



UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH
LEKÁRSKA FAKULTA, Ústav farmakológie

LIEKOVÉ FORMY A APLIKAČNÉ CESTY PODÁVANIA LIEKOV

so zameraním na ich význam
v humánnej medicíne

Martina ČIŽMÁRIKOVÁ
Peter TAKÁČ



UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH
LEKÁRSKA FAKULTA
Ústav farmakológie



**Liekové formy a aplikačné cesty podávania liekov
so zameraním na ich význam v humánnej medicíne**

Martina Čižmáriková, Peter Takáč

Košice 2019

Táto vysokoškolská učebnica vznikla vďaka finančnej pomoci z projektu VVGS-2018-904 Inovácia výučby farmakológie využitím e-learningových edukačných a testovacích materiálov v kontexte aplikácie zmiešanej edukácie.

Liekové formy a aplikačné cesty podávania liekov so zameraním na ich význam v humánnej medicíne

Vysokoškolská učebnica

Autori:

doc. MUDr. Martina Čižmáriková, PhD.

Ústav farmakológie, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

PharmDr. Peter Takáč

Ústav farmakológie, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

Recenzenti:

doc. PharmDr. Anna Paul Hrabovská, PhD.

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta, UK v Bratislave

PharmDr. Monika Fedorová, PhD.

Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, UVLF v Košiciach

© 2019 UPJŠ v Košiciach

Všetky práva vyhradené. Toto dielo ani žiadnu časť nemožno reprodukovat', ukladať do informačných systémov alebo inak rozširovať bez súhlasu majiteľov práv. Za odbornú a jazykovú stránku vysokoškolskej učebnice zodpovedajú autori. Rukopis neprešiel redakčnou ani jazykovou úpravou.

Umiestnenie: www.unibook.upjs.sk

Dostupné od: 28.06.2019

ISBN 978-80-8152-753-1

Obsah

Zoznam symbolov a skratiek.....	6
Zoznam obrázkov.....	8
Zoznam tabuliek.....	10
Predhovor (M. Čižmáriková)	11
1. Prehľad základných pojmov (M. Čižmáriková).....	12
1.1. Liečivo	12
1.2. Účinná látka	12
1.3. Pomocná látka.....	12
1.4. Liek.....	13
1.5. Hromadne vyrábaný liek (HVL)	13
1.6. Individuálne pripravovaný liek (IPL)	13
1.7. Originálny liek	14
1.8. Generický liek.....	14
1.9. Biologický liek.....	15
1.10. Biologicky podobný liek.....	15
1.11. Lieková forma.....	15
1.12. Sila lieku	15
1.13. Cesta podávania lieku	16
1.14. Spôsob podávania lieku	16
1.15. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).....	17
1.16. Písomná informácia pre používateľa lieku (PIL)	19
1.17. Registrácia lieku	20
1.18. Farmakokinetika	21
1.19. Farmakodynamika	22
2. Liekové formy (P. Takáč).....	23
2.1. Tuhé liekové formy.....	25
2.1.1. Prášky.....	25
2.1.2. Granulované prášky.....	28
2.1.3. Tablety	29
2.1.4. Kapsuly	33
2.1.5. Liekové mikroformy	36
2.1.6. Čapíky	38
2.1.7. Vaginálne guľôčky	38
2.1.8. Inzerty	39
2.1.9. Tampóny	39

2.1.10. Tyčinky	39
2.1.11. Tuhé implantáty	40
2.1.12. Liekové formy s riadeným (modifikovaným) uvoľňovaním liečiva	41
2.2. Polotuhé liekové formy.....	44
2.2.1. Masti	44
2.2.2. Krémy	47
2.2.3. Gély	48
2.2.4. Pasty	49
2.2.5. Obklad	50
2.2.6. Náplasti s liečivami	51
2.3. Kvapalné liekové formy.....	52
2.3.1. Kvapalné liekové formy na enterálnu aplikáciu	53
2.3.1.1. Kvapalné liekové formy na perorálnu aplikáciu	53
2.3.1.2. Kvapalné liekové formy na gastrickú, intestinálnu a rektálnu aplikáciu	55
2.3.2. Kvapalné liekové formy na parenterálnu aplikáciu	55
2.3.3. Kvapalné liekové formy na lokálnu aplikáciu	57
2.3.3.1. Kvapalné liekové formy na orálnu aplikáciu	57
2.3.3.2. Kvapalné liekové formy na očnú aplikáciu	58
2.3.3.3. Kvapalné liekové formy na nosovú aplikáciu	58
2.3.3.4. Kvapalné liekové formy na ušnú aplikáciu	59
2.3.3.5. Kvapalné liekové formy na rektálnu a vaginálnu aplikáciu	59
2.3.3.6. Kvapalné liekové formy určené na aplikáciu na kožu a nechty	59
2.4. Plynne liekové formy.....	61
2.4.1. Plyny	61
2.4.2. Aerodisperzie	63
3. Aplikačné cesty podávania liekov (M. Čižmariková)	76
3.1 Klasifikácia aplikačných ciest.....	77
3.2. Jednotlivé aplikačné cesty	80
3.2.1. Perorálna cesta	80
3.2.2. Orálna cesta	91
3.2.3. Rektálna cesta	95
3.2.4. Gastrická a intestinálna cesta	99
3.2.5. Intravenózna cesta	103
3.2.6. Intraarteriálna cesta	109
3.2.7. Intramuskulárna cesta	111
3.2.8. Subkutánna cesta	116
3.2.9. Intratekálna a epidurálna cesta	121
3.2.10. Inhalačná cesta	125
3.2.11. Nosová (nazálna) cesta	132
3.2.12. Transdermálna cesta	134

3.2.13. Dermálna cesta	138
3.2.14. Očná (okulárna) cesta	140
3.2.15. Ušná (aurikulárna) cesta	143
3.2.16. Vaginálna, intracervikálna a intrauterínna cesta	145
3.2.17. Intravezikálna cesta	150
3.2.18. Intraartikulárna cesta	152
3.2.19. Iné aplikačné cesty	154
Prílohy	159
Literatúra.....	180
Zoznam zdrojov obrázkov.....	183

Zoznam symbolov a skratiek

AUC	angl. Area Under the Curve – tzv. plocha pod krivkou
BAI	angl. Breath Actuated Inhalers – dychom aktivované aerosólové dávkovače
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CK	kreatínkináza
CK-MB	kreatínkináza – myokardiálny izoenzým
CK-MM	kreatínkináza – svalový izoenzým
C_{max}	maximálna koncentrácia liečiva v plazme
CYP 450	cytochróm P450
DPI	angl. Dry Powder Inhalers – inhalátory pre práškovú formu lieku
F, Fg, Fr, FR	jednotka French
FPD	angl. Fine-Particle Dose – respirabilná dávka
FPF	angl. Fine-Particle Fraction – respirabilná frakcia
GIT	gastrointestinálny trakt
HPL	hromadne pripravovaný liek
HVL	hromadne vyrábaný liek
Ch, CH	jednotka Charriere
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
IPL	individuálne pripravovaný liek
K_a	disociačná konštanta liečiva
OTC	angl. Over The Counter – lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis
PCA	angl. Patient Controlled Analgesia – pacientom kontrolovaná analgézia
PEG	perkutánná endoskopická gastrostómia
PEGJ	perkutánná endoskopická gastrojejunostómia
P-gp	P-glykoproteín
pH	koncentrácia vodíkových iónov
PIL	angl. Patient Information Leaflet – písomná informácia pre používateľa lieku (príbalový leták k lieku)
PEJ	perkutánná endoskopická jejunostómia
pK_a	záporný dekadický logaritmus disociačnej konštanty liečiva
PLGA	kopolymér kyseliny mliečnej a glykolovej
pMDI	angl. pressurized Metered Dose Inhalers – tlakové aerosólové dávkovače s odmeranou dávkou
rINN	angl. recommended International Nonproprietary name – medzinárodný nechránený názov
SPC	angl. Summary of Product Characteristics – súhrn charakteristických vlastností humánneho lieku

ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TDM	angl. Therapeutic Drug Monitoring – terapeutické monitorovanie hladín liečiv
t_{max}	čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie liečiva
TTS	transdermálny terapeutický systém
Z. z.	zbierka zákonov

Zoznam obrázkov

Obr. 1 Kvapalné liekové formy	24
Obr. 2 Príklady práškov.	26
Obr. 3 Príklad prášku pre perorálny roztok.	28
Obr. 4 Príklady rôznych tabliet.	29
Obr. 5 Typy tabliet podľa prítomnosti obalu.	31
Obr. 6 Príklad šumivej tablety.	33
Obr. 7 Tvrdé kapsuly.	34
Obr. 8 Mäkké kapsuly.	35
Obr. 9 Príklad pastiliek.	35
Obr. 10 Schéma lipozómu.	37
Obr. 11 Príklad čapíkov.	38
Obr. 12 Hormonálne intrauterinné teliesko.	39
Obr. 13 Príklad nosovej tyčinky.	40
Obr. 14 Typy prípravkov s riadeným uvoľňovaním liečiva.	42
Obr. 15 Tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním s mikrogranulami liečiva.	42
Obr. 16 Typy riadeného uvoľňovania liečiva.	43
Obr. 17 Príklady masť.	45
Obr. 18 Príklady krémov.	47
Obr. 19 Príklady gélov.	48
Obr. 20 Príklad pasty.	50
Obr. 21 Príklady obkladov (kataplaziem).	51
Obr. 22 Príklady náplastí.	51
Obr. 23 Príklady perorálnych roztokov.	54
Obr. 24 Príklady kvapalných liekových foriem na parenterálnu aplikáciu.	55
Obr. 25 Príklady kvapalných liekových foriem určených na aplikáciu na kožu.	61
Obr. 26 Terapia kyslíkom v hyperbarickej komore.	62
Obr. 27 Príklady liečivých (medicínálnych) plynov.	62
Obr. 28 Príklad kvapalného lieku na inhaláciu.	65
Obr. 29 Príklad nosového spreja.	66
Obr. 30 Klasifikácia aplikačných ciest podľa vstupu lieku do organizmu a podľa očakávaných účinkov.	78
Obr. 31 Vzťah aplikačných ciest k efektu prvého prechodu pečeno.	79
Obr. 32 Perorálna aplikačná cesta.	80
Obr. 33 Pomôcky na dávkovanie perorálnych kvapalných liekových foriem.	81
Obr. 34 Vplyv efektu prvého prechodu pečeno na biologickú dostupnosť liečiva pri perorálnej a rektálnej aplikačnej ceste.	86
Obr. 35 Enterohepatálny obeh liečiv.	87
Obr. 36 Absorpcia a eflux liečiv v enterocytoch.	89
Obr. 37 Orálna aplikačná cesta využívaná na dosiahnutie lokálnych účinkov.	91
Obr. 38 Sublingválna aplikačná cesta.	93
Obr. 39 Bukálna, eventuálne gingiválna aplikačná cesta.	93
Obr. 40 Rektálna aplikačná cesta.	95
Obr. 41 Pomôcka (aplikátor) na podávanie rektálnych polotuhých liekových foriem.	96
Obr. 42 Bežné pomôcky na rektálnu aplikáciu.	97
Obr. 43 Rektálny katéter.	97
Obr. 44 Žilová drenáž konečníka.	98
Obr. 45 Perkutánna endoskopická gastrotómia (PEG).	100
Obr. 46 Duodenálna pumpa na aplikáciu intestinálneho gélu.	101
Obr. 47 Intravenózna aplikačná cesta.	103

Obr. 48 Zariadenia na dávkovanie intravenózných kvapalných liekových foriem.	105
Obr. 49 Spôsob injekčného podávania liekov.	105
Obr. 50 Zmeny plazmatickej koncentrácie liečiva v čase pri využívaní rôznych aplikačných ciest.	106
Obr. 51 Intraarteriálna aplikačná cesta.	110
Obr. 52 Koronárna artériografia.	110
Obr. 53 Intramuskulárna aplikačná cesta.	112
Obr. 54 Odporúčané miesta vpichu pri intramuskulárnom podávaní liekov.	113
Obr. 55 Subkutánna aplikačná cesta.	116
Obr. 56 Zdravotnícke pomôcky a zariadenia na subkutánne podávanie liekov.	117
Obr. 57 Odporúčané miesta vpichu a uhly vpichu pri subkutánnom podávaní liekov.	117
Obr. 58 Intratekálna aplikačná cesta.	122
Obr. 59 Intratekálna a epidurálna aplikačná cesta.	123
Obr. 60 Pacientom kontrolovaná analgézia pomocou dávkovacej pumpy.	123
Obr. 61 Inhalačná aplikačná cesta.	125
Obr. 62 Vybrané typy inhalačných systémov.	126
Obr. 63 Nadstavec na inhalátor (spacer).	127
Obr. 64 Nosová aplikačná cesta.	132
Obr. 65 Transdermálna aplikačná cesta.	135
Obr. 66 Aplikácia transdermálnej náplasti.	135
Obr. 67 Dermálna aplikačná cesta.	138
Obr. 68 Očná aplikačná cesta.	140
Obr. 69 Ušná aplikačná cesta.	143
Obr. 70 Vaginálna aplikačná cesta.	146
Obr. 71 Pomôcky na vaginálnu aplikáciu.	147
Obr. 72 Intravezikálna aplikačná cesta.	150
Obr. 73 Intraartikulárna aplikačná cesta.	153
Obr. 74 Intradermálna aplikačná cesta.	155

Zoznam tabuliek

Tab. 1 Paracetamol (HVL) – príklady liekových foriem, sily, ciest podania a kombinácií s inými liečivami....	17
Tab. 2 Výhody a nevýhody tabliet.....	29
Tab. 3 Delenie tabliet podľa rôznych kritérií.....	30
Tab. 4 Výhody peliet.....	36
Tab. 5 Možné delenie tabliet s riadeným uvoľňovaním liečiva (retardet) a ich základná charakteristika.....	43
Tab. 6 Typy krémov a niektoré ich charakteristiky.....	48
Tab. 7 Typy gélov a niektoré ich charakteristiky.....	49
Tab. 8 Príklady využitia plynov v medicíne.....	63
Tab. 9 Delenie liekov na inhaláciu.....	64
Tab. 10 Zoznam skratiek liekových foriem.....	67
Tab. 11 Nástup účinku lieku vo vzťahu k vybraným aplikačným cestám.....	76
Tab. 12 Príklady jednotlivých aplikačných ciest.....	78
Tab. 13 Skratky vybraných aplikačných ciest.....	80
Tab. 14 Hodnoty pH a zotrúvanie obsahu v jednotlivých častiach tráviacej sústavy.....	83
Tab. 15 Faktory ovplyvňujúce vyprázdňovanie žalúdka.....	85
Tab. 16 Príklady liečiv s významným efektom prvého prechodu pečeňou a významným enterohepatálnym obehom.....	86
Tab. 17 Vplyv potravy na absorpciu liečiv.....	87
Tab. 18 Príklady vplyvu črevných chorôb na intestinálnu absorpciu vybraných liečiv.....	88
Tab. 19 Vplyv vybraných liečiv na absorpciu po perorálnom podaní.....	88
Tab. 20 Vhodnosť pevných liekových foriem na podávanie sondou.....	100
Tab. 21 Liečivá s vyšším rizikom poškodenia okolitého tkaniva pri extravazácii.....	107
Tab. 22 Odporúčané objemy liekov na intramuskulárnu aplikáciu do vybraných svalov.....	114
Tab. 23 Rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach inzulínov.....	119
Tab. 24 Porovnanie intratekálnej a epidurálnej aplikácie liekov.....	124
Tab. 25 Príklady jednotlivých typov inhalačných systémov.....	129

Predslov

„Účelne a logicky žije len ten, kto využíva každý okamih na prehĺbenie intelektu. Čím bystrejší je náš um, čím väčšie je množstvo v nás spracovaných vedomostí, tým hlbšia je súdnosť človeka, tým jasnejší a vrúcnejší jeho pomer k vonkajšiemu svetu.“

Milan Rastislav Štefánik

Milí čitatelia, vážení kolegovia,

na význam neustáleho vzdelávania poukázala vo svojom výroku aj naša významná osobnosť Milan Rastislav Štefánik. V zhode s jeho názorom je nám preto veľkou cťou Vám ponúknuť prvé vydanie nášho nového farmakologického učebného textu *„Liekové formy a aplikačné cesty podávania liekov so zameraním na ich význam v humánnej medicíne“*.

Je známe, že farmakológia je rýchlo sa rozvíjajúcim medicínskym odborom, pričom neustálym zmenám podliehajú aj informácie týkajúce sa liekových foriem a ich aplikačných ciest. Okrem pribúdania nových liekových foriem sa nové trendy zaznamenávajú aj v prístupových cestách vhodných na podávanie liekov. Napriek tomu, že ide o významné faktory ovplyvňujúce účinnosť a bezpečnosť farmakoterapie – neoddeliteľnej zložky komplexnej zdravotnej starostlivosti o pacienta, podľa našich vedomostí doposiaľ chýbal na trhu komplexný a podrobnejší textový materiál zameraný na túto problematiku. S uvedenou skutočnosťou preto súvisí aj väčší rozsah nami predkladaného odborného textu, keďže v dostupných učebniciach farmakológie sú vzácnejšie liekové formy alebo menej využívané aplikačné cesty spomínané iba okrajovo alebo vôbec.

Naším hlavným cieľom bolo preto poskytnúť dostatočné množstvo informácií o existujúcich liekových formách, ich aplikačných cestách, ako aj o ich spôsoboch podávania, ktoré by mali slúžiť na zvýšenie kvality farmakoterapie v kontexte tzv. „liečby šitej na mieru“, ktorej hlavnou snahou je individualizácia liečby pre konkrétneho pacienta. Hoci sa dielo zameriava aj na spôsoby aplikácie liekov, detailný opis algoritmov ich technického prevedenia a ďalších s nimi súvisiacich úkonov je predmetom záujmu iných odborov (ošetrovateľstva, chirurgickej propedeutiky a pod.).

Celkovo ide o doplnkový učebný text poskytovaný v elektronickej podobe, ktorá je v dnešnej modernej informatizovanej dobe mimoriadne populárna. Vďaka tomu môže byť dielo kedykoľvek využívané doma i v školskom prostredí, komplexne alebo postupne, čiastkovo. Jeho kvalitu sme sa snažili zvýšiť tiež vhodným členením obsahu, zahrnutím praktických skúseností, ako aj zaradením farebných obrázkov či fotografií, prehľadových tabuliek i príloh. Dodatkovo k učebnici sú zároveň testové kvízy slúžiace na overenie získaných vybraných poznatkov, ktoré sú uverejnené na stránke Ústavu farmakológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach (v položke „Výučba“ → „Vyučované predmety“), a ktoré budú priebežne dopĺňané a aktualizované (<http://www.lf.upjs.sk/farmakologia/TEST%201.htm>; <http://www.lf.upjs.sk/farmakologia/TEST%202.htm>).

Hoci je dielo primárne určené poslucháčom medicíny, prípadne študentom farmácie a iných zdravotníckych smerov, pevne veríme, že obohacujúce informácie si v ňom nájdu aj začínajúci absolventi uvedených odborov, ako aj ich učitelia.

Na záver by som sa chcela poďakovať spoluautorovi tohto učebného textu PharmDr. Petrovi Takáčovi za zodpovednú prípravu vybraných kapitol, ako aj recenzentom učebnice doc. PharmDr. Anne Paul Hrabovskej, PhD. a PharmDr. Monike Fedorovej, PhD. za ich dôkladnú odbornú prácu a konštruktívne pripomienky, čím prispeli k skvalitneniu tohto diela.

Moja vďaka patrí aj Vnútrošnému vedeckému grantovému systému Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, ktorý podporil vznik predkladanej učebnice v rámci projektu VVGS-2018-904.

Prajeme Vám príjemné čítanie, pričom od Vás radi privítame inšpirujúce podnety, návrhy alebo osobné skúsenosti, ktoré by dokázali zvýšiť kvalitu budúcich vydaní tohto diela.

*za autorov Martina Čižmáriková
martina.cizmarikova@upjs.sk*

1. Prehľad základných pojmov

(MARTINA ČIŽMÁRIKOVÁ)

Pre komplexnosť pochopenia predkladanej problematiky sú v úvodnej kapitole uvedené, doplnené a aktualizované základné definície súvisiace s použitím liečiv spomínané tiež v našej predošlej učebnici „Príručka receptúrnej propedeutiky pre lekárske odbory, 2015“. Používateľom publikácie však odporúčame naďalej sledovať priebežné zmeny v legislatíve týkajúcej sa liekov a liečiv.

Každý **humánný liek** (liek určený pre človeka) je zložený z liečiva (alebo kombinácie liečiv) a pomocných látok. Vyskytuje sa v určitej liekovej forme a sile, pričom sa do ľudského organizmu dostáva prostredníctvom rôznych aplikačných ciest.

1.1. LIEČIVO

„Liečivo je chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho alebo chemického pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku využiteľného na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií“ (pojem definovaný zákonom č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, ďalej len „zákon č. 362/2011 Z. z.“).

Liečivo je teda vlastná účinná látka, ktorá má schopnosť cielene pôsobiť na organizmus. Rozlišujeme chemicky jednotné a chemicky nejednotné liečivá.

- **Chemicky jednotné liečivá** sú látky s definovanou štruktúrou molekuly, ktorá je nositeľom ich vlastností a účinku (napr. *kyselina acetylsalicylová*, *paracetamol*, a iné).
- **Chemicky nejednotné liečivá** sú zmesi alebo sústavy látok prevažne prírodného pôvodu ako napr. dechty, oleje, silice. Môžu to byť tiež krvné deriváty, živočíšne a rastlinné drogy (*chinínovníková kôra*).

1.2. ÚČINNÁ LÁTKA

„Je látka alebo zmes látok použitá ako vstupná surovina pri výrobe lieku, ktorá sa po skončení výrobného procesu lieku stane liečivom“ (zákon č. 362/2011 Z. z.). V odbornej literatúre sa termín účinná látka zvykne používať aj ako synonymum pre liečivo, avšak vzhľadom na vyššie uvedenú definíciu je účinná látka vo výslednom lieku vždy už vo forme liečiva.

1.3. POMOCNÁ LÁTKA

„Pomocná látka je zložka lieku, ktorá nie je účinnou látkou ani súčasťou materiálu, z ktorého je vyrobený vnútorný obal a vonkajší obal lieku“ (pojem definovaný zákonom č. 362/2011 Z. z.).

Podobne ako liečivo, aj pomocná látka môže byť chemicky jednotná alebo nejednotná. Ďalej rozlišujeme:

- **Farmaceutické pomocné látky** uľahčujú svojimi fyzikálnymi a mechanickými vlastnosťami spracovanie liečivých látok do liekových foriem (dávajú liečivu tvar, napr. použitie kakaového oleja pri výrobe čapíkov) alebo zlepšujú vlastnosti lieku (napr. uľahčujú jeho prehĺtnutie, zlepšujú chuť, ovplyvňujú jeho farbu, chránia liek pred rozkladom a pod.). Sú teda spolu s liečivom alebo kombináciou liečiv súčasťou definitívneho lieku, pričom všetky zložky musia byť navzájom kompatibilné. Nemajú vlastný farmakoterapeutický účinok, ale môžu ovplyvňovať biologickú dostupnosť liečiv (množstvo liečiva, ktoré sa dostane do systémovej cirkulácie). Môžu byť zároveň

zodpovedné za prejavy alergických reakcií. Medzi farmaceutické pomocné látky patria napr. rôzne konštitutívne pomocné látky = nosiče (často nazývané ako vehikulá alebo základy), antiadhezíva, tenzidy, látky zvyšujúce viskozitu, antioxidanty, rôzne regulátory pH, chelatovné látky, konzervanty, chuťové a čuchové korigenciá, farbivá.

- **Technické pomocné látky** sú použité len v niektorej fáze prípravy, ale v hotovom lieku už nie sú obsiahnuté. Sú to najmä organické rozpúšťadlá, ktoré sa pridávajú na uľahčenie dispergovania niektorej zložky lieku, ale neskôr sa odparia (napr. na zmiešanie kryštálov mentolu s práškovým základom sa používa lieh, ktorý umožní zmiešanie, ale potom sa odparí). Iným príkladom je použitie mastenca pri príprave aromatických vôd, ktorý sa odfiltruje alebo použitie éteru pri odmasťovaní a extrakcii rastlinných drog, ktorý sa následne odparí.

Zjednodušene môžeme povedať, že pomocná látka je ľubovoľná zložka lieku, iná ako liečivo, prítomná v lieku alebo použitá na jeho výrobu alebo prípravu.

1.4. LIEK

„Liek je liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok, ktoré sú upravené technologickým procesom do liekovej formy a sú určené na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií“ (pojem definovaný zákonom č. 362/2011 Z. z.).

Liek je teda finálna podoba liečiva alebo kombinácie liečiv spolu s pomocnými látkami pripravená na dispenzáciu (výdaj) pre pacienta.

Liek môže mať nielen rôzne liekové formy, rôzny obsah liečiva v jednej dávke (napr. v 1 tablete, v 1 náplasti a pod.), ale aj rôzne počty dávok v jednom balení lieku (napríklad 30 tabliet alebo 60 tabliet v jednom balení).

Lieky, ktoré obsahujú iba jedno liečivo sa nazývajú monokomponentné.

Poznámka: v literatúre staršieho dáta sa okrem pojmov liečivo a liek používal aj termín **liečivý prípravok**, ktorý však súčasný zákon č. 362/2011 Z. z. už nedefinuje.

1.5. HROMADNE VYRÁBANÝ LIEK (HVL)

Je priemyselný produkt pripravený z liečiva alebo liečiv a pomocných látok, upravený do určitej liekovej a aplikačnej formy. Vyrába sa v šaržiach. Šarža je množstvo výrobku pripraveného alebo homogenizovaného naraz v jednom výrobnom cykle, preto výrobky z jednej šarže by mali mať rovnaké akostné znaky. V literatúre staršieho dáta sa pre HVL často uvádza ako synonymum termín „*specialita*“.

HVL sú uvádzané na trh pod osobitným názvom a v osobitnom balení. Na trh ich možno uviesť len na základe povolenia na uvedenie humánneho lieku na trh (viď podkap.1.17. Registrácia humánneho lieku).

1.6. INDIVIDUÁLNE PRIPRAVOVANÝ LIEK (IPL)

Je liek pripravený vo verejnej lekární alebo v nemocničnej lekární podľa lekárskeho predpisu v predpísanom zložení a je následne určený na výdaj pre pacienta v príslušnej lekární, ktorá ho pripravila (zákon č. 362/2011 Z. z.). Pri jeho príprave sa dodržiavajú štandardy stanovené platným Európskym liekopisom, liekopisom členského štátu Európskej únie alebo Slovenským farmaceutickým kódexom (Vyhláška MZ SR č. 129/2012 o požiadavkách na správnu lekárenskú prax, § 25). Liek pripravovaný v lekární sa označuje aj ako „*magistraliter*“.

Ak je liek (vrátane transfúzneho) pripravovaný v lekárni podľa Európskeho liekopisu, Slovenského farmaceutického kódexu alebo podľa opakujúcich sa lekárske predpisov v šaržiach, označuje sa ako **hromadne pripravovaný liek (HPL)** (zákon č. 362/2011 Z. z.). IPL ani HPL nepodliehajú registrácii.

1.7. ORIGINÁLNY LIEK

Originálny liek (originál) je farmaceutický produkt, na výrobu ktorého sa použilo novoobjavené liečivo, prípadne využilo iné know-how. Podľa zákona č. 363/2011 Z. z. ide o prvý liek registrovaný (podľa osobitného predpisu) s daným obsahom liečiva, kombináciou liečiva, v liekovej forme a s množstvom liečiva v jednej dávke lieku.

Takýto liek je obvykle výsledkom dlhoročného výskumu a vývoja v inovatívnych farmaceutických spoločnostiach. Býva chránený patentom, prípadne inou formou exkluzivity na liek. Patentová ochrana zvyčajne trvá 20 – 25 rokov, pričom uvedená doba zahŕňa aj obdobie pred registráciou. Po registrácii to môže byť už iba 4 – 8 rokov. Počas tohto obdobia vyrába liek iba jeden výrobca. V cene lieku sú zahrnuté náklady na jeho výskum a vývoj, prípadne náklady na výskum ďalších nových liekov, preto sú originálne lieky relatívne drahé.

Za účelom registrácie originálneho lieku musí žiadateľ predložiť výsledky prevedených predklinických i klinických štúdií.

Keď sa patent (prípadne iná forma exkluzivity) končí, iní výrobcovia môžu požiadať príslušnú liekovú agentúru o povolenie uvádzať na trh lieky s rovnakým liečivom, tzv. generické lieky.

1.8. GENERICKÝ LIEK

Generický liek („generikum“) je produkt podobný lieku, ktorý už bol uvedený na trh (t. j. ekvivalent originálneho lieku). Podľa zákona 362/2011 Z. z. je generickým liekom registrovaný humánny liek, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie liečiv a rovnakú liekovú formu ako referenčný humánny liek a ktorého biologická rovnocennosť s referenčným humánnym liekom bola dokázaná primeranými skúškami biologickej dostupnosti. Rozličné soli, estery, étery, izoméry, zmesi izomérov, komplexy alebo deriváty liečiva sa považujú za rovnaké liečivo, ak sa ich vlastnosti výrazne nelíšia z hľadiska bezpečnosti alebo účinnosti od referenčného humánneho lieku (ktorým, nemusí byť vždy originálny liek). Rozličné perorálne liekové formy s okamžitým uvoľňovaním sa na účely tohto zákona považujú za rovnakú liekovú formu. V praxi to znamená, že generickým liekom referenčného lieku vo forme tablety môže byť aj liek vo forme kapsuly.

Z hľadiska účinkov by mali mať generické lieky rovnakú terapeutickú účinnosť, rovnaký mechanizmus účinku i bezpečnosť ako originálne lieky. Skúšky účinnosti a bezpečnosti, ktoré boli dostatočne preukázané pre originálny liek sa však už spravidla nevyžadujú. Namiesto toho musí výrobca generika preukázať tzv. „bioekvivalenciu“ s originálnym liekom. To vyžaduje dôkaz, že absorpcia generika je primárne zhodná s absorpciou referenčného (originálneho) lieku pri dodržaní rovnakých podmienok testovania. Takáto analýza sa uskutočňuje podľa presne definovaných a medzinárodne platných pravidiel a podľa pravidiel správnej klinickej praxe. Pri porovnávaní absorpcie generika s originálom sa sledujú tri významné farmakokinetické parametre: plocha pod krivkou, známa pod skratkou AUC (z angl. výrazu Area Under the Curve; ide o plochu pod krivkou, ktorá zaznamenáva zmeny plazmatickej koncentrácie liečiva po jeho jednorázovom podaní v jednotlivých časových úsekoch), maximálna koncentrácia liečiva v plazme (C_{max}) a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie liečiva (t_{max}).

Generiká sú všeobecne lacnejšou alternatívou originálneho lieku, keďže sa do ich ceny nezapočítavajú náklady na výskum a vývoj lieku. Navyše ich výrobcovia nemajú na trhu monopolné postavenie a vzájomne si konkurujú nižšími cenami. Generický liek je uvádzaný na trh vždy pod iným firemným názvom, pričom podlieha procesu registrácie.

V prípade existencie generík sa v klinickej praxi uplatňuje tzv. generická substitúcia (vzájomné nahrádzanie originálneho lieku a generických liekov, tzn. nahradenie originálu generikom alebo generika iným generikom). Jej úlohou je znížiť náklady pacienta. Takáto náhrada je vykonávaná farmaceutom.

Na lieky označované ako biologické sa pojem generický liek nevzťahuje.

1.9. BIOLOGICKÝ LIEK

Biologický liek je humánný liek, ktorého účinná látka je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja, a na ktorej charakteristiku a stanovenie kvality je potrebná kombinácia fyzikálnych, chemických a biologických skúšok, ako aj znalosť výrobného postupu a jeho kontroly (zákon č. 363/2011 Z. z.). Biologickým zdrojom môže byť človek, baktéria, kvasinka alebo iný organizmus.

K takýmto liekom zaraďujeme krv a krvné deriváty, proteíny izolované z prirodzených zdrojov, rekombinantné proteíny, monoklonálne protilátky, ktoré sú vyrobené v bunkovej kultúre, vakcíny, bunkové i tkanivové produkty, ako aj DNA produkty na génovú terapiu. Vyrábajú sa rôznymi biotechnologickými metódami (napr. DNA rekombinantnou technológiou, kontrolovanou génovou expresiou).

1.10. BIOLOGICKÝ PODOBNÝ LIEK

Biologické lieky obsahujú komplexné zložky (zväčša proteíny), ktoré takmer nikdy nemôžu byť presne reprodukované. Pre ich kópie sa preto namiesto pojmu generický liek zaviedol nový pojem – biologický podobný liek (podobný už existujúcemu biologickému lieku), známy z literatúry aj ako „*biosimilárny liek*“.

Podľa zákona č. 363/2011 Z. z. sa biologicky podobný liek definuje ako biotechnologická kópia biologického lieku, ktorá má porovnávacími klinickými skúškami dokázanú podobnosť vo fyzikálno-chemických vlastnostiach, účinnosti a bezpečnosti.

Biologicky podobný liek sa začína distribuovať po vypršaní patentovej ochrany referenčného biologického lieku. Hlavným benefitom vývoja takýchto liekov je ich nižšia cena v porovnaní s referenčným biologickým liekom pri súčasnom zachovaní ich účinnosti a bezpečnosti, čím sa znižujú náklady na liečbu.

Imitácie biologických liekov, ktoré neboli vyvinuté, testované alebo schválené podľa regulačných usmernení pre biologicky podobné lieky sa v literatúre označujú ako „*biomimiká*“.

1.11. LIEKOVÁ FORMA

Charakterizuje podobu liečiva (formu), v ktorej sa liečivo podáva. Predstavuje spôsob existencie liečivých a pomocných látok, z ktorých je liek zložený.

Každú liekovú formu charakterizuje tvar, látkové zloženie a fyzikálna štruktúra, ktoré sú prispôbené obsiahnutým liečivám, spôsobu aplikácie a požadovanému účinku. Charakter liekovej formy je určený predovšetkým vlastnosťami vehikula (konštitutívnej pomocnej látky).

Vo všeobecnosti rozoznávame liekové formy tuhé (napr. prášky, tablety, kapsuly), polotuhé (napr. masti, krémy, gély, pasty), kvapalné (napr. injekcie, kvapky, roztoky) a plynné (napr. aerodisperzie) (viď kap. 2.).

1.12. SILA LIEKU

Je množstvo liečiva (vyjadrené v hmotnostných, objemových alebo medzinárodných jednotkách, prípadne ako koncentrácia) v jednom kuse liekovej formy (tableta, kapsula, čapík, náplast, injekcia, roztok a pod.).

1.13. CESTA PODÁVANIA LIEKU

Cestu podávania môžeme zjednodušene definovať ako formu vstupu lieku do ľudského organizmu.

Aplikačné (prírodné) cesty sa vo farmakológii klasifikujú najčastejšie z anatomickeho hľadiska a súčasne z hľadiska liečebného zámeru. Cesta podávania môže byť preto **enterálna** (vstup liečiv do organizmu cez jednotlivé časti tráviacej sústavy, napr. perorálna cesta = cez ústa, rektálna cez konečník a pod.) alebo **parenterálna** (vstup do organizmu z tkanív a orgánov mimo tráviacej sústavy, napr. intramuskulárna cesta = vstup do organizmu zo svaly). Primárnym cieľom oboch je dosiahnuť optimálnu absorpciu liečiva alebo liečiv obsiahnutých v lieku do systémovej cirkulácie, čím dochádza ku systémovým (celkovým) účinkom. Osobitnou cestou podávania je **lokálna aplikácia**, pri ktorej sa vhodne pripravené lieky podávajú na kožu, sliznice, do telesných dutín, prípadne hlbších tkanív naopak so zámerom docieľiť čo najmenšiu absorpciu do systémoveho krvného obehu (menšie riziko nežiaducich účinkov). Zároveň sa pri takomto spôsobe podávania očakáva čo najvýznamnejšie pôsobenie účinných látok priamo v mieste patologického procesu (napr. lokálna aplikácia kortikoidnej masti na kožu pri atopickom ekzéme). Ani pri tejto aplikácii však v mnohých prípadoch nemôžeme vylúčiť určitý stupeň absorpcie lieku do systémoveho krvného obehu. Bližšie vysvetlenie klasifikácie aplikačných ciest je podrobnejšie vysvetlené v podkap. 3.1. Klasifikácia aplikačných ciest.

Cesta podávania lieku je jedným z hlavných determinantov, ktorý predurčuje intenzitu účinkov, ako aj ich nástup a dĺžku trvania. Musí byť povinne označená na vonkajšom i vnútornom obale HVL, pričom je uvedená v tzv. „písomnej informácii pre používateľa lieku“ (PIL, z angl. výrazu „Patient Information Leaflet 1.16.) a v „súhrne charakteristických vlastností humánneho lieku“ (SPC, z angl. výrazu Summary of Product Characteristics 1.15.).

1.14. SPÔSOB PODÁVANIA LIEKU

Zatiaľ čo aplikačná cesta predstavuje typ podávania lieku, spôsob podávania vyjadruje skôr konkrétny postup činnosti alebo návod na používanie či podávanie lieku. Zahrňuje jednoznačný a presný popis manipulácie s liekom pred jeho podaním s vymedzením vhodného miesta jeho aplikácie, informácie opisujúce činnosti súvisiace s prípravou podávajúcej osoby (umytie rúk a iné) alebo pacienta (vhodná poloha a pod.), ako aj inštrukcie na správny postup vpravenia lieku do organizmu (napr. sklon ihly, vytvorenie kožnej riasy), prípadne špeciálne upozornenia pre pacienta aj po aplikácii lieku. Logicky obsahuje aj samotnú informáciu o ceste podávania. V mnohých zdrojoch literatúry sa cesta podávania a spôsob podávania považujú za totožné pojmy.

Podrobná informácia o spôsobe podávania lieku musí byť bezpodmienečne zahrnutá v tlačenej forme v písomnej informácii pre používateľa lieku (PIL) a je rovnako súčasťou súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). V prípade IPL je presný postup podávania lieku väčšinou uvedený v lekárskej správe a ústnou formou podrobnejšie objasnený farmaceutom zodpovedným za dispenzáciu (výdaj lieku spojený s odborným poradenstvom).

Príklad pokynov určených na podávanie lieku:

Inštrukcie na aplikáciu očných kvapiek

1. Súčasne s užívaním lieku nemožno nosiť mäkké kontaktné šošovky. Tvrdé kontaktné šošovky je potrebné pred aplikáciou lieku z oka vybrať a po aplikácii počkať aspoň 15 minút pred ich opätovným vložením.
2. Umyte si ruky a pohodlne sa posaďte alebo postavte.
3. Odskrutkujte uzáver so závitom.
4. Pridržiavajte fľaštičku smerom nadol, medzi palcom a ostatnými prstami.
5. Ukazovákom jemne potiahnite spodné viečko postihnutého oka.
6. Priblížte koniec kvapkadla blízko k vášmu oku tak, aby sa nedotklo oka alebo jeho okolitých častí.
7. Jemne stlačte fľaštičku, aby sa do vášho oka dostala len jedna kvapka, potom uvoľnite spodné viečko.
8. Prstom pritlačte vnútorný kútik postihnutého oka a podržte 1 minútu so zatvoreným okom.
9. Ak vám to lekár povedal, postup opakujte aj pre druhé oko.

V klinickej praxi môžu teda konkrétne liečivá (HVL alebo IPL) existovať vo viacerých liekových formách, viacerých silách a v rôznych kombináciách s inými liečivami, pričom sa často podávajú viacerými prírodnými cestami (tab. 1). Farmakokinetické vlastnosti niektorých liečiv môžeme meniť aj prípravou ich solí alebo vytváraním komplexov s anorganickými látkami. Napríklad pre liečivo *diklofenak* sa jeho zlepšená rozpustnosť v hydrofóbnom a hydrofilnom prostredí dosiahne vytvorením vhodných solí akými sú *diklofenak dietylamin*, *diklofenak draselná soľ*, *diklofenak epolamin* alebo *diklofenak sodná soľ*.

Dostupnosť jednotlivých liekových foriem a síl HVL je vždy podmienená procesom registrácie (viď podkap. 1.17.), preto sa môže v jednotlivých krajinách a časových obdobiach líšiť.

Ponuka IPL obyčajne závisí od zvyklostí danej krajiny, pričom ich príprava musí prebiehať v súlade s požiadavkami platného liekopisu (u nás podľa noriem Európskeho liekopisu = *European Pharmacopoeia*, v súčasnosti platné deviate vydanie), prípadne ďalších farmaceutických diel normatívneho charakteru (napr. na základe požiadaviek Slovenského farmaceutického kódexu).

Tab. 1 Paracetamol (HVL) – príklady liekových foriem, sily, ciest podania a kombinácií s inými liečivami.

LIEKOVÁ FORMA	SILA LIEKU	CESTA PODANIA	MOŽNÉ KOMBINÁCIE S INÝMI LIEČIVAMI
Čapík	100 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg	rektálna	<i>fenpiverín, kodeín, pitofenón</i>
Filmom obalená tableta	250 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg	perorálna	<i>butylskopolamín, dextrometorfán, fenylefrín, kodeín, kofeín, kyselina acetylsalicylová, propyfenazón, pseudoefedrín, tramadol</i>
Granulát na perorálny roztok	500 mg	perorálna	<i>feniramín, kyselina askorbová</i>
Infúzny roztok	10 mg/ml	intravenózna	
Perorálna suspenzia	24 mg/ml	perorálna	
Prášok na perorálny roztok	200 mg, 300 mg, 500 mg, 600 mg, 650 mg, 750 mg, 1000 mg	perorálna	<i>feniramín, fenylefrín, guajfenezín, kyselina askorbová (vitamín C)</i>
Sirup	1000 mg/20 ml	perorálna	<i>dextrometorfán, prometazín</i>
Šumivá tableta	325 mg, 500 mg	perorálna	<i>kodeín, kofeín, tramadol</i>
Tableta	125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 325 mg, 500 mg, 1000 mg	perorálna	<i>fenylefrín, guajfenezín, kodeín, kofeín, kyselina acetylsalicylová, kyselina askorbová, monohydrát terpinu, propyfenazón, tramadol</i>
Tvrdá kapsula	500 mg	perorálna	<i>fenylefrín, guajfenezín, chlóraminiumhydrogénmaleinát, kofeín, kyselina askorbová</i>

1.15. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC)

Súhrn charakteristických vlastností lieku = SPC (z anglického výrazu Summary of Product Characteristics) je povinným výstupom registrácie lieku (viď podkapitola 1.17.). Poskytuje podrobnú odbornú informáciu o lieku, ktorá uvádza základné charakteristiky lieku určené pre odbornú verejnosť. Je uvedený v štátnom jazyku.

Text SPC môžeme v súčasnosti nájsť predovšetkým v elektronických databázach zhromažďujúcich údaje o farmaceutických produktoch (napr. na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv = ŠÚKL alebo na stránke

Európskej liekovej agentúry = EMEA a pod.), prípadne v monografických špecializovaných zdrojoch informácií o liekoch.

SPC obsahuje údaje a informácie v nasledujúcom poradí:

- názov lieku (ak existuje vo viacerých liekových formách alebo s rôznou silou lieku, aj údaje o liekovej forme a sile lieku);
- kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku (s uvedením medzinárodného nechráneného názvu = rINN, z angl. výrazu recommended International Nonproprietary name alebo liekopisného názvu liečiv a tých pomocných látok, ktorých poznanie je potrebné na správne podanie lieku; ak ide o imunobiologický liek a liek s obsahom liečiva získaného biotechnologickým spôsobom, aj spôsob rozmnoženia mikroorganizmov alebo spôsob získania liečiva a prítomnosť geneticky modifikovaných mikroorganizmov alebo genetického materiálu);
- liekovú formu;
- klinické údaje:
 - terapeutické indikácie,
 - dávkovanie a spôsob podávania dospelým, a ak je to potrebné, aj deťom,
 - kontraindikácie,
 - osobitné upozornenia a preventívne opatrenia pre používanie,
 - interakcie s inými liekmi a iné formy interakcií,
 - užívanie lieku počas tehotenstva a dojčenia,
 - účinky na schopnosť viesť motorové vozidlo a obsluhovať stroje,
 - nežiaduce účinky,
 - predávkovanie a informácie o príznakoch, núdzových postupoch a antidotách;
- farmakologické vlastnosti:
 - farmakodynamické vlastnosti,
 - farmakokinetické vlastnosti,
 - predklinické bezpečnostné údaje;
- farmaceutické údaje:
 - zoznam pomocných látok (pri imunobiologickom lieku aj údaj o prítomnosti karcinogénov, mutagénov a o látkach toxických pre nervový systém, najmä zlúčeniny ortuti, hliníka a formaldehydu, a o ich kvantitatívnom obsahu v jednej dávke liekovej formy, vrátane údajov o prítomnosti a obsahu látok použitých na inaktiváciu pôvodcu a povolené limity týchto látok na kilogram hmotnosti človeka a deň),
 - hlavné inkompatibility,
 - čas použiteľnosti,
 - osobitné preventívne opatrenia na uchovávanie,
 - druh a obsah vnútorného obalu,
 - spôsob zneškodnenia odpadu pochádzajúceho z liekov;
- údaje o držiteľovi registrácie (meno a priezvisko, obchodné meno a adresu bydliska, ak ide o fyzickú osobu; obchodné meno, sídlo, právnu formu, ak ide o právnickú osobu);
- registračné číslo;

- dátum prvej registrácie lieku alebo dátum predĺženia registrácie;
- dátum revízie SPC;
- pri rádioaktívnom lieku:
 - údaje o vnútornej dozimetrii žiarenia,
 - podrobné pokyny na prípravu lieku a kontrolu jeho kvality,
 - údaj o najdlhšom čase jeho uchovávaní;
- text poučenia zdravotníckeho pracovníka, aby oznámil všetky podozrenia na nežiaduce účinky lieku.

1.16. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA LIEKU (PIL)

Písomná informácia pre používateľa lieku = PIL (z anglického výrazu Patient Information Leaflet) je povinným výstupom registrácie lieku (viď podkapitola 1.17.) a je zverejnený na webovej stránke ŠÚKL. Obsahuje informácie o lieku, ktoré sú určené pre pacientov (laikov) a širokú verejnosť.

Text obsiahnutý v PIL je vypracovaný v súlade s SPC, ale je zvyčajne stručnejší (napríklad neobsahuje informácie o farmakokinetických alebo farmakodynamických vlastnostiach liečiva, či farmaceutické údaje, ktoré sú pre pacienta vysoko odborné a ťažko porozumiteľné).

PIL musí byť v štátnom jazyku, čitateľná, jasná a vyjadrená textom, ktorý by pacient ľahko pochopil. Môže obsahovať znaky alebo obrázkové znaky (piktogramy) na vysvetlenie niektorých informácií.

PIL je súčasťou originálneho balenia väčšiny HVL a v tlačenej forme je vložená do vonkajšieho obalu lieku, na ktorý sa výlučne vzťahuje. Pri liekoch distribuovaných bez vonkajšieho obalu (napr. HVL 3 % peroxid vodíka) je PIL k dispozícii na už spomínanej stránke ŠÚKL.

Držiteľ registrácie lieku musí zabezpečiť, aby PIL bola na požiadanie organizácií pacientov dostupná aj vo formátoch vhodných pre nevidiacich a slabozrakých.

PIL povinne obsahuje údaje a informácie v nasledujúcom poradí:

- identifikačné údaje o lieku, ako:
 - názov lieku, liekovú formu, silu lieku, cestu podania; ak je to potrebné, aj to, či je liek určený pre dojčatá, deti alebo pre dospelých,
 - farmakoterapeutickú skupinu alebo druh terapeutického účinku;
- terapeutické indikácie;
- informácie potrebné vedieť pred použitím lieku:
 - kontraindikácie,
 - primerané preventívne opatrenia (ktoré je potrebné dodržať pri užívaní lieku),
 - interakcie (ktoré môžu ovplyvniť pôsobenie lieku),
 - osobitné upozornenia (musia zohľadňovať špecifickú situáciu určitých kategórií používateľov, obsahovať údaje o možných vplyvoch liečby na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje, obsahovať zoznam pomocných látok, ktorých poznanie je dôležité na účelné a bezpečné použitie humánneho lieku),
 - osobitné varovania,
 - opatrenia, ktoré musí prijať používateľ rádioaktívneho lieku a pacient počas prípravy rádioaktívneho lieku a podávania rádioaktívneho lieku,

- osobitné opatrenia na zneškodňovanie zvyšného obsahu a obalu rádioaktívneho lieku;
- poučenie o správnom používaní lieku:
 - dávkovanie,
 - spôsob podávania alebo aj cestu podávania,
 - frekvenciu podávania, alebo ak je to potrebné, s určením vhodného času, kedy sa liek môže alebo musí podávať,
 - dĺžku trvania liečby,
 - postup pri predávkovaní,
 - postup, ak sa vynechá jedna dávka alebo viac dávok,
 - riziko z náhleho prerušenia podávania lieku,
 - odporúčanie konzultovať s lekárom alebo s farmaceutom problémy s používaním humánneho lieku;
- opis nežiaducich účinkov (vrátane pokynov ako postupovať pri ich výskyte);
- odkaz na dátum expirácie lieku, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a vnútornom obale s:
 - výstrahou nepoužívať liek po uplynutí uvedeného dátumu,
 - upozornením na podmienky a spôsob uchovávania,
 - upozornením na niektoré viditeľné znaky znehodnotenia;
- kvalitatívne zloženie humánneho lieku (s uvedením liečiv a pomocných látok so slovenskými názvami a kvantitatívne zloženie s uvedením množstva liečiv v medzinárodných jednotkách SI sústavy);
- veľkosť balenia (s uvedením množstva lieku v hmotnostných jednotkách, objemových jednotkách alebo kusových jednotkách);
- údaje o držiteľovi registrácie (meno a priezvisko, obchodné meno a adresu bydliska, ak ide o fyzickú osobu; obchodné meno, sídlo, právnu formu držiteľa registrácie, ak ide o právnickú osobu);
- údaje o výrobcovi lieku (meno a priezvisko alebo obchodné meno a adresa);
- názvy lieku schválené v iných členských štátoch (ak bol liek v týchto štátoch registrovaný);
- dátum poslednej revízie PIL;
- text poučenia pacienta, aby oznámil všetky podozrenia na nežiaduce účinky lieku predpisujúcemu lekárovi, farmaceutovi, inému zdravotníckemu pracovníkovi, zdravotníckemu zariadeniu, zdravotnej poisťovni alebo ŠÚKL s uvedením možných spôsobov oznamovania.

1.17. REGISTRÁCIA LIEKU

V procese registrácie sa odborne overuje účinnosť, bezpečnosť a kvalita nového lieku alebo zdravotníckej pomôcky na základe žiadosti o registráciu, o ktorú žiada určitá farmaceutická firma alebo výrobca zdravotníckej pomôcky, ktorí majú záujem uviesť svoj produkt na trh. V prípade pozitívnych výsledkov sa vydá povolenie o registrácii, ktoré vydáva ŠÚKL alebo Európska komisia, ak ide o humánne lieky (prípadne zdravotnícke pomôcky) registrované podľa osobitných predpisov.

Zjednodušene ide o povolenie na uvedenie lieku na trh (zákon č. 362/2011 Z. z.) a jeho zapísanie do zoznamu registrovaných liekov, pričom registrácii podliehajú iba HVL. Zákon č. 362/2011 Z. z. definuje aj skupiny liekov, ktoré registrácii nepodliehajú. Ide o skúšané humánne lieky a produkty určené na vedecké, výskumné a kontrolné účely; IPL a HPL; humánne lieky na inovatívnu liečbu pripravované individuálne;

antidotá proti vysokoúčinným bojovým otravným látkam, očkovacie látky proti bojovým biologickým prostriedkom, dekontaminačné prostriedky a rádioprotektívne lieky, ktoré sú určené pre ozbrojené sily, ozbrojené zbory, Policajný zbor a Hasičský a záchranný zbor; individuálne alebo hromadne pripravované rádioaktívne humánne lieky; transfúzne lieky a medziprodukty určené na ďalšie spracovanie.

Povinnou súčasťou každej žiadosti o registráciu lieku je priloženie textu budúceho SPC a PIL. Text dokumentov pripravuje farmaceutická firma, ktorá žiada o registráciu lieku na základe výsledkov z klinického testovania.

Ak sa humánny liek vyskytuje vo viacerých liekových formách, žiadosť o registráciu sa podáva samostatne na liek v každej liekovej forme. Na každý liek sa podáva samostatne aj vtedy, ak sa liek odlišuje množstvom liečiva v jednotke hmotnosti, v jednotke objemu alebo v jednotke delenej liekovej formy, prípadne ide o schválenie novej terapeutickkej indikácie.

1.18. FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika je časť farmakológie, ktorá sa zaoberá osudom (pohybom) liečiv v organizme. Študuje štyri hlavné procesy (skratka **ADME**):

- **absorpcia** (transport liečiv z miesta podania do systémového krvného obehu),
- **distribúcia** (transport liečiv zo systémového krvného obehu k jednotlivým tkanivám a orgánom),
- **metabolizmus** (biotransformácia),
- **exkrécia** (vylučovanie liečiv a ich metabolitov von z organizmu).

Z niektorých liekových foriem sa musí liečivo pred samotnou absorpciou najprv uvoľniť procesmi, ktoré sa nazývajú dezintegrácia (rozpad lieku na menšie časti, agregáty), dezagregácia (rozpad agregátov na jemné častice) a disolúcia (rozpustenie v tekutej fáze). V literatúre sa preto stretávame aj so skratkou **LADME**, kde písmeno **L** je odvodené z angl. výrazu liberation = uvoľňovanie. Procesy biotransformácie a exkrécie sa zvyknú v literatúre označovať tiež spoločným názvom eliminácia. Z iného uhla pohľadu je farmakokinetika definovaná ako pododbor farmakológie, ktorý sa zaoberá zmenami koncentrácie liečiva v priebehu času v rôznych kompartmentoch organizmu. Tie sa následne snaží vysvetliť práve na základe štúdia jednotlivých fáz pohybu konkrétneho liečiva v rámci posudzovania LADME.

V klinickej praxi dochádza k zmenám farmakokinetiky u konkrétneho pacienta v mnohých situáciách, napríklad pri použití rôznych liekových foriem, rôznych spôsobov podávania alebo vplyvom viacerých chorobných stavov.

Pri posudzovaní jednotlivých liekových foriem a ich aplikačných ciest je nutné poznať ich vzťah k významnému farmakokinetickému parametru, ktorý nazývame **biologická dostupnosť (F)** alebo **biodostupnosť**. Tá nás informuje o stupni absorpcie liečiva obsiahnutého v lieku z miesta podania do systémového krvného obehu, ktorý mu zabezpečí adekvátny prístup k jeho miestu pôsobenia. Rozlišujeme absolútnu a relatívnu biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť je definovaná ako absolútne množstvo alebo frakcia liečiva z podanej dávky, ktorá sa z príslušnej liekovej formy (inej ako intravenózne) dostáva vo farmakologicky aktívnej (vo väčšine prípadov metabolicky nezmenenej) forme do celotelového krvného obehu. Je posudzovaná vo vzťahu k intravenóznemu podávaniu, ktorému bola dohodou z praktických dôvodov prisúdená hodnota F rovná 1 (resp. 100 %). Je logické, že presnejšou aplikačnou cestou, ktorá dokáže zabezpečiť k dispozícii 100 % podanej dávky liečiva, je málo používaná intraarteriálna cesta. Zjednodušene absolútna biologická dostupnosť vyjadruje úbytok aktívnej frakcie liečiva podaného určitou liekovou formou a vybranou aplikačnou cestou pred dosiahnutím systémového obehu vždy v porovnaní s jeho intravenóznym podaním. Pri nevhodne zvolenej liekovej forme a aplikačnej ceste môže mať F hodnotu 0 (resp. 0 %). Čím je hodnota F vyššia, tým je dostupnosť aktívneho liečiva v systémovom krvnom obehu lepšia. Relatívna biologická dostupnosť vyjadruje pomer aktívnej frakcie liečiva, ktorá sa dostáva do systémového krvného obehu po použití dvoch rôznych aplikačných ciest, pričom obe sú iné ako intravenózne podávanie. Sleduje sa

aj pri porovnávaní dvoch rôznych liekových foriem. Kľúčové je jej stanovenie pri tzv. skúškach bioekvivalencie, ktoré sa uskutočňujú s cieľom preukázať liečebnú zhodu nového generika s originálnym (referenčným) liekom.

Jedným z najvýznamnejších faktorov, ktoré ovplyvňujú biologickú dostupnosť je **efekt prvého prechodu**, známy aj pod názvami „**first pass**“ efekt, „**first pass**“ **metabolizmus** alebo **presystémová eliminácia**. Je to jav, pri ktorom dochádza k metabolizácii liečiva pred dosiahnutím veľkého krvného obehu, resp. systémového krvného obehu. V prípadoch, kedy je aktívna najmä pôvodná molekula, znižuje terapeutickú hodnotu podávaného lieku. U iných liečiv, u ktorých sú aktívne prevažne ich metabolity (napr. *kodéin*), uplatnenie efektu prvého prechodu naopak vytvára vhodné podmienky na zlepšenie jeho účinnosti. Aj keď sa efekt prvého prechodu uplatňuje na viacerých úrovniach (žalúdok, črevo, pľúca, krv,...), najdôležitejší z hľadiska množstva metabolizujúcich enzýmov a prioritného postavenia pečene v detoxikácii cudzorodých látok je hepatálny efekt prvého prechodu. Z anatomických dôvodov je táto pečenná presystémová eliminácia liečiva charakteristická pre perorálne podávanie liekov, enterálnu aplikačnú cestu s využitím sond zavedených do žalúdka alebo tenkého čreva, z časti aj pre rektálnu aplikáciu alebo podávanie liekov do peritoneálnej dutiny. Iba pri týchto aplikačných cestách sa liečivo primárne resorbuje aj do portálneho krvného obehu privádzajúceho žilovú krv do pečene. Pri všetkých ďalších spôsoboch podávania sa portálny krvný obeh a pečeň pri prechode liečiv do systémového krvného obehu obchádza. Efekt prvého prechodu na iných úrovniach organizmu nemožno vylúčiť. Detailnejšie vysvetlenie efektu prvého prechodu na úrovni pečene je uvedené v stati 3.2.1. Perorálna aplikačná cesta, keďže pri uvedenej prístupovej ceste má najväčší význam.

Samozrejmou je aj znalosť princípov prechodu liečiv cez bunkové membrány, ako aj ďalších farmakokinetických faktorov a parametrov ovplyvňujúcich biologickú dostupnosť, ktoré sú detailne uvádzané v učebniciach všeobecnej farmakológie. Najvýznamnejšie z nich budú spomenuté aj v predkladanej učebnici pri opise jednotlivých aplikačných ciest.

1.19. FARMAKODYNAMIKA

Časť farmakológie známej pod názvom farmakodynamika charakterizujeme ako štúdium účinkov liečiv (napr. žiaducich i nežiaducich, systémových i lokálnych a pod.) spolu so štúdiom konkrétnych mechanizmov ich pôsobenia (stanovenie miesta pôsobenia a spôsobu pôsobenia). Uvedené deje sa po podaní lieku obyčajne analyzujú na všetkých úrovniach organizmu (od subcelulárnej až po celotelovú).

Mechanizmus účinku liečiv môže byť v zásade nešpecifický (bez interakcie liečivo-cieľová štruktúra, daný iba niektorou fyzikálno-chemickou vlastnosťou liečiva, napr. vplyvom na pH) alebo špecifický, ktorý je výsledkom ich väzby na špecifické cieľové molekuly (napr. receptory, enzýmy, iónové kanály, bielkovinové prenášače alebo nukleové kyseliny). Pre podrobnejšie informácie o farmakodynamike však odkazujeme na učebnice farmakológie a monografie klinickej farmakológie. V ďalšom texte spomenieme iba vybrané možné vplyvy liekovej formy a aplikačnej cesty na farmakodynamiku.

Je známe, že väčšina liečiv používaných v klinickej praxi pôsobí prednostne prostredníctvom väzby na konkrétny cieľový štruktúry v organizme. Veľkosť biologického účinku liečiva pritom závisí od jeho množstva prítomného na daných cieľových molekulách, ktoré je zároveň schopné s danými cieľmi reagovať. Konečná koncentrácia liečiva na takýchto potenciálnych miestach účinku závisí od mnohých faktorov. Okrem podanej dávky je zároveň výsledkom komplexného pôsobenia všetkých známych farmakokinetických dejov. Je logické, že výber vhodnej liekovej formy a s ňou súvisiacej vhodnej aplikačnej cesty bude ovplyvňovať výsledný účinok/účinky lieku práve prostredníctvom vplyvu na farmakokinetiku. Ich výberom alebo zmenou je možné dosiahnuť najmä zmeny v intenzite alebo rozsahu účinkov, v nástupe účinkov alebo pretrvávaní účinkov či vo výskyte nežiaducich účinkov. Príkladom predĺženia pretrvávania účinku liečiva je zámena klasickej tablety za tabletu s riadeným uvoľňovaním. Redukciu v dávkovaní je možné tiež doceliť použitím pegylovaných lipozomálnych liekových foriem, ktoré zároveň znižujú výskyt nežiaducich účinkov. Iným príkladom je dosiahnutie intenzívnejších účinkov liečiva pri rovnakej dávke využitím intravenózneho aplikácie v porovnaní s perorálnou.

2. Liekové formy

(PETER TAKÁČ)

Ako už bolo uvedené v kap. 1, lieková forma charakterizuje podobu liečiva (formu), v ktorej sa liečivo podáva. Predstavuje spôsob existencie liečivých a pomocných látok, z ktorých je liek zložený. Každú liekovú formu charakterizuje tvar, látkové zloženie a fyzikálna štruktúra, ktoré sú prispôsobené obsiahnutým liečivám, spôsobu aplikácie a požadovanému účinku. Charakter liekovej formy je určený predovšetkým vlastnosťami vehikula (konštitutívnej pomocnej látky).

Liekové formy je možné klasifikovať podľa viacerých hľadísk. Ďalej popíšeme ich delenie na základe kritérií, ktoré sú najdôležitejšie z hľadiska klinického použitia.

Podľa skupenstva:

- a) tuhé (napr. prášky, tablety, kapsuly),
- b) polotuhé (napr. masti, krémy, gély, pasty),
- c) kvapalné (napr. injekcie, kvapky, roztoky),
- d) plynné (napr. aerodisperzie).

Podľa miesta aplikácie:

- a) enterálne (napr. tablety, kapsuly, perorálne roztoky, rektálne suspenzie),
- b) parenterálne (napr. injekcie, intravenózne infúzie, implantáty, vaginálne lieky, inhalačné lieky),
- c) lokálne (napr. masti, dermálne roztoky, kloktadlá).

Podľa spôsobu uvoľňovania liečiva z liekovej formy:

- a) s neriadeným uvoľňovaním (napr. konvenčné tablety),
- b) s riadeným uvoľňovaním (napr. tablety s predĺženým uvoľňovaním).

Podľa tvaru:

- a) tvarovo určité (napr. tablety, kapsuly),
- b) tvarovo neurčité (napr. masti, aerodisperzie).

Podľa spôsobu dávkovania:

- a) delené (napr. delené prášky naplnené do kapsúl),
- b) nedelené (napr. zásypy).

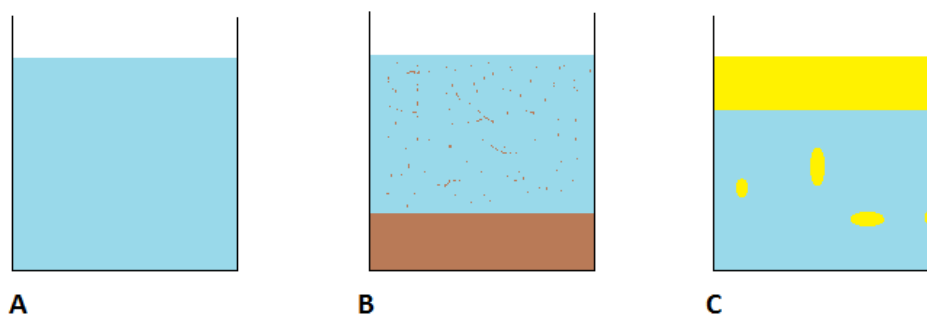
Keďže viaceré z liekových foriem, ktoré budú popisované v ďalších kapitolách, majú charakter roztoku, suspenzie alebo emulzie (výsledná lieková forma sa potom označuje napr. ako suspenzná masť, emulzný čapík atď.), považujeme za dôležité tieto pojmy definovať už v úvodnej kapitole.

Roztok (*Solutio*) je definovaný ako homogénna kvapalná lieková forma, získaná rozpustením jedného alebo viacerých liečiv vo vhodnom rozpúšťadle (obr. 1A). Na prípravu roztokov sú vhodné iba také liečivá a ich koncentrácie, ktoré sú počas celej doby použiteľnosti roztoku stabilné, t. j. neoddeľujú sa z rozpúšťadla, nerozkladajú sa a nemenia svoje vlastnosti (farbu, vôňu, a pod.). Podľa veľkosti častíc delíme roztoky na *pravé* (s veľkosťou častíc menej ako 1 nm, častice nevidno voľným okom ani mikroskopom) a *koloidné* (nepravé)

s veľkosťou častíc menej ako 10^{-7} m a viac ako 10^{-9} m (častice sú viditeľné pod mikroskopom pri veľkom zväčšení). Právě roztoky musia byť číre, neskalené, bez zvyškov nerozpusteného liečiva, neprávě roztoky musia byť trvalo rovnorodé.

Suspenzia (*Suspensio*) je heterogénna kvapalná lieková forma zložená z nerozpustných alebo slaborozpustných tuhých liečivých a pomocných látok (dispergovaná, vnútorná fáza) v kvapalnom vehikule (disperzná, vonkajšia fáza) (obr. 1B). Suspenzie s veľkosťou častíc $0,5 - 10 \mu\text{m}$ sa označujú ako *jemné suspenzie* a suspenzie s časticami $10 - 200 \mu\text{m}$ ako *hrubé suspenzie*. Pred použitím je potrebné pretrepanie ich obsahu (z dôvodu sedimentácie častíc), aby bolo možné homogénne odmerať dávku liečiva.

Emulzia (*Emulsio*) je heterogénna sústava zložená z dvoch kvapalných látok, ktoré sa vzájomne nemiešajú alebo sú len obmedzene miešateľné. Jedna kvapalná látka je v druhej rozptýlená (dispergovaná) v podobe kvapiek (obr. 1C). Ak sú olejové kvapôčky rozptýlené v hydrofilnom rozpúšťadle, označuje sa emulzia ako *o/v* (*olej vo vode*). Ak sú vodné kvapôčky rozptýlené v olejovej fáze, ide o emulziu *v/o* (*voda v oleji*). Emulzie nevyžadujú pretrepanie obsahu pred aplikáciou (nedochádza tu k sedimentácii častíc).



Obr. 1 Kvapalné liekové formy.

A = roztok (homogénna kvapalina), B = suspenzia (heterogénna forma, na dne pozorujeme sediment tuhých častíc), C = emulzia (heterogénna forma zložená z dvoch nemiešateľných kvapalín, na obrázku je znázornený príklad emulzie *o/v* – *olej vo vode*).

Významný podiel na zabezpečení optimálnej farmakoterapie má okrem stanovenia správnej diagnózy aj výber lieku s najvhodnejšími farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnosťami. Na vlastnom účinku lieku sa zúčastňujú predovšetkým účinné látky, avšak je ovplyvnený aj pomocnými látkami, ktoré tvoria vlastnú aplikačnú formu lieku. Správny výber liekovej formy zásadne ovplyvňuje farmakokinetiku liečiva napr. zvýšením jej biologickej dostupnosti alebo riadeným uvoľňovaním a optimalizuje tiež výšku plazmatickej hladiny a biologický polčas. V neposlednom rade sa správnou voľbou liekovej formy môže zlepšovať aj ochota pacienta spolupracovať, rešpektovať a dodržiavať pravidlá podávania a dávkovania lieku. Ako už bolo uvedené, výber vhodnej liekovej formy je ovplyvnený aj prítomnosťou pomocných látok. Tie môžu plniť funkciu rozpúšťadiel, emulgátorov či plnív. Uvedené skutočnosti je potrebné zohľadniť u konkrétnych pacientov (napr. nemožnosť použitia tabliet s laktózou u pacientov s laktózovou intoleranciou, nevhodnosť podávania liekov s obsahom glukózy u diabetika či škrobov pochádzajúcich z obilovín u celiakov, v neposlednom rade je to aj alergizujúci potenciál niektorých pomocných látok najmä *parabénov*, farbív, *laktózy*).

Keďže perorálne podanie patrí medzi najčastejšie a najprirodzenejšie aplikačné cesty liečiv do organizmu, na tomto príklade si ďalej uvedieme niektoré kritériá výberu správnej liekovej formy ako aj možné následky. Pri rozhodovaní o tom, akú liekovú formu použiť, berieme do úvahy vlastnosti samotného lieku ako aj faktory zo strany pacienta (patologické stavy). Z vlastností samotného lieku je možné uviesť napr. vzhľad, farbu, vôňu a chuť perorálnych liekov, ktoré môžu podstatne zvýšiť ochotu pacienta spolupracovať a dodržiavať pravidlá počas užívania lieku (tzv. *compliance* pacienta). Čierna farba túto ochotu znižuje, podobne ako nepríjemný zápach či chuť tabliet. Na potlačenie týchto nežiaducich vnemov sa preto používajú korigenciá (napr. sirupy), čo je dôležité najmä u detí. Ďalším faktorom je veľkosť tablety alebo kapsuly, čo tiež limituje ich využívanie najmä u detských ale aj starších pacientov. Vhodnou voľbou liekovej formy je ďalej možné cielene dosiahnuť

miesto s optimálnymi podmienkami na vstrebávanie liečiva (napr. použitím enterosolventných tabliet sa posúva absorpcia liečiv do tenkého čreva). Použitie konkrétnej liekovej formy ovplyvňuje aj presnosť dávkovania liečiv. Tablety, kapsuly či kvapky zaručujú podanie presnej dávky. Delenie tabliet na tretiny a štvrtiny umožňuje ďalšiu individualizáciu farmakoterapie. Na druhej strane pri takomto delení môžu nastať nepresnosti v dávkovaní so všetkými dôsledkami pre pacienta. Tento problém môže riešiť výroba tabliet rôznej sily. Optimálnou liekovou formou z hľadiska presnosti dávkovania sú kvapky. K faktorom zo strany pacienta, ktoré rozhodujú o výbere liekovej formy, by sme mohli zaradiť napr. nemožnosť niektorých pacientov prehĺtať, bezvedomie atď.

Konkrétna lieková forma, jej vlastnosti a výber sú dôležitými faktormi, ktoré môže modifikovať účinok v praxi podávaných liečiv. Akákoľvek forma lieku zásadne ovplyvňuje intenzitu a kvalitu účinku v nej obsiahnutých liečiv. Významným predpokladom racionálnej farmakoterapie, ktorý je potrebné brať do úvahy, je preto čo najlepšie pochopiť osobitosti a špecifiká jednotlivých liekových foriem a aplikačných ciest.

Z praktického hľadiska budeme v ďalšom texte liekové formy primárne klasifikovať na základe ich skupenstva.

2.1. TUHÉ LIEKOVÉ FORMY

Aplikácia liečiv vo forme tuhých liekových foriem predstavuje neoddeliteľnú súčasť farmakoterapie mnohých chorôb. Sú určené na enterálnu aj parenterálnu aplikáciu, pričom očakávané účinky môžu byť miestne (topické) alebo systémové.

V skupine tuhých liekových foriem rozlišujeme:

- prášky (*Pulveres*),
- granulované prášky (*Granula*),
- tablety (*Tabulettae*),
- kapsuly (*Capsulae*),
- liekové mikroformy,
- čapíky (*Suppositoria*),
- vaginálne guľôčky (*Globuli vaginales*),
- inzerty (*Inserta*),
- tampóny (*Tampona*),
- tyčinky (*Styli*),
- tuhé implantáty (*Implantata solida*).

V závere podkapitoly osobitne uvádzame časť o tuhých liekových formách s riadeným uvoľňovaním, ktoré môžu mať rôznorodý charakter (napr. sú vo forme tablety, kapsuly a pod.).

2.1.1. PRÁŠKY

Prášky (*Pulveres*) sú sypké, tvarom neurčité tuhé liekové formy, ktoré sú pripravené z tuhých, na určitý stupeň rozdrvených alebo iným spôsobom upravených látok (liečivých alebo pomocných), ktoré môžu mať rôznu veľkosť. Výnimočne obsahujú aj kvapalnú alebo polotuhú zložku. Často sú zložkou inej výslednej liekovej formy (napr. injekcie).

So zreteľom na cieľ použitia rozlišujeme prášky určené na:

- vnútorné použitie (**perorálne prášky** – *Pulveres perorales*,) (obr. 2A),
- vonkajšie použitie (**zásypy** – *Pulveres adpersorius*, nazývané aj topické prášky, *Pulveres ad usum dermicum*) (obr. 2B).

Ďalšia klasifikácia práškov zohľadňuje ich zloženie, preto poznáme:

- prášok obsahujúci len jedinú liečivú látku (**jednoduchý prášok** – *Pulvis simplex*),
- prášok obsahujúci zmes látok, vrátane vehikula (**zložený prášok** – *Pulvis compositus*).

Najznámejšie je však delenie týchto tuhých liekových foriem podľa spôsobu dávkovania, kedy rozoznávame prášky:

- **delené** (*jednodávkové*),
- **nedelené** (*viacdávkové*) (obr. 2).



Obr. 2 Príklady práškov.

A = delený prášok plnený do želatínovej kapsuly, B = nedelený prášok vo forme zásypu.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Delené prášky sú jednoduché alebo zložené prášky rozdelené na jednotlivé terapeutické dávky (obsah každej dávky je osobitne balený). Touto formou sa predpisujú liečivá, ktoré sa vzhľadom na účinnosť (silno účinné, resp. veľmi silno účinné) musia presne dávkovať (napr. v pediatrii). Najčastejšie sa plnia do tvrdých želatínových kapsúl (*Capsulae gelatinosae*) (obr. 2A), ktoré sa pacientovi následne vydávajú v papierových vreckách alebo plastových obaloch. Pri perorálnom používaní sa majú prášky (v podobe kapsúl) zapíť dostatočným množstvom vody alebo inej vhodnej tekutiny, aby sa nezachytili na sliznici pažeráka.

Nedelené prášky nie sú rozdelené na jednotlivé dávky, ale predpisujú sa ako celok (v jednom balení je dávka na celú liečbu). Môžu obsahovať jedno alebo viac liečiv práškovitej konzistencie (jednoduchý alebo zložený prášok). Takouto formou sa však aplikujú iba liečivá, pri ktorých nehrozí predávkovanie, a preto nesmú obsahovať silno účinné a veľmi silno účinné látky. Prášky bývajú balené v krabičke (*Scatula*) alebo špeciálnej krabičke pre zásypy (*Scatula adpersoria*), papierovom vrecúšku (*Charta cerata*), plastovom vrecúšku

(*Sacculum*) alebo v plastovom téglíku (*Ollum*), pričom si pacient sám odmeriava jednotlivé dávky podľa pokynov lekára alebo lekárnika, napr. čajovou lyžičkou. Vo forme nedelených práškov sa aplikujú liečivá určené na vnútorné použitie (napr. *antacidá* či *salinické prehánadlá*) alebo oveľa častejšie prášky na lokálne použitie (tzn. zásypy), ktorých využitie bližšie objasníme v nasledujúcom texte. Zásypy sa podávajú na kožu, na poranené, patologicky zmenené alebo chirurgickým zákrokom obnažené tkanivá a do telových dutín. Plnia terapeutickú funkciu (dermatologické zásypy a zásypy aplikované do telových dutín) alebo ochrannú resp. korekčnú (kozmetické prípravky). Tie, ktoré sú určené na poranené alebo obnažené tkanivá a na zavádzanie do telových dutín, musia byť sterilné. V dermatológii je ich hlavnou indikáciou liečba akútnych (nemokvajúcich) kožných zápalov. Existujú však aj vysušujúce zásypy vhodné pre mokvajúce rany, ktoré môžu obsahovať *vápenatú soľ karboxycelulózy* a *celulózu*. Na príliš vysušené dermatitidy je aplikácia zásypov nevhodná. Okrem liečiva (liečiv) zásypy obsahujú aj vehikulum (zásypový základ), ktorý môže byť aj pomocným liečivom. Vehikulom sú anorganické alebo organické látky, ako je napr. *oxid zinočnatý* (*Zinci oxidum*, protizápalové a antibakteriálne účinky) alebo *mastenec* (*Talcum*, vysušujúci účinok). K účinným látkam, ktoré sa vyskytujú v zásypoch patrí napr. *tanín* (*Tanninum*, sťahujúci efekt), *mentol* (*Mentholum*, chladivý efekt), *ichtamol* (*Ichthammolum*, protizápalový efekt) či *kyselina salicylová* (*Acidum salicylicum*, protizápalový efekt). Súčasťou zásypov bývajú aj *antibiotiká* a *chemoterapeutiká*, ktoré sa používajú pri rôznych dermatologických zárokoch a pri malých poraneniach. Z našich HVL je to zásyp s *neomycínom* a *bacitracínom* (obr. 2B). Zásypy s obsahom *dezinficiencií* s antimikrobiálnymi a antimykotickými účinkami obsahujú často *kyselinu boritú*, *kyselinu salicylovú*, *zlúčeniny bizmutu*, *jodoform* a *fenoly*. Zásypy obsahujúce enzýmy (*papain* alebo *bromelain*) sa aplikujú na hnisavé a nekrotické rany či popáleniny, na nehojace resp. zle hojace sa vredy, pri príprave kožného defektu na transplantáciu a i. Zásypy proti svrbeniu slúžia na zmiernenie pruritu a obsahujú napr. *mentol*, *gáfor*, *benzokaín*, *kyselinu salicylovú*. Poznáme tiež mikronizované zásypy, ktoré sú tvorené časticami s veľkosťou umožňujúcou ich inkorporáciu do medzibunkových priestorov na povrchu rohovej vrstvy, v ktorej vytvárajú kontinuálnu vrstvu. Tá má bariérový a povrchovo „krycí“ účinok. Koža je po ich použití hladká. Obsahujú napr. *antiflogistiká* (*kyselinu salicylovú*) alebo *antibiotiká* (*tetracyklín*). Do telesných dutín sa aplikujú napr. nosové zásypy (*Pulveres nasales*), ktoré sú určené na insufláciu do nosových dutín vhodnou aplikačnou pomôckou. Veľkosť častíc sa volí tak, aby boli deponované len do nosovej dutiny (veľkosť do 40 µm). Známe sú aj zásypy do ucha (*Pulveres auriculares*). Ich základné vlastnosti sa zhodujú s inými liečivými práškami.

Je potrebné spomenúť, že prášky sa používajú aj na výrobu iných liekových foriem. Príkladmi sú prášky určené na inhaláciu (*Pulveres ad inhalationem*). Ide o prášky alebo výlisky, ktoré sa podávajú v jednodávkových obaloch. Príkladom je aplikácia inhalačných *glukokortikoidov* (*mometazón*, *budezonid*) alebo *bronchodilatancií* (*salbutamol*) pri terapii astmy bronchiale. Prášky pre perorálne roztoky a suspenzie (*Pulveres pro solutione aut suspensione perorali*) môžu obsahovať pomocné látky na uľahčenie dispergovania a zabránenie zhlukovaniu. Príkladom prášku určeného na prípravu perorálneho roztoku vo forme horúceho nápoja je zmes s obsahom *fenylefrínu*, *vitamínu C* a *paracetamolu*, ktorá sa používa na krátkodobú úľavu od príznakov prechladnutia a chrípky spojených s horúčkou, bolesťou celého tela a kongesciou nosovej sliznice (obr. 3). Prášky pre injekcie alebo infúzie (*Pulveres pro injectionibus aut infusionibus*) obsahujú tuhé sterilné látky v obaloch (napr. injekčné liekovky uzatvorené gumovou zátkou s hliníkovým odklápacím uzáverom). Po pridaní a pretrepaní sterilnej tekutiny sa v nej rozpúšťajú alebo vytvoria homogénnu disperziu. Po rozpustení alebo dispergovaní vyhovujú požiadavkám na injekcie alebo infúzie. U nás sú v takejto forme dostupné viaceré liečivá, napr. *bleomycín* (terapia karcinómu semenníkov a iných nádorov), *dexrazoxan* (prevencia kardiotoxicity v dôsledku podávania *doxorubicínu* alebo *epirubicínu*), *etanercept* (terapia reumatoidnej, ale aj artritídy iného pôvodu), *risperidón* (terapia schizofrénie a iných psychóz) ako aj *antimykotiká*, *antibiotiká*, *hormóny* a ďalšie. Prášky pre rektálne roztoky a suspenzie (*Pulveres et tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus*) sú jednodávkové prípravky, ktoré sa pred podávaním rozpustia alebo dispergujú vo vode. Môžu obsahovať pomocné látky na uľahčenie rozpúšťania alebo dispergovania alebo na zabránenie zhlukovaniu častíc. Prášky pre očné kvapky a očné vody (*Pulveres pro oculoguttis et aquis ophtalmicis*) sa pred aplikáciou rozpúšťajú alebo dispergujú vo vhodnej sterilnej kvapaline.



Obr. 3 Príklad prášku pre perorálny roztok.

Prášok obsahujúci *fenylefrín*, *vitamín C* a *paracetamol*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

K **špecifickým typom práškov** patria čajové zmesi (*Species*). Ide o zmesi rastlinných drog rozdrobených (alebo nerozdrobených) na predpísanú veľkosť častíc, niekedy aj s prísadou ďalších liečiv, určené najčastejšie na prípravu niektorých typov výluhov (najmä nálevov alebo odvarov, viď stať 2.3.1. Kvapalné liekové formy na enterálnu aplikáciu). Najčastejšie sa dávajú v nálevových vreckách alebo existujú ako sypané (jedna polievková lyžica sa odoberá pri listoch a vňatiach a jedna čajová lyžička pri koreňoch a kôrach). Dnes sú najčastejšie využívané vo forme produktov, ktoré patria do kategórie Potraviny a výživové doplnky (príkladom je *urologický čaj* s obsahom *žihľavy dvojdomej* a *medovky lekárskej*).

2.1.2. GRANULOVANÉ PRÁŠKY

Granulované prášky, granuláty (*Granula*) sú sypké, nerovnomerné zrnité zhľuky práškových liečivých látok alebo ich zmesí. Sú určené na perorálnu aplikáciu. Môžu byť jednodávkové (**delené**) alebo viacdávkové (**nedelené**). Delené granuláty môžu tvoriť náplň tvrdých kapsúl, nedelené sa dávajú zvyčajne vhodnou odmerkou. Význam granulátov spočíva hlavne v tom, že slúžia ako poloprodukty pri výrobe tabliet, obalovaných tabliet a náplne do tvrdých kapsúl.

V praxi poznáme šumivé granuláty obsahujúce látky kyslej (*kyselinu citrónovú, vínnu, jablčnú*) a zásaditej povahy (*hydrogénuhličitan* alebo *uhličitan*), ktoré spolu reagujú v prítomnosti vody a uvoľňujú oxid uhličitý. U nás existuje napr. šumivý granulát s obsahom *ibuprofenu* (*antireumatikum, antiflogistikum*), zmesi *vitamínu D* a *vápnika* (suplementácia pri liečbe osteoporózy) alebo *oxidu horečnatého* (stavy spôsobené nedostatkom horčíka). Ďalším typom sú obalované granuláty zložené z práškových častíc obalovaných jednou alebo niekoľkými vrstvami zmesi rôznych pomocných látok. Existujú aj enterosolventné granuláty, ktoré odolávajú žalúdočnej kyseline a uvoľňujú účinnú látku (látky) v črevnej tekutine. Túto vlastnosť získavajú obalovaním práškových častíc acidorezistentnou (gastrorezistentnou), žalúdočnému prostrediu odolávajúcou látkou. Uvoľňovanie liečiv z nich je oneskorené. Vo forme enterosolventného granulátu sa u nás podáva napr. *glukokortikoid budesonid*, ktorý sa používa na indukciu remisie u pacientov s Crohnovou chorobou. Granuláty s riadeným (modifikovaným) uvoľňovaním sú bližšie popísané v závere tejto kapitoly pri perorálnych liekových formách s riadeným uvoľňovaním.

Podobne ako pri práškoch aj **granuláty** môžu slúžiť **na prípravu iných liekových foriem**. Príkladom je granulát na perorálnu suspenziu (*Granula pro suspensionem peroralem*) s obsahom antibiotika *klaritromycínu*.

2.1.3. TABLETY

Tablety (*Tabulettae*) sú tvarom definované tuhé, pevné výlisky z práškovitých alebo granulovaných liečivých a pomocných látok (tabletoviny). Sú určené najmä na vnútorné použitie, pričom sa uplatňujú nielen v liečbe ale aj diagnostike. Tablety obsahujú rôzne pomocné látky, ku ktorým patria napr. plnivá, spojivá, látky modifikujúce uvoľňovanie liečiv v gastrointestinálnom trakte (GIT), farbivá, chuťové korigenciá. Pre ľahšie dávkovanie často obsahujú deliacu rysku, z identifikačných dôvodov majú niekedy aj nápis. Tablety majú rôzny tvar (najčastejšie okrúhly, oválny či podlhovastý) a rôznu farbu (obr. 4). Hlavné výhody a nevýhody tabliet sú zhrnuté v tab. 2.



Obr. 4 Príklady rôznych tabliet.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Tab. 2 Výhody a nevýhody tabliet.

VÝHODY	<ul style="list-style-type: none">• dokonale je zvládnutá ich mechanizovaná a automatizovaná technológia, do formy tabliet je možné transformovať prakticky všetky tuhé liečivé látky• presnosťou dávkovania predbehujú ostatné liekové formy• pacienti ich radi prijímajú, aplikačný komfort je vysoký a nevyžaduje školený personál• biologická dostupnosť liečiv podávaných vo forme tabliet je veľmi dobrá• túto liekovú formu je možné použiť na prípravu liekov s riadeným uvoľňovaním liečiva, ktoré sú v súlade s rastúcimi nárokmi na bezpečnosť a účinnosť farmakoterapie
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none">• oneskorený nástup účinku v porovnaní s perorálnymi roztokmi, suspenziami alebo emulziami• nevhodnosť použitia pre novorodencov, malé deti, starších pacientov a pre pacientov so sťaženým prehĺtaním• niektoré tablety nie je možné deliť (poliť)

Podľa prítomnosti obalu delíme tablety na:

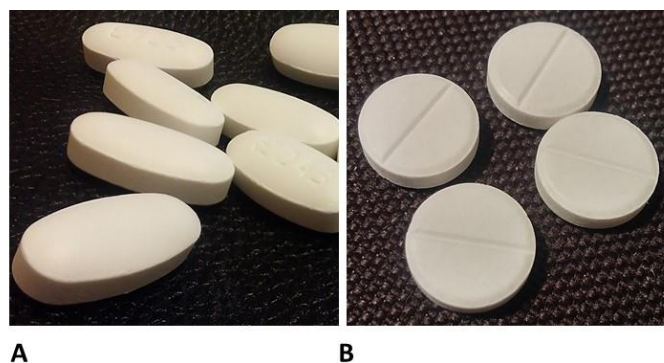
- **obaľované** (*Tabulettae obductae*),
- **neobaľované** (*Tabulettae non-obductae*).

Tab. 3 uvádza delenie tabliet aj na základe ďalších kritérií, ktoré budeme v ďalšom texte chronologicky zohľadňovať.

Tab. 3 Delenie tabliet podľa rôznych kritérií.

PRÍTOMNOSŤ OBALU	<ul style="list-style-type: none"> • obaľované • neobaľované
APLIKAČNÁ CESTA	<ul style="list-style-type: none"> • tablety aplikované do GIT – orálne, perorálne, rektálne • tablety aplikované inou cestou – vaginálne, implantačné, na prípravu injekčných a topických roztokov • diagnostické
MOŽNOSŤ OVPLYVNENIA LIBERÁCIE LIEČIVA	<ul style="list-style-type: none"> • tablety s neriadeným uvoľňovaním • tablety s riadeným uvoľňovaním
PRI TABLETÁCH POVAHY PREDLIEKOV	<ul style="list-style-type: none"> • rozpustné • dispergovateľné • šumivé

Obaľované tablety resp. obduktety sú tvarom definované tuhé, pevné, dávkované lieky zložené z tablety (jadra) a jedno- alebo viacvrstvého obalu, ktoré sú určené na perorálnu aplikáciu. Existuje viacero výhod tohto typu tabliet. Obal tablety potláča nepríjemnú chuť a zápach tablety, zlepšuje jej vzhľad, uľahčuje prehĺtanie, chráni ju pred vonkajšími vplyvmi, zvyšuje jej stálosť, mechanickú odolnosť a umožňuje aj oddelenie inkompatibilných látok tým, že jedna bude súčasťou jadra a druhá obalu. V neposlednom rade je to prenesenie absorpcie z oblasti žalúdka do tenkého čreva, v tomto zmysle teda tvoria obaľované tablety prechod od jednoduchých perorálnych aplikačných foriem k liekom s riadeným uvoľňovaním liečiva. Pri styku s tráviacimi šťavami sa majú obduktety rozpadáť alebo rozpúšťať a uvoľňovať liečivo. Účinná látka sa môže uvoľňovať aj permeáciou obalom bez toho, aby sa obaľovaná tableta celá rozpadla alebo rozpustila. Obaľované tablety majú zvyčajne šošovkovitý, podlhovastý alebo guľatý tvar a ich veľkosť je prispôbena na prehĺtanie vcelku. Je dôležité spomenúť, že obduktety nie je vhodné deliť, aby nedošlo k mechanickému poškodeniu obalu. Z laického hľadiska je rozdiel medzi tabletou a obduktetou na prvý pohľad málo výrazný. U pacientov nerozhoduje ani obal, ani farba týchto liekových foriem, skôr je pre nich zaujímavá ich veľkosť, hlavne ak trpia dysfágiou či rôznymi psychiatrickými ochoreniami. Obaľovanie tabliet sa neuplatňuje pri bukalných, sublingválnych, žuvacích alebo šumivých tabletách, aby sa zabránilo akémukoľvek oneskoreniu pri liberácii liečiva. Podľa typu obalu poznáme tablety obaľované cukrom (tzv. dražé) alebo obaľované filmotvornými látkami resp. filmom (tzv. potaľované). Dražé majú nepriehľadný, farebný a dostatočne hrubý obal, potaľované tablety sú obalené tenkou priehľadnou alebo farebnou vrstvou filmotvornej látky. V porovnaní s dražovanými tabletami sa v praxi omnoho častejšie využívajú filmom obaľované tablety hlavne z dôvodu rýchleho výrobného procesu a malej veľkosti obaľovaných tabliet. Vo forme filmom obaľovaných tabliet (obr. 5A) sa podávajú napr. *diuretiká, antiepileptiká, antiuratiká, hypolipidemiká, antihypertenzíva, antibiotiká, antihistaminiká, cytostatiká, hormóny, perorálna antikoncepcia, antidepresíva, nesteroidné antiflogistiká, antikoagulanciá, perorálne antidiabetiká, antipsychotiká, antivirotiká, antiagreganciá, analgetiká-antipyretiká, choleretiká, spazmolytiká, venofarmaká, antiarytmiká, antimykotiká* a iné. Podskupinou perorálnych obaľovaných tabliet sú tablety enterosolventné (acidorezistentné, gastrozistentné), ktoré obsahujú liečivá netolerujúce kyslé prostredie žalúdka (acidolabilné) alebo lokálne dráždivé voči žalúdočnej sliznici. Z tohto dôvodu je liberácia liečiva technologickými postupmi posunutá do dvanástnika alebo ďalších častí tenkého čreva. Vzhľadom k tomu, že gastrozistencia sa obvykle dosahuje obaľovaním tablety ako jadra, patrí do skupiny obaľovaných tabliet a liekov smu difikovaným uvoľňovaním. Enterosolventný obal je zabezpečený polymérom, ktorý je nerozpustný v kyslom prostredí žalúdka, ale rozpúšťa sa pri zásaditom pH v tenkom čreve. Príkladmi liečiv, ktoré sa podávajú vo forme enterosolventných tabliet sú *pantoprazol (antiulcerózum)*, *kyselina acetylsalicylová (antiagregans)* a *posakonazol (antimykotikum)*.



Obr. 5 Typy tabliet podľa prítomnosti obalu.
 A = filmom obalovaná tableta (potáhovaná), B = neobalovaná tableta.
 Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.
 Ilustračný obrázok.

Neobalované tablety (*Tabulettae non-obductae*) zodpovedajú všeobecnej definícii tabliet. Na priereze majú tieto tablety zreteľnú jednovrstvovú alebo viacvrstvovú štruktúru, pričom hne sú prítomné žiadne známky obalovania (obr. 5B).

Druhým kritériom, podľa ktorého je možné tablety klasifikovať, je aplikačná cesta. Na základe toho poznáme:

- **tablety aplikované do GIT,**
- **tablety aplikované inou cestou,**
- **diagnostické tablety.**

V skupine **tabliet aplikovaných do GIT** rozoznávame: perorálne tablety (*Tabullette perorales*), orálne tablety (*Tabullette orales*) a rektálne tablety (*Tabullette rectales*). Najčastejším typom tejto skupiny sú perorálne tablety, ktoré sa prehltajú celé, rozdrvené alebo rozpadnuté vo vode na dosiahnutie celkových účinkov. V GIT dochádza k dezintegrácii tablety, uvoľneniu ich obsahu a vstrebávaniu liečiva sliznicou žalúdka a/alebo čreva. Radíme k nim aj u nás pomerne zriedkavo využívaný typ tzv. *žuvacie tablety* (*Tabulettae manducabiles*). Tieto tablety sú určené na to, aby sa pred prehĺtnutím rozžuli. Môžu obsahovať systémovo pôsobiace liečivá, ktoré sa vstrebávajú sliznicou ústnej dutiny, ale aj v GIT, kde sa dostávajú rozpustené v hojne sa tvoriacich slinách. Vyrábajú sa zo základov používaných na výrobu žuvačiek, často obsahujú *cukry*, *manitol*, čím sa môže maskovať nepríjemná chuť niektorých liečiv. K dezintegrácii tablety a uvoľneniu liečiva dochádza pri žuvaní a umožní sa tým rozpustenie liečiva v slinách. Aplikácia žuvacích tabliet je vhodná najmä u detí a dospelých, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním. Touto formou sa podávajú napr. *simetikón* (*digestívum*), *montelukast* (*antiastmaticum*), *antacidá* aj *vitamíny*. Ďalší typ, orálne tablety, sa nechávajú rozplynúť v ústach a ich cieľom je najčastejšie dosiahnuť systémové účinky. Môžu byť určené na vkladanie pod jazyk (*sublingválne*), na vkladanie do úst (*orodispergovateľné*) alebo na vkladanie medzi d'asná a líce (*bukálne*). Sublingválne tablety obsahujú liečivá, ktorých účinok má nastúpiť čo najskôr. Táto forma sa používa napr. na aplikáciu *glyceroltrinitrátu* (*nitroglycerínu*), základného *antianginózneho* lieku, ktorý sa zo sliznice ústnej dutiny vstrebáva rýchlejšie ako pri perorálnom podaní. Sublingválne tablety sa musia rýchlo rozpadáť, rozpúšťať a uvoľňovať liečivo pôsobením telesných tekutín. Existujú aj sublingválne tablety s obsahom *fentanylu* (potlačenie chronickej nádorovej bolesti) a kombinácie *buprenorfinu* s *naloxónom* na substituálnu terapiu závislosti od opioidov. Okrem sublingválneho podania môžeme rýchlosť nástupu účinku ovplyvniť aj podávaním orodispergovateľných tabliet. Sú definované ako neobalované tablety určené na vkladanie do úst s rozpadom do troch minút. V tomto prípade sa tableta vplyvom rozvoľňovadiel rozpadá priamo v ústnej dutine, neprehltá sa, nezapíja sa vodou, len sa nechá za pomoci slín voľne rozpustiť na jazyku. Tento druh liekovej formy zvyšuje compliance u pacientov trpiacich dysfágiou, čiže problematickým prehĺtaním tabliet, čo sú

zvyčajne pediatrickí a geriatrickí pacienti. Aplikujú sa takto napr. *aripiprazol* alebo *olanzapín* (terapia schizofrénie), *donepezil* alebo *memantín* (symptomatická liečba miernej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie), *desloratadín* (antihistaminikum), *escitalopram* (antidepresívum) či *rizatriptán* (antimigrenikum). Tretím typom orálnych tabletiek sú bukalne tablety, ktoré sa vkladajú medzi d'asná a líce a podávajú sa v nich liečivé látky s pomalou absorpciou sliznicou ústnej dutiny napr. *metyltesterón*. Mukoadhezívne bukalne tablety obsahujú jednu alebo viac liečivých látok určených na absorpciu sliznicou tváre počas dlhšieho časového obdobia. Väčšinou majú systémový účinok a sú mechanicky pevné. Vo forme bukalných a sublingválnych tabletiek sa vo všeobecnosti aplikujú liečivá, ktoré sú degradované v kyslom prostredí žalúdka a/alebo sa zle absorbujú z GIT. K orálnym tabletám by sme mohli zaradiť aj tzv. dentálne tablety, ktoré sú určené na podanie do prázdneho lôžka po vytrhnutí zuba s cieľom zabrániť množeniu patogénnych baktérií v mieste extrakcie. Majú kužeľovitý tvar a obsahujú napr. *antibiotiká* alebo *antiseptiká*. U nás zriedkavou aplikáciou je podanie tablety do rekta formou rektálnej tablety predovšetkým so zámerom systémového pôsobenia. V zahraničí sa touto formou aplikujú niektoré *antiepileptiká* napr. *lamotrigín*, a to najmä u detí.

V rámci skupiny **tableti aplikovaných inou cestou** (mimo GIT) poznáme implantačné tablety (*Tabulettae implantabiles*), vaginálne tablety (*Tabulettae vaginales*) a tablety na prípravu injekčných a topických roztokov (*Tabulettae pro injectione et solutione*). Implančné tablety sú určené na subkutánnu implantáciu u zvierat a ľudí. Aplikujú sa s cieľom zabezpečiť konštantnú rýchlosť uvoľňovania liečiva. Sú obyčajne malej veľkosti (dĺžka menej ako 8 mm) v tvare cylindra alebo rozety. Tablety musia byť sterilné a balené samostatne za sterilných podmienok. Používajú sa najmä na aplikáciu hormónov ako *testosterón*, *deoxykortikosterón* a i. Na vaginálnu aplikáciu sú určené vaginálne tablety, mechanicky pevné, pórovité výlisky definovaného tvaru, ktoré sa pri styku s pošvovou tekutinou musia v stanovenom čase rozpadáť, rozpúšťať a uvoľňovať liečivo. Pri rozpúšťaní môžu vytvárať penu. Nesmú obsahovať masť ako klznú látku pre riziko tvorby granulómov. Touto formou sa aplikujú *antimykotiká* (*klotrimazol*) na terapiu gynekologických zápalov pošvy spôsobených plesňami a kvasinkami (predovšetkým rodu *Candida*), *dequalín* (terapia bakteriálnej vaginózy), *metronidazol* (liečba trichomoniázy a bakteriálnej vaginózy), *probiotiká* (na obnovu flóry po terapii antibiotikami), *dinoprostón* (indukcia pôrodu). Tablety na prípravu injekčných a topických roztokov sa v čase potreby rozpúšťajú vo vode (na injekciu alebo čistenie), pričom vzniká injekčný resp. topický roztok, ktorý je následne aplikovaný.

Príkladom **diagnostických tabletiek** (*Tabulettae diagnosticae*) sú tablety s obsahom *síranu barnatého* ale aj iných kontrastných látok, ktoré slúžia v röntgenológii na zobrazovanie tráviacej sústavy. Iným príkladom tohto typu tabletiek sú tzv. testovacie disky antibiotík a chemoterapeutík používané v mikrobiologickej diagnostike.

Podľa možnosti ovplyvnenia liberácie účinnej látky poznáme:

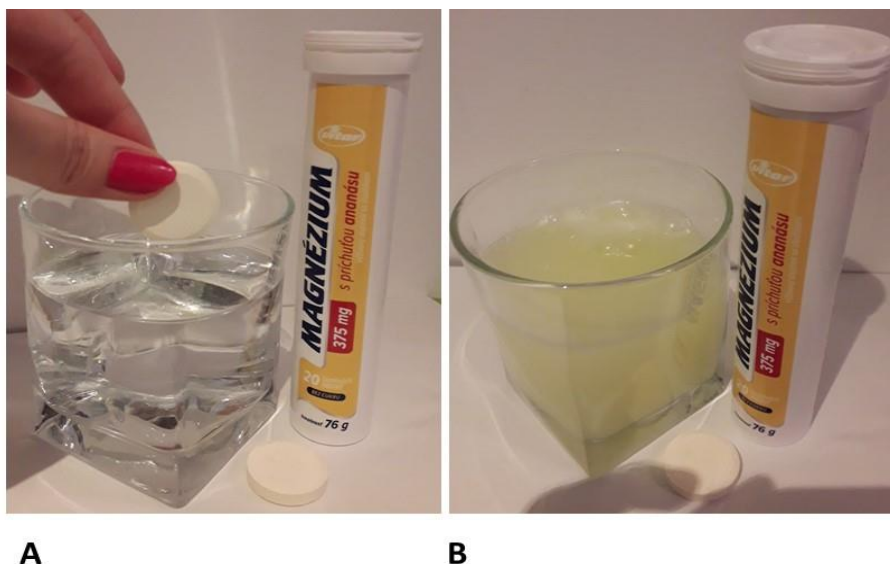
- **tablety s neriadeným (nemodifikovaným) uvoľňovaním** (*Tabulettae cum liberatione non-modificata*), o ktorých sme písali v predchádzajúcom texte;
- **tablety s riadeným (modifikovaným) uvoľňovaním** (*Tabulettae cum liberatione modificata*), ktoré budú bližšie popísané na konci tejto kapitoly o perorálnych liekových formách s riadeným uvoľňovaním.

Niektoré tablety majú povahu predliekov tzn., že sa pred aplikáciou rozpúšťajú alebo dispergujú vo vode a až takto vzniknutý roztok alebo disperzia sú skutočnou aplikačnou formou liečiva, ktoré tieto tablety obsahujú. Delíme ich na:

- **tablety rozpustné** (*Tabulettae pro solutione*),
- **dispergovateľné** (*Tabulettae pro dispersione*),
- **šumivé** (*Tabulettae effervescentes*).

Rozpustné tablety sú určené na rozpúšťanie vo vode predtým, ako sa užívajú (vzniká roztok). Existujú aj tablety na prípravu rektálnych, parenterálnych a topických roztokov. Dispergovateľné tablety sa podobajú rozpustným tabletám s tým rozdielom, že z nich nevzniká roztok ale suspenzia. Rozlišujú sa aj tablety dispergovateľné v ústach. Príkladom dispergovateľnej tablety je tableta obsahujúca *cefixim* (*antibiotikum*), z ktorej po rozpustení vo vode vzniká perorálna suspenzia. Poznáme aj dispergovateľné tablety pre prípravu rektálnej suspenzie. Šumivé tablety sa pred samotnou aplikáciou rozpúšťajú vo vode a nemali by sa prehltnúť

vcelku. Tento typ tabliet obsahuje zásaditú zložku ako *hydrogénuhličitan* alebo *uhličitan sodný* a kyslú zložku najmä *organické kyseliny* (*kyselina vínna* resp. *kyselina citrónová*). Tieto zložky reagujú s vodou, pričom vzniká oxid uhličitý, ktorý slúži ako dezintegrátor a spôsobuje šumivú reakciu. Liečivo sa uvoľňuje do vody vo forme roztoku alebo suspenzie (obr. 6). Vďaka rýchlej absorpcii liečiva z vodného roztoku resp. suspenzie je aplikácia šumivých tabliet vhodná v situácii, kedy je potrebné okamžité odstránenie napr. symptómov bolesti alebo hyperacidity žalúdka. Šumivé tablety obsahujú napr. *vitamíny* (*C, B komplex, E*), *minerálne prvky* (*horčík, železo, zinok*), ale aj *kyselinu acetylsalicylovú* (*analgetikum, antipyretikum*) alebo *ambroxol* (*expektorans, mukolytikum*).



Obr. 6 Príklad šumivej tablety.

A = šumivá tableta obsahujúca *horčík* pred rozpustením vo vode, B = rovnaká šumivá tableta po rozpustení vo vode.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.1.4. KAPSULY

Kapsuly (*Capsulae gelatinosae*) sú duté telieska rôzneho tvaru, objemu a veľkosti naplnené jednou dávkou liečiva (liečiv) určeného predovšetkým na enterálnu ale aj parenterálnu aplikáciu. Obsah kapsúl môže byť tuhý, kvapalný alebo pastovitý, zložený z liečivých a pomocných látok. Pre humánne účely sa vyrábajú kapsuly v ôsmich veľkostiach od 000 (najväčšia s objemom 1,37 ml) do 5 (najmenšia s objemom 0,13 ml). Pod označením kapsula chápeme jednak hromadne vyrábaný liek, ale aj obal individuálne pripravovaných delených práškov. Základnými zložkami steny kapsúl sú želatína, glycerol a/alebo sorbitol a voda. Stena musí byť rozpustná v gastrointestinálnych šťavách, aby sa z kapsuly mohlo liečivo ľahko uvoľniť. Kapsuly zafarbené pre svetlo nepriepustným farbivom poskytujú ochranu liečivu.

Hlavnými výhodami kapsúl sú, že ich pacienti radi prijímajú, pretože majú neutrálnu chuť aj zápach, ľahko sa prehltávajú, dobre identifikujú liek, vzbudzujú dôveru. To všetko sa prejavuje v dodržiavaní terapeutického režimu. V súvislosti s užívaním kapsúl je ale potrebné zdôrazniť niektoré dôležité skutočnosti. Väčšina kapsúl je určená na prehĺtnutie vcelku. Zvlášť v nemocničnej praxi však nezriedka dochádza ku otváraniu kapsúl a zmiešaniu ich obsahu s vodou alebo potravou, hlavne u detí a pacientov so sťaženým prehĺtaním. To má byť uskutočňované vždy len pod dohľadom odborníka, pretože môže dôjsť ku ovplyvneniu liberácie liečiva z danej liekovej formy a nežiaducemu vplyvu na zdravie pacienta.

Rozlišujú sa:

- **tvrdé kapsuly** (*Capsulae durae*),
- **mäkké kapsuly** (*Capsulae molles*),
- **enterosolventné/gastrorezistentné/acidorezistentné kapsuly** (*Capsulae enterosolventes*),
- **kapsuly s riadeným uvoľňovaním** (*Capsulae cum liberatione modificata*).

Tvrde kapsuly sa skladajú z dvoch valcovitých, na konci uzavretých častí (telo a viečko), ktoré je možné do seba zasunúť (obr. 7). Liečivá, spravidla v podobe práškov, granulátov, liekových mikroforiem, sú naplnené do tela kapsuly. Vhodným spôsobom sa kapsula zaistuje pred samovoľným alebo úmyselným otvorením. Aplikácia liečiv vo forme tvrdých kapsúl je bežnou súčasťou perorálnej cesty podania. K liečivám, ktoré sa podávajú touto formou patria napríklad *amlodipín* s *ramiprilom* (antihypertenzíva), *esomeprazol* (antiulcerózum), *gabapentín* (antiepileptikum), *rivastigmin* (symptomatická liečba ľahkej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie), *dabigatran*, (antikoagulans), *temozolomid* (liečba špecifických foriem nádorov mozgu), *silodozín* (symptomatická terapia benígnej hyperplázie prostaty), *takrolimus* (na profylaxiu rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov štep pečene alebo obličiek), *duloxetín* (antidepresívum), *celecoxib* (antiflogistikum), *tramadol* (analgetikum anodynum).



Obr. 7 Tvrde kapsuly.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Mäkké kapsuly sú útvary obsahujúce liečivé a pomocné látky, ktoré sa pripravujú formovaním želatínovej hmoty za súčasného plnenia kvapalnými liečivými látkami. Sú vyrobené z relatívne flexibilnejšieho a plastickejšieho želatínového filmu v porovnaní s tvrdými kapsulami (obr. 8). Ich náplňou sú väčšinou liečivá v kvapalnom alebo polotuhom stave napr. aj s nepríjemnou vôňou alebo chuťou. Liečivo môže obsahovať aj stena kapsuly. Nie je možné ich otvárať bez deštrukcie. Z dôvodu relatívne vysokého obsahu vody v porovnaní s tvrdými kapsulami by mohla byť ovplyvnená stabilita liečiv citlivých na vlhkosť, preto sa uchovávajú v dobre uzavretých nádobách, na suchom mieste. Rozlišujeme mäkké kapsuly *bezšvové* (tzv. želatínové perly, ktoré nemajú na obvode spoj) alebo *so švom* (spojom) s dvomi pásmi. K liečivám, ktoré sú podávané vo forme mäkkých kapsúl patria napr. *vitamíny A, E, D*, ďalej cytostatikum *nintedanib* (liečba idiopatickej pľúcnej fibrózy), *dutasterid* (symptomatická terapia benígnej hyperplázie prostaty), *ibuprofén* s *pseudoefedrinom* (zmiernenie príznakov bežného nachladnutia a chrípky) alebo *palonosetron* (antiemetikum). Orálne kapsuly (*Capsulae orales*) sú mäkké kapsuly určené na žuvanie alebo cucanie. Ich obsahom sú častokrát *vitamíny (C, D, E)*, *kolostrum* alebo *výťažky z rastlín*. Na rektálnu aplikáciu sú určené rektálne kapsuly (*Capsulae rectales*), tuhé jednodávkové lieky zhodné s mäkkými perorálnymi kapsulami, tvarom (torpédovitý alebo dvojité kužle) prispôsobené miestu aplikácie. Často sú pokryté klznou vrstvou, ktorá uľahčuje zavedenie do konečníka. Rektálne kapsuly sa po aplikácii rozpadajú cca do 10 minút, liečivo je teda rýchlejšie biologicky dostupné. Používajú sa preto ako *analgetiká* a *antiemetiká*. Vaginálne kapsuly (*Capsulae vaginales*) sa zhodujú s mäkkými kapsulami, sú prispôsobené tvarom a veľkosťou na aplikáciu do pošvy. Vo forme vaginálnej kapsuly

sa používa napr. kombinácia *antibiotík neomycín/polymyxín* a *antimykotikum nystatín* v lokálnej liečbe bakteriálnych a fungo-bakteriálnych infekcií vagíny a krčka maternice.



Obr. 8 Mäkké kapsuly.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Enterosolventné kapsuly (odolávajúce žalúdočnej kyseline) sa pripravujú z tvrdých alebo mäkkých kapsúl tak, že sa tieto pokryjú filmom odolávajúcim žalúdočnej kyseline alebo sa naplnia granulátom (časticami), ktoré majú acidorezistentný (gastrorezistentný) obal. Vo forme enterosolventných kapsúl sa aplikujú napr. *omeprazol* resp. *esomeprazol* (*antiulceróza*), *duloxetín* (*antidepresívum*) či *cineol* (*expektorans, mukolytikum*).

Kapsuly s riadeným uvoľňovaním budú bližšie popísané na konci tejto kapitoly.

Zvláštnym typom kapsúl sú tzv. **plávajúce kapsuly**. Napr. pre *levodopu* a *benserazid* (*antiparkinsoniká*) bola vyvinutá lieková forma, ktorá by uvoľňovala liečivá časovo oneskoreným spôsobom a ostala čo najdlhšie v oblasti absorbného okna t.j. v žalúdku. Predĺžený pobyt lieku v žalúdku sa dosiahne tým, že pomaly sa rozpúšťajúci liek má stále hustotu, ktorá je výrazne menšia ako hustota obsahu žalúdka. Preto pláva v žalúdku až do úplného rozpustenia liečivej látky a až vtedy ho opúšťa s potravou.

Ku kusovým liekovým formám určeným na orálne použitie radíme **pastilky**, tuhé lieky obsahujúce jedno alebo viac liečiv v zmesi ochutených a osladených pomocných látok určené na cucanie. Aplikujú sa takto lokálne pôsobiace *antiseptiká* (obr. 9) alebo *antibiotiká*, ako aj liečivá so systémovým účinkom (napr. *vitamíny*).



Obr. 9 Príklad pastiliek.

Pastilky obsahujúce *benzylamidín*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.1.5. LIEKOVÉ MIKROFORMY

Pojmom liekové mikroformy označujeme niekoľko základnými vlastnosťami podobných (až totožných), z častíc zložených systémov, ktoré sa významne uplatňujú najmä pri liekoch s riadeným uvoľňovaním a cieľenou distribúciou liečiva. Delia sa na:

- **pelety,**
- **mikročastice,**
- **nanočastice,**
- **lipozómy,**
- **niozómy,**
- **farmakozómy,**
- **uzáverové komplexy cyklodextrínov.**

Pelety sú sférické častice s vysokou homogenitou obsahu, zložené z liečiva a pomocných látok. Veľkosť farmaceutických peliet sa pohybuje medzi 0,5 – 2,0 mm. Môžu obsahovať aj jadro a naň priliehajúci obal (stenu). Sú obvyčajne podávané perorálne a adjustované plnením do tvrdých želatínových toboliek alebo lisovaním do tabliet. Používajú sa obaľované aj neobaľované. V porovnaní s konvenčnými liekovými formami (tablety, kapsuly) majú mnoho výhod (tab. 4).

Tab. 4 Výhody peliet.

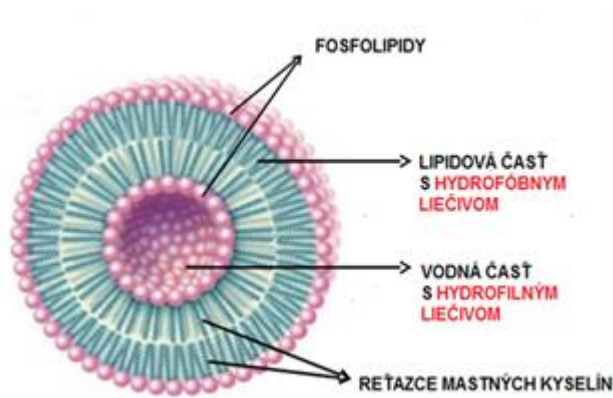
TECHNOLOGICKÉ	<ul style="list-style-type: none">• možný vysoký obsah účinnej látky (až 90 %)• flexibilita dávky• možné zvýšenie stability liečiva• možnosť podávania inkompatibilných liečiv• tvar vhodný pre filmové obaľovanie• možnosť riadeného uvoľňovania liečiva
FARMAKOTERAPEUTICKÉ	<ul style="list-style-type: none">• zníženie dráždivosti GIT• transport nezávisí od vyprázdňovania žalúdka• nižšia závislosť absorpcie od príjmu potravy• nižšie riziko uvoľnenia celej dávky účinnej látky• obmedzenie rizika vedľajších účinkov• vysoká presnosť dávkovania• odstránenie kolísania plazmatických hladín liečiv

Mikročastice majú veľkosť jednotiek až stoviek μm . Mikrokapsuly (zásobníkový typ) sú systémy obsahujúce polymérny obal a jadro s priemerom v rozmedzí 3 – 800 μm . Vnútorň obsah mikrokapsuly tzv. jadro môže byť v kvapalnej, pevnej alebo plynnej forme, tvorí 10 – 90 % hmotnosti celej častice a ovplyvňuje konečný tvar mikrokapsuly. K jadru tesne prilieha polymérny obal, ktorý môže byť označovaný ako stena, plášť alebo membrána. Mikrosféry (matricový typ) sú tvorené makromolekulárnou sieťou alebo kontinuálnou lipidovou vrstvou, v ktorej je rozptýlená aktívna látka buď v molekulárnej (roztok) alebo makroskopickojej forme (suspenzia, emulzia).

Nanočastice je možné vďaka svojej veľkosti 60 – 30 nm na subcelulárnej úrovni použiť ako liečivé mininosiče schopné cieľeného usmerňovania liečiv do orgánov, tkanív a buniek, ktoré nie sú iným liekovým

formám dostupné. Sú určené na cielené uvoľňovanie a pôsobenie liečiva pri perorálnom, parenterálnom aj lokálnom podaní. Podobne ako pri mikročasticách sa rozlišujú nanokapsuly a nanosféry.

Lipozomy sú mechúrikovité útvary (vezikuly) lamelárnej štruktúry samovoľne sa tvoriace z disperzie fosfolipidov vo vodnom prostredí. Ich veľkosť sa pohybuje v rozmedzí 0,6 – 2 μm s hrúbkou membrány 5 nm. Jadro aj povrch lipozomu je hydrofilný, vnútro membrány tvoria lipofilné zvyšky mastných kyselín fosfolipidov (obr. 10). Liečivo je možné umiestniť podľa jeho povahy do jadra alebo do membrány lipozomu. Úpravou povrchu lipozomov, napr. makrogolom sa predlžuje ich cirkulácia v krvnej plazme čím sa čiastočne vyriešil problém s ich vychytávaním ako cudzorodých častíc retikuloendoteliálnym systémom. Používajú sa parenterálne aj lokálne. Lipozomy do značnej miery spĺňajú požiadavky racionálnej farmakoterapie, teda dosiahnutie terapeuticky účinných koncentrácií liečiva v mieste ich pôsobenia v organizme pri čo najmenšom výskyte nežiaducich reakcií až toxicity. Pri celkovom podaní umožňujú cielenú distribúciu liečiv do postihnutých tkanív (targeting) a sú tiež využívané topicky v dermatologických a kozmetických prípravkoch, pretože uľahčujú penetráciu liečiv do hlbších vrstiev kože a umožňujú ich výraznejšie terapeutické pôsobenie. Lipozomy sú schopné enkapsulovať hydrofilné liečivá do svojho vodného kompartmentu a hydrofóbne liečivá zabudovať do lipidovej membrány. K základným typom lipozomov patria malé unilamelárne vezikuly, veľké unilamelárne vezikuly, veľké multilamelárne vezikuly a veľké oligolamelárne vezikuly. Pegylovaný *doxorubicín* (cytostatikum používané na terapiu viacerých typov nádorov napr. pľúc, močového mechúra, kostí, prsníka, leukémií, pokročilého ovariálneho karcinómu, niektorých typov nádorov mozgu a i.) je jedinečnou molekulou, kde sú lipozomy s *doxorubicínom* pokryté vrstvou polyetylénglykolu. Pegylácia takto ochraňuje lipozomy pred detekciou retikuloendoteliálnym systémom a predlžuje biologický polčas v porovnaní s konvenčným *doxorubicínom*. Tým sa významne zlepšila tkanivová distribúcia liečiva a zároveň redukoval výskyt typického nežiaduceho účinku konvenčného *doxorubicínu*, ktorým je kardiotoxicita. Ďalším príkladom je lipozomálna forma *amfotericínu B* určená na parenterálnu aplikáciu pri závažných systémových mykotických infekciách, čím sa dosiahlo podstatne nižšie riziko nefrotoxicity a neurotoxicity v porovnaní s klasickou formuláciou tohto liečiva. Na cielenú imunosupresiu je určená lipozomálna forma *cyklosporínu A*.



Obr. 10 Schéma lipozomu.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 1 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Niozomy sú unilamelárne a multilamelárne vezikuly zložené z neiónových tenzidov. Sú analogické k fosfolipidovým lipozómom.

Farmakozomy sú vezikulárne alebo micelárne systémy, v ktorých je liečivo kovalentne viazané. Ich vodné disperzie koloidných rozmerov môžu prestupovať biologickými membránami.

Uzáverové komplexy cyklodextrínov sú molekulové inklúzie vznikajúce uzatvorením, včlenením (enkapsuláciou) hostujúcej molekuly alebo jej časti do molekuly cyklodextrínového hostiteľa.

2.1.6. ČAPÍKY

Čapíky (*Suppositoria*) sú tuhé, tvarom špecifické jednodávkové lieky, ktoré sú tvarom (valcovitý, torpédovitý), hmotnosťou (1 – 3 g) a konzistenciou prispôsobené rektálnemu podaniu (obr. 11). Obsahujú jednu alebo viac liečivých látok, ktoré sú v čapíkovom základe dispergované (suspendované, emulgované, rozpustené). Čapíkový základ sa topí pri telesnej teplote alebo je rozpustný (dispergovateľný) vo vode. Vo forme čapíkov sa podávajú liečivá, od ktorých sa očakávajú miestne aj systémové účinky. Ako vehikulá sa používajú čapíkové základy, najčastejšie *kakaový olej* (*Oleum cacao*). Z ďalších základov je možné spomenúť *tuhý tuk* (*Adeps solidus*), *glycerogél želatíny* (*Glycerogelatum gelatinae*) či *makrogoly* (*Macrogolum*).

Príkladom je Glycerolový čapík (*Suppositorium glycerini*) – hydrofilný čapík zo sodného mydla s glycerolom, ktorý sa využíva ako laxatívum. Z ďalších príkladov HVL sú to napr. čapíky s obsahom *indometacínu* a *diklofenaku* (*nesteroidné antiflogistiká* a *antireumatiká*), *paracetamolu* (*analgetikum-antipyretikum*), *mesalazínu* (terapia ulceróznej kolitídy), *tietylperazínu* (*antiemetikum*), *fluorokortolónu* s *lidokaínom* (*antihemoroidalia*), *fenpiverínu* (*spazmolytikum*) či *bisakodylu* (*laxatívum*).



Obr. 11 Príklad čapíkov.

Čapíky obsahujúce *diklofenak*.

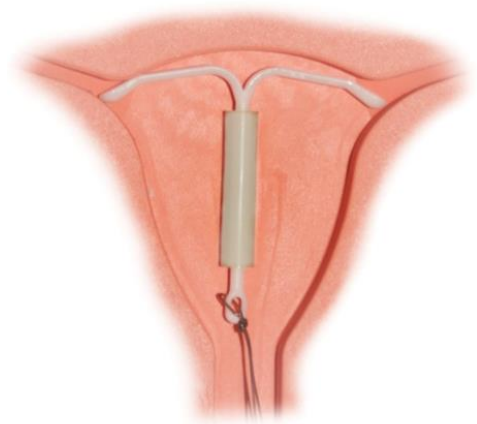
Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.1.7. VAGINÁLNE GUĽÔČKY

Vaginálne guľôčky (*Globuli vaginales*) sú tuhé jednodávkové lieky rôzneho tvaru (mandľovitého, guľovitého, oválneho) s hmotnosťou 2 – 4 g. Svojou veľkosťou a konzistenciou sú prispôsobené na aplikáciu do pošvy. Sú zložené z jedného alebo viacerých liečiv a základu. Liečivá môžu byť v základe rozpustené, suspendované alebo emulgované. Pri teplote ľudského tela sa topia alebo rozpúšťajú. Na ich prípravu sa využívajú podobné základy ako pri čapíkoch. Vaginálne guľôčky obsahujú liečivá, ktoré majú pôsobiť len lokálne, nepoužívajú sa na podanie systémovo pôsobiacich liečiv. Dostupné vaginálne guľôčky u nás obsahujú napr. *jódovaný povidón* (terapia akútnej a chronickej vaginitídy plesňového alebo zmiešaného pôvodu), *nystatín* (terapia vaginálnej kandidózy) či *probiotické kultúry* (prevencia bakteriálnych infekcií vo vaginálnej oblasti).

V súvislosti s vaginálnou aplikáciou je vhodné spomenúť aj intrauterinné (vnútromaternicové) telieska, ktoré patria k tzv. terapeutickým systémom t.j. liekovým formám umožňujúcim orgánovo špecificky riadené podávanie liečiv (obr. 12). Teliesko je zložené z etylénvinylacetátového kopolyméru a hormón (napr. *progesterón*) je dispergovaný v silikónovom oleji. Uvoľňovanie liečiva z intrauterinného telieska je riadené polymérovou membránou.



Obr. 12 Hormonálne intrauterinné teliesko.

Zdroj: zdroj č. 2 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

2.1.8. INZERTY

Inzerty (*Inserta*) sú tuhé liekové formy, ktoré patria k terapeutickým systémom a sú určené na inzerciu (vkladanie) do rôznych telových dutín ako napr. spojkového vaku oka, vagíny, rekta, bukálnej dutiny a i.

Očné inzerty (*Oculoinserta*) sú sterilné, polotuhé alebo tuhé útvary veľkosťou a tvarom prispôbené na očné aplikáciu (na vkladanie do spojkového vaku, kde majú uvoľniť liečivo). Väčšinou obsahujú liečivo v zásobníku s membránou riadiacou uvoľňovanie alebo v matrici. Liečivo, ktoré je viac menej rozpustné vo fyziologických kvapalinách sa uvoľňuje počas dlhšej doby. Aplikujú sa takto napr. liečivá určené na terapiu glaukómu (*prostaglandíny*, *pilocarpín*). **Vaginálne inzerty** (*Inserta vaginalia*) s obsahom *etinylestradiolu* a *etonorgestrelu* sa používajú ako intravaginálne kontraceptíva alebo obsahujú *misoprostol* a sú indikované na vyvolanie pôrodu u žien s nedozretým krčkom maternice (od 36. týždňa gravidity), u ktorých je vyvolanie pôrodu klinicky indikované.

2.1.9. TAMPÓNY

Tampóny (*Tampona*) sú tuhé liekové formy zložené z vaty alebo špongie určené na aplikáciu do vagíny, nosovej alebo inej dutiny. Liečivý tampón je teliesko nasýtené jedným alebo viacerými liečivami obsahujúce pásku alebo iné zariadenie na jeho vytiahnutie z telovej dutiny. Teliesko tampónu z textilného materiálu je nosičom liečiva, ktoré je dispergované vo vhodnom základe tampónu. Má tiež dôležitú terapeutickú schopnosť, a to zadržiavať a nasávať kvapaliny, telové sekréty.

Na obnovu vaginálnej mikroflóry sa využívajú **vaginálne liečivé tampóny** (*Tampona vaginalia medicata*) s obsahom *probiotík*. **Rektálne tampóny** (*Tampona rectalia*) sú tvorené nosnou tyčinkou (plast), na ktorú je navinutý textilný materiál napustený liečivom. Ide o jednodávkové prípravky určené na zavedenie do dolnej časti konečníka počas vymedzeného času. **Ušné tampóny** (*Tampona auricularia*) sú tampóny impregnované liečivom určené na vkladanie do vonkajšieho zvukovodu.

2.1.10. TYČINKY

Tyčinky (*Styli*) sú útvary podlhovastého alebo kónického tvaru, pomocou ktorého je možné aplikovať liečivá do rôznych dutín. Sú určené na miestne použitie. Obsahujú jedno alebo viac liečiv samotných alebo rozpustených či dispergovaných v jednoduchých alebo zložených vehikulách, ktoré sa pri teplote tela topia alebo rozpúšťajú. Uretrálne tyčinky a tyčinky na vkladanie do rán musia byť sterilné. **Nosové tyčinky** (*Styli nasales*) sú podobne ako ostatné tyčinky tuhé lieky určené na miestnu aplikáciu. Sú spravidla kónického tvaru, zložené

zo základu a liečiv, pri teplote tela sa roztápajú alebo rozpúšťajú. Nosová tyčinka s obsahom *mentolu* a *eukalyptu* sa používa pre rýchlu úľavu pri nádche (obr. 13). Na uretrálnu aplikáciu sa používajú **uretrálne tyčinky** (*Styli uretrales*). Majú valcovitý tyčinkovitý tvar, mäkkú až elastickú konzistenciu. Na ich výrobu sa používajú čapíkové základy. V prípade dostupnosti je možné použiť napr. uretrálnu tyčinku s obsahom *alprostadilu* (terapia erektilnej dysfunkcie u mužov).



Obr. 13 Príklad nosovej tyčinky.

Nosová tyčinka obsahujúca *mentol* a *gáfor*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.1.11. TUHÉ IMPLANTÁTY

Tuhé implantáty (*Implantata solida*) sú sterilné tuhé lieky, pričom v praxi rozoznávame:

- **parenterálne podkožné implantáty,**
- **implantáty voperované na miesto účinku.**

Parenterálne podkožné implantáty patria do skupiny depotných liekov, pretože zaručujú uvoľňovanie liečiva a jeho prívod do biofázy počas dlhšej doby. Mikronizované liečivo je zabudované do polymérovej matrice (skelet). Nebiodegradovateľný polymér (metakrylát) uvoľňuje liečivo počas dlhšej doby, pričom po uplynutí funkčnej doby sa musia vybrať. Biodegradovateľný polymér (PLGA – kopolymér kyseliny mliečnej a glykolyovej) uvoľňuje liečivo kratší čas, ale zvyšok sa nemusí odstraňovať. Z biodegradovateľných implantátov na báze PLGA možno spomenúť prípravky obsahujúce *leuprorelín*, *goserelín* (terapia karcinómu prostaty, prsníka, endometriózy a leiomyómu maternice alebo *estradiol* (hormonálna substitučná terapia v klimaktériu). Depotné nebiodegradovateľné prípravky obsahujú napr. *levonorgestrel* alebo *etonorgestrel* a používajú sa ako hormonálna antikoncepcia.

Okrem podkožných implantátov sa používajú aj **implantáty voperované na miesto účinku**. Príkladom implantátov vpravovaných na miesto účinku je prípravok s obsahom protinádorového liečiva (napr. *karmustín*, *paklitaxel*), ktorý sa vkladá na miesto vzniknuté po vyoperovaní mozgových nádorov. Z implantátu sa potom pozvoľna uvoľňuje liečivo, ktoré likviduje zvyškové nádorové bunky v okolí vyoperovaného nádoru, ostatné tkanivá však nepoškodzuje. Špecifickým druhom takýchto implantátov sú stenty uvoľňujúce liečivo (liečivom potáhané stenty). Ide o kovový stent, ktorý je na povrchu potiahnutý liečivom. Po zavedení a rozvinutí stentu sa liečivo postupne uvoľňuje do steny cievy, podporuje jej obnovu a znižuje možnosť vzniku zrazenín. Stent uvoľňujúci liečivo ostáva v cieve natrvalo. V porovnaní so stentami bez lieku majú výhodu v menšej pravdepodobnosti opakovať katetrizačnú intervenciu. Príkladom je aplikácia *paklitaxelu* (protinádorové liečivo

blokujúce rast a delenie buniek), čím sa výrazne spomalí restenóza artérií. Ďalšími typmi implantátov sú napr. zubné, urologické a očné. Vo forme zubných implantátov sa najčastejšie aplikujú *antibiotiká* a *analgetiká* napr. *doxycyklín* na terapiu periodontitídy. Urologické implantáty (uretrálne a ureterálne) sú určené na podávanie liečiv s cieľom lokálneho pôsobenia, pričom môžu navyše obsahovať aj *antibiotiká*, čím sa minimalizuje riziko rozvoja infekcie. Na terapiu cytomegalovírusovej retinitídy sa využíva intravitreálny očný implantát s obsahom *antivirotika gancikloviru*.

2.1.12. LIEKOVÉ FORMY S RIADENÝM (MODIFIKOVANÝM) UVOĽŇOVANÍM LIEČIVA

Pri aplikácii štandardných liekov (tabliet alebo toboliek) viackrát za deň často dochádza k výkyvom v plazmatickej koncentrácii liečiva, pričom vzniká stav, pri ktorom sa ľahko prekročí terapeutická koncentrácia liečiva. Tým sa stupňujú nežiaduce účinky liečiva. Na druhej strane môže dôjsť aj k poklesom plazmatickej hladiny liečiva pod účinnú hodnotu, čím liečivo neúčinkuje alebo účinkuje nedostatočne. Hlavným cieľom liekových foriem s riadeným (modifikovaným, kontrolovaným ďalej len riadeným) uvoľňovaním je zabezpečenie kontinuálneho udržiavania požadovaných koncentrácií počas určeného časového obdobia za súčasného zníženia rizika nežiaducich účinkov. Výhodou týchto systémov je okrem toho tiež zjednodušenie systému aplikácie, čo znamená, že sa liek nemusí užívať viackrát za deň. Nevýhodou môže byť tzv. dumping efekt (tzn. predčasné alebo naopak nadmerné uvoľňovanie liečiv z liekovej formy v GIT vplyvom rôznych faktorov, napr. prítomnosťou potravy alebo alkoholu a i.).

Liečivá, ktoré je možné previesť do prípravkov s riadeným uvoľňovaním sú napr. *liečivá pôsobiace na ochorenia pohybového systému, cytostatiká, antidiabetiká, antimalariká, látky na liečbu toxikománií* a iné. Teoreticky by bolo vhodné pripravovať všetky perorálne lieky ako lieky s riadeným uvoľňovaním liečiva. Niektoré fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti liečiv to ale vylučujú. K hlavným patrí veľkosť dávky, rozpustnosť vo vode, rozdeľovacia konštanta, veľkosť molekuly, metabolizmus, dĺžka účinku, terapeutický index a i.

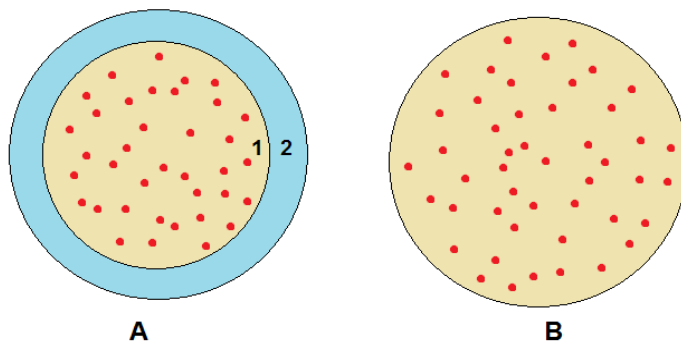
Liekové formy s riadeným uvoľňovaním liečiva môžu byť súčasťou:

- **perorálnych foriem,**
- **transdermálnych systémov.**

V rámci **perorálnych liekových foriem** sa s možnosťou riadeného uvoľňovania liečiva stretávame pri tabletách, kapsulách a granulátoch. Tablety s riadeným uvoľňovaním liečiva (retardety) sú obalované alebo neobalované tablety, vyrobené za použitia špeciálnych pomocných látok alebo postupov, meniace rýchlosť uvoľňovania a absorpcie liečivých látok v GIT. Úpravou tablety (retardety) sa môže dosiahnuť rôzny spôsob uvoľňovania. Kapsuly s riadeným uvoľňovaním sú tvrdé alebo mäkké kapsuly upravené takým spôsobom, ktorý modifikuje rýchlosť uvoľňovania liečiva alebo mení miesto, kde tento proces prebehne. Tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním obsahujú z účinných látok napr. *dipyridamol* v kombinácii s *kyselinou acetylsalicylovou* (*antiagregans*), *omeprazol* (*antiulcerózum*) v kombinácii s *diklofenakom* (*nesteroidné antiflogistikum*), *tamsulozín* (*sympatolytikum* na potlačenie symptómov benígnej hyperplázie prostaty) alebo *ketoprofén* (*nesteroidné antiflogistikum*). Granuláty s riadeným (modifikovaným) uvoľňovaním obsahujú obalované alebo neobalované práškové častice pripravené takými postupmi alebo použitím takých pomocných látok, aby sa dosiahla vhodná rýchlosť, miesto alebo čas uvoľňovania liečiva. Všetky tri posledné menované druhy granulátov tvoria obvykle náplň tvrdých kapsúl a slúžia ako poloprodukt pre perorálne tablety s riadeným uvoľňovaním liečiva zásobníkového aj matricového typu. Príkladom liečiva podávaného vo forme granulátu s riadeným uvoľňovaním je *mesalazín*, ktorý sa používa na liečbu akútnych epizód a udržanie remisie ulceróznej kolitídy.

Poznáme zásobníkový a matricový typ liekov s riadeným uvoľňovaním liečiva.

Zásobníkový typ má jadro a obal (stena, membrána). Jadro tvorí liečivo v tuhom alebo kvapalnom skupenstve, obal je polymér, ktorý má riadiacu funkciu, reguluje uvoľňovanie liečiva do biofázy. Uvoľňovanie liečiva podľa povahy riadiacej membrány môže prebiehať na základe rozpúšťania, difúzie (permeácie) alebo osmózy (obr. 14A). **Matricový typ** tablety s riadeným uvoľňovaním nemá membránu, liečivo je dispergované v určitom objeme polyméru. Polymér sa buď v biologickom prostredí nerozpúšťa, liečivo sa z neho uvoľňuje rozpúšťaním a difúziou, alebo sa v biologickom prostredí postupne rozkladá a rozpúšťa, je biodegradovateľný a liečivo sa z neho uvoľňuje rozpúšťaním (obr. 14B).



Obr. 14 Typy prípravkov s riadeným uvoľňovaním liečiva.

A = zásobníkový typ lieku s jadrom obsahujúcim liečivo (1) a obalom (2), B = matricový typ lieku bez obalu.

Formy s riadeným uvoľňovaním sa môžu vyskytovať v dvoch podobách:

Každá tableta predstavuje samostatný systém s riadeným uvoľňovaním. Môže ísť o tabletu matricového alebo zásobníkového typu. Akékoľvek poľenie či drvenie tablety je v tomto prípade nežiaduce, pretože sa tým naruší pomalé uvoľňovanie a tableta sa stáva bežným liekom s okamžitým uvoľňovaním.

Mikrogranuly vložené do kapsuly alebo upravené do tablety (obr. 15). V tomto prípade je každá mikrogranula samostatnou minijednotkou s riadeným uvoľňovaním, čím sa dosiahne lepšia absorpcia a vyrovnannejšie plazmatické hladiny liečiva. Po rozpustení tablety alebo kapsuly v GIT dochádza k uvoľneniu mikrogranúl do tráviacej sústavy. Sila absorpcie závisí od počtu mikrogranúl v kapsule resp. tablete. Výhodou tejto formy je, že absorpcia mikrogranúl nie je závislá od otvárania pyloru, ich malý rozmer umožňuje plynulý prechod do duodena. Kapsuly možno otvoriť a mikrogranuly užiť s malým množstvom vlažnej tekutiny alebo jedla, čo je výhodné u pacientov s poruchami prehĺtania. Tablety s mikrogranulami je možné poliť, sú označené deliacou ryhou.

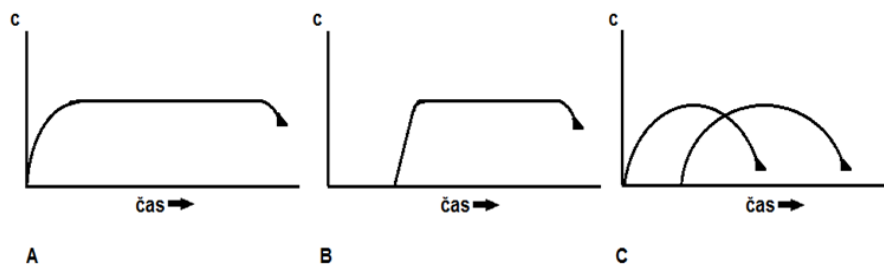


Obr. 15 Tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním s mikrogranulami liečiva.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Terminológia typov riadeného uvoľňovania je do značnej miery komplikovaná a nejednotná. Podľa liekopisu existujú tri typy riadeného uvoľňovania (predĺžené, oneskorené a pulzné, obr. 16), s čím súvisí aj delenie foriem s riadeným uvoľňovaním na (tab. 5):

- formy s predĺženým uvoľňovaním,
- formy s oneskoreným uvoľňovaním,
- formy s pulzným uvoľňovaním.



Obr. 16 Typy riadeného uvoľňovania liečiva.

A = predĺžené uvoľňovanie, B = oneskorené uvoľňovanie, C = pulzné uvoľňovanie.

Obrázok znázorňuje závislosť plazmatickej koncentrácie liečiva v krvi (c) od času.

Pojem predĺžené uvoľňovanie znamená, že účinok iniciálnej dávky sa udržiava dlhšie ako pri štandardnom lieku, pričom terapeutická hladina sa udržiava postupným uvoľňovaním liečiva (obr. 16A). Synonymom pre toto označenie je postupné uvoľňovanie. V anglickej odbornej literatúre sa pre tento pojem stretávame s termínom *sustained release* (pojem býva stotožňovaný s anglickými názvami *prolonged release* alebo *extended release*). U nás dostupné tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú napr. *oxykodón* (analgetikum-anodynum), *pramipexol* (antiparkinsonikum), *paliperidón* (antipsychotikum) alebo *trimetazidín* (antianginózum).

Pri oneskorenom uvoľňovaní (*delayed release*) dochádza k uvoľneniu liečiva až po určitom časovom odstupe od aplikácie (obr. 16B). Príkladmi liečiv nachádzajúcich sa v tabletách s oneskoreným uvoľňovaním sú *desloratadín* a *pseudoefedrín* (symptomatická liečba sezónnej alergickej rinitídy sprevádzanej nazálnou kongesciou).

Pod označením pulzné uvoľňovanie rozumieme opakované, nárazové uvoľňovanie liečiva (obr. 16C). Viacero literárnych zdrojov používa pre tento pojem tiež označenie opakované uvoľňovanie (*repeat release*).

Tab. 5 Možné delenie tabliet s riadeným uvoľňovaním liečiva (retardet) a ich základná charakteristika.

TYP TABLETY	CHARAKTERISTIKA
TABLETY S PREDĹŽENÝM UVOĽŇOVANÍM	<ul style="list-style-type: none"> • terapeutická hladina liečiva je zabezpečená na určitú dobu • v porovnaní s neretardovanými liekmi je možné znížiť frekvenciu podávania
TABLETY S ONESKORENÝM UVOĽŇOVANÍM	<ul style="list-style-type: none"> • liečivo sa uvoľňuje až po určitej dopredu stanovenej dobe • nutné liečivo podávať v noci (astmatické záchvaty, prejavy predčasného prebudenia)
TABLETY S PULZNÝM UVOĽŇOVANÍM	<ul style="list-style-type: none"> • liečivo sa uvoľňuje nárazovito v určitých intervaloch • podávanie je možné napr. pri rozvoji tolerancie na dané liečivo

Transdermálne systémy sú bližšie popísané v nasledujúcej kapitole o polotuhých liekových formách.

2.2. POLOTUHÉ LIEKOVÉ FORMY

Polotuhé liekové formy sú určené na lokálnu alebo transdermálnu (transkutánnu) aplikáciu liečiv, prípadne sa využívajú pre ich zmäkčujúce i ochranné pôsobenie. Sú opticky homogénne. Podávajú sa na zdravú alebo patologicky zmenenú kožu, sliznice alebo obnažené tkanivo. Okrem samotného liečiva/liečiv je ich najdôležitejšou zložkou vhodné vehikulum (jednoduchý alebo zložený základ), ktorého vlastnosti významne ovplyvňujú kvalitu výsledného lieku, jeho farmakokinetiku, ako aj jeho účinky. V základoch býva liečivo rozpustené, emulgované alebo suspendované. Výsledné lieky sú preto jednofázové (liečivo je v masťovom základe rozpustené), dvojfázové (suspenzie a emulzie), prípadne až trojfázové (v základe je dispergované emulzno-suspenzné liečivo). Pod pojmom fáza pritom rozumieme takú časť sústavy, ktorá má rovnaké vlastnosti (homogénna časť). V praxi používané základy sú prírodného (*vazelíny, rastlinné oleje*), semisyntetického (*vosk*) alebo syntetického pôvodu (*Cutilan*). Podľa prevažujúceho základu môžu mať polotuhé lieky hydrofilné alebo hydrofóbne (lipofilné) vlastnosti, čím je ovplyvnený ich výsledný účinok. Ich súčasťou bývajú aj ďalšie pomocné látky (napr. stabilizátory zloženia, antimikrobiálne látky a pod.). Existujú tiež polotuhé liekové formy, ktoré neobsahujú žiadne liečivo, ale pozostávajú len z vhodného základu a iných pomocných látok. Označujeme ich ako indiferentné (napr. *biela vazelína, Excipial unguentum*).

Z praktického hľadiska je hlavnou výhodou polotuhých liekových foriem ich jednoduchá aplikácia na kožu a sliznice, pričom majú prevažne miestne účinky (tzv. topické polotuhé lieky), avšak od transdermálnych náplastí sa naopak očakávajú systémové prejavy. Niektoré polotuhé liekové formy majú preto iba povrchové účinky (pôsobia na povrchu tkaniva), iné penetračné (penikajú hlbšie do pokožky), prípadne až resorpčné (pôsobia v zárodočnej vrstve kože, hlbších tkanivách alebo sa dostávajú až do krvi alebo lymfy). Nevýhodou môžu byť v niektorých prípadoch ich nevhodné organoleptické vlastnosti (napr. vzhľad, zápach, pocity tepla alebo chladu), viditeľnosť na povrchu kože (napr. náplast'), poškodenie oblečenia (mastnosť), dráždivosť alebo alergické prejavy v mieste podania. Polotuhé lieky určené na podávanie do oka alebo vážne poškodenú kožu, sliznice či otvorené rany musia byť sterilné. V klinickej praxi sú polotuhé liekové formy dostupné vo forme HVL, ale veľmi často aj ako IPL. So zreteľom na cieľ použitia sa polotuhé liekové formy delia na liečivé (v medicíne najčastejšie používané; napr. očná masť obsahujúca antibakteriálne liečivá *bacitracín* a *neomycín* na liečbu infekčného zápalu spojoviek), ochranné (chrániace kožu alebo sliznice pred vplyvmi prostredia; napr. masti obsahujúce *tuk z ovčej vlny, rybí olej* a pod.), pomocné (využívané pri diagnostických výkonoch, napr. gél s obsahom *lidokainu* na zmiernenie bolesti) a kozmetické (napr. hydratačný plet'ový krém s *kyselinou hyalurónovou*).

Rozlišujeme nasledujúce druhy polotuhých liekových foriem:

- masti (*Unguenta*),
- krémy (*Cremores*),
- gély (*Gelata*),
- pasty (*Pastae*),
- obklad (*Cataplasma*),
- náplasti s liečivami, resp. liečivé náplasti (*Emplastra medicata*).

V ďalšom texte sa zameriavame na základný opis a charakteristiku uvedených polotuhých liekových foriem, ako aj na vybrané skutočnosti dôležité pre ich klinické používanie.

2.2.1. MASTI

Masti (*Unguenta*) sú bez tvaré, plasticky deformovateľné, na pohľad homogénne disperzie tuhých alebo kvapalných látok vo vhodnom jednofázovom (spravidla viacfázovom) základe, ktorých charakteristickou vlastnosťou je ich mäknutie pri telesnej teplote. Sú rôznej farby (bielej, žltej, prípadne hnedej) (obr. 17). Používajú sa na lokálnu aplikáciu na zdravú alebo patologicky zmenenú kožu, sliznicu, zriedkavo aj nechty,

prípadne na poranení, patologickým procesom alebo chirurgickým zákrokom obnažené tkanivo. Pozostávajú z liečiva/liečiv, masťového základu a iných pomocných látok, prípadne len zo samotného masťového základu. Môžu byť roztokové, suspenzné alebo emulzné. Obsah vody v masťach je do 20 %. Podľa použitého základu sa masť delia na **hydrofóbne, vodu emulgujúce a hydrofilné**.



Obr. 17 Príklady masť.

A = masť s obsahom vápenatej soli *kyseliny pantoténovej*, B = masť s obsahom *neomycínu* a *bacitracínu*,
C = masť s obsahom *ichtamolu*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Hydrofóbne (lipofilné) masť absorbujú vodu veľmi obmedzene alebo vôbec, pričom chránia kožu, sliznice alebo tkanivo pred hydrofilnými látkami. Zároveň tkanivo premasťujú, zadržujú teplo a sekréciu. Brzdia perspiráciu kože (okluzívny účinok). Zanechávajú pocit mastnoty a z miesta podania sa obyčajne zle zmývajú. V klinickej praxi sa používajú často v dermatológii, a to najmä pri hyperkeratotických a ragadiformných ekzémoch pri sebestáze, ichthyóze, atopii. Typickými vehikulami tohto typu masť sú najčastejšie *vazelíny*, *parafinity*, *oleje*, *živočišne tuky*, *vosky* a iné. Typ základu špecificky ovplyvňuje výsledný charakter lieku, ktorý predurčuje ich výber pre klinickú prax. Základné vlastnosti vybraných hydrofóbných základov popisujeme v nasledujúcich bodoch.

- *Vazelíny* – biela *vazelína* (*Vaselineum album*) a žltá *vazelína* (*Vaselineum flavum*) predstavujú čistenú zmes polotuhých nasýtených uhľovodíkov získavaných destiláciou z ropy, z ktorých sa liečivá uvoľňujú pozvoľna. Na povrchu kože sa ťažšie rozotierajú, pričom významne obmedzujú jej perspiráciu (tzv. okluzívny účinok). Sú hrejivé a používajú sa na suché dermatitídy.
- *Parafinity* – tekutý, tvrdý a mäkký (*Paraffinum liquidum, durum et molle*) sú ďalšou obľúbenou uhľovodíkovou zložkou hydrofóbných masť. Pri aplikácii sa ľahko rozotierajú a v mieste podania vytvárajú relatívne hrubú vrstvu. Väčšina liečiv sa v nich zle rozpúšťa a pomaly (v malom množstve) sa z nich uvoľňuje. Sú vhodným základom pre masť, od ktorých sa očakáva ochranný a povrchový účinok.
- *Stabilizovaný bravčový tuk* (*Adeps suillus stabilisatus*) je zmes mono-, di- a triacylglycerolov nenасыtených masných kyselín. Vzhľadom na rozpustnosť pri 37 °C je vhodný na použitie do vlasovej časti hlavy. Je veľmi dobre vstrebateľný, ale nevýhodou je jeho rýchle žltnutie. Za účelom dlhšej trvanlivosti sa preto k nemu zvykne pridávať *kyselina benzoová* ako konzervans. V dnešnej dobe je tento tuk dostupný iba ako *Unguentum simplex* (jednoduchá masť obsahujúca okrem bravčového tuku *cetylalkohol*, *biely vosk* a *propylgalát*). Je to indiferentná masť vhodná na samostatné použitie aj ako základ pre ďalšie liečivá. Používa sa na suchú, ekzematickú pokožku, ktorá neznáša vazelínové základy. Kožu výrazne zvláčňuje a ľahko do nej preniká.

- *Vosky (Cerae)* sú prírodné alebo semisyntetické estery mastných kyselín (nasýtených aj nenasýtených) s rôznymi typmi alkoholov (alifatické, cyklické, jednomocné alebo dvojmocné). Jedným z predstaviteľov je tuk z ovčej vlny nazývaný *lanolín (Cera lanæ)*. Pokožku a sliznice zvláčňuje, zjemňuje a vyhladzuje, na povrchu vytvára ochrannú vrstvu. Je mierne komedogénny (upcháva póry), preto sa neodporúča na mastný typ pleti. Používa sa tiež *včelí vosk*, ktorý môže byť *biely* alebo *žltý*.
- *Oleje (Olea)* môžu byť prírodné aj syntetické. Z prírodných zdrojov sa často používajú rastlinné oleje (*slnečnicový, ľanový, olivový, mandľový, repkový* a iné). Zo syntetických sú to napríklad *silikónové oleje*.

Jedným z benefitov prírodných tukov a olejov je ich dobrá roztierateľnosť na koži, na ktorej vytvárajú tenší film. Zároveň podporujú jej epitelizáciu a regeneráciu. Na druhej strane kožu menej hydratujú a brzdia jej perspiráciu. Veľkou nevýhodou je aj premenlivosť ich zloženia a nestálosť.

- *Cutilan* je príkladom priemyselne vyrábaného masťového základu. Obsahuje *parabény* (používané ako antimikrobiálne pomocné látky), ktoré u niektorých pacientov môžu viesť k senzibilizácii pokožky. Je určený na prípravu IPL receptúr a vhodný na čiastočnú ochranu kože a sliznice v perianálnej oblasti.

Vodu emulgujúce masti môžu na rozdiel od predchádzajúceho typu absorbovať väčšie množstvo vody. Vytvárajú emulzie typu *v/o (voda v oleji)* alebo *o/v (olej vo vode)* v závislosti od použitého emulgátora. V mastiach typu *v/o* sa ako základy používajú napríklad *alkoholy tuku z ovčej vlny* a priemyselne vyrábané masťové základy (*Synderman, Pontin, Excipial unguentum, Unguentum leniens*). Takéto masti sú vhodné aj pre liečivá rozpustné vo vode. Používajú sa predovšetkým na mokvajúce dermatitídy, nevysušujú, zmäkčujú kožu a pomaly uvoľňujú liečivá. Na druhej strane sú ťažšie zmývateľné vodou. Príkladom najčastejšie používaného vodu emulgujúceho základu typu *o/v* je *Aquasorb*. Výsledná masť je dobre zmývateľná vodou, ľahšie vysychá a ochladzuje povrch kože. Niektoré vodu emulgujúce masti obsahujú aj *mentol*, ktorý má chladivý účinok (využitie v liečbe rôznych druhov pruritu).

Hydrofilné masti pozostávajú zo základov dobre miešateľných s vodou (hydrofilné masťové základy). Zároveň samotné môžu obsahovať primerané množstvo vody. Ich výhodou je, že sú ľahko zmývateľné vodou, uľahčujú absorpciu liečiva a majú chladivý účinok na povrch kože. Základ týchto mastí je najčastejšie tvorený zmesou tekutých a tuhých *makrogolov (polyetylén glykolov)*, ktorých výhodou je ich baktericídna aktivita. Sú veľmi hygroskopické, preto odnímajú tekuté výlučky poranenej alebo chorej kože, resp. sliznice. Z tohto dôvodu sú vhodné na exsudatívne dermatózy. Okrem *makrogolov* môžu byť súčasťou hydrofilných mastí aj ďalšie základy (napr. *polyméry* alebo *napučiavacie kremičitany – bentonity*).

Voľba masťového základu, ako aj typu masti vždy vychádza z požadovaných nárokov na rýchlosť, liberáciu (uvoľňovanie) a vstrebávanie (absorpciu) liečiva. Tieto faktory je nevyhnutné zohľadniť nielen vo vzťahu ku charakteru konkrétneho patologického postihnutia kože alebo sliznice, ale aj k miestu postihnutia (tvár verus análna oblasť) a k predpokladanému rozsahu aplikácie (lokálny verus celotelový – aplikácia masti s *kyselinou boritou* na väčšie plochy môže viesť ku kumulatívnej toxicite a vyústiť napríklad do zlyhania obličiek). Využitie mastí má svoje nezastupiteľné miesto predovšetkým v klinickej praxi dermatológa, ale nachádzajú svoje uplatnenie aj pri liečbe chorôb v oblasti oka, nosa, ucha, rekta či pošvy.

K liečivám, ktoré bývajú obsahom mastí môžeme zaradiť napríklad *kyselinu salicylovú*. V závislosti od koncentrácie tejto masti vieme využiť jej keratoplastické a antiseptické účinky (3 – 5 % masť), prípadne až keratolytické (10 – 40 % masť). Uvedené účinky sú využiteľné napríklad pri liečbe akné a pyodermie. Používajú sa tiež masti s obsahom *kyseliny boritej* (5 – 10 % masť) s antiseptickým účinkom, využiteľným pri liečbe *ulcus cruris*. K ďalším v praxi používaným liečivám patria napríklad *precipitovaná síra* (antiseboroické, antiseptické a antiparazitárne účinky vhodné napr. pri liečbe akné a pyodermie), *tetraboritan sodný* (antiseptické účinky), *kloroxín* a *resorcinol* (antiseptické účinky; napr. liečba mikrobiálnych infekcií a ekzémov), *ichtamol* a *dechty* (lokálne imunosupresívne a antiflogistické účinky; používajú sa napr. pri liečbe ekzémov a dermatitíd), *oxid zinočnatý* a *tanín* (adstringentné a vysušujúce účinky; liečba pyodermie a fotodermatóz), *peruánsky balzam* (granulačné účinky). Okrem uvedených liečiv masti zvyčajne obsahujú aj *glukokortikoidy* (protizápalové účinky napr. na terapiu atopickej a kontaktnej dermatitídy), *antibiotiká* (liečba bakteriálnych kožných infekcií), *vitamíny A a D* (na podporu epitelizácie a hojenia vredov a tiež pri preležaninách a na prevenciu zaparenín), *venofarmaká*

(liečba akútnych pomliaždenín a podliatín). Osobitné postavenie majú očné masti (*Oculenta*), ktoré musia byť sterilné a nedráždivé pre citlivé štruktúry oka. Pokiaľ nie je uvedené inak, používa sa ako masťový základ *jednoduchá očná masť* (*Oculentum simplex* – obsahuje 10 % tekutého *parafrínu*, 10 % vosku z ovčej vlny a 80 % *bielej vazelíny*; uvedené zloženie podmieňuje ich hydrofóbný charakter). Liečivá, ktoré obsahujú patria najčastejšie medzi *antibiotiká* (*gentamicín*, *bacitracín*, *neomycín*, *kanamycín*, *tobramycín*), *glukokortikoidy* (*dexametazón*, *hydrokortizón*), *dezinficienciá* a *antiseptiká* (*karbetopendecínium*). Používajú sa v terapii blefaritídy, blefarokonjunktivitídy, keratokonjunktivitídy, na prevenciu a liečbu zápalu a možnej infekcie v oku po operácii sivého zákalu a tiež pri poranení, popálení alebo poleptaní oka. Pre nosovú aplikáciu sa uprednostňujú hydrofilné masti, pretože sú šetrnejšie k riasinkovému epitelu sliznice nosa. Oleofilné základy by sa mali používať čo najmenej, nesmie sa používať *tekutý parafrín* a *lanový olej*. Masti určené na nosovú aplikáciu obsahujú napríklad *vitamíny A a D* za účelom udržiavania hydratácie nosovej sliznice pri rinitídach. V prípade dostupnosti je možné využiť aj ušné masti s obsahom *antibiotík* alebo *glukokortikoidov* pri liečbe ušných infekcií. Aplikujú sa do zvukovodu priamo (pomocou vhodného aplikátora) alebo v tampóne. Rektálne masti môžu obsahovať napríklad *dobesilát vápenatý* a *lidokaín*, ktorú sú určené na liečbu vnútorných a vonkajších hemoroidov, svrbenia konečníka, zápalov konečníka a okolia, zápalov žliazok a papíl konečníka (cryptitis, papillitis), akútnej hemoroidálnej trombózy, ako aj trhlín konečníka (fisúr). Na terapiu vaginálnych mykóz je možné použiť masti s obsahom *antimykotík*.

2.2.2. KRÉMY

Krémy (*Cremores*, *Unguenta cum aqua*) sú beztvaré, viskoelastické liekové formy, vizuálne neodlíšiteľné od mastí (obr. 18), ktoré sa skladajú z liečiva a krémového základu. Obsahujú minimálne 10 % vody. Môžu mať charakter suspenzií alebo emulzií. Dobré sa rozotierajú a sú rýchlo absorbované. Ďalším významným benefitom je absencia pocitu mastnoty, pričom nezanechávajú ani mastné stopy na odevoch. Krémy zároveň zvlhčujú spodné vrstvy epidermis, čo súvisí s ich vyšším obsahom vody. Miesta aplikácie sú zhodné s masťami. Podľa charakteru zložiek krémového základu rozlišujeme **lipofilné**, resp. **mastné krémy** = **oleokrémy** (emulzie typu v/o) alebo **hydrofilné krémy** = **hydrokrémy** (emulzie typu o/v) (tab. 6). Príkladmi lipofilných krémov sú *Cremor leniens*, *Cremor refrigerant*, *Cutilan*, *Excipial mastný krém*. Z hydrokrémov sa v praxi používajú napr. *Ambiderman*, *Neoaquasorb*, *Cremor neoaquasorb*, *Excipial*.



Obr. 18 Príklady krémov.

A = krém s obsahom *adapalénu*, B = krém s obsahom *bifonazolu*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Tab. 6 Typy krémov a niektoré ich charakteristiky.

	VLASTNOSTI A ÚČINKY NA KOŽU	VYUŽITIE
Krém hydrofilný (o/v)	mierne chladí, premasťuje a jemne zvlhčuje, je tiež dobre zmývateľný vodou, celkovo však kožu nehydratuje, ale vysušuje	malé až stredne veľké plochy, suchá až stredne mastná koža, akútne až vlhké subakútne dermatózy
Krém lipofilný (v/o)	nechladí (!), stredne až silne premasťuje, stredne hydratuje, je stredne zmývateľný vodou	stredne veľké až veľké plochy, suché až veľmi suché chronické dermatózy ako psoriáza a pod.

Indikácie a liečivá obsiahnuté v krémoch bývajú do veľkej miery zhodné s masťami. Patria k nim podobne ako pri masťach napr. *glukokortikoidy*, *antibiotiká* a *antibakteriálne chemoterapeutiká*, často aj *antimykotiká* (napr. *bifonazol* na liečbu plesňových ochorení kože a slizníc) a *antivirotiká* (infekcie vyvolané vírusom *Herpes simplex*), *antireumatiká/antiflogistiká* (na terapiu zápalov kĺbov, šliach, svalov, pri reumatických ochoreniach, pri degeneratívnych ochoreniach kĺbov a iné), *lokálne imunosupresíva* (atopická dermatitída) či *liečivá na terapiu akné s lokálnym účinkom* (napr. *adapalén*, *kyselina azelaová*). Rektálne krémy sa podobne ako rektálne masti používajú hlavne na terapiu hemoroidov.

2.2.3. GÉLY

Gély (*Gelata*) sú viskoelastické, často transparentné zlúčeniny (obr. 19) skladajúce sa z kvapalín (hydrofilných alebo lipofilných) a gélotvorných látok (škrob, agar, želatína, celulózoové deriváty, karboxyvinylóvé polyméry, kremičitan hlinitý). Môžu vznikáť napučianím, kedy sa molekuly kvapaliny viažu na gélotvorné makromolekuly a želatináciou, pri ktorej dochádza k spájaniu molekúl do trojrozmernej sieťovej štruktúry. Sú dobre roztierateľné a zmývateľné vodou.

Delia sa na **hydrogély** a **oleogély**, ktoré sa používajú minimálne (tab. 7).



Obr. 19 Príklady gélov.

A = gél s obsahom *aminofluoridov*, B = gél s obsahom *diklofenaku*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Tab. 7 Typy gélov a niektoré ich charakteristiky.

	VLASTNOSTI A ÚČINKY NA KOŽU	VYUŽITIE
hydrofilné		
hydrogél	nezanecháva mastné stopy, prepúšťa teplo a vodu, je umývateľný, liečivá sa v ňom dobre rozpúšťajú a rýchlejšie sa z neho uvoľňujú, chladí, vysušuje, nepremasťuje, má protizápalové a protisvrbivé účinky, pre hygroskopické vlastnosti odníma tekuté výlučky poranenej alebo chorej kože	malé až veľké plochy, mastná koža, akútne až subakútne erytematózne a urtikariálne dermatózy, používa sa aj na ošetrovanie slizníc a iných hlbších štruktúr (svalstvo, cievy)
emulzný gél	mierne chladí a premasťuje	veľké plochy, stredne suché plochy, subakútne dermatózy, často sa používa na ošetrovanie hlbších štruktúr (svalstvo, cievy)
lipofilné		
lipogél	nechladí (!), silno premasťuje a hydratuje, zle zmývateľný vodou	malé až veľké plochy, veľmi suché, chronické dermatózy, v súčasnosti sa veľmi nepoužíva

Z účinných látok používaných vo forme gélov je možné spomenúť *heparíny* a *heparinoidy* (liečba flebotrombózy, tromboflebitídy, hematómov, vredov predkolenia), *antihistaminiká* (využitie pri dermatózach, urtikárii, povrchových popáleninách, spálení od slnka a poštípání hmyzom), *steroidné* a *nesteroidné antiflogistiká* (lokálna liečba psoriázy, zápalov spôsobených poranením šliach, väzív, svalov a kĺbov po vyvrtnutí, dislokácii, pomliaždení a presilení svalov) ako aj *lokálne aplikované liečivá na terapiu akné*. Aj keď väčšina gélov aplikovaných na kožu alebo sliznice pôsobí lokálne, na trhu je dostupný aj transdermálny gél s obsahom *testosterónu*, ktorý pôsobí systémovo a používa sa na substitučnú terapiu hypogonadizmu u mužov. Existujú tiež vaginálne a rektálne gély. U nás sa vyskytuje napr. vaginálny gél s obsahom *analogu prostaglandínu E2 (dinoprostón)*, ktorý sa používa v gynekológii na vyvolanie pôrodu. V niektorých krajinách sa používa rektálny gél s obsahom *diazepamu* ako antikonvulzívum. Okrem uvedených poznáme aj uretrálne gély. Touto formou sa aplikujú lieky s obsahom *lokálnych anestetík* ako *lidokaínu*, *trimekaínu* a *antiseptík* ako *chlórhexidínu*, *karbetopendecína*, ktoré sa používajú ako lubrikanty na katetre, endoskopy, sondy, trubice alebo iné lekárske nástroje. Ďalším typom sú orálne gély, ktoré sú na rozdiel od masť a krémov vhodné aj na aplikáciu do ústnej dutiny (napr. gél s *aminofluoridmi* zabraňujúci vzniku zubného kazu alebo gél s obsahom *lidokaínu* na potlačenie bolesti). Špecifickým typom sú intestinálne gély na trhu dostupné s obsahom *levodopy* a *karbidopy* na terapiu Parkinsonovej choroby. Gély sú v medicíne okrem terapeutických indikácií využiteľné aj pri diagnostických výkonoch. Napríklad pri ultrazvukových vyšetreniach sa používa karbopolový gél, ktorý je možné použiť aj ako vehikulum pre liečivá kompatibilné s gélovým základom.

Osobitným prípadom sú gély, ktoré sa pred aplikáciou po zriedení vodou menia na kvapalnú liekovú formu (roztok alebo suspenziu), ktorú pacient vypije. V takejto forme sa u nás dostupné napr. produkty obsahujúce *kyselinu askorbovú (vitamín C)* používané na podporu imunity a pri stavoch spojených s námahou či stresom alebo gél s obsahom *uhličitanu vápenatého, pektínu a xantánovej gumy* vhodný pri poruchách trávenia.

2.2.4. PASTY

Pasty (*Pastae*) sú suspenzie, prípadne suspenzo-emulzné formy, ktoré sa od krémov a masť odlišujú predovšetkým väčším obsahom tuhej látky (minimálne 25 % a maximálne 50 %) dispergovanej v masťovom alebo krémovom základe. Na rozdiel od masť sú suchšie a tuhšie, liečivé látky sa z nich horšie uvoľňujú a používajú sa skôr ako krycia a adsorpčná vrstva. Nahrádzajú funkciu bariéry kože a pôsobia mierne okluzívne.

Na kožu alebo sliznice sa nanášajú v hrubšej vrstve ako krémy a masti. Nemajú sa používať do vlasatej časti hlavy, pretože sa odtiaľ zle odstraňujú. V dermatológii sa používajú najčastejšie na erytematózne a urtikariálne exantémy, sú vhodné na okolie vredov predkolenia alebo na ochranu zdravej kože pred pôsobením agresívnych vonkajších podnetov, prípadne po poštípaní hmyzom. Pôsobia vysušujúco, chladivo, protizápalovo, ako aj antipruriginózne.

Podľa masťového základu rozoznávame **oleopasty** a **hydropasty**, podľa krémového základu **oleokrémové** a **hydrokrémové pasty** (zmývateľné vodou). Podľa obsahu tuhých látok poznáme **tuhé pasty** (obsah tuhých látok viac ako 45 %), ktoré majú aj krycí efekt a **mäkké pasty** (obsah tuhých látok do 45 %), ktoré pokožku mierne premasťujú.

U nás je z HVL pást dostupná mäkká oleopasta obsahujúca *oxid zinočnatý* a *rybí olej* (vhodná na ošetrovanie odrenín a drobných poranení kože, ľahkých popálenín, vredov predkolenia a preležanín (obr. 20). V súčasnosti sa používajú aj **mukoadhezívne orálne pasty** napr. s obsahom *lidokainu* (2 %), ktoré dlhšie priľnú k vlhkej sliznici v ústach, a tak zaisťujú dlhší kontakt liečiva so sliznicou.



Obr. 20 Príklad pasty.

Pasta obsahujúca *oxid zinočnatý* a *rybí olej*.

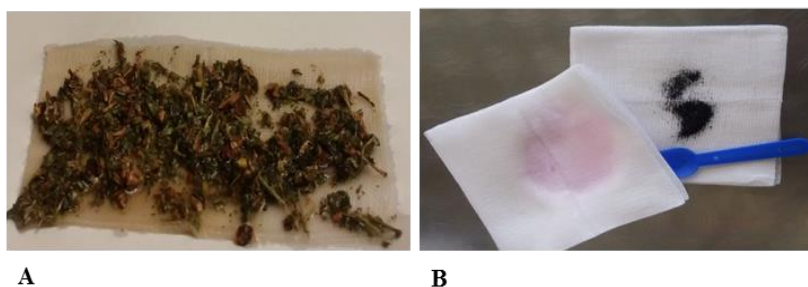
Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.2.5. OBKLAD

K polotuhým liekovým formám patrí aj obklad (kataplasma – *Cataplasma*). Obklad sa skladá z hydrofilného základu a tuhého (napr. drvené bylinky, *dezinficienciá*) alebo kvapalného (napr. rastlinný extrakt, *antibiotiká*) liečiva. Nanáša sa v hrubej vrstve na vhodný obväzový materiál alebo priamo na kožu. Niektoré obklady (hlavne tie, ktoré obsahujú rastlinné extrakty alebo drvené časti rastlín) sa pred aplikáciou zahrievajú (obr. 21A). Na terapeutickom účinku takýchto obkladov sa okrem liečiv podieľa navyše aj samotné teplo, ktoré zlepšuje prekrvenie a odstraňovanie toxických látok z postihnutej oblasti, prípadne odstraňuje kŕče. Prostredníctvom nervových dráh a zakončení v koži sa reflexne ovplyvňuje aj svalový aparát alebo funkcia niektorých orgánov (napr. tráviacej sústavy). Je potrebné mať na pamäti, že takýto typ obkladu musí mať vhodnú teplotu, aby nedochádzalo k popáleninám. Existujú tiež obklady, ktoré sa pred aplikáciou nezahrievajú, pôsobia naopak skôr chladivo, a to hlavne tým, že pri ich aplikácii dochádza k odparovaniu vody. Môžu obsahovať napr. *antibiotiká* v kvapalnom stave (*klindamycín*) alebo vo vode rozpustené *dezinficienciá* (napr. prášok *manganistanu draselného* = *hypermangánu*), ktorými sa obklad napustí (obr. 21B).

Obklady sa používajú pri odreninách, na zapálenú kožu, pri kŕčoch spojených s tráviacou sústavou, zápale priedušiek či nepríjemnom kašli. V medicíne sa používajú vo forme obkladov aj zeminy obsahujúce napr. *oxid kremičitý*, rôzne *minerály* a *stopové prvky*. Ich prednosťou je, že takmer vôbec nespôsobujú alergické reakcie. Používajú sa napr. pri pomliaždeninách, podliatinách, zápaloch kĺbov a pod.



Obr. 21 Príklady obkladov (kataplaziem).

A = obklad s drvenými bylinkami, B = obklad s roztokom *hypermangánu*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.2.6. NÁPLASTI S LIEČIVAMI

Náplasti s liečivami (*Emplastra medicata*) sú liekové formy pružného charakteru, ktoré obsahujú jedno alebo viac liečiv. Sú zvyčajne tvaru štvorca alebo obdĺžnika, pričom sa dodávajú v rôznych veľkostiach (dermálne náplasti bývajú spravidla väčšie) (obr. 22A a 22B) alebo sa môžu pred použitím odstrihnúť z väčších častí. Podávajú sa na kožu rôznych častí tela. Zabezpečujú udržiavanie liečiva (liečiv) v tesnom kontakte s kožou tak, aby sa mohli pomaly vstrebávať (**transdermálne náplasti**) alebo mať ochranný, keratolytický alebo protizápalový účinok v blízkych štruktúrach (**dermálne náplasti**). Náplasti nesmú dráždiť, ani alergizovať kožu.

Liečivé náplasti sú zložené z niekoľkých častí: vonkajšej krycej vrstvy (obyčajne nepriepustnej pre liečivo a vodu), zásobníka s liečivom a adhezívnej (prilnavej) vrstvy, ktorá je prekrytá vhodným ochranným obalom, ktorý sa pred použitím odstraňuje. Ochranná odstrániteľná vrstva býva tvorená plastickým alebo kovovým (hliníkovým) materiálom. Pri odstránení tejto ochrannej vrstvy nemá dôjsť k odtrhnutiu prípravku od vonkajšieho nosiča. V závislosti od typu náplasti sa liečivo môže nachádzať aj v prilnavej vrstve. Prilnavý základ býva niekedy zafarbený a takisto môže obsahovať jedno alebo viac liečiv.

V ďalšom texte bližšie popisujeme základné vlastnosti jednotlivých typov liečivých náplastí s ohľadom na niektoré dôležité skutočnosti pre ich klinické využitie.



Obr. 22 Príklady náplastí.

A = transdermálna náplasť s obsahom *nikotínu* (rozmer náplasti 3,5 cm x 4,5 cm), B = dermálna náplasť s obsahom *diklofenaku* (rozmer náplasti 10 cm x 14 cm).

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Transdermálne náplasti (*Emplastra transcutanea*) sú lieky aplikované prilepením na zdravú kožu, avšak absorpciou liečiva/liečiv do systémového krvného obehu vedú k celkovým prejavom. Považujú sa za tzv. transdermálne terapeutické systémy (TTS), z ktorých uvoľňovanie liečiva je riadené (liekové formy s riadeným uvoľňovaním liečiva). Sú prispôbené tak, aby v priebehu aplikačného času privádzali liečivo do organizmu konštantnou rýchlosťou. Pre uvedenú liekovú formu sú vhodné liečivá iba s malou molekulovou hmotnosťou, ktorých účinné plazmatické koncentrácie sa pohybujú v rozmedzí rozsahu ng/ml a majú vhodné lipofilno-hydrofilné vlastnosti. Rýchlosť uvoľňovania liečiva z transdermálnej náplasti často nie je konštantná. Na začiatku aplikácie môže dochádzať k rýchlemu uvoľňovaniu účinnej látky, v dôsledku čoho sa zvyšuje aj riziko výskytu nežiaducich účinkov. Na zabránenie tohto javu sa vyvinuli viacvrstvové matricové systémy, v ktorých sa liečivo nachádza vo viacerých vrstvách s klesajúcou koncentráciou liečiva smerom od krycej vrstvy do vnútra matrice. Hoci z technologického hľadiska existujú rôzne formy náplasti líšiace sa usporiadaním a štruktúrou vrstvy obsahujúcej liečivo (náplast' so samolepivou matricou, náplast' s uvoľňovaním liečiva riadeným membránou, náplast' s uvoľňovaním riadeným lepidlom, náplast' s liečivom dispergovaným v inertnej polymérovej matrici, náplasti matricového typu s upravenými mikročasticami liečiva, ktoré sú bližšie popísané v učebniciach technológie liekov), pri výbere konkrétnej náplasti lekár tieto poznatky vo svojej klinickej praxi už väčšinou nezohľadňuje a riadi sa predovšetkým dostupnosťou jednotlivých typov náplasti so zreteľom na terapeutický cieľ. Výber najvhodnejšieho technologického typu náplasti prebieha väčšinou už v predregistračnej fáze vývoja lieku, pričom sa zohľadňujú získané poznatky o farmakokinetike konkrétneho liečiva. K výhodám transdermálnych náplasti patrí ich jednoduchá aplikácia priložením (prilepením) lieku na pokožku. Okrem toho je to aj schopnosť riadeného prívodu liečiva do biofázy s jej ustálenou plazmatickou koncentráciou, ktorá je udržiavaná dlhší čas. To je výhodné pre liečivá s krátkym biologickým polčasom. Nevýhodou je možnosť senzibilizácie pokožky popri prípade alergická reakcia, ktorú môžu vyvolať súčasti tejto liekovej formy. Okrem uvedených výhod a nevýhod existujú aj ďalšie, ktoré priamo súvisia s aplikačnou cestou (bližšie viď stať 3.2.12). K príkladom liečiv, ktoré sú aplikované vo forme transdermálnych náplasti patria silné analgetiká *buprenorfín* a *fentanyl* (liečba stredne silnej až silnej bolesti spôsobená nádorovou ale aj nenádorovou chorobou), ďalej *hormonálna antikoncepcia* (*etinylestradiol*, *norelgestromín*), *rivastigmin* (terapia Alzheimerovej choroby), *oxybutynín* (terapia močovej inkontinencie), *betametazón* (liečba psoriázy), *rotigotín* (*antiparkinsonikum*). Z voľnopredajných náplasti je možné spomenúť *nikotínové náplasti* na odvykanie od fajčenia (obr. 22A).

Dermálne náplasti (*Collempastra dermale* syn. kožné náplasti – *Emplastra cutanea*) patria medzi náplasti s liečivami, pričom sa od nich očakávajú miestne, prípadne lokálne derivačné účinky (zvyšujúce prekrvenie pokožky). Pri týchto liekoch sa nachádza liečivo priamo v lepivej vrstve. Príkladom sú náplasti s obsahom *diklofenaku* (liečba bolesti a zápalu svalov, šliach, reumatickej bolesti, obr. 22B), hrejivé *kapsaicínové náplasti* (podporná liečba bolestivých príznakov svalového a kĺbového reumatizmu). Proti bolestiam pohybového aparátu sa používajú aj náplasti s obsahom *extraktov a olejov z liečivých rastlín* ako chladivá náplast' (*mentol*, *mätový*, *klinčekový* a *gáfrový olej*). Existujú aj *hrejivé náplasti*, ktoré neobsahujú žiadne liečivo, ale fungujú ako fyzikálne zdroje tepla. Po aktivácii (rozbalení a prilepení) vzniká v dôsledku chemickej reakcie teplo (40 – 50 °C po dobu 8 – 12 hodín), ktoré pôsobí priaznivo pri bolestiach chrbta, uvoľňuje svalstvo a zvyšuje prekrvenie.

2.3. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY

Kvapalné liekové formy sú disperzie liečiva (zmesi liečiv) vo vhodnom disperznom prostredí (rozpúšťadle). Homogénne kvapalné formy predstavujú **pravé roztoky**, heterogénne formy majú charakter **suspenzie** alebo **emulzie**. Ich definície a základné charakteristiky sú uvedené v úvodnej časti kapitoly 2. Liekové formy a zobrazené na obr. 1.

Pre kvapalné liekové formy je najvhodnejšia klasifikácia zohľadňujúca spôsob ich aplikácie, keďže sa využívajú na enterálne, parenterálne aj lokálne podávanie.

2.3.1. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA ENTERÁLNU APLIKÁCIU

2.3.1.1. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA PERORÁLNU APLIKÁCIU

Ku kvapalným perorálnym liekovým formám radíme všetky známe typy kvapalných liekových foriem (roztoky, suspenzie a emulzie). Sú aplikované ústami do tráviacej sústavy, pričom sú primárne určené na dosiahnutie systémového účinku.

Perorálne roztoky

Prvou skupinou sú **perorálne roztoky**. Aplikujú sa ústami do tráviacej sústavy. Výhodou ich používania je predovšetkým rýchla absorpcia a distribúcia v organizme, možnosť aplikácie pacientom so sťaženým prehĺtaním (napr. pediatrickí pacienti). Na druhej strane liečivá v roztokoch sú menej stabilné ako v pevných liekových formách (majú kratšiu dobu použiteľnosti). Ďalšou nevýhodou je, že pri liečivách s nepríjemnou chuťou sú potrebné prídavné látky na úpravu chuti a okrem toho v porovnaní s tuhými liekovými formami sú roztoky distribuované v objemnejších obaloch. Okrem toho problematická môže byť presnosť ich dávkovania. V ďalšom texte opíšeme jednotlivé typy perorálnych roztokov.

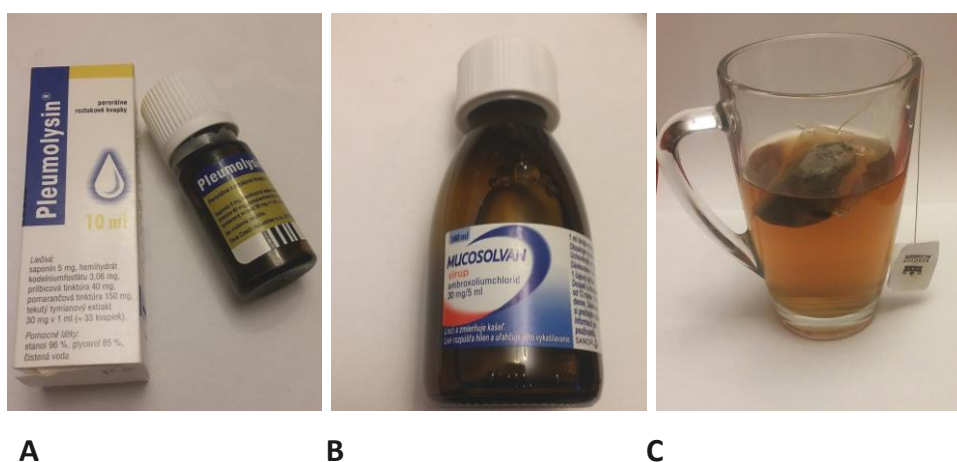
Najväčšiu skupinu roztokov na perorálnu aplikáciu tvoria liečivé roztoky (*Solutiones medicatae*). Táto lieková forma slúži na podávanie menej účinných liečiv, resp. málo koncentrovaných roztokov, pričom sa dávajú po čajových lyžičkách, polievkových lyžiciach, prípadne za použitia vhodne kalibrovaných odmeriek. Perorálne roztoky obsahujú napr. *desloratadín* (antihistaminikum na terapiu alergickej rinitídy), *risperidón* (antipsychotikum na terapiu schizofrénie), *propranolol* (sympatolytikum na terapiu dojčenského proliferatívneho hemangiómu vyžadujúceho systémovú liečbu) či *antitusikum pentoxyverín*.

Do tejto skupiny ďalej patria aj perorálne kvapky (*Guttae perorales*) (obr. 23A). Ide o roztoky na perorálnu aplikáciu dávkané po kvapkách. Predpisujú sa takto silno účinné liečivá vo forme koncentrovanejších roztokov. Kvapky predstavujú optimálnu liekovú formu pre individualizované dávkovanie. Presnosť ich dávkovania zabezpečuje kvalitný uzáver a systém kvapkania. Príkladmi liečiv, ktoré sa vyskytujú v perorálnych kvapkách sú *ambroxol* resp. *bromhexín* (expektoranciá), *pikosulfát* (laxatívum), *haloperidol* (antipsychotikum), *bezzárodkový vodný substrát produktov metabolizmu Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus helveticus* (používané pri dyspeptických ťažkostiach rôzneho pôvodu) alebo *tramadol* (analgetikum).

Zriedkavejšie sa používajú sirupy (*Sirupi*), koncentrované roztoky cukrov alebo viacsýtnych alkoholov vo vode, výluhoch z rastlinných drog alebo v ovocných šťavách (obr. 23B). Z cukrov sa používa sacharóza, prípadne *glukóza, fruktóza*, invertný cukor, z viacsýtnych alkoholov alkoholické cukry ako *manitol, sorbitol*. Sirupy sa zvyčajne používajú ako korigenciá chuti, môžu však mať aj liečivý účinok, ak obsahujú liečivá alebo sa pripravujú rozpúšťaním cukrov vo výluhoch rastlinných drog. Z liečiv sa najčastejšie používajú látky s *expektoračným* (*guaifenezín*), *antitusickým* (*butamirát*) alebo *analgetickým-antipyretickým* účinkom (*ibuprofén*). *Jednoduchý sirup* (*Sirupus simplex*) sa pripravuje v koncentrácii 64 %, čo je nasýtený roztok sacharózy vo vode pri 0 °C. Táto koncentrácia spôsobuje dehydratáciu mikroorganizmov, preto má sirup aj konzervačné vlastnosti. Na rozdiel od jednoduchého sirupu liečivé sirupy obsahujú obyčajne rad pomocných látok (antimikrobiálne látky, aromatické a chuťové korigenciá, farbivá). Sirupy môžu u niektorých jedincov, predovšetkým u malých detí, vyvolať tráviace ťažkosti. Sirupy s obsahom glukózy sa nemajú podávať diabetikom.

Samostatnú skupinu tvoria tiež lieky, ktoré sa získavajú z rastlinných drog (tzv. výluhy z čerstvých rastlín a rastlinných drog, *Plantarum medicinalium praeparata*, obr. 23C). Radíme ich medzi fytofarmaká. Získavajú sa spracovaním liečivých materiálov rastlinného pôvodu – jednotlivých rastlinných drog (vňatí, kvetov...) alebo ich zmesí (čajov, čajových zmesí, *Species*). Čajové zmesi sa získavajú zmiešaním drog upravených na vhodnú veľkosť častíc. Instantné čaje sú výluhy z čajovej zmesi, ktoré sa sušia a granulujú s prídavkom cukru (alebo iných plnín). Výluhy z čerstvých rastlín a rastlinných drog patria predovšetkým do skupiny liekov na perorálnu aplikáciu, niektoré z nich je možné podať aj na kožu. Majú spravidla podobu vodných alebo alkoholových roztokov (pravých alebo koloidných, prípadne ide o suspenzie). Existujú vo forme odvarov, nálevov, tinktúr alebo extraktov. *Odvary* (*Decocta*) a *nálevy/zápary* (*Infusa*) sú vodné výluhy, ktoré sa pripravujú väčšinou v čase potreby (*ex tempore*) vhodnými extrakčnými metódami. Líšia sa navzájom technologickým postupom

v príprave. Pri príprave odvaru sa rastlinná droga varí 10 – 15 minút vo vode, potom sa nechá 15 minút stáť a následne sa scedí. Používa sa najmä pri koreňoch, plodoch a kôrach drog, ktorých obsahové látky sa teplom nemenia. Nálev (zápar) sa pripravuje tak, že sa rastlinná droga zaleje vriacou vodou, za občasného premiešania sa nechá 5 – 15 minút lúhovať, a potom sa výluh scedí. Využíva sa spravidla pri kvetoch, listoch a vňatiach. *Tinktúry (Tincturae)* sú spravidla liehové výluhy drog alebo liehové roztoky suchých extraktov. Pripravujú sa pri izbovej teplote. Príkladom je *skorocelová tinktúra*, ktorá účinkuje pri ochoreniach dýchacieho traktu alebo *echinaceová tinktúra* priaznivo ovplyvňujúca celkovú kondíciu organizmu. Do tejto skupiny patria aj *kvapalné extrakty (Extracta liquida)*. Ide o koncentrované liekové formy pripravované použitím liehu alebo iného vhodného vylúhovadla. Okrem kvapalných existujú aj polotuhé a tuhé extrakty, ktoré charakterom nepatria do tejto skupiny. Z čerstvých rastlín sa pripravujú aj ďalšie produkty – šťavy, základné homeopatické tinktúry a destiláty alebo homeopatické extrakty. Šťavy sa pripravujú lisovaním vysokým tlakom z čerstvých, očistených alebo parou upravených drog. Využívajú sa v prírodnom liečiteľstve. Základné homeopatické tinktúry sú zmesi etanolu so šťavami z čerstvých rastlín alebo etanolické výluhy získané maceráciou. Následne sa riedia a potencujú na konečné homeopatické lieky.



Obr. 23 Príklady perorálnych roztokov.

A = roztokové kvapky, B = sirup, C = výluh z čajovej zmesi.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Okrem uvedených liekových foriem môžeme do tejto skupiny zaradiť aj aromatické vody (*Aquae aromaticae*) a aromatické liehy (*Spiriti aromatici*). Aromatické vody sú nasýtené vodné roztoky silíc väčšinou iba s malou prísadou etanolu. Silice definujeme ako éterické oleje získavané z rastlín destiláciou s vodnou parou. Majú rôzne účinky (napr. karminatívny, spasmolytický). Samotné sa používajú výnimočne, väčšinou sa pridávajú k iným liečivým roztokom. Aromatické liehy sú liehové roztoky silíc alebo prchavých látok. Vzhľadom na obsah silíc sa uvedené kvapalné liekové formy používajú napr. ako korigenciá chuti a vône, terapeuticky ako *karminatíva* a *spasmolytiká*.

Perorálne suspenzie a emulzie

Ku kvapalným liekom na perorálnu aplikáciu radíme okrem roztokov aj **suspenzie** a **emulzie**, obsahujúce jedno alebo viac liečiv vo vhodnom rozpúšťadle. Perorálne suspenzie označujeme pojmom mixtúry. Nesmú obsahovať nerozpustené veľmi silno účinné liečivá. Tak ako v prípade všetkých suspenzií, pred každým použitím je nevyhnutné pretrepanie obsahu mixtúry, aby došlo k homogénemu rozptýleniu častíc. Na úpravu ich chuti sa môžu použiť sirupy. Suspenzie využívame najmä v prípade potreby aplikácie nerozpustného lieku vo forme kvapaliny, napr. u pacientov so sťažnosťami prehĺtaním a u detí. Pri niektorých liekoch je forma suspenzie použitá cielene, napríklad v situácii, ak je liek v pravom roztoku nestabilný alebo má nepríjemnú chuť. Vo forme perorálnych suspenzií sa používajú najmä *antibiotické lieky* pre deti, *antacidá* a iné gastroprotektívne lieky. Perorálne emulzie sú kvôli olejovej chuti pre pacienta zväčša menej príjemné. Využívajú sa preto pri liečivách, ktoré existujú iba vo forme oleja, prípadne, ak je rozpustnosť a biologická dostupnosť daného

liečiva najlepšia práve vo forme emulzie. Príkladom emulzie na perorálne použitie je laxatívna zmes s obsahom *ricínového oleja*.

2.3.1.2. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA GASTRICKÚ, INTESTINÁLNU A REKTÁLNU APLIKÁCIU

Do žalúdka a čreva sa v klinickej praxi podávajú roztoky, emulzie a suspenzie, a to hlavne za účelom podania umelej výživy alebo liečiv (*kyselina acetylsalicylová, ondansetrón, tamsulozín* a i.).

K uvedeným liekovým formám radíme aj rektálne roztoky (nazývané klyzmy), pri ktorých častejšie využívame ich lokálne pôsobenie. Vzhľadom na uvedenú skutočnosť je podrobnejšia charakteristika uvedených liekových foriem popísaná v stati 2.3.3.5. Kvapalné liekové formy na rektálnu a vaginálnu aplikáciu. Na tomto mieste spomenieme len príklad rektálneho roztoku, ktorý sa v praxi využíva za účelom systémového pôsobenia. Je ním roztok s obsahom *diazepamu* (*antiepileptikum, anxiolytikum*). Za určitých podmienok, najmä pri urgentných stavoch alebo v paliatívnej medicíne, je možné rektálne aplikovať aj intravenózne lieky, ktoré v tomto prípade nemusia byť sterilné.

2.3.2. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA PARENTERÁLNU APLIKÁCIU

V tejto skupine rozlišujeme:

- **injekcie** (*Injectiones*),
- **infúzie** (*Infusiones*),
- **koncentráty pre injekcie alebo intravenózne infúzie** (*Concentrata pro injectionibus aut infusionibus*),
- **kvapalné implantáty** (*Implantata liquida*).

Uvedené liekové formy musia byť sterilné a pripravené metódami, ktoré zaručujú sterilitu, apyrogenitu a zabraňujú rastu mikróbov.

Injekcie sú sterilné roztoky, emulzie alebo suspenzie určené na parenterálnu aplikáciu injekčnou ihlou, ktorých objem nepresahuje 20 ml. Sú vyrábané ako jednodávkové alebo viacdávkové lieky. Zatiaľ čo injekčné roztoky a emulzie sú na pohľad homogénne, suspenzie môžu obsahovať ľahko roztrepatelný sediment. Uprednostňuje sa jednodávková forma, ak je nutné použiť viacdávkovú, liek musí obsahovať vhodnú protimikrobiálnu látku, pokiaľ nemá protimikrobiálny účinok samotné liečivo.



Obr. 24 Príklady kvapalných liekových foriem na parenterálnu aplikáciu.

A = príklad injekčného roztoku, B = príklady infúzyčných roztokov.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Prakticky v každej farmakologickej skupine liečiv nájdeme lieky, ktoré je možné aplikovať injekciami. Aj keď sú bolestivé a pacienti ich nemajú radi, v medicíne sú nenahradiateľné. Príkladom môže byť situácia, kedy pacient nemôže prehĺtať alebo ide o liek, ktorý nie je možné podať inou aplikačnou cestou. Majú najrýchlejší nástup účinku a prakticky úplne využiteľné množstvo liečiva z liekovej formy. Je to vhodná aplikačná cesta pre *anxiolytiká, antikonvulzíva, antipsychotiká, analgetiká, nesteroidné antiflogistiká, glukokortikoidy, inzulín a jeho analógy, hormóny, analógy erytropoetínu, heparíny, imunoglobulíny, cytostatiká, antimigreniká, antiemetiká, spazmolytiká, roztoky elektrolytov, roztok glukózy, antibiotiká, biologické lieky, liečivá na terapiu osteoporózy, testy na alergické choroby, vakcíny* a iné (obr. 24).

Infúzie sú sterilné vodné roztoky alebo emulzie typu *o/v*, ktoré sa podávajú dlhšie trvajúcou kvapkovou infúziou do žily, výnimočne inak (subkutánne). Na rozdiel od injekcií sa aplikujú vo väčších objemoch (100 – 1000 ml) a nesmú obsahovať protimikrobiálne látky. Sú apyrogénne a bývajú spravidla izotonické s krvou. Niektoré infúzie môžu slúžiť ako nosiče injekcií, ktoré sa do nich pridávajú, ak stav pacienta vyžaduje podávanie kombinácie liečiv. Samotné infúzie sa uplatňujú aj ako náhrada krvi a telesných tekutín pri ich veľkých stratách. Slúžia tiež na parenterálnu výživu (prívod sacharidov, iónov, aminokyselín, vitamínov a tukov). Ďalej sú využiteľné na osmotickú terapiu – odnímanie vody z tkanív hypertonickými roztokmi cukrov, polyolov a močoviny. Vo forme infúzií sa podávajú *roztoky elektrolytov*, ktoré bývajú izoiónové, hypoiónové alebo hyperiónové. *Izoiónové roztoky* sú zostavené tak, že obsah iónov sa približuje obsahu iónov v extracelulárnej tekutine. Obsahujú *NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂*, poprípade *mliečnan, octan a jablčnan sodný*. Mali by obsahovať aj ďalšie anióny (*fosforečnan a hydrogenuhličitan*), ktoré ale s Ca^{2+} a Mg^{2+} tvoria zátoky a zrazeniny, preto ich prítomnosť v izoiónových roztokoch nie je možná. Tento typ roztoku sa označuje aj ako polyiónový roztok elektrolytov. Hlavnými predstaviteľmi týchto infúzií sú nasledujúce druhy roztokov: *Ringerov* (obsahuje sodné, draselné, vápenaté a chloridové ióny), *Hartmannov* (obsahuje prídavok Mg^{2+}). Hlavnou indikáciou týchto roztokov je izotonická dehydratácia. *Hypoiónové roztoky*, nazývané aj zavodňovacie, obsahujú iba 1/6 až 1/2 množstva iónov prítomných v izoiónových roztokoch. Za účelom dosiahnutia správnej osmotickej aktivity sa upravujú prídavkom *glukózy, fruktózy* alebo *sorbitolu*. Môžu obsahovať aj iné ióny. Používajú sa pri hypertonickej dehydratácii. *Hyperiónové roztoky* obsahujú soli vo vyššej koncentrácii ako odpovedá extracelulárnej tekutine. Do tejto skupiny patrí najstarší, ale stále používaný *izotonický roztok chloridu sodného (fyziologický roztok, Solutio natrii chlorati isotonica)*. Napriek názvu nie je tento roztok v skutočnosti fyziologický, pretože má vysoký obsah *NaCl* a vyvoláva acidózu. Je vhodný pri metabolickej alkalóze. Naopak na zvládnutie metabolickej acidózy sa používajú roztoky *hydrogenuhličitanu sodného a mliečnanu sodného*. Elektrolytové roztoky s mliečnanom sodným a chloridom draselným sú *Darrowov* roztok. Z roztokov sacharidov sa obvykle používajú roztoky cukrov (*glukóza, fruktóza*) a alkoholických cukrov (*sorbitol, xylitol*), ktoré môžu byť izotonické aj hypertonické. Slúžia väčšinou na parenterálnu výživu v zmesi s ďalšími infúznymi roztokmi. Samotné sa majú podávať len krátkodobo (1 až 3 dni), pri dlhodobej parenterálnej výžive je nutný aj prívod aminokyselín a olejov. Hypertonické roztoky *manitolu, sorbitolu* sa podávajú pri oligúrii, anúrii, mozgovom edéme, profylakticky pri riziku akútnej renálnej insuficiencie a na posilnenie diurézy pri intoxikáciách. *Roztoky aminokyselín* slúžia na parenterálnu výživu v zmesi so soľami, cukrami a alkoholmi. Používa sa široká škála L-aminokyselín. Na úplnú parenterálnu výživu je nutný aj prísun *olejov*. Oleje majú vysokú nutričnú hodnotu a sú zdrojom esenciálnych mastných kyselín (*linolová, linolénová, arachidónová*). Parenterálna aplikácia olejov je možná vo forme emulzií *o/v* (*olejové emulzie*). Olejové emulzie sú predovšetkým zložkami parenterálnej výživy, ale bolo zistené, že môžu slúžiť aj na usmerňovanie liečiv do retikuloendoteliálneho systému kostnej drene. *Fluorokarbónové emulzie* majú schopnosť doručiť tkanivám kyslík, a tak náhradným spôsobom plniť funkciu krvi. Sú predmetom širokého výskumu, v terapeutickej praxi ale zatiaľ nenašli uplatnenie. *Koloidné roztoky* slúžia ako náhrady krvi (objemové náhrady plazmy). Patria tu *dextrány, želatínové deriváty a hydroxyetylškrob*. Dnes sa preferuje hlavne posledná zlúčenina (*dextrány* môžu vyvolať anafylaktický šok, sú známe aj vedľajšie účinky *želatíny*).

Je možné používať aj miešané infúzne a injekčné roztoky, ktoré sú v klinickej praxi často využívané. Pri ich aplikácii je nutné dávať pozor na inkompatibilitu. K takýmto roztokom patria:

- zmesné infúzie, ktoré vznikajú pridaním injekčného roztoku do celého objemu infúzneho roztoku alebo prídavaním injekcie do hadičky injekčnej sústavy,

- zmes infúzií (ide o simultánnu aplikáciu niekoľkých infúzných roztokov cez spojovacie diely infúznej súpravy),
- zmesný infúzny roztok (vzniká z niekoľkých roztokov v miešacom vaku, používa sa napr. pri úplnej parenterálnej výžive; pokiaľ máme zmes elektrolytov, cukrov a olejov v jednom vaku, označujeme to *all-in-one-bottle*).

Infúznym roztokom sú blízke aj roztoky pre hemodialýzu, roztoky pre hemofiltráciu a hemodiafiltráciu, roztoky na peritoneálnu dialýzu, antikoagulačné a konzervačné roztoky pre ľudskú krv, roztoky na uchovávanie orgánov.

Koncentráty pre injekcie alebo intravenózne infúzie sú sterilné roztoky, z ktorých riedením predpísaným objemom rozpúšťadla vznikajú injekcie alebo infúzie určené na konečnú aplikáciu. Príkladmi sú infúzne koncentráty obsahujúce *monoklonálne protilátky* (*rituximab*), *cytostatiká* (*karboplatina*) alebo *bisfosfonáty* (liečivá ovplyvňujúce stavbu a mineralizáciu kostí napr. *kyselina zoledrónová*).

Kvapalné implantáty sú roztoky, ktoré *in situ* (v mieste aplikácie) vytvoria gél. Aplikujú sa intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou. Hlavnou výhodou implantátov je možnosť kontinuálneho a riadeného uvoľňovania liečiva. Príkladom je dlhodobý pôsobiaci (tri mesiace) subkutánný implantát s obsahom *leuprorelínu*, syntetického analógu gonadotropín-uvoľňujúceho hormónu (GnRH), ktorý sa používa na terapiu karcinómu prostaty, prsníka, endometriózy a leiomyómu maternice.

2.3.3. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA LOKÁLNU APLIKÁCIU

Kvapalné liekové formy na lokálnu aplikáciu sa v klinickej praxi aplikujú na sliznice (ústna, očná, nosová, ušná, rektálna, vaginálna) alebo na kožu.

2.3.3.1. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA ORÁLNU APLIKÁCIU

Uvedené kvapaliny sa podávajú na sliznicu ústnej dutiny, pričom sa od nich očakávajú miestne, výnimočne systémové účinky. Pri aplikácii sa neprehŕtajú. Takmer výlučne sa používajú **orálne roztoky** (kloktadlá, roztoky na ústne výplachy, roztoky na ďasná, orálne roztoky, orálne kvapky, orálne spreje, sublingválne spreje).

Kloktadlá (*Gargarismata*) a roztoky na ústne výplachy (*Aquae gingivales*) sú vodné roztoky určené na dosiahnutie miestneho účinku pri kloktaní alebo inej lokálnej aplikácii na sliznicu ústnej dutiny. Tekutý liek sa môže použiť už samotný alebo sa pred aplikáciou patričným spôsobom zriedi vodou, rovnako sa môže pripraviť rozpustením prášku alebo tablety. Príkladom koncentrátu na kloktadlo, ktorý sa pred použitím riedi vodou je liek s obsahom *alantoínu* a *jódovaného povidónu* určený na dezinfekciu ústnej dutiny a hltana pri zápalových a infekčných ochoreniach – angínach, zápaloch hltana a/alebo mandlí, zápaloch jazyka, aftách a i. Roztoky na ďasná (*Solutiones gingivales*) a orálne roztoky (*Solutiones oromucosales*) určené na podanie do ústnej dutiny sa aplikujú pomocou vhodných aplikátorov. Obsahujú napr. účinné látky *eugenol* s lokálne anestetickým účinkom a využívajú sa pri defektoch v ústnej dutine, akými sú afty. K orálnym roztokom sa dajú zaradiť aj často využívané a obľúbené *ústne vody*, ktoré sa používajú ako ochrana ďasien pred zápalmi, znižujú tiež ich krvácanie a ničia baktérie spôsobujúce zubný povlak, odstraňujú nepríjemný zápach z úst. Obsahujú najčastejšie *dezinficienciá* (*chlórhexidín*), *antibakteriálne zložky* (*xylitol*) alebo látky na remineralizáciu zubnej skloviny (*fluorid sodný*). Orálne kvapky (*Guttae oromucosales*) sa podávajú kvapkávaním (instiláciou) do ústnej dutiny a majú miestny alebo systémový účinok. Príkladom systémovo pôsobiaceho liečiva sú orálne kvapky s obsahom *vitamínu D s olivovým olejom* na udržanie a posilnenie sily kostí a zníženie rizika osteoporózy. Orálne spreje (*Aerodispersio oralis*) sa aplikujú vstrekaním aerodisperzie pomocou pumpičky. Majú lokálny účinok v ústnej dutine a hltane a obsahujú hlavne *dezinficienciá* (*chlórhexidín*) a *lokálne anestetiká* (*lidokain*), ktoré spolu pôsobia proti infekcii a bolesti. Pod jazyk sa aplikuje sublingválny sprej (*Aerodispersio sublingualis*). U nás je takto aplikovateľný prípravok s obsahom *melatonínu*, ktorý sa používa pri problémoch zo zaspávaním.

2.3.3.2. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA OČNÚ APLIKÁCIU

Ďalšou kategóriou kvapálnych liekových foriem aplikovaných na sliznice sú **kolýriá**. Ide o sterilné vodné alebo olejové roztoky, výnimočne aj suspenzie, ktoré sú určené na vkvapkávanie do oka – očné kvapky (očné instilácie, *Instillatio ophthalmica*) a vodné roztoky určené na výplach očí, umývanie očí alebo na napúšťanie očných obkladov – očné vody (*Aquae ophthalmicae*, *Lotio ophthalmica*). Kolýriá majú topický charakter, pričom pôsobia na spojovke, rohovke alebo po prestupe ňou v očnej komore.

Očné kvapky musia byť sterilné, nedráždivé a ich fyzikálno-chemické vlastnosti musia byť podobné slzám (osmolarita, pH, viskozita). Na zabezpečenie týchto požiadaviek očné kvapky obsahujú viaceré pomocné látky (upravujúce pH, osmotický tlak, ovplyvňujúce viskozitu a i.). Nevýhodou aplikácie niektorých očných kvapiek môže byť, že interferujú s normálnym videním pacientov (môžu spôsobovať rozmazané videnie, najmä ak ide o kvapky vo forme suspenzie). Očné kvapky obsahujú častokrát *antiglaukomiká* (*prostaglandíny*, *dorzolamid*, *timolol*, *brimonidín*, *pilocarpín*), *antialergiká* (*olopatadín*, *kromoglykát sodný*), *lokálne anestetiká* (*oxybuprokain*, na povrchovú anestéziu rohovky a spojovky pri odstraňovaní povrchovo a hlbšie ležiacich cudzích telies), *dezinficienciá* (*karbetopendecínium*, *kyselina boritá*), *antibiotiká* (*gentamicín*, *kanamycín*, *tobramycín*), *glukokortikoidy* (*dexametazón*), *antibakteriálne chemoterapeutiká* (*ciprofloxacín*, *sulfacetamid*). Podávajú sa takto aj tzv. *umelé slzy* – prípravky určené na symptomatickú liečbu syndrómu „suchého oka“ (suchý zápal spojoviek). Obsahujú napr. *povidón*, *sodnú soľ karmelózy* a *vitamín A*. Okrem tejto indikácie sa spomínané prípravky používajú aj na dodatočné zvlhčovanie pri nosení tvrdých kontaktných šošoviek. Z očných vôd sa v praxi využíva prípravok s obsahom *hyaluronátu sodného* a *gél z Aloe vera*, čo je sterilný očný roztok určený na hygienu a hydratáciu očí, očných viečok a pokožky okolo očí.

Z hľadiska miesta podania môžeme do tejto skupiny zaradiť aj kvapaliny k ošetrovaniu kontaktných šošoviek a očné injekcie, ktoré inak z hľadiska technológie radíme k parenterálnym liekom. Kvapaliny na šošovky majú mnoho spoločného s očnými kvapkami, musia byť sterilné, izohydrické a izoosmotické so slzami. V rámci týchto prípravkov sa rozlišujú *zmáčajúce kvapaliny*, ktoré sú určené na nové a suché šošovky a *uchovávacie (skladovacie) roztoky* používajúce sa na šošovky mimo oka, aby nevysychali a ostali dobre zmáčateľné.

2.3.3.3. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA NOSOVÚ APLIKÁCIU

Medzi tekuté liekové formy určené na podanie do nosovej dutiny (**nosové kvapalné lieky**) patria nosové kvapky (*Rhinoguttae*), tekuté nosové spreje (*Liquida nasalia pro aerodispersione*) a nosové omývadlá (*Lotiones nasales*). Nosové kvapky sú roztoky, ktoré sa do nosovej dutiny aplikujú instiláciou (kvapkaním). Zloženie týchto liekov nesmie byť príčinou prílišnej dráždivosti, či mať nepriaznivý vplyv na funkciu nosovej sliznice alebo riasinkového epitelu. Uprednostňujú sa preto hydrofilné lieky (vodné roztoky).

Lokálne pôsobiace nosové kvapky obsahujú najčastejšie *antiseptiká*, *antibiotiká*, *dekongestíva*, *antihistaminiká* a *glukokortikoidy*. Existujú aj kombinované prípravky s obsahom *dekongestív* (*fenylefrín*) a *antihistaminík* (*dimetindén*). Tekuté nosové spreje sú vodné roztoky, ktoré sa aplikujú do nosovej dutiny vstreknutím. Vo forme nosových sprejov sa podávajú najčastejšie *dekongestíva* (*xylometazolín*, *nafazolín*, *oxymetazolín*) na úľavu pri nazálnej kongescii v dôsledku prechladnutia, pri sennej nádche či inej alergickej rinitíde a pri sinusitíde samotné alebo aj v kombinácii s *dexpantenolom* (podporuje hojenie rán a chráni sliznice). Podobne ako pri kvapkách aj tu sa kombinujú v jednom lieku napr. *dekongestíva* s *antihistaminikami*. Z ďalších liečiv sú to napríklad *glukokortikoidy* (*beklometazón*) na terapiu sezónnej a celoročnej alergickej rinitídy a *antihistaminiká* (*azelastín*) v rovnakej indikácii. Na zmiernenie opuchu a suchosti nosovej sliznice na každodennú hygienu dutín nosa sú určené prípravky s *izotonickým roztokom morskej vody* s vysokým obsahom minerálov a stopových prvkov. Touto formou sa môžu aplikovať aj systémovo pôsobiace liečivá. Príkladom je nosový sprej s obsahom *sumatriptánu* (*antimigrenikum*). Nosové omývadlá sú obvykle vodné roztoky určené na čistenie nosových dutín. Pre použitie v pediatrii (okrem kojencov) sa pridávajú čuchové, ale aj chuťové korigenciá v prípade, že dieťa dávku prehltne. Pokiaľ sú určené na aplikáciu na poranenú časť nosa alebo pred chirurgickým zákrokom musia byť sterilné.

2.3.3.4. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA UŠNÚ APLIKÁCIU

Ku **kvapalným ušným liekom** radíme ušné kvapky (*Ottoguttae*), ušné spreje (*Liquida auricularia pro aerodispersione*) a ušné omývadlá (*Lotiones auriculares*). Sú to kvapalné disperzie jednej alebo viacerých liečivých látok prispôsobené na aplikáciu do zvukovodu s rozpúšťadlami, ktoré nevyvolávajú nežiaduci tlak na ušný bubienok (*voda, glykoly, mastné oleje*).

Ušné kvapky sa aplikujú do vonkajšieho zvukovodu. Ich zloženie nesmie vyvolávať nežiaduci tlak na ušný bubienok. Najčastejšie používanými sú účinné látky s *antiseptickým* (*peroxid vodíka*), *adstringentným* (*roztok octanu a vínanu hlinitého – Burrow roztok*), *antimykotickým* (*klimbazol*) alebo chladivým účinkom. Využívajú sa tiež ušné kvapky, ktoré obmedzujú usadzovanie nadbytočného ušného mazu vo zvukovode napr. s obsahom rastlinných extraktov. Ako vehikulum sa najčastejšie používa 60 % etanol. Účinné látky sa vo forme ušných sprejov aplikujú pomocou aplikátora vstrekaním. Ich obsahom je napr. *konopný olej*, ktorý slúži na bežnú hygienu uší, riedenie a rozpúšťanie ušného mazu. Ušné omývadlá sú obvykle vodné roztoky s pH vo fyziologickej oblasti, ktoré slúžia na výplach vonkajšieho zvukovodu.

2.3.3.5. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY NA REKTÁLNU A VAGINÁLNU APLIKÁCIU

Kvapalné liekové formy sa aplikujú aj **na sliznice konečníka alebo pošvy**.

Rektálne roztoky a suspenzie sú jednodávkové lieky, disperzie liečivých látok vo vode, glycerole alebo kvapalných makrogoloch. Rektálne roztoky a suspenzie (nazývané klyzmy) sa môžu pripravovať v čase potreby z na to určených práškov a tabliet. Klyzmy rozdeľujeme na makroklyzmy a mikroklyzmy. Sú to viskózne kvapaliny. Makroklyzmy majú najčastejšie objem v rozmedzí od 50 do 200 ml a plnia sa do pružných fliaš z plastických hmôt, ktoré uľahčujú aplikáciu. Mikroklyzmy sa skladajú zo zásobníka a aplikátora. Obsah lieku je 3 – 5 ml vodného alebo olejového roztoku. Z hľadiska účelu použitia rozoznávame očistné klyzmy (vyplachujú črevo), laxatívne klyzmy (zmäččujú stolicu), liečebné klyzmy (zavádzajú vybraný liek na sliznicu hrubého čreva) a diagnostické klyzmy (zavádzajú do hrubého čreva kontrastnú látku). Príkladom je salinická klyzma určená na výplach čreva k rýchlemu vyprázdneniu stolice z dolnej časti čreva, konečníka, používaná napríklad pred operáciami, röntgenovými vyšetreniami, kolonoskopiami a pred pôrodmami s obsahom *dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnanu sodného, benzoanu sodného a čistenej vody*. Z liečebných možno spomenúť klyzmu obsahujúcu *mesalazín*, ktorá sa používa na terapiu ulceróznej kolitídy. Rektálne peny (*Spumae rectales*) sú zhodné s ostatnými liečivými penami. U nás sa touto formou podáva *glukokortikoid budezonid* na terapiu akútneho štádia ulceróznej kolitídy postihujúcej rektum a sigmoidálnu časť hrubého čreva. Vaginálne roztoky, suspenzie a emulzie (*Solutiones, suspensiones et emulsiones vaginales*) sú kvapalné liekové formy určené na aplikáciu do pošvy, na miestny účinok, na výplachy alebo na diagnostické účely. Dodávajú sa v jednodávkových obaloch. Obal lieku by mal byť upravený na podanie lieku do pošvy, prípadne sa použije na aplikáciu zdravotnícka pomôcka určená na výplachy (irigátor). Používa sa napr. vaginálny roztok s obsahom kombinácie *laktobacilov* a *chlórhexidínu* na dezinfekciu pošvovej sliznice alebo *benzylamínu* na liečbu zápalových prejavov ženských pohlavných orgánov akéhokoľvek pôvodu (vulvovaginitída, cervikovaginitída a vaginóza). Vaginálne peny (*Spumae vaginales*) sú zhodné s ostatnými penami na vonkajšie použitie. Vaginálna pena obsahujúca *koloidné striebro* slúži ako ochranná bariéra vaginálnej sliznice a má antibakteriálne a utišujúce pôsobenie, napomáha hojeniu rán a pôsobí proti vzniku zápalových ochorení.

2.3.3.6. KVAPALNÉ LIEKOVÉ FORMY URČENÉ NA APLIKÁCIU NA KOŽU A NECHTY

Kvapalné lieky určené na aplikáciu na kožu (*Liquida ad usum dermicum*) sú roztoky, ale predovšetkým emulzie a suspenzie. Uvedené liekové formy sú určené na aplikáciu na kožu (vrátane kože hlavy s vlasmi) alebo na nechty prevažne s miestnym, zriedkavejšie aj systémovým účinkom (transdermálne lieky).

V prípade, že sú určené na vážne poraneníu kožu musia byť sterilné. Ku kvapalným liekom aplikovaným na kožu patria aj liečivé aerodisperzie a peny (bližší popis daných liekových foriem vid' podkap. 2.4.) získavané z tlakových balení, ktoré musia vyhovovať ustanoveniam týkajúcim sa všetkých liekov tejto povahy.

V skupine kvapalných liekov aplikovaných na kožu sa rozoznávajú niektoré druhy liekov s tradičnými skupinovými názvami:

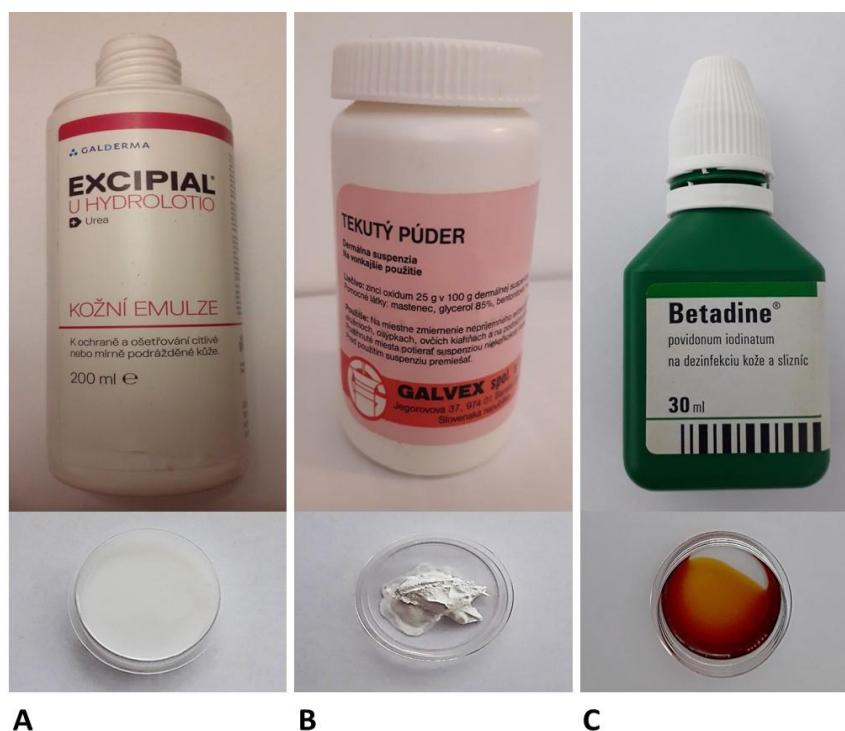
Mazivá (*Linimentá*) sú kvapalné až gélové liekové formy s derivačným (hyperemizujúcim) účinkom určené na natieranie na pokožku alebo vtieranie do pokožky pri reflexnej terapii. Obsahujú tuky, mastné oleje, éterické oleje, mydlá a iné súčasti. Znáмым, obľúbeným a osvedčeným antireumatickým mazivom je etanolový gél sodného mydla s prídavkom gáfru, silíc a amoniaku (*Opodeldok*, *Linimentum saponato-camphoratum*). *Linimentum volatile (ammoniatum)* je emulzné mazivo obsahujúce amónne mydlo, ktoré sa používalo ako derivans. *Linimentum calcis*, vápenné mazivo, emulzia ľanového oleja s vápenatým mydlom ako v/o emulgátorom sa odporúčalo na ľahké popáleniny.

Omývadlá (*Lotiones*) sú kvapalné suspenzie s obsahom až 20 % tuhej fázy, v ktorých vehikulom je voda, etanol rôznej koncentrácie, zmesi vody s glycerolom alebo propylénglykolom. Táto definícia sa v praxi nie vždy dodržiava, názov lotio sa používa aj pre emulzné systémy (*Lotiones emulsae*) (obr. 25A). Môžu obsahovať dermatologicky účinné liečivá napr. kombináciu síry, medi a zinku s antibakteriálnym účinkom. Za suspenzné omývadlo je možné považovať *suspenziu síry* (*Sulfuris suspensio*), ktorá obsahuje 10 % síry v zmesi rovnakých dielov éteru so 60 % etanolom a využíva sa napr. pri seboroickej dermatitíde. Suspenziou určenou na vonkajšiu aplikáciu je aj *Višnevského suspenzia s peruánskym balzomom* (*Suspensio Višnevski cum balsamo peruviano*), ktorá má protizápalové a antimikrobiálne účinky urýchľujúce absorpciu zápalového infiltrátu a regeneráciu. Z kozmetických prípravkov tu radíme pleťové mlieka.

Tekuté zásypy (tekuté púdre) sú koncentrované suspenzie. Pre svoj vysušujúci účinok na koži sa označujú ako vysušujúce suspenzie (*Suspensiones siccantes*). Obsah tuhej fázy býva až 50 %. Dispergujúcim prostredím je zmes vody s glycerolom alebo propylénglykolom, niekedy obsahujú aj etanol. Tekuté púdre pôsobia chladivo, vysušujú pokožku a potláčajú tiež povrchové zápal. Po odparení kvapalnej časti zanechávajú na koži pevne lipnúcu vrstvu, ktorá sa dobre odstráni vodou. Sú indikované pri akútnych a subakútnych povrchových dermatózach. Ich aplikácia je tiež vhodná pri seboroických a intertriginózných dermatózach. Patrí tu napr. dobre známa *suspenzia oxidu zinočnatého* (*Suspensio zinci oxidati*) (obr. 25B).

Ku kvapalným dermálnym liekom vo forme roztokov sa radia aj šampóny (*Saponata medicinalia*) a kvapalné liečivé mydlá (*Sapones medicati*). Šampóny sú kvapalné lieky určené na aplikáciu na pokožku hlavy pokrytou vlasmi a následné vymytie vodou. Keďže obvykle obsahujú povrchovo aktívne látky, pri aplikácii tvoria obvykle s vodou penu. Môžu mať štruktúru emulzie, suspenzie, roztoku, poprípade polotuhú konzistenciu. Príkladom je šampón proti lupinám s obsahom *antimykotika ketokonazolu*. Liečivé mydlá sú soli jednomocných kovov s vyššími alifatickými kyselinami. Môžu obsahovať liečivá. Mydlový lieh (*Spiritus saponatus*) a lieh s draselným mydlom (*Spiritus saponis kalini*) sú roztoky mydiel v liehu s prísadou levanduľovej silice. Používajú sa pre svoje dezinfekčné a detergenčné (čistiace) účinky v dermatológii ako klzné látky v antireumatických mazivách. V dermatologickej praxi sa používajú aj ďalšie kvapalné lieky obsahujúce lieh (etanol). Alkoholové roztoky aplikované na kožu obsahujú najčastejšie látky s protisvrbivým, keratolytickým, antimikrobiálnym, vysušujúcim, hyperemizujúcim alebo antiflogistickým účinkom. Alkoholové roztoky majú tiež chladivé a dezinfekčné účinky. Alkoholová súčasť v týchto prípravkoch môže podporiť vstrebávanie niektorých liečiv. Tieto roztoky sú indikované najmä pri seboroických prejavoch v kapilíciu (vlasatej časti hlavy), na tvári a sú kontraindikované pri sebestáze. Obsahujú najčastejšie *jód*, *podofylín* a *antralín* s antimikrobiálnymi a antimykotickými účinkami. Sú indikované pri pyodermiách, mykózach, psoriáze ako aj ekzémoch. K ďalším roztokom s obsahom alkoholu, ktoré sú aplikované na kožu patria aj tinktúry (bližšie popísané v časti 2.3.1.1. Kvapalné liekové formy na perorálnu aplikáciu). Používa sa napríklad *kostihojová tinktúra*, ktorá priaznivo pôsobí pri bolestiach a poškodení pohybového aparátu vo forme lokálneho obkladu. Špeciálnym typom alkoholových roztokov sú *laky*, ktoré sa po vyschnutí menia na film. Používajú sa napr. laky na nechty s obsahom *ciklopiroxu* určené na liečbu miernych až stredne závažných mykotických infekcií nechtovej na rukách, nohách a okolitej kože (onychomýkóz).

Príkladmi ďalších účinných látok aplikovaných na kožu sú napr. *antibiotiká* (*klindamycín*, terapia *acne vulgaris*), *minoxidil* (terapia androgénnej alopecie), kombinácia *kyseliny salicylovej* s *prednizolónom* (terapia psoriázy) či často využívaný roztok s obsahom *jódovaného povidonu* (používaný na predoperačnú dezinfekciu kože a sliznice, aseptické ošetrenie rán ako aj liečbu bakteriálnych alebo plesňových infekcií) (obr. 25C).



Obr. 25 Príklady kvapalných liekových foriem určených na aplikáciu na kožu.

A = kožná emulzia (lótio) obsahujúca ureu, B = tekutý prášok obsahujúci oxid zinočnatý, C = dezinfekčný roztok obsahujúci jódovaný povidón.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

2.4. PLYNNÉ LIEKOVÉ FORMY

Aplikácia liečiv vo forme plynov je preferovaná vďaka svojim viacerým výhodám (liečivo je distribuované cielene do postihnutej oblasti, nástup účinku je prakticky okamžitý a v neposlednom rade je to minimálne riziko systémových nežiaducich účinkov).

V klinickej praxi rozlišujeme nasledujúce plynné liekové formy:

- **plyny** (*Gasa medicinalia et Gasa pro inhalatione*),
- **aerodisperzie** (*Aerodispersiones*).

2.4.1. PLYNY

V skupine plynov využívaných v medicíne rozlišujeme **liečivé (medicinálne) plyny** a **plyny na inhaláciu** (*Gasa medicinalia et Gasa pro inhalatione*) určené na podanie do pľúc inhaláciou prostredníctvom špeciálnych zariadení, pričom sa pri nich nevyžaduje zapracovanie liečiva do dávkovej formy. V oblasti starostlivosti o ľudské zdravie sa používa celá škála medicínálnych plynov, pri niektorých špecializovaných liečebných a diagnostických procesoch. Patrí k nim napríklad *kyslík*, ktorý sa používa na podporu dýchania pri poruche dýchacieho systému a pri dychovej nedostatočnosti, ďalej na kyslíkovú terapiu v pretlakovej komore – pri otrave pacientov oxidom uhoľnatým. Okrem toho zlepšuje schopnosť bielych krviniek ničiť baktérie, zosilňuje účinok

niektorých antibiotík, zastavuje rast anaeróbných baktérií, zachraňuje život pacientov s gangrénou, obr. 26, obr. 27B). K liečivým plynom patrí aj *oxid dusný* – *rajský plyn* (používaný ako pomocné *anestetikum* a *analgetikum* pri kombinácii s inými anestetikami, obr. 27A), *oxid uhličitý* (využívaný pri laparoskopii, na kúpele a zábaly v balneológii a fyzioterapii, pri karboxyterapii – na urýchlenie hojenia rán na koži), *dusík* (vo forme kryobánk na skladovanie biologického materiálu, v kožnom lekárstve na deštrukciu bunkových štruktúr napr. bradavíc, na kryoterapiu – celotelová chladová terapia v kryokomore s analgetickým, protizápalovým a regeneračným účinkom), *hélium* (pri nukleárnej magnetickej rezonancii), *oxid dusnatý* (pri liečbe tzv. šokových pľúc), *zmes 50 % oxidu dusnatého a 50 % kyslíka* (ako analgézia v pôrodníctve, zubnom lekárstve, či v akútnej medicíne). Bližší popis a terapeutické využitie spomenutých, ale aj iných liečivých plynov sú zhrnuté v tab. 8.



Obr. 26 Terapia kyslíkom v hyperbarickej komore.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 3 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.



Obr. 27 Príklady liečivých (medicínálnych) plynov.

A = *oxid dusný* (rajský plyn), B = *kyslík*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Tab. 8 Príklady využitia plynov v medicíne.

PLYNY	POUŽITIE
KYSLÍK	<ul style="list-style-type: none"> chronická dychová nedostatočnosť podpora dýchania, hyperbarické komory
OXID DUSNÝ	<ul style="list-style-type: none"> anestézia a analgéria počas operácie pôrodnictvo, zubná medicína
OXID UHLIČITÝ	<ul style="list-style-type: none"> laparoskopia, kryoterapia, uhličitú kúpele
MEDICINÁLNY VZDUCH	<ul style="list-style-type: none"> podpora dýchania a prístrojové dýchanie
ZMES OXIDU DUSNATÉHO (50 %) A KYSLÍKA (50 %)	<ul style="list-style-type: none"> analgéria v pôrodnictve, zubnom lekárstve akútna medicína
OXID DUSNATÝ	<ul style="list-style-type: none"> akútne zlyhanie pľúc
XENÓN	<ul style="list-style-type: none"> anestézia a analgéria
HÉLIUM	<ul style="list-style-type: none"> magnetická tomografia
DUSÍK	<ul style="list-style-type: none"> lokálna anestézia, kryoterapia v kožnom lekárstve skladovanie tkanív
ZMES OXIDU UHLIČITÉHO A KYSLÍKA	<ul style="list-style-type: none"> analýzy krvných plynov meranie zloženia vdychovaného a vydychovaného vzduchu
ZMES OXIDU UHLIČITÉHO A HÉLIA	<ul style="list-style-type: none"> spirometria, kontrola funkčnosti pľúc
HEXAFLUORID SÍRY	<ul style="list-style-type: none"> očná chirurgia (podpora vytvorenia stabilnej retinálnej jazvy po operácii odchlípenej sietnice)
ZMES OXIDU UHLIČITÉHO, DUSÍKA A KYSLÍKA	<ul style="list-style-type: none"> biologická kultivácia (napr. pri transporte buniek na transplantáciu)

2.4.2. AERODISPERZIE

Aerodisperzie (*Aerodispersiones*) sú disperzie kvapaliny, tuhej látky alebo plynnej látky v plyne, najčastejšie vzduchu, pričom môžu mať systémové alebo miestne účinky.

Najčastejšie sa delia na:

- **lieky na inhaláciu** (*Inhalanda*),
- **spreje** (*Nebulae*).

Lieky na inhaláciu sa aplikujú do broncho-pulmonálneho traktu a majú predovšetkým systémové účinky. Spreje majú primárne miestny (topický) účinok a slúžia na ošetrovanie kože, slizníc alebo obnaženého tkaniva. Poznáme preto ušné, nosové, orálne, sublingválne alebo kožné spreje.

Vlastná aerodisperzia ako lieková forma vzniká až pri aplikácii. V predaplikačnom štádiu sú to z hľadiska liekovej formy kvapaliny (roztoky, emulzie, suspenzie) alebo tuhé formy (prášky). Ako pomocné látky sa v aerodisperziách používajú rozpúšťadlá (voda, lieh, glycerol, fyziologický roztok, oleje, propylénglykol), hnacie plyny (propelenty), antimikrobiálne látky, solubilizátory, stabilizátory a pod.

Podľa veľkosti častíc sa aerodisperzie delia na:

- a) **molekulové aerodisperzie** – disperzie plynov alebo zmesi pár tekutých alebo tuhých prchavých látok vo vzduchu s časticami menšími ako 0,5 µm,
- b) **koloidné aerodisperzie** – disperzie tekutín alebo tuhých látok vo vzduchu, ktorých veľkosť dispergovaných častíc je v rozmedzí 0,5 – 5 µm,
- c) **makrodisperzie** – disperzie tekutín alebo tuhých látok vo vzduchu s veľkosťou dispergovaných častíc väčšou ako 5 µm (pri použití na inhaláciu nesmú byť častice väčšie ako 10 µm).

Molekulové a koloidné aerodisperzie patria medzi *aerosóly*. Sú inhalované priamo z prostredia, do ktorého sa uvoľňujú evaporáciou (vyparovaním) alebo sa podávajú pomocou vhodného zariadenia do nosohltanu alebo až do pľúc, pričom majú lokálne alebo systémové účinky. Molekulové aerodisperzie vznikajú vyparovaním liečiv, ktoré existujú vo forme prchavých kvapalín, roztokov alebo zmesi prchavých kvapalín a tuhých častíc vo vzduchu. Vyparovanie prebieha pri normálnej teplote (pri vysokej teplote pár) alebo pri zahriatí. Koloidné aerodisperzie vznikajú dispergovaním neprchavých látok alebo roztokov vo vzduchu alebo inom plyne. K makrodisperziám radíme spreje (bližší popis v ďalšom texte).

Lieky na inhaláciu (*Inhalanda*) sú kvapalné lieky alebo tuhé látky (prášky) určené na podanie vo forme pár alebo aerosólov do pľúc (tab. 9). Majú miestne alebo celkové účinky. Vyrábajú sa a dodávajú ako kvapaliny alebo tuhé prípravky, ktoré sa pri aplikácii menia na aerodisperziu.

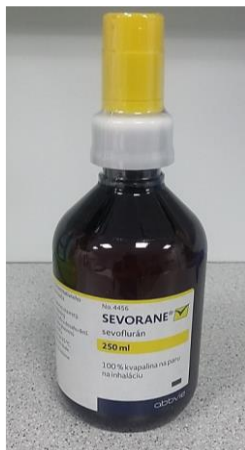
Tab. 9 Delenie liekov na inhaláciu.

KVAPALNÉ LIEKY NA INHALÁCIU	<ul style="list-style-type: none">• lieky na inhaláciu vo forme pár• tekuté inhalačné lieky na rozprašovanie• dávkované tlakové lieky na inhaláciu• dávkované netlakové lieky na inhaláciu
PRÁŠKY NA INHALÁCIU	<ul style="list-style-type: none">• jednodávkové prášky• viacdávkové prášky

Lieky na inhaláciu obsahujú jedno alebo viac liečiv, ktoré môžu byť rozpustené alebo dispergované vo vhodnom vehikule. Podľa typu inhalačného lieku môžu obsahovať hnacie plyny, rozpúšťadlá, riedidlá, protimikrobiálne látky, solubilizátory alebo stabilizátory a i. Tieto pomocné látky nesmú mať nepriaznivý účinok na funkciu mukózy alebo cilií v dýchacích cestách. Používané suspenzie a emulzie sú ľahko dispergovateľné, preto roztrepávaním je možné doceliť dostatočnú stabilitu na podanie správnej dávky liečiva.

Ako uvádza tab. 9, existujú kvapalné lieky na inhaláciu (*Liquida pro inhalatione*) a prášky na inhaláciu (*Pulveres pro inhalatione*).

Ku kvapalným liekom na inhaláciu patria *lieky na inhaláciu vo forme pár, tekuté inhalačné lieky na rozprašovanie, dávkované tlakové lieky na inhaláciu a dávkované netlakové lieky na inhaláciu*. *Lieky na inhaláciu vo forme pár (Inhalanda vaporem formantia)* sú roztoky, suspenzie, emulzie alebo tuhé prípravky, ktoré sa obvykle pridávajú do horúcej vody a výpary sa inhalujú. Pary na inhaláciu vznikajú najľahšie z prchavých kvapalín s nízkou teplotou varu (napr. *éter, sevoflurán – inhalačné narkotiká*, obr. 28), pričom na ich produkciu sa používajú špeciálne zdravotnícke prístroje. V domácich podmienkach sa často aplikujú roztoky tekutín (*silíc*), ktoré sú určené na prevedenie na paru pri vyššej teplote. Nanášajú sa na hladinu horúcej vody. Následne sa vdychuje jemná aerodisperzia, ktorá sa tvorí pri kondenzácii pary.



Obr. 28 Príklad kvapalného lieku na inhaláciu.

Kvapalný liek obsahujúci *sevoflurán*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Tekuté inhalačné lieky na rozprašovanie (Inhalanda liquida ad nebulisationem) sú roztoky, suspenzie, emulzie alebo tuhé prípravky určené na premenu na aerosól pomocou rozprašovačov (nebulizátorov). Tekuté inhalačné prípravky na rozprašovanie v koncentrovanej forme sa pred použitím riedia na predpísaný objem predpísanou kvapalinou. Môžu sa tiež pripraviť z práškov. Rozprašovače sú zariadenia premieňajúce kvapaliny na aerosóly pomocou stlačených plynov, ultrazvukových vibrácií alebo inými spôsobmi. Môžu byť ovládané dychom alebo sa používajú iné spôsoby úpravy chodu rozprašovača alebo synchronizácie s dýchaním pacientov. Lieky určené na rozprašovanie sú dodávané vo viacdávkových obaloch. Pokiaľ liek nemá protimikrobiálne vlastnosti, môže obsahovať vhodnú protimikrobiálnu prísadu. Suspenzie a emulzie sa ľahko zhomogenizujú pretrepaním a sú stabilné pre podanie správnej dávky. Inhalujú sa takto napr. zmesi *fytofarmák* (harmanček, nechtík, repík) s protizápalovým účinkom pri zápaloch dutín, ušných zápaloch a bolesti hrdla alebo *expektoranciá*, *mukolytiká* (*ambroxol*) pri akútnych a chronických ochoreniach dýchacích ciest spojených so sťaženým vykašliavaním. *Dávkované tlakové lieky na inhaláciu (Inhalanda in vasis cum pressu dosis emittentia)* sú predlieky vo forme roztokov, suspenzií alebo emulzií dodávané v špeciálnych nádobách (tlakovkách) s dávkovacím ventilom. Sú udržiavané pod tlakom vhodným hnacím plynom, ktorý môže súčasne slúžiť ako rozpúšťadlo. Tým, že pacient stlačí tlakový ventil, vytvorí sa aerodisperzia – vlastný liek, ktorý pacient vdychuje. Okrem liečiv obsahujú aj pomocné rozpúšťadlá ako etanol, propylénglykol, makrogoly zvyšujúce rozpustnosť liečiv v hnacích plynách. Často obsahujú aj ďalšie pomocné látky napr. stabilizátory. Prípravok je udržiavaný pod tlakom vhodnými hnacími plynmi alebo zmesou skvapalnených propelentov. Obsahujú najčastejšie liečivá používané na prevenciu a terapiu obštrukčných chorôb bronchov a pľúc (astma bronchiale a chronickej obštrukčnej choroby pľúc = CHOCHP) ako napr. *fenoterol* (β_2 -sympatomimetikum, *bronchodilatans*) v kombinácii s *ipratropiumbromidom* (*parasympatolytikum, bronchodilatans*). *Dávkované netlakové lieky na inhaláciu (Inhalanda in non-pressu vasis doses emittentia)* sú roztoky, suspenzie alebo emulzie určené na použitie s inhalátormi, ktoré premieňajú kvapaliny na aerosóly pomocou jednoduchého alebo viacnásobného prúdu kvapaliny, ultrazvukových vibrácií alebo inými spôsobmi. Objem kvapaliny premenenej na aerosól je odmeriavaný dopredu alebo dávkovaný inhalátorom a môže sa inhalovať jedným alebo viacerými nádychmi.

Prášky na inhaláciu (*Pulveres ad inhalationem*) sú dodávané v jednodávkových alebo viacdávkových obaloch. Na uľahčenie použitia môžu byť liečivá kombinované s vhodným nosičom. Podávajú sa pomocou inhalátorov pre prášky. Pri dopredu nadávkovaných inhalátoroch sa inhalátor plní práškom z predplnených toboľiek alebo z iných vhodných liekových foriem. Pre inhalátory používajúce prášok zo zásobníka sa dávka odmeriava dávkovacím mechanizmom v inhalátore. Spoločným znakom nových inhalačných pomôcok je dispergovanie tuhého liečiva prúdom vzduchu vyvolaného nádychom, čím odpadá synchronizácia nutná

pri tlakových inhalačných liekoch. Príkladom je inhalačný prášok s obsahom *formoterolu* (β 2-sympatomimetikum, *bronchodilatans*) resp. v kombinácii s *glukokortikoidom* *budezonidom*, ktoré sa používajú na liečbu a prevenciu príznakov astmy bronchiale a CHOCHP.

Druhým typom aerodisperzií využívaných v klinickej praxi sú **spreje** (*Nebulae*).

Spreje patriace k makrodisperziám pozostávajú z veľkých makroskopických kvapalných alebo tuhých častíc vo vzduchu. Veľkosť dispergovaných častíc je väčšia ako 5 μ m, preto sedimentujú rýchlejšie. Nie sú určené na inhaláciu. Pomocou sprejov sa aplikujú liečivá na kožu, sliznice, do podkožného tkaniva, do telových dutín. Používajú sa aj na dezinfekciu vzduchu. Sú dodávané v tlakových nádobách s vhodným aplikátorom alebo mechanickým nebulizérom. Patria tu napr. *Praeparata liquida nasalia pro aerodispersione* (kvapalné nosové spreje – roztoky, emulzie alebo suspenzie určené na podanie do nosovej dutiny, obr. 29) *Pulveres adspersorii pro aerodispersione*, *Praeparata auricularia pro aerodispersione* – ušné spreje). Príklady účinných látok v nosových a ušných sprejoch viď bližšie v podkap. 2.3. Kvapalné liekové formy. Radíme tu aj kožné spreje napr. s obsahom prekurzorov *melanínu*, ktoré slúžia na ochranu pred UV žiarením pri opaľovaní.



Obr. 29 Príklad nosového spreja.

Nosový sprej obsahujúci *xylometazolín*.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Ilustračný obrázok.

Existujú aj nepravé aerodisperzie, kam patria *peny* (*Spumae medicatae* syn. *Musci medicati*, peny s liečivami). Ide o disperzie plynu (vzduchu) v kvapaline (najčastejšie emulzii) obsahujúcej jedno alebo viac liečiv, povrchovo aktívnu látku schopnú vytvárať penu a ďalšie pomocné látky. Samotná pena vzniká až po uvoľnení kvapalnej fázy z tlakovej nádoby vybavenej ventilom a dávkovačom peny (*Praeparata pharmaceutica in vasis cum pressu*). Podľa typu emulzie poznáme hydrofilné alebo oleofilné peny. Peny sú určené na lokálne podanie na patologicky zmenenú kožu, sliznice alebo tkanivá. Sú schopné dobre priľnúť na pokožku, sú nedráždivé a prenikajú dobre do kožných záhybov a rias. Ich použitie je vhodné aj na ochlpené a intertriginózne kožné povrchy. Z liečiv sa takto aplikujú napr. *antimykotiká*, *antiseptiká*, *antibiotiká*, *lokálne anestetiká*, *glukokortikoidy*. Sterilné peny sú používané aj na ošetrenie popálenín. Tzv. „endopeny“ sú určené na aplikáciu do telesných dutín (do uší, vaginálne, rektálne) (bližší popis a príklady liečiv viď v podkap. 2.3. Kvapalné liekové formy).

Na nasledujúcich stranách sú uvedené aktuálne skratky liekových foriem uvádzané Kategorizačnou komisiou Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (tab. 10).

Tab. 10 Zoznam skratiek liekových foriem.

Vydaný Kategorizačnou komisiou Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k dátumu 10.06.2019.

SKRATKA	SLOVENSKÝ NÁZOV	LATINSKÝ NÁZOV
ADD BAL	Kúpeľové aditívum	Additio pro balneo
AER DEO	Dermálna roztoková aerodisperzia	Solutio pro aerodispersione dermatica
AER DEP	Dermálna prášková aerodisperzia	Pulvis adpersorius pro aerodispersione
AER DEU	Dermálna suspenzná aerodisperzia	Suspensio pro aerodispersione dermatica
AER NAE	Nosová emulzná aerodisperzia	Aerodispersio nasalis in emulsione
AER NAO	Nosová roztoková aerodisperzia	Aerodispersio nasalis in solutione
AER NAS	Nosová aerodisperzia	Aerodispersio nasalis
AER NAU	Nosová suspenzná aerodisperzia	Aerodispersio nasalis in suspensione
AER ORA	Orálna aerodisperzia	Aerodispersio oralis
AER OTE	Ušná emulzná aerodisperzia	Otoaerodispersio in emulsione
AER OTO	Ušná aerodisperzia	Otoaerodispersio
AER OTS	Ušná roztoková aerodisperzia	Otoaerodispersio in solutione
AER OTU	Ušná suspenzná aerodisperzia	Otoaerodispersio in suspensione
AER SLG	Sublingválna aerodisperzia	Aerodispersio sublingualis
CAT	Kataplazma, pasta na obklady	Cataplasma
COL	Kolódium	Collodium
CON DER	Koncentrát na dermálny roztok	Concentratum pro solutione dermali
CON GAR	Koncentrát na kloktadlo	Concentratum pro gragarismate
CON HED	Koncentrát na hemodialyzačný roztok	Concentratum pro solutione haemodialysis
CON INF	Infúzny koncentrát	Concentratum pro infusione
CON INJ	Injekčný koncentrát	Concentratum pro iniectione
CON REC	Koncentrát na rektálny roztok	Concentratum pro solutione rectali
CON STE	Sterilný koncentrát	Concentratum sterile
CPS	Kapsula	Capsula
CPS AMY	Škrobová kapsula	Capsula amylacea
CPS DUR	Tvrdá kapsula	Capsula dura
CPS END	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Capsula enterosolvens dura
CPS ENM	Mäkká gastrorezistentná kapsula	Capsula enterosolvens mollis
CPS ENT	Gastrorezistentná kapsula	Capsula enterosolvens
CPS INH	Kapsula na inhaláciu	Capsula ad inhalation
CPS MDD	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Capsula modificata dura
CPS MDM	Mäkká kapsula s riadeným uvoľňovaním	Capsula modificata mollis

Pokrač. Tab. 10

CPS MOD	Kapsula s riadeným uvoľňovaním	Capsula modificata
CPS MOL	Mäkká kapsula	Capsula mollis
CPS ORA	Orálna kapsula	Capsula oralis
CPS PLD	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Capsula prolongata dura
CPS PLG	Kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Capsula prologata
CPS PLM	Mäkká kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Capsula prolongata mollis
CPS REC	Rektálna kapsula	Capsula rectalis
CPS RED	Tvrdá kapsula s oneskoreným uvoľňovaním	Capsula retardata dura
CPS REM	Mäkká kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Capsula retardata mollis
CPS RET	Kapsula s oneskoreným uvoľňovaním	Capsula retardata
CPS VAD	Tvrdá vaginálna kapsula	Capsula vaginalis dura
CPS VAG	Vaginálna kapsula	Capsula vaginalis
CPS VAM	Mäkká vaginálna kapsula	Capsula vaginalis mollis
CRM	Dermálny krém	Cremor
CRMNAS	Nosový krém	Cremor nasalis
CRM OPH	Očný krém	Cremor ophthalmicus
CRM OTO	Ušný krém	Otocremor
CRM REC	Rektálny krém	Cremor rectalis
CRM VAG	Vaginálny krém	Cremor vaginalis
CUB POR	Perorálna kocka	Cubus peroralis
EMP TDM	Transdermálna náplasť	Collempastrum transdermale
EMU DER	Dermálna emulzia	Emulsio dermatica
EMU DNT	Zubná emulzia	Emulsio dentalis
EMU GEN	Gastroenterálna emulzia	Emulsio gastroenteralis
EMU INF	Infúzna intravenózna emulzia	Emulsio pro infusione
EMU INH	Inhalačná emulzia v tlakovom obale	Emulsio pro inhalatione in vasis cum pressu
EMU INJ	Injekčná emulzia	Emulsio pro iniectione
EMU NEB	Emulzia na rozprašovanie	Emulsio pro nebulisatione
EMU POR	Perorálna emulzia	Emulsio peroralis
EMU REC	Rektálna emulzia	Emulsio rectalis
EMU VAG	Vaginálna emulzia	Emulsio vaginalis
ENM	Enémy, rektálna kvapalina	Enema
GAR	Kloktadlo	Gargarisma

Pokrač. Tab. 10

GAS INH	Plyn na inhaláciu	Gasum ad inhalationem
GEL DER	Dermálny gél	Gelatum dermaticum
GEL DNT	Zubný gél	Gelatum dentale
GEL EDC	Endocervikálny gél	Gelatum endocervicale
GEL GIN	Gingiválny gél	Gelatum gingivale
GEL NAS	Nosový gél	Gelatum nasale
GEL OPH	Očný gél	Gelatum ophthalmicum
GEL ORA	Orálny gél	Gelatum orale
GEL OTO	Ušný gél	Otogelatum
GEL POR	Perorálny gél	Gelatum orale
GEL REC	Rektálny gél	Gelatum rectale
GEL URT	Uretrálny gél	Gelatum urethrale
GEL VAG	Vaginálny gél	Gelatum vaginale
GEN RNK	Rádionuklidový genrátor	Generator radionuclidorum
GLO VAG	Vaginálna guľôčka	Globulus vaginalis
GRA	Granulát	Granula
GRA EFF	Šumivý granulát	Granula effervescens
GRA ENT	Gastrorezistentný granulát	Granula enterosolvens
GRA MDF	Granulát s riadeným uvoľňovaním	Granula modificatus
GRA PLG	Granulát s predĺženým uvoľňovaním	Granula prolongatus
GRA POR	Perorálny granulát	Granula peroralis
GRA RET	Granulát s oneskoreným uvoľňovaním	Granula retardatus
GRA SIR	Granulát na sirup	Granula pro sirupo
GRO POR	Granulát na perorálny roztok	Granula pro solutione perorali
GRU POR	Granulát na perorálnu suspenziu	Granula pro suspensione perorali
GTE POR	Perorálne emulzné kvapky	Guttae perrales in emulsione
GTO POR	Perorálne roztokové kvapky	Guttae perorales in solutione
GTT ORA	Orálne kvapky	Guttae orales
GTT POR	Perorálne kvapky	Guttae perorales
GTU POR	Perorálne suspenzné kvapky	Guttae perorales in suspensione
GTV	Tkaninové lepidlo	Glutinum telae vivae
GUM MED	Liečivá žuvačka	Gummi medicinale
GUM POR	Pastilka na cmúľanie	Gummi perorale
IMP	Implantát	Implantatum

Pokrač. Tab. 10

IMP CAT	Implantačný prúžok	Catena implantabilis
INF	Intravenózna infúzia	Infusio
INJ	Injekcia	Iniectio
INS DER	Kožný inzert	Insertio dermalis
INS DNT	Zubný inzert	Insertio dentalis
INS ITU	Intrauterinný inzert	Insertio intrauterina
INS OPH	Očná lamela	Insertio ophthalmica
INS VAG	Vaginálny inzert	Insertio vaginalis
INT ETO	Instilačný endotracheopulmonálny roztok	Solutio ad instillationem endotracheopulmonalem
INT ETP	Endotracheopulmonálna instilácia	Instillatio endotracheopulmonalis
INT ETU	Instilačná endotracheopulmonálna suspenzia	Suspensio ad instillationem endotracheopulmonalem
INT NAE	Nosová emulzná instilácia	Instillatio nasalis in emulsione
INT NAO	Nosová roztoková instilácia	Instillatio nasalis in solutione
INT NAS	Nosová instilácia	Instillatio nasalis
INT NAU	Nosová suspenzná instilácia	Instillatio nasalis in suspensione
INT OPH	Očná instilácia, kolýrium	Instillatio ophthalmica
INT OPL	Rozpúšťadlo na očnú instiláciu	Liquefactorium pro instillatione ophthalmica
INT OPO	Očná roztoková instilácia	Instillatio ophthalmica in solutione
INT OPU	Očná suspenzná instilácia	Instillatio ophthalmica in suspensione
INT OTE	Ušná emulzná instilácia	Otoinstillatio in emulsione
INT OTO	Ušná instilácia	Otoinstillatio
INT OTS	Ušná roztoková instilácia	Otoinstillatio in solutione
INT OTU	Ušná suspenzná instilácia	Otoinstillatio in suspensione
INT PLG	Očná instilácia s predĺženým účinkom	Instillatio ophthalmica prolongata
INT PLO	Prášok a rozpúšťadlo na očnú roztokovú instiláciu	Pulvis pro solutione ophthalmica cum liquefactorio
INT PLU	Prášok a disperzné prostredie na očnú suspenznú instiláciu	Pluvis pro suspensione ophthalmica cum liquefactorio
IRR NAS	Nosový výplach	Irrigatio nasalis
IRR ORA	Ústny výplach	Irrigatio oralis
IRR OTE	Ušný emulzný výplach	Irrigatio in emulsione
IRR OTO	Ušný výplach	Otoirrigatio
IRR OTS	Ušný roztokový výplach	Otoirrigatio in solutione

Pokrač. Tab. 10

IRR SOL	Roztok na výplach	Solutio ad irrigationem
IRR STO	Roztok na výplach žalúdka	Solutio ad irrigationem stomachi
IRR VES	Roztok na výplach mechúra	Solutio ad irrigationem vesicae urinariae
KIT	Súprava	Series
KIT RAD	Súprava na rádiofarmaceutický produkt	Series pro usu radiopharmaceutico
LIF PAR	Rozpúšťadlo na parenterálne použitie	Liquefactorium parenterale
LIG IMP	Impregnovaný obväz	Ligamentum impregnatum
LIQ DER	Dermálna kvapalina	Liquidum dermale
LIQ DNT	Zubná kvapalina	Liquidum dentale
LIQ GEN	Gastroenterálna kvapalina	Liquidum gastroenterale
LIQ INH	Inhalačná kvapalina v tlakovom obale	Liquidum pro inhalatione in vasis cum pressu
LIQ NEB	Kvapalina na rozprašovanie	Liquidum pro nebulisatione
LIQ ORA	Orálna kvapalina	Liquidum orale
LIQ POR	Perorálna kvapalina	Liquidum perorale
LIQ VAG	Vaginálna kvapalina	Liquidum vaginale
LOT OPH	Očný loción	Lotio ophthalmica
LOF LOO	Rozpúšťadlo na očný loción	Liquefactorium pro lotione ophthalmica
LUM	Liečivý lak na nechty	Lacca unguicularis medicinalis
LYO POR	Perorálny lyofilizát	Lyophilysatum perorale
PAS ORM	Pastilka mäkká	Pastilla oralis mollis
PIL	Pilulky	Pilulae
PLO POR	Prášok na perorálny roztok	Pulvis pro solutione perorali
PLO VAG	Prášok na vaginálny roztok	Pulvis pro solutione vaginali
PLU POR	Prášok na perorálnu suspenziu	Pulvis pro suspensione perorali
PLV ADS	Dermálny zásyp	Pulvis adpersorius
PLV DNT	Zubný prášok	Pulvis dentalis
PLV EDL	Prášok a disperzné prostredie na endocervikálny gél	Pulvis pro gelato endocervicali cum liquefactorio
PLV EFF	Šumivý prášok	Pulvis effervescens
PLV EOL	Endotracheopulmonálna instilácia, prášok a rozpúšťadlo na prípravu roztoku	Pulvis ad instillationem endotracheopulmonalem cum liquefactorio
PLV ETO	Endotracheopulmonálna instilácia, prášok na prípravu roztoku	Pulvis pro solutione ad instillationem endotracheopulmonalem
PLV FOL	Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok	Pulvis pro solutione ad infusionem cum liquefactorio

Pokrač. Tab. 10

PLV GAR	Kloktadlo, prášok na prípravu roztoku	Pulvis pro gargarismate
PLV GTV	Prášok a disperzné prostredie na tkanivové lepidlo	Pulvis pro glutino talae vivae cum liquefactorio
PLV ICD	Inhalačný prášok v tvrdej kapsule	Pulvis ad inhalationem in capsula dura
PLV IDO	Upravený inhalačný prášok	Pulvis ad inhalationem in dosibus
PLV IFO	Prášok na infúzny roztok	Pulvis pro solutione ad infusionem
PLV INF	Prášok na infúziu	Pulvis pro infusione
PLV INH	Inhalačný prášok	Insufflatio
PLV INJ	Prášok na injekciu	Pulvis pro iniectione
PLV INO	Prášok na injekčný roztok	Pulvis pro solutione iniectioni
PLV INU	Prášok na injekčnú suspenziu	Pulvis pro suspensione iniectioni
PLV IOL	Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok	Pulvis pro solutione iniectioni cum liquefactorio
PLV IUL	Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu	Pulvis pro suspensione iniectioni cum liquefactorio
PLV IVU	Prášok na prípravu roztoku na výplach mechúra	Pulvis pro solutione ad irrigationem vesicae urinae
PLV NAS	Nosový prášok	Pulvis nasalis
PLV NEO	Prášok na roztok na rozprašovanie	Pulvis pro solutione ad nebulisationem
PLV NEU	Prášok na suspenziu na rozprašovanie	Pulvis pro suspensione ad nebulisationem
PLV OTO	Ušný prášok	Otopulvis
PLV POR	Perorálny prášok	Pulvis peroralis
PLV POR	Perorálny prášok	Pulvis peroralis
PLV REO	Prášok na rektálny roztok	Pulvis pro solutione rectali
PLV REU	Prášok na rektálnu suspenziu	Pulvis pro suspensione rectali
PLV SIR	Prášok na sirup	Pulvis pro sirupo
PLV SUS	Prášok na prípravu suspenzie	Pulvis pro suspensione
PQO POR	Prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok	Pulvis cum liquefactorio pro solutione perorali
PQU POR	Prášok a disperzné prostredie na perorálnu suspenziu	Pulvis cum liquefactorio pro suspensione perorali
PRA RAD	Rádiofarmaceutický prekurzor	Praecursor radiopharmaceuticus
PST DER	Dermálna pasta	Pasta dermatica
PST DNT	Zubná pasta	Pasta dentalis
PST GIN	Gingiválna pasta	Pasta gingivalis

Pokrač. Tab. 10

PST ORA	Orálna pasta	Pasta oralis
PST POR	Perorálna pasta	Pasta peroralis
SHP	Šampón	Shampoo
SIR	Sirup	Sirupus
SOL CSV	Roztok na konzervovanie orgánov	Solutio ad conservationem partium corporis
SOL DER	Dermálny roztok	Solutio dermalis
SOL DNT	Zubný roztok	Solutio dentalis
SOL GEN	Gastroenterálny roztok	Solutio gastroenteralis
SOL GIN	Gingiválny roztok	Solutio gingivalis
SOL HDF	Roztok na hemodiafiltráciu	Solutio pro haemodiafiltratione
SOL HED	Roztok na hemadialýzu	Solutio pro haemodialysi
SOL HEF	Roztok na hemofiltráciu	Solutio pro haemofiltratione
SOL INF	Infúzny intravenózný roztok	Solutio pro infusione
SOL INH	Inhalačný roztok v tlakovom obale	Solutio pro inhalatione in vasis cum pressu
SOL INJ	Injekčný roztok	Solutio pro iniectione
SOL INR	Roztok na intravezikálne použitie	Solutio ad usum intravesicalem
SOL ION	Roztok na iónoforézu	Solutio pro iontophoresi
SOL NEB	Roztok na rozprašovanie	Solutio pro nebulisatione
SOL ORA	Orálny roztok	Solutio oralis
SOL PND	Roztok na peritoneálnu dialýzu	Solutio pro dialysi peritoneali
SOL POR	Perorálny roztok	Solutio peroralis
SOL REC	Rektálny roztok	Solutio rectalis
SOL VAG	Vaginálny roztok	Solutio vaginalis
SPC	Čajovina	Species
SPC SOL	Instantná čajovina	Species solubilis
SPG DER	Dermálna hubka	Spongia dermalis
SPM DER	Dermálna pena	Spuma dermalis
SPM REC	Rektálna pena	Spuma rectalis
SPM VAG	Vaginálna pena	Spuma vaginalis
STY DER	Dermálna tyčinka	Stylus dermalis
STY DNZT	Zubná tyčinka	Stylus dentalis
TY NAS	Nosová tyčinka	Stylus nasalis
STY OTO	Ušná tyčinka	Otostylus

Pokrač. Tab. 10

STY URT	Uretrálna tyčinka	Stylus urethralis
STY VUL	Tyčinka na ranu	Stylus propter vulnus
SUP	Čapík	Suppositorium
SUS DER	Dermálna suspenzia	Suspensio dermalis
SUS DNT	Zubná suspenzia	Suspensio dentalis
SUS GEN	Gastroeneterálna suspenzia	Suspensio gastroenteralis
SUS INH	Inhalačná suspenzia v tlakovom obale	Suspensio pro inhalatione in vasis cum pressu
SUS INJ	Injekčná suspenzia	Suspensio pro iniectione
SUS NEB	Suspenzia na rozpračovanie	Suspensio pro nebulisatione
SUS ORA	Orálna suspenzia	Suspensio oralis
SUS POR	Perorálna suspenzia	Suspensio peroralis
SUS REC	Rektálna suspenzia	Suspensio rectalis
SUS VAG	Vaginálna suspenzia	Suspensio vaginalis
TBL	Tableta	Tabuletta
TBL BMA	Mokoadhezívna buková tableta	Tabuletta buccalis mucoadhesiva
TBL BUC	Bukálna tableta	Tabuletta buccalis
TBL DSP	Dispergovateľná tableta	Tabuletta dispersibilis
TBL EFF	Šumivá tableta	Tabuletta effervescens
TBL ENT	Gastrorezistentná tableta	Tabuletta enterosolvens
TBL FLM	Filmom obalená tableta	Tabuletta filmo obducta
TBL GAR	Kloktadlo, tableta na prípravu roztoku	Tabuletta pro gargarismate
TBL IMP	Implantačná tableta, implanteta	Tabuletta implantata
TBL IRR	Ústny výplach, tableta na prípravu roztoku	Tabuletta pro irrigatione orali
TBL MND	Žuvacia tableta	Tabuletta manducabilis
TBL MOD	Tableta s riadeným uvoľňovaním	Tabuletta modificata
TBL OBD	Obalená tableta	Tabuletta obducta
TBL ORO	Orodispergovateľná tableta	Tabuletta orodispersibilis
TBL PLG	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Tabuletta prolongata
TBL REO	Tableta na rektálny roztok	Tabuletta pro solutione rectali
TBL RET	Tableta s oneskoreným uvoľňovaním	Tabuletta retardata
TBL REU	Tableta na rektálnu suspenziu	Tabuletta pro suspensione rectali
TBL SLG	Sublingválna tableta	Tabuletta sublingualis
TBL SOL	Rozpustná tableta	Tabuletta solubilis

Pokrač. Tab. 10

TBL VAF	Šumivá vaginálna tableta	Tabuletta vaginalis effervescens
TBL VAG	Vaginálna tableta	Tabuletta vaginalis
TBL VAG	Tableta na vaginálny roztok	Tabuletta pro solutione vaginali
TCT	Tinktúra	Tinctura
TMP IMP	Impregnovaný tampón	Tamponum impraegnatum
TMP OTO	Ušný tampón	Ototamponum
TMP REC	Rektálny tampón	Tamponum rectale
TMP VAG	Liečivý vaginálny tampón	Tamponum vaginale medicinale
TRI	Triturát	Trituratum
UNG DER	Dermálna masť	Unguentum dermale
UNG NAS	Nosová masť	Unguentum nasale
UNG OPH	Očná masť	Unguentum ophthalmicum
UNG OTO	Ušná masť	Otounguentum
UNG REC	Rektálna masť	Unguentum rectale
UNG VAG	Vaginálna masť	Unguentum vaginale
VAP INC	Kapsula na paru na inhaláciu	Capsula ad inhalationem vapore paratam
VAP INH	Vodná para na inhaláciu	Vapor pro inhalatione
VAP INL	Kvapalina na paru na inhaláciu	Liquidum ad inhalationem vapore paratam
VAP INN	Masť na paru na inhaláciu	Unguentum ad inhalationem vapore paratam
VAP INO	Roztok na paru na inhaláciu	Solutio ad inhalationem vapore paratam
VAP INP	Prášok na paru na inhaláciu	Pulvis ad inhalationem vapore paratam
VAP INT	Tableta na paru na inhaláciu	Tabuletta ad inhalationem vapore paratam

3. Aplikačné cesty podávania liekov

(MARTINA ČIŽMÁRIKOVÁ)

Jednou z požiadaviek racionálnej farmakoterapie je okrem stanovenia správnej diagnózy, výberu vhodného lieku v optimálnej liekovej forme, sile a správnom dávkovaní, tiež určenie najvhodnejšej prírodnej (aplikačnej) cesty lieku a s ňou súvisiaceho spôsobu jeho podávania. Definície oboch pojmov sú uvedené v kap. 1.

Výber jednotlivých ciest podávania liekov pre konkrétneho pacienta vždy **závisí od** viacerých faktorov, ktoré súvisia so samotným liekom i liečeným pacientom. V prvom rade sme limitovaní existujúcimi a v danej krajine na trhu dostupnými liekovými formami. Vhodnosť jednotlivých aplikačných ciest pre liečivá obsiahnuté v liekoch sa stanovuje v povinných predklinických i klinických skúškach, pričom vyplýva predovšetkým z ich fyzikálno-chemických vlastností (rozpusťnosť v hydrofilnom a lipofilnom prostredí, stupeň ionizácie a náboj, schopnosť tvoriť komplexy, dráždivosť, veľkosť dávky a pod....), ako aj ďalších farmakokinetických charakteristík ovplyvňujúcich dostupnosť vybranej účinnej látky v mieste požadovaných účinkov (efekt prvého prechodu, stabilita v kyslom prostredí žalúdka či odolnosť voči enzymatickej degradácii, interakcie, ...). Ďalšími významnými faktormi ovplyvňujúcimi výber cesty podávania sú urgentnosť situácie a trvanie plánovanej farmakoterapie (život ohrozujúci stav môže vyžadovať intravenózne podávanie, zatiaľ čo pri chronickom stave preferujeme perorálnu farmakoterapiu), prostredie, v ktorom sa liek podáva (nemocničné, ambulantné či domáce), ako aj nevyhnutnosť presného dávkovania (napr. podávanie pomocou intravenózných, subkutánných alebo iných púmp). Rovnako dôležitou je požiadavka systémového alebo miestneho účinku. Kým v prvej situácii musíme liek podať enterálne alebo parenterálne, v druhom prípade je vhodná tiež možnosť lokálneho podávania. Pri výbere aplikačnej cesty musíme brať do úvahy ďalej vek pacienta (vplyv na fyziologické funkcie vrátane absorpcie) i celkový zdravotný stav (fyziologické a patofyziologické faktory: tehotenstvo, vracanie, bezvedomie, ileus, celiakia a iné). V niektorých prípadoch môže byť dôležité rozhodnutie samotného pacienta alebo lekára (napr. zvolenie dlhšie trvajúceho procesu saturácie *vitamínom B₁₂* tabletovou formou alebo rýchlejšieho nástupu účinku výberom injekčnej formy lieku). Inokedy o výbere rozhodne cena lieku či výška doplatku pacienta (*vitamín B₁₂* má v súčasnosti v injekčnej forme nulový doplatok pacienta, zatiaľ čo monokomponentné perorálne formy si musí hradiť pacient sám).

Jednotlivé aplikačné cesty predurčujú nielen rýchlosť akou sa liek dostane k cieľovému orgánu, teda nástup jeho pôsobenia (tab. 11), ale aj stupeň absorpcie (prestup do krvného alebo lymfatického systému), metabolizmu či distribúcie, a teda intenzitu a trvanie zamýšľaných účinkov. Liekové formy toho istého lieku určené pre rôzne cesty podávania sa preto neraz líšia jeho silou.

Tab. 11 Nástup účinku lieku vo vzťahu k vybraným aplikačným cestám.

CESTA PODÁVANIA	OČAKÁVANÝ NÁSTUP ÚČINKU
Ústami (perorálna)	do 30 min.
Pod jazyk (sublingválna)	do 1 – 2 min.
Do konečníka (rektálna event. perrektálna)	do 15 min.
Do žily (intravenózna)	do 1 min.
Do tepny (intraarteriálna)	okamžitý nástup účinku
Do svalu (intramuskulárna)	do 5 – 10 min.
Pod kožu (subkutánna)	do 15 min.
Do dýchacích ciest (inhalačná)	do 2 – 3 min.
Na sliznicu nosa (nosová = nazálna)	do 1 – 2 min.
Do pošvy (vaginálna)	do 15 min.

Na druhej strane je nevyhnutné venovať patričnú pozornosť aplikačným cestám aj vo vzťahu k nežiaducim účinkom, ktorých intenzitu i rozsah dokážeme znížiť práve výberom vhodnej prístupovej cesty (napr. využitím dermálnej aplikácie *klindamycínu* niekoľkonásobne znížime riziko vzniku pseudomembranóznej kolitídy v porovnaní s jeho perorálnym podávaním, kedy je absorpcia lieku do systémového krvného obehu vyššia). Pri vybraných aplikačných cestách musíme rátať aj so vznikom nežiaducich prejavov špecifického charakteru (napr. zvýšené hodnoty kreatínkinázy alebo vznik vnútro svalového hematómu po intramuskulárnej aplikácii lieku, prejavy postpunkčnej bolesti hlavy pri aplikácii lieku intratekálnou aplikačnou cestou a iné).

Niekedy zmenou cesty podávania docielime nielen kvantitatívne, ale aj kvalitatívne zmeny účinkov, ktoré bývajú v niektorých situáciách žiaduce. Napríklad subkutánne podanie *lidokaínu* vedie k znecitliveniu okolitého tkaniva, zatiaľ čo podanie tej istej látky intravenózne má významné antidysrhythmické vlastnosti. Iným príkladom je *atropín*, ktorý po aplikácii do oka vyvoláva významnú mydriázu potrebnú na vyšetrenie v očnom lekárstve, kým po intravenóznom podaní používanom v premedikácii očakávame predovšetkým jeho spazmolytické, antisekrecčné a antidysrhythmické účinky.

Z rizika závažnosti alebo charakteru jednotlivých ciest podávania liekov vyplýva aj viazanosť na lekársky predpis. Zatiaľ čo lieky podávané intravenózne alebo intramuskulárne sú vždy viazané na lekársky predpis, lieky podávané perorálne, rektálne alebo lokálne sú v závislosti od obsahu ich liečiva/liečiv alebo dávky často dostupné aj ako lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (tzv. OTC liečivá, z angl. výrazu over the counter).

V niektorých krajinách je aplikačná cesta jedným z faktorov, ktoré determinujú spôsob preskripcie (predpisovania lieku), a to v prípade, že ide o HVL viazaný na lekársky predpis. Napríklad na Slovensku je generická preskripcia (t. j. preskripcia názvom liečiva) možná iba pre vybrané skupiny kategorizovaných jednodrožkových (monokompotentných) HVL, ktoré sa podávajú perorálne a sú uvedené v prílohe 1 zákona č. 362/2011 Z. z. Na všetky ostatné HVL sa generická preskripcia nevzťahuje a predpisujú sa názvom lieku (tzn. konkrétnym firemným názvom). Pri predpise IPL sa používajú liekopisné názvy (podrobnejšie informácie sú uvedené v učebnici „Príručka receptúrnej propedeutiky pre lekárske odbory, 2015“).

V prípade liekov viazaných na lekársky predpis by mal o výbere jeho optimálnej cesty podania rozhodovať lekár. Ak ide o liek OTC, na základe odporúčania lekára alebo farmaceuta sa môže rozhodnúť aj samotný pacient.

3.1. KLASIFIKÁCIA APLIKAČNÝCH CIEST

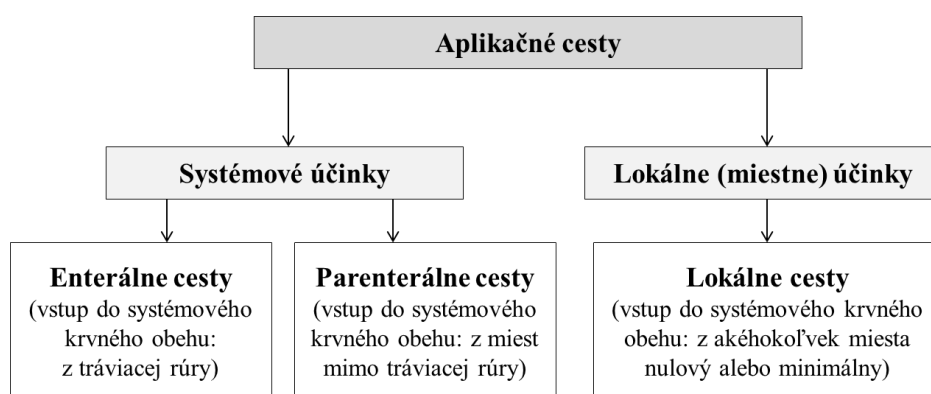
Ako bolo už skôr uvedené, cesty podávania liekov najčastejšie klasifikujeme podľa miesta vstupu do organizmu a podľa očakávaných účinkov na (obr. 30):

- **enterálne** (miesto podania: rôzne časti tráviacej sústavy; vstup liečiva/liečiv do systémového krvného obehu: po absorpcii sliznicou tráviacej sústavy; účinok: systémový),
- **parenterálne** (miesto podania: mimo tráviacej sústavy; vstup liečiva/liečiv do systémového krvného obehu: po absorpcii z iných miest ako je sliznica tráviacej sústavy, pričom vyžadujú prekonanie kožnej (transdermálna cesta), slizničnej (inhalačná cesta) alebo inej bariéry (intramuskulárna cesta); účinok: systémový),
- **lokálne** (miesto podania: koža a sliznice, niektoré hlbšie tkanivá – kĺbová dutina, retrobulbárna oblasť oka, okolie nervu pri infiltračnej anestézii, telesné dutiny – napr. pleurálna, vybrané artérie – brachiálna, femorálna, ...; vstup liečiva/liečiv do systémového krvného obehu: minimálny a nezamýšľaný; účinok: takmer výlučne miestny = v mieste podania a jeho blízkom okolí).

V prípadoch, kedy sa liek podáva na povrch tela (kožu, sliznice), zvykne sa takáto aplikácia v niektorej literatúre označovať tiež ako **topická** (miestna) **aplikačná cesta**.

Začlenenie určitých podtypov aplikačných ciest (tab. 12) do vyššie uvedených kategórií však neraz závisí od konkrétnej situácie. Vplyvom rozdielnych fyzikálno-chemických vlastností podávaných liečiv sa pri rovnakej

aplikačnej ceste dosahujú raz prevažne miestne účinky, inokedy významné systémové prejavy. Príkladom môže byť inhalačné podanie *bronchodilatačnej a antisekrečnej látky* známej ako *ipratrópiumbromid*, ktorá obsahuje kvartérny dusík. Ten je na rozdiel od terciárneho (nenabitého) dusíka prítomného v *atropíne* kladne nabitý. Vzhľadom na uvedenú skutočnosť je absorpcia *ipratrópiumbromidu* cez membrány iba minimálna a po jeho inhalácii pozorujeme takmer výlučne miestne účinky v dýchacej sústave (prípadne v ústach). Opačnou situáciou je podávanie *celkových inhalačných anestetík* (*sevofluránu* či *dezfluránu*), kedy ich inhaláciou dochádza u pacientov k strate ich vedomia, a teda k systémovým účinkom. Inhalačná aplikácia býva preto zahrnutá nielen medzi parenterálne, ale aj lokálne cesty podávania liekov. Obdobne aplikácia čapíku do konečníka je využiteľná na vyvolanie lokálnych účinkov (farmakoterapia hemoroidov čapíkom s obsahom *cinchokaínu*), ako aj systémových (podanie čapíka s *paracetamolom* na tlmenie horúčky a bolesti). V prípade, že aplikujeme črevom nevstrebateľné liečivá, aj perorálne podanie je možné využiť so zámerom dosiahnutia prednostne miestnych účinkov (aplikácia *neomycínu* či *vankomycínu* pri potrebe dekontaminácie čreva pred operačnými, prípadne endoskopickými výkonmi alebo pri liečbe črevnej infekcie). Rovnako aplikácia liekov na kožu sa spája s miestnym pôsobením (dermálna aplikačná cesta) i systémovými účinkami (transdermálna aplikačná cesta). Niektorí autori zaraďujú sublingválnu a bukálnu aplikačnú cestu k enterálnym cestám podávania, iní k parenterálnym.



Obr. 30 Klasifikácia aplikačných ciest podľa vstupu lieku do organizmu a podľa očakávaných účinkov.

Tab. 12 Príklady jednotlivých aplikačných ciest.

SYSTÉMOVÉ APLIKAČNÉ CESTY <u>Enterálne</u> <u>Parenterálne</u>	perorálna, sublingválna, bukálna a gingiválna, rektálna, gastrická a intestinálna intramuskulárna, subkutánna, intravenózna, transdermálna (perkutánna, transkutánna), epidurálna a intratekálna, inhalačná, nosová (nazálna), intraarteriálna, intraoseálna, intrakardiálna, intraperitoneálna, intrapleurálna, vaginálna, intracervikálna a intrauterínna, intradermálna, ...
LOKÁLNE APLIKAČNÉ CESTY na kožu (prípadne do kože), na sliznice, do určitých hlbších tkanív, artérií alebo do telesných dutín	dermálna, intradermálna, ušná (aurikulárna), nosová (nazálna), očná (okulárna) a intravitreálna, vaginálna, intracervikálna a intrauterínna, intravezikálna, intraartikulárna, intraperitoneálna, intrapleurálna, intraarteriálna, inhalačná, rektálna, orálna a orolaryngofaryngeálna (na sliznicu ústnej dutiny, ďasien, hltana a hrtana), v určitých situáciách tiež perorálna a intramuskulárna, ...

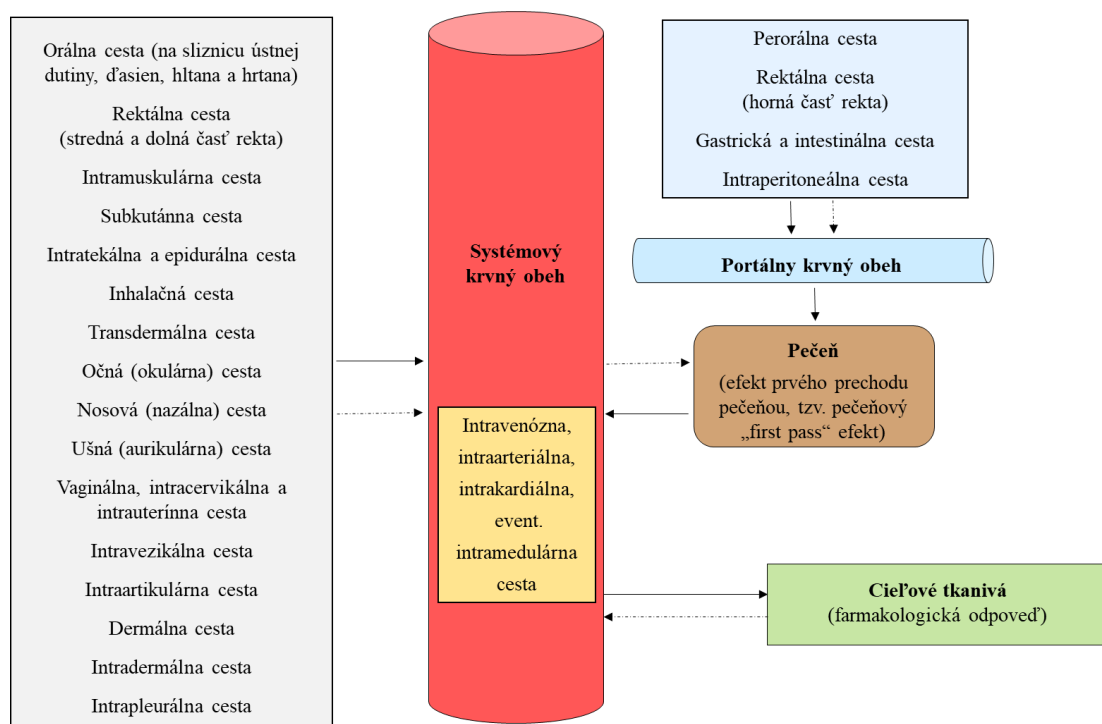
Poznámka: jedna a tá istá aplikačná cesta môže byť systémovou alebo lokálnou (napríklad inhalačná alebo intravaginálna cesta a pod.).

Ak je to možné, v klinickej praxi preferujeme vždy najskôr lokálne (miestne) aplikačné cesty. Ich hlavnou výhodou je dosiahnutie najoptimálnejšej koncentrácie liečiva priamo v postihnutom tkanive alebo orgáne pri súčasne nízkej biologickej dostupnosti podávanej látky v systémovej krvnom obeh. Vzhľadom na nízku biologickú dostupnosť dochádza iba k minimálnej distribúcii podávaného lieku do ďalších zdravých tkanív, preto je riziko systémových nežiaducich účinkov zanedbateľné alebo minimálne. Vo väčšine prípadov je pre lokálne aplikačné cesty typický tiež pomerne rýchly nástup účinkov.

Systémové podávanie liečiv sa v niektorých zdrojoch literatúry zvykne tiež deliť na **intravaskulárne** a **extravaskulárne**. K intravaskulárnym aplikačným cestám patrí intravenózna, intraarteriálna a podľa niektorých autorov aj intrakardiálna a intraoseálna (intramedulárna) cesta, zatiaľ čo zvyšné cesty považujeme za extravaskulárne.

Podľa spôsobu podávania liekov môžu byť aplikačné cesty klasifikované aj na **injekčné** (podávanie vo forme injekcie; napr. intravenózna, intramuskulárna, subkutánna, intratekálna alebo epidurálna cesta) a **neinjekčné** (napr. perorálna, sublingválna, rektálna, inhalačná alebo transdermálna cesta).

Pri posudzovaní biologickej dostupnosti pri hodnotení jednotlivých aplikačných ciest je veľmi dôležitý ich vzťah k výskytu efektu prvého prechodu na úrovni pečene. Ten je primárne významný pre perorálnu, intragastrickú, intraduodenálnu, intrajejunálnu, sčasti rektálnu (predovšetkým pri absorpcii z hornej časti rekta), prípadne intraperitoneálnu aplikačnú cestu (obr. 31).



Obr. 31 Vzťah aplikačných ciest k efektu prvého prechodu pečene.

Intenzita vstupu liečiv do systémoveho alebo portálneho krvného obehu závisí od toho, či je liek podávaný za účelom dosiahnutia systémových (celkových) alebo lokálnych (miestnych) účinkov, ako aj od ďalších faktorov, ktoré ovplyvňujú prestup liečiv cez sliznice a kožu. Zatiaľ čo pre niektoré aplikačné cesty je vstup do systémoveho krvného obehu očakávaný (intramuskulárna cesta), u iných k nemu dochádza len výnimočne (intravezikálna cesta).

Vzhľadom na komplikované zaradovanie aplikačných ciest do jednotlivých kategórií, ich nejednotnú klasifikáciu a existenciu ich špecifických charakteristík budú jednotlivé prístupové cesty využívané pri podávaní liekov popísané v nasledujúcom texte jednotlivo. Tab. 13. uvádza prehľad skratiek vybraných aplikačných ciest.

Tab. 13 Skratky vybraných aplikačných ciest.

perorálna (<i>per os</i>)	p. o., PO	inhalačná	inh., INH
sublingválna	s. l., SL	nosová (nazálna)	nas., NAS
bukálna	buc., BUC	transdermálna	t. d., TD
rektálna (<i>per rectum</i>)	p. r., PR, REC	očná (okulárna)	o. u., OU
intravenózna	i. v., IV	ušná (aurikulárna)	a. u., AU
intraarteriálna	i. a., IA	vaginálna (<i>per vaginam</i>)	p. v., PV
intramuskulárna	i. m., IM	intrauterínna	i. u., IU
subkutánná	s. c., s. q., SC, SQ	intravezikálna	i. ves., IVES
intratekálna	i. t., IT	intraartikulárna	i. art., IART
epidurálna	epi., EPI	intradermálna	i. d., ID

Najčastejšie používanou a najlepšie preskúmanou prístupovou cestou pre lieky je perorálna aplikačná cesta, ktorá bude z logických dôvodov popísaná najdetailnejšie.

3.2. JEDNOTLIVÉ APLIKAČNÉ CESTY

3.2.1. PERORÁLNA CESTA

Definícia

Pri perorálnej aplikačnej ceste sa liek podáva ústami (obr. 32), pričom predpokladáme jeho následné prehltnutie a transport pažerákom do nižších častí tráviacej sústavy, kde dochádza k jeho absorpcii a vstupu do organizmu. Názov je odvodený z latinského výrazu *per os*, čo doslovne znamená „otváraním“ a používa sa pre príjem látok cez ústa. Pri jej využívaní jednoznačne prevažujú systémové účinky podávaného liečiva.



Obr. 32 Perorálna aplikačná cesta.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Na perorálne podávanie sú vhodné tuhé aj kvapalné liekové formy. Z tuhých liekových foriem to môžu byť rôzne **prášky**, **granulované prášky**, **tablety**, **kapsuly**, **obaľované tablety**, **retardované tablety** a ďalšie. Kvapalné perorálne liekové formy zahŕňujú predovšetkým **perorálne roztoky**, **emulzie**, **suspenzie**, ktoré môžu mať často podobu **kvapiek**, **sirupov**, **tinktúr**. Existujú tiež **prášky pre perorálne roztoky** a **suspenzie** alebo **sirupy**, **výluhy z drog** a iné. Vhodné sú tiež **žuvacie tablety** alebo **kapsuly**. Polotuhé liekové formy (napr. gély, pasty) sa síce tiež aplikujú do ústnej dutiny, ale ich cieľom je zabezpečiť predovšetkým lokálny účinok. V tomto prípade ide o tzv. orálnu aplikačnú cestu.

Spôsob podávania

Spôsob podávania liekov perorálnou aplikačnou cestou je veľmi jednoduchý. Tuhé liekové formy ako tablety, kapsuly, obaľované tablety a pod. sa čistými rukami vkladajú do úst a zapíjajú dostatočným množstvom vhodnej tekutiny (približne 1 pohár: 180 – 240 ml) (obr. 32) na uľahčenie prehltnutia, dezintegrácie a následnej absorpcie lieku. Zapíjať sa ma postojáčky alebo v sede vo vzpriamenej polohe. Takýto postup umožňuje rýchly transport lieku do žalúdka a bráni jeho prilepeniu na sliznice tráviacej sústavy. V prípadoch uviaznutia tablety v krku je nutné vypiť ďalší pohár tekutiny alebo zjesť kúskom chleba. Pri lokálne dráždivých liečivách býva nebezpečné ich uviaznutie v pažeráku, ktoré môže viesť až k jeho ulceráciám či k perforácii (príkladom je nevhodné podanie *bisfosfonátov*). Po užití takýchto liekov si pacient nesmie ďalších 60 minút ľahnúť.

Najvhodnejšou tekutinou na zapíjanie je obyčajná pitná voda z vodovodu. Niektoré iné nápoje sa môžu spájať s viacerými interakciami na rôznych úrovniach farmakokinetiky, prípadne farmakodynamiky. K takýmto nápojom patria napríklad minerálne vody a mlieko, ktoré sú nevhodné najmä pre vyšší obsah divalentných alebo trivalentných iónov (chelatačné vlastnosti), ovocné džúsy a bylinné čaje zase pre obsah inhibítorov metabolizujúcich enzýmov alebo membránových transportérov (napr. grapefruitový džús je inhibítorom cytochrómu P450 = CYP 450 a P-glykoproteínu = P-gp). Bylinné čaje a káva majú vysoký obsah trieslovín, ktoré inhibujú vstrebávanie mnohých látok. Alkohol má priame dráždivé účinky na sliznicu a zároveň pôsobí aj ako inhibítor alebo induktor metabolizujúcich enzýmov.

Pri tuhých liekových formách určených na prípravu suspenzií alebo roztokov vykonáva rozpúšťanie a riedenie vo vhodnom rozpúšťadle farmaceutický pracovník alebo samotný pacient podľa pokynov uvedených v PIL. Kvapalné perorálne liekové formy obvyčajne podávame odmerkami, lyžicami a inými kalibračnými pomôckami (obr. 33), pričom dávku (objem) určuje lekár alebo sa stanoví na základe SPC. Na aplikáciu kvapalných liekov, ktoré môžu poškodzovať zubnú sklovinu sa odporúča použitie slamky.

Na predĺžené uvoľňovanie liečiva sa používajú napríklad aj žuvacie tablety alebo kapsuly, z ktorých sa liečivá vstrebávajú pri žuvaní už cez sliznicu v ústach, pričom sa následne prehltnú.



Obr. 33 Pomôcky na dávkovanie perorálnych kvapalných liekových foriem.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Výhody a nevýhody

Perorálna aplikačná cesta predstavuje najstarší, najčastejšie využívaný, najobľúbenejší a najprirodzenejší spôsob podávania liekov v klinickej praxi, čo vyplýva z jeho viacerých výhod.

Najväčším a nespochybniteľným benefitom tejto aplikačnej cesty je jednoduché, pohodlné, neinvazívne, nebolestivé a bezpečné podanie lieku, ktoré môže byť prevedené samotným pacientom. Vo väčšine prípadov nevyžaduje asistenciu inej osoby (s výnimkou malých detí, starších pacientov a pod.), pričom môže byť realizovaná v domácich podmienkach bez nutnosti návštevy zdravotníckych zariadení alebo hospitalizácie. Ak to zdravotný stav nevyklučuje, v rovnakej liečbe môže pacient pokračovať aj v rámci nevyhnutnej alebo plánovanej hospitalizácie. V prípade vyššieho rizika vzniku závažnejších nežiaducich účinkov podávaného liečiva sa aj perorálna aplikácia realizuje pri súčasnom monitoringu pacienta v zdravotníckom zariadení.

alebo v rámci hospitalizácie (napr. prvé podanie *amiodarónu*, ktorý je *antidysrhythmikom*). Špecifickým prípadom bývajú tiež situácie, kedy podávame jedincom perorálne lieky pod dohľadom v zdravotníckych zariadeniach za účelom zabránenia vynechania ich užitia. V prípade *antituberkulotík* (*izoniazid*, *rifampicín*, ...) takýmto spôsobom eliminujeme riziko rozvoja rezistencie vyvolávajúcej baktérie a zároveň zabezpečujeme dôslednú liečbu infekcie s cieľom zabrániť jej ďalšiemu šíreniu v populácii. Rovnako pri farmakoterapii závislosti je vhodným spôsobom ústavné podávanie perorálnych náhrad drog vyvolávajúcich závislosť, ktoré sú vhodnejšie z farmakokinetického hľadiska (napr. podávanie *metadónu* alebo *buprenorfinu* v liečbe závislosti od opioidov pod dohľadom zdravotníka).

Perorálne podávame väčšinu bežne používaných liečiv, pričom celkovo ide o lacný spôsob aplikácie, ktorý nevyžaduje sterilitu liekov ani sterilitu procesu podávania. Vďaka neinvazívnemu charakteru je táto aplikačná cesta okrem jednorázového podávania vhodná aj pre opakované i chronické podávanie liekov.

Ďalšou výhodou použitia perorálnej cesty je možnosť regulácie rýchlosti i miesta absorpcie, prípadne ďalších farmakokinetických dejov prípravou vhodných perorálnych liekových foriem s využitím špeciálnych farmaceutických technologických postupov (napr. lieky s riadeným uvoľňovaním liečiva, viď stať 2.1.12.).

Napriek nespornej užitočnosti tejto aplikačnej cesty sa v klinickej praxi stretávame aj s viacerými jej komplikáciami. Celkovo z farmakokinetického hľadiska pozorujeme pri jej použití najkomplikovanejší vstup lieku do systémového krvného obehu, ktorý sa obyčajne spája s redukciou množstva aktívnej látky v tomto kompartmente. Hlavnou nevýhodou je preto časté zníženie biologickej dostupnosti podávaného liečiva, čím sa znižuje jeho terapeutická hodnota. Zároveň pozorujeme aj pomalší nástup účinkov liečiv (približne za 20 – 30 minút), ktorý limituje využitie perorálnej aplikačnej cesty v urgentných situáciách.

Stupeň dosiahnutého účinku, ako aj rýchlosť jeho nástupu ovplyvňuje v prípadoch perorálneho podávania mnoho faktorov. Medzi hlavné determinujúce faktory patrí/patria:

- farmaceutická fáza cesty liečiva (stupeň a rozsah dezintegrácie, dezagregácie a disolúcie v tráviacich tekutinách),
- fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva ovplyvňujúce jeho prechod cez membrány (napr. chemická štruktúra, veľkosť a tvar molekuly, koncentrácia, K_a a pK_a , rozdeľovací koeficient olej/voda, ionizácia – náboj, chiralita – existencia stereoizomérov, ...),
- vlastnosti prostredia, v ktorom dochádza ku absorpcii (napr. pH, prítomnosť biodegradačných enzýmov, štruktúra sliznice, veľkosť absorpčnej plochy, mikrofóra, motilita, prekrvenie, náplň tráviacej sústavy),
- efekt prvého prechodu a enterohepatálna cirkulácia,
- biorytmy,
- patologické stavy a choroby (napr. achlórhydria, nešpecifické zápaly čreva, celiakia, srdcové zlyhávanie, migréna a pod.),
- farmakokinetické interakcie (liek – liek, liek – potravina, liek – nápoj, liek – iné xenobiotikum),
- membránové transportéry.

Ešte pred samotnou absorpciou má dôležitú úlohu tzv. farmaceutická fáza cesty liečiva, pri ktorej dochádza k uvoľneniu (liberácii) liečiva z liekovej formy (dezintegrácia, dezagregácia a disolúcia v tráviacich tekutinách). Tieto procesy závisia od typu liekovej formy (roztok, prášok, tableta, ...) i jej vlastností (veľkosť častíc/zŕn lieku, rýchlosť rozpadu tabliet a pod.). Rýchlosť a rozsah uvedenej farmaceutickej fázy ovplyvňuje koncentráciu liečiva v mieste vstrebávania, stupeň a rýchlosť absorpcie, a v konečnom dôsledku nástup účinku i dĺžku jeho trvania. Je známe, že absorpcia je významnejšia, ak sa podá liečivo v roztoku, suspenzii alebo disperzii a nie v tuhej forme. Koloidné liekové formy sa zase absorbujú pomalšie ako kryštalické a pod. Všeobecne tiež platí, že čím je menší priemer častíc, tým je lepšie vstrebávanie. Farmaceutickú fázu ovplyvňuje tiež prítomnosť a množstvo tekutín v jednotlivých oddieloch tráviacej sústavy, ktoré umožňujú dostatočné rozpustenie liečiva (jeho disolúciu), a tým zlepšujú aj jeho absorpciu. Čím je množstvo tekutiny väčšie, tým je absorpcia liečiv

lepšia. Za 24 hodín sa v ústnej dutine vyprodukuje 500 – 1500 ml slín, v žalúdku 2 000 – 3 000 ml sekrétu, v duodene sa nachádza 250 – 1100 ml žlče a 300 – 1 500 ml pankreatickej šťavy, v jejunu sa vylúči ešte 3 000 ml sekrétu, ale v ileu a hrubom čreve sa už sekrét netvorí. Prázdne rektum obsahuje približne 1 – 3 ml tekutiny. Liberáciu podporuje tiež motilita tráviacej sústavy, ktorá bude ešte detailnejšie uvedená.

K absorpcii dochádza po prehltnutí perorálnej liekovej formy vo väčšine prípadov až v nižších častiach tráviacej sústavy, pričom liečivo musí najprv prejsť z črevného lúmenu bunkami črevného epitelu do lamina propria, a odtiaľ do krvných alebo lymfatických ciev. Prechod liečiv cez membrány sa po perorálnom podaní uskutočňuje prevažne pasívnou difúziou. Je ovplyvnený predovšetkým fyzikálno-chemickými vlastnosťami samotného liečiva i vlastnosťami prostredia, v ktorom ku absorpcii dochádza. Z fyzikálno-chemických vlastností liečiva môže perorálne podávanie limitovať napr. chemická štruktúra, veľkosť a tvar molekuly liečiva, jeho koncentrácia, ionizácia (náboj), rozpustnosť v lipofilnej a vodnej fáze (rozdeľovací koeficient olej/voda) alebo chiralita. Príkladom môže byť *heparín*, ktorý má veľkú molekulovú hmotnosť (12 – 15 000 Daltonov) a je negatívne nabitý. Podáva sa preto výhradne intravenózne alebo subkutánne. Podobne aj *periférne nedepolarizujúce myorelaxanciá* (napr. *atrakúrium*, *rokurónium*, ...) majú veľkú, kladne nabitú molekulu (dôsledok pozitívne nabitého kvartérneho dusíka), ktorá vyžaduje intravenózne podávanie. Vysoká polarita molekúl a väčšia molekulová hmotnosť je typická tiež pre *aminoglykozidy* (napr. *gentamicín*: 1 506 Daltonov) i *glykopeptidové antibiotiká* (*vankomycín*: 1450 Daltonov) a iné. Za ťažko absorbovateľné liečivá sa obvykle považujú látky s molekulovou hmotnosťou viac ako 500 Daltonov. Na druhej strane menšia a nenabitá molekula perorálne podaného *atropínu* dobre prechádza cez membrány, a preto vedie k významným žiaducim i nežiaducim systémovým prejavom. Acidobázické vlastnosti liečiva predurčujú v určitom prostredí stupeň jeho ionizácie (daný Hendersonovou-Hasselbachovou rovnicou) i liposolubilitu. Ionizovaná, disociovaná forma liečiva je hydrosolubilná a lipoidnými membránami neprestupuje. Lipofilitu charakterizuje aj rozdeľovací koeficient olej/voda. Čím je vyšší, tým je liečivo lipofilnejšie a lepšie prestupné cez membrány, ktoré majú charakter lipidovej dvojvrstvy. Okrem rozpustnosti v tukoch je nevyhnutný už vyššie spomínaný určitý stupeň rozpustnosti liečiva vo vodnej fáze. Látky, ktoré sú vo vode úplne nerozpustné sa z tráviacej sústavy obvyčajne nevstrebávajú. Tento princíp sa využíva pri röntgenologickom vyšetrení tráviacej sústavy pomocou *síranu barnatého* (tzv. *báriová suspenzia* alebo *kaša*). Veľmi dôležitá je aj koncentrácia podávaného liečiva. Čím je vyššia, tým je v prípadoch pasívnej difúzie prechod cez membrány významnejší a rýchlejší. Pri niektorých liečivách o absorpcii rozhoduje tiež chiralita. Napríklad *esomeprazol* (S-stereoizomér) je rýchlejšie a významnejšie absorbovaný z tráviacej sústavy ako *omeprazol* (racemická zmes stereoizomérov).

Z faktorov prostredia, v ktorom dochádza k absorpcii liečiva, môže byť limitujúcim faktorom koncentrácia vodíkových iónov (pH) v jednotlivých oddieloch tráviacej sústavy (tab. 14). Je známe, že liposolubilita liečiva je predstavovaná jeho neionizovanou frakciou. Ióny sú totiž v tukoch nerozpustné, a preto nemôžu membránami difundovať. Ionizácia (disociácia) látky je reverzibilný proces. Jej rozsah je závislý na disociačnej konstante liečiva (K_a), udávanej obvykle vo forme jej záporného dekadického logaritmu (pK_a), a na pH prostredia. Neionizovaná frakcia liečiva (v závislosti od svojho pK_a a pH prostredia) môže byť vypočítaná pomocou tzv. Hendersonovej-Hasselbachovej rovnice. Z tohto hľadiska platí, že slabé kyseliny sa obvyčajne lepšie vstrebávajú v kyslom prostredí žalúdka a slabé zásady naopak v častiach tráviacej sústavy, kde je pH zásadité (napr. jejunum a ileum).

Tab. 14 Hodnoty pH a zotrvávanie obsahu v jednotlivých častiach tráviacej sústavy.

ÚSEKY TRÁVIACEJ SÚSTAVY	HODNOTA pH	ZOTRVÁVANIE OBSAHU
Ústna dutina (sliny)	6,5 – 7,5	do 1 minúty
Fundus žalúdka	4,0 – 6,5	30 – 60 minút
Antrum žalúdka	1,5 – 4,0 (nalačno)	1 – 3 hodiny
Duodenum	6,0 – 6,5	30 – 60 min
Jejunum a ileum	4,0 – 7,5	1 – 5 hodín
Hrubé črevo	4,0 – 8,0	10 hodín až niekoľko dní

Celková miera absorpcie však môže byť aj pre slabé kyseliny najvyššia v tenkom čreve, a to v dôsledku rozsahu absorpčnej plochy. Niektoré liečivá sú v kyslom prostredí žalúdka nestabilné, a vyžadujú preto parenterálne podávanie. Príkladom je klasický úzkospektrálny *penicilín G* = *benzylpenicilín G*, ktorý sa z uvedeného dôvodu podáva výhradne intramuskulárne alebo intravenózne. Iným spôsobom využívaným na zabránenie styku v kyslom prostredí nestabilných liečiv so žalúdočným obsahom je využitie technicko-farmaceutických postupov, akým je napr. ochrana liečiva gastrorezistentnými (žalúdočnej kyseline odolávajúcimi) obalmi (obdukciami, napríklad tvrdé kapsuly). Enterosolventný povlak je typický pre antibakteriálne liečivo *erytromycín*. Acidolabilné sú aj *inhibitory protónovej pumpy*, preto sa perorálne podávajú vo forme gastrorezistentných granúl v tvrdých kapsulách (napr. *omeprazol*) alebo ako gastrorezistentné tablety (napr. *pantoprazol*). Účinok liečiv podaných ústami znižujú aj tráviace enzýmy. Tie rozkladajú predovšetkým liečivá bielkovinovej povahy. Typickým príkladom sú niektoré *hormóny* (napr. *inzulín*) alebo rôzne *monoklonálne protilátky* (napr. *adalimumab*, *omalizumab*, *trastuzumab*), ktoré v súčasnosti nepodávame perorálne. Je známe, že v hrubom čreve je aktivita enzýmov znížená alebo nie sú prítomné.

V literatúre sa popisujú tiež zmeny v štruktúre sliznice jednotlivých oddielov tráviacej sústavy, ktoré sú zodpovedné za pomalší priebeh pasívnej difúzie v žalúdku v porovnaní s duodenom a jejunom.

Ďalším významným, absorpciu ovplyvňujúcim faktorom, je veľkosť povrchu slizníc tráviacej sústavy. V najväčšej miere sa absorpcia (jej rozsah i rýchlosť) uskutočňuje v tenkom čreve, kde je absorpčná plocha najväčšia (cca 120 – 200 m²) aj vďaka prítomnosti črevných klkov a mikroklkov. Tie sa nachádzajú predovšetkým v jejunu a ileu. Poznáme aj výnimky, napríklad *levodopa* sa absorbuje okrem proximálnej časti tenkého čрева prevažne v žalúdku. Menší počet liečiv sa výhodne vstrebáva z hrubého čрева. Ide najmä o liečivá pripravené v liekových formách s riadeným uvoľňovaním (*metoprolol*, *teofylín*), pre ktoré je dôležitá doba, počas ktorej zostávajú v kontakte s črevnou sliznicou. Táto doba môže v prípade hrubého čрева trvať viac ako 10 hodín. Takéto lieky však musia obsahovať vhodné pomocné látky, ktoré odolávajú kyslému pH žalúdka i alkalickému pH čрева, a sú zároveň odolné voči pôsobeniu tráviacich enzýmov (používa sa napr. polysacharid amylózy alebo kombinácie chitosanu, pektínu a hydroxypropylcelulózy). Hrubé črevo a konečník sa vzhľadom na nízku aktivitu biodegradačných enzýmov a niektoré ďalšie už spomínané výhody (nízka motilita, vyššie pH a pod.) skúmajú aj ako potenciálne miesta na aplikáciu proteínov a peptidov (napr. *inzulínu* alebo *pentagastrínu*), prípadne liečiv, ktoré vyžadujú biotransformáciu črevnou mikroflórou. Opodstatnenosť takého výskumu podmienili viaceré pokroky vo farmaceutickej biotechnológii (napr. vývoj vhodných enhancerov absorpcie).

Biologická dostupnosť liečiv je prítomnosťou črevnej mikroflóry ovplyvnená rôznorodo, keďže biotransformačné reakcie ňou sprostredkované môžu viesť k aktivácii alebo naopak aj k inaktivácii liečiv, či dokonca k vzniku toxických látok. V klinickej praxi sa používa napríklad liečivo *sulfasalazín*, ktoré sa iba obmedzene absorbuje v tenkom čreve. K absorpcii dochádza naopak až v hrubom čreve, kde sa vplyvom pôsobenia črevných baktérií odštiepuje z materského liečiva *sulfapyridín*, ktorý je už schopný prechodu cez sliznicu čрева. Druhý štiepny produkt, *kyselina 5-aminosalicylová*, pôsobí v čreve lokálne. Má protizápalové vlastnosti, ktoré sa využívajú pri liečbe ulceróznej kolitídy. Na druhej strane vplyv mikroflóry nie je vždy žiaduci. Redukčné reakcie v hrubom čreve vedú u niektorých pacientov k významnému zníženiu účinnosti liečiva. Príkladom je biotransformácia *digoxínu* na dva menej účinné metabolity (*dihydrodigoxín* a *dihydrodigoxigenín*). Pri niektorých liečivách bol navyše pozorovaný vplyv mikroflóry pri vzniku ich teratogénnych metabolitov (premena *nitrazepamu* na *7-aminonitrazepam*). Iné, črevnou mikroflórou indukované metabolity, sú zase zodpovedné za vznik interakcií. Metabolit *sorivudínu* inhibuje enzým zodpovedný za degradáciu *5-fluorouracilu*, čo môže viesť k smrteľným intoxikáciám indukovaných týmto *cytostatikom*. Na druhej strane stav mikroflóry ovplyvňujú aj samotné liečivá, napr. *antibiotiká*.

Pre absorpciu je dôležitá aj pohyblivosť (motilita) tráviacej sústavy, ktorá významne ovplyvňuje dobu kontaktu liečiva so sliznicou. V dutine ústnej zostáva liečivo iba krátku dobu, preto absorpcia v tomto úseku nie je pre väčšinu liečiv významná, a to aj napriek tenkému epitelu a bohatému cievnemu zásobeniu. Významnú úlohu zohráva predovšetkým vyprázdňovanie žalúdka a prísun liečiva do duodena, keďže väčšina liečiv sa lepšie absorbuje z tenkého čрева (veľká absorpčná plocha, dlhšie pretrvávanie obsahu). Spomalené vyprázdňovanie žalúdka pri migréne, diabetickej neuropatii, Parkinsonovej chorobe alebo sklerodermii naopak vedie ku zníženiu absorpcie a zníženej biologickej dostupnosti podaného liečiva. Pacientom môžeme v takýchto situáciách pomôcť použitím *prokinetík* (*metoklopramid*, *domperidón*), ktoré vyprázdňovanie žalúdka urýchlia. Pri liečivách

vyžadujúcich vstrebávanie zo žalúdka je znížená rýchlosť jeho vyprázdňovania naopak žiaduca. Všeobecne primeraná motilita čriev pozitívne pôsobí aj na rozpad tuhých liekových foriem, ich rozpúšťanie a difúziu smerom k črevnej membráne. Príliš rýchla peristaltika (napr. pri hnačke, po podaní *laxatív*) tieto deje znemožňuje a celkovo skracuje čas nevyhnutný na kontakt liečiva so sliznicou. Zrýchlenie pasáže často znižuje účinok retardovaných liekových foriem, ktorých absorpcia závisí na dobe ich zotrvania v tráviacej sústave. Naopak, dlhšie pretrvávanie liečiv v čreve vplyvom zníženej motility (napr. v staršom veku, po podaní *spazmolytík* alebo *opioidov*) môže viesť k ich významnejšej absorpcii, ale aj k vyššiemu riziku nežiaducich účinkov. Prehľad vybraných fyziologických, patologických i farmakologických faktorov ovplyvňujúcich vyprázdňovanie žalúdka uvádza tab. 15.

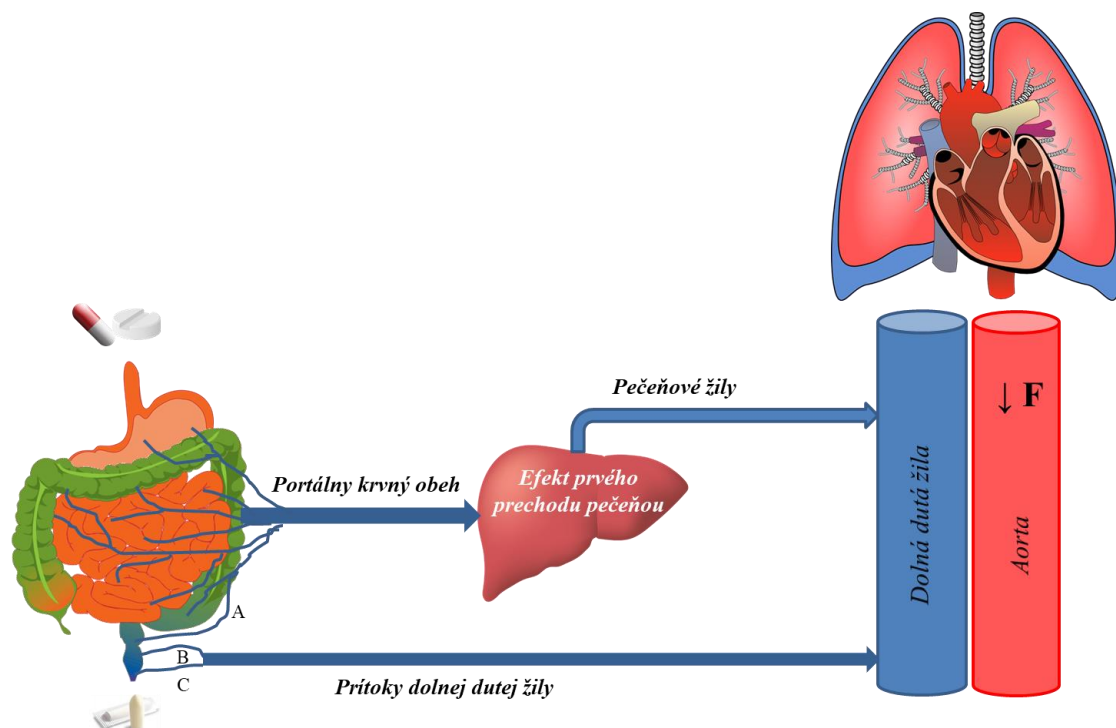
Tab. 15 Faktory ovplyvňujúce vyprázdňovanie žalúdka.

Upravené a doplnené podľa: Jaroš a kol., 1987; Kohút a Mirossay, 1999.

SPOMALENÉ VYPRÁZDŇOVANIE	URÝCHLENÉ VYPRÁZDŇOVANIE
<i>Fyziologické faktory</i>	
Tuhá potrava, kyseliny, tuky, bielkoviny, vysoká viskozita potravy, alkohol, studená potrava	Tekutá potrava, distenzia žalúdka, vyššia teplota jedál, poloha tela (ležanie na pravom boku), teplá potrava
<i>Patologické faktory</i>	
Stimulácia sympatika (bolesť, trauma, stresujúce emócie), žalúdočný vred, infarkt myokardu, migréna, myxedém, paralytický ileus, akútna pankreatitída, náhla brušná príhoda	Cholecystitída, gastroenterostómia, celiakia, dvanásnikový vred, chronická pankreatitída, Zollingerov-Ellisonov syndróm
<i>Farmakologické faktory</i>	
<i>Parasympatolytiká</i> a iné liečivá s anticholínergnými vlastnosťami (<i>antipsychotiká</i> , <i>H₁ antihistaminiká</i>), <i>opioidy</i> , <i>ganglioplegiká</i> , <i>etanol</i>	<i>Parasympatomimetiká</i> , <i>prokinetiká</i> , <i>hydrogénuhličitan sodný</i> , <i>H₂ antihistaminiká</i> , liečivá obsahujúce <i>sorbitol</i>

Významným faktorom, ktorý vplýva na biologickú dostupnosť liečiva pri perorálnej aplikačnej ceste je aj efekt prvého prechodu (tzv. „first pass“ efekt, presystémová eliminácia alebo presystémový metabolizmus). Biotransformácia podávaných látok sa môže objavovať už v samotnej tráviacej sústave, ale najintenzívnejší je jej prejav v pečeni (obr. 34). Pre liečivá s významným efektom prvého prechodu (napr. *metoprolol*, *dabigatran*, *morfín*, *verapamil*, ...) (tab. 16) je na dosiahnutie ich potrebných plazmatických koncentrácií nutné podávať relatívne vysoké dávky alebo v prípadoch potreby rýchleho a významného účinku zvoliť pri iných liečivách (napr. *glyceroltrinitrát*, *hydrokortizón*, *lidokain*) alternatívny spôsob podávania (napr. sublingválny, subkutánny, intravenózný, ...). Samotný efekt prvého prechodu ovplyvňujú všetky faktory, ktoré menia rýchlosť a intenzitu biotransformácie (vek, pohlavie, telesná teplota, výživa, existencia génových variantov, chorobné stavy i liekové interakcie).

Proces absorpcie v čreve po perorálnom podaní je zároveň súčasťou deja nazývaného enterohepatálny obeh. Ten prichádza do úvahy pri liečivách, ktoré sa portálnym krvným obehom dostávajú do pečene, kde sa transformujú na konjugované metabolity, pričom sú následne biliárnou sekréciou spätne vylúčené do čreva. V čreve môžu byť črevnou mikroflórou (napr. β -glukuronidázami) znovu hydrolyzované na aktívne, v lipidoch rozpustné a opätovne absorbovateľné metabolity (obr. 35). Časť liečiva, ktorá nie je z portálneho krvného obehu vycitávaná pečeňou, prechádza do systémového obehu. Celkovo takýto proces zabezpečuje pre určité látky dlhšie pretrvávanie účinku. Príkladom sú napr. *tetracyklíny*, *estrogény*, *morfín*, prípadne ďalšie liečivá (tab. 16). Inhibícia črevnej mikroflóry môže prerušiť enterohepatálny obeh, a tak znížiť stupeň predpokladanej biologickej dostupnosti a pretrvávania účinku podaného liečiva. Takáto situácia môže nastať napríklad pri podaní *antibiotík*, kedy musíme brať do úvahy možné zníženie účinku súčasne podávanej *perorálnej antikoncepcie*.



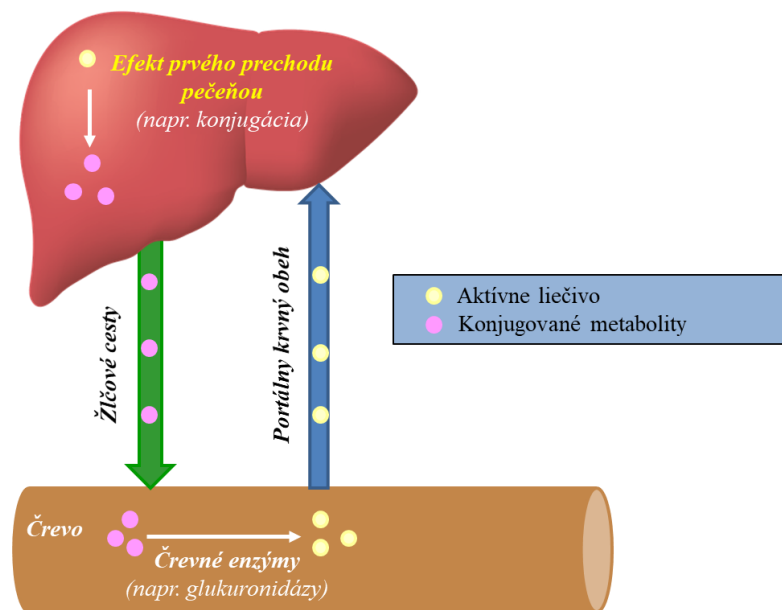
Obr. 34 Vplyv efektu prvého prechodu pečeňou na biologickú dostupnosť liečiva pri perorálnej a rektálnej aplikačnej ceste.

A = horná konečníková žila (*vena rectalis superior*), B = stredná konečníková žila (*vena rectalis medialis*), C = dolná konečníková žila (*vena rectalis inferior*), F = biologická dostupnosť.

Po prehĺtnutí liečiv pri perorálnej aplikácii a ich transporte do nižších častí tráviacej sústavy dochádza k efektu prvého prechodu (presystémovej metabolizácii) už v samotnej tráviacej sústave. Bola dokázaná prítomnosť niektorých enzýmov CYP 450 v hltane, pažeráku, žalúdku, tenkom aj hrubom čreve, rovnako ako výskyt konjugáčnych enzýmov. Zo žalúdka a čreva sa následne liečivá vstrebávajú do portálneho krvného obehu, ktorým sa dostávajú do pečene. Tam môže dochádzať k ich ešte extenzívnejšej biotransformácii. Z pečene krv odtieká cez hepatálne žily do dolnej dutej žily a následne do pravej komory a pľúc. Navyše aj v pľúcnom tkanive môže dochádzať k biotransformácii niektorých liečiv. Až po prechode pľúcami sa zvyšná časť aktívneho liečiva dostáva do ľavej srdcovej komory, z ktorej sa môže distribuovať systémovým (veľkým) krvným obehom. Výsledkom je zníženie biologickej dostupnosti liečiva v organizme a zníženie jeho účinnosti. To neplatí v prípadoch používania liečiv typu prodrugs, ktoré sa stávajú účinnými až po biotransformácii v organizme. Pri rektálnej aplikačnej ceste sa iba časť podaného liečiva vstrebáva do portálneho krvného obehu, a to cez hornú konečníkovú žilu.

Tab. 16 Príklady liečiv s významným efektom prvého prechodu pečeňou a významným enterohepatálnym obehom.

VÝZNAMNÝ EFEKT PRVÉHO PRECHODU PEČEŇOU	buprenorfín, cimetidín, dabigatran, diazepam, glyceroltrinitrát, hydrokortizón, imipramín, lidokaín, midazolam, morfin, petidín, propranolol, salbutamol, verapamil, testosterón
VÝZNAMNÝ ENTEROHEPATÁLNY OBEH	ampicilín, doxycyklín, erytromycín, perorálne kontraceptíva, rifampicín, tetracyklín, vekurónium



Obr. 35 Enterohepatálny obeh liečiv.

Konjugované metabolity liečiv vylúčené do žlče môžu byť v čreve dekonjugované a opäť v čreve reabsorbované do systémového krvného obehu (viď bližšie vysvetlenie v texte).

Absorpcia liečiv zo žalúdka alebo čreva často závisí od ich náplne, pričom prítomnosť jedla v tráviacej sústave ovplyvňuje jej rýchlosť i mieru. Podávanie liekov nalačno obyčajne urýchľuje a zosilňuje ich účinok, pretože sa liek dostáva do lepšieho kontaktu so sliznicou. Na druhej strane, prítomnosť potravy zvyšuje vyprázdňovanie žalúdka a motilitu, oplyvňuje zmeny pH tráviacej sústavy (jedlo u zdravých jedincov v žalúdku obyčajne zvyšuje pH), prekrvenie splanchnickej oblasti (zvýšený prietok pečeňou, vyššia miera efektu prvého prechodu pečeňou), luminálny metabolizmus, sekréciu tráviacich enzýmov, ako aj biliárnu exkréciu. Neraz býva jedlo zodpovedné aj za vznik interakcií (viď odsek o interakciách). Celkovo však vplyv potravy na absorpciu liečiv závisí od charakteru konkrétneho liečiva (tab. 17). Soli žľožových kyselín sú povrchovo aktívne látky, ktoré uľahčujú disolúciu slabo rozpustných liečiv (*grizeofulvín*), avšak pri niektorých liečivách (*neomycín*, *kanamycín*) môžu byť zodpovedné aj za tvorbu nerozpustných a nevstrebateľných komplexov. Niektoré liečivá sa odporúča užívať nalačno (*azitromycín*, *furosemid*, *indinavir*, *levotyroxín*, *rifampicín*), iné spolu s jedlom (napr. *alopurinol*, *amiodarón*, *doxycyklín*, *mefenoxalón*, *prednizón*). V klinickej praxi sa riadime pokynmi uvedenými v SPC a PIL.

Tab. 17 Vplyv potravy na absorpciu liečiv.

Upravené podľa: Kohút, A. a Mirossay, L., 1999; Kester a kol., 2012.

ZNÍŽENÁ ABSORPCIA	ampicilín, atenolol, hydrochlorotiazid, izoniazid, kaptopril, kyselina acetylsalicylová, levodopa, makrolidy, penicilamín, penicilíny, sotalol, tetracyklíny, warfarín, železo
ONESKORENÁ ABSORPCIA	amoxicilín, cefalosporíny, digoxín, diklofenak, furosemid, kyselina acetylsalicylová, paracetamol, sulfónamidy, valproát
ZVÝŠENÁ ABSORPCIA	diazepam, grizeofulvín, hydralazíny, karbamazepín, labetalol, metoprolol, nitrofurantoín, propranolol
ŽIADEN VPLYV NA ABSORPCIU	metyldopa, penicilín V, prednizón, propyltiouracil, teofylín

Absorpcia z čreva býva závislá aj od biorytmov, pričom najväčší význam majú denné, tzv. cirkadiánne rytmy. Tie ovplyvňujú takmer všetky fyziologické procesy vrátane gastrointestinálnej motility, kyslosti žalúdka a času potrebného na jeho vyprázdenie, metabolizmu či prietoku krvi, čo vedie k denným fluktuáciám farmakokinetických parametrov. Napríklad C_{\max} propranololu o 8. hodine ráno je 48,2 $\mu\text{g/ml}^{-1}/\text{h}$, zatiaľ čo o 24. hodine je to 27,4 $\mu\text{g/ml}^{-1}/\text{h}$.

Aj viaceré patologické stavy a choroby tráviacej sústavy (napr. už spomínaná hnačka), prípadne chirurgické zákroky, ovplyvňujú absorpciu podávaných liečiv. Napríklad pri pernicióznej anémii, atrofickej gastritíde alebo po bariatrickej operácii žalúdka chýba vnútorný faktor nevyhnutný pre absorpciu vitamínu B_{12} . Iným príkladom môže byť achlorhydria, ktorá znižuje vstrebávanie slabých kyselín a naopak zvyšuje vstrebávanie slabých zásad. Pri celiakii a Crohnovej chorobe je na jednej strane zmenšená absorpčná plocha, ale na druhej strane môže byť zvýšená priepustnosť sliznice. Celkovo sa pri týchto chorobách pozoroval odlišný vplyv na absorpciu v závislosti od konkrétne podávaného liečiva (tab. 18).

Tab. 18 Príklady vplyvu črevných chorôb na intestinálnu absorpciu vybraných liečiv.

Upravené podľa: Kester a kol., 2012.

CHOROBA	ZVÝŠENÁ ABSORPCIA	ZNÍŽENÁ ABSORPCIA
Celiakia	cefalexín, erytromycín, klindamycín, kyselina acetylsalicylová, propranolol, sulfametoxazol, trimetoprim	amoxicilín, paracetamol, penicilín V
Crohnova choroba	klindamycín, propranolol, trimetoprim, sulfametoxazol	cefalexín, metronidazol, metyldopa, paracetamol

Pre vstup liečiva z tráviacej sústavy do krvného obehu je pochopiteľne dôležitým faktorom stav miestneho prekrvenia. To býva redukované napríklad pri hypovolémii, šoku alebo srdcovom zlyhávaní.

Pri perorálnej aplikačnej ceste musíme myslieť aj na riziko vzniku farmakokinetických interakcií, ktoré sa vyskytujú už na úrovni absorpcie, ale aj pri presystémovej eliminácii. Najčastejšie ide o interakcie typu liečivo – liečivo, pričom jednotlivé liečivá môžu ovplyvňovať absorpciu iného liečiva rôznym spôsobom (tab. 19). Príkladom interakcie liečivo – liečivo môže byť vplyv omeprazolu alebo ranitidínu na zvýšenie hodnoty pH v tráviacej sústave, čím sa znižuje vstrebávanie železa, vitamínu B_{12} alebo itraconazolu.

Tab. 19 Vplyv vybraných liečiv na absorpciu po perorálnom podaní.

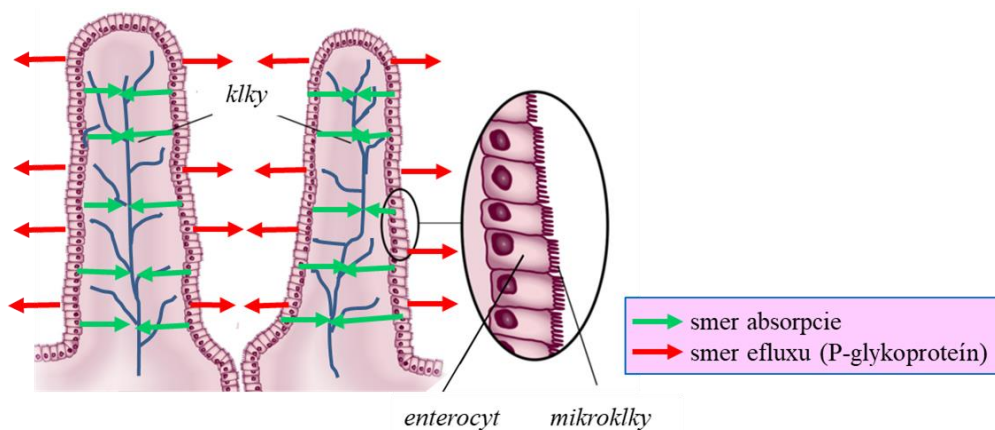
Upravené podľa: Kester a kol., 2012.

VPLYV NA PH V ŽALÚDKU A ČREVE	antacidá, H_2 antihistaminiká, inhibítory protónovej pumpy
VPLYV NA GASTROINTESTINÁLNU MOTILITU	anticholinergiká, laxatíva, metoklopramid
VPLYV NA GASTROINTESTINÁLNU PERFÚZIU	vazodilatanciá
INTERFERENCIA S FUNKCIOU SLIZNICE (ČREVNOU FLÓROU)	kolchicín, neomycín
CHELATÁCIA	hliník, chinolóny, kalcium, magnézium, tetracyklíny
ADSORPCIA	čierne uhlie
VÄZBA ŽLČOVÝCH KYSELÍN	cholestyramín

Známe sú aj interakcie liečivo – potrava, liečivo – nápoj, ale aj liečivo – iné xenobiotikum. Napríklad prítomnosť potravy v tráviacej sústave ovplyvňuje prístup liečiva k sliznici, motilitu i pH tráviacej sústavy, ale neraz býva jedlo zodpovedné aj za vznik nerozpustných komplexov s liečivami. Príkladom je kombinácia mliečnych potravín (jogurty, syry) obsahujúcich vápnik spolu s tetracyklínmi alebo chinolónmi (interakcia

liečivo – potrava), ktorá vedie k tvorbe nevstrebateľných komplexov. Podobný vplyv majú aj ďalšie dvoj- a trojmocné ióny, ktoré sú súčasťou potravy i vybraných liečiv (napr. *antacidá* obsahujú *ióny horčíka* i *hliníka*). Pri perorálnej farmakoterapii sa niekedy neodporúča pitie určitých nápojov, napríklad *grapefruitového džúsu*. Ten významne inhibuje CYP 450 (najmä izoenzým 3A4) v pečeni, čo môže viesť k toxicite ním metabolizovaných liečiv, akým je napr. *verapamil* (interakcia liečivo – nápoj). Navyše pôsobí ako inhibítor membránového transportéra známeho ako P-gp.

V prípadoch absorpcie niektorých liečiv (napr. *levodopa*, *5-fluorouracil*) cez sliznicu čreva pomocou transportérov je nutné myslieť na ich možnú saturáciu, ako aj kompetíciu s inými látkami, prípadne na ich geneticky determinovanú aktivitu. Existujú tiež opačne pôsobiace transportéry, ktoré naopak vypudzujú liečivá z enterocytov do lúmenu čreva, tzv. efluxné pumpy. Z nich je najznámejší už vyššie spomínaný transportér P-gp (obr. 36). Jeho zvýšená funkcia vedie k redukcii biologickej dostupnosti viacerých liečiv, ktoré sú ním prenášané (tzv. substráty, napr. *digoxín*). Tento proteín sa nachádza aj v iných tkanivách a orgánoch a je často diskutovaný vo vzťahu k liekovej rezistencii (napr. na *cytostatiká* alebo *antidepresíva*). Mnohé liečivá môžu navyše funkciu tohto proteínu inhibovať (inhibítory) alebo indukovať (induktory). Prehľad známych substrátov, inhibítorov a induktorov P-gp z radu liečiv uvádza príl. 1. Jeho funkciu ovplyvňujú tiež zložky výživy, napr. už uvádzaný *grapefruitový džús*, ktorý je jeho inhibítorom.



Obr. 36 Absorpcia a eflux liečiv v enterocytoch.

P-glykoproteín je zodpovedný za vypudzovanie liečiv von z bunky, a tým znižuje ich absorpciu.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 4 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Okrem vplyvu mnohých faktorov na absorpciu nevýhodou podávania ústami môžu byť aj nevhodné organoleptické vlastnosti lieku (napr. pre konkrétneho jedinca nepríjemná chuť alebo vôňa *antibiotík*: *penicilín*, *chloramfenikol*, ...), ktoré však často dokážeme preklenúť vhodnou prípravou lieku (napr. prídanie cukru alebo medu k horkým roztokom a pod.) alebo výberom vhodnej liekovej formy (vloženie liečiva do kapsúl, prídavok rôznych príchuť u liečiv určených pre deti a pod.). Pacientom neraz spôsobujú ťažkosti aj väčšie rozmery niektorých tuhých perorálnych liekových foriem, ktoré nemožno deliť.

Ďalším potenciálnym problémom býva priame dráždenie sliznice žalúdka podaným liečivom, ktoré môže u pacienta vyvolať nevoľnosť alebo vracanie (napr. *kyselina acetylsalicylová*, *diklofenak*, *železo*, *chlorid draselný*). Takéto látky sa odporúča podávať silne zriedené, po jedle alebo s prísadou hlienových látok (mucilaginóz). Nauzeu dokáže zmierniť tiež podanie studených nápojov. Ak je to možné, výhodné je použitie enterosolventných liekových foriem, ktorých obal sa rozpúšťa až v zásaditom prostredí čreva. Celkovo dráždivé a sliznicu tráviacej sústavy poškodzujúce účinky mávajú *cytostatiká*, z ktorých mnohé sa podávajú iba parenterálne (väčšina *antracyklínov*: *doxorubicín*, *epirubicín*). Samozrejmosťou je nemožnosť perorálneho podávania aj pri nevoľnosti a vracaní vyvolaných inými príčinami.

Je tiež nutné brať do úvahy skutočnosť, že prehltnutie navyše vyžaduje určitý stupeň spolupráce, preto perorálna aplikačná cesta nie je vhodná pri bezvedomí ani pre nespolupracujúcich pacientov (napr. mentálne

postihnutí jedinci, psychiatrickí pacienti). Z rovnakého dôvodu aj u malých detí preferujeme perorálne liekové formy v kvapalnej podobe (tzv. kvapalné perorálne liekové formy).

Najčastejšie situácie, v ktorých je využívanie perorálnej cesty nevhodné, sú uvedené v nasledujúcich bodoch:

- farmakoterapia liečivami indukujúcich nevoľnosť (nauzeu) a vracanie (napr. *antracyklíny*),
- farmakoterapia u pacientov s nauzeou a vracaním (napr. pri migréne),
- farmakoterapia u nespolupracujúcich jedincov a pri ťažkostiach s prehĺtaním (napr. deti a starší jedinci, mentálne retardovaní pacienti, bezvedomie),
- farmakoterapia liečivami, ktoré podliehajú degradácii tráviacimi enzýmami (napr. *inzulín*),
- farmakoterapia niektorými liečivami, ktoré nie sú absorbované cez sliznicu tráviacej sústavy (napr. *aminoglykozidy*) pri očakávaní ich systémových účinkov (mimo tráviacej sústavy),
- farmakoterapia liečivami, ktoré sú významne metabolizované v pečeni (napr. *lidokaín*).

Prehľad základných charakteristík perorálnej aplikačnej cesty uvádza príl. 2.

Klinické využitie

Ako už bolo spomínané, perorálna aplikačná cesta je v klinickej praxi najčastejšie používaná na dosiahnutie systémových účinkov. Je vhodná pre mnohé *analgetiká* a/alebo *antiflogistiká* (*diklofenak*, *ibuprofén*, *paracetamol*, *morfín*, ...), *antihypertenzíva* (*amlodipín*, *bisoprolol*, *metoprolol*, *prazosín*, *trandolapril*, ...), *antidysrytmiká* (*propafenón*, *amiodarón*, *sotalol*, *verapamil*, ...), *antiinfekčné liečivá* (*azitromycín*, *cefuroxim*, *doxycyklín*, *metronidazol*, *penicilín V*, *aciklovir*, *flukonazol*, ...), *antidiabetiká* (*dapagliflozín*, *glimepirid*, *metformín*, *pioglitazón*, *repaglinid*, *sitagliptín*, ...), *antihistaminiká* (*bilastín*, *bisulepín*, *desloratadín*, *fexofenadín*, *levocetirizín*, ...), *antidepresíva* (*amitryptilín*, *bupropión*, *citalopram*, *fluoxetín*, *mianserin*, ...), *antipsychotiká* (*aripiprazol*, *haloperidol*, *chlórprotixén*, *levomepromazín*, *olanzapín*, *risperidón*, ...), *sedatíva* (*midazolam*, *zolpidem*, *zopiklón*, ...), *anxiolytiká* (*alprazolam*, *diazepam*, *buspirón*, ...), niektoré *hormóny* (*etinyloestradiol*, *levotyroxín*, *prednizón*, ...), *antineoplastiká* (*kapecitabín*, *metotrexát*, *pazopanib*, *tamoxifén*, ...), *rádiopharmaká* (*jodid sodný*, *kyanokobalamín*, ...) a ďalšie liečivá.

Špecifickou situáciou je aplikácia liekov do tráviacej sústavy, ktoré sa síce nevstrebávajú, avšak ich výsledný účinok je systémový. Často ide o liečivá, ktoré ovplyvňujú metabolizmus endogénnych látok, napríklad glukózy alebo cholesterolu. Z *antidiabetík* medzi takéto látky patria napríklad *inhibitory alfa-glukozidázy* (*akarboza*, *miglitol*), ktoré v čreve inhibujú štiepenie oligo- a disacharidov. Dôsledkom je inhibícia vstrebávania jednoduchých cukrov v tenkom čreve a zníženie postprandiálnej glykémie. Z hypolipidemík takto pôsobia *sekretranty žľových kyselín* (*cholestyramín*, *kolestipol*).

Zriedkavo sa perorálny spôsob podávania (spojený s prehĺtnutím lieku) využíva za účelom dosiahnutia lokálnych účinkov. Príkladom je perorálne podanie polárnych, slabo absorbovateľných *glykopeptidových antibiotík* (*vankomycín*, *teikoplanín*) pri liečbe pseudomembranóznej kolitídy spôsobenej infekciou *Clostridium difficile*, ktorá býva dôsledkom antibiotickej liečby (napr. liečby *klindamycinom*). V tomto prípade môže byť pre liečbu infekcie postačujúci lokálny účinok liečiva v čreve. So zámerom dosiahnutia primárne lokálnych účinkov je možné podať aj *neomycín*, ktorý patrí k *aminoglykozidom*. Aj tieto *antibiotiká* sú vysoko polárne zlúčeniny, ktoré sa z čрева veľmi slabo absorbujú. Do plazmy sa dostane iba približne 1 % perorálnej dávky. *Neomycín* sa v niektorých krajinách podáva perorálne ako príprava čрева pred jeho operáciou (často spolu s *metronidazolom*) s cieľom prevencie pooperačných infekcií. Zriedkavou indikáciou je hepatálna kóma. V tomto prípade uvedené *antibiotikum* redukuje črevnú mikroflóru zodpovednú za tvorbu amoniaku. Iným perorálne podávaným liečivom s primárne lokálnym účinkom je *mesalazín* (*kyselina 5-aminosalicylová*, *5-ASA*), ktorý sa indikuje v liečbe ulceróznej kolitídy. Uvedená látka je zároveň aktívnym metabolitom *sulfasalazínu*, a dvoch ďalších, u nás nedostupných liečiv *balsalazidu* a *olsalazínu*. Aj *aktívne uhlie* podávané pri intoxikáciách pôsobí iba lokálne v čreve. Z ďalších, ústami podávaných liečiv s prevažne lokálnymi účinkami, používame v klinickej praxi aj nevstrebateľné *antacidá* (*hydroxid horečnatý*, *hydroxid hlinitý*).

3.2.2. ORÁLNA CESTA

Definícia

Pri orálnej aplikačnej ceste (z lat. výrazu *oralis* = ústny) podávame lieky na sliznicu ústnej dutiny a ďasien (obr. 37 – 39), prípadne na sliznicu hltana či hrtana, pričom samotné liekové formy sa na rozdiel od perorálnej cesty primárne neprehltajú.

Podtypom orálnej cesty môže byť **sublingválna cesta** (lat. výraz *sub* = pod, dolu a *lingua* = jazyk, tzn. aplikácia lieku na sliznicu nachádzajúcu sa pod jazykom) (obr. 38), **bukálna cesta** (lat. výraz *bucca* = líce, t. j. podávanie lieku na sliznicu líc) (obr. 39), **gingiválna cesta** (lat. výraz *gingiva* = ďasno, aplikácia na sliznicu ďasien) (obr. 39), prípadne pri podávaní lieku na sliznicu hrtana a hltana tzv. **laryngofaryngeálna cesta** (lat. *larynx* = hrtan, *pharynx* = hltan). V ústnej dutine je možné aplikovať vybrané lieky aj na zuby, vrátane zubných kŕčkov alebo do okolia nervov inervujúcich zuby, tzv. **dentálna cesta**, prípadne do periodontálneho priestoru, tzv. **periodontálna cesta**.



Obr. 37 Orálna aplikačná cesta využívaná na dosiahnutie lokálnych účinkov.

Na obrázku je znázornená aplikácia genciánovej violete.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

V ústnej dutine sa nachádza mnohvrstvomý epitel s tesnými medzibunkovými spojeniami, preto takéto podávanie vedie predovšetkým k lokálnym (topickým) účinkom. Časť liečiva však prechádza do dolných častí tráviacej sústavy a následne do systémového krvného obehu prostredníctvom prehltnutých slín. Na druhej strane vysoko lipofilné liečivá dokážu zo sliznice ústnej dutiny dobre prenikať aj do systémového krvného obehu. To viedlo k vývoju liekových foriem (najmä sublingválnych, bukálnych a gingiválnych), ktoré sú schopné dosiahnuť významné systémové účinky.

Celkovo je teda orálna aplikačná cesta spájaná s lokálnymi i systémovými účinkami.

Vhodné liekové formy

Za účelom dosiahnutia lokálnych účinkov je možné do ústnej dutiny aplikovať kvapalné, polotuhé i tuhé liekové formy, zriedkavejšie tiež plynulé. Z kvapalných sú to rôzne **kloktadlá**, **ústne vody**, **roztoky na ďasná**, **orálne roztoky**, **suspenzie**, **kvapky**. Z polotuhých liekových foriem to môžu byť **gély** alebo **pasty**. Tuhé orálne liekové formy zahŕňujú **pastilky** (existujúce aj v podobe lízaniek), **orálne kapsuly**, **žuvacie tablety**, **mukoadhezívne filmy**, **disky** či **tablety** (vrátane dentálnych). Z plynulých liekových foriem existujú **orálne aerodisperzie** vo forme sprejov. Novšie liekové formy zlepšujú adhérenciu pacienta k liečbe, znižujú riziko systémových, ale aj lokálnych nežiaducich účinkov alebo zjednodušujú aplikačné režimy.

Na dosiahnutie systémových prejavov je možné využiť **sublingválne tablety**, **sublingválne roztoky**, **bukálne tablety** i **bukálne filmy**, ako aj **orodispergovateľné tablety**. Obľúbená je aj **sublingválna roztoková aerodisperzia**. V niektorých krajinách existujú tiež **sublingválne kvapky**, prípadne **liečivé žuvačky**, z ktorých sa takisto väčšia časť liečiva vstrebáva cez sliznicu ústnej dutiny. Na prolongované uvoľňovanie liečiva sa používajú už spomínané **žuvacie tablety**, z ktorých niektoré sa vstrebávajú pri žuvaní už cez sliznicu v ústach.

Následne sa prehltnú, preto celkovo ide o kombináciu orálnej, sublingválnej, bukálnej i perorálnej aplikačnej cesty. Podobne je tomu aj pri **liečivých pastilkách**.

Spôsob podávania

Kvapalné liekové formy sa používajú napríklad na kloktanie alebo výplachy, kedy sa nakoniec liek z ústnej dutiny odstráni vyplúvnutím. Niektoré roztoky alebo polotuhé liekové formy nanášame tampónom alebo vatovou tyčinkou, prípadne prstami na postihnuté miesta. Liečivé pasty je možné aplikovať tiež zubnou kefkou.

Tuhé orálne liekové formy sa väčšinou nechávajú v ústach pomaly rozpustiť alebo sa cmúľajú či lížu, nesmú sa však hrýzť, prípadne žuvať. S výnimkou žuvacích tabliet sa samotné liekové formy neprehltajú. Mukoadhezívne liekové formy sa na sliznicu aplikujú na určitý čas odporúčaný v príslušnom SPC a PIL.

V prípade dostupnosti sa spreje s aerodisperziami priamo vstreknú na postihnuté miesta sliznice. Balenie väčšinou obsahuje vhodný aplikátor alebo nadstavec, ktoré po použití umývame teplou vodou. Pri aplikácii sprejov je potrebné chrániť oči pred zasiahnutím. V prípade zásahu očí liečivom sa odporúča ich vypláchnutie čistou vodou, prípadne vyhľadanie odbornej pomoci.

V prípade liekov určených na lokálne použitie sa musí dodržiavať presné dávkovanie, aby sa zamedzilo významnejším systémovým prejavom. Niektoré liekové formy nepodávame osobám, u ktorých nevieme zabezpečiť retenciu lieku v ústach. Aplikácia iných liečiv môže byť kontraindikovaná pri väčších, čerstvých poraneniach sliznice. Po aplikácii sa neodporúča jesť a piť optimálne aspoň 30 minút (minimálne 5 – 10 minút), aby bol zaistený dostatočne dlhý čas pre kontakt liečiva so sliznicou.

Lieky obsahujúce antiseptické a antiinfekčné liečivá sa neodporúča používať dlhšie ako 2 týždne, aby sa redukovalo narušenie prirodzeného mikrobiálneho prostredia ústnej dutiny a aby sa tak zabránilo premnoženiu patogénnych mikroorganizmov v tomto priestore.

Sublingválne alebo bukálne tablety určené na dosiahnutie systémových prejavov sa vyberajú z vnútorného obalu lieku (blistra) tesne pred použitím, pričom je potrebné zamedziť vlhkosti (aplikácia suchými rukami). Aby nedošlo k poškodeniu takýchto tabliet, nesmú sa cez blister pretláčať. Odporúča sa oddeliť jednu z blistrových jednotiek z blistrovej karty odtrhnutím v mieste perforácie. Potom je potrebné blister prehnúť pozdĺž čiary vytlačenej na zadnej strane fólie tak, ako je to naznačené. Odstránením fólie zo zadnej strany sa pacient dostáva k tablete. Tablety sa nesmú tiež deliť ani drviť. Sublingválne tablety sa vkladajú priamo pod jazyk na najhlbšom mieste, pričom sa nechávajú úplne rozpustiť bez hryzenia, cmúľania či prehltnutia (obr. 38). Bukálne tablety sa umiestňujú do hornej časti ústnej dutiny (nad hornú zadnú stoličku medzi ďasno a líce) (obr. 39). Tablety zostávajú vhodne umiestnené po dobu, ktorá je dostatočná na ich rozpustenie (obvyčajne 14 – 25 minút) alebo po dobu dosiahnutia účinku. Samozrejmosťou je zákaz sublingválne a bukálne tablety cmúľať, hrýzť alebo prehltnúť. Konzumovať jedlá a nápoje počas ich prítomnosti v ústnej dutine je rovnako zakázané. Iba v prípade, že zvyšky tablety ostanú v ústach aj po 30 minútach od podania, je možné ich prehltnúť a zapíť vodou. U pacientov so suchými ústami sa môže ústna sliznica pred aplikáciou navlhčiť vodou. Pri používaní bukálnych filmov sa najprv odporúča zvlhčiť vnútornú stranu líca jazykom alebo výplachom ústnou vodou. Následne sa suchými rukami uchopí bukálny film medzi ukazovák a palec. Predpísanou stranou sa film zatlačí na sliznicu líca a pridrží sa na mieste najmenej 5 sekúnd, kým sa pevne neprilepí. Po 5 minútach je už dovolené piť. Film sa obvyčajne rozpustí do 15 – 30 minút, prípadne aj po dlhšom čase. Počas tohto obdobia nie je možné jesť a manipulovať s filmom jazykom alebo iným spôsobom. Pri potrebe použitia viacerých filmov je vhodné použiť pravú i ľavú stranu ústnej sliznice, čím sa zamedzí prekrytiu podávaných filmov. Liečivé žuvačky sa odporúča pomaly prerušovane žuvať počas približne 30 minút. Prestávky sa robia vždy, keď sa pocíti chuť liečiva alebo pocit pálenia. Pri každom prerušení žuvania sa žuvačka umiestni pod jazyk alebo medzi ďasno a líce, kým chuť a/alebo pálenie neustane. Žuvacie tablety sa žuvajú a potom sa prehltnú, pričom nie je potrebné zapíjanie tekutinou. Orodispergovateľné tablety sa vkladajú do úst, kde sa nechajú rozpadnúť priamo v ústnej dutine (napr. na jazyku) za pomoci slín. Nie je potrebná voda ani iná tekutina, pričom tablety sa neprehltajú.

Aerodisperzie sú dostupné v dávkovacích pumpách, z ktorých obsah pred prvým použitím a po odstránení ochranného krytu pumpujeme najprv voľne do vzduchu až do doby, kým sa neobjaví samotná aerodisperzia. Rovnaký postup je potrebný aj v prípade, že sa dávkovač nepoužil dlhší čas. Následne je nevyhnutné priblížiť

pumpu vo vertikálnej polohe (s dávkovacím ventilom nahor) čo najbližšie k ústam a strieknuť dávku lieku priamo pod jazyk. Podaný liek sa nemá vdýchnuť ani prehltnúť. Po každej dávke je nutné okamžité zatvorenie úst. Celkovo je vhodná predovšetkým aplikácia vo vzpriamenej sediacej polohe.



Obr. 38 Sublingválna aplikačná cesta.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.



Obr. 39 Bukálna, eventuálne gingiválna aplikačná cesta.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Výhody a nevýhody

V prípade lokálnej (topickej) orálnej cesty je hlavným benefitom poskytnutie čo najcielenejšej farmakoterapie v mieste patologického procesu so súčasným nízkym rizikom systémových účinkov. Lieky určené na podávanie takouto aplikačnou cestou preto bývajú často distribuované ako lieky, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis. Ich výhodou je aj rýchly nástup účinkov v mieste podania. Pre niektoré choroby môže byť táto cesta rovnako vhodná alebo vhodnejšia ako systémové aplikačné cesty. Jednoduchá a neinvazívna aplikácia s možnosťou podávania v domácom prostredí sú jej ďalšími pozitívami. V závislosti od veku je možná tiež samoaplikácia. Medzi najčastejšie nevýhody patrí riziko vzniku lokálnych reakcií (podráždenie sliznice, pálenie, suchosť v ústach, alergie, ...). Pri náhodnom prehltnutí sa tiež zvyšuje variabilita dosiahnutých účinkov, ako aj riziko systémových nežiaducich prejavov. Navyše táto aplikačná cesta je v niektorých prípadoch nevhodná, a to pre málo spolupracujúcich pacientov. Obmedzujúco môže byť pacientom vnímané dlhšie uvoľňovanie liečiva z liekovej formy (čas potrebný na cmúľanie alebo lízanie a pod.) i nutné dočasné prerušenie požívania jedla a nápojov. Keďže ide o aplikáciu do úst, pacient vníma aj chute jednotlivých liekov, ktoré pre neho nemusia byť vždy vyhovujúce. Niektoré liečivá spôsobujú aj špecifické nežiaduce účinky, napríklad prechodné fialové sfarbenie potretých slizníc po aplikácii *genciánovej violete* (obr. 37). *Glukokortikoidy*, *antiseptiká* a *antiinfekčné liečivá* môžu narušiť lokálnu mikrofóru.

Ak ide o sublingválne, bukalne a gingiválne podanie liekov so systémovými účinkami, ich veľkou výhodou je vstrebávanie do vnútornej hrdlovej žily (*vena jugularis interna*) a následne cez hornú dutú žilu (*vena cava superior*) do systémového krvného obehu. Tým sa za ideálnych podmienok obchádza vstup do portálneho krvného obehu a efekt prvého prechodu pečeňou. Veľkou výhodou je aj výborné krvné zásobenie sliznice ústnej

dutiny. Celkovo je preto napriek malej absorpčnej ploche ústnej dutiny (približne 0,02 m²) pozorovaný rýchlejší nástup absorpcie a účinkov sublingválne podávaných liečiv ako je tomu pri vstrebávaní zo žalúdka alebo z distálnejších častí tráviacej sústavy. Účinky však kratšie pretrvávajú. Rýchlosť vstrebávania je dokonca porovnateľná s intravenóznou aplikáciou. Napríklad po podaní *glyceroltrinitrátu* (*nitroglycerín*) pri záchvate anginy pectoris sa účinok objavuje už v priebehu 1 – 1,5 minúty a trvá asi 30 minút. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne v priebehu asi 4 minút. V prípade dosiahnutia žiadaného efektu alebo po objavení závažných nežiaducich účinkov je možné absorpciu lieku a v ňom obsiahnutého liečiva či liečiv prerušiť vybratím zvyšnej časti lieku z úst von. Liečivá sú zároveň chránené pred agresívnym kyslým prostredím žalúdka (pH ústnej dutiny je okolo 7,0), ako aj pred pôsobením žlče a tráviacich enzýmov. Do úvahy však prichádza degradácia enzýmami prítomnými v slinách. Na druhej strane sublingválne a bukálne podávanie vyžaduje veľmi dobrú rozpustnosť v lieku obsiahnutých liečiv v tukoch (vhodný rozdeľovací koeficient v lipofilnej a vodnej fáze), preto nie je takáto aplikácia vhodná pre všetky liečivá. Uvedené cesty podávania navyše vyžadujú istú spoluprácu pacienta, ktorý musí udržať liek po určitý čas v ústach. Náhodné prehĺtnutie lieku alebo prehltávanie slín obsahujúcich rozpustené liečivo vedú k redukcii jeho systémových účinkov. Problematické môžu byť aj nevhodné organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť a pod.). V porovnaní so sublingválnou sliznicou je bukálna sliznica menej permeabilná a na dosiahnutie potrebných hladín liečiva v systémovej cirkulácii sa tiež často vyžaduje dlhý pobyt lieku v ústach. Bukálne liekové formy preto vyžadujú použitie pomocných látok zvyšujúcich prienik liečiva cez sliznicu (tzv. urýchľovače absorpcie, enhancery), ako aj látky podporujúce a predlžujúce sťaženú retenciu liečiva na bukálnej sliznici (potreba bioadhezívnych = mukoadhezívnych systémov).

Základné charakteristiky orálnej aplikačnej cesty sumarizuje príl. 3.

Klinické využitie

Orálna (topická) aplikačná cesta sa používa pri chorobách ústnej dutiny, d'asien a hltana, ako aj pri liečbe chorôb dýchacích ciest, prípadne tráviacej sústavy, ktoré sú sprevádzané prejavmi v krku alebo ústach. Z farmakoterapeutických skupín sa takto často aplikujú *lokálne antiseptiká* (*dichlórbenzylalkohol*, *dichlórbenzénmetanol*, *benzalkóniumchlorid*, *cetylpyridíniumchlorid*, *benzoxóniumchlorid*, *jódovaný povidón*, *chlórhexidín*, *amylmetakrezol*, *tridekánamóniumhydrogénadipát*, *hexetidín*, *genciánová violet*); *nesteroidné protizápalové lieky* (*benzylamidín*, *flurbiprofén*, *cholínsalicylát*); *lokálne anestetiká* (*benzokaín*, *lidokaín*, *tetrakaín*); *glukokortikoidy* (*triamcinolón*, *dexametazón*); *lokálne antibiotiká* a *chemoterapeutiká* (*hexetidín*, *tyrotrícín*); *lokálne antimykotiká* (*klotrimazol*, *nystatín*); lieky s liečivami rastlinného pôvodu (napr. *šalviová tinktúra*, *eukalyptus*, *mäta pieporná*, *mentol*, *tymol*); ako aj regeneračné látky (*alantoín*).

Na zuby sa aplikujú napr. *aminfluoridy* (*olaflur*, *dectaflur*, *fluorid sodný*) na prevenciu zubného kazu, do zubného kanálka a periodontálneho priestoru rôzne *antiseptiká* a *dezinficiencia* (napr. *chlórhexidín*, *peroxid vodíka*), do okolia nervov *lokálne anestetiká* (*lidokaín*) alebo látky na ich devitalizáciu (*paraformaldehyd*).

Sublingválna, bukálna, eventuálne gingiválna aplikácia sa používajú v niekoľkých prípadoch aj na dosiahnutie systémových účinkov. Typickým príkladom je použitie sublingválnych tabliet alebo sublingválnej roztokovej aerodisperzie s obsahom *glyceroltrinitrátu* pri záchvatoch anginy pectoris. Z *opioidných analgetík* sa sublingválne podáva vo forme tabliet *buprenorfín* i *fentanyl*, ako aj kombinácia *buprenorfín/naloxón* používaná na liečbu závislosti od opioidných drog. V klinickej praxi sú tiež využívané sublingválne tablety alebo roztoky s *alergénovými extraktmi z peľov rastlín* alebo *roztočov* za účelom zvyšovania ich imunologickej znášanlivosti ako liečba alergických stavov (tzv. alergénová imunoterapia). Pod jazyk je možné v prípade dostupnosti podávať aj *vitamíny*, *minerály* alebo *enzýmy*. Pri niektorých liekoch údaj o vhodnosti použitia sublingválnej aplikačnej cesty môže v SPC chýbať, no napriek tomu sa príležitostne takýmto spôsobom podávajú (postup „off-label“). Príkladom je obľúbená sublingválna aplikácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu *kaptoprilu* pri hypertenznej kríze. Sublingválne s očakávaním systémových účinkov je možné podať aj ďalšie kardiovaskulárne liečivá ako napr. *verapamil*, *propranolol*, ale aj *sedatíva*, napr. *midazolam* alebo *lorazepam*. V niektorých krajinách sú na trhu dostupné sublingválne kvapky *nikokodeínu* (*ester kodeínu*, ktorý pôsobí ako *antitusikum* a *analgetikum*). Vo forme bukálnych tabliet alebo filmu sa u nás používa na tlmenie prelomovej bolesti už spomínaný opioid *fentanyl*. Ako orodispergovateľné tablety sa distribuujú *escitalopram*, *mirtazapín*, *aripiprazol*, *olanzapín*, *donepezil*, *rivastigmin*, *memantín*, *loratadín*, *desloratadín*, *loperamid*, *azitromycín*, *ibuprofén*, *meloxicam*, *rizatriptán*, či niektoré *vitamíny* alebo *minerály*.

Na trhu sú dostupné aj liečivé žuvačky s obsahom *nikotínu* na liečbu závislosti od fajčenia. Existujú tiež pastilky vo forme liečivých lízaniek, napríklad s *fentanylom*. Sublingválne alebo bukálne podávanie je v súčasnosti vhodné aj pre *dezmopresín* (liečba diabetes insipidus alebo nočnej enurézy). Sublingválna aplikačná cesta sa navyše používa pri nelegálnom užívaní psychoaktívnych látok, akými sú napríklad *dietylamid kyseliny lysergovej* alebo *extáza* (3,4-metyléndioxy-N-metylamfetamín).

Predklinické štúdie poukazujú na potenciálne využitie sublingválneho alebo bukálneho podávania aj v prípadoch *vakcín* používaných ako ochrana pred vznikom vybraných infekcií (napr. vakcíny proti chrípke alebo infekcii vyvolanej baktériou *Helicobacter pylori*).

3.2.3. REKTÁLNA CESTA

Definícia

Rektálnu (podľa niektorých autorov perrektálnu) aplikačnú cestu charakterizujeme ako priame podávanie liekov do konečníka (z lat. výrazu *rectum* = konečník) (obr. 40). Jeho vnútornú stenu tvorí sliznica bez klkov s početnými pohárikovými bunkami vylučujúcimi hlien, pričom sa v prázdnom rekte nachádza približne iba 1 – 3 ml tekutiny. Pre viaceré rektálne liečivá je možný vstup z konečníka aj do systémového krvného obehu, preto je uvedená prístupová cesta využívaná na dosiahnutie nielen lokálnych, ale aj systémových účinkov.



Obr. 40 Rektálna aplikačná cesta.

Zdroj: fotoarchív Oddelenia detskej chirurgie DFN Košice.

Vhodné liekové formy

Rektálne je možné podávať tuhé, polotuhé i kvapalné liekové formy.

Aj keď najčastejšie sa podávajú **rektálne čapíky**, vhodné sú tiež **rektálne kapsuly**, **peny**, **gély**, **krémy** a **masti**, eventuálne **rektálne tampóny**. Z kvapalných rektálnych liekových foriem (nazývaných tiež **klyzmy**) sa používajú **rektálne suspenzie**, **emulzie** prípadne **rektálne roztoky**. Dostupné môžu byť aj **prášky pre rektálne roztoky a suspenzie**. Ako rozpúšťadlo sa používa voda alebo olej. Všeobecne väčšie množstvo tekutiny ako 50 ml vyvoláva defekačný reflex (ide o tzv. očistné klyzmy). Existujú tiež laxatívne, liečebné i diagnostické klyzmy (viď stať 2.3.3.5. Kvapalné liekové formy na rektálnu a vaginálnu aplikáciu).

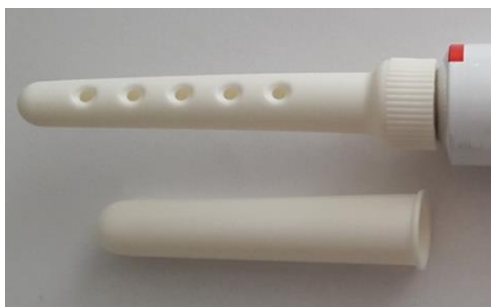
Spôsob podávania

Vo všeobecnosti sa všetky rektálne liekové formy odporúča, pokiaľ je možné, aplikovať po vyprázdnení (rýchlejšia absorpcia) a vykonaní bežnej hygieny okolia konečníka. Samozrejmosťou je tiež umývanie rúk, prípadne aplikátorov teplou vodou pred i po aplikácii lieku. V prípade aplikácie cudzím alebo infekčným osobám je nevyhnutné použitie rukavíc. Suspenzie i roztoky by mali mať teplotu ľudského tela. Aplikátory môžeme kvôli uľahčeniu zavádzania jemne navlhčiť alebo potrieť tenkou vrstvou vazelíny. Tuhé rektálne liekové formy majú byť zavedené až za vnútorný zvierač (u dospelých do hĺbky asi 10 cm, u detí asi 5 cm),

keďže v opačnom prípade hrozí ich vyklznutie. Počas aplikácie je pre pacienta nevyhnutné zabezpečiť súkromie a dôstojnosť.

Nepoškodený rektálny čapík sa po opatrnom vybratí z obalu a zasunutí jeho kónickej časti (hrotu) jemne zavádza do konečníka rukou (obr. 40) alebo aplikátorom. Niektorí autori naopak odporúčajú zavádzanie čapíka tupou stranou kvôli následne lepšiemu zovretiu konečníka. Takýto spôsob je však viac bolestivý, a preto nevhodný pre pacientov detského veku. Zavádzanie čapíka samotným pacientom sa môže uskutočniť rôznymi spôsobmi, napríklad v polohe na chrbte s roztiahnutými a k hrudníku pritiahnutými nohami, ale aj v polohe na bruchu, na boku s hornou nohou ohnutou v kolene alebo v polohe na lakt'och a kolenách. Čapíky určené na dosiahnutie systémových účinkov sa zavádzajú vždy hlbšie. Po aplikácii musí pacient ležať, aby sa znížilo riziko vyklznutia čapíka. U menších detí aplikujeme čapík v ľahu, pričom následne na cca 2 – 5 minút stláčame sedacie svaly (zadoček) rukou k sebe, aby sme zaistili udržanie čapíka v konečníku. Na uľahčenie zavádzania je možné čapík s obsahom tuku zahriať v dlaniach, s obsahom polyetylén glykolov navlhčiť vodou. Pacientovi môžeme tiež odporúčať dýchanie ústami, pri ktorom dochádza k lepšiemu uvoľneniu zvierača, a tým uľahčeniu aplikácie čapíka. V niektorých situáciách je v klinickej praxi potrebné podať iba polovičnú dávku dostupného čapíka. Vtedy čapík delíme nahriatym nožom na dve polovice, a to zásadne pozdĺžne kvôli rovnomernejšiemu rozdeleniu dávky. Čapíky sa musia uchovávať v podmienkach do 25 °C. Rektálne kapsuly sa zavádzajú podobným postupom. Pred samotným podaním je vhodné ich navlhčenie vodou.

Rektálnymi krémami alebo masťami sa natiera postihnutá vonkajšia časť konečníka, v prípade potreby ich hlbšej aplikácie sa použije vhodný, väčšinou priložený aplikátor, ktorý sa pred bezprostrednou aplikáciou nasadzuje na tubu lieku (obr. 41). Následne sa aplikátor po jeho naplnení časťou obsahu tuby zasúva do konečníka. Pri jeho pomalom vyťahovaní sa do rekta postupne vytláča asi 2 cm dlhý pruh krému alebo masti.

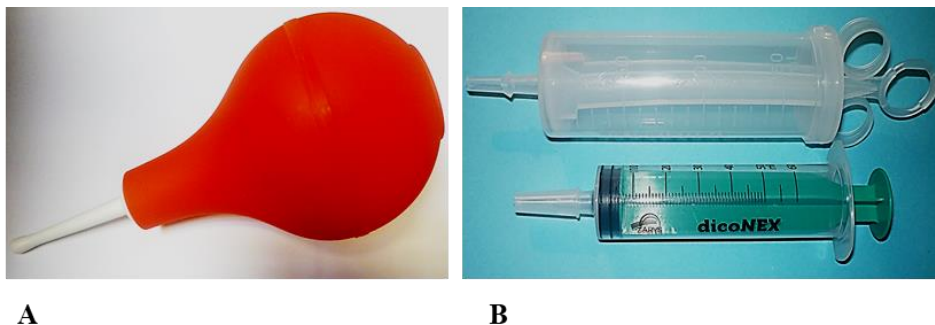


Obr. 41 Pomôcka (aplikátor) na podávanie rektálnych polotuhých liekových foriem.

Zatláčaním tuby sa polotuhý liek vytláča cez otvory v aplikátore.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Rektálna suspenzia (klyzma) pozostávajúca často z dispergovateľnej tablety a rozpúšťadla vyžaduje najprv rozpustenie tuhej zložky vo fľaške s roztokom bezprostredne pred použitím. Rovnomerné rozptýlenie tablety po vhození do roztoku dosiahneme cca 10 sekundovým pretrepávaním obsahu fľašky s ochranným krytom. Klyzma sa po odstránení ochranného krytu zavádza vo vhodnej polohe (ľah na ľavom boku s natiahnutou ľavou dolnou končatinou a pokrčenou pravou dolnou končatinou, prípadne opačným spôsobom pri ľahu na pravom boku). Horná časť aplikátora na fľaši sa asi do polovice jeho dĺžky jemne vsunie do konečníka a jej obsah sa pomaly stláčaním fľašky vytlačí. Fľašu držíme stlačenú až do vysunutia, čím sa zabráni spätnému nasatiu obsahu konečníka. Po podaní klyzmy (najvhodnejšie večer pred spaním) sa pacientovi odporúča poloha na bruchu (minimálne počas 5 minút). Následne by mal zaujať vhodnú polohu na spanie a snažiť sa zadržať nutkanie na stolicu, a tým retenciu suspenzie v konečníku čo najdlhšie (za ideálnych podmienok až do rána). Podobne sa podávajú aj rektálne roztoky. Pri roztokoch s veľkým objemom zavádzame aplikátor hlbšie. Po ich aplikácii má pacient niekoľkokrát zmeniť polohu tela, čím sa zabezpečí rovnomernejšie rozptýlenie tekutiny v čreve. Obr. 42 zobrazuje vybrané pomôcky na aplikáciu rektálnych roztokov.



Obr. 42 Bežné pomôcky na rektálnu aplikáciu.

A = rektálny irigátor, B = Janettova striekačka (hore) a striekačka pre katétre (dole).

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Rektálna aplikácia je v klinickej praxi najnovšie uskutočniteľná aj pomocou špeciálnych rektálnych katétrov (pripomínajúcich močové katétre) (obr. 43), ktoré sú určené na rektálne podávanie liekov v kvapalnom stave. V prípade tuhých liekov sa každá vhodná lieková forma (napr. tableta *kyseliny acetylsalicylovej*, *paracetamol*, *lorazepam*, *ondansetrón*, *metimazol*, *buspirón*, ...) musí pred podaním rozdrviť a následne resuspendovať vo vode. Katéter je využiteľný predovšetkým ako náhrada intravenózneho aplikáciej cesty v urgentných situáciách, ako aj v paliatívnej starostlivosti terminálnych stavov. Na rozdiel od intravenózneho podávania rektálne podávaný liek nemusí byť v tomto prípade sterilný. Katéter má na jednom konci balónik, ktorý sa po zavedení do konečníka nafúkne, pričom udržiava katéter v správnej polohe.



Obr. 43 Rektálny katéter.

A = port na nafukovanie balónika, B = port na podávanie lieku, C = značka umiestnenia katétra,

D = balónik, E = otvory uvoľňujúce liečivo.

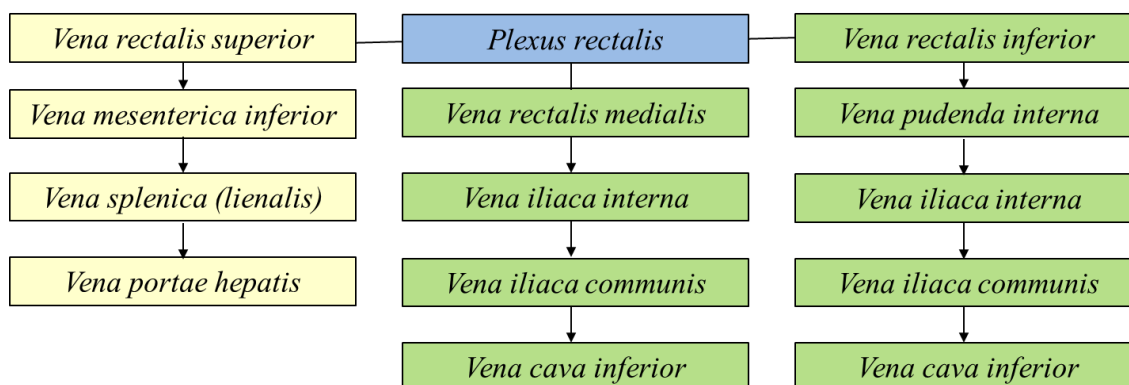
Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 5 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Výhody a nevýhody

Aj keď je absorpčná plocha konečníka veľmi malá (asi $0,04 - 0,07 \text{ m}^2$), sliznica hrubšia ako v iných častiach hrubého čreva a navyše netvorí klky, aj tak sa využívanie rektálnej aplikáciej cesty spája s niekoľkými výhodami. Jednou z nich je dobré prekrvenie konečníkovej sliznice, ktoré je bohatšie ako v ostatných častiach hrubého čreva. Navyše sa táto aplikácia cesta na rozdiel od perorálneho podávania spája s redukciou efektu prvého prechodu pečňou, ktorý v niektorých prípadoch významne znižuje biologickú dostupnosť podávaných liečiv, a tým ich terapeutickú hodnotu. Tento dôležitý jav úzko súvisí so žilovou (venóznou) drenážou konečníka, keďže vstup v lieku obsiahnutých látok do systémového krvného obehu sa uskutočňuje prostredníctvom konečníkových (rektálnych) žíl.

Všeobecne farmakokinetika rektálne podaného liečiva závisí od miesta jeho vstrebania sa v rekte. Napriek tomu, že konečníkové žily sú navzájom poprepájané a tvoria hustú sieť – *plexus rectalis*, krv z hornej tretiny

konečníka je odvádzaná predovšetkým hornou konečníkovou žilou (*vena rectalis superior*) do dolnej mezenterickej žily (*vena mesenterica inferior*), ktorá je súčasťou portálneho krvného obehu (obr. 44). Tým sa liečivo dostáva do pečene, kde môže dochádzať k jeho biotransformácii (metabolizácii), a teda presystémovej eliminácii. Na druhej strane je stredná a dolná časť konečníka drenovaná najmä strednou a dolnou konečníkovou žilou (*vena rectalis medialis* a *vena rectalis inferior*) cez dolnú dutú žilu (*vena cava inferior*) až do veľkého krvného obehu, čím sa prechod cez *vena portae hepatis* a pečeň obchádza (obr. 34 a 44).



Obr. 44 Žilová drenáž konečníka.

Obrázok zobrazuje drenáž konečníkových žíl (*vena rectalis superior*, *vena rectalis medialis* a *vena rectalis inferior*) vytvárajúcich *plexus rectalis* (žltá farba = drenáž do portálneho krvného obehu, zelená farba = drenáž do veľkého krvného obehu, viď bližšie vysvetlenie v texte).

Obyčajne má preto liečivo podané do konečníka vyššiu biologickú dostupnosť a rýchlejší nástup účinku (do 15 minút), ktorý je na druhej strane v porovnaní s perorálnym podávaním liekov kratší. Aj keď z uvedeného vyplýva, že vhodnejšie je aplikovať lieky do dolnej časti konečníka, rektálne tuhé a polotuhé liekové formy sa rýchle topia a už po 15 minútach sa roztopená hmota rozlieva po celej ploche rektálnej sliznice. Rozsiahlu plochu sliznice konečníka pokrývajú logicky aj rektálne roztoky. Celkovo preto približne 50 % rektálne podanej dávky liečiva podlieha vplyvu prvého prechodu pečeňou. Všeobecne sa však názory na dávkovanie rektálne podávaných liečiv líšia, od odporúčania dodržiavať rovnaké dávkovanie ako pri perorálnej aplikácii liekov až po dávkovanie dosahujúce 1,5 – 3 násobok perorálnej dávky. O účinku podávaného lieku do konečníka rozhoduje tiež pH rektálnej tekutiny (7,5 – 8,0) i rozdeľovací koeficient liečiva olej/voda, ako aj vlastnosti pomocných látok (napr. základov). Z uvedených skutočností vyplýva, že exaktné stanovenie dávky pre konkrétne rektálne liečivo by malo vychádzať vždy z prevedených predklinických i klinických experimentov so súčasným prihliadnutím na chemické a fyzikálne vlastnosti liečiva i pomocných látok.

Veľkým benefitom tejto prístupovej cesty je možnosť podávať farmakoterapiu pacientom, u ktorých je bežné perorálne podávanie liekov obťažné, nespoľahlivé alebo nemožné. Využíva sa predovšetkým pri stavoch sprevádzaných nevoľnosťou a vracaním, pooperačne, ako aj u nespokupujúcich jedincov alebo pacientov s poruchami vedomia. Rektálna aplikácia je vhodná aj pri akýchkoľvek ťažkostiach s prehltním (struma, nádory krku, stavy po náhlej cievnej príhode, anatomické defekty, psychogénna príčina, ...) či inou poruchou prechodu cez tráviacu sústavu. Ďalším benefitom je možnosť podávania väčších dávok liekov. Pri tejto aplikačnej ceste nedochádza k dráždeniu sliznice horných častí tráviacej sústavy a liečivá prítomné v konečníku nepodliehajú degradácii vplyvom nízkeho pH alebo tráviacich enzýmov. Výhody vyplývajúce zo spôsobu aplikácie sú tiež predpokladom jej častého využitia v pediatrickej a geriatrickej praxi, ako aj pri farmakoterapii u terminálne chorých pacientov (*analgetiká*, *antipyretiká*, *antiemetiká*, *laxatíva*, ...). Nepochybným benefitom tejto aplikačnej cesty je jej využitie pre farmakoterapiu rovnako v domácom prostredí i v zdravotníckych zariadeniach. Na rozdiel od perorálnej cesty podávania nie sú organoleptické vlastnosti rektálne podávaných liekov (chuť, vôňa alebo vzhľad) limitujúcim faktorom.

V závislosti od konkrétnych, v rektálnej liekovej forme obsiahnutých liečiv je možné rektálnu aplikáciu využiť s cieľom dosiahnutia ich systémových (celkových) alebo lokálnych (miestnych) účinkov, prípadne sú použiteľné za účelom diagnostiky (*síran barnatý, jódové kontrastné látky*).

Nevýhodou rektálneho podávania je premenlivá a neúplná absorpcia liečiv, ako aj s ňou súvisiaca menšia predvídateľnosť koncentrácie účinnej látky v krvi. Prekážkou býva aj diskomfort, lokálne dráždenie alebo poranenie sliznice konečníka s krvácaním, prípadne jej zápal. Z tohto dôvodu nie je rektálna aplikácia vhodná pre imunokompromitovaných pacientov, u ktorých hrozí vysoké riziko vzniku komplikácií aj pri menších poraneniach. Kontraindikáciou sú aj závažnejšie poruchy zrážania krvi, hnačka, traumatické a postradiačné poškodenia konečníka a stavy po jeho operácii. U niektorých jedincov je rektálny spôsob podávania liekov nepríjemný, ťažšie akceptovateľný, prípadne vyvolávajúci rozpaky či úzkosť, a to najmä v prípade podávania inou osobou. Zložky vypudeného čapíka (napr. tuk použitý ako čapíkový základ) môžu zanechávať stopy na spodnej bielizni.

Príl. 4 sumarizuje základné charakteristiky rektálnej aplikačnej cesty. Celkovo prevládajú jej benefity, a preto má doteraz v klinickej praxi nezastupiteľné miesto.

Klinické využitie

Typickým príkladom podania rektálnych liekových foriem s očakávaním ich systémového účinku je napríklad aplikácia čapíkov s obsahom *paracetamolu* (zníženie zvýšenej telesnej teploty, tlmenie bolesti), *ibuprofenu*, *diklofenaku* alebo *indometacínu* (zníženie zvýšenej telesnej teploty, tlmenie bolesti a zápalu), či čapíkov obsahujúcich *tietylperazín* (tlmenie nauzey a vracania), *fenpiverín* alebo *pitofenón* (tlmenie spastických bolestí pri kolikách). V minulosti sa s obľubou používali rektálne aj *sedatíva* (napr. *diazepam* pri febrilných kŕčoch u detských pacientov). Do konečníka je v prípadoch dostupnosti na trhu možné podávať aj ďalšie liečivá, napr. *ergotamín*, *chlórpromazín*, *morfín*, *prednizón*, *teofylín* alebo *tiopental*.

Prednostne lokálne účinky naopak očakávame pri aplikácii *glycerínových* a *bisakodylových* čapíkov (liečba zápchy, príprava na diagnostické vyšetrenia či pred- a pooperačné uľahčenie vyprázdnenia konečníka), čapíkov s obsahom *mesalazínu* (= *kyselina 5-aminosalicylová/5-ASA*, protizápalové účinky pri ulceróznej kolitíde rekta), či čapíkov obsahujúcich rôzne liečivá účinné pri farmakoterapii hemoroidov (*antihemoroidiká*), ako sú vazoprotektívne látky *tribenozid* (zníženie kapilárnej priepustnosti, zvýšenie vaskulárneho napätia a protizápalové účinky) alebo *fluokortolónpivalát* (tlmenie zápalu a alergickej reakcie kože, zníženie kapilárnej priepustnosti), lokálne anestetiká *lidokaín* alebo *cinchokaín* (rýchla úľava od pálenia, svrbenia a bolesti), *polykrezulén* (selektívna koagulácia nekrotického alebo patologicky zmeneného tkaniva, lokálne hemostyptické a antiseptické vlastnosti, podpora reepitalizácie), *oxid titaničitý* (vysušujúce účinky, podpora hojenia rán) či *galan bismutitý* (dezinfekčný a adstringentný účinok). Na trhu je aj rektálna masť s obsahom *glyceroltrinitrátu* určená na úľavu od bolesti spôsobenými chronickými análnymi fisúrami. Na dosiahnutie lokálnych účinkov v rekte sa používajú tiež rektálne suspenzie. Príkladom je aplikácia *glukokortikoidu budezonidu* pri liečbe ulceróznej kolitídy.

3.2.4. GASTRICKÁ A INTESTINÁLNA CESTA

Definícia

V určitých prípadoch sa za účelom dosiahnutia systémových účinkov (prípadne lokálnych) využíva podávanie liekov priamo do žalúdka alebo čreva (najčastejšie do duodena a jejuna). Takéto podávanie vyžaduje dostupnosť vhodných zdravotníckych pomôcok alebo zariadení. Používajú sa najmä sondy, v niektorých situáciách aj pumpy.

Vhodné liekové formy

Uvedenými aplikačnými cestami sa sondami aplikujú predovšetkým kvapalné liekové formy (**roztoky**, **suspenzie** alebo **emulzie**). Z polotuhých liekových foriem sú pre sondy aj pumpy vhodné najmä **gély**. Z tuhých liekových foriem sú odporúčané iba niektoré z nich, a aj to iba po vhodnej predchádzajúcej úprave (tab. 20).

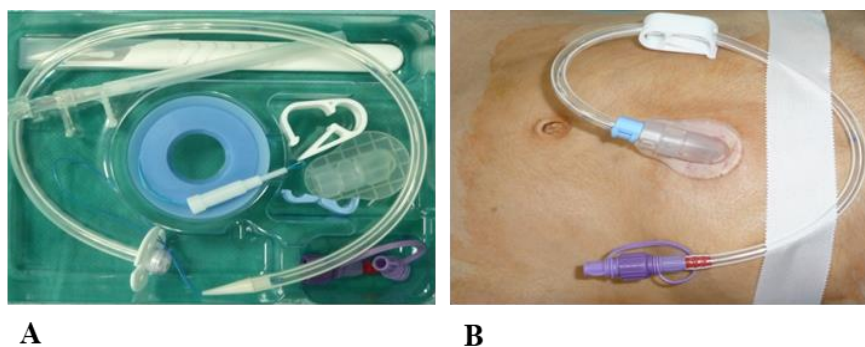
Tab. 20 Vhodnosť pevných liekových foriem na podávanie sondou.

Zdroj: prevzaté a upravené podľa Linhartová, 2015.

VHODNÉ (TYP ÚPRAVY)	NEVHODNÉ
Tablety (rozdrvenie a/alebo dispergovanie v tekutine) Šumivé tablety (rozpustenie v tekutine) Dražé (rozdrvenie a dispergovanie v tekutine) Tvrde kapsuly s obsahom prášku (vysypanie a dispergovanie v tekutine) Tvrde kapsuly s obsahom peliet s enterosolventným obalom alebo s obsahom peliet s riadeným uvoľňovaním liečiva (vhodné iba pre určité lieky s touto liekovou formou; vysypanie a dispergovanie v tekutine, pelety musia ostať neporušené)	Sublingválne tablety Bukálne tablety Tablety s enterosolventným obalom Tablety a kapsuly s riadeným uvoľňovaním liečiva Mäkké kapsuly s obsahom lipofilnej tekutiny

Spôsob podávania

Na podávanie liekov do žalúdka či tenkého čreva (duodena alebo jejuna) sú v klinickej praxi využívané rôzne typy sond primárne určených pre umelú výživu. Podľa lokalizácie ich dolného konca sa delia na gastrické a enterálne (duodenálne alebo jejunálne). V prípade, že sú zavádzané nosom, ide o nazogastrickú, nazoduodenálnu alebo nazojejunálnu sondu. Často sa však zavádzajú aj endoskopicko-perkutánnym zákrokom cez brušnú stenu do žalúdka (perkutánnu endoskopickú gastrostómiu = PEG) (obr. 45) či jejuna (perkutánnu endoskopickú jejunostómiu = PEJ alebo perkutánnu endoskopickú gastrojejunostómiu = PEGJ), ako aj chirurgicky (operačná gastrostómia alebo jejunostómia). Zriedkavejšie sa využíva perkutánnu rádiologickú gastrostómiu alebo gastrojejunostómiu. Zatiaľ čo sondy zavedené nosom sú vhodné na krátkodobé používanie (dni, týždne), u pacientov s ich niekoľkomesačnou či niekoľkoročnou potrebou preferujeme sondy zavedené stómiou. Výživa alebo liečivá sa vpravujú do vonkajšieho zakončenia sondy napr. striekačkou pre katétre alebo Janettovou striekačkou (obr. 42B), prípadne pumpami (obr. 46).



Obr. 45 Perkutánnu endoskopickú gastrostómiu (PEG).

A = set používaný na zavedenie PEG, B = PEG po zavedení u pacienta.

Zdroj: fotoarchív Oddelenia detskej chirurgie DFN Košice.

Jednotlivé sondy sa líšia svojím priemerom, ktorý sa udáva v jednotkách French (skratky Fr, Fg, FR alebo F) alebo Charriere (skratky Ch alebo CH). Ide o tú istú jednotku vyjadrujúcu vonkajší priemer sondy, pričom 3 Fr = 1 mm (analogicky 1 Fr = 1/3 mm). Sondy používané v klinickej praxi majú obyčajne priemer 3 – 34 Fr. Z hľadiska posúdenia vnútorného priemeru sond je dôležitý materiál, z ktorého sú vyrobené. Môže to byť polyvinylchlorid, polyuretán, silikón i latex. Silikónové a latexové sondy sú vo všeobecnosti mäkšie

a ohybnejšie. Aby sa zabránilo ich kolapsu, ich steny bývajú hrubšie. Pri rovnakej hodnote Fr je ich prievit preto užší a častejšie dochádza k ich upchatiu.

V určitých situáciách sú na sondy napojené špecifické externé prenosné zdravotnícke pomôcky nazývané pumpy (obr. 46), ktoré elektronicky dávajú podávané lieky podľa nastavených režimov.

Pri nutnom podávaní viacerých liekov, prípadne aj v kombinácii s aplikáciou umelej výživy, je nevyhnutné dodržiavať medzi jednotlivými aplikáciami časové odstupy. Odporúčané sú aj pravidelné preplachy sond pred i po jednotlivých aplikáciách liekov a výživy, a to s dostatočným množstvom tekutiny (20 ml). Liek je potrebné aplikovať pomaly a oddelene od podávania umelej výživy.



Obr. 46 Duodenálna pumpa na aplikáciu intestinálneho gélu.

Zobrazená pumpa obsahuje gél s kombináciou liečiv *levodopa/karbidopa*, ktorá sa používa v liečbe Parkinsonovej choroby.

Zdroj: fotoarchív Neurologickej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice.

Výhody a nevýhody

Jednoznačným benefitom intragastrickej, intraduodenálnej alebo intrajejunálnej aplikačnej cesty s využitím sond je možnosť aplikácie lieku alebo liekov do žalúdka alebo tenkého čreva pacienta aj pri nemožnosti či kontraindikácii perorálneho príjmu (napr. stav po náhlej cievnej mozgovej príhode, neurodegeneratívne choroby, stenózy v hornej časti tráviacej sústavy, bezvedomie a pod.). Celkovo však v takýchto situáciách uprednostňujeme najskôr iné, alternatívne cesty podávania liekov (napr. sublingválnu, rektálnu, transdermálnu a pod.).

Hlavným účelom použitia pumpy je dosiahnutie vyrovnaných hladín liečiv v krvi, keďže dávajú podávaný liek do sondy kontinuálne alebo podľa nastavených režimov.

Nie všetky lieky a nie všetky liekové formy sú však vhodné na takýto druh aplikácie. Vzhľadom na priemer a dĺžku sond je logické, že kvapalné liekové formy budú považované za najvhodnejšie. Aj tie sa však spájajú s určitými nežiaducimi účinkami (riziko nevoľnosti a intolerancie väčšieho objemu tekutiny, meteorizmus, kŕče, osmotická hnačka v prípade obsahu niektorých pomocných látok, napr. *sorbitol*, vyššie riziko tvorby bezoárov s následným upchatím sondy pri použití sirupov a pod.). Proces spracovania liekov (najmä tuhých liekových foriem) sa navyše spája s rizikom vzniku ich nežiaducich účinkov u pripravujúcej a podávajúcej osoby, čo môže byť zvlášť nebezpečné v prípade tehotenstva (kongenitálne malformácie u plodu pri úprave liekovej formy *bosentanu*, *finasteridu* a pod.). Karcinogénne, teratogénne a cytotoxické liečivá sú preto na podávanie uvedenými aplikačnými cestami nevhodné.

Sondami určenými na aplikáciu umelej výživy by sa mali podávať iba liekové formy určené na perorálnu aplikáciu, ktorých fyzikálno-chemické vlastnosti sú prispôbené podmienkam v žalúdku a/alebo v tenkom čreve. Napriek tomu nikdy nemôžeme vylúčiť zmeny v biologickej dostupnosti liečiva a jeho terapeutickú odpoveď. Očakávané účinky u pacienta preto musíme dôslednejšie monitorovať. Pri niektorých liečivách (napr. s úzkou terapeutickou šírkou a závažným rizikom vzniku nežiaducich účinkov) je možné využiť stanovenie koncentrácie liečiva v biologických tekutinách, najčastejšie v sére, plazme alebo v moči (tzv. terapeutické monitorovanie hladín liečiv = TDM, z angl. výrazu Therapeutic Drug Monitoring).

Za určitých okolností je možné do sond podať aj intravenózne alebo rektálne liekové formy. Pri injekčných formách je vždy potrebné skontrolovať osmolalitu (mnohé sú hypertonické), ako aj prídavné látky (napr. v injekčnej forme lieku s obsahom *amiodarónu* sa vyskytuje nevhodný *polyetylén glykol*, sondou sa preto majú podávať iba upravené tablety s obsahom tohto liečiva). Intravenózne liekové formy je obvyčajne nevyhnutné zriediť s 30 – 60 ml vody.

Na posúdenie potenciálnej účinnosti podávaného liečiva je dôležité poznať tiež umiestnenie distálneho konca sondy (rozdiele pH, prítomnosť enzýmov a pod.). Napríklad *digoxín* sa primárne absorbuje v žalúdku, preto jeho podanie nazojejunálnou sondou vedie k redukcii jeho absorpcie.

Medzi všeobecné komplikácie spojené s použitím sond zaraďujeme ich vysunutie, mikrobiálnu kontamináciu s následným rizikom hnačky alebo ich upchatie (použitie úzkych sond, suspenzií, tvorba bezoárov, napr. po *sukralfáte* a sirupoch). Nebezpečnou situáciou je regurgitácia ich obsahu s rizikom vzniku život ohrozujúcej aspiračnej pneumónie. Možno je aj traumatické poškodenie sliznice (pri zavádzaní alebo používaní sondy), prípadne zápal, nekróza nosovej sliznice alebo ezofagitída. Sonda môže vyvolávať bolesť a celkovo viesť k zníženiu kvality života.

Za limitujúci faktor sa považujú aj interakcie s inými súčasne podávanými liečivami (nevhodná kombinácia kyslého roztoku *tioridazínu* alebo *prometazínu* s *antacidami*), ako aj výživou. Ak je to možné, redukuje sa počet podávaných liekov na maximálne možnú mieru. Odporúča sa tiež nastavenie pacienta na liečivá s dlhým polčasom, avšak tablety a kapsuly s riadeným uvoľňovaním liečiva nie sú vhodné. Z hľadiska interakcií s výživou býva problémom predovšetkým jej kontinuálne podávanie v prípade obsahu väčšieho množstva proteínov (väzba *fenytoínu*, *warfarínu*, ...), pektínu a vlákniny (znížená absorpcia *paracetamolu*, *digoxínu*, ...) či kovov, ako sú napríklad *železo*, *kalcium*, *horčík* a iné (väzba *chinolónov*, *tetracyklínov*, ...). Na druhej strane aj liečivá môžu ovplyvniť vstrebávanie určitých zložiek výživy. Bol zaznamenaný vyšší výskyt osteomalácie v dôsledku tvorby nerozpustných komplexov *antacid* obsahujúcich *horčík* a *hliník* s *fosfátmi*, ktoré sú zložkou podávanej výživy. V prípade možného intermitentného podávania výživy sa ako prevencia vzniku interakcií odporúča dodržiavať medzi aplikáciou potravy a podávaním liekov vhodné časové odstupy. Menej často dochádza k interakciám aj so samotným materiálom sondy (väzba *karbamazepínu*, *fenytoínu*, *diazepamu*, *klonazepamu* alebo *fluorochinolónov* na stenu sondy). Vtedy je vhodné riediť podávané liečivá s 30 – 60 ml vody. Na druhej strane iné liečivá (napr. *klometiazol*) môžu meniť kvalitu niektorých plastov, z ktorých sú sondy vyrobené, pričom sa mení ich permeabilita. V takýchto situáciách sa odporúča prechodné prerušenie podávania výživy, ako aj prepláchnutie sondy pred i po podaní lieku (preplach s 10 – 30 ml, najvhodnejšie s prevarenou vodou izbovej teploty). Ak sa kvôli podávaniu liekov často prerušuje podávanie výživy, k ďalším potenciálnym problémom patrí tiež nutričný deficit.

V prípade použitia sond na súčasné odsávanie žalúdočného alebo črevného obsahu je potrebné brať do úvahy odstránenie určitej časti podaného liečiva.

Z legislatívneho hľadiska ak nie je aplikačná cesta pomocou sond vymedzená v SPC, ide napriek jej užitočnosti o tzv. postup „off-label“. Je preto nutné o takejto situácii informovať pacienta alebo zákonného zástupcu a oboznámiť sa s právnymi predpismi príslušnej krajiny, prípadne nariadeniami príslušného zdravotníckeho zariadenia. Pred samotným podaním lieku touto formou je vhodné konzultovať klinického farmaceuta alebo klinického farmakológa.

Zhrnutie základných charakteristík zameraných na výhody a nevýhody týchto enterálnych aplikačných ciest s využitím sond pre umelú výživu, prípadne púmp uvádzajú príl. 5 a 6.

Klinické využitie

Sondami sa môžu podávať okrem *umelej* výživy tiež rôzne liečivá (napríklad *kyselina acetylsalicylová*, *alfuzosín*, *tamsulozín*, *alopurinol*, *atenolol*, *nimodipín*, *ondansetrón*, *perindopril*, *prazosín*, *tyroxín*, ...), ak sa vyskytujú vo vhodných liekových formách obsahujúcich prípustné pomocné látky. Zároveň musia mať vhodné fyzikálno-chemické vlastnosti a nesmú byť nebezpečné pre podávajúci personál. Informácie o vhodnosti konkrétnych liekov na používanie sondami sú však často z dostupných zdrojov informácií o lieku (SPC, PIL) nepostačujúce. Existujú však monografie zamerané na túto problematiku, prípadne je možné získať potrebný

údaj z vedeckých článkov alebo po konzultácii s farmaceutom. Sondami je možné aplikovať aj *kontrastné látky* (napríklad *síran barnatý*) pri diagnostických výkonoch.

S indikáciou enterálnej pumpy sa stretávame napr. v neurológii pri liečbe Parkinsonovej choroby. Je známe, že u pacientov s pokročilým štádiom tejto choroby dochádza napriek farmakoterapii k výraznému kolísaniu hladín dopamínu, čo vedie k tzv. fenoménu „on-off“ (striedanie stavov stuhnutia = rigidity s prejavmi nekontrolovaných pohybov = dyskinéz). Jedným z faktorov, ktorý vedie k fluktuáciám hladín podávaného liečiva, a v konečnom dôsledku i k výkyvom hladín dopamínu v centrálnej nervovej sústave, je aj nerovnomerné vyprázdňovanie žalúdka. Znížiť riziko tohto javu dokážeme preto obídením žalúdka, ako aj kontinuálnym podávaním lieku pomocou pumpy priamo do tenkého čreva. Takýmto spôsobom môžeme v súčasnosti podávať intestinálny gél obsahujúci kombináciu liečiv *levodopa/karbidopa*, ktorý bol prvýkrát aplikovaný v roku 1986. Celkovo sa gél podáva počas dňa približne v rozmedzí 16 hodín. V noci sa aplikuje iba v medicínsky odôvodnených prípadoch. Napriek výhodám sa približne u jednej tretiny pacientov podávanie týchto liečiv pomocou pumpy predčasne ukončuje z dôvodu infekcie alebo dávkou neovplyvniteľnej dyskinézie. Existujú tiež pumpy na podávanie umelej výživy.

3.2.5. INTRAVENÓZNA CESTA

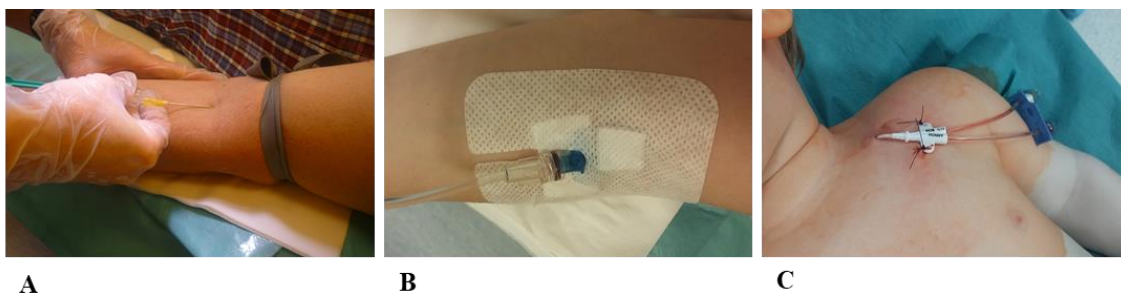
Definícia

Intravenóznú cestu (z lat. výrazov *intra* = vnútri, *vena* = žila) charakterizujeme ako invazívnu aplikáciu injekčného lieku, parenterálnej výživy alebo transfúzných liekov priamo do žilového (venózneho) systému pacienta. Miestom aplikácie môžu byť periférne i centrálné žily (obr. 47). Hlavným cieľom je iniciovanie rýchlej systémovej reakcie organizmu alebo naopak pomalé dlhodobé podávanie liečiva.

Vhodné liekové formy

Najčastejšie sa používajú **injekčné roztoky** a **infúzne roztoky**, ktoré umožňujú aplikáciu väčších objemov tekutiny. Infúzne roztoky môžu byť podľa rozpustenej látky kryštaloidné alebo koloidné, podľa osmotickej koncentrácie izotonické, hypertonické, prípadne hypotonické. Ako medziprodukty sa distribuuju aj **prášky**, **koncentráty**, **lyofilizáty**, prípadne **gély pre injekcie** a **intravenózne infúzie**, ktoré sa pripravujú tesne pred podaním.

Existujú tiež intravenózne lieky vo forme **injekčných** alebo **infúzných emulzií** či **infúzných suspenzií**, ktoré však podávame zriedkavo, a to z dôvodu rizika embolizácie.



Obr. 47 Intravenózna aplikačná cesta.

A = priame podávanie lieku do periférnej žily vo forme intravenózneho injekcie, B = podávanie lieku cez intravenóznou kanylu zavedenú v periférnej žile, C = katetrizácia *vena subclavia* určená na podávanie liekov do centrálnej žily.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice (A) a fotoarchív Oddelenia detskej chirurgie DFN Košice (B a C).

Spôsob podávania

Vstup do žilového systému je možný s využitím injekčnej ihly, kanyly alebo žilového katétra, ktoré sa zavádzajú do periférnej, prípadne v určitých situáciách (nemožnosť kanylácie na periférii alebo potreba dlhodobého podávania) aj do centrálnej žily (obr. 47). Najčastejším miestom vpichu sú povrchové, dobre viditeľné žily na tele. U dospelého jedinca sú to najmä žily predlaktia, u dojčiat často žily na hlavičke. Uprednostňujú sa žily na nedominantnej končatine. Mali by byť dostatočne veľké, naplnené, na pohmat mäkké a rovné. Nevhodné sú žily na ochrnutej končatine, malé, nehmataiteľné, tuhé a sklerotické žily, žily so známami zápalu, ako aj žily používané na eliminačné metódy (napr. na dialýzu) alebo žily po predchádzajúcej kanylácii. Menej vhodné sú žily na dolných končatinách. Pri potrebe kanyly sú nevhodné aj žily v lakťovej jame kvôli obmedzeniu ohýbania hornej končatiny v lakti. Z centrálnych žíl sa lieky a parenterálna výživa najčastejšie aplikujú do vnútornej hrdlovej žily (*vena jugularis interna*) a podkľúčnej žily (*vena subclavia*) (obr. 47C), u novorodencov je tiež možnosť využitia pupočníkovej žily (*vena umbilicalis*). Pri potrebe dlhodobého intravenózneho podávania liečiv (napr. liečba onkologickej choroby) je možné pacientovi menším chirurgickým zákrokom zaviesť do podkožia tzv. podkožný žilový port. Ide o uzavrený systém, ktorý sa skladá z katétra zavedeného do centrálnej žily a vlastného portu (tzv. komôrky). Port sa zavádza na také miesto, aby pacienta čo najmenej obťažoval a súčasne umožňoval jednoduchý prístup a manipuláciu (napr. pri katetrizácii podkľúčnej žily býva umiestnený v podkoží nad prsným svalom). Súčasťou portu (komôrky) je špeciálna membrána, ktorá vydrží aj 2 000 vpichov špeciálnou ihlou, pričom port môže byť využívaný aj niekoľko mesiacov. Hlavnou výhodou tohto systému je okrem dlhodobého využívania aj to, že pacient nie je traumatizovaný opakovanými bolestivými vpichmi do žíl, keďže bolestivosť vpichu do portu je minimálna.

Celkovo je pri intravenóznom podávaní najvhodnejšia poloha pacienta v ľahu, pretože reakcia na liek môže byť veľmi rýchla a nepredvídateľná.

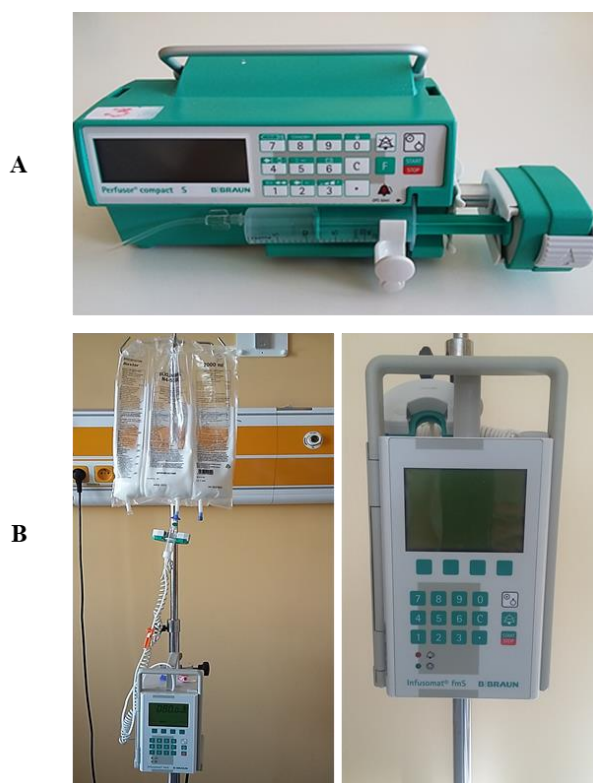
Dostupné a vhodné liekové formy na intravenózne podávanie môžeme do periférnej alebo centrálnej žily aplikovať trojakým spôsobom:

- ako bolus (jednorazová rýchla injekcia do žily pomocou injekčnej striekačky s ihlou; celá dávka prechádza do krvného obehu takmer okamžite; zaznamenávame vysoké vstupné plazmatické koncentrácie liečiva),
- intermitentne (prerušované podávanie liekov počas určitej doby pomocou intravenózne kanyly; zaznamenávame pravidelne sa opakujúce vysoké vstupné plazmatické koncentrácie liečiva),
- kontinuálne (podávanie liekov zmiešaných v infúznom roztoku počas dlhšieho časového úseku; cieľom je dosiahnuť konštantné plazmatické hladiny liečiva a dlhšie pretrvávajúce účinky).

Celkovo ide o invazívnu aplikáciu liekov, pričom sa u podávajúceho personálu vyžadujú nielen anatomické a klinické skúsenosti, ale aj dostatočná technická zručnosť. Liek sa zásadne pripravuje bezprostredne pred podávaním. Prvotným krokom je aseptické nasatie lieku z ampulky alebo injekčnej liekovky do injekčnej striekačky. Liek sa aplikuje do žily buď priamo univerzálnou injekčnou striekačkou s nasadenou ihlou použitím venepunkcie (obr. 47A) alebo cez žilovú kanylu (obr. 47B) či centrálny tzv. „kaválny“ žilový katéter (obr. 47C), v prípadoch infúzií s využitím infúznej prevodovej súpravy. Intravenózne injekcie možno do kanyly aplikovať aj pomocou elektronického lineárneho perfúzora (injektomatu) (obr. 48A), ktorý zabezpečuje plynulé podávanie lieku. V prípadoch používania infúzií zabezpečuje plynulé presné podávanie liekov infúzna pumpa (obr. 48B).

Pri venepunkcii na periférii je potrebné dodržať odporúčaný uhol sklonu ihly k povrchu kože, ktorý by mal mať v prípadoch intravenózneho podávania hodnotu 25° (obr. 49).

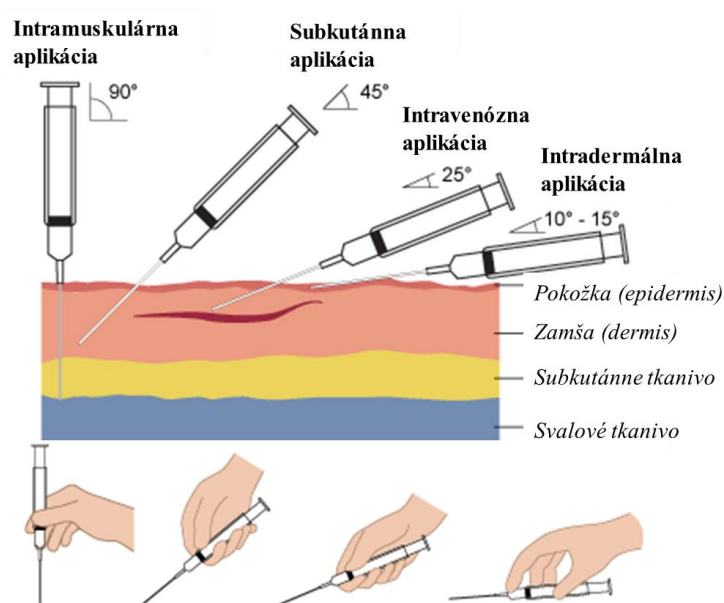
Samozrejmosťou je odstránenie vzduchových bublín zo striekačky i opakovaná aspirácia (spätne nasávanie do striekačky) počas podávania na potvrdenie, či sa ihla nachádza v žile. Maximálna doba zavedenia kanyly je 72 hodín, pričom vyžaduje pravidelné ošetrovanie. Podrobné postupy injekčného podávania liekov spolu s ich prípravou sú podrobnejšie popísané v učebniciach ošetrovateľstva, postupy kanylácie centrálnych žíl v učebniciach chirurgie alebo anesteziológie a intenzívnej medicíny.



Obr. 48 Zariadenia na dávkovanie intravenózných kvapalných liekových foriem.

A = elektronický lineárny perfúzor, B = infúzna pumpa.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.



Obr. 49 Spôsob injekčného podávania liekov.

Pri subkutánnej aplikáčnej ceste sa v prípadoch použitia kratších ihlých odporúča vpich ihly pod uhlom 90° rovnako ako pri intramuskulárnej aplikáčnej ceste.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 6 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

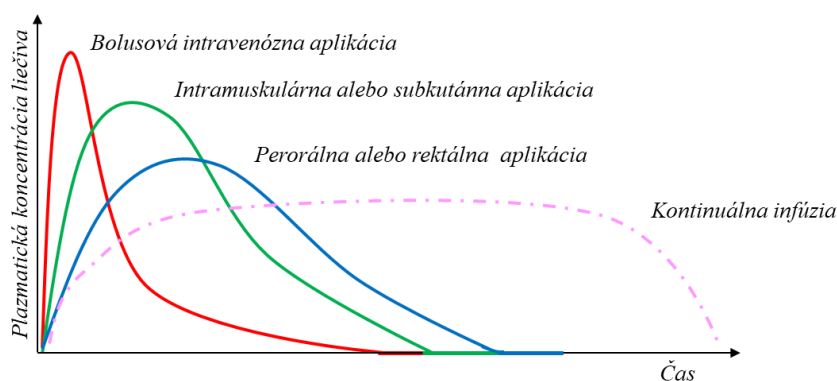
Pri intravenóznom podávaní liekov je nutné vždy myslieť na bezpečnosť pacienta i podávajúceho personálu. Okrem správnej indikácie lieku a jeho dávky je pri jeho príprave i aplikácii nevyhnutné striktné dodržiavanie všetkých princípov sterility (hygiena rúk, prostredia, zdravotníckych pomôcok, prípravy samotných liekov a miesta vstupu). Pri príprave liekov pre viacerých pacientov alebo príprave viacerých liekov nesmieme zabudnúť na označovanie injekčných striekačiek administratívnym štítkom s menom a priezviskom pacienta, názvom lieku, jeho sily a cesty podávania, v prípadoch podávania v lôžkových zariadeniach aj s číslom izby pacienta. V prípadoch podávania viacerých liečiv naraz je nutné poznať ich chemickú kompatibilitu (napr. miešateľnosť). Pri podávaní dodržiujeme aj špeciálne pokyny uvádzané v SPC (ochrana pred svetlom a pod.). Nesmie sa zabúdať ani na zabezpečovanie priechodnosti kanýľ či katétrov (preplach *heparínom*). Pri infúznom podávaní je dôležitá tiež rýchlosť podávania lieku, ktorú môžeme presnejšie riadiť použitím dávkovacích púmp. V prípadoch aplikácie transfúzií sú dôležité skúšky compatibility krvných skupín a Rh faktora.

Výhody a nevýhody

Základné charakteristiky intravenózne cesty uvádza príl. 7. Pri jej využití sa liek dostáva priamo do krvného obehu, pričom odpadá fáza liberácie i absorpcie. Jej veľkým benefitom je preto rýchly nástup účinku (zvyčajne do 1 minúty po podaní), čo je často využiteľné v situáciách vyžadujúcich urgentnú farmakoterapiu (akútne srdcové zlyhávanie: *furosemid*, status asthmaticus: *adrenalin*, status epilepticus: *diazepam* a pod.). Na rýchlom nástupe účinku sa podieľa tiež obchádzanie efektu prvého prechodu pečťou. Na druhej strane je uvedená prístupová cesta vhodná aj v situáciách, kedy sa liek naopak musí podávať pomaly a dlhšiu dobu (infúzie).

Intravenózna aplikačná cesta predstavuje vo farmakológii optimum, štandard. Dohodou jej bola prisúdená hodnota biologickej dostupnosti 1 alebo 100 %. Vo vzťahu k nej porovnávame biologickú dostupnosť všetkých ostatných ciest podávania liekov. U niektorých liečiv však musíme rátať s efektom prvého prechodu pľúcami (vychytávanie, kumulácia, enzymatická degradácia alebo oneskorené vylučovanie z pľúc), prípadne s biotransformáciou liečiva v samotnej krvi. Pľúcny efekt prvého prechodu je typický napr. pre *propranolol*, *lidokain*, *fentanyl*. V erytrocytoch sa vychytáva a metabolizuje *adenozín*.

Celkovo je pri bolusovom intravenóznom podaní účinok lieku najrýchlejší, najintenzívnejší, ale zároveň najkratší, čo súvisí s časom dosiahnutia C_{max} liečiva i jej pretrvávaním (obr. 50).



Obr. 50 Zmeny plazmatickej koncentrácie liečiva v čase pri využívaní rôznych aplikačných ciest.
Rýchlosť nástupu účinku a jeho pretrvávanie závisí aj od liekovej formy, preto uvedená schéma neplatí absolútne.

Intravenóznou aplikačnou cestou podávame veľké množstvo liekov resp. liečiv, pričom predstavuje najčastejší parenterálny spôsob ich podávania. Využívame ju u všetkých vekových kategórií. Je vhodná aj pre vysokomolekulárne liečivá (napr. *heparín*, *atrakúrium*), liečivá na báze proteínov a peptidov (monoklonálne protilátky: *adalimumab*, *trastuzumab*, niektoré hormóny: *inzulín*), polárne liečivá (*vankomycín*) i hypertonické roztoky (*manitol*). Vzhľadom na necitlivosť intimy steny žíl a zriedenie liečiva v krvi môžeme ňou podávať tiež dráždivé látky (*cytostatiká*: napr. *doxorubicín*).

Prostredníctvom infúzie môžeme podávať do organizmu aj veľké objemy tekutín (napr. infúzie s obsahom *elektrolytov* pri dehydratácii). Pri použití vhodných elektronických zariadení (lineárny perfúzor, infúzna pumpa) je jej výhodou možná presná regulácia dávky i rýchlosti podávania liečiv.

Napriek absolútnej potrebe tejto aplikačnej cesty v mnohých situáciách, sú známe aj jej viaceré nevýhody. Celkovo nie je vhodná na používanie v domácom prostredí, keďže podávanie do žily musí vykonávať iba kompetentná a vyškolená osoba (lekár, prípadne kvalifikovaná zdravotná sestra na základe písomného poverenia lekárom).

Pri nesprávnom intravenóznom podaní môže dôjsť k viacerým komplikáciám. Jednou z nich je nezamýšľaná, náhodná aplikácia mimo žilu, tzv. paravenózne podanie alebo extravazácia. Liečivo vtedy preniká do okolitého tkaniva, ktoré následne poškodzuje (vzniká zápal, pľuzgiere či nekróza). Podanie mimo žilu sa na začiatku prejavuje tvorbou vyvýšeniny v mieste vpichu, pričom pacient pociťuje bolesť či pálenie. Na zmiernenie uvedenej reakcie sa odporúča prerušenie aplikácie lieku, aspirovanie podanej tekutiny striekačkou, aplikácia roztoku NaCl 0,9 % alebo 1 500 jednotiek hyaluronidázy do kanyly, priloženie studeného (extravazácia *antracyklínov*) alebo teplého (extravazácia *taxánov* a *vinka alkaloidov*) obkladu, vhodná je aj lokálna alebo celková aplikácia *glukokortikoidov*, prípadne sú nutné iné špecifické postupy (napr. podanie protilátky *dexrazoxanu* pri extravazácii *doxorubicínu*). Niektoré liečivá spôsobujú pri extravazácii v okolitom tkanive závažnejšie prejavy, pričom k extravazácii dochádza zároveň častejšie (napr. v dôsledku poškodenia cievnej steny vplyvom podávaného liečiva) (tab. 21).

Tab. 21 Liečivá s vyšším rizikom poškodenia okolitého tkaniva pri extravazácii.

Upravené podľa: <https://infusionnurse.org/2016/10/25/vesicants-not-just-chemo-agents-part-2/>.

ZÁVAŽNÉ A ČASTÉ POŠKODENIE TKANIVA PRI EXTRAVAZÁCIÍ	<p>Lieky obsahujúce cytostatiká: <i>dušikatý yperit, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, daktinomycín, mitomycín C, vinblastín, vinkristín, vinorelbín, docetaxel, paklitaxel</i></p> <p>Lieky obsahujúce kalcium: <i>chlorid vápenatý, glukonát vápenatý</i></p> <p>Sympatomimetiká: <i>adrenalin, noradrenalin, dopamín, dobutamín, fenylefrín</i></p> <p>Koncentráty elektrolytov: <i>chlorid sodný</i> ($\geq 3\%$)</p> <p>Koncentrované bikarbonáty: <i>hydrogenuhličitan sodný</i></p> <p>Kontrastné látky: neiónové</p> <p>Koncentrovaná parenterálna výživa (≥ 900 mOsm/l)</p> <p>Iné: <i>dextróza</i> ($\geq 12,5\%$), <i>fentyolín, prometazín, vazopresín</i></p>
STREDNE ZÁVAŽNÉ A MENEJ ČASTÉ POŠKODENIE TKANIVA PRI EXTRAVAZÁCIÍ	<p>Antiinfekčné látky: <i>acyklovir, nafcilín, pentamidín, vankomycín</i></p> <p>Barbituráty: <i>fenobarbital, pentobarbital</i></p> <p>Iné: <i>amiodarón, arginín, dextróza</i> (10 – 12,5 %), <i>manitol</i> ($\geq 20\%$), lieky obsahujúce <i>draslík</i></p>

Ďalšou komplikáciou je riziko vzniku infekcie až život ohrozujúcej sepsy. Veľmi závažné bývajú tiež embolotoxické reakcie, ktoré vznikajú pri neplánovanej intravenózne aplikácii depotných foriem liekov určených výhradne na podávanie do svalov alebo podkožia. Príkladom môže byť náhodné preniknutie *depotných penicilínov* (*prokaín-benzylpenicilín, benzatín-benzylpenicilín*) zo svalu do malých ciev žilového systému, v ktorých vznikajú oklúzie, ale uplatňuje sa aj toxické pôsobenie samotnej látky. Tento jav sa v literatúre označuje ako *Hoigného syndróm* (čítaj „oanie“). Reakcia na takéto podanie vzniká náhle, často už počas aplikácie injekcie. Ku mikroembolizáciám môže dochádzať v rôznych orgánoch, nevýnimajúc centrálny nervový systém, preto sú klinické prejavy pestré. Zahrňujú dušnosť, zrakové, sluchové alebo chuťové halucinácie, poruchy reči, nevoľnosť, nepokoj, zmätenosť, úzkosť a strach zo smrti, kŕče či zmeny vedomia. Bola popísaná

tiež zástava dychu a obehu s letálnym koncom. V prevencii takejto reakcie sa odporúča striedanie miesta vpichu pri opakovaných injekciách a vstrekovanie lieku pod nižším tlakom. V prípade náhodného prieniku nevhodných liekov do arteriálneho riečiska ide o tzv. *Nicolauov syndróm*, ktorý je charakterizovaný vznikom lokálnej ischemickej príhody. Postihnutá artéria reaguje na liek spazmom a následným trombotickým procesom, pričom dochádza k vzniku nekrózy. Odporúča sa okamžité podanie spazmolytík a antitrombotická liečba. Trombózy a embolizácie vznikajú nielen po *penicilínoch*, ale aj po iných liečivách (napr. po náhodnom intravenóznom podaní *bazálnych inzulínov: inzulín NPH, glargín, detemir, degludek*). Celkovo sa preto pre intravenózne podávanie preferujú lieky vo vodnom pravom roztoku, a to v rozlične veľkom množstve. Podávanie suspenzií a olejových roztokov do žíl je zriedkavé z dôvodu rizika embolizácie. Príkladom takejto aplikácie je podávanie *amfotericínu B* vo forme infúznej suspenzie, v ktorej je liečivo v komplexe s fosfolipidmi, čím sa zlepšuje transport liečiva cez membrány. Pre intravenózne podávanie už boli pripravené aj vhodné mikroemulzie. Vo forme emulzie sa do žíl aplikujú aj viaceré druhy *parenterálnej výživy*, z liečiv napr. *propofol*.

Pri intravenózne aplikácii hrozí pacientom v prípade vniknutia vzduchu do krvného obehu tzv. embolizácia vzduchom. Život ohrozujúcim stavom býva aj veľmi rýchly rozvoj anafylaktickej reakcie a iných nežiaducich účinkov u citlivých jedincov. Po transfúziách je možné navyše pozorovať posttransfúzne reakcie.

Ďalšou nevýhodou intravenózne injekcie alebo infúzie je nemožnosť zastaviť ich prienik do systémového krvného obehu po ich aplikácii. Pri podávaní väčších objemov tekutín dochádza u pacientov aj k obehovým komplikáciám (zlyhanie srdca, pľúcny edém). Pri kanylácii centrálnych žíl je možné tiež poškodenie artérií, nervov alebo vznik pneumotoraxu. Menej závažným problémom je vznik hematómu v mieste vpichu. Príležitostne dochádza tiež k prepichnutiu steny žily, pričom nastane podkožné krvácanie. V takomto prípade je potrebné výkon prerušiť. Ak ide o žilu na periférii, priložíme studený obklad s alkoholom a stiahneme končatinu obvazom. Bežnou nevýhodou sú aj technické problémy s nájdením vhodnej cievy a s úspešnou aplikáciou injekcie (napr. oslabenie steny žíl u starších alebo kachektických jedincov). Zriedkavo môže dôjsť tiež k zalomeniu ihly v mieste vpichu.

Celkovo sa pri intravenóznom podávaní odporúča pomalé vstrekovanie lieku za neustálej kontroly (tzv. pomalá intravenózna injekcia), aby sme zabránili počiatočnej extrémnej koncentrácii liečiva v plazme, a teda toxicite. Niektoré látky vyžadujú niekoľkominútovú infúziu (napr. *tramadol, amoxicilín a tikarcilín s kyselinou klavulanovou, doxorubicín, propofol, midazolam*), iné aj niekoľkohodinovú (*amfotericín B* alebo *vankomycín*).

Vzhľadom na vysoké kritériá kladené na prípravu intravenózných liekových foriem (napr. sterilita, apyrogenita, izotonickosť, izoacidita, izoviskozita), ako aj potrebu viacerých zdravotníckych pomôcok (ihly, striekačky, kanyly, katetre, ...) či zachovávanie aseptických podmienok je intravenózne podávanie finančne náročnejšie. Pyrogény sa považujú za termostabilné, voči sterilizácii odolné látky polysacharidovej povahy vznikajúce vplyvom mikroorganizmov, ktoré už v minimálnom množstve indukujú po ich intravenóznom alebo inom injekčnom podaní kaskádu chemických reakcií zodpovedných za zvýšenie telesnej teploty prostredníctvom vplyvu na termoregulačné centrum v hypotalame. Všetky injekčné liekové formy musia byť preto nielen sterilné, ale aj apyrogénne. Veľké objemy hypotonických roztokov vyvolávajú hemolýzu, hypertonické dráždia stenu žily a spôsobujú jej zápal alebo trombózu. Pri pomalom podaní malého objemu nemusí byť roztok izotonický, lebo nastáva dostatočné zriedenie krvou.

Pri príprave intravenózných liekov je potrebné brať do úvahy aj riziko vzniku farmaceutických interakcií vznikajúcich mimo organizmu (tzv. inkompatibilit), ku ktorým by mohlo dôjsť pri nesprávnej kombinácii látok v jednej injekčnej striekačke alebo infúzii. Napr. *antimykotikum amfotericín B* sa nesmie kombinovať s elektrolytmi (napr. *fyziológickým roztokom*), preto sa riedi v roztoku 5 % glukózy.

U detí a citlivých jedincov sa môže pri podávaní do žily objaviť strach z injekcie a bolesti. Uvedená aplikačná cesta vyžaduje navyše častejší monitoring pacienta (napr. klinické pozorovanie, TDM a iné).

Klinické využitie

Intravenózna aplikačná cesta je bežne používaná v ambulantných i lôžkových zdravotníckych zariadeniach v rôznych situáciách, kedy nemáme možnosť využitia iných spôsobov podávania liekov (vracanie, bezvedomie,

urgentný stav, chýbanie liekových foriem pre iné cesty podávania, lokálna dráždivosť látky, polarita látky a pod.). Vzhľadom na jej rýchle účinky má nezastupiteľné miesto predovšetkým v intenzívno-resuscitačnej starostlivosti.

Uvedená cesta podávania je indikovaná predovšetkým za účelom terapeutickým (väčšina intravenózných látok), prípadne diagnostickým (*kontrastné látky*).

Do žily bežne podávame mnohé *analgetiká* (*metamizol, morfín, paracetamol, tramadol, ...*), *antineoplastiká* (*doxorubicín, vinkristín, paklitaxel, cisplatina, cetuximab, ...*), *antibiotiká* (*vankomycín, gentamicín, tigecyklín, meropenem, aztreonam ...*), *antimykotiká* (*amfotericín B, mikafungín, ...*), *antivirotiká* (*aciklovir, ganciklovir, peramivir, ...*), *antidysrhythmiká* (*amiodarón, lidokain, ...*), *katecholamíny* (*adrenalin, noradrenalin, dopamin, ...*), *celkové anestetiká* (*tiopental, propofol, ketamín, ...*), *imunosupresíva* (*metotrexát, cyklofosfamid, hydrokortizón, imunoglobulíny, ...*), *rádiofarmaká* (^{131}I , ^{32}P) i *rádiokontrastné látky* (*gadobutrol, jopromid, kyselina amidotrizoová, ...*).

V klinickej praxi sa intravenóznou aplikačnou cestou podávajú často nielen injekcie, ale aj infúzie, a to v nasledujúcich situáciách:

- na udržanie alebo vyrovnanie tekutinovej a elektrolytovej rovnováhy (*kryštaloidné roztoky: fyziologický roztok, polovičný fyziologický roztok, roztok 5 % alebo 10 % glukózy, Ringerov roztok, Darrowov roztok, Hartmanov roztok, Plasmalyte*),
- na doplnenie cirkulujúceho objemu (*koloidné roztoky: Dextrán, Rheodextrán, Haes-steril alebo Gelofusine*),
- na vyrovnanie acidobázickej rovnováhy (*4,2 % a 8,4 % roztok hydrogenuhličitanu sodného pri acidóze alebo 5,35 % roztok chloridu amónneho pri alkalóze*),
- na vyvolanie osmotickej diurézy (*hypertonické roztoky: manitol 10 % a 20 %, sorbitol 40 %, glukóza 10 %, 20 %, 40 %*),
- pri potrebe udržať v organizme určitú hladinu lieku po dlhší čas, t. j. ako nosiče liekov (*fyziologický roztok, 5 % alebo 10 % glukóza*),
- zabezpečenie energetických potrieb organizmu (*rôzne roztoky pre parenterálnu výživu*).

Intravenózne sa podávajú tiež transfúzie, ktoré pôsobia ako náhrada krvi alebo jej zložiek pri akútnej alebo chronickej strate krvi, nedostatočnej tvorbe krviniek, zvýšenej spotrebe alebo nedostatočnej tvorbe faktorov zrážania. V tejto indikácii sa podávajú:

- celú krvnú preparáciu (*celá krv, erytrocytárna masa, erytrocytárna suspenzia, premytá erytrocytárna masa, koncentrát granulocytov, trombocytov alebo leukocytov*),
- deriváty krvnej plazmy (*natívna tekutá krvná plazma, zmrazená ľudská plazma, čerstvá zmrazená ľudská plazma, sušená ľudská plazma*),
- frakcie krvnej plazmy (*albumín, imunoglobulíny, antihemofilický kryoprecipitát – faktor V, faktor IX, antitrombín III, trombín, fibrinogén, koncentráty koagulačných faktorov: napr. faktora II, VII, IX a X*).

3.2.6. INTRAARTERIÁLNA CESTA

Definícia

Intraarteriálnou aplikačnou cestou (z lat. výrazov *intra* = vnútri, *arteria* = tepna) vstupujú lieky priamo do systémového krvného obehu, pričom sa invazívnym postupom (obvyčajne po katetrizácii) vpravujú do väčších tepien (obr. 51) alebo do vybraných tepien zásobujúcich určitý orgán alebo oblasť tkaniva s cieľom dosiahnuť najmä lokálne účinky. V literatúre sa zvykne osobitne vyčleňovať **intrakoronárna cesta** (vpravenie liekov do vencovitých, t. j. koronárnych artérií).



Obr. 51 Intraarteriálna aplikačná cesta.

Intraarteriálna aplikácia obyčajne vyžaduje katetrizáciu tepien (na obrázku katetrizácia *arteria femoralis*).

Zdroj: fotoarchív Oddelenia detskej chirurgie DFN Košice.

Vhodné liekové formy

Do tepien sa vpravujú predovšetkým injekčné alebo infúzne **roztoky**, ktoré sa používajú aj na podávanie do žilového systému.

V posledných rokoch pribudli na trh aj špeciálne **arteriálne implantáty** uvoľňujúce vybrané liečivá.

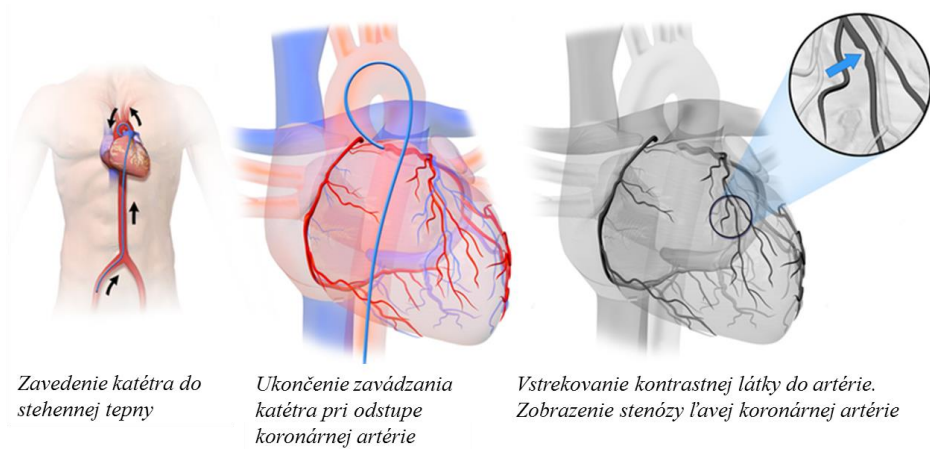
Spôsob podávania

Do artérií sa liek alebo implantát uvoľňujúci liečivo vpravuje po cievnej katetrizácii (obr. 51), ktorá sa vykonáva v lokálnom znecitlivení. Po napichnutí vhodnej tepny (prípadne žily) sa do nej za RTG kontroly zasúva dlhá tenká trubička – katéter, ktorý sa krvným riečiskom posúva až do požadovaného miesta. Následne sa do tepny pomocou pretlakovej ihly vstrekuje liečivo.

Katetrizujú sa rôzne tepny. Pri koronarografii je to najčastejšie stehenná artéria (*arteria femoralis*) (obr. 52). Môže to byť aj vretenná tepna (*arteria radialis*), ramenná tepna (*arteria brachialis*) alebo podpazušová tepna (*arteria axillaris*).

Na zabezpečenie stálego prívodu liečiva je možné do blízkosti artérie alebo priamo do artérie implantovať rezervoár, ktorý umožňuje kontinuálne uvoľňovanie liečiva.

Pri plánovanom zákroku sa vyžaduje príprava pacienta pred výkonom (výkon nalačno, lieky ovplyvňujúce zrážanie, sedácia) i po ňom (pokoj na lôžku, tlak na cievu, obmedzenie niektorých aktivít: dvíhanie ťažkých predmetov, plávanie, ...).



Obr. 52 Koronárna artériografia.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 7 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Výhody a nevýhody

Základnou výhodou arteriálnej aplikačnej cesty je dosiahnutie maximálnej koncentrácie liečiva, ako aj jeho špecifického účinku v určitej požadovanej oblasti tela, keďže sa obchádza proces absorpcie na všetkých úrovniach. Biologická dostupnosť logicky dosahuje hodnotu 1 (100 %), chýba aj efekt prvého prechodu pľúcami. Po prechode liečiva daným orgánom alebo tkanivom dochádza následne k jeho dilúcii vo venóznom obeh. Zároveň sa minimalizuje vystavenie organizmu systémovým nežiaducim účinkom liečiva, keďže distribúcia látky do iných orgánov a tkanív je minimálna. Táto aplikačná cesta je preto vhodná aj pre podávanie vysoko toxických látok. Určitým spôsobom ide skôr o lokálne (miestne) podávanie alebo lokálnu aplikačnú cestu.

Širšiu využiteľnosť arteriálnej aplikácie limituje v klinickej praxi predovšetkým jej invazívnosť (nutnosť katetrizácie), bolestivosť po odznení lokálnej anestézie, realizovateľnosť len vyškoleným a skúseným zdravotníckym personálom v špecializovaných zdravotníckych zariadeniach a na špecializovaných oddeleniach veľkých nemocníc, dlhšie trvanie výkonu, ako aj jeho vysoká finančná náročnosť (vyšetrovací stôl, RTG prístroj, monitor, záznamové zariadenia, ...). Často tiež vyžaduje medziodborovú spoluprácu špecialistov z rôznych odborov. Povaha výkonu navyše indukuje u pacienta často strach a úzkosť. Nevýhodou je aj riziko vzniku rôznych komplikácií súvisiacich so samotnou katetrizáciou (krvácanie, hematóm, infekcia, pneumotorax, hemotorax, dysrhythmie, perforácia srdca, poškodenie chlopní, vzduchová embólia, ...). Celkovo sa teda táto aplikačná cesta považuje za komplikovanejšiu a nebezpečnejšiu ako intravenózna.

Aj pri jej využití počas diagnostického vyšetrenia ciev (angiografii) je nutné brať do úvahy potrebu využitia röntgenového žiarenia. Celkovo sú charakteristiky tejto aplikačnej cesty zhrnuté v príl. 8.

Klinické využitie

Do artérií sa v klinickej praxi najčastejšie aplikujú diagnostické *rádiokontrastné látky* (napr. *jopromid*, *kyselina amidotrizoová*) za účelom zobrazenia arteriálneho zásobenia určitej oblasti (rôzne angiografické vyšetrenia, napr. koronarografia).

Táto aplikačná cesta však našla uplatnenie aj v onkológii, kde sa využíva na podanie vysoko toxických *cytostatík* pri liečbe lokalizovaných solídnych zhubných nádorov. Príkladom je aplikácia *5-fluorouracilu* do pečenej tepny (*arteria hepatica*) pri liečbe pečenej metastáz kolorektálneho karcinómu, ďalej podávanie *melfalanu*, *topotekanu* a *karboplatiny* do očnej tepny (*arteria ophtalmica*) pri liečbe retinoblastómu alebo *cisplatiny* do vonkajšej karotickej tepny (*arteria carotis externa*) pri farmakoterapii nádorov hlavy a krku.

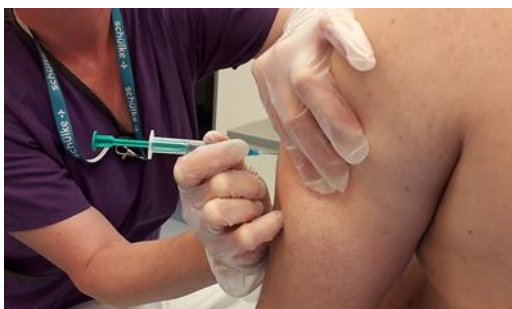
Intraarteriálne je možné podať aj *vazoaktívne liečivá*, ako napr. *vazopresín* pri krvácaní z tráviacej sústavy. Možno je tiež lokálna trombolýza podaním *fibrinolytík* (napr. *altepláza*).

Novšie sa intraarteriálnou cestou do organizmu dostávajú tiež liečivá, ktoré sú súčasťou špecifických implantátov. Príkladom sú koronárne stenty uvoľňujúce liečivá zabraňujúce restenóze (*paclitaxel*, *sirolimus*, *everolimus*, v prípade dostupnosti aj *zotarolimus*), ktoré sa môžu použiť v rámci perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky.

3.2.7. INTRAMUSKULÁRNA CESTA

Definícia

Pri intramuskulárnej aplikačnej ceste (z lat. výrazov *intra* = vnútri, *musculus* = sval) sa očakáva vstup liečiva do organizmu z kostrových svalov. Realizuje sa prostredníctvom priameho injekčného podávania liekov do veľkých kostrových svalov (obr. 53 a 54), z ktorých liečivo preniká filtráciou a difúziou veľkými pórmami medzi endotelovými bunkami krvných a lymfatických vlásočníc do krvného obehu. Tým dochádza k systémovým prejavom. V určitých špecifických situáciách sa liečivá aplikujú intramuskulárne iba za účelom dosiahnutia lokálnych účinkov.



Obr. 53 Intramuskulárna aplikačná cesta.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Na intramuskulárne podávanie sú vhodné predovšetkým **vodné roztoky**. Používajú sa aj depotné lieky s pomalým riadeným uvoľňovaním, ktoré sa väčšinou vyskytujú v podobe **suspenzie** vo vhodných vehikulách (napr. polyetylén glykol), vo forme **emulzie**, prípadne ako **olejové roztoky**, kde je ako vehikulum použitá olejová fáza (napr. sezamový alebo kokosový olej).

Spôsob podávania

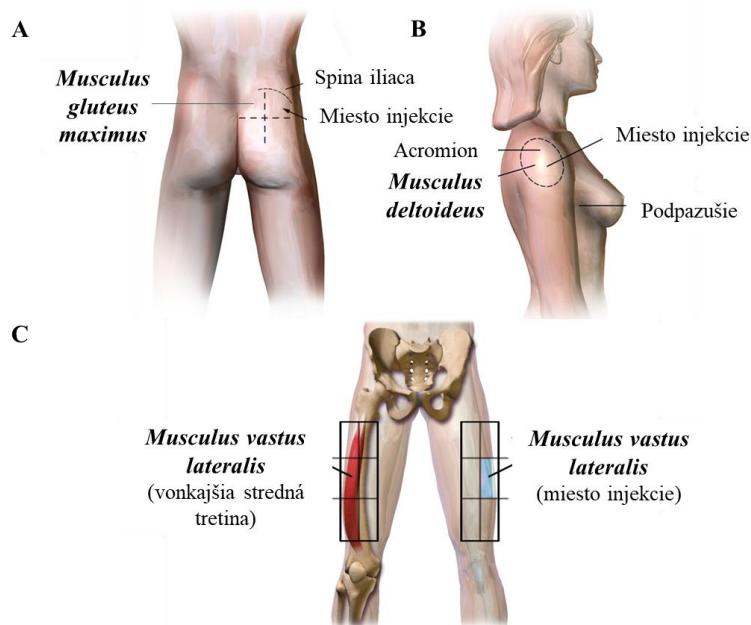
Do svalu vpravujeme liek pomocou injekčnej ihly a injekčnej striekačky (tzv. intramuskulárna injekcia), pričom striktno dodržiavame aseptické postupy. Pacient stojí, sedí alebo leží na bruchu či na chrbte v závislosti od zamýšľaného miesta podania. Na takéto podávanie liekov s očakávanými systémovými účinkami volíme oblasti tela, kde je dobre vyvinutá svalová hmota. Miestom aplikácie preto býva jeden z nasledujúcich svalov:

- veľký sedací sval (*musculus gluteus maximus*) – tzv. dorzogluteálne miesto,
- stredný sedací sval (*musculus gluteus medius*) – tzv. ventrogluteálne miesto,
- priamy sval stehna (*musculus rectus femoralis*),
- bočný široký sval stehna (*musculus vastus lateralis*),
- deltový sval (*musculus deltoideus*) v oblasti ramena.

Výber konkrétneho svalu závisí od veku a fyziognómie pacienta, prípadne od typu podávaného lieku. U dospelých s dobre vyvinutými sedacími svalmi sa intramuskulárne liek aplikuje najčastejšie do vonkajšieho horného kvadrantu veľkého sedacieho svalu (tzv. dorzogluteálne miesto) (obr. 54A). U detí do troch rokov sa intramuskulárne podávanie lieku odporúča do bočného širokého svalu stehna (obr. 54C). U starších detí je vhodná aplikácia aj do deltového svalu (obr. 53 a 54B) alebo stredného sedacieho svalu. Deltový sval sa často využíva aj na aplikáciu vybraných intramuskulárnych vakcín. Podanie do ľahko dosiahnuteľného priameho svalu stehna býva bolestivé, avšak často sa využíva v prípadoch, kedy si pacient aplikuje intramuskulárnu injekciu sám. Pri takejto aplikácii je vhodná poloha v sede alebo v ľahu na chrbte.

Aby nedochádzalo k infekcii alebo ovplyvňovaniu absorpcie lieku, miesto vpichu musí byť bez známok zápalu, bez zvýšenej citlivosti, zatvrdnutia i opuchu. Po dezinfekcii miesta vpichu, zaschnutí dezinfekčného roztoku a napnutí kože v mieste vpichu pomocou nedominantnej ruky (spevnenie kože a uľahčenie vpichu) sa vykonáva rýchly vpich ihly do svalu pod uhlom 90° (obr. 49, 53) približne do hĺbky 3 – 4 cm, pričom striekačku držíme ako pero. Za určitých okolností (napr. aplikácia kachektickým pacientom alebo dojčatám) sa odporúča vykonávať intramuskulárne podávanie lieku do vytvorenej kožnej riasy, a to pod uhlom 60 – 70°. Iní autori takýto postup odmietajú kvôli vyššiemu riziku komplikácií.

Pred aplikáciou lieku je veľmi dôležitý aj správny výber dĺžky i hrúbky injekčnej ihly podľa veku pacienta, jeho telesnej hmotnosti a veľkosti vybraného svalu. Zatiaľ čo u obéznych pacientov preferujeme dlhšiu ihlu, u detí a kachetických jedincov je nutné použiť ihlu kratších rozmerov. Rovnako dôležitý je aj charakter podávaného lieku, napr. pre aplikáciu olejových liekov alebo suspenzií volíme ihlu s hrubším priemerom.



Obr. 54 Odporúčané miesta vpichu pri intramuskulárnom podávaní liekov.

A = miesto aplikácie do veľkého sedacieho svalu (*musculus gluteus maximus*), B = miesto aplikácie do deltového svalu (*musculus deltoideus*), C = miesto aplikácie do bočného širokého svalu stehna (*musculus vastus lateralis*).

Prevzaté a upravené podľa: zdroje č. 8 a 9 uvedené v Zozname zdrojov obrázkov.

Pri aplikácii intramuskulárnych liekov (predovšetkým olejovej povahy alebo charakteru suspenzií) musíme dbať na to, aby nebola napichnutá žila. V opačnom prípade hrozí riziko embolizácie. Samozrejmosťou je preto vykonanie aspirácie pred samotným vstrekom lieku do príslušného svalu. V prídade potreby opakovaných injekcií takýchto liekov sa zároveň odporúča striedanie miesta vpichu, ako aj vstrekovanie lieku pod nižším tlakom, aby sa zabránilo jeho náhodnému prieniku do krvného obehu. Celkovo sa teda po napichnutí kože a negatívnej aspirácii (bez prítomnosti krvi v striekačke) liek pomaly a rovnomerne vstrekuje do svalu. Následne sa pri stlačení kože nedominantnou rukou ihla protiŕahom vytiahne rýchlym pohybom v línii predošlej inzercie. Absorpciu lieku uľahčíme jemným tlakom tampónom na miesto vpichu. Presné postupy aplikácie liekov do jednotlivých svalov sa uvádzajú v učebniciach ošetrovateľstva.

Vo vybraných situáciách je využívaná intramuskulárna aplikácia liekov aj do iných svalov, napr. do lichobežníkového svalu chrbta (*musculus trapezius*) pri liečbe migrény, do očného kruhového svalu (*musculus orbicularis oculi*) pri liečbe blefarospazmu a pod.

Výhody a nevýhody

Pri aplikovaní lieku do svalu sa liečivo z miesta podania vstrebuje cez krvné, prípadne lymfatické cievy do dutých žíl (*vena cava superior* alebo *inferior*), pričom sa obchádza efekt prvého prechodu pečeňou. Stena krvných kapilár sa chová ako lipidová membrána, ktorá má zároveň značný počet veľkých pórov, ktorými môžu prechádzať molekuly až do molekulovej hmotnosti 80 000 Daltonov. Vzhľadom na uvedené charakteristiky sa do svalu dobre vstrebuávajú liečivá rozpustné nielen v tukoch, ale aj vo vode. Lymfatickými kapilármi sa vstrebuávajú aj vysokomolekulárne látky i látky viazané na bielkoviny. Za fyziologických pomerov je vstrebovanie ostatných liečiv lymfatickými kapilármi kvantitatívne málo významné vzhľadom k tomu, že prúdenie lymfy je omnoho pomalšie než prietok krvi krvnými vlásočnicami.

Celkovo je v porovnaní s perorálnou aplikačnou cestou odpoveď organizmu na intramuskulárne podaný vodný roztok liečiva rýchlejšia (cca do 10 – 15 minút) a intenzívnejšia, avšak oneskorenejšia a slabšia ako v prípadoch jeho podania do žily. Rýchly nástup účinku je typický pre intramuskulárne podanie *adrenalinu* vplyvom dilatácie ciev kostrových svalov po stimulácii β_2 adrenergických receptorov.

Nástup účinkov lieku súvisí so zmenami plazmatických koncentrácií zaznamenávaných pri jednotlivých aplikačných cestách (obr. 50), pričom rýchlosť absorpcie konkrétneho liečiva zo svalu závisí od:

- jeho koncentrácie (koncentračného spádu),
- liekovej formy (vrátane typu použitého vehikula),
- lokálneho prekrvenia,
- miesta podania,
- pohlavia.

Všeobecne vyššia koncentrácia liečiva znamená vyššiu rýchlosť a rozsah jeho absorpcie. Z vodných roztokov dochádza k absorpcii rýchlo, zatiaľ čo olejové roztoky alebo suspenzie (napr. *prokainbenzylpenicilín*) vytvárajú v tkanive tzv. depotné ložisko (depo). Z tohto depa sa liečivo pomaly a konštantne absorbuje, čo predlžuje trvanie jeho účinkov na niekoľko dní až týždňov. Rýchlosť vstrebávania môžeme ovplyvniť voľbou veľkosti suspendovaných častíc. Rovnako dôležité je lokálne prekrvenie v mieste podania. Je známe, že bohatšie prekrvenie a rýchlejší prietok krvi vo vlásokniach zvyšuje koncentračný spád. Naopak pri obehových komplikáciách (napr. centralizácia obehu pri šoku alebo stáza krvi pri srdcovom zlyhaní) je podávanie liekov do svalu vzhľadom na nedostatočnú perfúziu periférnych tkanív všeobecne nevhodné. Absorpciu lieku však v určitých situáciách dokážeme zvýšiť cvičením, masážou alebo prehriatím miesta aplikácie pred samotným vpichom, kedy sa prekrvenie svalu zrýchľuje a otvárajú sa „rezervné“ arterioly a kapiláry. Menej vhodná je masáž po injekcii (riziko poškodenia tkaniva). Chlad naopak znižuje absorpciu. Čo sa týka miesta podávania, absorpcia z deltového svalu a bočného širokého svalu stehna je obvyčajne rýchlejšia ako zo sedacích svalov. Aj edematózne presiaknutie svalového tkaniva môže vstrebávanie liečiv spomaliť. Navyše rýchlosť absorpcie po intramuskulárnej aplikácii je pomalšia u ženského pohlavia. Vysvetľuje sa to rozdielmi v distribúcii subkutánneho tuku medzi mužmi a ženami, keďže pre tukové tkanivo je charakteristické slabé prekrvenie.

Jedným z významných benefitov tejto aplikačnej cesty je obchádzanie prechodu tráviacou sústavou, čím je využiteľná aj u pacientov s tráviacimi ťažkosťami, nevoľnosťou a vracaním.

Veľkou výhodou intramuskulárnej aplikačnej cesty je aj možnosť jej využitia na podávanie suspenzií a emulzií, ako aj roztokov olejovej povahy, ktoré majú spomalenú absorpciu, a preto sú súčasťou depotných liekových foriem. Na rozdiel od subkutánnej aplikácie je intramuskulárne možné podať aj mierne dráždivé látky a väčšie objemy lieku. V rámci jedného vpichu sa však v závislosti od veku pacienta a druhu svalu aplikuje najviac 5 ml dávky (tab. 22). Podanie väčších dávok vyvoláva u pacienta silnú bolesť. Ak pacient potrebuje väčšiu dávku, odporúča sa liek aplikovať na dve, prípadne viac rôznych miest.

Tab. 22 Odporúčané objemy liekov na intramuskulárnu aplikáciu do vybraných svalov.

Upravené podľa: <http://epmonthly.com/article/the-right-route/>.

MIESTO VPICHU	ODPORÚČANÉ OBJEMY			
	Novorodenci	Batoľatá	Deti	Dospelí
<i>Musculus gluteus maximus</i>	nevhodné	nevhodné	1,5 – 2 ml	1 – 5 ml
<i>Musculus gluteus medius</i>	0,5 ml	1 ml	1 – 2 ml	1 – 5 ml
<i>Musculus deltoideus</i>	nevhodné	0,5 ml	0,5 – 1 ml	0,5 – 2 ml
<i>Musculus vastus lateralis</i>	0,5 ml	0,5 – 1 ml	1 – 2 ml	1 – 5 ml

Podobne ako pri ostatných injekčných aplikáciách sa vyžadujú aseptické postupy, pričom liekové formy musia byť sterilné, apyrogénne a izotonické. V opačnom prípade hrozí infekcia, zápal v mieste vpichu, bolesť a zvýšená telesná teplota. Intramuskulárne liečivá nesmú byť tiež výrazne lokálne dráždivé, aby nevyvolávali bolesť, zápal či nekrózy. Bolesť, zápal a začervenanie bývajú navyše dôsledkom zanesenia dezinfekčného roztoku, ktorý nebol pred aplikáciou dostatočne zaschnutý.

U niektorých pacientov sa liek nemusí vstrebať, pričom môže dôjsť k jeho opuzdreniu a vzniku sterilných abscesov. Postihnuté miesto je zdurené, zapálené a bolestivé, neraz vyžaduje chirurgickú liečbu. Objavuje sa najmä pri podaní liekov olejovej povahy, ktoré boli nevhodne aplikované do tukového tkaniva namiesto svalu (napr. pri použití krátkej ihly). Pri nesprávnom výbere miesta vpichu hrozí aj riziko napichnutia a poškodenia nervu (napr. sedacieho nervu = *nervus ischiadicus* pri intramuskulárnej injekcii do veľkého sedacieho svalu). U pacienta sa v takomto prípade dostaví bolesť, pocity mravenčenia, trpnutia a niekedy aj ľahké ochrnutie končatiny. Bolestivé býva aj napichnutie priľahlej kosti (dôsledok nesprávne zvolenej dĺžky ihly, prípadne zlomenia ihly).

Príležitostne dochádza pri aplikácii k napichnutiu cievy s následným vznikom vnútro svalového hematómu (vyššie riziko pri antikoagulačnej liečbe) alebo v prípade určitých liekových foriem (suspenzie, olejové liekové formy) aj s rozvojom embolizácie. Takejto situácii sa však snažíme zabrániť odporúčanou aspiráciou. Pri depotných liekoch môže vzniknúť už spomínaný *Hoigného*, prípadne *Nicolauov* syndróm. Možná je aj infekcia miesta vpichu. Ojedinele vzniká gangréna alebo nekróza tkaniva. V miestach vpichu boli zaznamenané aj prípady fibrózy.

Ďalšou komplikáciou je interferencia s laboratórnymi testami, kedy pri biochemickom vyšetrení krvi pozorujeme zvýšené hladiny kreatínkinázy (CK). V kostrovom svalu prevažuje frakcia CK-MM (svalový izoenzým) a v menšej miere je prítomná aj frakcia CK-MB (myokardiálny izoenzým). Na túto skutočnosť musíme myslieť pri diferenciálnej diagnostike niektorých stavov, akými sú napr. infarkt myokardu alebo myopatia po statínoch.

Vzhľadom na invazívnosť intramuskulárneho injekčného podávania liekov je relatívnou nevýhodou potreba určitého stupňa odbornosti a zručnosti podávajúcej osoby. V niektorých klinických situáciách je však po zaškolení prípustné tiež intramuskulárne podávanie liekov samotným pacientom (napr. pero s autoinjektorom obsahujúcim *adrenalin*), ak je na to dostatočne odborne spôsobilý. Aplikácia do svalu je injekčnou formou podávania, preto môže indukovať lokálnu bolestivosť rôznej intenzity, u detí a citlivých jedincov tiež pociť strachu, prípadne úzkosť.

Klinické využitie

Intramuskulárny spôsob podávania liekov sa primárne používa za účelom dosiahnutia systémových účinkov. Odhaduje sa, že do svalu sa aplikuje približne 70 % všetkých podávaných injekcií.

Takýmto spôsobom sa podávajú napríklad *analgetiká* a *antiflogistiká* (*diklofenak*, *ketoprofén*, *metamizol*, *morfín*, *petidín*, ...), *antipsychotiká* (*chlórpromazín*, *haloperidol*, *olanzapín*), *spazmolytiká* a *antiemetiká* (*butylskopolamín*, *metoklopramid*, *tietylperazín*), *antibiotiká* (*benzylpenicilín*, *cefotaxím*, *cefuroxim*, *klindamycín*, *streptomycín*, ...), *sedatíva* (*diazepam*, *midazolam*), niektoré *hormóny* (*estradiol*, *dexametazón*, *hydrokortizón*, *progesterón*, *testosterón*), *sympatomimetiká* (*adrenalin*), *antihistaminiká* (*ranitidín*), *vitamíny* (*vitamín B₁₂*) a iné (napr. *ketamín*).

Niektoré liečivá existujú aj v depotných intramuskulárnych formách s predĺženou absorpciou a dlhším pretrvávaním účinkov, pričom sa podávajú raz za jeden až šesť týždňov, napríklad *antibiotiká* (*benzatín-benzylpenicilín G*, *prokainbenzylpenicilín G*), *antipsychotiká* (*aripiprazol*, *flufenazín dekanóat*, *flupentixol dekanóat*, *haloperidol dekanóat*, *paliperidón*, *risperidón*, *zukulopentixol dekanóat*), *hormóny* a *antihormóny* (*estradiol*, *cyproterón*, *progesterón*, *testosterón*). Takéto lieky zlepšujú adhérenciu pacienta k liečbe (compliance) a sú výhodné aj pre nespôlupracujúcich pacientov (napr. so schizofréniou).

Intramuskulárnou aplikáciou sa navyše môžu podávať niektoré *vakcíny* (napr. proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, hepatitíde A a B, chrípke, alebo besnote) alebo *plazma bohatá na trombocyty*.

Menej častá je intramuskulárna aplikácia za účelom lokálneho ovplyvnenia vybraných svalov. Príkladom môže byť aplikácia *botulotoxínu* v neurológii u pacientov s dystóniami alebo spazmami (napr. aplikácia do *musculus orbicularis oculi* pri blefarospazme), pri kozmetických zákrokoch využívaných na redukciu vrások (napr. podávanie do *musculus corrugator*) alebo v urológii na liečbu dysfunkčného alebo hyperaktívneho močového mechúra (aplikácia do *musculus detrusor*). Príl. 9 uvádza prehľad charakteristík tejto aplikácie.

3.2.8. SUBKUTÁNNÁ CESTA

Definícia

Subkutánnu (podkožnú alebo hypodermickú) aplikačnú cestu (z lat. výrazov: *sub* = pod, *cutis* = koža) definujeme ako vstup liečiva do organizmu z podkožného tkaniva, ktoré sa nachádza medzi zamšou a svalovým tkanivom. Najčastejšie sa liek do tohto tkaniva vpravuje injekčne (obr. 55), pričom preniká cez krvné i lymfatické cievy do krvného obehu podobnými mechanizmami absorpcie, aké boli uvedené pri intramuskulárnej prístupovej ceste, a to s cieľom dosiahnuť prednostne systémové účinky. Pri subkutánnom podávaní *lokálnych anestetík* naopak očakávame účinky v mieste aplikácie.



Obr. 55 Subkutánnu aplikačnú cestu.

Vo väčšine prípadov vpravujeme liek do kožnej riasy vytvorenej medzi palcom a ukazovákom.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Vybrané lieky sa v súčasnosti aplikujú do podkožného tkaniva injekciou, infúziou alebo implantáciou. Injekcie a infúzie sa podávajú vo forme **vodných roztokov, suspenzií** alebo **lyofilizátov na prípravu injekcie**, ktorých výhodou je dlhšia expiračná doba.

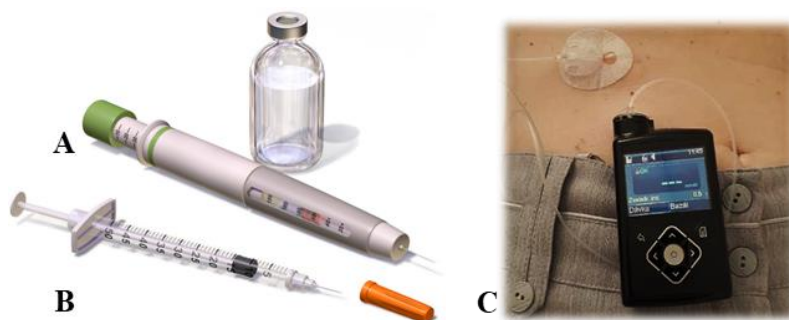
Podkožné implantáty sú depotné liekové formy, ktoré sa distribuujú vo forme silne viskózných kvapalín alebo v podobe tuhého tyčinkovitého útvaru nasýteného liečivom (dĺžka cca 3 – 4 cm). Jednotlivé implantáty sú vyrobené z biodegradovateľných (*leuprorelín*, *goserelín*, *estradiol*) alebo nebiodegradovateľných (*levonorgestrel*, *etonogestrel*) materiálov.

Spôsob podávania

Na subkutánnu aplikáciu liekov sa používajú klasické alebo špeciálne injekcie (tzv. inzulínky), automatické injektory (tzv. perá; umožňujú kontrolu nastavených jednotiek aj podľa sluchu – kliknutie, čo je výhodou u pacientov so závažnou poruchou zraku), prípadne je nevyhnutné použitie pumpy (obr. 56).

Medzi najvhodnejšie miesta vpichu určené na subkutánne podávanie sa považujú (obr. 57):

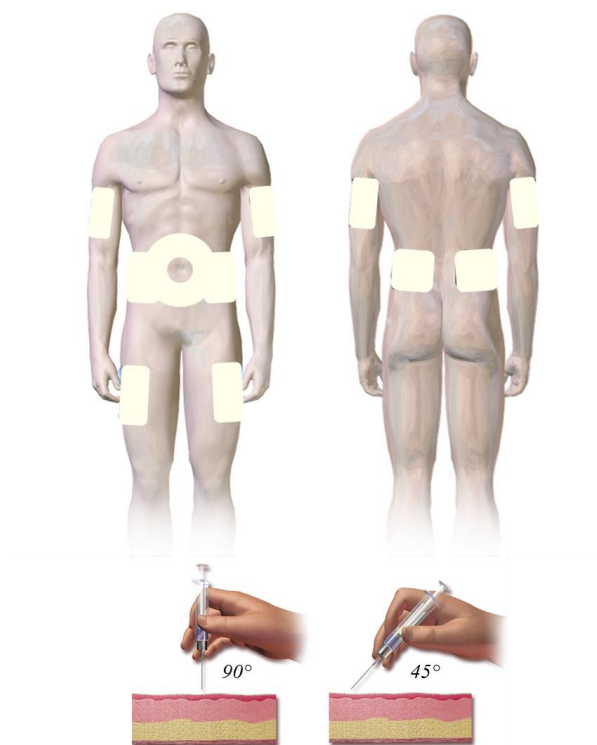
- prednostne oblasť brucha (anterolaterálna a posterolaterálna oblasť priameho svalu brucha = *musculus rectus abdominis* s vynechaním blízkeho okolia pupka približne na 2 palce),
- vonkajšia strana stehna (oblasť štvorhlavého svalu stehna = *musculus quadriceps femoris*),
- vonkajšia časť ramena (oblasť dvojhlavého svalu ramena = *musculus biceps brachii*),
- oblasť sedacích svalov (dorzogluteálna časť v oblasti stredného sedacieho svalu = *musculus gluteus medius*).



Obr. 56 Zdravotnícke pomôcky a zariadenia na subkutánne podávanie liekov.

A = inzulínové pero, B = inzulínová striekačka, tzv. inzulínka, C = inzulínová pumpa.

Prevzaté: zdroj. č. 10 uvedený v Zozname zdrojov obázkov (A, B), fotoarchív IV. Internej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice (C).



Obr. 57 Odporúčané miesta vpichu a uhly vpichu pri subkutánnom podávaní liekov.

Medzi vhodné miesta určené na subkutánnu aplikáciu patrí oblasť brucha (anterolaterálna a posterolaterálna), vonkajšia strana stehna a ramena, oblasť sedacích svalov. Vo väčšine prípadov uskutočňujeme vpich ihly pod uhlom 90°, zatiaľ čo u chudších pacientov a pri aplikácii dlhšou klasickou ihlou pod uhlom 45°.

Prevzaté a upravené podľa: zdroje č. 11 a 12 uvedené v Zozname zdrojov obrázkov.

Liek aplikujeme po dezinfekcii predpokladaného miesta vpichu iba cez zdravú kožu bez prítomného poranenia, lokálnej infekcie, jazvy, kožných névov, zatvrdnutia alebo edému. Ihlu obyčajne zavádzame do kožného záhybu (riasy) vytvoreného medzi palcom a ukazovákom (obr. 55), pričom správne vytvorená kožná riasa by mala pozostávať iba z pokožky a zamše. U veľmi obézných pacientov sa pri aplikácii *inzulínu* pomocou inzulínovej striekačky kožná riasa nevytvára, koža sa naopak natiahne. Uhol sklonu ihly ku povrchu kože závisí najmä od dĺžky ihly, ako aj od stavu výživy pacienta. Vo väčšine prípadov uskutočňujeme vpich ihly pod uhlom 90°, zatiaľ čo u chudších pacientov a pri aplikácii dlhšou klasickou ihlou pod uhlom 45° (obr. 49 a 57). Kým nie je podaná celá injekcia, riasa sa neuvolňuje. Pri dlhodobej liečbe sa odporúča miesta aplikácie striedať.

Samozrejmosťou je dodržiavanie zásad asepisy a prevencie embolizácie (odstránenie vzduchových bublín, aspirácia). Pri prednaplnených striekačkách sa vzduchová bublina neodstrekuje, aby sa zabránilo stratám lieku. Po správne vykonanej aplikácii sa v mieste vpichu vytvorí vyvýšenina, ktorá po absorpcii liečiva mizne.

Liek sa do podkožia môže vpravovať tiež prostredníctvom implantátov. Tie zavádza vyškolený lekár injekčne alebo pomocou menšieho chirurgického výkonu (z cca 2 mm rezu) s použitím lokálnej anestézie. Pri nebiodegradovateľných materiáloch sa chirurgicky vykonáva aj odstránenie implantátu. Antikoncepčné implantáty sa väčšinou zavádzajú na vnútornú stranu ramena nedominantnej hornej končatiny.

Moderným spôsobom aplikácie liekov do subkutánneho tkaniva je ich podávanie pomocou púmp (obr. 56C), ktoré uvoľňujú liek kontinuálne v malých vopred naprogramovaných dávkach alebo v pravidelných intervaloch. Ide o automatické, počítačovo ovládané dávkovacie zariadenia o veľkosti mobilu, ktoré sa nosia pripevnené na opasku, vo vrecku alebo upevnené na spodnú bielizeň. Ich súčasťou je priestor na zásobník obsahujúci vhodné liečivo. Pumpa je napojená na infúznú súpravu (hadičku) zakončenú kanylou, ktorá sa zavádza do podkožného tkaniva. Zásobník s liečivom i infúzna súprava s kanylou sa menia v pravidelných intervaloch (každé 3 dni). Pumpu je možné v prípade potreby (napr. sprchovanie) odpojiť.

Výhody a nevýhody

Prehľad charakteristík subkutánnej aplikácie je uvedený v príl. 10. Táto prístupová cesta je vhodná pre všetkých pacientov bez ohľadu na vek a slúži predovšetkým na podávanie liekov, ktoré nie je možné z rôznych dôvodov podať perorálnym spôsobom. Ide predovšetkým o liečivá peptidovej alebo proteínovej povahy, ktoré by boli v tráviacej sústave rýchlo degradované tráviacimi enzýmami (napríklad *hormóny* a *monoklonálne protilátky*), prípadne to môžu byť polárne liečivá alebo liečivá degradované kyslým pH žalúdka.

Na rozdiel od intravenózne a intramuskulárnej cesty podávania je subkutánne podávanie menej invazívne a pacientom lepšie tolerované. V domácom prostredí môže liek subkutánnou cestou aplikovať aj samotný pacient (dôležitosť vhodného veku, zachovania kognitívnych funkcií, dostatočnej motoriky, ochoty spolupracovať a pod.), jeho rodinný príslušník alebo opatrovateľ/opatrovateľka. Dôležitý je aj nácvik samostatného podávania a monitoring správnosti realizácie.

Celkovo sa vstrebávanie z podkožia riadi rovnakými zákonitosťami ako vstrebávanie zo svalu. Jedným z jej hlavných benefitov je preto okrem obchádzania pasáže tráviacou sústavou tiež eliminácia efektu prvého prechodu pečeňou (vstrebávanie do dutých žíl), čo vedie k vyšším plazmatickým hladinám podaných liečiv a k ich rýchlejšim a významnejším účinkom ako v prípadoch perorálnej aplikácie. Avšak pri porovnaní s intramuskulárnou cestou (lepšie prekrvenie svalového tkaniva) a intravenóznym podávaním (priame podanie do krvného obehu) budú účinky subkutánne aplikovaných liečiv oneskorené a menej intenzívne. K nástupu účinkov obyčajne dochádza do 15 – 20 minút. Vzhľadom na súčasnú existenciu rôznych modifikovaných liekových foriem neplatia tieto vzťahy absolútne. Navyše existujú liečivá (napr. *metacholín*), ktoré sa z podkožia vstrebávajú rovnako rýchlo ako zo svalu. Ide najmä o látky, ktoré svojim vlastným farmakodynamickým účinkom zvyšujú permeabilitu kapilárnej steny a prekrvenie podkožného tkaniva.

Rýchlosť absorpcie liečiva z podkožia závisí okrem difúzie samotným podkožným tkanivom od rovnakých faktorov, ktoré boli uvedené pri intramuskulárnej aplikácii. Dôležitú úlohu pri absorpcii z podkožia zohráva:

- difúzia cez podkožné tkanivo (dôležité je aj množstvo tukového tkaniva),
- koncentrácia liečiva,
- lieková forma liečiva (vrátane typu použitého vehikula, pH a osmolarity),
- lokálne prekrvenie a teplota podkožného tkaniva,
- miesto podania (najrýchlejšie a najmenej variabilné je vstrebávanie z oblasti brucha, najpomalšie z oblasti sedacieho svalu kvôli nadmernému množstvu podkožného tuku),
- pohlavie.

Rýchlosť vstrebávania zo subkutánneho tkaniva vieme ovplyvniť viacerými postupmi. Urýchľujeme ho napríklad pridaním *vazodilatancií* (lepšie prekrvenie) alebo *hyaluronidázy* (zlepšenie difúzie cez podkožné tkanivo v dôsledku degradácie polysacharidov extracelulárnej matrice), ako aj fyzickou aktivitou, masážou či zahriatím miesta vpichu (zákaz týchto postupov pri podávaní *inzulínu* a *antikoagulancií*). Naopak podchladenie miesta aplikácie alebo súčasná aplikácia *vazokonstrikčných látok* vstrebávanie liečiv do krvného obehu spomaľuje (príkladom je pridávanie *adrenalinu* k *lokálnym anestetikám* na zabránenie rizika ich systémových účinkov; opačný účinok *adrenalinu* ako je pozorovaný pri intramuskulárnej aplikácii). Znížená absorpcia sa pozoruje aj pri stavoch s poruchami tkanivového prekrvenia (napr. vazokonstrikcia pri šoku). Limitujúcim faktorom je aj telesná teplota. Napríklad *rekombinantný ľudský granulocytárne kolónie stimulujúci faktor* sa pri teplote 37 °C mení na menej aktívne diméry. Ich tvorbe zabraňuje pridanie sacharózy. Rýchlosť nástupu účinku, jeho intenzitu i pretrvávanie vieme ovplyvniť tiež rôznymi farmaceuticko-geneticko-technologickými postupmi. Príkladom je genetická modifikácia génu pre *ľudský (humánny) inzulín*, ktorou sa pripravili *inzulínové analógy* s výhodnejšími farmakokinetickými vlastnosťami (tab. 23).

Tab. 23 Rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach inzulínov.

Upravené podľa: Mašková, E. a Kubová, K., 2014.

TYP INZULÍNU	PRÍKLADY	NÁSTUP ÚČINKU	VRCHOL ÚČINKU	TRVANIE ÚČINKU
Prandiálny				
<i>Klasický ľudský inzulín</i>	<i>Humulin® R</i>	30 min.	1 – 3 hod.	4 – 6 hod.
<i>Prandiálne analógy</i>	<i>lispro, aspart, glulizín</i>	10 – 15 min.	30 – 45 min.	2 – 5 hod.
Bazálny				
<i>Klasické, stredne dlhodobो pôsobiace inzulíny</i>	<i>inzulín NPH (inzulín ľudský izofán)</i>	1 – 2,5 hod.	4 – 12 hod.	12 – 16 hod.
<i>Dlhodobो pôsobiace analógy</i>	<i>glargín, detemir</i>	2 – 3 hod.	10 – 18 hod.	24 – 36 hod.
<i>Ultradlhो pôsobiace analógy</i>	<i>degludek</i>	Ustálený stav nastane po 2 – 3 dňoch (podávania 1-krát denne), v priebehu 24 hodín je účinok rovnomerne rozdelený medzi prvých a druhých 12 hodín.		dlhšie ako 42 hod.

Je známe, že *prandiálne krátko pôsobiace analógy inzulínu (lispro, aspart, glulizín)* majú rýchlejší nástup účinku, ale jeho kratšie pretrvávanie v porovnaní s *prandiálnymi krátko pôsobiacími ľudskými inzulínmi (Humulin® R)*. Používanie takýchto *prandiálnych analógov* zvýšilo adhérenciu pacienta k liečbe (možnosť podávania krátko pred jedlom) a zároveň znížilo riziko výskytu postprandiálnych hypoglykémii. Predĺžený účinok *bazálnych inzulínov* je zas možné docieľiť znížením rozpustnosti bielkovinovej suspenzie napríklad reakciou *regulárneho inzulínu* s *protamín sulfátom* v prítomnosti zinku a fenolu (*inzulín NPH = inzulín ľudský izofán*). Vyrovnanejšie hladiny *inzulínu* v priebehu celého dňa sa pri príprave *bazálnych analógov* dosahujú naviazaním rôznych mastných kyselín na molekulu hormónu. To môže viesť k spomaleniu absorpcie *inzulínu* z podkožia v dôsledku reverzibilnej väzby na albumín v mieste aplikácie (*detemir*) alebo tvorbe dlhých reťazcov zložených z hexamérov *inzulínu (degludek)*. Inou alternatívou je posun izoelektrického bodu (napr. vplyvom adície dvoch aminokyselín v molekule *glarginu*), čo vedie v neutrálnom prostredí podkožia k tvorbe precipitátov *inzulínu*, z ktorých sa hormón postupne uvoľňuje.

Významným benefitom použitia už spomínaných podkožných implantátov je účinok trvajúci aj niekoľko mesiacov až rokov (napr. *goserelin* – 3 mesiace, *etonogestrel* – 3 roky), čím dosiahneme významnú redukciu počtu injekcií. Účinok v tomto prípade nezávisí od denného používania liečiva, pričom sa súčasne eliminuje

riziko zlyhania terapie v dôsledku vynechanej dávky. Ich hlavnou nevýhodou je potreba menšieho chirurgického zákroku spojeného s určitým stupňom bolesti a nutnosťou lokálnej anestézie pri ich zavádzaní, ako aj pri potrebe ukončenia ich účinkov v prípadoch použitia nebiodegradovateľných zložiek lieku. V mieste ich implantácie vzniká navyše menšia jazva. Zavedené implantáty väčšinou nie je možné vidieť, ale môžeme ich nahmatať.

Subkutánne pumpy, ktoré slúžia na dosiahnutie fyziologickejších a vyrovnanejších hladín podávaných liečiv, sa používajú v klinickej praxi v oveľa menšej miere, a to najmä u ťažšie kompenzovateľných pacientov. Napríklad kontinuálne podávanie *inzulínu* pumpou predchádza u pacienta ťažkým hypoglykémiami i ranným vzostupom glykémie.

Ďalším benefitom je možnosť aplikácie lieku do podkožného tkaniva samotným pacientom, čo sa v klinickej praxi pomerne často využíva (napr. každodenná aplikácia *inzulínu* alebo *nízkomolekulárnych heparínov*). Táto alternatíva podávania však vyžaduje určitý stupeň zrelosti a technické zručnosti pacienta, ako aj špeciálne zaškolenie. Samooplikáciu dnes pacientom uľahčujú na trhu dostupné už vopred naplnené aplikátory (injekčné striekačky alebo perá), ktorými sa dajú podať rôzne druhy liečiv (napr. *nízkomolekulárne heparíny*, *inzulíny*). Ich výhodou je možnosť okamžitého použitia bez nutnosti naťahovania z injekčných ampuliek. Takýto postup minimalizuje chyby v dávkovaní a zároveň šetrí čas osoby, ktorá liek podáva.

Napriek benefitom subkutánnej aplikačnej cesty sú známe aj jej nevýhody. Vo všeobecnosti všetky lieky podávané subkutánne musia byť sterilné, apyrogénne, izotonické i izoacidné. Okrem lokálnych komplikácií vyplývajúcich z injekčného podávania (lokálne podráždenie, napichnutie cievy, hematóm, infekcia), niektoré liečivá určené na subkutánnu aplikáciu majú aj špecifické nežiaduce účinky, ktoré vyplývajú z mechanizmu ich pôsobenia. Príkladom je vznik lipodystrofie (zmien rozloženia podkožného tuku) po *inzulínoch* v okolí vpichov. Tomuto nežiaducemu účinku sa snažíme predchádzať rotáciou miest vpichu.

Hoci je podkožie v porovnaní s vnútro svalovým tkanivom vo všeobecnosti menej prekrvené, na druhej strane má bohatšie nervové zásobenie, čo znemožňuje podávanie lokálne dráždivých látok. Do podkožia môžeme navyše podávať iba malé objemy (do 2 ml). Podanie väčších objemov je bolestivé a zvyšuje riziko výskytu lokálnych nežiaducich účinkov.

K vstrebávaniu liečiva zo subkutánneho tkaniva dochádza aj po náhodnej paravenózne aplikácii, ktorá je v prípadoch podávania dráždivých látok (napr. *chlorid vápenatý*, *doxorubicín*) zodpovedná za vznik nekrózy. Pri prieniku subkutánneho lieku do krvného systému dochádza k embolizácii, zatiaľ čo pri podaní do tukového namiesto podkožného tkaniva k vzniku abscesov.

Klinické využitie

Hlavným cieľom subkutánneho podávania je dosiahnutie požadovaných systémových účinkov. Do podkožia sa podávajú viaceré *hormóny* alebo ich *analógy* (*inzulíny*, *exenatid*, *somatotropín*, *analógy gonadotropínov*: *folitropín α*, *folitropín β*, *korifolitropín α*, *lutropín α*, z ďalších hormónov napr. *epoetín α*, *darbepoetín α*, *teriparatid* – fragment parathormónu), viaceré *monoklonálne protilátky* (napr. *adalimumab*, *etanarcept*, *rituximab*, *denosumab*, *trastuzumab*), *antikoagulanty* (glykozaminoglykány: *heparín*, *dalteparín*, *enoxaparín*, *nadroparín*, *fondaparinux*, *idraparin*), *interferóny* (*peginterferón α-2a*, *peginterferón α-2b*, *interferón α-2b*, *interferón β-1a*, *interferón β-1b*), *rastové faktory* (*filgrastim*, *pegfilgrastim*), *imunoglobulíny*, *antigény* v desenzitizačnej liečbe alergie a iné (napr. *morfin*, *apomorfín*).

Subkutánnu aplikáciu (anterolaterálna oblasť stehna alebo ramena) je vhodná tiež pre niektoré očkovacie *vakcíny* (napr. proti osýpkam, mumpsu, rubeole alebo meningokokom).

Aj *lokálne anestetiká* sú podávané do podkožia v rámci infiltračnej anestézie. U týchto liečiv naopak chceme zabrániť ich vstrebávaniu, preto k nim pridávame vazokonstrikčnú prísadu *adrenalin* (s výnimkou anestézie akrálnych častí, ako aj pri ich podávaní spinálnou aplikačnou cestou).

Vo forme implantátov sa môžu používať *gestagény* ako *kontraktiva* (*etonogestrel*, *levonorgestrel*), *analógy gonadotropínov* (*goserelin*, *leuprorelín*) pri liečbe rakoviny prostaty alebo *afamelanotid* (analóg α -melanocyty stimulujúceho hormónu) ako prevencia fototoxicity u dospelých pacientov s erytropoetickou protoporfýriou.

Novším prístupom je podávanie subkutánných infúzií rôznych liečiv (napr. *tramadol*, *diklofenak*, *morfin*, *metoklopramid*, *midazolam*, *haloperidol*, *dexametazón*, *cefotaxím*, *tobramycín*) alebo *rehydratačných roztokov* (napr. *fyziológický roztok*) v paliatívnej starostlivosti u nevyliciteľne chorých pacientov, prípadne na geriatrických oddeleniach. Pri odbornej aplikácii je táto metóda bezpečná, účinná a pacientmi dobre tolerovaná. V indikovaných prípadoch ju možno realizovať aj doma, a tým predchádzať zbytočným hospitalizáciám. Podávanie tekutín do podkožia sa v odbornej literatúre označuje ako **hypodermoklýza**.

Klasickým príkladom využitia pumpy na subkutánne podávanie je aplikácia liečiv u pacientov, u ktorých pri štandardných aplikačných cestách nedochádza k dostatočnej kompenzácii choroby (napr. podávanie *inzulínov* v liečbe diabetes mellitus, *apomorfínu* v liečbe Parkinsonovej choroby, prípadne *imunoglobulínov* v liečbe niektorých imunodeficitov).

3.2.9. INTRATEKÁLNA A EPIDURÁLNA CESTA

Definícia

Intratekálnu a epidurálnu aplikačnú cestu charakterizuje vstup liečiv do organizmu z oblasti chrbtice (obr. 58).

Zatiaľ čo intratekálna aplikačná cesta (subarachnoidálna, spinálna; z lat. jazyka *intra* = vnútri, z gréck. jazyka *theca* = púzdro) je prístupovou cestou, pri ktorej vstupuje liek do organizmu zo subarachnoidálneho priestoru vyplneného mozgovomiechovým mokom (obr. 59D), pri epidurálnej aplikačnej ceste (z gréck. jazyka *epi* = nad, zhora, *durus* = tvrdý) je vstupnou bránou tzv. epidurálny (peridurálny, extradurálny) priestor, ktorý sa nachádza medzi durou mater a telom stavca (obr. 59A).

Pri týchto aplikačných cestách sa očakávajú predovšetkým lokálne účinky ovplyvňujúce nervový systém (mozog, miecha, miechové korene).

Vhodné liekové formy

Intratekálne alebo epidurálne sa podávajú **injekčné roztoky** alebo **suspenzie** vo forme injekcií alebo infúzií. Nie každá injekcia alebo infúzia je však vhodná na takéto použitie.

Spôsob podávania

Aplikácia liekov do požadovaného priestoru chrbtice (typicky v lumbálnom alebo kaudálnom úseku) sa uskutočňuje injekčným spôsobom po dezinfekcii a lokálnej anestézii miesta plánovanej punkcie. Pacient pri aplikácii sedí alebo leží na boku (obr. 58). Najvhodnejšie je maximálne ohnutie tela dopredu tak, aby sa vytvoril tzv. mačací chrbát. V tejto polohe sa rozširia medzistavcové priestory medzi oblúkmi a napne sa žltý väz. Trňové výbežky a miesto zvoleného vpichu sa odporúča označiť dermografom.

Pri intratekálnej aplikačnej ceste vpravujeme liek do subarachnoidálneho priestoru vyplneného likvorom (najčastejšie v lumbálnej oblasti medzi L2 – L3 alebo L3 – L4), ktorý sa nachádza medzi pavúčnicou (*arachnoidea mater*) a cievnatkou (*pia mater*) (obr. 59D). Punkcia sa vykonáva pomocou tenšej zavádzacej ihly, v ktorej je zasunutý mandrén (obr. 58C). Jeho úlohou je zabezpečenie priechodnosti ihly. Postpunkčný otvor v tvrdej plene má byť čo najmenší, aby sa predišlo vytekaniu mozgovomiechového moku.

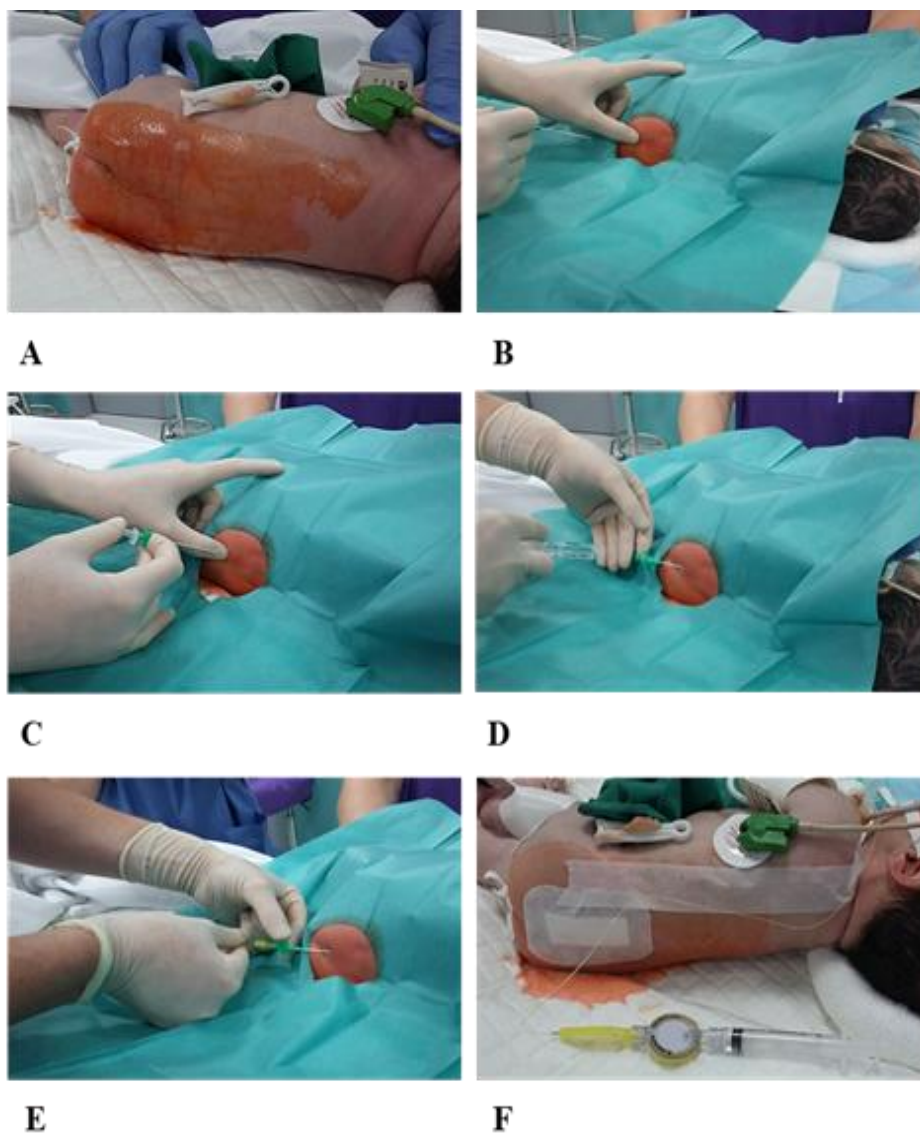
Pri epidurálnej aplikačnej ceste sa špeciálna hrubšia ihla s mandrénom zavádza do epidurálneho (peridurálneho, extradurálneho) priestoru, ktorý tvorí priestor medzi stenou miechového kanála a tvrdou plenou (*dura mater*) vyplnený riedkym tukovým tkanivom (obr. 59A) v ktoromkoľvek úseku chrbtice. V prípadoch aplikácie lieku do epidurálneho priestoru cez dolný otvor krížovej kosti (*hiatus sacralis*) ide o tzv. kaudálnu aplikáciu. Hrot ihly musí byť tupo zrezaný, aby sa pri punkcii neperforovala tvrdá plena a aby sa nepreniklo do subdurálneho, prípadne až do subarachnoidálneho priestoru.

Po odstránení mandrénu z ihly a následnom vystreknutí lieku do príslušných priestorov sa ihla vytiahne, pacient sa vyrovná, miesto vpichu sa vydezinfikuje a sterilne prekryje.

V prípadoch potreby pokračujúcej alebo dlhodobej aplikácie liekov sa do uvedených priestorov zasúva katéter napojený na filter, ktorý zabezpečuje požadovanú kvalitu podávaných liekov (obr. 58E a 58F). Podávanie lieku sa následne uskutočňuje injekčnou striekačkou, infúziou, injekčným dávkovačom alebo dávkovacou pumpou (obr. 60).

Hoci je tvrdá plena v tesnom kontakte s pavúčnicou, aj tak tam vzniká úzka štrbina, ktorá je pomenovaná ako subdurálny priestor. Do tohto priestoru sa liečivá v bežnej klinickej praxi zámerné neaplikujú.

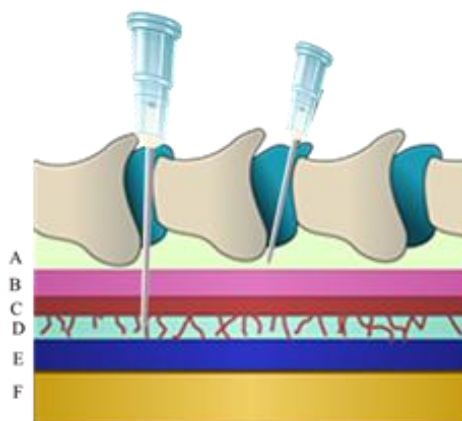
Vysoko špecializovanou technikou sa dajú lieky aplikovať aj priamo do mozgových komôr (tzv. **intracerebroventrikulárna aplikačná cesta**).



Obr. 58 Intratekálna aplikačná cesta.

A = dezinfekcia miesta aplikácie v lumbálnej oblasti chrbtice, B = vyhmatanie miesta aplikácie, C = punkcia subarachnoidálneho priestoru pomocou ihly so zasunutým mandrénom, D = preplach zavádzacej ihly po vytiahnutí mandrénu, E = zasunutie spinálneho katétra cez zavádzaciu ihlu do subarachnoidálneho kanála, F = aplikácia lieku do subarachnoidálneho priestoru cez komôrku s filtrom.

Zdroj: fotoarchív Oddelenia detskej chirurgie DFN Košice.



Obr. 59 Intratekálna a epidurálna aplikačná cesta.

A = epidurálny (peridurálny, extradurálny) priestor, B = tvrdá plena (*dura mater*), C = pavúčnica (*arachnoidea mater*) s väzivovými výbežkami tiahnucci sa k cievnatke, D = subarachnoidálny priestor vyplnený mozgovomiechovým mokom, E = cievnatka (*pia mater*), F = miecha.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 13 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.



Obr. 60 Pacientom kontrolovaná analgézia pomocou dávkovacej pumpy.

Prevzaté: zdroj č. 14 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Výhody a nevýhody

Výhody a nevýhody závisia od konkrétnej aplikačnej cesty, miesta aplikácie, ako aj od charakteristík podávaného liečiva a jeho dávky. Veľkým benefitom oboch je pritom v praxi často využívané dosiahnutie silného lokálneho pôsobenia liečiv v určitom úseku nervovej sústavy pri súčasnej minimalizácii rizika ich systémových nežiaducich prejavov. V prípade použitia *lokálnych anestetík* dokážeme u pacienta správnym výberom miesta i dávky ovplyvniť iba vybrané miechové korene (epidurálna anestézia) alebo aj vybraný úsek miechy (intratekálna anestézia) bez vplyvu na tkanivo mozgu. Tým sa umožňuje vykonávanie vybraných operačných zákrokov v brušnej dutine, panve a na dolných končatinách pri plne zachovanom vedomí bez súčasnej potreby celkovej anestézie, ktorá je pre pacienta viac zaťažujúca. Pôsobenie na iné orgány tela je takisto limitované, ako aj vplyv na plod (výhoda počas gravidity a pôrodu). Účinok podávaného liečiva vieme navyše v niektorých prípadoch ovplyvniť fyzikálno-chemickými vlastnosťami lieku alebo polohou pacienta. Príkladom môže byť podávanie lokálnych anestetík sediacemu alebo stojacemu pacientovi v rámci spinálnej (intratekálnej) anestézie. V tomto prípade hyperbarické roztoky (ťažšie ako likvor) ostávajú v distálnych častiach subarachnoidálneho priestoru, zatiaľ čo hypobarické naopak stúpajú do vyšších segmentov miechy.

Nespochybniteľnou výhodou intratekálnej aplikačnej cesty je aj obchádzanie ochranných bariér miechy a mozgu (hematomiechovej, hematolikvorovej a hematoencefalickej), čo môžeme za určitých okolností využiť

pri liečbe chorôb centrálneho nervového systému. Takáto možnosť podávania liekov je užitočná predovšetkým pre liečivá, ktoré nie sú schopné prekonať uvedené bariéry alebo nimi prechádzajú v tak malých množstvách, že ich koncentrácia v mozgovomiechovom moku nedosahuje terapeutické hladiny. Napríklad *amfotericín B* dosahuje v mozgovomiechovom moku po intravenóznom podaní iba 2 – 3 % dostupnosť. Pre niektoré liečivá môže byť podanie lieku do subarachnoidálneho priestoru z dôvodu významných systémových nežiaducich účinkov alebo neúčinnosti pri použití iných aplikačných ciest dokonca jedinou vhodnou cestou podania (príkladom môže byť u nás nedostupné atypické *analgetikum* známe ako *zikonotid*).

Ďalším benefitom uvedených aplikačných ciest je možnosť pokračujúceho alebo dlhodobjšieho podávania liečiva pomocou katétra zavedeného do subarachnoidálneho alebo epidurálneho priestoru, čo sa obvyčajne využíva na docielenie účinnej analgézie. Existuje tiež možnosť pacientom kontrolovaného podávania liekov.

Nevýhodou uvedených aplikačných ciest je najmä ich invazívnejší charakter spojený s bolesťou, ktorý vyžaduje lokálnu anestéziu v mieste vpichu. S bolesťou sa môžu spájať aj viaceré poaplikačné komplikácie (napr. postpunkčná bolesť hlavy). Celkovo sú tieto aplikačné cesty pacientmi menej tolerované, vyvolávajú strach a úzkosť. Limitujúcim faktorom je aj veľkosť dávky lieku, keďže nemôžeme podávať väčšie objemy.

Z lokálnych nežiaducich účinkov sa môžu vyskytovať infekcie (napr. meningitída, arachnoiditída, abscesy, ...) i rôzne neurologické komplikácie spôsobené poškodením nervových štruktúr vyvolaným aplikáciou, hematómom, infekciou, ischémiou či samotnou podávanou látkou s neurotoxickým potenciálom. Príležitostne vzniká spinálny granulóm či epidermoidný tumor. Známe sú aj komplikácie súvisiace s používaním katétra (jeho vysunutie, zauzlenie, upchatie, ...) či zdravotníckych prístrojov (poruchy pumpy a pod.).

Aplikačné cesty v oblasti chrbtice vyžadujú navyše vysoko špecializovaný postup aplikácie kvalifikovaným personálom. Rovnako potreba asepsy, viacerých zdravotníckych pomôcok a zariadení, ako aj vyššie požiadavky na vhodné liekové formy sú zodpovedné za ich vyššiu finančnú náročnosť.

Porovnanie intratekálnej a epidurálnej aplikačnej cesty uvádza tab. 24, prehľad najznámejších výhod a limitujúcich faktorov je v príl. 11.

Tab. 24 Porovnanie intratekálnej a epidurálnej aplikácie liekov.

	INTRATEKÁLNA (SUBARACHNOIDÁLNA, SPINÁLNA) APLIKAČNÁ CESTA	EPIDURÁLNA (PERIDURÁLNA, EXTRADURÁLNA) APLIKAČNÁ CESTA
Nástup účinku	rýchlejší	pomalší
Trvanie účinku	kratšie	dlhšie
Potrebná dávka	menšia	väčšia
Miesto punkcie	pod druhým driekovým stavcom = L2 (aby sa zabránilo poraneniu miechy)	kdekoľvek pozdĺž chrbtice (krčná, hrudná, drieková alebo krížová oblasť)
Typ podávania	obvyčajne ako jednorazová injekcia	jednorazová injekcia, ale aj ako pokračujúca alebo dlhodobá aplikácia pomocou katétra
Riziko nežiaducich účinkov	väčšie	menšie
Technická náročnosť	menej náročná technika aplikácie	náročnejšia technika aplikácie
Rozsah účinku	väčší	ľahšie dosiahnutie segmentálnych účinkov

Klinické využitie

Najčastejšie sa epidurálna alebo subarachnoidálna aplikačná cesta používajú na podávanie *lokálnych anestetík* (*bupivakaín, levobupivakaín, lidokaín*) v rámci epidurálnej, spinálnej a kaudálnej anestézie počas pôrodov alebo pri vybraných chirurgických zákrokoch v brušnej dutine, v panve a na dolných končatinách.

Častou indikáciou pre uvedené prístupové cesty je aj aplikácia *opioidných analgetík* (*morfin, petidín, fentanyl, sufentanyl, bupivakaín...*), príležitostne aj *koanalgetík* (*klonidín, steroidy*) za účelom tlmenia bolesti. Špeciálnym typom manažmentu bolesti je pacientom kontrolovaná analgézia (PCA, z angl. Patient Controlled Analgesia), ktorá umožňuje pacientovi prispôbiť tlmenie bolesti jeho individuálnym potrebám a stupni tolerancie bolestivých podnetov. Pri tejto metóde sa samoaplikácia *analgetík* realizuje za použitia dávkovacieho zariadenia (pumpy) (obr. 60). Subarachnoidálne sa podávajú tiež vybrané *chemoterapeutiká* pri liečbe malígnych nádorových chorôb centrálnej nervovej sústavy. Z *cytostatík* je takto možné podať *metotrexát, cytarabín, hydrokortizón* a príležitostne aj *tiotepu*. Aplikácia iných *cytostatík* môže byť nevhodná až život ohrozujúca (napr. podanie neurotoxického *vinkristínu*). Pri liečbe infekcií centrálnej nervovej sústavy sa intratekálne môžu podávať aj *antiinfekčné látky* (*amikacín, izoniazid, amfotericín B*). Pri spastickej mozgovej obrne je odporúčané intratekálne podávanie *centrálneho myorelaxancia* – *baklofenu* pomocou katétra napojeného na dávkovaciu intratekálnu pumpu. Tá sa pacientovi implantuje na brucho alebo hrudník.

Látky, ktoré sa aplikujú intratekálne je možné podať aj **intracerebroventrikulárnou aplikačnou cestou** priamo do mozgového tkaniva a mozgových komôr (napr. *metotrexát, izoniazid, ...*).

Do uvedených priestorov sa môžu podávať tiež *rádiokontrastné látky* alebo *rádiofarmaká* (napríklad $^{111}\text{In-DTPA}$ = kyselina dietyléntriaminopentaoctová).

3.2.10. INHALAČNÁ CESTA

Definícia

Pre inhalačnú cestu je charakteristický vstup liečiv do krvného obehu z dolných dýchacích ciest (trachea, bronchy, bronchioly a membrána alveolov), pričom sa liečivá absorbujú cez slizničnú membránu dýchacieho systému a pľúcny epitel.

Aby sa liečivá dostali do dolnej dýchacej sústavy, do organizmu vstupujú cez ústa (napríklad použitím náustku) alebo súčasne cez ústa a nos (prostredníctvom tvárovej masky) (obr. 61).

Inhalačná aplikačná cesta je využívaná za účelom dosiahnutia celkových alebo lokálnych účinkov.



Obr. 61 Inhalačná aplikačná cesta.

A = inhalácia pomocou tlakového aerosólového dávkovača s odmeranou dávkou (pMDI), B = inhalácia pomocou aerosólového dávkovača s využitím masky a nadstavca (spacera), C = aplikácia *inhalačných celkových anestetík* pomocou tvárovej masky.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice (A, B) a fotoarchív Oddelenia detskej chirurgie DNF Košice (C).

Vhodné liekové formy

Inhalačne podávané lieky môžu mať charakter plynov, prchavých kvapalín alebo tuhých látok, ktoré sú technologickými postupmi upravené na inhaláciu. Na trhu sú dostupné **kvapaliny na paru na inhaláciu, roztoky na rozprašovanie, inhalačné roztoky v tlakových obaloch, inhalačné suspenzie v tlakových obaloch, inhalačné prášky, inhalačné prášky v tvrdej kapsule, upravené inhalačné prášky alebo orálne aerodisperzie**, ako aj **rádioaktívne plyny, roztoky alebo koloidy**.

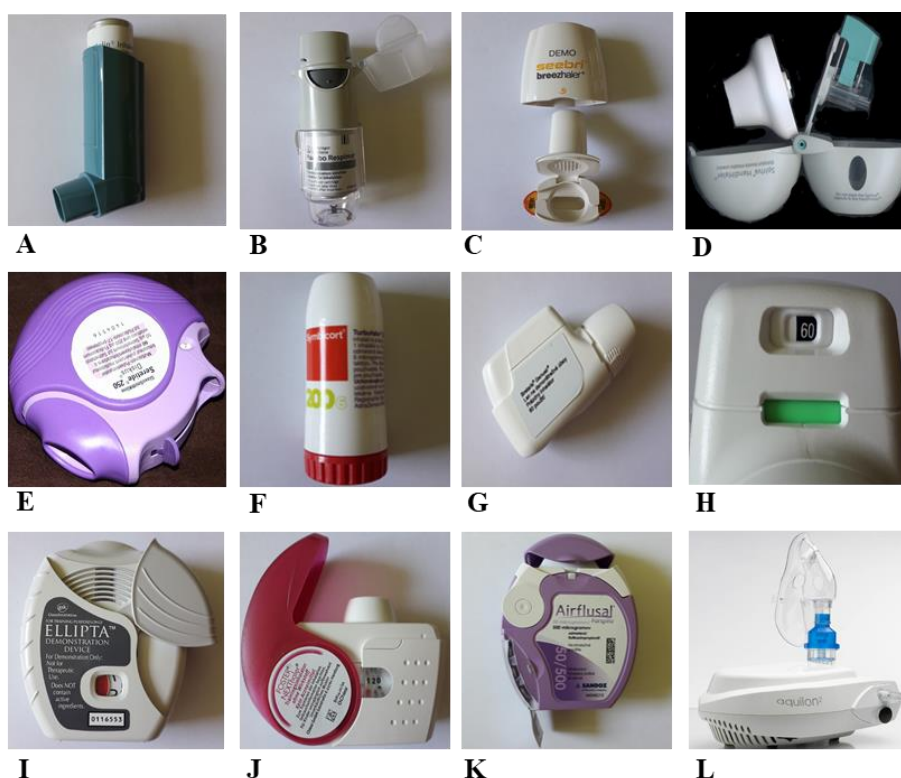
Spôsob podávania

Podávanie inhalačných liekov do dolných dýchacích ciest sa v klinickej praxi uskutočňuje cez ústa alebo kombinovane cez ústa a nos.

Zatiaľ čo anestetiká môže podávať iba anesteziológ pomocou anestetického prístroja cez masku alebo tracheálnu rúrku, iné liečivá sú vhodné aj pre samoaplikáciu.

Inhalačné lieky pre pacientov s rôznymi chorobami dolných dýchacích ciest sú na trhu dostupné v rôznych inhalačných systémoch (obr. 62) s odlišnými charakteristikami, ktoré vyžadujú rôznu inhalačnú techniku. Nie každé liečivo je dostupné vo všetkých inhalačných systémoch. V súčasnosti majú pacienti k dispozícii tri základné druhy inhalačných systémov:

- aerosólové inhalátory,
- inhalátory pre práškovú formu lieku,
- nebulizátory.



Obr. 62 Vybrané typy inhalačných systémov.

A = Inhaler, B = Respimat, C = Breezhaler, D = HandiHaler, E = Discus, F = Turbuhaler, G = Genuair, H = Genuair – počítadlo dávok, I = Ellipta, J = Nexthaler, K = Airflusal Forspiro, L = tryskový (jet) nebulizátor. Zdroj: fotoarchív autorov učebnice (A – C, F – K; ukážky poskytnuté Klinikou pneumológie a ftizeológie UPJŠ LF a UNLP) a zdroje č. 15, 16 a 17 uvedené v Zozname zdrojov obrázkov (D, E, L).

Ilustračný obrázok.

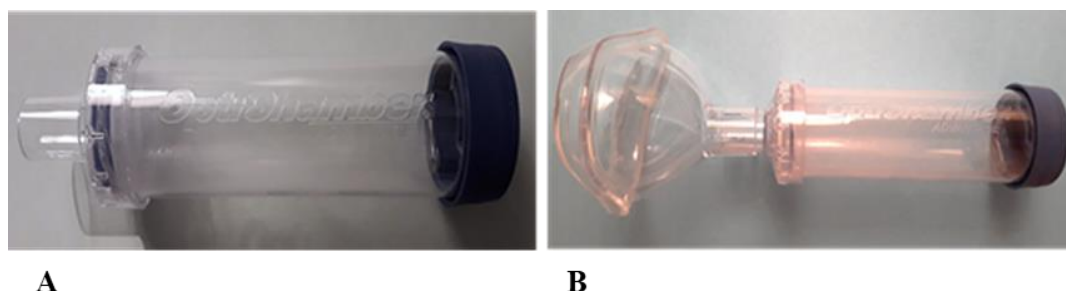
K aerosólovým inhalátorom patria tlakové aerosólové dávkovače s odmeranou dávkou (pMDI, z angl. výrazu pressurized Metered Dose Inhalers), dychom aktivované aerosólové dávkovače (BAI, z angl. výrazu Breath Actuated Inhalers) a aerosólové dávkovače so zabudovanými inhalačnými nadstavcami. Aerosólový inhalačný systém v princípe predstavuje systém s viacnásobným zásobníkom vo forme hliníkovej nádoby umiestnenej v plastovom obale (kanistri, kontajneri) (obr. 62A a 62B). Nádobka obsahuje buď suspenziu mikronizovaných častíc liečiva rozptýlených v nosiči alebo roztok s rozpustenou účinnou látkou liečiva, pričom sa využíva energia hnacieho plynu (propelentu) alebo stlačenej pružiny. Pôvodné freónové propelenty sa nahradili nefreonovými hydrofluoroalkánmi.

Najstaršie pMDI kladú najvyššie nároky na správnu inhalačnú techniku a celkovo sa spájajú s vyšším výskytom chýb v aplikácii, keďže u niektorých pacientov môže byť problematické skoordinať použitie inhalátora (stlačenie) so začiatkom nádychu. Pred ich prvým použitím alebo keď sa dlhšie nepoužívajú je ich nutné pripraviť, čo znamená zrealizovať dve až štyri strieknutia dávky do vzduchu. Nevýhodou starších systémov je absencia počítadiel dávok. Aj po použití všetkých dávok zostáva v nádobke aerosól, ktorý pacient vdychuje, ale už bez účinnej látky.

Novšie BAI už odstraňujú problém s koordináciou ruka a nádych (súčasné stlačenie tlakovej nádoby a vdýchnutie liečiva). Tieto inhalátory majú zabudovaný systém uvoľňovania aerosólu na základe detekcie prietoku vzduchu počas inšpiria pacienta. Pacient môže vdýchnuť odmeranú dávku aj niekoľkými vdýchnutiami.

Výhodou posledného typu aerosólových dávkovačov je zabudovanie nadstavcov, ktoré zadržujú na svojich stenách väčšie častice liečiva (už od 5 μm), ktoré sa nedostávajú do pľúc a za normálnych okolností (bez nadstavca) by boli zadržiavané v ústnej dutine a následne prehltuté. Nadstavce preto znižujú riziko systémových i lokálnych nežiaducich účinkov (napr. kašeľ, orofaryngeálna kandidóza, zmeny hlasu) za súčasného zvýšenia pľúcnej depozície účinnej látky.

Osobitné univerzálne nadstavce (tzv. spacers, napr. OptiChamber alebo Volumatic) (obr. 63) je možné dokúpiť aj k ostatným typom aerosólových inhalátorov. Spacers sú uzatvorené jednokomorové nádoby z plastovej hmoty (prípadne kovu) valcovitého alebo kvapkového tvaru, ktoré tvoria medzičlánok medzi inhalátorom a ústami pacienta (obr. 61B). Môžu byť maloobjemové (130 – 300 ml) alebo veľkoobjemové (600 – 800 ml). Na jednom konci je otvor určený na vloženie tlakovej nádoby aerosólového inhalátora (pMDI alebo BAI). Na druhom konci je jednocestný ventil, ktorý zabráňuje spätnému prúdeniu vzduchu z pľúc. Na tento koniec sa nasadzuje náustok alebo pružná maska, ktorá má pri inhalácii tesne priliehať k tvári (cez ústa i nos) (obr. 61B). Výber veľkosti masky závisí od veku i fyziognómie pacienta. So spacermi sa pracuje vo vodorovnej polohe. Ďalším benefitom spacerov je ich výhodnosť použitia pre pacientov, u ktorých sa predpokladajú ťažkosti s docielením koordinácie aplikácie s nádychom (deti, starší jedinci, jedinci s kognitívnym alebo motorickým deficitom). Po aplikácii lieku do komory sa liek udržiava v suspenzii 10 – 30 minút, počas ktorých môže pacient liek pohodlne inhalovať. Celkovo sa však u detí do 3 rokov odporúča 10 normálnych nádychov a výdychov pri súčasne priloženej maske k ústam. Jednocestný ventil umožňuje nádych, ale zároveň zabráňuje vdychovaniu do nadstavca. U detí starších ako 3 roky stačí previesť 4 – 5 normálnych nádychov, ktoré by mali trvať 2 – 3 sekundy, u dospelých 4 – 5 sekúnd. V spaceroch navyše dochádza k čiastočnému zohriatiu aerosólu.



A

B

Obr. 63 Nadstavec na inhalátor (spacer).

A = spacer, B = spacer s maskou.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Masky, náustky a spacery sa vždy musia udržiavať v čistote. Po inhalácii a ich rozobraní sa umývajú teplou pitnou vodou s prídavkom tekutého čistiaceho prostriedku. Dobré sa opláchnu pod tečúcou vodou a nechajú sa voľne na vzduchu uschnúť. Nikdy ich neutierame do tkaniny. Tým by sa steny elektrostaticky nabili a náboj by priťahoval častice aerosólu (narušenie homogenity vdychovaného liečiva). Pred ďalším použitím musia byť všetky časti dokonale suché.

Inhalátory pre práškovú formu lieku (DPI, z angl. výrazu Dry Powder Inhalers) sa používajú ľahšie, keďže sa sami aktivujú prostredníctvom inhalácie. Účinná látka je vo forme prášku bez hnacieho plynu. Inhaluje sa počas nádychu, pričom sa vyžaduje vyššie inspiračné úsilie. To, či sa dostane do pľúc plná dávka, závisí predovšetkým od intenzity nádychu počas inhalácie. Tieto inhalátory sú vhodné pre jedincov približne od 4 rokov. Celkovo sa nimi dá dosiahnuť vyššia depozícia lieku v pľúcach. Bývajú buď jednotlivo dávkované alebo sú so zásobníkom (mnohodávkové). Mnohodávkové DPI môžu mať účinnú látku vo forme prášku v zásobníku, alebo sa presná dávka uvoľňuje z rôznych stripov, diskov alebo blistrov umiestnených vo vnútri inhalátora (obr.). Prikladom DPI so zásobníkom je inhalačný systém nazývaný *Discus* (obr. 62E). Obsahuje 60 dávok lieku vo forme prášku. Každá dávka je presne odmeraná a hygienicky balená, pričom inhalátor nevyžaduje zvláštnu starostlivosť a žiadne dopĺňovanie lieku. Jeho zložkou je aj počítadlo dávok, ktoré udáva ich zostávajúci počet. Čísla od 5 do 0 sú červené, aby upozornili pacienta na malý počet zostávajúcich dávok. Po nadýchnutí cez inhalátor a vybratí aplikátora z úst je potrebné zadržať dych asi na 10 sekúnd. Následne je nutné pomaly vydýchnuť, ale nie do inhalátora. Pri niektorých DPI je dokonca možná kontrola prípravy dávky i správneho vdýchnutia pomocou sluchu alebo zraku. Napríklad u DPI typu *Genuair* má po príprave dávky kontrolné okienko zelenú farbu (obr. 62H). Následne po správnom (silnom a hlbokom) nádychu je možné počuť kliknutie a kontrolné okienko sa zmení na červené. Ak zostane okienko naďalej zelené, inhaláciu je nutné zopakovať. Vonkajšie časti náustkov sa minimálne jedenkrát do týždňa čistia suchou handričkou. Problémom súvisiacim s používaním DPI môže byť obsah laktózy v lieku, ktorá sa používa ako nosič liečiva. Použitie DPI tak môže byť limitované pre pacientov s intoleranciou laktózy. U citlivých jedincov môže laktóza podráždiť orofaryng a vyvolať kašeľ.

Nebulizátory (obr. 62L) sú vhodné na podávanie vybraných kvapalných inhalačných liekov. Sú to prístroje, ktoré premieňajú liek vo forme roztoku alebo suspenzie na vlhký aerosól (paru), ktorý sa inhaláciou dostáva hlboko dovnútra pľúc. Podľa spôsobu generovania aerosólu rozlišujeme nebulizátory tryskové (jet nebulizátory alebo kompresorové nebulizátory), ultrazvukové a najnovšie aj nebulizátory s vibračnou membránou (sieťové nebulizátory). Tryskové nebulizátory sú najrozšírenejšie, ale vyžadujú pomerne dlhú dobu na aplikáciu liečiva. Obsahujú tiež kompresor, ktorý podmieňuje ich väčší rozmer i hlučnosť. Ultrazvukové nebulizátory majú naopak nízku hlučnosť a rýchlo uvoľňujú liečivo. Sú však nevhodné pre termolabilné liečivá. Najnovšie nebulizátory s vibračnou membránou odstraňujú nedostatky oboch predošlých zariadení, ale majú vyššiu cenu a vyžadujú dôslednú údržbu po každej aplikácii. Keďže nebulizátory vytvárajú aerosól kontinuálne, nezávisle od respiračného cyklu pacienta, počas jednotlivých expirácií tak dochádza k pomerne vysokým stratám účinnej dávky liečiva. Tento problém môžu riešiť zabudované senzory dychového cyklu, inspiračné a expiračné ventily alebo prietokové snímače. Lieky určené pre nebulizáciu sa riedia fyziologickým roztokom na vhodný objem, pričom sa nalievajú do plastovej nádoby nebulizátora. Následne sa na nebulizátore nastavuje požadovaný prúd vzduchu (obvyčajne 6 – 8 litrov za minútu). Pri používaní nebulizátorov je takisto potrebný náustok, maska (obr. 62L), prípadne nosový násadec. U nespupracujúcich pacientov a menších detí sa preferujú tvárové masky, ktoré zaisťujú vyššiu pľúcnu depozíciu liečiva a zároveň čo najmenšiu tvárovú a očnú depozíciu. Tá môže byť nevhodná pri používaní *parasymptolytík* (napr. riziko glaukómu po depozícii *ipratrópiumbromidu* v oku). Z nebulizátorov sa liek inhaluje pomalými a hlbokými nádechmi a výdychmi, pričom približne pri každom piatom nádychu sa odporúča zadržať dych na jeho vrchole. Nebulizácia sa častejšie využíva pri cystickej fibróze alebo pľúcnej hypertenzii, je však vhodná tiež v liečbe akútnych infekcií dolných a horných dýchacích ciest (zápal prínosových dutín, hrtana, priedušiek alebo pľúc), alergie i CHOCHP. Naraz sa môže podávať viac liekov. Nebulizátory vyžadujú pravidelnú očistu a údržbu.

Podrobné informácie o pokynoch na použitie jednotlivých foriem inhalačných systémov je možné nájsť v príslušných SPC a PIL. Edukáciu vykonáva predpisujúci lekár, prípadne školená zdravotná sestra v ambulanciách špecialistov, pneumológov či alergiológov. Pri tréningu sa môžu využívať trenažéry pre rôzne

inhalačné systémy a ich placebá. Správnu inhalačnú techniku by mal vedieť predviesť aj farmaceut pri vydávaní lieku.

Špecifickou aplikačnou cestou je podanie malého množstva roztoku lieku priamo do trachey alebo bronchov, tzv. **endotracheopulmonálna cesta**. V tomto prípade už nejde o inhaláciu, ale o instiláciu. Využíva sa napríklad pri neodkladnej resuscitácii, kedy nie je k dispozícii vhodný intravenózný prístup, a liek sa preto podá cez endotracheálnu rúrku.

Prehľad jednotlivých typov inhalačných systémov uvádza tab. 25.

Tab. 25 Príklady jednotlivých typov inhalačných systémov.

AEROSÓLOVÉ INHALÁTORY	tlakové aerosólové dávkovače s odmeranou dávkou (pMDI): <i>Inhaler, Respimat</i> dychom aktivované aerosólové dávkovače (BAI): <i>Easy-Breathe</i> aerosólové dávkovače so zabudovanými inhalačnými nastavcami: <i>Syncroner Inhaler, Jet-spacer</i>
INHALÁTORY PRE PRÁŠKOVÚ FORMU LIEKU (DPI)	jednotlivo dávkované DPI: <i>Aerolizer, Breezhaler, HandiHaler</i> DPI so zásobníkom: <i>Discus, Easyhaler, Turbuhaler, Genuair, Novolizer, Ellipta, Nexthaler, Airflusol Forspiro</i>
NEBULIZÁTORY	tryskové (jet) ultrazvukové s vibračnou membránou (sieťové)

Výhody a nevýhody

Hoci sa dnes inhalačná aplikačná cesta často využíva za účelom lokálneho pôsobenia v mieste aplikácie (t. j. v dolných dýchacích cestách), pri *inhalačných celkových anestetikách* pozorujeme naopak významné systémové účinky (predovšetkým v mozgu), ku ktorým dochádza až po absorpcii a distribúcii liečiva krvnou cestou. Aj pri liečivách primárne používaných za účelom pôsobenia v mieste aplikácie je však nutné počítať s tým, že sa časť liečiva môže absorbovať a dostať do systémového krvného obehu.

Aj keď sa efekt prvého prechodu pečeno u pri inhalačnej ceste primárne obchádza, je možná biotransformácia niektorých látok pľúcny enzýmami. Obyčajne má metabolizmus liečiv pri prvom prechode pľúcny tkanivom zanedbateľný rozsah s výnimkou hydrolyzy esterov liečiv alebo rozkladu peptidov peptidázami.

Absorpciu liekov z dolných dýchacích ciest ovplyvňuje niekoľko faktorov:

- veľkosť absorpčnej plochy a jej štruktúra,
- fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva (veľkosť vdychovaných častíc, hustota, chemické zloženie, elektrický náboj, rozdeľovací koeficient krv/plyn, fyzikálne skupenstvo, ...),
- koncentrácia liečiva vo vdychovanom lieku,
- pľúcna ventilácia (frekvencia a hĺbka),
- prietok krvi pľúcami,
- artériovenózný koncentračný gradient,
- vychytávanie liečiva tkanivami,
- výber inhalačného systému a inhalačná technika,
- miera exhalácie (vydychovania), napr. činnosť riasinkového epitelu (tzv. mukociliárny transport),
- anatomické, patologické alebo farmakologicky indukované abnormality v dýchacích cestách.

Pre dolné dýchacie cesty je charakteristická veľká absorpčná plocha (porovnateľná s črevom, až 100 m²) a dobré prekrvenie slizníc. Absorpcia do systémového krvného obehu je preto rýchla, ako aj nástup účinku podávaného lieku (niekoľko sekúnd prípadne minút), ktorý je takmer rovnako rýchly ako po intravenóznom podaní. Rovnako rýchla je aj eliminácia liečiva. Prestup liečiv membránou alveolov je navyše uľahčený ich tenkou stenou (iba 0,2 μm). Tá má charakter lipidovej membrány s veľkým počtom pórov. Je preto dobre priestupná pre liečivá rozpustné v tukoch i vo vode. Jej pórmí môžu byť transportované molekuly až do molekulovej hmotnosti 5 000 Daltonov. Epitel dýchacích ciest je preto relatívne priepustný aj pre petidy alebo bielkoviny. Prevažujúcim mechanizmom prestupu je jednoduchá difúzia na základe koncentračného gradientu, preto môže byť obojsmerná. Veľkosť častíc lieku určuje rýchlosť, s ktorou sú strhávané prúdom vdychovaného vzduchu, a tým aj hĺbku prieniku do dýchacieho systému. Zatiaľ čo častice väčšie ako 100 μm sú zachytávané v nosohltane, častice s veľkosťou 10 – 60 μm už nachádzame v bronchoch. Častice menšie ako 2 μm sa dostávajú až do najperiférnejších oblastí dolných dýchacích ciest, vrátane alveolov. Tie sú však väčšinou vydychnuté, pretože sa na alveolárnom epiteli ťažko prichytávajú. Optimálna respirabilná frakcia preto predstavuje častice o veľkosti 2,1 – 4,7 μm. Obyčajne sa pre jednotlivé inhalačné systémy udáva hodnota respirabilnej frakcie (Fine-Particle Fraction, FPF) v percentách nominálnej dávky (dávky určenej k jednej inhalácii, podanej alebo dodanej dávky) alebo ako respirabilná dávka (Fine-Particle Dose, FPD), ktorá udáva množstvo lieku o veľkosti častíc menších ako 5 μm. Pri inhalácii liečiv je aplikačná cesta zhodná tiež s hlavnou cestou ich eliminácie (vydychovanie liečiva). Liečivo z dýchacích ciest odstraňuje aj mukociliárny transport, ktorého úlohou je odstraňovanie vdychnutých cudzorodých častíc. Tie sa dostávajú až do hltana, kde sa môžu prehltnúť. Celkovo na miesto absorpcie prenikne vždy iba určité percento podaného liečiva, a len malá časť sa následne aj absorbuje. Zatiaľ čo pri používaní starších inhalátorov sa do periférie pľúc dostalo iba 10 % podaného liečiva, dnešné inhalačné systémy dosahujú pľúcnu depozíciu aj 60 %. Účinnosť mukociliárneho transportu závisí od sily pohybu riasiniek, ako aj od viskozity bronchiálneho hlienu. Oba faktory môžu byť patologicky alebo farmakologicky pozmenené (bronchitída, *parasymptolytiká: atropín, ...*). Pre *inhalačné celkové anestetiká* je najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim ich prestup z pľúc do arteriálnej krvi rozdeľovací koeficient krv/plyn. Napríklad *dezflurán* má tento koeficient najnižší (0,42; málo rozpustný v krvi), preto je jeho nástup účinkov veľmi rýchly, rovnako aj prebúdzanie. Naopak, dnes zriedka používaný *éter* má koeficient krv/plyn rovný hodnote 10,0, čo má za následok oneskorenie indukcie anestézie. Koncentrácia liečiva vo vdychovanom lieku ovplyvňuje jednak hodnotu maximálneho parciálneho tlaku liečiva dosiahnuteľného v alveoloch i rýchlosť nárastu jeho parciálneho tlaku v arteriálnej krvi. Rýchlosť nástupu účinkov ovplyvňuje tiež pľúcna ventilácia, jej frekvencia a hĺbka. Rýchlosť nástupu účinkov sa zvyšuje pri hyperventilácii (najmä u liečiv so strednou alebo vysokou rozpustnosťou v krvi). Znížený pľúcny prietok (napr. pri šoku) zvyšuje rýchlosť vzostupu parciálneho tlaku liečiva kvôli zníženému objemu krvi. Čím je väčší artériovenózný gradient, ktorý závisí od vychytávania liečiva tkanivami, tým je dlhšia doba potrebná na dosiahnutie rovnováhy a nástupu účinku. Veľkosť pľúcnej depozície môže ovplyvňovať aj samotná pľúcna choroba, na ktorú sa pacient lieči. Napríklad čím je výraznejšia pľúcna obštrukcia, tým je väčšia depozícia lieku v centrálnych dýchacích cestách. Pri ťažších formách pľúcnej obštrukcie sa preto do periférnych dýchacích ciest dostáva len malá alebo žiadna časť inhalovaného lieku. Na druhej strane vyššia pľúcna depozícia automaticky neznamená vyššiu liečebnú účinnosť. Je známe, že účinnosť β_2 -agonistov postupne klesá (tolerancia), čo súvisí so zmenami počtu ich receptorov (tzv. down-reguláciou).

Výhodou inhalačnej cesty používanej v liečbe chorôb horných a dolných dýchacích ciest je aplikácia lieku resp. liečiva priamo na miesta patologického procesu, rýchly a efektívny nástup liečby, ako aj obmedzenie systémových nežiaducich účinkov takejto liečby. Uvedená prístupová cesta je zároveň vhodná pre liečivá, ktoré sa zle absorbujú z čreva (napr. *ipratrópiumbromid* – prítomnosť kvartérneho nabitého dusíka, *kromoglykát sodný*) alebo je pre nich charakteristický významný efekt prvého prechodu pečeňou (napr. *beklometazón, budezonid, flutikazón*). Navyše aj v prípadoch potreby liečiv s dobrou absorpciou v tráviacej sústave dávame pri chorobách dýchacích ciest prednosť inhalačnému podávaniu, pretože koncentrácia dosiahnutá v bronchoch je pri takejto aplikácii omnoho vyššia ako koncentrácia v ostatných orgánoch. Tým sa znižuje potrebná dávka liečiva i spomínaný výskyt systémových nežiaducich účinkov. Príkladom môžu byť liečivá používané na liečbu astmy, ktoré sa podávajú iba v mikrogramoch.

Na druhej strane je inhalačná aplikačná cesta menej vhodná pre dráždivé látky (*éter, izoflurán, dezflurán*). Tie môžu indukovať zápal, zvýšenie sekrécie, kašeľ, laryngospazmus až zastavenie dychu.

Na elimináciu výskytu lokálnych nežiaducich účinkov v ústach a hrdle, ako aj rizika systémových prejavov sa odporúčajú rôzne postupy. Jedným z nich je používanie už zmienených spacerov. Inou možnosťou, odporúčanou najmä pre *glukokortikoidy*, je vypláchnutie úst a vyklokotanie čistou vodou, čím sa liečivo deponované v ústnej dutine odstráni. Znižuje sa tak riziko orofaryngeálnej kandidózy, zachrípnutia alebo kašľa.

Dôležitým faktorom účinnosti inhalačných liekov je ovládanie správnej techniky ich aplikácie. Nesmierne dôležitá je efektívna a opakovaná edukácia pacientov spojená s nácvikom a pravidelnou kontrolou inhalačnej techniky. Predpokladá sa, že až 70 % pacientov nepoužíva inhalačné systémy správne. Pri liečebnom neúspechu sa preto vždy odporúča najprv skontrolovať inhalačnú techniku a adhérenciu (compliance) pacienta s liečbou a až potom meniť zloženie lieku, dávkovanie alebo inhalačný systém. Ako najčastejšia chyba v inhalačnej technike sa udáva neprevedenie hlbokého výdychu pred nádychom z inhalačného systému. Dôležitým krokom je okrem výberu správneho lieku a dávky aj výber optimálneho inhalačného systému, keďže nie všetky druhy sú vhodné pre každého pacienta.

Niektoré nevýhody sa viažu na konkrétny typ inhalačného systému. Napríklad využívanie klasických nebulizátorov sa spája s vyšším rizikom prekročenia dávky, zvýšením vedľajších účinkov, nižšou depozíciou lieku v pľúcach, dlhšou dobou podávania lieku, vyššou cenou, potrebou denného čistenia a údržby, rizikom kontaminácie, nižšou prenosnosťou i potrebou zdroja energie.

Súhrn výhod a nevýhod uvádza príl. 12.

Klinické využitie

Za účelom celkového pôsobenia je inhalačná aplikačná cesta vhodná na podávanie *inhalačných celkových anestetík* (*sevoflurán, dezflurán*, v minulosti aj *éter, halotan a izoflurán*). Na liečbu vybraných chorôb a stavov (choroby krvného obehu a dýchacej sústavy, pooperačné stavy a pod.) sa používa tiež inhalácia *kyslíka*.

Dosiahnutie predovšetkým lokálnych účinkov inhalácie je veľkým benefitom pre pacientov so spastickými chorobami dolných dýchacích ciest (astma bronchiale, CHOCHP), pričom ovplyvňujeme hladkú svalovinu bronchov alebo vizkozitu bronchiálneho sekrétu. V tejto indikácii používame viaceré *bronchodilatanciá* (selektívne agonisty adrenergných *beta-2 receptorov*: *formoterol, indakaterol, olodaterol, salbutamol, salmeterol, vilanterol*; *parasympatolytiká* = antagonisty muskarínových receptorov: *aklidiníumbromid, ipratrópiumbromid, glykopyróniumbromid, tiotrópiumbromid, umeklidíniumbromid*). Z protizápalových liekov sa takto podávajú *glukokortikoidy* (*beklometazón, budesonid, ciklezonid, flutikazón, mometazón*), prípadne *inhibitory degranulácie mastocytov* (*kromoglykát sodný*). Príležitostne sa tieto látky podávajú aj pri menej závažných respiračných chorobách.

Pri chorobách dolných dýchacích ciest je inhaláciou možné aplikovať aj ďalšie liečivá, napr. *antiinfekčné liečivá*, a to predovšetkým u pacientov s cystickou fibrózou alebo u imunokompromitovaných jedincov (*tobramycín, gentamicín, kolistín, aztreonam, amfotericín B, pentamidín, zanamivir*), *mukolytiká* (*alfadornáza*, nazývaná tiež ako *deoxyribonukleáza*) či *antiagreganciá* pri primárnej pľúcnej hypertenzii (*iloprost*). U pacientov s cystickou fibrózou sú vhodné tiež inhalácie hypertonického *fyziológického roztoku* (3 %, 6 % a 7 %), či inhalácie *amloridu* alebo *manitolu* na zvyšovanie hydratácie spúta.

Do dolných dýchacích ciest je možné podávať na znecitlivenie aj *lokálne anestetiká* (napr. *lidokaín*). Diagnosticky je možné použiť inhalačné *rádiofarmaká* (napr. ^{81m}Kr , ^{99m}Tc , ^{133}Xe).

Kvôli rýchlej absorpcii a následne rýchlym účinkom v centrálnej nervovej sústave je často inhalačná aplikačná cesta zneužívaná na podávanie *drog*. Známym príkladom je fajčenie *nikotínu* alebo „fetovanie“ (vdychovanie výparov z namočenej tkaniny, fliaš či túb) *organických rozpúšťadiel* = *solvencií* (*acetón, benzín, benzén, petrolej, toluén, xylén, ...*). Inhalačne môžu byť zneužívané aj liečivá používané v klinickej praxi (napr. *oxid dusný* = *rajský plyn*).

V súčasnosti prebieha intenzívny výskum a vývoj liekových foriem určených na inhaláciu zameraný na lieky, ktorých fyzikálno-chemické vlastnosti nedovoľujú ich perorálne podávanie alebo ktoré vyžadujú injekčnú aplikáciu.

3.2.11. NOSOVÁ (NAZÁLNA) CESTA

Definícia

Pri nosovej alebo nazálnej aplikačnej ceste (z lat. výrazu *nasus* = nos) vstupujú liečivá do organizmu z nosovej dutiny (súčasť horných dýchacích ciest) (obr. 64), pričom sa zväčša očakávajú ich miestne účinky. Ak ide o dobre sa absorbujúce liečivá, je možné touto prístupovou cestou dosiahnuť aj systémové prejavy.



Obr. 64 Nosová aplikačná cesta.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Do nosovej dutiny sa nosové lieky (*Nasalia*) aplikujú predovšetkým vo forme **roztokov**, **suspenzií** alebo **emulzií**, ktoré sú súčasťou nosových **kvapiiek** (instilácií) alebo **aerodisperzií**. Niektoré liečivá existujú aj vo forme **práškov na prípravu kvapiiek** alebo vo forme **nosových zásypov**. V prípadoch dostupnosti sú vhodné aj **nosové gély**, **masti**, **krémy**, **pasty** či **nosové tyčinky**, ktoré sa pri telesnej teplote topia. Z atypických liekových foriem je možné do nosa aplikovať napríklad želatínovú **špongiu** (*hemostatikum* na zastavovanie krvácania), ktorá môže byť tiež súčasťou **tampónov**.

Spôsob podávania

Prednosťou nazálnej prístupovej cesty je jej pomerne jednoduchá aplikačná technika. Často indikované aerodisperzie sa používajú vo forme nosových sprejov, ktorých zložkou je tlakový rozprašovač. Tlak potrebný na rozprášenie aerodisperzie sa docieľa stlačením mechanickej pumpy, ktorá je súčasťou nosového nadstavca aplikátora alebo sa nachádza na boku spreja. Pred ich aplikáciou sa odporúča dostatočné vyčistenie nosa (vysmrkanie alebo odsatie nosového sekrétu). Pred prvým použitím je potrebné fľaštičku spreja pretrepať (najmä suspenzie). Po odstránení krytu nosového spreja sa opakovane stláča tlačidlo dávkovača, až kým sa neobjaví vo vzduchu jemný aerosól. Tento krok je dôležitý vždy pri prvom použití, rovnako aj pokiaľ sa sprej nepoužíva dlhšie ako 1 mesiac alebo bol aplikátor umytý. Je vhodné nakloniť hlavu mierne dopredu, pričom sa zvisle dávkovač umiestni do jednej z nosových dierok (obr. 64). Fľaštička sa drží vždy vo zvislej polohe. Koniec nosového nadstavca aplikátora sa nasmeruje smerom od nosovej priehradky. Pri nádychu nosom sa mechanická pumpa (súčasť nadstavca alebo bočné tlačidlo) jedenkrát stlačí, čím sa liek vstrekuje do nosa. Nádych má byť iba mierny, aby sa liečivo nedostalo do pľúc. Po vytiahnutí aplikátora sa vydýchne ústami. Pri potrebe použitia vyššej dávky sa vstrekuje opakuje. V indikovaných prípadoch sa liek aplikuje aj do druhej nosovej dierky. Po aplikácii sa utrie tryska a vnútorná strana krytu čistou suchou papierovou vreckovkou alebo sa umyje teplou vodou. Sprej sa uzatvorí krytom. Z hygienických dôvodov by nosové spreje mala používať iba jedna a tá istá osoba.

Kvapky sa aplikujú pri mierne zaklonenej hlave, ktorá krátky čas ostáva v tejto polohe, aby liek pokryl celé vnútro nosa. Na uľahčenie a zabezpečenie presného dávkovania môže byť použitá dávkovacia pipeta. Pri kvapkávaní do ľavej nosovej dierky sa odporúča hlavu pootočiť doľava a pri kvapkávaní do pravej nosovej

dierky pootočiť hlavu doprava. Instiláciami sa môžu nasýtiť aj prúžky gázy, ktoré sa následne vkladajú do nosovej dutiny. Prikvapkávaním sa gáza udržuje stále vlhká, čím sa predlžuje pôsobenie liečiva.

Masti sa odporúča jemne vmasírovať do nosových dierok, kde sa majú rozotrieť. Na aplikáciu môžu byť použité vatové tyčinky. Na dosiahnutie rozotretia lieku po nosovej sliznici sa po jeho zavedení odporúča mierny tlak na obidve nosové krídla.

Nosové zásypy sa do nosových dutín aplikujú vhodnými aplikačnými pomôckami. Nosové tyčinky môžu existovať aj vo forme inhalátorov, ktoré sa vsúvajú do nosovej dutiny. Následne sa vykonáva hlboký nádych. V tomto prípade sa do určitej miery kombinuje nazálna i inhalačná aplikačná cesta.

Výhody a nevýhody

Cez sliznicu nosa sa dobre vstrebávajú iba lipofilné a neionizované liečivá prostredníctvom jednoduchej difúzie. Fyziologické pH nosovej sliznice je pritom mierne kyslé ($\text{pH} = 5,5 - 5,6$). Naopak látky dobre rozpustné vo vode sa tu absorbujú iba málo. Kvantitatívne sa nosové liečivá určené na lokálnu aplikáciu absorbujú nosnou sliznicou iba v nevýznamnej miere, a majú preto nízke riziko vzniku systémových prejavov. Systémové pôsobenie sa významnejšie zvyšuje iba v prípadoch, ak sa liek po zatečení do hltana pravidelne prehĺta. Dostatočný prienik liečiva do systémového krvného obehu zo sliznice nosa znemožňuje aj jej malá absorpčná plocha (cca 180 cm^2).

Na druhej strane je nazálna aplikačná cesta využiteľná aj pre systémovú farmakoterapiu, pričom je vhodná predovšetkým pre liečivá s nízkou biologickou dostupnosťou po perorálnom podaní. Pri takejto aplikácii absolútna biologická dostupnosť vhodných lipofilných látok pre systémové podávanie obvykle prevyšuje 50 %. Ich absorpcia je všeobecne rýchla, ako aj nástup účinku, keďže sliznica nosa je tenká a dobre prekrvená. Typické je aj obchádzanie efektu prvého prechodu pečeňou. U malých molekúl je systémový účinok pozorovateľný väčšinou už v priebehu 5 minút od podania lieku. U niektorých látok po nazálnom podaní dochádza dokonca k skoršiemu ustáleniu plazmatických hladín ako po intravenózne aplikácii (*metadón*). Naopak nosový *inzulín* je kvôli variabilnej alebo nedostatočnej biologickej dostupnosti v liečbe diabetu nevhodný. Je potrebné si uvedomiť, že určitý stupeň absorpcie lieku v nosovej dutine je možný aj pri využívaní inhalačnej aplikačnej cesty.

Pre určité perorálne lieky môže nazálna cesta predstavovať alternatívny prístup liečiva do organizmu. Takéto lieky sa môžu rozdrviť alebo rozomlieť a následne šnúpať, čo s obľubou využívajú jedinci závislí od *drog*.

Pre pacienta je veľkým benefitom jednoduchosť a neinvazívny charakter tejto aplikačnej cesty, ako aj možnosť samoaplikácie v domácom prostredí. Mnohé nosové lieky sú na trhu navyše dostupné ako OTC.

Nevýhodou tejto aplikačnej cesty je možnosť variability biologickej dostupnosti, ktorá je porovnateľná s perorálnou aplikačnou cestou. Stupeň variability ďalej zvyšujú rôzne patologické prejavy v nosovej dutine. Príkladom môže byť prítomnosť nosovej infekcie, ktorá zvyšuje množstvo aerodisperzie, ktoré sa prehĺta.

Hoci sú nosové liečivá chránené pred agresívnym pôsobením gastrointestinálnych tekutín a pred degradáciou črevnou mikroflórou, do úvahy prichádza ich enzymatická degradácia. Nevýhodou môže byť aj krátke zotrvávanie liečiva v nosovej dutine v dôsledku mukociliárnej funkcie nosového riasinkového epitelu.

Nevyhnutnou podmienkou prípravy liekových foriem vhodných pre nosovú aplikačnú cestu je dodržiavanie stanovených technologických parametrov. Lieky musia byť sterilné, izotonické, s pH v rozmedzí 4,5 – 6,5, pričom jednotlivé čiastočky liečiva nesmú byť menšie ako $20 \mu\text{m}$, aby nedochádzalo k ich vdychovaniu až do pľúc. Významným limitujúcim faktorom je tiež veľkosť a objem dávky. Do jednej nosovej dierky obvyčajne aplikujeme 25 – 150 μl (maximálne 500 μl) lieku, preto sú vhodnejšie potentné liečivá. Dávka by nemala presiahnuť 25 mg. Nazálne liečivá nesmú negatívne vplývať na prirodzený pohyb cílií, ktorý posúva nosový sliz smerom k hltanu, pričom sa spolu s ním odstraňujú vdýchnuté častice prachu, alergény i mikróby.

Niektoré lieky bývajú na kontinuálne a časté podávanie do nosa menej vhodné aj z dôvodu rizika škodlivých dlhodobých účinkov na nosový epitel. U vybraných látok hrozí aj závislosť. Typickým príkladom je dlhšie používanie *dekongestív* – trvajúce viac ako 7 dní (tzv. „sanorinizmus“). Je známe, že po týždni si nosová sliznica začína na podávanú látku zvykať – vzniká tolerancia. Účinok je následne slabší a kratší, preto má pacient

potrebu používať liek čoraz častejšie a vo väčších dávkach. Dochádza aj k sekundárnemu prekrveniu sliznice, ktorá môže byť ešte viac opuchnutá ako pred začatím liečby.

Z lokálnych nežiaducich účinkov pozorovaných na sliznici nosa sa často vyskytuje krvácanie a tvorba boľavých chrást. Niekedy môže mať pacient pocit suchého a upchatého nosa.

Základné charakteristiky nazálnej aplikačnej cesty, jej výhody a nevýhody sú zosumarizované v príl. 13.

Klinické využitie

Typickou indikáciou na využitie nosovej aplikačnej cesty je podávanie liečiv na zníženie prekrvenia nosovej sliznice (kongescie) a jej sekrécie pri nádche z infekčných i neinfekčných príčin (napr. alergická nádcha). Uvedená prístupová cesta je preto vhodná pre *antihistaminiká* (*azelastín, levokabastín*); *glukokortikoidy* (*beklometazón, budezonid, flutikazón, mometazón*); *sympatomimetiká* (*fenylefrín, nafazolín, oxymetazolín, xylometazolín*) alebo *antisekrečné liečivá* (*ipratrópiumbromid*). Nazálne sa aplikujú tiež *dezinfekčné* a *antiinfekčné látky* (*bacitracín, neomycín*); *bylinné extrakty* (napr. z *aloe vera, máty, eukalyptu*); ako aj látky používané na čistenie, regeneráciu i prevlhčenie sliznice nosa, prípadne prínosových dutín (napr. *dexpantenol, kyselina hyalurónová, morské a minerálne soli* a pod.).

U menšieho počtu liečiv očakávame pri tejto aplikácii ich systémové účinky. U nás používame na takýto účel predovšetkým *antimigreniká* (*sumatriptán*) a *hormóny* (analog antidiuretického hormónu *dezmozpresín* v liečbe diabetes insipidus). V niektorých krajinách môžu byť dostupné na nazálne podávanie aj iné liečivá, napríklad *lososí kalcitonín, oxytocín, midazolam, ketamín, hydroxykobalamín, bevacizumab, buserelin* či *nafarelin*, prípadne protilievivá (*naloxón, flumazenil*).

Vakcíny sú ďalšími látkami, ktoré sa môžu podávať nazálne. Príkladom je živá oslabená vakcína proti chrípke.

Uvedená prístupová cesta sa navyše s obľubou používa u závislých jedincov na aplikáciu niektorých *drog* na dosiahnutie ich významnejších systémových účinkov (napr. *kokain, metamfetamín, heroín* a iné *opioidy*).

V roku 2014 sa po prvýkrát navrhlo využitie hornej časti nosovej dutiny v oblasti kribriformnej platničky (lamina cribriformis) na dopravenie liečiv do centrálnej nervovej sústavy. Ide o tzv. „**kribriformnú**“ **aplikačnú cestu**. Je vhodná na liečbu primárnych meningoencefalitíd, ale v súčasnosti stúpa záujem aj o jej využitie pri liečbe neurodegeneratívnych chorôb. Za týmto účelom sa testuje dokonca aj nazálny *inzulín*.

Novšie sa výskumy zameriavajú aj na prenos látok s požadovaným účinkom v mozgu z nosa priamo do subarachnoidálneho priestoru a mozgovomiechového moku, a to pozdĺž čuchových nervových buniek (tzv. „olfaktorický“ prenos), ktoré zabezpečujú priame spojenie mozgu s vonkajším prostredím s obídením prechodu cez hematoencefalicú bariéru. Predpokladá sa, že takýto transport liečiv sa uskutočňuje priamo cez nervové bunky alebo prostredníctvom prechodu cez perineurálny priestor.

3.2.12. TRANSDERMÁLNA CESTA

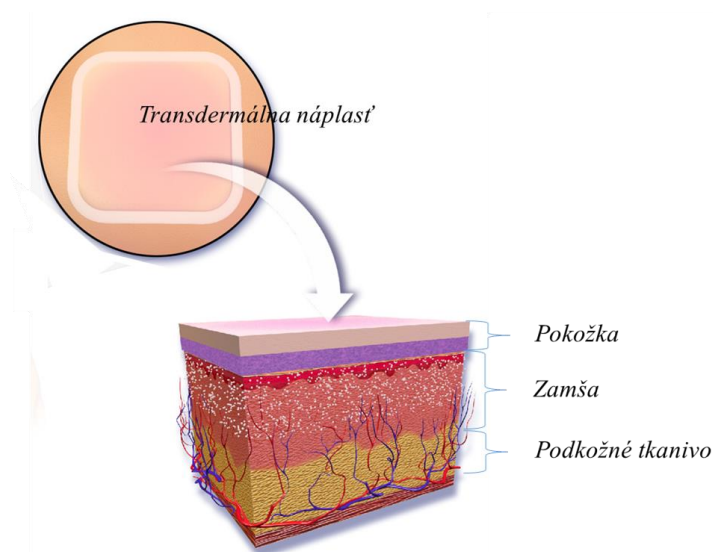
Definícia

Transdermálnu (alebo perkutánnu) aplikačnú cestu (z lat. *trans* = cez, *derma* = koža) charakterizuje tzv. perkutánnu absorpciu, pri ktorej sa liek aplikovaný na kožu dostáva po prechode pokožkou (epidermis) do zamše (dermis) a podkožného tkaniva, kde následne dochádza k jeho vstupu do krvného obehu (obr. 65). Hlavným cieľom tejto prístupovej cesty je dosiahnuť systémové účinky prostredníctvom miestnej aplikácie lieku na intaktnú kožu.

Vhodné liekové formy

V súčasnosti sa na podávanie liekov prostredníctvom transdermálnej aplikačnej cesty využívajú predovšetkým tzv. **transdermálne terapeutické systémy (TTS)**, ktoré sa vyrábajú v podobe adhezívnych **transdermálnych náplastí** rôznych tvarov a veľkostí (obyčajne 5 – 20 cm²) (obr. 22).

V humánnej medicíne je v súčasnosti možné použiť tiež **transdermálne roztokové aerodisperzie** (spreje) a **transdermálne gély**. V minulosti boli dostupné aj **transdermálne masti**, ktoré považujeme za predstupeň TTS.



Obr. 65 Transdermálna aplikačná cesta.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 18 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Spôsob podávania

Liek sa pri využívaní transdermálnej prístupovej cesty aplikuje priamo na povrch kože (obr. 66), pričom pokožka musí byť zdravá, neporušená, hladká, čistá, suchá, odmastená a neochlpená. Holenie, ktoré môže spôsobiť mikroporanenia a tým ovplyvniť absorpciu, sa neodporúča. Prítomné vlasy alebo ochlpenie je vhodnejšie odstrániť nožnicami. Po odstránení ochrannnej fólie sa náplasti aplikujú na pokožku v málo exponovaných miestach, kde nedochádza k treniu o odev (horná časť ramena, horná časť hrudníka mimo prsníkov, horná a dolná časť chrbta, boky, prípadne brucho, stehná).



Obr. 66 Aplikácia transdermálnej náplasti.

Kožná náplast' nalepená v oblasti chrbta.

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vždy sa snažíme, aby sa po odstránení ochrannej vrstvy lepiaca vrstva nedotýkala prstov. V opačnom prípade by sa väčšina adhezívnych látok zachytila na ich povrchu, čo by znížilo lepivosť náplasti. Optimálny kontakt celej plochy náplasti s kožou docielime tak, že ju po nalepení v trvaní približne 30 sekúnd pritláčame ku koži dlaňou. Pri dlhodobej liečbe je vhodné miesta aplikácie striedať, pričom u niektorých liečiv sa v určitých

intervaloch náplast' nedáva (*kontraceptíva*). Na miesto aplikácie sa nemajú nanášať kozmetické prípravky. Predošlú náplast' je potrebné odlepiť vždy skôr, ako sa nalepí nová náplast'. Náplasti sa vyberajú z obalu tesne pred použitím, pričom rezervoárové TTS sa nesmú strihať ani deliť na menšie časti, lebo hrozí vysypanie alebo vyliatie lieku. Takáto informácia je obyčajne uvedená v návode na používanie. Celkovo sa TTS nesmú vystavovať akýmkoľvek zdrojom vonkajšieho tepla (slnečné žiarenie, sauna, solárium, ...), pričom teplota ich uchovávaní by nemala prekročiť 25 °C. Vyššie teploty menia rovnomernosť rozdelenia liečiva v náplasti, a tým kinetiku jeho uvoľňovania. Po aplikácii sa odporúča umyť si ruky mydlom a vodou na zabránenie ďalšej absorpcie. Rovnako je potrebné vyhnúť sa kontaktu s očami. Náplast' má byť nalepená nepretržite, až kým nie je čas nahradiť ju novou náplast'ou alebo prerušiť podávanie. Na elimináciu omylov v dávkovacích intervaloch je vhodné na náplast' napísať dátum a hodinu aplikácie (nalepenia). Ak sa náplast' odlepiť, je potrebné nalepiť hneď novú náplast' a ďalšiu vymeniť v rovnakom intervale ako zvyčajne. Všetky náplasti je po použití nutné poskladať a zneškodniť v domácom odpade, pretože obsahujú zvyšky liečiva.

Aerodisperzie alebo gély sa aplikujú na výrobcom stanovené miesto kože (napr. na vnútornú stranu predlaktia či hornú časť ruky alebo plece) pomocou pumpy. Aby sa pumpy dostatočne spriechodnili, prvé dve až tri dávky sa odstraňujú. Gél sa po aplikácii rozotiera aplikátorom na čo najväčšiu plochu kože. Ak sú predpísané viaceré denné dávky, najlepšie je ich aplikovať na druhú končatinu. Dávku je potrebné nechať úplne zaschnúť. Miesto podania je vhodné prekryť oblečením, aby sa zabránilo prenosu účinnej látky na iné osoby. Miesto podania neumývame počas nasledujúcich 60 až 120 minút. Po aplikácii je nutné umytie rúk vodou a mydlom.

Výhody a nevýhody

Napriek tomu, že koža predstavuje významnú ochrannú bariéru, ktorá oddeľuje telo od vonkajšieho prostredia a bráni vstupu cudzorodých látok do organizmu, niektoré liečivá vo vhodnej liekovej forme ňou môžu veľmi dobre prenikať. Hlavným rozdielom, ktorý odlišuje transdermálne lieky od iných liekov aplikovaných na kožu, je práve ich schopnosť prenikať cez jednotlivé vrstvy pokožky (najmä permeáciou = jednoduchou difúziou, prípadne penetráciou) až do zamše a podkožného tkaniva, odkiaľ sa vstrebávajú do krvného i lymfatického obehu. Výsledkom sú preto systémové účinky. Hoci sa liečivá môžu dostávať do hlbších vrstiev kože aj cestou mazových a potných žliazok (v druhom prípade možný tiež prestup hydrofilných látok), dôležitý je najmä prechod cez epidermu, ktorá sa chová ako lipidová membrána. Prechod liečiva pri transdermálnej aplikačnej ceste preto závisí predovšetkým od:

- fyzikálno-chemických vlastností liečiva (najmä veľkosť molekúl = ideálne menej ako 400 Daltonov, náboj, lipofilita a rozdeľovací koeficient olej/voda),
- liekovej formy (dôležitý aj druh vehikula) a dávky,
- stavu kože (priepustnosť, hrúbka rohovej vrstvy – stratum corneum, hydratácia, prekrvenie a teplota kože, pH kože, porušenie integrity kože a pod.),
- veľkosti kontaktnej plochy (absorpcia lieku je úmerná povrchu, na ktorý je aplikovaný).

Hlavnou výhodou transdermálnej aplikačnej cesty je obchádzanie tráviacej sústavy (procesu absorpcie, zmien pH i degradácie liečiva). Rovnako sa eliminuje efekt prvého prechodu pečťou. Celkovo preto pozorujeme zvýšenú biologickú dostupnosť. Vzhľadom na uvedené skutočnosti sú transdermálne aplikované dávky liečiv oproti perorálnemu podávaniu nižšie. Vstup liečiva do organizmu nie je navyše ovplyvnený vracaním ani hnačkou.

Medzi nesporné benefity patrí aj jej jednoduchý, neinvazívny, nebolestivý a pohodlný spôsob realizácie, možnosť samoaplikácie v domácom prostredí i nízke riziko infekcií, čo podmieňuje vysokú adherenciu pacienta k liečbe.

Výhodné je aj rýchle a ľahké prerušenie ďalšej absorpcie liečiva jednoduchým odstránením lieku z kože, ktoré uskutočníme odlepením náplasti alebo v prípadoch aerodisperzií či mastí umytím kože s mydlom. Transdermálne liekové formy sú preto využiteľné aj pre liečivá s užšou terapeutickou šírkou.

Dnes sa využívajú predovšetkým TTS, ktoré uvoľňujú určené množstvo účinnej látky postupne, rovnomerne a vopred stanovenou rýchlosťou (tzv. kontrolované podávanie liečiva). Účinok podávaného liečiva bude síce oneskorený (čas potrebný na prekonanie kožnej bariéry), ale dlhšie pretrvávajúci. Komfort pacienta sa tak zvyšuje, keďže aplikácia novej dávky sa obvykle vykonáva po 24 hodinách alebo aj raz za niekoľko dní (napr. každý tretí alebo siedmy deň), pričom nie je potrebné prerušovať nočný spánok. Je zároveň typické, že po aplikácii transdermálnej liekovej formy pozorujeme v plazme vyrovnané hladiny účinných látok.

Na druhej strane existujú faktory, ktoré môžu byť zodpovedné za variabilitu v absorpcii, napríklad rozdiely v stavbe a hrúbke kože na rôznych častiach tela. Do určitej miery je dôležitý aj vek pacienta, keďže u detí a dospelých je permeabilita cez kožu vyššia ako u starších jedincov. Podobne je štruktúra kože rozdielna aj medzi konkrétnymi jedincami, ako aj v závislosti od rasy jedinca. Transkutánnu absorpciu zhoršuje aj nižšia teplota kože, jej slabá hydratácia či hrubšia vrstva rohovej vrstvy, ktorá predstavuje celkovo najvýznamnejšiu bariéru pre difúziu.

Hlavným limitujúcim faktorom transdermálnej aplikačnej cesty je nedostatočná lipofilita niektorých látok, kvôli čomu sa využíva iba na podávanie menšieho počtu liečiv. Všeobecne liečivo preniká kožou tým lepšie, čím je liposolubilnejšie a má vyšší rozdeľovací koeficient olej/voda. Pre väčšinu liečiv je však koža zložitou prekážkou, lebo ich liposolubilita je veľmi slabá. Perkutánnu absorpciu určitých liečiv však dokážu zvýšiť niektoré farmaceuticko-technologické postupy, napr. použitie vhodných pomocných farmaceutických látok, tzv. enhancerov permeability (napr. dimetylsulfoxid, amíny, dioly) alebo využitie nosičových systémov, akými sú napr. lipozómy. Príležitostne sa lepší prestup kožou docieli využitím fyzikálnych procedúr, akými sú ionofóreza = elektroporácia (vpravovanie liečiv do hlbších vrstiev kože pomocou elektrického prúdu) či sonofóreza = sonoporácia (aplikácia lieku pomocou ultrazvuku). Ich vplyvom sa v koži vytvárajú širšie hydrofilné póry. Tieto postupy vyžadujú značné skúsenosti zdravotníka i dobré prístrojové vybavenie, aby sa rozšírenie pórov nestalo ireverzibilným. V prípadoch aplikácie masťi sa odporúčalo prekrytie nepriedušným obväzom. Zložitejšia príprava liekov vhodných pre transdermálne podávanie sa logicky spája s ich vyššou cenou, ktorá takisto bráni ich širšiemu využitiu.

Pri využívaní tejto aplikačnej cesty sme limitovaní veľkosťou náplasti a tým aj dávkou, ktorá nesmie byť vyššia ako 25 mg/deň. Transdermálna aplikačná cesta je preto vhodná iba pre potentné liečivá schopné vyvolať účinky aj v malých dávkach.

Dlhšia doba do nástupu účinku znemožňuje podávanie liekov transkutánnou cestou v situáciách vyžadujúcich urgentnú farmakoterapiu.

Príležitostne sa u pacienta objavujú lokálne, chemicky podmienené nežiaduce účinky, napríklad podráždenie kože alebo alergické prejavy, ktoré súvisia so samotným liečivom alebo pomocnými látkami (napr. adhezívne látky alebo promótor permeácie). Koža sa môže poškodiť aj ovplyvnením kožnej mikroflóry a kožných enzýmov. Na druhej strane bohatá bakteriálna flóra kože dokáže zmeniť charakter liečiva ešte predtým než sa dostane do systémového krvného obehu, preto súčasťou niektorých transdermálnych liekov sú aj inhibitory proteolytických enzýmov. Na zníženie rizika lokálnych nežiaducich účinkov sa odporúča pravidelná rotácia vhodných aplikačných miest. Systémové nežiaduce účinky sú celkovo menej časté.

Zmeny v absorpcii eliminujeme aplikáciou transdermálneho lieku iba na zdravú, neporušenú kožu, pričom je potrebné zamedziť neplánovanému predčasnému odlepeniu náplasti alebo zotretiu aerodisperzií, prípadne masťi alebo gélov.

Prehľad najznámejších výhod a limitujúcich faktorov uvedenej aplikačnej cesty uvádza príl. 14.

Klinické využitie

Primárnym cieľom transdermálnej aplikačnej cesty je dosiahnuť systémové účinky podávaných liečiv. Napriek mnohým výhodám je uvedená prístupová cesta využívaná v súčasnosti iba v niekoľkých indikáciách. Je vhodná na podávanie *opioidov* (*buprenorfin*, *fentanyl*), *hormónov* používaných ako *kontraseptíva* (*etinylestradiol*, *norelgestromín*), liečiv na liečbu neurologických chorôb (*rivastigmin* na liečbu Alzheimerovej choroby a *rotigotín* na liečbu Parkinsonovej choroby), *parasympatolytik* (*oxybutinín* na reguláciu príznakov urgentnej močovej inkontinencie a/alebo zvýšenej frekvencie močenia a nutkania na močenie, v niektorých

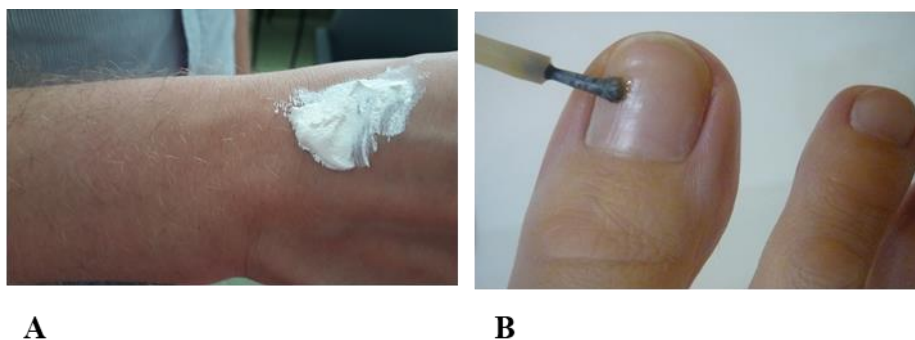
krajinách aj na podávanie *skopolamínu* na prevenciu a liečbu kinetóz), *glyceroltrinitrátu* na liečbu anginy pectoris, *klonidínu* na liečbu hypertenzie alebo *testosterónu* v substitučnej liečbe. Náplasti sú vhodné aj na liečbu závislosti (napr. náplasť s *nikotínom*) (obr. 22A).

Vo forme transdermálnej roztokovej aerodisperzie je možné použiť *estradiol* odporúčaný na zmiernenie príznakov menopauzy, zatiaľ čo vo forme gélu je na trhu dostupný transdermálny gél s obsahom *testosterónu* určeného na substitučnú liečbu hypogonadizmu. V minulosti sa na liečbu anginy pectoris používala transdermálna masť s obsahom *glyceroltrinitrátu*.

3.2.13. DERMÁLNA CESTA

Definícia

Pri liečbe kožných chorôb mnohokrát stačí len lokálna (miestna, topická) terapia. Pri nej aplikujeme lieky priamo na kožu, prípadne nechty, tzv. dermálna aplikačná cesta (z lat. výrazu *derma* = koža) (obr. 67), pričom očakávame prednostne lokálne účinky. Vstup do systémového krvného obehu je na rozdiel od transdermálnej aplikačnej cesty, pri ktorej sú systémové účinky nevyhnutné, považovaný za neplánovaný nežiaduci prejav.



Obr. 67 Dermálna aplikačná cesta.
A = aplikácia na kožu, B = aplikácia na nechty.
Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Topicky sa na kožu aplikuje množstvo liekových foriem. Môžu to byť vodné a alkoholové **roztoky**, **suspenzie** (tekuté zásypy), **emulzie**, **masti**, **krémy**, **gély**, **pasty**, **zásypy**, **dermálne náplasti** i **kataplazmy**.

Existujú tiež špeciálne liečivé laky vo forme **tinktúry**, ktoré sa po vyschnutí menia na film. Distribuujú sa tiež **liečivé šampóny** a **mydlá**, prípadne **peny**.

Spôsob podávania

Lieky určené na dermálnu aplikačnú cestu (topické dermatologiká) sa zásadne aplikujú na povrch tela (koža, nechty) (obr. 67), najlepšie po bežnej očiste a vysušení, pričom sa vyhýbame kontaktu s očami a sliznicami.

Kvapalné liekové formy typu roztokov sa nanášajú na potrebné miesta pomocou liekom nasiaknutého tampónu alebo prostredníctvom pohybu guľôčkového aplikátora v uzávere fľaštičky po pokožke za jemného tlaku. Následne je potrebné počkať, kým dermálny roztok zaschne. V prípade dostupnosti balení obsahujúcich rozprašovač sa roztok aplikuje približne zo vzdialenosti 10 cm od miesta určeného na aplikáciu. Tekutý dusík sa prikladá na patologicky zmenenú kožu obyčajne vatou namotanou na koniec špajle.

Dermálne suspenzie, emulzie, masti, krémy, gély a pasty sa nanášajú na postihnuté miesto rukou (v indikovaných prípadoch za použitia rukavíc), tampónom, drevenou lopatkou alebo vatovou tyčinkou v tenkej

a rovnomernej vrstve. Následne sa nechajú zaschnúť alebo vsiaknuť. Suspenzie je vhodné pred použitím vždy potriať alebo premiešať. Zásypy sa aplikujú nasýpaním primeraného množstva lieku priamo z nádoby na požadované miesta, prípadne nanosením pomocou chumáčikov vaty.

Dermálne náplasti sa na rozdiel od transdermálnych aplikujú aj na postihnuté oblasti kože, pričom môžu pôsobiť na priľahlé tkanivá (napr. svaly). Na koži zostávajú po určený, nevyhnutne dlhý čas. Musia tesne priliehať ku koži (bez vzduchových bublín).

Pri kataplazmách (obkladoch) nie je vždy nevyhnutný priamy kontakt lieku s postihnutou oblasťou. Obklad sa často nanáša v hrubej vrstve na vhodný obväzový materiál (napr. gázu) (obr. 21). Niektoré z nich je nutné bezprostredne pred aplikáciou zahriať. Obklad môžeme následne upevniť ďalším obväzovým materiálom, prípadne iným kusom tkaniny. Pri aplikácii teplých obkladov dbáme na ich správnu teplotu, aby nedochádzalo k popáleninám.

Šampóny a mydlá sa používajú bežným spôsobom, kedy sa na koži napenia, nechajú chvíľu pôsobiť a následne sa opláchnu.

Peny sa ako nepravé aerodisperzie aplikujú na postihnutú oblasť dávkovačom, ktorý je súčasťou tlakovej nádoby s ventilom. Môžu sa rozotrieť na väčšie plochy tela, kde sa nechávajú pôsobiť. Sú vhodné aj na ochlpené a intertriginózne oblasti. Existujú tiež peny na umývanie.

Laky sa po vhodnej predpríprave postihnutej kože alebo nechťov nanášajú na ich suchý povrch aplikátorom (štetôčkou) (obr. 67B), ktorý je súčasťou balenia. Musia sa nechať úplne zaschnúť. Aspoň šesť hodín by sa koža alebo nechty nemali umývať, preto je vhodná aplikácia najlepšie večer pred spaním. Natreté miesto je možné prekryť náplastou, aby sa zlepšila penetrácia liečiva do tkaniva.

Pri opätovnom nanášaní dermatologik je vždy potrebné odstrániť predošlé nánosy lieku umytím teplou vodou alebo neutrálnym mydlom, prípadne nahriatym rastlinným olejom.

Pri aplikácii je tiež dôležité poznať veľkosť plochy tela, na ktorú je nanášanie lieku ešte bezpečné. Niektoré lieky nemožno aplikovať na otvorené rany, podráždenú alebo infikovanú kožu, či na pigmentové névy (napr. dermálne náplasti).

Určité topické dermatologiká (napr. roztok *kyseliny kyseliny salicylovej*) môžu byť horľavé, preto je potrebné, aby pacienti počas aplikácie alebo bezprostredne po nej nefajčili a nezdržovali sa v blízkosti otvoreného ohňa. Pri fotosenzibilizujúcich látkach (napr. *decht*) je nutné vyhýbať sa ultrafialovému, prípadne inému svetelnému žiareniu.

Výhody a nevýhody

Nespochybniteľnou výhodou sú významné priame lokálne účinky v miestach patologického postihnutia kože alebo nechťov, a naopak minimum systémových prejavov.

Aplikácia je jednoduchá, neinvazívna, vhodná aj na samoaplikáciu v domácom prostredí. Mnohé dermatologiká sú navyše dostupné bez lekárskeho predpisu.

Na druhej strane, ak sa niektoré lieky (napr. *glukokortikoidy*) aplikujú na veľké plochy tela, môže dochádzať k rozvoju závažných systémových nežiaducich účinkov. Dermálne preto používame z jednotlivých farmakologických skupín čo najmenej lipofilné látky. U iných látok môže byť naopak problém s ich prienikom do hlbších vrstiev kože alebo nechťov. Niektoré látky môžu podliehať degradácii priamo na povrchu kože účinkom svetla, vzduchu, mikrobiálnej flóry a chemických škodlivín.

Pri používaní tejto aplikačnej cesty sa často stretávame s lokálnymi kožnými nežiaducimi účinkami (podráždenie kože, začervenanie, suchosť alebo olupovanie, pruritus, pálenie, prejavy fotosenzibilizácie). Látky podávané na kožu majú zároveň vysoký alergizujúci potenciál. Možno je aj narušenie lokálnej mikroflóry.

Ďalšou nevýhodou je, že mnohé topické dermatologiká môžu špiniť alebo farbiť priliehajúce oblečenie (napr. lieky obsahujúce *jód*) alebo posteľnú bielizeň, prípadne majú pre pacienta nepríjemné organoleptické vlastnosti, napr. zápach (*dechty*). Výhody a nevýhody sumarizuje príl. 15.

Klinické využitie

Dermálna aplikačná cesta sa typicky využíva pri liečbe viacerých chorôb postihujúcich kožu alebo nechty. Vhodné liečivá pomáhajú liečiť a predchádzať infekciám, tlmieť zápal, zmierňovať svrbenie, zmäkčovať a zvlhčovať kožu, prípadne na nej vytvárať ochranný film, podporovať jej hojenie, prípadne liečiť nádory. Všeobecne preto na kožu a/alebo nechty aplikujeme *antibiotiká* a *chemoterapeutiká* (bacitracín, erytromycín, kyselina fusidová, klindamycín, metronidazol, gentamicín, natamycín, mupirocín, neomycín, sulfadiazín); *antivirotiká* (aciklovir, penciklovir, dokozanol, podofylotoxín); *antimykotiká* (nystatín, klotrimazol, flutrimazol, bifonazol, oxikonazol, ketokonazol, ciklopirox, terbinafín, amorolfin); *antiseptiká* a *dezinficiencia* (etanol, benzalkónium, benzododecíniumbromid, hexamidín, genciánová violet', fenoxietanol, chlórhexidín, jódovaný povidón, karbetopendecínium, kloroxín, kyselina boritá, oktenidín, peroxid vodíka, triklosan); *imunomodulancia* (imichimod) a *glukokortikoidy* (alklometazón, betametazón, hydrokortizón, fluocinolón, klobetazol, metylprednizolón, mometazón, prednizolón, triamcinolón); *antihistaminiká*, *anestetiká* a *antipruriginóza* (dimetindén, difenhydramín, kapsaicín, lidokaín, pilodokanol); *keratolytiká* (kyselina salicylová, urea, kyselina azelaová, tretinoín, rezorcinol); *emolienca* a *dermatoprotektíva* (napr. močovina = urea, tekutý parafín, biela vazelína, oxid zinočnatý, kyselina salicylová, kameňouholný decht, kyselina linolová); *antihidrotiká* (tanín, hliníkové soli); *adstringencia* (argentnitrát, kyselina trichlóroctová); liečivá na hojenie rán a vredov (látky podporujúce tvorbu jaziev: alantoín, heparín, guajazulén, extrakt z cibule kuchynskej, silice z rumančeku kamilkového, ergokalciferol = vitamín D2, retinol = vitamín A, dexpantenol; enzýmy: klostrídiumpeptidáza A, kolagenáza); *antipsoriatiká* (kalcipotriol, dechty, gáfor, ichtamol, natriumperborát, oxid zinočnatý, oxid vápenatý); *cytostatiká* (5-fluorouracil, podofylín) a iné látky (adapalén, brimonidín, ivermektín, kyselina mliečna, pimekrolimus, minoxidil, octan a vínan hlinitý, takrolimus, tretinoín).

Vo forme lakov sa používa napr. kyselina mliečna a kyselina salicylová na liečbu bradavíc alebo ciklopirox, ktorý sa nanáša na nechty, pod ich voľný okraj a na priľahlú kožu pri liečbe onychomykóz.

Ako dermatologiká sa môžu použiť aj samotné základy (vehikulá) bez akéhokoľvek liečiva (*Excipial*, *mandľový olej*, *olivový olej*).

3.2.14. OČNÁ (OKULÁRNA) CESTA

Definícia

Očná alebo okulárna cesta (z lat. výrazu *oculus* = oko) je špecifickou aplikačnou cestou, pri ktorej sa vstup lieku do organizmu uskutočňuje z oblasti oka alebo očí (obr. 68), pričom primárne očakávame lokálne účinky. Existuje tiež **intraokulárna cesta**, pri ktorej sa lieky vpravujú do oka invazívne (napríklad injekciou do sklovca = *corpus vitreum*, tzv. **intravitreálna cesta**, pod spojovku, tzv. **subkonjunktiválna cesta** alebo za očné guľu, tzv. **retrobulbárna cesta**).



Obr. 68 Očná aplikačná cesta.
Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Lieky aplikované do oka označujeme ako očné lieky, oftalmologiká. Môžu byť kvapalné, polotuhé alebo tuhé.

Z kvapalných očných liekových foriem (kolýrií) sa používajú najmä **očné kvapky** (instilácie), ktoré zahŕňujú vodné alebo olejové **roztoky**, **emulzie**, **suspenzie** i **lipozómy**. Existujú tiež **prášky na vnútroočné roztoky**. Na umývanie očí alebo napúšťanie očných obkladov, na očný kúpeľ alebo na vypláchnutie očí sú vhodné **očné vody** (locióny). **Injekčné roztoky** majú využitie predovšetkým pri intravitreálnej aplikácii liekov.

Z polotuhých liekových foriem sa používajú **očné masti** (okulentá) a **gély**. V kozmetológii sú obľúbené **očné krémy** na korekciu alebo vyhladzovanie vrások.

Očné lamely (inzerty) sú dostupné ako polotuhé alebo tuhé liekové formy. Z tuhých liekových foriem sa v poslednom období zaviedlo tiež používanie **implantátov**.

Spôsob podávania

Očné lieky sa obyčajne podávajú na očnú guľu, na spojovku alebo sa zavádzajú do spojkového vaku, prípadne do sklovca. Rovnako je možná aplikácia na zatvorené očné viečko. Masti sa aplikujú aj na blízke okolie očí, rovnako aj očné krémy. Pri podávaní liekov do oka sa vyžaduje umytie rúk mydlom a ich osušenie, v špeciálnych prípadoch (napr. intravitreálna aplikácia) aj aseptické postupy. Znečistené nesmie byť ani kvapkadlo, ani otvor tuby, či ich uzávery.

V klinickej praxi sa najčastejšie aplikujú očné kvapky a masti. Ak je v spojkovom vaku hlien alebo hnis, je nutné ho odstrániť vopred výplachom očnou vodou. Pri podávaní očných kvapiek je dôležitý správny záklon hlavy, aby sa liek dostal na správne miesto. Aplikácia sa môže uskutočniť aj v ležiacej polohe na chrbte. Oči musia byť otvorené, pričom pohľad smeruje nahor (menšia pravdepodobnosť žmurknutia). Ukazovák jednej ruky sa odtiahne dolné viečko, aby sa odhalil spojkový vak (obr. 68). Druhou rukou sa k spojkovému vaku priblíži fľaštička lieku a jemným stlačením kvapkadla sa doň kvapne jedna kvapka. Počas aplikácie nesmie dôjsť ku kontaktu kvapkadla s okom. Následne sa musí oko zatvoriť a ukazovák sa stláča vnútorný kútik oka (nosovoslný kanálik) na 30 sekúnd (zvýšenie absorpcie lieku, prevencia zatečenia do nosa). Pri aplikácii je veľmi dôležitá doba pôsobenia liečiva, preto sa oko ponecháva zatvorené na 2 minúty. „Nadbytočný“ objem kvapiek sa môže zotrieť čistou vreckovkou až po uplynutí uvedeného časového úseku. V prípadoch potreby väčšej dávky môžeme do toho istého oka aplikovať ďalšiu kvapku. Na uľahčenie a zlepšenie aplikácie očných kvapiek sú v niektorých krajinách dostupné na trhu rôzne aplikačné nadstavce. Ak pacient užíva viac druhov očných kvapiek, nezáleží, v akom poradí sa podávajú. Očné masti sa aplikujú ako posledné. Tubu držíme nad dolným vakom spojovky a vytlačíme do nej približne trojcentimetrový pruh masti od vnútorného kútika oka k vonkajšiemu. Následne sa oči privrú a pacient otáča očnou guľou nahor a nadol. Po skončení aplikácie sa fľaštička lieku alebo tuba uzatvoria a umyjú sa ruky. Do spojkového vaku sa aplikujú aj lamely impregnované vhodnými liečivami.

Intravitreálne podávanie liekov (do dutiny sklovca) vykonáva iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií alebo zavádzaním intravitreálnych implantátov. Je to ambulantný výkon. Nevyhnutnou požiadavkou je adekvátne lokálna anestézia (znecitlivujúce kvapky), asepsa a aplikácia širokospektrálnej lokálne pôsobiacej antiinfekčnej látky (napr. *jódovaný povidón*) na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka. Injekciami sa podáva iba malý objem liečiva (0,05 ml), pričom miesta aplikácie sa odporúča striedať. Po podaní lieku sa pacient monitoruje kvôli riziku zvýšenia vnútroočného tlaku. Vykonáva sa kontrola perfúzie terča zrkovitého nervu alebo tonometria. K dispozícii musia byť sterilné nástroje na prípadnú paracentézu. Nasledujúcich 24 hodín musí byť oko prelepené.

Výhody a nevýhody

Hlavným benefitom okulárnej i intraokulárnej aplikačnej cesty je ich lokálne pôsobenie, kedy podávané liečivá pôsobia predovšetkým v mieste aplikácie. Pri správnom používaní vhodných liekových foriem by malo byť riziko systémových účinkov iba minimálne.

Na druhej strane sa na očnú guľu musia v niektorých situáciách nanášať liečivá vo vysokých koncentráciách, aby dokázali difúziou prekonať rohovku, spojovku alebo aj očné bielko, a tým dosiahli účinné koncentrácie v cieľových štruktúrach (napr. *musculus ciliaris*) za súčasného prietoku komorovej vody, ktorý je zodpovedný za vysokú drenáž oka. Problémom býva aj riedenie liečiva produkciou slz, ako aj nízka schopnosť oka vstrebáť potrebný objem (podávame iba malé objemy lieku, pri jednej aplikácii jednu, maximálne dve kvapky). Celkovo sa odhaduje sa, že pri podaní očných kvapiek iba polovica, t. j. 30 µl zostáva v oku, pri slzení iba 10 µl. Koncentrácie liečiv používaných v očných kvapkách sú preto vysoké a pri náhodnom vnútornom použití môžu byť významne toxické. Vzhľadom na uvedené skutočnosti musia mať tieto lieky zreteľné označenie „Očné kvapky“ a v prípadoch veľmi silne účinných látok aj označenie „Jed“, aby sa predišlo ich perorálnemu užitiu.

Prienik liečiv rohovkou komplikuje jej stavba. Skladá sa z epitelu a endotelu, ktoré majú lipofilný charakter, a z podporného väzivového tkaniva (strómy) medzi nimi, ktoré má charakter hydrogélu. Cez epitel a endotel prechádzajú predovšetkým lipofilné látky s vysokým rozdeľovacím koeficientom olej/voda a nedisociované látky. Pre liečivá, ktoré majú prechádzať rohovkou všeobecne platí:

- musia sa rozpúšťať vo vode i v lipidoch,
- ak disociujú, musia zostať pri pH slz (7,4) aspoň čiastočne nedisociované,
- pK_a zásad nemá byť vyššie ako 8,4 a pK_a kyselín nemá byť nižšie ako 6,4.

V súčasnosti sú na trhu dostupné rôzne intraokulárne liekové formy. Niektoré sú ľahko použiteľné pri samoaplikácii v domácom prostredí (kvapky, očné vody, masti), iné sú viac invazívne a aplikovateľné iba kvalifikovaným lekárom (lamely, implantáty). Invazívne liekové formy však umožňujú postupné pomalé uvoľňovanie liečiv a ich predĺžený účinok. Menej časté podávanie lieku zároveň zvyšuje adhérenciu pacienta k liečbe. V prípadoch intravitreálnej aplikácie vznikajú príležitostne pozáškrokové komplikácie, najmä bolesť oka, dočasné zhoršenie videnia, vyšší vnútroočný tlak, krvácanie do sklovca, endoftalmitída či zriedkavejšie odlúčenie sietnice. Lamely i implantáty môžu u pacienta indukovať pocit cudzieho telesa v oku.

Problematické môže byť podávanie viskóznějších liekových foriem (olejové očné kvapky a očné masti). Tie predlžujú účinok podávaných liečiv, ale ich aplikácia je spojená s obmedzením videnia (odporúča sa podávanie na noc). Poruchy videnia sú charakteristické aj pre podávanie *mydriatik*, ktoré sa používajú napríklad pri vyšetrovaní očného pozadia.

V klinickej praxi sa za komplikáciu využívania okulárnej cesty považuje aj znížený farmakologický účinok podávaných liečiv v dôsledku nesprávnej techniky podávania. Najčastejšie ide o nedostatočný záklon hlavy, nedostatočnú dĺžku pôsobenia lieku (bezprostredné utretie oka po aplikácii) alebo nakvapkanie lieku na nesprávne miesto (periokulárne tkanivo, koreň nosa, líce, ...).

Oko je navyše citlivý orgán, preto oftalmológovia musia spĺňať prísne technologické kritéria (sterilita, izotonickosť, izoacidita, euacidita so slzami, nedráždivosť). Aj počas ich používania je nesmierne dôležité dodržiavanie hygieny, ako aj doby ich použiteľnosti, aby nedošlo k mikrobiálnej kontaminácii a zmenám ich vlastností. Celkovo výhody a nevýhody okulárnej a intraokulárnej aplikácie sumariuje príl. 16.

Klinické využitie

Očná aplikácia sa využíva na liečbu mnohých očných chorôb alebo iných patologických stavov postihujúcich daný orgán (alergia, zápal, glaukóm, poranenia oka, vlhká, vekom podmienená degenerácia makuly, diabetický makulárny edém, ...). Vhodné sú liečivá z viacerých farmakologických skupín, medzi ktoré zaraďujeme: *antialergiká* (napr. *antazolin*, *azelastin*, *emedastin*, *epinastin*, *levokabastin*, *ketotifén*, *olopatadin*, *kromoglykát sodný*); *antiglaukomatiká* (*beta-blokátory*: napr. *timolol*, *betaxolol*, *karteolol*; *analógy prostaglandínov*: *bimatoprost*, *latanoprost*, *tafluprost*, *travoprost*; *inhibitory karboanhydrázy*: *brinzolamid*, *dorzolamid*; *agonisty alfa-2 adrenergických receptorov*: *brimonidín*; *parasymptomimetiká*: *pilocarpín*); *glukokortikoidy* a *imunosupresíva* (*dexametazón*, *fluórimetolón*, *loteprednol*, *cyklosporín*); *nesteroidné* a *iné protizápalové liečivá* (*bromfenak*, *diklofenak*, *nepafenak*, *jodid draselný*); *lokálne anestetiká* (*oxybuprokain*); *antiinfekčné liečivá* (*bacitracín*, *neomycín*, *gentamicín*, *kanamycín*, *tobramycín*, *levofloxacin*, *moxifloxacin*, *chloramfenikol*, *sulfacetamid*); *parasympatolytiká* (*atropín*, *tropikamid*); *sympatomimetiká* (*fenylefrín*,

tetryzolín); očné dezinficiencie a antiseptiká (napr. karbetopendecíniumbromid, kyselina boritá, tetraboritan sodný); liečivá na regeneráciu viečok, spojovky alebo rohovky (dexpantenol) i tzv. umelé slzy alebo lubrikanty. Možno je podať aj rádiofarmaká (Tc^{99m} -koloid).

Vo forme očných mastí sa podávajú vo väčšine prípadov *antiinfekčné liečivá* (bacitracín, neomycín, gentamicín, kanamycín, tobramycín); *glukokortikoidy* (dexametazón, hydrokortizón); liečivá na regeneráciu viečok, spojovky alebo rohovky (guajazulén) alebo na upokojenie podráždeného oka (vitamín A).

Do sklovca (intravitreálne) môžeme aplikovať *glukokortikoidy* (dexametazónový implantát, injekcia triamcinolónu); *antiinfekčné látky* (antibiotiká: vankomycín, ceftazidím, klindamycín, gentamicín, moxifloxacin; antimykotiká: amfotericín B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol; antivirotiká: aciklovir, ganciklovir, ...) a v posledných rokoch aj ciele liečivá, ktoré inhibujú angiogénu (napr. aflibercept v liečbe vlhkej makulárnej degenerácie = solubilný náhradný receptor, ktorý viaže angiogénne faktory: vaskulárny endoteliálny rastový faktor A a placentárny rastový faktor alebo bevacizumab či ranibizumab, ktoré sú antagonistami vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora A).

3.2.15. UŠNÁ (AURIKULÁRNA) CESTA

Definícia

Pri ušnej alebo aurikulárnej aplikačnej ceste (z lat. výrazu *auris* = sluchový orgán) vstupujú liečivá do organizmu z oblasti ucha (obr. 69). V súčasnosti je používaná za účelom dosiahnutia lokálnych (topických) účinkov pri chorobách sluchového ústrojenstva (vonkajšieho, prípadne stredného ucha).



Obr. 69 Ušná aplikačná cesta.
Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vhodné liekové formy

Do ucha aplikujeme prevažne **ušné roztoky**, menej **suspenzie**, **emulzie**, **masti**, **gély** alebo **krémy**, prípadne **zásypy**. Bežne dostupné sú aj **aerodisperzie** (môžu byť aj vo forme oleja). Liekové ušné formy sa vo väčšine prípadov vyskytujú vo forme **kvapiek** (instilácií), **ušných omývadiel** alebo **sprejov**. V prípadoch dostupnosti je možné použiť aj tuhé liekové formy ako **ušné tyčinky**, **sviečky** alebo **tampóny**.

Spôsob podávania

Instilácia kvapiek do ucha sa robí tak, že pacient je v ľahu na boku s chorým uchom obráteným nahor (obr. 69). Ak pacient sedí, nakloní hlavu na stranu, rovnako s postihnutým uchom nahor. Pred samotným podaním je vhodné mechanicky očistiť ušnicu a vonkajší zvukovod tampónikom namočenom vo vode alebo vo vhodnom roztoku, vonkajšia časť zvukovodu sa môže vyčistiť pomocou vatovej tyčinky. Kvapkadlom instilujeme do ucha po stene zvukovodu presné množstvo lieku alebo presný počet kvapiek. Pri zápaloch vonkajšieho ucha uľahčujeme stekanie roztoku kanálom zvukovodu viacnásobným potiahnutím za ušnicu.

smerom hore a dozadu. U pacientov so zápalom stredného ucha s vloženými ventilačnými trubičkami sa približne štyrikrát jemne zatlačí na tragus (výbežok pri vstupe do ušného zvukovodu) ako pri pumpovaní. Tým sa kvapky dostanú cez ventilačnú trubičku v ušnom bubienku do stredného ucha. Pacient má zostať v rovnakej polohe asi 5 minút. Potom sa do vonkajšieho zvukovodu môže zasunúť kúsok skrútenej vaty na 15 – 20 minút, čím sa zabráni úniku lieku.

Aerodisperzie sú často používané na vyčistenie uší. Pri ich aplikácii smerujeme nadstavec k uchu, pričom sa sprej drží vo zvislej polohe. Po strieknutí aerodisperzie odporúčame masírovať spodnú časť ucha počas niekoľkých sekúnd. Následne je nutné hlavu nakloniť na stranu ošetrovaného ucha, aby vytiekla nadbytočná tekutina s prípadnými nečistotami. Následne sa ucho vyčistí. Nadstavec po každom použití opláchneme teplou vodou. Aerodisperzie vo forme oleja kvapkávame do vonkajšieho zvukovodu. Na zabránenie vytečenia oleja z ucha je potrebné zaviesť do vonkajšieho zvukovodu malý vatový tampón. Ten sa po 10 minútach vyberie a ucho sa šetrne vypláchne teplou vodou, najlepšie ručnou sprchou.

Pri infekciách je vhodné zaviesť do zvukovodu gázovú vložku, ktorá sa v pravidelných intervaloch prevlhčí vhodným liekom.

Roztoky určené na výplach (omývadlá) aplikujeme do ucha pomocou Janettovej striekačky, pričom u malých detí vyrovnávame zvukovod ťahom ušnice smerom nadol, u dospelých nahor a dozadu. Prúd roztoku smerujeme mierne nahor oproti klenbe zvukovodu. Pokračujeme, pokiaľ sa neminie roztok alebo pokiaľ nie je zvukovod čistý. Pod vyplachovaným uchom držíme emitnú miskú a pacienta chránime nepremokavou pokrývkou.

Lieky podávané do ucha by mali mať teplotu tela (a to aj v prípadoch ich uskladňovania v chlade). Chladný liek zahrievame v dlaniach alebo ponorením do teplej vody. Aplikácia studených látok môže viesť k podráždeniu vnútorného ucha, čo vedie k závratom, prípadne k vracaniu. Na zabránenie kontaminácie je nutné predchádzať kontaktu kvapkadla alebo nadstavcov s uchom.

Lieky je dnes možné podať do ucha aj invazívne – injekčne cez bubienok do stredoušnej (tympanickej) dutiny, kedy hovoríme o tzv. **intratympanickej aplikačnej ceste**. Boli vyvinuté tiež metódy **intrakochleárneho podávania liekov**. Tieto novšie cesty aplikácie sú využiteľné pri liečbe chorôb vnútorného ucha.

Výhody a nevýhody

Vonkajšie ucho oddeľuje od stredného a vnútorného ucha bubienok, membrána, ktorej hrúbka je 100 µm. Výstelka vonkajšieho ucha (zvukovodu) navyše svojou stavbou zodpovedá koži, preto lieky podané lokálne do ucha majú za normálnych okolností takmer výlučne lokálne (miestne) účinky.

S výnimkou zriedka využívaných injekčných spôsobov je podávanie liekov do ucha neinvazívne, jednoduché a vhodné na použitie v domácom prostredí. Viaceré ušné lieky nie sú viazané na lekárske predpis.

Na druhej strane poznáme aj viaceré nevýhody tejto aplikačnej cesty. Napriek možnosti samoaplikácie je pre niektoré liekové formy (napr. ušné kvapky) vhodnejšia aplikácia druhou osobou. Nevýhodou je tiež menej presné dávkovanie v dôsledku úniku liečiva alebo vplyvom nepresností pri aplikácii kvapalných liekových foriem.

V súčasnosti je uvedená aplikačná cesta vhodná iba pre obmedzené spektrum liekov, pričom na liečbu chorôb vnútorného a často aj stredného ucha musí byť využitá celková systémová liečba alebo špecifické aplikačné postupy (intratympanická alebo intrakochleárna aplikačná cesta). Vo vývoji sú aj topické lieky schopné prejsť cez bubienok a dutinu stredného ucha.

Pre pacienta môže byť limitujúcim faktorom niekoľkominútové zotrvávanie vo vhodnej polohe aj po ukončení aplikácie. V prípadoch uskladňovania lieku v chlade nie je možné jeho okamžité podanie (riziko závratu, vracania).

Niektoré lieky sú kontraindikované pri perforovanom ušnom bubienku. Napríklad pri lokálnej liečbe akútneho zápalu stredného ucha (i akútneho zápalu vonkajšieho zvukovodu) *aminoglykozidmi* je potrebné pamätať na ich kochleárne a vestibulárne nežiaduce účinky. Obzvlášť musíme byť opatrní pri ich používaní u chorých, ktorí majú na blanke bubienka perforáciu, alebo majú na nej otvor po paracentéze.

Po aplikácii (ale najmä po výplachu) môže mať pacient pocit upchatia ucha, prípadne pociťovať bolesť, ak sa roztoky dostali do styku s bubienkom. V ostatných prípadoch nebýva aplikácia významne bolestivá.

Ušné lieky určené na poranené ucho, a to najmä v prípadoch perforácie bubienka alebo po chirurgických zákrokoch musia byť sterilné, izotonické a nedráždivé.

Klinické využitie

Ušná aplikačná cesta sa využíva pri liekoch určených na liečbu chorôb sluchového ústrojenstva. Ide o tzv. *Auricularia* alebo otologiká. Základné charakteristiky tejto aplikačnej cesty uvádza príl. 17.

Do ucha podávame často lieky určené na ušnú hygienu, odstraňovanie ušného mazu, zmäkčovanie, dezinfekciu, ochranu uší a vonkajšieho zvukovodu alebo podporu hojenia. Za takýmto účelom sa podávajú napríklad lieky s obsahom *morskej vody*, *izopropylalkoholu*, *denaturovaného liehu*, *kyseliny octovej*, *glycerínu*, *dexpantenolu* a *pantenolu*, prípadne výťažkov z rôznych rastlín (*skalnica strechová*, *aloe vera*, *nechtík lekársky*, *tymián*, ...), *rastlinných olejov* (*olivový*, *konopný*, *makadamový*, *citrónový*, *eukalyptový* alebo *levanduľový olej*), *glycyrrhizínu draselného*, *klimbazolu*, *peroxidu vodíka*, *glycerolu* a iné. Existujú tiež aerodisperzie, ktoré pomáhajú odstraňovať vodu a vlhkosť vo vnútri vonkajšieho zvukovodu (napríklad po plávaní). Pri ľahších zápaloch vonkajšieho zvukovodu dobre účinkuje roztok *octanu* a *vinanu hlinitého* (tzv. *Burowov roztok*), ktorý má adstringentné, antiedematózne a mierne antiseptické účinky. Baktericídne účinky má aj pomocná látka *butándiol*. Pri ťažších infekciách a infekciách stredného ucha sa aplikujú *antibiotiká* (*ciprofloxacín*, *ofloxacín*, *gentamicín*, *neomycín*, *bacitracín*, ...) a *glukokortikoidy* (*fluocinolón*, *dexametazón*). Často sa niektoré liečivá nachádzajú v predpripravených kombináciách v jednom lieku. Ušné choroby sa často spájajú s bolesťou, preto sú na trhu dostupné tiež roztoky s obsahom *lokálneho anestetika* (napr. *lidokain*, *cinchokain*). Pri liečbe vertiga a tinitu niektorí autori odporúčajú intratympanické injekcie *glukokortikoidov*.

Zmäkčovaniu a odstraňovaniu nahromadeného ušného mazu pomáha aj používanie ušných sviečok (po zapálení), ktoré sú napustené zmesou *včelieho vosku* a *parafínu*.

Celkovo pri ušnej aplikačnej ceste očakávame účinky adstringentné, antiedematózne, lokálne anestetické, protizápalové, antiseptické alebo antiinfekčné.

3.2.16. VAGINÁLNA, INTRACERVIKÁLNA A INTRAUTERÍNNÁ CESTA

Definícia

Vaginálnu (z lat. výrazu *vagina* = pošva), intracervikálnu, resp. endocervikálnu (z lat. výrazov *intra* = vnútri a *cervix* = krček) a intrauterínnu (z lat. výrazov *intra* = vnútri a *uterus* = maternica) aplikačnú cestu charakterizuje vstup liečiv do organizmu z oblasti pošvy, krčka maternice a maternice, pričom uvedenými aplikačnými cestami je možné doceliť lokálne i systémové účinky. Z anatomických príčin sú uvedené aplikačné cesty typické pre ženské pohlavie. Vo väčšej miere sa v klinickej praxi využíva vaginálna cesta.

Vhodné liekové formy

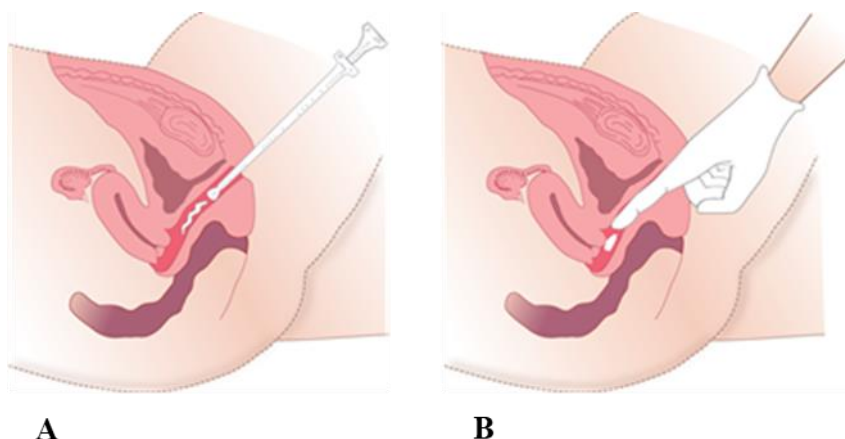
Využiteľné sú tuhé, polotuhé i kvapalné liekové formy. Z tuhých liekových foriem to môžu byť **tablety**, **kapsuly**, **gulôčky**, **čapíky** i **vaginálne inzerty** (**vaginálne krúžky**, **vnútromaternicové telieska**). V prípade dostupnosti je možné využiť aj **liečivé vaginálne tampóny**. Kvapalné liekové formy zahŕňujú **vaginálne roztoky**, **suspensie**, **emulzie** používané vo forme instilácií, **prášky** alebo **granuláty na vaginálne roztoky**. Z polotuhých liekových foriem našli uplatnenie najmä **vaginálne krémy**, **gély** a **masti**. Existujú tiež **vaginálne peny**.

Veľmi vhodné sú liekové formy s postupným riadeným uvoľňovaním alebo liekové formy s mukoadhezívnymi vlastnosťami zvyšujúce dobu kontaktu medzi sliznicou a liekom. Skúšajú sa tiež lipozomálne liekové formy.

Spôsob podávania

Väčšina dostupných vaginálnych foriem je vhodná aj pre samoaplikáciu v domácom prostredí. Celkovo je nutné dodržiavať zásady hygieny.

Klasické tuhé liekové formy sa môžu zavádzať do pošvy dvojakým spôsobom. Pri jednom z nich sa tableta vkladá do aplikátora a aplikátor sa zavedie čo najhlbšie do pošvy (obr. 70A, obr. 71B). Následne sa zatlačí piest aplikátora, čím sa tableta umiestni do priestoru pošvy. Aplikátor sa vytiahne a umyje. Druhým spôsobom je vloženie tablety prstom (obr. 70B). Pri nedostatočnej prirodzenej vlhkosti pošvy sa môže použiť vhodný krém. Proces zavádzania je jednoduchší a úspešnejší, ak žena zaujme polohu ležmo s mierne nadvihnutými končatinami.



Obr. 70 Vaginálna aplikačná cesta.

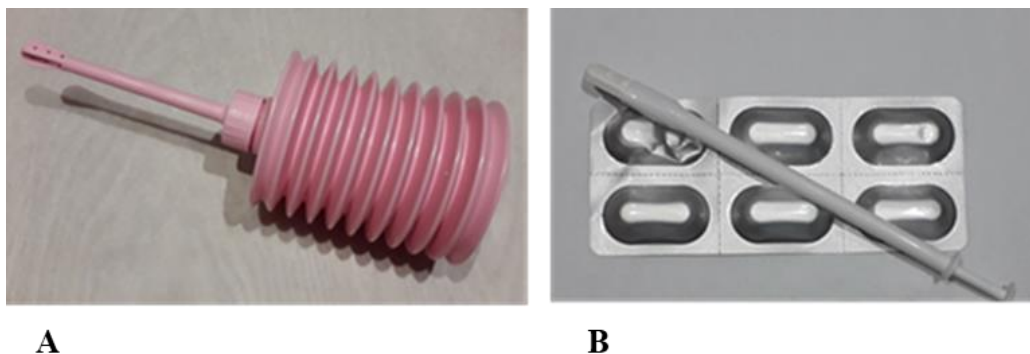
A = podávanie lieku s využitím aplikátora, B = podávanie lieku bez aplikátora.

Prevzaté: zdroje č. 19 a 20 uvedené v zozname zdrojov obrázkov.

Liečivé vaginálne tampóny (u nás dostupné tampóny s obsahom *probiotík*) sa používajú rovnakým spôsobom ako bežné tampóny, ktoré sú určené na zachytávanie menštruačnej krvi. Po umytí rúk sa odtrhne prúžok okolo tampónu v smere šípok. Odstráni sa celofánový ochranný obal zo spodnej časti tampónu a rozmotá sa šnúrk a tampónu. Špička ukazováka sa umiestni na spodnú časť tampónu a odstráni sa horná časť celofánového ochranného obalu. Voľnou rukou sa zľahka rozťahnu veľké pysky, aby sa uľahčil prístup do pošvového vchodu. Pomocou ukazováka sa tampón zasúva do pošvy tak hlboko, až kým ho pacientka nebude pociťovať vo vnútri pošvy. Najjednoduchší spôsob je zatlačiť tampón najprv smerom hore a následne smerom dozadu. Po zavedení je nutné umyť si ruky. Na trhu sú dostupné liečivé vaginálne tampóny s rozdielnou veľkosťou.

Určená dávka masti sa do pošvy aplikuje pomocou aplikátora (jednorázového alebo určeného na opakované použitie), ktorý sa naskrutkuje na tubu lieku. Tuba sa stláča dovedy, kým do aplikátora neprejde dostatočné množstvo masti (ryhy na aplikátore ukazujú zodpovedajúce množstvo masti v gramoch). Aplikátor sa následne odskrutkuje, zavedie do vagíny a stlačením piesta sa vyprázdni. Aplikátor sa môže naskrutkovať aj na kanylu (pri podávaní malým dievčatám). V prípade opakovanej potreby je nutné aplikátor a kanylu dôkladne umyť. Podobne sa používajú aj krémy. Peny obyčajne patria ku kozmetickým produktom a používajú sa na každodennú intímnu hygienu. Po potrasení sa s nimi manipuluje bežným spôsobom ako pri používaní mydla. Niektoré gély (napríklad s obsahom *dinoprostónu*) aplikuje lekár za sterilných podmienok katétrom priamo do cervikálneho kanála, pričom pacientka leží na chrbte a kľčok maternice sa vizualizuje použitím spekúl. Po aplikácii pacientka ostáva ležať najmenej 15 minút, aby nedošlo k vytečeniu gélu. Iné druhy gélov (napr. so spermicídny mi účinkami) sa aplikujú samotnou pacientkou podobne ako masti.

Kvapalné liekové formy sa aplikujú používaním irigátora (obr. 71A) na intímnu hygienu, ktorý vo väčšine prípadov nie je súčasťou balenia. Pred použitím sa dôkladne umyje teplou vodou a naplní pripraveným vlažným roztokom. Na nádobku sa následne naskrutkuje priložený nadstavec, ktorý sa vsunie do pošvy. Stlačením sa nádobka s roztokom postupne vyprázdni. Po vyprázdnení sa nádobka drží stlačená a nadstavec sa opatrne vytiahne z pošvy. Pošvové výplachy sa vykonávajú v rôznych polohách (pri sede na záchode alebo bidete, v stojí vo vani alebo v sprche, s jednou nohou opretou o okraj). Po použití sa nadstavec z nádobky odskrutkuje, obe časti sa dôkladne umyjú teplou vodou a nechajú sa vysušiť. Pripravené roztoky sa majú použiť len do určitej doby od začiatku prípravy, aby sa zachovala ich stabilita. Kvapalné liekové vaginálne formy sa používajú tiež na oplachy vonkajších pohlavných orgánov. Roztoky na výplachy môžu byť dostupné už v predpripravených fľaštičkách na jednorazové použitie.



Obr. 71 Pomôcky na vaginálnu aplikáciu.

A = irigátor s nadstavcom na aplikáciu kvapalných vaginálnych liekov, B = aplikátor na podávanie tuhých vaginálnych liekov (napr. vaginálnej tablety).

Zdroj: fotoarchív autorov učebnice.

Vaginálne krúžky si zavádza žena sama (napr. krúžky obsahujúce *progestíny* a *estrogény*) alebo ich aplikuje lekár (napr. s obsahom *misoprostolu*). V prípade samoaplikácie žena zaujme pre ňu čo najpohodlnejšiu polohu (v stojí s podopretou jednou nohou, v podrepe alebo v ľahu). Krúžok sa uchopí medzi palec a ukazovák, stlačia sa protiľahlé strany a zavedie sa do pošvy. Presná poloha krúžku v pošve nie je dôležitá. V prípade pociťovania bolesti sa zatlačá o kúsok hlbšie. Po uplynutí stanovenej doby sa krúžok z pošvy vyberá podobratím ukazovákom pod predný okraj krúžku alebo uchopením okraja krúžku medzi ukazovák a prostredník a vytiahnutím. Ak sa nedá vybrať, je nutné kontaktovať lekára. Vnútromaternicové telieska zavádza do dutiny maternice a vyberá ich z nej vždy skúsený lekár. Na identifikáciu ich polohy sa do nich môže pridávať *síran barnatý*.

Liekové formy obsahujúce lokálnu antikoncepciu sa musia aplikovať krátko pred pohlavným stykom. Následne je potrebné počkať, kým sa lieková forma rozpustí (cca 5 minút). Pred stykom a bezprostredne po styku možno vykonať iba vonkajšiu očistu čistou vodou. Výplach je možný až po minimálne 2 hodinách od ukončenia styku.

Niektoré lieky je možné aplikovať aj počas menštruácie, iné len v období bez krvácania. Pri neporušenej panenskej blane sa pred použitím niektorých liekových foriem odporúča poradiť s gynekológom.

Výhody a nevýhody

Veľkým prínosom týchto aplikačných ciest je dosiahnutie maximálnych miestnych účinkov potrebných pri liečbe viacerých gynekologických chorôb s minimom výskytu systémových nežiaducich prejavov. Nástup účinkov je zároveň veľmi rýchly. Sú využiteľné aj u pacientok s nevoľnosťou a vracaním. Často sa používajú liekové formy s riadeným postupným uvoľňovaním, ktoré zodpovedajú za prolongované účinky v nich obsiahnutých liečiv, čo zároveň zlepšuje adhérenciu pacienta k liečbe.

Naopak pri niektorých liečivách je možné dosiahnuť aj veľmi dobrú systémovú odpoveď (*kontraceptíva*), pričom ich biologická dostupnosť je vyššia ako po perorálnom podaní vzhľadom na absenciu absorpcie v tráviacej sústave a chýbajúci efekt prvého prechodu pečťou. Je známe, že venózy plexus drenujúci vaginálne tkanivo vedie krv do lonovej (pudendálnej) žily a následne do dolnej dutej žily. Z uvedenej skutočnosti vyplýva výhoda používania nižších dávok liečiva. Krvné hladiny liečiv po vaginálnej aplikácii sú síce spočiatku nižšie v porovnaní s absorpciou po perorálnom alebo intramuskulárnom podaní, ale výhodou môže byť predĺžené udržanie účinnej plazmatickej koncentrácie alebo vyššej hladiny látky v endometriu.

Väčšina liekových foriem je vhodná pre samoaplikáciu a používanie v domácich podmienkach. Celkovo ide o relatívne neinvazívne prístupové cesty (predovšetkým vaginálna aplikácia).

Hlavnou nevýhodou je možnosť fluktuácie účinkov. Hoci je prekrvenie sliznic genitálneho traktu veľmi dobré a absorpčnú plochu zvyšuje aj zriadenie niektorých častí sliznice, stupeň a rýchlosť absorpcie liečiv ovplyvňujú mnohé fyziologické i patologické faktory, ako aj fyzikálno-chemické vlastnosti samotného lieku.

Z fyziologických alebo patologických faktorov zohrávajú úlohu:

- vek,
- priepustnosť sliznice, hrúbka epitelu a cyklické zmeny výšky sliznice v rámci menštruačného cyklu,
- zmeny v hladinách hormónov,
- tehotenstvo (zmeny hladín hormónov, prekrvenia),
- objem vaginálneho sekrétu,
- pH vaginálneho sekrétu,
- enzýmová aktivita,
- prekrvenie sliznice,
- vaginálna teplota,
- pohyby vaginálnej steny a tlak na vaginálnu stenu,
- sexuálny pohlavný akt.

Zaznamenal sa napríklad vyšší stupeň absorpcie *estrogénu* postmenopauzálnu ako premenopauzálnu. Na druhej strane sa pravdepodobnosť absorpcie znižuje u starších pacientok pre znižovanie plochy vaginálnej steny, ubúdanie pošvovej kvapaliny, stúpanie pH a zväčšovanie hrúbky steny krvných kapilár. Priepustnosť sliznice sa mení aj v jednotlivých fázach menštruačného cyklu, pričom po menštruácii sa znižuje. Pre absorpciu *steroidov* býva dôležitá tiež hrúbka epitelu. Pred samotnou penetráciou liečiva cez membránu musí dôjsť u niektorých liekových foriem k rozpusteniu podaného lieku v lúmene pošvy alebo maternice, preto vyšší objem vaginálneho sekrétu obyčajne zvyšuje absorpciu vo vode slabo rozpustných látok. Hoci pošva nemá žľazy, transudáciou secerňuje určité množstvo tekutiny (0,3 – 1 ml), pričom jej hlavnou súčasťou je voda. Pridáva sa tiež sekrécia z maternice a vajíčkovodov. Cervikálny hlien znižuje permeabilitu viacerých liečiv alebo výtokom odvádza liečivo z miesta aplikácie, avšak na druhej strane môže byť jeho prítomnosť výhodná pre mukoadhezívne liekové formy. Mimo ovulácie je hlien tuhý a lepkavý. V dobe ovulácie je naopak riedky, má zvýšený obsah vody a mucínu a znížený obsah bielkovín a niektorých enzýmov. Postmenopauzálna produkcia vaginálneho sekrétu klesá približne o 50 %. Zmeny pH vaginálneho sekrétu ovplyvňujú ionizáciu liečiv podobne ako v tráviacej sústave. U zdravých žien sa pH pohybuje v rozmedzí 3,5 – 4,5 a je udržiavané bakteriálnou konverziou glykogénu z odlúpených epitelálnych buniek na kyselinu mliečnu. Jeho hodnota sa zvyšuje počas menštruácie (pH menštruačnej krvi: cca 7,4), vplyvom častých pohlavných stykov, pri nedostatku estrogénu, pri vaginálnej aplikácii antibiotík, pri diabete a zápaloch. Vplyv pH je napríklad dôležitý pre účinok *prostaglandínu E2*. Menštruačný cyklus mení tiež objem a zloženie vaginálneho sekrétu. Pri aplikácii liečiv do pošvy je nutné počítať s určitou enzymatickou aktivitou proteáz a peptidáz, ktoré štiepia napríklad *enkefalíny*. Zmeny pošvovej teploty sa môžu prejaviť pri používaní niektorých tuhých vaginálnych liekových foriem, ktoré vyžadujú topenie (napr. vaginálne tablety). Vaginálna teplota je rovnaká ako v ústach

a konečníku. Mení sa v závislosti od menštruačného cyklu, najnižšia je krátko pred ovuláciou, po nej sa zvyšuje o 0,3 – 0,5 °C. Maximá a minimá sú individuálne. Teplota sa zvyšuje pri chorobných stavoch (napr. infekciách). Kontrakcie vaginálnej steny prispievajú k mechanickému transportu vaginálnej tekutiny k vstupnému otvoru pošvy, čím sa kvapalná alebo roztopená liečivo z organizmu eliminuje. Výtok liečiva z pošvy sa zintenzívňuje aj vplyvom tlaku na vaginálnu stenu, napríklad pri pohyboch tela, odchode stolice či močení. V súvislosti s pohlavným stykom sa popisuje aj jeho vplyv na objem a zloženie vaginálneho sekrétu, uvoľňovanie liečiv z vaginálnych liekových foriem alebo aj na samotnú absorpciu.

Z fyzikálno-chemických faktorov absorpciu ovplyvňuje:

- chemická povaha liečiva,
- jeho molekulová hmotnosť,
- lipofilita,
- ionizácia a náboj,
- lieková forma.

Napríklad *lipofilné steroidy* ako je *progesterón* a *estrogén* majú lepšiu permeabilitu ako *hydrofilné steroidy* (*hydrokortizón* alebo *testosterón*). Látky s menšou molekulovou hmotnosťou prenikajú cez membrány ľahšie. Stupeň absorpcie z roztokov, suspenzií a pien je vyšší ako napríklad z tabliet. Celkovo platia rovnaké pravidlá ako pri absorpcii v tráviacej sústave.

Vaginálne liekové formy sa majú rozpúšťať pri vaginálnej teplote, ktorá je približne 36 °C. Nesmú byť toxické ani dráždivé, nesmú inhibovať motilitu spermií ani ovplyvňovať normálnu vaginálnu flóru. Mali by mať vhodnú viskozitu, aby nedochádzalo k predčasnému úniku z požadovaného miesta pôsobenia. Napriek tomu časť lieku môže uniknúť a spôsobiť znečistenie spodnej bielizne. Za redukciu dávky môže byť zodpovedná aj nevhodne vykonávaná hygiena genitálnej oblasti.

Ďalším problémom je dostupnosť malého počtu liečiv, pri ktorých môžu byť tieto aplikačné cesty využité. U niektorých pacientov sú uvedené prístupové cesty menej akceptovateľné a vnímané nepríjemne. Polotuhé liekové formy sú všeobecne menej vhodné ako tuhé. Ich aplikácia je komplikovanejšia a častejšie dochádza k úniku časti dávky, preto je dávkovanie menej presné.

Príležitostne dochádza k lokálnemu dráždeniu slizníc alebo pacientky pociťujú vaginálny diskomfort. Niektoré pomocné látky (napr. tuky a oleje) môžu poškodiť bariérovú antikoncepciu vyrobenú z latexu. V niektorých prípadoch dochádza k interakcii látok obsiahnutých v lieku aj s prípravkami používanými na bežnú hygienu. Prehľad výhod a nevýhod týchto ciest sumarizuje príl. 18.

Klinické využitie

Vaginálna, intracervikálna a intrauterínna aplikačná cesta sú najčastejšie využívané v súvislosti s gynekologickými indikáciami. Neraz sú postačujúce iba lokálne účinky, ktoré umožňujú aplikáciu niektorých liekov aj počas gravidity (najmä v priebehu druhého a tretieho trimestra). Za účelom dosiahnutia lokálnej liečebnej odpovede sa často používajú *antimykotiká* na liečbu vaginálnej kandidózy (*nystatín*, *butokonazol*, *fentikonazol*, *klotrimazol*, *mikonazol*, *ekonazol*, *itrakonazol* alebo *sertakonazol*); *antibakteriálne* a *antiprotozoálne* liečivá alebo liečivá s kombinovanými účinkami na viacero druhov mikroorganizmov, prípadne s prídavným pôsobením (*klindamycín*, *metronidazol*, *neomycín*, *polymyxín B*, *nifuratel*); *antiseptiká* a *protizápalové látky* (napr. *jódovaný povidón*, *dequalín*, *benzylamidín*, *olej z čajovníka austrálskeho*); látky na obnovu atrofických a dystrofických stavov pošvy, ktoré podporujú hojenie a reepitelizáciu (napr. *kyselina hyalurónová*); látky ovplyvňujúce prirodzené prostredie pošvy a *probiotiká* (rôzne baktérie rodu *Lactobacillus*); látky podporujúce optimálne prostredie pre prirodzené plánované otehotnenie a zvyšujúce životaschopnosť spermií; zvlhčujúce látky (napr. *rastlinný olej z granátového jablka*, *silikón*); ako aj viaceré látky vhodné na intímnu hygienu. Z liečivých vaginálnych tampónov sú u nás dostupné tampóny s obsahom *probiotík* (*Lactobacillus fermentus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*). Ako lokálna *antikoncepcia* so spermicidnými a antiseptickými vlastnosťami sa využíva *benzalkóniumchlorid*. Ako hormonálna substitučná

liečba je využiteľný *progesterón*. Naopak na indukciu pôrodu môže byť indikovaný *oxytocín* alebo *prostaglandíny* navodzujúce zmäknutie a dilatáciu krčka maternice (*dinoprostón*, *misoprostol*), ktoré pôsobia aj systémovo. Boli vyvinuté aj gélové mikroemulzie a hydrogély s *monokaprínom*, u ktorého sa zistili protivírusové, antibakteriálne i protikvasinkové vlastnosti.

Schopnosť dosiahnuť systémové účinky po vaginálnej a intrauterínnej aplikačnej ceste sa využíva najmä v súvislosti s podávaním hormónov za účelom *antikoncepcie* alebo *hormonálnej substitučnej liečby*. Z dlhšie účinkujúcich liekových foriem s postupným uvoľňovaním liečiva alebo liečiv sa používajú vaginálne antikoncepcné krúžky s obsahom *etinylestradiolu* a *etonogestrelu*, ktoré si žena zavádza sama, a ktoré sa ponechávajú v pošve 3 týždne. Nový krúžok sa zavádza po týždennom období bez krúžku, kedy dochádza ku krvácaniu. V niektorých krajinách sú dostupné vaginálne krúžky iba s obsahom nízkych dávok *estrogénov*, ktoré sa používajú na redukciu symptómov súvisiacich s menopauzou (vaginálna atrofia, návaly tepla, ...). Aplikácia vaginálnych krúžkov obsahujúcich *prostaglandíny* (*misoprostol*) indukuje potrat alebo ukončenie tehotenstva. Zavádza ich vždy lekár. Vnútromaternicové antikoncepcné telieska obsahujú *kovy*, napríklad *meď* (inhibuje pohyblivosť spermií i nidáciu vajíčka) alebo *steroidné hormóny*, najčastejšie *gestagén* (*levonorgestrel*). Zatiaľ čo vnútromaternicové telieska obsahujúce meď sú účinné približne 40 mesiacov, životnosť steroidných teliesok môže trvať aj 5 rokov. Vaginálne sa môžu za účelom systémového pôsobenia aplikovať aj *protinádorové liečivá* (napr. *cisplatina*) pri farmakoterapii cervikovaginálneho karcinómu.

Liekové formy s riadeným postupným uvoľňovaním liečiv sa využívajú nielen pre liečivá so systémovými účinkami, ale je možné ich využiť aj pre primárne lokálne pôsobiace látky (napr. *antibakteriálne látky*, akými sú *metronidazol*, *zidovudín*, *lamivudín*).

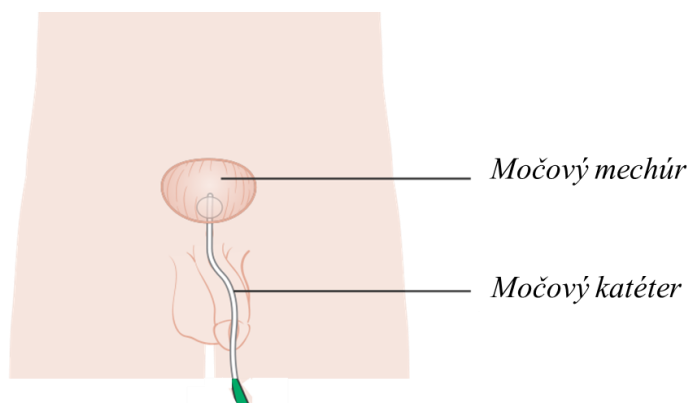
V literatúre sa popisuje tiež účinnosť vaginálnej *vakcinácie* vo forme vaginálnych gélov (napríklad v súvislosti s vakcináciou proti cholere, vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti či chrípke).

Skúša sa tiež využitie týchto aplikačných ciest s cieľom systémových účinkov aj v indikáciách nesúvisiacich s gynekologickými chorobami.

3.2.17. INTRAVEZIKÁLNA CESTA

Definícia

Intravezikálna aplikačná cesta je menej využívanou prístupovou cestou, kedy liek vstupuje do organizmu z močového mechúra (z lat. výrazov *intra* = vnútri, *vesica* = mechúr) (obr. 72). V súčasnosti je využívaná výlučne kvôli lokálnym účinkom. Miestne účinky je možné v močovej sústave doceliť tiež **intrauretrálnou** (vstup lieku do organizmu z močovej rúry) alebo **intraureterálnou aplikačnou cestou** (vstup z močovodu).



Obr. 72 Intravezikálna aplikačná cesta.

Liek sa do močového mechúra aplikuje pomocou katétra.

Prevzaté a upravené podľa: zdroj č. 21 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Vhodné liekové formy

Pre intravezikálnu aplikačnú cestu sú vhodné predovšetkým tekuté liekové formy (**roztoky**, **suspenzie**, prípadne **emulzie**), ktoré dokážu plynule prechádzať katétrom.

V prípadoch dostupnosti majú prednosť predovšetkým lieky, ktoré majú charakter **mukoadhezívnych liekových foriem** alebo sa vyskytujú vo forme **lipozómov**, pričom sa skúmajú aj iné liekové mikroformy (napr. **nanočastice**). V prípade dostupnosti je možné aplikovať **uretrálne** a **ureterálne implantáty**.

Spôsob podávania

Vhodné lieky sa do močového mechúra aplikujú katétrom (obr. 72) s využitím lokálnej anestézie (nanesenie anestetického gélu). Pred samotnou aplikáciou musí pacient obmedziť perorálny príjem tekutín. Bezprostredne pred výkonom sa vymočí, pričom následne sa močový mechúr ešte vyprázdni uretrálnou cievkou. Celková doba expozície instilačnej látky by mala trvať 2 hodiny. Počas tejto doby by pacient nemal močiť, aby nedošlo k odstráneniu lieku z organizmu. Kvôli dosiahnutiu kontaktu účinnej látky s celým vnútorným povrchom mechúra sa pacientovi odporúča v pravidelných intervaloch meniť polohu tela.

Intenzívne sa skúma zvyšovanie prieniku látok do steny močového mechúra aj za využitia rôznych chemických (enhancery absorpcie) alebo fyzikálnych metód (napr. využitie elektromotorickej sily).

Výhody a nevýhody

Prienik liečiv cez stenu močového mechúra do systémového krvného obehu je značne limitovaný, keďže uroteliálna výstelka (urotel, prechodný epitel) sa považuje za najnepriepustnejšiu bariéru v ľudskom tele. Urotel pokrýva celú exkretnú časť vylučovacej sústavy od obličkových kalichov až po hornú časť močovej rúry. Za jeho nepriechodnosť sú zodpovedné predovšetkým tesné spojenia (angl. *tight junctions*), ktoré vytvárajú spoje medzi najpovrchovými bunkami urotelu, nazývanými podľa ich tvaru „dáždnikové“ bunky. Ich povrch navyše pokrýva vrstva denzných plakov a mucínová vrstva zložená z glykozaminoglykánov, ktoré takisto znižujú permeabilitu tohto epitelu. Intravezikálna aplikačná cesta sa preto logicky používa iba v niekoľkých indikáciách, a to so zámerom docielenia lokálnych účinkov.

Hlavnou výhodou tejto aplikačnej cesty je významný miestny účinok bez vplyvu na iné časti tela, čo znižuje riziko systémových nežiaducich prejavov. V porovnaní so systémovou liečbou môžeme preto použiť nižšie dávky liečiva. Navyše je výhodná aj pre liečivá, ktorých distribúcia do močového mechúra je po ich systémovom podaní nedostatočná.

Na najdôležitejšie faktory, ktoré ovplyvňujú účinnosť intravezikálne podávaných liečiv sa považujú:

- molekulová hmotnosť lieku,
- ionizácia,
- lipofilita,
- koncentrácia liečiva v močovom mechúre,
- doba expozície liečiva.

Na intravezikálne podávanie sú vhodné predovšetkým liečivá s molekulovou hmotnosťou menšou ako 200 Daltonov. Ionizácia podávaných liečiv závisí nielen od fyzikálno-chemických vlastností samotného liečiva, ale aj od pH moču, ktorého hodnota sa u pacienta pohybuje v rozpätí 4,5 – 8 v závislosti od jeho metabolického stavu a diéty. Pre niektoré liečivá môže byť určitá hodnota pH moču nevhodná aj z dôvodu vplyvu na ich stabilitu. Napríklad *mitomycín C* je nestabilný pri hodnote pH moču menšej ako 5 a väčšej ako 8. Vysoko lipofilné liečivá (*paclitaxel*) dosahujú všeobecne vyššie intraurotelálne koncentrácie ako látky s menšou lipofilitou (*mitomycín*, *doxorubicín*).

Nevýhodou intravezikálnej aplikačnej cesty je krátke trvanie účinku liekov kvôli ich postupnému riedeniu pri naplňovaní močového mechúra a ich následnému vylúčeniu močom. Nie je preto dôležitá dávka podaného liečiva, ale jeho koncentrácia v močovom mechúre, ako aj doba expozície. Z toho vyplýva potreba častejšieho

dávkovania. Znížiť mieru eliminácie liečiva môžeme už spomínaným obmedzením príjmu tekutín, vyprázdnením močového mechúra pred aplikáciou a zadržiavaním moču minimálne na dve hodiny.

Hoci z anatomického hľadiska je prístup do močového mechúra ľahko dosiahnuteľný, celkovo je aplikačná cesta pre pacientov menej príjemná. Pacient môže pociťovať stratu intimity. Navyše samotná katetrizácia môže vyvolávať strach, úzkosť, prípadne bolesť pri nedostatočnej lokálnej anestézii. Sliznica močového mechúra môže byť lokálne podráždená katétrom alebo samotným liekom.

Podávané liečivá musia byť sterilné. Z komplikácií môžu byť pri využívaní tejto aplikačnej cesty zaznamenané sekundárne infekcie močových ciest, dyzúria a spazmy močového mechúra, inkontinencia, hematúria, obštrukcia močovej rúry, kontraktúry mechúra alebo močovej rúry alebo tlakové nekrózy vplyvom katétra.

Klinické využitie

Intravezikálna aplikačná cesta sa štandardne využíva pri adjuvantnej liečbe včasných štádií karcinómu močového mechúra, u ktorých nebola dokázaná infiltrácia svaloviny. V tomto prípade sa za účelom zabránenia recidívy a progresie instilujú niektoré *cytostatiká* (*epirubicín*, *doxorubicín*, *mitomycín C*, novšie aj *gemcitabín*, *cisplatína*, *valrubicín*). Veľmi dobre účinné sú aj *imunomodulanciá* (*Bacillus Calmette-Guérin*, tzv. *BCG vakcína*, z novších látok *interferón alfa*, *interleukín* alebo *hemocyanín*). Intenzívne sa skúmajú tiež intravezikálne podávané *fotosenzibilizátory*.

Uvedená aplikačná cesta je príležitostne na niektorých pracoviskách využívaná aj v liečbe infekcií dolných močových ciest. Relatívne účinnou a bezpečnou liečbou je podávanie *antibakteriálnych liečiv* účinných na najznámejšie patogény vyvolávajúce močové infekcie (*gentamicín*, *tobramycín*, *neomycín*, *kolistín*, *polymyxín*, *linezolid*).

Na obnovu bariérovej funkcie pri epiteliálnej dysfunkcii v dôsledku intersticiálnej cystitídy sa odporúča podávanie *kyseliny hyalurónovej*, *heparínu* alebo *chondroitín sulfátu*. Účinnosť pri tejto chorobe sa zaznamenala aj pri intravezikálnom podávaní 50 % roztoku *dimetylsulfoxidu*, pri ktorom sa preukázali analgetické, protizápalové a svalovo-relaxačné vlastnosti bez vzniku systémovej toxicity. Navyše táto látka zvyšuje prístupnosť *chemoterapeutík* do nádorového tkaniva.

Z látok s analgetickými vlastnosťami sa takto dajú aplikovať aj *lokálne anestetiká* (*lidokaín*). Bolesť a nutkanie na močenie dokázal v štúdiách inhibovať aj intravezikálne podávaný *kapsaicín* a jemu podobné látky.

Pri hyperaktívnom močovom mechúre sa potvrdila účinnosť intravezikálne podávaných *antimuskariník* (liekov inhibujúcich muskarínové receptory parasimpatika), akým je napríklad *oxybutynín*. Skúšajú sa aj neurotoxíny (napr. *botulotoxín*), ale zatiaľ s menším úspechom. Pravdepodobne dochádza k ich degradácii proteázami prítomnými v moči.

V prípadoch kompatibility je možné intravezikálnou aplikačnou cestou podávať naraz aj viacero liečiv.

Základné charakteristiky uvedenej aplikačnej cesty uvádzame v príl. 19.

3.2.18. INTRAARTIKULÁRNA CESTA

Definícia

Intraartikulárnu aplikačnú cestu (z lat. výrazov *intra* = vnútri, *articulatio* = kĺb) charakterizuje vstup liečiva do organizmu z oblasti kĺbovej štrbiny, pričom sa používa za účelom dosiahnutia lokálnych účinkov.

Niektoré liečivá sú dobré tolerované aj v tkanivách v okolí kĺbovej štrbiny. Pri takejto aplikácii ide o tzv. **periartikulárnu cestu**. Lieky je možné vpravovať aj do kĺbových búrčiek alebo šliach (tzv. **intraartikulárna cesta**), do kĺbovej chrupky (**intraartikulárna cesta**) alebo do medzistavcových platničiek (**vnútroplatničková cesta**).

Vhodné liekové formy

Intraartikulárne podávame **injekčné roztoky** alebo **suspenzie**, ktoré musia byť aplikované správnou injekčnou technikou určenou pre konkrétny kĺb. Do kĺbu je možné podať aj **plyny**.

Vo vývoji sú aj liekové formy s postupným riadeným uvoľňovaním využívajúce **mikro- a nanočastice**, **hydrogély** alebo **termoreverzibilné systémy**.

Spôsob podávania

Kvapalné liekové formy sa aplikujú injekčne (obr. 73). Medzi základné pravidlá patrí zachovávanie prísnych pravidiel sterility. Aplikácia sa vykonáva naslepo (po nahmataní kĺbovej dutiny) alebo pod kontrolou ultrazvukom (nižšie riziko chybnjej aplikácie a komplikácií). Je nutné zachovávať odstup od veľkých nervov, ciev a šliach, ktoré sú najčastejšie na flexorovej strane kĺbov. Na potvrdenie, že je ihla správne umiestnená, je možné natiahnuť synoviálnu tekutinu. Zároveň sa vytvorí priestor pre aplikáciu lieku. V určitých prípadoch je nevyhnutné súčasné podanie lokálnej anestézie, prípadne sedácie.



Obr. 73 Intraartikulárna aplikačná cesta.

Prevzaté: zdroj č. 22 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

V prípade náplne kĺbu je pred aplikáciou indikovaná punkcia a evakuácia nahromadenej tekutiny. Pri liečbe viacerých kĺbov sa na každý kĺb používa osobitná ihla.

Plyny sa do kĺbovej štrbiny aplikujú špeciálnou lekárskou pištoľou vybavenou nádržkou na plyn a tenkou ihlou.

Výhody a nevýhody

Kĺbová dutina je uzatvorená kĺbovým puzdrom a je vystlaná synoviálnou membránou, ktorá nalieha na bohato prekrvené subsynoviálne tkanivo obsahujúce krvné i lymfatické kapiláry. Hoci sa liečivá môžu dostávať do kĺbu aj po systémovej aplikácii, veľkým benefitom intraartikulárnej aplikačnej cesty je dosiahnutie významného účinku podávaných liečiv priamo v postihnutom kĺbe. Môžu sa preto použiť menšie dávky, čo znižuje riziko systémových nežiaducich prejavov. Takáto cesta je ďalej výhodná aj pre liečivá, ktorých distribúcia do kĺbovej dutiny je po ich systémovej podaní nedostatočná.

Na druhej strane sa stretávame s rýchlym únikom malých solubilných látok z kĺbovej dutiny prostredníctvom fagocytózy synoviálnymi makrofágmi alebo transsynoviálnym transportom cez intercelulárne priestory. Takéto liečivá je potom nutné opakovane podávať v krátkych intervaloch. Účinok iných liečiv môže naopak pretrvávajúť aj niekoľko týždňov až mesiacov, ak sú použité málo rozpustné suspenzie (niektoré *glukokortikoidy*), intraartikulárne terapeutické systémy s riadeným uvoľňovaním alebo ide o látky s veľkou molekulovou hmotnosťou (napr. *hyaluronan*).

Aplikácia do kĺbovej dutiny sa uskutočňuje injekčne, pričom sa striktne musia dodržiavať pravidlá asepsy. Lieky musia byť tiež apyrogénne a podávanie môže vykonávať iba školený lekár.

Bežný objem synoviálnej tekutiny v kolennom kĺbe zdravého jedinca je 3,5 ml. Vzhľadom na uvedenú skutočnosť nie je možné do kĺbu podávať väčšie objemy, pričom objem podávaného lieku závisí od veľkosti konkrétneho, chorobou postihnutého kĺbu. Do veľkých kĺbov (koleno, bedrový kĺb, rameno) podávame obvyčajne 1 až 2 ml lieku, do stredne veľkých kĺbov (lakteľ, zápästie, členok) 0,5 až 1 ml a do malých kĺbov (na nohách, rukách, hrudníku) 0,25 až 0,5 ml lieku. Pri niektorých liečivách odporúčaných na intraartikulárnu aplikáciu závisia ich účinky od ich molekulovej hmotnosti. Napríklad nízkomolekulová *kyselina hyalurónová* zodpovedá za viskoindukciu (podpora tvorby endogénnej kyseliny hyalurónovej), zatiaľ čo vysokomolekulová *kyselina hyalurónová* zabezpečuje viskosuplementáciu (náhrada endogénnej synoviálnej tekutiny).

Variabilitu účinku lieku podávaného do kĺbu často ovplyvňuje výber miesta a presnosť aplikácie. Udáva sa, že približne v 25 % – 50 % prípadov nie je liek aplikovaný intraartikulárne, ale do okolitých tkanív. Pri využívaní tejto aplikačnej cesty zároveň pamätáme na to, že po podaní lieku už nie je možné jeho účinok zvrátiť.

Po aplikácii sa môžu objaviť v mieste podania postinjekčné reakcie (bolesť, pálenie alebo začervenanie), ktoré po niekoľkých dňoch spontánne odznejú. Prvých 48 hodín po podaní injekcie sa má liečený kĺb šetriť. Z ďalších lokálnych reakcií to môže byť kryštálmi indukovaná artritída (napr. po *glukokortikoidoch*), poškodenie a deštrukcia kĺbových štruktúr až nekróza okolitých tkanív, infekcie či kĺbová nestabilita na podklade osteonekrózy.

Podobne ako ostatné injekčné aplikácie, aj táto prístupová cesta je pacientom vnímaná ako menej príjemná a väčšinou sa spája so strachom i bolesťou.

Limitujúcim faktorom intraartikulárnej liečby môže byť aj jej vyššia finančná náročnosť, pričom mnohé lieky si plne hradí pacient sám. Zhrnutie základných charakteristík tejto aplikačnej cesty je možné nájsť v príl. 20.

Klinické využitie

Intraartikulárna aplikačná cesta našla uplatnenie pri liečbe bolestivých stavov a chorôb pohybového systému (napr. farmakoterapia poúrazových stavov, či zápalových a degeneratívnych chorôb).

Používajú sa injekčné lieky, ktoré potláčajú opuch, bolesť či výpotok, zlepšujú kvalitu kĺbovej tekutiny alebo podporujú hojivé a regeneračné procesy. Medzi takéto látky patria *glukokortikoidy* (najčastejšie *betametazón*, možné je podať aj *triamcinolón*, *dexametazón*, *metylprednizolón*, *hydrokortizón*); *kyselina hyalurónová* a jej deriváty; biologické lieky (*kolagén*); prípadne *lokálne anestetiká* (napr. *lidokaín*). Novšie sa aplikuje do kĺbovej dutiny aj vlastná (autológna), vhodne upravená *krvná plazma obohatená o trombocyty a rastové faktory*.

Na nekrvavú synovektómiu (synoviortézu) sa indikujú *rádioizotopy* (^{198}Au , ^{90}Yt , ^{186}Rh , ^{169}Er , ^{165}Dy). V minulosti sa za týmto účelom používali aj chemické látky (napr. *osmiumtetroxid* alebo *Chlumského roztok*).

V klinickej praxi sa do kĺbu príležitostne aplikujú aj *antibiotiká* (napr. *vankomycín*, *gentamicín*, *daptomycín*, *cefazolín*, *cefepim*, ...), ale bežnejším spôsobom je ich využitie v rámci systémovej farmakoterapie, pri ktorej vieme dosiahnuť optimálne hladiny liečiva aj v synoviálnej tekutine. Navyše priama instilácia *antibiotika* do kĺbovej dutiny môže indukovať zápalovú odpoveď.

Pri tzv. karboxyterapii (pneumopunktúre) sa do kĺbu aplikuje plyn *oxid uhličitý*.

3.2.19. INÉ APLIKAČNÉ CESTY

Intradermálna cesta

Intradermálna (intraikutánna) aplikácia (z lat. *intra* = vnútri, *dermis* = corium, zamša) patrí k injekčným cestám podávania, kedy sa liek aplikuje do časti zamše tesne pod pokožkou (epidermis). Celkovo má skôr charakter lokálnej aplikačnej cesty, ale v určitých situáciách využívame aj jej možné systémové účinky.

Táto aplikačná cesta sa využíva najmä pri potrebe vyššej imunitnej odpovede na podanú látku, keďže zamša je kľúčovou, vysoko reaktívnou imunokompetentnou vrstvou kože vďaka hustej sieti krvných a lymfatických ciev, ako aj vysokému obsahu viacerých imunitných buniek. Z tohto dôvodu sa predpokladá, že intradermálna aplikácia vyvolá významnú a účinnú imunitnú odpoveď. Imunitná odpoveď organizmu je navyše v porovnaní so subkutánnou aplikáciou rýchlejšia a lepšie viditeľná (blízkosť povrchu kože).

Spôsob podávania vyžaduje zručnosť a skúsenosť zdravotníka. Na podávanie sa po dezinfekcii miesta vpichu a napnutí kože pomocou ukazováka a palca nedominantnej ruky využívajú inzulinové striekačky s krátkou, úzkou ihlou alebo predplnené jednorazové mikroinjekčné systémy. Odporúčaný sklon ihly (obr. 49 a 74) je obvyčajne 10 – 15° (v niektorých prípadoch v rozpätí 5 – 30°), avšak mikroinjekčné systémy sa na kožu prikladajú kolmo. Pri správnej aplikácii (tesne pod epidermis) sa na koži vytvorí malý belavý pupenec a ihlu je možné vytiahnuť.



Obr. 74 Intradermálna aplikačná cesta.

Obrázok zobrazuje tzv. tuberkulínový kožný test = *Mantoux test*.

Zdroj: zdroj č. 23 uvedený v Zozname zdrojov obrázkov.

Nevýhodou tejto aplikácie je možnosť podávania iba malých objemov liečiv (do 0,5 ml), mierna bolestivosť, svrbenie alebo pálenie, prípadne alergická reakcia na podané látky. Pri nutnosti viacerých vpichov sa na zmiernenie bolesti využíva chladenie pomocou kryovrecúšok alebo anestetický krém. Intradermálne injekcie nepodávame na miesta s infekciou alebo s porušením kože rôzneho pôvodu. Nesprávnou aplikáciou môže dôjsť k preniknutiu liečiv do hlbších vrstiev kože alebo sa liek naopak vytlačí cez kanálik po vpichu ihly von.

Pri potrebe vyvolania imunitnej odpovede je typickým miestom pre aplikáciu vnútorná strana predlaktia a horná časť chrbta v oblasti lopatiek. Alternatívou môže byť aj predná oblasť stehna či oblasť pásu. V špecifických situáciách sa liek aplikuje aj do ďalších oblastí (napr. podpazušie, tvár).

V klinickej praxi sa intradermálna aplikácia využíva predovšetkým v diagnostike. Príkladom môže byť podávanie *tuberkulínu* (tzv. tuberkulínový kožný test = *Mantoux test*) (obr. 74), ktorý informuje o stave imunity voči tuberkulóze. Veľmi vhodná je táto cesta podávania aj pre kožné testy s *alergénmi*.

Liečebne sa intradermálne aplikuje *botulotoxín* pri liečbe nežiaduceho nadmerného potenia (hyperhidrózy) v oblasti podpazušia, dlaní a chodidiel. Liečivo sa vpravuje do hyperhidrotickej oblasti kože (stanovenej použitím štandardných farbiacich techník) do hĺbky niekoľkých milimetrov v rozstupe 1 – 2 cm medzi dvoma vpichmi.

Intradermálne podávanie je možné využiť aj pri *vakcinácii*. V minulosti sa takto aplikovali živé atenuované vakcíny proti žltej zimnici, variole, TBC, osýpkam i inaktivované vakcíny proti besnote, v súčasnosti predovšetkým *vakcína* proti chrípke.

Intradermálna aplikácia je rovnako vhodná aj na využitie v estetickej medicíne (napr. *oxid uhličitý* pri karboxyterapii).

Novšie sa testuje jej využitie pri podávaní *inzulínu* alebo novších *protinádorových liečiv*.

Intraperitoneálna cesta

Pri intraperitoneálnej aplikačnej ceste sa liečivá aplikujú do brušnej (peritoneálnej) dutiny za účelom dosiahnutia systémových, prípadne lokálnych účinkov. Peritoneum (pobrušnica) je tenká serózna blana, ktorá vystieľa brušnú dutinu a obaľuje orgány v nej sa nachádzajúce.

Liečivá sa intraperitoneálne podávajú za prísnych aseptických podmienok vo forme sterilných roztokov ohriatych suchým teplom na telesnú teplotu, pričom sa aplikujú injekčne alebo peritoneálnym katétrom, ktorý môže byť permanentne zavedený. Existujú viaceré cesty prístupu, ale najčastejšie sa liek aplikuje pod umbilikom. Počas brušných chirurgických výkonov je eventuálne možná aj priama aplikácia liekov do brušnej dutiny.

Výhodou tejto aplikačnej cesty je relatívne veľká absorpčná plocha (plocha pobrušnice dosahuje plochu kože, t. j. má 1,5 – 2,0 m²) a možnosť podávania väčšieho množstva tekutín. Peritoneum sa skladá z výstelky z mezoteliálnych buniek a interstícia, ktoré oddeľuje mezoteliálnu vrstvu od steny kapilár, pričom prietok peritoneálneho riečiska sa odhaduje na 70 – 100 ml/min. Uplatňuje sa predovšetkým difúzia, filtrácia a osmotický prestup látok. Ukázalo sa, že vzostup sérových hladín liečiv je po ich intraperitoneálnom podaní rýchlejší ako po subkutánnom, ale pomalší než po intravenózne aplikácii. Po intraperitoneálnom podaní teda dochádza k pozvoľnej absorpcii liečiva do žilovej krvi, ktorou sa liečivo dostáva do pečene, kde môže byť biotransformované (prítomný efekt prvého prechodu na úrovni pečene). Hoci sa táto aplikačná cesta zaraďuje medzi parenterálne cesty podávania liekov, z farmakokinetického hľadiska má skôr podobné vlastnosti ako perorálne podávanie. Známe sú aj ďalšie nevýhody tohto druhu aplikácie farmakoterapie. Vyžaduje invazívne injekčné podávanie, hrozí riziko infekčnej i aseptickkej peritonitídy (podávané látky musia byť sterilné, nedráždivé a izotonické), napichnutie alebo poškodenie brušných orgánov, ako aj vznik zrástov. Výkon je navyše veľmi bolestivý. Zavádzanie peritoneálneho katétra vyžaduje anestéziu a menší chirurgický výkon. Samozrejmou požiadavkou sú dobré anatomické a technické zručnosti podávajúceho personálu.

Primárne sa intraperitoneálna aplikačná cesta využíva experimentálne v pokusoch *in vivo*, a to na menších zvieratách (najmä hlodavcoch) kvôli lepšiemu prístupu v porovnaní s intravenóznou aplikáciou, prípadne vo veterinárnom lekárstve. V humánnej medicíne je jej použitie oveľa zriedkavejšie. Najčastejšie sa intraperitoneálna aplikačná cesta u ľudí využíva v onkológii na lokálnu aplikáciu *cytostatík* (napr. *cisplatiny* a *paklitaxelu* pri liečbe karcinómu ovárií). Vo farmakokinetických štúdiách sa zistilo, že po intraperitoneálnej aplikácii *cisplatiny* a *karboplatiny* je celková expozícia brušnej dutiny 10 – 20-krát vyššia než po systémovej aplikácii a pri podaní *paklitaxelu* dokonca 1 000-krát vyššia. Príležitostne sa do brušnej dutiny môžu podať *antibiotiká* (napr. *cefazolín*) pri peritonitíde. Túto aplikačnú cestu je tiež možné využiť aj u novorodencov ako alternatívu intravenózne aplikácie pri nemožnosti jej realizácie. Peritoneálne sa aplikuje tiež *dialyzačný roztok* (obyčajne niekoľkokrát denne) v rámci peritoneálnej dialýzy, ktorý sa po určitej dobe z brušnej dutiny vypúšťa. Procedúru môže vykonávať aj samotný pacient v domácich podmienkach po zavedení permanentného katétra. Dialyzačná tekutina obvyčajne obsahuje *elektrolyty* a *osmoticky aktívne látky* (napr. *sodík*, *vápnik*, *horčík*, *chlorid sodný*, *laktát*, *ikodextrín*, ...). Peritoneálne je možné podať aj *rádiofarmaká* (*In¹¹¹-DTPA*).

Intrapleurálna cesta

Pri intrapleurálnej aplikačnej ceste vstupuje liečivo do organizmu z pleurálnej dutiny. Ide o štrbinový priestor medzi viscerálnou pleurom (popľúcnicou) pokrývajúcou pľúca a parietálnou pleurom (pohrudnicou) pokrývajúcou vnútro hrudnej steny, bránicu a medziplúcie. Pleurálna dutina je párová, samostatná pre pravú a ľavú stranu hrudníka. Liečivá takto podané môžu mať systémové účinky, ale používa sa najmä za účelom lokálneho pôsobenia. Je potrebné mať na pamäti, že aj pri očakávanom lokálnom pôsobení sa u viacerých liečiv dokázali ich účinné plazmatické hladiny u vyše 50 % jedincov.

Intrapleurálne sa môžu podávať sterilné kvapalné, ale aj tuhé látky, pričom je nevyhnutný invazívny spôsob podávania cez pleurálny katéter.

Výkon je bolestivý, vyžaduje hospitalizáciu, zručnosť podávajúceho zdravotníka, anestéziu a sterilné podmienky. Hrozí riziko hemotoraxu i infekcie.

V klinickej praxi sa takto najčastejšie aplikujú *fibrinolytiká* (*streptokináza*, *urokináza*, *altepláza*) na elimináciu fibrínových vlákien a odstránenie fibrínových adhézii, ako aj *enzýmy* (*rekombinantná deoxyribonukleáza*) v liečbe opakovaného empyému. Liečivá sa do pleurálnej dutiny aplikujú aj za účelom vyvolania chemickej pleurodézy pri nádorových chorobách (maligne a paramaligne výpotky) a nenádorových stavoch (spontánny pneumotorax, výpotky pri kardiálnej dekompenzácií, pečenej cirhóze, chylotorax, empyém). Cieľom pleurodézy je dosiahnuť vytvorenie zrastov medzi viscerálnou a parietálnou pleurou a zabrániť tak opätovnému vytváraniu výpotku alebo vzduchu v pleurálnej dutine. Vlastná pleurodéza sa vykonáva po evakuácii výpotku a navodzuje sa aplikáciou fyzikálneho, chemického alebo biologického podnetu. Podávaním určitých látok dochádza ku aseptickému zápalu. Za najúčinnější sa považuje *talok*, ktorý obsahuje kryštálky *kremíka*, no zároveň má najviac nežiaducich účinkov (febrílie, pleurálne bolesti, riziko rozvoja akútneho syndrómu respiračnej tiesne). Podáva sa pudrážou (insufláciou) počas torakoskopie, prípadne video asistovanej torakoskopie, alebo tiež v suspenzii v 100 ml fyziologického roztoku hrudným drénom = „talc slurry“ po predchádzajúcej anestézii. Pri posune oboch pleurálnych listov spôsobuje mikroabráziu a iritáciu pleury. Výsledkom tohto procesu sú zrasty medzi pleurálnymi listami. Pleurodézu dokážu vyvolať aj *antiinfekčné látky* (*tetracyklín*, *doxycyklín*, *minocyklín*, *quinakrín*); niektoré *cytostatiká* (*bleomycín*, *5-fluouracil*, *cisplatína*, *vinkristín*, *mitomycín*); *antiseptiká* (*jódovaný povidón*) i *autológna krv*. Cytostatiká sa používajú aj na liečbu pleurálneho mezoteliómu (napr. *cisplatína*, *pemetrexed*). Novšou metódou je intrapleurálna regionálna analgéria a anestézia (napr. podávanie *buprenorfinu*) na odstránenie pooperačnej bolesti po hrudníkových a horných brušných výkonoch.

Intrakardiálna cesta

Intrakardiálna cesta umožňuje priamy vstup podávaného liečiva do systémového krvného obehu, pričom sa liek aplikuje injekčne do srdcového svalu alebo srdcových komôr (predovšetkým do ľavej komory).

Na intrakardiálnu aplikáciu je možné použiť dostupné intravenózne liekové formy, pričom sa používa dlhá spinálna ihla. Tá sa zavádza inzerciou 1 cm vľavo od *processus xiphoideus* smerom k ľavému ramenu alebo parasternálne do 4. či 5. medzirebrového priestoru. Zavádzanie sa robí naslepo alebo oveľa bezpečnejšie za echokardiografickej kontroly.

Hoci je táto aplikačná cesta známa už od roku 1800, dnes sa považuje za obsolentnú a uprednostňujú sa iné prístupy (intravenózne, prípadne podávanie liekov prostredníctvom endotracheálnej rúrky alebo intraoseálne). Dôvodom obmedzenia používania intrakardiálnej aplikačnej cesty je vysoký výskyt jej závažných komplikácií (nebezpečenstvo poranenia koronárnych artérií, tamponáda srdca, pneumotorax, hemotorax, indukcia nezvládnuteľných dysrytmii), ako aj prerušenie a oddialenie masáže srdca. Navyše intravenózne podávanie je rovnako účinné a zároveň bezpečnejšie.

V klinickej praxi sa v minulosti využívala najmä na aplikáciu liečiv (*adrenalin*, *atropín*, *izoprenalin*) počas resuscitácie v situáciách ohrozujúcich život pacienta.

Liečivá je možné podať aj do perikardu (**intraperikardiálna cesta**) pri liečbe maligných výpotkov vzniknutých vplyvom nádorovej choroby (napr. *bleomycín* v rámci perikardodézy).

Ďalšie zriedkavé aplikačné cesty

Vo výnimočných situáciách sa v klinickej praxi lieky vpravujú aj do ďalších miest ľudského organizmu. Na ukážku spomenieme niektoré z nich.

V urgentných prípadoch, kedy pacient nemá dobre prístupnú žilu (najmä deti), existuje možnosť aplikácie lieku v infúzii aj do kostnej drene. Takáto aplikačná cesta sa nazýva **vnútrokostná** (intraoseálna) alebo presnejšie **intramedulárna**. Postup je technicky náročnejší, pričom vyžaduje špeciálnu ihlu. Liek sa takto podáva obvykle do hrudnej (sternálnej) kosti (tzv. **intrasternálna cesta**).

Medzi zriedkavé aplikačné cesty patrí aj **endosínusová cesta** (vpravenie lieku do prínosových dutín pri ich patologickom postihnutí za účelom dosiahnutia lokálnych účinkov, napr. *antiinfekčné látky*).

V gynekológii existuje počas tehotenstva možnosť ovplyvniť plod prostredníctvom systémovej aplikácie lieku matke, kedy sa liek k plodu dostáva prostredníctvom placenty (**transplacentálna cesta**). Príkladom môže byť podanie *glukokortikoidov* na urýchlenie maturácie nezrelých pľúc plodu. V niektorých indikáciách sa liek podáva injekčne do amniovej dutiny (**intraamniotická cesta**, aplikácia *prostaglandínu F2a* za účelom indukcie pôrodu mŕtveho plodu), prípadne mimo amniovej dutiny (**extramniotická cesta**).

Pri chorobách alebo poruchách mužských pohlavných orgánov je možné lieky vpraviť injekčne aj priamo do prostaty alebo do dutinkatých (kavernóznych) telies pohlavného údu (**intraprostatická a intrakavernózna cesta**). Experimentálne sa skúša najmä intraprostatické podávanie *antineoplastík* alebo *protinádorových vakcín* u pacientov s nádorovým postihnutím tohto orgánu. Ak sa lieky podávajú priamo do nádorov, ide zároveň o **intratumorálnu cestu**. Intrakavernóznou aplikačnou cestou je možné podať látky na liečbu erektilnej dysfunkcie (napr. *prostaglandín E1*, *papaverín*, *fentolamín*).

Príkladom vzácné používanej injekčnej prístupovej cesty je aj vstup liečiva do organizmu z lymfatických ciev (**intralymfatická cesta**), do ktorých sa skúša podávanie napr. *vakcín*.

Vo farmakoterapii našla uplatnenie aj **intraléziová cesta**, ktorú charakterizuje priame injekčné podávanie lieku/liekov do lokalizovanej lézie. Najčastejšie sa využíva v dermatológii, pričom pomáha minimalizovať systémové nežiaduce účinky podávaných látok. Intraléziovo sa zvyknú aplikovať *glukokortikoidy*, *bleomycín*, *5-fluorouracil*, *metotrexát* a iné.

Existujú aj viaceré ďalšie aplikačné cesty, ktoré neraz pribúdajú tiež v dôsledku vývoja nových liekových foriem. Väčšinou sú predmetom záujmu špecificky orientovaných monografií alebo článkov.

PRÍLOHY

PRÍLOHA 1.

Príklady vybraných substrátov, inhibítorov a induktorov P-glykoproteínu.

P-GLYKOPROTEÍN (tzv. efluxná transmembránová pumpa, prítomná v mnohých tkanivách a orgánoch, vrátane čreva)	
SUBSTRÁTY	<ul style="list-style-type: none"> • <i>antiagreganciá a antikoagulanciá: klopidogrel, tikagrelor, warfarín, dabigatran</i> • <i>antidepresíva a antipsychotiká: citalopram, paroxetín, chlórpromazín</i> • <i>antiemetiká: domperidón, ondansetrón</i> • <i>antiepileptiká: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, topiramát</i> • <i>antihistaminiká: fexofenadín, terfenadín</i> • <i>antiinfekčné liečivá: doxycyklín, levofloxacín, itrakonazol, indinavir</i> • <i>antineoplastiká: doxorubicín, 5-fluorouracil, docetaxel, vinblastín, tamoxifén</i> • <i>antiuratiká: kolchicín</i> • <i>imunosupresíva: cyklosporín, sirolimus, takrolimus</i> • <i>hypolipidemiká: atorvastatín, lovastatín, simvastatín</i> • <i>H₂ antihistaminiká: cimetidín, ranitidín</i> • <i>kardiovaskulárne liečivá: celiprolol, labetalol, losartan, prazosín, aliskirén, digoxín, diltiazem, verapamil</i> • <i>myorelaxanciá: vekurónium</i> • <i>opioidy: morfín, loperamid</i> • <i>steroidy: aldosterón, dexametazón, hydrokortizón, prednizón, estradiol</i>
INHIBÍTORY	<ul style="list-style-type: none"> • <i>analgetiká a anestetiká: pentazocín, petidín, propofol</i> • <i>antidepresíva a antipsychotiká: fluoxetín, paroxetín, haloperidol, chlórpromazín</i> • <i>antiinfekčné liečivá: azitromycín, ceftriaxón, erytromycín, sakvinavir</i> • <i>antineoplastiká: gefinitib, vinblastín, tamoxifén</i> • <i>antitrombotiká: dipyridamol</i> • <i>hypolipidemiká: atorvastatín</i> • <i>imunosupresíva: cyklosporín A, takrolimus, sirolimus</i> • <i>kardiovaskulárne liečivá: amiodarón, diltiazem, doxazosín, felodipín, karvedilol, nifedipín, nikardipín, prazosín, propafenón, verapamil</i> • <i>antiflogistiká: ibuprofén, indometacín</i> • <i>steroidy: kortizol, medroxyprogesterón, metylprednizolón, progesterón</i>
INDUKTORY	<ul style="list-style-type: none"> • <i>antiinfekčné liečivá: abakavir, artemisinin, erytromycín, indinavir, ivermektín</i> • <i>antineoplastiká: cisplatina, docetaxel, doxorubicín, tamoxifén, gefinitib</i> • <i>hypolipidemiká: atorvastatín</i> • <i>imunosupresíva: cyklosporín, takrolimus</i> • <i>kardiovaskulárne liečivá: amiodarón, digoxín, diltiazem, propranolol</i> • <i>liečivá ovplyvňujúce CNS: fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, morfín</i> • <i>glukokortikoidy a iné hormóny: beklometazón, dexametazón, etinylestradiol</i>

PRÍLOHA 2.

Základné charakteristiky perorálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

PERORÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do ústnej dutiny spojené s ich prehltaním)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • najprirodzenejšia aplikácia • pacientom dobre akceptovateľná (nebolestivá, jednoduchá, neinvazívna, pohodlná a bezpečná aplikácia samotným pacientom) • lacná • využiteľná pre väčšinu liečiv a vhodná na chronické podávanie • nízke riziko infekcie, nie je nevyhnutná sterilita lieku ani postupu podávania • použiteľná aj v domácom prostredí • na trhu existujú viaceré liekové formy zvyšujúce účinnosť i compliance pacienta • schopnosť dosiahnuť systémové účinky • možnosť prerušenia ďalšej absorpcie lieku a nástupu nežiaducich účinkov indukciou vracania, lavážou žalúdka, použitím aktívneho uhlia, ...
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • nevhodná pre veľké a/alebo nabité liečivá (<i>atrakúrium, heparín, ...</i>) • najkomplikovanejší proces absorpcie • významný efekt prvého prechodu, nízka biolog. dostupnosť (<i>glyceroltrinitrát, morfín, ...</i>) • degradácia nízkym pH (<i>benzylpenicilín G, erytromycín, ...</i>) a tráviacimi enzýmami (<i>inzulín, omalizumab, ...</i>) prítomnými v tráviacej sústave • lokálne dráždenie tráviacej sliznice – nauzea, vracanie (<i>diklofenak, železo, ...</i>) • vplyv zmien pH a motility tráviacej sústavy, zmien mikrobioty, potravy, efluxu, lokálneho prekrvenia, cirkadiálnych rytmov, genetiky i chorobných stavov na biologickú dostupnosť • nevhodná pri urgentných stavoch (pomalší nástup účinku, cca po 20 minútach) • problematické nevhodné organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) • nevhodná pri bezvedomí, vracaní a pre nespôlupracujúcich jedincov • tuhé liekové formy sú nevhodné pre novorodencov, malé deti a starších pacientov (problematické prehĺtnutie) • niektoré tuhé liekové formy sú nedeliteľné • riziko mnohých interakcií (liek – liek, liek – jedlo, liek – nápoj, liek – xenobiotikum) na úrovni absorpcie a presystémového metabolizmu • možné alergické reakcie u citlivých jedincov
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • priame systémové účinky (po absorpcii): väčšina liečiv, napr. <i>amiodarón, amlodipín, azitromycín, bisoprolol, diklofenak, doxycyklin, flukonazol, kapecitabín, loratadín, metformín, omeprazol, paracetamol, prednizón, ...</i> • nepriame systémové účinky (napriek chýbajúcej absorpcii): <i>akarbóza, cholestyramín, ...</i> • lokálne účinky v tráviacej sústave: <i>vankomycín, teikoplanín, mesalazín, aktívne uhlie, ...</i>

PRÍLOHA 3.

Základné charakteristiky orálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

ORÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov na sliznicu ústnej dutiny, ďasien, prípadne hltana a hrtana)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky v miestach patologického postihnutia sliznice s nízkym rizikom systémových nežiaducich účinkov (topická orálna cesta); v prípade sublingválnej, bukálnej, event. gingiválnej cesty aj významné systémové účinky • obchádzanie efektu prvého prechodu pečeňou a dobré prekrvenie sliznice (výhodné pri potrebe rýchlych systémových účinkov, využitie pri akútnych stavoch, napr. záchvat anginy pectoris, infarkt myokardu, epizódy prelomovej bolesti, ...) • možnosť rýchleho prerušenia ďalšej absorpcie lieku a nástupu nežiaducich účinkov odstránením zvyšku lieku z úst von • nízke riziko infekcie, nie je nevyhnutná sterilita • jednoduchá a neinvazívna aplikácia, v závislosti od veku možnosť samoaplikácie • pre niektoré choroby rovnako vhodná alebo vhodnejšia ako iné systémové aplikačné cesty (napr. pre liečivá s významným efektom prvého prechodu pečeňou, liečivá nestabilné v kyslom prostredí žalúdka a pod.)
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • možné lokálne nežiaduce prejavy (podráždenie, pálenie, suchosť v ústach, prejavy alergie, prilepenie na zubnú protézu), pocit cudzieho telesa (mukoadhezívne liekové formy), možnosť narušenia lokálnej mikroflóry (<i>antiseptiká, glukokortikoidy</i>) • nevhodné organoleptické vlastnosti niektorých liekov, napr. chuť, možné zafarbenie sliznice (napr. pri aplikácii <i>genciánovej violete</i>) • vhodné iba pre vybrané liečivá podľa zamýšľaného zámeru (napr. nevyhnutná dobrá rozpustnosť liečiv v lipidoch určených na sublingválne podávanie so zámerom systémových účinkov) • nutné dočasné prerušenie požívania jedla a nápojov • potrebný čas na rozpustenie niektorých liekových foriem (tablet, pastiliek) • špecifické nevýhody: napr. znížený účinok pri náhodnom prehĺtnutí sublingválnej tablety určenej na dosiahnutie systémových účinkov
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • primárne lokálne účinky: <i>lokálne antiseptiká (benzalkóniumchlorid, jódovaný povidón, chlórhexidín, ...), nesteroidné protizápalové lieky (benzylamidín, flurbiprofén, ...), lokálne anestetiká (benzokaín, lidokaín, ...), glukokortikoidy (triamcinolón, dexametazón), lokálne antibiotiká a chemoterapeutiká (hexetidín, tyrotricín), lokálne antimykotiká (klotrimazol, nystatín)</i> • lokálne účinky na zuboch: napr. <i>aminfluoridy (olaflur, dectaflur, fluorid sodný)</i> na prevenciu zubného kazu, rôzne <i>antiseptiká a dezinficiencia</i> aplikované do zubného kanálka (napr. <i>chlórhexidín, peroxid vodíka</i>) na prevenciu infekcie, prípadne látky na jeho devitalizáciu (<i>paraformaldehyd</i>) • primárne systémové účinky: <i>kardiovaskulárne liečivá (glyceroltrinitrát, izosorbid dinitrát), opioidy a ich antagonisty (buprenorfín, fentanyl, nikodeín, morfín, naloxón), hormóny (metyltesterón, oxytocín), iné (aripirazol, olanzapín, donepezil, rivastigmin, memantín, loratadín, desloratadín, loperamid, azitromycín, ibuprofén, meloxicam, rizatriptán, nikotín, ergotamín, lorazepam, midazolam, ondansetrón, izoproterenol, extrakty z peľov rastlín alebo roztočov, kyanokobalamín = vitamín B₁₂ a iné vitamíny či minerály)</i>

PRÍLOHA 4.

Základné charakteristiky rektálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

REKTÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (priame podávanie liekov do konečníka)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • redukcia prvého prechodu pečenou: vyššia biologická dostupnosť • v porovnaní s perorálnou aplikáciou rýchlejší nástup účinku, ale jeho kratšie trvanie (dobré prekrvenie, čiastočná redukcia efektu prvého prechodu pečenou: približne v rozsahu 50 %) • možné podať aj väčšie dávky • možnosť použitia viacerých liekových foriem • nízke riziko infekcie • nedráždi sa horná časť tráviacej sústavy • prevencia degradácie podávaných liekov nízkym pH v žalúdku a tráviacimi enzýmami • vhodná v pediatrickej aj geriatrickej praxi • vhodná pri nevoľnosti, vracaní, pri poruchách vedomia, spolupráce a prehltnutia, pooperačne a u terminálne chorých jedincov • možná samoaplikácia alebo aplikácia rodinným príslušníkom • použiteľná aj v domácom prostredí • organoleptické vlastnosti lieku málo podstatné • väčšie množstvo podanej tekutiny vyvoláva defekačný reflex • možné systémové aj lokálne účinky • možné využitie ako náhrada intravenózneho podávania (v prípade používania rektálneho katétra)
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • premenlivá a neúplná absorpcia: menšia predvídateľnosť účinku • možnosť predčasného úniku lieku z rekta (napr. vyklznutie) • prechodný diskomfort, lokálne dráždenie, poranenie sliznice, ojedinele krvácanie alebo zápal, alergické reakcie u citlivých jedincov • pacientom menej akceptovateľný spôsob podávania (zásah do intimity) • v niektorých prípadoch potrebné použitie zdravotníckych pomôcok (irigátor, rektálny katéter, ...) • v prípade indikácie rektálneho katétra možnosť podávania liekov iba vyškolenou osobou • stopy na bielizni po určitých zložkách lieku • nutnosť uchovávaní tuhých rektálnych liekových foriem v chladnejšom prostredí
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové účinky: <i>antipyretiká a analgetiká (paracetamol), steroidné a nesteroidné antiflogistiká (indometacín), antiemetiká (tietylperazín), spazmolytiká (fenpiverín), sedatíva (diazepam), ...</i> • lokálne účinky: <i>laxatíva (glycerín), antihemoroidiká (tribenozid), steroidné a nesteroidné antiflogistiká (budezonid), ...</i> • diagnostika: <i>kontrastné látky (síran barnatý, jódové kontrastné látky)</i>

PRÍLOHA 5.

Základné charakteristiky gastrickej, duodenálnej a jejunálnej aplikačnej cesty s využitím sond a s nimi spojenými postupmi podávania.

GASTRICKÁ, DUODENÁLNA A JEJUNÁLNA APLIKAČNÁ CESTA S VYUŽITÍM SOND (podávanie liekov do žalúdka, duodena alebo jejuna pomocou sond určených pre umelú výživu)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> vhodná v situáciách s nemožnosťou alebo kontraindikáciou použitia perorálnej aplikačnej cesty (napr. poruchy prehĺtania, stavy po náhlej cievnej mozgovej príhode, neurodegeneratívne choroby, stenózy horných častí tráviacej sústavy; ak je to možné, dávame prednosť najprv iným aplikačným cestám) vhodná na dosiahnutie systémových alebo lokálnych účinkov
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> farmakologické komplikácie: ako pri perorálnej ceste podávania (možný efekt prvého prechodu pečeňou, vplyv pH, tráviacich a iných degradačných enzýmov prítomných v tráviacej sústave, ..), menšia predvídateľnosť biologickej dostupnosti, ako aj zmeny biologickej dostupnosti a farmakokinetiky liečiva podmienené úpravou a zmenou dostupných liekových foriem (napr. <i>fenytoín</i>, <i>digoxín</i>), nevhodnosť niektorých liekových foriem, interakcie typu liečivo – liečivo (<i>antacidá</i> a <i>chinolóny</i>), liečivo – umelá výživa (<i>tetracyklíny</i> a <i>vápnik</i>, <i>antacidá</i> a <i>fosfáty</i>, <i>warfarín</i> a <i>vitamín K</i>), liečivo – sonda (napr. väzba <i>diazepamu</i>, <i>fenytoínu</i>), osmotické hnačky (vysoká osmolalita kvapalných liekových foriem, prítomnosť <i>sorbitolu</i>), vytváranie zhlukov podávanej výživy (pri kyslom pH) mechanické komplikácie: upchatie sondy (úzke sondy, sirupy, viskózne suspenzie, napr. <i>amoksiklav/kyselina klavulanová</i>, tvorba bezoárov), dislokácia, zalomenie alebo zauzlenie sondy, erózie, ulcerácie alebo nekróza sliznice či kože, perforácia stien tráviacej sústavy, krvácanie, obštrukcia čreva (<i>ileus</i>), regurgitácia obsahu infekčné komplikácie: infekcia v miestach zavedenia sondy, pneumónia, peritonitída, mikrobiálna kontaminácia sondy, infekčná hnačka, nosohltanové a ušné infekcie v prípade rádiologickej gastrostómie vplyv žiarenia nedostatočná výživa (časté prerušovanie, interakcie) nevyhnutný dôslednejší monitoring účinkov farmakoterapie (napr. terapeutické monitorovanie hladín liečiv) invazívnejší spôsob podávania liekov, bolesť, nižšia kvalita života riziko nežiaducich účinkov u podávajúcej osoby nutnosť zdravotníckych pomôcok a vyškoleného personálu z viacerých odborov, ako aj vyškolenie inej podávajúcej osoby (napr. rodinného príslušníka) finančne náročnejšia nutnosť dodržiavania hygieny často postup „off-label“, málo dostupných informácií o vhodnosti tohto typu aplikácie pre jednotlivé lieky
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> systémové účinky: napr. <i>kyselina acetylsalicylová</i>, <i>alfuzosín</i>, <i>tamsulozín</i>, <i>alopurinol</i>, <i>atenolol</i>, <i>nimodipín</i>, <i>ondansetrón</i>, <i>perindopril</i>, <i>prazosín</i>, <i>tyroxín</i>, lokálne účinky: <i>sulfasalazín</i>, ... diagnostika: <i>kontrastné látky</i> (<i>síran barnatý</i>, ...)

PRÍLOHA 6.

Základné charakteristiky duodenálnej a jejunálnej aplikačnej cesty s využitím pumpy a s nimi spojenými postupmi podávania.

DUODENÁLNA A JEJUNÁLNA APLIKAČNÁ CESTA S VYUŽITÍM PUMPY (podávanie liekov do duodena alebo jejuna pomocou externej pumpy napojenej na enterálnu sondu)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • vhodná v situáciách s potrebou dosiahnutia vyrovnaných plazmatických hladín liečiva/liečiv • vhodná na dosiahnutie systémových účinkov vybraných liečiv (výhodnejšia farmakokinetika)
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • podobné mechanické a infekčné komplikácie ako pri použití samostatných sond • nutnosť titrácie najvhodnejších dávok • invazívnejší spôsob podávania liekov, bolesť, nižšia kvalita života (podobne ako použitie samotných sond) • možnosť mechanických komplikácií: upchatie sondy, dislokácia, zalomenie alebo zauzlenie sondy, erózie, ulcerácie alebo nekróza sliznice či kože, perforácia stien tráviacej sústavy, krvácanie, obštrukcia čreva (ileus), regurgitácia obsahu • možnosť zmien dávkovania vyplývajúce z poruchy pumpy • nie je indikovaná v pediatrickej praxi • nutnosť zdravotníckych pomôcok a vyškoleného personálu z viacerých odborov, ako aj vyškolenie samotného pacienta či inej podávajúcej osoby (napr. rodinného príslušníka) • finančne náročnejšia • nutnosť dodržiavania hygieny • nutnosť dodržiavania špecifických pokynov (napr. uchovávanie kaziet s liečivami v chlade: cca 2 – 8 °C, možnosť použitia kaziet iba jednorázovo, po vybratí nutné spotrebovanie do 16 hodín a pod.) • využitie limitované pre vybrané liečivá
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové účinky: intestinálny gél obsahujúci kombináciu <i>levodopa</i>/<i>karbidopa</i>

PRÍLOHA 7.

Základné charakteristiky intravenózneho aplikácie cesty a s ňou spojených postupov podávania.

INTRAVENÓZNA APLIKAČNÁ CESTA (priame podávanie liekov do žilového = venózneho systému)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie a efektu prvého prechodu pečeňou: 100 % biologická dostupnosť (stanovená dohodou) • rýchle a intenzívne účinky (intravenózne bolus), ako aj prolongované pôsobenie (v prípade podávania lieku pomocou infúzie) • možná opakovaná aplikácia liekov (cez kanylu, katéter alebo podkožný žilový port) • možnosť presnejšej regulácie dávky a rýchlosti podávania (v prípade využitia lineárneho perfúzor alebo infúzneho pumpy) • obchádza sa transport cez tráviacu sústavu – nedráždi sa žalúdok a črevo, vhodná aj pre pacientov s tráviacimi poruchami, nevoľnosťou a vracaním • vhodná pri urgentných stavoch (napr. šok, bezvedomie, infarkt myokardu, epizódy akútnej bolesti, status epilepticus, status asthmaticus, ...) • vhodná pre liečivá s významným efektom prvého prechodu pečeňou (<i>lidokain</i>), liečivá nestabilné v kyslom prostredí žalúdka (<i>penicilín G</i>), polárne liečivá (<i>vankomycín</i>) a liečivá proteínovej štruktúry (<i>inzulín</i>), ako aj pre dráždivé liečivá (<i>doxorubicín</i>), prípadne hypertonické roztoky (<i>manitol</i>) • možnosť podávať infúziou aj väčšie objemy tekutín • vhodná aj pre parenterálnu výživu a podávanie transfúzií • vhodná pre všetky vekové kategórie • organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) nepodstatné • dosiahnuteľné významné systémové účinky
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • vyššie riziko alergických prejavov i ďalších nežiaducich účinkov • možný efekt prvého prechodu v pľúcach a krvi (<i>propranolol</i>, <i>lidokain</i>) • riziko zalomenia ihly, hematómu, prepichnutia žily, infekcie, extravazácie, flebitídy, tromboflebitídy, trombózy, trombembólie, embólie vzduchom, poranenia artérií a nervov, pneumotorax, obehové komplikácie, hemolýza, posttransfúzne reakcie • nevhodná pre olejové roztoky, bežné emulzie a suspenzie • možné farmaceutické interakcie (inkompatibilita): <i>amfotericín B</i> a <i>fyziológický roztok</i>, technické problémy s nájdením vhodnej žily • nevhodná na použitie v domácom prostredí • aplikácia iba kvalifikovaným personálom • nutnosť menšieho chirurgického zákroku s následným vznikom menšej jazvy (katetrizácia centrálnej žily a zavedenie podkožného žilového portu) • nutnosť striktných aseptických postupov a častejšieho monitoringu pacienta • finančne náročnejšia, vysoké požiadavky na prípravu liekových foriem • invazívny spôsob, u citlivých jedincov strach z injekcie a bolesti, úzkosť
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové účinky: široké spektrum liečiv (<i>analgetiká</i>, <i>antidysrhythmiká</i>, <i>antiemetiká</i>, <i>antiinfekčné liečivá</i>, <i>antineoplastiká</i>, <i>celkové anestetiká</i>, <i>katecholamíny</i>, <i>kryštaloidné a koloidné roztoky</i>, niektoré <i>hormóny</i>, <i>imunosupresíva</i>, <i>rádiokontrastné látky</i>), <i>parenterálna výživa</i>, <i>transfúzne lieky</i>

PRÍLOHA 8.

Základné charakteristiky intraarteriálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

INTRAARTERIÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (priame podávanie liekov do arteriálneho = tepnového cievneho systému)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie a efektu prvého prechodu pečeňou i pľúcami: 100 % biologická dostupnosť • možnosť doceliť prevažne lokalizované účinky • menšie riziko systémových nežiaducich účinkov • nedráždi sa žalúdok a črevo • možné využitie aj pri stavoch s poruchou vedomia • vhodná pre liečivá s významnou toxicitou (<i>cytostatiká</i>) • organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) nepodstatné • možné využitie v diagnostike (angiografia)
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • menej často využívaná • komplikovanejšia a nebezpečnejšia ako intravenózna cesta (nutnosť katetrizácie aj menších artérií) • komplikácie súvisiace s katetrizáciou (krvácanie, hematóm, infekcia, pneumotorax, hemotorax, dysrytmie, perforácia srdca, poškodenie chlopní, vzduchová embólia, ...) • pri podávaní nutnosť kvalifikovaného personálu • nutnosť lokálnej anestézie • potreba malých dávok röntgenového žiarenia (katetrizácia príslušnej artérie) • dlhšie trvanie výkonu • vysoká finančná náročnosť (asepsa, zdravotnícke pomôcky a zariadenia) • invazívny spôsob, u citlivých jedincov strach z injekcie a bolesti, úzkosť
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové resp. lokálne účinky: <i>rádiokontrastné látky</i> (<i>jopromid, kyselina amidotrizoová, ...</i>), <i>cytostatiká</i> (<i>5-fluorouracil, melfalan, topotekan, ...</i>), <i>trombolytiká</i> (<i>altepláza, ...</i>), <i>vazokonstrikčné látky</i> (<i>vazopresín, ...</i>); liečivá podávané vo forme intraarteriálnych implantátov (<i>paklitaxel, sirolimus, everolimus, ...</i>)

PRÍLOHA 9.

Základné charakteristiky intramuskulárnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

INTRAMUSKULÁRNA APLIKAČNÁ CESTA (priame podávanie liekov do kostrových svalov)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie v tráviacej sústave a efektu prvého prechodu pečennou • stredne rýchly nástup účinku (rýchlejší a intenzívnejší účinok ako po perorálnej aplikačnej ceste, ale pomalší a slabší ako po intravenózne) • nedráždi sa žalúdok a črevo, vhodná pri tráviacich ťažkostiach, nevoľnosti a vracaní, ako aj pri nemožnosti perorálnej aplikácie • možnosť podávať suspenzie aj olejové roztoky (výhodné pre depotné lieky) • vhodná pre všetky vekové kategórie • organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) nepodstatné • významné systémové účinky • zvýšená compliance pri depotných formách (podávanie raz za 1 – 6 týždňov)
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne nežiaduce účinky v mieste aplikácie: riziko napichnutia príľahlej cievy, vznik hematómu, abscesu, riziko infekcie, gangrény, nekrózy, fibrózy, riziko napichnutia a poškodenia príľahlých nervov a kostí, riziko zanesenia dezinfekčného roztoku (zápal, bolesť, začervenanie) • riziko embolizácie pri prieniku suspenzií a olejových intramuskulárnych liekov do žilového, prípadne tepnového systému (<i>Hoigného</i> alebo <i>Nicolauov</i> syndróm) • nevhodná pri obehových poruchách – nedostatočné prekrvenie svalov (napr. u pacienta v šoku) • nemožnosť podávať pri jednom vpichu väčšie objemy (do 5 ml) • vplyv na laboratórne testy (zvýšenie kreatínkinázy) • potreba kvalifikovaného personálu, ale príležitostne prípustné aj podávanie samotným pacientom (autoinjektor = „pero“ s obsahom <i>adrenalinu</i>) • finančne náročnejšia (nutné aseptické postupy, vyššie nároky na prípravu liekových foriem – sterilita, apyrogénnosť, izotonicita, potreba viacerých zdravotníckych pomôcok) • invazívny spôsob, u citlivých jedincov strach z injekcie a bolesti, úzkosť
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • primárne systémové účinky: <i>analgetiká</i> a <i>antiflogistiká</i> (<i>diklofenak</i>, <i>ketoprofén</i>, <i>metamizol</i>, <i>morfin</i>, <i>petidín</i>, ...), <i>antipsychotiká</i> (<i>chlórpromazín</i>, <i>haloperidol</i>, <i>olanzapín</i>), <i>spazmolytiká</i> a <i>antiemetiká</i> (<i>butylskopolamín</i>, <i>metoklopramid</i>, <i>tietylperazín</i>), <i>antibiotiká</i> (<i>benzylpenicilín</i>, <i>cefotaxím</i>, <i>cefuroxim</i>, <i>klindamycín</i>, <i>streptomycín</i>, ...), <i>sedatíva</i> (<i>diazepam</i>, <i>midazolam</i>), niektoré <i>hormóny</i> (<i>estradiol</i>, <i>dexametazón</i>, <i>hydrokortizón</i>, <i>progesterón</i>, <i>testosterón</i>), <i>sympatomimetiká</i> (<i>adrenalin</i>), <i>H₂ antihistaminiká</i> (<i>ranitidín</i>), <i>vitamíny</i> (<i>vitamín B₁₂</i>), <i>vakcíny</i> (napr. proti besnote), <i>antipsychotiká</i> (<i>aripirazol</i>, <i>flufenazín dekanóat</i>, <i>haloperidol dekanóat</i>, ...), <i>hormóny</i> a <i>antihormóny</i> (<i>estradiol</i>, <i>cypoterón</i>, <i>progesterón</i>, <i>testosterón</i>, ...), <i>transfúzne lieky</i> (<i>plazma bohatá na trombocyty</i>), <i>rekreačné drogy</i> (<i>ketamín</i>); intramuskulárne podávame aj viaceré depotné liečivá: napr. <i>antibiotiká</i> (<i>benzatín-benzylpenicilín</i>, <i>prokainbenzylpenicilín</i>), <i>antipsychotiká</i> (<i>haloperidol</i>, <i>risperidón</i>, ...) • lokálne účinky: lokalizovaná redukcia kontrakcií určitých svalov (napr. aplikácia <i>botulotoxínu</i>)

PRÍLOHA 10.

Základné charakteristiky subkutánnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

SUBKUTÁNNA APLIKAČNÁ CESTA (priame podávanie liekov do podkožného = subkutánneho tkaniva)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie v tráviacej sústave a efektu prvého prechodu pečeňou • rýchlejší a intenzívnejší nástup účinku ako po perorálnej aplikáčnej ceste (avšak pomalší a slabší ako po intravenózne a intramuskulárnej aplikácii) • menej invazívna ako iné injekčné aplikácie, menšie riziko nežiaducich účinkov • nedráždi sa žalúdok a črevo, vhodná pri tráviacich ťažkostiach, nevoľnosti a vracaní, ako aj pri nemožnosti perorálnej aplikácie • vhodná na podávanie liečiv peptidovej a proteínovej povahy (nízka proteolytická aktivita podkožného tkaniva) i polárnych liečiv • možnosť modifikácie rýchlosti nástupu a intenzity účinku, ako aj dĺžky jeho pretrvávania (zvýšenie: <i>hyaluronidáza</i>, zníženie: <i>adrenalin</i>; existencia depotných liekov, implantátov, ...) • možnosť subkutánnych infúzií (napr. na podávanie rehydratačných roztokov) • možné prolongované účinky – pretrvávajúce mesiace až roky (implantáty) • organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) nepodstatné • možná samoaplikácia pacientom (<i>inzulíny</i>, <i>nízkomolekulárne heparíny</i>, ...) alebo aplikácia rodinným príslušníkom, opatrovateľom/opatrovateľkou • dosiahnuteľné významné systémové účinky
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • nevhodná pri urgentných stavoch a pri obehových poruchách (napr. šok) • nemožnosť podávať dráždivé látky a väčšie objemy (do 2 ml pri jednom vpichu) • riziko aplikácie lieku až do svalového tkaniva (rýchly nástup účinkov; riziko hematómu pri podávaní <i>antikoagulancií</i> alebo hypoglykémie po <i>inzulínoch</i>) • riziko lokálnych reakcií (lokálne podráždenie kože, bolesť v mieste vpichu, infekcia, absces, nekróza, vznik jazvy po implantátoch, špecifické nežiaduce účinky, napr. v okolí vpichov vznik lipodystrofie po <i>inzulínoch</i>) • aplikácia lieku do krvného obehu (pri nevhodnej technike prevedenia) s možným rizikom embolizácie (napr. pri podávaní suspenzií) • nekompletné podanie dávky (predčasné vytiahnutie ihly) • nutnosť menšieho chirurgického zákroku (implantáty) • finančne náročnejšia (nutné aseptické postupy, vyššie nároky na prípravu liekových foriem – sterilita, apyrogénnosť, potreba zdravotníckych pomôcok) • nižšia kvalita života (nosenie pumpy) • invazívny spôsob – u citlivých jedincov strach z injekcie a bolesti, úzkosť
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové účinky: <i>hormóny</i> a <i>ich analógy</i> (<i>inzulíny</i>, <i>somatotropín</i>, ...), <i>antikoagulancia</i> (<i>heparín</i>, <i>enoxaparín</i>, ...), <i>monoklonálne protilátky</i> (<i>adalimumab</i>, <i>etanarcept</i>, ...), <i>interferóny</i> (<i>peginterferón α-2a</i>, ...), <i>rastové faktory</i> (<i>filgrastim</i>, ...), <i>imunoglobulíny</i>, <i>antigény</i> v desenzitizačnej liečbe; <i>vakcíny</i> (osýpky, mumps, rubeola, ...); liečivá podávané v implantátoch (<i>etonogestrel</i>, <i>levonorgestrel</i>,); liečivá podávané pumpou (napr. <i>inzulíny</i>, <i>apomorfín</i>, <i>imunoglobulíny</i>) • lokálne účinky: aplikácia <i>lokálnych anestetík</i> pri infiltračnej anestézii

PRÍLOHA 11.

Základné charakteristiky intratekálnej a epidurálnej aplikačnej cesty a s nimi spojených postupov podávania.

INTRATEKÁLNA A EPIDURÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do subarachnoidálneho a epidurálneho priestoru v oblasti chrbtice)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie absorpcie v tráviacej sústave i efektu prvého prechodu • rýchle lokálne pôsobenie na miechové korene (epidurálna cesta) alebo aj na miechu a mozog (intratekálna cesta) • nízke riziko systémových nežiaducich účinkov • možnosť titrácie vhodnej dávky (pumpy) • možnosť vybraných chirurgických zákrokov pri zachovanom vedomí pacienta (epidurálna alebo spinálna anestézia) • možnosť kontinuálneho podávania (pokračujúca alebo dlhodobá aplikácia liečiv) • možnosť pacientom kontrolovanej analgézie • intratekálna cesta je vhodná pre liečivá dosahujúce nízke terapeutické hladiny v mozgovomiechovom moku (obchádzanie ochranných bariér mozgu a miechy: hematoencefalickej, hematomiechovej a hematolikvorovej bariéry) • pre niektoré liečivá sú jedinou možnou cestou aplikácie (<i>zikonotid</i>) • organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) nepodstatné
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • riziko postpunkčnej bolesti hlavy (pri intratekálnej ceste alebo nesprávne prevedenej epidurálnej ceste) • riziko infekcie a neurologických komplikácií (následok traumy, hematómu, infekcie, ischémie alebo neurotoxicity podávaných látok) • riziko spinálneho granulómu a epidermoidného tumoru – pri vpravení kože ihlou do spinálneho priestoru • komplikácie súvisiace so zavedením katétra (vytiahnutie, upchatie, zauzlenie) • špecifické komplikácie súvisiace s typom podávaného liečiva (napr. totálna spinálna anestézia po podaní <i>lokálneho anestetika</i>) • nevhodné na podávanie veľkých objemov • zložitá aplikácia, ktorá vyžaduje vysoko kvalifikovaný personál • nutnosť lokálnej anestézie v mieste vpichu • nutnosť striktných aseptických postupov a častejšieho monitoringu pacienta • finančne náročné • invazívny spôsob, u citlivých jedincov strach z injekcie a bolesti, úzkosť
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • prevažne lokálne účinky: vhodné pre <i>anestetiká</i> (<i>bupivakain</i>, <i>levobupivakain</i>, <i>lidokain</i>), <i>analgetiká opioidného typu</i> (<i>morfin</i>, <i>petidin</i>, <i>fentanyl</i>, <i>sufentanyl</i>, <i>bupivakain</i>...), príležitostne <i>koanalgetiká</i> (<i>klonidin</i>, <i>steroidy</i>), vhodná aj pre tzv. pacientom kontrolovanú analgéziu (PCA, z angl. Patient Controlled Analgesia), iné <i>analgetiká</i> (<i>zikonotid</i>), subarachnoidálne sa podávajú tiež vybrané <i>chemoterapeutiká</i> pri liečbe malígnych chorôb centrálnej nervovej sústavy (<i>metotrexát</i>, <i>cytarabín</i>, <i>hydrokortizón</i>, <i>tiotepa</i>), podávanie <i>antiinfekčných liečiv</i> (<i>amikacín</i>, <i>izoniazid</i>, <i>amfotericín B</i>), <i>centrálnych myorelaxancií</i> (<i>baklofén</i>) i <i>rádiokontrastných látok</i>

PRÍLOHA 12.

Základné charakteristiky inhalačnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

INHALAČNÁ APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do dolných dýchacích ciest)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie v tráviacej sústave a efektu prvého prechodu pečeňou • rýchle a intenzívne účinky (veľká a dobre prekrvená absorpčná plocha, porovnateľná odpoveď ako po intravenóznom podávaní, ale menej riziková) • vhodná pre plyny, prchavé kvapaliny i tuhé látky (špeciálne upravené) • vhodná pre choroby dolných dýchacích ciest – priamy účinok v mieste aplikácie (astma bronchiale, chronická obštrukčná choroba pľúc), zároveň využitie aj pri chorobách horných dýchacích ciest • vhodná pri urgentných stavoch (napr. astmatický záchvat) • potreba nižších dávok ako pri perorálnej a iných parenterálnych aplikačných cestách (účinky priamo v mieste potreby), možnosť titrácie dávky • minimum systémových nežiaducich prejavov pri využití za účelom lokálneho pôsobenia • v závislosti od typu liečiva vhodná aj pre domáce použitie a samoaplikáciu (neinvasívna a nebolestivá) • systémové alebo lokálne účinky
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • dráždenie dýchacích ciest – sekrécia, bronchospazmus (<i>izoflurán, dezflurán, ...</i>) • nepríjemná chuť (<i>kromoglykát sodný</i>, propelenty v tlakových aerosólových dávkovačoch) alebo vôňa (<i>dezflurán</i>) • účinnosť závisí od mnohých faktorov (fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva, ventilácia a prekrvenie, technika inhalácie, inhalačný systém, ...) • náročnejšia technika aplikácie a z nej vyplývajúce ťažkosti (deti do 5 rokov, starší jedinci ako 65 rokov), ťažkosti s titráciou dávky, nutná pravidelná údržba a čistenie • nevhodná vzájomná zameniteľnosť inhalačných systémov • zneužívaná na aplikáciu drog (rýchle centrálné účinky) • špecifické problémy súvisiace s liečivom (kandidóza po <i>glukokortikoidoch</i>) alebo s inhalačným systémom (dlhá doba aplikácie pri nebulizácii)
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové účinky: <i>celkové anestetiká (sevoflurán, dezflurán, v minulosti éter,)</i> • lokálne účinky: <i>bronchodilatancia (selektívne agonisty adrenergických β_2-receptorov: formoterol, salbutamol, salmeterol, ...; parasimpatolytiká: ipratrópiumbromid, tiotrópiumbromid, ...); protizápalové lieky ako glukokortikoidy (beklometazón, budezonid, flutikazón, ...), prípadne inhibitory degranulácie mastocytov (kromoglykát sodný); antiinfekčné látky (to Bramycín, kolistín, ...), mukolytiká (deoxyribonukleáza), antiagreganciá určené pre primárnu pľúcnu hypertenziu (iloprost); inhalácie hypertonickeho fyziologickeho roztoku (3 %, 6 % a 7 %), či inhalácie amiloridu alebo manitolu na zvyšovanie hydratácie spúta; lokálne anestetiká (napr. lidokaín); drogy (nikotín, organické rozpúšťadlá: acetón, toluén, ...)</i>

PRÍLOHA 13.

Základné charakteristiky nosovej (nazálnej) aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

NOSOVÁ (NAZÁLNA) APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do nosovej dutiny)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie v tráviacej sústave a efektu prvého prechodu pečeňou • pre niektoré lipofilné liečivá možná rýchla absorpcia s následnými systémovými účinkami (tenká a dobre prekrvená sliznica) • pri užívaní pre lokálne účinky menej nežiaducich účinkov • jednoduchá aplikačná cesta vhodná pre liečbu v domácom prostredí • neinvazívna • dostupnosť niektorých liekov aj bez lekárskeho predpisu • v závislosti od veku pacienta možná samoaplikácia • pre niektoré liečivá vhodnejšia ako perorálna aplikačná cesta • možnosť lokálnych i systémových účinkov
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • variabilita biologickej dostupnosti (porovnateľná s perorálnou aplikačnou cestou, zvyšujú ju patologické procesy v nosových dutinách) • nízka permeabilita pre veľké molekuly • krátke zotrvávanie liečiva v nosových dutinách (možná enzymatická degradácia, činnosť riasinkového epitelu) • menej príjemná pre pacienta ako perorálna aplikačná cesta • nemožnosť podať väčšie dávky – vhodnejšia pre potentnejšie liečivá (25 – 150 µl) • lokálne podráždenie nosovej sliznice (krvácanie, chrasty, pocit suchého a upchatého nosa), menšia presnosť v dávkovaní kvapiek pri podávaní bez dávkovacej pipety • pri niektorých látkach hrozí riziko závislosti • vyššie požiadavky na prípravu nosových liekových foriem (sterilita, izotonickosť, pH v rozmedzí 4,5 – 6,5, nedráždivosť, veľkosť častíc viac ako 20 µm – prevencia vdýchnutia do pľúc, dávka menej ako 25 mg)
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky: <i>antihistaminiká (azelastín, levokabastín), glukokortikoidy (beklometazón, budezonid, flutikazón, ...), sympatomimetiká (fenylefrín, nafazolín, oxymetazolín, ...), dezinfekčné a antiinfekčné látky (bacitracín, neomycín), bylinné extrakty (napr. z aloe vera, mäty, eukalyptu),</i> ako aj látky používané na čistenie, regeneráciu i prevlhčenie sliznice nosa i prínosových dutín (napr. <i>dexpantenol, kyselina hyalurónová, morské a minerálne soli</i> a pod.) • systémové účinky: <i>antimigreniká (sumatriptán), hormóny (analóg antidiuretického hormónu dezmopresín) a ďalšie liečivá (lososí kalcitonín, oxytocín, midazolam, naloxón, ketamín, hydroxykobalamín, bevacizumab, buserelín či nafarelin, ako aj vakcíny), drogy (napr. kokain)</i> • iné: kribriiformná a olfaktorická aplikačná cesta (vhodné na liečbu infekcií centrálnej nervovej sústavy alebo liečbu neurodegeneratívnych chorôb)

PRÍLOHA 14.

Základné charakteristiky transdermálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

TRANSDERMÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov na kožu s očakávaním systémových účinkov)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšená biologická dostupnosť (obchádzanie procesu absorpcie v tráviacej sústave a efektu prvého prechodu pečene) • bez vplyvu pH a tráviacich enzýmov v tráviacej sústave, nedráždi sa žalúdok a črevo • vhodná pri poruchách perorálneho príjmu (napr. pri vracaní) a hnačke • kontrolovaný (riadený) vstup liečiva do organizmu • prolongovaný účinok (niekoľko hodín až 7 dní) • ideálna pre lipofilné liečivá s nízkou biologickou dostupnosťou • vhodná pre liečivá s potrebou pomalého kontinuálneho uvoľňovania • vhodná pre liečivá, ktoré sú rýchlo eliminované • malé fluktuácie v plazmatickej koncentrácii liečiva • bez rizika infekcie, nie je nutná sterilita • vysoká compliance pacienta (neinvazívna, bezbolestná, jednoduchá, pohodlná a málo častá aplikácia, s čím súvisí aj lepšia kvalita spánku) • možná samoaplikácia v domácom prostredí i aplikácia rodinným príslušníkom • možnosť ľahkého okamžitého prerušenia prívodu liečiva (odlepenie náplasti, ...) • organoleptické vlastnosti lieku (zlá chuť, vôňa a pod.) nie sú podstatné • očakávané systémové prejavy, ale menšie riziko systémových nežiaducich účinkov
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • vhodná iba pre malý počet liečiv (malé molekuly, vysoká lipofilita, bez náboja) • interindividuálna a intraindividuálna variabilita v absorpcii – závislosť absorpcie od stavu kože, hrúbky rohovej vrstvy i od miesta aplikácie • nevhodná pre akútne stavy (pomalý nástup účinku) • limitácia dennej dávky (do 25 mg/d) • možné lokálne podráždenie (dermatitída, svrbenie), alergizujúci potenciál • nemožnosť aplikovať na zapálenú alebo inak poškodenú kožu • neplánované náhodné odlepenie náplasti – prerušenie účinku • finančne náročnejšia
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • systémové účinky: náplasti (<i>opioidy: buprenorfin, fentanyl; hormóny: etinylestradiol, norelgestromín</i>; liečivá na liečbu neurologických chorôb: <i>rivastigmin</i> na liečbu Alzheimerovej choroby, <i>rotigotin</i> na liečbu Parkinsonovej choroby; <i>parasympatolytiká: oxybutinín</i> na urgentnú močovú inkontinenciu a/alebo zvýšenú frekvenciu močenia a nutkanie na močenie; <i>nikotín</i> na liečbu závislosti; v niektorých krajinách <i>skopolamín</i> na prevenciu a liečbu kinetóz; <i>glyceroltrinitrát</i> na liečbu anginy pectoris alebo <i>testosterón</i> v substitučnej liečbe); transdermálna roztoková aerodisperzia (<i>estradiol</i> na zmierňovanie príznakov menopauzy)

PRÍLOHA 15.

Základné charakteristiky dermálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

DERMÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov na kožu a nechty so zámerom dosiahnutia lokálnych účinkov)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • významné lokálne účinky priamo v miestach patologického postihnutia kože alebo nechtov • nízke riziko systémových nežiaducich účinkov • jednoduchá a neinvazívna aplikácia • dostupnosť niektorých liekov aj bez lekárskeho predpisu • aplikačná cesta vhodná pre liečbu v domácom prostredí • v závislosti od veku možnosť samoaplikácie • pre niektoré choroby rovnako vhodná alebo vhodnejšia ako systémové aplikačné cesty • primárne lokálne (miestne) účinky
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • možnosť závažných systémových prejavov pri aplikácii niektorých liekov na veľké plochy tela • pre niektoré liečivá je charakteristický slabší prienik do hlbších vrstiev kože alebo nechtov • možná degradácia lieku na povrchu kože (svetlom, vzduchom, mikrobiálnou flórou alebo chemickými škodlivinami) • časté lokálne nežiaduce prejavy (podráždenie kože, začervenanie, suchosť alebo olupovanie, pruritus, pálenie, prejavy fotosenzibilizácie a alergie) • možné poškodenie oblečenia alebo posteľnej bielizne (farbenie, mastnosť olejových látok, ...) • nevhodné organoleptické vlastnosti niektorých dermálnych liekov, najmä zápach (<i>dechty</i>) • potrebný čas na zaschnutie alebo vsiaknutie lieku • možnosť narušenia lokálnej mikroflóry (<i>antiseptiká, glukokortikoidy</i>) • vhodná iba pre liečivá a liekové formy, ktoré sa z kože málo absorbujú • horľavosť niektorých dermálnych liekových foriem
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky: <i>antiinfekčné liečivá (bacitracín, erytromycín, aciklovir, klotrimazol a iné), antiseptiká a dezinficiencia (etanol, chlórhexidín, jódovaný povidón, ...), imunomodulancia (imichimod), glukokortikoidy (betametazón, hydrokortizón, mometazón, ...), keratolytiká (kyselina salicylová, urea, ...), antihidrotiká (tanín, hliníkové soli, ...), emoliencia a dermatoprotektíva (urea, oxid zinočnatý, ...), adstringencia (argentnitrát, kyselina trichlóroctová, ...), cytostatiká (5-fluorouracil, podofylín, ...), liečivá na hojenie rán a vredov (alantoín, dexpanthenol, ...), enzýmy (kolagenáza, ...), antihistaminiká, anestetiká a antipruriginóza (dimetindén, lidokain, pilodokanol, ...), antipsoriatiká (kalcipotriol, <i>dechty</i>, ...) a iné (adapalén, minoxidil, octan a vínan hlinitý, ...); laky (kyselina mliečna a kyselina salicylová, ciklopirox); niekedy iba samotné masťové základy bez akéhokoľvek liečiva (Excipial, mandľový olej, olivový olej)</i>

PRÍLOHA 16.

Základné charakteristiky očnej (okulárnej) a intraokulárnej aplikačnej cesty a s nimi spojenými postupmi podávania.

OČNÁ (OKULÁRNA) A INTRAOKULÁRNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do oblasti oka alebo očí)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie procesu absorpcie v tráviacej sústave a efektu prvého prechodu pečenou • primárne lokálne účinky, pri správnom používaní malé riziko systémových účinkov • existencia liekových foriem s prolongovaným účinkom (lamely, implantáty) – menej časté podávanie, preto zvýšená compliance pacienta • vo väčšine prípadov vhodná pre liečbu v domácom prostredí • v závislosti od veku a úrovne jemnej motoriky možná samoaplikácia (kvapky, očné vody, masti), prípadne rodinným príslušníkom
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • vyššia koncentrácia liečiva používaná v očných liekoch môže byť po prieniku do systémového obehu toxická (nutné presné označenie očných liekov) • horší prienik do hlbších vrstiev oka, vysoká drenáž oka, nízka schopnosť oka vstrebať väčšie objemy • lokálne podráždenie oka • poruchy videnia (olejové očné kvapky a očné masti, ako aj po <i>parasympatolytikách</i>) • zlepenie očných viečok a mihalníc (očné masti) • znížený farmakologický účinok v dôsledku chýb v technike podávania • vyššie požiadavky na prípravu intraokulárnych liekových foriem (sterilita, izotonicita, izoacidita, euacidita so slzami, nedráždivosť) • potreba kvalifikovaného personálu na zavádzanie invazívnejších liekových foriem (lamely, implantáty) • diskomfort – pocit cudzieho telesa v oku (lamely, implantáty) • pozámkové komplikácie pri intravitreálnej aplikácii (bolesť, dočasné zhoršenie videnia, vyšší vnútroočný tlak, krvácanie do sklovca, endoftalmitída, odlúčenie sietnice) • strach z injekcie, bolesť a úzkosť pri aplikácii invazívnych intraokulárnych liekových foriem
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • primárne lokálne účinky: vhodná pre <i>antialergiká</i> (<i>azelastín, kromoglykát sodný, ...</i>), <i>antiglaukomatiká</i> (<i>beta-blokátory: timolol, betaxolol, ...; analógy prostaglandínov: bimatoprost, latanoprost, ...; inhibítory karboanhydrázy: brinzolamid, dorzolamid; agonisty alfa-2 adrenergických receptorov: brimonidín; parasympatomimetiká: pilokarpín</i>); <i>glukokortikoidy</i> a <i>imunosupresíva</i> (<i>dexametazón, cyklosporín, ...</i>), <i>nesteroidné</i> a <i>iné protizápalové lieky</i> (<i>bromfenak, diklofenak, ...</i>), <i>lokálne anestetiká</i> (<i>oxybuprokain</i>), <i>antiinfekčné liečivá</i> (<i>bacitracín, neomycín, tobramycín, ...</i>), <i>parasympatolytiká</i> (<i>atropín, tropikamid</i>), <i>sympatomimetiká</i> (<i>fenylefrín, tetryzolín</i>), <i>očné dezinficiencie</i> a <i>antiseptiká</i> (<i>kyselina boritá, ...</i>), <i>liečivá na regeneráciu viečok</i>, <i>spojovky alebo rohovky</i> (<i>dexpantenol</i>), <i>umelé slzy alebo lubrikanty</i>; <i>intravitreálne injekcie alebo implantáty</i>: napr. <i>glukokortikoidy</i> (<i>dexametazón</i>) alebo <i>inhibítory angiogenézy</i> (<i>aflibercept, bevacizumab</i> či <i>ranibizumab</i>)

PRÍLOHA 17.

Základné charakteristiky ušnej (aurikulárnej) aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

UŠNÁ (AURIKULÁRNA) APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do ucha)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie transportu cez tráviacu sústavu a efektu prvého prechodu pečeňou • rýchly nástup účinkov • maximálny lokálny účinok • nízke riziko systémových nežiaducich účinkov • vo väčšine prípadov neinvazívna aplikácia a jednoduché podanie v domácom prostredí • dostupnosť niektorých ušných liekov aj bez lekárskeho predpisu • väčšinou vhodná aj pre samoaplikáciu
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • vhodná pre obmedzené spektrum liečiv • vhodná iba pre menšie objemy lieku • menej presné dávkovanie (vytečenie lieku, nepresnosti pri podávaní kvapalných liekových foriem bez použitia kalibrovaných aplikátorov) • závrat alebo vracanie pri podaní studených liekov • nutnosť režimových opatrení (napríklad zotrúvanie v určitej polohe tela niekoľko minút aj po ukončení aplikácie, zavedenie vatového tampónu do ucha a pod.) • lokálne podráždenie • pocit upchatia ucha, prípadne bolesť (najmä po výplachoch), hučanie v ušiach • vyššie požiadavky na prípravu ušných liekových foriem (sterilita, izotonicitá, nedráždivosť) • injekčné podávanie (intratympanické, intrakochleárne) je invazívne a má vyššie riziko komplikácií • niektoré liečivá sú kontraindikované pri perforovanom ušnom bubienku • pri neporušenom bubienku slabý prienik liečiv do stredného i vnútorného ucha
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky: lieky určené na ušnú hygienu, odstraňovanie ušného mazu, zmäkčovanie, dezinfekciu, ochranu uší a vonkajšieho zvukovodu alebo podporu hojenia, napr. lieky s obsahom <i>morskej vody</i>, <i>izopropylalkoholu</i>, <i>denaturovaného liehu</i>, <i>kyseliny octovej</i>, <i>glycerínu</i>, <i>dexpantenolu</i> a <i>pantenolu</i>, prípadne <i>výťažkov z rastlín</i> (<i>skalnica strechová</i>, <i>aloe vera</i>, <i>nechtík lekársky</i>, <i>tymián</i>, ...), <i>rastlinných olejov</i> (<i>olivový</i>, <i>konopný</i>, <i>makadamový</i>, <i>citrónový</i>, <i>eukalyptový</i> alebo <i>levanduľový olej</i>), <i>glycyrrhizínu draselného</i>, <i>klimbazolu</i>, <i>peroxidu vodíka</i>, <i>glycerolu</i>, aerodisperzie, ktoré pomáhajú odstraňovať vodu a vlhkosť vo vnútri vonkajšieho zvukovodu (napríklad po plávaní), <i>antiseptiká</i> (<i>octan</i> a <i>vínan hlinitý</i> – tzv. <i>Burowov roztok</i>, <i>butandiól</i>), <i>antibiotiká</i> (<i>ciprofloxacín</i>, <i>ofloxacín</i>, <i>gentamicín</i>, <i>neomycín</i>, <i>bacitracín</i>, ...), <i>glukokortikoidy</i> (<i>fluocinolón</i>, <i>dexametazón</i>), <i>lokálne anestetiká</i> (napr. <i>lidokaín</i>, <i>cinchokaín</i>), ušné sviečky (napustené zmesou <i>včelieho vosku</i> a <i>parafínu</i>)

PRÍLOHA 18.

Základné charakteristiky vaginálnej, intracervikálnej a intrauterínnej aplikačnej cesty a s nimi spojených postupov podávania.

VAGINÁLNA, INTRACERVIKÁLNA A INTRAUTERÍNNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do pošvy, krčka maternice a maternice)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie transportu cez tráviacu sústavu a efektu prvého prechodu pečťou • rýchla absorpcia a nástup účinkov (dobré prekrvenie i riasenie sliznice) • existencia liekových foriem s postupným riadeným uvoľňovaním (vaginálne krúžky, vnútromaternicové telieska) – prolongované účinky • pri užívaní pre lokálne účinky maximálne miestne prejavy a minimum systémových nežiaducich účinkov, možnosť využitia pri nevoľnosti a vracaní • vo väčšine prípadov je postačujúce menej invazívne (vaginálne) podávanie lieku • dostupnosť niektorých liekov aj bez lekárskeho predpisu • vo väčšine prípadov možnosť využitia samoaplikácie, vhodné na používanie v domácom prostredí • pre niektoré liečivá vhodnejšie ako perorálna aplikačná cesta • možnosť lokálnych i systémových účinkov
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • variabilita biologickej dostupnosti – fluktuácia účinkov (vplyv fyziologických faktorov: napr. cyklické zmeny výšky sliznice, objemu alebo pH vaginálneho sekrétu, vplyv fyzikálno-chemických faktorov: napr. lipofility, ionizácie, rozpustnosti v olejovej a vodnej fáze, ...) • u niektorých pacientov horšie akceptovateľné (subjektívne menej príjemné) • lokálne podráždenie sliznice, diskomfort • interakcie s látkami používanými na hygienu alebo latexom v bariérovej antikoncepcii • možný únik dávky (zníženie účinku, špinenie bielizne) • potreba zabezpečenia súkromia pri aplikácii • používané pre podávanie menšieho počtu liečiv • niektoré liekové formy aplikovateľné iba lekárom (vnútromaternicové telieska)
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky: <i>antimykotiká</i> (<i>nystatín, butokonazol, klotrimazol, ...</i>), <i>antibakteriálne</i> a <i>antiprotozoálne liečivá</i> alebo liečivá s kombinovanými účinkami (<i>klindamycín, metronidazol, neomycín, polymyxín B, nifuratel</i>), <i>antiseptiká</i> a <i>protizápalové látky</i> (napr. <i>jódovaný povidón, dequalín, benzydamín, ...</i>), látky na obnovu atrofických a dystrofických stavov pošvy (napr. <i>kyselina hyalurónová</i>), látky ovplyvňujúce prirodzené prostredie pošvy a <i>probiotiká</i> (rôzne baktérie rodu <i>Lactobacillus</i>), látky podporujúce optimálne prostredie a zvlhčujúce látky (napr. <i>rastlinný olej z granátového jablka, silikón</i>), <i>lokálne kontraceptíva</i> (<i>benzalkóniumchlorid</i>), <i>hormonálna substitučná liečba</i> (<i>progesterón</i>), látky indukujúce pôrod (<i>oxytocín, prostaglandíny: dinoprostón, misoprostol</i>) • systémové účinky: <i>kontraceptíva</i> (<i>etinylestradiol, etonogestrel, levonorgestrel</i>), <i>prostaglandíny</i> (<i>misoprostol</i>), prípadne <i>vakcíny</i> (napr. proti cholere, chrípke, ...)

PRÍLOHA 19.

Základné charakteristiky intravezikálnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

INTRAVEZIKÁLNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do močového mechúra)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie transportu cez tráviacu sústavu a efektu prvého prechodu pečeňou • významný miestny účinok (priame pôsobenie v mieste patologického procesu) • minimálne riziko systémových nežiaducich účinkov • možnosť použitia nižších dávok liečiva • v prípadoch kompatibility možnosť súčasného podania viacerých látok
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • nízka permeabilita steny močového mechúra (urotelialna výstelka – najnepriepustnejšia bariéra) • závislosť účinnosti liečiv od pH moču • krátke trvanie účinku liečiv (postupné riedenie liečiva pri naplňovaní močového mechúra a jeho následné vylúčení močom) • potrebné častejšie podávanie lieku • nevyhnutná katetrizácia • nevhodná pre samoaplikáciu • nutnosť dodržiavať režimové opatrenia (obmedzenie príjmu tekutín pred a počas aplikácie, vyprázdenie močového mechúra pred aplikáciou, zadržanie močenia minimálne na 2 hodiny) • vhodná iba v niekoľkých indikáciách (choroby dolných močových ciest) • menej príjemná pre pacienta ako perorálna aplikačná cesta • strach, úzkosť, strata intimity (potreba zabezpečenia súkromia počas aplikácie) • nutnosť lokálnej anestézie (anestetický gél) • bolesť pri nedostatočnej lokálnej anestézii • lokálne komplikácie (lokálne podráždenie sliznice katétrom alebo samotným liekom, sekundárne infekcie močových ciest, dyzúria a spazmy močového mechúra, inkontinencia, hematúria, obštrukcia močovej rúry, kontraktúry mechúra alebo močovej rúry, prípadne tlakové nekrózy vplyvom katétra)
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky: <i>cytostatiká (epirubicín, doxorubicín, mitomycín C, gemcitabín, cisplatina, valrubicín, pirarubicín), imunomodulanciá (Bacillus Calmette-Guérin = BCG vakcína, interferón alfa, interleukín alebo hemocyanín), antibakteriálne liečivá (gentamicín, tobramycín, neomycín, kolistín, polymyxín, linezolid), látky na obnovu bariérovej funkcie (kyselina hyalurónová, heparín, chondroitín sulfát), látky s analgetickými účinkami (lidokaín, dimetylsulfoxid, kapsaicín a jemu podobné látky), parasympatolytiká (oxybutynín), dezinfekčné a diagnostické výplachy, skúmajú sa fotosenzibilizátory</i>

PRÍLOHA 20.

Základné charakteristiky intraartikulárnej aplikačnej cesty a s ňou spojených postupov podávania.

INTRAARTIKULÁRNA APLIKAČNÁ CESTA (podávanie liekov do kĺbovej dutiny)	
VÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • obchádzanie transportu cez tráviacu sústavu (možná farmakoterapia chorôb pohybového systému aj u pacientov s tráviacimi ťažkosťami) • obchádzanie efektu prvého prechodu pečeňou (možné použiť menšie dávky liečiv) • možné dosiahnutie významných účinkov priamo v poškodenom kĺbe a priľahlom tkanive • minimálne alebo nulové systémové nežiaduce účinky • vhodná pre liečivá, ktoré majú pri systémovom podávaní slabý prienik do kĺbu • účinok niektorých liečiv môže pretrvávať niekoľko týždňov až mesiacov
NEVÝHODY	<ul style="list-style-type: none"> • variabilita biologickej dostupnosti (najčastejšie v dôsledku mimokĺbovej aplikácie) • u niektorých liečiv rýchly únik z kĺbovej štrbiny s nutnosťou opakovaného podávania • invazívny, injekčný charakter aplikácie • subjektívne i objektívne menej príjemná aplikácia, vyvoláva strach, úzkosť, prípadne bolesť • nemožnosť zvrátenia účinku po podaní • nemožnosť podať väčšie objemy lieku (závislosť od veľkosti konkrétneho kĺbu) • lokálne nežiaduce účinky: postinjekčná reakcia (bolesť, pálenie alebo začervenanie), kryštálmi indukovaná artritída, poškodenie a deštrukcia kĺbových štruktúr až nekróza okolitých tkanív, infekcie, kĺbová nestabilita na podklade osteonekrózy • vyššie požiadavky na prípravu liekových foriem (sterilita, izotonicita, apyrogénnosť, nedráždivosť, ...) • finančne náročná • menej vhodná pri postihnutí viacerých kĺbov • v súčasnosti vhodná iba na podávanie menšieho počtu liečiv • aplikácia iba školeným personálom v ambulantných alebo nemocničných zariadeniach
KLINICKÉ POUŽITIE	<ul style="list-style-type: none"> • lokálne účinky: lieky, ktoré potláčajú opuch, bolesť či výpotok, zlepšujú kvalitu kĺbovej tekutiny alebo podporujú hojivé a regeneračné procesy, napríklad glukokortikoidy (<i>betametazón, triamcinolón, dexametazón, metylprednizolón, hydrokortizón</i>), kyselina hyalurónová a jej deriváty, biologicky aktívne molekuly (<i>kolagén</i>), prípadne lokálne anestetiká (<i>lidokaín</i>), vlastná (autológna) upravená krvná plazma obohatená o trombocyty a rastové faktory, rádioizotopy (^{198}Au, ^{90}Yt, ^{186}Rh, ^{169}Er, ^{165}Dy) na nekrvavú synovektómiu (synoviortéza), antibiotiká (napr. <i>vankomycín, gentamicín, daptomycín, cefazolín, cefepim, ...</i>), pri tzv. karboxyterapii (pneumopunktúre) sa do kĺbu aplikuje plyn oxid uhličitý

Literatúra

1. Alen, L.V. Jr., – Popovich, N.G. – Ansel, H.C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Vydanie deviate, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011, 722 s., ISBN 978-0-7817-7934-0.
2. Ashok, V. et al. A review on vaginal route as a systemic drug delivery. In Critical Review in Pharmaceutical Sciences, 2012, 1, 1 – 19.
3. Avdičová, M. Intradermálna vakcína proti chrípke – vakcína budúcnosti. In Via practica., 2009, 6, 506 – 508.
4. Bladder Cancer. [cit. 2019-04-04]. Dostupné na internete: https://www.patientresource.com/Bladder_Cancer_Overview.aspx.
5. Blaško, M. Hyperhidróza: anatómia, patofyziológia a liečba s dôrazom na úlohu botulotoxínu A. In Dermatológia pre prax, 2014, 8, 108 – 112.
6. Bruno, B. J., Miller, G. D., Lim, C. S. Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. In Therapeutic Delivery, 2013, 4, 1443 – 1467.
7. Burt, H. M. et al. Intra-articular drug delivery systems: overcoming the shortcomings of joint disease therapy. In Expert Opinion on Drug Delivery, 2009, 6, 17 – 26.
8. Čižmáriková, M. a kol. Príručka receptúrnej propedeutiky pre lekárske odbory. Vydanie prvé, Košice: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, 2015, 188 s., ISBN 978-80-8152-251-2.
9. Dkhar, L. K. et al. Intranasal drug delivery devices and interventions associated with post-operative endoscopic sinus surgery. In Pharmaceutical Development and Technology, 2018, 23, 282 – 294.
10. Dostálek, M. a kol. Farmakokinetika. Vydanie prvé, Praha: Grada Publishing, a. s., 2006, 219 s., ISBN 80-247-1464-7.
11. Enteral feeding and medication administration [cit. 2019-02-10]. Dostupné na internete: https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Enteral_feeding_and_medication_administration/.
12. Erdő, F. et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. In Brain Research Bulletin, 2018, 143, 155 – 170.
13. Ferencová, E. Správna aplikácia intranazálnych sprejov. In Sestra, 2013, 2013, 28 – 29.
14. Gajdziok, J. a kol. Léčiva s místním účinkem na choroby sliznice dutiny ústní. In Praktické lékařnictvo, 2011, 1, 12 – 15.
15. Gažová, A. Antiseptiká a iné prípravky na podpornú liečbu pri zápale ústnej dutiny a hltana. In Via practica., 2018, 15, 277 – 279.
16. Grissinger, M. Preventing errors when drugs are given via enteral feeding tubes. In Medical Errors, 2013, 38, 575 – 576.
17. Guhasarkar, S., Banarjee, R. Intravesical drug delivery: Challenges, current status, opportunities and novel strategies. In Journal of Controlled Release, 2010, 148, 147 – 159.
18. Hlinkova, E. a kol. Multimediálna e-učebnica Ošetrovateľské postupy v špeciálnej chirurgii [online]. Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, 2015. Dostupné na internete: <http://oschir.jfmed.uniba.sk/>. ISBN 978-80-89544-72-1.
19. Hoozová, J. Subkutánna aplikácia tekutín a liečiv (možnosti využitia v geriatrickej a v paliatívnej medicíne). In Paliatívna medicína a liečba bolesti, 2018, 11, 6 – 11.
20. Hrková, V. a kol. Receptúrna propedeutika. Vydanie prvé, Martin: Osveta, š. p., 1993, 163 s., ISBN 80-217-0531-0.
21. Jarešová, L. Dermatologická externa tuhá a polotuhá. In Dermatologie pro praxi, 2009, 3, 210 – 213.
22. Jaroš, Z., Loučka, B., Geršl, V. Faktory ovlivňující účinky léků. Vydanie prvé, Martin: Osveta, n. p., 1987, 128 s., ISBN 70-048-87.
23. Kašák, V. Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. Implantáty jako léčivé transportní systémy – klinické uplatnění implantátů obsahujících léčivo. In Remedia, 2014, 24, 315 – 320.
24. Kay, J. Biosimilárne lieky majú potenciál znížiť náklady na liečbu. In Bedeker zdravia, 2015, 3, 12 – 13.

25. Kester, M. – Karpa, K. – Vrana, K. Elsevier's Integrated review Pharmacology, Second edition, Philadelphia: Saunders, 2012, 264 p., ISBN 978-0-323-07445-2
26. Khoo, X. et al. Formulations for trans-tympanic antibiotic delivery. In *Biomaterials*, 2013, 34, 1281 – 1288.
27. Kohút, A. – Mirossay, L. Všeobecné základy účinku liečiv. Prešov: Vydavateľstvo Michala Vaška, 1999, 166 s., ISBN 80-7165-207-5.
28. Kolawole, O. M., Lau, W. M., Vitaly, H. M. Advances in intravesical drug delivery systems to treat bladder cancer. In *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 532, 105 – 117.
29. Komárek, P. a kol. Technologie léků. Vydanie tretie, Praha: Galén, 2006, 399 s., ISBN 80-7262-423-7.
30. Lakshmi, P., Deepthi, B., Rama, N. Rectal drug delivery: a promising route for enhancing drug absorption. In *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 2012, 2, 143 – 149.
31. Larsen, C. et al. Intra-articular depot formulation principles: role in the management of postoperative pain and arthritic disorders. In *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 97, 4622 – 4654.
32. Lazar, I. Hormonálna antikoncepcia. In *Ambulantná terapia*, 2007, 5, 70 – 74.
33. Linhartová, A. Podání léčiv sondou. In *Remedia*, 2015, 25, 215 – 217.
34. Mahato, R. I. – Narang, A. S. Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery. Vydanie tretie, New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2017, 729 s., ISBN 781315156941.
35. Masaryková, L. a kol. Správna aplikácia inhalačných liekov z pohľadu verejného lekárnik – 1. časť. In *Praktické lékárnictvo*, 2018, 8, 72 – 76.
36. Masaryková, L. a kol. Správna aplikácia inhalačných liekov z pohľadu verejného lekárnik – 2. časť. In *Praktické lékárnictvo*, 2018, 8, 125 – 128.
37. Masteiková, R. a kol. Implantáty jako léčkové transportní systémy – klinické uplatnění implantátů obsahujících léčivo. In *Remedia*, 2008, 18, 316 – 322.
38. Mašková, E., Kubová K. Subkutánní aplikace léčiv – přehled a výhody podání. In *Remedia*, 2014, 24, 503 – 509.
39. Michaličková, M. Inhalačná liečba a jej postavenie v liečbe pacienta s chronickými ochoreniami dýchacích ciest. In *Lekárnicke listy*, 2014, 11, 24 – 29.
40. Nemčíková, L. Nové terapeutické systémy s riadeným uvoľňovaním v liečbe chronickej bolesti. In *Paliatívna medicína a liečba bolesti*, 2008, 1, 21 – 25.
41. Oleárová, A. Správna aplikácia očných kvapiek – úloha farmaceuta v edukácii pacienta. In *Praktické lékárnictvo*, 2018, 1, 32 – 34.
42. Petrova, T. et al. Duodenal Levodopa infusion in the treatment of advanced Parkinson's disease. In *Journal of Clinical Medicine*, 2011, 4, 58 – 63.
43. Rabišková, M. – Wolaschka T. Tuhé liekové formy. Návod na praktické cvičenia. Vydanie prvé, Košice, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, 2016, 79 s., ISBN 978-80-8077-500-1.
44. Rabišková, M. – Wolaschka T. – Mazán Š. Kvapalné a polotuhé liekové formy. Návod na praktické cvičenia. Vydanie prvé, Košice, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, 2014, 104 s., ISBN 978-80-8077-445-5.
45. Rozborilová, E. Možnosti inhalačnej liečby pri respiračných ochoreniach. In *Via Practica*, 2008, 5, 63 – 65.
46. Sabadková, D. a kol. Lieky s mechanizmom pulzného uvoľňovania. In *Chemické Listy*, 2015, 109, 353 – 359.
47. Sahoo, C. K. et al. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. In *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 2013, 1, 43 – 55.
48. Santiago, J. C. P., Hallschmid, M. Outcomes and clinical implications of intranasal insulin administration to the central nervous system. In *Experimental Neurology*, 2019, 317, 180 – 190.
49. Sharma, J. P. K., Bansal, S., Banik, A. Noninvasive routes of proteins and peptides drug delivery. In *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 73, 367 – 375.
50. Spôsoby aplikácie liekov [cit. 2019-04-10]. Dostupné na internete: http://old.pharmin.sk/upload/files/00067_00430_1430309626_964.pdf.

51. Súčová, S. Transdermálne terapeutické systémy. In Teória a prax – Farmaceutický laborant: odborný informačný časopis farmaceutických laborantov, 2013, 2, 24 – 25.
52. Škvor, P. Inhalační systémy antiastmatik. In Praktické lékárnictvo, 2007, 3, 126 – 131.
53. Šucha, R. a kol. Enterálna výživa v chirurgii. In Onkológia, 2011, 6, 292 – 295.
54. ŠÚKL, Základné informácie o lieku [cit. 2019-05-01]. Dostupné na internete: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/registracia-humannych-liekov/registracia-lieku/zakladne-informacie-o-registracii-lieku?page_id=943.
55. Švecová, D. Nanotechnológie v medicíne. In Dermatológia pre prax, 2017, 11, 43 – 47.
56. Švihovec, J. a kol. Farmakologie. Vydanie prvé, Praha: Grada, 2018, 967 s., ISBN . 978-80-247-5558-8.
57. Tirpáková, L., Sováriková Sošová, M. Ošetrovateľské techniky. Vydanie prvé, Košice: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, 2016, 335 s., ISBN 978-80-8152-441-7.
58. Tripathi, K. D. Essentials of Medical Pharmacology. Vydanie siedme, New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2014, 1008 p., ISBN 978-93-5025-937-5.
59. Valeriote, T., Morgan, O. The right route: the site of injection matters [cit. 2019-03-01]. Dostupné na internete: <https://epmonthly.com/article/the-right-route/>
60. Vesicants: not just chemo agents – Part 2, [cit. 2019-05-03]. Dostupné na internete: <https://infusionnurse.org/2016/10/25/vesicants-not-just-chemo-agents-part-2/>.
61. Vetchý, D., Ceral, J. Moderní perorální léčivé formy používané v neurologii. In Neurológia pre prax, 2005, 6, 211 – 212.
62. Vyhláška MZ SR č. 129/2012 o požiadavkách na správnu lekárenskú prax (časová verzia predpisu účinná od 15. 05. 2012) citované 03. 06. 2019 [online].
63. Whalen, K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. Sixth edition, New York: Wolters Kluwer, 2015, 664 p., ISBN 978-1-4698-8756-2.
64. Wooten, S. A. et al. Systemic absorption of tetracycline and lidocaine following intrapleural instillation. In Chest, 1988, 94, 960 – 963.
65. Zákon NR SR č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (časová verzia predpisu účinná od 01. 01. 2019 do 31. 12. 2021), citované 14. 06. 2019 [online].
66. Zákon NR SR č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov (časová verzia predpisu účinná od 01. 01. 2019), citované 03. 06. 2019 [online].
67. Zathurecký, L. a kol. Biofarmácia a farmakokinetika. Vydanie prvé, Martin: Osveta, s. p., 1989, 564 s., ISBN 80-217-0068-8.
68. Zeman, M. a kol. Chirurgická propedeutika. Vydanie druhé, Praha: Grada Publishing, s. r. o., 2000, 520 s., ISBN 80-7169-705-2.

Zoznam zdrojov obrázkov

1. Licencia diela CC-BY-SA 3.0, 20-04-2019, upravené podľa: https://cs.wikipedia.org/wiki/Lipozom#/media/Soubor:Liposome_scheme-en.svg.
2. Public domain, 20-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mirena_IntraUterine_System.jpg.
3. Licencia diela: CC BY-SA 3.0, autor James Heilman, 15-05-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HyperBaric_Oxygen_Therapy_Chamber_2008.jpg.
4. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor Ballena Blanca, 11-03-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Villi_%26_microvilli_of_small_intestine.svg.
5. Macy-catheter for rectal medication, zdroj: <https://www.medgadget.com/2014/02/macy-catheter-for-rectal-medication-administration-receives-fda-clearance.html>, uverejnené s dovoľením Hospi Corporation.
6. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor British Columbia Institute of Technology (BCIT), 14-04-2019, zdroj: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Needle-insertion-angles-1.png>.
7. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor BruceBlaus, 15-03-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronary_Angiography.png.
8. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor BruceBlaus, 10-04-2019, prevzaté a upravené podľa: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Injection_Sites_Intramuscular_Rear-End_%26_Deltoid.png.
9. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor BruceBlaus, 10-04-2019, prevzaté a upravené podľa: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Injection_Sites_Intramuscular_Thigh_Adult.png.
10. Licencia diela CC-BY-SA 3.0, autor BruceBlaus, Blausen.com staff (2014), Medical gallery of Blausen Medical 2014, 10-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0580_Insulin_Syringe%26_Pen.png.
11. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor BruceBlaus, 12-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Injection_Sites_Subcutaneous.png.
12. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor BruceBlaus, 12-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Injection_Subcutaneous_Correct_Angles.png.
13. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor Dale Rosenbach, 13-04-2019, zdroj: https://en.wikipedia.org/wiki/Epidural_administration#/media/File:Epiduraldiagram.png.
14. Licencia diela CC-BY-SA 3.0, autor Diver Dave, 16-04-2019, zdroj: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PCA-01.JPG>.
15. Public domain, autor RonEJ, 16-04-2019, zdroj: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%22Spiriva_HandiHaler%22-brand_dry_powder_inhaler_\(open\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%22Spiriva_HandiHaler%22-brand_dry_powder_inhaler_(open).png).
16. Public domain, autor Ebruchez, 16-04-2019, zdroj: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Seretide250.jpg>.
17. Licencia diela CC-BY-SA 3.0, autor Trainer2a, 16-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Jet_nebulizer.jpg.
18. Licencia diela CC-BY-SA 3.0, autor BruceBlaus, 17-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0080_BirthControlPatch.png.
19. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor British Columbia Institute of Technology (BCIT), 17-04-2019, zdroj: https://en.wikipedia.org/wiki/Intravaginal_administration#/media/File:Administering-med-vaginally-apliator.png.
20. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor: British Columbia Institute of Technology (BCIT), 17-04-2019, zdroj: https://en.wikipedia.org/wiki/Intravaginal_administration#/media/File:Administering-med-vaginally-wo-applicator.png.
21. Licencia diela CC-BY-SA 4.0, autor: Cancer Research, 18-04-2019, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_showing_a_urinary_catheter_in_a_man_who_has_had_his_prostate_removed_CRUK_083.svg.
22. Licencia diela CC-BY-SA 3.0, 18-04-2019, zdroj: https://de.wikipedia.org/wiki/Hyalurons%C3%A4ure#/media/File:Sodium_Hyaluronate_in_Hallux_Rigidus.JPG.
23. Public domain, 21-04-2019, autor: Greg Knobloch, zdroj: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mantoux_tuberculin_skin_test.jpg.

**Liekové formy a aplikačné cesty podávania liekov
so zameraním na ich význam v humánnej medicíne**
Vysokoškolská učebnica

Autori: doc. MUDr. Martina Čižmáriková, PhD.
PharmDr. Peter Takáč

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2019

Počet strán: 184

Rozsah: 15,52 AH

Vydanie: prvé

ISBN 978-80-8152-754-8

