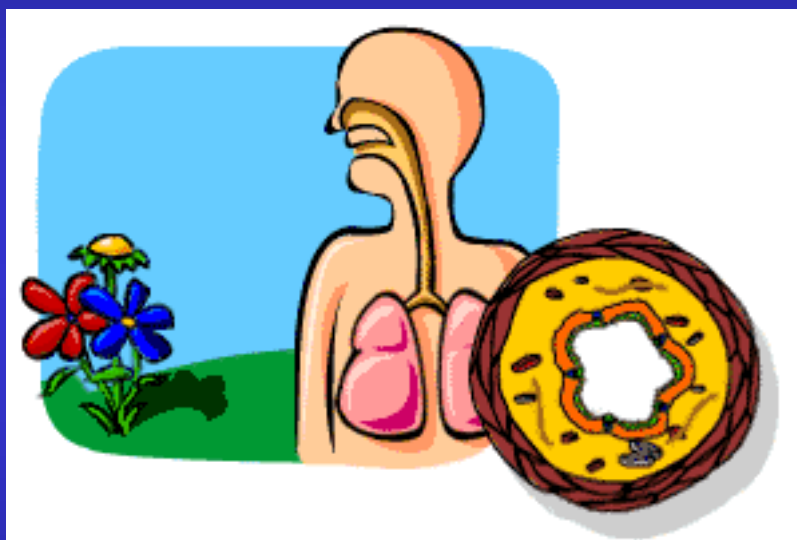


FARMAKOLÓGIA RESPIRAČNÉHO SYSTÉMU



J. Mojžiš



ASTHMA BRONCHIALE

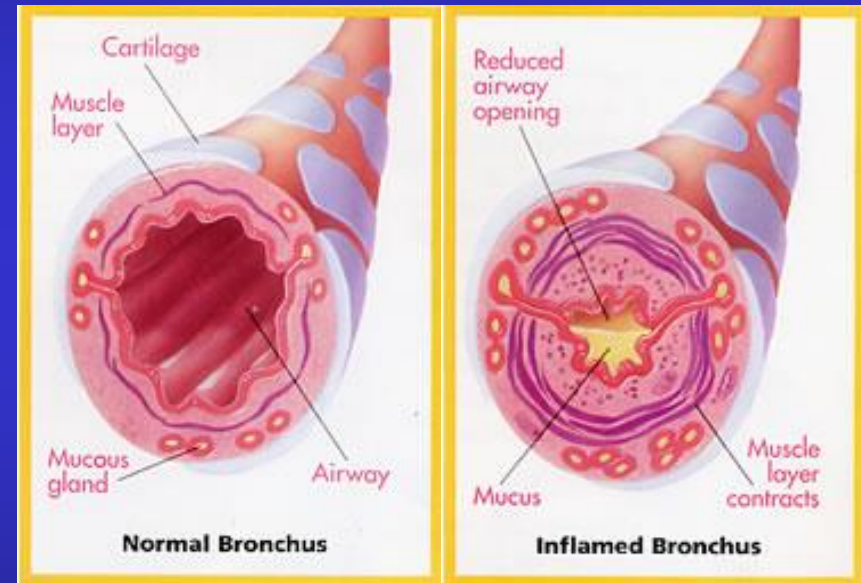
- **syndróm rekurentnej reverzibilnej obštrukcie dýchacích ciest v reakcii na stimul**
- **pacient trpí intermitentnými záchvatmi:**
 - **dyspnoe, piskotov, kašľa**
 - **poruchou dýchania**
 - **expiračným dyspnoe**





Patologicko-anatomický podklad

- **kontrakcia**
hladkého svalstva
dýchacích ciest
- **edém sliznice**
- **viskózne**
mucinózne sekrét
v lúmene





Farmakologické ovplyvnenie

- edém a bunková infiltrácia:

PROTIZÁPALOVÉ LIEKY

- kontrakcia hladkého svalstva a bronchiálna obštrukcia:

BRONCHODILATANCIÁ



Aplikačné cesty antiastmatík

- inhalačne
 - aerosol
 - suchý prášok
- p.o.
- injekčne





Protizápalové lieky

KORTIKOSTEROIDY

inhibujú alebo ináč modifikujú zápalovú odpoveď
bronchov

INHIBÍTORY DEGRANULÁCIE MASTOCYTOV

inhibujú uvoľnenie mediátorov zápalu a alergickej
reakcie

ANTILEUKOTRIENIKÁ

inhibujú syntézu alebo účinok leukotriénov



Kortikosteroidy aplikované p.o.

- z dôvodov závažných NÚ sú rezervované pre pacientov, ktorých stav sa adekvátne nezlepšuje po:
 - inhalačných steroidoch alebo bronchodilatátoroch
- *prednizón* 30-60 mg/deň p.o.
- u väčšiny pacientov môže byť ukončená v priebehu týždňa



Kortikosteroidy aplikované i.v.

- **závažné stavy**
- **život ohrožující situácie**
- **status asthmaticus**





Systemové NÚ po p.o. a i.v. aplikovaných kortikosteroidoch

- glukoneogenéza (hyperglykémia)
- hypertenzia
- imunosupresia
- adrenálna supresia
- osteoporóza
- retardácia rastu u detí
- katarakta
- glaukóm

- **CUSHINGOV SYNDRÓM**





Kortikosteroidy aplikované inhalačne

- najefektívnejšia metóda zníženia až eliminácie NÚ
- súčasne najúčinnnejšia dlhodobá preventívna terapia
- skorá dg. a terapia predchádza remodelácii dýchacích ciest
- denné dávky sú minimálne (v μg)



Kortikosteroidy aplikované inhalačne

- *beklometazón, budesonid a flutikazón*
s minimálnou systémovou absorpciou a NÚ
- priemerné denné dávky 100-2000 µg
- minimálne NÚ:
 - orofaryngeálne kandidózy
 - zastretie hlasu



Chronické používanie inhalačných kortikosteroidov

- účinne redukujú symptómy a zlepšujú pľúcne funkcie
- redukujú bronchiálnu hyperreaktivitu
- maximálny efekt je dosiahnutý po 9 až 12 mesačnej terapii
- neovplyvňujú rast detí



Antileukotriény

Antagonisty cysteinyl leukotrienového-receptora

Montelukast - predchádza antigenom- a námahou-indukovanej astme

- moduluje bronchokonstrikciu, zvýšenú cievnu permeabilitu a kumuláciu eozinofilov vyvolanú leukotriénmi, hlavne LTD₄.
- vhodný u dospelých a pediatrických pacientov na profylaxiu a chronickú liečbu astmy
- pôsobí aditívne s glukokortikoidami
- NÚ: bezpečné liečivo, najčastejšie vyskytujú bolesti hlavy

Inhibítory 5-lipooxygenázy

Zileuton inhibuje tvorbu LTC₄, LTD₄, LTB₄ a chemotaxínov pre leukocyty v bronchiálej sliznici

- ovplyvňuje migráciu eozinofilov a neutrofilov, agregáciu monocytov, adhezivitu leukocytov, cievnu permeabilitu ako aj kontrakciu hladkej svaloviny
- NÚ: bolesť hlavy, dyspepsia, abdominálna bolesť a nauzea, môže mať hepatotoxické účinky



INHIBÍTORY DEGRANULÁCIE MASTOCYTOV

- **prevencia bronchokonstrikcie**
- **účinne inhibujú mastocyty a zápalové bunky**
- **efektívne u detí po 4-6 týždňoch aplikácie**



Inhibítory degranulácie mastocytov

Chrómglykát sodný

- stabilizácia membrány mastocytov inhibíciou transmembránového influxu iónov kalcia
- preventívne; okrem astmy u alergickej rhinitis, conjunctivitis
- NÚ: kašeľ, poruchy chuti, bolesti hlavy

Nedokromil sodný - účinnejší



Bronchodilatačné lieky

- **SYMPATOMIMETIKÁ**
najúčinnejšie bronchodilatanciá
- **METYLXANTÍNY**
bronchodilatanciá
- **ANTIMUSKARÍNOVÉ LÁTKY**
alternatívne bronchodilatanciá

β_2 -selektívne agonisty



- bronchodilatanciá prvej voľby
 - *salbutamol (albuterol), terbutalín, fenoterol* v inhalačnej forme
 - efekt do 5 min, maximálna bronchodilatácia do 30-60 min, pretrváva 2 hod
 - aj pri veľkosti častíc 2-5 μm 50-70% sa zachytí v ústach a hltane
 - *terbutalín, fenoterol* existujú aj v p.o. tbl. forme
 - NÚ: stenokardie, tremor, insomnie, bolesti hlavy (pri vyššej dávke)



Novšie β_2 -selektívne agonisty

- predĺžená doba účinku (12 hod a viac oproti 4-6 hod)
 - *formoterol, salmeterol* v inhalačnej forme
 - *klenbuterol, prokaterol* pre p.o. pretrváva 24 hod
 - vysoká lipofilita, prienik a depozícia do hladkej svaloviny bronchov, dlhodobý efekt

Metylchantíny

- *teofylín, teobromín, kofeín* alkaloidy z čaju, kakaa a kávy

- **Farmakodynamika metylchantínov**
 - CNS
 - Kardiovaskulárne účinky
 - GIT
 - Obličky
 - Hladký sval



Použitie metylxantínov

- *Teofylín*

- *aminofylín* - sol' s obsahom 86% teofylínu

- mikrokryštalická forma so zväčšeným povrchom zvyšuje rozpustnosť a úplnú a rýchlu absorpciu po p.o. apl.

Mechanizmus účinku

- **inhibícia PDE, inhibícia A receptorov**
- **relaxácia bronchiálnych hladkých svalov**
- **inhibícia uvoľňovania mediátorov mastocytmi**
- **znížená permeabilita kapilár**
- **malá terapeutická šírka**

NÚ metylxantínov

- hladiny v krvi majú byť monitorované
- terapeutické aj toxické účinky priamo korelujú s hladinami v krvi
- zlepšenie pľúcnych funkcií pri 5-20 mg/l
- anorexia, nauzea, vracanie, abdominálne problémy, bolesti hlavy a anxieta > 20 mg/L
- > 40 mg/l kŕče a arytmie

Interakcie metylxantínov

- biologický polčas *teofylínu*:

↑↑ *erytromycín, cimetidín, ciprofloxacín, p.o.kontraceptíva*

↓↓ *fenytoín, karbamazepín, rifampicín a fenobarbital*

Liekové formy s pomalým uvoľňovaním



- **udržiajú terapeutické hladiny *teofylínu* 12 až 24 hod**
- **fluktuácie hladín sú menšie**
- **podávajú sa zriedkavejšie**
- **efektívnejšie v prevencii nočného bronchospazmu**



Antagonisty M-receptorov

- *ipratropium bromid* - krátko účinkujúce bronchodilatans
- u pacientov s kardiálnymi chorobami alebo tyreotoxikózou, kde sympatomimetiká nie sú vhodné
- minimálne NÚ
- **Ostatné:** tiotropium bromid, aklidínium bromid, glykopyrónium

Nové antiastmatiká

- **Reslizumab** - monoklonálna protilátka proti ľudskému interleukínu-5 (IL-5); špecificky sa viaže na IL-5 a narúša väzbu IL-5 na receptore jeho bunkového povrchu v dôsledku čoho sa znižuje prežívanie a aktivita eozinofilov
- **Omalizumab** - monoklonálna protilátka proti imunoglobulínu E (IgE) bráni väzbe IgE na receptor pre IgE na bazofiloch a žírnych bunkách – inhibícia spustenia alergickej kaskády

ANTITUSIKÁ

Kašeľ

- kašeľ - reflexný obranný mechanizmus
- dlhotrvajúci kašeľ - oslabenie pacienta a namáhané dýchacie svalstvo je bolestivé

Je hrubou chybou použiť tieto látky, ktoré sú len symptomatickými liečivami pri terapii kašľa nezistenej etiológie

Antitusiká kodeínového typu

kodeín

etylmorfín

folkodín

dextrometorfán

Kodeín

- podobné vlastnosti ako morfín, menej účinný
- selektívnejší na centrum pre kašeľ
- asi 10% - metabolizovaný v pečeni na morfín (CYP2D6)
- I: symptomatické potlačenie dráždivého, neproduktívneho kašľa známej etiológie v kombinácii s kauzálnou terapiou základného ochorenia; pred diagnostickými výkonmi; algické stavy vyžadujúce kombináciu antipyretika s kodeínom
- NÚ – ako opioidy; zvýšenie viskozity a elasticity hlienu a sťaženie expektorácie

Folkodín - má vyššiu účinnosť ako u kodeínu, neznižuje bronchiálnu sekréciu

- nemetabolizuje na morfín – aj u športovcov

Etylmorfín - derivát morfínu podobný kodeínu, ale so silnejším analgetickým a antitusickým účinkom

- dlhodobá aplikácia v gravidite, hlavne v prepôrodnom období, môže vyvolať abstinenčné príznaky u novorodenca

Dextrometorfán - syntetické antitusikum bez analgetického účinku

- netlmí dychové centrum
- nepodáva sa u pacientov s bronchiálnou astmou

Antitusiká nekodeínového typu

Pentoxyverín (centrálne) – 1/3 v porovnaní s kodeínom

- všeobecne slabšie účinky a v antitusických dávkach nebol dokázaný depresívny účinok na dychové centrum

Butamirát (centrálne) - je účinné antitusikum.

- nepodáva sa v I. trimestri gravidity.
- nekodeinové antitusikum vhodné pre použitie v pediatrii

Dropropizín (periférne) - silné nekodeinové antitusikum s vlastnosťami podobnými butamirátu

- mierny antihistamínový účinok, minimálne ovplyvňuje dychové centrum

EXPEKTORANCIÁ

- mukolytiká - znižujú viskozitu hlienu
- sekretomotoriká - zvyšujú aktivitu riasinkového epitelu

Mukolytiká

bromhexín

ambroxol

N-acetylcysteín

Ambroxol

- **zníženie viskozity hlienu, aktivácia riasinkového epitelu**
- **zvyšovanie syntézy a sekrécie surfaktantu - zníženie povrchové napätie res. epitelu - uľahčená práca dýchacích svalov**
- **pri liečbe akútnych a chronických ochorení dýchacích ciest spojených s poruchou viskozity a transportu hlienu - akútna a chronická bronchitída**
- **NÚ - ojedinele nauzea, bolesti brucha, vzácne alergické reakcie**
- **NEPODÁVAŤ S ANTITUSIKOM**

LIEČIVÁ PEPTICKÉHO VREDU

Duodenal Ulcer (DU)



Gastric Ulcer (GU)



Faktory integrity sliznice

Protektívne:

- bikarbonát
- mucín
- krvný prietok
- prostaglandíny (PGE₂)
- regenerácia epitelu

Agresívne:

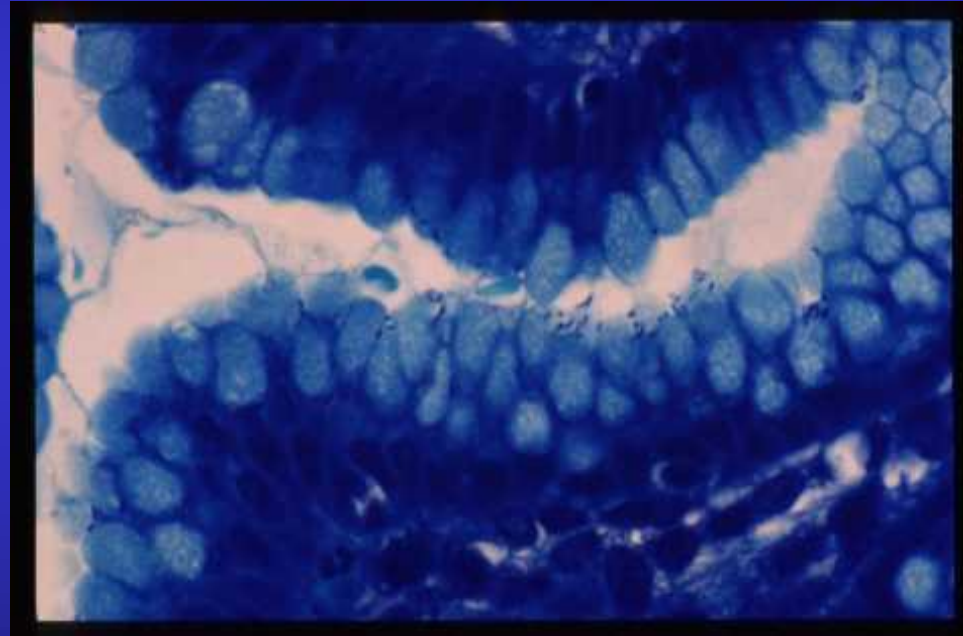
- HCl
- pepsín
- žlčové kyseliny
- *H. pylori*
- radikály O₂

Rizikové faktory vredovej choroby

- *H. pylori*
- Žlčový reflux
- Stres
- Inhibítory syntézy PG
- Glukokortikoidy
- Alkohol
- Fajčenie
- Poruchy krvného zásobenia

Mediátory sekrécie HCl

- gastrín
- histamín
- acetylcholíń
- PGE_2 , PGI_2



Nefarmakologická terapia

životospráva /spánok, stres/
šetriaca diéta /nekoreniť, kofeín/
nefajčiť



Antiulcerózne liečivá

1. Liečivá ovplyvňujúce aciditu

- **antisekrečné**
(H₂-blokátory, inhibítory protónovej pumpy - IPP, parasimpatikolytiká)
- **antacidá** (*hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý, bikarbonát sodný*)

2. Cytoprotektívne látky

PG

sukralfát

koloidný bizmut subcitrát

3. Anti-*Helicobacter pylori*



Blokátory H₂-receptorov

Cimetidín, ranitidín, famotidín, nizatidín

- kompetitívne blokujú H₂ histamínový receptor - ↓ bazálnu a jedlom-stimulovanú sekréciu HCl (asi o 90 % aj viac)
- úplne inhibujú histamínom stimulovanú sekréciu
- čiastočne inhibujú sekréciu stimulovanú gastrínom a acetylcholínom

Farmakokinetika



- dobrá absorpcia po p.o.
- dobrá distribúcia – aj mlieko a placenta
- **cimetidín** – krátky $t_{1/2}$, inhibícia cyt P450
- **ranitidín** - dlhší $t_{1/2}$, 5x účinnejší, neinhibuje cyt P450
- **famotidín** - 20-160 x účinnejší ako *cimetidín*, 3-20 x ako *ranitidín*
- **nizatidín** - ako *ranitidín* (v účinku), malý first-pass efekt - skoro 100% biologická dostupnosť
- *ranitidín* - 2x denne p.o.
- *nizatidín* a *famotidín* – 1x denne

cimetidín ranitidín famotidín nizatidín

Biol. dost.	80	50	40	>90
Účinnosť	1	5 -10	32	5 -10
T _{1/2} (h)	1,5 – 2,3	1,6 – 2,4	2,5 - 4	1,1 -1,6
Účinok (h)	6	8	12	8
Inhibícia CYP 450	1	0.1	0	0

Terapeutické použitie



- **Peptický vred**
 - ⇒ všetky 4 látky majú porovnateľný efekt
- **Zollinger-Ellison syndróm**
 - ⇒ použiteľné, ale účinnejšie sú IPP
- **Akútny stresový vred**
 - ⇒ u pacientov po závažných traumách alebo vážnych chirurgických zákrokoch
- **Gastroesofageálny reflux**
 - ⇒ nízke dávky H₂-antagonistov
 - ⇒ odstránenie symptómov najmenej na 45 minút

Nežiaduce účinky



- minimum
- hnačka, nevoľnosť, bolesti svalov
- **cimetidín:** gynekomastia
sexuálna dysfunkcia (receptor
testosterónu)
inhibícia cyt P450
- z celkového hľadiska bezpečné lieky

Inhibítory protónovej pumpy

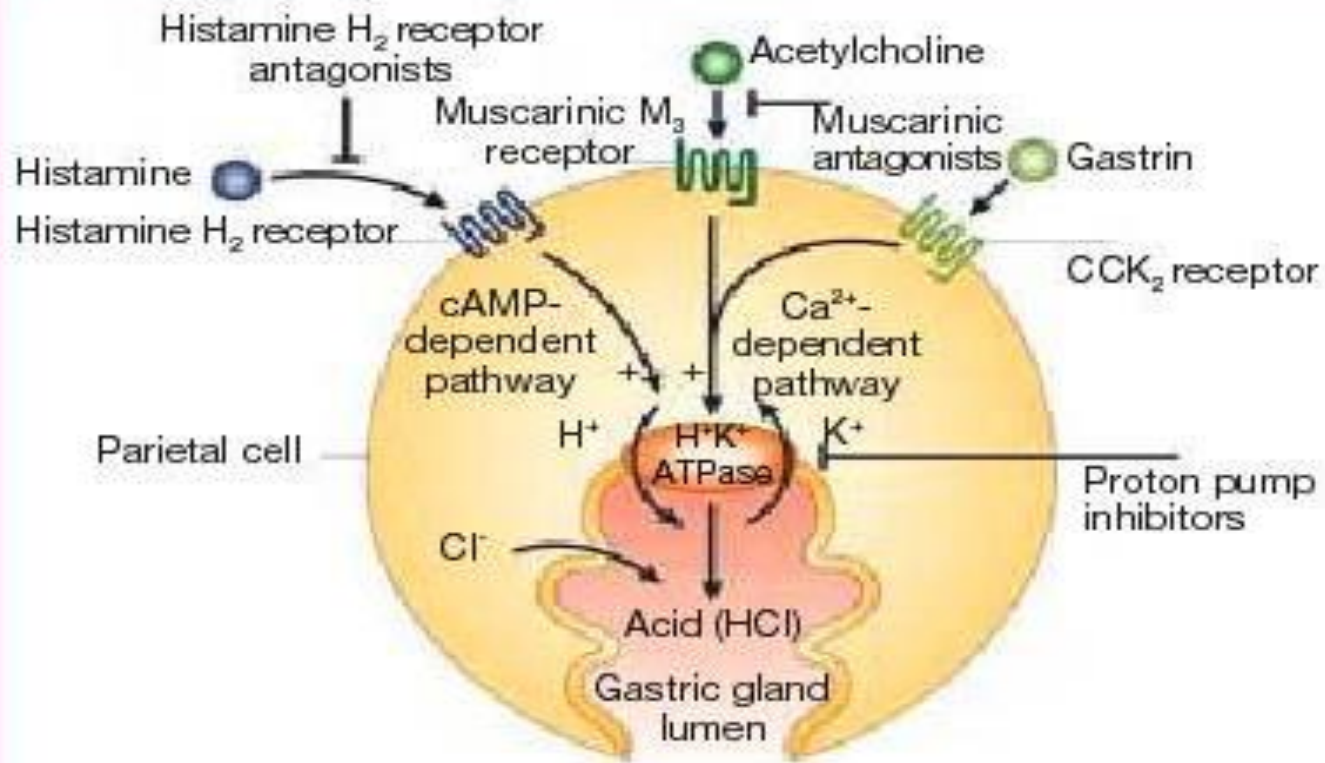


Omeprazol, lansoprazol

- ireverzibilná blokáda H^+/K^+ -ATPázy
 - ⇒ inhibícia bazálnej a stimulovanej sekrécie HCl - $\uparrow\uparrow$ ako 90%
 - ⇒ nástup účinku 1-2 hod
 - ⇒ sú inkatívne pri neutrálnom pH a aktivované pri pH nižšom ako 3

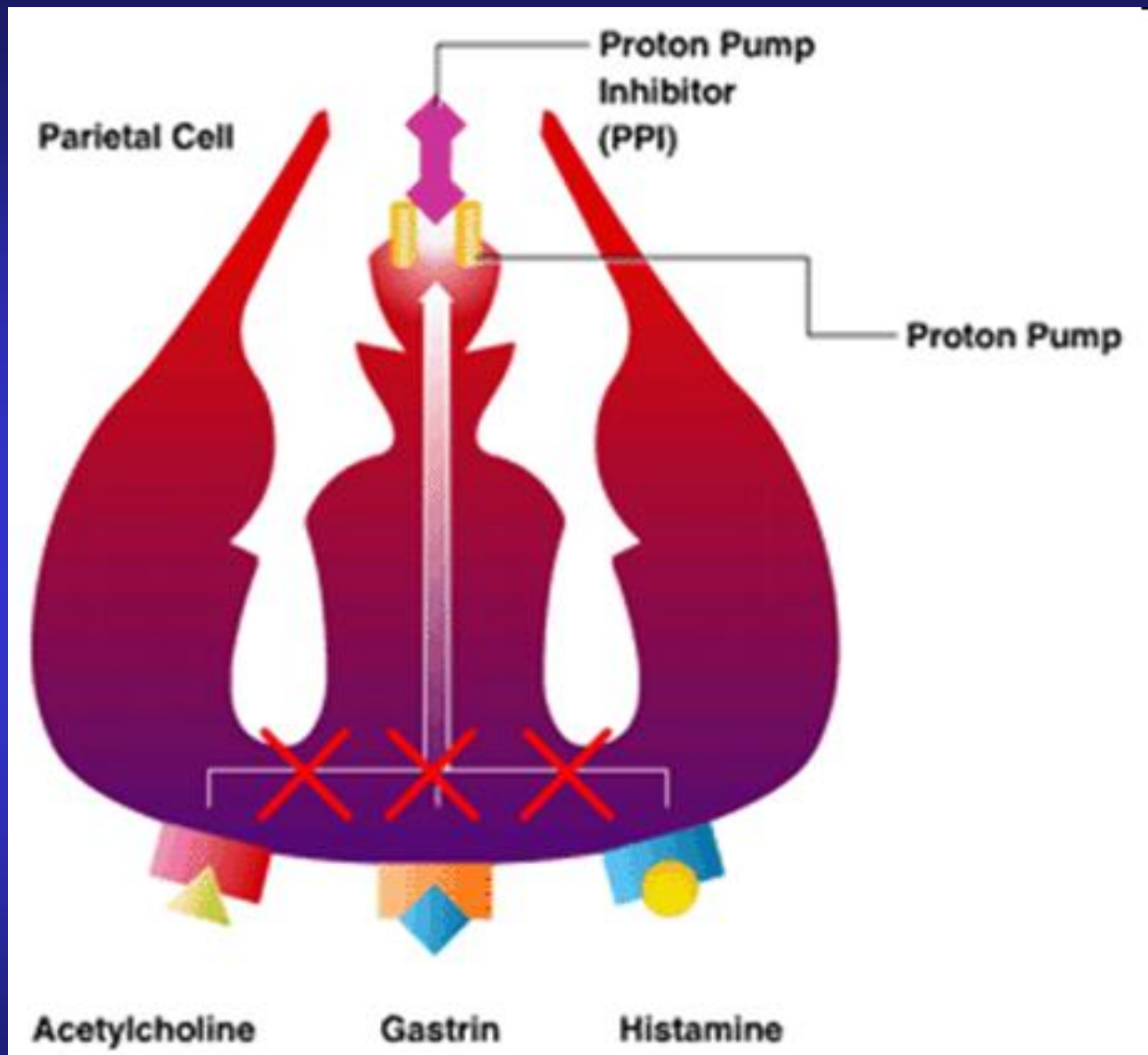
Figure 1a

The proton pump



Nature Reviews | Drug Discovery

Figure reproduced with permission from Lars Olbe, Enar Carlsson, and Per Lindberg. A Proton-Pump Inhibitor Expedition: The Case of Omeprazole and Esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery* (www.nature.com) 2003;2:132-139



Farmakokinetika



- ⇒ dobrá absorpcia po p.o., *omeprazol* aj i.v. inf.
- ⇒ tablety sú enterosolventné - ochrana predčasnej aktivácie
- ⇒ absorpcia v duodéne - transport k parietál. bb
- ⇒ 1x denne ovplyvňuje sekréciu HCl 2-3 dni
- ⇒ úplná eliminácia biotransformáciou na inaktívne metabolity
- ⇒ metabolity exkretované močom a stolicou

Terapeutické použitie



⇒ PPI – lieky prvej voľby

Zollinger-Ellison syndróm

⇒ mimoriadne vhodné

Erozívna esofagitída

⇒ obe látky používane krátkodobo

Peptický vred a gastroesofageálny reflux

⇒ u peptického vredu - vyliečenie 90-100%
pacientov po 4 týždňovej terapii

Nežiaduce účinky



- ⇒ minimálne a zriedkavé
- ⇒ počas dlhodobého podávanie teoretické riziko dlhodobej achlórhydrie:
 - hyperplázia gastrín-sekretujúcich bb - hypergastrinémia - karcinoid
 - ↑↑ atypickej bakteriálnej flóry
 - ↑↑ metabolizmu nitrátov
 - ↑↑ tvorby karcinogénnych N-nitrosamínov



Antagonisti M-receptorov

Propantelín, pirenzepín

- účinné pri parasymptatikovej stimulácii
- minimálne pri stimulácii histamínom
- *pirenzepín* antisekrečne špecifickejší



Farmakokinetika, terapeutické použitie, NÚ

- p. o. aplikácia
- v terapeutických dávkach inhibujú aj iné M-receptory
- kombinujú sa s H₂-blokátormi

- *NÚ:*
- sucho v ústach
- poruchy videnia



Antacidá

- ⇒ slabé zásady neutralizujúce HCl
- ⇒ neznižujú sekréciu HCl
- ⇒ vytvárajú ochranný povlak na sliznici
- ⇒ výsledkom neutralizácie HCl je:
 - zníženie celkovej acidity posúvanej do duodéna
 - inhibícia aktivity pepsínu
- ⇒ menej účinné ako H_2 - blok. alebo IPP



Systemové antacidá

Bikarbonát sodný

- ⇒ silne rozpustný a rýchle absorbovaný z GIT
- ⇒ môže zvyšovať celotelové PH (metabolická alkalóza) a alkalizovať moč
- ⇒ rýchly účinok a úprava pH obsahu žalúdka (až 7.4)
- ⇒ uvoľňovanie CO₂ (grganie - ↑ gastrínu - acidita)
- ⇒ nevhodný pre dlhodobú terapiu G-D vredu



Nesystémové antacidá

- ⇒ sú menej rozpustné a upravujú pH výhradne v GIT
- ⇒ sú výhodnejšie z hľadiska bezpečnosti a dlhšieho účinku
- ⇒ nesystémové antacidá obvykle obsahujú kalciové, alumíniové alebo magnéziové ióny

Nesystémové antacidá



Hydroxid hlinitý

- ⇒ neutralizuje HCl tvorbou nerozpustného chloridu hlinitého a vody
- ⇒ ↑ pH asi na 4
- ⇒ absorbuje pepsín
- ⇒ dlhodobo spôsobuje obstipáciu
- ⇒ viaže fosfát – môže viesť k deficitu
- ⇒ u pacientov s insuficienciou obličiek – možná kumulácia Al - toxicita?

Nesystémové antacidá



Hydroxid horečnatý

- ⇒ neutralizuje HCl tvorbou nerozpustného chloridu horečnatého
- ⇒ časť nezmenenej látky prechádza do duodéna – diarrhea
- ⇒ kombinácia s hydroxidom hlinitým – vyrovnanie účinkov na motilitu GIT
- ⇒ rýchly nástup účinku



Nesystémové antacidá

Uhličitan vápenatý

- ⇒ relatívne rýchly nástup účinku – chlorid vápenatý
 - ⇒ pH stúpa na 4-5
 - ⇒ asi 10 % of CaCl_2 je absorbovaných - hyperkalcémia
- ⇨
- ⇒ kalcium ióny môžu stimulovať sekréciu HCl („acid rebound“)

Cytoprotektívne látky



Ochrana sliznice žalúdka:

- tvorbou bariéry na povrchu
- stimuláciou sekrécie bikarbonátu
- kombinácia



Prostaglandíny

- ⇒ majú antisekrečné a cytoprotektívne účinky v sliznici žalúdka a duodéna
- ⇒ vo tkanivách prevažne stimulujú aktivitu AC
 - v parietálnych bb väčšina inhibuje AC stimulovanú histamínom – kľúčový krok v histamínom-stimulovanej sekrécii HCl
- ⇒ sú najúčinnnejšie v prevencii NSAIDs-indukovanom poškodení sliznice GIT



Prostaglandíny

Misoprostol

- ⇒ syntetický analóg PGE₂
- ⇒ hojenie G-D vredov – porovnateľný s účinnosťou *cimetidínu*
- ⇒ aplikácia p.o. a v kombinácii s NSAID v 1 tablete
- ⇒ gravidita - absolútna KI

Iné cytoprotektíva



Sukralfát

- ⇒ komplex *hydroxidu hlinitého* a sulfonovanej sacharózy
- ⇒ selektívne sa viaže na nekrotické miesta
- ⇒ pôsobí ako bariéra pre HCl a pepsín
- ⇒ stimuluje tvorbu:
 - mucínu
 - bikarbonátu
 - PG
- ⇒ potrebuje kyslé pH pre aktiváciu – nepodáva sa s antacidami

Farmakokinetika a NÚ



- ⇒ aplikácia p.o., 4 x denne pred jedlom
- ⇒ asi 30 % je prítomných v žalúdku ešte 3 hodiny po aplikácii
- ⇒ len malé množstvo je absorbované
- ⇒ zriedkavé NÚ - obstipácia

Iné cytoprotektíva



Koloidný bizmut

- ⇒ kryje defekt sliznice
- ⇒ má baktericídne účiny voči *H. pylori*
- ⇒ eradikácia – signifikantne ↓ relaps
- ⇒ zapríčiňuje stmavnutie stolice a na čierne sfarbuje jazyk a zuby
- ⇒ nemá byť používaný u ťažkej renálnej insuficiencie - encefalopátia

***H. pylori* pozitívne defekty**

Mechanizmy poškodenia sliznice žalúdka pri infekcii *H. pylori*:

⇒ ↓ tvorby mucínu

⇒ produkcia amoniových iónov

⇒ liposacharidy *H. pylori* – stimulácia sekrécie HCl a pepsínu

⇒ ROS

⇒ fagocytóza

Helicobacter pylori

- *H.pylori* - objavený Marshallom
- a Warrenom v roku 1983



- „zbúraná“ zažitá predstava, že žiadna baktéria nemôže prežiť v prostredí s takým množstvom kyseliny (sila porovnateľná s kyselinou v batérii automobilov)
- 2005 – Nobelova cena za Medicínu a fyziológiu

- **Ľudia boli a sú kolonizovaní HP aspoň 60 000 rokov a pravdepodobne počas celej evolúcie ľudstva**
- **HP sa adaptoval u ľudí, kolonizuje už deti a prezistuje počas celého života**

700 rokov stará mexická múmia

HP bol preukázaný v žalúdočnom tkanive predkolumbovskej múmie z Mexika, čo potvrdzuje skutočnosť, že infekcia *H. pylori* sa vyskytovala u pôvodnej populácie.



Prevalencia *H. pylori*



Liečivá eradikujúce *H. pylori*

- Antibiotiká:

klaritromycín, amoxicilín, metronidazol, TTC

- IPP:

omeprazol, lansoprazol

- Protektíva:

bismut subsalicylát (subcitrát)

- H₂-blokátory:

cimetidín, ranitidín, famotidín, nizatidín