

Leki stosowane w schorzeniach układu pokarmowego - seminarium:

Tematy prezentacji na seminarium:

- ▶ 1. Leki biologiczne wykorzystywane w leczeniu choroby Leśniowskiego i Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (np. adalimumab, infliksymab, wedolizumab, golimumab, ustekinumab).
- ▶ 2. Antyemetyki (np. dimenhidrynat, prometazyna, metoklopramid, ondasetron, itopryd).
- ▶ 3. Leki stosowane w objawowym leczeniu biegunki i zaparć (np. makrogole, laktuloza, bisakodyl, dokuzyniansodowy, parafina płynna, glicerol, loperamid, diosmektyt, oktreatyd, racekadotryl). Przygotowanie do kolonoskopii.
- ▶ 4. Leki przeciwbólowe i rozkurczające mięśnie gładkie stosowane w leczeniu bólu brzucha (np. drotaweryna, skopolamina, buskopolizyna, hioscyna, metamizol, symetykon).
- ▶ 5. Najczęstsze antybiotyki stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych przewodu pokarmowego (np. fluorochinolony, metronidazol, ryfaksymina, wankomycyna).
- ▶ 6. Leczenie farmakologiczne zakażenia jelit o etiologii *Clostridioides difficile* (pierwszy epizod, drugi epizod, kolejne nawroty, przeszczep kału).
- ▶ 7. Leki stosowane w zakażeniach pasożytniczych układu pokarmowego.
- ▶ 8. Fitofarmaceutyki stosowane w schorzeniach układu pokarmowego.
- ▶ 9. Wybrane inne leki stosowane w schorzeniach układu pokarmowego (np. maślan sodu, trimebutyna, aminosalicylany, azatiopryna, probiotyki, kwas ursodeoksycholowy).
- ▶ 10. Własny temat związany z leczeniem farmakologicznym chorób układu pokarmowego.

Leki stosowane w schorzeniach układu pokarmowego - seminarium:

- ▶ Zasady prezentowania tematów:
 - ▶ Każda grupa seminaryjna powinna podzielić się na grupy 3-4 osobowe (nie więcej)
 - ▶ Każda z podgrup wybiera 1 temat, który zostanie zaprezentowany na seminarium
 - ▶ Nie wszystkie tematy w danej grupie seminaryjnej muszą zostać przedstawione, ale niedozwolone jest prezentowanie tego samego tematu w ramach jednej grupy seminaryjnej przez dwie lub więcej grupy prezentujące
 - ▶ Prezentacja tematu powinna być oparta na prezentacji multimedialnej
 - ▶ Prezentacja tematu powinna trwać nie więcej niż 20 minut
 - ▶ Po każdej prezentacji ok. 5 minut na ewentualne pytania
 - ▶ Nie wszystkie osoby przygotowujące prezentację muszą ją przedstawiać
 - ▶ Ogólny schemat prezentacji: początkowe 1-2 slajdy dotyczące prezentowanego schorzenia, następnie omówienie substancji czynnych leków stosowanych w danym schorzeniu z naciskiem na biologiczne mechanizmy działania (UWAGA! Nie za szczegółowo!), na koniec 1-2 slajdy z dwoma pytaniami, każde z czterema możliwymi odpowiedziami, z których tylko jedna jest prawidłowa.

Biologiczne mechanizmy działania leków stosowanych w chorobach układu oddechowego

Lek. Dawid Tyrna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii
i Farmakologii Klinicznej

2022/2023

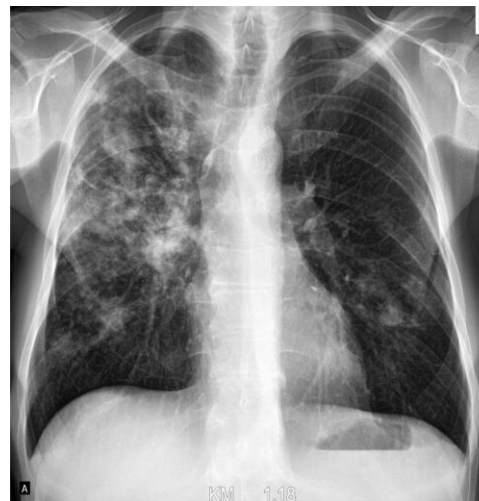
Objawy

- ▶ Kaszel
- ▶ Katar
- ▶ Chrypka
- ▶ Duszność
- ▶ Ból w klatce piersiowej
- ▶ Czkawka
- ▶ Krwioplucie
- ▶ Zaburzenia oddychania
- ▶ Palce pałeczkowate
- ▶ Sinica
- ▶ ...



Choroby

- ▶ Zapalenie oskrzeli
- ▶ Zapalenie płuc
- ▶ Astma oskrzelowa
- ▶ Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- ▶ Choroby nowotworowe
- ▶ Gruźlica
- ▶ Mukowiscydoza
- ▶ Niewydolność oddechowa
- ▶ Błonica
- ▶ Krztusiec
- ▶ Sarkoidoza
- ▶ Pylice
- ▶ Obturacyjny bezdech senny
- ▶ Uzależnienie od tytoniu
- ▶ ...



Leki

- ▶ Ambroksol
- ▶ Erdosteina
- ▶ Dekstrometorfan
- ▶ Lewodropropizyna
- ▶ Ksylometazolina
- ▶ Pseudofedryna
- ▶ Bilastyna
- ▶ B2-mimetyki wziewne
- ▶ Leki przeciwcholinergiczne
- ▶ Teofilina
- ▶ GKS
- ▶ Roflumilast
- ▶ Leki przeciwleukotrienowe
- ▶ Antybiotyki
- ▶ Antymikotyki
- ▶ Leki przeciwgruźlicze
- ▶ Uzależnienie od nikotyny



Kaszel

- ▶ Jest odruchem obronnym, który pozwala organizmowi na oczyszczenie dróg oddechowych ze znajdujących się w nich ciał obcych i/lub nadmiaru wydzieliny
- ▶ Mechanizm powstawania:
 1. nasilony wdech
 2. następnie wydech przy początkowym krótkim zamknięciu głośni

powstające w ten sposób wysokie ciśnienie w klatce piersiowej i w płucach wyrzuca powietrze w momencie otwarcia głośni wraz z napotkanymi na swej drodze cząstkami (wydzieliną, ciałami obcymi etc.)

Podział kaszlu ze względu na jego charakter:

- ▶ suchy
- ▶ produktywny (mokry, wilgotny) - z odkrztuszaniem plwociny

Podział kaszlu ze względu na czas jego trwania:

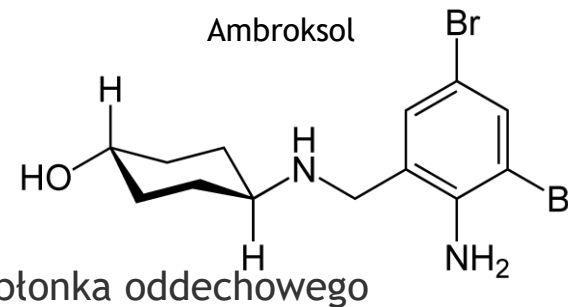
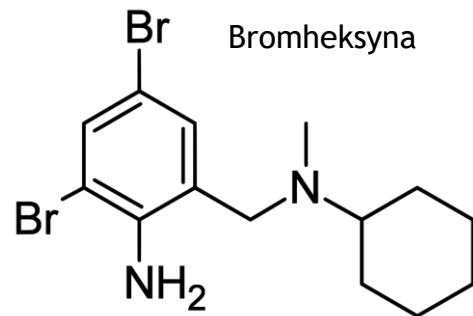
- ▶ ostry - trwający mniej niż 3 tygodnie
- ▶ podostry - trwający od 3 do 8 tygodni
- ▶ przewlekły - trwający powyżej 8 tygodni

Ambroksol



Kaszel produktywny

Ambroksol



Biologicznie aktywny główny metabolit bromheksyny

- ▶ zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych
- ▶ zmniejsza lepkość śluzu (mukolityk) i poprawia czynność rzęsek nabłonka oddechowego (mukokinetyk)

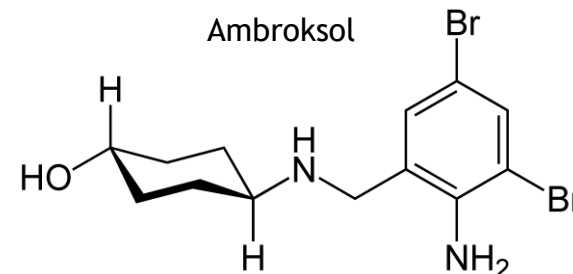
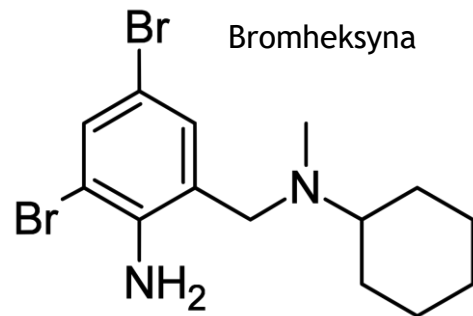


transport wydzieliny ulega poprawie

w ten sposób ambroksol wspomaga oczyszczanie dróg oddechowych, ułatwia odkrztuszenie, łagodzi kaszel i nie zaburza naturalnego odruchu kaszlowego

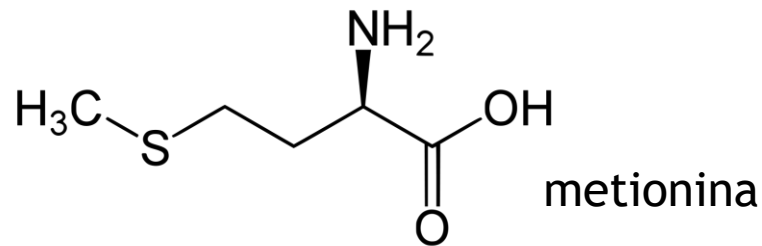
- ▶ ma również właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, a poprzez regulowanie poziomu substancji powierzchniowo czynnych i modulację ekspresji białka powierzchniowo czynnego SP-C w pneumocytach typu II ma działanie surfaktantowe (=zmniejszające napięcie powierzchniowe, co uniemożliwia przyleganie śluzu do nabłonka oddechowego)

Ambroksol

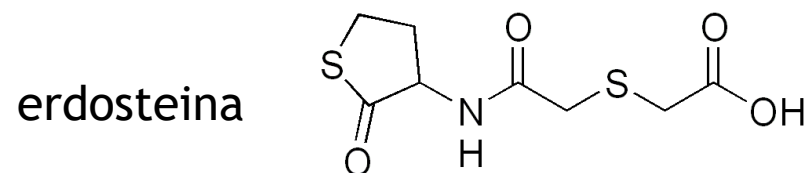


- ▶ stosowany jednocześnie z antybiotykoterapią przyczynia się do zwiększania stężenia antybiotyków w treści oskrzelowej
- ▶ działa również synergistycznie z antybiotykami w ograniczaniu biofilmu, który zawiera bakterie i grzyby, a tym samym pomaga zapobiegać rozwojowi zależnych od biofilmu zapaleń
- ▶ po podaniu doustnym ambroksol jest szybko wchłaniany
- ▶ stężenie maksymalne w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 1-2,5 godziny po przyjęciu preparatu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu
- ▶ metabolizowany w wątrobie, wydalany głównie z moczem

Erdosteina



- ▶ to pochodna aminokwasu metioniny
 - ▶ zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, zmniejsza jego lepkość i powoduje upłynnienie zalegającej wydzieliny
 - ▶ wpływa na poprawę czynności rzęsek nabłonka oddechowego
- ↳ wspomaga oczyszczanie dróg oddechowych, ułatwia odkrztuszanie, nie zaburza naturalnego odruchu kaszlowego
- ▶ obecność wolnych grup sulfhydrylowych w metabolitach erdosteiny zmniejsza przyleganie bakterii do nabłonka błon śluzowych dróg oddechowych, co zmniejsza ich kolonizację



Lewodropropizyna



Kaszel suchy

Lewodropropizyna

Działanie obwodowe!

- ▶ wykazuje działanie przeciwkaszlowe i rozkurczające oskrzela
- ▶ działanie przeciwkaszlowe ma charakter obwodowy
- ▶ wykazuje aktywność przeciwkaszlową w mechanizmie hamowania czynności i wydzielania neuropeptydów z włókien C, będących składową łuku odruchowego kaszlu
- ▶ w przeciwieństwie do pochodnych opioidowych **nie** powoduje depresji oddechowej, istotnych objawów sercowo-naczyniowych ani zaparć, nie zaburza oczyszczania śluzowo-rzęskowego

Lewodropropizyna

Działanie obwodowe!

- ▶ lewodropropizyna jest skuteczna w hamowaniu kaszlu o różnej etiologii (rak płuca, zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, krztusiec, etc.)
- ▶ hamuje skurcz oskrzeli wywołany **histaminą**, **serotoniną** i **bradykininą**
- ▶ nie hamuje skurczu oskrzeli wywołanego acetylocholiną (brak działania przeciwcholinergicznego)
- ▶ po podaniu doustnym lewodropropizyna szybko się wchłania
- ▶ dostępność biologiczna wynosi około 75%.
- ▶ wydalana głównie z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów

Dekstrometrofan

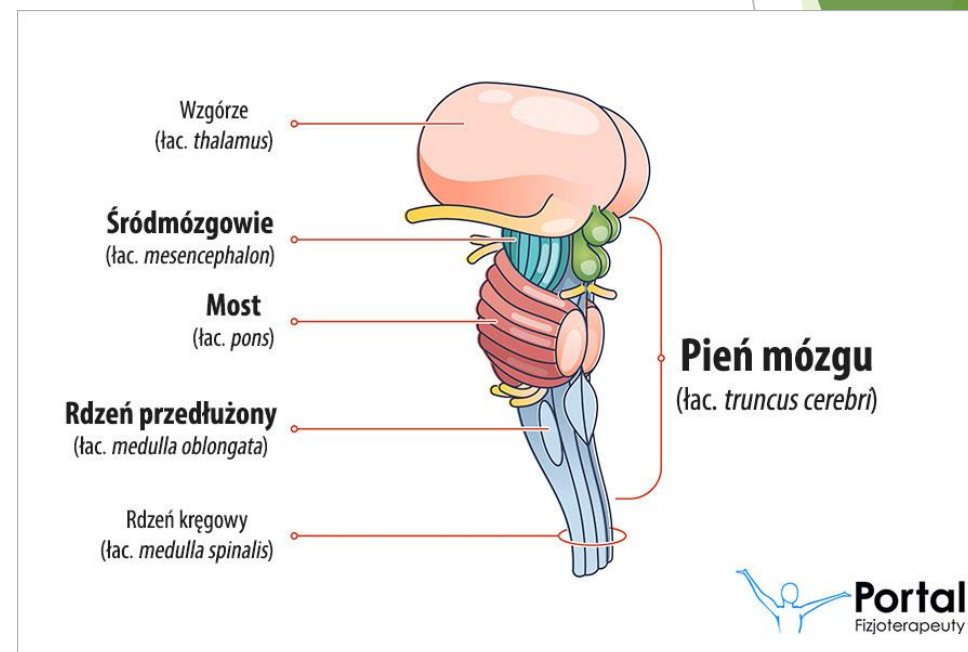


Kaszel suchy

Dekstrometrofan

- ▶ pochodna morfiny
- ▶ hamuje odruch kaszlu poprzez bezpośrednie działanie na ośrodkowy układ nerwowy
- ▶ tłumi kaszel różnego pochodzenia poprzez podwyższenie progu wrażliwości ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym
- ▶ nie działa przeciwbólowo ani wykrztuśnie
- ▶ w stosowanych dawkach nie wpływa hamująco na działanie aparatu rzęskowego oskrzeli

Działanie ośrodkowe!



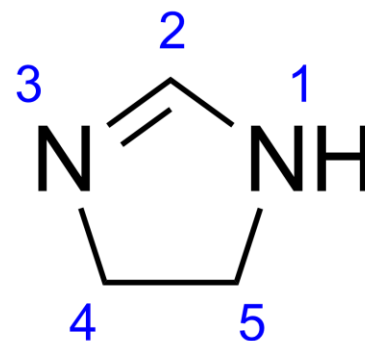
Katar

- ▶ najbardziej charakterystyczny objaw nieżyty nosa, czyli stanu zapalnego błony śluzowej nosa
- ▶ Podział nieżyty nosa:
 - ▶ ostry prosty nieżyt nosa (infekcyjny, potocznie zwany przeziębieniem)
 - ▶ nieżyty przewlekłe (alergiczny nieżyt nosa oraz niealergiczny, idiopatyczny nieżyt nosa, czasem nazywany naczynioruchowym)

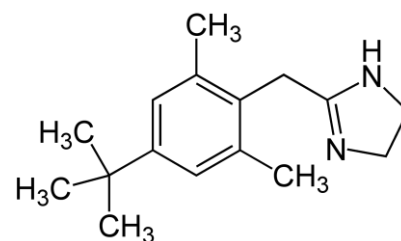


Ksylometazolina

imidazolina



- ▶ pochodna imidazoliny
- ▶ mechanizm działania – szybko i długotrwale pobudza receptory α -adrenergiczne
- ▶ stosowana miejscowo na błonę śluzową nosa powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, zmniejsza obrzęk i przekrwienie błony śluzowej jamy nosowo-gardłowej oraz ogranicza ilość wydzieliny
- ▶ „udroźnia” przewody nosowe oraz przewody prowadzące z jamy nosowej do zatok przynosowych, zmniejsza wyciek z nosa i ułatwia oddychanie przez nos

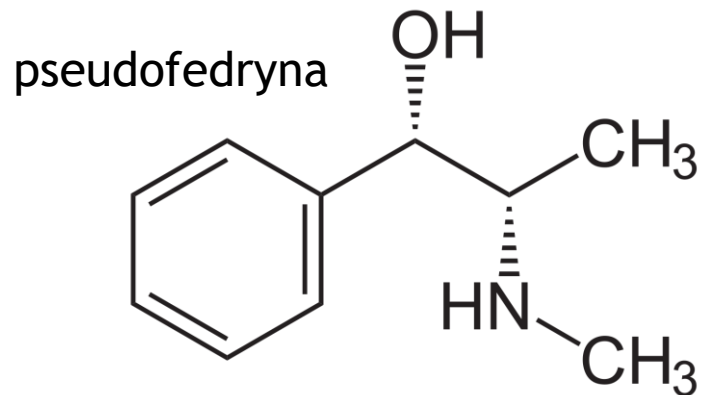


ksylometazolina

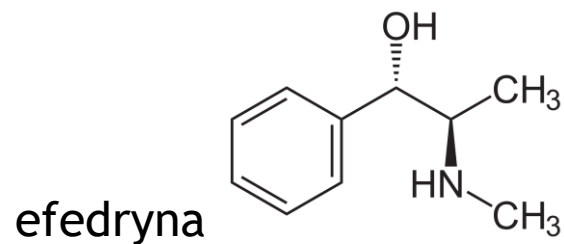
Pseudoefedryna



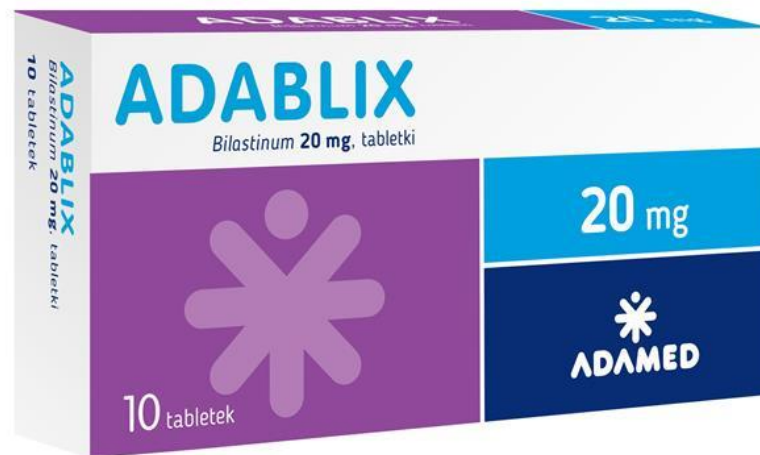
Pseudoefedryna



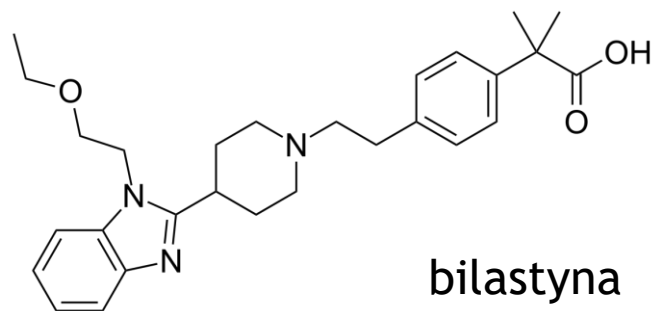
- ▶ amina sympatykomimetyczna
- ▶ na obwodzie wykazuje działanie podobne jak epinefryna (adrenalina)
- ▶ ośrodkowo działa słabiej niż amfetamina
- ▶ w porównaniu z efedryną pseudoefedryna charakteryzuje się znacznie mniejszą zdolnością wywoływania tachykardii i podwyższania ciśnienia skurczowego oraz wyraźnie słabiej pobudza OUN
- ▶ podawana doustnie zmniejsza przekrwienie błony śluzowej nosa; zwiększa ciśnienie wewnątrzgałkowe, rozszerza oskrzela



Bilastyna



Bilastyna



- ▶ długo działający selektywny antagonistą obwodowych receptorów H_1
- ▶ nie wiąże się z receptorami muskarynowymi
- ▶ po podaniu *p.o.* szybko wchłania się z przewodu pokarmowego
- ▶ pokarm znacząco zmniejsza dostępność biologiczną bilastyny po podaniu doustnym (o 30% w przypadku tabletek w dawce 20 mg i o 20% w przypadku tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w dawce 10 mg)
- ▶ bilastyna jest substratem glikoproteiny P i polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP)

Astma oskrzelowa

- ▶ To heterogenna choroba, charakteryzująca się przewlekłym zapalenie dróg oddechowych
- ▶ Typowe objawy astmy
 - ▶ świszczący oddech
 - ▶ duszność
 - ▶ uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu
 - ▶ utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu

Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez:

- skurcz mięśni gładkich
- obrzęk błony śluzowej oskrzeli
- tworzenie czopów śluzowych
- przebudowę ściany oskrzeli



Astma

Astma oskrzelowa

▶ Podział ze względu na etiologię:

▶ Astma alergiczna

- najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni, zwykle dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, alergenowo swoiste przeciwciała IgE we krwi, zwykle eozynofilia płwociny indukowanej i dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy wziewne

▶ Astma niealergiczna

- zwykle u osób dorosłych, często postępujący przebieg, wyniki testów skórnych ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE, często gorsza odpowiedź na GKS_w

▶ **3 fenotypy astmy:** o późnym początku, z utrwaloną obturacją oskrzeli i współistniejącą z otyłością

Kryteria rozpoznania astmy

Tabela 3.9-1. Kryteria diagnostyczne astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6–11 lat

Astma jest heterogenną chorobą zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Cechuje się występowaniem takich objawów jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Cecha diagnostyczna

Kryteria przemawiające za rozpoznaniem astmy

1. Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego

świsły, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel

(sposób opisywania tych objawów może być różny w zależności od pochodzenia i wieku, np. dzieci mogą opisywać duszność jako „ciężki oddech”)

- zwykle >1 rodzaj objawów ze strony dróg oddechowych (kaszel jako jedyny objaw u dorosłych jest rzadko spowodowany astmą)
- występowanie i nasilenie objawów zmienne w czasie
- objawy często nasilają się w nocy lub po przebudzeniu
- objawy często są powodowane przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze
- objawy często pojawiają się lub nasilają podczas zakażeń wirusowych

2. Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe

2.1. potwierdzone ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe

oraz

2.2. potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc (≥ 1 z poniższych badań)

dotatni wynik próby rozkurczowej (prawdopodobieństwo uzyskania wyniku dodatniego jest większe, jeśli pacjent przed próbą odstawi leki rozkurczające oskrzela: SABA ≥ 4 h wcześniej, LABA stosowane 2 \times dz. ≥ 15 h wcześniej, LABA stosowane 1 \times dz. ≥ 36 h wcześniej)

co najmniej raz w trakcie postępowania diagnostycznego w razie stwierdzenia zmniejszonej FEV₁ należy potwierdzić zmniejszenie FEV₁/FVC (prawidłowo >0,75–0,80 u dorosłych i >0,90 u dzieci)
rozpoznanie jest tym pewniejsze, im większa jest zmienność i im częściej się ją stwierdza; w razie wyjściowego wyniku ujemnego badania te można powtórzyć podczas objawów lub wcześniej rano

dorośli: przyrost FEV₁ o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, 10–15 min po inhalacji 200–400 μ g salbutamolu (rozpoznanie jest bardziej wiarygodne, jeżeli poprawa FEV₁ jest >15% i >400 ml)

dzieci: przyrost FEV₁ o >12% wn.

nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2 \times dz. przez 2 tyg.^a

dorośli: średnia dobowa zmienność PEF >10%^a

dzieci: średnia dobowa zmienność PEF >13%^a

...

Leki stosowane w astmie oskrzelowej

Leki stosowane w astmie:

- ▶ **leki objawowe (przyjmowane doraźnie)** - szybko działające β_2 -mimetyki wziewne (krótko działające oraz formoterol, działający szybko i długo) i krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne; do tej grupy zalicza się także GKS doustne i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy
- ▶ **leki kontrolujące przebieg choroby** - GKSw, długo działające β_2 -mimetyki wziewne (LABA), długo działające leki przeciwcholinergiczne (LAMA) i leki przeciwleukotrienowe
- ▶ **dodatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką** - przeciwciała monoklonalne, GKS doustne, antybiotykoterapia przewlekła, termoplastyka oskrzeli

Tabela 3.9-2. Leki wziewne stosowane w leczeniu astmy u dorosłych

Lek	Postać (preparat)	Dawkowanie
β_2-mimetyki wziewne krótko działające (SABA)		
fenoterol	MDI 100 μg (Berotec N 100)	doraźnie: 1–2 dawki
salbutamol	MDI 100 μg (Aspulmo, Sabumalin, Ventolin)	doraźnie: 1–2 dawki
	DPI 100 i 200 μg (Buventol Easyhaler), DPI 200 μg (Ventolin Dysk)	dawkowanie w zaostrzeniu →tekst
	roztwór do nebulizacji 1 i 2 mg/ml (Ventolin)	
β_2-mimetyki wziewne długo działające (LABA)		
formoterol (fumaran dwuwodny)	MDI 12 μg (Atimos)	1–2 dawki 2 × dz. (maks. 54 albo 72 $\mu\text{g}/\text{d}$ →tekst)
	DPI 4,5, 9 i 12 μg (Foradil, Foramed, Forastmin, Formoferol Easyhaler, Oxis Turbuhaler, Oxodil PPH, Zafiron)	
salmeterol	MDI 25 μg (Pulveril, Serevent)	1–2 dawki 2 × dz. (maks. 200 $\mu\text{g}/\text{d}$)
	DPI 50 μg (Pulmoterol, Serevent Dysk)	

glikokortykosteroidy (GKS) wziewne

beklometazon	MDI 100 i 200 µg (Soprobec)	50–100 µg 2 × dz. (dawka mała) >100–200 µg 2 × dz. (dawka średnia) >200 µg 2 × dz. (dawka duża)
budezonid	MDI 200 µg (Budair, Ribuspir) DPI 100, 200 i 400 µg (Budesonide Easyhaler, Budezonid Lek-AM, Miflonide Breezhaler, Pulmicort Turbuhaler) zaw. do nebulizacji 0,125, 0,25 i 0,5 mg/ml (BDS N, Benodil, Budixon Neb, Nebbud, Pulmicort)	100–200 µg 2 × dz. (dawka mała) >200–400 µg 2 × dz. (dawka średnia) >400 µg 2 × dz. (dawka duża)
cyklezonid	MDI 80 i 160 µg (Alvesco)	80–160 µg 1 × dz. (dawka mała) >160–320 µg 1 × dz. (dawka średnia) >320 µg 1 × dz. (dawka duża)
flutykazon (propionian)	MDI 50, 125 i 250 µg (Flixotide, Flurhinal) DPI 50, 100, 125, 250 i 500 µg (Flixotide Dysk, Flutixon) zaw. do nebulizacji 0,25 i 1 mg/ml (Flixotide, Flutixon Neb)	50–125 µg 2 × dz. (dawka mała) >125–250 µg 2 × dz. (dawka średnia) >250 µg 2 × dz. (dawka duża)
flutykazon (furoinian)	w Polsce dostępny tylko w postaci preparatów złożonych	100 µg 1 × dz. (dawka mała – średnia) 200 µg 1 × dz. (dawka duża)
mometazon	DPI 400 µg (Asmanex Twisthaler)	110–220 µg/d (dawka mała) >220–440 µg/d (dawka średnia) >440 µg/d (dawka duża)

preparaty złożone LABA + GKS w jednym inhalatorze

formoterol + budesonid	DPI 4,5 µg/80 µg, 4,5 µg/160 µg, 9 µg/320 µg (Airbufo Forspiro, Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort Turbuhaler) MDI 4,5 µg/160 µg (Symbicort)	1–2 dawki 2 × dz.
salmeterol + flutykazon (propionian)	MDI 25 µg/50, 125 lub 250 µg (Combaterol, Seretide, Duexon, Fluticomb) DPI 50 µg/100, 250 lub 500 µg (AirFluSal Forspiro, Asaris, Duexon Pro, Salflumix Easyhaler, Salmex, Seretide Dysk, Symflusal)	1–2 dawki 2 × dz.
formoterol + beklometazon	MDI 6 µg/100 µg, 6 µg/200 µg (Formodual, Fostex) DPI 6 µg/100 µg (Fostex NEXThaler)	1–2 dawki 2 × dz.
wilanterol + flutykazon (furoinian)	DPI 22 µg/92 µg i 22 µg/184 µg (Relvar Ellipta)	1 dawka 1 × dz.

leki przeciwcholinergiczne krótko działające (SAMA)

ipratropium	MDI 20 µg (Atrodil, Atrovent N) roztwór do nebulizacji (0,25 mg/ml) (Atrovent)	w zaostrzeniach →tekst
-------------	---	------------------------

leki przeciwcholinergiczne długo działające (LAMA)

tiotropium	SMI (Spiriva Respimat) 2,5 µg	2 dawki 1 × dz.
------------	-------------------------------	-----------------

preparaty złożone SAMA + SABA w jednym inhalatorze

ipratropium + fenoterol	MDI 20 µg/50 µg (Berodual N) roztwór do nebulizacji (Berodual)	w zaostrzeniach →tekst
-------------------------	---	------------------------

preparaty złożone LABA + LAMA + GKS w jednym inhalatorze

formoterol + glikopironium + beklometazon	MDI 6 µg/10 µg/100 µg (Trimbow)	2 dawki 2 × dz.
indakaterol + glikopironium + mometazon	DPI 150 µg/50 µg/160 µg (Enerzair Breezhaler)	1 dawka 1 × dz.

B2-mimetyki wziewne - krótkodziałające (SABA)



Salbutamol

Mechanizm działania

- ▶ wybiórczy agonista receptorów adrenergicznych β_2 (także na powierzchni mastocytów dróg oddechowych), wykazujący słabe powinowactwo do receptorów β_1
- ▶ pobudzenie receptorów β_2 powoduje aktywację cykazy adenylowej, enzymu katalizującego syntezę cAMP
- ▶ efekt biologiczny cAMP w komórkach docelowych obejmuje rozszerzenie oskrzeli, zmniejszenie napięcia i zahamowanie czynności skurczowej macicy, hamowanie degranulacji mastocytów i zapobieganie miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów
- ▶ zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych, wpływając w ten sposób hamująco na stan zapalny w astmie
- ▶ w postaci wziewnej wykazuje porównywalne lub silniejsze działanie rozszerzające na mięśnie gładkie oskrzeli i mniej nasilone działania niepożądane niż w postaci doustnej

B2-mimetyki wziewne - długodziałające (LABA)



Salmeterol

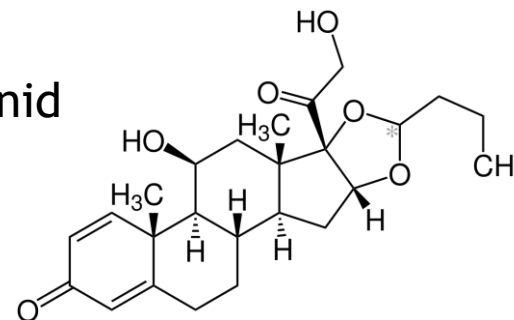
- ▶ amina syntetyczna pobudzająca wybiórczo i długotrwanie receptory adrenergiczne β_2 (także na powierzchni mastocytów dróg oddechowych) oraz wykazująca małe powinowactwo do receptorów β_1
- ▶ cząsteczka salmeterolu posiada długi łańcuch boczny, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym. Pobudzając receptory β_2 , aktywuje cyklazę adenylową, enzym katalizujący syntezę cAMP
- ▶ efekt biologiczny cAMP w komórkach docelowych obejmuje działanie rozkurczające mięśnie gładkie oskrzeli, hamowanie degranulacji mastocytów i bazofilów oraz zapobieganie miejscowemu działaniu substancji biologicznie czynnych zawartych w ziarnistościach mastocytów, takich jak histamina, leukotrieny i prostaglandyna D_2
- ▶ lek zwiększa oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych
- ▶ dołączenie salmeterolu do uprzednio stosowanego glikokortykosteroidu wziewnego pozwala lepiej kontrolować objawy astmy, w tym nocne
- ▶ wywiera porównywalne, jeśli chodzi o siłę, działanie rozszerzające oskrzela z długo działającymi β -mimetykami doustnymi
- ▶ w inhalacji działa miejscowo w płucach

Glikokortykosteroidy wziewne (GKS)



Budezonid

budesonid



- ▶ syntetyczny glikokortykosteroid niehalogenowy o bardzo silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym
- ▶ wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę
- ▶ zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonna, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje wydzielanie histaminy i leukotrienów zależne od IgE
- ▶ hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu- γ , interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF
- ▶ hamując aktywność fosfolipazy A_2 poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn)
- ▶ hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk
- ▶ w reakcjach alergicznych typu natychmiastowego i późnego powoduje zmniejszenie skurczu oskrzeli, a także reaktywności oskrzeli na histaminę i metacholinę u osób nadwrażliwych
- ▶ po podaniu doustnym wykazuje miejscowe działanie przeciwzapalne, podawanie wziewne pozwala na istotne zmniejszenie dawki terapeutycznej leku, co ogranicza występowanie działań niepożądanych

Preparaty łączone - GKS + LABA



Leki przeciwcholinergiczne - SAMA i LAMA

Ipratropium - SAMA



Tiotropium - LAMA

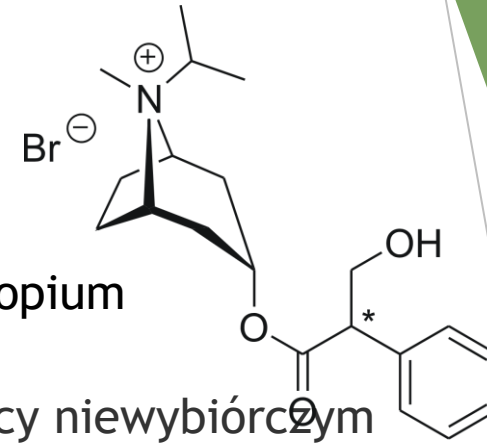


Ipratropium - SAMA

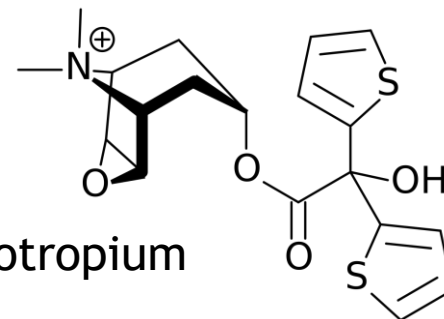
IPRATROPIUM

- ▶ pochodna atropiny, czwartorzędowy związek amonowy będący niewybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych
- ▶ zapobiega zwiększaniu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia
- ▶ podany wziewnie powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli związany z miejscowym działaniem leku
- ▶ po inhalacji ipratropium u chorych na POChP po ok. 15 min dochodzi do poprawy czynności płuc
- ▶ działanie leku jest najsilniejsze po 1-2 h i utrzymuje się do 6 h u większości chorych
- ▶ działanie utrzymuje się do 5 h po podaniu leku

bromek ipratropium



Tiotropium- LAMA



bromek tiotropium

TIOTROPIUM

- ▶ czwartorzędowy związek amoniowy, wybiórczy, kompetycyjny, odwracalny długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (podtypy M_1 - M_5)
- ▶ podany wziewnie powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli związany z miejscowym działaniem leku
- ▶ poprawa FEV_1 następuje 0,5 h po inhalacji
- ▶ działanie rozszerzające oskrzela zależne jest od dawki i utrzymuje się ponad 24 h, co spowodowane jest prawdopodobnie powolną dysocjacją cząsteczki leku z receptorów M_3 i M_1 oraz szybszą dysocjacją z receptora M_2

Preparaty łączone - SAMA + SABA



ipratropium + fenoterol

Astma

Preparaty łączone - LABA + LAMA + GKS



beklametazon + formoterol + glikpironium



mometazon + indakaterol+ glikpironium

Leki przeciwleukotrienowe - MONTELUKAST

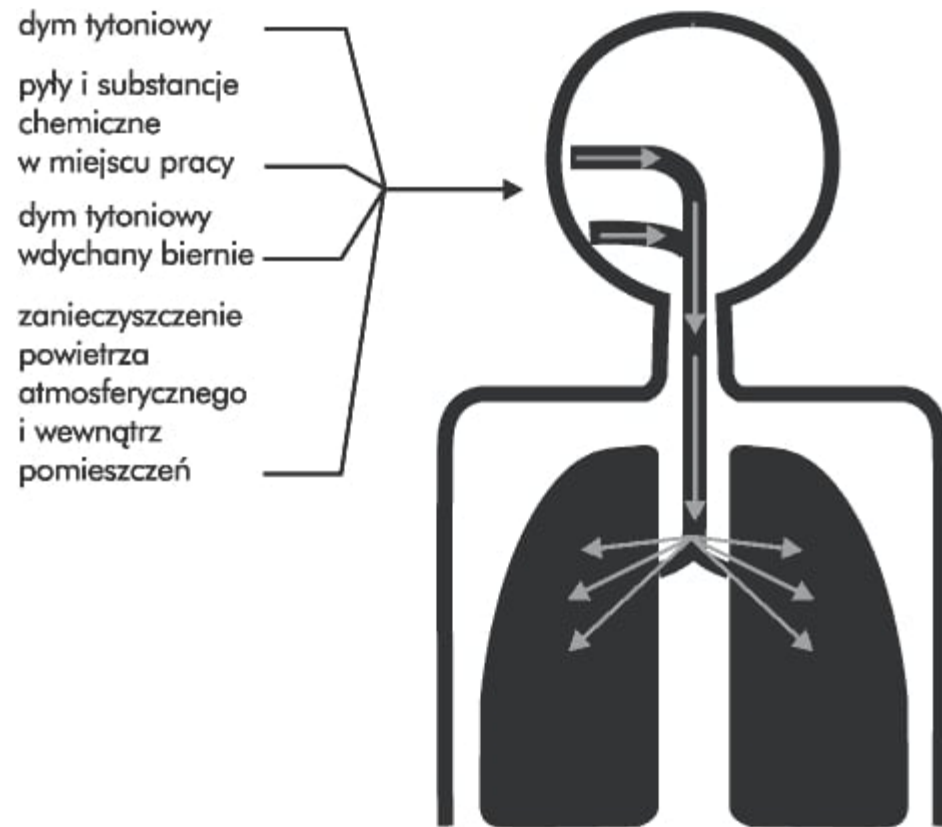


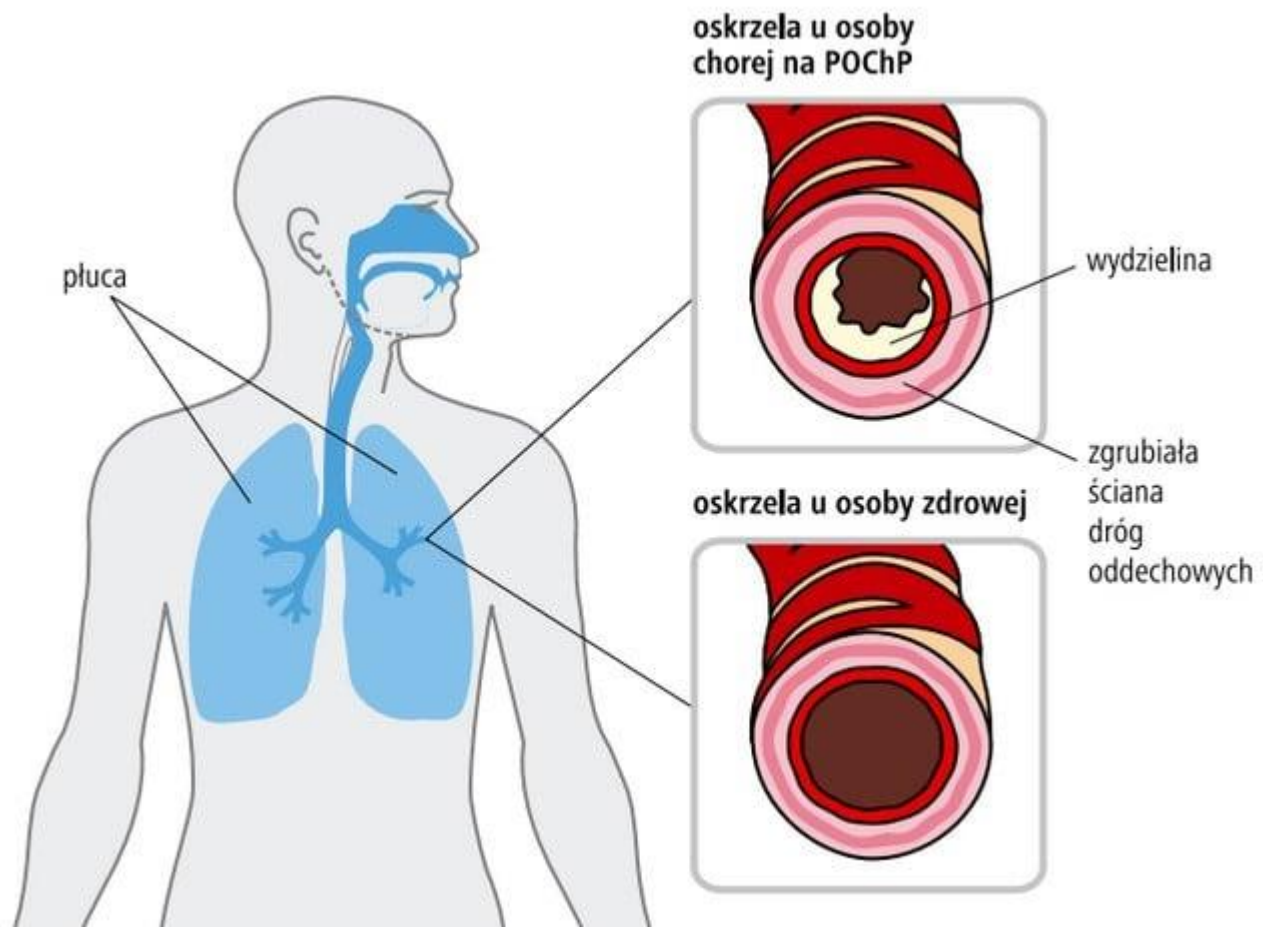
- ▶ w sposób wybiórczy i silny wiąże się z cysteinyłowymi receptorami leukotrienów (CysLT1), występującymi w drogach oddechowych u ludzi
- ▶ dzięki temu hamuje działanie cysteinyłowych leukotrienów (LTC₄, LTD₄, LTE₄) - silnie działających eikozanoidów uwalnianych z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych
- ▶ są one odpowiedzialne m.in. za skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń i napływ granulocytów kwasochłonnych
- ▶ w ten sposób montelukast łagodzi objawy zapalne astmy oskrzelowej
- ▶ rozszerza oskrzela w ciągu 2 h po podaniu *p.o.*, działanie to nasila działanie agonistów receptorów β
- ▶ zmniejsza liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej oraz w płwocinie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

- ▶ charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy (głównie dym tytoniowy)
- ▶ za niewielki odsetek przypadków odpowiada wrodzony niedobór enzymu alfa-1- antytrypsyny
- ▶ do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące
- ▶ podstawowym badaniem służącym do rozpoznawania i oceny progresji POChP jest spirometria, pozwala ona ocenić stopień zwężenia (obturacyj) dróg oddechowych (oskrzeli) i stwierdzić, czy jest to zwężenie odwracalne (ulegające poprawie pod wpływem leków rozkurczających oskrzela) czy też nieodwracalne, czyli takie, które nie ulega poprawie pod wpływem leków rozkurczających.
- ▶ **Nieodwracalna obturacja oskrzeli jest najważniejszą cechą POChP**







Przewlekła obturacyjna choroba płuc

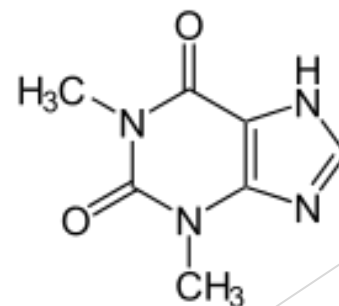
▶ Leczenie

- ▶ Główne grupy leków: LABA, SABA, LAMA, SAMA, GKS wziewne,
- ▶ Teofilina, Roflumilast
- ▶ Antybiotykoterapia
- ▶ Tlenoterapia
- ▶ Nie znajduje zastosowania montelukast

Teofilina

- ▶ naturalna pochodna metyloksantyny, obecnie otrzymywana syntetycznie
- ▶ nie wyjaśniono do końca jej mechanizmu działania, prawdopodobnie działa przez hamowanie fosfodiesterazy (enzymu rozkładającego wewnątrzkomórkowy cAMP) i blokowanie receptorów adenozynowych
- ▶ prawdopodobne inne mechanizmy działania:
 - ▶ wpływ na wewnątrzkomórkowe przesunięcia jonów wapnia
 - ▶ działanie antagonistyczne w stosunku do prostaglandyn
 - ▶ pobudzanie endogennego uwalniania amin katecholowych
 - ▶ hamowanie syntezy komórkowego cGMP i synergizm z β -adrenomimetykami

teofilina



Teofilina

DZIAŁANIE

- ▶ rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli, naczyń krwionośnych (rozszerza naczynia tętnicze mózgu, serca, nerek, płuc i skóry oraz naczynia żyłne) oraz inne mięśnie gładkie, np. pęcherzyka żółciowego, przewodu pokarmowego
- ▶ zmniejsza nasilenie indukowanego skurczu oskrzeli oraz natychmiastowych i późnych reakcji astmatycznych
- ▶ zwiększa przepływ nerkowy, działając słabo moczopędnie
- ▶ nieznacznie obniża ciśnienie tętnicze
- ▶ w dużych dawkach działa dodatnio ino- i chronotropowo na serce
- ▶ wzmacnia kurczliwość przepony, przez co ułatwia oddychanie chorym na POChP
- ▶ hamuje uwalnianie mediatorów z komórek tłuszczowych i innych komórek biorących udział w reakcji zapalnej
- ▶ poprawia klirens śluzowo-rzęskowy
- ▶ hamuje kurczliwość macicy
- ▶ pobudza mięśnie szkieletowe oraz czynność wydzielniczą, np. zwiększa wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Teofilina



Obecnie lek drugiego wyboru z uwagi na słabsze działanie od leków podstawowych oraz częstsze działania niepożądane

Roflumilast

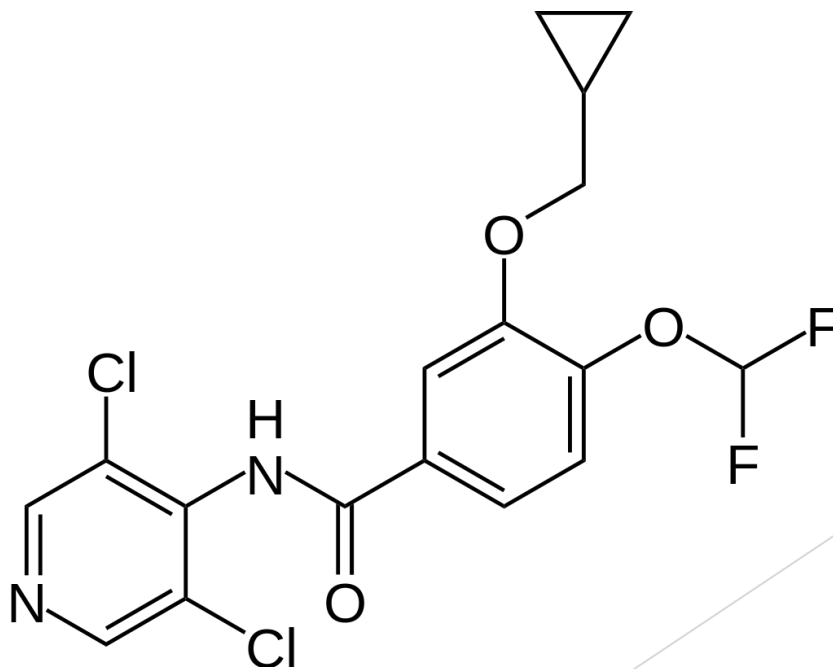
- ▶ niesteroidowy lek przeciwzapalny
- ▶ inhibitor PDE₄ (fosfodiesterazy cAMP typu 4)
- ▶ możesz rozważyć dołączenie do 1 lub 2 leków wziewnych rozkurczających oskrzela u chorych na umiarkowaną, ciężką lub bardzo ciężką obturację z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli i częstymi zaostrzeniami pomimo stosowania LABA i GKS_w
- ▶ skutki uboczne (nudności, zmniejszenie łaknienia, utrata masy ciała, ból brzucha, biegunka, zaburzenia snu) są częstsze niż podczas stosowania leków wziewnych



Roflumilast

- ▶ hamuje procesy zapalne zarówno ogólnoustrojowo jak i w obrębie płuc
- ▶ u pacjentów z POChP roflumilast zmniejsza liczbę granulocytów obojętnochłonnych w płwocinie
- ▶ ponadto zmniejsza napływ granulocytów obojętnochłonnych i eozynofilów do dróg oddechowych zdrowych ochotników, poddanych działaniu endotoksyn

roflumilast



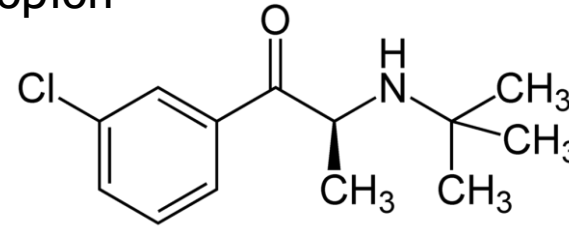
Leczenie uzależnienia od nikotyny

- ▶ nikotynowa terapia zastępcza (gumy, pastylki do ssania, plastry, inhalatory)
- ▶ istotną przewagą nikotynowej terapii zastępczej nad innymi preparatami medycznymi wykorzystywanymi w leczeniu uzależnienia od nikotyny jest ich dostępność bez recepty oraz łatwość dobrania odpowiedniej dawki i samodzielnego stosowania
- ▶ inne leki:
 - ▶ bupropion
 - ▶ wareniklina
 - ▶ cytyzyna (OTC)



Bupropion

bupropion



- ▶ wybiórczy inhibitor zwrotnego wychwytu neuronalnego katecholamin (noradrenaliny i dopaminy) o budowie chemicznej zbliżonej do dietylopropionu
- ▶ nie wykazuje podobieństwa strukturalnego do nikotyny, wybiórczych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny ani do leków stosowanych dotychczas w odzwyczajaniu od palenia tytoniu
- ▶ wykazuje minimalny wpływ na zwrotny wychwyt indoloamin (serotoniny), nie hamuje aktywności MAO
- ▶ zmniejsza objawy zespołu abstynencji po zaprzestaniu palenia
- ▶ stosowany przez 7-9 tyg. skutecznie zapobiega nawrotom palenia tytoniu
- ▶ mechanizm działania w odzwyczajaniu od palenia tytoniu i leczeniu depresji pozostaje nieznany; przypuszcza się, że lek działa za pośrednictwem mechanizmów noradrenergicznego i/lub dopaminergicznego

Cytyzyna

- ▶ alkaloid pobudzający autonomiczny układ nerwowy w sposób podobny jak nikotyna (działanie agonistyczne, antagonistyczne i obwodowe), występujący m.in. w nasionach złotokapu
- ▶ mechanizm działania polega na:
 - ▶ selektywnym wiązaniu się z receptorami nikotynowymi
 - ▶ 7-krotnie większym niż nikotyna powinowactwie do receptora $\alpha 4\beta 2$
 - ▶ stymulacji wydzielania dopaminy
 - ▶ antagonizowaniu efektu równocześnie podanej nikotyny.
- ▶ Pobudza ośrodek oddechowy i naczynioruchowy, zwiększa wydzielanie adrenaliny, podwyższa ciśnienie tętnicze, znosi objawy występujące w okresie po odstawieniu nikotyny







bupropion



cytyzyna



Dziękuję za uwagę

Prezentacja powstała na bazie serwisu mp.pl, książki Farmakologia i Toksykologia pod redakcją E. Mutschlera, wydanie III polskie, poprawione i uzupełnione pod redakcją naukową Włodzimierza Buczko, grafik dostępnych w domenach publicznych. Prezentacja nie była sponsorowana przez żadną z firm farmaceutycznych.