

Spis treści

Przedmowa do wydania siódmego xv
Podziękowania xvi
Wykaz skrótów xvii

Część 1: Ogólne zasady

1. Czym jest farmakologia? 1

Wprowadzenie 1
Co to jest lek? 1
Początki i poprzednicy 1
Farmakologia w XX i XXI wieku 2
Podstawy leczenia alternatywnego 2
Narodziny biotechnologii 3
Teraźniejszość farmakologii 3

2. Jak działają leki: podstawowe zasady 6

Wprowadzenie 6
Wstęp 6
Białka docelowe wiążące leki 6
Receptory wiążące leki 6
Powinowactwo leków 7
Klasyfikacja receptorów 8
Współdziałanie lek–receptor 8
Antagonizm kompetycyjny 10
Częściowi agoniści i teoria skuteczności 12
Antagonizm i synergizm leków 15
Antagonizm chemiczny 15
Antagonizm farmakokinetyczny 15
Hamowanie wiązania receptora efektem 15
Antagonizm fizjologiczny 15
Desensytyzacja i tachyfilaksja 16
Ilościowe aspekty interakcji lek–receptor 17
Natura działania leków 18

3. Jak działają leki: aspekty molekularne 21

Wprowadzenie 21
Miejsca docelowe działania leków 21
Receptory 21
Kanały jonowe 21
Enzymy 22
Białka transportujące 22
Białka receptorowe 23
Izolacja i klonowanie receptorów 23
Rodzaje receptorów 23
Molekularna budowa receptorów 26
Typ 1: kanały jonowe bramkowane ligandem 27
Typ 2: receptory sprzężone z białkiem G 29
Typ 3: receptory sprzężone i powiązane z kinazami 38
Typ 4: receptory jądrowe 41
Kanały jonowe jako miejsca docelowe działania leków 44
Wybiórczość jonów 44
Bramkowanie 44
Molekularna budowa kanałów jonowych 45
Farmakologia kanałów jonowych 46
Kontrola ekspresji receptorów 47
Receptory i choroby 47

4. Jak działają leki: aspekty komórkowe – pobudzenie, skurcz i sekrecja 50

Wprowadzenie 50
Regulacja wapnia wewnątrzkomórkowego 50
Mechanizmy wchodzenia wapnia 50
Mechanizmy usuwania wapnia 53
Mechanizmy uwalniające wapń 53
Kalmodulina 54
Pobudzenie 54
Komórka „spoczynkowa” 55
Zjawiska elektryczne i jonowe leżące u podłoża potencjału czynnościowego 55
Działanie kanałów 56
Skurcz mięśnia 60
Mięśnie szkieletowe 60
Mięsień sercowy 61
Mięśnie gładkie 62
Uwalnianie chemicznych mediatorów 63
Egzocytoza 64
Mechanizmy uwalniania niezwiązane z pęcherzykami 65
Nabłonkowy transport jonów 65

5. Proliferacja komórkowa, apoptoza, naprawa i regeneracja 68

Wprowadzenie 68
Proliferacja komórkowa 68
Cykl komórkowy 68
Interakcje pomiędzy komórkami, czynnikami wzrostu i macierzą zewnątrzkomórkową 71
Angiogeneza 72
Apoptoza i eliminacja komórek 72
Zmiany morfologiczne w apoptozie 73
Główni gracze w apoptozie 73
Szlaki apoptozy 74
Implikacje patofizjologiczne 74
Naprawa i gojenie 75
Hiperplazja 75
Wzrost, inwazja i przerzuty nowotworowe 75
Komórki macierzyste i regeneracja 75
Perspektywy terapeutyczne 76
Mechanizmy apoptozy 77
Angiogeneza i metaloproteiny 77
Regulacja cyklu komórkowego 77

6. Mechanizmy komórkowe: obrona gospodarza 79

Wprowadzenie 79
Wstęp 79
Wrodzona odpowiedź immunologiczna 79
Rozpoznanie patogenu 79
Nabyta odpowiedź immunologiczna 84
Faza indukcji 84
Faza efektorowa 85
Ogólnoustrojowa odpowiedź w zapaleniu 88
Rola układu nerwowego w zapaleniu 89
Niepożądane reakcje zapalne i immunologiczne 89
Wynik reakcji zapalnej 90

7. Metody i pomiary w farmakologii 91

- Wprowadzenie 91
- Próba biologiczna 91
 - Układy testów biologicznych 91
 - Ogólne zasady przeprowadzania prób biologicznych 93
- Zwierzęce modele chorób 94
 - Zwierzęce modele genetyczne i transgeniczne 95
- Farmakologiczne badania u ludzi 96
- Badania kliniczne 96
 - Unikanie efektu *bias* 97
 - Wielkość próby 98
 - Pomiar wyniku klinicznego 99
 - Podejście częstościowe i Bayesowskie 99
 - Placebo 99
 - Metaanaliza 99
 - Równoważenie korzyści i ryzyka 100

8. Wchłanianie i dystrybucja leku 102

- Wprowadzenie 102
- Wstęp 102
- Procesy fizyczne warunkujące losy leku w organizmie 102
 - Ruch cząsteczek leków przez bariery komórkowe 102
 - Wiązanie leków do białek osocza 107
 - Przechodzenie leków do tkanki tłuszczowej i innych tkanek 109
- Drogi podawania i wchłanianie leków 109
 - Podawanie doustne 109
 - Podawanie podjęzykowe 112
 - Podawanie doodbytnicze 112
 - Podawanie leku na powierzchnię nabłonkową 112
 - Droga inhalacyjna 112
- Dystrybucja leków w organizmie 113
 - Kompartymenty wodne organizmu 113
 - Objętość dystrybucji 115
- Szczegółowe metody podawania leków 116
 - Biologicznie degradowalne nanocząsteczki 116
 - Prekursory leków 116
 - Wchłanianie i dystrybucja leków 116
 - Połączenia leku z przeciwciałem 116
 - Umieszczanie leków w liposomach 116
 - Powlekanie urządzenia do implantacji 117

9. Metabolizm i eliminacja leków 118

- Wprowadzenie 118
- Wstęp 118
- Metabolizm leków 118
 - Reakcje fazy I 118
 - Reakcje fazy II 120
 - Stereoselektywność 120
 - Hamowanie układu p450 121
 - Indukcja enzymów mikrosomalnych 121
 - Metabolizm przedukładowy (efekt pierwszego przejścia) 121
 - Farmakologicznie aktywne metabolity leków 121
 - Metabolizm i eliminacja leków 121
- Wydalanie leków i metabolitów 122
 - Wydzielanie żółciowe i krążenie jelitowo-wątrobowe 122
 - Wydalanie nerkowe leków i metabolitów 122

10. Farmakokinetyka 126

- Wprowadzenie 126
- Wstęp: definicja i zastosowanie farmakokinetyki 126
- Zastosowania farmakokinetyki 126

- Zakres zawartości rozdziału 127
- Eliminacja leku wyrażona w postaci klirensu 127
- Model jednokompartymentowy 128
 - Efekt wielokrotnego dawkowania 129
 - Wpływ różnic w stopniu wchłaniania 129
- Bardziej złożone modele kinetyczne 130
 - Model dwukompartymentowy 131
 - Kinetyka saturacyjna 131
- Farmakokinetyka populacyjna 132
- Ograniczenia farmakokinetyki 132

11. Farmakogenetyka, farmakogenomika i medycyna spersonalizowana 135

- Wprowadzenie 135
- Wstęp 135
- Genetyka podstawowa 135
- Zaburzenia farmakokinetyczne uwarunkowane jednogennowo 136
 - Osoczkowy niedobór cholinesterazy 136
 - Porfiria ostra przerywana 137
 - Zaburzenia acetylacji leków 137
 - Ototoksyczność aminoglikozydów 138
- Leki i kliniczne testy farmakogenomiczne 138
 - Testy genetyczne HLA 139
 - Testy na podstawie genów związanych z metabolizmem leków 139
 - Testy na podstawie genów związanych z miejscem docelowym działania leku 140
 - Złożone testy genetyczne (metabolizm i miejsce działania) 141
- Wnioski 141

Część 2: Przekazniki chemiczne

12. Przekazniki chemiczne i autonomiczny układ nerwowy 143

- Wprowadzenie 143
- Informacje historyczne 143
- Autonomiczny układ nerwowy 144
 - Podstawy anatomiczne i fizjologiczne 144
 - Neuroprzekazniki w autonomicznym układzie nerwowym 145
- Ogólne zasady przekazywania chemicznego 147
 - Zasada Dale'a 147
 - Nadwrażliwość poodnerwieniowa 147
 - Modulacja presynaptyczna 148
 - Modulacja postsynaptyczna 149
 - Neuroprzekazniki inne niż acetylocholina i noradrenalina 149
 - Współprzekazywanie 150
 - Zakończenie działania neuroprzekaznika 151
- Podstawowe etapy w przekazywaniu neurochemicznym: punkty uchwytu działania leków 152

13. Przekazywanie cholinergiczne 155

- Wprowadzenie 155
- Muskarynowe i nikotynowe działania acetylocholino 155
- Receptory cholinergiczne 155
 - Receptory nikotynowe 155
 - Receptory muskarynowe 157
- Fizjologia przekazywania cholinergicznego 158
 - Synteza i uwalnianie acetylocholino 158
 - Zjawiska elektryczne w przekazywaniu w szybkich synapsach cholinergicznym 160

- Działanie leków na przewodnictwo cholinergiczne **161**
- Leki wpływające na receptory muskarynowe **161**
- Leki działające na zwoje autonomiczne **166**
- Leki blokujące płytkę nerwowo-mięśniową **168**
- Leki działające presynaptycznie **171**
- Leki nasilające przewodnictwo cholinergiczne **172**
- Inne leki nasilające przewodnictwo cholinergiczne **176**

14. Przewodnictwo noradrenergiczne 178

- Wprowadzenie **178**
- Katecholaminy **178**
- Klasyfikacja receptorów adrenergicznych **178**
- Fizjologia przewodnictwa noradrenergicznego **179**
 - Neuron noradrenergiczny **179**
 - Wychwyt i degradacja noradrenaliny **182**
- Metaboliczna degradacja katecholamin **183**
- Leki działające na przewodnictwo noradrenergiczne **185**
 - Leki działające na receptory adrenergiczne **185**
 - Leki działające na neurony noradrenergiczne **194**

15. 5-Hydroksytryptamina i farmakologia migreny 199

- Wprowadzenie **199**
- 5-Hydroksytryptamina **199**
 - Dystrybucja, biosynteza i metabolizm **199**
 - Działanie farmakologiczne **200**
 - Klasyfikacja receptorów serotoninowych **201**
 - Leki działające na receptory serotoninowe **202**
- Migrena i inne stany kliniczne, w których 5-HT odgrywa istotną rolę **204**
- Migrena i leki przeciwmigrenowe **205**
- Zespół rakowiaka **207**
- Nadciśnienie płucne **208**

16. Puryny 209

- Wprowadzenie **209**
- Wstęp **209**
- Receptory purynergiczne **209**
- Adenozyna jako przekaznik **209**
 - Adenozyna a układ sercowo-naczyniowy **210**
 - Adenozyna a astma **211**
 - Adenozyna w OUN **211**
- ADP jako przekaznik **211**
 - ADP i płytki **211**
- ATP jako przekaznik **212**
 - ATP jako neuroprezeknik **212**
 - ATP i nocicepcja **212**
 - ATP w zapaleniu **212**
- Perspektywy **212**

17. Hormony lokalne: cytokiny, biologicznie aktywne lipidy, aminy i peptydy 213

- Wprowadzenie **213**
- Wstęp **213**
- Cytokiny **213**
 - Interleukiny **213**
 - Chemokiny **214**
 - Interferony **215**
- Histamina **215**
 - Synteza i magazynowanie histaminy **215**
 - Uwalnianie histaminy **216**

- Receptory histaminowe **216**
- Działanie **216**
- Eikozanoidy **216**
 - Zagadnienia ogólne **216**
 - Budowa i biosynteza **217**
 - Prostanoidy **218**
 - Leukotrieny **220**
 - Lipoksyny i resolwiny **221**
- Czynnik aktywujący płytki **222**
 - Działanie i znaczenie w zapaleniu **222**
- Bradykinina **223**
 - Źródła i powstawanie bradykininy **223**
 - Metabolizm i inaktywacja bradykininy **223**
 - Receptory bradykininowe **223**
 - Działanie i znaczenie bradykininy w zapaleniu **224**
- Tlenek azotu **224**
- Neuropeptydy **224**
- Uwagi końcowe **225**

18. Kannabinoidy 226

- Wprowadzenie **226**
- Kannabinoidy pochodzenia roślinnego i ich działanie farmakologiczne **226**
 - Działanie farmakologiczne **226**
 - Farmakokinetyka i zagadnienia analityczne **227**
 - Działania niepożądane **227**
 - Tolerancja i uzależnienie **227**
- Receptory kannabinoidowe **227**
- Endokannabinoidy **228**
 - Biosynteza endokannabinoidów **228**
 - Zakończenie sygnału endokannabinoidowego **229**
 - Mechanizmy fizjologiczne **230**
 - Udział w procesach patologicznych **230**
- Syntetyczne kannabinoidy **230**
- Zastosowanie kliniczne **231**

19. Peptydy i białka jako przekazniki 233

- Wprowadzenie **233**
- Wstęp **233**
- Aspekty historyczne **233**
- Ogólne zasady farmakologii peptydów **233**
 - Budowa peptydów **233**
 - Rodzaje mediatorów peptydowych **233**
 - Peptydy w układzie nerwowym: porównanie z klasycznymi przekaznikami **234**
- Biosynteza i regulacja wydzielania peptydów **236**
 - Prekursory peptydów **236**
 - Różnorodność w obrębie rodziny peptydów **236**
 - Transport i wydzielanie peptydów **237**
- Antagoniści peptydów **238**
- Białka i peptydy jako leki **239**
- Podsumowanie **240**

20. Tlenek azotu 242

- Wprowadzenie **242**
- Wstęp **242**
- Szlaki i regulacje biosyntezy tlenu azotu **242**
- Degradacja i transport tlenu azotu **244**
- Działanie tlenu azotu **245**
- Zastosowanie terapeutyczne **247**
 - Tlenek azotu **247**
 - Donory tlenu azotu/ prekursorzy **247**
 - Hamowanie syntezy tlenu azotu **247**
 - Potencjalizacja działania tlenu azotu **248**
- Schorzenia, w których tlenek azotu może odgrywać istotną rolę **248**

Część 3: Leki stosowane w chorobach głównych układów i narządów człowieka

21. Serce 251

- Wprowadzenie 251
- Wstęp 251
- Podstawy fizjologii serca 251
 - Częstość i rytm serca 251
 - Kurczliwość serca 254
 - Zużycie tlenu przez serce i wieńcowy przepływ krwi 256
- Kontrola czynności serca przez autonomiczny układ nerwowy 256
 - Układ współczulny 256
 - Przywspółczulny układ nerwowy 257
- Peptydy natriuretyczne serca 258
- Choroba niedokrwienności serca 258
 - Dławica piersiowa 259
 - Zawał serca 259
- Leki wpływające na funkcję serca 260
 - Leki antyarytmiczne 260
 - Leki zwiększające siłę skurczy mięśnia sercowego 264
 - Leki przeciwdławicowe 266

22. Układ naczyniowy 272

- Wprowadzenie 272
- Wstęp 272
- Budowa i działanie układu naczyniowego 272
- Kontrola napięcia ściany naczyń 273
 - Śródbłonek naczyń 273
 - Układ renina-angiotensyna 277
- Leki o działaniu naczyniowym 278
 - Leki kurczące naczynia 278
 - Leki rozkurczające naczynia 279
- Wskazania kliniczne do stosowania leków naczyniowych 284
 - Nadciśnienie tętnicze 284
 - Niewydolność serca 286
 - Wstrząs i hipotensja 288
 - Miażdżyca tętnic obwodowych 289
 - Choroba Raynauda 290
 - Nadciśnienie płucne 290

23. Miażdżyca i metabolizm lipoprotein 293

- Wprowadzenie 293
- Wstęp 293
- Aterogeneza 293
- Transport lipoprotein 294
 - Dyslipidemia 295
- Prewencja miażdżycy 296
- Leki obniżające stężenie lipidów 297
 - Statyny: inhibitory reduktazy HMG-CoA 297
 - Fibraty 298
 - Leki hamujące wchłanianie cholesterolu 299
 - Kwas nikotynowy 300
 - Pochodne oleju rybnego 300

24. Hemostaza i krzepnięcie 303

- Wprowadzenie 303
- Wstęp 303
- Krzepnięcie krwi 303
 - Kaskada krzepnięcia 303

- Śródbłonek naczyniowy w procesach hemostazy i zakrzepicy 305
- Leki działające na kaskadę krzepnięcia 306
 - Zaburzenia krzepnięcia 306
 - Zakrzepica 307
- Aktywacja i agregacja płytek krwi 312
 - Leki przeciwpłytkowe 312
- Fibrynoliza (tromboliza) 316
 - Leki fibrynolityczne 316
 - Leki hamujące fibrynolizę oraz leki hemostatyczne 318

25. Układ krwiotwórczy i leczenie niedokrwistości 319

- Wprowadzenie 319
- Wstęp 319
- Układ krwiotwórczy 319
- Rodzaje niedokrwistości 319
- Substancje poprawiające obraz krwi 320
 - Żelazo 320
 - Witamina B₁₂ i kwas foliowy 322
- Hemopoetyczne czynniki wzrostu 324
 - Erytropoetyna 325
 - Czynniki stymulujące wzrost kolonii 325
- Niedokrwistość hemolityczna 326
 - Hydroksykarbamid 327

26. Leki przeciwzapalne i immunosupresyjne 329

- Wprowadzenie 329
- Inhibitory cyklooksygenazy 329
 - Mechanizm działania 332
 - Działanie farmakologiczne 332
 - Działanie terapeutyczne 332
 - Ważne NLPZ i koksycyby 335
- Leki przeciwreumatyczne 337
 - Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby 338
 - Leki immunosupresyjne 340
- Leki przeciwcytokinowe i inne biofarmaceutyki 342
- Leki stosowane w terapii dny moczanowej 343
- Antagoniści histaminy 345
- Perspektywy: nowe leki, nowe zastosowania 346

27. Układ oddechowy 349

- Wprowadzenie 349
- Fizjologia oddychania 349
 - Kontrola napędu oddechowego 349
 - Regulacja napięcia mięśniowego dróg oddechowych, krążenia płucnego i wydzielania gruczołów egzokrynnych 349
- Choroby układu oddechowego i ich leczenie 350
 - Astma 350
 - Leki kontrolujące przebieg choroby i objawowe stosowane w astmie 353
 - Ciężki napad astmy (stan astmatyczny) 357
 - Stany nagłe w alergologii 357
 - Przewlekła obturacyjna choroba oskrzelowo-płucna 358
 - Surfaktanty 359
 - Kaszel 359

28. Nerka 361

- Wprowadzenie 361
- Wstęp 361
- Zarys funkcji nerek 361
- Struktura i funkcja nefronu 361

Funkcje kanalików nerkowych 362
 Równowaga kwasowo-zasadowa 366
 Równowaga gospodarki jonami potasu 366
 Wydalanie cząsteczek organicznych 366
 Peptydy natriuretyczne 367
 Prostaglandyny i funkcja nerki 367
 Leki działające na nerkę **367**
 Leki moczopędne (diuretyki) 367
 Leki modyfikujące pH moczu **371**
 Leki modyfikujące wydalanie cząstek organicznych **371**
 Leki stosowane w niewydolności nerek **372**
 Hiperfosfatemia 372
 Hiperkaliemia 372
 Leki stosowane w chorobach dróg moczowych **373**

29. Przewód pokarmowy 374

Wprowadzenie **374**
 Unerwienie oraz hormony przewodu pokarmowego **374**
 Kontrola neuronalna 374
 Kontrola hormonalna 374
 Wydzielanie żołądkowe **374**
 Regulacja wydzielania kwasu solnego przez komórki okładzinowe 374
 Koordynacja czynników regulujących wydzielanie kwasu solnego 376
 Leki stosowane w celu zahamowania lub neutralizowania wydzielania soku żołądkowego 376
 Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori* 379
 Leki chroniące błonę śluzową 379
 Wymioty **379**
 Odruchowy mechanizm wymiotów 380
 Leki przeciwwymiotne 380
 Perystaltyka przewodu pokarmowego **382**
 Leki przeczyszczające 382
 Leki zwiększające motorykę przewodu pokarmowego 383
 Leki przeciwbiegunkowe 383
 Leki hamujące motorykę i leki rozkurczowe 384
 Leki stosowane w przewlekłych chorobach jelit **384**
 Leki wpływające na drogi żółciowe **385**
 Przyszłe kierunki **385**

30. Kontrola glukozy we krwi i leczenie farmakologiczne cukrzycy 387

Wprowadzenie **387**
 Wstęp **387**
 Kontrola stężenia glukozy we krwi **387**
 Hormony wysp trzustkowych **387**
 Insulina 387
 Glukagon 391
 Somatostatyna 392
 Amylina (wyspowa polipeptyd amyloidowy) 392
 Inkretyny 392
 Cukrzyca **392**
 Leczenie cukrzycy 393
 Potencjalne nowe leki przeciwcukrzycowe 399

31. Otyłość 401

Wprowadzenie **401**
 Wstęp **401**
 Definicja otyłości 401
 Mechanizmy kontrolujące równowagę energetyczną **401**

Rola hormonów jelitowych i innych w regulacji masy ciała 401
 Obwody neurologiczne kontrolujące masę ciała i nawyki żywieniowe 404
 Otyłość jako problem zdrowotny **405**
 Patofizjologia otyłości u ludzi 406
 Otyłość jako zaburzenie homeostatycznej kontroli bilansu energetycznego 406
 Czynniki genetyczne i otyłość 407
 Farmakologiczne podejście do problemu otyłości **407**
 Sibutramina 408
 Orlistat 408
 Nowe podejście do leczenia otyłości **409**

32. Przysadka i kora nadnerczy 411

Wprowadzenie **411**
 Przysadka **411**
 Przedni płat przysadki (przysadka gruczołowa) 411
 Hormony podwzgórza 411
 Hormony przedniego płata przysadki 413
 Tylny płat przysadki (przysadka nerwowa) 416
 Kora nadnerczy **417**
 Glikokortykosteroidy 419
 Mineralokortykoidy 423
 Nowe kierunki w leczeniu glikokortykosteroidami **425**

33. Tarczyca 427

Wprowadzenie **427**
 Produkcja, magazynowanie i wydzielanie hormonów **427**
 Wychwyt jodków z osocza przez komórki pęcherzykowe 427
 Utlenianie jodków i jodowanie reszt tyrozynowych 427
 Wydzielanie hormonów tarczycy 427
 Regulacja czynności gruczołu tarczowego **427**
 Czynność hormonów tarczycy **429**
 Wpływ na procesy metaboliczne 429
 Wpływ na procesy wzrostu i rozwoju 429
 Mechanizm działania 429
 Transport i metabolizm hormonów tarczycy **429**
 Nieprawidłowe działania tarczycy **430**
 Nadczynność tarczycy (tyreotoksykoza) 430
 Nietoksyczne wole proste 430
 Niedoczynność tarczycy 430
 Leki stosowane w chorobach gruczołu tarczowego **431**
 Nadczynność tarczycy 431
 Niedoczynność tarczycy 432

34. Układ rozrodczy 434

Wprowadzenie **434**
 Wstęp **434**
 Endokrynologiczna kontrola rozrodu **434**
 Neurohormonalna kontrola żeńskiego układu płciowego 434
 Neurohormonalna kontrola męskiego układu rozrodczego 435
 Behawioralne działanie hormonów płciowych 436
 Leki wpływające na funkcje reprodukcyjne **436**
 Estrogeny 436
 Antyestrogeny 437
 Gestageny 438
 Antygestageny 438
 Pomenopauzalna hormonalna terapia zastępcza 439

- Androgeny 439
- Anaboliczne steroidy 440
- Antyandrogeny 440
- Agoniści i antagoniści gonadoliberyny 441
- Gonadotropiny i ich analogi 441
- Leki stosowane w antykoncepcji 442
- Doustne środki antykoncepcyjne 442
- Inne formy antykoncepcji 443
- Macica 443
- Leki stymulujące macicę 444
- Leki, które hamują kurczliwość macicy 445
- Zaburzenia erekcji 445

35. Metabolizm kostny 448

- Wprowadzenie 448
- Wstęp 448
- Budowa kości 448
- Procesy przebudowy kości 448
- Działanie komórek i cytokin 448
- Obrót wapnia i fosforanów w kościach 449
- Hormony zaangażowane w metabolizm i przebudowę kostną 450
- Choroby kości 453
- Leki stosowane w chorobach kości 453
- Bisfosfoniany 453
- Estrogeny i modulatory receptorów estrogenowych 454
- Parathormon i teryparatyd 454
- Ranelinian strontu 455
- Preparaty witaminy D 455
- Kalcytonina 455
- Sole wapnia 455
- Związki kalcymimetyczne 455
- Potencjalne terapie 456

Część 4: Układ nerwowy

36. Neuroprekaźnictwo chemiczne i działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym 457

- Wprowadzenie 457
- Wstęp 457
- Prekaźnictwo chemiczne w OUN 457
- Punkty uchwytu działania leków 459
- Działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym 459
- Bariera krew-mózg 460
- Podział leków psychotropowych 461

37. Przekazniki aminokwasowe 463

- Wprowadzenie 463
- Aminokwasy pobudzające 463
- Pobudzające aminokwasy jako neuroprekaźniki w OUN 463
- Metabolizm i uwalnianie aminokwasów 463
- Glutaminian 464
- Rodzaje receptorów glutaminianergicznych 464
- Plastyczność synaptyczna i długotrwałe wzbudzenie synaptyczne 466
- Leki wpływające na receptory glutaminianergiczne 469
- Kwas γ -aminomasłowy (GABA) 471
- Synteza, magazynowanie i funkcja 471
- Receptory GABA: budowa i farmakologia 471
- Leki działające na receptory GABA 472
- Glicyna 474
- Podsumowanie 474

38. Inne przekazniki i modulatory 476

- Wprowadzenie 476
- Wstęp 476
- Noradrenalina 476
- Drogi noradrenergiczne w OUN 476
- Aspekty funkcjonalne 477
- Dopamina 478
- Drogi dopaminergiczne w OUN 478
- Receptory dopaminergiczne 479
- Aspekty funkcjonalne 480
- 5-Hydroksytryptamina 481
- Drogi 5-HT w OUN 482
- Receptory 5-HT w OUN 482
- Aspekty funkcjonalne 483
- Leki stosowane klinicznie 483
- Acetylocholina 484
- Drogi cholinergiczne w OUN 484
- Receptory cholinergiczne 484
- Aspekty funkcjonalne 485
- Puryny 485
- Histamina 486
- Inne przekazniki w OUN 487
- Melatonina 487
- Tlenek azotu 487
- Przekazniki lipidowe 488
- Uwagi końcowe 488

39. Choroby neurodegeneracyjne 491

- Wprowadzenie 491
- Nieprawidłowe fałdowanie oraz agregacja białek w przewlekłych chorobach neurodegeneracyjnych 491
- Mechanizmy śmierci komórki 492
- Ekscytotoksyczność 492
- Apoptoza 494
- Stres oksydacyjny 494
- Zmiany niedokrwienne mózgu 495
- Patofizjologia 495
- Leczenie udaru mózgu 495
- Choroba Alzheimer 497
- Patogeneza choroby Alzheimer 497
- Leczenie choroby Alzheimer 499
- Choroba Parkinsona 501
- Charakterystyczne cechy choroby Parkinsona (obraz kliniczny, zmiany neurochemiczne) 501
- Patogeneza choroby Parkinsona 501
- Leczenie farmakologiczne choroby Parkinsona 503
- Choroba Huntingtona 506
- Choroby wywołane przez priony 506

40. Środki znieczulenia ogólnego 509

- Wprowadzenie 509
- Wstęp 509
- Mechanizm działania środków znieczulających 509
- Rozpuszczalność w tłuszczach 509
- Wpływ na kanały jonowe 510
- Wpływ na układ nerwowy 511
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy 511
- Dożylnie środki znieczulające 512
- Propofol 512
- Tiopental 512
- Etomidat 513
- Inne środki dożylnie 513
- Anestetyki wziewne 514
- Aspekty farmakokinetyczne 515

- Poszczególne anestetyki wziewne **517**
 Izofluran, dezfluran, sewofluran, enfluran
 i halotan **517**
 Podtlenek azotu **518**
 Stosowanie kombinacji anestetyków z innymi
 lekami **519**

41. Leki przeciwbólowe **520**

- Wprowadzenie **520**
 Neuronalne mechanizmy bólu **520**
 Dośrodkowe neurony nocyceptywne **520**
 Modulacja szlaku nocyceptywnego **520**
 Ból neuropatyczny **523**
 Ból i nocycepcja **524**
 Sygnalizacja chemiczna na szlaku
 nocyceptywnym **524**
 Przekazniki i modulatory szlaku
 nocyceptywnego **526**
 Leki analgetyczne **527**
 Leki opioidowe **527**
 Paracetamol **537**
 Leczenie bólu neuropatycznego **538**
 Inne leki łagodzące ból **539**
 Nowe metody **539**

42. Środki znieczulenia miejscowego i inne związki wpływające na kanały sodowe **542**

- Wprowadzenie **542**
 Środki miejscowo znieczulające **542**
 Inne związki wpływające na kanały sodowe **547**
 Tetrodotoksyna i saksytoksyna **547**
 Środki wpływające na bramkowanie kanałów
 sodowych **547**

43. Leki przeciwlękowe i nasenne **549**

- Wprowadzenie **549**
 Istota lęku i jego leczenie **549**
 Pomiar aktywności lękowej **549**
 Zwierzęce modele lęku **549**
 Testy na ludziach **550**
 Leki stosowane w leczeniu lęku **550**
 Leki używane do leczenia bezsenności
 (leki nasenne) **550**
 Benzodiazepiny i podobne leki **551**
 Mechanizm działania **552**
 Działania farmakologiczne i zastosowania **552**
 Aspekty farmakokinetyczne **554**
 Działania niepożądane **554**
 Antagoniści i odwrotni agoniści
 benzodiazepin **555**
 Buspiron **555**
 Inne potencjalne leki przeciwlękowe **557**

44. Leki przeciwpadaczkowe **559**

- Wprowadzenie **559**
 Wstęp **559**
 Istota padaczki **559**
 Typy padaczki **559**
 Neuronalne mechanizmy i zwierzęce modele
 padaczki **561**
 Leki przeciwpadaczkowe **562**
 Karbamazepina **565**
 Fenytoina **566**
 Walproinian **567**
 Etosuksymid **567**
 Fenobarbital **567**

- Benzodiazepiny **568**
 Nowsze leki przeciwpadaczkowe **568**
 Rozwój nowych leków **569**
 Inne zastosowania leków
 przeciwpadaczkowych **570**
 Leki przeciwpadaczkowe a ciąża **570**
 Skurcz mięśni i leki rozkurczające mięśnie **570**

45. Leki przeciwpyszotyczne **572**

- Wprowadzenie **572**
 Wstęp **572**
 Istota schizofrenii **572**
 Etiologia i patogenez schizofrenii **573**
 Leki przeciwpyszotyczne **574**
 Klasyfikacja leków przeciwpyszotycznych **574**
 Działanie behawioralne **579**
 Działania niepożądane **579**
 Aspekty farmakokinetyczne **581**
 Kliniczne zastosowanie i kliniczna skuteczność **581**
 Przyszłe osiągnięcia **582**

46. Leki przeciwdpresyjne **584**

- Wprowadzenie **584**
 Istota depresji **584**
 Teorie depresji **584**
 Teoria monoaminowa **584**
 Leki przeciwdpresyjne **587**
 Typy leków przeciwdpresyjnych **587**
 Testowanie leków przeciwdpresyjnych **591**
 Mechanizm działania leków
 przeciwdpresyjnych **591**
 Inhibitory wychwytu monoamin **593**
 Antagoniści receptorów monoamin **597**
 Inhibitory monoaminooksydazy **597**
 Różnorodne leki **599**
 Leki przeciwdpresyjne. Przyszłość **599**
 Terapie stymulacji mózgu **600**
 Kliniczna skuteczność leczenia
 przeciwdpresyjnego **600**
 Inne kliniczne zastosowanie leków
 przeciwdpresyjnych **601**
 Leki w terapii depresji dwubiegunowej **601**
 Lit **601**
 Leki przeciwpadaczkowe **603**
 Atypowe leki przeciwpyszotyczne **603**

47. Środki psychostymulujące i psychozomimetyczne **605**

- Wprowadzenie **605**
 Środki psychostymulujące **605**
 Amfetamina i związki pokrewne **605**
 Kokaina **608**
 Metyloksantyny **609**
 Inne środki pobudzające **610**
 Środki psychozomimetyczne **610**
 LSD, psylocybina i meskalina **610**
 MDMA (ecstasy) **611**
 Ketamina i fencyklidyna **611**
 Inne środki psychozomimetyczne **611**

48. Uzależnienie lekowe, zależność i nadużywanie **613**

- Wprowadzenie **613**
 Stosowanie i nadużywanie leków **613**
 Przyjmowanie narkotyku **613**
 Szkodliwość narkotyków **613**
 Uzależnienie lekowe **615**

- Tolerancja 616
- Farmakologiczne aspekty leczenia uzależnień lekowych 618
- Nikotyna i tytoń 618
- Farmakologiczne efekty palenia 619
- Aspekty farmakokinetyczne 620
- Tolerancja i uzależnienie 620
- Szkodliwe efekty palenia 621
- Kierunki farmakologiczne leczenia uzależnienia nikotynowego 622
- Etanol 623
- Efekty farmakologiczne etanolu 623
- Aspekty farmakokinetyczne 626
- Tolerancja i uzależnienie 628
- Aspekty farmakologiczne leczenia uzależnienia alkoholowego 628

Część 5: Leki stosowane w leczeniu zakażeń, nowotworów i zaburzeń immunologicznych

49. Podstawowe zasady chemioterapii skierowanej przeciw mikroorganizmom 631

- Wprowadzenie 631
- Wstęp 631
- Molekularne podstawy chemioterapii 631
 - Reakcje biochemiczne jako potencjalne cele dla chemioterapeutyków 632
 - Uformowane struktury komórkowe jako cele w potencjalnej terapii 637
- Oporność na leki przeciwbakteryjne 639
 - Genetyczne czynniki oporności na antybiotyki 639
 - Biochemiczne mechanizmy oporności na antybiotyki 640
 - Obecny status epidemiologiczny oporności bakterii na antybiotyki 641

50. Leki przeciwbakteryjne 644

- Wprowadzenie 644
- Wstęp 644
- Chemioterapeutyki, które wpływają na syntezę foliatów lub na ich działanie biologiczne 644
 - Sulfonamidy 644
 - Trimetoprim 646
- Antybiotyki beta-laktamowe 647
 - Penicyliny 647
 - Cefalosporyny i cefamycyny 650
 - Inne antybiotyki beta-laktamowe 650
- Antybiotyki przeciwbakteryjne wpływające na syntezę białek bakteryjnych 651
 - Tetracykliny 651
 - Amfenikole 652
 - Aminoglikozydy 652
 - Makrolidy 654
- Leki przeciwbakteryjne wpływające na topoizomerazę 654
 - Chinolony 654
- Różne rzadziej stosowane leki przeciwbakteryjne 655
- Leki przeciwpłukowe 656
 - Leki stosowane w leczeniu gruźlicy 656
 - Leki używane w leczeniu trądu 658
- Nowe leki przeciwbakteryjne – możliwości i przyszłość 659

51. Leki przeciwwirusowe 661

- Wprowadzenie 661
- Podstawowe informacje na temat wirusów 661
 - Budowa wirusa 661
 - Przykłady patogenów wirusowych 661
 - Cykl rozwojowy wirusów 661
- Interakcje organizm–wirus 662
 - Mechanizmy obronne gospodarza przeciwko wirusom 662
 - Sposoby ominięcia mechanizmów obronnych gospodarza przez wirusy 663
- HIV i AIDS 663
- Leki przeciwwirusowe 664
 - Terapia skojarzona zakażenia wirusem HIV 669
 - Perspektywy opracowania nowych leków przeciwwirusowych 670

52. Leki przeciwgrzybicze 672

- Wprowadzenie 672
- Grzyby i zakażenia grzybicze 672
- Leki używane w leczeniu zakażeń grzybiczych 672
 - Antybiotyki przeciwgrzybicze 673
 - Syntetyczne leki przeciwgrzybicze 674
 - Inne azole 675
 - Inne leki przeciwgrzybicze 675
- Perspektywy rozwoju 676

53. Leki przeciwprwotniakowe 677

- Wprowadzenie 677
- Interakcje pomiędzy gospodarzem i pasożytem 677
- Malaria i leki przeciwmalaryczne 677
 - Cykl życiowy pasożyta malarii 678
 - Leki przeciwmalaryczne 680
 - Potencjalne nowe leki przeciwmalaryczne 686
- Pełzaki i leki przeciwpełzakowe 686
- Trypanosomiozy i leki niszczące świdrowce 687
- Inne zakażenia pierwotniakami i ich leczenie 688
 - Leiszmanioza 688
 - Rzęsistkowica 688
 - Lamblioza 688
 - Toksoplazmoza 688
 - Pneumocystoza 688
- Perspektywy rozwoju 689

54. Leki przeciwrobacze 691

- Wprowadzenie 691
- Pasożytnicze zakażenia przewodu pokarmowego 691
- Leki przeciwrobacze 692
- Oporność na leki przeciwrobacze 694
- Szczepionki oraz inne innowacyjne metody 695

55. Leki przeciwnowotworowe 697

- Wprowadzenie 697
- Wstęp 697
- Patogeneza chorób nowotworowych 697
 - Geneza komórki nowotworowej 697
 - Szczególne cechy komórek nowotworowych 698
- Ogólne zasady działania cytotoksycznych leków przeciwnowotworowych 700
- Leki przeciwnowotworowe 701
 - Środki alkilujące i związki pochodne 702
 - Antymetabolity 704
 - Antybiotyki cytotoksyczne 705
 - Pochodne roślin 706
 - Hormony 706

Antagoniści hormonów 707
 Przeciwciała monoklonalne 707
 Inhibitory kinaz białkowych 708
 Inne leki 709

Oporność na leki przeciwnowotworowe 710
 Schematy leczenia 710
 Łagodzenie wymiotów i uszkodzenia szpiku 710
 Perspektywy rozwoju 711

Część 6: Zagadnienia szczególne

56. Różnice osobnicze i interakcje lekowe 713

Wprowadzenie 713
 Wstęp 713
 Czynniki odpowiedzialne za jakościowe różnice międzypersonalne 713
 Pochodzenie etniczne 713
 Wiek 714
 Cięża 715
 Choroby przewlekłe 715
 Reakcje idiosynkratyczne 716
 Interakcje lekowe 716
 Interakcje farmakodynamiczne 717
 Interakcje farmakokinetyczne 717

57. Niepożądane działania leków 722

Wprowadzenie 722
 Wstęp 722
 Klasyfikacja działań niepożądanych 722
 Niepożądane działania leków zależne od głównego mechanizmu działania leku 722
 Niepożądane działania leków niezależne od głównego mechanizmu działania leku 723
 Toksyczność leków 723
 Badanie toksyczności 723
 Ogólne mechanizmy uszkodzenia i śmierci komórki wywołane przez czynniki toksyczne 724
 Mutagenesa i karcynogenesa 726
 Teratogenesa i leki wywołujące uszkodzenie płodu 728
 Reakcje alergiczne na leki 731
 Mechanizmy immunologiczne 731
 Typy kliniczne reakcji alergicznych na leki 731

58. Leki stylu życia oraz leki w sporcie 734

Wprowadzenie 734
 Co oznacza termin leki stylu życia? 734
 Klasyfikacja leków stylu życia 734
 Leki w sporcie 735
 Steroidy anaboliczne 736
 Ludzki hormon wzrostu 737
 Leki pobudzające 737
 Wnioski 738

59. Leki biotechnologiczne i terapia genowa 739

Wprowadzenie 739
 Wstęp 739
 Leki biotechnologiczne 739
 Białka i polipeptydy 740
 Przeciwciała monoklonalne 741
 Terapia genowa 742
 Wprowadzenie genu 742
 Kontrola ekspresji genów 745
 Kwestie bezpieczeństwa 745
 Zastosowania terapeutyczne 746
 Wady monogeniczne 746
 Terapia genowa nowotworów 746
 Terapia genowa i choroby zakaźne 747
 Terapia genowa i choroby układu krążenia 747
 Inne podejścia oparte na genach 747

60. Odkrycie i rozwój leku 750

Wprowadzenie 750
 Etapy rozwoju leków 750
 Odkrycie leku 750
 Rozwój badań przedklinicznych 752
 Badania kliniczne 753
 Leki biologiczne (biofarmaceutyki) 753
 Aspekty komercyjne rozwoju leków 754
 Perspektywy na przyszłość 754
 Słowo końcowe 755

Dodatek 757

Skorowidz 769