

WYŻSZA SZKOŁA INŻYNIERII I ZDROWIA  
W WARSZAWIE

# **Skrypt do ćwiczeń z farmakologii**

**Michał Wiciński, Aleksander Marciniak**

WARSZAWA 2015

Praca recenzowana przez prof. dr. hab. Grzegorza Grzeška

Wydanie I

ISBN 978-83-942432-1-0

Wydawnictwo

Wyższej Szkoły Inżynierii i Zdrowia w Warszawie  
02-366 Warszawa, ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. 18  
[www.wsiiz.pl](http://www.wsiiz.pl)

Opracowanie graficzne i skład: Łukasz Różyński

© Copyright by Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie, Warszawa 2015  
Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie, przedrukowywanie i rozpowszechnianie całości lub fragmentów publikacji bez zgody wydawcy zabronione.

Szanowni Państwo,  
Drodzy Czytelnicy,

Skrypt, który trzymacie w ręku, został zaplanowany jako zbiór wiadomości z zakresu farmakologii na poziomie podstawowym. Jego odbiorcami jesteście Wy – studenci kierunków medycznych. W przyszłości zmierzycie się z problemami farmakoterapii w określonych jednostkach chorobowych. Ten skromny skrypt pomoże usystematyzować wiedzę, a po latach i w chwilach wątpliwości, da wskazówki, którą ścieżkę terapii farmakologicznej wybrać.

Farmakologia się rozwija. Wciąż pojawiają się nowe leki, zmieniają się zasady terapii w określonych jednostkach chorobowych. Podstawy są jednak niezmiennie i o nich właśnie traktują akapity i rozdziały skryptu. Czytelnik znajdzie tu wiedzę elementarną, od mechanizmu działania „tabletki na ból głowy” po informacje wysokospecjalistyczne, dotyczące na przykład złożonej terapii antyretrowirusowej.

Mamy nadzieję, że zaproponowany przez nas skrypt znajdzie uznanie w Państwa oczach i stanie się przydatną pomocą naukową w cyklu kształcenia farmakologii. Jesteśmy również świadomi, że tak duży przekrój zagadnień tematycznych wymaga solidnego usystematyzowania. Ufamy, że nam się to udało, a Czytelnicy ocenią to pozytywnie.

Zachęcamy do poszerzania wiedzy na temat zagadnień poruszonych w skrypcie. Jednocześnie będziemy bardzo wdzięczni za wszelkie uwagi i sugestie dotyczące publikacji.

---

## Spis treści

---

Podstawy farmakologii ogólnej .....	6
Leki działające na układ współczulny .....	14
Leki działające na układ przywspółczulny .....	19
Środki zwiotczające mięśnie.....	21
Antyemetyki – leki przeciwwymiotne .....	22
Leczenie IBS – syndromu jelita drażliwego .....	23
Leczenie BPH – łagodnego przerost gruczołu krokowego .....	24
Terapia schizofrenii.....	25
Terapia zaburzeń afektywnych.....	27
Leki przeciwłękowe i uspokajające .....	29
Leki psychostymulujące.....	30
Leki przeciwołepienne (terapia choroby Alzheimera).....	31
Barbiturany .....	32
Terapia padaczek.....	32
Leki przeciwpadaczkowe.....	34
Terapia choroby Parkinsona.....	35
Leki stosowane w zaburzeniach funkcji przysadki.....	36
Terapia zaburzeń funkcji tarczycy .....	37
Leki stosowane w zaburzeniach gospodarki wapniowej .....	38
Leki stosowane w terapii zaburzeń funkcji nadnerczy .....	39
Leki stosowane w terapii cukrzycy .....	41
Leki stosowane w terapii nadciśnienia .....	43
Leki okulistyczne .....	45
Analgetyki – NLPZ.....	46
Analgetyki – opioidy.....	48
Leki przeciwkaszlowe.....	49
Leki o działaniu wykrztuśnym.....	50
Leki przeciwhistaminowe (H <sub>1</sub> ) .....	51
Leki stosowane w terapii astmy.....	51
Leki stosowane w terapii POChP.....	53
Środki znieczulające miejscowo .....	53
Znieczulenie ogólne .....	54
Leki wpływające na hemostazę .....	56
Leki wpływające na pracę mięśnia sercowego .....	59
Leki immunosupresyjne.....	61

---

Leki działające na układ pokarmowy .....	62
Leki wpływające na gospodarkę lipidową.....	66
Chemioterapia chorób wirusowych .....	67
Leki przeciwgrzybicze .....	71
Leki przeciwbakteryjne.....	73
Zestawienie aktywności przeciwdrobnoustrojowej wybranych grup antybiotyków/chemioterapeutyków .....	79
Rola układu cytochromów P450 w metabolizmie leków .....	80
Piśmiennictwo.....	81

## Podstawy farmakologii ogólnej

---

Farmakologia jest nauką o działaniu leków w ujęciu biochemicznym i fizjologicznym. Jej działami są:

1. Farmakodynamika – nauka, która bada mechanizm i działanie leków na organizm, uwzględniając wszystkie narządy i tkanki:
  - a. Według obecnego stanu wiedzy uważa się, że leki wchodzą w interakcję z endogennymi związkami wielkocząsteczkowymi zwanymi receptorami, co powoduje następstwa biologiczne w postaci zmian biochemicznych i fizjologicznych w komórkach. Receptory wiążą ligandy i przewodzą sygnały.
  - b. Agonistą nazywamy substancję, która ma duże powinowactwo do receptora i dużą aktywność wewnętrzną. Zmienia on czynność komórek w sposób zaprogramowany przez receptor.
  - c. Antagonistą nazywamy lek, który ma powinowactwo do receptora, ale nie posiada aktywności wewnętrznej. Może on blokować przyłączenie się agonisty do receptora.
  - d. Niektóre leki mogą wykazywać właściwości częściowego antagonisty, co oznacza, że w pewnym stopniu wykazują aktywność wewnętrzną.
  - e. Receptory są miejscami wiązania leku w komórce lub jej powierzchni. Pośredniczą w działaniu leku.
    - I. Kanał jonowy – neuroprzebieżniki oraz hormony zwiększają przechodzenie jonów przez błony komórkowe. Receptory jonowe występują tylko w tkankach pobudliwych (głównie tkance nerwowej). Agoniści kanałów jonowych mogą wywoływać hyperpolaryzację lub depolaryzację komórki.
    - II. Białka G – receptory znajdujące się na wewnętrznej stronie błony komórkowej. Modułują przechodzenie białek efektorowych za pomocą białek GTP. Białko G może reagować z kilkoma różnymi receptorami i regulować wiele efektorów, które zawierają cyklozę adenylową, swoiste kanały dla  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  oraz fosfolipazy C i  $\text{A}_2$ . Hydroliza GTP do GDP prowadzi do zakończenia transmisji sygnału.
    - III. Hormony steroidowe – wiążą się z wewnątrzkomórkowymi receptorami. Współpracują z matrycą jądrową – wzmagają wiązanie RNA i ekspresję genów.
    - IV. Kinazy tyrozyny – czynniki wzrostu i hormonu pobudzające wzrost. Działają na omawiane kinazy. Decydują o wzroście i różnicowaniu komórki. Występują na błonie komórkowej.

- f. Regulacja receptorowa:
- I. W przypadku powtarzającego się działania agonisty receptory mogą stać się niewrażliwe albo ich liczba może ulec zmniejszeniu. To zjawisko nazywamy ujemną regulacją – *downregulation*.
  - II. W przypadku przedłużającego się podawania antagonisty może spowodować nadwrażliwość receptorów na działanie agonistów (*upregulation*).
- g. Skuteczność to maksymalny efekt działania leku ( $E_{\max}$ ) np. aspiryna i morfina wywołują zniesienie bólu, ale różnią się skutecznością działania.
- h. Moc odnosi się do dawek różnych leków potrzebnych do uzyskania takiego samego efektu działania. Miarą mocy działania leku jest  $K_D$  – stała dysocjacji układu lek-receptor. Moc jest niezależna od skuteczności. Zwykle skuteczność działania jest ważniejsza od mocy.
- i.  $DE_{50}$  to najmniejsza dawka, której podanie wywołuje efekt stanowiący 50% efektu maksymalnego. Jest to miara mocy leku. Im mniejsza  $DE_{50}$  tym większa moc leku.
- j. Antagonizm kompetycyjny – polega na współzawodniczeniu w sposób odwracalny z agonistami o ten sam receptor. Aby uzyskać taką samą reakcję należy użyć większego stężenia agonisty niż w przypadku braku antagonisty.  $E_{\max}$  może zostać osiągnięty.
- k. Antagonizm niekompetycyjny – polega na nieodwracalnym wiązaniu antagonisty z receptorem lub innym miejscem w celu zahamowania działania agonisty.  $E_{\max}$  nie może zostać osiągnięty.
- l. Antagonizm fizjologiczny – polega na działaniu leków na różne receptory dające przeciwstawne efekty biologiczne. Efekty tego rodzaju antagonizmu są trudniej przewidywalne niż w przypadku antagonizmu kompetycyjnego lub niekompetycyjnego.
- m. Antagonizm chemiczny – (przez zobojętnienie) polega na łączeniu się dwóch substancji w substancję nieaktywną biologicznie.
- n. Zwiększenie siły działania leków:
- I. Sumowanie – występuje, gdy dwa leki o takim samym działaniu podane razem wykazują działania równe sumie ich działania w przypadku podania ich z osobna.
  - II. Synergizm – występuje, gdy leki o tym samym działaniu zastosowane jednocześnie wykazują działanie silniejsze niż w przypadku podania ich z osobna.
  - III. Potęgowanie – występuje, gdy działanie podanego leku zostaje zwiększone przez inny lek pozbawiony działania biologicznego.

- o. Indeks terapeutyczny (ono terapeutyczne) służy do oceny bezpieczeństwa i przydatności leku. Opisuje zależność między dawkami leku powodującymi działania niepożądane a dawkami, które powodują działania pożądane:

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

$DL_{50}$  jest minimalną dawką powodującą śmierć lub zatrucie u 50% populacji, a  $DE_{50}$  jest dawką skuteczną u 50% populacji. Sytuacja jest optymalna, kiedy wskaźnik IT przyjmuje jak największe wartości.

- p. Standardowy margines bezpieczeństwa wskazuje, o ile procent musi zostać zwiększone  $DE_{99}$ , aby wywołać działanie toksyczne u 1% populacji. W praktyce ważniejszym wskaźnikiem jest indeks terapeutyczny przedstawiony powyżej.

$$\left( \frac{(DL_1)}{(DE_{99})} - 1 \right) \times 100$$

2. Farmakokinetyka – nauka, która bada procesy wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku z organizmu. Na podstawie badań farmakokinetycznych ustala się racjonalny sposób dawkowania leków.

**LADME** – akronim opisujący losy leku w organizmie po jego podaniu:

- a. Uwalnianie (**L**iberation) – to proces migracji substancji czynnej do środowiska, z którego może zostać wchłonięta do ustroju.
- b. Wchłanianie (**A**bsorption) – opisuje stopień (procent dawki podanej) i szybkość, z jaką lek opuszcza miejsce podania. Jest zależne od:
  - l. Drogi podania – najważniejszy czynnik, od którego zależy dostępność biologiczna leku.
    - Najczęściej wybieraną drogą podania leku jest przewód pokarmowy (droga doustna, doodbytnicza, podjęzykowa, policzkowa). Jest to najbezpieczniejsza droga podania leku. Substancja dostaje się do układu krążenia powoli, co zmniejsza szansę wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto droga ta nie wymaga sterylności. Największą wadą drogi enteralnej jest zmienna szybkość wchłaniania leku – trudno przewidzieć stężenie leku we krwi. Dodatkowo mogą wystąpić patologie w obrębie układu pokarmowego, a leki podawane doustnie podlegają efektowi pierwszego przejścia, czyli nasilonemu metabolizmowi wątrobowemu, co przekłada się na mniejsze stężenie leku w surowicy.



- Leki można podawać również drogą parenteralną, czyli z pominięciem układu pokarmowego (dożylnie, domięśniowo, dotętniczo, dokanałowo, transdermalnie, podskórnice). Niewątpliwą zaletą takiego podawania leków jest szybka penetracja substancji czynnej do miejsca jej działania, co umożliwia skuteczną farmakoterapię stanów nagłych. Ponadto droga parenteralna umożliwia podanie dużej objętości leku nawet w przypadku braku przytomności pacjenta. Niemniej szybka penetracja leku do tkanek może nasilać działania niepożądane. Technika ta wymaga zachowania zasady aseptyki i antyseptyki. Niezalecane jest podawanie substancji nierozpuszczalnych (istnieją wyjątki, np. propofol podawany jest jako emulsja, w której fazą rozpraszającą są tłuszcze).
  - Istnieją także inne drogi podania leku – miejscowa (o małym działaniu ogólnoustrojowym, najczęściej w obrębie błon śluzowych) oraz wziewna (szybki dostęp do krążenia, droga przeznaczona dla gazów i par).
- II. Czynniki wpływające na wchłanianie leków:
- rozpuszczalność leku;
  - dawkowanie, które prowadzi do zmiany stężenia leku w tkankach docelowych (występuje zależność między dawką a działaniem);
  - technika podania, z wyjątkiem techniki dożylnej. Leki wchłaniają się zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu (ekspotencjalną), co oznacza, że wchłania się tylko stały ułamek dawki leku. W przypadku podania i.v. (dożylnie) mamy do czynienia z kinetyką zerowego rzędu – wchłaniana jest stała ilość leku, która wynosi 100%.
- c. Dostępność biologiczna to względna szybkość przechodzenia leku do krążenia ogólnego. Jest szczególnie ważnym kryterium oceny leków podawanych doustnie. Czynniki, które mogą wpłynąć na dostępność biologiczną leku, to:
- I. Rozpuszczalność leku w żołądku;
  - II. Wielkość tabletki;
  - III. Postać leku;
  - IV. Treść pokarmowa (pożywienie).
- d. Dystrybucja (**D**istribution) – to rozmieszczanie się leków w płynie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym:
- I. Niektóre leki mogą w pewnej części odwracalnie wiązać się z białkami osocza (albuminy, globuliny). Należy pamiętać, że lek związany z białkami i wolny pozostaje w równowadze, a działanie na tkanki wykazuje tylko lek w postaci wolnej. Substancja, związana z białkami, nie podlega metabolizmowi,

nie jest też wydalana. Bariery narządowe i tkankowe uniemożliwiają dostęp leków do pewnych przestrzeni organizmu. Niektóre leki mogą być przechowywane w organizmie np. w lipidach tkanki tłuszczowej. Między nimi a lekiem wolnym w surowicy występuje równowaga.

- II. Występują pewne czynniki, które mogą modulować dystrybucję leku. Są to między innymi: właściwości chemiczne i fizyczne leku, objętość wyrzutowa serca, zawartość lipidów w tkankach, wiązanie leku z białkami osocza i tkankami oraz przepuszczalność śródbłonek naczyń włosowatych.
- III. Dystrybucję kliniczną leku można opisać przy udziale modeli:
  - Model jednokompartментowy – najprostszy i najczęściej stosowany model. Jego założeniem jest równomierna dystrybucja leku, która jest szybsza od wchłaniania i eliminacji. Objętość dystrybucji pozorna ( $V_d$ ) jest ilościową oceną tkankowego rozmieszczenia leku. Duża wartość  $V_d$  wskazuje na dużą lipofilność leku lub wielu receptorów dla danej substancji. Można ją wyznaczyć przy pomocy poniższego wzoru:

$$V_d = \frac{\text{całkowita ilość leku w organizmie}}{\text{stężenie leku w surowicy}}$$

Ogólny klirens leku określa objętość krwi lub osocza, która w jednostce czasu jest całkowicie oczyszczana z leku. Klirens jest związany z  $V_d$  oraz  $t_{1/2}$  leku. Ponadto związany jest również ze stałą szybkości eliminacji ( $k$ ). Przedstawia się wzorem:

$$\text{klirens} = V_d(k) = \frac{V_d(0,693)}{t_{1/2}}$$

- Model dwukompartментowy – stosowany do leków, które nie są podawane dożylnie. Pozwala lepiej opisać dystrybucję i eliminację leku. W tym modelu stała szybkość dystrybucji określana jest okresem półtrwania alfa ( $t_{1/2\alpha}$ ). Stała szybkości eliminacji określana jest okresem półtrwania beta ( $t_{1/2\beta}$ ), który jest ważniejszy od  $t_{1/2\alpha}$ ;
  - Model wielokompartментowy jest używany w odniesieniu do leków wykazujących zdolność do gromadzenia się w magazynach organizmu i leków o procesach szybkiego metabolizmu lub eliminacji.
- e. Transport leku – leki mogą pokonywać błony komórkowe na drodze:
    - I. Dyfuzji biernej – leki przechodzą przez błony w postaci niezjonizowanych cząsteczek. Czynniki wpływające na przemieszczanie się substancji

w poprzek błony to: wielkość cząsteczki oraz jej ładunek, gradient stężeń związku po obu stronach błony, współczynnik podziału tłuszcz-woda. Występują dwa typy transportu biernego:

- Dyfuzja prosta określana przez prawo Ficka, z którego wynika, że im większa różnica stężeń po obu stronach błony, tym większa szybkość transportu. Im większa powierzchnia błony, tym szybszy przepływ leku. Stała dyfuzji jest wprost proporcjonalna do temperatury, a odwrotnie proporcjonalna do wielkości cząsteczki.

Pozytywnie na transport leku wpływa wysoki współczynnik podziału tłuszcz-woda. W dyfuzji prostej cząsteczki przechodzą przez błonę lipidową nie będąc jonami. Ich dystrybucję opisuje równanie Hendersona-Hasselbalcha:

$$pK_a = pH + \frac{\text{stężenie niezjonizowanej substancji}}{\text{stężenie zjonizowanej substancji}}$$

Dlatego też substancje o charakterze kwasowym najlepiej wchłaniają się w środowisku kwaśnym, a substancje o charakterze zasadowym w środowisku zasadowym;

- Przesączanie – woda, cząsteczki o małym ciężarze cząsteczkowym i jony mogą swobodnie przechodzić przez błony, co może świadczyć o istnieniu porów. W naczyniach włosowatych występują duże pory, które umożliwiają migrację białek.
- II. Dyfuzja ułatwiona – odbywa się przy udziale nośników. Występuje w niej zjawisko wysycenia – zwiększanie gradientu stężeń po obu stronach błony prowadzi do wzrostu szybkości transportu przez tę błonę tylko do pewnej różnicy stężeń. Nośnik jest zdolny do transportu jedynie określonych substancji chemicznych. Dyfuzja ułatwiona nie wymaga nakładu energii. Przebiega zgodnie z gradientem stężeń.
  - III. Transport aktywny – podobnie jak dyfuzja ułatwiona wymaga odpowiedniego przENOŚNIKA. Występuje zjawisko wysycenia, a nośnik jest zdolny do transportu tylko określonych substancji. Transport aktywny wymaga dostarczenia energii w postaci wysokoenergetycznych fosforanów, np. ATP. Może odbywać się wbrew gradientowi stężeń.
  - IV. Pinocytoza – jej rola jest znikoma w transporcie leków do komórek. Odpowiedzialna jest za nią wakuola występująca tylko w niektórych komórkach. Można wyróżnić pinocytozę fazy płynnej (cukroza) oraz fazy adsorbującej (insulina).
  - V. Niektóre leki mogą być niezdolne do przechodzenia przez błony komórkowe.

- f. Metabolizm, biotransformacja (**M**etabolism) leków – proces chemicznej przemiany leków w organizmie. Charakteryzuje się następującymi zasadami:
- I. Głównym miejscem metabolizmu leków jest wątroba. Leki mogą być metabolizowane również w nerkach, płucach i nadnerczach.
  - II. Leki rozpuszczalne w tłuszczach o słabym charakterze jonowym muszą zostać sprzężone ze związkami bardziej polarnymi i słabiej rozpuszczalnymi w tłuszczach.
  - III. Metabolizm często, choć nie zawsze, prowadzi do unieczynnienia leku. Może prowadzić do aktywacji niektórych leków (proleków).  
Metabolizm występuje w dwóch fazach: pierwszej (hydroliza, utlenianie, redukcja), która zmienia aktywność i zwiększa rozpuszczalność w wodzie, oraz drugiej (sprzęganie). Reakcje fazy drugiej dodatkowo zwiększają rozpuszczalność leku.
  - IV. Utlenianie – polega na przyłączeniu tlenu lub odłączeniu wodoru od substancji biologicznie czynnej.
    - Utlenianie mikrosomalne – następuje zwłaszcza w wątrobie, odpowiedzialne za nie są enzymy błonowe gładkiej siateczki endoplazmatycznej. Podstawowymi składnikami tego układu enzymatycznego są reduktaza cytochromu P-450 i cytochrom P-450. Występuje kilka izoenzymów w/w cytochromu. Układ ten nazywany jest wieloczynnościową monoooksygenazą, ponieważ przyłącza jeden atom tlenu z tlenu cząsteczkowego pod postacią grupy –OH. NADPH dostarcza równoważników redukujących. Wiele substancji (w tym środowiskowych) może nasilać lub hamować cytochrom P-450;
    - Utlenianie niemikrosomalne – enzymy rozpuszczalne w cytosolu lub w mitochondriach odpowiadają za metabolizm małej liczby leków. Przykłady: dehydrogenaza alkoholowa i aldehydowa, hydroksylaza tyrozynowa, oksydaza ksantynowa, oksydaza monoaminowa.
  - V. Redukcja – występuje rzadziej niż utlenianie, można ją zaobserwować w obu w/w układach.
  - VI. Hydroliza – hydrolazy niemikrosomalne występują w wielu miejscach w organizmie. Przykładami są nieswoiste esterazy, peptydazy i amidazy. Istnieją też hydrolazy mikrosomalne.
  - VII. Sprzęganie – polega na przyłączaniu leku lub jego metabolitu do endogennych substancji, dzięki czemu powstaje związek polarny gotowy do wydalenia. Najczęstszym rodzajem sprzęgania jest sprzęganie z kwasem glukuronowym. Przebiega to wg następującego schematu:  
 $\text{glukuronid-UDP} + \text{ROH} \rightarrow \text{glukuronid-RO} + \text{UDP}$ .

Glukuronidy są zwykle nieaktywne biologicznie i wydalane z moczem. Glukuronidy eliminowane do żółci mogą być rozkładane przez endogenne lub bakteryjne  $\beta$ -glukuronidazy, a uwolniony lek może być wchłaniany zwrrotnie (krążenie jelitowo-wątrobowe).

Inne reakcje sprzęgania zachodzą przy udziale enzymów niemikrosomalnych, obejmują: tworzenie siarczanu (dawcą S jest PAPS), metylzację, acetylację, sprzęganie z glutationem oraz glicyną i glutaminą.

Czynniki wpływające na szybkość metabolizmu leków:

- genetyka;
- droga podania;
- żywienie;
- właściwości fizykochemiczne leku;
- dawka;
- płeć;
- choroba;
- rytm dobowy.

g. Wydalanie leków (**E**xcretion) – są to procesy usuwania leków lub jego metabolitów z organizmu.

I. Szybkość eliminacji leku:

- Eliminacja z krwi zachodzi zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu;
- W przypadku podania dużych dawek leku proces eliminacji może ulec wysyceniu. Eliminacja zachodzi wtedy z kinetyką zerowego rzędu;
- Stała szybkości eliminacji ( $k$ ) dla leków eliminowanych zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu jest wyrażona za pomocą wzoru:

$$(k) = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

II. Drogi eliminacji:

- Nerkowa – najważniejsza, obejmuje następujące procesy:
  - a) Przesączanie kłębuszkowe – związki rozpuszczalne w wodzie i polarne nie są zdolne zwrrotnie przenikać do układu krążenia, jeśli nie występuje dla nich swoisty transporter.
  - b) Aktywne wydzielanie kanalikowe – zachodzi w kanalikach proksymalnych, dotyczy leków o charakterze kwasów organicznych.
  - c) Bierna kanalikowa resorpcja zwrrotna.
- Niektóre leki mogą być wydalane z żółcią i kałem.

- Leki mogą być eliminowane z wydychanym powietrzem, potem, śliną, mlekiem matki i łzami (najczęściej te niejonizowane, rozpuszczalne w tłuszczach).
- h. Podanie wielokrotne – lek kumuluje się w organizmie, jeśli czas pomiędzy podaniem kolejnych dawek jest krótszy niż jego cztery  $t_{1/2}$ . W tym czasie stężenie leku we krwi rośnie aż do ustalenia się stanu równowagi (stan stacjonarny).
- l. Średnia ilość leku w organizmie w stanie równowagi zależy od dawki, przedziału czasu pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku i  $t_{1/2}$  leku.

## Leki działające na układ współczulny

---

1. Układ współczulny składa się z dwóch części:
  - a. Ośrodkowej, znajdującej się w rdzeniu kręgowym jako jądro pośrednioboczne ( $C_8-L_{2/3}$ ).
  - b. Obwodowej, która wychodzi w postaci gałęzi łączących białych. Każda z gałęzi dochodzi do zwoju pnia współczulnego. 70% włókien w części obwodowej to włókna zazwojowe, niezmielinizowane (zdolne do unerwiania). Pozostałe włókna tworzą nerwy trzewne ulegające przełączeniu w odpowiednich dla siebie zwojach.
2. Mediatorem we włóknach przedzwojowych jest acetylocholina, natomiast włókna sympatyczne zazwojowe wydzielają noradrenalinę. Wyjątkiem są włókna zazwojowe pobudzające gruczoły potowe, które wydzielają acetylocholinę.
3. W synapsie 90% noradrenaliny jest wychwytywane zwrotnie.
4. Aminy katecholowe są metabolizowane przez MAO i COMT.
5. Występują w nim receptory  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$ .

Pobudzenie receptora  $\alpha_1 \rightarrow$  następuje aktywacja fosfolipazy C przez białko G  $\rightarrow$  to wzmacnia syntezę  $IP_3$  oraz DAG  $\rightarrow$  to prowadzi do uwolnienia  $Ca^{2+}$  z ER  $\rightarrow$  napływ  $Ca^{2+}$  do komórki  $\rightarrow$  skurcz naczyń krwionośnych.

Pobudzenie receptora  $\alpha_2$  → następuje zahamowanie cykazy adenylanowej → następuje zablokowanie  $\text{Ca}^{2+}$  → następuje aktywacja kanałów  $\text{K}^+$  → spadek uwalniania noradrenaliny do szczeliny synaptycznej.

Pobudzenie receptora  $\beta_1$  → następuje pobudzenie białka G → aktywacja cykazy adenylanowej → aktywacja kinazy białkowej → następuje fosforylacja kanałów  $\text{Ca}^{2+}$  → napływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$  → przyspieszenie narastania potencjałów w sercu (działanie entropowe (+), działanie chronotropowe (+)).

Pobudzenie receptora  $\beta_2$  → następuje wzrost aktywności białka  $G_s$  → wzrost ilości cAMP → aktywacja kinazy białkowej PKA → aktywacja białka Rho → spadek poziomu  $\text{Ca}^{2+}$  w komórce.

Strategiczne znaczenie rozmieszczenia w/w receptorów w organizmie:

- $\alpha_1$  – naczynia;
- $\alpha_2$  – wszystkie synapsy układu współczulnego;
- $\beta_1$  – serce;
- $\beta_2$  – narządy trzewne + oskrzela + macica

## 6. Katecholaminy:

- a. Noradrenalina – działa na receptory  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta_1$ . Powoduje skurcz naczyń ( $\alpha_1$ ); daje efekt chrono- i inotropowy dodatni ( $\beta_1$ ). Podnosi ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Stosowana we wstrząsie neurogenym i septycznym. Zmniejsza wydzielanie insuliny.
- b. Adrenalina – działa na receptory  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . Powoduje skurcz naczyń ( $\alpha_1$ ); daje dodatni efekt chrono i inotropowy ( $\beta_1$ ). Powoduje rozkurcz naczyń trzewi i oskrzeli ( $\beta_2$ ). W wyniku tego rośnie tylko ciśnienie skurczowe, a rozkurczowe spada. Stosowana we wstrząsie septycznym i anafilaktycznym. Podczas resuscytacji podaje się 0,5-1 mg co 3-5minut.
- c. Dopamina – działa na receptory  $D_3$ ,  $\alpha_1$  i  $\beta_1$  zależnie od dawki. Podawana przy pomocy pompy infuzyjnej, która zapewnia stałą podaż leku w jednostce czasu:
  - I. 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  – wzrost GFR, spadek  $\text{Na}^+$ , spadek RR, aktywacja rec.  $D_3$
  - II. 2-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  – wzrost RR, wzrost CO, aktywacja rec.  $\beta_1$
  - III. >10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  – spadek GFR, wzrost RR, aktywacja rec.  $\alpha_1$ .

7.  $\alpha$  – mimetyki:

- a. Do użytku ogólnoustrojowego używa się midodryny –  $\alpha_1$  agonisty. Jest używana do leczenia niedociśnienia, przeciwwskazana w przerście prostaty, nadczynności tarczycy i guzie chromochłonnym, co wynika z pobudzenia układu współczulnego.
- b. Miejscowo używa się fenylefryny, ksylometazoliny, nafazoliny głównie w postaci kropli do nosa. U dzieci nie można używać aerozoli (działanie ogólnoustrojowe). Leki te mogą powodować nadciśnienie, krwawienia z nosa, atrofię śluzówek.

8.  $\alpha$  i  $\beta$  – mimetyki (działają jak noradrenalina):

- a. Etylefryna;
- b. Oksolefryna.

9.  $\beta$  – mimetyki nieselektywne (odtrutka na  $\beta$ -blokery):

- a. Orcyprenalina;
- b. Izoprenalina.

10.  $\beta_2$  – agoniści (ich selektywność kończy się przy wysokich dawkach!):

- a. Długo działające: salbutamol, klenbuterol, saletrol – służą do kontroli astmy (redukcja ilości napadów).
- b. Krótko działające: fenoterol (używany do tokolizy), reproterol – służą do przerywania napadów astmy.

Leki te mają zastosowanie w terapii astmy lub tokolizie (przerwanie skurczów macicy podczas akcji porodowej).

11. Pośrednie sympatykomimetyki – dzielimy na:

- a. Powodujące wyrzut noradrenaliny do synapsy;
- b. Blokujące wychwyt zwrotny noradrenaliny z synapsy;
- c. Hamujące MAO i COMT.

Leki:

- Efedryna – ponadto pobudza ośrodkowo;
- Amfetamina – tak samo, działa silniej niż efedryna;
- Kokaina – uzależnia fizycznie, znajduje zastosowanie do znieczulenia miejscowego;
- Metylosiarczan amezyny – działa na wszystkie 3 sposoby, nie prowadzi do tachyfilaksji, stosowany w objawowym niskim ciśnieniu.



Efedryna jest szeroko rozpowszechnioną substancją wśród preparatów złożonych „na przeziębienie i grype”. Dzięki działaniu na receptory  $\alpha_1$  obkurcza naczynia krwionośne błon śluzowych, co prowadzi do złagodzenia objawów infekcji (kataru). W przypadku nadużywania przytaczanych leków, które są dostępne bez recepty, może dojść do zawału serca (szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia). Wynika to z aktywacji receptorów  $\beta_1$ . Zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na dopływ krwi z naczyń wieńcowych, przy jednoczesnej aktywacji rec.  $\alpha_1$ , prowadzi do obkurczenia naczyń wieńcowych i narastania długu tlenowego w sercu.

**12.  $\alpha$  – antagoniści:**

- a. Ergotamina ma właściwości częściowych agonistów  $\alpha$  i D i 5-HT, tonizuje naczynia;
- b. Dihydroergotamina ma właściwości częściowych agonistów  $\alpha$  i D i 5-HT, tonizuje naczynia;
- c. Fenoksybenzamina – nieodwracalnie blokuje receptory  $\alpha$ ; wykorzystywana przy skurczach cewki moczowej i przełomach nadciśnieniowych oraz medycynie doświadczalnej.

**13.  $\alpha_1$  – antagoniści – nie blokują wyrzutu NA w synapsie, występuje ryzyko zaburzeń ortostatycznych:**

- a. Prazosyna –prototyp;
- b. Terazosyna, doksazosyna – używane w BPH;
- c. Afluzosyna, tamsulozyna – blokują tylko receptory o podtypie  $\alpha_{1a}$ , które w większości występują w gruczole krokowym, więc mają małe działanie uboczne w postaci hipotonii ortostatycznych;
- d. Urapidyl – oprócz działania na receptory  $\alpha_1$  aktywuje również na rec. 5-HT<sub>1a</sub> (hamowanie ośrodkowe, podaje się go we wlewie). Ponadto blokuje receptory  $\beta_1$ .

**14.  $\beta$  – blokery. Wyróżnia się  $\beta$ -blokery o różnych właściwościach:**

- a.  $\beta_1$  – selektywne oraz  $\beta_2$  – nieselektywne;
- b. O aktywności częściowo agonistycznej – PAA;
- c. O nieswoistym działaniu na błonę komórkową (mało istotne);
- d. O dodatkowym działaniu wazodylatacyjnym (ważne).

Nieselektywne  $\beta$ -blokery (należy na nie uważać w przypadku astmy):

- Propanolol – w schorzeniach sercowo-naczyniowych, samoistnych drżeniach czy też stanach lękowych (ma działanie ośrodkowe);

- Bupranolol;
- Tymolol;
- Metypranolol.

$\beta$ -blokery wykazujące PAA (przewaga komponentu antagonistycznego, ale są zdolne do pobudzania receptorów  $\beta$  u pacjentów z zaburzeniami rytmu):

- Pindolol;
- Oksyprenolol;
- Acebutelol;
- Kartelol.

Selektywni antagoniści  $\beta_1$  (jest to selektywność względna, przy dużych dawkach jest coraz słabsza):

- Atenolol;
- Acebutelol;
- Betaksolol;
- Metoprolol;
- Bisoprolol;
- Talinolol;
- Esmolol – podawany i.v.

Leki te mają mniejsze ryzyko powikłań w postaci hipoglikemii i napadu astmatycznego.  $\beta$ -blokery ze stabilizującym działaniem na błonę komórkową ponadto znieczulają błonę, ale w stężeniu terapeutycznym ten efekt jest minimalny. Rośnie wraz z lipofilnością leku:

- Tymolol;
- Pindolol;
- Propanolol.

$\beta$ -blokery z dodatkowym działaniem wazodylatacyjnym:

- Karwedilol –  $\alpha_1$  antagonistą  $\rightarrow$  najlepszy w badaniach klinicznych;
- Celiprolol –  $\beta_2$  agonista;
- Nabilolol – wzmacnia syntezę NO – używany u mężczyzn z problemami ze wzrodem.

Kinetyka  $\beta$ -blokerów:

- Lipofilne  $\rightarrow$  więcej w tkankach, duży efekt I-go przejścia, krótki okres półtrwania;
- Hydrofilne  $\rightarrow$  mniej w tkankach, słaby efekt I-go przejścia; dłuższy okres półtrwania.

Przy odstawianiu  $\beta$ -blokerów występuje efekt *rebound*, dlatego należy robić to stopniowo. Odrutką na  $\beta$ -blokery jest glukagon lub atropina.

Działania niepożądane  $\beta$ -blokerów:

- Osłabienie siły skurczu serca wynikające z działania ino- i chronotropowo (-) (w przypadku karwedilolu po pewnym czasie stosowania siła skurczu mięśnia sercowego rośnie);
- Zwiększenie oporu w drogach oddechowych;
- Zwiększenie VLDL i spadek HDL;
- maskowanie hipoglikemii.

Przeciwwskazania do stosowania  $\beta$ -blokerów:

- Astma;
- Bradykardia;
- Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia;
- Cukrzyca ze spontanicznymi epizodami hipoglikemii.

$\beta$ -blokery wzmagają działanie leków antyarytmicznych.

15. Leki sympatykolityczne:

- a. Klonidyna – przenika do OUN i jest agonistą  $\alpha_2$ , tak samo działa na obwodzie. Oprócz tego łączy się z rec. imidazolinowymi, które obniżają napięcie w układzie współczulnym. Może powodować sedację i suchość w ustach.
- b. Metyldopa – penetruje się do OUN, działa jak klonidyna, zalecana ciężarnym.
- c. Rezerpina – zmniejsza zdolność gromadzenia się katecholamin w pęcherzykach synaptycznych, hamuje ATPazy, co prowadzi do braku amin w pęcherzykach. Obniża nastrój i jest przeciwwskazana w astmie.

## Leki działające na układ przywspółczulny

---

1. Układ przywspółczulny składa się z dwóch części:

- a. Ośrodkowej, która tworzą 4 jądra parasympatyczne nerwów czaszkowych (III, VIIa, IX i X) i pośrednio przyśrodkowe jądra neuromerów krzyżowych  $S_1 - S_5$ ;
- b. Obwodowej, którą tworzą nerwy wywodzące się z części ośrodkowej i unerwiają głowę i szyję (nerwy III, VII, IX) oraz trzewia (włókna nerwu X tworzące splot sercowy i trzewny oraz włókna biorące swój początek z jądra pośrednio przyśrodkowego).

2. Receptory:

- a. Nikotynowe – kanały jonowe sterowane ligandami, występują w OUN i płycie nerwowo-mięśniowej;

- b. Muskarynowe – sprzężone z białkiem G w OUN, zwojach i synapsach przywspółczulnych
  - I.  $M_1$  – OUN – wpływ na uczenie się i zwoje;
  - II.  $M_2$  – serce (działanie chrono i inotropowe (-));
  - III.  $M_3$  – m. gładkie i gruczoły (aktywacja);
  - IV.  $M_4$  – OUN;
  - V.  $M_5$  – OUN.
  - VI. Występują też receptory presynaptyczne analogiczne do rec.  $\alpha_1$  w układzie współczulnym.
  
3. Mediatorem w układzie przywspółczulnym jest acetylocholina, która nie ma zastosowania klinicznego. Po podaniu i.v. działa krótko:
  - a. Spadek HR;
  - b. Spadek oporu naczyniowego;
  - c. Wzrost sekrecji w gruczołach;
  - d. Wzrost napięcia m. gładkich;
  - e. Zwężenie źrenic;
  - f. Akomodacja do blizy;
  - g. W płycie motorycznej powoduje napływ  $Na^+$ ;
  - h. W kom. rozrusznikowych wzmacnia wypływ  $K^+$  (hiperpolaryzacja);
  - i. W gruczołach wzmacnia napływ  $Ca^{2+}$ , co prowadzi do sekrecji i skurczu m. gładkich;
  - j. W naczyniach tętniczych nasila syntezę NO.
  
4. Rozkładana jest przez cholinoesterazy do cholicy i kwasu octowego. Znajdują się one w błonie pre- i postsynaptycznej.
  
5. Parasympatykomimetyki:
  - a. Betanechol – działa jak acetylocholina;
  - b. Karbachol;
  - c. Pilokarpina – wykorzystywana w leczeniu zespołu Sjorgena.
  
6. Inhibitory cholinoesterazy (zmniejszają rozkład acetylocholicy, zwiększając jej ilość w szczelinie synaptycznej):
  - a. Pochodne kwasu karbaminowego – fizostygmina, neostygmina;
  - b. Estry kwasu fosforowego (nieodwracalne, gazy bojowe) – sarin. Odtrutką jest pralidoksym lub atropina.

7. Antagoniści receptorów M (spazmolityki):
  - a. Atropina – używana w zatruciach inhibitorami Ache oraz jako lek okulistyczny;
  - b. Tropikamid – używany w okulistyce;
  - c. Skopolamina – ośrodkowo hamuje, wykazuje działanie antyemetyczne;
  - d. Bromek itratropium – wykorzystywany w astmie i POChP.
  
8. Neurotropowo-muskulotropowe leki spazmolityczne – działają na błonę komórkową, prowadzą do rozkurczu m. gładkich:
  - a. Drotaweryna – No-SPA®;
  - b. Papaweryna;
  - c. Mebeweryna;
  
9. Leki działające na zwoje nerwowe:
  - a. Nikotyna – w małych dawkach powoduje pobudzenie układu współczulnego i przywspółczulnego, a w dużych blokuje transmisję w układzie wegetatywnym.

## Środki zwiotczające mięśnie

---

1. Miorelaksacja po dożylnym podaniu leków przebiega od mięśni kończyn, a kończy się na mięśniach oddechowych.
  
2. Środki stabilizujące – niedepolaryzujące. Są antagonistami kompetycyjnymi receptorów nikotynowych:
  - a. Chlorek tubokuraryny – prototyp;
  - b. Pankuronium – wydalane z moczem;
  - c. Wekuronium – 50% wydalane z żółcią;
  - d. Rokuronium – 80% wydalane z żółcią;
  - e. Atrakurium, cisatrakurium – usuwane eliminacją Hofmanna (używane przy niewydolności nerek/wątroby).
  
3. Suksametonium – diester acetylocholino, depolaryzacyjny lek miorelaksacyjny – jest agonistą rec. nikotynowych, przez co pobudza je i blokuje przyłączenie się kolejnych cząsteczek acetylocholino. Przed zwiotczeniem występują drżenia mięśniowe, po zwiotczeniu występują bóle mięśniowe. Lek ten jest metabolizowany przez cholinoesterazę, w przypadku, gdy pacjent posiada atypową formę cholinoesterazy eliminacja leku może trwać nawet 10h.

4. Baklofen – wykazuje ośrodkowe działanie miorelaksacyjne. Jest agonistą receptorów GABA<sub>b</sub>. Wykorzystuje się go w spastycznościach o różnej etiologii. Posiada komponentę sedatywną.
5. Dantrolen – częściowo blokuje uwalnianie Ca<sup>2+</sup> z ER, stosowany jest w spastycznościach i w hipertermii złośliwej.

## **Antyemetyki – leki przeciwwymiotne**

---

1. W powstawaniu odruchów wymiotnych biorą udział receptory:
  - a. D<sub>2</sub>;
  - b. 5-HT<sub>3</sub>;
  - c. H<sub>1</sub>;
  - d. M.
2. W przypadku wymiotów o etiologii wynikającej z zaburzeń równowagi używa się leków przeciwhistaminowych (H<sub>1</sub>) oraz antagonistów receptorów muskarynowych.
3. Terapia przeciwwymiotna:
  - a. Ma na celu opanowanie gospodarki wodno-elektrolitowej;
  - b. Jeśli jest to możliwe, należy usunąć pierwotną przyczynę wymiotów.
4. W etiologii migrenowej stosujemy leki prokinetyczne.
5. W wymiotach, występujących przy terapiach uporczywych, stosujemy antagonistów 5-HT<sub>3</sub> w połączeniu z deksametazonem.
6. Leki przeciwhistaminowe H<sub>1</sub>:
  - a. Difenhydramina – Aviomarin® – w profilaktyce i objawach choroby lokomocyjnej. Jest teratogenna.
7. Antagoniści rec. M:
  - a. Skopolamina (hioscyna) – podanie transdermalne.
8. Neuroleptyki – antagoniści receptorów D<sub>2</sub>:
  - a. Haloperidol;

- b. Perfenazyna;
  - c. Prometazyna;
  - d. Sulpiryd (w chorobie Meniera).
9. Prokinetyki – antagoniści rec. D<sub>2</sub>:
- a. Alizapryd;
  - b. Metoklopramid – w większych dawkach wykazuje również działanie antagonisty rec. 5-HT<sub>3</sub>.
10. Antagoniści 5-HT<sub>3</sub> (setrony) – wykorzystywane w leczeniu skutków chemioterapii, podawane po operacjach. Nie można podawać ich pacjentom z zaburzoną motoryką jelit:
- a. Granisetron;
  - b. Dolasetron;
  - c. Tropisetron.
11. Antagoniści receptora NK1 (kojarzy się z setronami):
- a. Aprepitant.

## **Leczenie IBS – syndromu jelita drażliwego**

---

1. Przewlekła choroba z nawracającymi bólami i zaburzeniami systemu wypróżnień.
2. Diagnozowana z wykluczenia. Warunkiem jest wystąpienie braku odchyień w badaniach, a objawy muszą występować co najmniej od 6 miesięcy. O aktywności choroby świadczą objawy pojawiające się przez co najmniej 3 dni w przeciągu 3 kolejnych miesięcy. Muszą wystąpić zaburzenia rytmu wypróżnień, inaczej diagnozujemy czynnościowy ból brzucha. W diagnostyce należy wykluczyć choroby nowotworowe, pasożytnicze oraz choroby wątroby inne niż w/w.
3. Są trzy typy IBS:
  - a. Z dominującym zaparciem;
  - b. Z dominującą biegunką;
  - c. Typ mieszany.
4. Leczenie IBS:
  - a. Dieta – mała skuteczność;

- b. Włókna pokarmowe i leki przeczyszczające w typie zaparciowym. Stosuje się preparaty osmotyczne, takie jak np.: sole magnezu, glikol polietylenowy lub lubiproston, który zwiększa sekrecję  $\text{Cl}^-$  i  $\text{H}_2\text{O}$  do światła jelita.
- c. Leki rozkurczowe – drotaweryna, mebeweryna;
- d. Leki przeciwbiegunkowe – loperamid;
- e. Setrony (antagoniści rec.  $5\text{-HT}_3$ );
- f. Antagoniści  $5\text{-HT}_4$ ;
- g. Antybiotykoterapia – neomycyna+klarytromycyna/rifaximina;
- h. Probiotyki – kilka na raz;
- i. Leki przeciwdepresyjne (kwalifikacja wg skali SIGECAPS):
  - I. Benzodiazepiny – diazepam;
  - II. TCA – doksepina;
  - III. SSRI – sertralina, fluoksetyna;
- j. Inne: zioła, akupunktura;
- k. Psychoterapia.

## **Leczenie BPH – łagodnego przerost gruczołu krokowego**

---

1. Wyróżniamy dwa główne kryteria BPH (benign prostatic hyperplasia):
  - a. PSA powyżej  $4\text{ng/ml}$  – wątpliwy marker;
  - b. Przerost stercza stwierdzony w badaniu *per rectum* (może być transrektalne USG);
  - c. Dodatkowo objawy kliniczne zgłaszane przez pacjenta.
2. Leczenie:
  - a.  $\alpha_1$  antagoniści ze szczególnym uwzględnieniem  $\text{A1a}$  antagonistów (afluzosyna, tamsulozyna). Leki te uplastyczniają gruczoł krokowy zmniejszając napięcie jego mięśniówki.
  - b. Inhibitory  $5\text{-}\alpha$  reduktazy – finasteryd, który prowadzi do zmniejszenia ilości DHT wytwarzanego z testosteronu. Lek ten przez zmniejszenie stężenia DHT w organizmie hamuje proliferację komórek gruczołu krokowego. Ponadto finasteryd używany jest przy łysieniu androgenowym. W przypadku leczenia w/w lekiem wynik PSA należy dwukrotnie przemnożyć.
  - c. Leki ziołowe – znikome działanie (często są to suplementy diety).



## Terapia schizofrenii

---

1. Schizofrenia to wielowarstwowe zaburzenia struktury osobowości z charakterystycznymi zmianami myślenia, odczuwania oraz relacji z otoczeniem.
2. Patofizjologia obejmuje zmiany w zakresie receptorów lub/i neuroprzekaźników dla:
  - a. GABA;
  - b. Gln;
  - c. 5-HT;
  - d. M;
  - e. D<sub>2</sub>.
3. Wyróżnia się objawy negatywne i pozytywne:
  - a. Do negatywnych zaliczamy: zaburzenia myślenia, zaburzenia mowy, ambiwalencję uczuciową, obojętność, drażliwość, poczucie wyobcowania;
  - b. Pozytywne to omamy wzrokowe i słuchowe, urojenia.
4. Postaci schizofrenii:
  - a. Paranoidalno-omamowa – najczęściej w 4 dekadzie życia;
  - b. Prosta – dominują objawy negatywne;
  - c. Hebefrenia – dominują błazeńskie zachowania, okres młodzieńczy;
  - d. Rezydualna – długo występujące objawy negatywne.
5. Neuroleptyki (leki przeciwpsychotyczne) – ogólna charakterystyka:
  - a. Ich zadaniem jest łagodzenie objawów psychicznych bez wywierania istotnego wpływu na świadomość i funkcje intelektualne;
  - b. Rozróżnia się neuroleptyki klasyczne i atypowe;
  - c. Mechanizm działania neuroleptyków klasycznych:
    - I. Hamowanie receptorów D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> w strukturach mezolimbicznych – spadek objawów pozytywnych, apatia;
    - II. Hamowanie receptorów D<sub>2</sub> między prążkowiem a istotą czarną – zaburzenia pozapiramidowe;
    - III. Hamowanie receptorów D<sub>2</sub> w strukturach guzowo-lejkowych – wzrost wydzielania PRL;
  - d. Mechanizm działania neuroleptyków atypowych:
    - I. Hamowanie receptorów D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> w strukturach mezolimbicznych – spadek objawów pozytywnych, apatia;

- II. Hamowanie receptorów 5-HT<sub>2</sub> w korze przedczołowej – spadek objawów negatywnych, wzrost masy ciała;
  - III. Hamowanie receptorów D<sub>2</sub> w strukturach guzowo-lejkowych – wzrost wydzielania PRL;
  - e. Siła neuroleptyków (odnośnikiem jest chloropromazyna):
    - I. Mocne: haloperidol, perfenazyna;
    - II. Średnie: kłozapina, klopentiksol;
    - III. Słabe: prometazyna, sulpiryd;
  - f. Wskazania:
    - I. Schizofrenia;
    - II. Stany lękowe i wzmożonego napięcia;
  - g. Działania niepożądane:
    - I. Wczesne dyskinezy
    - II. Zespół Parkinsona → objawy łagodzi się antagonistami rec. M;
    - III. Późne dyskinezy – hiperkinezy;
    - IV. Złośliwy zespół neuroleptyczny – rigor, stupor, zaburzenia chodzenia, gorączka;
    - V. Zaburzenia wegetatywne;
    - VI. Zaburzenia hormonalne;
  - h. Zatrucie:
    - I. W zatruciu neuroleptykami podaje się leki antycholinergiczne (atropina, skopolamina);
    - II. W przypadku drgawek podaje się diazepam.
6. Neuroleptyki klasyczne:
- a. Fenotiazyny i pochodne:
    - I. Chloropromazyna – nieswoista receptorowo, może prowadzić do hipotermii;
    - II. Perfenazyna – o większej sile od chloropromazyny;
  - b. Butyfenony (opracowane na bazie petydyny):
    - I. Haloperidol – 50 razy mocniejszy od chloropromazyny, działa przeciwwymiotnie i hamuje dyskinezy;
  - c. Difenylbutylopiperidyny:
    - I. Pimozyd, fluspirylem – działają dłużej od butyfenonów.

7. Neuroleptyki atypowe (mogą powodować przyrost masy ciała):
  - a. Klozapina – silniejszy agonista rec.  $D_4$  niż  $D_2$ , hamuje rec.  $M$ ,  $\alpha_1$ ,  $5-HT_2$ ,  $H_1$ , nie można jej stosować u pacjentów z zaburzeniami w obrębie szpiku – jest mielotoksyczna (1% przypadków).
  - b. Olanzapina;
  - c. Sulpiryd – wysoce selektywny antagonistą  $D_2$ , ma działanie przeciwdepresyjne, w małych dawkach blokuje rec.  $D$  presynaptyczne (w depresji wzrost dopaminy), w dużych dawkach blokuje postsynaptyczne receptory  $D_2$  (w schizofrenii). Amisulpiryd nie powoduje tycia.
  - d. Risperidon – silny antagonistą  $5-HT_{2a}$ , ponadto  $D_2$ ,  $H_1$  i  $A_1$ ;
  - e. Ziprazidon – silny antagonistą  $5-HT_{2a}$ , ponadto  $D_2$ ,  $H_1$  i  $A_1$ . Hamuje wychwyty zwrotny monoamin, dodatkowo działa przeciwdepresyjnie.
  - f. Apiprazol – częściowy agonista i antagonistą  $D_2$ , silny antagonistą  $5-HT_{2a}$ . Rzadko prowadzi do wzrostu masy ciała.

## Terapia zaburzeń afektywnych

---

1. Zaburzenia afektu polegają na patologii w obszarze emocji, nastroju i napędu o przebiegu fazowym. Emisje mają charakter pełny. Nie pozostawiają po sobie utrwalonych zaburzeń osobowości.
2. Zaburzenia afektywne mogą występować pod dwiema postaciami zaburzeń: jednobiegunowych (depresja) i dwubiegunowych (depresja i mania).
3. Depresja to obniżenie nastroju nieadekwatne do sytuacji życiowej.
4. Mania to chorobliwie podwyższony nastrój i gonitwa myśli.
5. Leki przeciwdepresyjne:
  - a. Substancje zdolne do poprawy objawów depresji.
  - b. Ingerują w metabolizm neuroprzekaźników oraz w interakcje między neuroprzekaźnikiem a receptorem.
  - c. Większość tych leków hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny. Innym mechanizmem działania jest blokada receptorów  $\alpha$ ,  $H_1$  i  $D$ . Inhibitory MAO prowadzą do wzrostu stężenia monoamin w szczelinie synaptycznej.

- d. Leki te zaczynają działać po około 3 tygodniach. Tłumaczy się to przewodnictwem adrenergicznym i serotonergicznym w mózgu.
  - e. Leki przeciwdepresyjne dzielimy na:
    - I. Nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny;
    - II. Nieselektywnych antagonistów  $\alpha_2$ ;
    - III. SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny;
    - IV. SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny;
    - V. NRI – inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny;
    - VI. Inhibitory MAO;
    - VII. Pozostałe.
6. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD, TCA):
- a. Wywołują one efekt antycholinergiczny. Są antagonistami receptorów  $\alpha_1$ ; blokują zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny. Są przeciwwskazane w jaskrze i problemach z oddawaniem moczu. Odtrutką jest fizostygmina. Przykłady: doksepina, imipramina.
7. Czterocykliczne leki przeciwdepresyjne (mniejsza komponenta antycholinergiczna niż TLPD):
- a. Maprotylina – hamuje głównie wychwyt noradrenaliny, nie hamuje wychwytu serotoniny, słabo blokuje rec.  $H_1$ ;
  - b. Mianseryna – antagonistka rec.  $\alpha_2$ , powoduje wyrzut noradrenaliny i serotoniny, blokuje rec.  $H_1$ ;
  - c. Mirtazapina – silniejsza od mianseryny, nie hamuje wychwytu serotoniny, słabo blokuje rec.  $H_1$ .
8. SNRI:
- a. Duloksetyna;
  - b. Wenlafaksyna.
9. SSRI:
- a. Sertralina – jako jedyna nie blokuje rec. D;
  - b. Puroksetyna;
  - c. Fluoksetyna.
10. NRI – podaje się u pacjentów z zahamowaniem psychoruchowym:
- a. Reboksetyna.

11. Inhibitory MAO:
  - a. Tranylcypronina – nieselektywna, nieodwracalna, należy uważać na pokarmy z tyraminą/tauryną (sery);
  - b. Moklobenid – hamuje MAO-A.
12. Inne:
  - a. Trazodon – SSRI + blokowanie 5-HT<sub>2</sub>;
  - b. Dziurawiec – hamuje zwrotny wychwyt wszystkich neuroprzekaźników;
  - c. Sole litu – stabilizują nastrój, zmniejszają syntezę PIP<sub>2</sub>.

## **Leki przeciwłękowe i uspokajające**

---

1. Nie wykazują działania przeciwpsychotycznego, ale uspokajają.
2. Najczęściej wykazują właściwości:
  - a. Nasenne;
  - b. Przeciwdrgawkowe;
  - c. Zmniejszające napięcie mięśniowe.
3. Działania niepożądane:
  - a. Zmęczenie;
  - b. Osłabienie funkcji intelektualnych;
  - c. Zaburzenia chodu;
  - d. Zawroty głowy;
  - e. Uzależnienie.
4. Benzodiazepiny:
  - a. Najczęściej stosowana grupa leków uspokajających;
  - b. Substancją prototypową jest diazepam. Klonazepam jest jedyną 1,5-benzodiazepiną, pozostałe to 1,4-benzodiazepiny.
  - c. Stosowanie tych leków ma charakter wyłącznie objawowy.
  - d. Mechanizm działania: benzodiazepiny są agonistami receptorów GABA<sub>a</sub>, wzmagają ich działanie hamujące. Najwięcej w/w receptorów jest w korze czołowej, potylicznej, mózdzku i hipokampie. Receptory GABA<sub>a</sub> są połączone z kanałami chlorkowymi. Nie tworzą jąder. W wyniku przyłączenia mediatora do GABA<sub>a</sub> następuje napływ Cl<sup>-</sup> do komórki. Przy połączeniu BZD z GABA<sub>a</sub>

- proces ten nasila się. Ponadto rośnie powinowactwo GABA do receptora GABA<sub>a</sub>. Następuje hiperpolaryzacja komórki z jej obniżoną pobudliwością, przy czym działanie to można znieść antagonistami.
- e. Szybkość eliminacji BZD zależy od szybkości N-deaminacji lub sprzęgania z glukuronianem. Wydalane są przez nerki. Wywołują działania niepożądane u osób starszych oraz pacjentów z niewydolną wątrobą. Odtrutką jest flumazenil.
  - f. Podział benzodiazepin:
    - I. BZD krótko działające: triazolam, lorazepam, brotizolam;
    - II. BZD średnio długo działające: lorazepam, lormetazepam, oksazepam;
    - III. BZD długo działające: diazepam, klobazolam, oksazepam.
5. Hydroksyzyna – jest spokrewniona z lekami przeciwhistaminowymi i przeciwskurczowymi, ma działanie uspokajające, przeciwwymiotne, przeciwdrgawkowe, antycholinergiczne. Stosuje się w pokrzywce. Powoduje senność.
6. Buspiron – stosowany w leczeniu stanów lękowych, częściowy agonista 5-HT<sub>1a</sub>, antagonistą receptorów D<sub>2</sub>. Działa po 1-3 tygodniach, nie daje efektu uspokajającego i zmniejszającego napięcie.
7. W celach uspokajających stosuje się też TCA, SSRI i SNRI.

## Leki psychostymulujące

---

1. Kofeina – w dawkach 50-200 mg działa na struktury korowe półkul mózgowych. Blokuje receptory adenyliczne, co przekłada się na redukcję zmęczenia. Jest agonistą receptorów D. Ma działanie teratogenne.
2. Amfetaminy i „aminy budzące”:
  - a. Metylofenidat – powoduje wyrzut katecholamin, pobudza OUN, stosowany w ADHD i narkolepsji.
  - b. Atomoksetyna – hamuje presynaptyczny transporter noradrenaliny, nie można stosować w jaskrze, podaje się u dzieci z ADHD. Efekty leczenia po tygodniu.
  - c. Modafinil – pobudza receptory  $\alpha_1$ , wykorzystywany w leczeniu narkolepsji.

## **Leki przeciwotępienne (terapia choroby Alzheimera)**

---

1. Wyróżnia się następujące rodzaje otępienia:
  - a. W chorobie Alzheimera;
  - b. Naczyniowe;
  - c. Mieszane;
  - d. W przebiegu innych schorzeń neurozwyrodnieniowych np.: płasawicy Huntingtona lub chorobie Parkinsona;
  - e. Wtórne otępienia.
  
2. Choroba Alzheimera – charakteryzuje się występowaniem wewnątrzkomórkowych złogów białka TAU, a zewnątrzkomórkowo złogów  $\beta$ -amyloidu. Zakłada się, że otępienie zachodzi na podłożu deficytów cholinergiczných.
  
3. Inhibitory acetylocholinoesterazy (objawy niepożądane są pochodzenia cholinergicznego):
  - a. Galantamina;
  - b. Riwastygmína;
  - c. Donepezil.
  
4. Niekompetycyjni antagoniści NMDA (ochrona przed przeładowaniem neuronów  $\text{Ca}^{2+}$ ):
  - a. Mnemantyna.
  
5. Leki nootropowe – stymulują metabolizm mózgu bez działania ośrodkowego:
  - a. Piracetam;
  - b. Pyritinol;
  - c. Nicergolina.
  
6. Ginko-biloba.
  
7. Akceptory wolnych rodników (przeciwutleniacze np.: Wit C, glutation).

## Barbiturany

---

1. Podawane są jako roztwory silnie alkaliczne.
2. Dobrze sterowalne, wykazują mało powikłań.
3. Działają jak benzodiazepiny na receptory GABA<sub>a</sub>, ale w innym miejscu. Ponadto tłumią procesy w OUN (hamują układ siatkowaty).
4. Nie mają działania analgetycznego.
5. Prowadzą do depresji ośrodka oddechowego. Powodują wyrzut histaminy.
6. Są przeciwwskazane we wstrząsie i uszkodzeniach wątroby.
7. Przykładowe leki: tiopental, metoheksital.

## Terapia padaczek

---

1. Padaczki to napadowo występujące, przewlekłe schorzenia polegające na wzmożonej aktywności neuronów centralnych, obniżonym progu drgawkowym lub/i zaburzeniami świadomości.
2. Napadem jest uogólniona lub ogniskowa synchronizacja elektryczna neuronów.
3. Wyróżniamy 3 rodzaje padaczek według etiologii:
  - a. Objawowe – będące wyrazem choroby podstawowej;
  - b. Kryptogenne – prawdopodobnie objawowe bez zlokalizowanej przyczyny;
  - c. Idiopatyczne – z przypuszczalną lub potwierdzoną przyczyną genetyczną.
4. Ze względu na *trigger factor* (czynnik wyzwalający) wyróżniamy padaczki:
  - a. Przygodne;
  - b. Odruchowe.



5. Ze względu na wielkość wyróżniamy padaczki:
    - a. Uogólnione:
      - I. Małe napady uogólnione – nagły początek, zawężenie świadomości, brak aury, krótkie, drżenie powiek, szybki powrót orientacji;
      - II. Padaczka napadów *grand mal* – zaczyna się objawami prodromalnymi jak np.: złe samopoczucie, może wystąpić aura, potem następuje toniczna faza napadu z opcjonalnym krzykiem początkowym, potem następuje faza kloniczno-drgawkowa, na koniec pacjent zapada w sen;
    - b. Ogniskowe:
      - I. Skroniowe – napady częściowe, złożone, pacjent jest zamroczony, poprzedzone aurą, mają stały schemat, długi powrót do pełni świadomości;
      - II. Ciemieniowe – po stronie przeciwnej do strony napadu występują zaburzenia czucia, nieprawidłowe reakcje odruchowe. Jeśli objawy przemieszczają się w kierunku proksymalnym, mamy do czynienia z napadem Jacksona;
      - III. Potyliczne – występują omamy wzrokowe, kloniczne ruchy gałek ocznych.
  6. Ze względu na świadomość wyróżniamy padaczki:
    - a. Proste – bez utraty świadomości;
    - b. Złożone – z utratą świadomości.
  7. Młodociane napady miokloniczne – systematyczne skurcze rąk po wstaniu z łóżka, szczególnie w deprywacji snu. Świadomość jest zachowana.
  8. Padaczka z napadami Salaam – napady skłonów, występują w wieku niemowlęcym, napady są szybkie.
  9. Zespół Lennoxa-Gastanta – rozmaite formy napadów, zwykle napady toniczne między 1 – 7 rokiem życia.
  10. *Status epilepticus* – stan padaczkowy napadów grand-mal wymagający interwencji lekarskiej; jest to napad drgawkowy trwający dłużej niż 5 minut lub więcej napadów w krótkim czasie (5-15 min).
-

## Leki przeciwpadaczkowe

---

1. Działają hamująco na pobudliwość neuronów.
2. Wpływają głównie na napięciowozależne kanały Na<sup>+</sup> oraz kanały sprzężone z receptorami GABA. Posiadają liczne punkty uchwytu.
3. Leki przeciwpadaczkowe blokujące głównie napięciowozależne kanały sodowe:
  - a. Karbamazepina – lek z wyboru w napadach prostych i złożonych napadach częściowych, nie nadaje się do napadów *absence*.
  - b. Kwas walproinowy – działa nie tylko blokująco na kanały Na<sup>+</sup>, podnosi stężenie GABA (inhibicja rozkładu). Wskazaniem są napady *grand mal* i *absence* oraz napady częściowe. Mielotoksyczny i hepatotoksyczny, teratogeny.
  - c. Fenytoina – posiada silne działanie przeciwdrgawkowe, słabo uspokaja, stosowana w napadach *grand mal*, napadach Jacksona i psychomotorycznych. Powoduje przerost śluzówki jamy ustnej, nadmierne owłosienie, osteoporozę i osteomalację. Zwiększa aktywność izoenzymu 3A cytochromu P450.
  - d. Lamotrygina – mechanizm działania podobny do karbamazepiny, wykorzystywana w napadach częściowych z lub bez uogólniania się oraz zespole Lennox-Gastauta. Nie można podawać u dzieci.
  - e. Zonisamid – działa na napięciowozależne kanały Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> prowadząc do desynchronizacji. Dodatkowo reguluje przewodność GABA-ergiczne. Stosowany w terapii docelowej napadów częściowych z/bez uogólniania się.
4. Leki przeciwpadaczkowe nasilające głównie działanie GABA:
  - a. Fenobarbital – allosterycznie oddziałuje na GABA<sub>A</sub>. Stosuje się w napadach *grand mal* i leczeniu padaczek opornych na inne leki;
  - b. Primidion – silniejszy od fenobarbitalu;
  - c. Wigabatryna – pochodna GABA, hamuje GABA transaminazę prowadząc tym samym do wzrostu stężenia GABA w synapsie, stosowana w napadach Salaam;
  - d. Tiagabina – selektywnie hamuje zwrotny wychwyt GABA, stosuje się ją jako terapię dodaną.
5. Leki przeciwpadaczkowe o innym mechanizmie działania:
  - a. Gabapentyna – blokuje kanały Ca<sup>2+</sup> typu L i hamuje przewodność glutaminergiczną. W monoterapii używa się do padaczek prostych oraz złożonych napadach częściowych z/bez uogólniania się. Jest lekiem rezerwowym (słaba).

- b. Topiramát – zmniejsza przewodność glutaminergiczną, blokuje kanały  $\text{Na}^+$ , nasila przewodność GABA-ergiczną, posiada działanie plejotropowe, wykorzystywana we wszystkich typach padaczek.
  - c. Suksynidy – hamują kanały wapniowe typu T. Nieskuteczne w napadach typu *grand mal*.
  - d. Sultiam – stosowany w padaczce Rolanda, obniża pH.
6. Terapia przeciwpadaczkowa:
- a. Napady częściowe – karbamazepina;
  - b. Napady uogólnione – kwas walproinowy, a napady *absence* etosuksymid;
  - c. Stan padaczkowy – klonazepam +/- fenobarbital.

## Terapia choroby Parkinsona

---

1. U podłoża zespołu Parkinsona leży zwyrodnienie neuronów dopaminergicznych, przede wszystkim w obrębie istoty czarnej. Prowadzi to do zaburzeń wyładowań w prążkowiu.
2. Zaburzenia występujące w zespole Parkinsona:
  - a. Ruchowe:
    - I. Zaburzenia mowy;
    - II. Drżenie spoczynkowe kończyn;
    - III. Rigor;
  - b. Wegetatywne:
    - I. Ślinotok, łojotok;
    - II. Obniżone ciśnienie krwi;
    - III. Zaburzenia w obrębie pęcherza;
  - c. Zaburzenia psychiczne:
    - I. Depresja;
    - II. Wydłużenie procesów myślowych;
    - III. Otępienie.
3. Leki wykorzystywane do łagodzenia objawów zespołu Parkinsona:
  - a. Lewodopa (podaje się ją z inhibitorem dekarboksylazy – karbidową lub benserazydem) – jest to substytucja dopaminy, po 5 latach pojawiają się fluktuacje. Pośliski białkowe utrudniają wchłanianie się lewodopy;

- b. Inhibitory COMT – blokują metylację dopaminy i lewodopy, podaje się ją zawsze z lewodopą, hepatotoksyczne:
    - I. Entakapon;
    - II. Tolkapon;
  - c. Inhibitory MAO-B – nieodwracalnie hamują enzym, pomagają zwalczyć fluktuacje:
    - I. Selegilina;
    - II. Rosagilina;
  - d. Agoniści receptorów  $D_2$  – uwaga na wymioty.
    - I. Ropinirol
  - e. Pochodne ergoliny:
    - I. Bromokryptyna – może powodować omamy, działaniem niepożądanym są zwłóknienia w narządach;
  - f. Pramipeksol –  $D_3$  i  $D_2$  agonista;
  - g. Amantadyna – antagonistka NMDA, powoduje równowagę między układami NMDA i D. Stosowana do opanowania kryzy akinezyjnej.
  - h. Procyklidyna, metyksen – antagoniści receptorów M, nie można stosować w przypadku zaburzeń psychicznych, nie poprawiają funkcji kognitywnych;
  - i. Budynina – antagonistka NMDA i M;
  - j. Tiapryd – antagonistka  $D_2$ , wykorzystywany w późnych dyskinezach i ruchach płaśawicznych.
4. Terapia:
- a. U młodszych pacjentów stosuje się  $D_2$  agonistów +/- lewodopę;
  - b. W zaburzeniach psychicznych nie można podawać inhibitorów COM i M-antagonistów;
  - c. W przypadku fluktuacji stosuje się politerapię;
  - d. W drżeniach stosuje się antagonistów receptorów M i NMDA;
  - e. W kryzy akinezyjnej podaje się amantadynę.

## **Leki stosowane w zaburzeniach funkcji przysadki**

---

- 1. Prolaktyna (PRL):
  - a. Wydzielanie hamuje dopamina;
  - b. Leczenie *prolactinoma*:
    - I. Agoniści  $D_2$  – patrz rozdział „Terapia choroby Parkinsona”.

2. Somatotropina:
  - a. Stosuje się ją w karłowatości i monosomii X;
  - b. Jest przeciwwskazana w cukrzycy i procesach nowotworowych;
  - c. Antagoniści somatotropiny – pegwisomant – wykorzystywany jest w leczeniu akromegalii;
  - d. W leczeniu akromegalii stosuje się również analogi somatostatyny – oktreotyd, lanreotyd.
3. Wazopresyna – działa na receptory  $V_1$  znajdujące się w naczyniach (wazokonstrykcja) oraz  $V_2$  znajdujące się w nerkach (resorpcja zwrotna wody):
  - a. Desmopresyna –  $V_2$  agonista, wykorzystywana w moczówce prostej i hemofilii;
  - b. Telipresyna –  $V_1$  agonista, wykorzystywana w krwawieniach z przełyku.
4. Oksytocyna – jej działanie zależy od stosunku estrogenów do gestagenów:
  - a. Karbetocyna – długodziałający agonista rec. OXY, stosowana w migrenie i astmie;
  - b. Atosiban – antagonistą rec. OXY, stosowany w przerwaniu akcji porodowej (tokoliza).

## Terapia zaburzeń funkcji tarczycy

---

1. Hormony tarczycy substytuuje się lewotyroksyną w dawce 100 – 200  $\mu\text{g}$  dziennie.
2. Farmakoterapia wola obojętnego: 100  $\mu\text{g}$  jodku potasu dziennie, w ciąży dodatkowo 40%. W przypadkach ciężkich podaje się lewotyroksynę oraz jodki w ilości do 300  $\mu\text{g}$ .
3. Niedoczynność tarczycy:
  - a. Niedoczynność noworodków – w przypadku nieleczzonej niedoczynności tarczycy matki, dziecko będzie upośledzone (kretynizm). Jeśli wystąpiła jedynie hipoplazja tarczycy u płodu to przy substytucji T4 dziecko rozwinie się prawidłowo.
  - b. Niedoczynność tarczycy nabyta po urodzeniu – substytucja T4.
  - c. Obwodowa oporność na hormony tarczycy – determinacja genetyczna.
4. Nadczynność tarczycy – immunologiczna lub nieimmunologiczna, może prowadzić do przełomu tarczycowego. Leki stosowane w nadczynności tarczycy:

- a. Nadchlorany – antagoniści jodków. Po ich podaniu nie można prowadzić przez kilka tygodni terapii jodem radioaktywnym. Stosuje się je przy badaniach z podaniem środków kontrastowych na bazie jodu.
  - b. Pochodne tiouracylu i merkaptoimidazolu – hamują peroksydazę, blokuje to przekształcanie jodku w jod i wbudowywanie go w tyrozinę. Mają potencjał wolotwórczy, stosowane w chorobie Gravesa, mielotoksyczne:
    - I. Propylotiouracyl – hamuje też konwersję T4 do T3;
    - II. Karbimazol;
5. Jodki i jod – przejściowo hamują enzymy uwalniające hormony tarczycy. Podaje się je przed operacją strunektomii.
  6. Radioaktywny jod-131 –  $t_{1/2}$  równa 8 dni, niszczy tarczycę, efekt kliniczny po 2-4 miesiącach.
  7. W orbitopatii stosuje się glikokortykosteroidy – 1-2 mg/kg m.c. prednizolonu dziennie.

## **Leki stosowane w zaburzeniach gospodarki wapniowej**

1. Parathormon w nerkach powoduje resorpcję  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Mg}^{2+}$ , wydalanie  $\text{HPO}_4^{2-}$  i  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  oraz syntezę kalcytriolu. W kościach indukuje przewagę procesów kościogubnych. W jelitach wzmacnia wchłanianie  $\text{Ca}^{2+}$  oraz  $\text{HPO}_4^{2-}$ .
2. Niedoczynność przytarczyc – objawia się tężyzką, leczy się cholekalcyferolem.
3. Nadczynność przytarczyc – objawia się poliurią, leki:
  - a. Furosemid wraz z podaniem płynów;
  - b. Bisfosfoniary – hamują osteoblasty;
  - c. Nie można stosować diuretyków tiazydowych i glikozydów nasercowych;
  - d. W przypadku hiperfosfatemii podaje się węglan wapnia;
  - e. U dializowanych pacjentów podaje się parykalcytol lub cynakalcet, co zmniejsza wydzielanie PTH.
4. Kalcytonina hamuje uwalnianie jonów  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{HPO}_4^{2-}$  z kości. Podobnie jak PTH powoduje wydalanie  $\text{HPO}_4^{2-}$ :

- a. Kalcytonina łososiowa – stosowana w osteoporozie oraz przerzutach nowotworów do kości (podawana donosowo).
5. Osteoporoza:
- a. Pierwotna – przyczyną jest spadek kalcytoniny, wtórnie spadek wit. D3 i osteomalacja;
  - b. Wtórna – tylko 5% przypadków, często jatrogenna, wtórna do innych chorób np.: tarczycy.
6. Terapia osteoporozy:
- a. Bisfosfoniany – hamują osteoklasty, blokują adhezję komórek nowotworowych do kości, zapobiegają zwapnieniom przerzutowym, mogą upośledzać mineralizację kości.
  - b. Fluorki – pobudzają osteoblasty i syntezę macierzy pozakomórkowej, powodują nieregularną i złą mineralizację kości, pomagają tylko w chorobach kręgosłupa.
  - c. Teryparatyd (PTH) – pobudza osteoblasty do kościotworzenia, stosowany u kobiet po menopauzie i mężczyzn w hipogonadyzmie.
  - d. Renalinian strontu – zwiększa ilość proosteoblastów, zmniejsza różnicowanie się osteoklastów.
  - e. Raloksyfen – wybiórczy modulator rec. estrogenowego. Wykazuje działanie agonistyczne w kościach, nie wykazuje działania agonistycznego w macicy, podwzgórzni ani w tkance piersi. Nasila procesy kościotwórcze.
  - f. Denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko RANKL (ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- $\kappa$ B), który przyłącza się do receptora RANK. Brak przyłączenia się liganda do rec. RANK pozwala na zahamowanie i śmierć osteoklastów, co zmniejsza nasilenie procesów kościogubnych w tkance kostnej i wzrost masy kości.
  - g. Terapią z wyboru są bisfosfoniany, drugim rzutem jest renalinian strontu.

## **Leki stosowane w terapii zaburzeń funkcji nadnerczy**

---

1. Nadnercza zbudowane są z 3 warstw, poczynając od torebki:
  - a. Kłębkowatej – wytwarza mineralokortykosteroidy;
  - b. Pasmowatej – wytwarza glukokortykosteroidy;
  - c. Siatkowatej – wytwarza glukokortykosteroidy i androgeny.

2. Mechanizm działania GKS: łączą się w cytoplazmie ze swoim receptorem i jako kompleks przemieszczają się do jądra komórkowego. Kompleks ten wiąże tam podjednostki NF- $\kappa$ B, co prowadzi do hamowania transkrypcji genów prozapalnych. Ponadto łączy się z GRE i nGRE oraz AP-1 działając przeciwtranskrypcyjnie dla genów białek prozapalnych.
3. Mechanizm działania mineralokortykosteroidów: po połączeniu z receptorem wewnątrzkomórkowym aktywują one Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPazę oraz syntezę kanałów Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup> w cewkach dalszych i kanalikach zbiorczych nerek. W nerkach jony Na<sup>+</sup> zostają wydalone, a K<sup>+</sup> jest resorbowane. To samo dzieje się w śliniankach i gruczołach potowych.
4. Skutki działania kortyzolu:
  - a. Wzmaga glukoneogenezę;
  - b. Działa lipolitycznie z katecholaminami;
  - c. Wzmaga retencję sodu, nasila wydalanie potasu;
  - d. W dawkach toksycznych:
    - I. Hamuje podziały fibroblastów;
    - II. Hamuje procesy zapalne;
    - III. Hamuje proliferację limfocytów T;
    - IV. Poprawia mikrokrążenie;
    - V. Zwiększa liczbę trombocytów we krwi;
    - VI. Zmniejsza wydzielanie gonadotropin;
    - VII. Może działać euforyzująco i depresyjnie.
5. GKS jako środki lecznicze stosuje się:
  - a. Przeciwzapalnie;
  - b. Immunosupresyjnie;
  - c. Przeciwalergicznie;
  - d. Przykłady leków: prednizon, prednizolon, deksametazon;
  - e. W trombocytopenii ciężarnych;
  - f. Z terapii GKS należy wycofywać się powoli.
6. Leczenie mineralokortykosteroidami:
  - a. Fludrokortyzon podaje się razem z GKS w substytucji i ciężkich niewydolnościach krążenia z hipotoniami oraz jako składnik preparatu Dicortineff<sup>®</sup>, który używany jest do leczenia ucha pływaka.



7. Hiperaldosteronizm leczy się antagonistami aldosteronu – spironolakton, eplerenon, kanreoniin potasu.

## Leki stosowane w terapii cukrzycy

---

1. Cukrzycę rozpoznajemy gdy:
  - a. Glikemia przygodna  $\geq 200$  mg/dl;
  - b. Glikemia na czczo  $2x \geq 126$  mg/dl;
  - c. HbA1C  $\geq 7\%$ ;
  - d. Nieprawidłowa glikemia występuje, gdy na czczo  $\geq 110$  i  $< 126$  mg/dl oraz  $< 140$  mg/dl w DTTG;
  - e. Nieprawidłowa tolerancja glukozy występuje, gdy na czczo  $< 126$  mg/dl oraz  $\geq 140$  mg/dl.
  
2. Leki hipoglikemizujące:
  - a. Pochodne sulfonilomocznika – glimepiryd – pobudzają wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych. Leki te wiążą się z receptorami SUR-1 wokół ATP-zależnych kanałów  $K^+$   $\rightarrow$  następuje wzrost  $K^+$  w komórce  $\rightarrow$  depolaryzacja  $\rightarrow$  napływ jonów  $Ca^{2+}$   $\rightarrow$  wyrzut insuliny. Działają też pozatrzustkowo – hamują glukoneogenezę, nasilają glikoneogenezę, powodują wzrost stężenia plazminogenu we krwi (działanie reologiczne), nasilają  $\beta$ -oksydację. Mogą powodować hipoglikemię i wzrost masy ciała;
  - b. Glinidy – nateglinid, repaglinid – pobudzają wydzielanie insuliny przez komórki B wysp trzustkowych. Niestety ich działanie jest słabe i krótkotrwałe. Mogą powodować hipoglikemię.
  
3. Leki antyhiperglikemiczne:
  - a. Leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę – akarboza – hamuje  $\alpha$ -glukozydazę, która katalizuje enzymatyczne rozszczepienie oligo- i disacharydów przez w/w enzym w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego. W rezultacie opóźnia się wchłanianie węglowodanów, co pozwala uniknąć hiperglikemii poposiłkowej. HbA1C spada o 0,7 – 1%. Występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (biegunki).
  - b. Pochodne biguanidu – metformina – działa tylko u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi przez hamowanie wątrobowej produkcji glukozy, nasila beztlenową przemianę glukozy, pobudza działanie insuliny, hamuje jelitowe

wchłanianie glukozy. Zmniejsza masę ciała, poprawia profil lipidowy, obniża ciśnienie tętnicze, zmniejsza HbA1C o 1 – 2%. Działania niepożądane występują ze strony układu pokarmowego. Może wystąpić kwasica mleczanowa, szczególnie w połączeniu metforminy z jodowanymi środkami kontrastowymi. Nie jest wymagane odstawienie metforminy przed zabiegami operacyjnymi – przed zabiegiem należy podać 300mg ACC i płyny.

- c. Glitazony – pioglitazon, rosiglitazon – leki te pobudzają receptory PPAR- $\gamma$ , co prowadzi do transkrypcji genów kodujących białka zwiększające wrażliwość odnośnie insuliny. Zmniejszają one insulinoporność, insulinemię i zapotrzebowanie na insuliny egzogenne. Ponadto obniżają glikemię oraz WKT we krwi. Mogą powodować wzrost masy ciała oraz obrzęki. Są niewskazane w niewydolności serca.

4. Terapia: lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu II jest metformina.

5. Insulinoterapia:

a. Wskazania bezwzględne:

- I. Cukrzyca typu I;
- II. Cukrzyca LADA;
- III. Przy wtórnej nieskuteczności leków doustnych albo wtedy, gdy występują przeciwwskazania do ich stosowania;
- IV. Cukrzyca ciężarnych;

b. Wskazania względne:

- I. Ostry zespół wieńcowy, angioplastyka wieńcowa;
- II. Udar mózgu;
- III. Ostre stany zapalne i naglące (w tym urazy);
- IV. Glikokortykoterapia;
- V. Operacje;

c. Modele insulinoterapii:

- I. Skojarzona z lekami doustnymi (insulina 1x dziennie);
- II. Stosowanie mieszanek insulinowych (insulina 2x dziennie);
- III. Leczenie intensyfikowane (jak w modelu mieszanek insulinowych + insuliny szybko działające okołoposiłkowo);
- IV. Intensywna insulinoterapia (metoda wielokrotnych wstrzyknięć);
- V. Osobiste pompy insulinowe.

6. Leki inkretynowe:

- a. Eksenatyd – długodziałające białko GLP-1C (glukagonopodobny peptyd 1); stosuje się u osób ze słabą odpowiedzią na metforminę i/lub pochodne disulfenylomocznika;
- b. Sitagliptyna – hamuje peptydazę dipeptydylową – 4 (DPP-4) i tym samym przedłuża działanie GLP-1 (przez inhibicję jego rozkładu). Nie powoduje przyrostu masy ciała. Stosuje się w połączeniu z metforminą lub glitazonem.

## Leki stosowane w terapii nadciśnienia

---

1. Należy zapoznać się z najnowszymi wytycznymi leczenia choroby nadciśnieniowej.
2. Blokery receptorów  $\alpha$  – prazosyna, doksazosyna, terazosyna, fenoksybenzamina.
3.  $\beta$ -blokery – patrz rozdział „Leki wpływające na układ współczulny”.
4. Leki sympatykolytyczne – klonidyna, metylodopa.
5. Leki moczopędne:
  - a. Tiazidy – hydrochlorotiazyd, klopamid, chlortalidon – wzmagają wydzielanie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ . Zmniejsza się wydalanie  $\text{Ca}^{2+}$  oraz  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Skutecznie działają w kwasicy. Powodują insulinooporność. Mogą powodować dnę moczaniową, mają negatywny wpływ na profil lipidowy. Działanie polega na zablokowaniu kontransportera w kanaliku dalszym  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ .
  - b. Diuretyki pętlowe – furosemid, torasemid – wzmagają wydalanie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . Mają silne, ale krótkotrwałe działanie. Blokują odwracalnie nośnik  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego. Ponadto wpływają na płamkę gęstą i osłabiają kanalikowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne. Przez to nie obniżają GFR. Leki te podaje się przy odbarczaniu dużych obrzęków, w tym obrzęku płuc;
  - c. Diuretyki oszczędzające potas – spironolakton, eplerenon – wzmagają wydalanie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , zmniejszają wydalanie  $\text{K}^+$  i  $\text{Mg}^{2+}$ . Blokują przyłączenie aldosteronu do swojego receptora. Leki te podaje się w niewydolności lewokomorowej serca i hiperaldosteronizmie. Mogą prowadzić do hiperkaliemii, ginekomastii, zaburzeń potencji i zaburzeń miesiączkowania. Eplerenon jest zarejestrowany tylko

- do stosowania w niewydolności serca, a nie jako typowy diuretyk oszczędzający potas. Uwaga na  $K^+$  w połączeniu z ACEI.
- d. Pochodne cykloamidyny – triamteren, amilorid – blokują kanały  $Na^+$  w kanalikule dystalnym i zbiorczym. Wzmagają wydalanie  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , zmniejszają wydalanie  $K^+$  i  $Mg^{2+}$ . Uwaga na  $K^+$  w połączeniu z ACEI.
  - e. Inhibitory anhidrazy węglanowej – acetazolamid, dorzolamid – używane w atakach jaskry i chorobie wysokościowej. Blokują antyport  $Na^+/H^+$ , przez co wzmagają wydalanie  $Na^+$ .
  - f. Diuretyki osmotyczne – mannitol, sorbitol – podaje się i.v. jako roztwory hipertoniczne, stosowane w atakach jaskry.
  - g. W leczeniu nadciśnienia diuretykami występują dwie fazy:
    - I. Utraty wody – następuje odruchowy skurcz naczyń;
    - II. Stabilizacji – wydalanie moczu w ilości jak przed podaniem leku, naczynia ulegają rozkurczowi i spada ciśnienie tętnicze krwi.
6. Antagoniści wapnia – blokują kanały  $Ca^{2+}$  typu L, przez co oddziałują na mięśniówkę naczyń prowadząc do jej rozkurczu. Ponadto działają na zależną od  $Ca^{2+}$  ATPazę miozyny, wskutek czego spada obrót wysokoenergetycznych fosforanów i zapotrzebowanie na tlen w mięśniu sercowym:
- a. Pochodne 1,4-dihydropirydyny – nifendypina, amlodypina – leki z tej grupy działają tylko na naczynia, dlatego mogą powodować odruchową tachykardię;
  - b. Leki z grupy werapamilu – werapamil, gallopamil – działają rozkurczająco na naczynia, ponadto wykazują ujemne działanie chronotropowe na węzeł zatokowo-przedsionkowy oraz ujemne działanie dromotropowe na węzeł przedsionkowo-komorowy;
  - c. Diltiazem – działa jak leki z grupy werapamilu.
7. ACEI – kaptopril (można podawać podjęzykowo), benazapril, ramipril – leki te hamują przekształcanie AT I w AT II. Pośrednio redukują uwalnianie aldosteronu. Ponadto hamują rozkład kinin przez kininazę II (wzrost stężenia bradykininy we krwi), co prowadzi do wazodylatacji i spadku ciśnienia tętniczego krwi. Działaniem niepożądanym może być suchy kaszel, zaburzenia smaku, hiperkaliemia. Są przeciwwskazane w zwężeniu tętnic nerkowych, hiperaldosteronizmie oraz przy jednoczesowej terapii z sartanami.

8. Sartany – walsartan, telmisartan – antagoniści receptora AT I → działanie podobne do ACEI, lecz nie występuje kaszel. Niestety, przez wyeliminowanie hamowania kinazy II, spadek ciśnienia tętniczego krwi jest mniejszy niż w przypadku ACEI.
9. Inne leki stosowane w terapii nadciśnienia:
  - a. Hydralazyna – uwalnia  $\text{Ca}^{2+}$  z komórek przez oddziaływanie na  $\text{IP}_3$ , co prowadzi do rozkurczu mięśniówki naczyń;
  - b. Nitroprusydek sodu – donor NO, co prowadzi do rozkurczu naczyń;
  - c. Minoksydyl – prowadzi do otwierania kanałów  $\text{K}^+$ , przez to do spadku  $\text{Ca}^{++}$  w komórkach i rozkurczu mięśniówki naczyń;
10. Terapia stanu nagłego:
  - a. Podać 1,2 mg nitrogliceryny albo 5 mg nifedypiny (nie wolno podawać w ostrym zespole wieńcowym), a następnie 25 mg urapidylu i.v. Można dodać 20-40 mg furosemidu.

## Leki okulistyczne

---

1. Prawidłowe ciśnienie w gałce ocznej IOP = 10-21 mmHg.
2. Jaskra to zwyrodnienie siatkówki wynikające z podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (w rzadkich przypadkach nie występuje wzrost IOP). Wyróżnia się dwa typy jaskry:
  - a. Z wąskim kątem przesączania (5%) – polega na zwężeniu kąta tarczówkowo-rogowkowego, a w związku z tym wzrostem IOP;
  - b. Z szerokim kątem przesączania (95%) – polega na zmianach w strukturach utkania beleczkowego, co skutkuje wzrostem IOP.
3. Leki stosowane w terapii jaskry:
  - a.  $\beta$ -blokery – tymolol – zmniejszają produkcję cieczy wodnistej. Należy uważać na stosowanie ich u astmatyków i działanie ogólnoustrojowe.
  - b. Sympatykomimetyki – klonidyna – agoniści receptorów  $\alpha_2$ , zmniejszają produkcję cieczy wodnistej. Wyjątkiem jest dipiwefryna, która jest dimerem adrenaliny i stymuluje receptory  $\beta_2$ , co daje efekt taki sam jak w przypadku klonidyny oraz poprawia odpływ cieczy wodnistej.

- c. Parasympatykomimetyki – pilokarpina, karbachol – jako jedyne używane w terapii jaskry z wąskim kątem przesądzenia, powodują skurcz mięśnia rzęskowego i zwieracza źrenicy, co powoduje rozszerzenie przewodów odprowadzających ciecz wodnistą (spadek IOP). Wadą tej grupy leków jest ustawienie akomodacji oka do bliży, przez co nie można prowadzić pojazdów mechanicznych etc.
  - d. Inhibitory anhidrazy węglanowej – acetazolamid, dorzolamid – prowadzą do zmniejszenia wytwarzania cieczy wodnistej. Można podawać je miejscowo i ogólnoustrojowo (w sytuacjach nagłych).
  - e. Analogi prostaglandyny F2a – latanoprost, trawoprost – usprawniają naczyniówkowo-twardówkowy odpływ cieczy wodnistej. Działaniem niepożądanym są hiperpigmentacja tęczówki i patologicznie nasilony porost rzęs. Bimatoprost dodatkowo usprawnia odpływ cieczy wodnistej przez beleczkowanie.
  - f. Diuretyki osmotyczne – są używane w sytuacjach nagłych.
4. Mydriatyki (ich działaniem niepożądanym jest utrata zdolności akomodacji):
- a. Parasympatykolityki – atropina (działa 2 tygodnie), skopolamina, tropikamid;
  - b. A-sympatykomimetyki – fenylefryna.
5.  $\alpha$  – mimetyki – używane jako leki „na zmęczone oczy”. Dzięki skurczowi naczyń prowadzą do redukcji przekrwienia spojówki, maskując stan zapalny. Ich długotrwałe używanie może prowadzić do uszkodzeń i zakażeń spojówki i rogówki wynikających z niedokrwienia w/w, np.: etylefryna, fenylefryna.

## **Analgetyki – NLPZ**

---

1. NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.
2. Działanie – leki te hamują enzymy COX, dlatego wykazują działanie:
  - a. Przeciwbólowe;
  - b. Przeciwgorączkowe;
  - c. Przeciwzapalne.
3. Izoenzymy COX:
  - a. COX-1 – enzym konstytutywny, jego hamowanie powoduje działania niepożądane NLPZ;

- b. COX-2 – enzym, który prowadzi do powstawania mediatorów zapalenia, jego hamowanie jest preferowane w celach leczniczych (enzym ten podobnie jak COX-1 wykazuje działanie konstytutywne, ale nie jest ono tak istotne jak w przypadku wspomnianego wcześniej).
4. NLPZ będące kwasami:
- a. ASA – hamuje nieodwracalnie COX-1 i COX-2 przez acetylację reszt serynowych. Zaburza nieodwracalnie działanie trombocytów. Neurotoksyczna, u dzieci może powodować zespół Reya. Nie należy łączyć z ibuprofenem.
  - b. Indometacyna, acemetacyna – preferencyjnie hamują COX-1.
  - c. Diklofenak – preferencyjnie hamuje COX-2, częściej prowadzi do uszkodzeń wątroby, a rzadziej przewodu pokarmowego w stosunku do innych NLPZ.
  - d. Ibuprofen – ma najmniejsze ryzyko zaburzeń gastrycznych, hamuje COX-1 i COX-2;
  - e. Oksykamy – piroksydam, meloksykam – hamują COX-1 i COX-2.
  - f. Koksyby – celekoksyb – hamuje tylko COX-2, powoduje wzrost RR, zwiększa ryzyko zakażeń układu oddechowego. Może powodować obrzęki, jest nefro- i kardi toksyczny.
  - g. Etoksybenzamid – pochodna ASA. Podobnie jak substancja prototypowa działa przeciwwzapalne. Dodatkowo posiada słabe działanie miorelaksacyjne.
5. Leki NLPZ niebędące kwasami (działają ośrodkowo):
- a. Paracetamol – nie działa przeciwwzapalnie, jego metabolit – *N*-acetylo-4-benzochinonoimina jest silnie hepatotoksyczny. Odtrutką jest ACC podane do 20h od spożycia toksycznej dawki paracetamolu.
  - b. Metamizol – ma działanie spazmolityczne, może wystąpić czerwone zabarwienie moczu (metabolity, niegroźne). Zdarza się, że powoduje agranulocytozę.
6. Inne:
- a. Flupirytyna – działa tylko przeciwbólowo, zwiększa szanse otwarcia kanałów K<sup>+</sup> (hiperpolaryzuje nocyceptory).
  - b. Zikontotyina – hamuje presynaptyczne kanały Ca<sup>2+</sup> typu N w rdzeniu kręgowym, podawana podjęczynówkowo.
7. Terapia ostrego ataku migreny:
- a. Triptany – są agonistami receptorów 5-HT<sub>1b/1d</sub>, wywołują skurcz naczyń krwionośnych, hamują wydzielanie neuropeptydów z zakończeń nerwu

trójdzielnego, hamują przewodzenie bólu z n. trójdzielnego do jądra ogoniastego. Szybko wytwarza się na nie tolerancja.

- b. Ergotiamina;
- c. W profilaktyce migreny używa się antagonistów  $Ca^{2+}$ ,  $\beta$ -blokery, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe.

## **Analgetyki – opioidy**

---

- 1. Drabina analgetyczna:
  - a. Stopień I -> NLPZ +/- leki wspomagające;
  - b. Stopień II -> słabe opioidy +/- NLPZ +/- leki wspomagające;
  - c. Stopień III -> silne opioidy +/- NLPZ +/- leki wspomagające;

Łączenie opioidów z NLPZ jest zawsze korzystne, ponieważ pozwala na redukcję dawki opioidu nawet o 40%.

- 2. Ogólna charakterystyka opioidowych leków przeciwbólowych:
  - a. Działanie ośrodkowe:
    - I. Analgezja – aktywacja układu antynocycyptynowego + zmiana odczucia wrażeń bólowych w układzie limbicznym;
    - II. Sedacja bez amnezji;
    - III. Anksjoliza;
    - IV. Euforia lub dysforia;
    - V. Depresja oddechowa;
    - VI. Działanie przeciwkaszlowe;
    - VII. Sztywność mięśni;
    - VIII. Przejściowe działanie wymiotne;
    - IX. Zwężenie źrenic – pobudzenie przywspółczulne;
    - X. Działanie antydiuretyczne – wzrost wydzielania ADH;
  - b. Działanie obwodowe:
    - I. Analgezja;
    - II. Opóźnione opróżnianie żołądka;
    - III. Zaparcia;
    - IV. Skurcz zwieraczy dróg żółciowych (oprócz petydyny);
    - V. Wzrost napięcia mięśniówki pęcherza;
    - VI. Zaburzenia ortostatyczne – spadek napięcia naczyń;



- VII. Wyrzut histaminy;
- c. Podział opioidów:
  - I. Pełni agoniści – morfina;
  - II. Mieszani agoniści i antagoniści – pentazocyna;
  - III. Częściowi agoniści – buprenorfina;
  - IV. Czyści antagoniści – nalokson (odtrutka na opioidy).
- 3. Silne opioidy:
  - a. Morfina – posiada czynne metabolity;
  - b. Diamorfina – heroina;
  - c. Hydromorfon;
  - d. Lewometadon;
  - e. Petydyna – drgawkorodna;
  - f. Buprenorfina – częściowy agonista receptorów  $\mu$ , antagonist receptorów  $\kappa$ , stosowana do wypierania innych środków z rec. opioidowych, szczególnie u narkomanów. Wiąże się z tym pułapka buprenorfinowa – buprenorfina tak silnie łączy się z rec. opioidowymi, że nie można jej wyrzucić innym lekiem, co skutkuje możliwością użycia agonisty rec. opioidowego o większej sile działania.
  - g. Pentazocyna – agonista receptorów  $\kappa$ , antagonist receptorów  $\mu$ , powoduje wzrost RR.
- 4. Słabe opioidy:
  - a. Kodeina;
  - b. Dihydrokodeina;
  - c. Tilidyna – prolek;
  - d. Tramadol – słaby agonista rec.  $\mu$ , hamuje zwrotny wychwyt monoamin.
- 5. Dronabinol – stereo izomer THC, wiąże się z receptorami CB1 i CB2, powoduje wyrzut acetylocholiny, wywołuje zamroczenie, słabo uzależnia. Niezarejestrowany w Polsce.

## **Leki przeciwkaszlowe**

---

- 1. Leki przeciwkaszlowe mogą działać na dwa sposoby:
  - a. Tłumić odruch kaszlowy;
  - b. Blokować „receptory kaszlowe”.
- 2. Stosuje się je tylko w przypadku kaszlu „suchego”.

3. Leki (substancje będące opioidami mogą indukować powstanie uzależnienia):
  - a. Kodeina;
  - b. Dihydrokodeina;
  - c. Hydrokodon – w ciężkich przypadkach;
  - d. Noksepina – może powodować zespół Stevensa-Johnsona;
  - e. Dekstrometorfan – antagonistą NMDA;
  - f. Klobutinol – wycofany;
  - g. Pentoksyweryna – bardzo bezpieczny lek.

## **Leki o działaniu wykrztuśnym**

---

1. Są to substancje ułatwiające lub przyspieszające usuwanie wydzieliny śluzowej z tchawicy i oskrzeli.
2. W tej grupie wyróżniamy leki:
  - a. Sekretolityczne;
  - b. Mukolityczne;
  - c. Stymulujące transport śluzu.
3. Leki:
  - a. Olejki eteryczne – stymulują wytwarzanie śluzu.
  - b. Preparaty saponinowe oraz wymiotne – stymulują aferentne włókna przywspółczulne.
  - c. Bromheksyna – stymuluje komórki gruczołowe do wytwarzania śluzu, wzrost objętości śluzu zmniejsza jego lepkość. Stymuluje wytwarzanie lizosomów, co prowadzi do rozkładu mukopolisacharydów znajdujących się w śluzie, co zaś ułatwia jego wydalenie.
  - d. Ambroksol – jest głównym, biologicznie czynnym, metabolitem bromheksydyny. Powoduje zmniejszenie napięcia powierzchniowego przez zwiększenie produkcji surfaktantu, co uniemożliwia przyleganie śluzu do dróg oddechowych.
  - e. Acetylocysteina – obniża lepkość śluzu przez rozbicie mostków disiarczkowych w części białkowej cząstki śluzu. Może powodować inaktywację antybiotyków.
  - f. Karbocysteina – stymuluje produkcję śluzu o niskiej lepkości, hamuje produkcję śluzu o dużej gęstości.
  - g.  $\beta_2$ -sympatykomimetyki – aktywują transport rzęskowy w drogach oddechowych.

## Leki przeciwhistaminowe ( $H_1$ )

---

1. Histamina magazynowana jest w mastocytach i bazofilach.
2. Uwalnianie histaminy następuje w wyniku uszkodzenia w/w komórek lub reakcji IgE-zależnej, lub IgE-niezależnej.
3. Receptory histaminowe połączone są z białkiem G:
4.  $H_1$  – aktywacja powoduje rozszerzenie tętnic, spadek RR, wzrost przepuszczalności naczyń. Może prowadzić do anafilaksji. Wywołuje świąd, kurczy oskrzela, w OUN reguluje czuwanie i pobieranie pokarmu;
  - a.  $H_2$  – aktywacja powoduje wzrost RR, wydzielania gruczołowego, występują głównie w żołądku;
  - b.  $H_3$  –receptory presynaptyczne, posiadają funkcję regulacyjną wydzielania histaminy;
  - c.  $H_4$  – występują w limfocytach T, wykazują działanie prozapalne.
5. Leki przeciwhistaminowe działające na receptory  $H_1$ :
  - a. I generacji – difenhydramina, doksyłamina, prometażyna – działają na obwodowe i ośrodkowe receptory  $H_1$ , blokują receptory M, wykazują działanie sedatywne. Mogą powodować zaburzenia rytmu serca. Objawy zatrucia są atropinopodobne;
  - b. II generacji – cetyryżyna, lewocetyryżyna, feksofenadyna, bilastyna – działają tylko na obwodowe receptory  $H_1$ .

## Leki stosowane w terapii astmy

---

1. Astma objawia się skurczem mięśniówki oskrzeli, obrzęku ściany oskrzeli, wzmożonym wydzielaniem śluzu do światła oskrzeli.
2. Leczenie przeciwhistaminowe (przyczynowe) astmy:
  - a. Monoklonalne przeciwciała anty IgE – omalizumab – przeciwciała wiążą się z fragmentem Fc IgE, zapobiegając połączeniu IgE z komórką tuczną. Lek ten stosuje się jako kolejny rzut po  $\beta$ -mimetykach i GKS, podawany s.c.

### 3. Leczenie objawowe astmy:

- a. Hamujące uwalnianie mediatorów – nedokromil, kwas kromoglikanowy – zapobiegają reakcji natychmiastowej i późnej, blokują kanały  $Cl^-$  w komórkach tucznych, co prowadzi do spadku wyrzutu mediatorów. Działają tylko miejscowo i są stosowane u dzieci.
- b. GKS – budezonid, cyklezonid – zmniejszają reakcje zapalne i produkcję śluzu, wzmagają oczyszczanie rzęskowe oraz działanie  $\beta_2$ -mimetyków. Działają głównie miejscowo. Działaniem niepożądanym mogą być chrypka oraz grzybicze zapalenie jamy ustnej. Po użyciu należy przepłukać jamę ustną. Użycie systemowe możliwe w ostateczności.
- c. Antagoniści receptorów leukotrienów CysLT1 – montelukast, zafrilukast – zmniejszają produkcję śluzu i redukują stan zapalny, ale nie wykazują działania spazmolitycznego. Są słabsze od GKS.
- d. Antagoniści receptora H1;
- e.  $\beta_2$ -mimetyki – szczególnie krótko działające (SABA). Mają zdolność przerywania ataków astmy.
- f. Teofilina – słabsze działanie spazmolityczne od  $\beta_2$ -mimetyków, powoduje wzrost cAMP, blokuje receptory adenozynowe (zmniejsza wyrzut histaminy). Należy uważać na interakcje z pokarmem.
- g. Antagoniści receptorów M – bromek ipratropium – stosowane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca.

### 4. Etapy leczenia astmy:

- a. I – Lek doraźny;
- b. II – wziewny GKS;
- c. III – wziewny GKS oraz wziewny, długo działający  $\beta_2$  – mimetyk;
- d. IV – wziewny GKS, długo działający  $\beta_2$  – mimetyk, lek antyleukotrienowy;
- e. V – wziewny GKS, długo działający  $\beta_2$  – mimetyk, lek antyleukotrienowy oraz dodatkowo doustny GKS i/lub przeciwciała przeciwko IgE.

## Leki stosowane w terapii POChP

---

1. POChP przejawia się nadmierną produkcją śluzu w oskrzelach, przebudową oskrzeli i ich zwężeniem oraz męczącym kaszlem.
2. W przeciwieństwie do astmy ta choroba nie jest całkowicie odwracalna.
3. Leczenie POChP:
  - a. Odstawienie palenia i unikanie drażniących czynników środowiskowych;
  - b. Bromek tiotropium – antagonist receptorów  $M_3$ , podaje się go 1x dziennie;
  - c.  $\beta_2$ -mimetyki;
  - d. GKS – kwestia sporna;
  - e. Szczepienia przeciwko pneumokokom i grypie;
  - f. Leki wykrztuśne.

## Środki znieczulające miejscowo

---

1. Leki te znoszą, w sposób odwracalny i miejscowo ograniczony, pobudliwość nocyceptorów oraz zdolność przewodzenia czuciowych włókien nerwowych.
2. Mechanizm działania: omawiane środki blokują napięciowozależne kanały  $Na^+$  i w ten sposób uniemożliwiają depolaryzację komórek nerwowych. Wykazują mniejszą skuteczność w tkankach z aktywnym procesem zapalnym niż w tkankach zdrowych, ponieważ występuje tam PH niekorzystne dla ich działania.
3. Rodzaje znieczulenia miejscowego:
  - a. Powierzchniowe;
  - b. Nasiękowe;
  - c. Przewodowe;
  - d. Dożylnie w obrębie kończyn.
4. Razem ze środkami znieczulającymi można użyć adrenaliny i noradrenaliny, żeby lek dłużej utrzymał się w tkance (w wyniku wazokonstrykcji).

5. Leki:
  - a. Typu estrowego:
    - I. Kokaina – blokuje zwrotny wychwyt noradrenaliny;
    - II. Benzokaina – tylko do użytku powierzchniowego;
    - III. Prokaina – powoduje wazodylatację;
    - IV. Tetrakaina – 10x skuteczniejsza od prokainy;
  - b. Typu amidów kwasowych (nie są rozkładane przez esterazy, tylko ulegają oksydatywnej biotransformacji):
    - I. Lidokaina;
    - II. Mepiwakaina.

## Znieczulenie ogólne

---

1. W wyniku anestezji odwracalnie wyłączeniu ulegają:
  - a. Odczuwanie bólu;
  - b. Odruchy obronne;
  - c. Napięcie mięśniowe.
2. Sposoby podania:
  - a. Wziewny;
  - b. Iniekcyjny.
3. Sterowalność – możliwość zwiększenia lub zmniejszenia głębokości anestezji w każdej chwili.
4. Rozpiętość – zakres swobody dawkowania pomiędzy anestezją a asfiksją.
5. Stadia znieczulenia ogólnego:
  - a. I stadium analgezji – występuje stłumienie bólu;
  - b. II stadium pobudzenia – występują wzmożone odruchy, nieregularny oddech, wzrost RR;
  - c. III stadium tolerancji – oprócz półkul mózgowych wyłączeniu ulegają śródmózgowie i rdzeń kręgowy, odruchy zostają zniesione, ale funkcje autonomiczne są realizowane;
  - d. IV stadium asfiksji – pełne wyłączenie wszystkich funkcji.

6. Obecnie stosuje się znieczulenia kombinowane – 2 i więcej środków użytych w czasie jednej anestezji.
7. Premedykacja – ma na celu zniesienie lęku, uczucia bólów, odruchu wymiotnego i napięcia układu autonomicznego.
8. Mechanizm działania anestetyków opiera się na zmianach właściwości fizykochemicznych błon neuronalnych.
9. Złośliwa hipertermia – wzrost temperatury ciała w wyniku reakcji na anestetyki spowodowany uwalnianiem jonów  $Ca^{++}$  z siateczki sarkoplazmatycznej u pacjentów z zaburzeniami sprzężenia elektromechanicznego. Opanowanie napadu hipertermii złośliwej jest możliwe tylko za pomocą dantrolenu.
10. Anestetyki wziewne (posiadają wysoką sterowalność):
  - a. Podtlenek azotu – działanie analgetyczne, słabe narkotyczne, nie zwiotcza mięśni. Maksymalnie podaje się w stosunku 70:30  $N_2O:O_2$ . Jest mielotoksyczny, pod koniec prowadzenia anestezji należy podwyższyć podaż  $O_2$ , ponieważ uwalnia się w pęcherzykach płucnych.
  - b. Eter – zwiotcza mięśnie, wystarczy 3-4% w mieszaninie oddechowej, powoduje spadek RR, obecnie znaczenie tylko historyczne.
  - c. Eter halogenowy – izofluran, enfluran – leki te zwiększają odpowiedź na katecholaminy, działają depresyjnie na ośrodek oddechowy, zmniejszają opór naczyniowy, są neurotoksyczne. Ich nową generację stanowią sewofluran i desfluran, które są mniej rozpuszczalne w wodzie.
  - d. Halogenowe węglowodory – bardzo niebezpieczne.
11. MAC – jest to pęcherzykowe stężenie gazu anestetycznego, przy którym zanikają odruchy rdzeniowe (niekoniecznie świadomość).
12. Anestetyki dożylnie (działają natychmiastowo, mają małą sterowalność):
  - a. Barbiturany – tiopental i metoheksital – patrz rozdział „Barbiturany”;
  - b. Etomidat – nie działa analgetycznie, stosuje się go u pacjentów z CVD;
  - c. Propofol – nie działa analgetycznie, obniża RR, występuje przejściowy bezdech po podaniu środka, aktywuje kanały  $Na^+$  i receptory GABA;
  - d. Ketamina – prowadzi do anestezji rozszczepionej blokując receptory NMDA przez działanie w miejscu PCP. Ma mały wpływ na układ limbiczny, pacjent

wyduje się być nieobecnych duchowo. Ketamina powoduje silną analgezję i wzrost RR.

- e. GHB – lek podawany przed cesarskim cięciem, po wypadkach i u dzieci, nie powoduje analgezji.
  - f. Opioidy z grupy fentanylu – dobrze sterowalne, nie występuje kumulacja, szybko metabolizowane. Są to agoniści receptora  $\mu$ , tylko remifentanyl zawsze utrzymuje się 3-4 min w organizmie.
  - g. Benzodiazepiny – używane w premedykacji.
13. Typy anestezji:
- a. Zrównoważona – opioid z grupy fentanylu +/- anestetyk wziewny +/- anestetyk dożylny;
  - b. TIVA – remifentanyl + propofol (wszystko dożylnie).

## **Leki wpływające na hemostazę**

---

1. Środki wspomagające hemostazę stosuje się w przypadku skaz krwotocznych oraz przy ostrych krwawieniach:
  - a. Grupa witaminy K – filochinony (menachinon) – są niezbędne do syntezy czynników krzepnięcia: II, VII, IX, X oraz białka C i S. Proces ten zachodzi w wątrobie (gamma-karboksylacja łańcuchów bocznych). Pozwala na wiązanie jonów  $Ca^{++}$  przez w/w).
  - b. Preparaty czynnika VIII, IX i VIIa – w hemofilii A podaje się globulinę antyhemofilową A lub moroctocog alfa (czynnik VIII). U chorych na hemofilię B podaje się koncentrat czynnika IX, podobnie w niedoborze czynnika VII lub XIII substytucja jest możliwa. W przypadku niedoboru witaminy K zalecane są preparaty kompleksu protrombiny. W sytuacji, w której dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, podaje się czynnik VIIIa.
  - c. Fibrynogen – podawany w DIC;
  - d. GKS – podawane w trombocytopeniach immunologicznych.
2. Środki hamujące czynność trombocytów:
  - a. Inhibitory cyklooksygenazy – ASA – acetyluje błonę komórkową płytek krwi i białek osocza oraz nieodwracalnie hamuje COX-1, co powoduje zmniejszenie



ilości TXA<sub>2</sub>. Może wystąpić oporność na ASA, wynikająca z cukrzycy lub nasilenia innych dróg aktywacji płytek krwi np. vWF, ADP.

- b. Antagoniści receptorów ADP – blokują wybiórczo wiązanie ADP z receptorami na trombocytach, dzięki czemu nie tworzą się sieci trombocytów za pomocą kompleksu receptora GP IIb/IIIa. W ten sposób następuje zahamowanie agregacji płytek krwi. Leki:
  - I. Kłopidogrel – prolek, hamuje P2Y<sub>1</sub> i P2Y<sub>12</sub>;
  - II. Tiklopidyna – lek, nieodwracalnie wiąże się z P2Y<sub>12</sub>, jest mielotoksyczna, może powodować zakrzepową plamicę małopłytkową;
  - III. Prasugrel – lek, nieodwracalnie wiąże się z P2Y<sub>12</sub>.
- c. Antagoniści receptora GP IIb/IIIa – hamują ostatni element szlaku agregacji trombocytów:
  - I. Abciximab – przeciwciało przeciwko GP IIb/IIIa, podawane pozajelitowo, może powodować trombocytopenię;
  - II. Eptifibatyd – antagonistą GP IIb/IIIa, podawany I.V.;
  - III. Tirofiban – j.w.;
- d. Dipirydamol – powoduje wzrost cAMP w trombocytach, co prowadzi do spadku wydzielania mediatorów, które warunkują agregację.

### 3. Antykoagulanty:

- a. Heparyny – aktywują antytrombinę, która hamuje proteazy serynowe. Ponadto zatrzymują czynniki: IXa, Xa, XIa oraz przyspieszają rozkład histaminy. Działaniem niepożądanym heparyn jest trombocytopenia. Typ 1: szybki, nieimmunologiczny oraz typ 2: rozpoczynający się po kilku dniach od rozpoczęcia terapii, występują przeciwciała IgG, jest wskazaniem do odstawienia heparyny. Heparyny mogą powodować hipoaldosteronizm.
  - I. Heparyna standardowa hamuje wszystkie w/w, 1mg to 170 IU. Wymaga monitorowania;
  - II. Heparyna drobnocząsteczkowa hamuje głównie czynnik Xa, nie wymaga monitorowania.
- b. Fondaparinuks – hamuje tylko czynnik Xa. Wiąże się selektywnie z antytrombiną, nie powoduje trombocytopenii.
- c. Heparynoidy – polisaccharan pentosanu, sól sodowa danaparoidu – działają podobnie do heparyn. Hamują czynnik Xa. Danaparoid dodatkowo zatrzymuje trombinę.
- d. Hirudyna i jej pochodne – są bezpośrednimi inhibitorami trombiny. Leki:
  - I. Lepirudyna – podawana w trombocytopenii wywołanej heparyną typu 2;

- II. Desirudyna;
  - III. Biwalirudyna.
  - e. Drotrekogina alfa – jest to białko C, które hamuje czynniki Va i VIIa. Stosowana w stanach ciężkich, jak np. sepsa.
  - f. Antagoniści witaminy K – warfaryna, acenokumarol – zapobiegają gamma-karboksylacji czynników: II, VII, IX, X i białek C oraz S w wątrobie. Hamują reduktazę epoksydową. Ich działanie występuje po pewnym czasie, dlatego przy rozpoczynaniu terapii tymi lekami spada tylko poziom białek C i S, co może prowadzić do zakrzepów. Antidotum na w/w leki jest podawana doustnie witamina K.
  - g. Nowe doustne koagulanty:
    - I. Ksabany – rywaroksaban – bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika Stuarta-Prowera (czynnik Xa), przerywają zewnątrzpochodną i wewnątrzpochodną kaskadę krzepnięcia. Wydłużają PT i APTT, wskazane w terapii przeciwkrzepliwej migotania przedsionków. Obecnie nie istnieje zarejestrowane antidotum, jednakże trwają badania nad potencjalną odtrutką, którą miałyby zostać andexanet  $\alpha$  (strukturalnie podobny do czynnika Xa, o większym powinowactwie do ksabanów, co hamowałoby łączenie się ksabanów z Xa);
    - II. Eteksylan dabigatranu – prolek ulegający przemianie do dabigatranu w osoczu i wątrobie katalizowanej przez esterazę hydrolizy. Jest bezpośrednim, kompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem trombiny (czynnik II). Odtrutką jest idarucizumab – fragment przeciwciała monoklonalnego, które wiąże i neutralizuje właściwości przeciwkrzepliwe dabigatranu.
4. Fibrynolityki:
- a. Urokinaza – rozkłada plazminogen do plazminy;
  - b. t-Pa – altoplaza – działa tylko po związaniu z fibryną, więc wybiórczo rozpuszcza zakrzepy;
  - c. Streptokinaza – działa po połączeniu się z plazminogenem.
5. Środki przeciwfibrynolityczne (stosowane np.: w chorobach nowotworowych):
- a. Aprotynina – szybki początek działania, jest inhibitorem proteaz serynowych, więc działa tylko na plazminę; kardiotoksyczna.
  - b. Drobnocząsteczkowe środki przeciwfibrynolityczne:

- I. Kwas traneksamowy, kwas p-aminometylobenzoesowy – blokują wiązanie się plazminogenu z fibryną przez blokowanie reszt lizynowych. Hamują przejście plazminogenu w plazminę, nie hamują plazminy.
6. Środki defibrylujące – zmniejszają ilość fibrynogenu we krwi, nie ma na nie antidotum:
    - a. Ankrod (z węża malajskiego) – rozkłada fibrynogen;
    - b. Batroksobina (z węża południowoamerykańskiego) – odłącza od fibrynogenu fibrynę, która ulega strawieniu przez plazminę.
  7. Środki zastępcze osocza:
    - a. Homologiczne preparaty osocza:
      - I. Roztwór ludzkiej albuminy (5%, 20%, 25%) – występuje ryzyko transmisji WZW;
      - II. Pasteryzowane roztwory białek osocza – oprócz albumin zawierają też globuliny;
    - b. Pozaustrojowe środki zastępcze osocza:
      - I. Dekstrany – cząstki glukozy połączone wiązaniem 1,6-glikozydowym. Mają zdolność zwiększania objętości osocza, mogą nasilać hemostazę przy dużych dawkach;
      - II. Skrobia hydroksymetylowana – ma podobne właściwości do dekstranów, ale wywiera mniejszy wpływ na hemostazę;
      - III. Żelatyny – wiążą mniej wody i półtrwają krócej niż dekstrany. Słabo wpływają na hemostazę.

## **Leki wpływające na pracę mięśnia sercowego**

---

1. Inhibitory fosfodiesterazy III – milrynon – wykorzystywane są w ciężkiej niewydolności serca, odpornej na inne leki. Blokada fosfodiesterazy powoduje wzrost stężenia cAMP w komórkach, skutkuje to działaniem ino- i chronotropowododatnim w sercu. Ponadto dochodzi do powiększenia światła naczyń, zwiększa się objętość wyrzutowa serca, spada opór naczyniowy (stąd leki te nazywane są inodylatorami). Arytmogenne.
2. Azotany – nitrogliceryna, diazotan izosorbitolu – wykorzystywane w ostrej niewydolności serca z zastojem krwi w płucach. Powodują zmniejszony napływ krwi żyłnej i spadek obciążenia wstępnego. Są donorami NO, który powoduje wzrost

cAMP w komórkach, a to zmniejsza napięcie naczyń. Przy dłuższym stosowaniu występuje tolerancja, może nastąpić uszkodzenie śródbłonka naczyń przez RFT. Zdarza się, że powodują bóle głowy.

3. Molsidomina – dzięki niej powstaje NO, nie służy do przerywania napadów nadciśnienia, nie wymaga kofaktorów jak nitraty.

4. Leki antyarytmiczne:

a. Leki w zaburzeniach typu bradykardii:

- I.  $\beta$ -agoniści – izoprenalina, orcyprenalina, adrenalina;
- II. M-antagoniści – atropina;

b. Leki w zaburzeniach typu tachykardii i skurczów dodatkowych:

I. Leki przeciwoarytmiczne klasy I – blokują szybkie kanały sodowe, zmniejszają szybkość przewodzenia nerwowego i szybkość narastania potencjału, są nazywane przeciwmigotaniowymi, zmniejszają siłę skurczu serca:

1) IA – chinidynopodobne – chinidyna, ajmalina, detajmium – blokują napływ sodu i przedłużają czas potencjału (wydłużenie czasu QRS). Chinidyna jest dodatkowo M-antagonistą oraz blokuje kanały potasowe. Przed zastosowaniem leków z tej grupy należy podać naparstnicę. Występuje spadek RR.

2) IB – lidokaina, meksyletyna – działają na przedsionki i komory, nie wpływają na czas trwania potencjału, zmniejszają szybkość depolaryzacji. Lidokaina blokuje kanały  $\text{Na}^+$  w stanie otwartym i nieaktywnym, ale nie w spoczynku, więc im szybsza częstość skurczowa serca, tym jej działanie jest silniejsze. Meksyletynę można podać doustnie;

3) IC – propafenon, flekainid – nie wpływają na czas trwania potencjałów, ale silnie blokują napływ jonów  $\text{Na}^+$ , co poszerza QRS, stosuje się je w migotaniu przedsionków;

II. Leki przeciwoarytmiczne klasy II –  $\beta$ -blokerzy – patrz rozdział „Leki wpływające na układ współczulny”.

III. Leki przeciwoarytmiczne klasy III – sotalol, amiodaron – leki te przedłużają czas trwania potencjału czynnościowego przez blokadę kanałów  $\text{K}^+$ , mogą powodować arytmie *torsades de pointes*. Sotalol jest  $\beta$ -blokerem, amiodaron ma bardzo długi okres półtrwania, może utrzymywać się w organizmie

- do 100 dni, ponadto może powodować powstawanie złogów w rogówce, uczulenie na światło, zaburzenia czynności tarczycy i włóknienie płuc.
- c. Leki przeciwartymiczne klasy IV – są to blokery kanałów wapniowych takie jak werapamil czy gallopamil oraz diltiazem. Wykorzystuje się je w leczeniu nadkomorowych zaburzeń typu tachykardii.
  - d. Glikozydy nasercowe – podawane w celu zwolnienia rytmu oraz przy zaburzeniach przedsionkowych:
    - l. Digoksyna – blokuje ATPazę  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  znajdującą się w błonie komórkowej kardiomiocytów, co prowadzi do wzrostu stężenia  $\text{Na}^+$  w komórce, blokując tym samym wymiennik sodowo-wapniowy. W związku z tym rośnie stężenie  $\text{Ca}^{2+}$  w komórce, co powoduje działanie ino- i batmotropowe (+) digoksyny;
    - e. Adenozyna – działa na receptory A1 (adenozynowe), co powoduje spadek ilości cAMP w komórkach, następuje otwarcie kanałów  $\text{K}^+$ , występuje też blokada kanałów  $\text{Ca}^{++}$ . Stosowana w napadowych tachykardiach nadkomorowych;
    - f. Magnez – stosowany w arytmiiach typu *torsades de pointes*;
    - g. Iwabradyna – wybiórczo blokuje kanały *f* węzła zatokowo-przedsionkowego, co zwalnia tempo depolaryzacji spoczynkowej, prowadząc do zwolnienia rytmu serca. Nie wpływa na siłę skurczu mięśnia sercowego.

## Leki immunosupresyjne

---

1. Cyklosporyna – działa supresyjnie na humoralne i komórkowe reakcje immunologiczne, głównie przez zahamowanie wydzielania Il-2 przez limfocyty T-helper. Przez to limfocyty T nie różnicują się do limfocytów cytotoksycznych. Po wnikięciu do limfocytu T cyklosporyna łączy się z cytofiliną i kompleks ten jest inhibitorem kompleksu kalcyneuryna-kalmodulina. Wówczas hamowany jest jądrowy czynnik aktywujący limfocyty T, co ogranicza wydzielanie Il-2. Cyklosporyna nie hamuje zdolności fagocytarnych komórek RES, przez co nie osłabia odporności przeciw bakteriom. Ma najmniejsze działanie mielotoksyczne. Jest neurotoksyczna. Może powodować obrzęki, uszkodzenia wątroby, czy też serca.
2. Takrolimus – hamuje humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Wiąże się z FKBP 12 i tak jak cyklosporyna hamuje jądrowy czynnik aktywujący limfocyty T. Ponadto blokuje aktywację limfocytów B przez upośledzenie funkcji limfocytów T oraz spadek transkrypcji genów dla TNF-alfa.

Cyklosporyna i takrolimus charakteryzują się dużą ilością działań niepożądanych. Należą do nich m.in.: nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, neurotoksyczność. Najgroźniejszym działaniem niepożądanym omawianych leków jest zwiększona częstość występowania nowotworów złośliwych, co tłumaczy się upośledzeniem immunologicznych procesów kontroli cyklu komórkowego.

3. Sirolimus – wiąże się z FKBP-12, a kompleks ten do białka TOR i zmienia to transdukcję sygnału z Il-2, co hamuje proliferację limfocytów T i B.
4. GKS – patrz rozdział „Leki stosowane w terapii zaburzeń funkcji nadnerczy”.
5. Cytostatyki:
  - a. Azatiopryna – pochodna 6-merkaptopuryny (jest antymetabolitem zasad purynowych), przez alkilację blokuje grupy sulfhydrylowe;
  - b. Mykofenolan mofetilu – hamuje dehydrogenazę monofosforanu inozytolu, biorącą udział w syntezie nukleotydów guanozynowych, tym samym hamując proliferację limfocytów T i B.
6. Przeciwciała:
  - a. Muromonab-CD3 – skierowany przeciwko białku CD3 limfocytów T, blokuje połączenie z antygenem, używany w transplantologii. Jako działanie niepożądane może wystąpić zespół uwolnienia cytokin;
  - b. Basiliksimumab – anty CD25 i regionom stałym IgG1. CD25 jest receptorem dla Il-2 na limfocytach T;
  - c. Daclizumab – anty CD25 i regionom stałym IgG1. CD25 jest receptorem dla Il-2 na limfocytach T;
  - d. Poliklonalne globuliny antylimfocytarne – używane w transplantologii.

## **Leki działające na układ pokarmowy**

---

1. Leczenie choroby wrzodowej:
  - a. Cele terapii:
    - I. Zniesienie bólu;
    - II. Przyspieszenie gojenia się wrzodu;
    - III. Eradykacja H. Pylori;
    - IV. Zapobieganie powikłaniom;

## V. Zapobieganie nawrotom;

- b. Blokery  $H^+/K^+$  ATPazy (IPP) –esomeprazol, pantoprazol – zastosowanie tych leków umożliwia prawie całkowite zahamowanie wydzielania HCl. Inhibitory pompy protonowej aktywują się w środowisku kwaśnym, reagują z podjednostką alfa w/w ATPazy, co zmniejsza ilość przyłączanego ATP i hamuje defosforylację zależną od  $K^+$ , co z kolei zmniejsza aktywność przyłączanego enzymu. Odtworzenie aktywnego enzymu wymaga 1-3 dni. IPP ułatwiają eradykację *H. Pylori*. Działaniami niepożądanymi są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, wykwity skórne. Przy podaniu mogą wystąpić zaburzenia wzroku i słuchu.
- c. Antagoniści receptora histaminowego  $H_2$  – ranitydyna – hamują konstytutywne i indukowane histaminą wydzielanie HCl, ponadto zmniejszają gastrynozależne wydzielanie HCl oraz wywoływane impulsacją z nerwu błędnego. U pacjentów z chorobą wrzodową łagodzą ból i wspomagają gojenie się wrzodów. Są mniej skuteczne od IPP, ale mają mniejsze ryzyko nadkażeń żołądka. Mogą powodować zaburzenia smaku.
- d. Leki neutralizujące – neutralizują lub wiążą HCl. Pojedyncza dawka powinna zobojętnić 20-50 mmol HCl, w przypadku zgagi 25 mmol HCl. Stosuje się je doraźnie:
  - I. Tlenek i wodorotlenek magnezu – przeciwwskazany w nefropatiach;
  - II. Wodorotlenek glinu – neutralizuje i adsorbuje HCl, wiąże również fosforany;
  - III. Węglan wapnia, węglan sodu – zobojętnia HCl, przy jego stosowaniu powstaje  $CO_2$  (może wywoływać wzdęcia).
- e. Sukralfat – tworzy na powierzchni wrzodu kompleksowe połączenia z zasadowymi białkami. Minimalizuje wnikanie do błony śluzowej czynników agresywnych, wzmacnia syntezę prostaglandyn. Ma niższą skuteczność niż IPP czy antagoniści receptora  $H_2$ . Przeciwwskazaniem do stosowania jest niewydolność nerek.
- f. Pochodne prostaglandyny E – misoprostol – działa na receptory EP3 znajdujące się na komórkach okładzinowych hamując sekrecję HCl. Ponadto aktywuje czynniki osłonowe. Podaje się go razem z diklofenakiem.
- g. Parasympatykolytyki – prinezepina – jest  $M_1$ -antagonistą, zmniejsza wydzielanie HCl, lek rzadko używany;
- h. Związki bizmutu – działają osłonowo na błonę śluzową, wykazują działanie toksyczne wobec *H. Pylori*. Mogą prowadzić do zatrucia, powodują czarne zabarwienie stolca;
- i. Terapia:
  - I. W profilaktyce choroby wrzodowej stosuje się antagonistę receptora  $H_2$  oraz eradykuje się *H. Pylori* – brak bakterii w biopsji 4 tygodnie

po zakończeniu antybiotykoterapii (amoksycylina + metronidazol + IPP na czas eradykacji);

- II. Aby wyleczyć chorobę wrzodową, należy doprowadzić do sytuacji, w której pH w żołądku jest wyższe od 4 dłużej niż 15h dziennie.

## 2. Leczenie przewlekłych chorób jelit:

### a. Colitis ulcerosa:

- I. W ostrych atakach podaje się aminosalicylany zawierające kwas 5-aminosalicylowy jako składnik czynny – sulfasalazyna, olsalazyna – Pierwsze efekty terapii występują po 4 tygodniach. Aminosalicylany stymulują receptory PPAR- $\gamma$  przyczyniające się do integralności bariery jelitowej. Ponadto hamują NF- $\kappa$ B oraz lipooksygenazę (zmniejszenie ilości leukotrienów). Leki te mogą powodować agranulocytozę i oligospermię;
- II. W przypadku przebiegu piorunującego podaje się oprócz 5-aminosalicylanów GKS w postaci ekwiwalentów prednizolonu;
- III. Możliwe jest stosowanie leczenia immunosupresyjnego;
- IV. W terapii podtrzymującej wykorzystywane są 5-aminosalicylany;

### b. Choroba Crohna:

- I. W lekkim rzucie podaje się mesalazynę będącą 5-aminosalicylanem;
- II. Przy lokalizacji krętniczo-kątniczej choroby podaje się budezonid;
- III. W ciężkim rzucie podaje się GKS, który można łączyć z azatiopryną i 6-merkaptopuryną;
- IV. W bardzo ciężkich rzutach podaje się GKS + antybiotyki (cyprofloksacyna + metronidazol);
- V. W przypadku braku reakcji na wszystkie w/w należy rozważyć terapię immunomodulującą infliksimabem – antagonistą receptora TNF-alfa;
- VI. Metotreksat jest możliwy do rozważenia jako lek drugiego rzutu.

## 3. Leczenie zaparc:

### a. Leki przeczyszczające:

- I. Pęczniejące – sacharydy nietrawione przez człowieka. W czasie ich stosowania należy zwiększyć podaż płynów. Stосуje się łyżeczkę do herbaty 3x dziennie;
- II. Osmotycznie czynne:
  - 1) Solne środki przeczyszczające –  $MgSO_4$ ,  $Na_2SO_4$ ;
  - 2) Alkohole cukrowe i cukry – mannitol, sorbitol – dodatkowo pobudzają perystaltykę;



- 3) Polietylenoglikol;
  - III. Leki przeczyszczające, hamujące resorpcję, i nawadniające – hamują wchłanianie zwrotne  $\text{Na}^+$  i  $\text{H}_2\text{O}$  przez blokadę ATPazy  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ :
    - 1) Olej rycynowy;
    - 2) Glikozydy antrachinowe – aktywowane przez *E. Coli*, działają po 10h;
    - 3) Bisakodyl – działa część nieresorbowana;
    - 4) Pikosiarczan sodu – jw.;
  - IV. Środki ułatwiające pasaż:
    - 1) Dokuzan sodu – powoduje, że kał staje się bardziej śliski, ułatwia jego przechodzenie;
    - 2) Alwimopan – antagonistą receptora opioidowego MI.
4. Leczenie biegunki i jej powikłań:
- a. Podaż płynów roztworem WHO – 20 g glukozy; 3,5 g NaCl; 3 g cytrynianu sodu; 1,5 g KCl w 1 l wody;
  - b. Loperamid – pobudza obwodowe receptory opioidowe, przeciwwskazany w biegunkach o etiologii bakteryjnej;
  - c. Środki adsorpcyjne, ściągające, liofilizowane drożdże – wzmacniają barierę jelitową, hamują wydzielanie;
  - d. Leki przeciwważne – chinolony (Szigeloz), kotrimoksazol (Jersinioza).
5. Leczenie uzupełniające enzymami trawiennymi:
- a. Pankreatyna – duże dawki;
  - b. Kwasy – w przewlekłym immunologicznym zapaleniu żołądka.
6. Związki wpływające na motorykę żołądka i jelit:
- a. Metoklopramid – antagonistą D2 i 5-HT, penetruje do OUN, wzmacnia pasaż;
  - b. Domperidon – antagonistą D, nie penetruje do OUN, wzmacnia pasaż;
  - c. Cisapryd – częściowy antagonistą 5-HT4, wzmacnia pasaż;
  - d. Agoniści motyliny – wywołują skurcz odźwiernika.
7. Leki w chorobach wątroby:
- a. WZW A – szczepionka VAQTA lub VAQTA R pro infantibus, dostępna jest też terapia bierna za pomocą Ig;
  - b. WZW B:

- I. W przewlekłe nawrotowym WZW B – interferon alfa, który wywołuje serokonwersję. Można również podać lamiwudynę – hamuje polimerazę DNA;
  - II. W przewlekłym WZW B – dipiwoksyl adefowiru – hamuje polimerazę DNA. Entekawir jest analogiem guanozyny, hamuje polimerazę DNA;
  - III. Możliwe szczepienie preparatem Energix-B;
  - c. WZW C
    - I. Monoterapia interferonem alfa 2 $\alpha$  lub alfa 2 $\beta$  w celu ochrony przed przewlekłym procesem zapalnym (24 tygodnie);
    - II. W przewlekłym WZW C pegylowany interferon + rybawiryna (48 tygodni).
8. Niewydolność wątroby – należy obniżyć ilość amoniaku resorbowanego z jelita.
9. Krwawienia z żyłaków przelyku – okołonaczyniowe zastrzyki z roztworu 1% eteru laurylowego makroglu + obniżenie ciśnienia wrotnego. Możliwe zastosowanie wazopresyny ogólnoustrojowo.
10. Leki żółciotwórcze i żółciopędne:
- a. Leki żółciotwórcze – wzmagają produkcję żółci – żółć wołowa i kwas dehydrocholowy oraz febuprol;
  - b. Leki żółciopędne – leki rozkurczające, siarczan magnezu, sorbitol;
  - c. Leki rozpuszczające kamienie żółciowe – chenodiol, ursodiol – hamują one reduktazę HMG-CoA, wydzielanie cholesterolu z żółcią oraz resorpcję jelitową cholesterolu.

## **Leki wpływające na gospodarkę lipidową**

---

1. Normy laboratoryjne w badaniach gospodarki lipidowej:
  - a. Cholesterol całkowity <190 mg/dl;
  - b. Cholesterol LDL <115 mg/dl;
  - c. Cholesterol HDL >40 mg/dl u mężczyzn, >45 mg/dl u kobiet;
  - d. Trójglicerydy <150 mg/dl
2. Statyny – atorwastatyna, lowastatyna, prawastatyna – hamują reduktazę HMG-CoA, co prowadzi do wytworzenia większej ilości receptorów dla LDL w wątrobie. Następuje wzmożony wychwyty cholesterolu z krwi. Ponadto wzrasta poziom HDL we krwi.

Statyny wykazują efekty plejotropowe – efekt antyoksydacyjny, regulacja syntezy NO, zamiana transdukcji sygnałów adrenergicznych. Działaniem niepożądanym może być rabdomioliza, a w jej następstwie uszkodzenie nerek. Terapię statynami należy przerwać przy aktywności transaminaz 3x GGN oraz poziomie CPK 10x GGN.

3. Inhibitory wchłaniania cholesterolu – ezetymib – blokuje białko NPC1L1 odpowiadające za wchłanianie cholesterolu oraz aminopeptydazę-N. Należy go łączyć ze statynami. Obniża LDL.
4. Fibraty – bezafibrat, gemfibrozyl, klofibrat – wzmagają lipazę lipoproteinową, ponadto łączą się z receptorami PPAR- $\gamma$ . Obniżają LDL, podwyższają HDL, zmniejszają stężenie TG we krwi.
5. Kwas nikotynowy – zmniejsza cholesterol całkowity we krwi, stężenie TG, mocno podnosi stężenie frakcji HDL we krwi. Działanie polega na hamowaniu lipolizy i hamowaniu wytwarzania VLDL. Działa przez receptory HM74, HM74a i PPAR- $\gamma$ .
6. Terapia:
  - a. Można łączyć simwastatynę i atorwastatynę z fenofibratem;
  - b. Nie można łączyć gemfibrozylu z lowastatyną – rabdomioliza.

## **Chemioterapia chorób wirusowych**

---

1. Punkty uchwytu i mechanizmy działania leków wirusostatycznych:
  - a. Zapobieganie adhezji wirusów do błony komórkowej:
    - I. Enfowirtyd – lek stosowany w terapii HIV, jest inhibitorem strukturalnego przekształcenia białka gp41. Po połączeniu się z tym białkiem blokuje fuzję pomiędzy błonami komórkowymi wirusa i komórki docelowej;
  - b. Hamowanie wnikania wirusów do komórek i/lub usuwania osłonki białkowej:
    - I. Amantadyna – stosowana w terapii zakażeń wirusem grypy typu A, blokuje kanał jonowy utworzony przez białko M2 (znajdujące się w osłonce wirusa jak i błonie aparatu Golgiego zakażonych komórek), co uniemożliwia obniżenie pH wewnątrz cząsteczki wirusa w wyniku wychwytu jonów  $H^+$ , a tym samym blokuje uwalnianie wirusowego genomu;
  - c. Oddziaływanie na syntezę kwasu nukleinowego wirusa (inhibitory polimerazy):

- I. Analogi naturalnych nukleozydów (fosforany) – różnią się od naturalnych nukleozydów zmianami w zasadach pirymidynowej oraz purynowej lub składnika cukrowego. Wykazują działanie antymetabolitów. Wewnątrz komórek aktywowane są przez kinazy nukleozydowe do trifosforanów i hamują polimerazy w sposób kompetycyjny. Zaliczane są do inaktywatorów samobójczych, w przypadku analogów nieposiadających grupy hydroksylowej w pozycji 3 cukru (np. acyklowir) łańcuch zostaje przerwany (brak możliwości przyłączania kolejnych nukleotydów, *chain terminator*);
  - II. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – oddziałują allosterycznie, (np. efawirenz);
  - III. Analogi pirofosforanu – hamują polimerazy niekompetycyjnie poprzez wiązanie się z miejscem akceptorowym pirofosforanu, który zostaje odczepiony przy przyłączeniu nowego nukleotydu. Nie wymagają aktywacji wewnątrzkomórkowej (np.: foskarnet).
- d. Leki hamujące syntezę białek wirusowych – działają za pomocą oligonukleotydów antysensownych, łączą się z mRNA i hamują translację (np.: formiwirsen w miejscowym leczeniu zapalenia siatkówki o etiologii CMV – podawany do ciała szklistego). Ponadto do grupy tej zaliczają się inhibitory proteaz, które hamują proteazę HIV (rozdziela ona duże białko prekursorowe HIV do enzymów funkcjonalnych i białek strukturalnych. Leki te wykazują podobieństwo do dipeptydu fenyloalanina-prolina i swoiście hamują proteazę HIV).
  - e. Leki zapobiegające uwalnianiu wirusów – stosowane w zakażeniach wirusami grypy. Są inhibitorami neuraminidazy. Przez wiązanie się za pośrednictwem własnej grupy karboksylowej z aminokwasami zasadowymi w aktywnym centrum enzymu, do jego hamowania przyczynia się wzajemne oddziaływanie między zasadowymi grupami a cząsteczkami kwasu glutaminowego w pobliżu aktywnego centrum lub wzajemne oddziaływania hydrofobowe (np.: oseltamiwir, zanamiwir).
2. Leki wirusostatyczne działające hamująco na wirusy grypy:
    - a. Inhibitory neuraminidazy:
      - I. Oseltamiwir – prolek;
      - II. Zanamiwir;
    - b. Amantadyna.

Podawanie wyżej wymienionych leków musi rozpocząć się do 48h od pojawienia się objawów grypy.

3. Leki wirusostatyczne działające hamująco na wirusy z rodzaju Herpes (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV):
  - a. Analogi nukleozydów i nukleotydów:
    - I. Acyklowir, walacyklowir – fosforylowane przez wirusowe kinazy, ich trifosforany wytwarzane są jedynie w komórkach zakażonych wirusem zawierającym odpowiednią kinazę tymidynową, skuteczne tylko przeciwko HSV;
    - II. Pencyklowir, famcyklowir –jw.
    - III. Brywudyna – początkowo aktywowana za pomocą kinazy wirusa, działa tylko przeciwko HSV-1 i VZV;
    - IV. Gancyklowir, cydofowir – aktywowane wyłącznie przez endogenne kinazy nukleozydowe, są bardziej toksyczne niż nukleozydowe leki przeciwwirusowe, do których aktywacji wymagane są specyficzne kinazy wirusowe. Charakteryzują się większą siłą działania i większym spektrum. Są miętoksyczne, skuteczne przeciwko HSV, WZW B, HIV;
  - b. Foscarnet – skuteczny przeciwko HSV, WZW B, HIV i CMV, neurotoksyczny;
  - c. Formiwirsen – jest to nukleotyd komplementarny do sekwencji mRNA CMV kodującej wczesne białka. Na skutek blokady ekspresji białek hamuje replikację wirusów i ich adhezję do kolejnych komórek. Skuteczny nawet w przypadku oporności na gancyklowir, zydowudynę i foscarnet.
4. Leki wirusostatyczne działające na wirusy zapalenia wątroby:
  - a. Adefowir – inhibitor samobójczy polimerazy oraz *chain terminator*;
  - b. Foscarnet;
  - c. Lamiwudyna;
  - d. Interferon alfa.
5. Leki wirusostatyczne działające hamująco na wirusy DNA i RNA:
  - a. Rybawiryne – jedyny lek hamujący replikację wirusów DNA jak i RNA, lecz nie działa przeciw retrowirusom. Hamuje replikację wirusa RS, WZW C i arenawirusów. Rybawiryne ulega wewnątrzkomórkowemu przekształceniu do fosforanów. Monofosforan hamuje dehydrogenazę 5' monofosforanu, a przez to powstawanie nukleotydów guanozyny. Jako że GMP jest składnikiem DNA i RNA rybawiryne działa przeciw wirusom DNA i RNA.

6. Substancje czynne działające przeciw retrowirusom:
- a. Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI:
    - I. Zydowudyna;
    - II. Abakawir;
    - III. Dydanozyna;
    - IV. Lamiwudyna.

Wyżej wymienione leki mają jeden mechanizm działania – wymagają wewnątrzkomórkowej fosforylacji przez kinazy naturalnych nukleotydów. Ich docelowym enzymem jest odwrotna transkryptaza. Łączą się z nią w miejscu wiązania substratu, a z powodu braku grupy 3'-OH w cukrze, działają jako *chain terminator*. Nie są skuteczne przeciw już wbudowanym wirusom. Możliwe jest wytworzenie oporności przeciwko NRTI na drodze wielokrotnej mutacji genów kodujących odwrotną transkryptazę, dlatego też zaleca się leczenie za pomocą politerapii 3 NRTI jednocześnie aktywowanych przez różnorodne kinazy.

- b. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – działają tylko przeciw HIV-1:
  - I. Efavirenz;
  - II. Newirapin.

Wyżej wymienione leki allosterycznie łączą się w pobliżu miejsca przyłączenia substratu, co prowadzi do inhibicji enzymu. Substrat nie ma już dostępu do centrum aktywnego. Działaniem niepożądanym newirapiny może być zespół Stevensa-Johnsona.

- c. Inhibitory proteazy HIV:
  - I. Starsze:
    - 1) Indinawir;
    - 2) Nelfinawir;
    - 3) Ritonawir (używany, jako wzmacniacz, inhibitor CYP);
  - II. Nowsze:
    - 1) Lopinawir;
    - 2) Amprenawir;
    - 3) Atazanawir.

Działaniem niepożądanym wyżej wymienionych leków mogą być zaburzenia wymiany substancji lipidowych w wątrobie, syndrom metaboliczny i oporność na insulinę.

W następstwie powyższego zmianie ulega rozmieszczenie tłuszczów w organizmie. Obwodowy zanik tkanki tłuszczowej, przy jednoczesnym nasilonym jej powstawaniu w okolicach piersi, karku i brzucha przyczynia się istotnie do charakterystycznego wyglądu pacjentów z AIDS. Ponadto leki te są hepatotoksyczne.

- d. Inhibitory fuzji:
  - I. Enfuwirtyd.
  
- 7. Wysoce aktywna wielolekowa terapia przeciwretrowirusowa (HAART):
  - a. Obecnie standardową HAART jest kombinacja 3 leków przeciw HIV;
  - b. Składa się ona z dwóch inhibitorów nukleozydowych aktywowanych w różny sposób oraz jednego inhibitora proteazy HIV. Alternatywą zamiast inhibitora proteazy HIV jest podanie nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy;
  - c. Faworyzowanymi nukleozydami są zydowudyna i lamiwudyna;
  - d. Faworyzowanym nienukleozydem jest efawirenz;
  - e. Faworyzowanymi inhibitorami proteazy są lopinawir, atazanawir i fosamprenawir;
  - f. Terapia nie jest wskazana przy ilości komórek CD4 większej niż 350/μl oraz kiedy liczba cząsteczek HIV-RNA jest mniejsza niż 100 000/μl;
  - g. U kobiet w ciąży wprowadza się lamiwudynę i zydowudynę od drugiego trymestru ciąży.

## Leki przeciwgrzybicze

---

- 1. Pochodne azolowe działające przeciwgrzybiczo – leki te działają grzybostatycznie przez hamowanie biosyntezy ergosterolu. Punktem uchwytu jest demetylaza lanosterolu. Są hepatotoksyczne:
  - a. Stosowane miejscowo:
    - I. Klotrimazol;
    - II. Mikonazol;
    - III. Krokonazol;
    - IV. Ketokonazol;
  - b. Stosowane systemowo:
    - I. Itrakonazol – przede wszystkim na grzyby *Aspergillus*;
    - II. Flukonazol – przede wszystkim przeciw drożdżakom;
    - III. Worikonazol.

2. Inhibitory epoksydazy skwalenowej –upośledzają syntezę ergosterolu wcześniej niż azole. Hamują przekształcenie skwalenu w lanosterol przy udziale epoksydazy skwalenowej:
  - a. Terbinafina – wykorzystywana wyłącznie w leczeniu grzybic skórnych, do użycia systemowego;
  - b. Naftyfina – wykorzystywana w leczeniu grzybic skórnych, miejscowo.
  
3. Pochodne morfoliny –hamują syntezę ergosterolu przez blokadę  $\Delta 14$  reduktazy i  $\Delta 8-7$  izomerazy. Stosowane miejscowo w grzybicach skórnych i przy zakażeniach grzybami dimorficznymi:
  - a. Amorolfina.
  
4. Polienowe leki przeciwgrzybiczne – są pochodnymi cząsteczki makrolidu z 4-7 wiązaniami podwójnymi. Część hydrofobowa lipofilnej cząsteczki reaguje ze sterolami błony komórkowej, przez co powstają pory, przez które wypływają  $K^+$ . Stosowane i.v.:
  - a. Polieny grzybobójcze:
    - I. Amfoterycyna B – skuteczna przeciw drożdżakom oraz kropidlakom. Występuje oporność krzyżowa z nystatyną. Jest neurotoksyczna, może wywoływać zapalenia żył;
    - II. Nystatyna – stosowana w leczeniu zakażeń grzybiczych o etiologii *Candida* u ludzi w stanie immunosupresji;
  - b. Polieny grzybostatyczne:
    - I. Natamycyna.
  
5. Kandyny –hamują syntezę 1,3- $\beta$ -D-glukanu, który jest składnikiem ściany komórkowej. Stosowane w zakażeniach bakteryjnych o etiologii *Candida* i *Aspergillus*:
  - a. Kaspofungina – stosowana przede wszystkim w Aspergiliozie.
  
6. Flucytozyna (5-fluorocytozyna) – lek ten jest fałszywym nukleotydem, który blokuje syntezę tymidylanową. Skuteczna tylko przeciw grzybom wytwarzającym deaminazę cytozynową, tj. *Candida* oraz *C. Neoformans*.
  
7. Gryzeofulwina – hamuje mitozę i transport komórkowy, co upośledza syntezę ściany komórkowej. Stosowana jest w dermatozach o etiologii grzybiczej.
  
8. Inne:
  - a. Cyklopiroks – lek ten zwiększa produkcję RFT, do stosowania miejscowego.



9. Leki przeciw *P. Carinii*:

- a. Terapia dużymi dawkami kotrimoksazolu przez 21 dni;
- b. Pentamidin – nefro i pankreatotoksyczny, podawany I.V.;
- c. Atowakon.

## Leki przeciwbakteryjne

---

1. Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

Hamują transpeptydazy, a więc ostatni etap syntezy peptydoglikanu. W związku z podobieństwem do D-alanylo-D-alaniny wiążą się kowalentnie przez otwarcie pierścienia  $\beta$ -laktamowego z aktywnym centrum transpeptydazy, blokując ją nieodwracalnie. Mechanizm ten wyjaśnia, dlaczego antybiotyki  $\beta$ -laktamowe zabijają tylko dzielące się bakterie.

Wytwarzanie oporności na w/w antybiotyki może być spowodowane:

- Niewrażliwością białka wiążącego penicylinę (PBP);
- Wytworzeniem  $\beta$ -laktamaz;
- Zmianami w błonie komórkowej.

a. Penicyliny:

- I. Penicylina G – IV.;
- II. Penicylina V;
- III. Oksacylina;
- IV. Ampicylina;
- V. Amoksycylina;
- VI. Piperacylina.

Najważniejszymi objawami niepożądanymi penicylin są reakcje alergiczne. Mogą przyjmować różne postaci oraz nasilenie (aż do wstrząsu anafilaktycznego). W przypadku uczulenia na penicyliny stosowanie ich, a także cefalosporyn, jest przeciwwskazane.

b. Cefalosporyny:

- I. Grupa I – spektrum działania obejmuje G(+) ziarniaki:
  - 1) Cefazolina;
  - 2) Cefaklor;

- 3) Cefadroksyl;
      - 4) Cefaleksyna;
    - II. Grupa II – spektrum działania obejmuje bakterie G(+) i G(-)
      - 1) Cefuroksym;
      - 2) Loracarbef;
    - III. Grupa III – spektrum działania obejmuje bakterie G(-) (w tym *P. Aeruginosa*):
      - 1) Ceficim;
      - 2) Ceftibuten;
      - 3) Cefepim;
      - 4) Ceftazydym;
    - IV. Grupa IV – tak jak grupa III + gronkowce (MSSA);
    - V. Grupa V – spektrum działania obejmuje bakterie G(+) (w tym MRSA), G(-) i beztlenowce:
      - 1) Cefamycyna.
  - c. Karbapenemy – ich spektrum działania obejmuje bakterie G(+), G(-) oraz beztlenowce:
    - I. Imiprenem;
    - II. Mero penem;
    - III. Ertapenem.
  - d. Monobaktamy – spektrum działania obejmuje bakterie G(-) (w tym *P. Aeruginosa* i *Serratia*):
    - I. Aztreonam.
2. Glikopeptydy – działają bakteriobójczo na gronkowce (w tym MRSA), enterokoki i *C. Difficile*. Leki te hamują syntezę mureiny przez tworzenie wiązań wodorowych z końcowymi grupami D-alanylo-D-alaniny UDP-muramylopentapeptydu i blokadę transglikozylazy i transpeptydazy. Hamują przedłużanie łańcuchów peptydoglikanów oraz ich poprzeczne sieciowanie. Możliwe jest wytworzenie oporności przez zamianę D-alanylo-D-alaniny na D-alanylo-D-mleczan. Glikopeptydy są ototoksyczne, mogą powodować syndrom czerwonego człowieka oraz upośledzenie funkcji nerek:
- a. Wankomycyna;
  - b. Teikoplanina.
3. Fosfomycyna – jej spektrum działania obejmuje gronkowce, paciorkowce i niektóre bakterie G(-). Lek ten wiąże się nieodwracalnie z aktywnym centrum enzymu, który katalizuje syntezę kwasu N-acetylmuraminowego z UDP-N-acetyloglutaminy i fosfoenolopirogronianu. Służy jako antybiotyk rezerwowy. Jest hepatotoksyczny.

4. Aminoglikozydy – ich spektrum działania jest szerokie, obejmuje *Enterobacteriaceae*, gronkowce oraz bakterie *Pseudomonas*. Leki te łączą się z podjednostką 30S rybosomów zaburzając kontrolę zgodności kodonu i antykodonu ze względu na wzajemne oddziaływanie zasad adeninowych z tRNA, które transportują aminokwasy. W następstwie tego dochodzi do błędnego odczytu informacji i zostają wbudowane fałszywe aminokwasy. Oporność na aminoglikozydy wynika z wytworzenia enzymów inaktywujących substancje czynne. Wyżej wymienione leki są ototoksyczne oraz nefrotoksyczne. Działają bójczo:
- a. Streptomycyna;
  - b. Grupa neomycyny:
    - I. Neomycyna – stosowana wyłącznie miejscowo;
  - c. Grupa kanamycyny-gentamycyny:
    - I. Gentamycyna;
    - II. Amikacyna;
    - III. Tobramycyna;
    - IV. Netylmycyna.
5. Tetracykliny – ich spektrum działania jest szerokie, obejmuje bakterie G+, G- oraz patogeny wewnątrzkomórkowe. Hamują syntezę białka, uniemożliwiając wiązanie się grupy aminoacylowej tRNA do miejsc akceptorowych rybosomów. W ten sposób zatrzymują przedłużanie się łańcuchów peptydowych. Działają bakteriostatycznie. Powodują nieodwracalne zmiany zębów – brązowe zabarwienie i hipoplazję szkliwa, więc nie powinno się podawać ich dzieciom do 8 roku życia:
- a. Doksycyklina;
  - b. Minocyklina;
  - c. Limecyklina.
6. Makrolidy i analogi – ich spektrum działania jest bardzo szerokie, obejmuje bakterie G(+), niektóre bakterie G(-), beztlenowe oraz bakterie wewnątrzkomórkowe. Leki te działają bakteriostatycznie, wiążąc się odwracalnie do podjednostki 50S rybosomów, przez co hamują kanał rybosomalny, przez który powstający peptyd musi przejść w procesie translokacji. Prowadzi to do braku możliwości dotarcia do donatorów z akceptorów połączonego z tRNA łańcucha peptydowego. Oporność polega na effluxie substancji czynnej:
- a. Erytromycyna;
  - b. Azytromycyna;
  - c. Klarytromycyna.

7. Chloramfenikol – wiąże się z centrum aktywnym transferazy peptydylowej i hamuje enzymatyczną syntezę białek. Stosowany jest w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowych o etiologii *H. Influenze*, *N. Meningitidis*, paciorkowców grupy B, w zakażeniach *S. Typhi* i *S. Paratyphi*, a także w chorobach wywołanych przez riketsje. Działa bakteriostatycznie. Jest silnie mielotoksyczny.
8. Linkozamidy – w ich spektrum działania zawierają się gronkowce, bakterie G(-) razem z beztlenowcami. Wiążą się z podjednostką 50S rybosomów i zaburzają wydłużanie łańcucha peptydowego:
  - a. Klindamycyna.
9. Kwas fusydowy – lek ten działa bakteriostatycznie przede wszystkim na gronkowce (w tym MRSA).
10. Oksazolidynony – w ich spektrum działania zawierają się wyłącznie bakterie G(+) (w tym MRSA, VISA, GREF). Leki te wiążą się z miejsce donorowym podjednostki 50S rybosomu, uniemożliwiając połączenie się jednostek 30S i 50S, a także formylometylo-tRNA:
  - a. Linezolid.
11. Streptograminy – działają przeciwko drobnoustrojom G+, podawane i.v. Hamują one centrum transferazy peptydylowej oraz zamykają tunel, przez który wychodzi łańcuch peptydowy z rybosomami.
  - a. Dalfoprystyna;
  - b. Kwinuprystyna.
12. Fluorochinolony i ich analogi – leki te są inhibitorami podjednostki A gyrazy DNA, działają bakteriobójczo. Gyraza DNA należy do klasy II topoizomeras, które są niezbędne w procesie replikacji DNA. Zaburzenie tego procesu prowadzi do rozkojarzenia metabolicznego komórki bakteryjnej i jej śmierci. Są neurotoksyczne, mogą powodować tendonopatie i efekty fototoksyczne. Klasyfikacja:
  - a. Grupa I – leki stosowane w zakażeniach dróg moczowych, spektrum działania obejmuje bakterie (G-):
    - I. Norfloksacyna;
    - II. Enoksacyna;

- b. Grupa II – standardowe chinolony, spektrum działania obejmuje bakterie G(+) i G(-):
    - I. Cyprofloksacyna;
    - II. Ofloksacyna;
  - c. Grupa III – spektrum działania obejmuje bakterie G(+), G(-) i drobnoustroje wewnątrzkomórkowe:
    - I. Lewofloksacyna;
  - d. Grupa IV – spektrum działania obejmuje bakterie G(+), G(-), drobnoustroje wewnątrzkomórkowe jak i beztlenowce:
    - I. Moksyfloksacyna.
13. Sulfonamidy – w ich spektrum działania zawierają się bakterie G(+) i niektóre G(-). Leki te działają jako antymetabolity kompetycyjnie wypierając kwas p-aminobenzoowy, który jest wymagany do syntezy kwasu dihydrofoliowego. Dlatego też sulfonamidy należy podawać w dużych dawkach. Działają bakteriostatycznie i nie wywołują niedoboru kwasu foliowego u ludzi. Mogą zaś powodować zespół Stevensa-Johnsona i Lyella oraz niedokrwistość hemolityczną:
- a. Sulfadiazyna;
  - b. Sulfametoksazol.
14. Diaminobenzylpirymidyny – zakres działania tych leków obejmuje bakterie G(+), G(-), a w dużych dawkach również *P. Carinii*. Leki te swoiście hamują reduktazę kwasu dihydrofoliowego we wrażliwych drobnoustrojach. Tym samym blokują wytwarzanie kwasu tetrahydrofoliowego niezbędnego do przenoszenia fragmentów jednowęglowych, co blokuje syntezę zasad azotowych. Leki te w niewielkim stopniu są szkodliwe dla człowieka:
- a. Trimetoprim.
15. Preparaty złożone zawierające diamino-benzylpirymidyny i sulfonamidy – w wyniku zablokowania przemian kwasu foliowego na dwóch różnych etapach dochodzi do efektu synergistycznego, więc zwiększa się skuteczność, opóźnia narastanie lekooporności i rozszerza się zakres działania w stosunku do monoterapii wyżej wymienionymi lekami. Mogą wystąpić zmiany skórne i uszkodzenia wątroby:
- a. Kotrimoksazol (sulfametoksazol + trimetoprim).
16. Metronidazol – spektrum działania metronidazolu obejmuje bezwzględnie beztlenowce i mikroaerofile oraz pierwotniaki. Lek ten podczas przekazywania wolnych elektronów

na grupę nitrową powoduje powstanie reaktywnych produktów pośrednich. Radniki nitrowe tworzą związki addycyjne z DNA i prowadzą do rozerwania łańcucha. Z tego wynika działanie przeciwbakteryjne i mutagenne omawianej substancji. Może powodować metaliczny smak w ustach oraz zawroty głowy.

17. Daptomycyna – spektrum działania obejmuje wiele bakterii G(+) (w tym MRSA, VRSA, VISA oraz GREF). Lek ten wiąże się z wapniem w błonie komórkowej bakterii, prowadząc do utworzenia kanału potasowego, który powoduje wyciek jonów ( $K^+$ ) z komórki, co wywołuje śmierć bakterii. Działa również na przetrwalnikowe formy bakterii.
18. Antybiotyki polipeptydowe – stosowane tylko miejscowo, ze względu na silne działanie neuro i nefrotoksyczne:
  - a. Polimyksyna B i kolastyna – spektrum działania obejmuje bakterie G(-). Leki te uszkodzają bakteryjną błonę komórkową na zasadzie działania jako detergenty kationowe;
  - b. Tyrocytyna – spektrum działania obejmuje bakterie G(+), podobnie jak polimyksyna uszkodza błonę komórkową bakterii;
  - c. Bacylracyna – spektrum takie samo jak penicylina, hamuje biosyntezę ściany komórkowej.
19. Mupirocyna – spektrum działania obejmuje gronkowce (MRSA) i paciorkowce, działa bakteriostatycznie. Lek ten blokuje syntezę białek w wyniku kompetycyjnego hamowania syntetazy izoleucylo-tRNA. Stosowana tylko miejscowo.

## Zestawienie aktywności przeciwdrobnoustrojowej wybranych grup antybiotyków/ chemioterapeutyków

Spektrum bakteryjne	Ziarenkowce G(+)	MRSA	Ziarenkowce beztlenowe	Bakterie G(-)	Betlenowe bakterie G(-)	Bakterie wewnętrzkomórkowe
Makrolidy	++	-	-	+	-	+++
Tetracyliny	++	++	++	++	++	++
Fluorochinolony	++	-	+	+++	-	++
Biseptol	+	+++	-	++	-	-
Metronidazol	-	-	++	-	+++	-
Linkozamidy	+++	+	++	-	++	-
Glikopeptydy	+++	+++	+	-	-	-
Aminoglikozydy	+	+	-	+++	-	-
Penicylina G i V	++	-	++	-	-	-
Amoksycylina	+++	-	++	+	-	-
Amoksycylina + inh.	+++	-	++	++	+++	-
Piperacylina	+++	-	+++	++	-	-
Piperacylina + tazo.	+++	-	+++	+++	+++	-
Karbapenemy	+++	-	+++	+++	+++	-
Cefalosporyny I gen.	++	-	+	+	-	-
Cefalosporyny II gen.	++	-	+	++	-	-
Cefalosporyny III gen. parenteralnie	++	-	+	+++	-	-
Cefalosporyny III gen. doustnie	+	-	-	++	-	-

## Rola układu cytochromów P450 w metabolizmie leków

Cytochrom P450				
CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
<b>Inhibitory</b>				
Fluorochinolony • Ciprofloxacyna • Ofloxacyna • Lewofloxacyna Inne: • Amiodaron • Cymetydyna • Fluvoxamina • Tiklopidyna	• Amiodaron • Flukonazol • Isoniazyd	SSRI • Fluoksetyna • Fluvoxamina IPP • Lansoprazol • Omeprazol Inne • Ketokonazol • Tiklopidyna	SSRI • Duloksetyna • Fluoksetyna • Paroksetyna Inne • Amiodaron • Cymetydyna • Klomipramina • Ritonawir	Inhibitory proteazy HIV • Indinawir • Nelfinawir • Ritonawir Makrolidy • Klarytromycyna • Erytromycyna Azole • Flukonazol • Itrakonazol • Ketokonazol • Worikonazol Inne • Aprepitant • Amiodaron • Cymetydyna • Dilitiazem • Verapamil • Naringinina (w cytrusach)
<b>Induktory</b>				
• Dym tytoniowy • Omeprazol	• Ryfampicyna			• Karbamazepina • Efavirenz • Fenobarbital • Fenytoina • Ryfampicyna



## Piśmiennictwo

---

1. Dzierżanowska Danuta, Dzierżanowska-Fangrat Katarzyna, *Przewodnik antybiotykoterapii*, Alfa Medica Press, Bielsko Biała 2015.
2. Różne oblicza metabolizmu leków, <http://dnl.gumed.edu.pl/20846.html>.
3. Drug Intractions, <http://www.aerzteblatt.de/callback/image.asp?id=50637>.
4. Jacob Leonard S., *Farmakologia*, Elsevier, Wrocław 1994.
5. Mutschler Ernst i inni, *Farmakologia i toksykologia Mutschlera*, wyd. III, Medpharm, Wrocław 2012.