

# 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 powierzchnie nabłonkowe 112
  - Droga inhalacyjna 112
- Dystrybucja leków w organizmie 113
  - Kompartymy wodne organizmu 113
  - Objętość dystrybucji 115
- Szczególne 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 jednokompartmentowy 128
  - Efekt wielokrotnego dawkowania 129
  - Wpływ różnic w stopniu wchłaniania 129
- Bardziej złożone modele kinetyczne 130
  - Model dwukompartmentowy 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 jednogenowo 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: Przekąźniki chemiczne

### 12. Przekąźniki chemiczne i autonomiczny układ nerwowy 143

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

### 13. Przekąźnictwo cholinergiczne 155

- Wprowadzenie 155
- Muskarynowe i nikotynowe działania acetylocholino 155
- Receptory cholinergiczne 155
  - Receptory nikotynowe 155
  - Receptory muskarynowe 157
- Fizjologia przekąźnictwa cholinergicznego 158
  - Synteza i uwalnianie acetylocholino 158
  - Zjawiska elektryczne w przekąźnictwie 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 przekaźnik **209**  
 Adenozyna a układ sercowo-naczyniowy 210  
 Adenozyna a astma 211  
 Adenozyna w OUN 211  
 ADP jako przekaźnik **211**  
 ADP i płytki 211  
 ATP jako przekaźnik **212**  
 ATP jako neuroprzekaźnik 212  
 ATP i nocycepcja 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  
 Czynniki aktywujące 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 przekaźniki 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 przekaźnikami 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 niedokrwienna 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
  - Miażdżycza tętnic obwodowych 289
  - Choroba Raynauda 290
  - Nadciśnienie płucne 290

### 23. Miażdżycza 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 przeciwplatekcyjne 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 B<sub>12</sub> 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 cyklooksigenazy 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 egzokrynych 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
- Koordinacja 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 (wyspowy 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
- Tyłny płat przysadki (przysadka nerwowa) 416
- Kora nadnerczy **417**
- Glikokortykosteroidy 419
- Mineralokortykoidy 423
- Nowe kierunki w leczeniu glikokortykosteroidami **425**

## 33. Tarczycza 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. Neuroprzekątnictwo chemiczne i działanie leków w ośrodkowym układzie nerwowym 457

- Wprowadzenie **457**
- Wstęp **457**
- Przekątnictwo 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. Przekątniki aminokwasowe 463

- Wprowadzenie **463**
- Aminokwasy pobudzające **463**
  - Pobudzające aminokwasy jako neuroprzekątniki 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  $\gamma$ -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 przekątniki 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 przekątniki w OUN **487**
  - Melatonina 487
  - Tlenek azotu 487
  - Przekątniki 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 Alzheimerera **497**
  - Patogeneza choroby Alzheimerera 497
  - Leczenie choroby Alzheimerera 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 przeciwpsychotyczne 572

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

## 46. Leki przeciwdepresyjne 584

- Wprowadzenie **584**
- Istota depresji **584**
- Teorie depresji **584**
  - Teoria monoaminowa 584
- Leki przeciwdepresyjne **587**
  - Typy leków przeciwdepresyjnych 587
  - Testowanie leków przeciwdepresyjnych 591
  - Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych 591
  - Inhibitory wychwytu monoamin 593
  - Antagoniści receptorów monoamin 597
  - Inhibitory monoaminoooksydazy 597
  - Różnorodne leki 599
  - Leki przeciwdepresyjne. Przyszłość 599
- Terapie stymulacji mózgu **600**
- Kliniczna skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego **600**
- Inne kliniczne zastosowanie leków przeciwdepresyjnych **601**
- Leki w terapii depresji dwubiegunowej **601**
  - Lit 601
  - Leki przeciwpadaczkowe 603
  - Atypowe leki przeciwpsychotyczne 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 przeciwprątkowe **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 omińnięcia 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 przeciwpierwotniakowe 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
- Pelzaki i leki przeciwpelzakowe **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 międzypersoniczne 713  
 Pochodzenie etniczne 713  
 Wiek 714  
 Ciąża 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  
 Mutageneza i karcynogeneza 726  
 Teratogeneza 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