

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Léčiva ovlivňující GIT



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

ACIDA

= Léčiva, která částečně nahrazují deficit normální sekrece žaludeční kyseliny

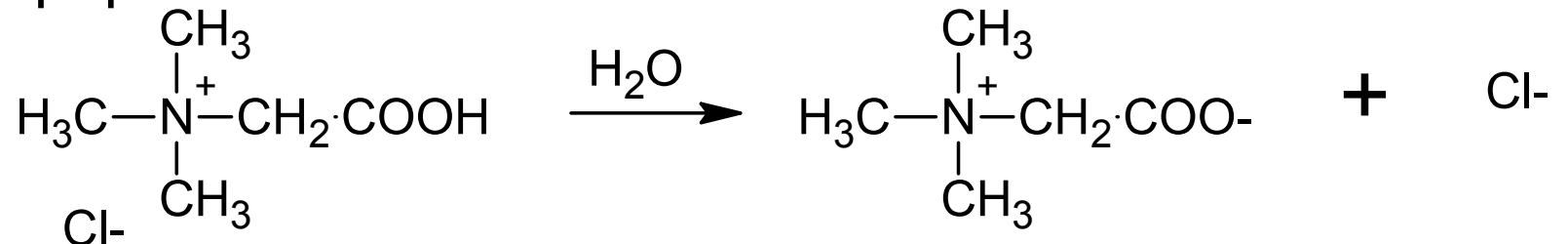
- Při nedostatečné aciditě žaludku, pokud je doprovázena dyspeptickými potížemi
- V žaludeční šťávě HCl v koncentraci asi 0,05 – 0,1 mol/l
- pH 1,4 – 2,0 je optimální pro aktivitu pepsinu

10% HCl – 10-25 kapek do sklenice vody, někdy náhrada kys. citronovou

- nebezpečí poškození zubní skloviny (pití skleněnou trubičkou, vypláchnutí úst roztokem jedlé sody)

Hydrochlorid betainu – sůl slabé baze a silné kys., ve vodném prostředí uvolnění HCl

- Kombinace s pepsinem



ANTACIDA

- = látky neutralizující HCl v žaludku (zvýšení pH v žaludku)
- Tvorba ochranné vrstvy na sliznici žaludku (jen některá)
 - Symptomatická terapie, rychlá úleva od obtíží
 - Dyspepsie spojené s hyperaciditou, pyróza, refluxní ezofagitida
 - Podávány v dostatečné dávce po dobu asi 4 týdnů pomáhají léčit žaludeční a duodenální vředy, dnes už se v této indikaci nepodávají, protože máme silnější antiulceróza
 - Některá se vstřebávají – systémové NÚ
 - Změnou pH v žaludku mohou ovlivnit vstřebávání jiných léčiv (IT – tetracykliny, chinolony, ...) – odstup aspoň 2h

Antacida

Systemová antacida:

Hydrogenuhličitan sodný (silný, rychlý, ale pouze přechodný účinek), **uhličitan hořčíku a vápníku** (silný, rychlý účinek, možnost vstřebání Ca)

NÚ: - zásah do systémového pH celého organismu

- zvýšení sekrece HCl prostřednictvím stimulace produkce gastrinu (CaCO_3)

- krátkodobý účinek

- vznik CO_2 v žaludku – stimulace žaludeční sekrece

Antacida

Nesystémová antacida:

Mg(OH)₂, křemičitany Mg a Al, fosforečnan hlinitý, komplexní bazický uhličitán hořečnato-hlinitý, hlinitan hořečnatý

- jen velmi málo se vstřebávají
- působí poměrně dlouho
- NÚ: sloučeniny Mg – průjem, sloučeniny Al – zácpa
- pacienti s poruchou ledvin – kumulace hliníku a hořčíku
- krátké generické názvy: algeldrat = hydratovaný koloidní hydroxid hlinitý

simaldrat, almasilat = hydratované komplexy křemičitanů Mg a Al

hydrotalcit = hydratovaný komplexní bazický uhličitán hořečnato-hlinitý

ANTIDIAROIKA

= látky působící nejrůznějšími mechanismy protiprůjmově

- Důležité určit příčinu průjmu – snažíme se ji odstranit
 - alimentární intoxikace: adsorbencia
 - střevní infekce: chemoterapeutika
 - chronické zánětlivé procesy: protizánětlivé látky
 - teprve po neúspěchu volíme nespecificky působící I.
- Rehydratační terapie
- Úprava vnitřního prostředí (dodávka iontů)
- Dietní opatření: vařená rýže, mrkev, suché pečivo, ...

Sekreční průjem – zvýšená sekrece elektrolytů a vody do střeva

Osmotický průjem – nedostatečná absorpce I. zadržujících vodu a elektrolyty ve střevě

Antidiaroika

Střevní adsorbencia

- I. s velkým aktivním povrchem, v GITu se nevstřebávají, vážou na sebe jiné látky a toxiny, které tak inaktivují a usnadňují jejich vylučování
- Netoxická léčiva, 1. volba při všech průjmech osmotického a sekrečního typu

Aktivní (živočišné) uhlí = Carbo medicinalis – 2-5x denně
0,3-1,2g (děti až od 3 let)

Kaolin (dříve), **diosmektit** (Smecta) – i pro nejmenší děti,
atapulgit

- hydratovaný křemičitan hořečnato-hlinitý

I: dietní chyby, kvasné dysmikrobie, intoxikace
bakteriálními a průmyslovými toxiny a některými léčivy

- Nutno podat dostatečné množství!

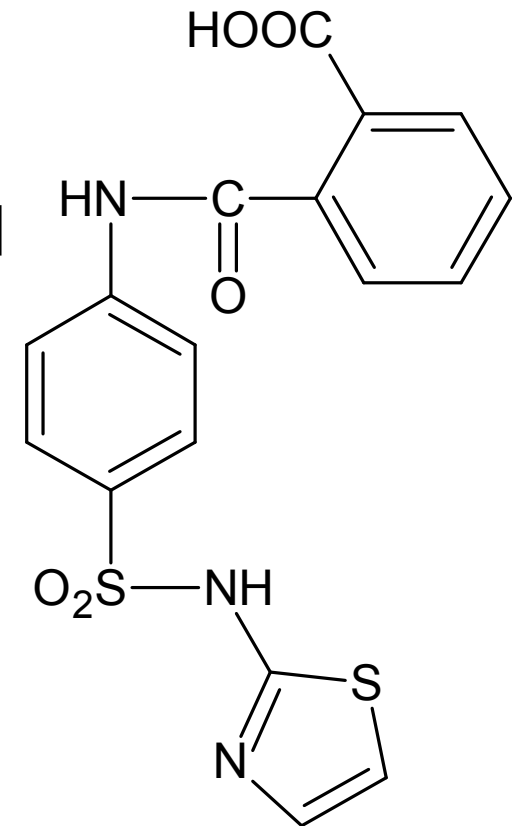
Antidiaroika

Střevní dezinficiencia

- Použití při infekčních průjmech, průjmu cestovatelů
- Antibakteriální (shigely a salmonely) a antimykotické úč.
- Neovlivňují normální střevní flóru

Ftalylsulfathiazol – nevstřebatelný sulfonamid

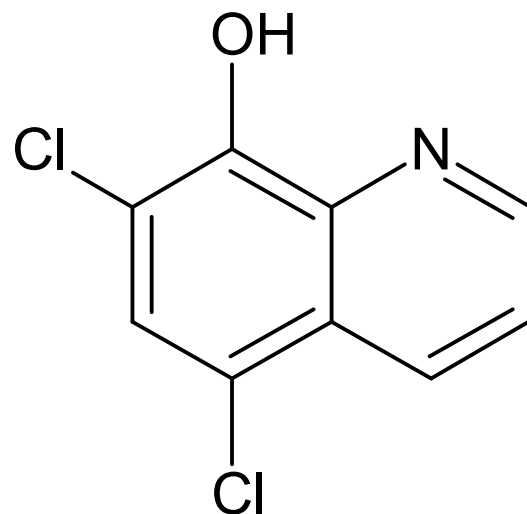
- působí pouze lokálně ve střevě
- antibakteriální chemoterapeutikum



Střevní dezinficiencia

Kloroxin – halogenovaný hydrochlorochinol

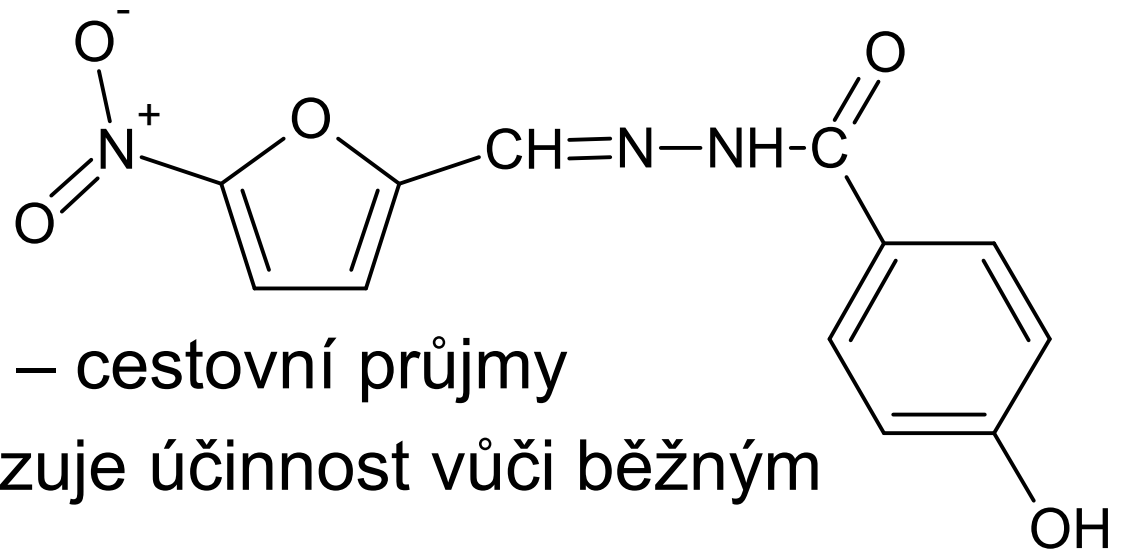
- bakteriostatické, fungistatické a antiprotozoární úč.
- terapie může být přerušena ihned po vymizení příznaků
- max. délka léčby 10 dní
- NÚ: nauzea, zvracení, alergické reakce, bolesti hlavy
- KI: děti do 40 kg tělesné hmotnosti (Endiaron tbl.)



Střevní dezinficencia

Nifuroxazid – syntetické chemoterapeutikum

- bakteriostatický, antiprotozoární úč.
- Ercefuryl, Antinal – cesty do Egypta



Salicylan-oxid bismutitý – cestovní průjmy

- snižuje sekreci a vykazuje účinnost vůči běžným enteropatogenům

Až po selhání terapie těmito látkami se podávají antibiotika

Antidiaroika

Opiodní obstipancia

- snižují motilitu trávicího ústrojí
- pouze pokud průjem přetrvává i po odstranění příčiny a pacienta vysiluje, dehydratuje a demineralizuje
- často podání při terapii léčivý, která průjem způsobují (léčba dny kolchicinem, antimalarika, ...)

MÚ: stimulace μ a δ opioidních receptorů v GITu

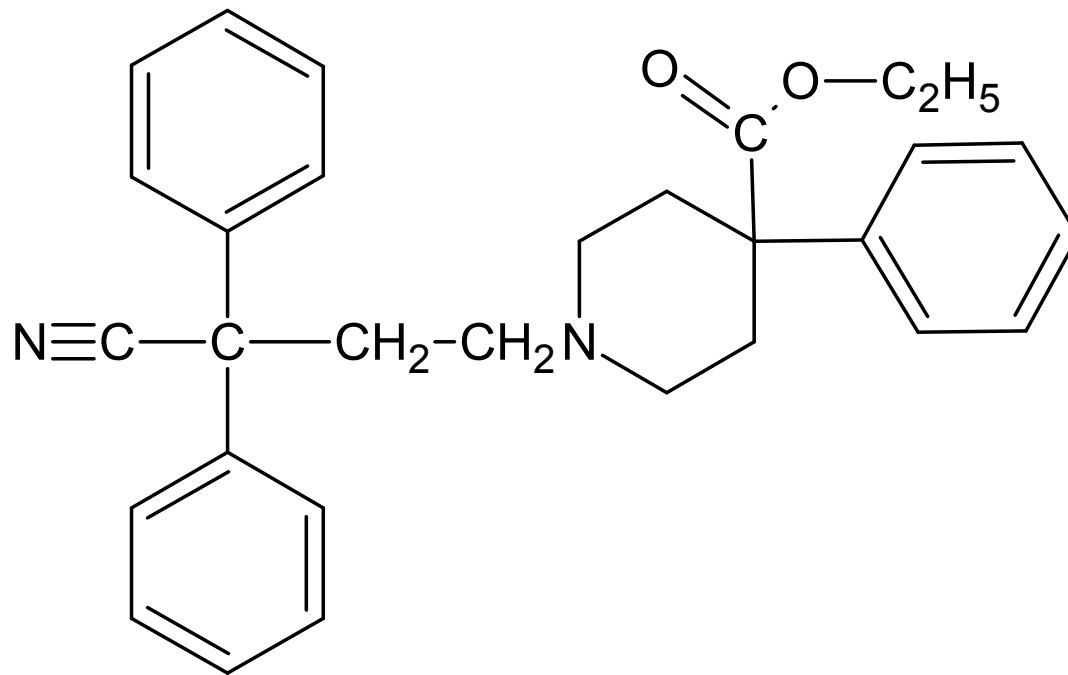
- nejúčinnější je **opium** – tinktura (obsaženo i spasmolytikum papaverin) – jen ojedinělé použití

Dnes – opioidní agonisté s periferním působením – nemají účinky vedoucí k závislosti

Opioidní obstipancia

Difenoxylat – odvozen od pethidinu

- dlouhodobější podávání může vést ke vzniku závislosti
=> do přípravku přidáván atropin – NÚ: sucho v ústech, poruchy akomodace, ... – brání zneužívání



Opioidní obstipancia

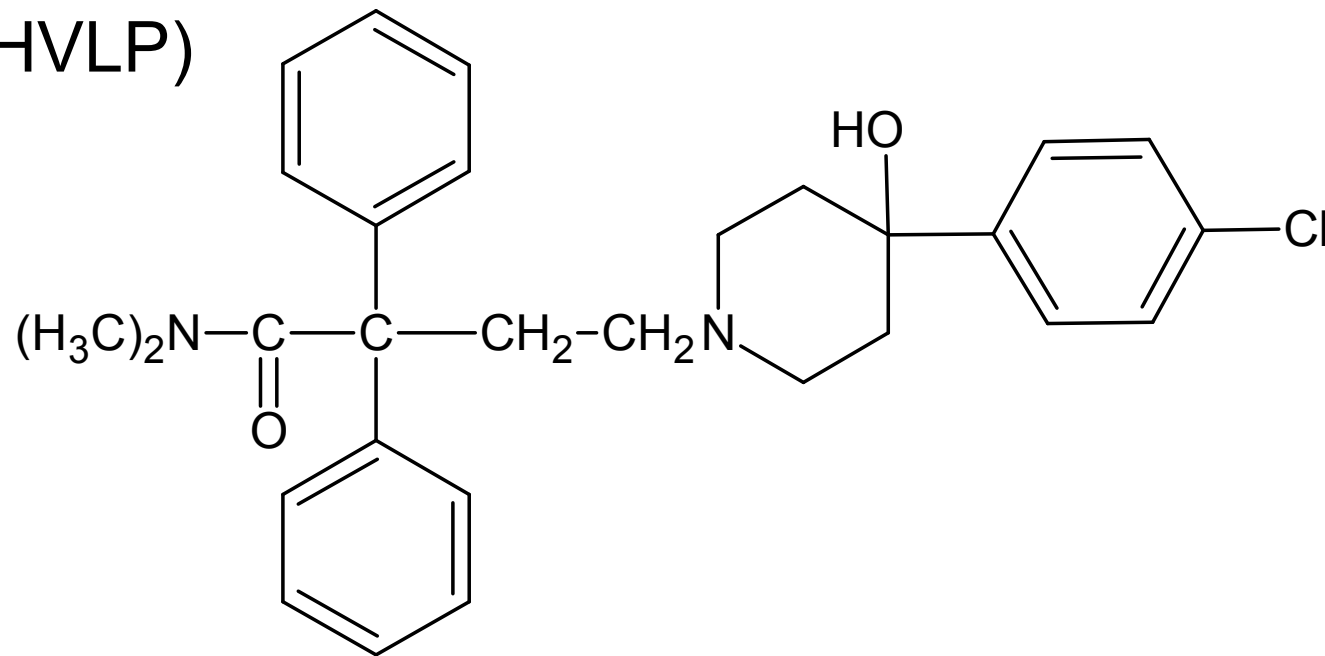
Loperamid – neproniká do CNS – nehrozí vznik závislosti

- výrazně snižuje střevní sekreci, zvyšuje tonus tlustého střeva a napětí análních svěračů

- dávkování 4mg a další 2mg po každé řídké stolici

NÚ: sucho v ústech, po předávkování zácpa

- Imodium (HVLP)



Antidiaroika

Ostatní antidiaroika

- látky z nejrůznějších skupin s různou terapeutickou hodnotou (často obstipační působení jako NÚ)

Tanin – riziko hepatotoxicity

- obsažen v černém čaji – využití v dietě

Cholestyramin – pryskyřice s vysokou adsorpční kapacitou

- léčivo snižující cholesterol - až u 40% pacientů vyvolává zácpu

Indometacin – NSA, u průjmů při zánětlivých onemocněních

Oktreotid – analog somatostatinu – inhibice žaludeční sekrece, snížení sekrece endogenních I. (gastrin, cholecystokinin, sekretin, motilin) – u syndromu krátkého střeva, po jejunostomii, průjmy doprovázející AIDS

LAXATIVA

- Léčiva, která podporují vyprazdňování střevního obsahu
- Používají se při zácpě
- Často používána pacienti z neznalosti fyziologie vyprazdňování – běžná frekvence 1x denně, ale může být prodloužena až na 3 dny (žádná rizika nehrozí)
- Frekvence vyprazdňování závisí na pitném režimu, obsahu vlákniny v potravě, tělesné aktivitě a tréninku defekace
- Primární zácpa – porucha evakuace v oblasti anorektální junkce
- Symptomatická zácpa – doprovází jiná onemocnění – nutné odstranit příčinu

Laxativa

- Laxativa se podávají při náhle vzniklé zácpě (symptomatická léčba, ne dlouhodobě!), při bolestivých afekcích v konečniku, před chirurgickým výkonem či vyšetřením v dané oblasti
- Dlouhodobé podání laxativ může vést k bolestivým spasmům trávicí trubice, k průjmům s možnou dehydratací a poruchami elektrolytové rovnováhy, k poškození motorické a sekreční funkce tlustého střeva a k následné zácpě refrakterní na jakoukoli léčbu
- Možný vznik návyku – vyhasnutí defekačního reflexu, nutný nácvik, úprava životosprávy

Laxativa

Vývoj

- používána už od starověku
- ricinový olej již 4000 let př.n.l. v egyptské a arabské medicíně
- Číňané – laxativní účinek rebarbory 2700 let př.n.l.
- od 1. stol. n.l. – aloe, od 9.stol. – list senny
- chemická léčiva – do zač. 20.stol. – srážená síra, chlorid rtuťnatý, od zač. 20.stol. organická léčiva – fenolftalein, bisakodyl, pikosulfát

Laxativa

Objemová laxativa

- zvětšují objem střevního obsahu, obalují ho kluzkou vrstvou, vyvolávají tlak na střevní stěnu a tím zvyšují peristaltiku a vyvolávají defekační reflex
- polysacharidy – nejsou vstřebávány a působí jako přirozená vláknina (semeno jitrocele – psyllium)
- nutný dostatečný přívod tekutin!
- agar, tragant, karboxymethylcelulosa – ve střevě bobtnají, změkčují stolici
- dobře snášeny
- dlouhodobé podávání může vést k deficitu minerálů

Laxativa

Laxativa změkčující stolici

- minerální oleje – **tekutý parafín** (směs nasycených těžko vstřebatelných uhlovodíků)
- po p.o. podání změkčuje stolici
- brání vstřebání látek rozpustných v tucích (vitamíny x intoxikace)
- část parafinů se může vstřebat a deponovat v játrech – nevhodné při chronické zácpě
- po vyšší jednorázové dávce časté křečovitě bolesti břicha
- nově – neionogenní či anionogenní tenzidy

Laxativa

Salinická laxativa

- neabsorbovatelné látky s osmotickými vlastnostmi (vážou na sebe vodu) – HVLP Fortrans
- vyvolají vodnatou stolicí během 1-3 hodin
- soli tvořené kationtem Mg^{2+} nebo anionty SO_4^{2-} a PO_3^{3-}
- zředují střevní obsah a zvětšují jeho objem
- podat vždy s dostatečným množstvím tekutin
- nevhodná při poruchách funkce ledvin a při srdečním selhání (část Mg^{2+} či Na^+ se vstřebá)

Síran sodný (Glauberova sůl), síran hořečnatý – do 15g

- minerální vody s laxativním účinkem (šaratice, zaječická, ...)

Laxativa

Osmotická laxativa

- polyhydroxysloučeniny – alkoholy a cukry
- jediný alkohol – **glycerol** – suppositoria glycerini (i těhotné ženy, velmi šetrné, obnovení vyhaslého defekačního reflexu)
- z cukrů laktosa; sorbitol, mannitol (alkoholické cukry); laktulosa, laktitol (umělé disacharidy)

Laktulosa – v tlustém střevě štěpena bakteriálními enzymy za vzniku org. kys. s krátkým řetězcem (mléčná, octová aj.), okyselení střevního obsahu vede ke snížení resorpce amoniaku, kyseliny zvyšují osmotický tlak, dochází k nasávání vody

- také léčba encefalopatií u těžkých jaterních poškození
- ani dlouhodobé používání nevede ke vzniku návyku

Laxativa

Laxativa dráždící střeční stěnu

- drážděním střeční sliznice způsobuje snížení resorpce vody a elektrolytů ze střečního lumen
- dochází také ke zvýšení motility (důsledek zvětšení objemu střečního obsahu)
- po p.o. podání se účinek dostavuje po 6 i více hodinách (podávají se večer před spaním – "večer chutná ráno, pomáhá")
- podrážděním sliznice se může zvýšit vstřebávání toxických látek – nepodávat při otravách
- neužívat dlouhodobě!

Laxativa dráždící střešní stěnu

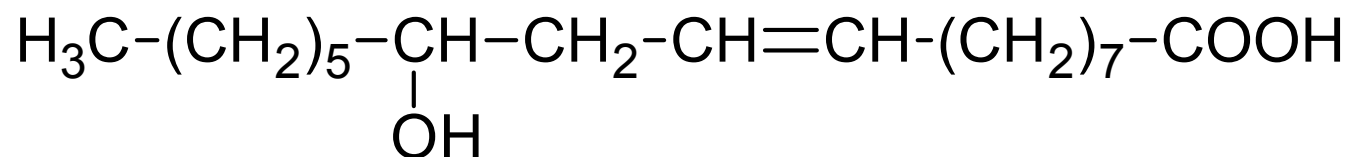
Látky dráždící po celé délce střeva

Srážená síra – dnes se používá už jen v dermatologii

- laxativní účinek založen na uvolnění sirovodíku (může se absorbovat a působit toxicky)

Ricinový olej – působí dráždivě již v tenkém střevě

- dříve použití jako velmi silné projímadlo (až drastické)
- vlastní účinná látka: **kys. ricinolejová** (18uhlíkatá nenasycená mastná kyselina)



Laxativa dráždící střešní stěnu

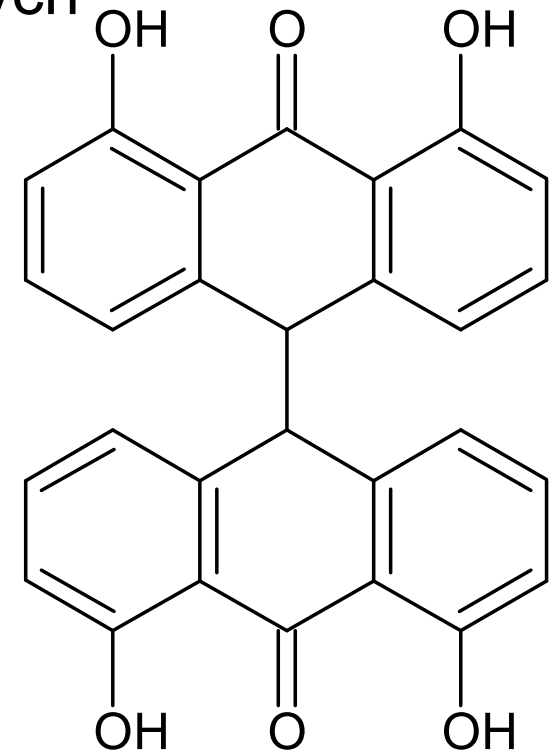
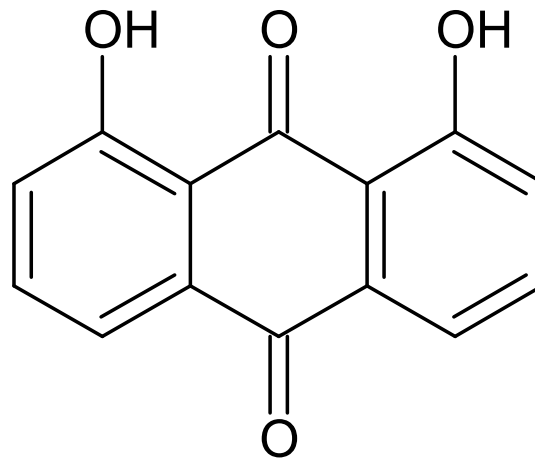
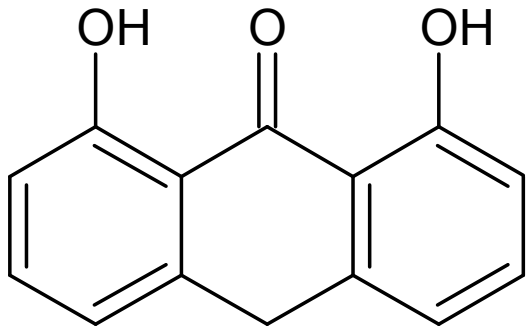
Látky dráždící tlusté střevo

Antraglykosidy – I. přírodního původu

- glykosidy z aloe, listů a lusků senny, kůry krušiny či kořenu reveně
- v rostlinách inaktivní, v GITu se z glykosidů uvolňují aktivní antrachinony, které dráždí sliznici tlustého střeva a tlumí vstřebávání elektrolytů a vody
- barví moč do hnědočervena, pronikají do mateřského mléka – průjmy kojenců
- dlouhodobé používání vede k poruchám motility
- vede k překrvení v celé pánevní oblasti – KI: gravidita

Antraglykosidy

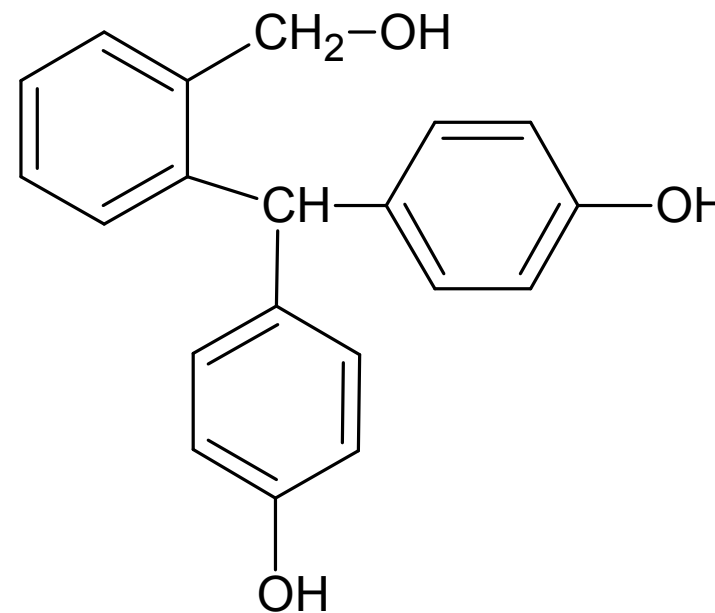
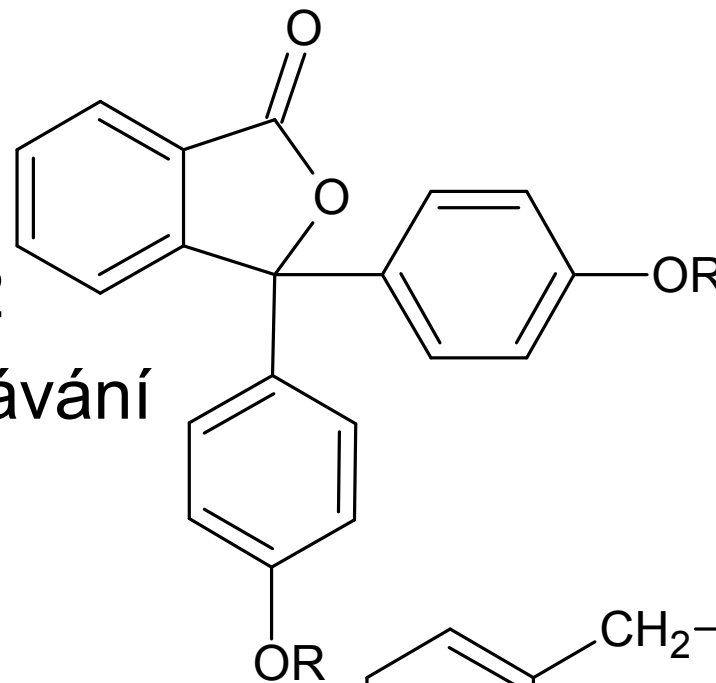
- Antraglykosidy se skládají z aglykonu tvořeného 1,8-dihydroxyanthronem, 1,8-dihydroxyanthrachinonem nebo tetrahydroxydianthronem
- Cukerná složka nejčastěji glukosa, rhamnosa či arabinosa
- Cukry se na aglykon váží přes jednu z fenolických hydroxyskupin
- výjimka **aloin** – neglykosidická C-C vazba



Laxativa dráždící střešní stěnu

Difenylmethanové deriváty

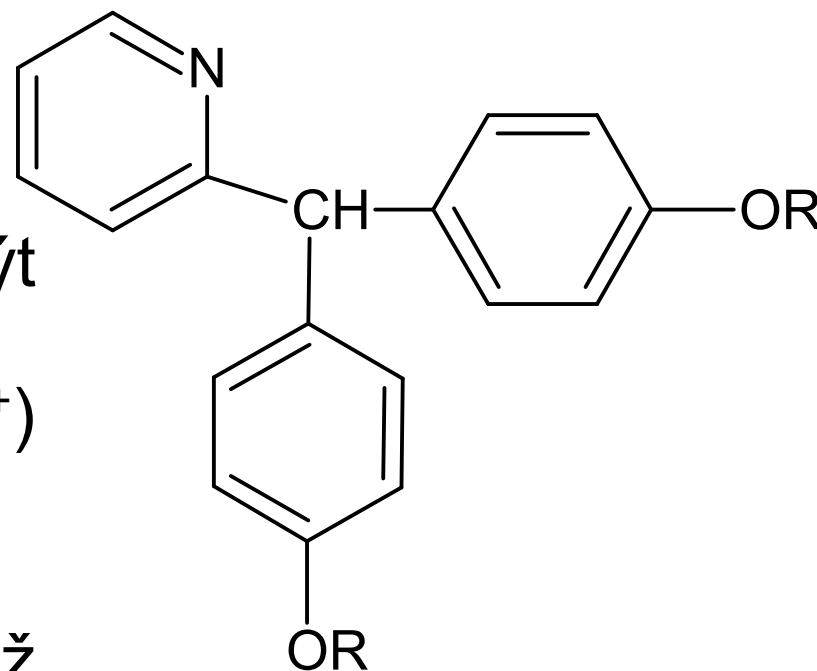
- objev laxativního účinku **fenolftaleinu** (R=H) – 1902
 - při dlouhodobém podávání působí nefrotoxicky
- diester fenolftaleinu s kys. octovou – **diacetoftalein** (R=COCH₃)
 - hydrolyticky se štěpí na fenolftalein až v tlustém střevě a proto je lépe snášen
- otevřený analog fenolftaleinu – **fenolftalol** - účinnější



Laxativa dráždící střešní stěnu

Z hlediska toxicity nevyhodnější látky, kde se benzhydrilová část molekuly fenolftaleinu váže na pyridinové jádro

- za dráždivost odpovídají fenolické skupiny, které mohou být maskovány esterifikací kys. sírovou – **pikosulfát** ($R = \text{SO}_3^- \text{Na}^+$) nebo octovou – **bisakodyl** ($R = \text{COCH}_3$)
- proléčiva, k hydrolýze dochází až ve střevech
- účinná laxativa s nižší toxicitou a dobrou snášenlivostí



Laxativa dráždící střešní stěnu

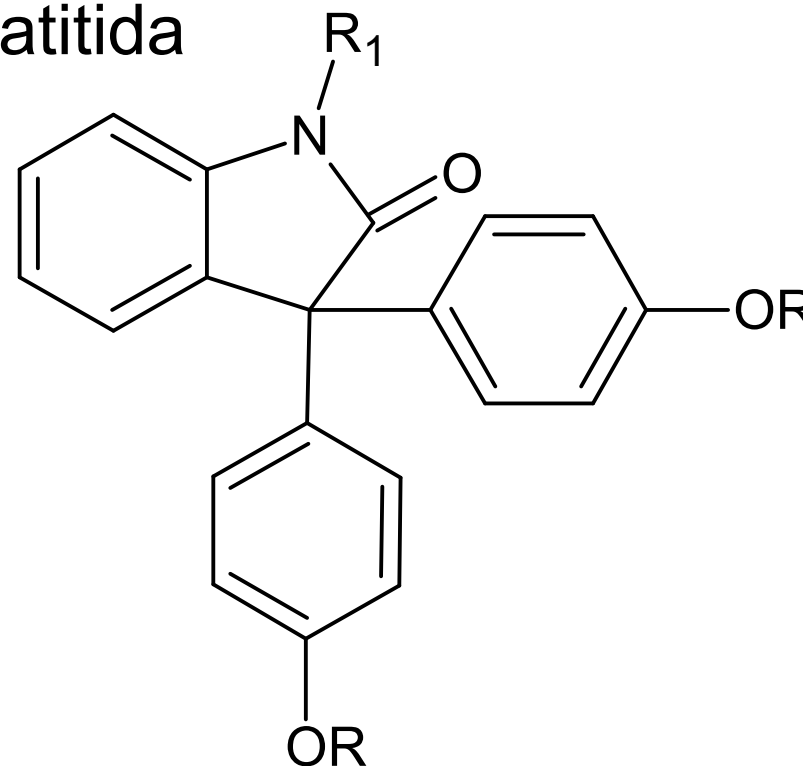
Isatinové deriváty

- po zjištění, že laxativní účinek není podmíněn přítomností laktonového kruhu
- v porovnání s fenolftaleinem mnohonásobně účinnější ale také toxičtější - chronická hepatitida

oxyfenisatin ($R_1=R=H$)

oxyfenisatindiacetát ($R_1=H$,
 $R=COCH_3$)

fenisatin – triacetylderivát
($R_1=R=COCH_3$)



Nácvik defekace

- Po probuzení vypít sklenici vlažné vody
- Možno podat glycerinový čípek (snažit se vysadit)
- Nasnídat se
- Zhruba po půl hodině se pokusit o vyprázdnění (nutné i když nedojde k vypuzení stolice)
- Na začátku možno místo vlažné vody minerální vodu s laxativním účinkem (šaratice, zaječická hořká) – vysazovat nejdříve až po vysazení minerálky vysazovat čípky
- Nutná úprava jídelníčku – přísun vlákniny – ovoce, zelenina (nebo jako potravní doplněk – psyllium)
- Pít dostatečné množství vody!!!