



# LIEČIVÁ GIT A RESPIRAČNÉHO TRAKTU

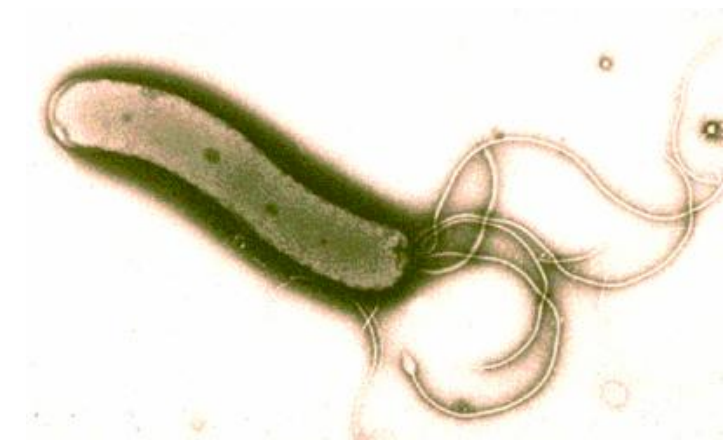
Mgr. et Mgr. Marián Čurda

# LIEČIVÁ GIT

- ▶ **terapia gastroduodenálneho vredu**
  - ▶ látky znižujúce sekréciu HCl
  - ▶ antacidá
  - ▶ cytoprotektívne látky
  - ▶ antihelikobakteriálne liečivá
- ▶ **liečivá ovplyvňujúce motilitu GIT**
  - ▶ prokinetiká
  - ▶ laxatíva
  - ▶ antidiaroidiká
- ▶ **digestíva**
  - ▶ pankreatické enzýmy
  - ▶ proteolytické enzýmy
- ▶ **antiemetiká**
- ▶ **hepatoprotektíva a liečivá ovplyvňujúce biliárny systém**

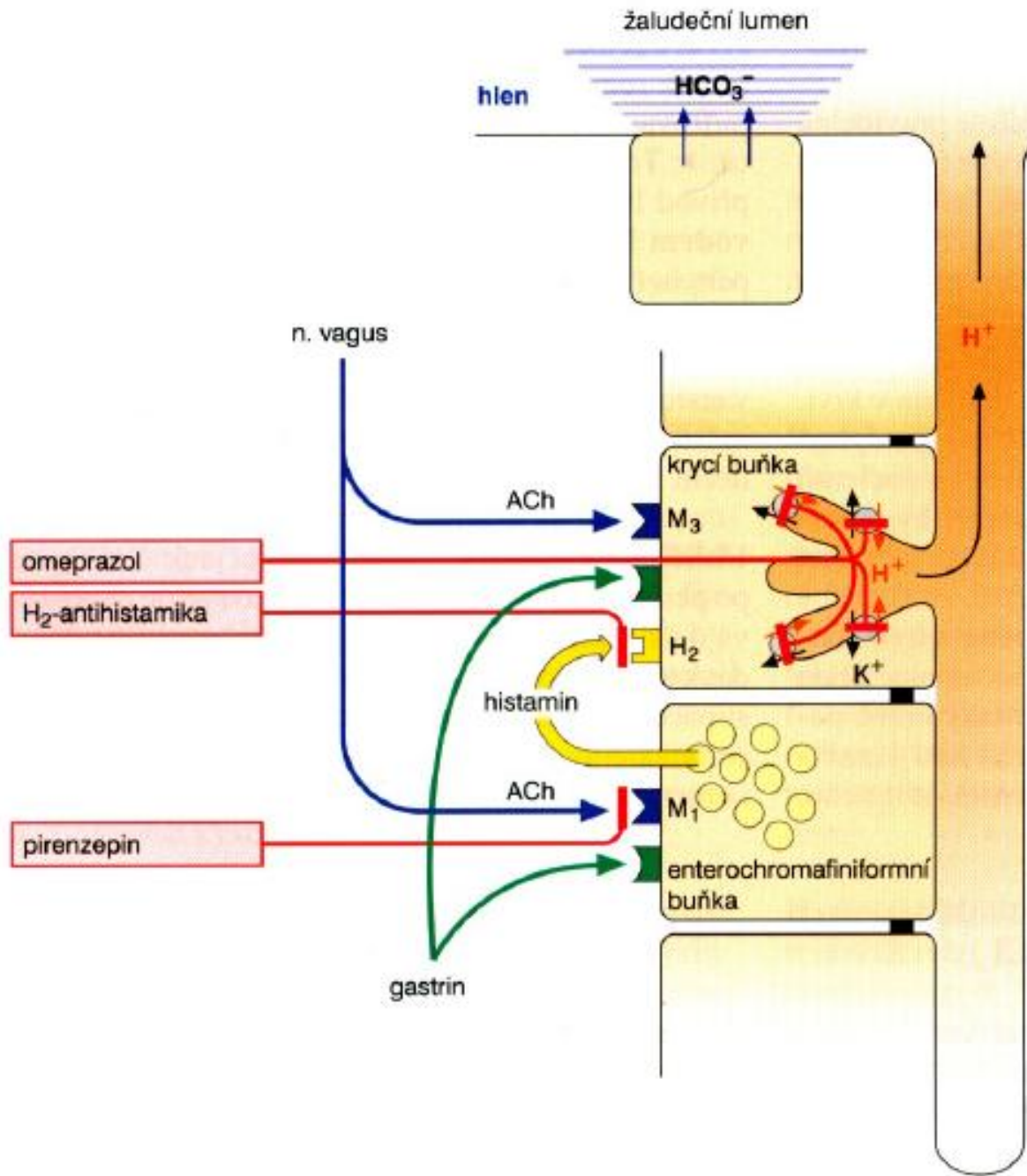
# Terapia gastroduodenálneho vredu

- ▶ **žalúdočný/dvanástnikový vred** = poškodenie steny hornej časti tráv. sústavy pôs. tráv. šťiav; výsledok porušenia rovnováhy medzi ochrannými a škodlivými faktormi
  - ▶ **ochranné**
    - ▶ hlienová vrstva pokrývajúca sliznicu
    - ▶ bikarbonáty
    - ▶ prostaglandíny
    - ▶ primeraný krvný prietok v sliznici
    - ▶ EGF, VIP, NO a iné
  - ▶ **škodlivé**
    - ▶ pôsobenie HCl a pepsínu
    - ▶ prítomnosť *Helicobacter pylori*
    - ▶ endotelíny, reaktívne formy kyslíka a ďalšie



## ▶ žalúdočná sliznica

- ▶ hlavné bunky - produkcia slizničného hlienu a  $\text{HCO}_3^-$  pôsobením PG → neutrálne pH
- ▶ krycie (parietálne) bunky - obsahujú receptory pre gastrín (CCK-B), histamín ( $\text{H}_2$ ) a ACH ( $\text{M}_3$ )
- ▶ ACH sa uvoľňuje z *n. vagus* a gastrín z G-buniek žalúdka
- ▶ väzbou na rec. sa uvoľň.  $\text{Ca}^{2+}$  z cytozolu → stimulácia PK → prostredníctvom  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPázy uvoľnenie  $\text{H}^+$  do lúmenu → kyslé pH (až 1,0)
- ▶ histamín uvoľňujú bunky podobné enterochromafinným (tiež obsah. rec. pre gastrín a ACH-  $\text{M}_1$ )
- ▶ uvoľň. histamín sa viaže na  $\text{H}_2$ -rec. pariet. b. → aktivácia AC → ↑ cAMP → stimulácia PK → aktivácia protónovej pumpy





▶ **príčiny:**

▶ hereditárne

- ▶ krvná sk. 0, ♂, hyperpepsinogénia

▶ endokrinné

- ▶ hyperparatyreóza, Zollinger-Ellisonov sy. (nadprodukcia gastrínu)

▶ vonkajšie faktory

- ▶ káva (dráždi žal. sliznicu), alkohol, fajčenie, príliš veľa korenia, stres

▶ lieky

- ▶ salicyláty, NSAID

▶ *Helicobacter pylori*

- ▶ produkuje ureázu, kt. rozkladá močovinu na  $\text{NH}_3$  a  $\text{CO}_2$ ; poškodzuje protónovú pumpu, ↓ pH žal. prostredia, tox. vplyv na sliznicu



▶ **príznaky:**

▶ bolesť v nadbrušku smerujúca doprava a do oblasti chrbta

▶ **duodenálne vredy**

▶ bolesť nalačno, po jedle ustupuje

▶ objavuje sa pyróza, zápcha, viac kyslých štiav

▶ **žalúdočné vredy**

▶ bolesť po najedení

▶ meléna, červená stolica (príznak krvácania), zvracanie krvi

▶ **terapia:**

▶ zníženie tvorby HCl a acidity žalúdka, eradikácia *H. pylori*, podpora cytoprotektívnych mech.

# Látky znižujúce sekréciu HCl

## ▶ rozdelenie:

- ▶ H<sub>2</sub>-antagonisty
  - ▶ cimetidín, ranitidín (*Arnetin, Ranisan, Ranital*), famotidín (*Famosan, Quamatel, Ulceran, Ulfamid*), nizatidín, roxatidín
- ▶ blokátory protónovej pumpy
  - ▶ omeprazol (*Helicid, Lomac, Oprazole, Tevazol*), pantoprazol (*Controloc, Dyspex, Nolpaza, Ipraalox, Ulprix*), lansoprazol (*Lanzul*), ezomeprazol (*Dereflin, Emanera, Remesolin*)
- ▶ blokátory M<sub>1</sub>-rec. (PSL)
  - ▶ pirenzepín, telenzepín
- ▶ prostaglandíny
  - ▶ misoprostol, enprostil
- ▶ antagonisty gastrínového rec.
  - ▶ somatostatín



## ▶ H<sub>2</sub>-ANTAGONISTY

- ▶ znižujú kľudovú aj stimulovanú (histamínom, ACH, gastrínom, potravou) sekréciu HCl → redukcia o 80-90 % po 6-8 hod. po podaní
- ▶ znižujú koncentráciu pepsínu
- ▶ zvyšujú pH žalúdka → blokáda premeny pepsinogénu na pepsín
  
- ▶ **LI:**
  - ▶ cimetidín → inhibícia CYP450 → zníženie metabolizmu viacerých liečiv → kumulácia
  - ▶ zníženie resorpcie ketokonazolu
  - ▶ antacidá → redukcia vstrebávania H<sub>2</sub>-antihistaminík

► **NÚ:**

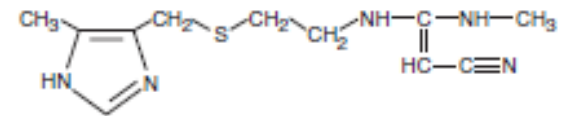
► **cimetidín**

- blokáda androgénnych rec., inh. metabolizmu estr hladiny PL → gynekomastia a možná impotencia u mu
- galaktorea a zníženie libida u žien
- závrate, zmätenosť, vyrážky, myalgie
- vzácne horúčka a prechodná neutropénia

► **novšie**

- nie antiandrogénne úč., nezvyšujú hladinu PL, ostatné NÚ slabšie

- dlhodobá inh. sekrécie HCl → zvýšená sekrécia gastrínu (proliferačný úč. na ECL) → zvýšený výskyt karcinoidu (**exp.**)



**Cimetidine**

*ECL = enterochromafinné bunky*

▶ **I:**

- ▶ terapia žalúdočného a duodenálneho vredu
- ▶ prevencia stresom vyvolaných vredov
- ▶ Zollinger-Ellisonov sy.
- ▶ mastocytóza
- ▶ dyspepsia, ľahká forma refluxnej ezofagitídy

▶ podávanie vo večerných hodinách

▶ **trvanie terapie** → min. 4 týždne pri duod. vrede, pri žalúdočnom až 8 týždňov

## ▶ BLOKÁTORY PROTÓNOVEJ PUMPY

- ▶ najúčinnnejšie, vo forme racemátov
- ▶ pôsobenie na úrovni cieľovej funkcie parietálnej bunky
- ▶ blokáda kľudovej aj stimulovanej sekrécie HCl v terminálnom štádiu
- ▶ neinhibujú sekréciu pepsínu
- ▶ **MÚ:**
  - ▶ inhibícia H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy
  - ▶ liečivá sa vplyvom H<sup>+</sup> iónov (v kyslom prostredí sekreč. kanálikov pariet. b.) menia na aktívne metabolity (vo forme **sulfenamidu**) → viažu sa na SH-sk. protónovej pumpy → **ireverzibilná** blokáda
  - ▶ obnova sekrécie enz. → po syntéze nového enzýmu (min. 17 hod.)
  - ▶ prerušenie terapie → obnova sekrečnej činnosti za **4-5 dní**



- ▶ nestabilné v kyslom prostredí → enterosolventné prípravky

- ▶ **LI:**

- ▶ inh. CYP450 → zníženie metab. warfarínu, fenytoínu a diazepamu

- ▶ zníženie resorpcie ketokonazolu a itrakonazolu

- ▶ **NÚ:**

- ▶ tráviace problémy, bolesti hlavy

- ▶ hypergastrinémia pri vyšších dávkach

- ▶ hyperplázia ECL

- ▶ vysoké dávky → poškodenie zraku

▶ I:

- ▶ monoterapia gastroduod. vredu
- ▶ vrede vyvolané NSAID
- ▶ dyspepsia
- ▶ refluxná ezofagitída, hyperacídna gastritída
- ▶ gastrinóm
- ▶ Zollinger-Ellisonov sy. (liek voľby)
- ▶ eradikačná terapia *H. pylori*
  - ▶ v kombinácii s **dvoma** antimikrobiálne pôs. látkami
    - ▶ ATB - **klaritromycín**, azitromycín, **amoxicilín**, doxycyklín
    - ▶ CHT - metronidazol
    - ▶ soli bizmutu

## ▶ **ANTAGONISTY M<sub>1</sub>-REC.**

- ▶ blokáda parasymptikom zvýšenej sekrécie HCl a motility GIT
- ▶ úč. v dávkach neovplyvň. M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub>-rec. (menej úč. na ♥ a hl. svalstvo)
- ▶ spazmolytický úč. znižuje aj bolesť
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ po vysokých dávkach (blokáda M<sub>2</sub>-rec.)
- ▶ riziko u osôb s latentným glaukómom

## ▶ **PROSTAGLANDÍNY**

- ▶ inh. AC → znížená tvorba cAMP a inhibícia sekrécie HCl
- ▶ aj cytoprotektívny úč.

# Antacidá

- ▶ **slabé zásady** → neutralizácia žalúdovej HCl, ↑ pH na 6,0
- ▶ zníženie aktivity pepsínu (úč. pri pH < 4,0)
- ▶ hlavne pri dvanástnikovom vrede
- ▶ použ. na zač. terapie u pac. s bolesťami, kým nenastúpi úč. látok znižujúcich sekréciu HCl
- ▶ **rozdelenie:**
  - ▶ reaktívne
    - ▶ hydrogénuhličitan sodný, uhličitan vápenatý
  - ▶ absorpčné a koloidné
    - ▶ horečnaté soli (oxid h., hydroxid h., trikremičitan h.)
    - ▶ hlinité soli (hydroxid h., fosforečnan h.)





▶ **požadované vlastnosti:**

- ▶ pôsobenie lokálne v žalúdočnej šťave
- ▶ neresorbovateľnosť
- ▶ schopnosť neutralizovať kyseliny (za hod. 50 mmol H<sup>+</sup>)

## ▶ REAKTÍVNE

### ▶ Hydrogénuhličitan sodný $\text{NaHCO}_3$ (Gaviscon)

- ▶ zvyšuje pH na 7,4
- ▶ uvoľňuje  $\text{CO}_2$  a  $\text{HCO}_3^-$  → neutralizačný a alkalizujúci účinok v plazme, **ALE** v žalúdku → možná stimulácia sekrécie HCl + rozpínanie žalúdka → bolesti v prípade vredu („rebound“ fenomén)
- ▶ **I:**
  - ▶ GIT problémy pri prejedaní sa, pri abúze alkoholu
- ▶ **NÚ:**
  - ▶  $\text{Na}^+$  môže vyvolať retenciu tekutín u pacientov s hypertenziou, srdcovou a renálnou insuficienciou, a edémami

## ▶ ABSORPČNÉ & KOLOIDNÉ

- ▶ vo vode nerozpustné, adsorpcia H<sup>+</sup> iónov (↓ ich. konc.)
- ▶ tvorba gélu chrániaceho žal. sliznicu pred pôsobením HCl

## ▶ HOREČNATÉ SOLI

- ▶ vo forme práškov al. suspenzií
- ▶ reakciou s HCl → chlorid horečnatý → črevo (časť Mg sa resorbuje → hypermagnezémia u pac. so zníženou funkciou obličiek)
- ▶ nezmenený MgCl<sub>2</sub> v čreve → **hnačky**

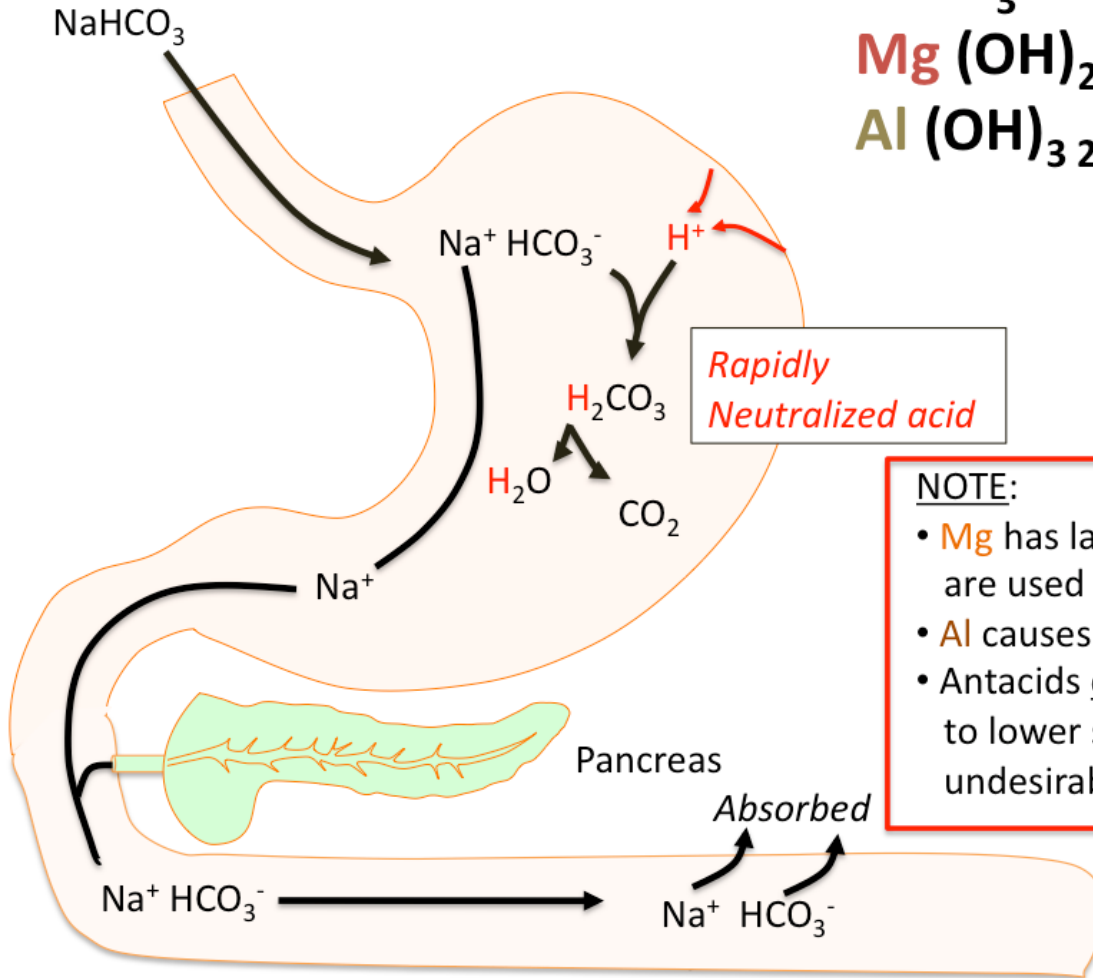
## ▶ HLINITÉ SOLI

- ▶ po reakcii s HCl → **chlorid hlinitý** (časť sa v čreve resorbuje) → **obstipácia**
- ▶ aj adsorpcia pepsín, zvýšenie pH na 3,5
- ▶ tvorba ochrannej vrstvy gélu na sliznici
- ▶  $\text{Al}(\text{OH})_3$  → väzba fosfátov v čreve vo forme nerozp. solí a ich vylúčenie stolicou → deplécia fosforu → hypofosfatémia a uvoľňovania Ca z kostí (osteomalácia)

## ▶ kombinácia horečnatých a hlinitých solí (*Anacid, Maalox*)

- ▶ → magaldrát (OH + síran), hydrotalcit (OH + uhličitan) (*Talcid*), simaldrát
- ▶ predĺženie účinku, zlepšenie chuti
- ▶ zníženie výskytu hnačky a obstipácie

# Na Bicarbonate



*Rapidly Neutralized acid*

## Other Antacids:

- CaCO<sub>3</sub> (H<sup>+</sup> binds w/ CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>)
- Mg (OH)<sub>2</sub> (H<sup>+</sup> binds w/ OH<sup>-</sup>)
- Al (OH)<sub>3</sub> (H<sup>+</sup> binds w/ OH<sup>-</sup>)

**NOTE:**

- Mg has laxative effects (laxatives w/ Mg are used prior to endoscopy)
- Al causes constipation
- Antacids combining Al & Mg are used to lower stomach acid w/o producing undesirable constipation or diarrhea

Adapted from Lullmann H et al. (2005)

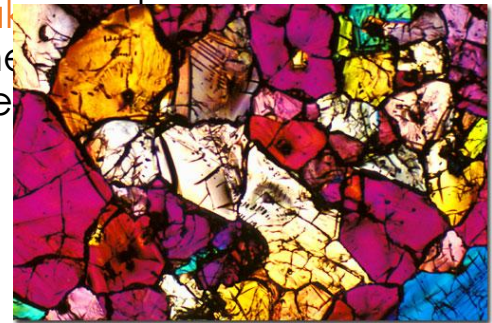
# Cytoprotektívne látky

## ▶ PROSTAGLANDÍNY

- ▶ syntetický PGE<sub>1</sub> - *misoprostol (Arthrotec Forte) a enprostil*
- ▶ protektívny úč., urýchlenie hojenia gastroduod. vredu
- ▶ → zníženie sekrécie HCl, stimulácia produkcie a zvýšenie ochrannej funkcie hlienu, zlepšenie krvného zásobenia sliznice
- ▶ **I:**
  - ▶ prevencia a terapia žal. vredu vyv. NSAID
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ nauzea, hnačky, abdominálne kŕče, pokles TK
  - ▶ poruchy menštruácie
  - ▶ abortívny úč. (**KI** v gravidite)
  - ▶ bolesť kostí a hyperplázia kostnej hmoty u pac. s poruchami pečene

## ▶ **SUKRALFÁT** (*Venter*)

- ▶ komplexná soľ hliníka a oktasulfátu sacharózy (p.o.)
- ▶ nad dne vredu vytvára **ochranný povlak** albumínom, globulínom a fibrinogénom → neviaže HCl; adsorbacia pepsínu, trypsínu a žlčových kyselín
- ▶ zvýšenie tvorby PG
- ▶ účinný len v kyslom pH
- ▶ nutnosť častej aplikácie (4x denne)
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ obstipácia (v dôsledku adstringentného úč.  $Al^{3+}$ ), dyspeptické prejavy
  - ▶ vzácné alergické reakcie



## ▶ **BIZMUTITÉ SOLI**

### ▶ Subcitrát bizmutitý

▶ MÚ ako sukralfát

▶ zvýšená tvorba PG → stimulácia sekrécie bikarbonátu a mucínu

▶ aj antibakt. úč. voči *H. pylori*

### ▶ **NÚ:**

▶ nauzea, vracanie, tmavé sfarbenie jazyka a stolice (Bi)

## ▶ **ANTIHELIKOBAKTERIÁLNE LIEČIVÁ**

▶ vid' „Blokátory protónovej pumpy“



# Liečivá ovplyvňujúce motilitu GIT

- ▶ sympatikus - zníženie motility GIT
- ▶ parasympatikus - zvýšenie motility
  - ▶ parasymptomimetiká - zvýšenie motility (použ. pri atóniach čriev)
  - ▶ parasympatolytiká - zníženie motility
- ▶ **rozdelenie:**
  - ▶ prokinetiká
    - ▶ stimulácia svaloviny a podpora fyziolog. peristaltiky
  - ▶ laxatíva
    - ▶ podpora peristaltiky čriev pri obstipácii
  - ▶ antidiaroidiká (obstipanciá)
    - ▶ zastavenie vyprázdňovania čriev pri hnačke

# Prokinetiká

- ▶ priamo al. nepriamo posilňujú funkciu parasymphatiku → posilnenie účinku *n. vagus*
- ▶ **rozdelenie podľa MÚ:**
  - ▶ antagonisty D<sub>2</sub>-rec.
    - ▶ metoklopramid (*Cerucal, Degan*), domperidón (*Costi*), itoprid (*Itoprid PMCS, Kinito*) → aj inh. ACHE
  - ▶ liečivá selekt. uvoľň. ACH z *plexus myentericus* čreva
    - ▶ cisaprid, prukaloprid
  - ▶ parasymphatomimetiká
    - ▶ fyzostigmín, neostigmín (v min.)
  - ▶ antibiotiká
    - ▶ erytromycín
      - ▶ stimulácia motilínových rec. hl. svalstva GIT
      - ▶ **i.v.** u niekt. pacientov s gastroparézou, pred endoskopiou u pac. s krvácaním GIT

## ▶ ANTAGONISTY D<sub>2</sub>-REC.

- ▶ antagonizovanie úč. D → nepriama stim. cholinerg. úč.
- ▶ zvýšenie motility v **hornej časti** GIT
- ▶ p.o. al. inj. podávanie (pri nutnosti rýchleho nástupu úč.)
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ únava a ospalosť
  - ▶ občas extrapyramídové poruchy a hyperprolaktinémia (*metoklopramid*)
  - ▶ predĺženie QT intervalu v srdci, ventrikulárne arytmie (*domperidón*)
  - ▶ zriedkavo neuroleptický malígny sy.
- ▶ **I:**
  - ▶ gastroezofageálny a duodenogastrický reflux
  - ▶ funkčné dyspesie, pooperačná a diabetická gastroparéza
  - ▶ antiemetiká
  - ▶ úprava pylorospazmu a porúch motility pri migréne

## ▶ CISAPRID

- ▶ stim. 5-HT<sub>4</sub>-rec. → zvýšené uvoľň. ACH z *plexus myentericus* čreva
- ▶ zvýšenie motility **celého** GIT
- ▶ aj iné úč. → predĺženie QT intervalu v srdci
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ hnačky, kŕče čriev, **poruchy srdcového rytmu** (až smrteľné arytmie) → zvýšené riziko pri kombinácii s makrolidovými ATB príp. antimykotikami (ketokonazol, itraconazol)
- ▶ **I:**
  - ▶ gastroezofageálny a duodenogastrický reflux
  - ▶ funkčné dyspepsie, znížená motilita hrubého čreva
  - ▶ terapia chronickej habituálnej obštipácie, a diabetickej a pooperačnej gastroparézy

# Laxatíva

- ▶ **obstipácia** - príčiny:
  - ▶ strava
  - ▶ zúženie lúmenu čreva (napr. nádormi)
  - ▶ lieky (tymoleptiká, opiáty, antagonisty  $\text{Ca}^{2+}$ )
- ▶ mechanizmy pôsobenia laxatív:
  - ▶ zväčšenie obsahu čriev
  - ▶ priamy dráždivý úč. na sliznicu čriev
- ▶ **použitie** → **akútne** (napr. pri požití tox. látok, pred RTG vyšetrením GIT-u), **chronické** (ochorenia konečníka, pri niekt. farmakoterapii)



▶ **rozdelenie podľa MÚ:**

▶ salinické (osmotické)

- ▶ síran horečnatý (horká soľ), hydroxid horečnatý, síran sodný (Glauberova soľ), citrát horečnatý, fosforečnan sodný

▶ neabsorbovateľné cukry

- ▶ laktulóza (*Duphalac, Lactecon*), sorbitol, laktitol, manitol, agar

▶ napučievacie laxatíva

- ▶ karboxymetylcelulóza, tragant, vláknina

▶ lubrikanciá

- ▶ niekt. min. oleje, parafín, dokusát sodný (*Yal*), glycerín

▶ kontaktné laxatíva

- ▶ antrachinóny, difenylmetány

## ▶ SALINICKÉ (OSMOTICKÉ)

- ▶ osmoticky na seba viažu veľké množstvo vody v hrubom čreve → zriedenie črevného obsahu a uľahčenie vyprázdňovania
- ▶ podávajú sa s veľkým množstvom vody
- ▶ nevhodné pri ochoreniach obličiek a pri kongestívnej chorobe srdca
- ▶ najvhodnejšie sú izotonické roztoky
- ▶ účinok o 1-2 hod.

## ▶ NEABSORBOVATEĽNÉ CUKRY

- ▶ polysacharidové polyméry → neabs. sa v GIT
- ▶ viažu osmoticky veľké množstvo vody hl. v tenkom čreve
- ▶ degradácia baktériami na produkty, kt. môžu znížiť pH a zvýšiť osmolaritu zvýšením sekrécie vody a elektrolytov
- ▶ účinok o 2-8 hod.
  - ▶ **sorbitol** → v kombinácii s akt. uhlím pri predávkovaní liekmi
  - ▶ **laktulóza** → úč. vo väčšom množstve (v malom sa rýchlo enzymaticky štiepi na monosacharidy)
  - ▶ **manitol** → p.o. (pôsobenie v hrubom čreve - osmolaxatívum), i.v. (pôsobenie v obličkách - osmodiuretikum)



## ▶ **NAPUČIAVACIE LAXATÍVA**

- ▶ viažu na svoj povrch vodu → zväčšenie objemu a hmotnosti → distenzia čreva a urýchlenie peristaltiky
- ▶ u niekt. pacientov → zvýšená tvorba črevných plynov (meteorizmus)

## ▶ **LUBRIKANCIA**

- ▶ **p.o.** → vytvárajú film na sliznici → zlepšujú klzkosť črevného obsahu, zabraňujú resorpcii vody a elektrolytov v čreve, zmäkčujú črevný obsah a znižujú odpor črevného povrchu
- ▶ účinok o 6-8 hod.
- ▶ nevýhoda → zníženie abs. vit. rozpustných v tukoch
- ▶ použitie napr. u pacientov s hemoroidmi a pri otrave látkami, kt. sa viažu na parafín

## ▶ **KONTAKTNÉ (DRÁŽDIVÉ)**

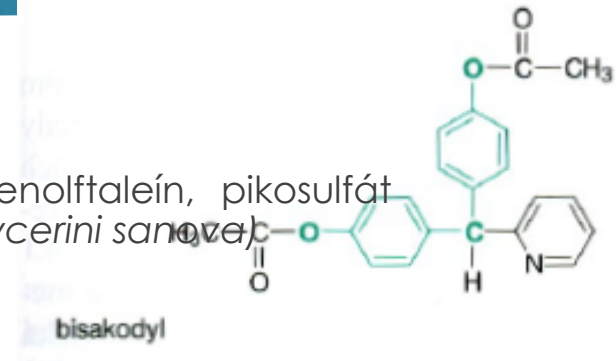
- ▶ zvyšujú motilitu priamym dráždením sliznice hrubého čreva
- ▶ zvyšujú prekrvenie sliznice a peristaltiku
- ▶ inh.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázu v sliznici čreva → znížená resorpcia sodíka a vody → redšia stolica
- ▶ znižujú aj absorpciu Glc

## ▶ **ANTRACHINÓNY** (senna, aloe) (*Regulax, Eucarbon*)

- ▶ v reduk. al. ox. forme, voľné al. glykozidicky viazané
- ▶ aktívna forma sa uvoľňuje úč. črevných baktérií
- ▶ účinok do 6-12 hod. po p.o., do 2 hod. vo forme čapíkov
- ▶ farbí moč do červenohneda

## ► DIFENYLMETÁNY

- → bisakodyl (*Dulcolax, Fenolax*), fenolftaleín, pikosulfát (*Regulax pikosulfát*), glycerín (*Supp. glycerini sanove*)
- zvyšujú aj syntézu PG a cAMP
- p.o. aj vo forme čapíkov



- **!!!** nepoužívať laxatíva dlhodobo → poškodenie čreva, strata vody a elektrolytov (napr.  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  → svalová slabosť a atónia čreva), poškodenie prirodzených defekačných mechanizmov, poruchy motorickej a sekrečnej činnosti čreva

## ▶ INÉ

- ▶ aktivátor Cl<sup>-</sup> kanála (typ 2) v tenkom čreve

- ▶ **lubiprostón**

- ▶ pri chronickej obstipácii a sy. dráždivého čreva

- ▶ antagonisty opioidných rec.

- ▶ **metylaltréxóniumbromid** (*Relistor*)

- ▶ pri zápche vyvolanej opiátmi
  - ▶ podávanie navyše k ostatným laxatívam (inj.)

- ▶ **alvimopan**

- ▶ na skrátenie pooperačného ilea u hospitalizovaných pac. s resekciou t. al. h. čreva (p.o.)

# Karminatíva

- ▶ liečivá proti nadúvaniu, zlepšujú stav pri meteorizme
- ▶ **zástupcovia:**
  - ▶ rastlinné drogy
    - ▶ rasca, aníz, mäta (obsah. éterické oleje) → spazmolytický úč. na črevo
  - ▶ látky zvyšujúce povrchové napätie a znižujúce penivosť → uľahčenie transportu črevného obsahu
    - ▶ dimetylpolysiloxan (dimetikon)
    - ▶ simetikon (*Antiflat, Espumisan, Infacol, Sab Simplex*)

# Antidiaroidá (obstipanciá)

- ▶ **hnačka** = stav, keď je zvýšená frekvencia, vodnatosť alebo množstvo stolice (> 600 g/deň)
- ▶ spojená s poruchou hospodárenia s vodou a elektrolytmi
  - ▶ **akútna** - rýchly nástup, slabosť, bolesti, niekedy zvýšenie teploty a vracanie - črevné infekcie
  - ▶ **chronická** - dlhší výskyt, neformovaná stolica - hormonálne a iné faktory, niekt. liečivá → poruchy črevnej sekrécie (lax., MK, PG), poruchy osmot. rovnováhy (lax., antacidá, elektrolyty, niekt. nutričné faktory), zvýšenie črevnej motility (PSM, lax.), poškodenie črevnej flóry (ATB, antimetabolity), poškodenie črevnej sliznice (salicyláty, kolchicín, ATB)
- ▶ antidiaroidá **len ak** hnačka pretrváva po odstránení prim. príčiny



▶ **rozdelenie:**

▶ antipropulzíva

▶ difenoxylát, loperamid

▶ črevná adsorbencia

▶ adsorbčné uhlie, metylcelulóza, diosmektit (*Smecta*), kaolín, pektín

▶ liečivá hnačky cestovateľov

▶ bizmut subsalicylát

▶ terapia hnačky pri karcinoide

▶ somatostatín - oktreatid (*Sandostatin*)

+ dezinficiencia

+ nifuroxazid (*Endiex*)

## ▶ ANTIPROPULZÍVA

- ▶ slabý prienik do CNS → min. centrálné účinky
- ▶ aktivácia presynapt. *morfínových* rec. → inhibícia uvoľň. ACH → zníženie peristaltiky
- ▶ nevhodné u mladých pac. a u pac. s kolitídou (možnosť vzniku tox. megakolónu)
- ▶ **DIFENOXYLÁT** (*Reasec*)
  - ▶ **analóg** petidínu
  - ▶ úč. na CNS len pri veľmi vysokých dávkach
  - ▶ biolog. aktívny metabolit - *kys. difenoxylová*
- ▶ **LOPERAMID** (*Imodium, Lopacut*)
  - ▶ **synt. derivát** petidínu, použ. samostane al. v komb. s trimetoprimom
  - ▶ znižuje intersticiálnu sekréciu vody a elektrolytov vyv. *kys. deoxycholovou* a PG



## ▶ ČREVNÉ ADSORBENCIÁ

- ▶ inertné látky s veľkým aktívnym povrchom častíc → viažu na seba vodu, aj mikroorganizmy a toxíny
- ▶ protektívny úč. na črevnú sliznicu
- ▶ menej účinné ako antipropulzíva

## ▶ LIEČIVÁ HNAČKY CESTOVATEĽOV

- ▶ Bizmut subsalicylát
  - ▶ účinný až v 60% prípadov
  - ▶ dobre adsorbuje enterotoxíny produkované *E. coli*
  - ▶ aj protizápalový úč. (salicylátová zložka)

## ▶ TERAPIA HNAČKY PRI KARCINOIDE

### ▶ SOMATOSTATÍN - OKTREETID (*Sandostatin*)

- ▶ prirodzený somatostatín je uvoľň. z parakrinných b.,  $\delta$ -b. GIT-u a pankreasu, ako aj z hypotalamu
- ▶ **oktreetid** = syntetický oktapeptid podobný somatostatínu
- ▶ znižuje sekréciu HCl a pepsinogénu, črevnej tekutiny a bikarbonátu, znižuje kontraktilitu hladkého svalstva, spomaľuje motilitu GIT
- ▶ aj pri krvácaní GIT a poruchách motility
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ steatorea a nedostatok vit. rozp. v tukoch (v dôsledku porušenej sekrečnej schopnosti pankreasu)
  - ▶ nauzea, bolesti brucha, nafukovanie
  - ▶ hyper- alebo hypoglykémia (zriedkavo)
  - ▶ bradykardia

# Digestíva

- ▶ upravujú poruchy trávenia spôsob. nedostatočnou produkciou prirodzených žalúdočných a pankreatických enzýmov
  - ▶ pankreatické enzýmy
  - ▶ proteolytické enzýmy
    - ▶ p.o prípravky obsah. *papaín*, *chymotrypsín*
    - ▶ pri niekt. systémových och. (RA)



# Pankreatické enzýmy

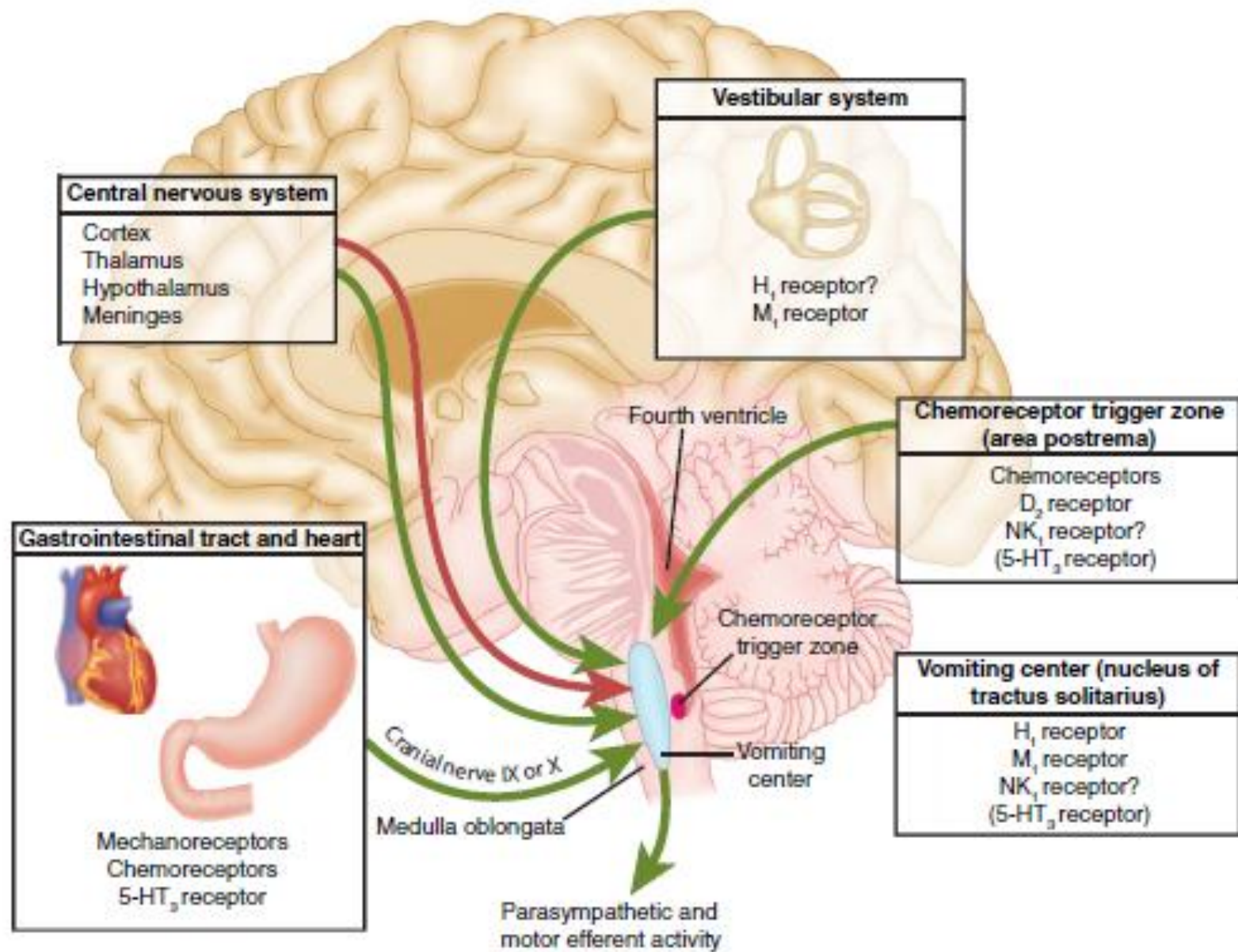
- ▶ základné enz. v organopreparátoch - lipázy, amylázy a proteázy
  - ▶ p.o., potrebné vyššie dávky (rozklad. sa v kyslom prostredí žalúdka vplyvom pepsínu)
- ▶ **pankreatín** (*Kreon, Pancreolan, Pangrol, Wobenzym*)
  - ▶ komplex enz. z bravč. pankreasov
  - ▶ aj úprava pocitu plnosti a meteorizmu
  - ▶ podávanie pred jedlom
  - ▶ pri zníženej funkcii pankreasu a pri chron. pankreatitíde
- ▶ **takadiastáza** (*Orenzym*)
  - ▶ zmes amyláz z plesne *Aspergillus oryzae*
  - ▶ uľahčuje štiepenie škrobu
  - ▶ pri dyspepsiách a poruchách trávenia strukovín, ovocia a zeleniny

# Emetiká a antiemetiká

- ▶ nauzea a vracanie → dehydratácia, porušenie vnútorného prostredia a elektrolyt. rovnováhy (hypochloremická alkalóza), nutričná deplécia
- ▶ **vznik vracania:**
  - ▶ podráždenie sliznice pažeráka a žalúdka (5-HT<sub>3</sub>-rec.)
  - ▶ pôsobenie endogénnych toxínov a niekt. liekov na chemorecepčnú zónu vracania (5-HT<sub>3</sub>-rec.)
  - ▶ podráždenie vestibulárneho aparátu (M<sub>1</sub> a H<sub>1</sub>-rec.)
  - ▶ podráždenie centra pre vracanie (M<sub>1</sub>-rec.)
  - ▶ emocionálne faktory



neurokinín-1



# Emetiká

- ▶ síran meďnatý
  - ▶ periférny úč., dráždi žalúdočnú sliznicu
- ▶ vínan draselno-antimonitý
- ▶ emetín (metylcefaelín)
  - ▶ améboicídne, emetické a expektoračné úč.
  - ▶ s apomorfínom → terapia alkoholizmu
- ▶ apomorfín

# Antiemetiká

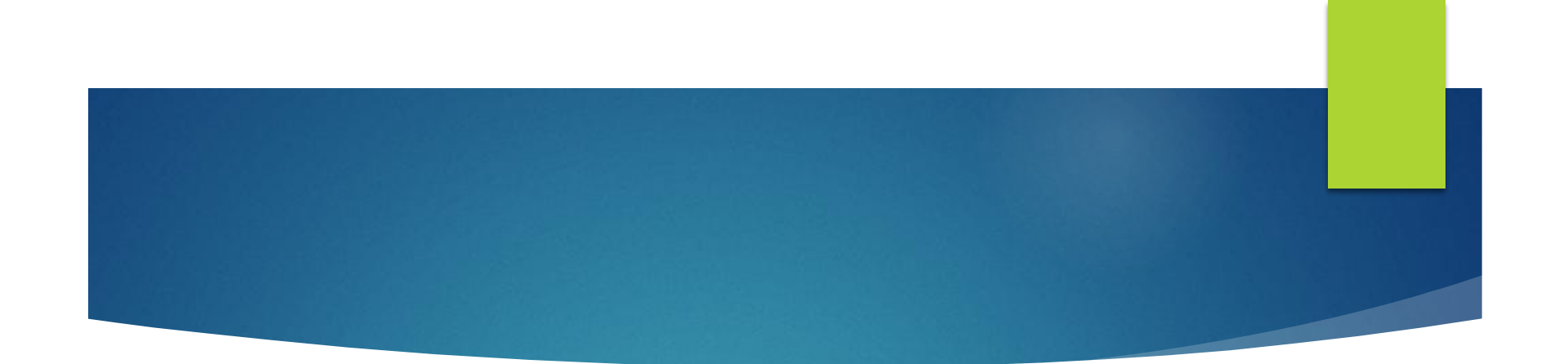
- ▶ **I:**
  - ▶ kinetózy, vertigo
  - ▶ vracanie pri chemoterapii a rádioterapii
  - ▶ vracanie pri mozg. nádoroch
  - ▶ vracanie pri zvýšenom vnútrolebečnom tlaku
  - ▶ vestibulárne poruchy (Meniérova choroba)
  - ▶ pooperačná nauzea
  - ▶ vracanie počas I. trimestra gravidity
- ▶ **MÚ:**
  - ▶ antagonizovanie D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, H<sub>1</sub> a M<sub>1</sub>-rec.
  - ▶ útlm niekt. štruktúr CNS





▶ **rozdelenie:**

- ▶ antihistaminiká (antag. H<sub>1</sub>-rec.)
  - ▶ prometazín (*Prothazin*), dimenhydrinát (*Arlevert*), embramín (*Medrin*), moxastín (*Kinedryl*), betahistín (ag. H<sub>3</sub>-rec.), cinarizín (*Arlevert*, *C. Sandoz*, *Stugeron*)
- ▶ anticholinergiká
  - ▶ skopolamín
- ▶ antagonisty 5-HT<sub>3</sub>-rec.
  - ▶ ondansetrón (*Onsetrogen*, *Zofran*), granisetrón (*Emegar*, *Granegis*, *Rasetron*), tropisetrón, dolasetrón, palonosetrón (*Aloxi*)
- ▶ antagonisty D<sub>2</sub>-rec.
  - ▶ metoklopramid, domperidon, prochlórperazín, perfenazín, tietylperazín, haloperidol, droperidol

- 
- ▶ BDZ
    - ▶ diazepam, lorazepam, alprazolam
  - ▶ kortikosteroidy
    - ▶ dexametazón, metylprednizolón
  - ▶ kanabinoidy
    - ▶ dronabinol, nabilon
  - ▶ antagonisty neurokinínu-1
    - ▶ vofopitant, aprepitant (*Emend*), fosaprepitant (*Ivemend*)
      - ▶ blokáda v *area postrema* - brániá substancii P naviazať sa na NK<sub>1</sub>-rec.

# Antihistaminiká

- ▶ aj parasymptolytický a centrálné sedatívny úč. → **nežiaduci** → zníženie psych. koncentrácie
- ▶ iné NÚ → zmeny TK, fotosenzitivita, extrapyramíd. úč.
- ▶ **I:**
  - ▶ nauzea a vracanie pri kinetózach, vertigo
  - ▶ užiť pred začatím cesty
  - ▶ možné zosilnenie účinku pôsobením vit. B<sub>6</sub>
- ▶ **BETAHISTÍN** (agonista H<sub>3</sub>-rec.) (*Avertin, Emperin, Polvertic*)
  - ▶ analóg histamínu
  - ▶ mech. spätnej väzby znižuje uvoľň. H a iných med.
  - ▶ terapia vracania pri Meniérovom sy. → upravuje mikrocirk. ucha
  - ▶ **NÚ:**
    - ▶ nauzea, vracanie, exantémy a bolesti hlavy

# Antagonisty 5-HT<sub>3</sub>-rec.

- ▶ úč. v chemorecepčnej spúšťacej zóne
- ▶ nemajú úč. na motilitu GIT
- ▶ **I:**
  - ▶ prevencia a liečba nauzey a vracania vyv. chemoterapiou a rádioterapiou
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ bolesti hlavy
  - ▶ závrate
  - ▶ obstipácia
  - ▶ suchosť v ústach

# Antagonisty D<sub>2</sub>-rec.

## ▶ FENOTIAZÍNY & BUTYROFENÓNY

- ▶ úč. v chemorecepčnej spúšťacej zóne
- ▶ aj antihistaminergický a parasympatolytický úč.
- ▶ z fenotiazínov má typický antiemetický úč. **tietylperazín** (*Torecan*)
- ▶ **I:**
  - ▶ vracanie vyv. rádioterapiou
  - ▶ pooperačné vracanie
  - ▶ vertigo, kinetózy, migréna
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ sedatívny úč., extrapyramídové prejavy, zmeny TK
  - ▶ **metoklopramid** → hyperprolaktinémia

# Ostatné

## ▶ **BDZ**

- ▶ hl. pri vracaní psychogénneho pôvodu
- ▶ preventívne pri antikanceróznej liečbe
- ▶ **zvyšujú** antiemetické pôsobenie kortikosteroidov

## ▶ **KORTIKOSTEROIDY**

- ▶ neznámy mech. antiemetického úč.
- ▶ použitie pri stredne ťažkom vracaní pri antikanceróznej liečbe
- ▶ **zvyšujú** pôsobenie iných antiemetík, resp. **znižujú** NÚ

## ▶ **KANABINOIDY**

- ▶ pri vracaní vyv. dráždením chemorecepčnej spúšťačnej zóny

# Hepatoprotektíva a liečivá biliárneho s.

## ▶ HEPATOPROTEKTÍVA

- ▶ pri liečbe chronických och. pečene
- ▶ aj akútne poškodenie pečene pri otrave hubami
- ▶ menej účinné pri zápalových a metabolických poruchách
- ▶ **MÚ:**
  - ▶ **cytoprotektívny úč.** → pôsobenie na b. membrány, antiox. pôsobenie, stimulácia proteosyntézy, pôsobenie proti steatóze
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ dyspeptické ťažkosti, hnačky, alergické kožné prejavy
  - ▶ **IFN- $\alpha$**  → myalgia, triaška, bolesti hlavy, zriedkavo kardiomyopatie
- ▶ **zástupcovia:**
  - ▶ silymarín (*Flavobion, Lagosa*), kys. tioktová (*Thioctacid, Thiogamma*), esenciálne fosfolipidy (*Essentiale Forte N*), interferóny (IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 2 $\alpha$ , IFN- $\beta$ ), ornitín

## ▶ LIEČIVÁ OVPLYVŇUJÚCE BILIÁRNY SYSTÉM

- ▶ hlavnú úlohu pri trávení tukov má **žlč** → tvorba v pečeni, skladovanie v žlčníku → odtiaľ do duodena
- ▶ zložky → žlč. kyseliny, cholesterol, fosfolipidy, žlč. farbivá (bilirubín, biliverdín)
- ▶ žlčové kyseliny:
  - ▶ zvyšujú vyluč. žlče, znižujú tvorbu žlče, modulujú syntézu a vylučovania cholesterolu
  - ▶ zlepšujú črevnú resorpciu tukov a resorpciu vit. rozpustných v tukoch
- ▶ **rozdelenie:**
  - ▶ cholagogá
    - ▶ choleretiká
    - ▶ cholekinetiká
  - ▶ liečivá rozpúšťajúce žlčové kamene



## ▶ CHOLAGOGÁ

- ▶ liečivá porúch odbúravania lipidov z nedostatku tvorby a vylučovania žlče
- ▶ cholaretiká = zvýšená tvorba tekutejšej žlče a jej vylučovanie
- ▶ cholekinetiká = stimulácia kontrakcie žlčníka a jeho vyprázdňovanie

### ▶ HYMEKROMÓN (*Isochol*)

- ▶ derivát kumarínu s cholaretickým úč.
- ▶ aj relax. úč. na žlčové cesty
- ▶ použ. pri biliárnej dyspepsii, chron. cholecystopatiách, dyspeptických ťažkostiach, chron. hepatopatiách, chron. pankreatitídach, pri cholelitiáze a chron. cholecystitíde

### ▶ FENIPENTOL (*Febichol*)

- ▶ zvyšuje objem vylučovanej žlče a sekréciu žlče s vyšším obsahom vody

## ▶ PRÍRODNÉ LÁTKY

- ▶ horčičné drogy → chelidonín, berberín, protopín; cynarín, kurkumín
- ▶ žľčové kyseliny → kys. cholová a dehydrocholová
- ▶ stimulujú produkciu zriedenej žlče s vyšším obsahom vody
- ▶ emulgujú v hrubom čreve tuky a zvyšujú aktivitu lipázy pre ich hydrolýzu a lepšie vstrebávanie
- ▶ majú mierny hypolipidemický účinok

## ▶ CHOLELITOLYTIKÁ (liečivá rozpúšťajúce žľčové kamene)

- ▶ **žľč** obsah. tri lipidové zložky → žľčové kyseliny, cholesterol a fosfolipidy, kt. sú v rovnováhe
- ▶ nerozpustný cholesterol je tvorbou komplexov s PL a ŽK udržiavaný v rozpustnej forme
- ▶ zvýšené množstvo CH al. znížené množstvo ŽK → CH sa nestačí rozpúšťať → tvorba **cholesterolových kameňov**
- ▶ na ich rozpúšťanie → **kys. chenodeoxycholová** a **ursodeoxycholová**, príp. **éterické oleje** (kromentol, mentón, borneol,  $\alpha$ - a  $\beta$ -pinén, limonén)

### ▶ KYS. CHENODEOXYCHOLOVÁ

- ▶ rozpúšťanie nekalcifikovaných žlčových kameňov
- ▶ inh. endogénnu syntézu cholesterolu
- ▶ **NÚ** = hnačka a cholestatický sy.

### ▶ KYS. URSODEOXYCHOLOVÁ (*Ursofalk, Ursosan*)

- ▶ inh. resorpciu, syntézu a vylučovanie endog. cholesterolu
- ▶ **I** = prim. biliárna cirhóza, cholestat. sy., bilárna refluxná ezofagitída a iné

# LIEČIVÁ BRONCHIÁLNEJ ASTMY

- ▶ **ASTMA** = chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest spojené s bronchiálnou hyperreaktivitou (precitlivenosťou)
- ▶ príznaky → spojené s obštrukciou dýchacích ciest, kt. je väčšinou reverzibilná (spontánne al. ako odpoveď na liečbu)
- ▶ úloha pri rozvoji chronického zápalu DC → **eozinofily** a **mastocyty** → na povrch ich membrán sa viažu IgE, kt. reakciou s Ag vyvolávajú uvoľnenie mediátorov zápalu → bronchokonstrikcia

▶ mediátory zápalu:

- ▶ **preformované** (v granulách) → biogénne amíny (histamín), chemotaktické faktory (pre eozinofily a neutrofile - ECF-A, NCF-A), neutrálne proteázy, tryptázy, substancia P a iné
- ▶ **novovytvorené** (membr. pôvodu) → produkty COX (PGF<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) a 5-LOX (LTB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>)

▶ obštrukcia dých. ciest

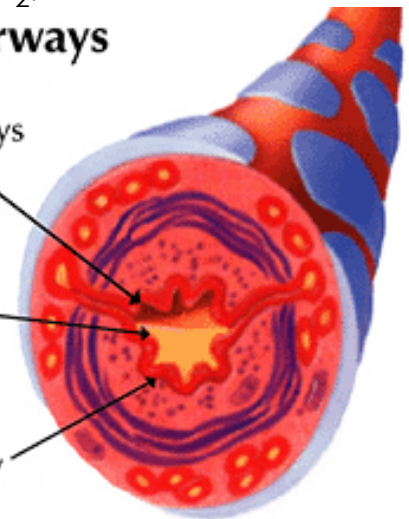
- ▶ spôsobená troma základnými faktormi:
  - ▶ spazmom hladkého svalstva bronchov
  - ▶ edémom sliznice
  - ▶ hypersekréciou viskózneho hlienu

**Asthma Airways**

Inflamed Airways

Mucus fills  
airway

Muscle layer  
tightens  
around airway



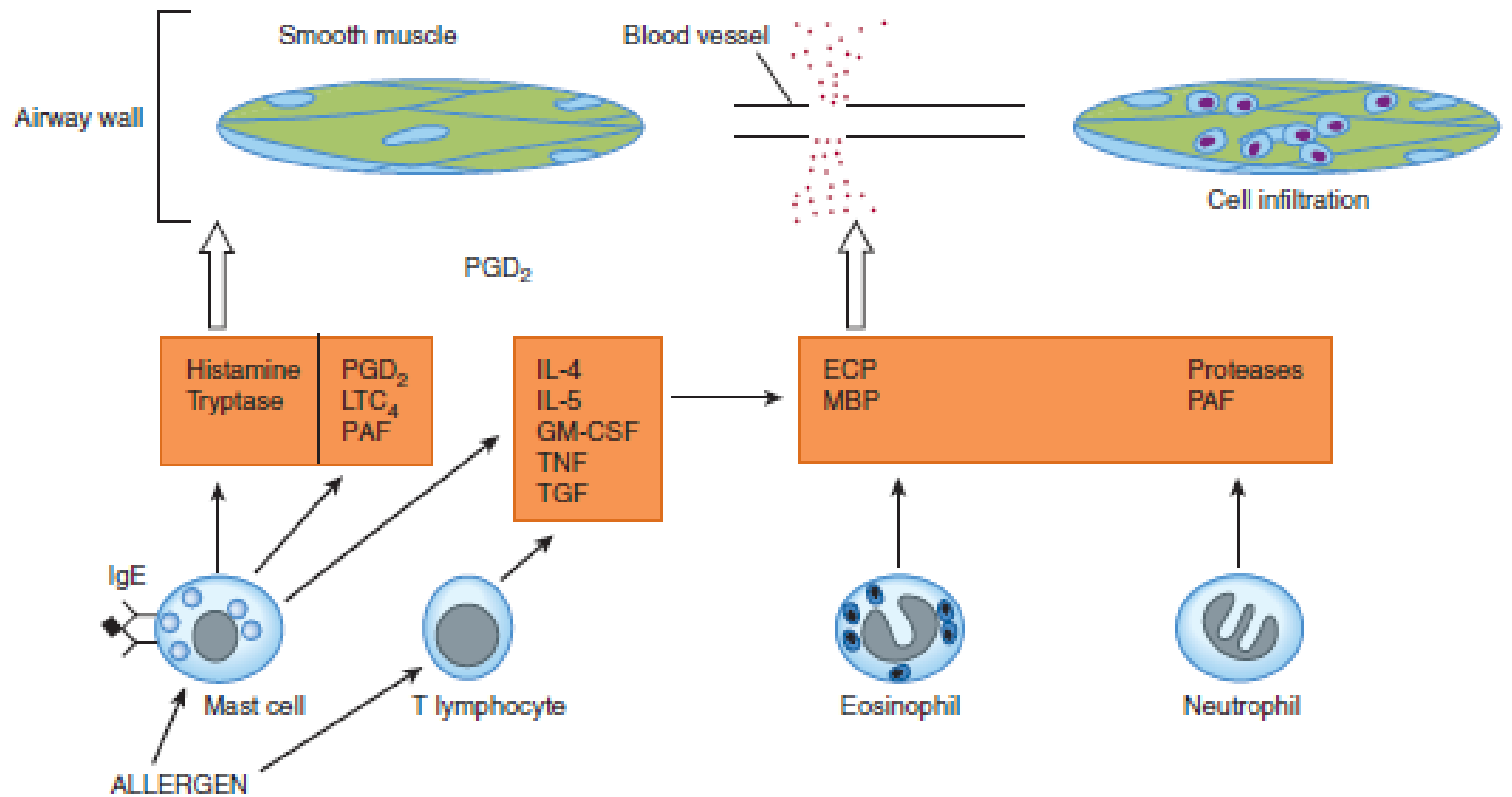
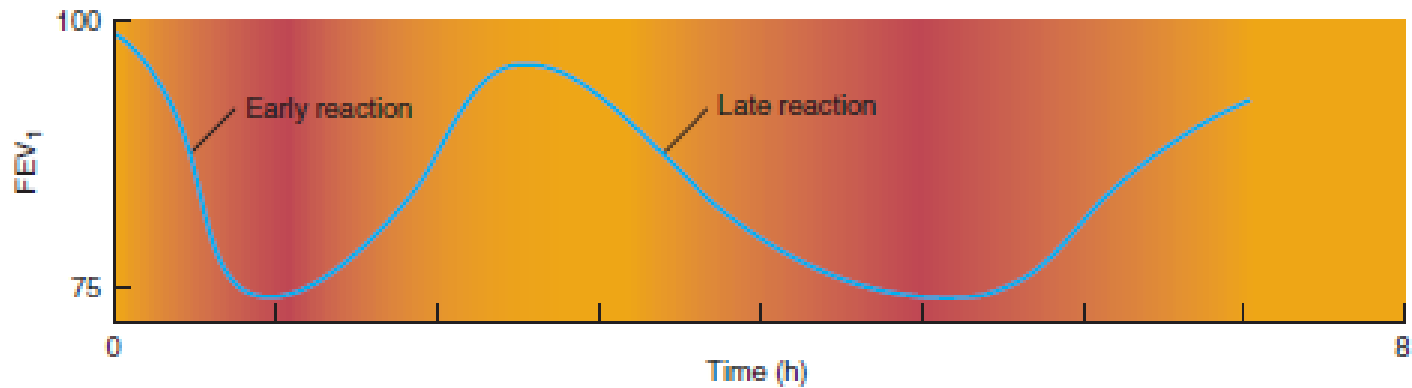
- ▶ **záchvaty** spojené s poruchami dýchania, dyspnoe (expiračné so sťaženým výdychom), piskotmi a kašľom → dve fázy:

- ▶ **skorá (fyziologická)**

- ▶ vyv. spazmom hladkého svalstva DC a reverz. zúžením dých. ciest
- ▶ mediátory uvoľň. z mastocytov, MF, trombocytov a pod.

- ▶ **pozdna (patologická)**

- ▶ po 3-6 hod. od začiatku skorej fázy
- ▶ akútna zápalová reakcia sliznice bronchov, hyperplázia buniek v stene dých. ciest
- ▶ zvýšená reaktivita bronchov na alergény
- ▶ zodpovedné mediátory - cytokíny - aktivujú eozinofily, stimulujú produkciu IgE prostr. B-lymfocytov, a stim. produkciu hlienu
- ▶ chemotaktický faktor je PAF







## ▶ **typy záchvatov astmy:**

### ▶ mierne

- ▶ občasný výskyt príznakov
- ▶ v dôsledku expozície antigénom al. určitým škodlivinám, fyzickej námahy, vírusovej infekcie hornej časti DC

### ▶ ťažké

- ▶ časté záchvaty s dyspnoe, predovšetkým v noci
- ▶ chronické zúženie DC spôsob. chronické zhoršenie dýchania

## ► TERAPIA:

- zabránenie al. zmiernenie astmatického záchvatu
  - potrebné uvoľnenie bronchospazmov → **bronchodilatanciá**
- profylaxia záchvatu
  - potrebné zníženie citlivosti bronchov → **protizápalové liečivá**

- najčastejšie podávanie - inhalačné  
vd  
tra



# PROTIZÁPALOVÉ LIEČIVÁ

## ▶ rozdelenie:

### ▶ glukokortikoidy

- ▶ beklometazón dipropionát, flunizolid, triamcinolón, betametazón, budesonid, flutikazón
- ▶ prednizón, prednizolón, metylprednizolón, dexametazón, hydrokortizón

### ▶ inhibítory degranulácie mastocytov

- ▶ kromoglykát sodný, nedokromil sodný, ketotifén

### ▶ antileukotriény

- ▶ montelukast, zafirlukast, zileuton

### ▶ monoklonálne protilátky

- ▶ omalizumab

## ▶ nutné pravidelné podávanie (aj niekoľko týždňov)

## ▶ **GLUKOKORTIKOIDY**

- ▶ tvorba v *zona fasciculata* kôry nadobličiek
- ▶ účinné pri chronickom zápalovom procese
- ▶ inhalačné účinnnejšie ako p.o. → pôsobia priamo na epiteliálne bunky dých. ciest + min. systémové účinky
- ▶ **MÚ:**
  - ▶ zníženie tvorby a infiltrácie zápalových buniek (lymfocytov, eozinofilov a mastocytov) do tkaniva bronchov
  - ▶ redukcia tvorby prozápalových mediátorov (cytokínov)
  - ▶ zvýšenie tvorby protizápalových mediátorov - **lipokortínov** (inh. PLA<sub>2</sub> → inh. COX a LOX, ↓ uvoľň. kys. arachidónovej z membr. PL, inh. tvorby PAF a eikozanoidov)
  - ▶ inh. syntézy IL-3, kt. reg. produkciu mastocytov

- ▶ vhodnejšie látky, ktoré sú rýchlo metabolizované v pečeni → menšie celkové účinky
  - ▶ budesonid, beklometazón dipropionát, flunisolid, flutikazón
- ▶ pri prechode z p.o. na inh. GK → pomalá zmena, aby **nedošlo** k supresii kôry nadobličiek
  
- ▶ **LI:**
  - ▶ rifampicín → zníženie účinku GK
  - ▶ ketokonazol → zvýšenie supresívneho úč. GK na nadobličku
  - ▶ GK zvyšujú kardiotoxicitu digoxínu
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ predovšetkým pri celkovej aplikácii
  - ▶ **inj.** → osteonekrózy hlavy femuru, nekrózy svalov v mieste vpichu
  - ▶ spomalenie rastu u detí
  - ▶ **inh.** → kandidová infekcia v oblasti úst, zachrípnutie, poruchy hlasu (na predídanie inh. pred jedlom al. vypláchnuť ústa po aplikácii)

▶ **I:**

▶ mierne štádium - inhalačné GK

- ▶ beklometazón dipropionát (*Beclomet, Ecobec, Foster, Nasobec*), flunizolid, triamcinolón, betametazón, budesonid (*Budelin, Budair, Miflonid, Pulmicort, Symbicort Turbuhaler*), flutikazón (*Avamys, Flixotide, Seretide*), mometazón (*Aşmanex, Nasonex*), **ciklezonid** (*Alvesco*) - metab. na aktívny metabolit v pľúcach

▶ ťažká astma - p.o. podávané GK

- ▶ prednizón, prednizolón, metylprednizolón (*Metypred*)

▶ status asthmaticus - parenterálne podanie

- ▶ i.m. metylprednizolón a dexametazón (*Dexamed*), triamcinolón (depotný)
- ▶ i.v. hydrokortizón (*Hydrocortison VUAB*)

▶ **KI:**

- ▶ neliečená TBC, hypersekrečná bronchitída so superinfekciou

## ▶ INHIBÍTORE DEGRANULÁCIE MASTOCYTOV

### ▶ KROMOGLYKÁT SODNÝ (*Nalcrom, Cromobene*), NEDOKROMIL SODNÝ (*Tilade Mint*)

- ▶ inh. transmembránového influxu  $\text{Ca}^{2+}$  → stabilizácia membrány a inh. degranulácie mastocytov (vyvolaná reakciou IgE s Ag, stresom, infekciou, fyz. námahou al.  $\text{SO}_2$ ) → inh. uvoľňovania mediátorov zápalu (histamín, kiníny, LT, chemotakt. faktory)
- ▶ neovplyvňujú relaxáciu hladkého svalstva bronchov
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ podráždenie sliznice hrtana, kašeľ, suchosť v ústach, kongescia nosovej sliznice (zriedkavo)
- ▶ **I:**
  - ▶ nevhodný pri akútnych záchvatoch astmy
  - ▶ použitie aj pri alergickej rinitíde al. konjunktivitíde

▶ **KETOTIFÉN** (*Denerel*)

- ▶ inh. uvoľň. mediátorov z mastocytov a bazofilov
- ▶ antag. úč. voči  $\text{Ca}^{2+}$  v depolarizovanom hl. svale
- ▶ zvyšuje senzitivitu  $\beta$ -rec. v bronchoch → stabilizácia tonusu
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ útlm CNS (potencovaný H-S, antihistaminikami aj alkoholom)
- ▶ **I:**
  - ▶ dlhodobá profylaxia astmy, alerg. bronchitídy, rinitídy a konjunktivitídy, a alerg. dermatóz



## ▶ ANTILEUKOTRIÉNY

### ▶ cysteinylové LT (LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> a E<sub>4</sub>)

- ▶ produkty metab. kys. arachidónovej LOX cestou
- ▶ tvorené mastocytmi, eozinofilmi, makrofágmi aj bazofilmi
- ▶ väzba na CysLT rec. v dých. cestách → patofyziologické pochody podieľajúce sa na vzniku **astmy** (edém DC, kontrakcia hl. svaloviny bronchov, zvýšená sekrécia hlienu...)

### ▶ **liečivá:**

- ▶ antagonisty CysLT<sub>1</sub>-rec. (montelukast, zafirlukast)
- ▶ inh. 5-LOX (zileuton)
- ▶ blokujú syntézu a úč. uvoľnených mediátorov zápalu

- ▶ **MONTELUKAST** (*Actamone, Astmasan, Miralust, Monkasta, Singulair, Spiromon*), **ZAFIRLUKAST** (*Accolate*)

- ▶ **MÚ:**

- ▶ modulácia bronchokonstrikcie, zvýšenej cievnej permeability a kumulácie eozinofilov (vyv. LTD<sub>4</sub>)
- ▶ potlačenie bronchiálneho zápalu a hypersenzitivity

- ▶ **NÚ:**

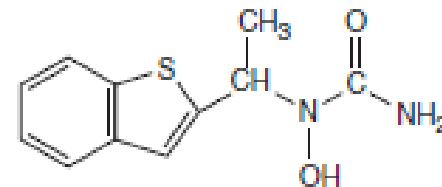
- ▶ časté bolesti hlavy, zriedkavo neuropatie a eozinofília

- ▶ **I:**

- ▶ profylaxia a chronická terapia astmy
- ▶ prevencia bronchokonstrikcie vyv. telesnou námahou
- ▶ **NIE** pri status asthmaticus

## ▶ ZILEUTON

- ▶ inhibícia 5-LOX a tým inh. syntézy LT
- ▶ → vplyv na migráciu Eoz a Neu, agregáciu monocytov, adhezivitu Leu, cievnu permeabilitu, kontrakciu hl. svaloviny
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ bolesti hlavy, dyspepsia, abdominálna bolesť, nauzea
  - ▶ možné hepatotox. účinky (zvýšenie ALT)
- ▶ **I:**
  - ▶ **nie** pri akútnom astmatickom záchvate,



**Zileuton**

## ▶ MONOKLONÁLNE PROTILÁTKY

### ▶ OMALIZUMAB (*Xolair*)

- ▶ rekombinantná humanizovaná IgG1-κ monoklonálna protilátka
- ▶ blokuje väzbu IgE na receptory na mastocytoch a iných zápalových bunkách → ↓ množstvo voľného IgE pre spustenie alergickej reakcie
- ▶ neaktivuje IgE už naviazaný na b. → nevyvoláva degranuláciu mastocytov
- ▶ **I:**
  - ▶ zlepšuje bronchospazmy u astmatikov
  - ▶ zlepšuje konjunktivitídu a nosovú kongesciu u pacientov so sezónnou alergickou rinitídou

# BRONCHODILATANCIÁ

- ▶ terapia rozvinutej akútnej astmatickej reakcie
- ▶ **rozdelenie:**
  - ▶  $\beta$ -sympatomimetiká
    - ▶ adrenalín (*Adrenalin Léčiva, EpiPen, Jext*), efedrín (*Ephedrin Biotika*) - inj.
  - ▶ selektívne  $\beta_2$ -sympatomimetiká
    - ▶ krátkodobo účinkujúce
      - ▶ salbutamol (*Ecosal Easi-Breathe, Ventilastin Novolizer, Ventolin*), fenoterol (*Berodual N, Berotec*), terbutalín
    - ▶ strednedlhodobo účinkujúce
      - ▶ klenbuterol (*Spiropent*)
    - ▶ dlhodobo účinkujúce
      - ▶ prokaterol, **indakaterol** (*Onbrez Breezhaler*), formoterol (*Atimos, Flutiform, Foradil, Foster, Symbicort*), salmeterol (*Seretide*)



▶ metylxantíny

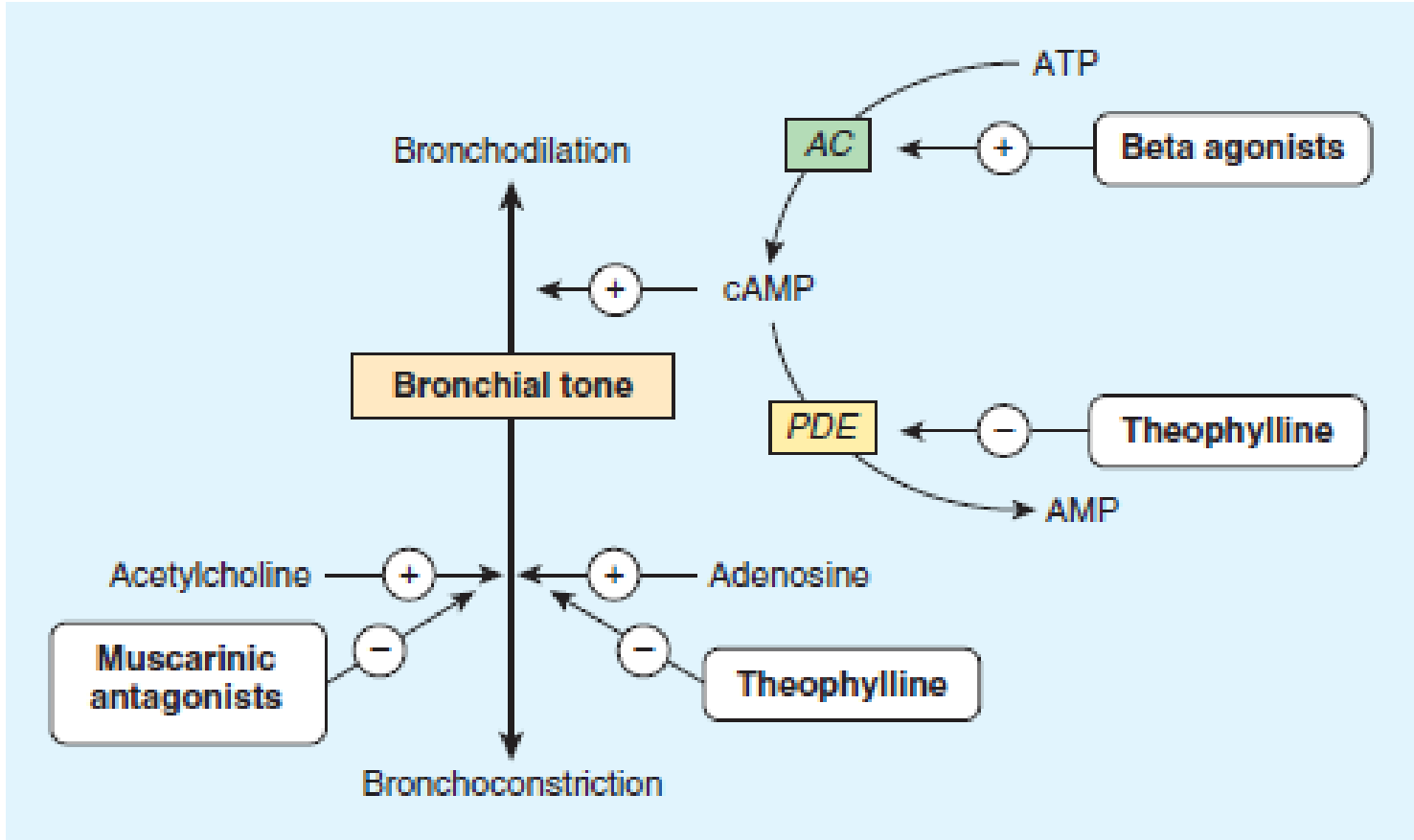
▶ teofylín (*Afonilum, Euphyllin, Theoplus, Syntophyllin*)

▶ anticholinergiká

▶ ipratrópium (*Atrovent, Berodual N*) a tiotrópium bromid (*Spiriva*), aklidínium bromid (*Bretaris Genuair*)

▶ iné

▶ roflumilast (*Daxas*)



## ▶ SELEKT. $\beta_2$ -SYMPATOMIMETIKÁ

### ▶ MÚ:

- ▶ stimulácia produkcie cAMP v bunke → aktivácia PKA → fosforylácia kinázy ľahkého reťazca myozínu → inaktivácia, relax. hladkej svaloviny bunky a bronchodilatácia
- ▶ inhibícia uvoľň. mediátorov zápalu a lyzoz. enz. z buniek

### ▶ LI:

- ▶ komb. s GK al. teofylínom → zvýšené riziko hypokaliémie
- ▶ potencovanie KVS úč. inh. MAO a TCA

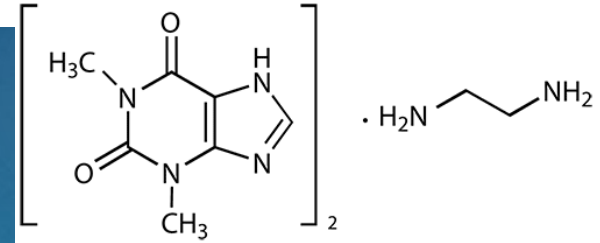


▶ **NÚ:**

- ▶ svalový tras, nepokoj, tachykardia (↑ d.)
- ▶ zriedkavo bolesti hlavy, kožné erupcie, únava al. nespavosť

▶ **I:**

- ▶ astma, spastická bronchitída, chron. bronchitída s emfyzémom, a i., CHOCHP (*indakaterol*)
- ▶ úč. o 15-30 min. a trvá 3-4 hod., u salmeterolu a formoterolu až 12 hod.
- ▶ používané v kombinácii s GK a inými protizápalovými liečivami



## ▶ METYLXANTÍNY

### ▶ TEOFYLÍN vo forme AMINOFYLÍNU (*Syntophyllin*)

▶ malá terapeutická šírka

#### ▶ MÚ:

▶ procesy spojené s presunom intracelulárneho  $\text{Ca}^{2+}$

▶ inh. PDE (hl.  $\text{PDE}_4$ )  $\rightarrow \uparrow$  konc. cAMP, príp. aj cGMP  $\rightarrow$  inh. uvoľňovania mediátorov zápalu a bronchokonstrikcie

▶ blokáda adenzínových rec.

#### ▶ NÚ:

▶ p.o.  $\rightarrow$  anorexia, bolesť žalúdka, nauzea, vracanie, bolesť hlavy, úzkosť, palpitácie na srdci

▶ i.v.  $\rightarrow$  pokles TK, ventrikulárne arytmie al. asystólia (možná smrť)

▶ prevencia a terapia bronchospazmu spojeného s astmou, chron. bronchitídou a emfyzémom; **i.v.** pri status asthmaticus

## ▶ ANTICHOLINERGIKÁ

### ▶ IPRATRÓPIUM & TIOTRÓPIUM BROMID

▶ dilatácia bronchov priamou blokádou M-rec. (inh. úč. ACH → prerušenie reflex. dráhy, kt. *n. vagus* vyv. bronchokonstrikciu)

▶ inh. mobilizácie intracelulárneho  $Ca^{2+}$

▶ inh. uvoľňovania mediátorov zápalu

#### ▶ NÚ:

▶ zriedkavo suchosť v ústach

▶ poruchy akomódácie (pri náhodnom vstreknutí do oka)

#### ▶ I:

▶ chron. bronchitída, CHOCHP, peroperačné a pooperačné bronchospazmy, bronch. astma

▶ použitie v kombinácii s  $\beta_2$ -sympatomimetikami

## ▶ INÉ

### ▶ ROFLUMILAST (*Daxas*)

- ▶ nesteroidné protizápalové liečivo s účinkom na systémové a pľúcne zápal spojené s CHOCHP
- ▶ inhibítor PDE<sub>4</sub> → zvýšenie hladiny cAMP
- ▶ účinný metabolit - roflumilast-N-oxid
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ hnačka, pokles hmotnosti, nauzea, bolesť brucha a bolesť hlavy
  - ▶ väčšinou v prvých týždňoch liečby
  - ▶ zvýšené riziko psychických porúch (nespavosť, úzkosť, nervozita, depresia)

# ANTITUSIKÁ

- ▶ **KAŠEĽ** = reflexný obranný mechanizmus, kt. sa dýchacie cesty zbavujú cudzorodého materiálu, iritačných látok aj sekrečných produktov
  - ▶ vzniká po mech. a chem. podráždení receptorov v DC
  - ▶ reflex vedený aferentnými dráhami do centra pre kašeľ v predĺženej mieche
  - ▶ eferentné dráhy vedú z centra periférnymi nervami do brušného a hrudného svalstva, a bránice
- ▶ úplné potlačenie kašľového reflexu je nežiaduce !!!
- ▶ antitusiká používať ak je diagnostikovaná **príčina** kašľa
  - ▶ s centrálnym účinkom a štruktúrou opiátov
  - ▶ s centrálnym a periférnym účinkom s inou štruktúrou

# ANTITUSIKÁ KODEÍNOVÉHO TYPU

- ▶ úč. sprostredkovaný znížením citlivosti centra pre kašeľ
- ▶ **KODEÍN** (*Codein Slovakofarma, Korylan, Pleumolysin*)
  - ▶ selektívnejší účinok na centrum pre kašeľ ako morfín
  - ▶ antitusický efekt blokovaný naloxonom
  - ▶ metabolizácia v pečeni na **morfín** a **norkodeín**
  - ▶ **LI:**
    - ▶ zvyšuje analget. úč. analgetík-antipyretík (časté kombinácie)
    - ▶ potencuje úč. látok tlmiacich CNS
    - ▶ s anticholinergikami → obstipácia, retencia moču
  - ▶ **NÚ:**
    - ▶ útlm, eufória až zmätenosť, vertigo, nauzea, vomitus, zápcha, biliárne spazmy, bolesti hlavy, poruchy spánku, poruchy sluchu
    - ▶ zvýšenie viskozity hlienu a sťaženie vykašliavania

## ▶ FOLKODÍN

- ▶ der. kodeínu s vyššou účinnosťou, neznižuje bronch. sekréciu
- ▶ inhibuje centrum pre kašeľ v predĺženej mieche
- ▶ nemetabolizuje sa na morfín
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ nauzea, ospalosť, eufória
  - ▶ vyššie dávky → útlm dých. centra, nepokoj, excitácia, zmätenosť
- ▶ **I:**
  - ▶ suchý dráždivý kašeľ, pred menšími výkonmi na DC (hrtan)

## ▶ **ETYLMORFÍN**

- ▶ silnejší analgetický a antitusický úč.
- ▶ nepoužívať v gravidite ani počas kojenia
- ▶ **I:**
  - ▶ suchý dráždivý kašeľ pri akútnych zápaloch dých. systému, pri TBC na tlmenie kašľa pri spontánnom pneumothoraxe, hemoptýze, pred diagnostickými výkonmi

## ▶ **DEXTROMETORFÁN** (*Coldrex NL, Paralen Grip, Robitussin, Stopex*)

- ▶ nemá analgetický úč., netlmí dých. centrum
- ▶ **NÚ:**
  - ▶ nauzea, vracanie
- ▶ nepodávať pri astme (↑ uvoľňovanie histamínu)



# ANTITUSIKÁ NEKODEÍNOVÉHO TYPU

## ▶ rozdelenie:

### ▶ látky s centrálnym účinkom

- ▶ pentoxyverín → 1/3 úč. kodeínu, nemá vplyv na dých. centrum
- ▶ klobutinol → terapia dráždivého kašľa pri zápaloch DC, pri diagnostických výkonoch v oblasti hrudníka, priedušiek a pohrudnice
  - ▶ **NÚ:** GIT problémy, závrate, ospalosť, nepokoj, triaška
- ▶ oxeladín (*Paxeladine*)

### ▶ látky s periférnym účinkom

- ▶ benzonatát
- ▶ dropropizín (*Ditustat*) → aj mierny antihistamínergický úč.

### ▶ látky so zmiešaným účinkom

- ▶ butamirát (*Sinecod, Stoptussin, Tussin*) → zriedkavé NÚ, vhodný v pediatrii

# EXPEKTORANCIÁ

- ▶ na odstránenie hustého hlienu z dýchacích ciest
- ▶ pri akútnych aj chronických och. priedušiek a pľúc
- ▶ **rozdelenie:**
  - ▶ mukolytiká a sekretolytiká → znižujú viskozitu hlienu, resp. zvyšujú produkciu hlienu
    - ▶ brómhexín a jeho der. ambroxol, N-acetylcysteín
    - ▶ emetín, saponíny, jodid draselný
  - ▶ sekretomotoriká → zvyšujú aktivitu riasinkového epitelu a urýchľujú transport tekutého hlienu
    - ▶  $\beta$ -sympatomimetiká, parasympatomimetiká, metylxantíny, éterické oleje

▶ **BRÓMHXÍN** (*Bromhexin, Bronchosan*)

▶ derivát rastlinnej látky - *vasicínu*

▶ **MÚ:**

- ▶ zvyšuje podiel tekutého prieduškového hlienu
- ▶ znížením priečneho prepojenia kyslých mukopolysacharidov znižuje viskozitu
- ▶ zlepšuje ciliárnu funkciu, zvyšuje činnosť surfaktantového systému

▶ za úč. zodpovedný aktívny metabolit - **ambroxol**

▶ **LI:**

- ▶ antitusiká, ATB (zlepšenie prieniku do pľúcneho tkaniva)

▶ **NÚ:**

- ▶ GIT problémy (nauzea, vracanie, hnačky, bolesti brucha), zriedkavo recidíva gastroduod. vredu
- ▶ menej často - závrate, bolesti hlavy, zvýšenie ALT v sére, alerg. reakcie

▶ **AMBROXOL** (*Ambrobene, Ambrosan, Flavamed, Mucosin, Mucosolvan, Solvolan, Stopex*)

▶ **MÚ:**

- ▶ znižuje viskozitu hlienu a aktivuje riasinkový epitel
- ▶ zvyšuje syntézu a sekréciu surfaktantu → znižuje povrchové napätie dých. epitelu a uľahčuje prácu dých. svalov
- ▶ inhibuje zvýšenú bronch. permeabilitu

▶ **LI:**

- ▶ ako u brómhexínu

▶ **NÚ:**

- ▶ tráviace ťažkosti (nauzea, bolesti brucha), vzácne alergické reakcie

▶ **N-ACETYLCYSTEÍN** (*ACC, Solmucol*)

▶ derivát AMK *cysteínu*

▶ **MÚ:**

▶ štiepi disulfidické mostíky spájajúce mukopolysacharidové vlákna v hliene → zníženie viskozity

▶ detoxikačný úč. reaktívnej sulfhydrylovej sk.

▶ zvyšuje syntézu *glutatiónu* (antidotum pri otrave paracetamolom)

▶ aktívne metabolity - *cysteín* a *diacetylcystín*, *cystín* a i.

▶ **LI:**

- ▶ antitusiká, znižuje úč. niekt. ATB (PNC, cefalosporíny, TTC, AG)

▶ **NÚ:**

- ▶ hnačka, nauzea, vracanie
- ▶ výnimočne alerg. reakcie, pokles TK, bronchospaz prejav (exantém, svrbenie), tachykardia

▶ **iné:**

- ▶ karbocysteín (*Fenorin P*)
  - ▶ obnovuje fyziologickú sekréciu hlienu
- ▶ mesna (vyv. bronchospazmus)
- ▶ erdosteín (aj protizápalový úč.) (*Erdomed*)



## ▶ EMETÍN

- ▶ alkaloid z *Radix ipecacuanhae*
- ▶ dráždi parasymptikové nerv. zakončenia v sliznici žalúdka → reflexné zvýšenie sekrécie hlienu v bronchoch
- ▶ vyššie dávky → emetický úč.

## ▶ SAPONÍNY

- ▶ MÚ ako emetín

## ▶ JODID DRASELNÝ

- ▶ vyluč. sa jód. žľazkami bronch. sliznice a stim. ich k zvýšenej produkcii riedkeho hlienu
- ▶ **KI:** ochorenia štítnej žľazy

# SURFAKTANTY

- ▶ ovplyvňujú povrchové napätie v alveolách
- ▶ použ. sa ak fosfolipidy a lipoproteíny prirodz. ľudského surfaktantu nie sú schopné udržať primerané napätie
- ▶ z telacích al. bravčových pľúc (*Curosurf*)
- ▶ **I:**
  - ▶ syndróm dych. nedostatočnosti u novorodencov
- ▶ **BERAKTANT** (*Survanta*)
  - ▶ z pľúc hov. dobytky → PL, neutrálne lipidy, proteíny + kolfosceril palmitát, kys. palmitová a tripalmitín
- ▶ **KOLFOSCERIL**
  - ▶ synt. derivát *lecitínu*
  - ▶ intratracheálne podanie
  - ▶ možný výskyt krvácania do pľúc