



Farmaceutický korespondenční seminář





Milí řešitelé,

konečně se Vám do rukou dostává 3. sada 3. soutěžního ročníku FARMAKOSu. Doufáme, že pro vás bude zajímavá, dozvíte se nové informace a celkově si její řešení užijete. Pokud narazíte na nějaký problém nebo nejasnost v zadání, ozvěte se nám na stejný email, na který budete posílat i vypracované úlohy a pokusíme se to vyjasnit.

Pevně doufám že epidemiologická situace umožní i konání závěrečného soustředění přímo na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové.

Za organizátory Vám přeji hodně úspěchů při hledání řešení

Mgr. Štefan Kosturko

Jak odevzdávat řešení?

Řešení úloh vypracujte pro každou úlohu zvlášť do souboru Word a odešlete na e-mail farmakos@faf.cuni.cz. Do názvu souboru uveďte ročník-číslo sady-číslo úlohy a své příjmení, takže například 3-2-1-Příjmení. Stejně jako název souboru vyplňte i předmět e-mailu, aby se autorům úloh lépe hledalo Vaše řešení. Pro každou úlohu zašlete nový e-mail.

Termín odevzdání úloh: 16. dubna 2023

Autor grafické podoby soutěžního zadání:

Magdalena Goldmannová (IG @magdalenagoldmannova)



Bolesť a opioidy

Úloha 1 (20 bodů)

Júlia Minarovičová

Medzinárodná asociácia pre štúdium bolesti (IASP) definuje bolesť ako „neprijemný senzorický a emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva.“ Považujeme ju za symptóm, ktorý vzniká na podklade základného ochorenia. Na základe trvania bolesti ju môžeme rozdeliť na akútnu a chronickú. Akútna bolesť je dobre lokalizovateľná a často doprevádzaná autonómnou hyperaktivitou. Má pozitívny biologický význam, keďže sa jedná o signál ochorenia či poškodenia organizmu. Typickou psychickou reakciou, ktorú akútna bolesť vyvoláva, je anxieta. Na druhej strane chronická bolesť trvá dlhšie ako niekoľko mesiacov, je často bez presnej lokalizácie a autonómnej reakcie. Má negatívny, škodlivý až priam deštruktívny biologický význam. Sprievodným javom tohto typu bolesti je depresia. V prípade akútnej bolesti využívame systém tzv. „step-down“, čo znamená zahájenie liečby silným analgetikom s postupným prechodom na slabšie, samozrejme s ohľadom na zdravotný stav pacienta. V prípade chronickej bolesti využívame opačný systém, tzv. „step-up“, keďže terapiu začíname liečbu použitím slabšieho analgetika a v prípade potreby máme možnosť využiť aj silnejšie.

Opioidy alebo opioidné analgetiká, sú skupina liečiv používaná najmä v terapiách stredne ťažkej aj ťažkej bolesti a v anesteziológii. Jedná sa o jednu z najstarších skupín liečiv vôbec, keďže prvé zmienky o pestovaní maku a ópia pochádzajú už z čias Mezopotámie a Egypta a sú staršie ako 5000 rokov. Zástupcovia z tejto skupiny liečiv pôsobia ako agonisti na opioidných receptoroch, ktoré sú lokalizované na periférii aj v centrálnom nervovom systéme. Rozlišujeme 3 typy opioidných receptorov, ktoré sú označované gréckymi písmenami μ , κ a δ .

1. Napíšte miesta, kde sa vo vyššej miere nachádza jednotlivý typ receptorov a aké účinky sú typické po ich aktivácii? Ktorý typ receptorov je najvýznamnejší z klinického hľadiska?

- μ : lokalizované sú najmä v mozgovom kmeni a thalame a sú zodpovedné za typické účinky opioidov ako je sedácia, eufória, znížená motilita gastrointestinálneho traktu, supraspinálna analgézia, respiračná depresia a fyzická závislosť, jedná sa o klinicky najčastejšie ovplyvňovaný typ receptorov
- κ : lokalizované sú najmä v limbickom systéme, mozgovom kmeni a mieche, typickými účinkami je spinálna anestézia, sedácia, respiračná depresia a dyspnoe
- δ : lokalizované najmä v bazálnych gangliách a mozgovej kôre a sú zodpovedné za psychomimetické a dysforické účinky

Jednotlivé látky zo skupiny opioidov vykazujú rozdielnu afinitu k jednotlivým typom opioidných receptorom, čo následne korešponduje s ich výsledným klinickým



účinkom. Okrem analgetického účinku vykazujú aj inhibičnú aktivitu na centrum pre kašeľ v predĺženej mieche, preto niektoré z nich majú v klinickej praxi uplatnenie aj ako antitusiká. Podľa pôsobenia na jednotlivé typy receptoroch ich delíme do 4 skupín: agonisti, paricálni agonisti, zmiešaní ago-antagonisti a antagonisti.

2. Ku každej z daných skupín napíšte aspoň 1 zástupcu.

- **Agonisti:** morfín, tramadol, kodeín, fentanyl
- **Parciálni agonisti:** buprenorfín
- **Zmiešaný ago-antagonisti:** nalbupin
- **Antagonisti:** naloxon

Jedná sa o skupinu liečiv pre ktorú sú typické nežiadúce účinky, ktoré sa objavujú nezávisle na dávke, avšak ich frekvencia a intenzita stúpa s dĺžkou ich užívania. Na takmer všetky nežiadúce účinky sa však u pacientov postupne vyvíja tolerancia.

3. Napíšte aspoň 5 typických nežiadúcich účinkov pre túto skupinu liečiv. Na aký nežiadúci účinok nevzniká nikdy tolerancia?

Medzi typické nežiadúce účinky patrí zápcha, nauzea, sedácia, somnolencia, únava, sexuálna dyfunkcia, retencia moču, svrbenie. Či veľmi častý rozvoj fyzickej závislosti. Behom dlhodobej liečby vzniká tolerancia na všetky nežiadúce účinky, okrem zápchy.

Sú indikované najmä na tlmenie bolesti v prípadoch, kedy nie sú neopioidné analgetiká dostatočne účinné. Jedná sa najmä o ťažké akútne formy bolesti. Niektoré majú využitie aj behom celkovej anestézie (napr. fentanyl).

Slabé opioidy vykazujú slabý μ -agonistický efekt a ich limitujúcim faktorom v klinickej praxi je stropový efekt. Silné opioidy naopak vykazujú afinitu prevažne k μ receptorom. Väčšina z nich nemá stropový efekt.

4. Rozdeľte jednotlivé opioidy medzi silné a slabé opioidy.

Zarad'te: tramadol, morfin, fentanyl, kodein, hydromorfon, dihydrokodein, sufentanil, oxycodon

Slabé opioidy: tramadol, kodein, dihydrokodein

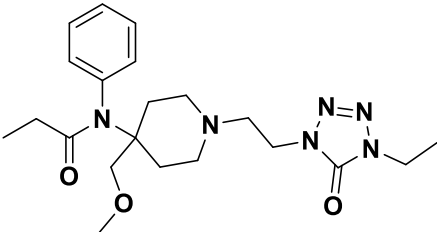
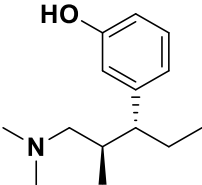
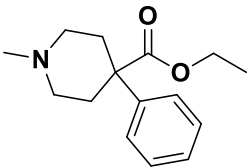
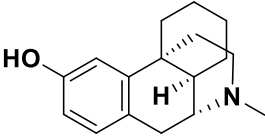
Silné opioidy: morfin, fentanyl, hydromorfon, sufentanil, oxycodon



5. Vysvetlite pojem „stropový efekt“. Napíšte silný opioid, u ktoré možno očakávať stropový efekt, avšak nie v bežných terapeutických dávkach.

Stropový efekt je výsledný terapeutický efekt, ktorý nemožno zvýšiť vyššou dávkou podaného liečiva. Prítomnosť stropového efektu v skupine silných opioidov bol pozorovaný len pri vysokých dávkach buprenorfinu.

6. Pomenujte jednotlivé opioidy.

	
Alfentanil	Tapentadol
	
Pethidin	Levorfanol

7. Opioidy možno podávať v rôznych typoch liekových foriem. Napíšte aspoň 4 rôzne typy ich aplikácie.

Možno ich podať p.o., s.c., i.m., transdermálne, bukálné, nasálne či sublingválne.

Pre opioidy je typický výskyt psychickej závislosti. Fyzická nebýva tak častá a prejavuje sa ako abstinenčný syndróm.

8. Popíšte po akej dobe sa vyskytuje abstinenčný syndróm, ako dlho trvá a ako sa prejavuje.

U krátkodobo pôsobiacich opioidov sa začína už po 6-12 hodinách, u dlhodobo pôsobiacich až za 70-80 hodín. Trvá 5-10 dní, avšak u niektorých opioidov aj dlhšie. Základnými prejavmi je nepokoj, podráždenosť, úzkosť nespavosť, zvýšená citlivosť k bolestivým vnemom, potenie, tachykardia, hnačka zvýšený krvný tlak a mydriáza.



9. Ako prebieha terapia závislosti?

Pacienta sa snažíme previesť na dlhodobý účinný opiod (najmä methadon, popr. buprenorfín) s následným postupným znižovaním dávok.

10. Ako sa prejavuje akútna intoxikácia opiodmi a aká je pri nej prvá pomoc?

Akútna intoxikácia sa prejavuje stratou vedomia, cyanózou a zástavou dychu. Prvou pomocou je udržať pacienta pri vedomí. Špecifickým antidotom je naloxon, avšak jeho aplikácia môže vyvolať prudký odvykací stav s rizikom úmrtia. Pri pacientoch závislých na opioidech sa preto uplatňuje substitučná terapia buprenorfínom alebo methadonom, ktorá vedie k stabilizácii dlhodobých užívateľov.

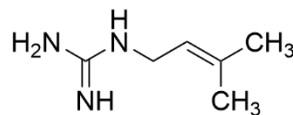


Farmakognozie – aminokyseliny, peptidy, proteiny

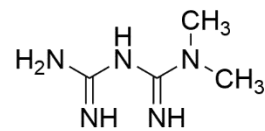
Úloha 2 (20 bodů)

Nikola Lebeková

Sloučenina A se nachází v kvetoucí nati rostliny planě rostoucí v jižní Evropě a v západní Asii. Uvedená rostlina patří mezi archeofyty a vyskytuje se téměř na celém území ČR. Je to vytrvalá a vysoká bylina s přímou lodyhou, která je někdy větvená. Květenství je hroznovité s 15-40 květy, které vyrůstají z úžlabí listů. Kalich je pěticípí, zvonkovitého tvaru a je lysý. Koruna je dlouhá – světle modrá pavéza, namodralý člunek a křídla. Plodem je lusk. Rostlina kvete od července do září.



A



B

1. Uved'te český binomický název rostliny a čeleď do které patří. Názvy uveďte také v latinském jazyku. Odhadněte, která část matečné rostliny bude použita k výrobě officinální drogy? Uveďte český a latinský název officinální drogy připravené z této matečné rostliny?

- Jestřábina lékařská L. (Bobovité)
- *Galega officinalis* L. (Fabaceae)
- Kvetoucí sušená nať
- Jestřabinová nať (Galegae herba); Nať jestřabiny lékařské (Herba galegae)

2. Sloučenina A patří mezi deriváty guanidinu, resp. močoviny. Která zásaditá aminokyselina má ve své molekule stejnou skupinu jako sloučenina A? Uveďte triviální název sloučeniny A. Jaké má tato



sloučenina účinky na lidský organismus? Uved'te její potencionální využití v humánní medicíně.

- Arginin
- Galegin; isoamylenguadin; isopentenylguanidin; 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)guanidin
N-3,3-dimethylallylguanidin; *N*-(gamma, gamma-dimethylallyl)guanidin
- Antidiabetické účinky
- Adjuvans při Diabetu mellitu 2. typu

3. Bude mít sloučenina B podobné účinky jako sloučenina A? Jedná se o látku přírodního původu? Jaký je INN název sloučeniny B? Je pravda, že se sloučenina B bude používat u diagnosy E11.90?

- Ano
- Ne
- Metformin
- Ano. Diabetes mellitus 2. typu bez komplikací

Enzym pepsin (EC 3.4.23.1) je aspartatová endopeptidasa, která rozkládá bílkoviny přijaté ve stravě. Tvoří se v hlavních buňkách žaludeční sliznice, kde je biosyntetizován ve formě neaktivního prekurzoru. Ten je na pepsin aktivován pomocí kyseliny chlorovodíkové a již dřív vzniklého pepsinu.

4. Uved'te, jak se jmenuje biosyntetický prekurzor pepsinu a ve zkratce popište co se děje v průběhu jeho aktivace na pepsin.

- Pepsinogen
- Pomocí HCl a již dříve vzniklého pepsinu se štěpí 44 aminokyselinový polypeptidový řetězec, který chrání aktivní (katalytické) místo enzymu

5. Z jakého orgánu, kterého zvířecího druhu lze izolovat pepsin pro humánní účely? Jméno zvířecího druhu uveďte v jeho latinské trinominální formě a uveďte také čeleď, do které patří.

- Žaludeční sliznice druhu *Sus scrofa* f. *domestica* (Suidae)

6. V současné době není pepsin obsažen v žádném registrovaném HVLP. Používá se tedy v humánní medicíně? Jestli ano, tak uveďte, kde se s ním můžeme setkat.

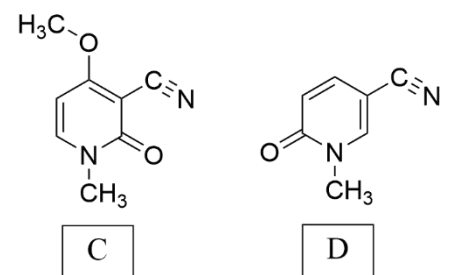


- Ano
- Součást IPLP například (*Acidi hydrochloridy, Pepsini pulveris, Sirupi aurantii, Aquae destillatae*); ERT při pankreatické insuficienci; příprava lidských mAb's.

7. Pepsin se ve veterinární medicíně používá k diagnostice některých nemocí omnivorů. Uveďte konkrétně za jakým účelem se využívá?

- Vyšetření masa všežravců na přítomnost larev parazitických hlístic rodu např. *Trichinella* Railliet; stomachikum

Sloučenina C a sloučenina D jsou toxické pyridinové alkaloidy. Společně s lektinem RCA jsou obsaženy v semenech rostlinného druhu, kterého plody jsou uvedeny na následujícím obrázku. Mimo uvedené, obsahují semena tohoto rostlinného druhu také vysoce toxický, termolabilní albumin, který patří do skupiny proteinů označovaných jako RIP. Tento albumin stojí za smrtí bulharského spisovatele, který byl v roce 1978 zavražděn pomocí mikropolety obsahující tento jed, když mu ji "náhodný" kolemdoucí aplikoval do stehna hrotem deštníku. Mimo zmíněné sloučeniny, obsahují semena tohoto druhu až 50 % oleje, který se z nich získává lisováním za studena, následně se filtruje, bělí a propařuje s vodou.



8. Uveďte český binomický název a čeleď do které patří rostlina, které semena obsahují tyto alkaloidy. Názvy uveďte také v latinském jazyku.

- Skočec obecný (Pryšcovité)
- *Ricinus communis* L. (Euphorbiaceae)

9. Uveďte triviální název sloučeniny C a sloučeniny D. Uveďte, jaký má sloučenina C význam v humánní medicíně.



- Ricinin (C)
- Nudiflorin (D)
- Toxikologický význam. Vylučuje se močí a slouží jako biomarker detekce ricinové otravy.

10. Jaký účinek má lektin RCA na součásti lidské kapalně tkáně?

- Hemaglutinace – aglutinuje erytrocyty; antineoplastické působení vůči TNBC

11. Dohleďte název toxického albuminu obsaženého v semenech tohoto rostlinného druhu. Jaká je podstata jeho toxického působení na lidský organismus? Mají RCA a tento albumin nějaké společné účinky na lidský organismus?

- Ricin
- Vazba na ribozomy a inhibice proteosyntézy
- Ano. Ricin rovněž hemaglutinuje erytrocyty; antineoplastická aktivita

12. Jak již bylo zmíněno výše, tak se olej získaný ze semen toho rostlinného druhu propařuje vodou. Uveďte, proč je tomu tak. Má tento olej nějaké terapeutické použití v humánní medicíně? – uveďte příklad. Za jakým účelem bude barber v barbershopu používat tenhle olej?

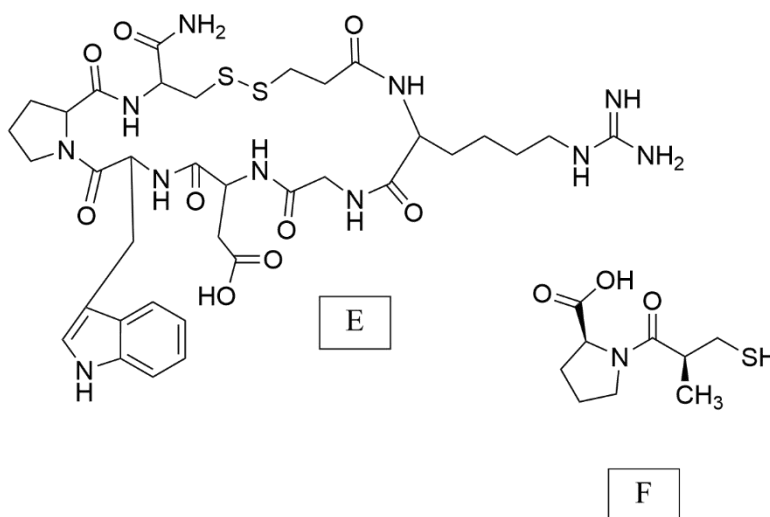
- K odstranění toxického ricinu – je termolabilní a rozpustný ve vodě
- Ano. Laxativum
- Za účelem podpory růstu vousů a vlasů; hydratace; zvláčňující účinky; terapie vlasových lupů

I navzdory nebezpečné manipulaci, byly šípy ponořené v hadím jedu oblíbenou biologickou zbraní mnohých starověkých říší. Obzvláště obávanými byly šípy skytských lučičníků, který míchaly jed stepních zmijí s dobytčí krví a chlěvskou mrvou. Tuhle směs následně zakopali do země a nechali ji shnít. Kromě hadí složky tohoto jedu, způsobovali šípy namočené v této shnilé směsi svým obětem také rozličné zánětlivé komplikace v místě zásahu, které pokud nebyly časné ošetřeny končily rozsáhlým septickým šokem.

Složení hadího jedu úzce souvisí s evolucí, a tudíž s genetickou predispozicí jednotlivých hadích druhů tzn. že hadí jedy jsou látky, které jsou druhově specifické. Jsou to komplikované směsi vícečetných polypeptidů a proteinů, které mají rozmanité



účinky na lidský organismus. Jed obsahuje především rozličné enzymy, které způsobují například hydrolýzu lecitinu na lysolecitin, vyvolávají srážení krve, mají proteolytickou aktivitu, způsobují nekrózu tkáně v místě uštknutí, podporují šíření jedu v těle, hydrolyzují neurotransmitter acetylcholin nebo narušují membránové glycerolfosfatidy.



13. Doplňte následující text. Hadí neurotoxiny jsou lineární polypeptidy o délce 61-74 aminokyselin, obsahující 4-5 disulfidických můstků. Mezi tyto toxiny patří například α -bungarotoxin nebo β -bungarotoxin/k-bungarotoxin vyskytující se u druhu *Bungarus multicinctus* Blyth. nebo α -kobratoxin druhů *Naja atra* Cantor a *Naja siamensis* Laurenti. Tyto toxiny působí jako ireverzibilní kompetitivní antagonisté nAChRs/nikotinový receptor pro acetylcholin na nervosvalové ploténce. V důsledku přerušení somatické a parasymptické větve nervového systému, dochází ke svalové a dechové paralýze, což vede k smrti uštknutého jedince. Některé toxiny rodu *Naja* Laurenti. našli své terapeutické uplatnění, v humánní medicíně, při léčbě neuralgické, revmatické nebo nádorové bolesti. Paralytické vlastnosti jedu některých druhů rodu *Crotalus* L. nebo *Agkistrodon* Palisot de Beauvois našli své uplatnění v terapii epilepsie.

14. Některé hadí jedy, resp. jejich složky, působí na kardiovaskulární systém. Uveďte, jak je tedy označujeme. Dohleďte alespoň dva hadí rody, v kterých se tyto toxiny vyskytují – názvy uveďte latinsky.

- Kardiotoxiny; kardiotoxické látky



- ***Naja* Laurenti;** ***Vipera* Laurenti;** ***Ophiophagus* Günther;** ***Hydrophis* Latreille** *In* **Sonnini & Latreille;** ***Hypnale* Fitzinger;** ***Natrix* Laurenti;** ***Bitis* Gray.**

Sloučenina E je cyklický heptapeptid odvozený od dezintegrinů, což je skupina metaloproteas, která se u hadů vyvinula duplikací genetické informace, která kóduje transmembránové a volně cirkulující metaloendopetidasy rodiny ADAM. Tyto metaloproteasy obsahují ve své molekule specifickou tripeptidovou sekvenci – RGD, která je zodpovědná za jejich kompetitivní vazbu na integrinové receptory.

15. Vyhledejte a uveďte alespoň čtyři příklady hadích dezintegrinů. Od kterého hadího dezintegrinu, kterého hadího druhu je odvozena sloučenina E a jaký je její INN název? – název hadího druhu uveďte latinsky.

- **Barbourin, batroxostatin, echistatin, flavoridin, albolabrin, applagin, bitistatin, obtustatin, schistatin, elegantin, eristicophin, halysin, kistrin, mojastin, rubistatin, tergeminin, salmosin, tzabcanin, triflavin**
- Barbourin
- *Sistrurus miliarius barbouri* Gloyd
- Eptifibatid

16. S kterým integrinovým receptorem interaguje tato sloučenina? Jaký je její mechanismus účinku? Jaký dopad má tato sloučenina na lidský organismus a jaké je její terapeutické použití podle aktuálního SPC?

- GPIIb/IIIa nebo Glykoprotein IIb/IIIa; synonyma – integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$
- Je to RGD mimetikum, které obsazuje tuto sekvenci a tím pádem je znemožněná vazba fibrinogenu na GPIIb/IIIa na trombocytech
- Inhibice agregace trombocytů; inhibice vazby fibrinogenu na GPIIb/IIIa
- Používá se jako antiagregans – prevence časného infarktu myokardu u dospělých s nestabilní anginou pectoris nebo s non-Q infarktem myokardu

17. Jaký je INN název sloučeniny F? Který hadí druh přispěl k jejímu objevení? Jaký je její mechanismus účinku na lidské tělo? Jaká je její indikace?



- Kaptopril
- Křovinář žararaka – *Bothrops jararaca* Wied-Neuwied (Viperidae)
- Inhibitor ACE; ACEi; Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; Hypotenzní účinek
- Hypertenzní krize a, nebo mírná až středně těžká hypertenze; hypertenze u diabetu; městnavé srdeční selhání v kombinaci s diuretiky a kde je třeba, i s digoxinem; po infarktu myokardu v případě symptomatické nebo asymptomatické dysfunkce levé komory, při stabilních hemodynamických podmínkách



Júlia Minarovičová

1.									C	H	O	P	N									
2.				W	A	R	F	A	R	I	N											
3.								K	O	A	R	K	T	Á	C	I	A					
4.									N	I	M	E	S	U	L	I	D					
5.	G	A	S	T	R	O	S	K	O	P	I	A										
6.							P	A	R	A	C	E	T	A	M	O	L					
7.							C	E	L	E	K	O	X	I	B							
8.				H	Y	P	O	G	L	Y	K	É	M	I	A							
9.											S	A	C	U	B	I	T	R	I	L		
10.									Y	E	R	S	I	N	I	A	P	E	S	T	I	S
11.				T	A	P	E	N	T	A	D	O	L									
12.											E	R	Y	S	I	P	E	L				
13.									M	O	Č											
14.				D	O	S	U	L	E	P	I	N										
15.									M	E	L	É	N	A								
16.											Z	I	D	O	V	U	D	I	N			
17.	K	A	R	V	E	D	I	L	O	L												
18.										C	Y	K	L	O	S	P	O	R	I	N		
19.											H	A	L	O	P	E	R	I	D	O	L	
20.				F	I	B	R	I	L	Á	C	I	A	S	I	E	N	Í				
21.	P	E	N	I	C	I	L	Í	N	V												
22.											A	L	I	R	O	K	U	M	A	B		
23.											I	N	D	A	P	A	M	I	D			
24.											M	I	Ó	Z	A							
25.							G	L	I	B	E	N	K	L	A	M	I	D				

- 2022/2023



12. Akútny lokalizovaný zápal kože, ktorého pôvodcom sú typicky beta hemolytické streptokokoky sk.A.
13. Telesná tekutina s priemernou hustotou 1 002 – 1 035 kg/m³.
14. Tricyklické antidepresívum, predávané pod obchodným názvom Prothiaden.
15. Čierna dechtovitá stolica
16. Antivirotikum s IUPAC názvom: 1-[(2R,4S,5S)-4-azido-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-5-methylpyrimidine-2,4-dione
17. Betablokátor, ktorý je neselektívny na β receptory a pôsobí taktiež anatagonisti na α_1 receptory.
18. Imunosupresívum, ktoré nežiadúcim účinkom je zvýšenie krvného tlaku.
19. Typické antipsychotikum zo skupiny butyrofenónov.
20. Supraventrikulárna arytmia, jedná sa o najčastejší typ tachyarytmií.
21. Základný penicilín pre p.o.podanie
22. Inhibítor PCSK-9, známy pod obchodným názvom Praluent.
23. Metabolicky najvýhodnejšie diuretikum zo skupiny tiazodov.
24. Reakcie očnej zrenica vyvolaná parasymptomimetikami.
25. Obsolentné liečivo zo skupiny derivátov sulfonylurey s najvyšším rizikom hypoglykémie

1. Napíšte definíciu daného ochorenia.

Chronické zlyhávanie srdca možno definovať symptómy, ktoré sú spôsobené narušením práce srdca. Srdce zlyháva ako pumpa, takže dochádza k poklesu minútového srdcového výdaja a srdce nie je schopné zaistiť metabolické potreby tkanív.

2. Napíšte symptómy ochorenia, ktoré je riešením tajničky.

Najčastejšími klinickými prejavmi ochorenia je dušnosť (námahová aj kľudová), kašeľ, únava, nevykonnosť a periférne otoky.

3. Aký typ klasifikácie sa bežne používa na stanovenie závažnosti tohto ochorenia. Danú klasifikáciu popíšte.

Na klasifikáciu závažnosti CHSS sa bežne používa klasifikácia NYHA. Rozlišujeme 4 typy: NYHA 1 (bez obmedzenia činnosti, pacient zvláda bežnú telesnú aktivitu), NYHA 2 (menšie obmedzenie bežných činností, pacient zvláda miernu telesnú aktivitu, bežná ho však vyčerpáva), NYHA 3 (značné obmedzenie bežných činností, pacienta vyčerpáva aj mierna telesná aktivita, či bežné denné činnosti), NYHA 4 (pacient je dušný aj v kľude a nie je schopný samostatného života).



4. Akými diagnostickými nástrojmi, môžeme toto ochorenie diagnostikovať.

Základnými diagnostickými nástrojmi je echokardiografia s dopplerovským vyšetrením, radioizotopové vyšetrenia a srdečná katetrizácia. Pomocným diagnostickým nástrojom sú aj subjektívny zdravotné problémy pacienta.

5. Napíšte EBM, ktorá sa používa vo farmakoterapii daného ochorenia.

EBM pri CHSS sú ACEi, sartany, betablokátory, blokátory receptorov pre aldosterón a novšia kombinácia sakubitril/valsartan.



Antidysrytmika

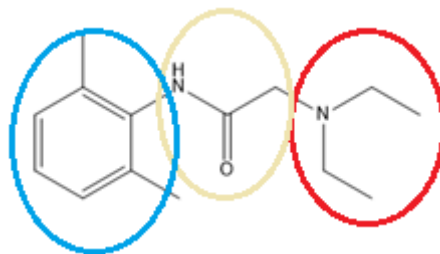
Úloha 4 (20 bodů)

Isabela Whelanová

Antidysrytmika jsou látky, které upravují poruchy srdečního rytmu – arytmie. Arytmie dělíme na tachyarytmie (příliš rychlý srdeční rytmus) nebo bradyarytmie (příliš pomalý srdeční rytmus). Farmakologicky se antidysrytmika řadí do tříd, které označujeme I-IV. Tyto třídy dělí antidysrytmika dle mechanismu jejich účinku.

1. Do třídy I řadíme látky, které blokují Na^+ kanály. Třída I se dále dělí na podtypy A-C dle toho, jak ovlivňují repolarizaci. V této úloze se blíže podíváme na lidokain, který se řadí do třídy IB, u které se doba repolarizace zkracuje.

- a) Dole máš vzorec lidokainu. Napiš, jak se jmenuje systematicky a vyznač, k jaké části molekuly patří jednotlivé části systematického názvu (rozděl ho na tři hlavní části).



2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylfenyl)acetamid

- b) Lidokain má kromě antidysrytmického efektu i jedno další, lokální využití. O jaké využití se jedná?

Jedná se o lokální anestetikum. Často se využívá ve stomatologii

- c) Proč se při tomto lokálním užívání lidokainu používají zároveň vazokonstrikční látky?

Vasokonstrikční látky zabraňují tomu, aby se lidokain dostal z místa aplikace. Zajišťují tedy, aby lidokain skutečně působil pouze lokálně, posilují tak účinek a zabraňují nežádoucím účinkům.

2. Antidysrytmika II. třídy jsou beta blokátory. Betablokátory je velká skupina léčiv, která se používá pro léčbu tachyarytmií, ale i hypertenze, srdečního selhání nebo glaukomu.

- a) Rozlišujeme beta blokátory s ISA a bez ISA. Co označuje zkratka ISA?



Vnitřní sympatomimetickou aktivitu.

- b) Uved', na který podtyp beta receptorů působí kardioselektivní beta blokátory a jeden příklad takového beta blokátoru.**

Působí na beta 1 receptory. Kardioselektivní beta blokátory s ISA jsou betaxolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, talinolol a esmolol, selektivní s ISA jsou acebutolol a celiprolol.

- c) U beta blokátorů je potřeba postupovat obezřetně při podávání pacientům s astmatem. Vysvětli proč a na základě toho urči, zda je lepší pacientovi, který trpí astmatem, podat propranolol nebo esmolol.**

Blokace beta2 receptorů způsobuje bronchokonstrikci. Proto u astmatiků volíme kardioselektivní beta blokátory, jako je esmolol. Opatrnost je však nutná i u kardioselektivních beta blokátorů, protože ani jejich selektivita není stoprocentní.

3. III. třídu antidysrytmik tvoří látky, jejichž působení je založené na blokaci napěťově řízených draselných kanálů. Jedním z nejznámějších představitelů této třídy antidysrytmik je amiodaron.

- a) Molekule amiodaronu obsahuje jeden nezvyklý prvek. Jaký prvek to je a jakých lidských hormonech se tento prvek tak nachází?**

V molekule se nachází jód, který se nachází i v hormonech štítné žlázy (tyroxin a trijodtyronin).

- b) Amiodaron mohou užívat pacienti trpící fibrilací síní. Proč tito pacienti často užívají i warfarin?**

Při fibrilaci síní vzniká kromě fyziologického laminárního proudění i nebezpečné turbulentní proudění. Při turbulentním krevním proudění mohou vznikat sraženiny, které antiagregancia jako je warfarin pomáhají rozpouštět.

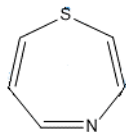
- c) Warfarin je léčivo, které má velký interakční potenciál. Co bys podal pacientovi, pokud bys zachytil předávkování warfarinem?**

Antidotem při otravě warfarinem je vitamin K. Warfarin totiž působí tak, že v těle blokuje vitamin K, který zvyšuje srážlivost krve.

4. Do třídy IV řadíme blokátory Ca^{2+} kanálů. Blokátory Ca^{2+} kanálů se dělí na dihydropyridinové a nedihydropyridinové, ale jako antidysrytmika se používají pouze nedihydropyridinové, kam se řadí dvě látky: verapamil a diltiazem.



a) V molekule diltiazemu se nachází tento heterocyklus. Pojmenuj jej.



Je to 1,4-thiazepin

b) Jak ovlivňují verapamil a diltiazem CYP3A4 (cytochrom P450 3A4)?

inhibuje jej, tzn. inaktivuje jej.

c) Co by toto ovlivnění znamenalo v případě, že by člověk, který užívá verapamil, použil fentanyl?

Fentanyl se rozkládá pomocí CYP3A4. To znamená, že když je CYP450 inaktivován, fentanyl se nemůže rozkládat. Kvůli tomu použití verapamilu a fentanylu zároveň prodlužuje účinek fentanylu a může vést k předávkování.

5. Dalším antidysrhythmikem je srdeční glykosid digoxin, který blokuje Na^+/K^+ ATPázu v srdci. Tím zvyšuje koncentraci Ca^{2+} v srdečních buňkách, což zvyšuje sílu stahu srdce a snižuje tepový rytmus. Proto se používá v léčbě srdečního selhání.

a) Molekula digoxinu obsahuje steroidní základ, na který se navazuje cukr. Uveď, o jaký monosacharid se jedná a kolik jednotek tohoto sacharidu se nachází v jedné molekule digoxinu.

Jedná se o digitoxózu, v jedné molekule digoxinu se nachází tři jednotky digitoxózy.

b) Z jaké rostliny se digoxin získává? Uveď latinský název.

Digitalis purpurea, Digitalis lanata

c) Digoxin je látka s úzkým terapeutickým indexem. Co to znamená pro jeho bezpečnost?

Úzký terapeutický index znamená, že je pouze úzké rozmezí hodnot, ve kterých je látka účinná a není toxická. To znamená, že tyto látky mohou být snadno předávkované či poddávkové, což je obojí nebezpečné.



Patologická fyziológia

Úloha 5 (20 bodů)

Denisa Bučová

Hovorí nám o patologických stavoch – stavy kedy v tele neprebíha „všetko ako má“, tzv. fyziologicky. Najčastejšie sa takéto odchýlky vo fyziológii diagnostikujú až pri prejave daného ochorenia. Veľa ochorení môže byť minimálne zo začiatku asymptomatických, preto sú dôležité aj preventívne prehliadky, kde sa dajú zachytiť rozbiehajúce sa patofyziologické komplikácie (zvýšený krvný tlak, hypercholesterolémia – tzv. zvýšený cholesterol, diabetes, zhoršený zrak a mnoho ďalších).

Poskytuje nám informácie o etiopatogenéze (príčine a rozvoji) ochorenia, patofyziologických aspektoch a významných klinických symptómoch (horúčka, bolesť, únava, nespavosť, ťažkosti s dýchaním či zažívaním...) u ochorení orgánových systémov a tkanív.

Nadväzuje na anatómiu a fyziológiu ľudského tela, zároveň prepája informácie z biochémie, resp. patobiochémie a je odrazovým mostíkom pre správnu liečbu (farmakológiu), pretože bez správnej diagnostiky ochorenia môžeme pacienta efektívne liečiť len ťažko.

Je to veľmi rozsiahla problematika, preto v našom farmaceutickom štúdiu sú uprednostnené patologické stavy, ktoré sú pro farmaceuta dôležité najmä s ohľadom na liekovú problematiku.

V nižšie uvedených úlohách sa budeme zaoberať vybranými základnými pojmami a stavmi najčastejšie sa vyskytujúcimi v tomto odbore. Je to len malá ukážka komplexného predmetu, kde je všetko navzájom poprepájané. Verím, že vás úloha zaujme a vzbudí záujem o ďalšie štúdium.

1) U buniek rozlišujeme odchýlky v zmenách ich štruktúry. Môžeme ich rozdeliť na zmeny progresívne a regresívne. V progresívnych zmenách sú uvedené definície stavov, vašou úlohou je doplniť ich odborný názov. U regresívnych zmien, je naopak, uvedený odborný pojem a vašou úlohou je jeho stručné vysvetlenie.

Medzi progresívne zmeny patrí:

- a) zväčšovanie buniek – hypertrofia
- b) zvyšovanie počtu buniek – hyperplazia
- c) stav, kedy sa určité tkanivo premení v tkanivo iné – metaplázia

Medzi regresívne zmeny patrí:

- a) atrofia – zmenšenie tkaniva
- b) dystrofia – porucha výživy či látkové výmeny
- c) nekróza – miestna regresia, ohraničená smrť tkaniva
- d) apoptóza – miestna regresia, programovaný zánik buniek



e) smrť – celková regresia

2) Zápal (záněť) je častou komplikáciou (ale často nevyhnutným obranným mechanizmom) v patofyziológii organizmu. Vašou úlohou bude doplniť do nasledujúceho textu chýbajúce slová. Text pojednáva o typoch zápalu a základnom zjednodušenom mechanizme zápalu. (Pre možnú náročnosť chýbajúcich slov sú niekedy uvedené viaceré počiatočné písmená.)

Reparatívny (aseptický) zápal je zápal vyvolaný neživými (fyzikálnymi, chemickými) príčinami.

Defenzívny (septický) zápal je zápal na základe ataku mikroorganizmu. Je uňho výrazne zvýšená činnosť imunitného systému. Snahou je lokalizácia, potlačenie a eliminácia infekcie. Následne nastupuje fáza reparácie.

Fázy zápalovej reakcie môžeme rozdeliť do piatich stupňov:

- cievna reakcia – nastáva vazodilatácia, spomalenie krvného prúdu. Nastáva expresia zápalových adhéznych molekúl endotelom cievy, zvyšuje sa cievna permeabilita – uvoľňovanie histamínu a ďalších látok,
- exsudácia – nastáva únik tekutiny a bielkovín (komplementové, koagulačné a kinínové plazmatické systémy) z ciev poškodených zápalom – vzniká zápalový edém. Medzi faktory podieľajúcimi sa na vzniku tohto stavu sú: zvýšená permeabilita endotelu pre proteiny (histamin), zvýšený hydrostatický tlak v kapilárach (v dôsledku hyperémie), zvýšený onkotický tlak v intersticiu (v dôsledku proteinových makromolekúl),
- infiltrácia bunkových elementov – leukocyty, makrofágy, lymfocyty, zo žírnych buniek uvoľňujúce sa vazoaktívne amíny, leukotriény, prostaglandiny, prostacyklín, PAF (faktor ovplyvňujúci trombocyty),
- proliferácia – je prejavom reparácie tkaniva. Dochádza k tvorbe granulačného tkaniva. Vznik väzivovej jazvy,
- alterácia – regresívne zmeny (dystrofia, nekróza).

3) Vymenuj 5 klinických prejavov zápalu (aj odborný názov), napíš k nim krátku charakteristiku.

- rubor = **začervenanie**; je prejavom hyperémie zápalového ložiska.
- tumor = **opuch (edém)**; zväčšenie objemu tkanív; súvisí so zvýšeným objemom krvi v ložisku a následným výstupom tekutiny a krvných buniek z krvi do tkanív (exsudácia a infiltrácia).
- calor = **steplenie**; je dané zvýšeným prietokom krvi ložiskom (hyperémia), zvýšenou intenzitou katabolických procesov a vznikom pyrogenných látok.
- dolor = **bolesť**; spôsobená biochemickými, fyzikálne-chemickými a mechanickými zmenami v zápalovom ložisku.



- **functio laesa** = porucha funkcie; je spôsobená poškodením tkaniva, poruchami krvného a lymfatického obehu a reflexným útlmom aktivity postihnutého orgánu.

4) Vysvetli pojmy metabolická acidóza a metabolická alkalóza. Popíš príčiny, kompenzáciu a dôsledky týchto stavov.

A. Metabolická acidóza – zníženie pH pod 7,36 v dôsledku zníženej koncentrácie HCO_3^- , pod 22 mmol/l bez zmeny pCO_2 .

Príčiny:

- zvýšený príjem látok obsahujúcich H^+ (salicyláty...),
- zvýšená endogénna produkcia H^+ (ketoacidóza, laktátová acidóza),
- znížená exkrécia H^+ (renálna insuficiencia),
- zvýšené straty HCO_3^- (hnačka, zvracanie, predávkovanie diuretikami).

Kompenzácia: pľúcna hyperventilácia $\rightarrow \downarrow \text{pCO}_2 \rightarrow$ alkalizácia – Kussmaulove (acidotické, hlboké) dýchanie

Dôsledky: vplyv na CNS – pH pod 7,0 $\rightarrow$ kóma. Porucha srdcovej kontraktility.

B. Metablická alkalóza – zvýšenie pH nad 7,44 v dôsledku vzostupu koncentrácie HCO_3^- , nad 26 mmol/l bez zmeny pCO_2 .

Príčiny:

- nadmerný prívod / tvorba HCO_3^- (parenterálne lieky)
- primárny deficit chloridov (zvracanie, diuretiká)
- znížená eliminácia HCO_3^- (hyperaldosteronismus)

Kompenzácia: hypoventilácia $\rightarrow \uparrow \text{pCO}_2 \rightarrow$ acidifikácia (hypoventilácia je ale obmedzená kvôli potrebám na kyslík); obličky sa zapájajú do kompenzácie – straty HCO_3^- , Na^+

Dôsledky: zvýšená neuromuskulárna dráždivosť, zvýšená citlivosť myokardu $\rightarrow$ arytmie (hypokalémia), parestézie okolo úst, nervozita, kŕče.

5) Prirad' k sebe správne dvojice.

infarkt	ireverzibilné poškodenie kardiomyocytov
cievna mozgová príhoda	iktus
Addisonova choroba	hyperpigmentácia
angina pectoris	prechodná ischémia myokardu
aldosteron	mineralokortikoid
Graves Basedowova choroba	hypertyreóza
Cushingov syndróm	mesičkovitý obličej
kortizol	glukokortikoid