLE

- závisí na dávke, rase ( belosi ), pohlaví ( ženy ), acetylačný fenotyp ( pomalí acetylátori ) ( ↓ aktivita N-acetyltransferázy )

- nutné vysadiť látku

**nitroprusid sodný**

* veľmi účinné antihypertenzívum
* citlivý na svetlo => infúzna fľaša musí byť obalená nepriesvitnou fóliou
* MÚ – spontánna tvorba NO ( donor NO) – nezávislá na -SH-skupinách

↓ GTP

↑ aktivita guanilátcyklázy ↓ proteínkinázy

↑ cGMP →→→→→→→ ↓ Cai2+ → vazodilatácia arteriol a venúl

iónové kanály ↓

↓ periferný odpor + ↓ žilný návrat

↓

↓ nároky na prácu srdca

* degradácia v erytrocytoch:

nitroprusid → **NO** => vazodilatačný účinok **+ kyanid** – silne viazaný v eytrocytoch ( väčšina )

- voľný kyanid → thiokyanid – akumuluje sa v tele ( poločas eliminácie = 3 dni )

* I – hypertenzná kríza - vzácne

- i.v. infúzia – nástup účinku do 30 sekúnd, účinok trvá do 3 min. po ukončení infúzie

* NÚ – voľný kyanid a thiokyanid => otrava – delírium, toxická psychóza, MAC ( dôsledok anaerobného bunečného metabolizmu )

- prevencia – hydroxykobalamín – pri dlhej infúzii nitroprusidu ( čím dlhšie trvanie infúzie, tým väčšia riziko otravy )

- vychytáva kyanid → kyankobalamín

**minoxidil**

* MÚ – otvorenie K⁺-kanálov → stabilizácia membrány → zhoršená kontrakčná schopnosť buniek hladkej svaloviny
* FÚ – vazodilatácia arteriol → ↓ TK

- neovplyvňuje prietok krvi v obličkách ani glomerulárnu filtráciu

* I – hypertenzia – vážna, život-ohrozujúca – hlavne pri renálnom zlyhaní

- stredne vážna, rezistentná k antihypertenzívam 1. voľby

- androgénna alopécia u mužov, klimakterických žien – do 4-12 mesiacov, po ukončení liečby vlasy vypadajú ( 2% roztok alebo krém povrchovo )

* NÚ – bolesť hlavy, symptóm upchatého nosa, tachykardia, palpitácie – dôsledky antihypertenzného účinku

- hypertichóza ( zvyšuje prietok krvi vlasovými folikulami =>podporuje rast vlasov) – pomôže iba časté holenie alebo depilačné prostriedky

**diazoxid**

* MÚ – ako minoxidil
* I – hypertenzná kríza, maligná hypertenzia, hypertenzná encefalopatia, eklampsia

- hypoglykémia pri inzulinóme – inhibuje sekréciu inzulínu

* NÚ – zvýšené zaťaženie srdca → ishémia

- retencia Na⁺ + H₂O ( priamy antinatriuretický účinok ) → myokardu => trojkombinácia s diuretikami + β-blokátormi

- hyperglykémia => tolbutamid

- tokolytický účinok => uterotonika

* v kombinácii s β-blokátormi => ↑ antihypertenzívny účinok pri ↓dávkach
* rýchla i.v. infúzia => pokles TK v priebehu 3-5 min., trvá 4-12 hod.
* pomalá injekcia / infúzia => slabší účinok ( silná a rýchla väzba na plazmatické bielkoviny )

**3. LÁTKY OVLYVŇUJÚCE RAAS** ( renín-angiotenzín-aldosteronový systém )

**ACE-inhibítory**

**sartany = kompetitívni antagonisti angiotenzínu II**

- MÚ – kompetitívni / nekompetitívni antagonisti angiotenzímu II na AT₁-receptoroch => ↓ celková periferná rezistencia ( arterioly + venuly ako ACEI ) => ↓ afterload + ↓ preload

- nezvyšujú hladinu bradykinínu => nespôsobujú kašeľ a angioedém ( narozdiel od ACEI )

-I – neznášanlivosť alebo rezistencia na ACEI – arteriálna hypertenzia, chronické zlyhanie srdca

- ↓ toxicita, málo NÚ, zvyšujú nefrotoxicitu NSPZL, drahé

- pôsobia, aj keď dochádza ku konverzii angiotenzínu I na angiotenzín II inými cestami ( účinok nešpecifických tkanivových peptidáz ) než prostredníctvom ACE ( narozdiel od ACEI )

- rozdielna afinita k receptorom: candesartan > ibersartan > valsartan / telmosartan > losartan > eprosartan

**losartan**

* 3000x vyššia afinita k AT₁- než k AT₂-receptorom
* najvyššia hladina v krvi – 1. hod. po podaní, 33% biologická dostupnosť
* KI – tehotenstvo
* NÚ – bolesti hlavy, hyperkalémia, alergická kožná reakcia

**valsartan**

* biologická dostupnosť sa znižuje s jedlom
* viaže sa na albumín
* nemetabolizuje sa ( ako jediný )

**ibersartan**

**4. LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE SYMPATIKUS**

**centrálne pôsobiace antihypertenzíva** – selektívne α₂- SPM **– klonidin, α-metyldopa, rilmenidin**

**periferné blokátory α-adrenergných receptorov – prazosin**

* selektívne α₁-SPL
* MÚ – selektívny antagonista postsynaptických α₁-receptorov v hladkej svalovine ciev → vazodilatácia artérií a vén → ↓ periferný odpor + ↓ preload ( plniaci tlak ) → ↓

TK ( hlavne diastolický )

* FÚ – nespôsobuje výraznú reflexnú tachykardiu a palpitácie – tlmí funkciu baroreceptorov

- neblokuje α₂-receptory => zachovaná spätnoväzbová inhibícia uvoľňovania NA z nervových zakončení

- priaznivý vplyv na metabolizmus lipidov ( ↓ LDL + TGC, ↑ HDL ) a glycidov ( zlepšujú glukozovú toleranciu )

* I – hypertenzia – mierna a stredná – DM, dyslipoproteinémia, hypertrofia prostaty, feochromocytóm

- vážna – v kombinácii s thiazidovými diuretikami ( znižujú retenciu tekutín ) a β-blokátormi ( tlmia tachykardiu )

- premedikácia pred operáciou – prevencia vzniku hypertenzných reakcií

* NÚ – fenomén 1. dávky – posturálna hypotenzia až synkopa so stratou vedomia na začiatku liečby alebo pri náhlom zvýšení dávky - do 90 min. po podaní, neskôr vzniká

tolerancia – súvisí s výraznou venodilatáciou

=> ↓ dávky na noc na začiatku liečby – v ľahu, po 90 min. sa môže pacient pomaly posadiť a postaviť

- ďalšie – nevoľnosť, závraty, bolesti hlavy, únava

- sexuálne poruchy

- perimaleolárne odtoky

- potenie, nazálna kongescia

- hnačky

**β-blokátory**

* I – liečba anginy pectoris, arytmie

- hypertenzia – mierna a stredná

- v kombinácii s - thiazidovými diuretikami

- vazodilatanciami – β-blokátory inhibujú aktivitu sympatiku a hyperreninémiu spôsobené vazodilatanciami

- vazodilatancia znižujú periferný odpor spôsobený β-blokátormi na začiatku liečby

* nevhodná kombinácia s látkami s výrazným bradykardizujúcim účinkom – verapamil
* **neselektívne** – bez VSA **- metipranolol**

- s VSA **- bopindolol**

* **selektívne** – bez VSA **– metoprolol, atenolol, betalol**

- s VSA **- celiprolol**

* **β- + α-blokátory - karvedilol**

**LIEČBA CHRONICKÉHO ZLYHANIA SRDCA**

**- kauzálna liečba** **– náhrada srdcových chlopní, liečba ťažkej hypertenzie**

**- symptomatická liečba** – základ **– režimové a dietné opatrenia** – znížený príjem NaCl v potrave, ↓ telesná hmotnosť, ↓ telesná aktivita, nefajčiť, ↓ príjem alkoholu

- farmakoterapia **– látky znižujúce nároky na myokard** – ACEI – Ľ.V. - potláčajú neprimerané neurohumorálne kompenzačné mechanizmy

( znižujú preload / afterload ) - ostatné vzzodilatancia – pri neúčinnosti alebo kontraindikácii ACEI

**- diuretika** – znižujú objem cirkulujúcej tekutiny => znižujú zaťaženie myokardu

**- látky zvyšujúce kontraktilitu myokardu** ( zvyšujú mechanickú výkonnosť srdca ) - látky s pozitívnym inotropným účinkom

- farmakologické zásady:

* znížiť nežiadúcu nehumorálnu aktiváciu – RAAS **– antagonisti aldosteronu** ( kalium šetriace diuretika – spironolakton ), **ACEI, sartany** => ↓ zaťaženie myokardu

- sympatoadrenálna osa **– β-blokátory** => ↓ zaťaženie myokardu

* ↓ periferná vazokonstrikcia ( ↓ preload + afterload ) **– ACEI, vazodilatancia** => ↓ zaťaženie myokardu
* ↓ retencia Na⁺ + H₂O ( ↓ objem krvi ) **- diuretika** => ↓ zaťaženie myokardu
* ↑ kontraktilita myokardu ( ↑ MSV ) **- pozitívne inotropné liečivá** => ↑ výkonnosť myokardu

**LÁTKY ZNIŽUJÚCE NÁROKY NA MYOKARD**

**1. ACEI** ( inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu )

* **kaptopril** ( krátkodobo pôsobiaci ); **enalapril; perindopril, ramipril, trandolapril** (dlhodobo pôsobiace )
* ovplyvňujú RAAS
* MÚ – inhibujú degradáciu bradykinínu → ↑ aktivita NO-syntázy → ↑ NO → vazodilatácia ( artérie + vény )

- inhibujú premenu angiotenzínu I na angiotenzín II => útlm sympatiku ( v CNS ) → vazodilatácia → ↓ preload + ↓ afterload

=> ↓ tvorba aldosteronu ( artérie + vény ) ↓

↓ ↑ MSV bez zvýšenia srdcovej frekvencie

↓ retencia Na⁺ + H₂O ↓

↓ ↓

↑ eliminácia Na⁺ a diuréza ← ↑ perfúzia životne dôležitých orgánov + ↑ perfúzia obličiek

↓

↓ objem krvi

* renoprotekcia – dilatácia vas efferens => ↓ intraglomerulárny tlak + ↓ GF => spomalená progresia diabetickej nefropatie
* kardioprotekcia – reakcia s rastovými faktormi => ↓ hypertrofia svalových buniek
* bránia remodelácii srdca a ciev – zlepšujú funkciu endotelu pri endoteliálnej dysfunkcii

- znišujú hypertrofiu svalových buniek, tlmia fibrotické procesy

- zvyšujú t-PA

* NÚ – suchý dráždivý kašeľ, angioneurotický edém ( angioedém ), alergické kožné reakcie - ↑ bradykinín

- hypotenzia po 1. dávke ( ↑ dávky diuretik, NSPZL alebo hyponatrémia )

- hyperkalémia

- GIT-ťažkosti

- zhoršenie renálnych funkcií

* I – arteriálna hypertenzia – niektoré formy

- zlyhanie srdca v II-IV štádiu podľa NYHA vyvolané systolickou dysfunkciou ĽK ( ťažkosti pri veľkej záťaži – pri bežnej činnosti – i v kľude )

- asymptomatickí pacienti so systolickou dysfunkciou ĽK – EF < 40%

- akútny IM

* znižujú TK, úmrtnosť na arytmie , IM, CMP
* 1x denne – rýchly nástup, pomalé odoznenie účinku
* pacienti tvoria angiotenzín II, aj keď berú ACE-inhibítory ( iná metabolická cesta )
* vhodná kombinácia s – β-blokátormi => zosilujú účinok

- diuretikami – thiazidovými – ACEI znižujú tvorbu aldosteronu ( => opačné pôsobenie na kalémiu než thiazidové diuretika ) => hyperkalémia

* pravdepodobne znižujú citlivosť baroreceptorov => pri znížení TK, navodenom ACEI nedochádza ku baroreceptormi sprostredkovanému zvýšeniu srdcovej frekvencie, MSV alebo kontraktility myokardu
* KI – stenóza oboch renálnych artérií, tehotenstvo, laktácia, precitlivelosť na ACEI, kardiogénny šok, hyperkalémia, porfýria
* opatrnosť – aortálna a mitrálna stenóza, kardiomyopatia ( restriktívna / hypertrofická ), významná renálna insuficiencia, stenóza karotíd
* znižujú morbiditu a mortalitu u vysoko rizikových pacientov vrátane diabetikov
* zásady liečby – prerušiť suplementáciu K⁺ a liečbu diuretikami šetriacimi K⁺ - ochrana pred hyperkalémiou a hyponatrémiou

- na začiatku ↓ dávky – kontrola pacienta – úprava dávkovania podľa reakcie pacienta

- zabrániť hypovolémii

- pravidelná kontrola TK, koncentrácie elektrolytov, renálnej funkcie ( urea, kreatinín ) - ↓ funkcia obličiek hlavne pri veľkej deplecii Na⁺

**2. ostatné vazodilatancia**

* FÚ – relaxácia hladkej svaloviny ciev → ↓ periferný cievny odpor → ↑ kapacita žilného riečišťa → ↓ žilný návrat → ↑ MSV + ↑ plniaci tlak srdca
* **arteriálne vazodilatancia** – priame **- hydralazín**

- nepriame **– blokátory Ca-kanálov – dihydropiridíny 2. a 3. generácie**

* **venózne vazoditancia – nitráty**
* **vazodilatancia s vyváženým účinkom na artérie a vény – nitroprusid sodný, prazosin**
* kombinácia - hydralazín + isosorbiddinitrát – časný nástup tolerancia

- ↑ dávky sú zle znášané => ukončenie liečby

**3. adrenergné β-blokátory - karvedilol**

* MÚ – β-blokátor ( β₁ aj β₂ ) bez VSA + blokátor α₁-receptorov => vazodilatácia

- stabilizuje mierne bunečnú membránu, antioxidačný účinok, blokátor Ca-kanálov

* FÚ – spomaľuje tvorbu a vedenie vzruchu - ↓ tepová frekvencia + antiarytmický účinok

- znižuje kontraktilitu a metabolické nároky myokardu

- zlepšuje perfúziu myokardu ( predĺžená diastola )

- ↓ aktivita sympatiku

* I – stabilizované zlyhanie srdca ( štádium II-IV podľa NYHA )
* pomalé titrovanie vhodnej dávky
* v kombinácii s ACEI alebo digoxínom

**DIURETIKA**

* I – retencia tekutín => odtoky končatín, venostáza v pľúcach a v systémovom obehu
* v kombinácii s ACEI ( ↑ aktivita renínu ) a β-blokátormi
* **kľúčkové diuretika – furosemid** – I – ťažké formy chronického zlyhania srdca

- pľúcny edém → hypokalémia => ↑ riziko arytmií, hlavne pri kombinácii s digoxínom

* **thiazidové diuretika** – I – udržiavacia liečba ľahších foriem chronického zlyhania srdca → hypokalémia
* **diuretika šetriace K⁺** - v kombinácii s thiazidovými a kľúčkovými diuretikami ( ↓ riziko hypokalémie )

- v kombinácii s ACEI ( zvyšujú K⁺ ) - iba pri hypokalémii

* intermitentné podávanie ( 2-3-krát / týždeň ) - u pacientov bez odtokov
* nutná trvalá pravidelná kontrola hmotnosti pacienta, hodnotenie príjmu a výdaja tekutín, kontrola sérovej koncentrácie minerálov, kreatinínu a urey

**LÁTKY ZVYŠUJÚCE KONTRAKTILITU MYOKARDU** ( látky s pozitívnym inotropným účinkom )

**1. kardiotonika ( srdečné digitalisové glykozidy )**

* MÚ – inhibícia Na⁺-K⁺-ATP-ázy kardiomyocytov ( väzbou na α-podjednotku )

=> ↑ Nai⁺ → Na⁺/Ca2+-antiport ( Na⁺/H⁺-antiport => ↓ pH intracelulárne ) → ↑Cai2+ → ↑ uvoľňovanie Ca2+ zo sarkoplazmatického retikula → ↑ kontraktilita

srdca

=> ↓ Ki⁺ → ↑ dráždivosť a urýchlenie repolarizácie membrány

=> nepriamo – zvyšujú citlivosť prevodného systému na cholinergné vplyvy, znižujú odpoveď na podnety sympatiku

* FÚ – pozitívny inotropný a batmotropný účinok

- spôsobuje iónové zmeny, spomaľuje tvorbu vzruchu => negatívny chronotropný a dromotropný účinok ( hlavne v AV-uzle )

- útlm sympatoadrenálnej aktivácie

- ↑ prekrvenie orgánov aj obličiek => ↓ aktivita RAAS

=> diuretický účinok

* I – supraventrikulárna tachykardia ( tachyfibrilácia predsiení )

- zlyhanie srdca – akútne – postupne sa znižuje význam

- chronické symptomatické pri systolickej dysfunkcii ĽK spojené s tachyfibriláciou predsiení a rýchlou odpoveďou komôr – zmierňujú príznaky, ale

nezlepšujú prognózu => znižujú morbiditu, neznižujú mortalitu

* KI – diastolická dysfunkcia ĽK, bradykardia, sieňokomorová blokáda vyššieho stupňa

- sick sinus sy., Wolfow-Parkinsonov-Whiteov sy., hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

- hypokalémia, hyperkalcémia

- zlyhanie srdca pri akútnom IM – môže zväčšiť veľkosť ischemického ložiska a zvýšiť riziko vzniku arytmií

* časté NÚ – extrakardiálne – nechutenstvo, nauzea, zvracanie, cefalea, dezorientácia, poruchy zraku

- kardiálne – bradykardia, poruchy srdcového rytmu ( extrasystoly, sieňokomorová blokáda, supraventrikulárne a komorové arytmie )

* úzka terapeutická šírka => monitoring plazmatických koncentrácií
* vysoké riziko intoxikácie
* intoxikácia – príčiny – úzka terapeutická šírka digoxínu

- individuálna variabilita v citlivosti

- vplyv iónového prostredia

- výskyt - ↑ vek, hypokalémia ( + hyperkalcémia - ↑ Na⁺/Ca2+-antiport ), hypoxémia ( MAC inhibuje Na⁺/H⁺-antiport => inhibícia Na⁺/K⁺-ATP-ázy )

- ↓ renálne funkcie ( kumulácia digoxínu v tele )

- interakcie s – verapamil, chinidín, amiodaron, propafenon, soli Ca parenterálne

- rovnaký mechanizmus vzniku ako terapeutický účinok => ↑↑ Cai2+, ↑ dráždivosť, urýchlené uvoľňovanie a vychytávanie Ca2+ sarkoplazmatickým

retikulom => oscilácie koncentrácie Cai2+ => neskorá angina pectoris, extrasystoly

- príznaky – vystupňované terapeutické účinky

- liečba – ľahšie formy – prerušenie liečby srdcovými glykosidmi + korekcia hypokalémie ( K⁺ i.v., neskôr p.o. )

- ťahšie formy - hospitalizácia

- pri komorových extrasystolách – trimekain / lidokain

- dočasná kardiostimulácia

- antidigoxín – špecifické protilátky proti digoxínu

* **digitoxin**
* **digoxin** – 1xdenne – i.v. - nástup účinku do 15 min., max za 2-3 hod.

- p.o. - pomalší nástup účinku, max. za 6 hod.

**2. SPM**

* MÚ – aktivácia β₁-receptorov → ↑ cAMP → fosforylácia proteínov dôležitých pre transport Ca2+

+ aktivácia α-receptorov → ↑ Cai2+ => pozitívne inotropný účinok

* FÚ – veľmi silný pozitívne inotropný účinok

- zvyšujú srdcovú frekvenciu, spotrebu O₂, aktivitu renínu

- vazokonstrikcia

* I – ťažká akútna insuficiencia srdca nereagujúca na inú terapiu

- šokové stavy

- stavy po kardiochirurgických zákrokoch

* **dopamín** – periferné adrenergné + D-receptory ( D₁ ) – vazodilatácia – v obličkách
* **dobutamín** – β₁ -receptory – výraznejší vplyv na inotropiu než chronotropiu
* iba krátkodobo ( rýchly rozvoj tolerancie – down regulácia receptorov )
* i.v. infúzia
* často v kombinácii ( dopamín + dobutamín )

**3. inhibítory fosfodiesterázy III** ( v myokarde a hladkých svaloch )

* **amrinom, milrinom**
* MÚ – inhibícia fosfodiesterázy III => ↓ rozklad cAMP na 5-AMP => ↑ cAMP
* FÚ – pozitívny inotropný účinok  
   - znižujú plniaci tlak a periferný odpor

- ↑ srdcová frekvencia

* I – veľmi ťažké stavy akútneho zlyhania srdca – krátkodobo ( dlhodobé podávanie zhoršuje prognózu, nevedie k down regulácii receptorov )

**4. látky senzibilizujúce myokard pre pôsobenie Ca2+**

* MÚ – senzibilizujú myofibrily na pôsobenie Ca2+ ( zvyšujú citlivosť troponínu C na Ca2+ )

- inhibítory fosfodiesterázy III

* FÚ – pozitívny inotropný účinok

- zvyšujú EF a srdcovú frekvenciu

* I – iba experimentálne

**ANTIARYTMIKA**

**ANTIARYTMIKA I. TRIEDY**

- MÚ – blokátory rýchlych Na⁺-kanálov => spomalenie akčného potenciálu vo fáze 0 ( ↓ rýchlosť depolarizácie )

- väzba závisí na rýchlosti akcie a na kľudovom membránovom potenciále

- čím rýchlejšie je kanál aktivovaný, tým je väčší stupeň blokády

- veľa NÚ, nepriaznivý vplyl na prognózu – prežívanie pacienta – Ia a Ic trieda ( riziko fibrilácie komôr => nutná previdelná kontrola QRS-kompexu ( rozširovanie ) a QT-intervalu

( predlžovanie ) na EKG )

- NÚ – proarytmogénne ( blokáda Na⁺-kanálov, predĺžený QT-interval ) - všetky triedy antiarytmik

- negatívny inotropný účinok – všetky triedy antiarytmik

- anticholinergné ( suchosť v ústach, zápcha, retencia moču, ↑ vnútroočný tlak )

- sínusová bradykardia – II.-IV. trieda

- AV-blokáda – II.-IV. trieda

- I – prevencia – iba hemodynamicky a prognosticky vážne formy arytmií

- liečba arytmií - + protidoštičková liečba, ACEI, hypolipidemika

- nefarmakologická – chirurgia, defibrilátor, katetrizačná ablácie

-rozdelenie: ( podľa intenzity blokády Na⁺-kanálov, vplyvu na iné kanály a na trvanie akčného potenciálu )

**Ia-trieda**

* FÚ – znižujú strmosť vzostupu akčného potenciálu vo fáze 0 + blokátory K⁺-kanálov => predlžujú trvanie akčného potenciálu + spomaľujú repolarizáciu

- predlžujú vedenie akčného potenciálu v celom srdci, tlmia automaticitu ektopických centier

* dnes sa používajú menej – pre ↑ riziko NÚ
* **chinidin** – I – farmakologická kardioverze fibrilácie a flutteru predsiení – digitalisové prípravky alebo blokátory Ca2+-kanálov – na spomalenie vedenia akčného

potenciálu v AV-uzle – pred podaním pri fibrilácii predsiení

- chronická udržiavacia liečba – prípravky s pozvoľným uvoľňovaním

- liekové interakcie – digoxín, kuraremimetika, warfarín, kodeín, tramadol, barbituráty, fenytoín, rifampicín, cimetidín

**Ib-trieda**

* FÚ – skracujú trvanie akčného potenciálu + refrakternú fázu

- pôsobia hlavne v arytmogénnych tkanivách ischemického myokardu

- neovplyvňujú automaciu SA-uzlu, tlmia automaciu komorových centier

* **lidokaín, trimekaín**
* I – i.v. - akútne stavy komorových arytmií, nestabilná angina pectoris, IM
* KI – hypovolémia, hypotenzia, bradykardia, kardiogénny šok

**Ic-trieda**

* **propafenon**
* FÚ – znižujú strmosť vzostupu akčného potenciálu vo fáze 0 ( ↓ rýchlosť depolarizácie ) + malý vplyv na repolarizáciu ( na rozdiel od Ia-triedy )
* I – paroxizmálna supraventrikulárna tachyarytmia

- život-ohrozujúce komorové arytmie

* KI – insuficiencia srdca, výrazná hypotenzia a poruchy iónovej rovnováhy, bradykardia

**ANTIARYTMIKA II. TRIEDY**

* MÚ – β-blokátory => tlmia škodlivý elektrofyziologický vplyv katecholamínov na myokard
* FÚ – tlmia ↑ tonus sympatiku, zvyšujú tonus vagu a fibrilačný prah

- negatívny chronotropný a dromotropný účinok ( blokujú AV-uzol )

- membrány stabilizujúce pôsobenie, ↓ kontraktilita myokardu

- antiischemický účinok - ↓ spotreba O₂ v myokarde, predĺženie diastoly pri bradykardii

- antiaterosklerotický účinok, znižujú riziko ruptúry aterosklerotických plátov

- antitrombotický účinok

* I – sekundárna prevencia ICHS – prevencia náhlej smrti
* **esmolol** – I – iba supraventrikulárna arytmia – k reverzii fibrilácie a flutteru predsiení
* **metoprolol, atenolol, metipranolol**

**ANTIARYTMIKA III. TRIEDY**

* MÚ – blokátory K⁺-kanálov
* FÚ – predlžujú akčný potenciál a refraktrnú fázu + tlmia sympatikus

- široké spektrum účinku

* KI – predĺžený QT-interval
* **amiodaron** – I – porucha systolickej funkcie ĽK po IM so ↑ rizikom arytmickej smrti – znižuje mortalitu a riziko arytmickej smrti

- komorové a supraventrikulárne tachyarytmie – patrí k najúčinnejším antiarytmikám

- veľmi dlhý eliminačný poločas

- NÚ – poruchy funkcie štítnej žľazy ( hypotyreóza, menej hypertyreóza )

- proarytmické pôsobenie ( bradykardia )

- alveolitída, pľúcna fibróza

- hepatotoxicita

- periferná neuropatia, korneálne depozita, očné komplikácie, kožné zmeny

* **sotalol** – β-blokátor

- nové látky:

* **ibutilid** – MÚ – blokátor K⁺-kanálov => oddiaľuje repolarizáciu

- aktivátor pomalých Na⁺-kanálov => predĺžená depolarizácia vo fáze plató => predĺžený akčný potenciál myokardu predsiení a komôr

- nemá široké spektrum pôsobenia ( ako antiarytmika III. triedy ) - ovplyvňuje iba iónové kanály

- I – rýchla kardioverze pri čerstvej fibrilácii alebo fluttere predsiení

- iba i.v.

* **tracelitid**
* **dofetilid** – MÚ – selektívny blokátor K⁺-kanálov

- I – k udržaniu sínusového rytmu po kardioverzii ( pri zlyhaní iných antiarytmik )

* **azimilid**

- novo vyvíjané látky:

* **dronedaron** – nejódovaný analóg amiodaronu – pôsobí na rôznych úrovniach ako amiodaron

- lepšia tolerancia, bez NÚ na štítnu žľazu

* **tedisamil** – inhibuje i depolarizácii SA-uzlu ( bradykardia)

- I – fibrilácia predsiení – testuje sa

**ANTIARYTMIKA IV. TRIEDY**

* MÚ – blokátory pomalých Ca-kanálov
* FÚ – predĺžujú refrakternú fázu, znižujú frekvenciu výskytu impulzov v SA-uzle

- skracujú dĺžku akčného potenciálu

- pôsobia v SA a AV-uzle

- vazodilatácia, negatívny inotropný účinok

* antihypertenzíva
* **verapamil, diltiazem**

**ĎALŠIE LÁTKY**

**adenosin**

* MÚ – agonista A₁-receptorov => ↓ automaticita SA-uzlu + spomalené vedenie v AV-uzle
* FÚ – blokáda vedenia vzruchu v SA-uzle

- preruší reentry alebo aspoň spomalí odpoveď srdcových komôr – pri supraventrikulárnej tachykardii

* natagonista – theophylín – blokátor A₁-receptorov
* veľmi krátky niekoľko sekundový eliminačný poločas => opakované podávanie v 1-2 minútových intervaloch
* i.v.

**SPM – izoprenalín**

**PSL – atropín**

**kardioglykozidy - digoxín**

**LIEČBA ARYTMIÍ**

- cieľ – odstrániť príznaky ochorenia, prevencia morbidity a mortality

- zásady – liečba podľa typu arytmie, dĺžky trvania, klinickej závažnosti, prítomnosti organického ochorenia srdca a iných vyvolávajúcich faktorov

- pri účinnom potlačení arytmie môže byť nepriaznivo ovplyvnená prognóza ochorenia => farmakoterapia nie je vhodná pri asymptomatickej arytmii akéhokoľvek typu

**BRADYARYTMIE**

* 1. pomoc pred kardiostimuláciou **– atropín, izoprenalín** – i.v. infúzia

**TACHYARYTMIE**

**supraventrikulárna extrasystola** – netreba liečbu

**supraventrikulárna tachykardia** – hemodinamicky závažné, pri neúčinnom vagovom manévry

* akútne – 1. **adenosín, verapamil,** **β-blokátory** – i.v.

2. **propafenon** – i.v.

* dlhodobo – 1. **nefarmakologické postupy,** **β-blokátory, ( digoxín )**

2. **propafenon, sotalol, verapamil**

**fibrilácia predsiení**

* **kauzálna liečba základného ochrenia** ( tyreotoxikóza, perikarditída, abuzus alkoholu )
* paroxyzmálna forma – bez organického postihnutia srdca **– propafenon, amiodaron** => prevod na sínusový rytmus

- so štrukturálnym poškodením myokardu – po IM bez známok zlyhania srdca - **β-blokátory**

- pri zlyhaní srdca **- amiodaron**

* chronická ustálená forma – **digoxín** – Ľ.V.

- **β-blokátory, diltiazem, verapamil**

* verzia na sínusový rytmus **– propafenon** ( ľahšie ochorenie )

**- amiodaron** ( zlyhanie srdca )

* prevencia recidív **– propafenon, amiodaron**

**komorová extrasystolia**

* **vylúčiť poruchu minerálového metabolizmu a intoxikáciu digoxínom**
* nezotrvalá ( asymptomatickí pcienti ) - **β-blokátory, verapamil, amiodaron**
* zotrvalá – bez alterácie krvného obehu **– trimekaín** ( bolus )

**- propafenon** - alternatíva

- s alteráciou krvného obehu **– elektrická kardioverzia**

**AKČNÝ POTENCIÁL V MYOKARDE**

**fáza 0**

* aktivácia rýchlych Na⁺-kanálov → ↑ influx Na⁺ => prudká depolarizácia ( vznik akčného potenciálu ) - bunky myokardu, Purkyňove vláknach
* aktivácia pomalých Ca-kanálov → ↑ influx Ca2+ => pozvoľná depolarizácia – bunky s ↓ diastolickým potenciálom = SA a AV-uzol

**fáza 1 ( časná repolarizácia )**

* krátkodobá aktivácia K⁺ a Cl⁻-kanálov => krátkodobý eflux K⁺ a Cl⁻

**fáza 2 ( plató )**

* Ca-kanály → ↑ influx Ca2+ => udržiavajú depolarizáciu
* Cl⁻-kanály → ↑ eflux Cl⁻
* ↓ K⁺-kanaly → ↓ eflux K⁺ => prerušená repolarizácia

**fáza 3**

* K⁺ a Cl⁻-kanály → ↑ eflux K⁺ a Cl⁻ => rýchla repolarizácia

**fáza 4**

* Na⁺/K⁺-ATP-áza → ↑ eflux Na⁺ + ↑ influx K⁺ => vznik kľudového membránového potenciálu
* Na⁺/Ca-antiport → ↑ eflux Na⁺ + ↑ influx Ca2+
* pomalý depolarizujúci prúd Ca2+ ( T-typ Ca2+-kanálov ) => postupné znižovanie kľudového potenciálu => automacia v bunkách prevodného systému ( SA-uzol )

+ chýba „vyrovnávací“ prúd K⁺ ( zabraňuje zmenám kľudového potenciálu )

**- absolutná refrakterná fáza** – do ½ fáze 3

**- relatívna refrakterná fáza** ( vulnerabilná fáza )´- na rozhraní fáze 3 a 4

- bunky reagujú aj na podnety ↓ intenzity => vznik fibrilácie komôr

**- vplyv na akčný potenciál** – kardiomyocyty – I. a III. trieda

- bunky prevodného systému – SA-uzol – II. trieda

- AV-uzol – IV. trieda

**LIEČBA ICHS**

- komplexná liečba anginy pectoris:

* ovplyvnenie životosprávy – nefajčiť, dieta, primeraný pohyb, odstrániť stresové faktory
* kontrola rizikových faktorov, úprava hyperlipoproteinémie ( hypolipidemika ), kontrola hypertenzie, kompenzácia DM
* intervenčné postupy – angioplastika, revaskularizačné operácie
* antiagregačná liečba – ASA
* farmakoterapia – cieľ – úprava nerovnováhy medzi spotrebou a prívodom O₂ do myokardu, ovplyvniť aterogenézu, zlepšiť prietok ischemickým myokardom, zabrániť

uzáveru cievy trombom

- NÚ – perimaleolárne odtoky, bolesti hlavy ( vazodilatácia )

- posturálna hypotenzia ( ↓ žilný návrat ), tolerancia ( vyčerpanie -SH-skupín ) - nitráty

- reflexná tachykardia ( prudký pokles TK => ↑ aktivácia sympatiku ) - nitráty, nifedipin

- bradykardia – blokátory Ca-kanálov = non-dihydropyridíny, β-blokátory

**NITRÁTY**

* MÚ – tvorba NO ( enzymatický dej za prítomnosti -SH-skupín )

↓+

guanilátcykláza proteínkinázy

GTP –-----------------------> ↑ cGMP –-------------------------> ↓ Cai2+ => vazodilatácia ciev ( artérie + vény + koronárne artérie ( aj spasticky stiahnuté ) )

iónové kanály

* FÚ - ↓ dávky – vazodilatácia žíl → ↓ žilný návrat ( => NÚ – posturálna hypotenzia, závrat... ) → ↓ preload → ↓ spotreba O₂ myokardom => rýchle vymiznutie bolesti

- ↑ dávky - vazodilatácia žíl + arteriol → ↓ periferný odpor → ↓ afterload

→ prudký pokles TK → reflexná tachykardia → ↑ spotreba O₂ myokardom

- prevencia – nitráty + β-blokátory

- dilatácia koronárnych artérií ( pri fixnej stenóze ) => ↑ kolaterálny prietok ( dilatácia kolaterál ) → redistribúcia krvi do ischemickej oblastiach

- rušia dynamické stenózy na ateromatózne postihnutom endotele

- výsledok - ↓ napätie a spotreba O₂ myokardom, ↑ prekrvenie subendokardiálnej oblasti a ústup ischémie

- mierna dilatácia – bronchy, žlčové cesty, uterus

- slabý antiagregačný účinok

* NÚ – bolesti hlavy, palpitácie, tachykardia, hypotenzia ( posturálna ) - u časti pacientov, v prvých týždňoch liečby vymiznú

- ↑ vnútroočný tlak

- methemoglobinémia ( ↑ dávky )

* KI – šokové stavy s hypovolémiou, výrazná hypotenzia
* steal fenomén – môže viesť ku zhoršeniu anginóznych prejavov

- dôvodom je ↓ TK v prívodných cievach so zhoršeným prekrvením poškodenej oblasti

* I – základné symptomatické liečivo anginy pectoris – liečba akútnej bolesti

- prevencia záchvatov – znižujú frekvenciu anginóznych záchvatov

* sublinguálne tablety / bukálny sprej – rýchly krátkodobý účinok

- I – liečba akútnych záchvatov anginy pectoris ( AP )

- preventívne pred začiatkom väčšej fyzickej aktivity, ktorá spôsobuje bolesť

* nitráty s predĺženým pôsobením – I – dlhodobá liečba stabilnej anginy pectoris => ↓ počet + intenzita záchvatov AP, ↑ tolerancia námahy, ↓ výskyt nemej ischémie

- nevýhody – vznik tolerancie ( => postupné znižovanie klinickej / hemodynamickej účinnosti v dôsledku vyčerpania -SH-skupín ) -

prevencia – úprava dávkovania - ráno + na obed ( vynechať aplikáciu najmenej na 8 hod. )

* i.v. - I – akútne stavy – nestabilná AP, IM, akútne zlyhanie ĽK, hypertenzná kríza, kardiochirurgické výkony
* **glyceroltrinitrát ( nitroglycerín )** - I – akútny záchvat AP – Ľ.V. - sublinguálne ( tablety, sprej ), nástup účinku do niekoľkých min., trvanie účinku = 20-30 min.

. - dlhodobá prevencia záchvatov AP ( ľahké formy ) – retardovaný

* **isosorbiddinitrát** – I – liečba akútneho záchvatu AP – rôzne liekové formy

- dlhodobá prevencia akútneho záchvatu AP – rôzne liekové formy

* **isosorbid-5-mononitrát** – I – dlhodobá liečba AP a prevencia záchvatov

- preventívna a chronická liečba ICHS

- metabolit isosorbiddinitrátu, dlhodobý účinok, p.o.

**MOLSIDOMIN ( sidnoniminy )**

* MÚ – tvorba NO ( bez redukcie pomocou -SH-skupín ) => ↓ riziko vzniku tolerancie
* podobné účinky ako nitráty
* I – prevencia AP – p.o.

- akútna forma ICHS, hypertenzná kríza, akútne zlyhanie srdca - injekčne

**β-BLOKÁTORY**

* s dlhšou dobou účinku, kardioselektívne a bez výraznej VSA **– metoprolol, atenolol**
* MÚ – kompetitívni antagonisti β₁-receptorov ( myokard )
* FÚ - ↓kontraktilita myokardu → ↓ srdcová práca → ↓ spotreba O₂ myokardom

- ↓ TK

- ↓ tepová frekvencia → predĺžená diastola → zlepšený prietok ischemickým myokardom ( zlepšená koronárna perfúzia myokardu )

- spomalená tvorba a vedenie vzruchu myokardom

* nemajú vazodilatačný účinok na koronárne cievy => nevhodná k liečbe spastickej formy AP
* v kombinácii s nitrátmi – β-blokátory bránia zvýšeniu tlaku v komore na konci diastoly a vzniku tachykardie po nitrátoch
* I – základné liečivo kľudovej a námahovej AP – prevencia záchvatov

- po IM – bezprostredne – znižujú veľkosť ischemického ložiska

- dlhodobo – znižuje riziko reinfarktu myokardu a mortalitu

**BLOKÁTORY Ca-KANÁLOV**

- MÚ – špecificky inhibujú influx Ca2+ napäťovo-riadenými Ca2+-kanálmi typu L do:

* buniek hladkej svaloviny ciev => ↓ Cai2+ => vazodilatácia systémových arteriol ( ↓ periferný cievny odpor ) + spasticky stiahnutých koronárnych ciev

↓

↓ TK → reflexná tachykardia

* kontraktilných a vodivých buniek myokardu => ↓ Cai2+ => ↓ kontraktilita myokardu => ↓ spotreba O₂ myokardom

=> spomalená tvorba a vedenie vzruchu ( negatívny chrono- a dromotropný účinok ) => antiarytmický účinok

- dobrá tolerancia

- I – mierna a stredná hypertenzia – hlavne so ↓ renínom – starí ľudia, černosi

- stabilná AP

- steal fenomén

- rozdelenie:

**1. generácia** – benzothiazepíny – **dilthiazem** – s priamym kardiálnym efektom – non-dihydropyridíny

- fenylalkylamíny **– verapamil** – s kardiálne-vaskulárnym efektom ( prednostne pôsobí na myokard ) - non-dihydropyridíny

**- nifedipin** – s vaskulárnym efektom – dihydropyridíny ↓

**2. generácia – felodipin, isradipin** - s vaskulárnym efektom – dihydropyridíny ↓ => ↑ selektivita k cievam, dlhodobý účinok, pomalý nástup účinku => nehrozí

**3. generácia – amlodipin –** I – aj zlyhanie srdca – s vaskulárnym efektom – dihydropyridíny ↓ aktivácia sympatiku a reflexná tachykardia, ↓ aktivácia RAAS

**1. non-dihydropyridíny**

* antiarytmika IV. triedy, antihypertenzíva ( priame vazodilatancia ), antianginózne liečivá
* KI – poruchy srdcového prevodu ( SA a AV-uzlu ), bradykardia – bradykardizujúci účinok

- insuficiencia srdca – negatívny inotropný účinok

- výrazná hypotenzia

* NÚ – zápcha ( verapamil ), bradykardia, zlyhanie srdca, perimaleolárne odtoky, bolesti hlavy
* liekové interakcie – βblokátory - ↑ bradykardizujúci účinok => KI

- digoxín

- chinidin – vážna hypotenzia

* môžu sa kombinovať s ACEI
* **diltiazem** – FÚ – spomaľuje AV-prevod, vazodilatácia artérií

- I – AP – retardovaná forma

- srdcová arytmia ( komorová tachykardia, extrasystola )

- hypertenzia – mierna a stredná

* **verapamil** – FÚ – spomaľuje sínusový rytmus, ↓ rýchlosť vedenia prevodného systému, silný negatívny inotropný účinok, vazodilatácia ( ↑ dávky )

- I – srdcaová arytmia

- hypertenzia – mierna a stredná – retardovaná forma

- alternatíva β-blokátorov pri ich kontraindikácii – sekundárna prevencia po IM, prevencia restenózy po angioplastike

**2. dihydropyridíny**

* antianginózne liečivá, antihypertenzíva ( priame vazodilatancia )
* môžu sa kombinovať s β-blokátormi, ACEI a metyldopou ( ↑ účinnosť dihydropyridínov ), menej vhodná kombinácia s diuretikami
* FÚ - minimálny vplyv na kontraktilitu, frekvenciu srdca a AV-prevod => nepôsobia antiarytmicky

- vazodilatácia ( koronárne cievy a periferné cievy )

* KI – zlyhanie srdca, kardiogénny šok
* **1. generácia – nifedipin** – krátkodobý vazodilatačný účinok → ↓ periferný cievny odpor → ↑ MSV + ↑ srdcová frekvencia

=> časté NÚ => v retardovanej forme

- NÚ – reflexná tachykardia s rizikom arytmií ( ↑ aktivita sympatiku )

- bolesti hlavy ( spôsobené vazodilatáciou ), perimaleolárne odtoky

- I – stabilná AP – v retardovanej forme alebo v kombinácii s β-blokátormi

- hypertenzia – mierna a stredná – v retardovanej forme

**ASA – ANTIAGREGAČNÁ LIEČBA**

* MÚ – ireverzibilná inhibícia COX v trombocytoch → ↓ tvorba TXA₂ → inhibícia agregácie trombocytov
* stabilizuje aterosklerotické pláty a bráni vzniku aterogénneho povrchu
* I – chronická stabilizovaná AP – znižuje výskyt IM a náhlej smrti

- dlhodobo => ↓ výskyt kardiovaskulárnych príhod, CMP a mortality

- primárna prevencia ICHS

* KI – poruchy hemokoagulácie, GIT-krvácanie, peptický vred, akútny hemoragický iktus, alergia na ASA

**STABILNÁ ( NÁMAHOVÁ ) AP**

* ustálená frekvencia a dĺžka trvania záchvatov
* liečba akútneho záchvatu AP **– sublinguálne nitroglycerín + ASA** ( ↓ dávky )
* dlhodobá liečba – pri záchvatoch častejších než 2x / týždeň

- kombinovaná liečba – látky s rôznym MÚ – pri ťažkých formách

* mierna až stredne ťažká AP **– nitroglycerín** pri záchvate ( sublinguálne ) + dlhodobo **β-blokátory** ( + dlhodobo pôsobiaci blokátor Ca-kanálov = dihydropyridín ( +

dlhodobo pôsobiaci nitrát ) )

* pri KI β-blokátorov + zachovalá systolická funkcia ĽK **– diltiazem** alebo **verapamil** ( + dlhodobo pôsobiace nitráty )
* pri poruche systolickej funkcie ĽK **– dlhodobo pôsobiace nitráty** ( + novšie blokátory Ca-kanálov **– dihydropyridíny** )
* rezistentná AP alebo intolerancia farmakoterapie **– nikorandil** = aktivátor K⁺-kanálov → ↑ influx K⁺ → hyperpolarizácia → stabilizácia membrány → ↓ influx Ca2+ do

bunky

**NESTABILNÁ AP**

* príčiny – prasknutie aterosklerotického plátu a následné komplikácie
* cieľ liečby – zmierniť akútnu bolesť **– nitráty + β-blokátory**

- predísť vzniku IM **– ASA**

**- antagonisti doštičkového glykoproteínového receptoru IIb/IIIa**

**INFARKT MYOKARDU( IM )**

* nitráty – sublinguálne - 1,25-5 mg
* ASA – 400mg
* morfín – 5 mg i.v. - analgetický a anxiolytický účinok, spomalená srdcová frekvencia ( trimekaín )
* β-blokátory
* furosemid – pľúcny edém
* atropín

# TUBERKULOSTATIKA

**- ATB** – rifampicín, streptomycín, cykloserín

**- chemoterapeutika** – izoniazid, pyrazinamid, etambutol

**- antituberkulotika 1. rady** – rifampicín, izoniazid, pyrazinamid, etambutol

**- antituberkulotika 2. rady** – streptomycín, cykloserín

**- útočná liečba TBC** – kombinácia 3-4 liekov – 6-8 mesiacov

**- pokračovacia liečba TBC** – kombinácia 2 liekov – 9-11 mesiacov

**1. rifampicín**

* MÚ – inhibítor DNA-dependentnej RNA-polymerázy => inhibícia tvorby RNA baktérií
* bakteriostatický a baktericídny účinok ( ↑ dávky )
* úzke spektrum účinku – stafylokoky, N. meningitidis, H. influenzae

- chlamýdie, legionely, M. tuberculosis

* NÚ – hepatotoxicita, oranžové zafarbenie ( moč, pot, sliny, slzy )
* I – ťažké nozokomiálne infekcie – hlavne stafylokokové ( endokarditída, osteomyelitída ) - v kombinácii s glykopeptidmi alebo fluorochinolónmi

- sanácia nosičov N. meningitidis

- legionelóza – v kombinácii s makrolidmi

* skrížená rezistencia s ostatnými rifampicínmi – vzniká rýchlo => kombinácia s protistafylokokovými ATB

- streptomycínový typ

**2. izoniazid**

* MÚ – inhibítor tvorby kyseliny mykolovej ( súčasť bunečnej steny mykobaktérií )
* baktériostatický ( na neaktívne formy ) a baktericídny účinok ( na aktívne formy mykobaktérií )
* NÚ – hepatotoxicita – v kombinácii s rifampicínom → ikterus

- neutotoxicita – znižuje množstvo pyridoxínu => prevencia = pyridoxín ( vitamín B6 )

- GIT-ťažkosti, kožné alergické reakcie

* I – prevencia pľúcnej TBC - monoterapia

- liečba všetkých foriem TBC – v kombinácii s ostatnými antituberkulotikami

* rýchly vznik rezistencie => kombinácia s ostatnými antituberkulotikami – základ všetkých komvinácií

**3. pyrazinamid**

* bakteriostatický a baktericídny účinok
* NÚ – hepatotoxicita, dna, horúčka, kožné alergické reakcie

**4. etambutol**

* MÚ – inhibítor metabolizmu mykobaktérií => baktériostatický účinok ( iba na aktívne rastúce formy )
* NÚ – poškodenie zraku – retrobulbárna neuritída => oftalmologické kontroly v priebehu liečby

**5. cykloserín**

* MÚ – inhibítor syntézy bunečnej steny baktérií
* široké spektrum účinku – G⁺ a G⁻ baktérie, M. tuberculosis
* NÚ – neurotoxicita

**6. streptomycín**

* amínoglykozid
* MÚ – inhibítor syntézy na rôznych miestach ribozómu baktérií
* baktericídny účinok
* NÚ – nefrotoxicita, ototoxicita
* I – TBC – Ľ.2.V.

- tularémia, brucelóza, vozhřivka – Ľ.V.

- infekčná endokarditída ( viridujúce streptokoky, enterokoky ) - v kombincii s penicilínom ( ampicilín ) = synergizmus

- granuloma inguinale, horúčka z krysího kousnutí - alternatíva

* rýchlo vzniká rezistencia

**ANTIVIROTIKA**

**LIEČBA CHRÍPKY**

**1. inhibítory vírusového membránového M₂-proteínu** ( = H⁺-kanál )

* MÚ – inhibícia vírusového membránového M₂-proteínu => inhibícia disociácie ribonukleoproteínového komplexu + zmeny pH => inhibícia zoradenia

nových viriónov pri membráne ( pred vyplavením z bunky )

* **amantadín, rimantadín**
* I – chrípka typu A – do 48 hod. Po vzniku 1. príznakov, málo proti chrípke typu B

- liečba Parkinsonovej choroby – amantadín - MÚ - ↑ uvoľňovanie + ↓ reuptake dopamínu do nervových zakončení

* KI – tehotenstvo, laktácia
* NÚ – teratogenita, embryotoxicita

- poruchy CNS – nespavosť, depresia, úzkosť, zmätenosť, poškodenie koordinácie, závraty

- kŕče

- GIT-ťažkosti – nauzea, sucho v ústach

- ↑ dávky – arytmia, halucinácie, delírium, suicidálne pokusy

- dlhodobá liečba – ortostatická hypotenzia, zlyhanie srdca

* rýchlo vzniká rezistencia

**2. reverzibilní kompetitívni antagonisti vírusovej neuraminidázy** ( povrchový enzým )

* MÚ – reverzibilná inhibícia vírusovej neuraminidázy => inhibujú vyplavenie „progenitorových“ vírusov + ↑ agregácie vírusov na povrchu bunky + ↓

prienik vírusov cez respiračný sekrét => inhibujú šírenie vírusu

* **zanamivir** – I – liečba nekomplikovanej chrípky typu A a B – od 7 rokov ( do 48 hod. )

- NÚ – vzácne – bronchospazmus => KI – dekompenzovaná obštrukčná bronchitída, ťažká bronchiálna astma

* **oseltamivir** – I – prevencia chrípky typu A a B – od 13 rokov

- liečba nekomplikovanej chrípky typu A a B – jednoročné deti, starí ľudia ( do 48 hod. )

- NÚ – nauzea, zvracanie => prevencia = aplikácia pri jedle

**LIEČIVÁ PROTI HERPETICKÝM VÍRUSOM**

- proti HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV

**1. aciklovir**

* nukleozidový derivát = acykloguanozín
* MÚ – inhibítor replikácie vírusovej DNA – kompetitívny inhibítor inkorporácie deoxyguanozín trifosfátu do vírusovej DNA, terminátor reťazca DNA
* spektrum – HSV-1, 2, čiastočne – VZV, EBV, CMV
* **valaciklovir** – proliečivo
* **aciklovir trifosfát** – aktívna forma, akumulácia iba v bunkách infikovaných vírusom
* I – i.v. - herpetická encefalitída – Ľ.V.

- povrchové a systémové herpetické infekcie – herpetická keratitída - lokálne

- vážna forma planých neštovíc u detí – p.o.

- genitálne a mukokutánne infekcie pri AIDS

* NÚ – i.v. - tromboflebitída, neurologické a psychiatrické príznaky, reverzibilná renálna dysfunkcia
* rezistencia – príčiny – zmeny vírusovej DNA-polymerázy, deficiencia vírusovej thymidínkinázy ( premieňa aciklovír na účinnú formu )

- pacienti s AIDS po dlohodobej liečbe

**2. ganciklovír**

* analóg deoxyguanozínu
* MÚ – inhibítor vírusovej DNA-polymerázy => inhibícia syntézy vírusovej DNA ( inhibuje predĺžovanie DNA-reťazcov inkorporáciou do vírusovej DNA

ako ganciklovír trifosfát )

* spektrum – herpetické vírusy – hlavne CMV
* **valganciklovír** - proliečivo
* I – prevencia a liečba vážnych CMV-infekcií – pri imúnodeficiencii, po transplantácii orgánov

- CVM-retinitída – pri AIDS

- udržiavacia liečba HIV-infekcie – p.o.

* NÚ – poruchy krvotvorby, CNS-poruchy, GIT-problémy, teratogén

**3. vidarabín**

* derivát adenín-deoxyribozidu
* MÚ – kompetitívny inhibítor DNA-polymerázy => inhibícia tvorby DNA
* spektrum – DNA-vírusy vrátane herpetických vírusov a VZV
* I – lokálne – herpetická keratitída

- celkovo – vážna herpetická encefalitída

- novorodenci s diseminovanou herpetickou infekciou

- nevhodný na CMV-infekcie

* NÚ – GIT-ťažkosti, toxické poškodenie CNS

- mutagén, teratogén, kancerogén

* zle rozpustný vo vode => nutné podávať vo veľkých objemoch => relatívna KI encefalitída
* infúzia – rýchla deaminácia na deriváty hypoxantínu

**4. foscarnet**

* analóg anorganického pyrofosfátu
* MÚ – nekompetitívny inhibítor DNA-polymerázy + reverznej transkriptázy retrovírusov ( reverzibilná väzba na pyrofosfátové väzbové miesto

enzýmu => bráni odštiepeniu pyrofosfátu z deoxynukleozidového trifosfátu )

* spektrum – herpetické vírusy ( HSV-1 a 2, VZV, CMV, EBV ) a HIV
* I – herpes simplex a CMV-infekcie – rezistentné na acyklovír a ganciklovír

- CMV – retinitída pri AIDS

* NÚ – nauzea, zvracanie

- nefrotoxicita

- bolesť hlavy, tremor, kŕče, halucinácie

- hematologické zmeny

- i.v. - bolestivé vredy na ústach a genitále

- nefrogénny diabetes insipidus

* i.v. - bolus + pokračujúca infúzia
* akumulácia v kostiach => bimodálny poločas ( eliminačný poločas – krátky na začiatku, predĺžený na konci )

**5. idoxuridín**

* derivát deoxyuridínu
* MÚ – inkorporácia do vírusovej a bunečnej DNA → tvorba menej stabilnej DNA => porucha tvorby vírusových a bunečných proteínov
* spektrum – niektoré DNA-vírusy – HSV, VZV
* cytotoxický aj pre hostiteľskú bunku => ↑ systémová toxicita => iba povrchová aplikácia
* I – infekcia HSV očného viečka, spojivky, rohovky – iba povrchová liečba

- nepreniká do vnútorného oka

* NÚ – očné komplikácie – zahmlenie rohovky, malé bodkovité defekty rohovkového epitelu

- lokálna iritácia, edém, fotofóbia

**LIEČBA HIV A AIDS**

**1. nukleozidové inhibítori nukleozidovej reverznej transkriptázy ( INRT )**

* MÚ – kompetitívni inhibítori reverznej transkriptázy – vo forme trifosfátu súťažia s nukleozid trifosfátmi o prístup k reverznej transkriptáze

- inhibícia celulárnej a mitochondriálnej DNA-polymerázy } => inhibícia replikácie HIV

* NÚ – fatálny sy. laktacidózy

- vážna hepatomegália so steatózou pečene

* **zidovudín** – azidothymidín = AZT

- FÚ – predĺžuje prežívanie pacientov s AIDS

- znižuje riziko sekundárnych infekcií

- znižuje riziko prenosu infekcie z matky na dieťa – pri podaní v priebehu tehotenstva a pri pôrode

- preniká HEB => účinný pri poškodení CNS vírusom HIV

- monoterapia

- v kombinácii s – inhibítormi proteáz ( saqunavir )

- ďalšími inhibítormi reverznej transkriptázy ( lamivudín, didanozín, abacavir, zalcitabin )

- NÚ – poruchy krvotvorby

- nauzea, bolesti hlavy, nespavosť

- myalgia, myozitída

- pigmentácia nechtov – pacienti tmavej pleti

- spontánne vymiznú alebo je nutné znížiť dávky

* **didanozín** – adenozínový analóg

- spektrum – HTLV-1

- HIV-1 a 2, AZT-rezistentné kmene – alternatíva zidovudínu

- NÚ – pankreatitída, GIT-ťažkosti – nauzea, zvracanie

- periferná neuropatia

- kombinácia – KI – tehotenstvo - MAC

* **stavudín** – analóg tymidín nukleozidu – ako didanozín
* **lamivudín** – analóg cytozín nukleozidu

- spektrum – HIV-1 a 2, HBV

- najlepšie tolerovaný INRT

* **zalcitabin** – cytidínový analóg

- spektrum – HIV-1 a 2, HBV

- účinný i na AZT-rezistentné kmene

- NÚ – periferná neuropatia, pankreatitída

- KI – didanozín, stavudín, lamivudín – kvôli NÚ

* **abacavir** – analóg guanozín nukleozidu

- proti HIV-1

- NÚ – hypersenzitívna reakcia na začiatku liečby

**2. inhibítori nukleotidovej reverznej transkriptázy**

* **tenofovir** – proliečivo, v tele sa mení na analóg fosforylovaného adenozín nukleozidu
* proti HIV kmeňom rezistentným k iným INRT
* I – kombinovaná liečba HIV dospelých, ktorí nereagujú na inú liečbu
* NÚ – laktacidóza, steatóza => monitoring
* akumulácia v tuku, tučné jedlo zvyšuje jeho absorbciu

**3. inhibítori nenukleozidovej reverznej transkriptázy ( INNRT )**

* MÚ – nenukleozidivé inhibítori iba HIV-1 reverznej transkriptázy ( indukujú konformačné zmeny enzýmu )

- pre aktiváciu nevyžadujú fosforyláciu

* aditívne účinky proti HIV v kombinácii s INRT alebo inhibítormi proteáz
* liekové interakcie na úrovni cytochrómu P-450 ( KI – cisaprid, námelové alkaloidy, midazolam, tiazolam )
* opatrnosť pri ochorení pečene
* **nevirapin** – I – kombinovaná liečba HIV – deti, dospelí

- NÚ – hepatotoxicita, nebezpečné kožné reakcie – monitoring pacienta prvých 12 týždňov

- vyrážka, horúčka, nauzea, únavnosť, bolesti hlavy

**4. inhibítori proteáz**

* MÚ - inhibítori HIV-proteázy ( HIV-proteáza štiepi polyproteíny = prekurzory štrukturálnych a enzymatických proteínov vírusov ) - nutná pre

vyplavenie infekčného viriónu

* NÚ – GIT-ťažkosti – nauzea, zvracanie, hnačky

- hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia

- redistribúcia tukov => hrb na krku ( buffalo hump ), zväčšenie pŕs, lipómy

- ↑ krvácavosť – u hemofilikov

* liekové interakcie na úrovni cytochrómu P-450
* **saquinavir** – inhibítor HIV-1 a HIV-2-proteázy

- relatívne dobrá tolerancia ( iba mierne GIT NÚ )

- v kombinácii s INRT