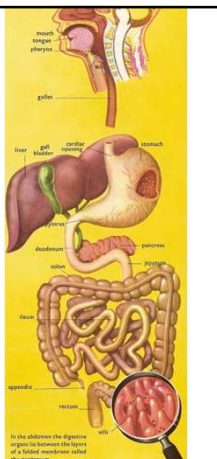
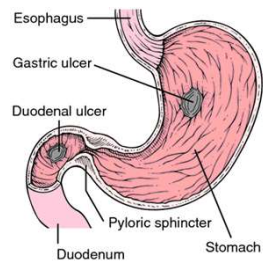


Léčiva GIT

Antiulceróza
Antiemetika
Laxativa
Antidiarhoika
Spasmolytika



Antiulceróza



Antiulceróza

- léčba gastroduodenálních peptických vředů

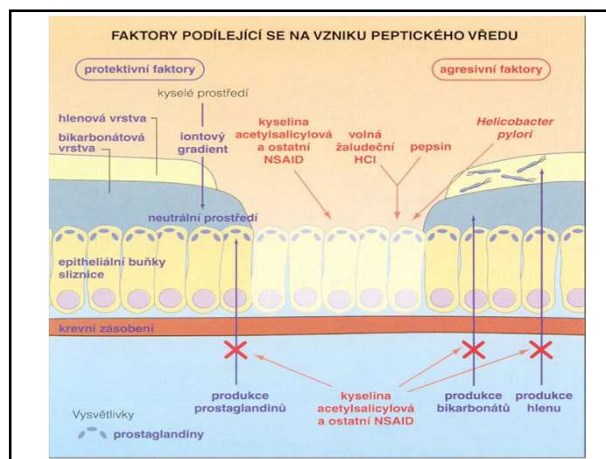


Protektivní faktory:

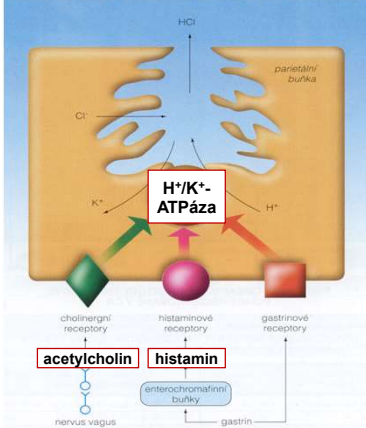
- hlen
- intaktní mikrocirkulace žaludeční mukózy
- alkalická sekrece (HCO_3^-)
- syntéza a sekrece prostagladinů E_2 a I_2

Agresivní faktory:

- H^+
- pepsin
- *Helicobacter pylori*
- NSAIDs, GKK



PARIETÁLNÍ BUNKA A MECHANISMY STIMULACE SEKRECE HCl



Terapie

- potlačení agresivních a posílení ochranných faktorů

Cíle léčby:

- potlačení bolesti
- zhojení vředů
- zábrana recidiv – prevence
 - neutralizací (antacida) nebo inhibicí patogenních faktorů, tj. HCl, pepsin
 - zvýšení rezistence sliznice

Farmakoterapie vředové choroby

- látky **neutralizující** již vytvořenou HCl – **antacida**
- látky **snižující sekreci** HCl:
 - **blokátory protonové pumpy**
 - **H₂-antihistaminika**
 - **selektivní parasymptolytika**
- látky **chránící** gastroduodenální **sliznici** – **cytoprotektiva**
- **Cíl léčby:**
 - odstranění bolesti a dyspeptických potíží
 - zhojení vředů
 - zábrana recidiv

Antacida

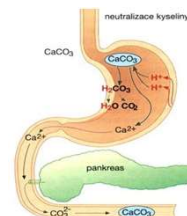


- **MÚ:** **neutralizace** již vytvořené HCl
- rychlý nástup účinku, působí krátkodobě
- **IND:** pyróza, dyspepsie

NÚ: Al³⁺ = **zácpa**, Mg²⁺ = **průjem**, možnost vstřebávání iontů → **KI** u kardiaků, vliv na vstřebávání ostatních látek a také na pH moči

- **nevhodné pro dlouhodobé používání**

- Celkově působící: **NaHCO₃**
- Místně působící: **CaCO₃, MgCO₃, Mg(OH)₂, Al(OH)₃, Mg₂(SiO₃)₃, hydrotalcit**



HVLP antacida

Anacid, Maalox

algedrát / Al(OH)₃ + Mg(OH)₂

Rennie, Tums

CaCO₃ a MgCO₃

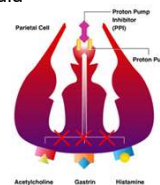
Rutacid, Talcid

hydrotalcit (uhlíčan hlinito-hořečnatý)

Inhibitory protonové pumpy

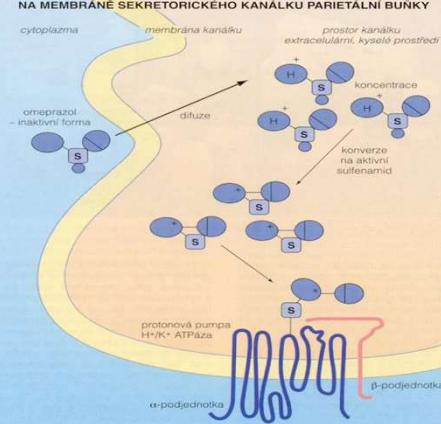
- **MÚ:** **ireverzibilní blokáda H⁺/K⁺-ATPázy**
- potlačí sekreci bez ohledu na původ stimulu
- enterosolventní forma nebo parenterálně
- proléčiva
- 1x denně, na lačno

omeprazol (např. Helicid),
pantoprazol (Controloc),
lansoprazol (Lansul), **rabeprazol**



- **NÚ:** dyspepsie, bolesti hlavy, vzácně poruchy krvetvorby
- **INT:** enzymová inhibice cytochromu **P450** (CYP2C19)
- **IND:** vředová choroba, eradikace *H. pylori*, refluxní ezofagitida, Zollinger-Ellisonův syndrom (nadprodukce gastrinu)

SCHÉMA SPECIFICKÉ INHIBICE PROTONOVÉ PUMPY OMEPRAZOLEM NA MEMBRÁNE SEKRETORICKÉHO KANÁLKU PARIETÁLNÍ BUNKY



H₂-antihistaminika

- **MÚ:** kompetitivní antagonisté na H₂-receptorech
- selektivní působení na parietální buňku
- **NÚ:** bolesti hlavy, GIT obtíže, poruchy krvetvorby, hepatotoxicita (zvýšení transamináz)

ranitidin
famotidin



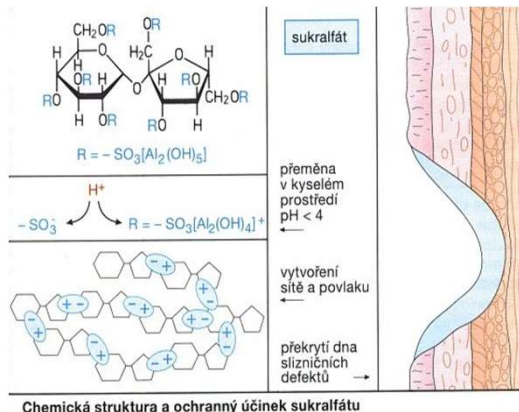
Selektivní parasympatolytika

- MÚ:** antagonisté na M₁ receptorech
- srovnatelně účinné jako H₂-antihistaminika
 - **NÚ:** anticholinergní (sucho v ústech, zácpa, poruchy mikce...)
- (pirenzepin, telenzepin)

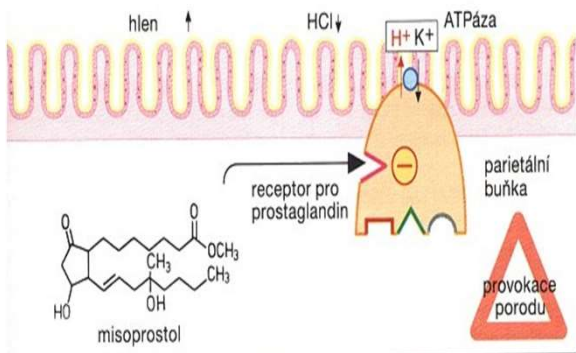
Cytoprotektiva

- mukoprotektivní účinek na bb. sliznice žaludku
- **sukralfát** – nutné kyselé prostředí, tvoří ochranný gel
- **solí bizmutu** – citronan a salicylan bizmutitý, *H. pylori*
- **kyselina alginová, algináty**
- **prostaglandiny** – misoprostol, enprostil, rioprostil

Mechanismus účinku sukralfátu



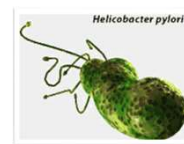
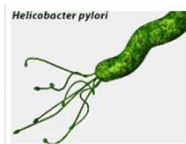
Mechanismus účinku PG



Eradikace *H. pylori*

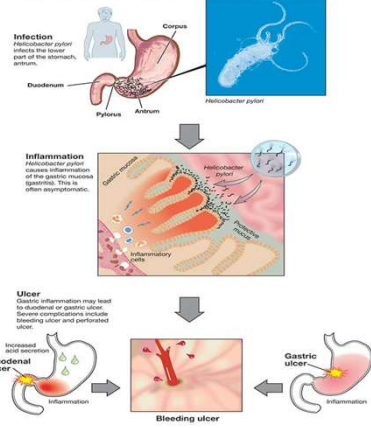
Helicobacter pylori

- objeven v roce 1983 australskými vědci : Barry J. Marshall (*1951) a J. Robin Warren (*1937)
- 2005 - Nobelova cena za fyziologii a medicínu
- G- tyčky kolonizují hlen na povrchu epitelí
- po jejich eradikaci lze dosáhnout trvalého zhojení vředu



Helicobacter pylori

— the bacterium causing peptic ulcer disease



Eradikace *H. pylori*

ATB

amoxicilin
doxycyklin
klaritromycin

CHT

metronidazol

slouč. Bi

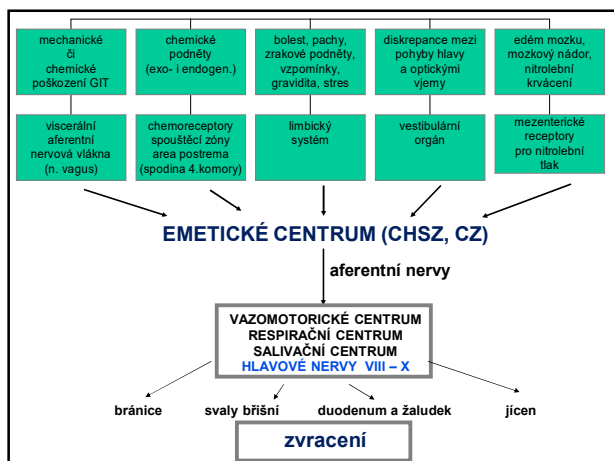
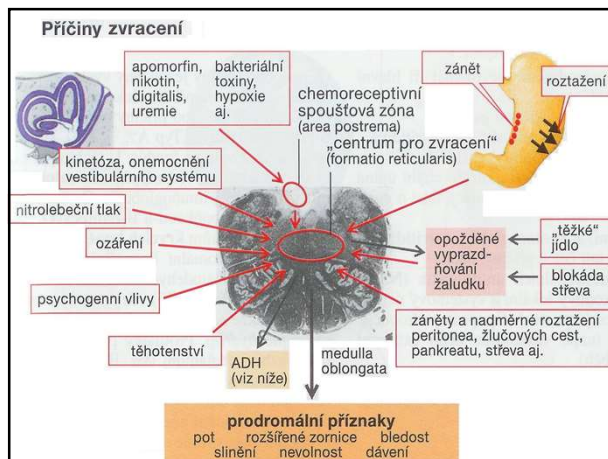


trojkominační:

omeprazol + amoxicilin + klaritromycin
omeprazol + metronidazol + klaritromycin

➤omezuje vznik rezistence

Antiemetika



Emetika

Indikace: alkoholismus, p.o. intoxikace

Apomorfín

- stimuluje D_2 -rec. v CHSZ
- NÚ: závratě, útlum, hypotenze, euforie, KV kolaps

Emetin

- alkaloid Ipecacuanhae radix (Caephalis ipecacuanha)
- stimuluje n.vagus
- dráždí žaludeční sliznici
- NÚ: poškození žal. sliznice, nadměrné zvracení

Disulfiram

- inhibuje aldehyddehydrogenázu \Rightarrow acetylát, ketony CHSZ

Antiemetika

- symptomatická léčba = zmírňují nebo odstraňují nauzeu a zvracení vyvolané nejrůznějšími příčinami
- IND:** kinetózy, Menièreova choroba, zvracení po úrazech hlavy, v těhotenství, po RT a CHT

Antiemetické účinky mají:

- Parasympatolytika
- H_1 -antihistaminika
- Antagonisté D_2 receptorů
- Antagonisté $5-HT_3$ receptorů
- Antagonisté neurokininových receptorů
- Benzodiazepiny
- Glukokortikoidy
- Syntetické kanabinoidy
- Další látky – zázvor, pyridoxin...



Parasympatolytika

Skopolamin

- MÚ: antagonist na M-receptorech
- NÚ: anticholinergní, i CNS
- parenterální podání: TTS, účinek 4-6hod.
- prevence kinetóz
- v ČR neregistrován



H_1 -antihistaminika

- 1. generace** – prochází HEB \rightarrow centrální účinky
- NÚ: sedace, anticholinergní působení, fotosenzitivita
- IND: kinetózy, vestibulární poruchy

- moxastin, embramin, difenhydramin, promethazin**



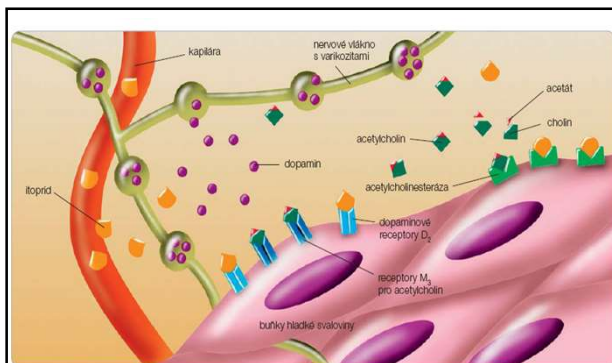
Antagonisté D₂ receptorů

- látky ze skupiny **neuroleptik = antipsychotik**
 - podáváme nižší dávky než v terapii schizofrenie
- **MÚ:** antagonisté dopaminu na D₂ receptorech CHSZ
- **NÚ:** sedace, sucho v ústech, zácpa, ↓ TK
- **IND:** zvracení při migréně a závratích, po celkové anestezii a CHT, kromě thiethylperazinu **nejsou účinná u kinetóz**
- závažné zvracení v těhotenství – thiethylperazin
- **thiethylperazin** (Torecan)
- **haloperidol**



Prokinetika

- **MÚ:** antagonismus na **D₂-receptorech**, ovlivňují i serotonergní a cholinergní transmisi
- Stimulace hladkých svalů proximální části GIT
- Zrychlení vyprazdňování žaludku → **antiemetické působení**
- Zabraňují refluxu žluče do žaludku
- **metoklopramid** – antagonist DA v centru pro zvracení, aktivace PS střeva, vyšší dávky pús. na 5-HT_{3,4} receptory
 - **NÚ:** ovlivnění pozornosti, dlouhodobé užívání → iatrogenní parkinsonismus (↓ DA), častěji u dětí, seniorů
- **itoprid** – antagonist D₂-receptorů, inhibitor ACHE
- **domperidon** – antagonist D₂-receptorů

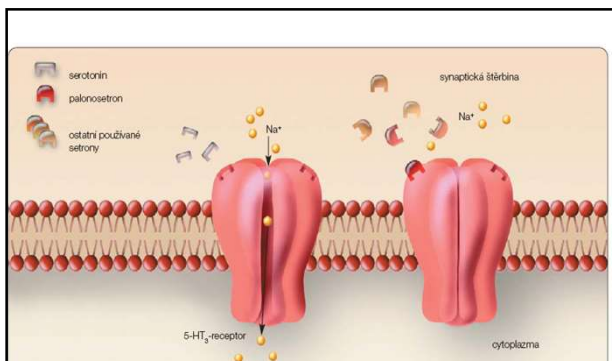


Obr. 2 Schematické znázornění mechanismu účinku itopridu na motilitu zažívacího traktu.

Dopamin má inhibiční účinek na motilitu zažívacího traktu, naproti tomu zvýšená koncentrace acetylcholinu se projevuje zvýšením peristaltiky žlunu, silnější kontrakcí motility, urychlením vyprazdňování žaludku a zlepšením gastrooduodenní koordinace. Itoprid má duální stimulační účinek na motilitu zažívacího traktu, jednak působí antagonisticky na dopaminové receptory D₂ a jednak inhibuje acetylcholinesterázu – enzym, který se podílí na odbourávání acetylcholinu.

Setrony

- **MÚ:** selektivní antagonisté 5-HT₃ receptorů
- působí na receptory jak na periférii (v GIT) tak i centrálně (v CHSZ)
- nepůsobí sedativně
- synergický účinek s GKK (dexamethason)
- **IND:** profylaxe a léčba nauzey a zvracení po terapii cytostatiky, po RT, po celkové anestezii
- **NÚ:** zácpa, bolest hlavy, ↑ jaterních transamináz, prodloužení QT intervalu
- **ondansetron** (např. Zofran), **granisetron**, **palonosetron**, **tropisetron**, **dolasetron**
- p.o. tablety, čípky, i.v. a i.m. injekce, infuze



Obr. 2 Mechanismus účinku palonosetronu

Antiemetický účinek palonosetronu je zprostředkován vysoce selektivní kompetitivní blokádou 5-HT₃-receptorů. Tímto způsobem palonosetron inhibuje hlavní signální dráhu zúčastněnou při vzniku nevolnosti a zvracení po emetogenní cytostatické léčbě. Palonosetron má oproti dosud používaným blokádám 5-HT₃-receptorů až 100krát vyšší afinitu k receptoru.

Antagonisté neurokininových receptorů

- selektivní antagonisté NK-1 receptorů substance P v CNS a na zakončeních n. vagu

aprepitant (Emend, Ivemend)

- p.o. i inf.
- inhibitor CYP 3A4

I: vysoce emetogenní CHT (cisplatina)

- v kombinaci s dexamethasonem a setrony



Další skupiny antiemetik

Benzodiazepiny

- adjuvans: úprava anxiety, strachu a reflektorické nauzey
- lorazepam, alprazolam, diazepam

Glukokortikoidy

- kinetózy, komb. se setrony v onkologii - dexamethason, methylprednisolon

Kanabinoidy

- nabilon, dronabinol

Zázvor (*Zingiber officinale*) – zingiberol a gingerol

- pro běžné nevolnosti v těhotenství, účinkuje periferně

Pyridoxin (vitamin B₆)

- vyšší dávky než při suplementaci vitamínu (2 mg/den × 200-300 mg/den)



Indikace antiemetik

Zvracení v graviditě	<i>thietylperazin</i>
	<i>pyridoxin, zázvor</i>
Pooperační zvracení	<i>domperidon</i>
	<i>metoklopramid</i> <i>thietylperazin</i>
Kinetózy, vertigo	<i>H₁ a H₃-antihistaminika</i>
	<i>thietylperazin</i>
Po CHT a RT	<i>skopolamin</i>
	<i>setrony</i> <i>antagonisté NK-1</i> <i>thietylperazin</i>

Laxativa

Laxativa = projímadla

Terapie zácpy (chronická × akutní) + další indikace

Příčiny zácpy:

- chybná skladba výživy, nedostatečný pitný režim
- nedostatečný pohyb
- probíhající onemocnění, rekonvalescence
- nežádoucí účinek léčiv: opioidní analgetika, antacida s obsahem Al³⁺, anticholinergika, některá antihypertenziva (BKK), antidepresiva (TCA), sedativa, Fe

Řešení zácpy vždy nejdříve **NEFARMAKOLOGICKÉ!**

Klasifikace laxativ dle mechanismu účinku:

1. **objemová** – tvorba objemného gelu
2. **salinická** – anorg. ionty vážou vodu
3. **osmotická** – osmoticky aktivní org. látky vážou vodu
4. **dráždivá** – látky dráždící stěnu střevní

Objemová laxativa

- Nestravitelné polysacharidy, bobtnají, tvoří gely
- Pro účinek nutný ↑ příjem vody
- Zvětšení obsahu střeva reflexně ↑ peristaltiku
- **agar**, **lněné semeno**, **psyllium** + potraviny bohaté na vlákninu



Salinická laxativa

- Soli silných kyselin a zásad, v roztoku ionizované = téměř se nevstřebávají, poutají vodu a zadržují ji ve střevě
- **síran hořečnatý** (hořká sůl) – IPLP před vyš. střev
- **síran sodný** (Glauberova sůl)
- minerální vody **Šarátice**, **Zaječická hořká**
- **KI**: onemocnění ledvin, srdeční selhání



Osmotická laxativa

- Stejný MÚ jako salinická laxativa
- **glycerol** – p.r., čípky vyvolají reflexní defekaci
- **Cukerné alkoholy**: sorbitol – klyzma **Yal** (před porodem)
- **makrogol 4000** = polyethylenglykol s M_R 4000 – HVLP **Fortrans** (před vyš. střev)
- **laktulóza** → kys. mléčná → ↑ motility GIT



Dráždivá laxativa

- Dráždí stěnu střevní – urychlují pasáž, ↓ vstřebávání vody
- Působí s odstupem 8-10 hod (!)
- **bisakodyl** (Fenolax, Stadalax), **pikosulfát** (Guttalax, Laxygal)
- **anthrachinony** – list a plod senny, šťáva aloe, kořen reвенě
- **NÚ**: **křeče** GIT, podráždění ledvin
- **Nevhodné pro dlouhodobé užívání**, hrozí návyk = tzv. sy líného střeva

Antidiarhoika

Antidiarhoika

Léčba dle příčin průjmu:

- **Alimentární chyba** – adsorbencia, adstringencia
- **Dysmikrobie, infekce** – dezinficiencia, antibiotika
- **Psycho- a neurogenní průjmy** – antimotilika
- **Nežádoucí účinky léčiv** – eubiotika

Preventivní a podpůrná léčba:

- **Vitaminy skupiny B** – prebiotika pro střevní bakterie
- **Probiotika** – laktobacily, sacharomycety (např. Enterol)
- Dietní opatření, rehydratace
- Kysané mléčné výrobky



Střevní adsorbencia

- **MÚ:** adsorpce nežádoucích látek na aktivní povrch
- Lokální podání = nevstřebávají se ze střeva
- **Carbo medicinalis** (živočišné uhlí)
- **Diosmektit** (křemičitan hořečnato-hlinitý)
- Léky první volby u všech průjmů
- Podávají se ve **vysokých dávkách**
- **Možnost interakcí se současně podanými léčivými!**

Střevní dezinficiencia (antiseptika)

- protimikrobní látky – pro průjmy infekční etiologie
- **kloroxin** (Endiaron) – bez Rp.
- **nifuroxazid** (Ercefuryl) – nevstřebatelná látka, bakteriostatický a antiprotozoární účinek (nitrofurany)
- **rifaximin** (Normix) – nevstřebatelné antibiotikum (ansamyciny)

Adstringencia

- **černý čaj** (v něm obsažené **třísloviny**)
- čajová směs **Tormentan** – tříslovinné drogy:
 - borůvka, mochna nástržník, krvavec toten, heřmánek, šalvěj, máta, lékořice
- **MÚ:** denaturace proteinů stěny střeva, tvorba hydrofóbního obalu, který brání nadměrné sekreci vody do střeva

Antimotilika

- **MÚ:** agonisté opioidních σ - a δ -receptorů střeva
- Snižují motilitu, tlumí peristaltiku, zvyšují tonus hl. svalů
- Vhodné u psychogenních průjmů
- **Kl: infekční etiologie, zvýšená teplota, otravy!**
- **difenoxylát** (Reasec) – může pronikat do CNS, na Rp.
- **loperamid** (Imodium, Loperon) – i bez Rp.

GIT spasmolytika



Spasmolytika GIT

- Uvolňují spasmus hladkých svalů GIT při poruchách motility
- **Neurotropní spasmolytika** – účinkují prostřednictvím VNS
- **Myotropní spasmolytika** – přímo ovlivňují myocyty

Neurotropní spasmolytika

- PARASYMPATOLYTIKA
- **atropin** – ve vysokých dávkách, centrální NÚ
- **Látky s N⁺** – neprostupují HEB, stačí nízké dávky
 - **otilonium** (Spasmomen), **trospium** (Spasmed)
 - **fenpiverin** (Spasmopan) – kombinace s analgetiky (Algifen)
- **Spasmolytika moč. měchýře** – **tolterodin, oxybutinin, solifenacin**
 - syndrom hyperaktivního měchýře, poruchy mikce

Myotropní spasmolytika

- **MÚ**: různé mechanismy, především blok pomalých Ca^{2+} kanálů, aktivace K^+ kanálů, zásah do biochemie svalové kontrakce
- **papaverin** – alkaloid opia, působí na hl. svaly útrobu i cév
- **drotaverin** (No-Spa)
- **alverin** (Meteospasmyl)
- **mebeverin** (Duspatalin)
- **pitofenon** (Algifen) } účinnější deriváty
- pro optimální účinek se často **kombinuje** neurotropní a myotropní spasmolytikum a analgetikum:
např. HVLP Algifen = pitofenon + fempiverin + metamizol
- **IND**: spazmy GIT, žlučových a močových cest, dráždivý tračník

