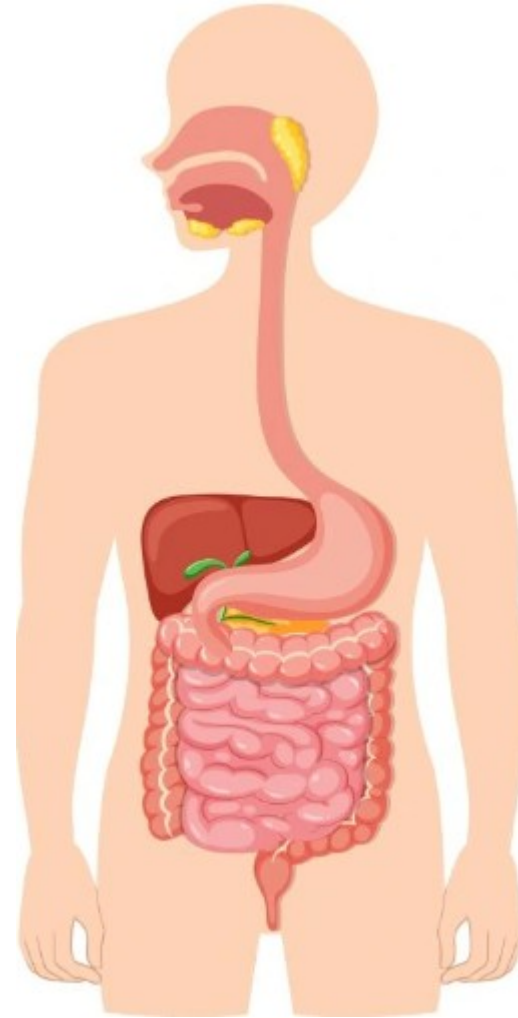


Trávicí systém



LP ovlivňující pH žaludku

Prokinetika

Laxancia

Antidiarhotika

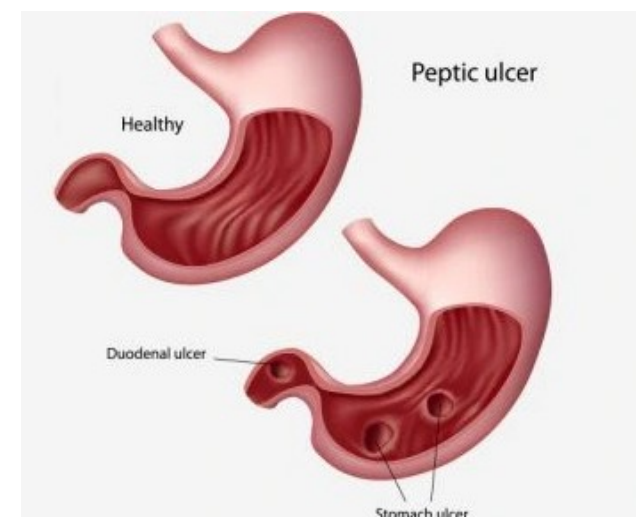
Antiemetika

Spasmolytika

Deflatulencia

Léčiva užívaná v léčbě vředů a onemocnění spojených se zvýšenou žaludeční sekrecí

- jde o léčbu/prevenci gastroezofageálního refluxu (GERD), peptických vředů (žaludečních i duodenálních), „stresem“ způsobeného poškození sliznice GIT
- předpokládá se porušení rovnováhy mezi faktory *protektivními* a faktory *agresivními* → dochází k samonatravení sliznice trávicí trubice proteolytickými enzymy žaludeční šťávy



Agresivní a protektivní faktory

agresivní faktory

- HCl, Pepsin
- *Helicobacter pylori* (HP)
- alkohol, kouření, káva a kofein
- léčiva (NSAID, glukokortikoidy)
- stres

protektivní faktory

- hlen
- mikrocirkulace
- hydrogenkarbonát
- prostaglandiny

za fyziologických podmínek rovnováha mezi agresivními a protektivními faktory

Peptické vředy

- **vředová nemoc** - je podmíněná přítomností *Helicobacter pylori* (HP)
 - *H. pylori* lze prokázat u více než 90% nemocných s vředem duodena a asi u 70 % osob se žaludečním vředem
 - *H. pylori* vede k chronické gastritidě a tím podporuje ulceraci GIT sliznice
- **vředy sekundární** - jiná vyvolávající příčina než HP (př. vředy způsobené NSAID, endokrinní, stresové,...)
- základní příznak - bolest v epigastriu, po jídle se zmírňuje, často sezónní, dyspepsie
- komplikace: krvácení nebo perforace vředu

Helicobacter pylori

- G - bakterie
- považován za kancerogen (dle WHO)
- průkaz: ureázový test z biopsie
dechový test (ureáza)
sérologie ELISA (protilátky)
- eradikace HP:
 - IPP+ amoxicilin + klaritromycin
 - IPP+ metronidazol + klaritromycin



Peptické vředy

- **léčba:** 1. dietetické opatření
2. farmakoterapie
3. chirurgická

1. dietetické opatření - omezit nadýmavá a kořeněná jídla, nakládaná masa a těžké omáčky, jíst v pravidelných intervalech: 4-5 krát denně, ne pozdě večer, omezit alkohol, kouření, kávu

pozor na užívání NSAID a kortikoidů !!!

2. farmakoterapie

- odstranění bolesti
- urychlení vyhojení vředů
- zabránění komplikacím a recidivám
- některé se podílejí na eradikaci HP → (IPP+amoxicilin+klartihromycin//IPP+metronidazol+klaritromycin)

Peptické vředy

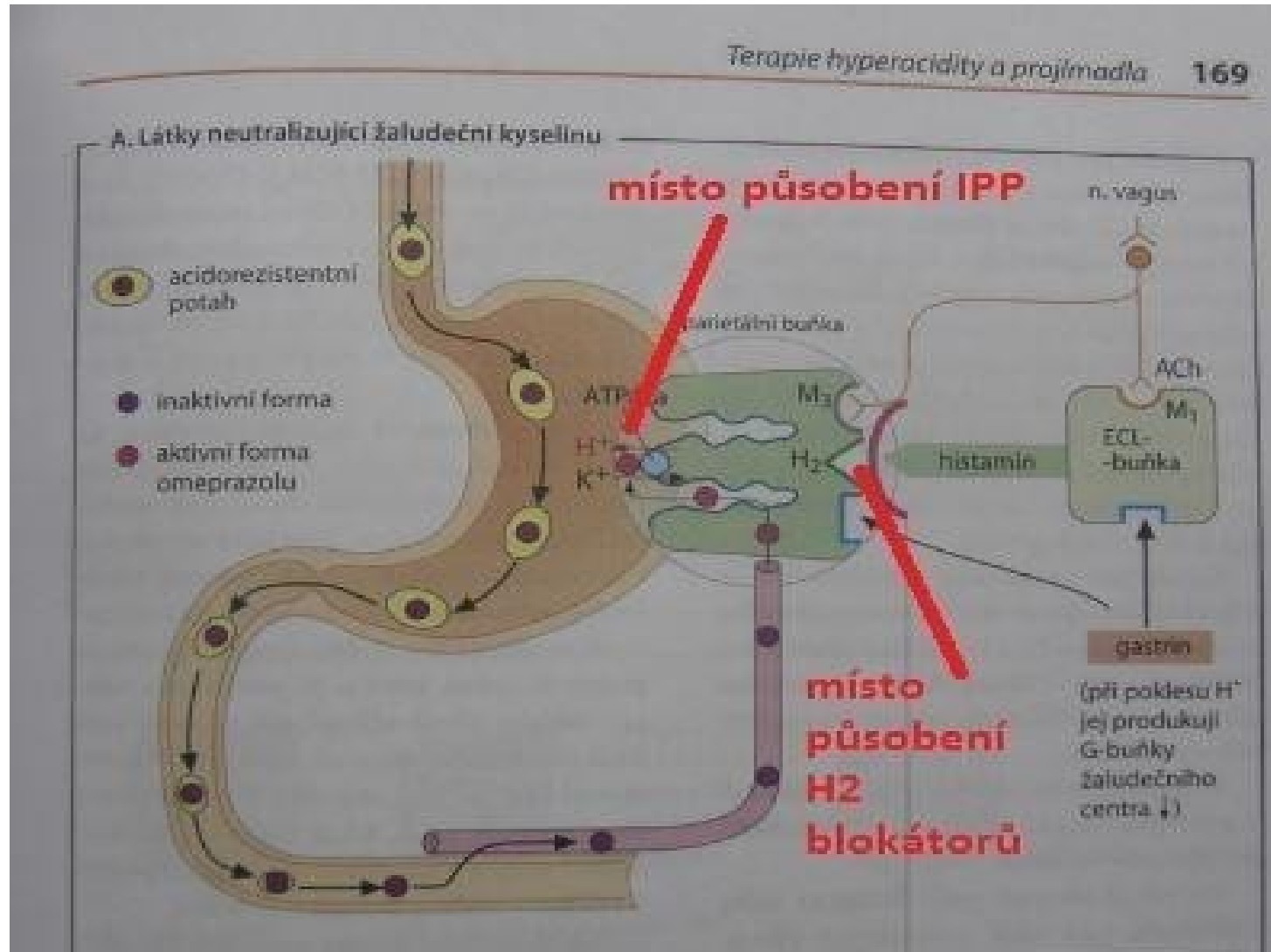
prevence výskytu NSA gastropatie:

- užití jiných léků než NSA - paracetamol, opioidy
- při nutnosti podat NSA volíme COX-2 selektivnější LČ
- současné podání antiulceróz u osob užívajících NSA s rizikem

Léčiva užívaná v léčbě vředů a onemocnění spojených se zvýšenou žaludeční sekrecí

- léčiva snižující žaludeční kyselost (zvyšující pH):
 - 1. inhibitory protonové pumpy
 - 2. antagonisté H₂-receptorů
 - 3. antacida
- látky ochraňující žaludeční sliznici
- „prokinetika“

Tvorba HCl v žaludku



Léčiva snižující žaludeční kyselost (zvyšující pH)

1. Inhibitory protonové pumpy (IPP/PPI)

- inhibují H⁺/K⁺- ATPázu, která vede k produkci a sekreci vodíkových iontů parietální buňkou žaludeční sliznice - jsou nejmohutnější inhibitory sekrece žaludeční HCl
- inhibují 24-hodinovou sekreci kyseliny z 90-98%
- součást standardní terapie eradikace *HP*
- nejlépe je užívat tyto léky 1 hod před užitím jídla (obvykle snídaně), aby se stihlo léčivo dostat na místo působení včas, tj. v době kdy je sekrece „kyseliny“ v žaludku nejvyšší

PPI	Biologická dostupnost po p.o.	Obchodní názvy
Omeprazol	45%	Helicid®
Pantoprazol	77%	Nolpaza®
Lansoprazol	85%	Lanzul®
Esomeprazol	64%	Emanera®
Rabeprazol	52%	Zulbex®

Léčiva snižující žaludeční kyselost (zvyšující pH)

2. Antagonisté H₂-receptorů (H₂ - antihistaminika)

- kompetitivně inhibují H₂-receptory v žaludku-inhibice žaludeční sekrece
- inhibují 24-hodinovou sekreci kyseliny z 60-70%
- antisekreční účinek je tedy nižší než u PPI (viz. MÚ) – nejsou tedy lékem volby v léčbě peptických vředů nebo erosivní GERD, jsou však zvláště účinná v potlačení noční sekrece kyseliny
- rychlejší nástup účinku ve srovnání s PPI
- užívají se v prevenci vzniku vředů při aplikaci ulcerogenních farmak, pálení žáhy, říhaní

H ₂ -antagonista	Biologická dostupnost po p.o.	Obchodní název
ranitidin	50%	Ranital®
famotidin	45%	Famosan®

Léčiva snižující žaludeční kyselost (zvyšující pH)

3. Antacida

- jsou to slabé baze, které reagují s kyselinou v žaludku a neutralizují ji
 - mají pouze krátký účinek ale přinášejí rychlou úlevu
 - užívají se v léčbě intermitentních dyspepsií a pálení žáhy
 - měly by se užívat po jídle (cca 1hod), kdy neutralizují kyselost žaludečního prostředí na 2hod
 - zástupci:
 - *bikarbonát sodný* (jedlá soda) – může vyvolávat říhání, část bikarbonátu se může vstřebávat (metabolická alkalóza), obsahuje Na^+ – nevhodný u hypertoniků a pacientů s kardiálním selháním
 - MgOH_4 - může způsobovat průjemy
 - AlOH_3 - může způsobovat obstipaci
- (častá kombinace MgOH_4 a AlOH_3 v jednom přípravku – snížení výskytu NÚ na zažívací trakt)

POZOR časté lékové interakce (LI) - mezi podáním antacida a jiným LČ je potřeba dodržet odstup asi 2 hodiny

Látky ochraňující žaludeční sliznici

- tyto látky tvoří ochrannou vrstvu na sliznici gastroduodena a tím chrání vředové defekty před agresivními vlivy žaludečních šťáv (+ stimulují produkci prostaglandinů, ↑ tvorbu hlenu)
- pro jejich účinek potřeba kyselého prostředí - nepodávat s antacidy a H₂-antagonisty a PPI
- **sukralfát – hlinitá sůl sacharózy (Venter[®])**
 - po per os užití se nevstřebává a v kyselém prostředí adhezuje k narušené sliznici a vytváří ochrannou vrstvu
 - indikace: omezená, prevence stresových vředů
 - **pozor LI - může snižovat absorpci řady léčiv**

Prokinetika

- jsou LČ selektivně stimulující hladkou svalovinu GIT:
 - zvyšují tonus dolního jícnového svěrače (zabraňují gastroezofageálnímu refluxu)
 - urychlují vyprazdňování žaludku (zlepšují symptomy gastroparézy, funkční dyspepsie)
 - zvyšují motilitu střeva (především proximální části střeva)
 - na rozdíl od laxancií by ale neměly vyvolávat defekaci
- mechanismus účinku:
 - ovlivnění **dopaminových** (antagonista D₂) a **serotoninových** (agonista 5-HT₄) receptorů
- LI: mohou ovlivnit absorpci některých LČ
(např. zvýšit absorpci alkoholu NEBO snížit absorpci - např. digoxinu)

Prokinetika

- domperidon (Motilium®)
 - neproniká významně přes HEB
 - má i antiemetický účinek
 - NÚ: hyperprolaktinémie - gynekomastie/galaktorea, poruchy menstruačního cyklu
- metoklopramid (Degan®) - také i.v. forma
 - působí také antiemeticky
 - proniká přes HEB – neuropsychiatrické NÚ (anxieta, nespavost, únava,...), extrapyramidové NÚ (pozor u parkinsoniků !), také zvyšuje hladinu prolaktinu
 - dle SPC omezená doba použití na 5 dní!
- itoprid (Kinito®)
 - neproniká přes HEB, blokuje D₂ převážně na periférii

Laxancia (projímadla)

- podporují defekaci a zvyšují rychlost vyprazdňování střev
- jde pouze o **symptomatickou** léčbu, která by neměla být prováděna dlouhodobě
- zácpa (obstipace) - nedostatečně časté nebo nesnadné vyprazdňování střeva, změna proti normálnímu rytmu
- akutní zácpa, chronická zácpa
- léčiva způsobující zácpu: opioidy (nevzniká tolerance), anticholinergika, antidepressiva, verapamil, železo

Laxancia

1. objemová laxativa

- nestravitelné polysacharidy, které bobtnají a zvyšují svůj objem, čímž podporují peristaltiku
 - zásadní je dostatečný příjem tekutin !!!!!!!
 - nástup účinku za několik dní
 - **možné užívat dlouhodobě**, i v těhotenství
- *Iněná, jitrocelová semena, vláknina*

2. osmotická laxativa

- neresorbují se z GIT, svým osmotickým účinkem zadržují ve střevě vodu, to vede k distenzi střeva a zvýšení peristaltiky
 - NÚ: křeče GIT, poruchy elektrolytové rovnováhy
- *laktulóza* - účinek za 1-2 dny, lze podávat i v těhotenství a při kojení
- *glycerol* - lokální aplikace ve formě čípků
- *makrogol* (Fortrans®) - vyprázdnění tlustého střeva při přípravě pacienta na endoskopické nebo radiologické vyšetření nebo chirurgický výkon na tlustém střev

Laxancia

3. kontaktní laxativa

- přímo dráždí nervová zakončení ve sliznici tlustého střeva – zvýšená peristaltika a sekrece vody a elektrolytů do střevní dutiny
 - NÚ: křeče, průjem, tolerance, porucha elektrolytové rovnováhy, atonie střeva
 - POUZE pro krátkodobou léčbu akutní zácpy, nevhodné k chronickému podávání pro možnost vzniku „návyku“ a potenciálně toxický účinek
- **antrachinony** (rostlinného původu - listy a plody seny, krušínová kůra, listy aloe)
- **bisakodyl** (Dulcolax®)
- **pikosulfát** (Guttalax®)- účinek za 6-10 hod, užít večer před spaním - neužívat dlouhodobě

Antidiarhoika

- látky používané k léčbě průjmu
- průjem (diarea) - zvýšení objemu, tekutosti a frekvence vyprazdňování stolice
- etiologie: infekce (salmonela, shigella,...), toxiny, léčiva (širokospektrá ATB, Mg, cholinergika, cytostatika,...)
- léčba - rehydratace a úprava minerálů (ztráta HCO_3^- - rozvoj metabolické acidózy)
 - realimentace
 - farmakoterapie

Antidiarhoika

1. střevní adsorbencia

- jde o nevstřebatelné látky s velkým aktivním povrchem, vážící různé látky a toxiny, které pak inaktivují a jsou vyloučeny stolicí
- ***carbo medicinalis, diosmectid*** (Smecta®)
pozor na LI – mohou také vázat jiné léčiva

2. střevní dezinficiencia

- působí lokálně v GIT nespecificky antibakteriálně, antimykoticky a antiparazitárně
- po p.o. podání se absorbují minimálně
- ***cloroxin*** (Endiaron®), ***nifuroxazid*** (Ercefuryl®), ***rifaximin*** (Normix®)
(ATB, k léčbě akutních i chronických střevních infekcí způsobených G+ nebo G- bakteriemi a průjmů způsobených narušením rovnováhy střevní flory)

Antidiarhoika

3. opioidní antidiarhoika

- stimulují opioidní receptory ve střevní stěně - snižují peristaltiku, zvyšují resorpci tekutin
- nejsilnější antidiarhoika
- KI u infekčních průjmů
- NÚ: poruchy CNS, nauzea, zvracení, zácpa

→ **difenoxylat** (Reasec[®]) - může vzniknout závislost

- indikace: průjmy po užívání léků (např. protinádorové léky), po ozáření, při nervových poruchách, po operaci tenkého střeva a žaludku,...

→ **loperamid** (Imodium[®]) - neproniká do CNS - bez rizika návyku (při běžných dávkách)

- je i volně prodejný

Antiemetika

- jde o symptomatická LČ tlumící nauzeu a zvracení
- pozitivní- chrání před vstřebáním škodlivých látek požitých ústy
- negativní- rozvrat vnitřního minerálního prostředí s dehydratací
(ztráty Cl⁻ → rozvoj metabolické alkalózy)

zvracení je centrálně koordinováno z centra pro zvracení, které přijímá podněty z různých oblastí CNS i periférie, především jsou to podněty z chemorecepční spouštěcí zóny, vestibulárního aparátu vnitřního ucha,...



Antiemetika

- na přenosu emetogéních podnětů se podílí řada mediátorů a receptorů, a to hlavně **dopaminové D₂, serotoninové 5-HT₃, histaminové H₁, muskarinové a opioidní receptory**
- příčiny zvracení: poruchy GIT, endokrinní, poruchy CNS, toxické látky, infekční a psychogenní
- léky – opioidy, **cytostatika** (zejména cisplatina, cyklofosfamid, dacarbazin, procarbazin,...)

Antiemetika

1. antagonisté muskarinových receptorů (parasymptolytika)

- používají se hlavně pro prevenci kinetóz
- NÚ: sucho v ústech, ospalost,...
- zástupce: *skopolamin*

2. sedativní H₁-antihistaminika

- na jejich antiemetickém účinku se podílí i sedace a antimuskarinový účinek
- působí proti kinetózám, závratím (antivertiginózně) - Menierova nemoc
- zástupci: *moxastin* (Kinedryl[®]), *dimenhydrinat* (Travel-gum[®]), *promethazin* (Prothazin[®])

Antiemetika

3. antagonisté dopaminových receptorů:

a. neuroleptika

- u některých převažuje antiemetický účinek nad antipsychotickým
- účinné při centrálním a těžkém těhotenském zvracení, neúčinné u kinetóz
- zástupci: *thietylperazin* (Torecan®)



b. prokinetika

- zvracení při poruchách GIT, po operacích
- neúčinné u kinetóz a Menierové nemoci !!!
- zástupci: *metoclopramid* (Degan®), *domperidon* (Motilium®)



Antiemetika

4. *antagonisté serotoninového 5-HT₃ receptoru*

- velmi silná antiemetika - v léčbě zvracení po cytostatikách a radioterapii, pooperační nevolnost a zvracení
- zástupci: *ondasetron* (Zofran[®]), *granisetron* (Kytril[®]), *palonosetron*

5. *antagonisté neurokininového receptoru*

- kombinace s 5-HT₃ antagonisty a dexametazonem k zabránění zvracení **po vysoce emetogenní chemoterapii**, významný je zejména vliv v zabránění oddáleného zvracení
- zástupci: *aprepitant* (Emend[®]), *fosaprepitant* (Ivemend[®]), *netupitant* (+ palonosetron= Akynzeo[®])

6. *další antiemetika*

- glukokortikoidy – *dexametazon*
- benzodiazepinová anxiolytika- u psychogenní nauzey (*alprazolam*)

Profylaxe a léčba CINV

- doporučené postupy pro lékaře
- solidní onkologie: Modrá kniha – doporučené postupy ČOS
- hematoonkologie: Léčebné postupy v hematologii tzv: „Červená kniha“



Modrá kniha ČOS - CINV

Typy nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě

Typ zvracení	Charakteristika
Akutní	do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby
Opožděné	za 24-120 hod. (den 2-5, výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby)
Anticipační	před zahájením dalšího cyklu léčby
Průlomové	vzniká přes optimální antiemetickou profylaxi
Refrakterní	přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě

Individuální faktory nemocného, ovlivňující riziko zvracení po protinádorové léčbě

Zvýšení rizika	Nižší riziko
mladý pacient < 50 roků	starší pacient
žena	muž
dřívější zvracení (po lécích, při kinetóze)	pravidelná konzumace alkoholu > 5 drinků/týden
zvracení po předchozích cyklech léčby	
anxiózní pacient	
pokročilé nádorové onemocnění, metastázy, kachexie	

Modrá kniha ČOS - CINV

Přehled dávkování antimetik

Generický název léku	Jednotlivá dávka		Interval podání <i>hod.</i>
	perorálně <i>mg</i>	intravenózně <i>mg</i>	
ondansetron	8-16	8-16	12-24
granisetron	2	1	24
palonosetron	0,5	0,25	120 (48)
aprepitant	125 (den 1), 80 (den 2 a 3)		3 denní režim
fosaprepitant		115	1 denní režim
dexametazon	4-20	4-20	24
metoklopramid	10-20	10-20	4-6
haloperidol	2	1-2	6
olanzapin	5-10		24

Spazmolytika

- látky uvolňující křeče (spasmy) hladké svaloviny
- symptomatická léčiva – spazmy GIT, biliární a urogenitální spazmy, syndrom dráždivého tračníku

1. neurotropní spasmolytika

- blokují cholinergní receptory (anticholinergika)
- *butylbromid skopolaminu* (Buscopan®)

2. muskulotropní spasmolytika

- působí přímo na hladký sval
- *papaverin* (Spasmoveralgin®), *drotaverin* (No-spa®), *pitofenon* (Algifen®, Spasmopan®)



Deflatulencia

- symptomatická léčba při nahromadění plynu v GIT, možno použít při otravách saponáty

→ *simeticon* (Espumisan®), *dimeticon*



zapamatovat

- IPP/PPI – mechanismus účinku, indikace, zástupce
- H2 blokátory – rozdíl mezi H2 blokátory a IPP
- co je eradikace H.pylori, léčba gastroduodenálního vředu