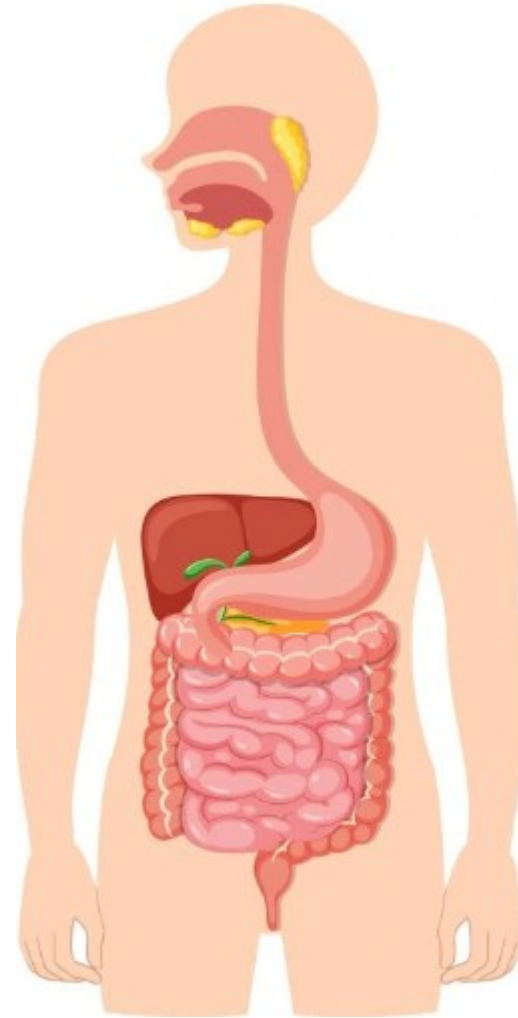


# Trávicí systém



LP ovlivňující pH žaludku

Prokinetika

Laxancia

Antidiarhotika

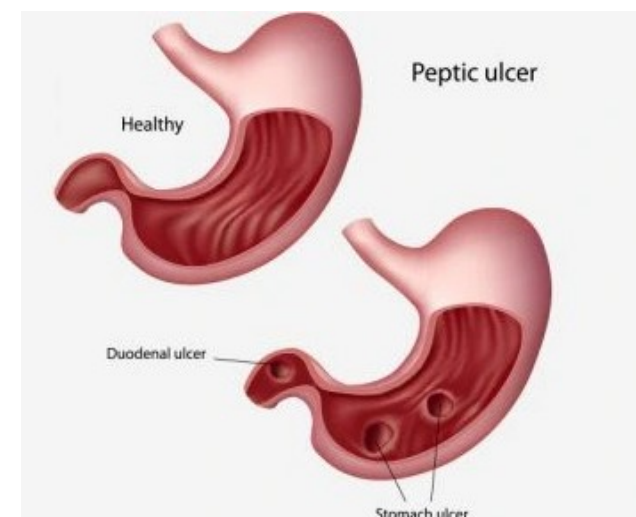
Antiemetika

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
- kolonizuje žaludeční sliznici
- 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
- eradikace HP → IPP+amoxicilin+klartihromycin ; IPP+metronidazol+klaritromycin

# Peptické vředy

## prevence výskytu NSA gastropatie:

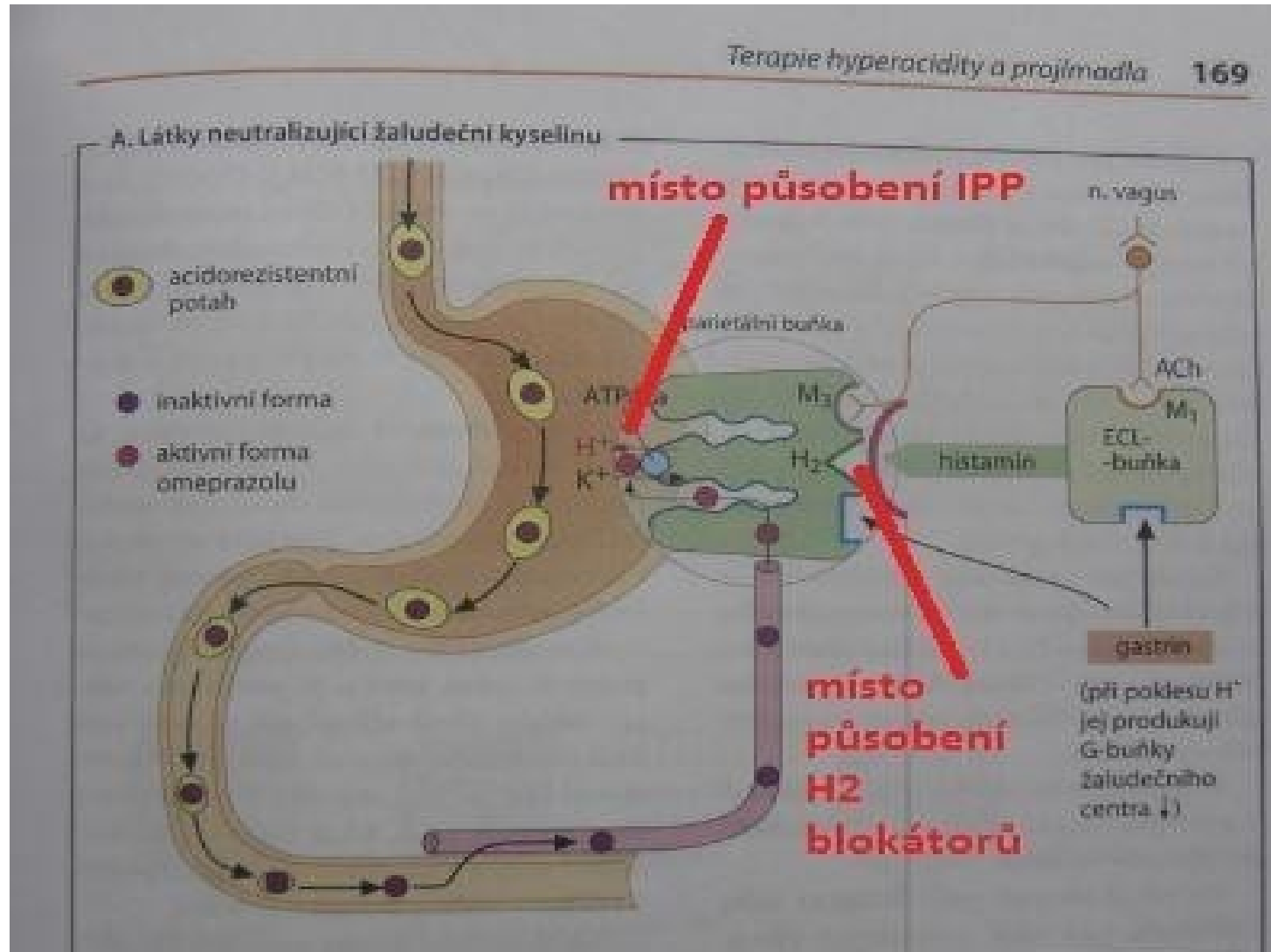
- užití jiných léků než NSA - paracetamol, opioidy
- při nutnosti podat NSA volíme COX-2 selektivnější LČ (coxiby; tzv. preferenční NSA: meloxicam, nimesulid COX-2 > COX-1)
- současné podání antiulceróz u osob užívajících NSA s rizikem



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

- léčiva snižující žaludeční kyselost (zvyšující pH):
  - 1. inhibitory protonové pumpy
  - 2. antagonisté H<sub>2</sub>-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 nejmohutnějšími inhibitory sekrece žaludeční HCl
- inhibují 24-hodinovou sekreci kyseliny z 90-98%
- součást standardní terapie eradikace *HP*
- doporučeno tyto léky užívat 1 hod před jídlem (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 H<sub>2</sub>-receptorů (H<sub>2</sub> - antihistaminika)

- kompetitivně inhibují H<sub>2</sub>-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 <sub>2</sub> -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  $\text{Na}^+$  – nevhodný u hypertoniků a pacientů s kardiálním selháním
    - $\text{MgOH}_4$  - může způsobovat průjemy
    - $\text{AlOH}_3$  - může způsobovat obstipaci
- (častá kombinace  $\text{MgOH}_4$  a  $\text{AlOH}_3$  v jednom přípravku – snížení výskytu NÚ na zažívací trakt)

**POZOR časté lékové interakce - 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 H<sub>2</sub>-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 na lékové interakce - 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 D<sub>2</sub>) a **serotoninových** (agonista 5-HT<sub>4</sub>) receptorů
- lékové interakce: mohou ovlivnit absorpci některých LČ  
(např. zvýšit absorpci alkoholu NEBO snížit absorpci - např. digoxinu)

# Prokinetika

- domperidon (Motilium®)
  - neproniká významně přes hematoencefalickou bariéru/HEB
  - má i antiemetický účinek
  - NÚ: hyperprolaktinémie - gynekomastie/galaktorea, poruchy menstruačního cyklu
- metoklopramid (Degan®) – také v injekční lékové formě
  - 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 D<sub>2</sub> převážně na periférii (lze u parkinsoniků)
- cinitaprid (Gapulsid®)
  - prokinetický + antiemetický efekt
  - u funkční dyspepsie + léčba gastroezofageálního refluxu



# Laxancia (projímadla)

- podporují defekaci a zvyšují rychlost vyprazdňování střev
- jde pouze o **symptomatickou** léčbu, která by neměla být podávána dlouhodobě
- zácpa (obstipace) - nedostatečně časté nebo nesnadné vyprazdňování střeva, změna proti normálnímu rytmu
- akutní zácpa, chronická zácpa
- léčiva způsobující zácpu: opioidy (nevzniká tolerance), anticholinergika, antidepresiva, 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 (podávat s dostatečným množstvím tekutin), to vede k distenzi střeva a zvýšení peristaltiky
  - NÚ: křeče GIT, nadýmání, poruchy elektrolytové rovnováhy
- *laktulóza* - účinek za 1-2 dny (v úvodu podávat pravidelně, ne dlp.), 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 střevě

# 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, porucha elektrolytové rovnováhy, atonie střeva, tolerance
  - 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  $\text{HCO}_3^-$  - 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 lékové interakce – mohou také vázat jiné léčiva, která pacient užívá (odstup)

## 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<sup>®</sup>) - může vzniknout závislost

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

→ **loperamid** (Imodium<sup>®</sup>) - neproniká do CNS - bez rizika návyku (při běžných dávkách)

- je i volně prodejný

# Antiemetika

- jde o symptomatická LČ tlumící nauzeu a zvracení



*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,...*

- pozitivní- chrání před vstřebáním škodlivých látek požitých ústy
- negativní- rozvrat vnitřního minerálního prostředí s dehydratací (ztráty Cl<sup>-</sup> → rozvoj metabolické alkalózy)

# Antiemetika

- na přenosu emetogéních podnětů se podílí řada mediátorů a receptorů, a to hlavně **dopaminové D<sub>2</sub>, serotoninové 5-HT<sub>3</sub>, histaminové H<sub>1</sub>, muskarinové a opioidní receptory** (antiemetika tyto receptory blokuje)
- příčiny zvracení: poruchy GIT, endokrinní, poruchy CNS, toxické látky, infekční a psychogenní, některá **léčiva** (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 H<sub>1</sub>-antihistaminika**

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

# Antiemetika

## 3. antagonisté dopaminových receptorů:

### a. neuroleptika (antipsychotika)

- 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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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<br><i>hod.</i> |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
|                      | perorálně<br><i>mg</i>      | intravenózně<br><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 léčba – 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