

Spis treści

Przedmowa do wydania dziewiątego xv

Przedmowa do wydania polskiego 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 3

Narodziny biotechnologii 4

Teraźniejszość farmakologii 4

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

Częściowe agonisty i teoria skuteczności 13

Częściowe agonisty jako antagonisty 14

Inne formy antagonizmu lekowego 16

Desensytyzacja i tolerancja 18

Zmiany w receptorach 18

Translokacja (przemieszczenie) receptorów 18

Wyczerpanie mediatorów 19

Upośledzenie metabolizmu leków 19

Adaptacja fizjologiczna 19

Ilościowe aspekty interakcji lek-receptor 19

Zjawisko wiązania 19

Wiązanie w obecności więcej niż jednego leku 20

Natura działania leków 21

3 Jak działają leki: aspekty molekularne 23

Wprowadzenie 23

Białkowe miejsca docelowe działania leków 23

Receptory 23

Kanały jonowe 23

Enzymy 24

Białka transportujące 24

Białka receptorowe 25

Klonowanie receptorów 25

Rodzaje receptorów 25

Molekularna budowa receptorów 27

Typ 1: kanały jonowe bramkowane ligandem 28

Typ 2: receptory sprzężone z białkiem G 30

Typ 3: receptory sprzężone i powiązane z kinazami 41

Typ 4: receptory jądrowe 45

Kanały jonowe jako miejsca docelowe działania leków 48

Wybiórczość jonów 48

Bramkowanie 48

Molekularna budowa kanałów jonowych 49

Farmakologia kanałów jonowych 50

Kontrola ekspresji receptorów 50

Receptory i choroby 51

4 Jak działają leki: aspekty komórkowe – pobudzenie, skurcz i sekrecja 54

Wprowadzenie 54

Regulacja wapnia wewnątrzkomórkowego 54

Mechanizmy napływu wapnia 54

Mechanizmy usuwania wapnia 57

Mechanizmy uwalniające wapń 57

Kalmodulina 59

Pobudzenie 59

Komórka „spoczynkowa” 59

Zjawiska elektryczne i jonowe leżące u podłoża potencjału czynnościowego 60

Działanie kanałów 60

Skurcz mięśnia 65

Mięśnie szkieletowe 65

Mięsień sercowy 65

Mięśnie gładkie 65

Uwalnianie mediatorów chemicznych 68

Egzocytoza 68

Mechanizmy uwalniania niezwiązane z pęcherzykami 69

Nabłonkowy transport jonów 70

5 Jak działają leki: biofarmaceutyki i terapia genowa 72

Wprowadzenie 72

Wstęp 72

Biofarmaceutyki o budowie białek i oligonukleotydów 72

Białka i polipeptydy 73

Metody produkcji 73

Przeciwciała monoklonalne 74

Oligonukleotydy 75

Farmakologia biofarmaceutyków białkowych

i oligonukleotydowych 75

Terapia genowa 78

Wprowadzenie genu 78

Kontrola ekspresji genów 80

Bezpieczeństwo i kwestie społeczne 81

Zastosowania terapeutyczne 81

Uwagi końcowe 83

6 Prolifercja komórkowa, apoptoza, naprawa i regeneracja 85

Wprowadzenie 85

Prolifercja komórkowa 85

Cykl komórkowy 85

Interakcje pomiędzy komórkami, czynnikami wzrostu i macierzą zewnątrzkomórkową 88

Angiogeneza 89**Apoptoza i eliminacja komórek 90**

Zmiany morfologiczne w apoptozie 90

Apoptoza 90

Szlaki apoptozy 91

Implikacje patofizjologiczne 92

Naprawa i gojenie 93

Hiperplazja 93

Wzrost, inwazja

i przerzuty nowotworowe 93

Komórki macierzyste i regeneracja 93

Perspektywy terapeutyczne 94

Mechanizmy apoptozy 94

Angiogeneza i metaloproteinazy 95

Regulacja cyklu komórkowego 95

7 Mechanizmy komórkowe: obrona gospodarza 97**Wprowadzenie 97****Wstęp 97****Wrodzona odpowiedź immunologiczna 97**

Rozpoznanie patogenu 98

Nabyta odpowiedź immunologiczna 103

Faza indukcji 103

Faza efektorowa 105

Ogólnoustrojowa odpowiedź w zapaleniu 108

Rola układu nerwowego w zapaleniu 108

Niepożądane reakcje zapalne i immunologiczne 108

Następstwa reakcji zapalnej 109

8 Metody i pomiary w farmakologii 111**Wprowadzenie 111****Próba biologiczna 111**

Układy testów biologicznych 111

Ogólne zasady przeprowadzania prób

biologicznych 113

Zwierzęce modele chorób 115

Zwierzęce modele genetyczne i transgeniczne 116

Badania farmakologiczne u ludzi 116**Badania kliniczne 117**

Unikanie efektu bias 118

Wielkość próby 119

Pomiar wyniku klinicznego 120

Placebo 120

Metaanaliza 120

Równoważenie korzyści i ryzyka 120

9 Wchłanianie i dystrybucja leku 123**Wprowadzenie 123****Wstęp 123****Procesy fizyczne warunkujące losy leków****w organizmie 123**

Ruch cząsteczek leków przez bariery komórkowe 123

Wiązanie leków z białkami osocza 129

Przechodzenie leków do tkanki tłuszczowej i innych tkanek 131

Wchłanianie leków i drogi podania 131

Podawanie doustne 131

Podanie leku na błonę śluzową jamy ustnej (podjęzykowo lub dopoliczkowo) 134

Droga doodbytnicza 134

Podanie leku na inne powierzchnie nabłonkowe 134

Dystrybucja leków w organizmie 136

Obszary płynowe ciała 136

Bariera krew-mózg 136

Objętość dystrybucji 137

Specjalne metody dostarczania leków 139**10 Metabolizm i eliminacja leków 141****Wprowadzenie 141****Wstęp 141**

Metabolizm leków 141

Reakcje I fazy 141

Reakcje II fazy 143

Stereoselektywność 144

Hamowanie enzymów układu cytochromu P450 144

Indukcja enzymów mikrosomalnych 144

Metabolizm przedukładowy (efekt pierwszego przejścia) 144

Metabolity leków aktywne farmakologicznie 145

Interakcje leków spowodowane pobudzeniem lub hamowaniem aktywności enzymu 146

Wydalanie leków i metabolitów 148

Wydalanie z żółcią i krążenie jelitowo-wątrobowe 148

Wydalanie leków i metabolitów przez nerki 148

Interakcje leków spowodowane zmianą wydalania leków 150

11 Farmakokinetyka 152**Wprowadzenie 152****Wstęp: definicja i zastosowania farmakokinetyki 152**

Zastosowania farmakokinetyki 153

Zakres tego rozdziału 153

Eliminacja leku wyrażona jako klirens 153**Model jednokompartamentowy 154**

Efekt wielokrotnego dawkowania 156

Wpływ różnic w tempie wchłaniania na stężenie 156

Bardziej złożone modele kinetyczne 157

Model dwukompartamentowy 158

Kinetyka saturacyjna 158

Kinetyka populacyjna 160**Ograniczenia farmakokinetyki 160****12 Zmienność osobnicza, farmakogenetyka i medycyna personalizowana 162****Wprowadzenie 162****Wstęp 162****Czynniki epidemiologiczne i zmienność****międzyosobnicza w odpowiedzi na leki 163**

Pochodzenie etniczne 163

Wiek 163

Cięża 165

Choroby 165

Interakcje lekowe 166

Zmienność genetyczna a odpowiedź na leki 167

Zaburzenia farmakokinetyczne uwarunkowane jednogennowo 168

Leki i kliniczne testy farmakogenomiczne 170

Testy genetyczne HLA 171

Testy genetyczne związane z metabolizmem leków 171

Testy genetyczne związane z miejscem docelowym działania leku 172

Złożone testy genetyczne (metabolizm i miejsce działania) 172

Wnioski 172

Część 2 Mediatory chemiczne

13 Przekąźniki chemiczne i autonomiczny układ nerwowy 174

Wprowadzenie 174

Informacje historyczne 174

Autonomiczny układ nerwowy 175

Podstawy anatomiczne i fizjologiczne 175

Neuroprzekąźniki w autonomicznym układzie nerwowym 177

Ogólne zasady przekąźnictwa chemicznego 177

Modulacja presynaptyczna 177

Modulacja postsynaptyczna 181

Neuroprzekąźniki inne niż acetylocholina i noradrenalina 181

Współprzekąźnictwo 182

Zakończenie działania neuroprzekąźnika 184

Nadwrażliwość poodnawieniowa 185

Podstawowe etapy w przekąźnictwie neurochemicznym: punkty uchwytu działania leków 185

14 Przekąźnictwo cholinergiczne 187

Wprowadzenie 187

Muskarynowe i nikotynowe działania acetylocholin 187

Receptory acetylocholinowe 187

Receptory nikotynowe 187

Receptory muskarynowe 189

Fizjologia przekąźnictwa cholinergicznego 190

Synteza i uwalnianie acetylocholin 190

Zjawiska elektryczne w przekąźnictwie w szybkich synapsach cholinergicznym 192

Działanie leków na przekąźnictwo cholinergiczne 193

Leki wpływające na receptory muskarynowe 194

Leki działające na zwoje autonomiczne 198

Leki działające presynaptycznie 204

Leki nasilające przekąźnictwo cholinergiczne 205

Inne leki nasilające przekąźnictwo cholinergiczne 209

15 Przekąźnictwo noradrenergiczne 211

Wprowadzenie 211

Katecholaminy 211

Klasyfikacja receptorów adrenergicznych 211

Fizjologia przekąźnictwa noradrenergicznego 212

Neuron noradrenergiczny 212

Wychwyt i degradacja noradrenalin 216

Leki działające na przekąźnictwo noradrenergiczne 218

Leki działające na receptory adrenergiczne 218

Leki działające na neurony noradrenergiczne 228

16 5-Hydroksytryptamina i farmakologia migreny 233

Wprowadzenie 233

5-Hydroksytryptamina 233

Dystrybucja, biosynteza i metabolizm 233

Działanie farmakologiczne 237

Leki działające na receptory serotoninowe 237

Migrena i inne stany kliniczne, w których 5-HT odgrywa istotną rolę 239

Migrena i leki przeciwmigrenowe 239

Leki przeciwmigrenowe 241

Zespół rakowiaka 243

Nadciśnienie płucne 243

17 Puryny 245

Wprowadzenie 245

Wstęp 245

Receptory purynergiczne 245

Adenozyna jako przekąźnik 247

Adenozyna a układ sercowo-naczyniowy 247

Adenozyna a astma 248

Adenozyna w stanie zapalnym 248

Adenozyna w OUN 248

ADP jako przekąźnik 248

ADP i płytki 248

ATP jako przekąźnik 248

ATP jako neuroprzekąźnik 249

ATP i nocyciepja 249

ATP w zapaleniu 249

Perspektywy 249

18 Hormony działające miejscowo

Cz. 1: Histamina i biologicznie aktywne lipidy 251

Wprowadzenie 251

Wstęp 251

Co to jest „mediator”? 251

Histamina 251

Synteza i magazynowanie histaminy 252

Uwalnianie histaminy 252

Receptory histaminowe 252

Działanie 252

Eikozanoidy 253

Zagadnienia ogólne 253

Budowa i biosynteza 253

Prostanoidy 255

Leukotrieny 258

Receptory leukotrienowe 259

Działanie leukotrienów 259

Inne ważne pochodne kwasów tłuszczowych 260

Czynnik aktywujący płytki 260

Biosynteza 260

Działanie i znaczenie w zapaleniu 261

Uwagi końcowe 261

19 Hormony działające miejscowo

Cz. 2: Peptydy i białka 263

Wprowadzenie 263

Wstęp 263

Ogólne zasady farmakologii białek i peptydów 263

Budowa 263

Rodzaje mediatorów białkowych i peptydowych 263

Biosynteza i regulacja wydzielania peptydów 264

Prekursory peptydów 264

Różnorodność w obrębie rodzin peptydów 264

Transport i wydzielanie peptydów 265
Bradykinina 266
 Źródła i powstawanie bradykininy 266
 Metabolizm i inaktywacja bradykininy 266
 Receptory bradykininowe 266
 Działanie i znaczenie bradykininy w zapaleniu 266

Neuropeptydy 267

Cytokiny 268

Interleukiny i związki pokrewne 268
 Chemokiny 268
 Interferony 270
 „Burza cytokinowa” 270

Białka i peptydy przeciwzapalne 270

Podsumowanie 271

20 Kannabinoidy 272

Wprowadzenie 272

Kannabinoidy pochodzenia roślinnego i ich działanie farmakologiczne 272

Działanie farmakologiczne 272
 Zagadnienia farmakokinetyczne 273
 Działania niepożądane 273
 Tolerancja i uzależnienie 273

Receptory kannabinoidowe 273

Endokannabinoidy 274

Biosynteza endokannabinoidów 275
 Wyłączanie sygnału endokannabinoidowego 275
 Działanie fizjologiczne 275
 Udział w procesach patologicznych 276

Syntetyczne kannabinoidy 276

Zastosowanie kliniczne 277

21 Tlenek azotu i pokrewne mediatory 279

Wprowadzenie 279

Wstęp 279

Biosynteza tlenu azotu i mechanizmy ją kontrolujące 279

Degradacja i transport tlenu azotu 282

Działanie tlenu azotu 282

Zagadnienia biochemiczne i komórkowe 283
 Działania naczyniowe 283
 Działania neuronalne 284
 Obrona gospodarza 284

Zastosowanie terapeutyczne 284

Tlenek azotu 284
 Donory tlenu azotu/prekursory 284
 Hamowanie syntezy tlenu azotu 284
 Potencjalizacja działania tlenu azotu 285

Schorzenia, w których tlenek azotu może odgrywać istotną rolę 286

Inne mediatory gazowe 287

Częstość i rytm serca 290

Kurczliwość serca 293

Zużycie tlenu przez serce i wieńcowy przepływ krwi 295

Kontrola czynności serca przez autonomiczny układ nerwowy 296

Układ współczulny 296

Przywspółczulny układ nerwowy 296

Peptydy natriuretyczne serca 297

Choroba niedokrwienna serca 298

Dławica piersiowa 298

Zawał serca 299

Leki wpływające na funkcję serca 299

Leki przeciwaritmiczne 300

Leki zwiększające siłę skurczu mięśnia sercowego 304

Leki przeciwdławicowe 305

23 Układ naczyniowy 312

Wprowadzenie 312

Wstęp 312

Budowa i działanie układu naczyniowego 312

Kontrola napięcia ściany naczyń 313

Śródbłonek naczyń 313

Układ renina–angiotensyna 317

Leki o działaniu naczyniowym 318

Leki kurczące naczynia 319

Angiotensyna II 319

Wazopresyna (hormon antydiuretyczny) 319

Leki rozkurczające naczynia 320

Wskazania kliniczne do stosowania leków naczyniowych 325

Nadciśnienie tętnicze 325

Niewydolność serca 327

Wstrząs i hipotensja 330

Miażdżycy tętnic obwodowych 331

Choroba Raynauda 331

Nadciśnienie płucne 331

24 Miażdżycy i metabolizm lipoprotein 334

Wprowadzenie 334

Wstęp 334

Aterogeneza 334

Transport lipoprotein 335

Dyslipidemia 337

Prewencja miażdżycy 338

Leki zmniejszające stężenie lipidów 338

Statyny: inhibitory reduktazy HMG-CoA 338

Inhibitory konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny 9 340

Fibraty 340

Leki hamujące wchłanianie cholesterolu 340

Kwas nikotynowy 341

Pochodne oleju rybnego 341

Mipomersen 342

Lomitapid 342

25 Hemostaza i zakrzepica 343

Wprowadzenie 343

Wstęp 343

Krzepnięcie krwi 343

Kaskada krzepnięcia 343

Część 3 Farmakoterapia głównych układów narządów

22 Serce 290

Wprowadzenie 290

Wstęp 290

Podstawy fizjologii serca 290

Śródbłonek naczyniowy w procesach hemostazy i zakrzepicy 346

Leki działające na kaskadę krzepnięcia 346

Zaburzenia krzepnięcia 346

Zakrzepica 348

Aktywacja i agregacja płytek krwi 353

Leki przeciwpłytkowe 353

Fibrynoliza (tromboliza) 357

Leki fibrynolityczne 358

26 Układ krwiotwórczy i leczenie niedokrwistości 360

Wprowadzenie 360

Wstęp 360

Układ krwiotwórczy 360

Rodzaje niedokrwistości 360

Substancje poprawiające obraz krwi 361

Żelazo 361

Witamina B₁₂ i kwas foliowy 363

Hematopoetyczne czynniki wzrostu 365

Niedokrwistość hemolityczna 368

Leki stosowane w terapii napadów hemolitycznych 368

27 Leki przeciwzapalne i immunosupresyjne 370

Wprowadzenie 370

Wstęp 370

Inhibitory cyklooksigenazy 370

Mechanizm działania 371

Działanie farmakologiczne 373

Działania terapeutyczne 373

Ważne NLPZ i koksylidy 375

Leki przeciwreumatyczne 378

Leki przeciwcytokinowe i inne biofarmaceutyki 383

Leki stosowane w terapii dny moczanowej 384

Antagonisty histaminy 386

Perspektywy: nowe leki, nowe zastosowania 388

28 Skóra 390

Wprowadzenie 390

Wstęp 390

Budowa skóry 390

Często występujące choroby skóry 392

Trądzik pospólny (*acne vulgaris*) 393

Trądzik różowaty (*acne rosacea*) 393

Łysienie (*alopecia*) i hirsutyzm 393

Wyprysk (*eczema*) 393

Świąd (*pruritus*) 393

Pokrzywka (*urticaria*) 394

Łuszczyca (*psoriasis*) 394

Brodawki 394

Inne zakażenia 394

Wpływ leków na skórę 394

Postaci leków 394

Podstawowe leki stosowane w chorobach skóry 395

Leki przeciwbakteryjne 395

Glikokortykosteroidy i inne leki przeciwzapalne 395

Leki stosowane w celu kontroli wzrostu włosów 396

Retinoidy 396

Analogi witaminy D 396

Leki działające w innych mechanizmach 397

Uwagi końcowe 398

29 Układ oddechowy 400

Wprowadzenie 400

Fizjologia oddychania 400

Kontrola napędu oddechowego 400

Regulacja napięcia mięśniowego dróg oddechowych, krążenia płucnego i wydzielania gruczołów egzokrynych 400

Choroby układu oddechowego i ich leczenie 401

Astma 401

Leki kontrolujące przebieg choroby i objawowe stosowane w astmie 404

Ciężki napad astmy

(stan astmatyczny) 409

Stany nagłe w alergologii 409

Przewlekła obturacyjna choroba płuc 409

Idiopatyczne włóknienie płuc 410

Surfaktanty 411

Kaszel 411

30 Nerki i układ moczowy 413

Wprowadzenie 413

Wstęp 413

Zarys funkcji nerek 413

Struktura i funkcja nefronu 413

Funkcje kanalików nerkowych 414

Równowaga kwasowo-zasadowa 418

Równowaga gospodarki jonami potasu 418

Wydalanie cząsteczek organicznych 419

Peptydy natriuretyczne 419

Prostaglandyny i funkcja nerki 419

Leki działające na nerkę 419

Leki moczopędne (diuretyki) 419

Leki modyfikujące pH moczu 424

Leki modyfikujące wydalanie cząsteczek organicznych 424

Leki stosowane w niewydolności nerek 424

Hiperfosfatemia 424

Hiperkaliemia 425

Leki stosowane w chorobach dróg moczowych 425

31 Przewód pokarmowy 426

Wprowadzenie 426

Unerwienie oraz hormony przewodu pokarmowego 426

Kontrola neuronalna 426

Kontrola hormonalna 426

Wydzielanie żołądkowe 426

Kontrola wydzielania kwasu solnego przez komórki okładzinowe 427

Koordinacja czynników kontrolujących wydzielanie kwasu solnego 428

Leki stosowane w celu zahamowania lub

neutralizowania wydzielania soku żołądkowego 429

Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori* 431

Leki chroniące błonę śluzową 431

Wymioty 432

Odruchowy mechanizm wymiotów 432

Leki przeciwwymiotne 432

Perystaltyka przewodu pokarmowego 435

Leki przeczyszczające 435

Leki zwiększające motorykę przewodu pokarmowego 436

Leki przeciwbiegunkowe 436

Leki stosowane w przewlekłych chorobach jelit 438

Inne leki 438

Leki wpływające na drogi żółciowe 439

Przyszłe kierunki 439

32 Kontrola glikemii i leczenie farmakologiczne cukrzycy 441

Wprowadzenie 441

Wstęp 441

Kontrola stężenia glukozy we krwi 441

Hormony wysp trzustkowych 442

Insulina 443

Glukagon 445

Somatostatyna 446

Amylina (wspowy polipeptyd amyloidowy) 446

Inkretyny 447

Cukrzyca 447

Leki stosowane w terapii cukrzycy 448

Leczenie cukrzycy 454

33 Otyłość 456

Wprowadzenie 456

Wstęp 456

Otyłość jako problem zdrowotny 456

Mechanizmy kontrolujące równowagę energetyczną 457

Rola hormonów jelitowych i innych w regulacji masy ciała 457

Obwody neurologiczne kontrolujące masę ciała i nawyki żywieniowe 459

Patofizjologia otyłości u ludzi 461

Jedzenie i otyłość 461

Aktywność fizyczna i otyłość 461

Otyłość jako zaburzenie homeostatycznej kontroli bilansu energetycznego 462

Czynniki genetyczne i otyłość 462

Farmakologiczne podejście do problemu otyłości 463

Leki działające ośrodkowo i hamujące apetyt 463

Orlistat 464

Nowe podejście do leczenia otyłości 465

34 Przysadka i kora nadnerczy 467

Wprowadzenie 467

Przysadka 467

Przedni płat przysadki 467

Hormony podwzgórza 467

Hormony przedniego płata przysadki 469

Tylny płat przysadki 472

Kora nadnerczy 474

Glikokortykosteroidy 474

Mineralokortykoidy 481

Nowe kierunki w leczeniu glikokortykosteroidami 481

35 Tarczycza 484

Wprowadzenie 484

Produkcja, magazynowanie i wydzielanie hormonów 484

Wychwyt jodków z osocza przez komórki pęcherzykowe 484

Utlenianie jodków i jodowanie reszt tyrozynowych 484

Wydzielanie hormonów tarczycy 484

Regulacja czynności gruczołu tarczowego 486

Czynność hormonów tarczycy 487

Wpływ na procesy metaboliczne 487

Wpływ na procesy wzrostu i rozwoju 487

Mechanizm działania 487

Transport i metabolizm hormonów tarczycy 487

Nieprawidłowe działanie tarczycy 487

Nadczynność tarczycy (tyreotoksyoza) 487

Nietoksyczne wole proste 488

Niedoczynność tarczycy 488

Leki stosowane w chorobach gruczołu tarczowego 488

Nadczynność tarczycy 488

Niedoczynność tarczycy 490

36 Układ rozrodczy 492

Wprowadzenie 492

Wstęp 492

Endokrynologiczna kontrola rozrodu 492

Neurohormonalna kontrola żeńskiego układu płciowego 492

Neurohormonalna kontrola męskiego układu rozrodczego 494

Behawioralne działanie hormonów płciowych 495

Leki wpływające na funkcje reprodukcyjne 495

Estrogeny 495

Antyestrogeny 497

Gestageny 497

Hormonalna terapia menopauzy (HTM) 498

Androgeny 498

Steroidy anaboliczne 499

Antyandrogeny 499

Agonisty i antagonisty gonadoliberyny 499

Gonadotropiny i ich analogi 500

Leki stosowane w antykoncepcji 501

Doustne środki antykoncepcyjne 501

Inne metody antykoncepcji 502

Macica 502

Kurczliwość macicy 502

Leki stymulujące macicę 502

Leki, które hamują kurczliwość macicy 504

Zaburzenia erekcji 504

37 Metabolizm kostny 507

Wprowadzenie 507

Wstęp 507

Budowa kości 507

Procesy przebudowy kości 507

Działanie komórek i cytokin 509

Obrót wapnia i fosforanów w kościach 509

Hormony zaangażowane w metabolizm i przebudowę kostną 510

Choroby kości 512

Leki stosowane w chorobach kości 512

Bisfosfoniary 512

Estrogeny i modulatory receptorów estrogenowych 513

Parathormon i teryparatyd 514

Preparaty witaminy D 514

Biofarmaceutyki 514

Kalcitonina 514

Sole wapnia 515
Związki kalcymimetyczne 515

Potencjalne terapie 515

Część 4 Układ nerwowy

38. Neuroprzekątnictwo chemiczne i działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym 517

Wprowadzenie 517

Wstęp 517

Przekątnictwo chemiczne w OUN 517

Punkty uchwytu działania leków 519

Działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym 520

Bariera krew-mózg 521

Podział leków psychotropowych 521

39. Przekątniki aminokwasowe 523

Wprowadzenie 523

Aminokwasy pobudzające 523

Pobudzające aminokwasy jako neuroprzekątniki w OUN 523

Metabolizm i uwalnianie aminokwasów 523

Glutaminian 524

Rodzaje receptorów glutaminianergicznych 524

Plastyczność synaptyczna i długotrwałe

wzbudzenie synaptyczne 528

Leki wpływające na receptory

glutaminianergiczne 530

Kwas γ -aminomasłowy (GABA) 531

Synteza, magazynowanie i funkcja 531

Receptory GABA: budowa i farmakologia 532

Leki działające na receptory GABA 532

Glicyna 535

Podsumowanie 535

40. Inne przekątniki i modulatory 537

Wprowadzenie 537

Wstęp 537

Noradrenalina 537

Drogi noradrenergiczne w OUN 537

Aspekty funkcjonalne 538

Dopamina 539

Drogi dopaminergiczne w OUN 539

Receptory dopaminergiczne 540

Aspekty funkcjonalne 541

5-Hydroksytryptamina 542

Drogi 5-HT w OUN 543

Receptory 5-HT w OUN 543

Aspekty funkcjonalne 544

Leki stosowane klinicznie 544

Acetylocholina 545

Drogi cholinergiczne w OUN 545

Receptory cholinergiczne 545

Aspekty funkcjonalne 546

Puryny 546

Histamina 548

Inne przekątniki w OUN 548

Melatonina 548

Tlenek azotu 548

Przekątniki lipidowe 549

Uwagi końcowe 551

41. Choroby neurodegeneracyjne 553

Wprowadzenie 553

Nieprawidłowe fałdowanie oraz agregacja

białek w przewlekłych chorobach

neurodegeneracyjnych 553

Mechanizmy śmierci komórki 554

Ekscytotoksyczność 555

Apoptoza 557

Stres oksydacyjny 557

Zmiany niedokrwienne mózgu 558

Patofizjologia 558

Leczenie udaru mózgu 558

Choroba Alzheimerera 559

Patogeneza choroby Alzheimerera 560

Leczenie choroby Alzheimerera 561

Choroba Parkinsona 563

Charakterystyczne cechy choroby Parkinsona (obraz kliniczny, zmiany neurochemiczne) 563

Patogeneza choroby Parkinsona 564

Leczenie farmakologiczne choroby Parkinsona 565

Choroba Huntingtona 569

Stwardnienie zanikowe boczne 569

Rdzeniowy zanik mięśni 569

Stwardnienie rozsiane 569

42. Środki znieczulenia ogólnego 573

Wprowadzenie 573

Wstęp 573

Mechanizm działania środków znieczulających 573

Rozpuszczalność w tłuszczach 574

Wpływ na kanały jonowe 574

Wpływ na układ nerwowy 575

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

i oddechowy 576

Dożylnie środki znieczulające 576

Propofol 576

Tiopental 577

Etomidat 578

Inne środki dożylnie 578

Anestetyki wziewne 578

Aspekty farmakokinetyczne 578

Indukcja i budzenie po znieczuleniu 580

Poszczególne anestetyki wziewne 582

Izofluran, desfluran, sewofluran, enfluran i halotan 582

Podtlenek azotu 583

Zrównoważona anestezja 583

43. Leki przeciwbólowe 585

Wprowadzenie 585

Neuronalne mechanizmy bólu 585

Dośrodkowe (afferentne) neurony nocyceptywne 585

Modulacja szlaku nocyceptywnego 586

Ból neuropatyczny 589

Sygnalizacja chemiczna na szlaku nocyceptywnym 589

Leki przeciwbólowe 592

Leki opioidowe 592

- Paracetamol 603
 Leczenie bólu przewlekłego 603
 Inne leki łagodzące ból 604
 Nowe metody 605
- 44 Środki znieczulenia miejscowego i inne związki wpływające na kanały sodowe 607**
Wprowadzenie 607
Środki miejscowo znieczulające 607
 Aspekty chemiczne 607
 Mechanizm działania 607
 Aspekty farmakokinetyczne 610
 Inne zastosowania terapeutyczne 612
Inne związki wpływające na kanały sodowe 612
 Tetrodotoksyna i saksitoksyna 612
 Środki wpływające na bramkowanie kanałów sodowych 613
- 45 Leki przeciwlękowe i nasenne 614**
Wprowadzenie 614
Istota lęku i jego leczenie 614
Pomiar aktywności lękowej 614
 Zwierzęce modele lęku 614
 Testy na ludziach 616
Leki stosowane w leczeniu lęku 616
Opóźniony efekt anksjolityczny SSRI i buspironu 617
 Benzodiazepiny i podobne leki 618
 Inne potencjalne leki przeciwlękowe 622
Leki stosowane w leczeniu bezsenności (leki nasenne) 622
 Wywołanie snu przez benzodiazepiny 623
- 46 Leki przeciwpadaczkowe 625**
Wprowadzenie 625
Wstęp 625
Istota padaczki 625
 Typy padaczki 625
 Neuronalne mechanizmy i zwierzęce modele padaczki 627
Leki przeciwpadaczkowe 628
 Karbamazepina 631
 Fenytoina 632
 Walproinian 633
 Etosuximid 634
 Fenobarbital 634
 Benzodiazepiny 634
 Nowsze leki przeciwpadaczkowe 634
 Nowe leki 636
 Inne zastosowania leków przeciwpadaczkowych 636
 Leki przeciwpadaczkowe a ciąża 636
Skurcz mięśni i leki rozkurczające mięśnie 636
- 47 Leki przeciwpyszotyczne 638**
Wprowadzenie 638
Wstęp 638
Istota schizofrenii 638
 Etiologia i patogenez schizofrenii 639
Leki przeciwpyszotyczne 641
 Klasyfikacja leków przeciwpyszotycznych 641
- Kliniczna skuteczność w leczeniu schizofrenii 642
 Inne zastosowanie leków przeciwpyszotycznych 642
 Właściwości farmakologiczne 642
 Działania niepożądane 646
 Aspekty farmakokinetyczne 648
Przyszły rozwój 648
- 48 Leki przeciwdepresyjne 651**
Wprowadzenie 651
Istota depresji 651
Teorie depresji 651
 Teoria monoaminowa 651
 Negatywne nastawienie afektywne 652
 Mechanizmy neuroendokrynne 652
 Działania troficzne i neuroplastyczność 653
Leki przeciwdepresyjne 654
 Typy leków przeciwdepresyjnych 654
 Testowanie leków przeciwdepresyjnych 659
 Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych 659
 Inhibitory wychwytu monoamin 660
 Antagonisty receptorów monoamin 665
 Inhibitory monoaminooksydazy 666
 Agonisty melatoniny 667
 Ketamina 667
 Inne leki przeciwdepresyjne 668
Kliniczna skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego 668
Leki przeciwdepresyjne – przyszłość 668
Terapie oparte na stymulacji mózgu 668
Leki w terapii depresji dwubiegunowej 669
 Lit 669
 Leki przeciwpadaczkowe 671
 Atypowe leki przeciwpyszotyczne 671
- 49 Środki psychoaktywne 672**
Wstęp 672
Wprowadzenie 672
Środki psychostymulujące 672
 Amfetaminy 672
 Metylfenidat 674
 Modafinil 675
 Kokaina 676
 MDMA (ecstasy) 677
 Katynony 678
 Metylksantyny 678
 Nikotyna 679
 Farmakologiczne działanie nikotyny 679
 Właściwości farmakokinetyczne 680
 Tolerancja i uzależnienie 680
 Szkodliwe skutki palenia tytoniu 681
Środki poprawiające funkcje poznawcze 682
Związki psychodeliczne 683
 LSD, psylocybina i meskalina 683
 Inne środki psychodeliczne 684
Ketamina i fencyklidyna 685
Związki o działaniu depresyjnym 685
 Etanol 685
 Farmakologiczne działanie etanolu 686
 Właściwości farmakokinetyczne 688
Tolerancja i zależność 691
Syntetyczne kannabinoidy 691

50 Uzależnienie lekowe i nadużywanie 693**Wprowadzenie 693****Stosowanie i nadużywanie leków 693**

- Przyjmowanie narkotyku 693
- Szkodliwość narkotyków 694
- Uzależnienie lekowe 694
- Tolerancja 697
- Farmakologiczne aspekty terapii uzależnień lekowych 698

Część 5 Leki stosowane w terapii zakażeń i chorób nowotworowych**51 Podstawowe zasady chemioterapii skierowanej przeciw mikroorganizmom 700****Wprowadzenie 700****Wstęp 700****Molekularne podstawy chemioterapii 700**

- Bakterie 700
- Reakcje biochemiczne jako potencjalne cele dla chemioterapeutyków 701
- Uformowane struktury komórkowe jako cele w potencjalnej terapii 706

Oporność na leki przeciwbakteryjne 707

- Rozprzestrzenianie się antybiotykooporności 707
- Biochemiczne mechanizmy oporności na antybiotyki 709

Obecny status epidemiologiczny oporności bakterii na antybiotyki 710**52 Leki przeciwbakteryjne 712****Wprowadzenie 712****Wstęp 712****Chemioterapeutyki, które wpływają na syntezę folianów lub na ich działanie biologiczne 713**

- Sulfonamidy 713
- Trimetoprim 714

Antybiotyki β -laktamowe i inne leki działające na syntezę ściany lub błony komórkowej bakterii 714

- Penicyliny 714
- Cefalosporyny i cefamycyny 716
- Inne antybiotyki β -laktamowe 717
- Inne antybiotyki upośledzające syntezę peptydoglikanu w ścianie komórkowej bakterii 717

Antybiotyki przeciwbakteryjne wpływające na syntezę białek bakteryjnych 718

- Tetracykliny 718
- Chloramfenikol 719
- Aminoglikozydy 719
- Makrolidy 722
- Oksazolidynony 722
- Kwas fusydowy 723
- Streptograminy 723
- Klindamycyna 723

Leki przeciwbakteryjne wpływające na topoisomerazę 724

- Chinolony 724

Różne rzadziej stosowane leki przeciwbakteryjne 725**Leki przeciwpłukowe 725**

- Leki stosowane w leczeniu gruźlicy 725
- Leki stosowane w leczeniu trądu 727

Nowe leki przeciwbakteryjne – możliwości i przyszłość 728**53 Leki przeciwwirusowe 730****Wprowadzenie 730****Podstawowe informacje na temat wirusów 730**

- Budowa wirusa 730
- Przykłady patogenów wirusowych 730
- Cykl rozwojowy wirusów 730

Interakcje organizm-wirus 731

- Mechanizmy obronne gospodarza przeciwko wirusom 731
- Sposoby ominięcia mechanizmów obronnych gospodarza przez wirusy 732

HIV i AIDS 732

- Początek choroby 733
- Postęp zakażenia 733

Leki przeciwwirusowe 735

- Inhibitory odwrotnej transkryptazy 735
- Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy 736
- Inhibitory proteaz 737
- Inhibitory polimerazy DNA 737
- Inhibitory neuraminidazy i inhibitory uwalniania płaszcza białkowego wirusa 738
- Leki działające w innych mechanizmach 738
- Leki przeciwwirusowe 738
- Inne leki 739

Terapia skojarzona zakażenia wirusem HIV 739**Perspektywy opracowania nowych leków przeciwwirusowych 741****54 Leki przeciwgrzybicze 743****Wprowadzenie 743****Grzyby i zakażenia grzybicze 743****Leki używane w leczeniu zakażeń grzybiczych 744**

- Antybiotyki przeciwgrzybicze 744
- Syntetyczne leki przeciwgrzybicze 746

Perspektywy rozwoju 747**55 Leki przeciwprwotniakowe 749****Wprowadzenie 749****Wstęp 749****Interakcje pomiędzy gospodarzem i pasożytem 749****Malaria i leki przeciwmalaryczne 749**

- Cykl życiowy pasożyta malarii 750
- Leki przeciwmalaryczne 752
- Potencjalne nowe leki przeciwmalaryczne 758

Pełzaki i leki przeciwpełzakowe 759**Trypanosomozy i leki niszczące świdrowce 760****Inne zakażenia pierwotniakami i ich leczenie 761**

- Leiszmanioza 761
- Rzęsistkowica 761
- Lamblioza 761
- Toksoplazmoza 761
- Pneumocystoza 761

Perspektywy rozwoju 762

56 Leki przeciwrakowe 764**Wprowadzenie 764****Pasożytnicze zakażenia przewodu pokarmowego 764****Leki przeciwrakowe 765****Oporność na leki przeciwrakowe 768****Szczepionki oraz inne innowacyjne metody 768****57 Leki przeciwnowotworowe 770****Wprowadzenie 770****Wstęp 770****Patogeneza chorób nowotworowych 770**

Geneza komórki nowotworowej 771

Szczególne cechy komórek nowotworowych 771

Ogólne zasady działania cytotoksycznych leków przeciwnowotworowych 773**Leki przeciwnowotworowe 774**

Środki alkilujące i związki pochodne 775

Antymetabolity 778

Antybiotyki cytotoksyczne 780

Pochodne roślin 780

Hormony 781

Antagonisty hormonów 782

Przeciwciała monoklonalne 782

Inhibitory kinaz białkowych 783

Inne leki 784

Oporność na leki przeciwnowotworowe 785

Schematy leczenia 785

Łagodzenie wymiotów i uszkodzenia szpiku 785

Perspektywy rozwoju 786**Część 6 Wybrane zagadnienia dodatkowe****58 Niepożądane działania leków 788****Wprowadzenie 788****Wstęp 788****Klasyfikacja działań niepożądanych 788**

Niepożądane działania leków zależne od głównego mechanizmu działania leku 789

Niepożądane działania leków niezależne od głównego mechanizmu działania leku 789

Toksyczność leków 789

Badanie toksyczności 789

Ogólne mechanizmy uszkodzenia i śmierci komórki wywołane przez czynniki toksyczne 790

Mutagenesa i szacowanie potencjału genotoksycznego 792

Reakcje alergiczne na leki 797

Mechanizmy immunologiczne 797

Typy kliniczne reakcji alergicznych na leki 797

59 Leki wpływające na jakość życia oraz leki w sporcie 800**Wprowadzenie 800****Co oznacza termin leki wpływające na jakość życia? 800****Klasyfikacja leków wpływających na jakość życia 800****Leki i aktywność seksualna 801****Leki w sporcie 802**

Steroidy anaboliczne 803

Ludzki hormon wzrostu 804

Leki pobudzające 804

Wnioski 805**60 Odkrycie i rozwój leku 807****Wprowadzenie 807****Etapy rozwoju leków 807**

Odkrycie leku 807

Badania przedkliniczne 809

Badania kliniczne 810

Leki biologiczne (biofarmaceutyki) 811**Zagadnienia komercyjne rozwoju leków 811****Perspektywy na przyszłość 812****Słowo końcowe 813**

Indeks 814