Obsah:

Předmluva **xv**

1. Úvod 1
1.1. Definice farmakologie a nápň oboru 1
1.1.1. Hlavní discipliny farmakologie 1
1.1.2. Druhy farmakoterapie a důvody používání léčiv 3
1.1.2.1. Důvody podávání léčiv 4
1.1.2.2. Faktory určující užívání léčiv 4
1.1.2.3. Druhy farmakoterapie 5
1.2. Léčiva a informace o léčivech 6
1.2.1. Definice léčiv a jejich dělení 6
1.2.2. Zdroje informací o léčivech 7
1.2.2.1. Československý lékopis 7
1.2.2.2. Informace o hromadně vyráběných léčivých přípravcích 8
1.2.2.3. Knižní a časopisecké informace o léčivech 9
1.2.3. Názvy léčiv 10

2. Interakce léčiva s organismem 13
2.1. Farmakokinetika a farmakodynamika 13
2.2. Účinek léčiva 15
2.2.1. Kriteria hodnocení účinku léčiva 16
2.2.2. Mechanismus působení léčiv 17
2.2.3. Základní faktory určující účinek léčiva 17
2.3. Dávky 18
2.3.1. Vztah mezi dávkou a klinickým účinkem 19
2.3.1.1. Grafické znázornění vztahu mezi dávkou a účinkem 19
2.3.1.2. Kvantální vztah mezi dávkou a účinkem 22
2.3.2. Typy dávek 22
2.3.3. Parametry účinnosti a toxicity 23

3. Fyzikálně-chemické a morfologické základy farmakologie 25
3.1. Fyzikálně-chemické vlastnosti látek 26
3.1.1. Molekulová hmotnost látek 26
3.1.2. Polarita molekul 26
3.1.3. Stereospecificita 26
3.2. Rozpustnost látek 28
3.2.1. Voda 28
3.2.1.1. Voda jako polární rozpouštědlo 29
3.2.1.2. Voda jako slabý elektrolyt 29
3.2.2. Význam rozpustnosti v lipidech 30
3.2.3. Význam ionisace 31
3.2.4. Vazba na bílkoviny 32
3.3. Význam buněčných membrán pro účinky látek 33
3.3.1. Struktura buněčných membrán 33
3.3.2. Typy prostupu biologickými membránami 37
3.3.2.1. Pasivní transportní mechanismy 37
3.3.2.2. Facilitované pasivní transportní mechanismy 38
3.3.2.3. Aktivní transportní mechanismy 40
3.3.2.4. Exocytóza a endocytóza 40
3.3.3. Prostup látek mezibuněčnými pory 41
3.3.3.1. Typy tkáňových bariér pro látky 42
3.3.3.2. Specifické typy tkáňových bariér 43
3.4. Enzymová kinetika jako základ farmakologie 44
3.4.1. Reakční kinetika a rychlost chemické reakce 45
3.4.2. Závislost rychlosti enzymové reakce na koncentraci substrátu 46
3.4.3. Reakce nultého a prvého řádu 47
3.4.4. Lineární a nelineární farmakokinetika 48

4. Farmakodynamika a receptory pro látky 49
4.1. Mechanismus účinku látek 49
4.1.1. Specifický mechanismus účinku 50
4.1.2. Nespecifický mechanismus účinku 51
4.1.3. Zprostředkované mechanismy účinku 53
4.2. Receptory pro léčiva 54
4.2.1. Receptorová koncepce 56
4.2.2. Vztah struktury a účinku 59

D1.2.1. Rozložení elektronů v zevních kvantových drahách 306
D1.2.2. Volné radikály 306
D1.3. Chemické vazby 308
D1.3.1. Iontová (elektrovalentní) vazba 308
D1.3.2. Kovalentní vazba 309
D1.3.2.1. Dativní vazba 310
D1.3.4. Vodíková vazba 311
D1.3.4. Van der Waalsovy síly 311
D1.4. Reakce volných radikálů 312
D1.5. Kyseliny a zásady 314
D1.5.1. Acidita roztoků 314
D1.5.2. Pufry 315
D1.5.3. Amfolytová povaha proteinů 315

Dodatek 2. Základní chemické struktury ve farmakách 316
D2.1. Uhlovodíky jako základní sloučeniny 316
D2.1.1. Radikály (zbytky) necyklických sloučenin 317
D2.1.1.1. Alkyly 317
D2.1.1.2. Zbytky kyselin 317
D2.1.2. Radikály (zbytky) cyklických sloučenin 317
D2.2. Funkční skupiny 322
D2.2.1. Alkoholy 322
D2.2.2. Aminy 323

Dodatek 3. Mezinárodní názvy radikálů a skupin 324

Dodatek 4. Základy molekulární biologie pro účely farmakologie 327
D4.1. Význam studia farmakologie metodami molekulární biologie 327
D4.2. Struktura a funkce nositelů genetické informace 328
D4.2.1. Obecné pojmy lidské genetiky 328
D4.2.2. Základní informace o nukleových kyselinách 329
D4.2.2.1. Nukleové kyseliny 329
D4.2.2.2. DNA jako nositel genetické informace 330
D4.2.2.2.1. Gen
D4.2.2.2.2. Genom 330
D4.2.2.2.3. Chromatin a chromozómy 331

D4.2.2.3. Organizace genu 331
D4.2.2.4. Genetický kód 332
D4.2.3. Základní informace o biosyntéze bílkovin 332
D4.2.4. Základní genetické mechanismy 335
D4.2.4.1. DNA replikace. 335
D4.2.4.2. Reparace DNA. 336
D4.2.4.3. Syntéza mRNA a proteinů. 336
D4.2.4.4. Genetický rekombinační mechanismus 337
D4.3. Metody molekulární biologie 337
D4.3.1. Klonování genu 338
D4.3.1.1. Vymezení pojmu klon a klonování 338
D4.3.1.2. Přehled kroků při klonování genu 338
D4.3.1.3. Enzymy a vektory používané při klonování genu 340
D4.3.1.3.1. Enzymy používané v rekombinační technologii 340
D4.3.1.3.2. Příprava chimerických molekul 342
D4.3.1.3.3. Klonovací vektory 342
D4.3.2. Analýza struktury genu 344
D4.3.2.1. Restrikční mapování 344
D4.3.2.2. Sekvenování DNA 345
D4.3.2.3. Sondy, blotovací a hybridizační technika 347
D4.3.2.3.1. Sondy 347
D4.3.2.3.2. Blotovací a hybridizační techniky 347
D4.3.2.3.3. Metoda PCR ("Polymerase chain reaction") 348
D4.3.3. Studie funkcí genů 349
D4.3.3.1. "Northern blotting" hybridizace 349
D4.3.3.2. In situ hybridizace 349
D4.3.3.3. Analýza exprese v buňkách eukaryotů 350
D4.3.3.4. Transfekce 350
D4.3.3.5. In vitro mutagenese 351
D4.3.3.6. Tvorba antisense RNA 351
D4.3.3.7. Vysokoúčinná exprese v bakteriálních buňkách 351

D4.3.3.8. DNA vážící proteiny 352
D4.4. Použití metod molekulární biologie v diagnostice 352

Dodatek 5. Výběr léčivých látek a přípravků 353
D5.1. Léčivé látky 353
D5.2. Léčivé přípravky 353
D5.3. Některé pomocné látky 353

Dodatek 6. Přehled receptorů a jejich podtypů 355
D6.1. Adrenergní receptory 356
D6.1.1. α_1-Adrenergní receptory 356
D6.1.2. α_2-Adrenergní receptory 356
D6.1.3. β-Adrenergní receptory 356
D6.2. Cholinergní receptory 357
D6.2.1. Muskarinové acetylcholinové receptory 357
D6.2.2. Nikotinové acetylcholinové receptory 357
D6.3. Adenosinové a purinergní receptory 358
D6.3.1. Adenosinové receptory 358
D6.3.2. Purinergní receptory (P_2 purinoceptory) 358
D6.4. Dopaminergní receptory 359
D6.5. GABA receptory 359
D6.6. Glutamátové receptory 360
D6.6.1. Glutamátové receptory ionotropní 360
D6.6.2. Glutamátové receptory metabotropní 360
D6.7. Glycinový receptor 360
D6.8. Histaminové receptory 361
D6.9. 5HT (serotoninové) receptory 361
D6.10. Receptory pro eikosanoidy 362
D6.10.1. Prostanoidní receptory 362
D6.10.2. Leukotrienové receptory 363
D6.11. Receptory pro PAF (Platelet activating factor) 363
D6.12. Opioidní receptory 363
D6.13. Receptory pro polypeptidy 364
D6.13.1. Receptory pro angiotensin 364
D6.13.2. Receptory pro atrialní natriuretický peptid (ANP) 364
D6.13.3. Receptory pro bombesin 364
D6.13.4. Receptory pro bradykinin 365
D6.13.5. Receptory pro endothelin 365

D6.13.6. Receptory pro cholecystokinin a gastrin 365
D6.13.7. Receptory pro kalcitonin 365
D6.13.8. Receptory pro neuropeptid Y 366
D6.13.9. Receptory pro neurotensin 366
D6.13.10. Receptory pro somatostatin 366
D6.13.11. Receptory pro tachykinin 366
D6.13.12. Receptory pro vasopresin a oxytocin 367
D6.13.13. Receptory pro VIP 367
D6.14. Iontové kanály jako receptory pro látky 367
D6.14.1. Ca^{2+} kanály 367
D6.14.2. K^{+} kanály 368
D6.14.3. Na^{+} kanály 368

Dodatek 7. Vliv léčiv na výsledky některých biochemických vyšetření 369

Dodatek 8. Slovníček základních pojmů užívaných ve farmakologii 371
D8.1. Základní pojmy 371
D8.2. Základní farmakologické účinky 375

Literatura 383

Index 387

5. Kvantitativní vztahy interakce látek s receptory 60
5.1. Charakteristika receptorů 60
5.1.1. Makromolekulová povaha receptorů 61
5.1.2. Studium účinku látek na funkcích s různou komplexitou 62
5.2. Vztah mezi koncentrací látky a odpovědí 64
5.2.1. Receptorová teorie 64
5.2.1.1. Grafické vyjádření interakce látky s receptorem 65
5.2.1.2. Koncepce afinity a vnitřní aktivity 69
5.2.1.3. Interakce dvou látek s jedním receptorem 70
5.3. Antagonistické účinky látek 70
5.3.1. Kompetitivní antagonismus 73
5.3.1.1. Kompetitivní vazbové studie 73
5.3.1.2. Kompetitivní antagonismus ve farmakologických studiích 75
5.3.2. Kompetitivní dualismus 76
5.3.3. Nekompetitivní antagonismus 78
5.3.4. Některé zvláštní situace 80
5.4. Receptorová heterogenita 82

6. Receptor-efektorové systémy a přenos signálu 85
6.1. Základní údaje o transdukci signálů 85
6.1.1. Koncepce dvou messengerů 87
6.1.2. Terminologie transdukčních dějů 89
6.1.3. Základní typy přenosu signálů 91
6.1.4. Některé nové nástroje ke studiu transdukčních systémů 93
6.2. Transdukce signálu prostřednictvím cytopazmatických receptorů 94
6.3. Transdukce signálů prostřednictvím membránových receptorů 97
6.3.1. Základní typy membránových receptor-efektorových systémů 97
6.3.2. Základní údaje o struktuře membránových receptorů 99
6.3.3. Úloha G regulačních proteinů 102

6.3.3.1. Mechanismus aktivace R-E komplexů G proteiny 103
6.3.3.2. Integrační úloha G proteinů 105

7. Jednotlivé typy receptor-efektorových systémů 107
7.1. Komplex receptor-adenylátcykláza 107
7.1.1. Membránové receptory spřažené s AC a jejich ligandy 107
7.1.2. Tvorba a degradace cyklického AMP 110
7.1.2.1. Adenylátcykláza 110
7.1.2.2. Fosfodiesteráza 111
7.1.3. Mechanismus účinku cAMP 112
7.1.3.1. cAMP-dependentní protein kináza 112
7.1.3.2. Fosfatázy 113
7.1.4. Faktory ovlivňující funkci R-AC systému 114
7.2. Komplex receptor-fosfolipáza C 114
7.2.1. Struktura a metabolismus substrátů a produkt fosfolipázy C 115
7.2.1.1. Struktura fosfatidylinositolů a inositolfosfátů 115
7.2.1.2. Metabolismus inositolfosfátů 115
7.2.2. Funkce fosfolipázy C 117
7.2.2.1. Tvorba a účinky diacylglycerolu 118
7.2.2.2. Tvorba a účinky inositol-trisfosfátu 118
7.2.2.3. Časové a prostorové aspekty hladin iontů vápníku 120
7.2.3. Úloha vápníku a vápník-vázajících proteinů v transdukci signálů 121
7.2.3.1. Nitrobuněčná úloha vápníku 121
7.2.3.2. Kalmodulin 122
7.3. Další receptor-efektorové komplexy řízené G proteiny 123
7.3.1. Komplex receptor-cGMP-dependentní fosfodiesteráza 123
7.3.2. Draslíkové kanály regulované G proteiny 123
7.3.3. Další R-E komplexy regulované G proteiny 124
7.4. Komplexy receptor-iontový kanál 124
7.4.1. Nikotinový cholinergní receptor 124
7.4.2. Receptor pro kyselinu gama-aminomáselnou 125

7.4.3. Receptory pro excitační aminokyseliny 126
7.5 Komplexy receptor-tyrosinkináza 127
7.5.1. Insulinový receptor 127
7.5.2. Další receptory pro růstové faktory 129
7.6. Gyanylátcykláza 130

8. Iontové kanály jako farmakologické receptory 132
8.1. Sodíkové kanály 133
8.1.1. Účinky lokálních anestetik 134
8.1.2. Účinky antiarytmik 136
8.1.3. Účinky diuretik 138
8.1.4. Na^+,K^+-ATPáza jako receptor 139
8.2. Draslíkové kanály 141
8.3. Vápníkové kanály 143
8.4. Ukázka interakce činnosti iontových kanálů s působením cAMP při ovlivnění srdeční kontraktility 146

9. Některé další typy mechanismu účinku 148
9.1. Ovlivnění tvorby, degradace a transportu neurotransmiterů a dalších bioaktivních látek 148
9.1.1. Zvýšená nabídka substrátu 148
9.1.2. Blokáda degradace bioaktivní látky 149
9.1.3. Blokáda metabolické cesty 149
9.1.4. Vytěsnění bioaktivní látky z místa vazby 152
9.1.5. Blokáda selektivních transportních mechanismů 153
9.2. Některé zvláštní mechanismy 153
9.2.1. Substrátová inhibice enzymů 153
9.2.2. Vazba látek na některé buněčné komponenty 154
9.2.3. Ovlivnění funkce DNA 154
9.3. Ovlivnění imunologických pochodů 154
9.4. Působení antibiotik a chemoterapeutik 154

10. Regulace funkce receptorů a receptorové nemoci 155
10.1. Kvantitativní změny citlivosti receptorů 155
10.1.1. Desensitizace receptorů 155
10.1.1.1. Homologní desensitizace 156
10.1.1.2. Heterologní desensitizace 157

10.1.1.3. Internalizace receptorů 157
10.1.2. Hypersensitivita receptorů 158
10.2. Receptorové nemoci 159
10.2.1. Diabetes mellitus typu II 159
10.2.2. Abnormality receptoru pro růstový hormon 160
10.2.3. Abnormality receptoru pro vitamin D 160
10.2.4. Pseudohypoparatyreoidismus 160
10.2.5. Imunodeficience a hematologické poruchy 161
10.2.6. Poruchy podmíněné stimulací receptorů nefyziologickými látkami 161
10.2.7. Přítomnost aberantních receptorů 162

11. Farmakokinetika a osud látky v organismu 163
11.1. Osud látky v organismu 163
11.2. Absorpce látek a biologická dostupnost 168
11.2.1. Faktory určující absorpci 169
11.2.2. Absorpce látek podaných různými přívodními cestami 171
11.2.2.1. Absorpce z gastrointestinálního traktu 172
11.2.2.2. Absorpce z parenterálních míst 173
11.2.2.3. Absorpce látek při lokální aplikaci 174
11.2.3. Přívodné cesty 174
11.2.3.1. Enterální podání 174
11.2.3.2. Parenterální podání 175
11.2.3.3. Lokální podání 176
11.3. Distribuce a distribuční objem 177
11.3.1. Distribuční objem 177
11.3.2. Dynamika a rozsah distribuce 178
11.4. Eliminace látek a parametr clearance 179
11.4.1. Clearance 179
11.4.2. Poločas eliminace 182
11.5. Výpočet a grafické znázornění farmakokinetických parametrů 183
11.5.1. Lineární a semilogaritmické znázornění farmakokinetických dat 183
11.5.2. Kompartmentové farmakokinetické modely 185

11.5.2.1. Komputerová simulace dat kompartmentových modelů 188
11.5.3. Odhad distribučního objemu, biologického poločasu eliminace a clearance 188
11.5.4.1. Odhad parametrů u jednokompartmentového modelu 190
11.5.4.2. Simulace absorpce, eliminace a a hladin látek v nestrukturovaném kompartmentu 192
11.5.4.3. Odhad parametrů u dvoukompartmentového modelu 192

12. Klinická farmakokinetika 197
12.1. Vztah mezi dávkou, koncentrací a účinkem látky 197
12.1.1. Vztah časového průběhu změn koncentrace a účinku látky 198
12.2. Clearance jako parametr určující dávkování při opakovaném podávání látek 199
12.3. Distribuční objem jako parametr umožňující určení nárazové dávky a strategie dávkování 204
12.4. Poločas eliminace jako parametr pomáhající určit dávkování látek 206
12.5. Biologická dostupnost jako faktor určující velikost dávky 210
12.6. Terapeutické monitorování hladin látek 213
12.6.1. Podmínky monitorování látek 214
12.6.2. Úprava terapeutického režimu 214

13. Eliminace látek 215
13.1. Metabolismus (biotransformace) látek 215
13.1.1. Fáze biotransformace 215
13.1.2. Místo biotransformace látek 216
13.1.3. Enzymy účastnící se na biotransformaci látek 217
13.1.3.1. Indukce enzymů 220
13.1.3.2. Inhibice enzymů 220
13.1.4. Faktory modifikující biotransformace látek 221
13.1.5. Některé příklady interakce metabolismu dvou látek 222

13.2. Exkrece látek 223
13.2.1. Exkrece ledvinami 223
13.2.2. Exkrece žlučí a stolicí 223

14. Farmakogenetika 224
14.1. Genetický základ abnormálních odpovědí organismu na látky 224
14.1.1. Faktory určující odlišnou odpověď organismu na látky 225
14.1.1.1. Biologická variabilita 225
14.1.1.2. Defekt limitujícího stupně metabolické cesty 226
14.1.1.3. Rozdíl mezi farmakogenetickými poruchami a vrozenými metabolickými poruchami 227
14.1.2. Nejznámější farmakogenetické poruchy (idiosynkrasie) 227
14.1.2.1. Poruchy podmíněné změnami farmakokinetiky látek 229
14.1.2.2. Poruchy podmíněné defekty enzymů zodpovědných za určitou funkci 229
14.1.2.3. Zesílení toxicity metabolisováním některých látek 230
14.2. Mutagenní a teratogenní vlivy xenobiotik 231
14.3. Očekávání terapeutického pokroku v důsledku zavedení metod genetického inženýrství 232
14.3.1. Výroba lidských proteinů biotechnologií 232
14.3.2. Genová terapie 234

15. Faktory ovlivňující účinky látek 235
15.1. Faktory týkající se pacienta 235
15.1.1. Hmotnost 235
15.1.2. Věk a stupeň vývoje 236
15.1.2.1. Dávky u dětí 236
15.1.2.2. Dávky u starých lidí 237
15.2.3. Pohlaví 237
15.2.4. Psychický stav 238
15.2.5. Choroby 238

15.2. Lékové interakce 239
15.2.1. Klasifikace lékových interakcí 240
15.2.2. Důsledky lékových interakcí 241
15.2.3. Farmakokinetické lékové interakce 241
15.2.4. Farmakodynamické interakce 243

16. Nežádoucí a toxické účinky látek 244
16.1. Nežádoucí účinky léčiv 244
16.2. Toxické účinky látek 247
16.2.1. Typy toxických reakcí 247
16.2.2. Nejčastěji se vyskytující intoxikace 249
16.2.3. Léčba intoxikací 250
16.3. Některé zvláštní typy toxických účinků 251
16.3.1. Kancerogenní účinky látek 251
16.3.2 Teratogenní účinky látek 253
16.3.2.1. Kritická časová období 253
16.3.2.2. Kritické látky 254
16.3.2.3. Způsob ochrany vůči teratogenním vlivům látek 255
16.3.3. Toxikománie (léková závislost, závislost na návykových látkách) 256
16.3.3.1. Terminologické nejasnosti 256
16.3.3.2. Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním psychoaktivních látek 257
16.3.3.3. Hlavní skupiny návykových látek 258
16.3.3.4. Léčba závislosti na návykových látkách 258

17. Imunitní systém a lékové alergie 259
17.1. Biologie imunitního systému 259
17.1.1. Specifická imunita 262
17.1.1.1. Diferenciace buněk imunitního systému 262
17.1.1.2. Protilátky 268
17.1.2. Nespecifická imunita 270
17.1.2.1. Komplementový systém 271
17.1.2.2. Fagocytární systém 271

17.1.3. Imunopatologické mechanismy tkáňového poškození 273
17.1.4. Autoimunitní onemocnění 273
17.1.4. Imunodeficience 274
17.2. Lékové alergie 275
17.2.1. Odlišnosti lékové alergie, látkové toxicity a idiosynkrasie 275
17.2.2. Klasifikace alergických reakcí 278
17.2.3. Výběr známějších alergických reakcí 282
17.2.4. Léčba lékových alergií 282

18. Vývoj a hodnocení nových léčiv 284
18.1. Objev nových látek a preklinické studie 285
18.1.1. Syntéza nových látek 285
18.1.2. Preklinické studie a testování toxicity látek 286
18.2. Klinické hodnocení látek 289
18.2.1. Stádia klinického hodnocení účinku látek 291
18.2.2. Některé faktory určující výsledky klinického hodnocení 292
18.2.2.1. Placebová reakce 292
18.2.2.2. Kompliance pacienta 293

19. Účelná farmakoterapie 294
19.1. Vědecké aspekty farmakoterapie 294
19.2. Ekonomické aspekty farmakoterapie 295
19.3. Farmakoterapeutické riziko 296

20. Legislativa v oblasti léků 298

D1. Dodatek 1. Základy chemie a organické chemie pro farmakologii 301
D1.1. Struktura atomu 301
D1.1.1. Skladebné částice atomů 301
D1.1.2. Izotopy 302
D1.1.3. Látkové množství 302
D1.1.4. Uspořádání elektronů v atomech 303
D1.2. Valenční elektrony 306