

VETERINÁRNÍ UNIVERZITA BRNO

FAKULTA VETERINÁRNÍHO LÉKAŘSTVÍ
Ústav farmakologie a farmacie

LÉČIVA V PÉČI O ZVÍŘATA

MVDr. Jan Chloupek, Ph.D.
Mgr. Klára Klíčová

BRNO 2021

1	HISTORIE FARMAKOLOGIE.....	4
1.1	Starověk.....	4
1.2	Středověk.....	4
1.3	19. století.....	4
1.4	Přelom 19. a 20. století.....	4
1.5	20. století.....	5
1.5.1	Česká farmakologie	5
2	DEFINICE A ÚKOLY FARMAKOLOGIE.....	5
2.1	Definice	5
2.2	Úkoly farmakologie	5
3	DĚLĚNÍ FARMAKOLOGIE	6
4	LEGISLATIVA PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVA.....	7
4.1	Právní akty EU.....	7
4.2	Legislativa ČR	7
4.2.1	Důležité pojmy	7
4.2.2	Kontrola kvality léčiv	8
4.2.3	Kompetence státních úřadů (SVS, ÚSKVBL)	9
4.2.4	Registrace hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP).....	9
4.2.5	Další legislativní normy	9
5	VÝROBA, ÚPRAVA, DISTRIBUCE, VÝDEJ, PRODEJ A POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (HLAVA IV)	10
6	ZROJE INFORMACÍ O LÉČIVECH.....	11
6.1	Tištěné zdroje informací.....	11
6.2	Elektronické zdroje	12
7	FARMAKOVIGILANCE.....	13
7.1	Hlavní cíle veterinární farmakovigilance.....	14
7.2	Oblasti zahrnované do farmakovigilance.....	15
7.3	Princip fungování.....	15
8	FARMAKOKINETIKA	16
8.1	Aplikace a resorpce.....	16
8.1.1	Faktory ovlivňující resorpci	17
8.2	Distribuce	19
8.2.1	Vazba léčiv na plazmatické proteiny (v krvi)	19
8.2.2	Průnik léčiv přes biologické membrány.....	20
8.2.3	Průnik léčiv přes organismové bariéry.....	22
8.2.3.1	Slizniční bariéry.....	22
8.2.3.2	Vnitřní bariéry – mezi krví a tkáněmi.....	23
8.2.3.3	Další bariéry – i mimo kapilární stěnu.....	23
8.2.4	Farmakokinetické parametry – kvantifikace absorpce léčiv	24

8.2.4.1	Primární parametry	24
8.2.4.2	Sekundární parametry	25
8.3	Metabolizace (biotransformace) léčiv	26
8.4	Exkrece (vyučování) léčiv	28
9	FARMAKODYNAMIKA	29
9.1	Působení léčiva	29
9.1.1	Nespecifický mechanismus účinku	30
9.1.2	Specifický mechanismus účinku - příklady	34
9.1.2.1	Interakce s definovanými receptory	34
10	VYBRANÉ OBLASTI Z DOSOLOGIE	46
10.1	Dávkování	46
10.1.1	Možnosti dávkování:	46
10.1.2	Rozlišení dávek z hlediska účinku	47
10.1.3	Dávkovací schéma	47
10.2	Vyjádření koncentrace léčiva a výpočty	48
10.2.1	Výpočty	48
11	Základní přehled terapeutických léčiv	51
11.1	Terapie bolesti – analgetika	51
11.2	Látky ovlivňující CNS – antiepileptika	53
11.3	Léčiva ovlivňující sympatikus (Sympatomimetika, Sympatolytika)	54
11.3.1	Sympatomimetika (adrenergní agonisté)	54
11.3.2	Sympatolytika (adrenergní antagonisté)	55
11.4	Léčiva ovlivňující parasimpatikus	56
11.4.1	Cholinergní agonisté – parasympatomimetika (cholinomimetika)	56
11.4.2	Cholinergní antagonisté – parasympatolytika, antimuskarinové látky	57
12	Zdroje	58

1 HISTORIE FARMAKOLOGIE

1.1 Starověk

Z období starověku pocházejí nejstarší zmínky o léčivých prostředcích a péči o nemocné lidi a zvířata. Nejstarší známé léčebné postupy pocházejí z Číny a Indie.

Ze záznamu Čínské materia medica „**Pan Tsao**“ (2500-2700 př.n.l.) bylo zjištěno, že používali řadu rostlinných produktů i v péči o zvířata.

Systém tradičního indického lékařství, který je praktikovaný i ČR jako alternativní medicína, má základ ve známém textu **vědy** – konkrétně ve spisu **Ajurveda** = vědění o životě.

Na území Egypta byli v roce 1873 objeveny **papyry** – první zapsané záznamy medicínských postupů, ve kterých bylo zmíněno okolo 700 bylinných léčiv, včetně opia. V období přelomu starověku a středověku **Celsus** – „Cicero medicíny“ používal extrakt z máku a mandragory pro navození spánku.

1.2 Středověk

Jedním z nejdůležitějších středověkých průkopníků medicíny byl **Avicena**, jehož spisy patří k vrcholu lékařského vědění. V péči o zvířata se v tomto období prosadil **Giordano Ruffo di Calabria** (podkoní císaře Fridricha II), který vydal roku 1250 spis o léčení koní, jež byl citován ještě v 19. století.

Období renesance (1300 – 1600) lékař, alchymista **Paracelsus** (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim) požadoval, aby byla v předepisovaném léku známa účinná látka. Například při bakteriálním onemocnění syfilis předepisoval chemicky definované látky – vnitřně podávaná, přesná dávka rtuti.

1.3 19. století

Koncem 40. let 19. století americký stomatolog **William T.G. Morton** rozvíjel proces celkové anestezie pomocí oxidu dusného, etheru a chloroformu. Následně byl proveden veřejný experiment, kdy byl poprvé odoperován nádor za inhalace etheru tedy celkové anestezie. Roku 1860 došlo k osamostatnění farmakologie, zásluhou německého profesora **Rudofla Buchheima**, který založil první farmakologický institut a laboratoř na světě.

1.4 Přelom 19. a 20. století

Jako „otec moderní farmakologie“ je označován německý farmakolog **Oswald Schmiedeberg**, který objevil stimulační účinky muskarinu na srdce, jež jsou obdobné jako elektrické stimulaci. Dalším významným zástupcem tohoto období je **John Jacob Abel**. Tento americký biochemik a farmakolog, označován též jako „otec americké farmakologie“, je spoluzakladatelem Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1909 – dodnes) a je také prvním vědcem, který v roce 1897 izoloval adrenalin z dřeně nadledvinek.

1.5 20. století

Jedním z nejdůležitějších osobností farmakologie je také skotský lékař **Alexandr Fleming** (1881 – 1955), který se roku 1928 rozhodl, po návratu z dovolené, prozkoumat pár zplesnivělých vzorků stafylokoků ve své laboratoři. Všiml si, že narostlá plíseň zabíjela okolní mikroorganismy a zároveň nebyla jedovatá, stala se tedy základem objevu penicilinu.

Po roce 1920 začali budovat farmakologická pracoviště i mimo univerzity a v 50 – 60. letech byla zřízena i oddělení klinické farmakologie.

1.5.1 Česká farmakologie

Jedním z nejvýznamnějších chemiků 20. století v České republice je **prof. RNDr. Antonín Holý, DrSc., dr.h.c.mult.**, který byl navržen na Nobelovu cenu. Tento celosvětově uznávaný virolog objevil řadu antivirotik, které se využívají při léčbě HIV/AIDS, oparů a hepatitidy typu B.

2 DEFINICE A ÚKOLY FARMAKOLOGIE

Slovo farmakologie pochází z řeckého slova farmakon (**lék, ale také jed**) a logos (nauka, studium). Jedná se o vědní obor úzce spjatý s toxikologií.

2.1 Definice

- **Farmakologie je nauka o léčivech.**
- **Farmakologie je nauka o účincích látek na živé objekty.**

(otázka kvality účinků – léčebné / škodlivé)

- **Farmakologie je vědní disciplína, zabývající se interakcí léčiv a organismu na různých úrovních (molekulární, orgánové, celý organismus a sociální).**

(komplexní definice)

2.2 Úkoly farmakologie

- 1) Charakterizovat účinky látek na organismus a posoudit jejich vhodnost k terapeutickým účelům.
- 2) Odhalit mechanismus účinku látek, mimo jiné v naději, že to pomůže cíleně vyvinout účinnější a bezpečnější léčiva.
- 3) Analyzovat osud podaných látek v organismu.

3 DĚLĚNÍ FARMAKOLOGIE

Všeobecná (obecná) farmakologie	Studuje všeobecně platné zákonitosti vzájemného působení – interakcí – mezi léčivem a organismem.
Speciální farmakologie	Vytváří teoretický základ pro léčebné použití jednotlivých léčiv. Zabývá se konkrétními léčivy a jejich skupinami , ovlivňující jednotlivé fyziologické systémy nebo určité patologické stavy organismu.
Farmakodynamika	Sleduje „ co léčivo dělá s organismem “ (biochemicko – fyziologické efekty). Nauka o mechanismu účinku léčiv.
Farmakokinetika	Sleduje „ co organismus udělá s léčivem “ (absorpce, transport a distribuce, metabolismus, eliminace a extrakce, změny koncentrace léčiva a jeho metabolitů v tělních tekutinách v průběhu času).
Biochemická a molekulární farmakologie	Zkoumá osud léčiv a jejich účinky na molekulární úrovni.
Farmakogenetika	Zabývá se závislostí účinku léčiv na genetických faktorech .
Klinická farmakologie	Studuje interakci léčiv a lidského (zvířecího) organismu (účinky léčiv). <u>Materiál:</u> pacienti, zdraví dobrovolníci, experimentální zvířata <u>Cíl:</u> Objektivizovat účinky léčiv a hodnocení jejich přínosu
Farmakoepidemiologie (epizootologie)	Zabývá se použitím a účinky léčiv na velkých souborech pacientů.
Farmakoekonomika	Hodnocení ekonomických aspektů farmakologické léčby.
Farmakovigilance	Hodnocení rizika léku. Zaměření na rozpoznání, epidemiologii a prevenci rizik.
Imunofarmakologie	Zkoumá imunologické aspekty účinků léčiv. (Zahrnuje účinek léčiv na imunitní reakce a tvorbu protilátek)

4 LEGISLATIVA PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVA

4.1 Právní akty EU

Nařízení (Regulation)	Je obecně závazné a bezprostředně použitelné v každém členském státě .
Směrnice (Directive)	Je závazná pro členský stát ve svém výsledku . Jakým způsobem či formou tím bylo dosaženo není podstatné.
Rozhodnutí (Decisions)	Jsou závazná pouze pro jejich příjemce . Mohou se týkat členských zemí, právnických či fyzických osob.
Doporučení (Recommendations)	Navrhuje určitý způsob jednání. (Není závazné)
Stanoviska (Opinions)	Zhodnocení situace či stavu. (Není závazné)

SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/82/ES, ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkající se veterinárních léčivých přípravků

Hlavním cílem této směrnice je ochrana veřejného zdraví, avšak dosažením tohoto cíle, nesmí být bráněno rozvoji farmaceutického průmyslu nebo obchodu s léčivými přípravky.

4.2 Legislativa ČR

Základním legislativním podkladem v oblasti léčiv je **zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změně některých souvisejících zákonů**. Předmětem úpravy tohoto zákona je zejména výzkum, výroba, kontrola, registrace, prodej, předepisování a výdej léčivých přípravků a jiné.

4.2.1 Důležité pojmy

Léčivý přípravek (LP) je látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat.

Veterinární léčivé přípravky jsou medikovaná krmiva (nikoliv však doplňkové látky), veterinární imunologické léčivé přípravky podávané za účelem navození aktivní / pasivní imunity nebo k diagnostice imunitního stavu.

Dále pak veterinární autogenní vakcíny (vyrobené z patogenů nebo antigenů získaných ze zvířete /zvířat v chovu, které jsou použity pro léčbu zvířat v tomto chovu stejné lokality), homeopatické přípravky, rostlinné léčivé přípravky a vyhrazené léčivé přípravky (možné prodávat bez lékařského předpisu mimo lékárny na základě rozhodnutí o registraci).

HPVL – hromadně vyráběné léčivé přípravky	LP vyráběné výrobcem v šaržích
Šarže	Je množství přípravku vyrobeného najednou v jednom výrobním cyklu. Základním znakem je stejnorodost
SPC – souhrn údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics)	Jedná se o písemné shrnutí všech informací o LP, zejména léčebné indikace, kontraindikace, dávkování, podmínky skladování apod.
Expirace	Je lhůta, za kterou musí být přípravek spotřebován. Zkratka EXP. (popřípadě expir.).
Medikované krmivo	Je směs medikovaného premixu / premixů a krmiva, která je určena ke zkrmení zvířatům (bez dalších úprav).
Medikovaný premix	Jedná se o veterinární léčivý přípravek, který musí být registrován a je určen výhradně k výrobě medikovaných krmiv.
Ochranná lhůta (OL)	Je doba od posledního podání veterinárního LP, po kterou může LP nepříznivě ovlivňovat zdravotní nezávadnost živočišných produktů. Příklad: MASO – 28 dní od skončení podávání LP.
Farmakovigilance	Jedná se o dohled nad LP pro zajištění bezpečnosti . Zahrnuje shromažďování informací (zejména ovlivňujících bezpečnost LP) a provádění příslušných opatření.
Nežádoucí účinek	Jedná se o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu na podání LP, která se dostaví po běžné dávce.
Nežádoucí závažný účinek	Je účinek ohrožující život či vážně poškozuje zdraví pacienta (úmrtí léčené osoby či zvířete).
Neočekávaný nežádoucí účinek	Takový účinek, který není uvedený v (SPC) souhrnu údajů o LP.

V případě závažného či neočekávaného nežádoucího účinku u použitého léčivého přípravku je veterinární lékař povinen neprodleně oznámit tuto skutečnost ÚSKVBL

4.2.2 Kontrola kvality léčiv

Kontrola kvality **humánních léčiv** náleží v ČR státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (**SÚKL**) se sídlem v Praze, který podléhá **Ministerstvu zdravotnictví**. Kontrolním ústavem **veterinárních léčiv** v ČR je Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (**ÚSKVBL**) se sídlem v Brně, který podléhá **Ministerstvu zemědělství**.

Náplní práce obou zařízení je ve své podstatě totožná, a tudíž spolu úzce spolupracují jak v odborných, tak v legislativních záležitostech.

4.2.3 Kompetence státních úřadů (SVS, ÚSKVBL)

Státní veterinární správa (SVS) – Rozhoduje o odvoláních proti rozhodnutím ÚSKLVBL a KVS. Vydává povolení používat i neregistrované veterinární léčivé přípravky s ohledem na nakažovou situaci či utrpení zvířat.

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL) – Provádí namátkové laboratorní kontroly léčiv a kontroluje, zda veterinární lékař dodržuje podmínky stanovené tímto zákonem (kontrola předepisování, výdeje a používání léčiv). V případě porušení stanovených podmínek, ukládá sankce. Povoluje klinické hodnocení léčiv na základě §16, odst.2, písm. b.

Vydává (§16, odst.2, písm. a)	Nařizuje (§16, odst.2, písm. c,d)
<ul style="list-style-type: none">• rozhodnutí o registraci LP• povolení k činnosti• certifikáty na jakost léčiv• certifikáty provozovatelům a kontrolním laboratořím• stanovisko k použití neregistrovaného LP• rozhodnutí o povolení dovozu LP registrovaných v jiném státě	V případě zjištění nežádoucího účinku LP : <ul style="list-style-type: none">• pozastavení používání léčiva• stažení léčiva z oběhu• zneškodnění léčiva

Neméně důležitými úkoly veterinárního ústavu jsou **provádění monitoringu** nežádoucích účinků léčivých přípravků, **prověřování ochranné lhůty** LP, zveřejňování ve Věstníku ÚSKVBL seznam přípravků, které je možné vydávat i bez lékařského předpisu a vedení fondu **odborných informací** o léčivech.

4.2.4 Registrace hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP)

Pro uvedení HVLP na trh je nutné povolení, které lze získat na základě **registračního**, v případě např. veterinární kosmetiky **schvalovacího řízení** ÚSKVBL.

Žadatel o registraci léčivého přípravku zpracuje tzv. **SPC – přehledný souhrn údajů o přípravku** a český text příbalové informace, na základě vyhodnocení provedených zkoušek a studií odborných expertů. Žadatel předkládá ÚSKVBL žádost a potřebnou dokumentaci včetně potvrzení o zaplacení správního poplatku.

Požadavky na dokumentaci pro registraci humánních či veterinárních HVLP jsou v podstatě **stejně přísné**.

4.2.5 Další legislativní normy

Vyhláška č. **228/2008 Sb.** o registraci léčivých přípravků

Vyhláška č. **229/2008 Sb.** o výrobě a distribuci léčiv

Vyhláška č. **86/2008 Sb.** o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv

Vyhláška č. **226/2008 Sb.** o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.

Vyhláška č. **54/2008 Sb.** o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů.

(NOVELA: Vyhláška č. **190/2013 Sb.**)

Vyhláška č. **106/2002 Sb.** Kterou se mění Vyhláška č. **273/2000 Sb.** která stanovuje nejvyšší přípustná rezidua veterinárních léčiv a biologicky aktivních látek v živočišné výrobě. (Maximální limit reziduí - MLR se vyjadřuje v mg/kg suroviny)

Zákon č. **110/1997 Sb.** o potravinách a tabákových výrobcích

Zákon č. **166/1999 Sb.** o veterinární péči

Na základě celního zákona (č. **243/2016 Sb.**) veterinární přípravky hromadně vyráběné, dezinfekční, diagnostikované, deratizační, dietetické, vitamínové, minerální a kosmetické – **nepodléhají registraci** (nemají charakter léčivých přípravků)

Zákon č. **91/1996 Sb.** o krmivech

Vyhláška č. **295/2015 Sb.** o provedení některých ustanovení zákona o krmivech

Zákon č. **120/2002 Sb.** o podmínkách uvádění biocidních přípravků a účinných látek na trh

5 VÝROBA, ÚPRAVA, DISTRIBUCE, VÝDEJ, PRODEJ A POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (HLAVA IV)

Tato kapitola vychází ze zákona č. **237/2007 Sb.** o léčivech, který mimo jiné definuje pojmy příprava, úprava, distribuce, výdej, prodej a používání léčiv.

Výroba léčivých přípravků – Léčiva jsou oprávněny vyrábět osoby, které mají povolení od ÚSKVBL. Tomuto povolení podléhá i výroba VLP za účelem vývozu a klinického hodnocení či výroba meziproduktů léčivých přípravků. Povolení se rovněž vztahuje na dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí.

Pozn.: výroba a dovoz léčivých přípravků § 62; povinnosti výrobce léčivých přípravků § 64; povinnosti dovozce, výrobce a distributora léčiv § 69a

Příprava léčivých přípravků – tím se rozumí jejich zhotovení v lékárně nebo v dalších pracovištích, ve kterých lze léčivé přípravky připravovat podle § 79 odst.2.

Úprava léčivých přípravků – jedná se o postup který se provádí u léčivých přípravků, které podléhají registraci před jejich výdejem nebo použitím při poskytování veterinární péče (v souladu s SPC nebo podle údajů výrobce). Dále pak se provádí u hodnocených léčiv před jejich použitím v rámci klinického hodnocení.

Pozn.: příprava a úprava léčivých přípravků § 79

Distribuce léčivých přípravků – jedná se o všechny činnosti jako jsou: obstarávání, skladování, dodávání (včetně léčiv v rámci EU a vývozu do jiných zemí než členských států – třetí země) a obchodní převody bez ohledu na to, zda jde o činnost prováděnou za úhradu či zdarma. Distribuce probíhá ve spolupráci s výrobcí, jinými distributory nebo s lékárnami a jinými osobami (které jsou oprávněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti). Za distribuci léčiv se nepovažuje: výdej, prodej prodejcem vyhrazených léčivých přípravků a jejich používání při poskytování veterinární péče. Taktéž se za distribuci léčiv nepovažuje dovoz léčiv ze třetích zemí.

Pozn.: Práva a povinnosti distributora § 77

Výdej léčivých přípravků – poskytování léčivých přípravků za podmínek uvedených v § 82 odst.2. (např.: před výdejem léčiva, které je vázáno na předpis, farmaceut ověří dobu platnosti předloženého tištěného lékařského předpisu, léčivé přípravky vázané na předpis se vydávají na základě elektronického receptu, který ověří pomocí jeho identifikátoru, apod.).

Pozn.: Výdej léčivých přípravků § 81g; § 82; výdej léčivých přípravků v lékárně § 83

Prodej vyhrazených veterinárních léčivých přípravků – jedná se o nákup, skladování nebo prodej konečnému spotřebiteli.

Používání léčivých přípravků – léčiva se používají při poskytování veterinární péče tedy poskytování chovatelům za účelem následného podání zvířatům nebo jejich přímé podání zvířatům.

6 ZROJE INFORMACÍ O LÉČIVECH

Existuje několik možných zdrojů informací, které se týkají léčivých přípravků. Rozlišujeme zdroje tištěné, elektronické. Mezi tištěné zdroje informací o léčivech náleží: lékopis; Breviř; Vademecum – registrované veterinární léčivé přípravky; SPC; katalogy distribučních firem a firemní katalogy. Mezi elektronické zdroje řadíme zejména oficiální webové stránky SÚKL a USKVBL a dále pak doménu AISLP.

6.1 Tištěné zdroje informací

Lékopis

Jedná se o farmaceutické dílo **normativního charakteru**, je tedy ukotven v zákoně č. 378/2007 Sb. O léčivech, s celostátní platností a závazností pro všechny, kteří se zabývají přípravou, výrobou, kontrolou, distribucí, uchováváním a vydáváním léčiv.

Zajišťuje standartní složení, postup zpracování a jakost všech léčiv na území, pro které je lékopis platný. Cílem je tedy **unifikace léčiv** na územních celcích. Uvedené postupy přípravy jednotlivých léčiv (IPLP = individuálně připravované léčivé přípravky) jsou jasně definovány a každý lékárník je musí dodržet. Obsahuje například jak má vypadat mast, jakým způsobem se testuje kvalita masti a jaké mají být výsledky testování – tzv. zkoušky totožnosti.

Současná podoba českého lékopisu je, že se skládá ze čtyř částí, které na sebe navazují a každým rokem je vydáván doplněk lékopisu, který obsahuje národní část. Rozlišujeme **evropskou část** (český překlad evropského lékopisu) a **národní část lékopisu**.

Každá tato část se nadále rozděluje na obecnou a speciální pasáž. Obecná pasáž evropské části popisuje metody, které lze využívat, definice například masti, typy očních přípravků, definice lékových forem a jsou zde uvedeny postupy zkoušek totožnosti. Speciální pasáž evropské části je sestavena z odborných článků, chemických popisů jednotlivých léčivých látek, jejich vlastností a jsou zde vypsány zkoušky totožnosti. Obecná pasáž národní části obsahuje zkoumadla použitá v národních člancích včetně referenčních látek a dále pak obsahuje tabulky pro skupiny léčiv, relativní atomové hmotnosti, způsob skladování a doba použitelnosti IPLP apod. Speciální pasáž národní části obsahuje recepty, léčivé přípravky, zkoušky totožnosti a další.

Breviř

Jedná se o „příručku“ zaměřenou na odborné a cenové informace o hromadně vyráběných léčivých přípravcích na území České republiky pro humánní lékaře. (katalog registrovaných léčivých přípravků v SÚKL)

Obsahuje úvodní část, kde představuje kolektiv autorů včetně distribuční firmy Medical Tribune, úvod, informace o cenách a úhradách. Dále pak obsahuje dva rejstříky a lékař má tedy možnost výběru, zda bude hledat léčivý přípravek dle **ATC skupin** (anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace), nebo dle **účinných látek**. Tato kniha obsahuje i adresář firem a obchodních zastoupení na trhu.

U každého léčivého přípravku jsou uvedeny veškeré informace jako například: registrovaný název, držitel rozhodnutí o registraci, léková forma, zda je přípravek vázaný na lékařský předpis, kódové označení ACT, identifikační kód SÚKL, síla léčivého přípravku, velikost balení, dávkování, způsob aplikace, kontraindikace, doba použitelnosti, příp. omezení preskripce, maximální úhrada pojišťovnou a orientační cena.

Vademecum – registrované veterinární léčivé přípravky 2014

Je publikace, která zahrnuje informace o registrovaných veterinárních léčivých přípravcích. Dle zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech má Ústav pro státní kontrolu veterinárních léčiv a biopreparátů povinnost vést odborné informace o veterinárních LP a tyto informace odpovídajícím způsobem zveřejnit tak, aby byly snadněji dostupné – tištěná verze pro veterinární lékaře.

Obsahuje odborné texty o přípravcích, informace ohledně indikačního omezení, adresář držitelů rozhodnutí o registraci a jejich obchodní zastoupení v České republice a rejstřík přípravků dle držitelů rozhodnutí o registraci abecedně seřazené. Naleznete zde rejstřík dle hlavních **ATCvet** (anatomicko-terapeuticko-chemické „veterinární“ vlastnosti) skupin a rejstřík přípravků dle **léčivých látek**. Naproti předchozí publikaci (Brevír) je zde uveden i přehled nových registrací.

U každého léčivého přípravku jsou uvedeny veškeré informace podobně jako u brevíře, a navíc jsou zde uvedeny ochranné lhůty.

SPC

Jedná se o **shrnutí** všech informací o léčivém přípravku, zejména léčebné indikace, kontraindikace, dávkování, léková forma, nežádoucí účinky, interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy intolerance, podmínky skladování a další.

V další části tohoto dokumentu jsou popsány farmakologické vlastnosti daného léčivého přípravku, tedy farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti léčiva. Nedílnou součástí jsou i farmaceutické údaje jako například seznam pomocných látek, doba použitelnosti, zvláštní opatření pro uchovávání a jakým způsobem provést likvidaci přípravku.

V každém SPC je uveden držitel rozhodnutí o registraci, registrační číslo, datum první registrace a popřípadě i datum revize textu.

Katalogy distribučních firem a firemní katalogy

Katalogy existují jak v tištěné, tak v elektronické verzi, se kterou se v současné době setkáváme mnohem častěji než s tištěnou verzí katalogů distribučních či výrobních firem. Jednotlivé distribuční firmy nabízejí ve svém aktualizovaném katalogu seznam nejrůznějších léčivých přípravků, včetně jejich SPC, dostupnosti apod.

Nejznámější firmy jsou například: Zentiva; Bioveta, Pfizer, AstraZeneca, Sanofi, Bayer a další.

6.2 Elektronické zdroje

Webové stránky SÚKL

Na oficiálních webových stránkách SÚKL (státního ústavu pro kontrolu léčiv) lze vyhledat nepřehledné množství informací o léčivech počínaje podklady pro registraci léčiv, jejich distribuce,

kontrola, klinické hodnocení až po hlášení nežádoucích účinků. Tyto oficiální stránky umožňují dohledat potřebné informace jak odborníkům, tak i naprostým laikům. Tyto stránky jsou velmi významným zdrojem informací, který je pravidelně **aktualizován**.

Na úvodní straně je dole vlevo seznam databází jako například databáze léku, lékáren, prodejci vyhrazených léčiv a nejrůznější přehledy a seznamy. V databázi léků lze vyhledat informace o léčivém přípravku dle několika kritérií jako například začátek názvu LP, kód SÚKL, ATC skupina, začátek názvu účinné látky, či další parametry. To znamená, že pokud neznáte celý název přípravku, zadáte alespoň jeho začátek a v databázi naleznete nabídku možných léčivých přípravků s tímto názvem. Součástí vyhledávání léčiv jsou i nejrůznější filtry, které si můžete zvolit jako například vyhledat pouze léčivé přípravky vázané na lékařský předpis apod.

AISLP – informační systém léčivých přípravků

Jsou webové stránky, které shromažďují veškeré informace ohledně humánních léčivých přípravků, avšak získání těchto informací podléhá registraci, která je zpoplatněna. Tato databáze obsahuje desítky tisíc kódů SÚKL, desítky tisíc doplňků stravy, vitamínů apod. a několik tisíc prostředků zdravotnické techniky. U každého léčivého je v databázi k dispozici SPC, přehledný článek a cenové údaje.

Webové stránky ÚSKVBL

Na oficiálních webových stránkách ÚSKVBL (ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv) lze stejně tak jako na stránkách SÚKL vyhledat veškeré informace ohledně veterinárních léčivých přípravků dostupných na území České republiky.

Na úvodní straně naleznete v pravé části seznam databází, ve kterých lze velmi jednoduše dohledat tížené informace ohledně veterinárních léčivých přípravků - **databáze aktuálně registrovaných VLP**. V této databázi můžete hledat léčivý přípravek dle několika kritérií, stejně tak jako na stránkách SÚKL. Výbornou inovací těchto stránek je i možnost stažení mobilní aplikace s databází aktuálně registrovanými VLP pomocí QR kódu. Naleznete tam dokonce i samostatný odkaz pro veterinární lékaře, kde nabízí nejrůznější semináře, aktuality a další důležité oficiální informace.

7 FARMAKOVIGILANCE

Pojem farmakovigilance, tvořený fúzí řeckého slova *pharmakon* (=léčivo) a latinského slova *vigilla* (bdění), lze přeložit například jako bdělost nad léčivy či léková obezřetnost. Hlavním cílem je **dohled na působení léčivých přípravků po jejich uvedení na trh**.

*Pozn.: Při předepisování či aplikaci léčivého přípravku je nutný **správný** výběr léčiva jeho přesné dávkování a vhodný způsob aplikace. Důležitá je také možnost **získat informace o účinnosti** léčivého přípravku včetně jeho nežádoucích účinků, které se mohou v průběhu terapie objevit.*

Bezpečnostní profil léčivého přípravku se vždy stanovuje na základě poměru **přínosů a rizik** toho daného preparátu. Aby mohl být léčivý přípravek registrován, musí vždy být jeho bezpečnostní profil ve prospěch přínosů.

V případě nového léčiva nelze v rámci hodnocení bezpečnostních parametrů získat dostatečně široké množství dat, potřebných pro vyloučení nežádoucích či neočekávaných reakcí, popřípadě i komplikací. Tyto data je možné získat až **po uvedení léčivého přípravku na trh** (tzn. **po jejich**

registraci). Z toho plyne profesní i právní zodpovědnost veterinárního lékaře, který v případě zjištění nových nežádoucích poznatků ohledně léčivého přípravku nahlásí nežádoucí účinky léčiva zodpovědným institucím, a to konkrétně **držiteli registrace** (firma) či **registrační agentuře** (ÚSKVBL).

7.1 Hlavní cíle veterinární farmakovigilance

1. Shromažďovat a hodnotit **veškeré informace, které se týkají prospěšnosti a rizika veterinárního léčivého přípravku (VLP)**

Pozn.: Myšleno v celém rozsahu veterinární farmakovigilance, ve všech zemích, kde je VLP uváděn na trh.

2. **Udržovat údaje o VLP aktualizované**, aby jejich uživatelé mohli co možná **nejpřesněji posoudit riziko** spojené s užíváním VLP v každém jednotlivém případě
3. Identifikovat **vzácné** nežádoucí účinky, které **nebyly odhaleny v období před registrací VLP**

krátké trvání – nelze stanovit účinky, které se rozvíjí při dlouhodobém používání, nebo účinky, které mají dlouhou dobu latence

úzká populace – zkoušení a hodnocení nezahrnuje v širším měřítku zvláštní skupiny (mladé, nebo staré jedince) a populace, na které se provádí hodnocení tedy neodpovídá vždy populaci, která bude vystavena VLP

úzká paleta indikací – zahrnuje indikace, pro které se hodnotí účinnost, avšak nepostihuje indikace, které postupně přináší praxe

malý výběr populace – VLP musí být podán u nejméně 30 000 zvířat, aby se vyskytly nežádoucí účinky (S 95 % jistotou), které mají incidenci 1 : 10 000

*Pozn.: Zkoušení a hodnocení z období před registrací VLP **zřídka** kdy detekují nebo definují frekvenci **veškerých významných** nežádoucích účinků.*

4. Sledovat **zvýšení incidence** (případů) známých nežádoucích účinků (**identifikace rizikových faktorů**), které mohou akcelarovat nebo mohou být příčinou výskytu nežádoucích účinků

Pozn.: Nedodržení podmínek SVP, nedostatečná stabilita VLP, zvýšená frekvence off-label použití,..

5. Eliminace **falešně pozitivních reakcí**

Z toho plyne snaha zlepšovat vlastnosti VLP a dostupné informace o možných rizicích, které jsou spojené s použitím VLP a eliminovat VLP s nevhodným poměrem přínosů / rizika z trhu.

Bezpečnostní profil VLP se tedy vyvíjí po celou dobu, kdy je léčivo v praxi - na trhu (neznámé interakce, používání v neproověřených indikacích – off-label, vznik rezistence, používání u rizikových skupin – věk, onemocnění, genotyp,..).

U VLP, jehož poměr přínosů a rizik přestal být výrazně ve prospěch přínosů, může dojít ke zrušení registrace a následnému stažení z oběhu.

7.2 Oblasti zahrnované do farmakovigilance

1. Nežádoucí účinky VLP, zvláště jejich zvýšená incidence či vliv rizikových faktorů

Jedná se tedy o účinek, který je **škodlivý a nezamýšlený**, a který se objevuje při **běžně používaných dávkách** u zvířat za účelem prevence, diagnostiky nebo terapie nebo ovlivnění fyziologických funkcí (např.: vomitus, apatie, třes, průjem, reakce v místě podání,..) .

2. Závažné nežádoucí účinky VLP

Jedná se o nežádoucí účinek, jež ohrožuje život a může končit smrtí jedince, nebo má za následek výrazné ohrožení nebo poškození zdraví pacienta. V některých případech se jedná o vrozenou anomálii či vadu a může dojít k trvalým následkům a nebo k prodloužení příznaků u léčených zvířat.

3. Neočekávané nežádoucí účinky VLP

Účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC). Např.: výskyt „blue eye“ u vakcinovaných psů proti infekční hepatitidě u vakcín, které obsahují CAV1, výskyt sarkomů u koček v místě aplikace vakcín,..)

4. Nežádoucí účinky VLP u člověka (aplikující osoba, náhodná aplikace člověku,..)

Účinek, který je škodlivý a nezamýšlený a která se objeví u člověka po jeho vystavení VLP (např.: kožní vyrážka po styku s VLP, respirační potíže po nadýchání se VLP, náhodná injekční aplikace VLP člověku,..).

5. Překročení MRL v potravinách, tedy nedostatečná ochranná lhůta

Nejčastěji se tomu děje v případě mléka - kdy se využívají diagnostické metody pro zjištění RIL (rezidua inhibičních látek) v mléce, z čehož vyplívají nedostatky ve výrobě či formulaci VLP.

6. Nedostatečná účinnost

Nejčastěji se jedná o vakcíny – změny v antigenní struktuře patogenů – chřipka, objev nového kmene, dojde k terapii a následně k nástupu rezistence

7. Nepříznivý vliv na životní prostředí

Např.: Diklofenak (způsobuje otravy supů na Evropském kontinentu) versus Meloxicam

8. Off-label používání – použití VLP mimo rozsah rozhodnutí o registraci

Jedná se o použití VLP, které není v souladu s SPC, včetně nesprávného použití či zneužití VLP.

7.3 Princip fungování

Jak již bylo řečeno výše veterinární lékaři mají **právní a etickou** povinnost nahlásit podezření z výskytu příhod jako například: nežádoucí účinky léčivého přípravku, překročení MRL, nedostatečná účinnost, off-label použití a popřípadě nepříznivý vliv na životní prostředí, které **spadají do oblasti veterinární farmakovigilance**.

Tyto důsledky musí nahlásit **držiteli registrace** (výrobce / distribuční firma) a **registrační agentuře** (ÚSKVBL). V neposlední řadě je také nutné, aby veterinární lékaři informovali další uživatele VLP, tedy chovatele, o nutnosti nahlásit podezření na nežádoucí účinky a tento výskyt s nimi

následně konzultovali. Jestliže veterinární lékař /ka tuto povinnost nedodržují, může jim ÚSKVBL pozastavit oprávnění k předepisování, používání a vydávání léčivých přípravků.

V případě, že nastane situace a veterinární lékař musí nahlásit výskyt nežádoucího účinku může požadovat odbornou pomoc od držitele registrace, který má povinnost aktivně působit a také může požadovat odbornou pomoc od registrační agentury.

Pozn.: Odpovědnost za VLP na trhu má v první řadě vždy držitel rozhodnutí o registraci, avšak veterinární lékař je nejvýznamnějším článkem při získávání informací o vlastnostech VLP.

Postup pro hlášení nežádoucího účinku:

Na oficiálních webových stránkách ÚSKVBL jsou k dispozici specifické formuláře, které jsou v záložce farmakovigilance → Veterinární lékaři a chovatelé → Hlášení podezření nežádoucího účinku u VLP (kde jsou uvedeny minimální informace nutné k hlášení na podezření nežádoucího účinku a možnosti hlášení) → Hlášení nežádoucího účinku formuláře (e-mail nebo pošta), nebo lze využít možnost hlášení prostřednictvím on-line formuláře (VETTOX = veterinární toxikologická databáze – www.vettox.cz, která spolupracuje s Veterinární univerzitou Brno - VETUNI).

Postup pro hlášení nežádoucího účinku (elektronický formulář):

Postup je obdobný kdy na oficiálních webových stránkách ÚSKVBL v záložce farmakovigilance zvolíte → Veterinární lékaři a chovatelé → Elektronická hlášení → Elektronický formulář ÚSKVBL.

8 FARMAKOKINETIKA

Farmakologie je tvořena několika oblastmi, do kterých se řadí i farmakokinetika zabývající se matematickým popisem **osudu léčiv** v organismu po jejich podání. Jednoduše řečeno, sleduje **působení organismu na léčivo**. Prostřednictvím farmakokinetických parametrů popisuje **změny (modifikace) koncentrace léčiv** v organismu v závislosti na čase.

Fáze farmakokinetiky neboli změny koncentrace látky v organismu v průběhu času ovlivňují procesy: **resorpce (absorpce); distribuce; metabolizace; exkrece (vyučování)**.

8.1 Aplikace a resorpce

V případech, kdy není léčivo injikováno přímo do krevního oběhu je resorpce, neboli **přestup léčiva z místa aplikace do krevního řečiště**, velmi důležitá.

<u>Faktory usnadňující resorpci</u>
nízká molekulární hmotnost
apolarita (nepřítomnost elektrického náboje molekuly)
vhodná rozpustnost látky v tucích
silné prokrvení
dostatečná permeabilita v místě účinku
(využití transportního proteinu)

8.1.1 Faktory ovlivňující resorpci

A. Fyzikální a chemické vlastnosti léčiva

Resorpci ovlivňuje zejména léková forma a vlastnosti přípravku (velikost molekuly a její tvar, rozpustnost ve vodě a v tucích, schopnost disociovat v závislosti na pH prostředí,..)

B. Místo a způsob aplikace

1. Zevní - lokální aplikace na kůži a přístupné sliznice

Tento způsob podání léčiva je jednoduchý a nabízí i možnost samoobslužné aplikace. Typickým znakem lokální aplikace na kůži či přístupné sliznice, je vysoká koncentrace přípravku v oblasti místa podání, a tudíž i dostatečně vysoká koncentrace léčiva, vyvolávající cílený účinek.

Resorbované množství takto aplikovaného farmaka, sice přestoupí do krevního oběhu, avšak bývá tak nepatrné, že nedokáže vyvolat celkový (systémový) účinek v organismu. Lze tedy říct, že **při lokální terapii bývají systémové účinky většinou zanedbatelné.**

Nevýhody této aplikační cesty jsou různé alergické reakce kůže či sliznice, popřípadě existuje riziko systémového působení po olízáni zvířetem nebo resorpci přes poškozenou či zánětlivou kůži. (masti, krémy, pasty, gely, zásypy, omývadla mléčné žlázy, spreje, pěny, šampóny,..)

Dermatologika

Zevně používaná léčiva na kůži, která se podávají ze dvou hlavních důvodů. Primárně se používají jako ochrana kůže před škodlivými vlivy a sekundárně, aby došlo ke vstřebání účinné látky do kůže či celého organismu.

A) Dermatologika pro ochranu kůže

Rozlišují se různé typy či stavy kůže – suchá, málo mastná, šupinatá, vlhká, mastná, elastická. Stejně tak se rozlišují i různé typy dráždivých vlivů poškozující kůži.

B) Dermatologika jako tzv. vehikula (nosiči léčiv) - transkutánní aplikace

Čím větší je rozdíl v lipofilii léčiva a vehikula (rozpustnost látky v tucích), tím má účinná látka větší tendenci opustit daný nosič. (Př.: snadněji opustí masťový základ hydrofilní léčivo v lipofilním základu nebo lipofilní léčivo v hydrofilním základu)

Důležitým faktem je, že kůže představuje uzavřenou lipofilní bariéru, tudíž přes ní mohou přestoupit jen látky lipofilní, tedy rozpustné v tucích. Jakmile dojde k přestupu těchto látek přes neporušenou kůži, dochází k dlouhodobému systémovému účinku.

2. Zevní aplikace do přístupných tělních dutin

okulární	oční kapky, vody
aurikulární	ušní spreje, omývadla
intranazální	nosní kapky, gely
intravaginální	poševní kuličky
intrauterinární	děložní pěny – endofoam, děložní tablety
intracystický	Lokální terapie močového měchýře
intramamární	foamy – pěny do mléčné žlázy

3. Celková (systémová) aplikace

Cílem tohoto typu podání je vstup účinné látky do **krevního řečiště**, aby mohlo dojít k distribuci do jednotlivých částí těla, tedy dosáhnout cílového místa účinku.

4. Perorální aplikace (*per os* /přes ústa)

Aplikace *per os* představuje cestu farmaka ústy přes GIT do cílového místa účinku. Výsledný efekt je ovlivňován stavem a naplněností GIT, ale existují i velké rozdíly mezi jednotlivými druhy zvířat. Po absorpci z GIT proniká léčivo do portální cirkulace - prochází játry a následně pak dosáhne systémové cirkulace („**first pass effect**“).

Vzhledem ke způsobu distribuce léčiva, je nástup účinků **poměrně pomalý**. Resorpce v trávicím ústrojí závisí na několika faktorech:

1. na fyzikálně – chemických vlastnostech
2. na lékové formě a vlastnostech přípravku (galenické parametry / galenická dostupnost)
Galenická dostupnost je termín, který shrnuje dva důležité pochody biologické dostupnosti **dezintegrace** a **dissoluce**. Jedná se o vlastnost podané lékové formy, která se musí v trávicím ústrojí především **rozpadnout** (dezintegrace), aby se mohla látka v tekutém obsahu trávicího ústrojí **rozpustit** (dissoluce).
3. na funkčnosti trávicího ústrojí
Po resorpci léčiva ze střeva prochází játry, kde se může chemicky pozměnit, nebo se zde může vychytnat → „first pass effect“. **Presystémová eliminace** je proces, díky kterému lze určit enterálně resorbované množství léčiva, které je odstraněno z krve ještě před vstupem do velkého oběhu.

Výhody: možnost aplikace chovatelem, snadná a bezpečná, přípravky nemusí být sterilní a riziko akutní lékové reakce je nízké.

(prášky, změněné prášky – granula, tobolky, tablety, medikované premixy, boly, roztoky, emulze (olej + voda), suspenze (pevná látka v kapalině), perorální pasty, sirupy)

5. Orální aplikace

Tento způsob aplikace je obdobný jako perorální. Léčivo se aplikuje do dutiny ústní a využívá se za účelem lokálního působení, nebo při vstřebání sliznicí dutiny ústní za účelem systémového působení.

(kloktadla, sublingventy – pod jazyk, žvýkačky, lízátka)

6. Rektální aplikace

Léčivo se aplikuje do konečníku s cílem lokálního působení, nebo dojde ke vstřebání sliznicí konečníku k systémovému účinku.

(čípky, rektální masti, tekutiny k výplachům)

7. Parenterální aplikace - injekční

Je způsob podání léčiva jinou cestou než přes GIT, tudíž se vyhýbá nevýhodám perorální aplikace. Jedná se o **invazivní techniku** podání léčiva pomocí **sterilní injekce, infúze, inhalace** apod.. Protože existuje riziko špatné (neodborné) aplikace a neočekávané reakce, je tento způsob podání prováděn lékařem.

Nejčastější způsoby parenterální injekční aplikace u zvířat jsou : intramuskulární, subkutánní, intravenózní, intraperitoneální (i.p.), intradermální, epidurální.

Injekční aplikace:

Intramuskulární aplikace (i.m.)

Tímto způsobem je možné podávat vodné nebo olejové suspenze, roztoky i depotní formy farmak (pomalé vstřebávání). Absorpce léčiva probíhá dostatečně rychle buď hematogenně (krevní oběh) nebo lymfogenně (lymfatický systém).

Nevýhodou je nevhodné postupné uvolňování do nervu, krevních cév, tuku a mezi svalové svazky v pouzdře tkaniva.

Subkutánní aplikace (s.c.)

Injekční podání malého množství léčiva (1-2 ml) do podkoží, jehož absorpce je ovlivněna průtokem krve. Stejně tak, jako u intramuskulární aplikace je vhodně vyloučit dráždivá a olejová rozpouštědla, aby nedošlo k nežádoucí reakci organismu.

Intravenózní aplikace (i.v.)

Při i.v. je léčivo vpraveno přímo do systémové cirkulace, a proto je i nástup účinku velmi rychlý. Aplikují se tak především vodné roztoky.

Inhalační cesta aplikace

Umožňuje transport účinné látky na sliznici bronchů a do jisté míry až na membrány plicních alveolů. Lze inhalovat plyny, těkavé látky a jemné částice. Inhalační aplikace může být **lokální**, kdy dochází k ovlivnění bronchů, nebo konzistence bronchiálního hlenu, a nebo **systémová**, kdy je absorpce z dýchacích cest rychlá, ale **záleží na velikost inhalovaných částic**.

8. Ostatní aplikace

Epidurální a subarachnoidální, intradermální, intratracheální, intraarteriální, intramedulární a intratekální

8.2 Distribuce

K transportu účinné látky do cílového místa působení, tedy k distribuci léčiva se využívají prostory s vodným prostředím, kde se látka může rozpustit a jsou tu k dispozici - krevní plazma, intersticiální tekutina a intracelulární prostor.

Léčivo si také může „usnadnit cestu“ a naváže se na různé struktury např. **v krvi na plazmatické proteiny** nebo **na eryocyty**, **v tkáních na receptory** či **fosfolipidovou dvojvrstvu membrán** a nebo může deponovat (postupně se uvolňovat) v tukových vakuolách či kostní substanci.

8.2.1 Vazba léčiv na plazmatické proteiny (v krvi)

Vazba **léčivo – plazmatický protein** vzniká rychle a je reverzibilní (vratná), tudíž jakákoliv změna koncentrace nenavázaného (volného) léčiva způsobí okamžitou odpovídající změnu koncentrace u navázaného léčiva. Komplex léčivo – protein tedy představuje **depo**, které v první řadě **snižuje intenzitu účinku**, ale zároveň prodloužením eliminace **prodlužuje trvání účinku**.

Množství nenavázaných (volných) částic léčiva, které přestupují z plazmy do metabolizující jaterní buňky nebo glomerulárního filtrátu (= ultrafiltrát krevní plazmy bez bílkovin → primární moč), má velký význam pro udržení hladiny léčiva.

Pozn: plazmatické proteiny váží určitý podíl léčiva (vytvoří komplex), které je následně „neaktivní“ → snížení intenzity účinku a zbylý podíl léčiva, které zůstalo nenavázané je „aktivní“ (čím vyšší podíl volného léčiva, tím je intenzivnější účinek).

Význam lékové interakce

V případě, že dvě různé látky mají afinitu (schopnost eagovat) ke stejnému vazebnému místu na molekule např. Albuminu, může mezi nimi dojít ke kompetitivnímu vytěsňování.

Při kompetitivním vytěsňování jedna z látek vytěsní od vazebného místa na proteinu tu druhou látku, a tímto způsobem **zvýší koncentraci volné (a tedy účinné) druhé látky v plazmě.**

Zvýšená koncentrace volného – vytěsněného léčiva v plazmě znamená, že **účinnost této látky se zvýší**, ale zároveň se **urychlí její eliminace**. Jedná se o jednu z **forem lékové interakce**.

Důležitá pozn.:

Jestliže dojde ke snížení koncentrace albuminu, což se může stát například při jaterních poruchách, nefrotickém syndromu či při špatném zdravotním stavu, nastává změna farmakokinetiky léčiv silně vázaných na albumin.

8.2.2 Průnik léčiv přes biologické membrány

Membrána je tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou, která ve svých hydrofóbních (nepolárních) částech obsahuje molekuly cholesterolu. Cholesterol ovlivňuje tekutost membrány a umožňuje průnik lipofilních látek přes membránu (tyto látky se při průchodu biomembránou rozpustí v lipofilní vrstvě).

Proteiny, které prostupují fosfolipidovou dvojvrstvou fungují jako póry, kterými aktivně i pasivně pronikají molekuly hydrofilních látek (rozpuštěných ve vodě).

Možnosti průniku léčiv přes biologické membrány:

- difuze
- pasivní transport
- aktivní transportního
- transcytoza (vezikulární transport)
- endocytóza zprostředkovaná receptory

Difuze – prostá lipofilní

Jedná se o typ pasivní difuze, kdy není potřeba dodávat energii pro transport léčiva, jelikož tento děj probíhá ve směru koncentračního gradientu. Prostou difuzí pronikají lipidovou dvojvrstvou pouze látky lipofilní.

Rychlost difuze je dána **Fickovým zákonem**, který určuje vztah mezi množstvím látky, které prostoupí membránou za jednotku času (rychlost prostupu – **J**), koeficientem permeability (**P**), plochou (**A**), koncentračním gradientem (**C₁ – C₂**) a tloušťkou vrstvy, přes kterou dochází k přestupu.

Pasivní transport

Takový transport zajišťují systémy, které umožňují pronikat do buňky hydrofilní látky, jež by lipidovou membránou samostatně neprošly.

Aktivní transport

Probíhá za spotřeby energie ve formě ATP, která je nutná pro přenos látky přes buněčnou membránu proti směru koncentračního gradientu (tzv. „do kopce“). Energie potřebná pro transport se získává prostřednictvím:

Primárních aktivních transportérů, (samy hydrolyzují ATP na ADP a P (fosfát) → ATPázy)

Sekundárních aktivních transportérů (vyžadují spřažení kotransportéru –vyžití bílkovin jako přenašečů)

Transcytóza (vezikulární transport)

Vezikulární transport využívá schopnosti vchlípení a zaškrcení membrány, kdy vznikají tzv. vezikuly, které jímají extracelulární tekutinu s rozpuštěnou látkou a transportují ji skrze membránu do buňky.

Endocytóza zprostředkovaná receptory

Endocytóza zprostředkovává přenos „příliš“ velkých látek (tekuté, pevné) z okolí. Ligand se extracelulárně naváže na **membránové receptory** (1,2), jejichž části v cytosolu (uvnitř buňky) vytvoří komplex se **specifickými bílkovinami** – adaptiny (3).

Tyto vytvořené komplexy putují po buněčné membráně do **jamkovité prohlubně** (působením klatrinu), kde se shlukují („coated pits – povlečené jamky“ 4). Následně se oblast s vytvořenými komplexy zaškrtní a vytvoří se **vezikuly** (5).

Vrstvy klatrinu a adaptinu **odpadnou** (6), a tak vznikne časný **endozom** (7), ve kterém se zvýší koncentrace protonů. To způsobí disociaci (rozpad) ligandu od receptoru.

8.2.3 Průnik léčiv přes organismové bariéry

Z hlediska farmakokinetiky jsou intenzita a rychlost transportu léčiv ovlivněny:

- koncentračním gradientem (u procesů bez přístupu energie)
- koncentrací léčiva v místě podání
- rychlostí odplavování léčiva v závislosti na stupni prokrvení
- velikostí plochy u orgánů s velkým povrchem (plíce, tenké střevo)

Rozdělení organismových bariér:

1. Slizniční bariéry
2. Vnitřní (bariéry mezi krví a tkáněmi)
3. Další bariéry (i mimo kapilární stěnu)

8.2.3.1 Slizniční bariéry

Střevní resorpce (veterinární specifika – rozdíl od Hu)

Enterální resorpcí mohou pronikat látky s fyzikálně-chemickými vlastnostmi, které umožňují vstup do lipofilního nitra fosfolipidové dvojvrstvy, nebo látky, které mají k dispozici speciální transportní mechanismus.

Dýchací cesty

V dýchacích cestách vytváří souvislou bariéru vzájemně těsně spojené řasinkové epitelie, kdy tato bariéra odděluje vnitřní prostor bronchů od intersticia.

*Pozn.: řasinkový epitel je vzájemně propojen prostřednictvím **zonulae occludentes** – okluzních spojů.*

Dutina ústní a kůže

Léčivo aplikované sublingválně či bukálně musí v dutině ústní překonat slizniční bariéru, které je tvořena mnohvrstevným dlaždicovým epitelem. Buňky mezi sebou vytváří bodové kontakty (desmozomy).

Desmozomy nejsou schopné utěsnit mezibuněčné štěrby, a proto vylučují polární lipidy, které se v extracelulárním prostoru uspořádávají do vrstev. To dává za vznik souvislé fosfolipidové bariéry, uložené **extracelulárně** (na rozdíl od střevní bariéry).

Léčiva pronikající kůží do krevního řečiště:

Skopolamin – parasimpatolytikum - alkaloid z Blínu černého

Glyceroltrinitrát – GNT, nitroglycerin

Fentanyl – syntetický opioid

Mohou proniknout i jedy, pokud jsou dostatečně lipofilní – **benzol; chlorované dibenzodioxiny; organofosfáty**

8.2.3.2 Vnitřní bariéry – mezi krví a tkáněmi

V oblasti kapilár (rozvětveného kapilárního řečiště) probíhá látková výměna mezi krví a tkáněmi. Jelikož je k dispozici největší plocha, tzn. i nejdelší dobu (průtok je nejpomalejší). Mezi krevní plazmou a intersticiálním prostorem vytváří morfologickou hranici **cévní endotel**.

Srdeční sval (kosterní sval)

Endotelové buňky se vyznačují výraznou endocytotickou (transport pevných částic) a transcytotickou (transport tekutiny z krevního řečiště do intersticia a obráceně) aktivitou – četné vchlípeniny a vezikuly endotelové buňky = endotel s **pinocitární aktivitou**.

Pankreas, střevo, atd.

Mezi těsně vzájemně spojenými buňkami se vyskytují póry / okénka (fenestrae), které překrývá pouze tzv. **diafragma**.

CNS

Vyznačuje se nepřítomností endotelových buněk, pórů a transcytotické aktivity. Vyskytuje se zde transportní protein (P-glykoprotein), schopný napumpovat zpět do krve cizí látky, které pronikly z kapiláry do mozkové tkáně (**efluxní transmembránový transport**).

Játra

V játrech **neexistuje** žádná bariéra látkové výměny mezi krví a intersticiem.

8.2.3.3 Další bariéry – i mimo kapilární stěnu

Placentární bariéra

Všechny farmaka s účinkem na CNS (dokáží prostoupit hematoencefalickou bariérou - HE bariéra), jsou schopna přestoupit placentární bariérou přímo do plodu, jelikož placentární bariéra je značně propustnější než HE bariéra. Tento poznatek je velmi důležitý z hlediska farmakoterapie v graviditě.

Ledvinová bariéra

Je tvořena glomerulární filtrací, tubulární reabsorpcí a sekrecí. V glomerulárním filtrátu se mimo jiné vyskytuje velké množství pro tělo důležitých látek, které jsou zpětně vstřebávány. Jedná se např. o ionty Na, K, Ca, AMK, H₂O a stejně tak farmaka, které se resorbují v proximálním stočeném kanálku (mechanismy resorpce: difúze, osmóza, aktivní transport). Dle farmakologických vlastností použitých léčiv prostupují do cílového místa.

Bariéra při tvorbě a sekreci mléka

8.2.4 Farmakokinetické parametry – kvantifikace absorpce léčiv

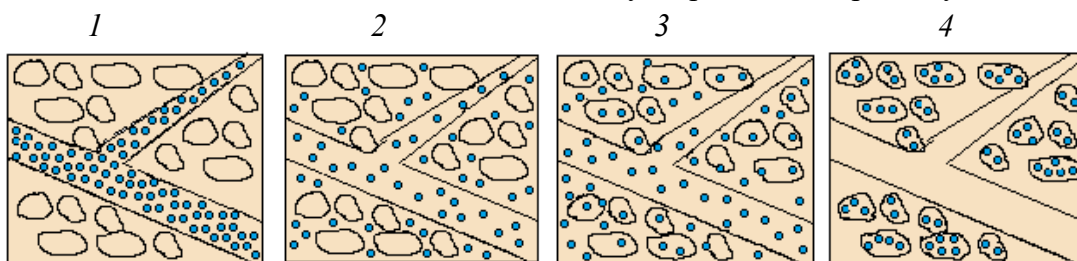
1. **Primární** (změny těchto parametrů lze vysvětlit změnou fyziologických parametrů – změna průtoku krve, vazba na plazmatické bílkoviny, glomerulární filtrace)
 - a. Distribuční objem V_d
 - b. Clearance CL
2. **Sekundární** (velikost závisí na jednotlivých parametrech)
 - a. Biologický poločas $t_{1/2}$
 - b. Biologická dostupnost léčiva F

8.2.4.1 Primární parametry

Distribuční objem (zdánlivý distribuční objem V_{app} – V_d)

Definuje, v jak velkém objemu by se muselo léčivo **homogenně distribuovat**, aby v něm dosáhlo takové koncentrace, která byla právě zjištěna v plazmě po přívodu určité dávky. Konečná hodnota se uvádí v litrech (popřípadě 1.kg-1, jestliže je přepočítaný na kg živé váhy zvířete), aby se dosáhlo nezávislosti parametru na tělesné hmotnosti.

Konečná hodnota je ovlivněna: rozpustností ve vodě či lipidech
afinitou k tkáňovým proteinům
sílu vazby na plazmatické proteiny



1. intravazální; 2. intravazální+ intersticiálně; 3. extracelulárně a intracelulárně; 4. vazba ve tkáni (vazba v buňkách)

Clearance (Klírens – CL)

Objem biologické tekutiny (krev, plazma), který se za jednotku času zcela očistí od sledované látky (např. farmaka). Má aditivní charakter. Zahrnuje procesy probíhající

v ledvinách, játrech, plicích a ostatních orgánech, dále pak zpětný přechod do střeva a hydrolyzu léčiva ve svalu nebo krvi.

Celkovou (systémovou) clearance rozumíme jako souhrn jednotlivých orgánových clearance.

Obecné rozdělení na: 1. Renální klírens (Cl_R)
2. Extrarenální klírens

8.2.4.2 *Sekundární parametry*

Biologický (eliminační) poločas $t_{1/2}$

Doba, za kterou se vyloučí polovina z celkového množství látky aktuálně přítomném v organismu (jednotkou je tedy jednotka času). Jde o konstantní veličinu.

Význam: společně s biologickou dostupností (plazmatickou koncentrací) se $t_{1/2}$ používá ro stanovení **frekvence dávkování** (tedy stanovení **dávkovacího režimu**) zejména těch léčiv, u kterých se předpokládá opakované podávání na udržení terapeutického účinku (např. dioxin)

Faktory ovlivňující biologický (eliminační) poločas:

- věk
- lékové interakce
- interakce na úrovni jaterního metabolismu
- změna pH moči

Srovnání eliminačního poločasu léčiv u jednotlivých druhů zvířat:

<u>Léčivo</u>	<u>Skot</u>	<u>Kůň</u>	<u>Prase</u>	<u>Pes</u>	<u>kočka</u>
Salicyláty	0,8	1,0	5,9	8,6	37,6
Pentobarbital	0,8	1,5	-	4,5	4,9
Amfetamin	0,6	1,4	1,1	4,5	6,5
Chloramfenikol	4,2	0,9	1,3	4,2	5,1
Trimetoprim	1,5	3,2	2,3	4,6	-
Ceftiofur	10	3-4	6	3-4	-
Sulfadimetoin	12,5	11,3	15,5	13,2	10,2
Penicilin G	0,7	0,9	-	0,5	-
Ampicilin	1,2	1,55	-	1,0	-
Kanamycin	1,9	1,45	-	1,0	-

Biologická dostupnost léčiva F

Je definována jako rychlost a množství **nezměněného** léčiva, které dosáhne systémové cirkulace po aplikaci dávky léčiva. Léčivo podané intravenózně (nitrožilně) je biologická dostupnost rovna 1.

Umožňuje posoudit vztah mezi **množstvím podaného** léčiva, které se **skutečně může uplatnit** ve farmakoterapii. Rozlišujeme **absolutní** a **relativní** biologickou dostupnost.

Je charakterizována třemi faktory:

- a) maximální plazmatická koncentrace (C_{max}),
- b) čas potřebný k dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max})
- c) plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC)

Pozn.: AUC = je celková plocha pod křivkou vyjadřující koncentraci léčiva v systémové cirkulaci v závislosti na času.

8.3 Metabolizace (biotransformace) léčiv

Hlavním cílem metabolizace je změna fyzikálně-chemických vlastností léčiva tak, aby mohlo být vyloučeno z organismu. Další definicí je přeměna aktivních substancí na neaktivní. Většinou dochází souběžně v průběhu chemických změn i ke snížení účinnosti a zvýšení hydrofilie (zvyšující se hydrofilie usnadňuje vylučování ledvinami a játry), existuje několik důsledků metabolizace léčiv:

1. Přeměna aktivního léčiva na inaktivní metabolit
2. Přeměna neaktivního léčiva (prekurzor, prodrug) na aktivní metabolit
3. Přeměna aktivní substance na aktivní metabolity s farmakologickým účinkem
4. Přeměna aktivního léčiva na toxické metabolity

Příklady:

Léčivo	metabolit
přeměna aktivního léčiva na inaktivní metabolit	
Fenobarbital	p-hydroxyfenobarbital
Amfetamin	p-hydroxyamfetamin
přeměna aktivní substance na aktivní metabolity	
Diazepan	N-desmetvldiazepam
Primidon	Fenobarbital
přeměna neaktivního léčiva na aktivní metabolit	
Prontosil	Sulfanilamid
Enalapril	Analprilát
přeměna aktivního léčiva na toxické metabolity	
Paracetamol	N-acetyl-benzochinonimin

Metabolizace má dvě fáze - reakce fáze I. (prekonjugační) probíhají enzymovými systémy v mikrozomech a reakce fáze II. (konjugační) probíhají většinou v cytozolu.

Pozn.: mikrozomy jsou částice vznikající při degradaci endoplazmatického retikula.

1. Fáze reakce:

Dochází ke změně struktury léčiva (např. oxidace, redukce, hydrolyza) – př. metabolická dekompozice chlorpromazinu. Hlavní reakcí této fáze je mikrozomální oxidace – mikrozomální enzymy jsou lokalizovány zejména v hepatocytech (v endoplazmatickém retikulu) - tzn. jaterní mikrozomální enzymy.

2. Fáze reakce:

Je charakterizována zejména jako konjugační reakce, tzn. že je léčivo konjugováno s endogenními substancemi (kyselina glukuronová, acetát, sulfát,..).

Příklady II. fáze reakce:

Reakce	Substrát
Glukuronizace	Paracetamol, morfin
Acetylace	Izoniazid, sulfoamidy
Konjugace s glutationem	Kyselina etakrynová
Konjugace s glycinem	Kyselina salicylová
Konjugace s kyselinou	Paracetamol
Metylace	Adrenalin, dopamin

Faktory ovlivňující biotransformaci:

- lékové interakce (inhibice a indukce mikrozomálních enzymů),
- věk,
- mezidruhové rozdíly,
- chorobné stavy,
- nutriční stav,..

Metabolizace – mezidruhové rozdíly:

Kočka	Pozvolna (pomalu) vytváří konjugáty s kyselinou glukuronovou, protože mají deficitní enzym glukuronyltransferázu – což způsobuje zvýšenou citlivost na paracetamol a fenolové sloučeniny!!!
Pes a liška	Nejsou schopni acetylovat aromatické aminosloučeniny.
Prase	Mají limitovanou syntézu sulfokonjugátů (slabá sulfátová konjugace = nedostupnost sulfátu), ale je nahrazována alternativní konjugací s kyselinou glukuronovou.
Potkan, pes, kur	Vylučují glukuronidové konjugáty zejména žlučí (záleží na molekulární hmotnosti)

Určité druhy ryb	Nemohou syntetizovat glukuronidy – nedostatek kyseliny glukuronové. UDP – glukuronyl - uridindifosfát
Hmyz	Syntéza glukuronidů je nahrazena β -glykosidovou konjugací

Mnoho léčiv je schopno stimulovat (indukovat) jaterní mikrozomální systém (např. fenobarbital, fenytoin, diazepam, fenylobutazon, rifampicin, grizeofulvin), což může vyvolávat **enzymovou indukci** tedy, zvýšený metabolismus, který vzniká zvýšením koncentrace enzymů.

V praxi se může vyskytnout i opačný stav, kdy některá léčiva inhibují metabolismus – **enzymová inhibice**.

Induktor/ inhibitor	Metabolizované léčivo
<i>Induktory mikrozomálních enzymů</i>	
barbituráty	barbituráty, warfarin, chlorpomazin
grizeofulvin	warfarin
fenytoin	digitoxin, teofylin, kotrikosteroidy
<i>Inhibitory mikrozomálních enzymů</i>	
alopurinol	dikumarol, tolbutamid
chloramfenykol	fenytoin, barbituráty
ketokonazol	cyklosporin

8.4 Exkrece (vylučování) léčiv

Nejdůležitějším exkrecním orgánem v organismu jsou ledviny. Většina léčiv se v nezměněné formě či ve formě metabolitů vylučuje močí, s výjimkou některých léčiv vylučujících se přednostně stolicí. Výsledkem exkrece léčiv je snížení koncentrace léčiva v organismu.

Renální exkrece – ledviny jako eliminační orgán

Na ledvinovém vylučování léčiv se podílejí 3 mechanismy:

1. Glomerulární filtrace
2. Tubulární sekrece
3. Tubulární reabsorpce

1. Glomerulární filtrace:

Jedná se o formu pasivního přestupu látek přes membrány (princip molekulárního síta). Ionty a malé molekuly procházejí filtrem bez omezení včetně některých léčiv, avšak záleží na jejich molekulové velikosti, která je limitujícím faktorem přestupu látek přes membránu do glomerulárního filtrátu. Látky s molekulovou hmotností vyšší než 65 000 je glomerulární filtr téměř nepropustný.

Množství léčiva obsaženého v glomerulárním filtrátu (tzn. množství léčiva, které prošlo přes filtr), je ovlivněno koncentrací léčiva v plazmě a rychlostí glomerulární filtrace (RGF).

2. Tubulární sekrece

Jedná se o formu aktivního transportu (nepřefiltrovaný podíl). Tímto způsobem jsou vylučována i léčiva, která mají vysokou vazbu na plazmatické proteiny.

3. Tubulární reabsorpce

Jedná se o formu pasivního přestupu léčiv přes membránu, který je lokalizován zejména v distálním nefronu (zpomaluje proces vylučování celé řady látek). Léčivky vyznačující se vysokou liposolibilitou se vylučují pomaleji než ostatní léčiva.

Rychlost a rozsah tubulární reabsorpce může být do značné míry ovlivněn změnami pH moči, tudíž nelze říct že se jedná o konstantní proces. Rozdílné pH moče vykazuje mezidruhové rozdíly již za fyziologických podmínek – pH 7-9 přežvýkavci; \approx 7 koně, prasata; 5-6,5 masožravci – z čehož vyplývá, že eliminace stejné látky (léčiva) bude rozdílná dle živočišného druhu.

Pozn.: Býložravci (zejm. přežvýkavci) eliminují léčivo, které je metabolizováno játry, rychleji než masožravci. Psi mají rychlejší glomerulární filtraci než býložravci.

Eliminace léčiv (pozor není totožné jako exkrece!!)

Léčivo může být eliminováno metabolicky ještě před exkrecí. Rozlišujeme eliminaci prvního řádu, uplatňující se u většiny léčiv, kdy hladina léčiva po terapeutických dávkách klesá exponenciálně. Následně také eliminace nultého řádu, která probíhá stále stejnou rychlostí bez ohledu na plazmatickou koncentraci léčiva.

9 FARMAKODYNAMIKA

Zabývá se fyziologickým a biologickým působením léčiv, včetně mechanismů účinku, které tyto léčiva vyvolávají v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu. Jinak řečeno „Co dělá léčivo s organismem“. Změněná funkce jako odpověď organismu se nazývá působení léčiva.

9.1 Působení léčiva

1. Fáze latence = doba, po kterou se účinek léčiva ještě neprojeví
2. Nástup účinku
3. Maximum účinku
4. Odeznívání

Z obecného hlediska lze říct, že léčivo může funkci orgánu zvýšit nebo snížit. V obou případech se jedná o fyziologické (stimulace / inhibice) nebo patologické (excitace resp. paralýza) změny.

Účinky léčiva probíhají na několika úrovních, kdy se obvykle uplatňuje některý z následujících mechanismů:

1. **Nespecifická chemická nebo fyzikální interakce**

(antacida, osmoticky působící látky, chelátotvorné látky, projímadla, antiseptika, adsorbencia,...)

2. Specifický mechanismus účinku

- interakce s receptory
- interakce s enzymy (zvýšení nebo snížení jejich katalytické aktivity)
- antimetabolický účinek (léčivo působí jako nefunkční analog přirozeně vyskytujícího se metabolitu – interferuje s normálním metabolismem)
- ovlivnění replikace DNA

9.1.1 Nespecifický mechanismus účinku

Důležitým faktem je, že **není charakterizován interakcí se specifickým místem** v organismu. Působí na základě svých fyzikálně – chemických vlastností (např. účinek některých celkových anestetik) a zprostředkovanými mechanismy účinku (ovlivnění pH žaludku).

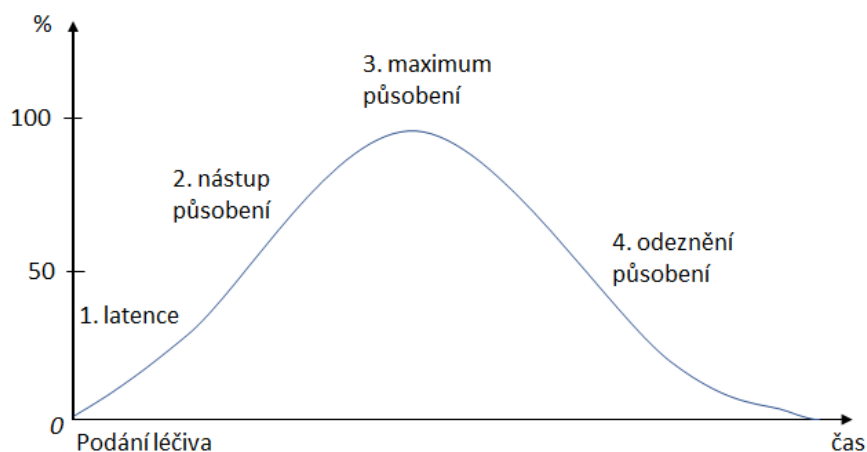
Pomocí fyzikálně-chemických vlastností látky dochází k:

- osmotické působení
- ovlivnění pH
- vyvolání oxidace nebo redukce
- mechanické krytí povrchu
- navázání látek na velký povrch
- detergentní účinek
- chelátotvorný účinek

Osmotické působení:

Látky, které se vyznačují osmotickými vlastnostmi, neprostupují přes buněčnou membránu, která je však **propustná pro vodu**. Voda se pohybuje z místa s nízkým osmotickým tlakem (místa s nižší koncentrací roztoku), do míst s vyšším osmotickým tlakem, tedy místa s vysokou koncentrací roztoku, do doby dosažení osmotické rovnováhy.

Příklady:



Osmotická diuretika - Mannitol:

- obchodní název např. Ardeaosmosol, Mannisol,..
- alkoholický cukr – sladidlo, zvlhčovač, stabilizátor (vhodný pro diabetik)
- obsažen v jasanu, olivách, ficích a některých mořských řasách
- působí proti otokům (náhlé selhání ledvin, otok mozku po mozkovém krvácení, glaukon..)

Osmotická projímadla - Lactulosa:

- obchodní název např. Generlac, Enulose,..
- nevstřebatelný cukr – používá se při terapii obstipace a jaterní encefalopatie
- mechanismus účinku (MÚ) – působí přímo v tlustém střevě, kdy snižuje pH, zvyšuje obsah vody, čímž dochází ke zvětšení obsahu střev a tím i ke zlepšení vyprazdňování, probiotikum

Salinická projímadla - Síran hořečnatý (Glauberova hořká sůl)

Ovlivnění pH:

Látky ovlivňující acidobazickou rovnováhu – **antacida** př.: hydrogenuhličitan sodný, uhličitan vápenatý, oxid hořečnatý, hydroxid hlinitý – algedrat...

Látky, které mění **pH moči** př.: acidifikující sůl (chlorid amonný) - používá se při otravě amfetaminy, kyselina benzoová – používá se u prasat pro redukci tvorby amoniaku.

Látky upravující **systemové poruchy acidobazické rovnováhy** př.: bikarbonát sodný – používá se u metabolické acidózy, citrát sodný, draselný.

Vyvolání oxidace nebo redukce:

Peroxid vodíku, který je řazen do skupiny desinfekci, působí jako oxidující látka, stejně tak halogenové preparáty, či některé další dezinfekce.

Naopak je tomu v případě methylenové modři, která se používá pro se redukující schopnosti v léčbě methemoglobinémie.

Příklady:

N-acetylcystein (expektorans):

- obchodní název např.: Mucomyst, Acetadote, Acc, Solmucol,..
- rozvolňuje disulfidové můstky mukopolysacharidových řetězců v hlenu, což vede snížení viskozity hlenu. a tedy k usnadnění expektorace
- zvyšuje syntézu glutathionu, který vykazuje významné detoxikační účinky, a proto se podává ve vysokých dávkách jako antidotum při intoxikaci paracetamolem (pomáhá metabolizovat hepatotoxický paracetamol – m.j. řešení methemoglobinémie při intoxikaci paracetamolem u psů a koček)

Adsorbencia (navázání látek na velký povrch):

Adsorbencia jsou látky s velkým povrchem a schopností adsorbovat jiné látky, toxiny, apod. Nejvýznamnějším a nejznámějším příkladem je aktivní uhlí

Příklady:

Adsorpční uhlí (carbo adsorbens):

- je použitelné u všech druhů zvířat při terapii průjmů osmotického a sekrečního původu, či při intoxikaci CH-L
- léková forma – tablety, prášek – před použitím nutné smísit s vodou = nálev
- obecná dávka pro zvířata je 0,7 – 1,4 g.kg⁻¹ p.o.

Aktivovaný attapulgit (hydratovaný křemičita hořečnato-draselný)

Kaolin – pektin

- kaolin – hydratovaný křemičitan hlinitý 20 % v suspenzi
- pektin – polymer polygalakturonové kyseliny

Hydratovaný křemičitan hořečnatohlinitý (diosmektitum)

- Smecta

Soli bizmutu (subsalicylát)

FIX-A-TOX plv.ad us.vet.

- jedná se o minerální adsorbent toxinů z krmiva (zejména mykotoxinů)
- dávkování 1-2 kg na 1tunu krmiva
- křemelina, kaolinit-jíl, bentonit, steatit

Sufraktanty a detergentia:

Jedná se o látky ovlivňující povrchové napětí membrán buněk a používají se jako desinfekcia a antiseptika tzn. mýdla, benzyldodecinium bromid (Ajatin), carbethopendecinium bromid (septonex), a další.

Jako látky ovlivňující povrchové napětí membrán působí i některá antibiotika jako například polymyxiny – bazické peptidy, které působí jako kationická detergenta → interagují s fosfolipidy buněčných membrán.

Detergencia (povrchově aktivní látky) – příklady:

Tenzidy:

- jedná se o látky, které snižují povrchové napětí roztoků, čímž narušují energetické poměry na rozhraních povrchů
- mají úzké spektrum působení (působí hlavně na bakterie)

Anionové tenzidy = mýdla (RCOONa/K) – alkalické roztoky se často kombinují s jinými dezinfekčními látkami.

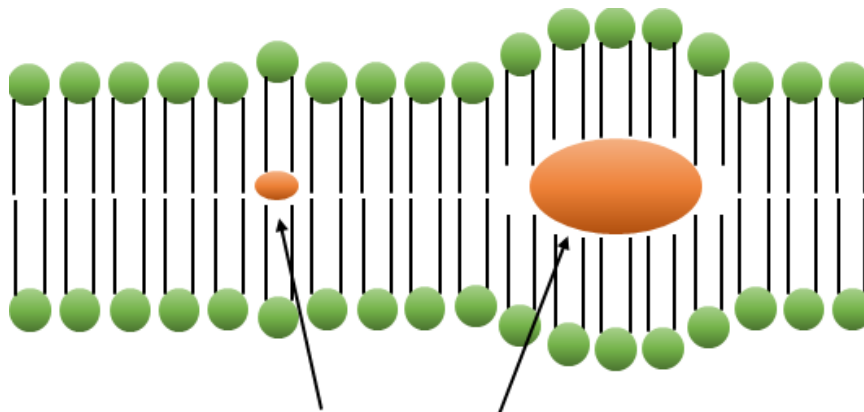
Kationové tenzidy = kvartérní amoniové soli (KAS) – nepůsobí na viry ani spóry letálně a nelze je kombinovat s anionovými roztoky (**Ajatin** – bromid benzododecina; **Septonex** - bromind karbethodecinia; **Neoseptolette** – cetylpyridinium chlorid).

Amfoterní tenzidy – benzalkonium chlorid – konzervans

Celková anestetika:

Dle tzv. lipidní teorie Overtona a Meyera (1899 – 1901) je působení celkových anestetik založeno na jejich liposolubilitě.

Jedná se tedy o fyzikálně – biochemický proces, kdy je anestetikum dopraveno do fosfolipidové membrány, kde nabobtná a tím mechanicky utlačí Na⁺ kanálky, což způsobuje útlum impulsů.



Molekula anestetika

Chelátotvorné látky:

Jsou to látky, které s těžkými kovy vytvářejí různě stabilní **komplexy** – **cheláty**, čímž zabraňují vazbě kovu s endogenními ligandy. Tyto vytvořené komplexy (cheláty) by měly být netoxické a vysoce rozpustné ve vodě, což je předpoklad pro **rychlou renální exkreci**.

Příklad:

dextrazon (= cyklický analog EDTA)

- může být podáván současně s antracykliny k potlačení kardiotoxicity.
- Obchodní název např.: Zinecard, Cardioxane

9.1.2 Specifický mechanismus účinku - příklady

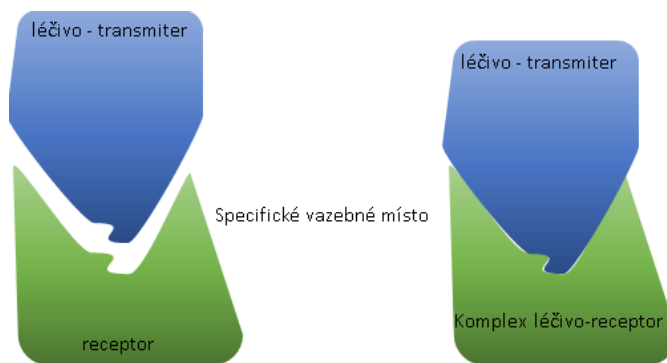
9.1.2.1 Interakce s definovanými receptory

Receptor je definován jako součást biologického systému, která interaguje s léčivem a vyvolává **změnu funkce systému – farmakologickou odpověď**. Aby došlo k vyvolání systémové odpovědi, musí mít léčivo (ve vztahu k receptoru a buňce) dvě základní vlastnosti:

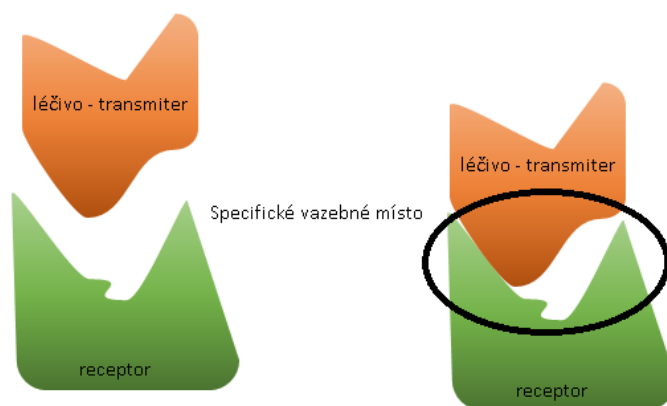
1. afinitu
2. vnitřní aktivitu

Receptory nesou specifické vazebné místo, které umožňuje navázání pouze určitého transmiteru. Jestliže je vazebné místo receptoru odlišné od transmiteru, nedojde k vytvoření komplexu léčivo-receptor.

Obr. č.4: Vytvoření komplexu léčivo-receptor – navázání určitého transmiteru na specifické vazebné místo



Obr. č.5: K vytvoření komplexu léčivo-receptor nedojde, jelikož je vazebné místo odlišné a látka se tak nemůže navázat a nedojde k farmakologické odpovědi



Afinita je schopnost léčiva navázat se na příslušný receptor a vytvořit tak **komplex léčivo-receptor**.

Vnitřní aktivita je schopnost léčiva, která po jeho navázání na **receptor vyvolá změnu jeho konformace** (případně funkční stav receptorového proteinu), což vede k tvorbě **signálu** a tím k **biologické odpovědi**.

Receptorový komplex obvykle zahrnuje:

1. **rozpoznávací místo**, ke kterému se specificky váže látka, na níž je receptor citlivý
2. **transdukční prvek**, který převádí signál o navázání aktivující látky
3. **efektorový systém**, který zajišťuje buněčnou odezvu

Interakce léčivo – receptor (agonisté X antagonisté)

Léčivo se ve vztahu k receptoru může chovat jako **agonista** nebo jako **antagonista**.

AGONISTÉ

Jsou léčiva, která po navázání na receptor vyvolají změny směřující k **aktivaci** transdukčních mechanismů vyvolávajících **biologickou odpověď**. Znamená to tedy, že mají jak afinitu, tak i vnitřní aktivitu (např.: epinefrin, acetylcholin,..).

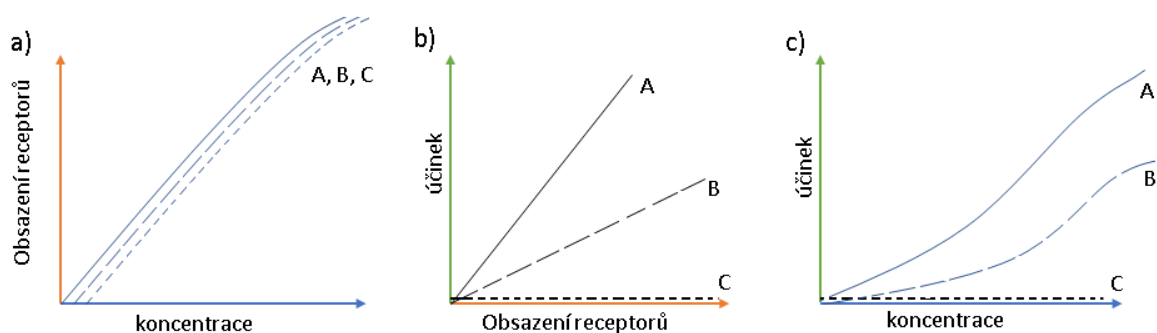
Míra vnitřní aktivity je různá u různých léčiv, což znamená, že existují **plní (čistí) agonisté** a **parciální agonisté**.

Plný agonista je látka, schopná vyvolat **úplnou buněčnou/tkáňovou odpověď** a hodnota jeho vnitřní aktivity je rovna 1.

Parciální agonista je látka, schopná vyvolat odpověď, ale hodnota vnitřní aktivity je menší než 1, ale větší než 0. Maximální odpověď parciálního agonisty je **menší** než maximální odpověď čistého agonisty. Tento rozdíl je dán tím, že má parciální agonista mnohem vyšší afinitu k receptoru, ale **má menší vnitřní aktivitu** než čistý agonista. Pokud dojde k současné aplikaci parciálního a čistého agonisty může dojít ke snížení (antagonizaci) účinku čistého agonisty.

Kromě čistých a parciálních agonistů existují látky, které se vyznačují **velmi slabou vnitřní aktivitou** a mohou dle okolností působit **agonisticky** nebo **antagonisticky**.

Obr. č. 6: Rozdílné vnitřní aktivity. Obsazení receptorů a účinky při sledování tří různých látek se stejnou afinitou a) ale rozdílnou vnitřní aktivitou; b) A=maximální, B=střední, C=nulová vnitřní aktivita



Pozn.: $A+R \leftrightarrow AR \rightarrow \text{účinek}$; $B+R \leftrightarrow BR \rightarrow \text{poloviční účinek}$; $C+R \leftrightarrow CR \rightarrow \text{nulový účinek}$. Látky A, B, C mohou obsazovat receptory se stejnou afinitou, ALE transdukcce na účinek se děje s rozdílnou efektivitou.

Vazba **látky A** – vyvolá **plný účinek**, tzn. že má látka maximální možnou vnitřní aktivitu a působí jako **agonista**.

Vazba **látky C** – nevyvolá **žádný agonistický účinek**, tzn. že má nulovou vnitřní aktivitu, ale může blokovat obsazení receptoru agonistou A, a působí proto jako **antagonista**.

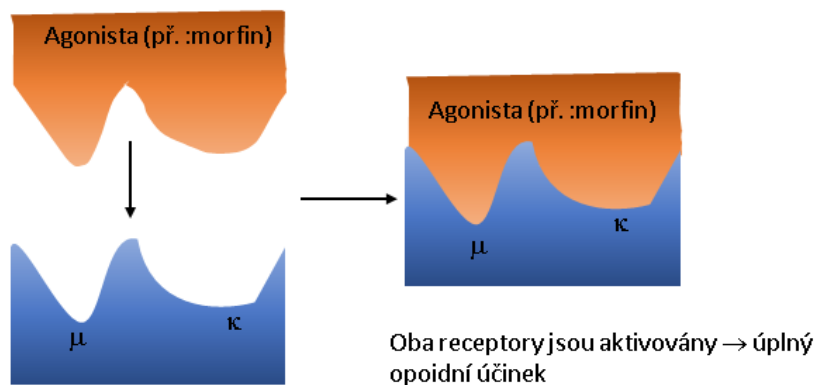
Látka B – zaujímá střední postavení, a proto působí jako **parciální agonista**. Její vazba na receptory se transformuje na efekt pouze poloviční možnou účinností (má nízkou vnitřní aktivitu).

- Obsazení receptorů látkou B zabraňuje látce A obsadit receptor a zabraňuje tedy i vyvolání plného efektu látky A, který by byl oproti efektu látky B dvojnásobný. V této situaci látka B působí **antagonisticky** vůči látce A.
- Na rozdíl od použití látky C je obsazení receptoru látkou B spojeno s určitým (i když jen částečně vyjádřeným) **agonistickým efektem**. Ve srovnání se „skutečným“ antagonistou (C) působí tedy látka B jako **parciální antagonist**.

Pozn.: Transdukce obsazení receptorů na efekt se tedy nemusí dít podle zákona všechno (např. A), nebo nic (např. látka C).

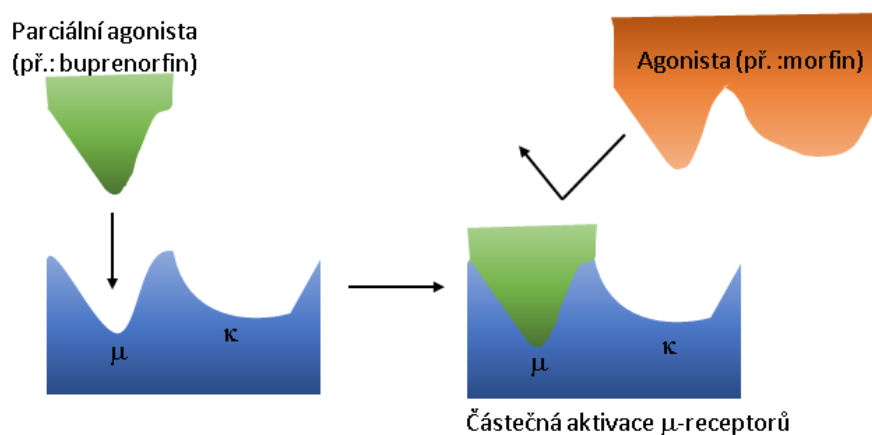
Lze předpokládat, že existuje plynulá řada vnitřních aktivit různé intenzity, kdy na jednom konci jsou látky s nulovou vnitřní aktivitou a na druhém jsou látky s maximální vnitřní aktivitou. Účinky látek, jejichž vnitřní aktivita leží uvnitř těchto hranic, se podle okolností mohou projevat jako **parciálně agonistické**, nebo **parciálně antagonistické**.

Obr. č. 7: Příklad čistého agonisty - použití opioidů u psa a kočky:



Pozn.: receptor agonistů-čistý opioidový agonista aktivuje μ a κ -receptor, což vede ke zvětšení analgetického účinku v závislosti na použité dávce.

Obr. č. 8: částečný agonista



Pozn.: Částeční opioidní agonisté stimulují μ -receptor slaběji a dosahují tím jen malého analgetického účinku ve srovnání s čistými agonisty. Současně je receptor obsazen a agonista nemůže svůj účinek plně rozvinout. V případě buprenorfinu je vazba na receptor částečného agonisty, tak silná, že při velmi vysoké dávce čistého agonisty nemůžeme dosáhnout žádného zvýšení analgetického účinku ve srovnání s částečnými agonisty.

Inverzní agonista je látka, která se váže na **ten stejný receptor** jako agonista, ale vyvolává **opačnou** farmakologickou **odpověď**, než je odpověď na podání agonisty. Předpokladem pro farmakologickou odpověď na podání inverzního agonisty je to, že receptor musí mít v **nepřítomnosti** jakéhokoliv ligandu **základní (bazální) úroveň aktivity**.

Agonista zvyšuje aktivitu receptoru nad jeho bazální úroveň, **zatímco inverzní agonista snižuje** aktivitu receptoru pod jeho bazální úroveň.

ANTAGONISTÉ

Jedná se o léčiva, která se vyznačují schopností vázat se na receptory (mají tedy **Rc afinitu**), ale nevedou k jejich aktivaci, protože **nemají vnitřní aktivitu**. Antagonisté blokuji nebo snižují účinek agonistů.

Antagonismus se ve farmakoterapii používá pouze v případech, kdy je nutné například **blokovat účinek endogenních agonistů** nebo **léčiva s agonistickým účinkem**.

Příklady antagonisty X agonista:

Antagonista	Agonista
Atropin	Cholinergní agonisté (karbachol, pilokarpin,..)
Naloxon	opioidy
Flumazenil	benzodiazepiny
propranolol	noradrenalin

Rozlišujeme dva základní druhy antagonismu:

Kompetitivní (soutěživý) antagonismus

Nekompetitivní antagonismus

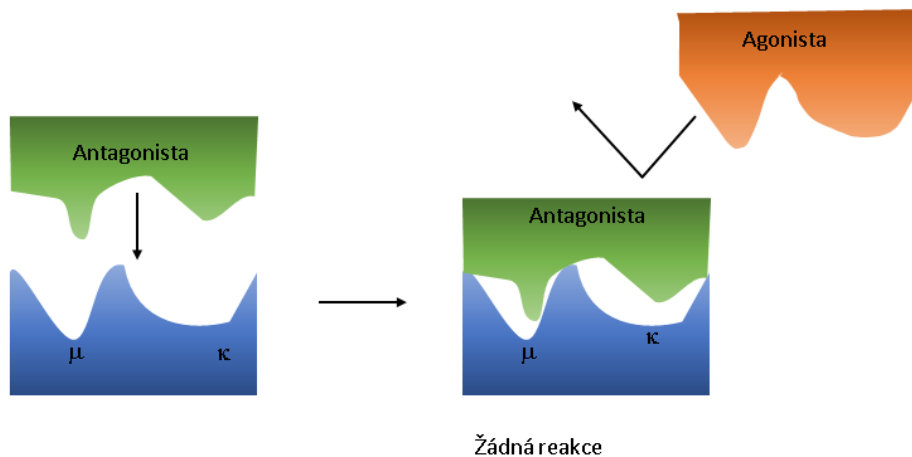
Kompetitivní (soutěživý) antagonismus

Tento typ lze definovat jakou „soutěž“ mezi agonistou a antagonistou, kdy mezi sebou soupeří o to **stejné vazebné místo** (tentýž receptor). Antagonista blokuje účinek agonisty, ale **účinek antagonisty lze zrušit zvýšením koncentrace agonisty** – tzn. agonista jej může „vytěsnit“ v souladu se zákonem o účinku aktivních hmot (Henderson-Hasselbachova rovnice).

Pro upřesnění, molekuly agonisty nemohou jen tak vytěsnit antagonistu z vazebného místa (pozor - disociace komplexu receptoru s antagonistou probíhá nezávisle na přítomnosti molekuly agonisty). Teprve po dokončení disociace soutěží agonista s antagonistou o nové obsazení nyní volného receptoru.

Příklad:

Vztah **noradrenalinu (agonista)** a **propranololu (antagonista)** na myokardu. Propranolol patří mezi antagonisty β -receptorů adrenergního VNS (sympatolytikum, betablokátor) – snižuje srdeční frekvenci a potlačuje A-V vedení, snižuje srdeční výdej, spotřebu kyslíku myokardem a snižuje automaticitu srdeční tkáně.



Pozn.: Antagonista nemá žádnou vlastní aktivitu a blokuje μ a κ -receptory. Díky kompetitivním vlastnostem vazby antagonistů na receptor je nutné použít mnohem vyšší dávky čistého agonisty, aby byl dosažen optimální analgetický účinek.

Parciální dualismus je specifickým druhem kompetitivního antagonismu, kdy soutěží o stejné receptorové místo dvě látky (**agonisté**), ale **s rozdílnou vnitřní aktivitou**. Po podání parciálního agonisty se účinek silnějšího agonisty (čistý agonista) sníží a projeví se slabší účinky parciálního agonisty.

Jako příkladem této situace může být například vztah mezi morfinem (agonista) a nalorfinem (parciální agonista), kdy se využívá nalorfin ke zvrácení předávkování opioidy.

Nekompetitivní antagonismus

Jedná se o stav, kdy dojde k antagonizování účinku jednoho léčiva druhým, ALE **antagonista se váže na jiné receptorové místo než agonista. Nejde tedy o soutěž o totéž receptorové místo.** Při tomto druhu antagonismu **nelze antagonistu vytěsnit** ani vysokými dávkami agonisty.

Z hlediska farmakokinetiky tento děj vede ke snížení nebo až k odstranění účinku agonisty jinak než soutěžením o stejné vazebné místo na receptoru.

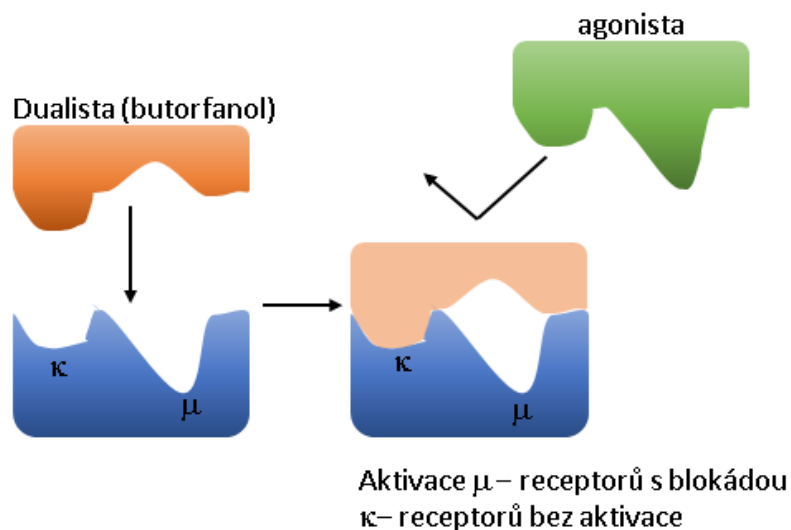
DUALISTÉ (SMÍŠENÍ AGONISTÉ / ANTAGONISTÉ)

Jsou látky působící stimulačně na jeden typ receptoru a současně na druhý typ receptoru působí inhibičně. Tyto látky se využívají jak v humánní tak ve veterinární medicíně jako analgezie a substituční a detoxifikační léčba závislosti na opiátech a opioidech (aplikace sublingválně, transdermálně).

Příklad:

Buprenorfin působí jako **agonista mí** a **antagonista kappa** opioidních receptorů.

Obr. č. 8: Dualisté (interakce agonisty/antagonisty s opioidním receptorem



Pozn.: Opioidní agonisté/antagonisté mají smíšený účinek na μ-receptory a κ-receptory. Většina vyvolává agonistický účinek na κ-receptor a antagonistický účinek na μ-receptor. Nedosahují analgetického účinku čistých agonistů. V přítomnosti čistých μ-agonistů mají opioidní agonisté/antagonisté (dualisté) tendenci účinkovat jako antagonisté.

Duální agonisté jsou látky, které působí agonisticky na dvou typech receptorů, jako například pramipexol – antiparkinsonikum, dopaminergní agonista), který působí stimulačně na receptorech D₂ a D₃.

Duální antagonisté jsou látky schopné antagonistického působení na dvou různých receptorech. Příkladem takového antagonisty je bosentan, který působí antagonisticky na receptorech ET_A a ET_B (aplikace při terapii plicní arteriální hypertenze).

Příklady praktického využití dualistů (agonisté/antagonisté) ve veterinární medicíně:

Léčiva působící tlumivě

Sedativa (selektivní α_2 adrenergní agonisté)

Mechanismus účinku spočívá v aktivaci α_2 katecholaminových autoreceptorů, což způsobuje vyvolání negativní zpětnovazebné odpovědi a dojde ke snížení produkce adrenergních neurotransmiterů.

Detomidin je imidazolový derivát, který se využívá jako sedativum u velkých zvířat (primárně u Eq).

Medetomidin má anestetický a analgetický účinek, využívá se v terapii pro Ca, Fe (psi, kočky) často ve vhodné kombinaci s opioidy (butorfanol, buprenorfin) jako součást premedikace před celkovou anestézií. Využívá se také pro silný sedativní účinek u agresivních zvířat pro bezpečné provedení veterinárního zákroku.

Jeho účinek může být zvrácen použitím **Atipamezolu** (antagonisté α - receptorů-sympatikus) – **Antisedan (Pfizer)**

Dexmedetomidin (Sileo gel – pro zmírnění akutní úzkosti a strachu u psů ve spojení s hlukem) je bezpečný a bez rizika respirační deprese, má anxiolytický, sedativní a analgetický účinek. Využívá se zejména u psů a koček.

Pozn.: Nejčastější projevy úzkosti – lapání po dechu, skrývání se, choulení se, odmítání potravy, vokalizace (kňučení, štěkání za zdrojem hluku), zívání, neklid, olizování nosu a pysků, hyperaktivita, krčení obočí a sklopené uši, hledání majitele.

RECEPTORY

Lze je definovat jako struktury lokalizované **na** nebo **v buňce**. Z obecného hlediska lze říct, že jako receptor může fungovat i **extracelulární struktura**, na kterou se váže léčivo a výsledkem této interakce, tedy vazby je změna fyziologické funkce (př. Enzym acetylcholinesteráza).

Přenos signálu z receptoru, vázaného na buněčné struktury, na efektor může probíhat početnými mechanismy.

Dle povahy dělíme receptory do skupin – 3 jsou lokalizované v membráně (membránové receptory) a 1 je lokalizován v cytoplazmě nebo v jádru buňky:

Membránové receptory

Přehled:

1. Receptory spřažení s iontovými kanály (iontové kanály řízené ligandem)
 - a. Nikotinový receptor pro acetylcholin
 - b. GABA_A (kyselina gama-aminomáselná → inhibiční systém CNS)
 - c. Glutamátový receptor
 - d. Serotoninový receptor

2. Receptory spřažené s G-proteinem

- a. Velké množství receptorů – př.pro noradrenalin, adrenalin a dopamin, histaminové, muskarinové, cholinergní, serotoninové, opioidní, prostaglandinové,...
- b. GABA_B (lokalizace v mozku → myorelaxancia)

3. Receptory s enzymatickou aktivitou (tyrosinkinázovou aktivitou)

- a. Inzulínový receptor
- b. Receptory pro různé růstové faktory

1. **Receptory spřažené s iontovými kanály (iontové kanály řízené ligandem)**

Jsou součástí struktur, které zprostředkovávají **otevírání iontových kanálů**, tzn. regulují prostup iontů před kanály v buněčné membráně. V okamžiku navázání léčiva / ligandu na receptor, je **čas biologické odpovědi velmi rychlý**, řádově se pohybuje v milisekundách.

Nejvíce prostudovaný je **nikotinový receptor**, ten ovlivňuje sodíkový kanál a jeho agonistou je acetylcholin. Uplatňuje se zejména při synaptické neurotransmisi. Další receptory, které náleží do této skupiny jsou **GABA receptory**, které ovlivňují chloridové kanály, nebo **glutamátové receptory** ovlivňující vápníkové kanály. Výše zmíněné receptory lze též označit jako **ionotropní**.

a) **Nikotinový receptor pro acetylcholin**

Jedná se o buněčnou strukturu, která se skládá z 5 glykoproteinových podjednotek a tyto struktury jsou uloženy ve fosfolipidové dvojvrstvě buněčné membrány. Z hlediska struktury receptoru je vhodné podotknout, že každou jednotlivou podjednotku tvoří proteinové vlákno, které ve formě α -šroubovice čtyřikrát prochází membránou. **Dvě** z pěti výše zmíněných podjednotek jsou **identické** a každá z nich nese **na extracelulární straně jedno vazebné místo** pro acetylcholin.

Po uvolnění acetylcholinu z nervového zakončení (motorický nerv) a po následném obsazení dvou vazebných míst receptoru dvěma molekulami acetylcholinu, dochází k otevření iontového (transmembránového) kanálu, který prochází středem nikotinového receptoru. Molekula acetylcholinu však nezůstává na receptor navázána dlouhodobě, ale opět se rychle uvolňuje. Díky tomu se snadno setkává s molekulou acetylcholin esterázy a dojde k jeho rozložení. Tyto děje (uvolnění transmiteru-účinek-inaktivace) probíhají řádově v milisekundách.

Iontový kanál je nespecifický, jelikož umožňuje prostup iontů Na^+ i K^+ . Po jeho otevření proudí o něco **více Na^+** iontů do buňky, než K^+ iontů z buňky, což je dáno tím, že vnitřní strana membrány je za polarizovaného stavu negativně nabitá a podporuje tak **vstup pozitivně nabitých částic** do buňky.

Z funkčního pohledu je rozhodující **influx Na^+** , kdy způsobí **depolarizaci** nervosvalové ploténky, a tím v jejím okolí vyvolá akční potenciál, který se následně dále šíří. Látky, vážící se na receptor jsou označovány jako ligandy.

b) GABA receptory

Do této skupiny řadíme receptor pro kyselinu γ -aminomáselnou, a to subtypu „GABA_A“-receptoru, vytvářející kanál pro chloridové ionty. Příklady GABA – transmise a agonisté → benzodiazepiny, barbituráty, neuroaktivní steroidy.

GABA_A receptory spřažené s iontovým kanálem – zprostředkovává **rychlý inhibiční účinek**

Neinhalační celková anestetika nebarbiturátová:

Propofol (obchodní název Diprivan) má GABA mimetický účinek, je nerozpustný ve vodě, má rychlý nástup účinku (do 1 minuty a účinek trvá 5-10 minut), jedná se o derivát fenolu a díky amnestickým účinkům a vzhledu (bílá tekutina) bývá označován jako „milk of amnesia“.

c) Glutamátový receptor NMDA-typu

Vyskytuje se v CNS, kdy ovlivňuje Ca⁺ kanály.

Neinhalační celková anestetika disociativní:

Ketamin (obchodní název Ketalar, Narkamon,..) je léčivo, které se používá v humánní i veterinární medicíně jako anestetikum. Jedná se o antagonisty NMDA receptorů (N-methyl-D-asparát) – receptor pro glutamát.

d) Serotoninový receptor subtypu 5-HT₃ receptoru

2. Receptory spřažené s G-proteinem

Tato skupina zahrnuje poměrně velké množství receptorů jako například R_c pro noradrenalin, adrenalin a dopamin, histaminové, muskarinové, cholinergní, serotoninové, opioidní a prostaglandinové receptory. V receptorech tohoto typu se efektorový systém aktivuje / deaktivuje prostřednictvím **G-proteinu**.

Tyto struktury spojují navázání ligandu na povrchový receptor s intracelulárními „**druhými**“ posly.

Ze strukturálního hlediska receptorový protein představuje peptidový řetězec, který ve formě α -šroubovice 7x prochází fosfolipidovou hmotou (matrix) buněčné membrány. Šroubovice jsou zřejmě uspořádány do kruhu a vytvářejí ve svém středu externě přístupnou prohlubeň, v jejíž hloubi (v důlku) je lokalizováno vazebné místo pro transmitter.

Přenos (transdukci) signálu **zprostředkuje protein**, který váže **guanylnukleotid (G-protein)**. Tento protein přiléhá na vnitřní list fosfolipidové dvojvrstvy buněčné membrány a může se pohybovat laterálně, tedy do stran.

G-protein má tři podjednotky (α -, β -, γ -), kdy na α -podjednotku je za klidového stavu navázán guanosindifosfát (GDP).

Vazbou léčiva (transmitteru) na specifické vazebné místo se prozatím neznámým způsobem **změní konformace receptorového proteinu** tak, že tento pozměněný protein může navázat kontakt s molekulou G-proteinu. Načež dochází k uvolnění GDP od α -podjednotky G-proteinu, která naváže namísto guanosindifosfátu (GDP) **guanosintrifosfát (GTP)**. Po navázání GTP se α -podjednotka oddělí od ostatních podjednotek (β , γ) G-

proteinu a tím se může dostat do styku s „**efektorovým**“ **proteinem**, který je umístěný nedaleko v buněčné membráně (plazmalemálně), a tím může změnit jeho funkční stav.

V případě, že receptor i nadále zůstává obsazen transmitterem, může **aktivovat další molekulu G-proteinu** a tímto způsobem umožňuje zesílit stimulační účinek signálu. α -podjednotka se vyznačuje také GTPázovou aktivitou, takže je schopná oddělit jednu fosfátovou skupinu od DTP a na vazebném místě guanylnukleotidu vzniká opět GDP. Následně se podjednotka uvolní od efektorového proteinu a naváže se zpět na své původní místo a spojí se s β -, γ -podjednotkami.

Příklad:

Jaterní buňky jsou aktivovány epinefrinem (β -adrenergní receptory), kdy dochází k aktivaci adenylcyklázy \rightarrow proteinkinázy A, nastane fosforylace, glykogenolýza za vzniku glukóza-6-P a následně je glukóza uvolňována do krve (svalů).

b) Gaba systém

GABA_B receptory spřažené s G-proteinem zprostředkovávají pomalý inhibiční účinek. Zástupcem této skupiny je **Baclofen** (obchodní název Lioresal, Kemstro,..) jedná se o myorelaxancium a využívá se při terapii alkoholismu.

Pozn.: Více než 80 % receptorů u zvířat jsou receptory spřažené s G-proteinem.

3. Receptory s enzymatickou aktivitou (s tyrosinkinázovou aktivitou)

V této skupině nalezneme **inzulínový receptor** a receptory pro různé **růstové faktory**.

a) Inzulínový receptor

Je složen z glykoproteinu, který má dvě α (135kDa) a dvě β (95kDa) podjednotky spojené disulfidovými můstky. Na extracelulárně lokalizovaných α -podjednotkách je umístěno vazebné místo pro inzulín. Jeho obsazením dochází ke změně konformace intracelulárně uložených částí β -podjednotek, což zaktivuje (odstartuje) tyrozinkinázovou aktivitu.

Enzym přenese **fosfátové skupiny na AK tyrozin** a změní tak jeho funkční stav. Tyrozináza následně katalyzuje (spouští) autofosforylaci β -podjednotek a tímto způsobem může inzulín stimulovat transportní proteiny v buněčné membráně (např. transportní proteiny pro glukózu).

b) Cytosolická tyrosinkináza

Například růstový hormon, prolaktin.

c) Guanylcykláza-proteinkináza G

Například atriální natriuretický peptid

Intracelulární receptory

Oproti membránovým receptorům se vyznačují svojí lokalizací v buňce, avšak mimo buněčnou membránu, nejsou tedy dostupné z extracelulárního prostoru. Jsou umístěny v cytosolu nebo v buněčném jádře.

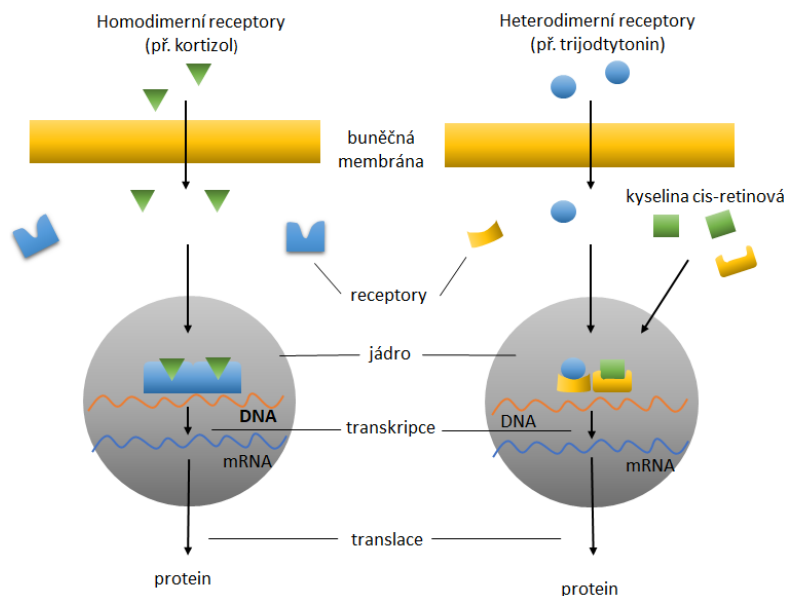
Pro příslušné ligandy (látky/léčiva, které se chtějí navázat na vazebné místo receptoru) je tudíž nutností být buď **hydrofobní** (tzn. dobře pronikat buněčnou membránou), anebo musí pro průchod membránou využívat některý **transportní systém**.

Tyto Rc proteiny sestávají z 500 – 1000 AK a mají **dvě specifická vazebná místa**:

1. Specifické vazebné místo pro vazbu **se specifickým ligandem**
2. Specifické vazebné místo, jež se uvolní po obsazení 1. specifického vazebného místa a má schopnost **připojit se k promotorové oblasti** určitých genů

Vytvořené komplexy ligandu s receptorem fungují jako **transkripční faktory** a mohou tak stimulovat nebo inhibovat expresi genů, ale celý děj je časově náročný a může trvat až několik hodin.

Ligandy se setkávají se svými receptory buď v **cytosolu** nebo v **buněčném jádře**. Vzniklé komplexy ligandu s receptorem působí ve **dvojicích** (jako dimery) na promotorové oblasti genů a modulují tak **transkripci genů**. Dimery mohou být **homologní** (všechny steroidní hormony), nebo **heterologní** (např.: trijodtyronin). V heterologním dimeru je partnerem komplex složený z kyseliny cis-retinové a receptor-X-retinoidu.



HETERORECEPTORY

Vyznačují se regulačním systémem pro syntézu, anebo uvolňování mediátorů **jiných** než jeho vlastní **ligand**. Jedná se o receptory, které odpovídají na neurotransmitery, neuromodulátory či neurohormony uvolněné ze **sousedních neuronů nebo buněk**.

Jsou jasným opakem autoreceptorů, které jsou citlivé pouze k neurotransmiterům nebo k hormonům uvolněným buňkou, v jejíž stěně jsou zakotveny.

AUTORECEPTORY

Jsou lokalizovány na **presynaptické** membráně nervových buněk, kde slouží jako **součást zpětné vazby** při přenosu signálu. Vyznačují se citlivostí pouze k neurotransmiterům nebo hormonům, uvolňovaným neuronem, v jehož presynaptické membráně se receptory nacházejí.

Presynaptický neuron uvolňuje neurotransmiter (přenašeče nervového vzruchu) do synaptické štěrbině, kde je detekován receptory na postsynaptickém neuronu. Výše zmíněné autoreceptory na presynaptickém neuronu tento neurotransmiter detekují také a obvykle fungují jako regulátory vnitřních buněčných procesů. Jako nejtypičtější příklad je inhibice dalšího uvolňování nebo tvorba (syntéza) neurotransmiterů.

Příklad:

1. Norepinefrin, který uvolňují neurony sympatiku, může interagovat s receptory α_2 (α_{2A} a α_{2C}) a následně inhibovat uvolňování norepinefrinu.
2. Acetylcholin, který je uvolňován neurony parasympatiku, může interagovat s muskarinovými receptory M_2 a M_4 a inhibovat uvolňování acetylcholinu.

REGULACE RECEPTORŮ

Receptor je dynamický systém, schopný se přizpůsobit a vyrovnat například změny v dostupnosti neuromediátorů. Je důležité si uvědomit, že receptory mají velmi krátkou „životnost“, tedy **poločas existence** (např.: benzo diazepinové receptory mají „životnost“ pouze několik hodin).

Rozlišujeme dva typy regulace receptorů:

1. Regulace změnou počtu receptorů

V tomto případě dochází ke **snížení** (downregulace), nebo **zvýšení** (upregulace) počtu vazebných míst pro agonisty jako odezva na fyziologickou stimulaci receptoru.

2. Regulace vlastností receptorů

V tomto případě dochází ke změně odezvy na stimulaci receptoru, která může být ovlivněná vzájemnými vztahy mezi různými receptory.

Rozlišování těchto dvou mechanismů regulace receptorů obtížné, protože například desenzitizace (ztráta citlivosti organismu na podávaný lék) může být způsobena oběma typy.

Příklad regulace změnou počtu receptorů:

Up-regulace β -receptorů po dlouhodobé terapii antagonisty (beta blokátory) – náhlé vysazení / přerušování terapie (**rebounded fenomén**) může mít za následek excesivní (nadměrnou) stimulaci β -receptorů, která vede k exacerbaci symptomů (= nové/opětovné vzplanutí chronického onemocnění).

Denzita β -receptorů na srdečním myocyty před zahájením léčby → snížení stimulace β -receptorů po zahájení léčby → up-regulace (zvýšení počtu receptorů) jako výsledek chronické blokády β -receptorů a následně supersenzitivita srdečního myocyty po náhlém vysazení.

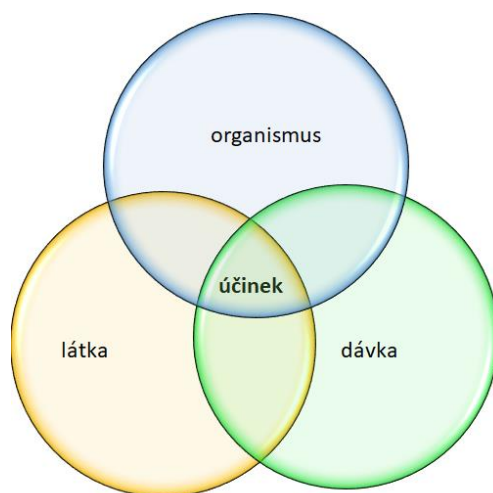
Příklad regulace vlastností receptorů (změna jejich reaktivity):

Dezertizace receptorů – neboli ztráta citlivosti na podávané léčivo je stav, který je významný i klinicky! Příkladem může být snížení terapeutického účinku dlouhodobě podávaných β -adrenomimetik při terapii bronchiálního astmatu. Důvodem může být **fosforylace** receptorů nebo jejich přenesení dovnitř buňky, kde mohou být zničeny /destruovány (internalizace).

10 VYBRANÉ OBLASTI Z DOSOLOGIE

Dosologie je obor farmakologie, který se zabývá stanovováním dávek. Definice dávky se datuje do období života významného švýcarského alchymisty a lékaře Phillipa Aureola Theophrasta Bombasta von Hohenheima neboli Paracelsus, který uvedl: „Všechno je jed, ve všem je jed, záleží pouze na dávce“.

Dávka je množství léčiva, které chceme aplikovat pacientovi a obvykle je upravena pro konkrétního pacienta pro dané (konkrétní) léčivo.



Pozn.: Jednotlivé oblasti se vzájemně prolínají a ve společném místě prolnutí se nachází účinek.

10.1 Dávkování

Vztahuje se většinou k hmotnosti pacienta v příslušných jednotkách (mg/kg; g/kg; mg/10kg;..). Ke stanovení dávky je nutné zvážit několik aspektů jako například **anamnézu pacienta** (zdravotní i farmakologickou). Dále je nutné provést **klinické vyšetření** a v neposlední řadě **zohlednit schopnosti majitele** (z hlediska četnosti dávek, ale také jejich lékovou formu).

10.1.1 Možnosti dávkování:

1. „**pro toto**“, který znamená dávka pro tohoto daného pacienta, bez ohledu na jeho hmotnost (kofein, parasymptomimetika,..).
2. k **povrchu těla**. Jedná se o nejpřesnější metodu, která se však používá výjimečně, jelikož jde o velmi složité početní úkony. K této metodě se využívají specifické tabulky a vzorec:

$$A = k * m^{2/3} [cm^2]$$

A = plocha těla [cm₂]

m = hmotnost [g]

k = konstanta pro živočišný druh

Eq (9,5); Bo, Su, Ov (9,0); Fe (10,0);

Ca do 5 kg ž.hm (10,0), nad 5 kg ž.hm (11,0)

Zdroj: český lékopis

10.1.2 Rozlišení dávek z hlediska účinku

Dávka	účinek
Dosis letalis	jedná se o smrtelnou dávku léčiva (některá léčiva pro eutanasií)
Dosis toxica	je toxická dávka, která však nezpůsobuje smrt, ale je závažná
Dosis maximalis	je nejvyšší dávka, kterou lze aplikovat pacientovi, má tížený účinek a není ještě toxická
Dosis terapeutica	je dávka, která má terapeutický účinek, takový, který požadujeme
Dosis minimalis	je minimální dávka, která má nějaký účinek



V rozmezí **dosis terapeutica** až **dosis maximalis** je oblast zvaná **terapeutická šíře**. Jedná se o oblast „vhodného“ dávkování.

Rozlišujeme také:

1. Léčivo s širokou terapeutickou šíří

(je bezpečnější, při mírné nepřesnosti dávkování nedojde k téměř žádnému riziku, má větší množství lékových forem, než léčiva s úzkým spektrem)

2. Léčivo s úzkou terapeutickou šíří

(musí být přesně dávkováno, protože jakákoliv drobná nepřesnost i na druhém desetinném místě, by znamenala vážné ohrožení jedince)

10.1.3 Dávkovací schéma

Rozlišuje jednotlivé typy dávek z hlediska dávkovacího schématu:

- a) **Dosis singula** je jednotná dávka, které se podává pacientovi jednorázově.
- b) **Dosis pro die** je dávka na celý den a podává se v průběhu 24 hodin.
- c) **Dosis pro cura** je dávka na celou léčbu, což znamená součet denních jednotlivých dávek.

Dávka nárazová určuje množství léčiva, které (obvykle po jednorázové aplikaci) vytvoří v organismu takovou koncentraci, aby mohlo rychle dojít k dostatečně invazivnímu účinku. Příkladem nárazové dávky je například **bolus**, neboli sousto. S takovým typem dávky se pracuje většinou při zahájení terapie akutního stavu. Cílem nárazové dávky je velká dávka léčiva – vysoká hladina a následné podávání dávek udržovacích.

Dávka udržovací určuje množství léčiva, které postačuje k udržení dostatečné koncentrace léčiva v organismu pro jeho optimální působení v průběhu terapie.

Pozn.:

LD50 = experimentálně stanovená hodnota a definuje letální dávku u 50 % jedinců, kterým bylo léčivo podáno.

ED50 = střední účinná dávka, tedy dávka léčiva, kdy se u 50 % jedinců projeví účinek.

10.2 Vyjádření koncentrace léčiva a výpočty

Možností, jakým způsobem vyjádřit koncentraci léčiva je hned několik:

a) **exponenciální vyjádření** ($5 \cdot 10^{-3}$).

b) **procentuální vyjádření** - využívají se procenta (1 setina \rightarrow ve 100 ml je 1 ml/g), či promile (1 tisícina \rightarrow v 1000 ml je 1 ml/g)

procenta hmotnostní ($x \% = x \text{ g ve } 100 \text{ g}$)

procenta objemová ($x \% = x \text{ ml ve } 100 \text{ ml}$)

jestliže není uvedeno o která procenta se jedná, má se vždy na mysli procenta hmotnostní

c) **vyjádření pomocí ppm** (pars per milion) nebo **ppb** (pars per bilion)

Jedna ppm znamená, že množství účinné látky tvoří jednu miliontinu celkové hmotnosti směsi.

Existuje přímá úměra – čím je léčivo účinnější, je vyráběno v tím slabší koncentraci, aby se snížila případná rizika a dalo se s ním bezpečně a snadněji manipulovat.

10.2.1 Výpočty

K výpočtům se využívají nejčastěji vzorce, dále pak trojčlenka, či úvaha. Cílem je vypočítat množství léčivé látky na 1 kilogram a následně podle koncentrace zjistit kolik jaké množství léčivého přípravku podat pacientovi.

$$\% \text{ roztok} = \frac{\text{váhové množství / v gramech} / \times 100}{\text{objem roztoku v g / ml /}}$$

$$\text{Objem roztoku} = \frac{\text{váhové množství / v g /} \times 100}{\text{v g / ml /} \quad \% \text{ roztoku}}$$

$$\text{Váhové množství v g} = \frac{\text{objem roztoku v g / ml /} \times \% \text{ roztoku}}{\text{/ množství aplikované} \quad \text{účinné látky /} \quad 100}$$

Příklad č.1.: Vypočítejte dávku léčiva o 10 % koncentraci pro koně, který váží 400 kg při dávce 0,8 g účinné látky/100 kg živé hmotnosti.

1. Výpočet léčivé látky pro 400 kg koně:

$$400 \text{ kg} \dots 100 \cdot 4 = 400$$

$$0,8 \cdot 4 = \underline{3,2 \text{ g}}$$

Trojčlenkou:

$$0,8 \text{ g} \dots 100 \text{ kg}$$

$$\underline{x \text{ g} \dots 400 \text{ kg}}$$

$$x = 3,2 \text{ g léčivé látky pro koně}$$

2. Výpočet léčivého přípravku pro koně:

$$3,2 \text{ g} \dots 10 \%$$

$$\underline{x \text{ g} \dots 100 \%}$$

$$x = \frac{100 \cdot 3,2}{10} = \underline{32 \text{ g}}$$

Úvahou

Dávkování léčivé látky je 0,8 g /100 kg → kůň má 4x víc, tedy 400 kg → $0,8 \cdot 4 = 3,2\text{g}$

10 % roztok je z 1/10 léčivá látka → $10 \cdot 3,2 = 32 \text{ g}$

VÝPOČET TABLET

Výpočet dávky je většinou vztažen na 1 kg. Důležitým aspektem je, že koncentrace léčivé látky v tabletách nebo roztocích se uvádí rovněž v **mg /tabletu** nebo v **mg/ml roztoku** (20 mg /tabletu; 20 mg /ml roztoku). Síla tablety, kterou určuje obsah účinné látky, je často uvedena už v názvu léčivého přípravku.

Příklad č.2.: Kočka vážící 6 kg má dostat cefalexin v dávce 20 mg / kg ž.hm. 2x denně. Léčba bude trvat 8 dní. K dispozici jsou tablety s obsahem účinné látky 120 mg/tabletu. Vypočítejte dosis singula, dosis pro die a dosis pro cura.

Výpočet léčivé látky pro kočku:

$$6 \text{ (kg)} \cdot 20 \text{ (mg/kg ž.hm.)} = 120 \text{ mg}$$

1 tableta obsahuje 120 mg cefalexinu

dosis singula

120 mg – 1 tableta

dosis pro die

2 tablety

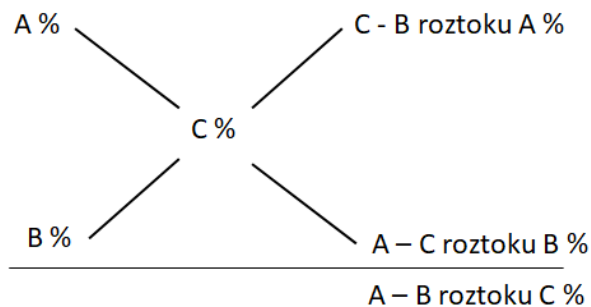
dosis pro cura

16 tablet,

SMĚŠOVACÍ PRAVIDLO – KŘÍŽOVÉ PRAVIDLO

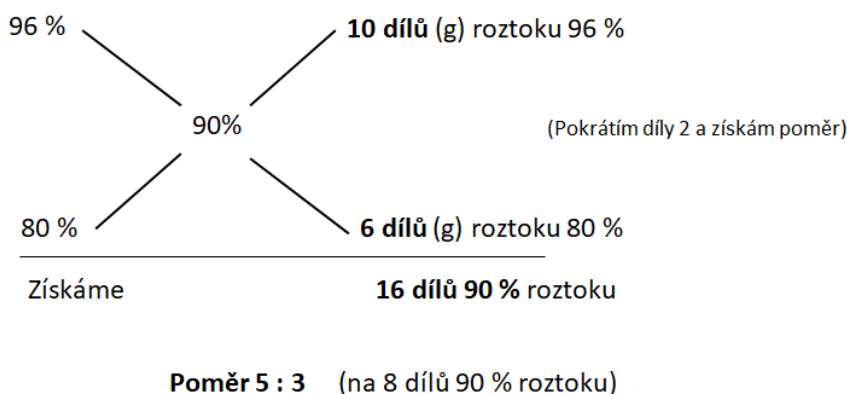
Toto pravidlo se využívá při výpočtu koncentrace roztoků. Připravuje-li se roztok o určité koncentraci ze dvou roztoků odlišné koncentrace, nebo roztoků o určité koncentraci a čistého rozpouštědla, je možné použít tzv. směšovací pravidlo.

V případě, kdy se použije jeden roztok o určité koncentraci a čisté rozpouštědlo, jako například voda, pak je $B = 0\%$.



Příklad č. 3.: Roztok A je 96% , roztok B je 80% . V jakém poměru je nutné smísit uvedené roztoky, abychom získali roztok C 90% ?

Výpočet:



K přípravě 90% roztoku použijeme 10 dílů (g) roztoku 96% a 6 dílů roztoku 80% .

INFUZNÍ TERAPIE

Tento způsob terapie se indikuje zejména pro korekci deficitu tekutin. Například při **hypovolémii** (doplnění objemu krve, její ředění), **dehydrataci organismu**, dále pak při **elektrolytových a acidobazických abnormalitách**, anebo při **neschopnosti přijímat krmivo a tekutiny** v dostatečném množství.

Podávají se vždy sterilní, velkoobjemové pravé roztoky či emulze s velmi jemnou disperzí. Mohou se aplikovat intravenózně, intraoseálně či subkutánně.

Výpočet infuze pro pacienta - vzorec

Hmotnost pacienta x stupeň dehydratace x 10 + bazální příjem tekutin = ml/ den

Bazální objem = (tělesná hmotnost x 30) +70

Procento dehydratace	Příznaky
5 %	Bez příznaků
5 - 6 %	Lepkavé sliznice
6 – 8 %	Suché sliznice, prodloužené CRT,
10 – 12 %	Suché sliznice, vyšší tepová frekvence, zapadlé oči, ztráta kožní elasticity
12 – 15 %	Příznaky šoku

Pozn.: Bazální objem = kolik ztratí tekutin během dne dýcháním, močením, CRT = návratnost krve do kapilár.

Přepočet na hodinu

Výpočet ml /hod: objem infuze za hodinu vypočítáme vydělením objemu na den 24 hodinami
ml / den : 24 = ml / hod

Výpočet ml / min: **ml / hod : 60 = ml / min** → pokud nemáme infuzní pumpu a objem infuze korigujeme na infuzním setu, pak je třeba si ml / min přepočítat na kapky, kdy 1 ml obsahuje 20 kapek.
ml / min x 20 = kapky / min

Příklad č. 4: 5 kg pes bez známek dehydratace.

Vzorec: Hmotnost x stupeň dehydratace x 10 + bazální příjem tekutin = ml/ den

Bazální objem = (tělesná hmotnost x 30) +70

Výpočet

=220 + 250 = 470 ml / den → 19,6 ml / hod → 0,33 ml / min → 6 – 7 kapek / minutu

11 Základní přehled terapeutických léčiv

11.1 Terapie bolesti – analgetika

Z hlediska terapie bolesti se využívají v případě **akutní bolesti analgetika** a proti případnému utrpení se používají tzv. trankvilizéry. Rozdílem je však **bolest chronická** neboli perzistentní, u které je nemožné zvládnout úplnou terapii použitím analgetik, a proto se **zmírňuje** použitím **trankvilizérů**. Existuje také typ bolesti jako je **chronická neuropatická**, ta se popisuje bohužel jako **nezvládnutelná bolest** (nelze ji tedy terapeuticky zvládnout léčivý).

Vnímání bolesti lze ovlivnit podáním **nesteroidních protizánětlivých látek (NSAIDs)**, které působí na nocireceptory a tvorbu mediátorů bolesti – blokují tvorbu prostanooidů, což vede ke snížené tvorbě bolestivých podnětů přímo v poškozené tkáni.

Látky, které se používají v terapii bolesti lze rozdělit dle analgetického hlediska na **dvě skupiny:**

1. Farmaka s **přímým analgetickým působením** – po jejich podání dochází k **útlumu bolesti za všech okolností**.
2. Látky, u kterých **nelze** definovat přímé analgetické působení – po jejich podání dochází ke spuštění kaskády patofyziologických procesů, jejichž výsledkem je **omezení bolesti**.
Příklady: **Atropin** – analgeze omezením spazmu m.ciliaris
Benzodiazepiny – myorelaxace
Manitol – snížení nitrolebního tlaku

Základní léčivé přípravky: Opioidy (terapie prudké až velmi intenzivní bolesti)
 Nesteroidní antiflogistika (terapie mírné až střední bolesti)
 Lokální anestetika
 Disociační anestetika
 Alfa- 2 – agonisté
 Oxid dusný
 Steroidní antiflogistika a další

OPIOIDY: **morfin** (terapie krutých bolestí, pooperačních, nádorových bolestí, potlačení dušnosti,..); **fentanyl** (podobné jako morfin, ale 100x silnější); **Alfentanil** (anestezie při ambulantních zákrocích); **Sufentanil** (jedno z nejsilnějších analgetik, hypnotický efekt); **Karfentanil** (uspávání divokých a ZOO zvířat); **Levometadon** (10x silnější než morfin, dlouhodobé působení až 5 hodin analgeze); **Metadon** (analgeze pro psy a kočky); **Etrofin** (3000x silnější než morfin, pro imobilizaci velkých zvířat jako například slon); **Buprenorfin** (pooperační analgeze – střední až akutní, chronická bolest, imobilizace velkých ZOO zvířat); **Butorfanol** (střední až těžké bolesti, variabilní doba působení 1-6 hodin); **Tramadol** (vhodný u tzv.“průlomové bolesti“-akutní vzplanutí chronické nenádorové bolesti)

NSAIDs: ve srovnání s opioidy mají slabší analgetický účinek, avšak jsou velmi kvalitní a mají antipyretické, protizánětlivé a popřípadě i antiuratické účinky. Rozdělujeme dle struktury:

1. Deriváty kyseliny salicylové
2. Deriváty anilinu
3. Pyrazolony
4. Deriváty kyseliny octové
5. Deriváty kyseliny propionové
6. Fenamáty
7. Oxikamy
8. Selektivnější inhibitory COX-2

Deriváty kys.salicylové – ASA = k.acetylsalicylová (ireverzibilní blokáda COX – Aspirin); Cholinsalicylát (ústní afty); Diflunisal; Mesalazin;

Deriváty anilinu – Fenacetin (výrazné nefrotoxické účinky); Paracetamol+Propacetamol (Panadol, paralen, Paracetam – veterinární přípravek pro Su);

*Pozn.: **Fenacetin, paracetamol** u psa nepůsobí vůbec nebo velmi krátce, **POZOR** u kočky a štěňat jsou **toxické!!**(pro 3,5 kg kočku je ¼ 500mg tabletky paralenu toxická – chybí enzym glukuronyl transferáza, metabolizující tato léčiva.*

Pyrazolidinové deriváty – Kebozun (lokální použití, v ČR neregistrován); Propyfenazon (součást analgetických směsí – VALETOL); Metamizol (př. Algifen Neo, vysoký analgetický krátkodobý účinek)

Deriváty kyseliny octové (fenyloctové, indoloctové) – Diklofenak (Voltaren, Reuflogin – vet ČR – silný protizánětlivý účinek, nejpoužívanější, dobrá tolerance, LF s rychlým nástupem účinku); Indometacin (Elmetacin – vet. léčivo, neregistrován v ČR, 40x účinnější než ASA, indikace při akutním záchvatu dny, působí krátkodobě); Sulindak; Tolmentin (v ČR neregistrovaný VLP, slabší účinnost a menší toxicita než Indometacin)

Deriváty kyseliny propionové – nejlépe tolerované NSAIDs, velmi nízké nežádoucí účinky, Ibuprofen (Nurofen, Ibalgin, v ČR neregistrované VLP, nepoužívat u psů a koček – agresivní žaludeční štávy); Flurbiprofen (Strepfen, v ČR neregistrovaný VLP); Ketoprofen (VLP – Dinalgen, Ketink,.. – Ca, Fe – tlumí perioperační bolest, nemá výraznou COX2 selektivitu); Karprofen (VLP – Acticarp, Canidryl,.. – vysoce selektivní COX2, zejména pro Ca, Fe, chronická bolest, zákroky na měkkých tkáních, *per os, par enterum*, **hepatotoxický pro psy**, zejména labradorské retrievery); Kyselina tiaprofenová; Naproxen;

Fenamáty – dobré analgetické, antiflogistické účinky, ale vyšší nežádoucí účinky, k terapii zánětlivých degenerativních onemocnění kloubů a měkkých tkání, Kyselina mefenamová (Ponstel, v ČR neregistrovaný VLP); Kyselina flufenamová (Mobilat, v ČR neregistrovaný VLP); Kyselina tolfenamová (VLP-Tolfedine CS, pro Ca, Fe, *per os, per enterum*); Flinixin (VLP – Fenadyne, Hexasol LA, použití u malých ale hlavně u velkých zvířat, analgetické, antiflogistické ale i antiendotoxemické)

Oxikamy (deriváty karboxamidů) – silný protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek, Piroxikam (v ČR neregistrovaný VLP); Tenoxikam (v ČR neregistrovaný VLP); Lornoxikam (Xefo Rapid, v ČR neregistrovaný VLP); Meloxicam (VLP-Acticam, Meloxicam Bioveta, selektivní COX2 inhibitor, tlumení bolesti zejména pro Ca)

Alkalony, koxiby, sulfonanilidy – Celecoxib (Celebrex, v ČR neregistrovaný VLP); Rofecoxib (v ČR neregistrovaný VLP); Deracoxib (v ČR neregistrovaný VLP); Cimicoxib (VLP-Cimalgex); Firocoxib (VLP – Equioxx, Previcox, Firodyl); Mavacoxib (VLP – Trocoxil); Robenacoxib (VLP – Onsior); Nimesulid (Aulin, v ČR neregistrovaný VLP, vysoce selektivní COX2 inhibitory)

11.2 Látky ovlivňující CNS – antiepileptika

Epilepsie je charakterizována skupinou periodických a abnormálních poruch ve výboji mozkových neuronů (tyto výboje způsobují změny na EEG). Nejčastější neurologická porucha psovitých šelem je právě epilepsie. Pro úspěšnou terapii je vysoce důležitá správná diagnostika, protože ne všechna antiepileptika jsou účinná při všech typech této neurologické poruchy, která většinou vyžaduje celoživotní terapii. Ideální léčivý přípravek by měl mít dlouhý biologický poločas (dávkování 1-2x denně), je dobře tolerován s minimálními nežádoucími účinky a je cenově dostupný. Ve veterinární medicíně není v současnosti takový léčivý přípravek dostupný.

BARBITURÁTY S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM: Fenobarbital (VLP - Phenoleptil, Epityl, antikonvulzivum, GABA_A agonista); Primidon (v ČR neregistrovaný VLP, doporučeno u psů, nereagujících na fenobarbital); Fenytoin (v ČR neregistrovaný VLP)

BENZODIAZEPINY: Při *per os* podání se kompletně vstřebávají, váží se na plazmatické proteiny a snadno prostupují HE bariérou.

Krátce působící (2-5 hod.) – midazolam, oxazepam, triazolam

Střednědobě působící (6-15 hod.) – flunitrazepam, alprazolam, lorazepam

Dlouhodobě působící (15-100 hod.) – diazepam, chlordiazepoxid, flurazepam

Diazepam (VLP – Solupam-injekční roztok pro psy a kočky, je GABA_A agonista, jako sedativum a při úzkosti anxiolytikum, myorelaxans před celkovou anestezií a při léčbě epileptických záchvatů)

SLOUČENINY BROMU: Bromid draselný (VLP – Libromide, dlouhý biologický poločas – až 28 dní);

OSTATNÍ: Valproat (v ČR neregistrovaný VLP)

11.3 Léčiva ovlivňující sympatikus (Sympatomimetika, Sympatolytika)

11.3.1 Sympatomimetika (adrenergní agonisté)

Stimulují adrenergní systém a působí buď **přímo aktivací receptorů** nebo **nepřímo ovlivněním pochodů**, které zvyšují množství mediátoru v nervové štěrbině (zvyšují uvolnění mediátoru, inhibují uptake, blokují enzymatickou aktivitu monoaminoxidázy – MAO a katecholmetyltransferázy – KOMPT)

PŘÍMÁ SYMPATOMIMETIKA: rozdělují se na **katecholaminy endogenního původu** a na **exogenní léčiva**.

Katecholaminy endogenního původu: adrenalin; noradrenalin; dopamin (hormony a neurotransmitery)

Adrenalin – Epinefrin (VLP-Pronestetic, terapie anafylaktického šoku, glaukomu, obnovení srdeční činnosti po zástavě srdce, topická aplikace-lokalizované krvácení – Epipen);

Noradrenalin – norepinefrin (VLP-lidocaine 2%, může být použit pro úpravu hypotenze po spinální anestezii);

Dopamin (v ČR neregistrovaný VLP, septický šok, kardiogenní šok, akutní srdeční selhání – jako podpůrná terapie).

Isoprenalin (v ČR neregistrovaný VLP, neselektivní agonista β -receptorů, při kolapsu krevního oběhu-šok, terapie permanentní bradykardie);

Exogenní léčiva: Fenylferin (v ČR neregistrovaný VLP, Hu- Ibalgin, selektivní agonista α_1 -receptorů, výhodnější než adrenalin – selektivita!!, mydriatikum – během vyšetření); Oxymetazolin (selektivní agonista α_1 -receptorů); Dobutamin (v ČR neregistrovaný VLP, při srdečním selhání s nízkým srdečním výdejem při infarktu myokardu); Efedrin (v ČR neregistrovaný VLP, nepřímý primární účinek, terapie stavů podobných astmatu, mydriatikum, terapie močové inkontinence); Fenylpropanolamin (Urilin 40mg/ml, propalin 40mg/ml, nepřímý primární účinek, přímá aktivace α_1 -receptorů, terapie močové inkontinence); Terbutalin (v ČR neregistrovaný VLP, selektivní agonista β_2 -receptorů, bronchodylatace);

Salbutamol (v ČR neregistrovaný VLP, selektivní agonista β_2 -receptorů, použití jako aerosol a p.o. tablety zejména u psů, koček a koní, doping); Isoxsuprin (v ČR neregistrovaný VLP); Klenbuterol (VLP - Dilaterol 0,025mg/ml, Ventipulmin 0,016 mg/g, selektivní agonista β_2 -receptorů, bronchodilatans při obstrukci dýchacích cest, spalovač tuků)

NEPŘÍMÁ SYMPATOMIMETIKA: ovlivňují uvolňování a nebo reuptake endogenních katecholaminů, jedná se o látky ze skupiny amfetaminů (amfetamin, metamfetamin (pervitin), fenmetrazin, efedrin, metylfenidát,..). Nepřímo aktivují receptory α i β a působí stimulačně na CNS – navozují euforii, zvyšují psychomotorickou aktivitu (doping), léková závislost.

Kokain (inhibice zpětného vychytávání již uvolněných katecholaminů)

11.3.2 Sympatolytika (adrenergní antagonisté)

Antagonisté α -receptorů (α -blokátory, alfalytika): mohou být reverzibilní (fentolamin, tolazolin – mohou se od α -receptorů oddělit), nebo ireverzibilní (fenoxybenzamin – nemůže se oddělit).

Námelové alkaloidy (neselektivní α -blokátory s přímými vazokonstrikčními účinky, terapie migrény)

Ergotoxin – směs alkaloidů, jako α -blokátory se uplatnily dihydrogenderiváty

Ergotamin a ergometrin – silné uterotonické účinky, které se zesilují metylací

Fenoxybenzamin (v ČR neregistrovaný VLP, nevratná blokáda receptoru); Prazosin (v ČR neregistrovaný VLP, selektivní antagonist α_1 -receptorů); Fentolamin (v ČR neregistrovaný VLP, terapie hypertenze); Yohimbin (v ČR neregistrovaný VLP, kompetitivní antagonist α_2 -receptorů, u monogastrů se využívá ke zrušení účinku agonistů α_2 -receptorů); Tolazolin (v ČR neregistrovaný VLP, používá se u přežvýkavců ke zrušení účinků agonistů α_2 -receptorů - xylazinu); Atipamezol (Antisedan, Alzane, Atipam,.. využití zejména u psů pro zrušení farmakologických účinků medetomidinu a dexmedetomidinu)

Antagonisté β - receptorů (β -blokátory, betalytika): antagonizují účinek katecholaminů na β -receptorech. Při chronické aplikaci snižují krevní tlak a mají výrazné účinky na srdce – snížení srdeční frekvence, srážlivosti krve a další.

Propranolol (v ČR neregistrovaný VLP, neselektivní antagonist β -receptorů); Atenolol (v ČR neregistrovaný VLP, kompetitivní antagonist β_1 -receptorů); Metoprolol (v ČR neregistrovaný VLP, selektivní antagonist β_1 -receptorů, při vysokých dávkách blokuje také β_2 -receptory); Esmolol (v ČR neregistrovaný VLP, selektivní antagonist β_1 -receptorů s rychlým účinkem, první volba u tachyarytmií); Sotalol (v ČR neregistrovaný VLP, neselektivní kompetitivní antagonist β -receptorů, antiarytmikum III.třídy)

11.4 Léčiva ovlivňující parasymptikus

11.4.1 Cholinergní agonisté – parasymptomimetika (cholinomimetika)

Rozlišujeme **přímá** parasymptomimetika, která se váží přímo na muskarinové (estery cholinu, alkaloidy) a nikotinové receptory, čímž je aktivují. **Nepřímá** parasymptomimetika, které označujeme jako inhibitory acetylcholinesterázy (AChE) mohou působit krátce (edrofonium); středně a dlouho (karbamáty) a nebo velmi dlouho (organofosfáty).

Acetylcholin, metacholin a karchol jsou cholinomimetika a muskarin, pilokarpin a nikotin jsou parasymptomimetika.

PŘÍMÁ, ESTERY CHOLINU:

Acetylcholin (v ČR neregistrovaný VLP, stimuluje muskarinové a nikotinové receptory, vazodilatace, zvýšení motility a sekrece GIT, způsobuje kontrakci hladké svaloviny v uteru, močovodech, měchýři,..., zvyšuje sekreci slzných a slinných žláz, využívá se topicky a jako doplněk stravy pro zlepšení paměti)

Karchol (v ČR neregistrovaný VLP, stimulace muskarinových tak nikotinových receptorů, topické použití k vyvolání miózy (oftalmologikum), jako aniglaukomatikum – Hu oční inert)

Betanechol (v ČR neregistrovaný VLP, agonista muskarinových receptorů, při terapii atonie GIT a dělohy – s extrémní opatrností)

PŘÍMÁ, ALKALOIDY:

Pilokarpin (v ČR neregistrovaný VLP, topické použití k vyvolání miózy a ke snížení nitroočního tlaku u glaukomu)

Arekolin (přirovnáván k nikotinu, je parciální agonista muskarinových M1, M2, M3 a M4 receptorů, anthelmintikum)

NEPŘÍMÁ, INHIBITORY ACHE:

Krátkodobě a střednědobě (reverzibilně) působící:

1. Stigminy a karbamáty

Fyzostigmin (v ČR neregistrovaný VLP, lipofilní, prostupuje HE bariérou, mióza, salivace, zvyšuje motilitu GIT, ve vysokých dávkách – kosterní paralýza – akumulace Ach na nervosvalové ploténce, k terapii glaukomu, intoxikace atropinem a jinými antimuskarinovými látkami)

Neostigmin (v ČR neregistrovaný VLP, působí podobě jako fyzostigmin, rusí nervosvalový blok vyvolaný látkami podobnými tubokurarinu)

Edrofonium (v ČR neregistrovaný VLP, podobné účinky jako neostigmin, využití k diagnostice -endorfinový test)

Pyridostigmin a demecarium (bromid) (v ČR neregistrovaný VLP, Pyridostigmin se používá při terapii *myasthenia gravis* a Demecarium se používá topicky při terapii glaukomu)

Dlouhodobě (ireverzibilně) působící:

2. Organofosfáty

Echothiopat (v ČR neregistrovaný VLP, topické použití při terapii glaukomu)

11.4.2 Cholinergní antagonisté – parasimpatolytika, antimuskarinové látky

Chovají se jako kompetitivní antagonisté ACH na muskarinových receptorech a inhibují parasymptickou stimulaci. Hlavními zástupci jsou alkaloidy – **atropin** a **skopolamin**. Jedná se o alkaloidy obsažené v rostlinách rulík zlomocný – atropin, durman a blín. Jsou lipofilní, a proto se dobře absorbují z GIT a spojivkového vaku a snadno pronikají i do CNS.

Atropin (VLP - Atropine sulphate fátro, kompetitivní antagonist ACh na muskarinových receptorech, různý účinek na srdeční frekvenci, mírné vaskulární účinky, bronchodilatace velkých bronchů, mydriáza, cykloplegie, snížená sekrece potních žláz, využívá se jako premedikace před celkovou anestézií ke snížení sekrece slin a sekrece v dýchacím ústrojí, prevence vagové bradykardie a zástavy srdce, v oftalmologii k vyvolání cykloplegie a mydriázy, využíván při terapii otravy muchomůrkou)

Skopolamin (v ČR neregistrovaný VLP, při terapii kinetózy)

Butylskopolamin (VLP – Buscopan compositum, antiflogistikum, u koní jako protikřečově a antimuskarinově působiví látka při terapii koliky a střevní obstrukci)

Propantelin (v ČR neregistrovaný VLP, použití u malých zvířat jako látka působící protikřečově a proti sekreci při terapii průjmu, kolitidy a akutního syndromu dráždivého střeva, *per os* při terapii hypereflexního detrusoru, u koní ke snížení peristaltiky tlustého střeva a k uvolnění rektu pro snadnější rektální vyšetření a provádění chirurgických zákroků na rektu)

Glykopyrolát (v ČR neregistrovaný VLP, využíván jako premedikace před celkovou enestézií, nebo při terapii hypersalivace u koček)

Tropikamid (v ČR neregistrovaný VLP, topické využití v oftalmologii k vyvolání mydriázy a cykloplegie, je výhodnější než atropin, protože je doba působení kratší (4-8 hod.))

Dimevamid (u psů a koček při terapii akutního abdominálního viscerálního spazmu, nebo hypertrofické gastritidy a související nevolnosti, zvracení nebo průjmu)

12 Zdroje

Český lékopis ...: *Pharmacopoea Bohemica* .. Praha: Grada Publishing, [1997]-. ISBN 978-80-271-0500-7.

HYNIE, Sixtus, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Farmakologie v kostce*. 2., přeprac. vyd. V Praze: Triton, 2001. ISBN 80-725-4181-1.

HRDINA, Radomír, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Farmakologický slovník*. 2., přeprac. vyd. Praha: Maxdorf, 1997. ISBN 80-858-0042-X.

MVDr. CHLOUPEK JAN, Ph.D. přednášky pro bakalářský studijní program předmětu Léčiva v péči o zvířata

JELÍNEK, Pavel a Karel KOUDELA. *Fyziologie hospodářských zvířat*. V Brně: Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, 2003. ISBN 80-715-7644-1.

LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Lutz HEIN. *Barevný atlas farmakologie*. Vyd. 4., české. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3908-3.

REECE, William O. *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3282-4.

Státní ústav pro kontrolu léčiv. <https://www.sukl.cz/> [online]. [cit. 2021-05]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/>

ŠNIRE, Julius, Jozef SOKOL, Jozef SEGINKO, Alfred HERA a kol. *Klinická veterinárna farmakológia*. Martin, Slovenská republika, 2007. ISBN 978-80-88892-75-5

TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 3., dopl. a rozš. Praha: Grada, 1999. ISBN 80-716-9788-5.

Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv. <http://www.uskvbl.cz/> [online]. [cit. 2021-05-06]. Dostupné z: <http://www.uskvbl.cz/>