

MUNI
PHARM

Antitusika, expektorancia a antiastmatika

- **Zánětlivé** onemocnění dýchacího ústrojí doprovázené kašlem
- Kašel je účelný **obranný** reflex, udržuje dýchací cesty průchodné
- **Odstraňuje** zánětem vyprodukovaný hlen nebo též cizí tělíška a cizorodé látky
- Antitusika a expektorancia - v účinku se vzájemně **doplňují**

Kdy se používají ?

Antitusika - suchý dráždivý, hlen **neprodukující** kašel

Expektorancia - u zánětů provázených tvorbou hlenu, který lokálně dráždí senzitivní nervy bronchů

Antitusika - snižují častost a intenzitu kašle:

- **centrálně** blokádou „centra kašle“ v CNS (mají obvykle i analgetický účinek a **vyšoké** dávky mohou vést k útlumu dechového centra-látky kodeinového typu),
- **periferně** blokádou **senzitivních** receptorů sliznice bronchiálního traktu.

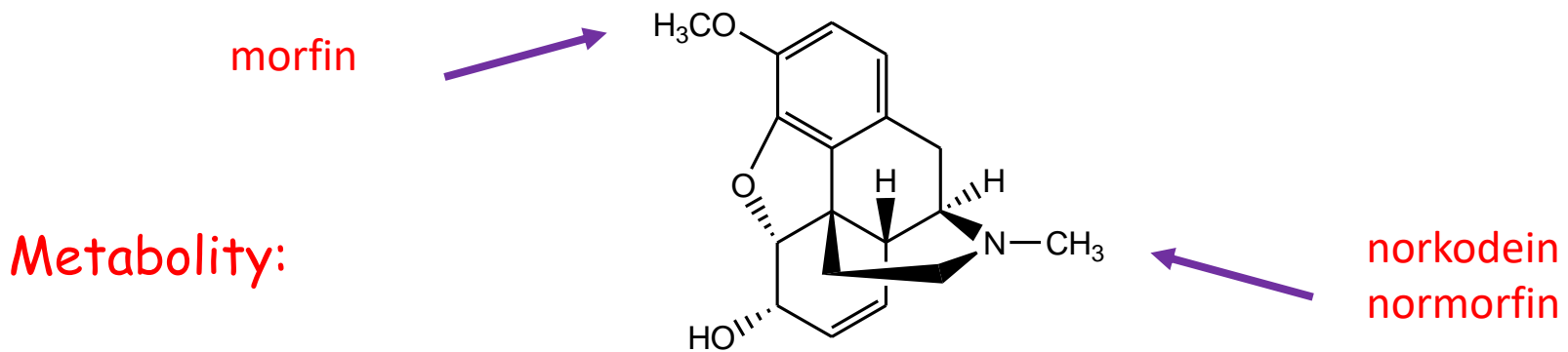
Indikace: úporné stavy suchého, dráždivého kašle, při diagnostických a terapeutických zásazích na dolních cestách dýchacích.

Centrálně působící

PŘÍRODNÍ LÁTKY A JEJICH DERIVÁTY

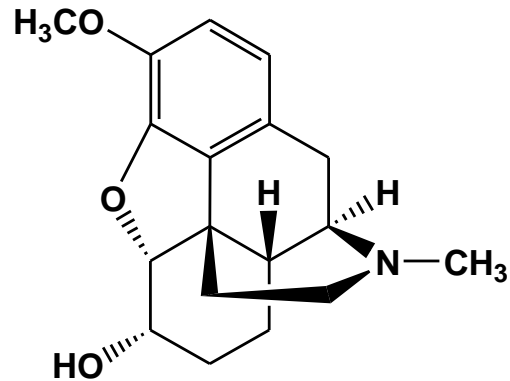
Kodein

- nevyvolává **útlum** dýchacího centra
- vznik tolerance a závislosti jsou u něj **sníženy**, i když ne zcela potlačeny
- vykazuje jen asi 1/10 analgetické aktivity morfinu



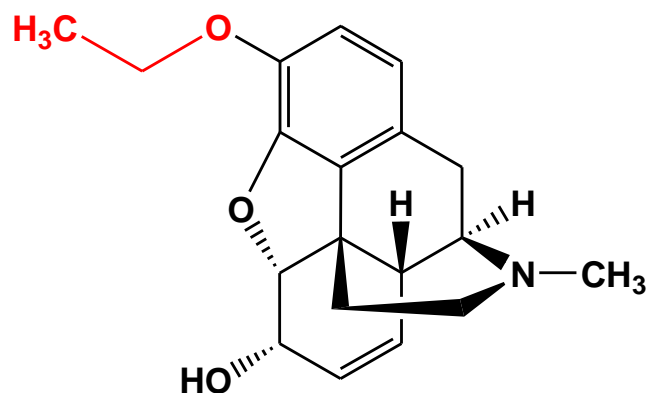
Dihydrokodein

- potlačuje kašel jako kodein **blokádou** centra kašle v CNS
- v **nižších** dávkách (10-35 mg) je antitusikem a teprve ve **vyšších** (nad 50 mg) analgetikem.)



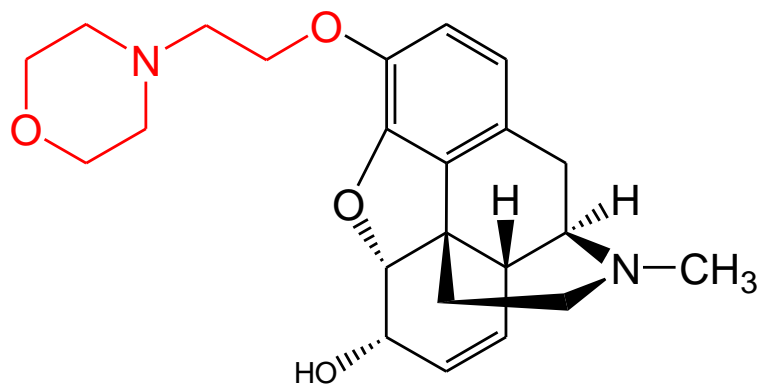
Ethylmorfin

- je slabým analgetikem a **silným** antitusikem jako kodein
- má i shodné nežádoucí vedlejší účinky (sedativní efekt, obstipace), je **méně** návykový



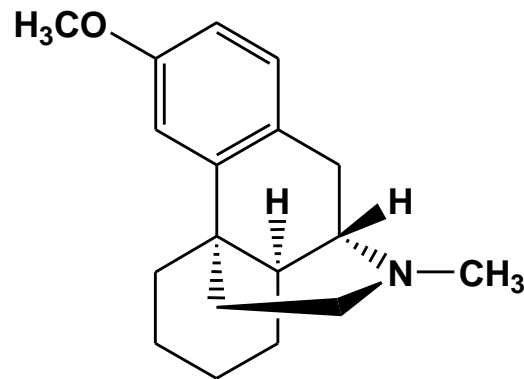
Folkodin

- Dráždivý kašel **různého** typu.
 - Podává se v **kombinovaných** přípravcích s expektorancií.
- Riziko **návyku** je menší (metabolit morfin je v **nízkých** koncentracích).



Dextrometorfan

- Je **centrálním** antitusikem jako kodein.
- V terapeutických dávkách netlumí dýchací centrum.
- **Levomatorfan** - pro analgetické účinky se nepoužívá v praxi.



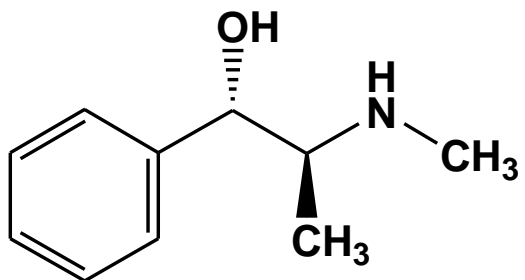
Indikace: akutní i chronický kašel, zvláště suchý a dráždivý, k mírnění bolesti a v psychiatrické léčbě, zpravidla se prodává ve formě sirupů, tablet či sprejů.

DXM se v těle přeměňuje na dextrorfan (DXO) - účinkuje jako antagonistu NMDA receptorů, má i antitusické účinky a ve vysokých dávkách účinkuje jako disociativní halucinogen

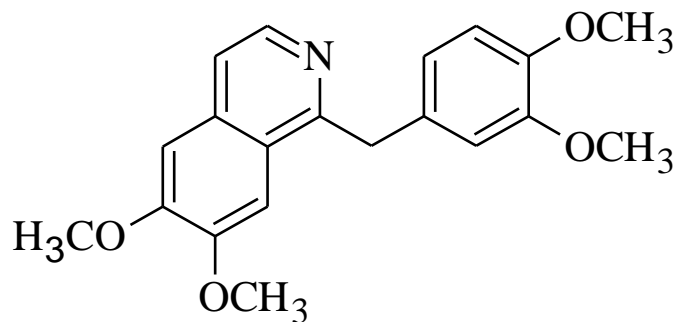
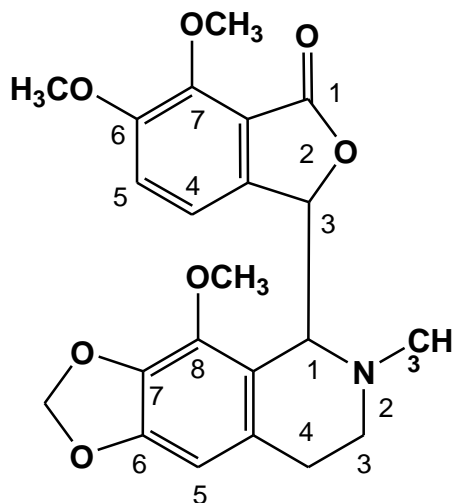
Alkaloidy jiných struktur

Pseudoefedrin a Efedrin

- **Nepřímé** adrenergikum, působí jako dekongescens nosní sliznice a bronchodilatans při nachlazení a chřipce.
- Riziko vzniku závislosti.
- Používá se samostatně, nebo v kombinaci s antihistaminiky, paracetamolem nebo ibuprofenem.



Noskapi - benzylisochinolinový alkaloid ze strukturní podskupiny ftalidisochinolinů, izolován z mnoha druhů čeledi Papaveraceae

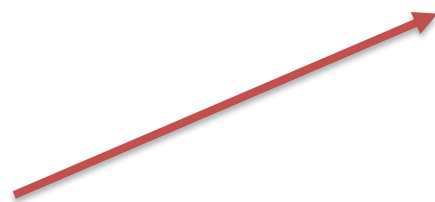
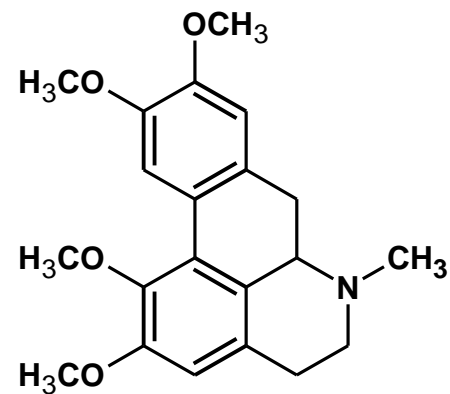
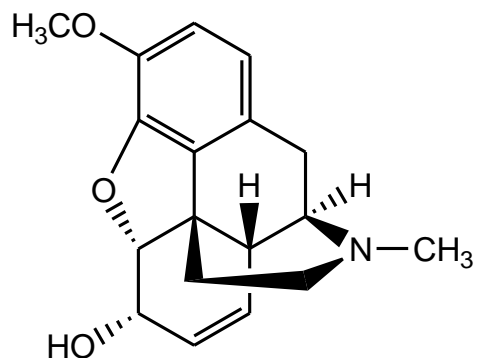
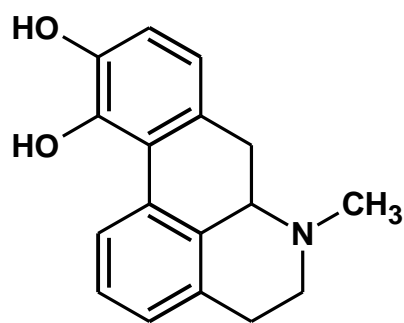


Papaverin muskulotropní spasmolytikum
1848 G. Merck

Indikace: u dráždivého a dávivého kašle (pertussis), častěji v kombinovaných přípravcích s jinými antitusiky a expektorancii.

Postrádá výrazné hypnotické, euforizující, nebo analgetické účinky, má nízký návykový potenciál.

Apomorfin - silný **agonista** dopaminových receptorů - emetikum (veterinární medicína) a antiparkinsonikum (vzniká rozkladem morfinu zahříváním s koncentrovanými kyselinami).



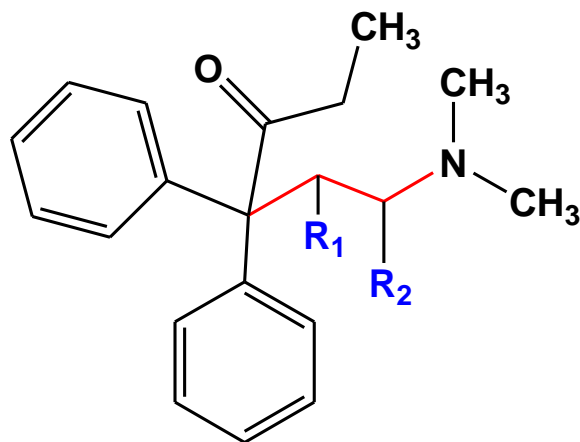
Glaucin - antitusikum - nežádoucí centrální účinky podobné morfinu - používá se omezeně (apomorfinový alkaloid)

Syntetická antitusika - nekodeinová antitusika

Mechanismus účinku:

- **centrální** (např. methadonové deriváty)
- **periferní** (např. dropropizin, prenoxdiazin)
- **centrálně i periferně působící** (pentoxyverin, butamirat, oxeladin)
- Nekodeinové antitusika prakticky **netlumí** dechové centrum, nemají **centrální** analgetické účinky a nevzniká na ně **závislost** (mimo metadonové deriváty).

1. Deriváty fenylalkylaminů - antitusika

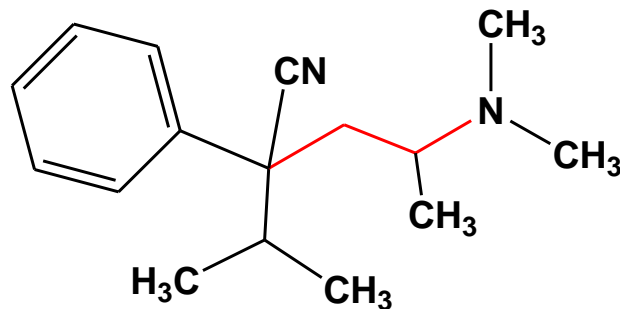


$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$ **methadon 1947**

$R_1 = R_2 = \text{H}$ **normethadon 1948** - antitusická aktivita

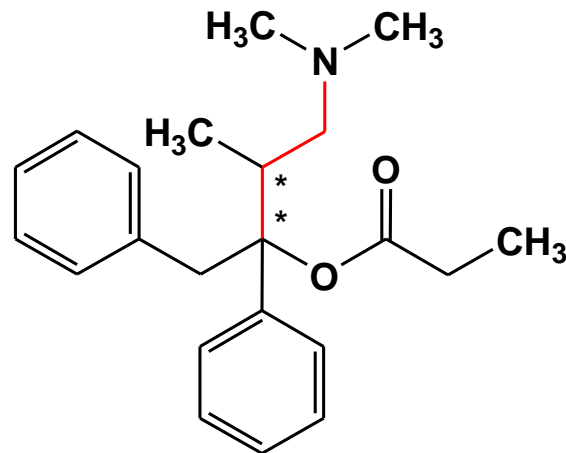
$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$ **isomethadon 1948** - antitusická aktivita

isoaminil 1959

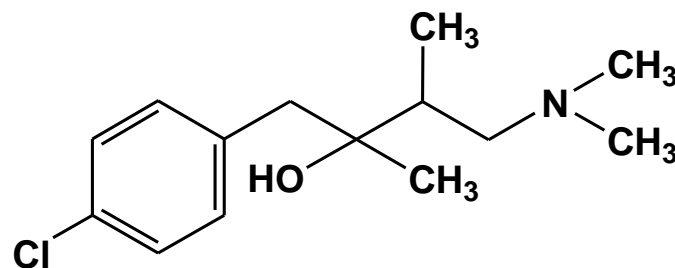
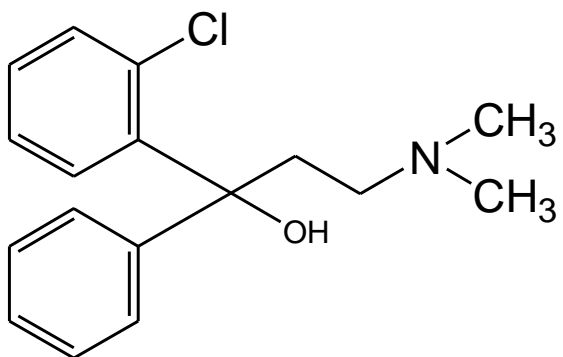


Kromě centrálních antitusických účinků je také anticholinergikem, působí na muskarinové i nikotinové receptory.

levopropoxyfen 1955



Klofedanol - má antitusický i analgetický účinek - účinkuje útlumem centra v Medulla oblongata (prodloužená mícha).



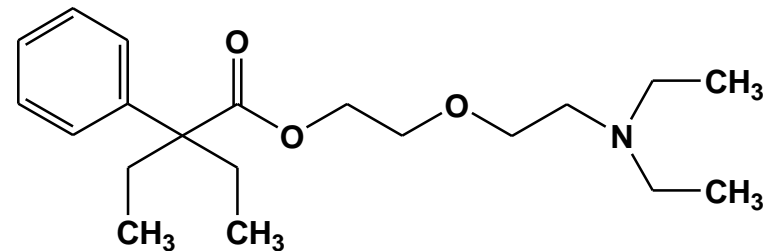
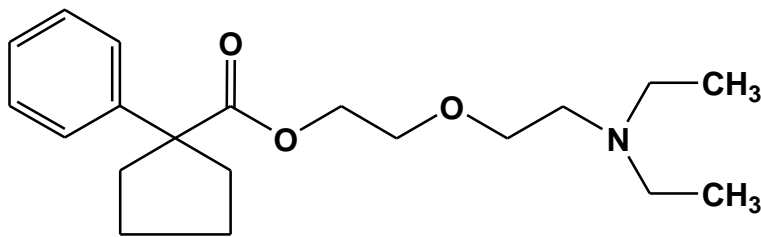
Klobutinol - centrální antitusikum, nevyvolává návyk, útlum dýchacího centra a ani obstipaci.

Indikace: kašel provázející infekce horních cest dýchacích, kašel kuřáků a při vyšetřování - brochoskopie

2. Substituované estery kyseliny fenylloctové

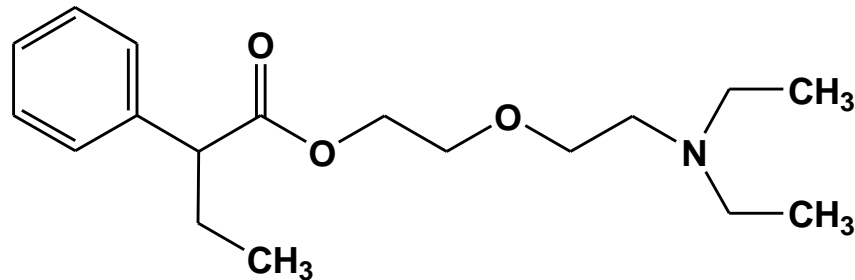
Pentoxyverin, oxeladin

- Účinkují **centrálně** blokádou (útlumem) „centra kašle“.
- **Periferně** blokádou senzitivních receptorů dýchacího traktu.
- Účinkují i slabě anticholinergně, spasmolyticky, bronchodilatačně a lokálně anesteticky.



Butamirat

- Účinkuje **centrálně** i **periferně** na receptory respiračního traktu.
- Je **výrazným** antitusikem s broncholytickým a sekretolytickým působením.

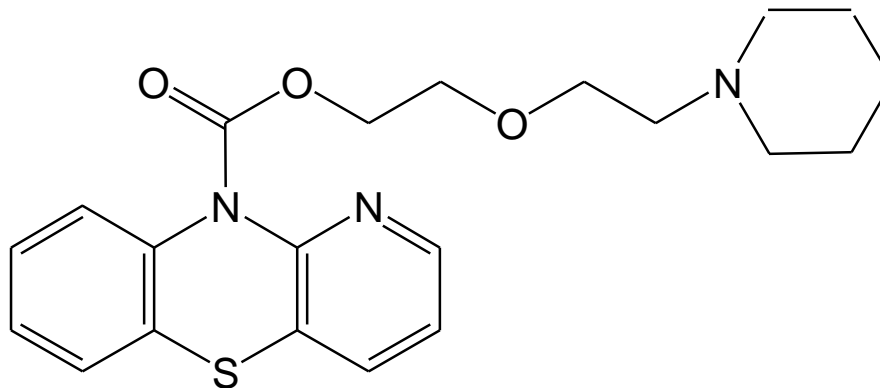


- **Nepodává** se v 1. trimestru gravidity, má málo nežádoucích účinků, často se podává dětem.

3. Antitusika jiných struktur

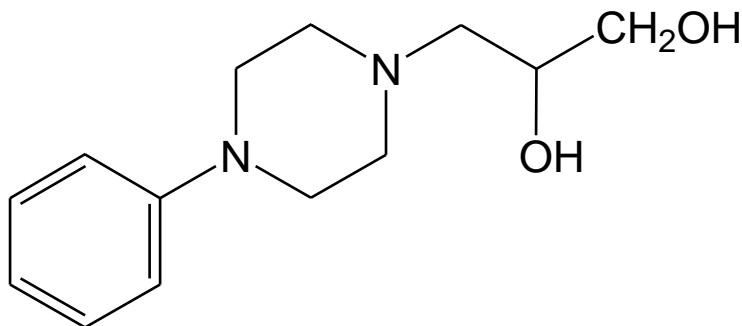
Pipazetat

- působí tlumivě na **centrum** kašle
- účinkuje **mírně** bronchodilatačně a lokálně anesteticky



Dropropizin

- periferní antitusikum, účinkuje i slabě lokálně anesteticky a H_1 antihistaminicky
- používá se k zastavení kašle způsobeného alergiemi nebo nachlazením
- působí inhibicí aktivity senzoryckých receptorů umístěných v dýchacích cestách

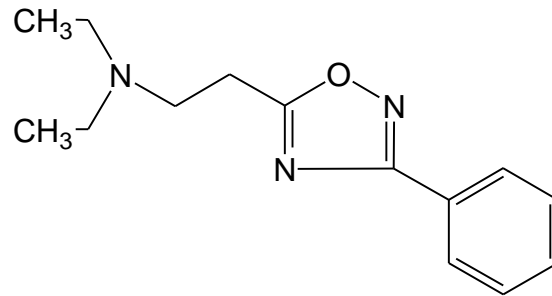


Levodropropizin - je lépe **snášen** a účinkuje slaběji sedativně.

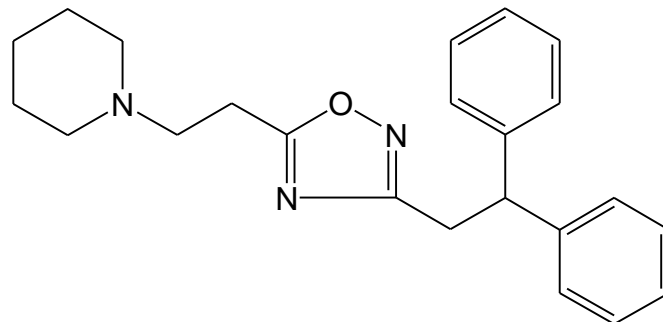
Indikace: dráždivý kašel u akutních a chronických infekcí dýchacích cest a k útlumu kašle před bronchoskopickým vyšetřením.

Prenoxdiazin

- periferně účinkující antitusikum s mírným bronchodilatačním a lokálně anestetickým účinkem
- při dlouhodobém podávání riziko vzniku závislosti.



oxolamin (1961)



prenoxdiazin

Indikace: podává se u kašle různého původu a při bronchoskopickém vyšetření.

Expektorancia

Přímým účinkem na sliznici dýchacích cest **usnadňují** odstranění **chorobným** procesem vytvořeného nadměrného množství sekretu a zvyšují **efektivitu kašle**

Fyziologické podmínky: povrch průdušnice (trachey) a průdušek (bronchů) **pokrývající hlen** zvlhčuje a zachycením cizích látek (prach, bakterie) **čistí** vdechovaný vzduch.

Ochranné mechanismy - hlen plynule odstraňuje **mukociliární** (pomalý peristaltický pohyb) činnost sliznice a řasinek epitelových buněk v dýchacím systému a **reflex** vykašlávání.

Složení bronchiálního sekretu-vzájemně propojené mukopolysacharidové vlákna (proteiny a fosfolipidy, soudržnost zajišťují vazby iontové, vodíkové můstky, kovalentní vazby typu peptidických nebo disulfidických můstků).

Symptomy onemocnění dýchacích cest:

- bronchiální sekret je produkován v nadměrném množství, nebo s vysokou viskozitou,
- dýchací obtíže - snížená transportní schopnost řasinkového epitelu bronchů - nedostatečně vylučování sekretu a kumulace zúžením bronchů,
- a chronické bronchitidy - dýchání je spojeno se zvýšeným odporem - chorobné změny v plicích - nahromaděný sekret způsobuje sekundární bakteriální infekce.

Podle mechanismu účinku se dělí na:

- **sekretolytika** - **stimulují** činnost bronchiálních žlázek, **zvýšenou** sekrecí **snižují** viskozitu hlenu přítomného v dýchacích cestách,
- **mukolytika** - **přímým** účinkem změnou fyzikálně chemických vlastností **snižují** viskozitu hlenu,
- a **sekretomotorika** - **urychlují** transport nepřiliš viskózního sekretu.

Léčení bronchitid - polyfarmacie - kombinace s jinými léčivými

1. Antitusika - **tlumí** dráždivý kašel.
2. H₁-antihistaminika **potlačují** nežádoucí účinky histaminu na sliznici respiračního traktu (vazodilatace, zvýšená vaskulární permeabilita a zesílená sekrece hlenu).
3. Bronchospazmolytika.
4. Lokální anestetika tendenci ke kašli potlačují **místním znecitlivěním**.
5. Antibiotika, dezinficencia nebo antiseptika.

Nemoci dolních cest dýchacích

HRTAN - *larynx*

laryngitida = zánět hrtanu

PRŮDUŠNICE - *trachea*

tracheitida = zánět průdušnice

PRŮDUŠKY - *bronchy*

bronchitida = zánět průdušek

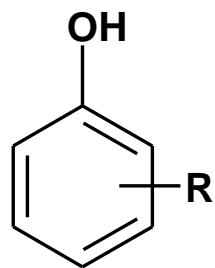
astma bronchiale = plicní astma

PRŮDUŠINKY - *alveolus (plicní sklípky)*

pneumonie = zánět plic

SYNTETICKÁ EXPEKTORANCIA

Deriváty fenolu - izolované z kamenouhelného a bukového dehtu
různého chemického složení - **krezoily**, **guajakol** a směs fenolů
(**kreosot**) - s dezinfekčním, antiseptickým a expektoračním účinkem.



R = -CH₃ krezoily

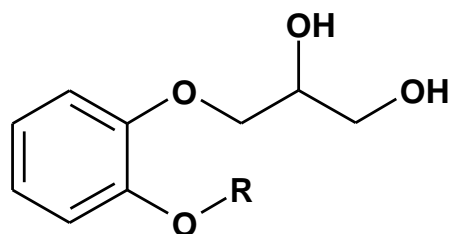
R = -O-CH₃ guajakol

R = -O-CH₂-CH₃ guethol

Vykazují dráždivost - typická pro fenoly.

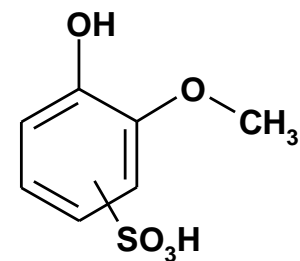
Složené přípravky **guajfenesinu** jako expektorancia:

s přírodními etherickými oleji, saponiny, s centrálními antitusiky, bronchodilatačně účinnými adrenergiky, nebo antihistaminiky

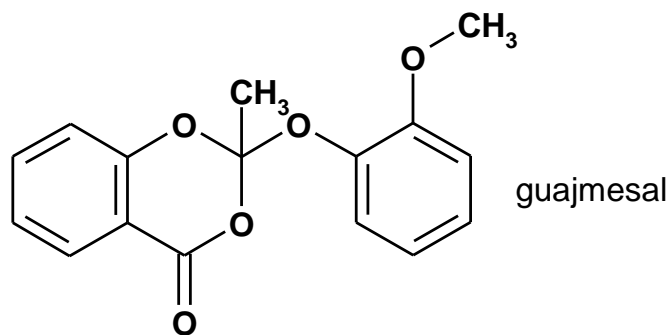


R = -CH₃ guajfenesin

R = -CH₂-CH₂-CH₃ guajetolin



kys. guajakolsulfonová



guajmesal

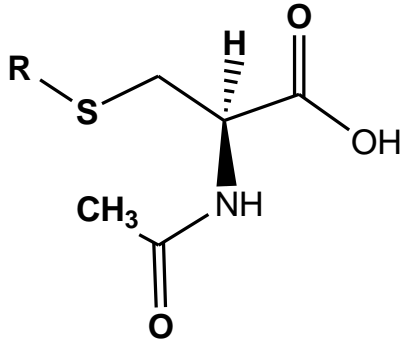
Merktoposloučeniny a jejich deriváty

Merktoposloučeniny - mukolytika, hepatoprotektiva, detoxikancia
(otravy těžkými kovy a léčivy).

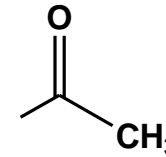
Aminokyseliny s merkaptoskupinou - změnou fyzikálně chemických vlastností činí bronchiální sekret **fluidnějším (snížení viskozity)** a tím usnadňují jeho odstranění kašlem.

MÚ: štěpí disulfidické můstky tuhých **mukoproteinů** (množství sacharidů je více než 4 %) bronchiálního sekretu - dochází k depolymerizaci na menší fragmenty - zlepšuje se **mukociliární** transport sekretu.

ACETYLCYSTEIN R= H



DACISTEIN R=

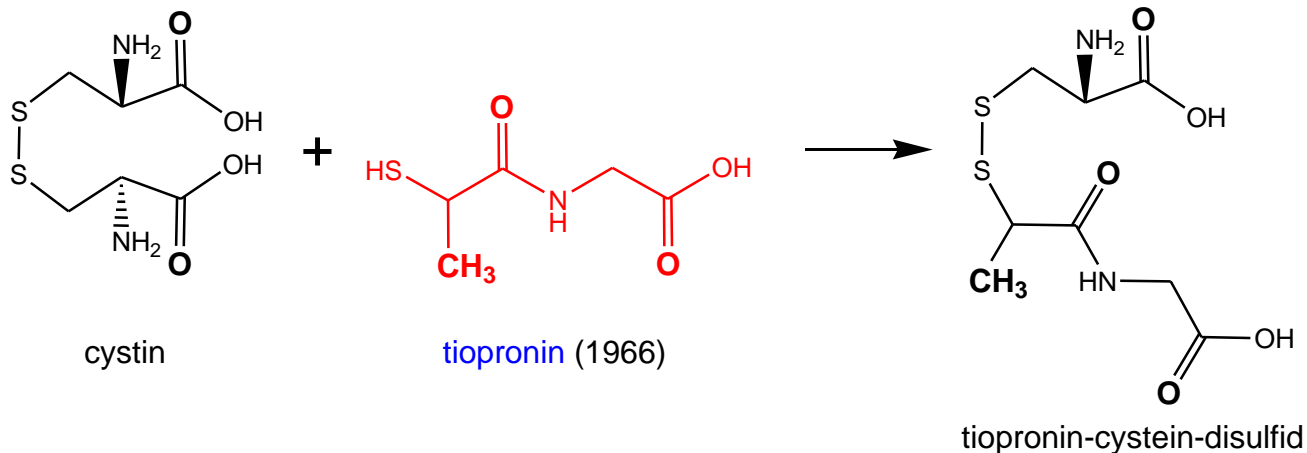


Indikace: zvýšená produkce hyperviskózního hlenu (tracheitidy, bronchitidy, cystická fibróza - multisystémové geneticky podmíněné onemocnění, které postihuje převážně dýchací a trávicí soustavu, projevuje se insuficiencí zevní sekrece pankreatu, vysokou koncentrací elektrolytů v potu a poruchou reprodukce mužů. aj.).

Injekční lékové formy jsou antidoty při otravách paracetamolem.

TIOPRONIN

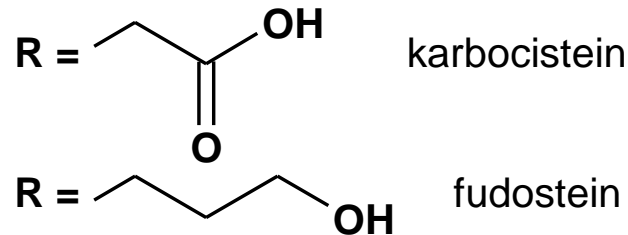
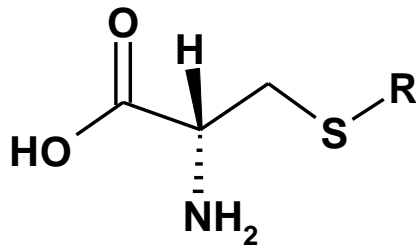
- mukolytikum, i hepatoprotektivum
- bazální antirevmatikum
- antidotum u otrav kovy
- specifickým léčivem **cystinurie** (vrozená vada metabolismu se zvýšenou hladinou **cystinu** v moči - ledvinové kameny)



Reakcí s cystinem vznikem smíšeného disulfidu **zabrání** tvorbě cystinových ledvinových kamenů.

KARBOCYSTEIN

Indikace: expektorans a mukolytikum u akutní a chronické bronchitidy, zánětů průdušek a hrtanu.



MÚ:

- mukomodulator, **snižuje** hyperviskozitu hlenu přímým zásahem do jeho tvorby,
- **aktivuje** sialyltransferasu (enzym sekrečních žláz bronchů) ke zvýšené tvorbě mucinů (glykoproteiny) bohatých na sialové kyseliny (*N-acetylneuraminová kyselina*),
- **a zvýšenou** produkcí sialomucinů se **zlepšuje** mukociliární transport a snižuje hyperviskozita sekretu.

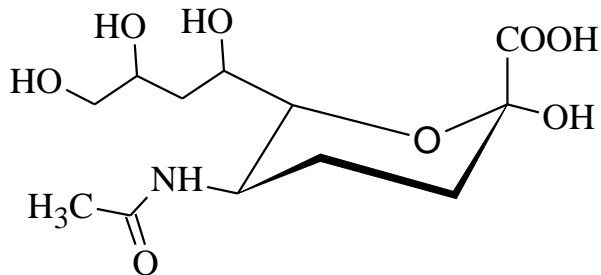
Kyselina sialová

Je **základní** složkou různých glykoproteinů, glykolipidů a gangliosidů v živých organismech.

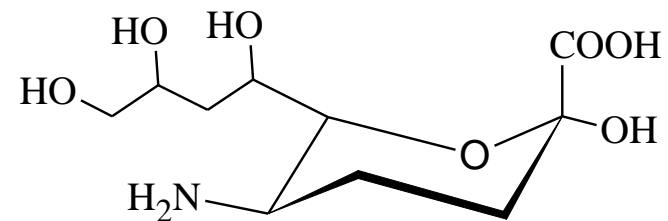
Slouží k **ochraně** bílkovin před degradací proteázami.

Kyselina N-acetylneuraminová je **charakteristickou** složkou aminosacharidů, které jsou důležité pro **interakce** mezi buňkami.

Kyselina sialová je **součástí** sekretů žláz a je obsažena například ve slinách, krevní plasmě nebo buněčných membránách živočichů.



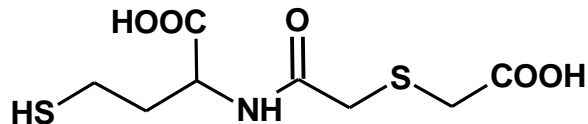
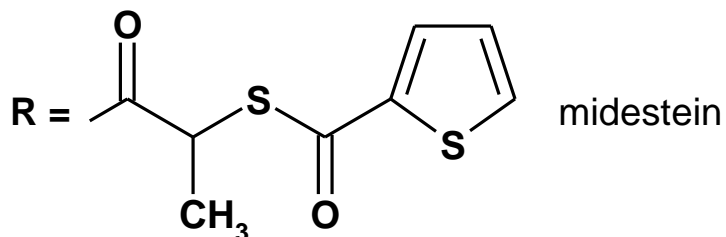
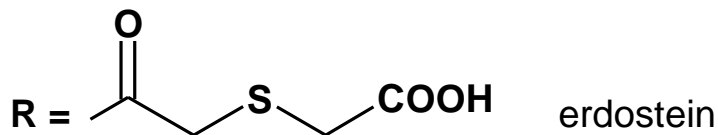
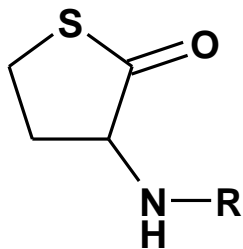
kyselina sialová



kyselina neuraminová

Erdostein - proléčivo, které účinkuje až po metabolické aktivaci na sulfhydrylové sloučeniny

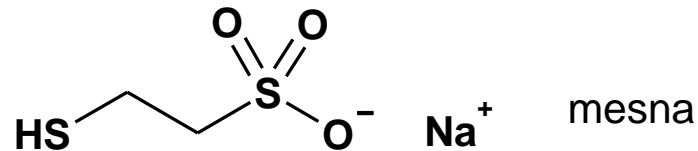
R = H thiolakton homocysteinu



Met I

Indikace: akutní a chronické bronchitidy apod., **preventivně** u chronických obstrukčních bronchopulmonálních chorob, redukční vlastnosti sulfhydrylových metabolitů propůjčují též erdosteinu schopnost **vychytávat** volné radikály a tím účinkovat **detoxikačně**, vykazují i protizánětlivou aktivitu.

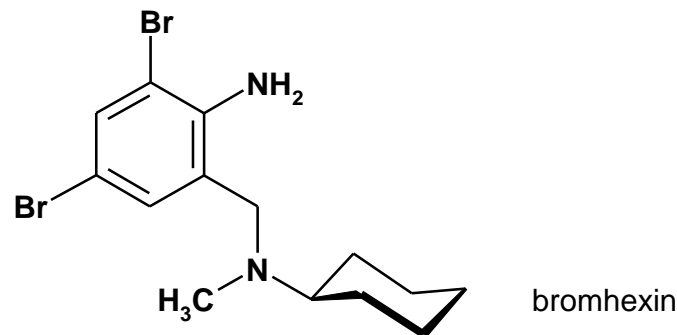
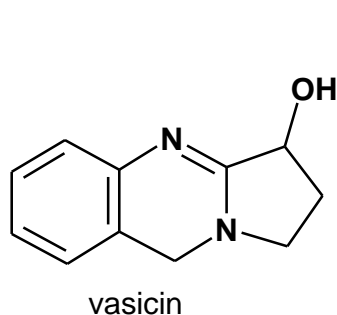
MESNA - mukolytické aktivitě převyšuje mesna acetylcystein



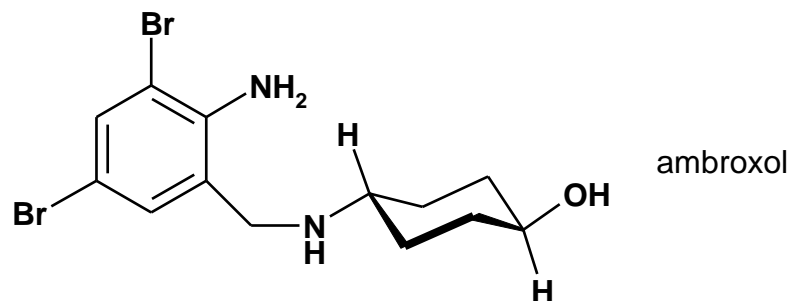
Indikace

- expektorans a mukolytikum jako acetylcystein,
- **druhou** indikací je **profylaxe urotoxicity** při podávání oxazafosforinů (cyklofosfamid, ifosfamid) v onkologii,
- protektivní efekt je dán **schopností** mesny s **urotoxickými** metabolity těchto cytostatik (hydroxymetabolity a zvláště akrolein) **reagovat** na netoxické sloučeniny.

BROMHEXIN, Ambroxol - perorálním i inhalačním podání **stimuluje** činnost sekrečních žláz bronchiální sliznice ke zvýšené produkci sekretu s **nižší** viskozitou.



výrazná bronchodilatační aktivita



Indikace: akutní a chronické záněty dýchacích cest a při bronchoskopickém vyšetřování.

Antiastmatika

Kortikosteroidy,

jsou steroidní hormony syntetizované z cholesterolu vznikající v buňkách kůry nadledvin.

Fyziologická funkce - reakce na stres, ovlivňují imunitní systém, vykazují protizánětlivé účinky, zasahují do metabolismu cukrů, katabolizmu proteinů, regulují hladinu elektrolytů aj.

- **Glukokortikoidy** (např. kortizol), které regulují metabolismus cukrů a bílkovin.
- **Mineralokortikoidy** (např. aldosteron), které řídí v těle hospodaření s minerály a vodou.

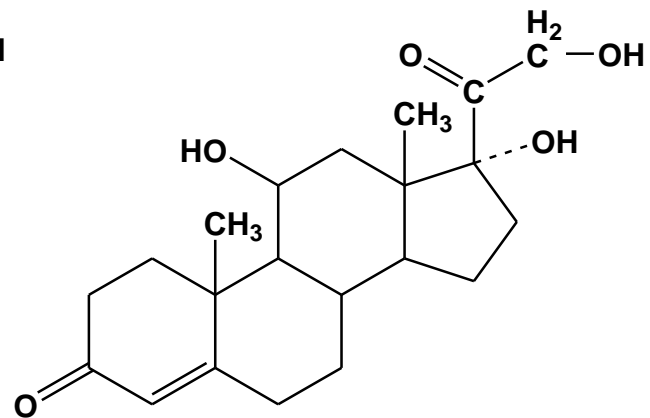
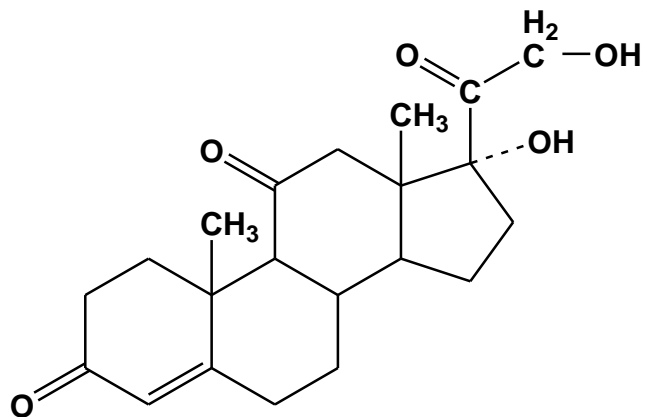
Sekrece kortikosteroidů je **řízena** adrenokortikotropním hormonem (ACTH) produkovaným adenohypofýzou.

V lidském organismu vzniká **především** kortizol (hydrokortizon) - má **výrazný** protizánětlivý, protizánětlivý, antialergický a imunitu ovlivňující účinek.

Jeho základní fyziologickou funkcí je regulace látkové výměny cukrů.

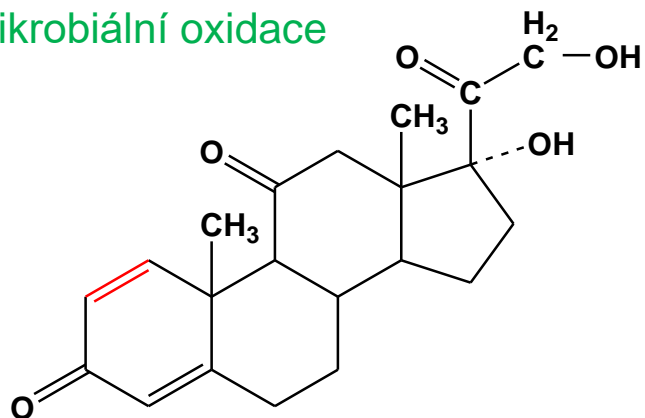
Nepřímo ovlivňuje i látkovou výměnu tuků a bílkovin.

kortizon

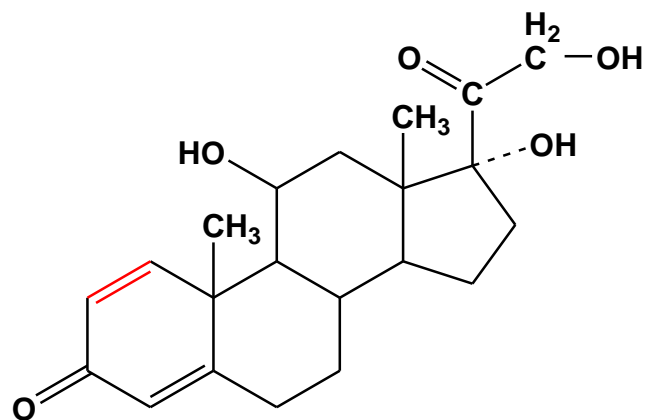


kortizol (hydrokortizon)

mikrobiální oxidace



prednison



prednisolon

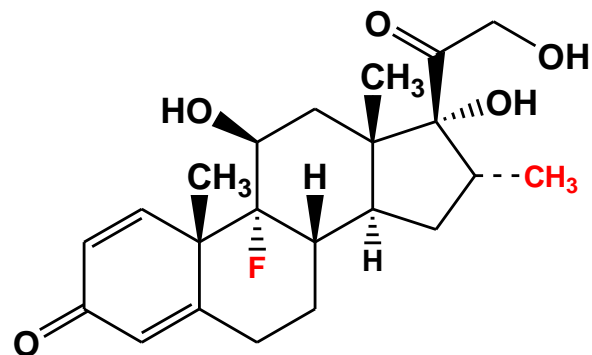
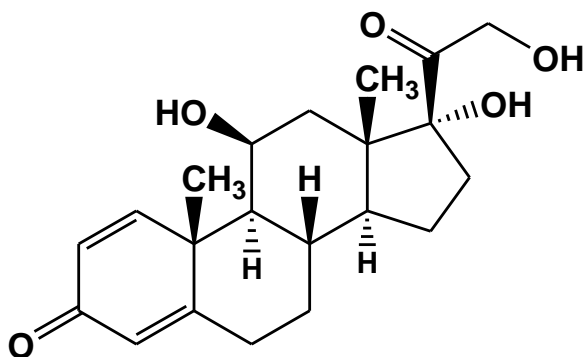
Glukokortikoidy

- potlačují zánětlivou složku onemocnění
- stimulují tvorbu lipokortinu (tělu vlastní protein), který inhibuje fosfolipázu A_2 - vznik volné arachidonové kyseliny - prekurzor zánětlivých mediátorů (prostaglandinů a leukotrienů)

Deriváty antiflogisticky účinkujícího

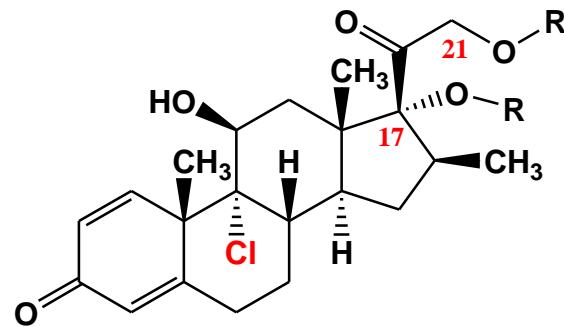
prednisolonu (analogon hydrokortizonu)

dexamethasonu



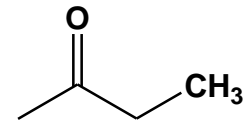
beklomethason

R = H

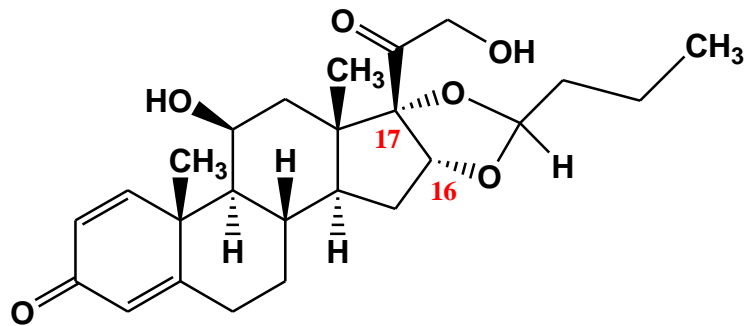


beklomethason-dipropionát

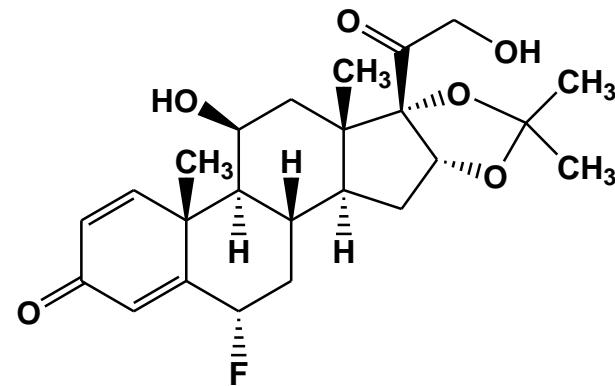
R =

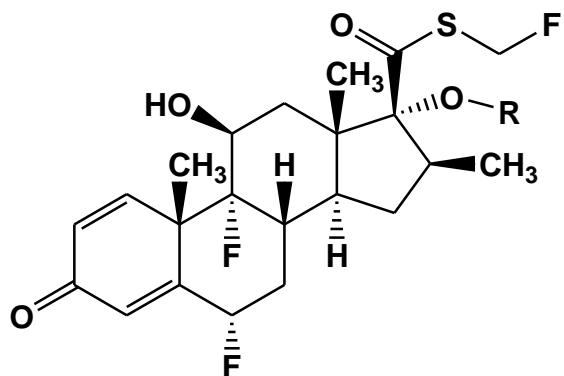


budesonid



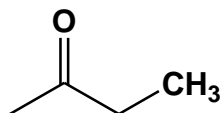
flunisolid





R = H

flutikason



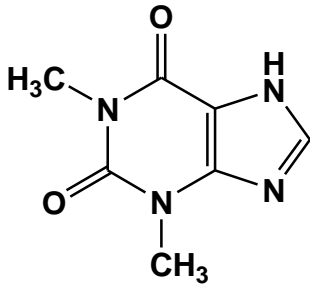
flutikason-propionát

Farmakologické účinky:

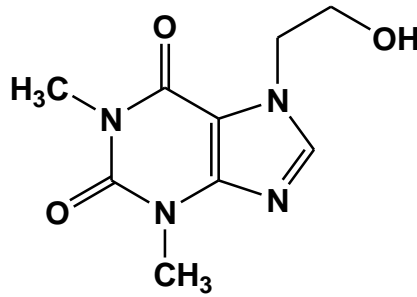
- regulují metabolismus uhlohydrátů, tuků a bílkovin,
- antiflogistické a imunosupresivní účinky,
- terapie zánětlivých procesů (revmatická artritída), lokální účinky v dermatologii, oftalmologii, ORL, **v terapii astma bronchiale.**

Methylxanthiny - stimulují dechové centrum - inhibice fosfodiesterasy
(zvýšení hladiny cAMP)

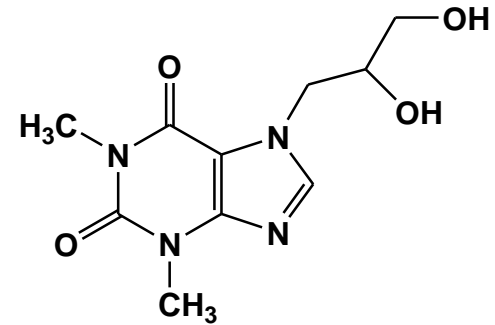
theofylin



etofylin



diprofylin

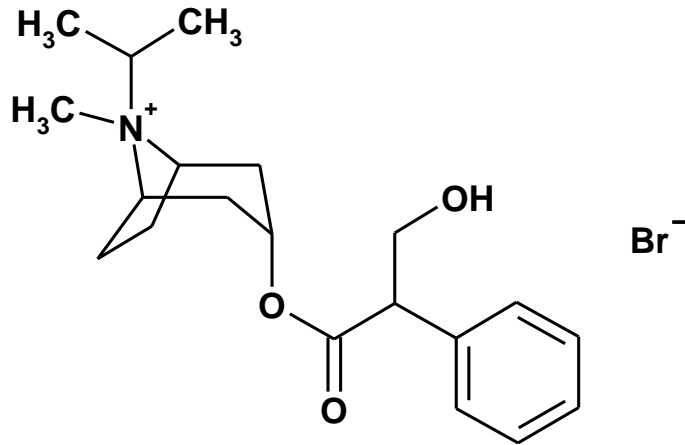


aminofylin (theofylin + etylendiamin)

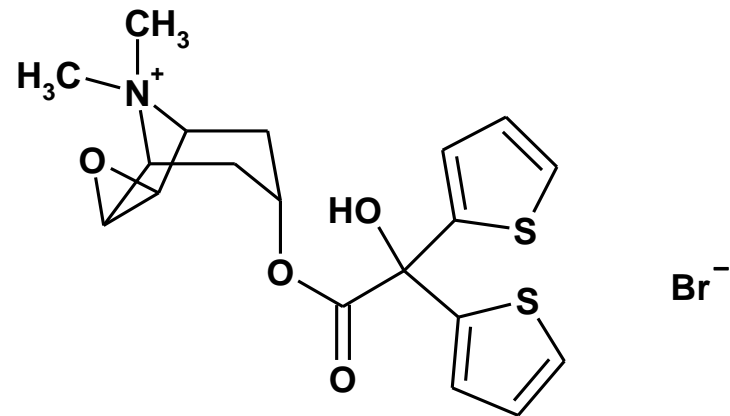
Nepřímá bronchospazmolytika - sloučeniny, které **snižují** hladinu cGMP, buď **inhibicí** jeho tvorby nebo účinku (hypohistaminika, antileukotrienika, hypoleukotrienika, antimuskarinika).

Anticholinergika - antimuskarinika - M_3 -agonisté v bronchiálním stromu **kontrahují** hladkou svalovinu a **stimulují** sekreci slizničních žláz v průdušnici a bronších.

ipratropium bromid



tiotropium bromid

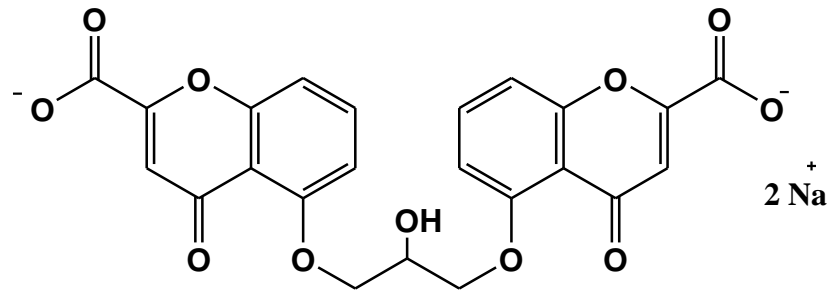


Antiastmatika a antialergika - inhibitory nebo antagonisti bronchokonstrikčních působků (histamin, leukotrieny a jiné mediátory arachidonové kaskády)

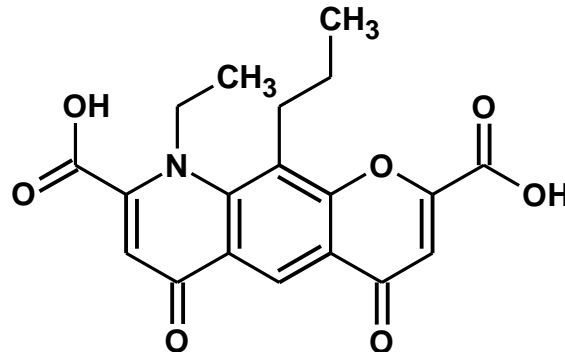
- **Hypohistaminika** - **stabilizace** žírných buněk (histamin, leukotrieny a jiné mediátory arachidonové kaskády)
- **Hypoleukotrienika** - snižují hladinu **zánětlivých** leukotrienů **blokádou** jejich uvolňování, inhibitory biosyntézy, **antagonisté** příslušných receptorů

Hypohistaminika - benzopyrany - inhibitory uvolňování histaminu

kromoglikát dvojsodný

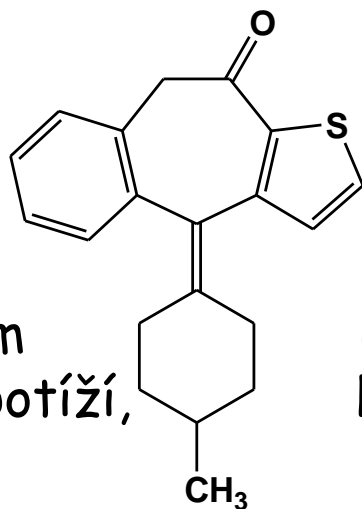


Nedokromil - sodná sůl



Indikace: inhalačně u astma bronchiale a u obstruktivních onemocnění dýchacích cest, zevně v oftalmologii u konjunktivitid a v ORL u alergické rýmy.

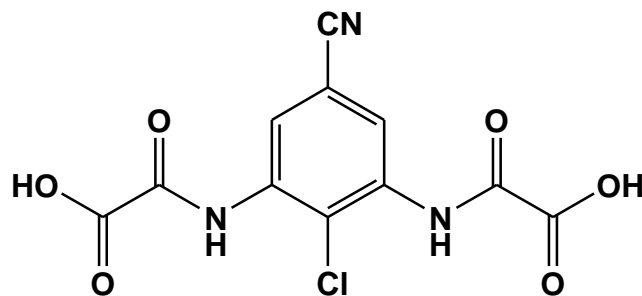
ketotifen



Indikace: profylaktikem se též u astmatických potíží,

alergického astmatu a podává které provázejí sennou rýmu.

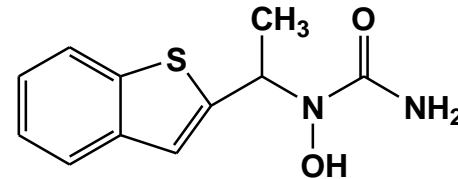
Lodoxamid - stabilizuje membránu žírných buněk



Hypoleukotrienika

Inhibitory arachidonové kaskády

zileuton – blokuje lipoxigenasu



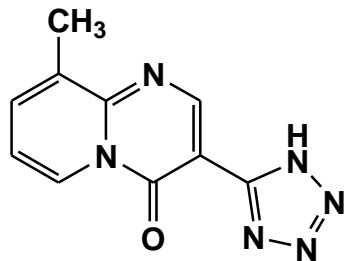
Je indikován k profylaxi a chronické léčbě astmatu u dospělých a dětí od 12 let.

Blokáda uvolňování zánětlivých leukotrienů - inhibice žírných buněk (mastocytů či heparinocytů)

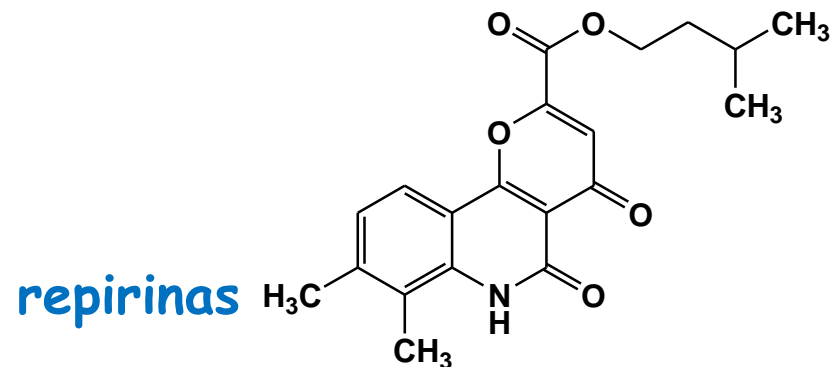
Jsou lokalizovány zejména v pojivové tkáni nebo podél krevních kapilár.

Jsou podobné bazofilním granulocytům - ve své cytoplazmě mají granula s **heparinem** (proto heparinocyty) a **histaminem** a na svém povrchu receptory pro **IgE**.

Uplatňují se v alergických reakcích a zánětlivých procesech.



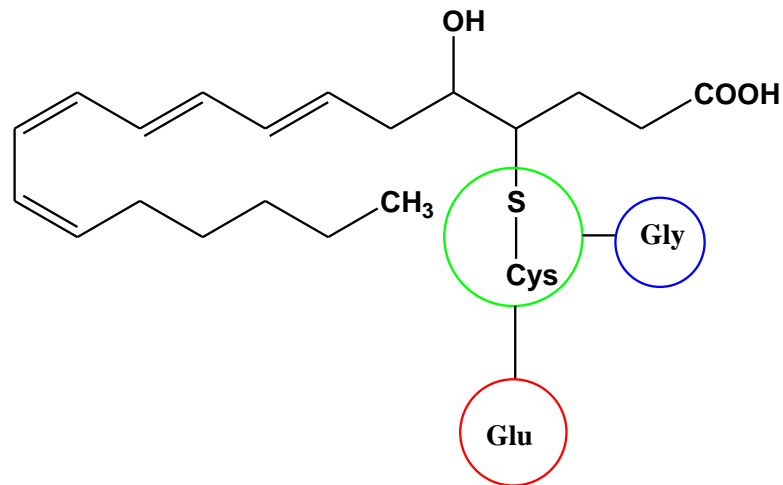
pemirolast (Na sůl)



Antileukotrienika

Leukotrieny - bronchokonstrikce, zvýšená tvorba hlenu, zvyšují cévní permeabilitu, přispívají ke vzniku edému, podporují proliferaci hladké svaloviny - hypertrofie astmatu atd.

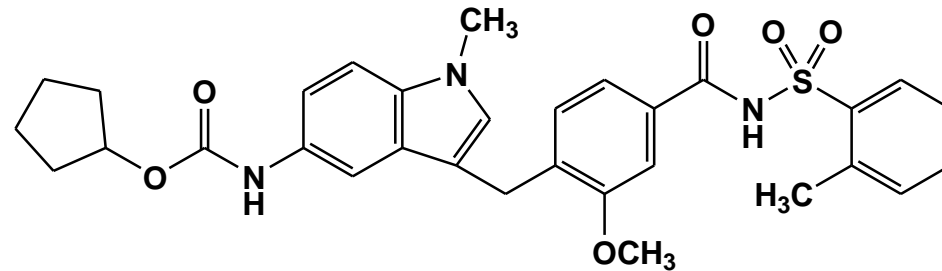
Nejvýznamnější **LTC₄**, **LTD₄**, **LTE₄**



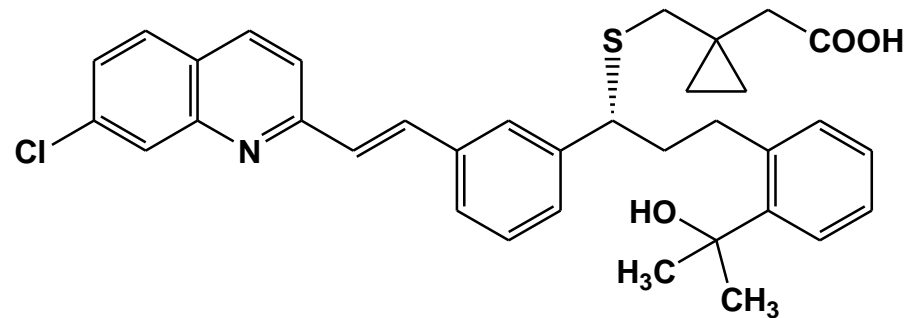
LTD₄ odbourává se kyselina glutámová

LTE₄ odbourává se glycin

Zafirlukast



Montelukast

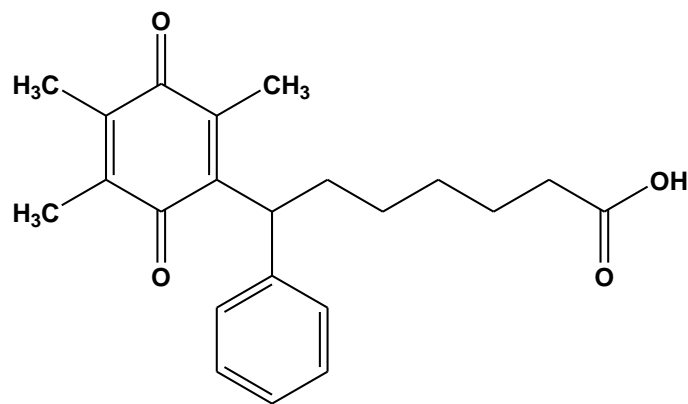


Indikace: doplňková léčiva astmatu u pacientů, kde antiastmatika typu β_2 -adrenergik a kortikoidů účinkují nedostatečně

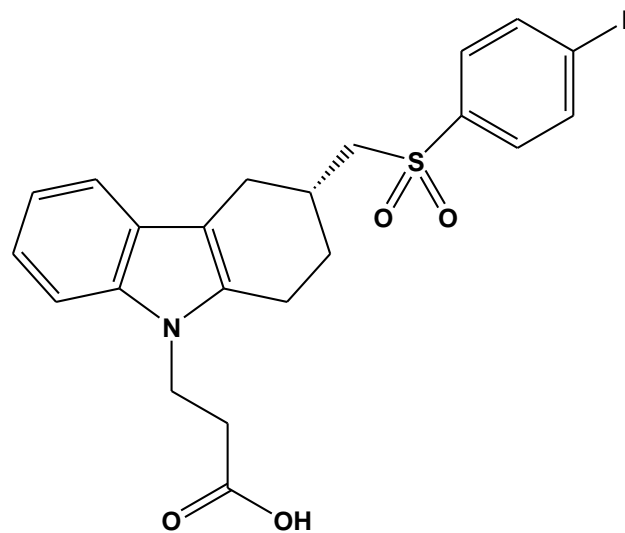
Inhibitory thromboxanu A_2 ($Tx A_2$)

- $Tx A_2$ - výskyt krevní deštičky, leukocyty, **plíce**, ledviny aj.

Seratrodist



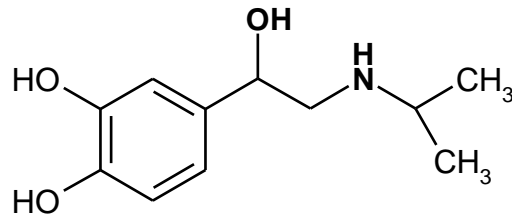
Ramatroban - antagonist $Tx A_2$ receptorů



Indikace: k léčbě ischemické choroby srdeční, používá se také k léčbě astmatu.

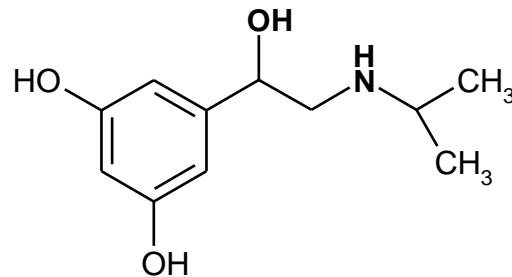
➤ β_2 -sympatomimetika

isoprenalin - stimuluje kardiální β_1 -receptory i β_2 -receptory bronchů



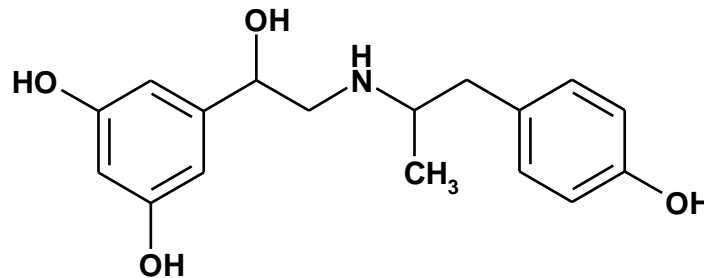
Indikace: kardiologie u bradyarytmií a v terapii astmatu.

Orciprenalin - stimuluje kardiální β_1 -receptory i β_2 -receptory bronchů, metabolicky je **stálejší**.



Krátkodobě účinná β_2 -sympatomimetika

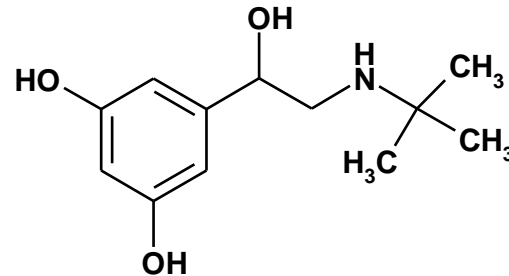
fenoterol - je relativně selektivní β_2 -agonista



Účinek nastupuje během **několika** minut a **trvá až 5 h.**

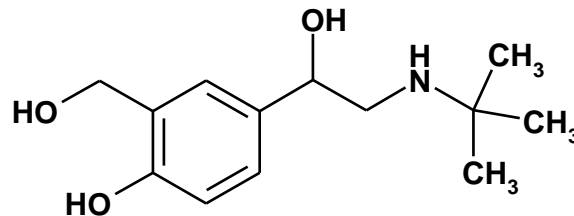
Indikace: jako **bronchospazmolytikum** u astmatu a obstrukčních poruch dýchacích cest, perorálně nebo parenterálně jako **tokolytikum** na zklidnění dělohy u hrozícího potratu nebo předčasného porodu.

terbutalin - je selektivní bronchospazmolytikum, při **inhalační** aplikaci má **rychlý** nástup účinku.



Indikace: astma bronchiale a obstrukční poruchy dýchacích cest.

salbutamol

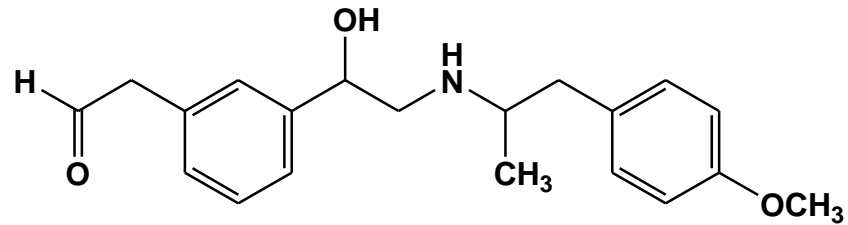


Indikace: astma bronchiale, spazmy provázené choroby průdušek a plic.

Dlouhodobě účinná β_2 -sympatomimetika

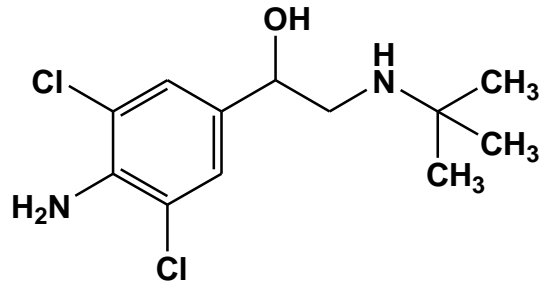
- Jsou vhodná při **nočních** projevech astmatu, resp. jako doplněk k léčbě perzistujícího astmatu.
- Jsou dostupná v **perorálních, inhalačních a retardovaných** lékových formách (největší význam má **podání inhalační**).

formoterol - je **selektivní** β_2 -agonista, vykazuje dlouhodobý účinek -12 h.

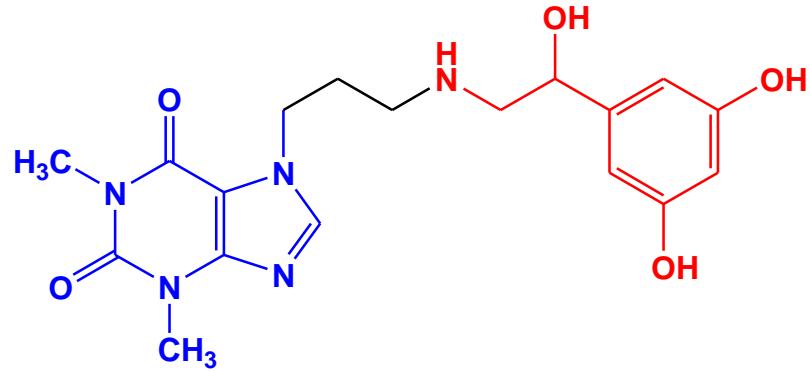


Indikace: profylaxe a terapie bronchiálního astmatu a obstrukčních chorob dýchacích cest.

klenbuterol



reproterol



bambuterol

