

Hányáscsillapítók, hashajtók és hasfogók

Dr. Varga Balázs

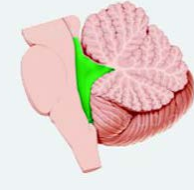
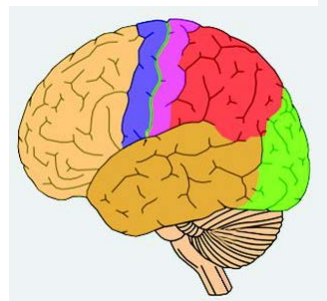
DE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Hányás

- ▶ A gyomortartalom erőteljes kiürítése a szájon át.
 - ▶ Gyakran hányinger előzi meg
- ▶ Fiziológias védelmi mechanizmus:
 - ▶ Káros anyagok eltávolítása a gyomorból és a duodenumból
 - ▶ Ártalmas anyagok lenyelésének megakadályozása (látvány, szag, íz, textúra alapján)
- ▶ Nem kívánt mellékhatás → csillapítani kell
 - ▶ Terhesség
 - ▶ Labirintus-szerv ingerlése
 - ▶ Gyógyszerek/kemoterápia stb.

A hányás fiziológiája

- ▶ A hányás folyamata reflexesen, önkéntelenül kezdeményeződik (de a reflex kiváltható akaratlagos ingerléssel)
- ▶ A hányási reflex részei:
 - ▶ Ingerképzés
 - ▶ Mechano- vagy kemoreceptorok a(z)
 - ▶ Száj-garat (garat/öklendezési reflex)
 - ▶ Gyomor
 - ▶ Belek
 - ▶ Belső fül (csontos labirintus)
 - ▶ Kemoszenzitív trigger zóna
 - ▶ Idegi bemenetek magasabb kérgi területekről



A hányás fiziológiája

- ▶ A hányás folyamata reflexesen, önkéntelenül kezdeményeződik (de a reflex kiváltható akaratlagos ingerléssel)

- ▶ A hányási reflex részei:

- ▶ Ingerképzés

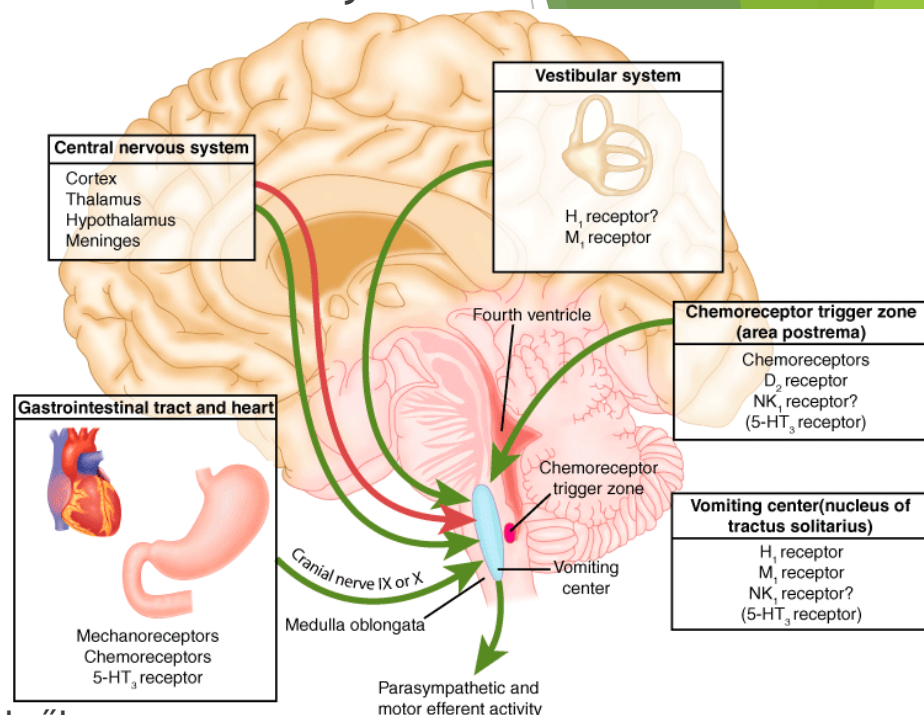
- ▶ Mechano- vagy kemoreceptorok a(z)

- ▶ Száj-garat (garat/öklendezési reflex)
 - ▶ Gyomor
 - ▶ Belek
 - ▶ Belső fül (csontos labirintus)
 - ▶ Kemoszenzitív trigger zóna

- ▶ Idegi bemenetek magasabb kérgi területekről

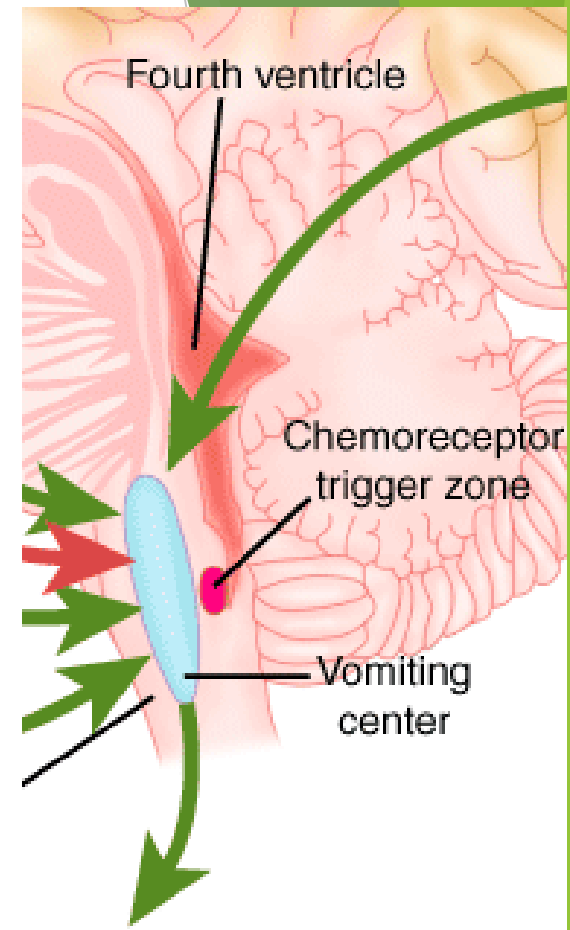
- ▶ Afferentáció

- ▶ Lágy szájpadtól: V. agyideg (n. trigeminus)
 - ▶ Garatból: IX. agyideg (n. glossopharyngeus)
 - ▶ Zsigerekből: X. agyideg (n. vagus)
 - ▶ Belső fülből: VIII. agyideg (n. vestibulocochlearis)
 - ▶ Idegi pályák a magasabb KIR-i struktúrák felől



A hányás fiziológiája

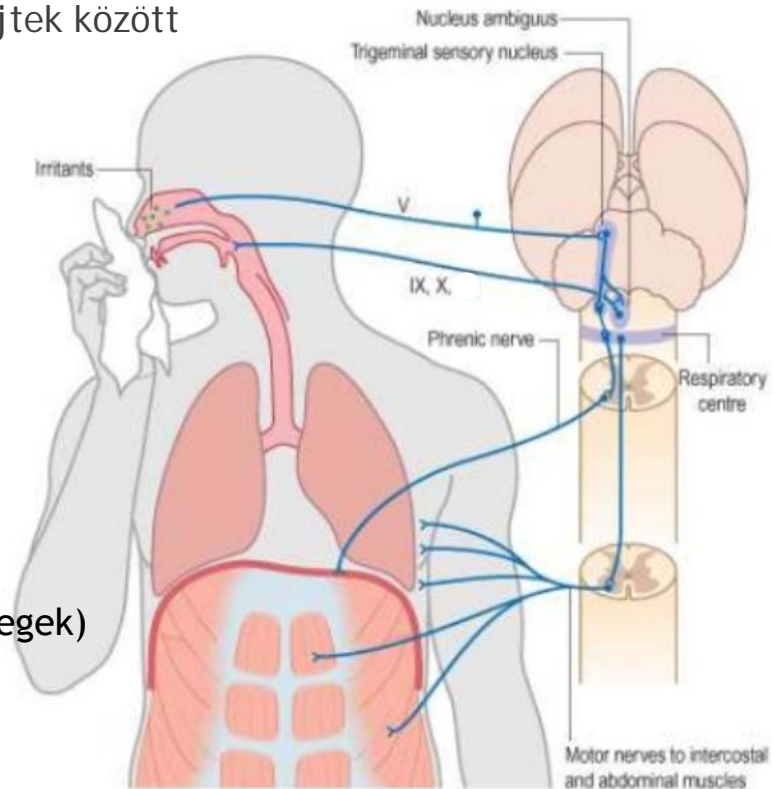
- ▶ A hányási reflex részei (folyt.):
 - ▶ Hányás centrum (area postrema)
 - ▶ Az agytörzs nyúltvelői részén található a negyedik agykamra inferoposterior határán
 - ▶ Sűrűn vaszkularizált struktúra
 - ▶ Nincsenek tight junction-ök a kapilláris endothelsejtek között
 - ▶ = ún. „circumventricularis” szerv
 - ▶ = itt nincs vér-agy-gát
 - ▶ Sem a vér felé, sem a liquor felé



A hányás fiziológiája

- ▶ A hányási reflex részei (folyt.):
 - ▶ Hányás centrum (area postrema)
 - ▶ Az agytörzs nyúltvelői részén található a negyedik agykamra inferoposterior határán
 - ▶ Sűrűn vaszkularizált struktúra
 - ▶ Nincsenek tight junction-ök a kapilláris endothelsejtek között
 - ▶ = ún. „circumventricularis” szerv
 - ▶ = itt nincs vér-agy-gát
 - ▶ Sem a vér felé, sem a liquor felé
 - ▶ Efferentáció
 - ▶ Paraszimpatikus és motoros idegek, név szerint:
 - ▶ Száj-garat (IX., X. agyideg)
 - ▶ Rekeszizomhoz (n. phrenicus)
 - ▶ Hasfali és bordaközi izmokhoz (gerincvelői idegek)
 - ▶ Belekhez (X. agyideg)

Hasonló a köhögési reflexhez



A hányás fiziológiája

► A hányási reflex részei (folyt.):

► Izom-összehúzódás

► Kilöködés előtti szakasz:

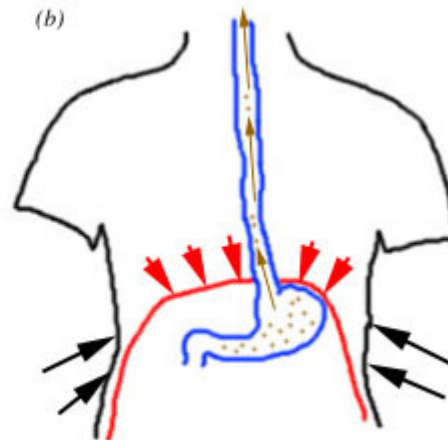
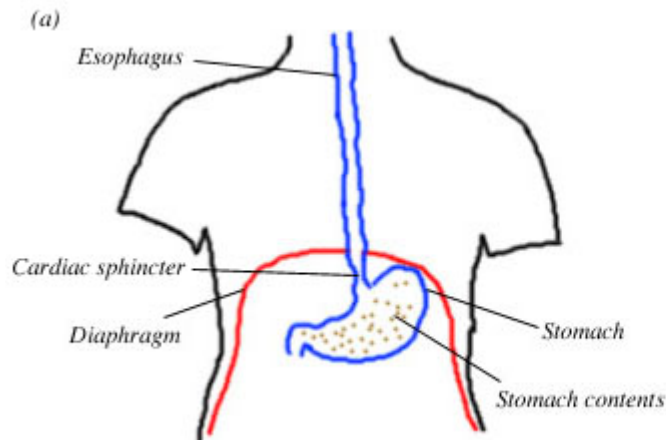
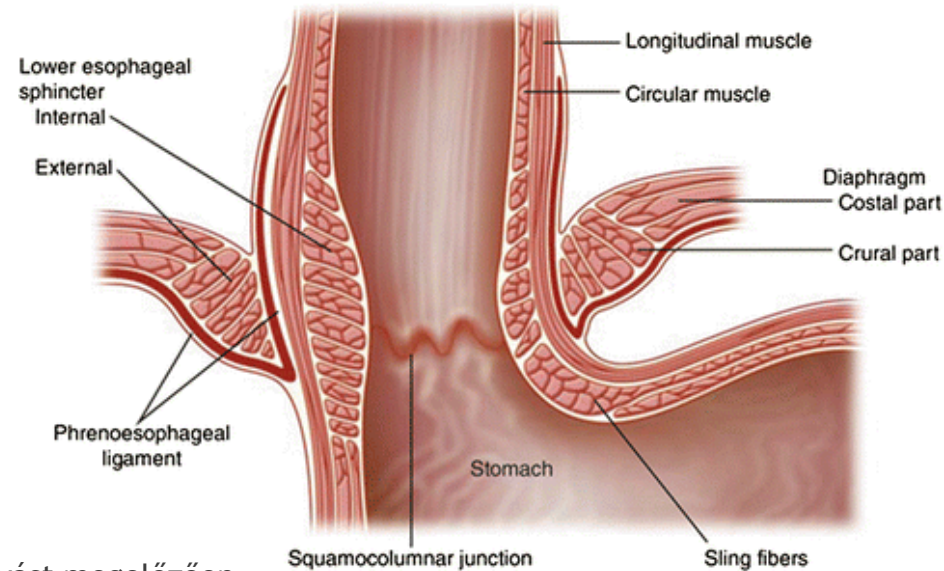
- Gyomor relaxáció
- Retro-perisztaltika

► Öklendezés:

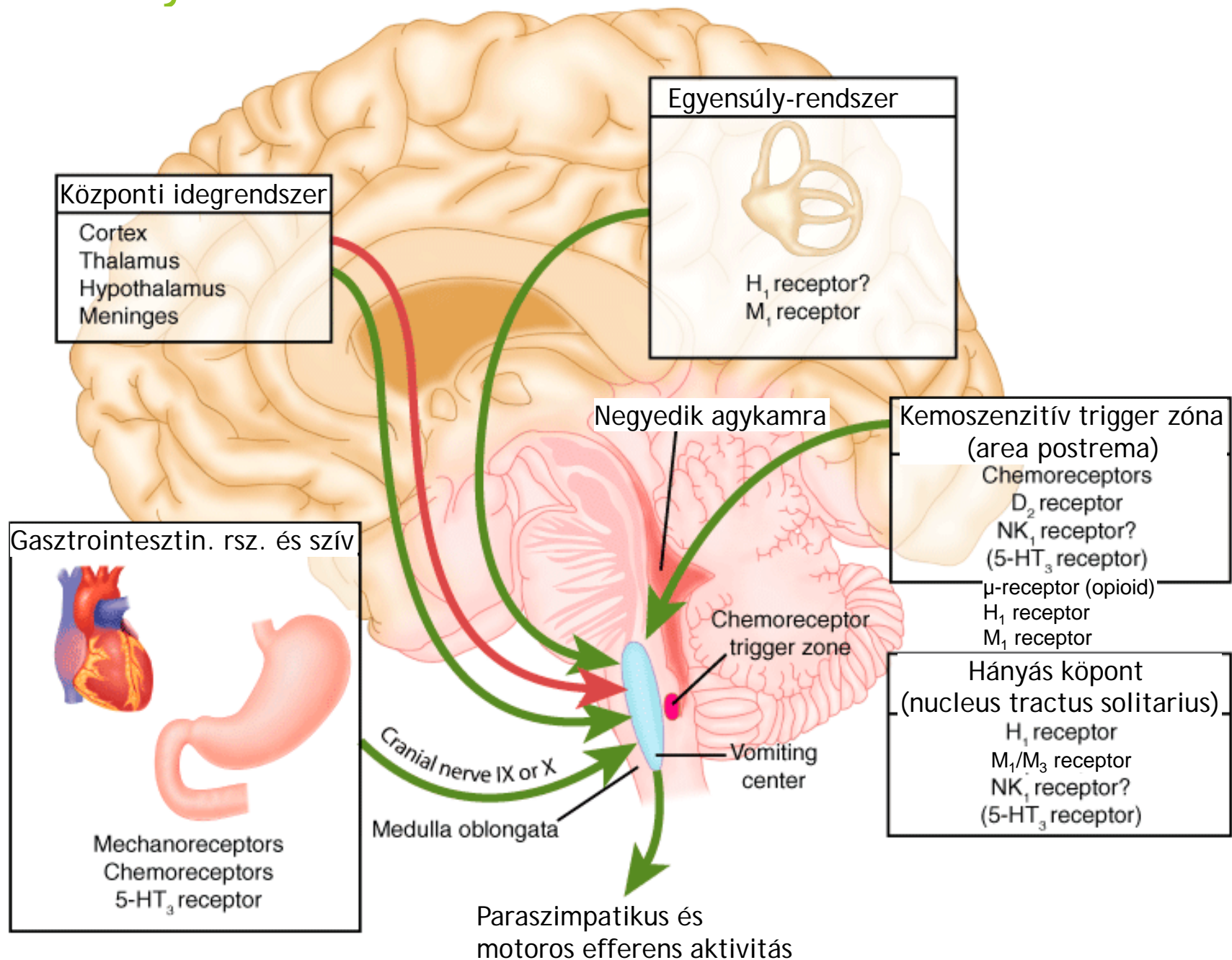
- A légzőizmok ritmikus összehúzódása a hányást megelőzően
- A hasfali, bordaközi és rekesz- izmok összehúzódása zárt glottis mellett

► Kilöködés:

- A hasfali izomzat erőteljes összehúzódása
- A nyelőcső alsó záróizmának (cruralis rekeszizom) ellazulása
- A nyelőcső felső záróizmának ellazulása



A hányásban résztvevő neurotranszmitterek



Hánytató szerek

- ▶ Nemkívánt anyag lenyelése esetén, pl.:
 - ▶ Akut mérgezés (KIVÉVE maró anyagok pl. sav/lúg)
 - ▶ Alkoholos intoxikáció
 - ▶ Idegtest eltávolítása a nyelőcsőből
- ▶ Hatás helye szerint:
 - ▶ Centrális támadáspontú (közvetlenül a CTZ-ra vagy hányás központra hat):
 - ▶ Apomorfin
 - ▶ i.m. / s.c. 2-8mg
 - ▶ 5-10 percen belül hányást vált ki
 - ▶ Álmosít → ellenjavallt légzésdepresszióban
 - ▶ Perifériás támadáspontú (gyomor nyálkahártyát irritál):
 - ▶ Mustármag (1 evőkanálnyi őrölt por 2dl vízbe),
 - ▶ tömény só-oldat (1 evőkanál NaCl 2 dl vízbe)
 - ▶ Kettős támadáspontú (gyomor nyálkahártyát irritál és CTZ-t is ingerel):
 - ▶ Ipecacuanha (emetin) (nagy dózisban)
 - ▶ szirupként: csecsemők 5ml, gyermekek 10-15ml, felnőttek 15-30ml
 - ▶ 15 percen belül hányást vált ki

Hánytató szerek ellenjavallatai

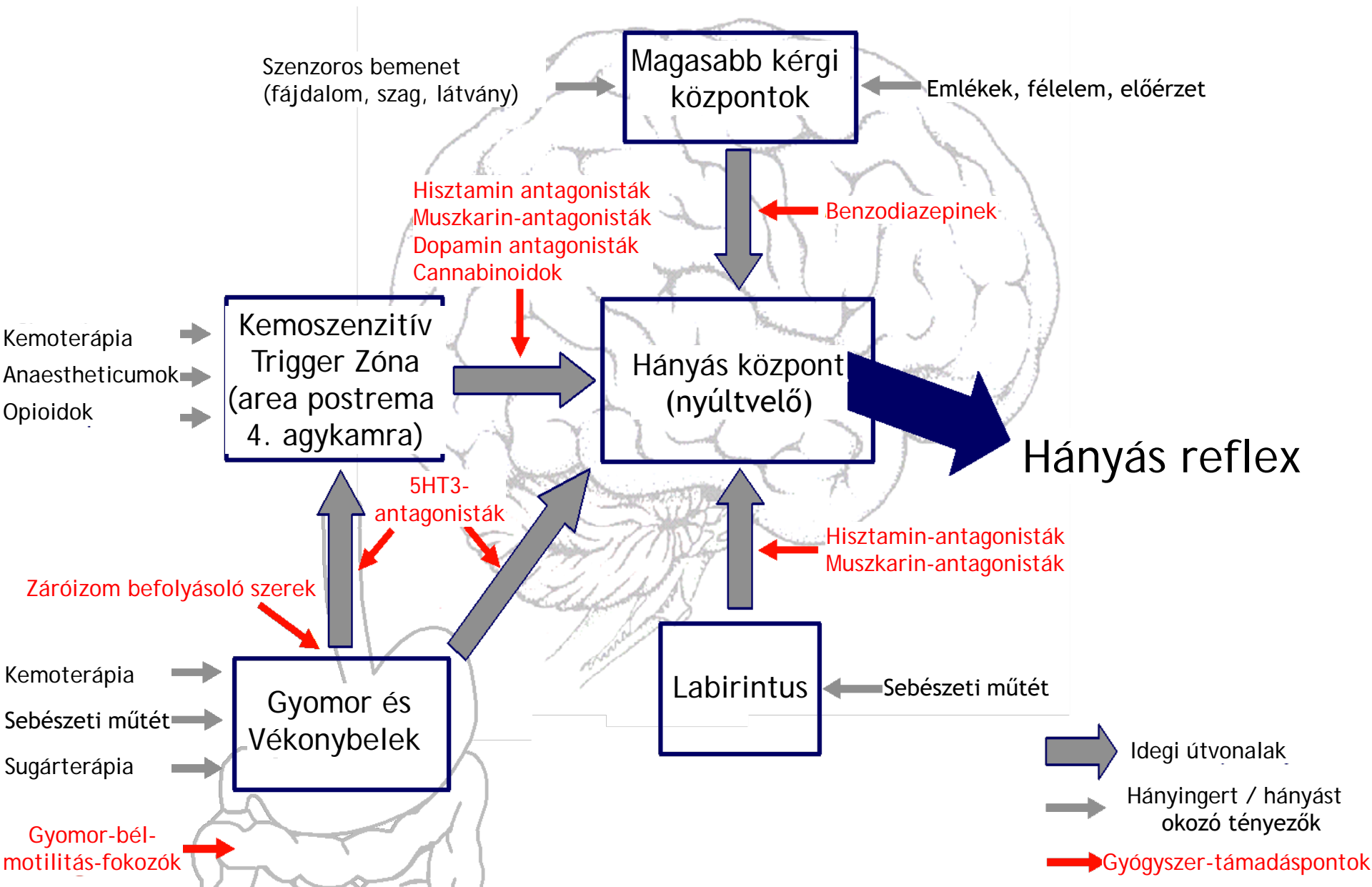
- ▶ Maró hatású mérgezőes (sav/lúg)
- ▶ Eszméletlen beteg
- ▶ Gyenge, elesett állapotú betegek
- ▶ Gyomorfekély
- ▶ Aneurizma
- ▶ Súlyos szívbetegség
- ▶ Fenyegető abortus

- ▶ Túl sok → ehelyett → gyomormosás megfontolandó

Hányáscsillapítók - Csoportosítás

- ▶ Anti-kolinerg szerek (muszkarin-antagonisták)
 - ▶ Szkopolamin (hioszcin)
- ▶ Antihisztaminok (H_1 receceptor blokkolók)
 - ▶ Prometazin, difenhidramin, dimenhidrinát, ciklizin, stb.
- ▶ D_2 antagonisták (antipszichotikumok)
 - ▶ Haloperidol, klórpromazin, prometazin (itt is), proklórperazin, stb.
- ▶ Prokinetikumok
 - ▶ Domperidon, metoklopramid, cizaprid, mozaprid, stb.
- ▶ 5-HT₃ antagonisták (-setronok)
 - ▶ Ondansetron, granisetron, tropisetron stb.
- ▶ Neurokinin 1 antagonisták
 - ▶ Aprepitant, fosaprepitant
- ▶ Cannabinoidok
 - ▶ Dronabinol, nabilon
- ▶ Benzodiazepinek
 - ▶ Diazepam, lorazepam stb.
- ▶ Glucocorticoidok (adjuváns)
 - ▶ Dexametazon, metilprednizolon, stb.

Hányáscsillapítók - Melyiket használjuk?



Anti-kolinerg szerek

- ▶ Szkopolamin (Hioszcin) (0.2 - 0.4 mg per os/i.m.)
 - ▶ Leghatékonyabb tengeri betegségre
 - ▶ Nem-szelektív Muszkarinos AcCh-rec. antagonistá
 - ▶ Rövid hatástartam ⇔ de transzdermális tapaszok
 - ▶ Mellékhatások:
 - ▶ Álmosít
 - ▶ Egyéb kolinerg mellékhatás (pl. szájszárazság, homályos látás)
 - ▶ Kevesebb mellékhatás fül mögé helyezett tapaszokkal

NDC 66758-208-54
NSN 6505-01-456-2380

TRANSDERM SCOP[®]

(scopolamine)
TRANSDERMAL SYSTEM 1.5 mg

Formulated delivery of approximately 1 mg over three days



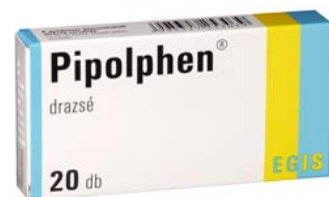
**MOTION SICKNESS
& POST-OPERATIVE
NAUSEA & VOMITING
PREVENTION
PATCHES**

4 PATCHES **Rx ONLY**



Anti-hisztaminok

- ▶ Főleg 1. generációs antihisztaminok (2. és 3. generációsok főleg allergia-ellenesek)
- ▶ Nem-szelektív H_1 -rec gátlók
 - ▶ Antagonisták még
 - ▶ Muszkarinos Acetilolin-receptorokon
 - ▶ 5-HT-receptorokon
 - ▶ D_2 -receptorokon
- ▶ Szedatív mellékhatás (anti-muszkarin/anti-hisztamin hatás miatt)
- ▶ Prometazin
 - ▶ H_1 -rec gátló → antiemetikus, anti-allergiás
 - ▶ D_2 -rec gátló → antipszichotikus, antiemetikus
 - ▶ Terhességben használható (reggeli rosszullét)
 - ▶ NASA használja űrbeli „tengeribetegségre”
- ▶ Difenhidramin
- ▶ Dimenhidrinát (Daedalon(etta)®)= difenhidramin és 8-klórteofillin kombinációja
- ▶ Ciklizin, Meklizin - szintén anti-kolinerg hatásúak is
- ▶ Az utazási betegség elleni szerek 0,5-1 órával az utazás megkezdése előtt a leghatásosabbak



Antipszichotikumok

- ▶ D2-rec antagonisták ➔ antipszichotikus, **antiemetikus** hatás
- ▶ A hányáscsillapító dózis sokkal kisebb, mint az antipszichotikus
- ▶ Csak a hányás okának megállapítása után szabad alkalmazni

- ▶ Haloperidol, droperidol
- ▶ klórpromazin, prometazin (ide is tartozik), proklórperazin, stb.

- ▶ Alkalmazás:
 - ▶ Gyógyszer-indukálta, műtéti altatás utáni hányinger és hányás csillapítására
 - ▶ Betegség miatti hányásra - gastroenteritis, uraemia, máj-betegség
 - ▶ Kemoterápia-kiváltotta hányingerre és hányásra
 - ▶ Reggeli rosszullétre: de lehetőleg itt a gyógyszereket kerülni kell - megnyugtató és étrendmódosítás javasolandó; kivéve hyperemesis gravidarum

- ▶ Mellékhatások: extrapiramidális tünetek és izomtónus-csökkenés

Prokinetikus szerek

► **Indikáció:** műtét utáni, kemoterápiás, sugárterápiás, MIGRÉNES hányásban

► **Metoklopramid**, Mozaprid, Cizaprid, Alizaprid, Prucalopride, Tegaserod, Zacopride

- D2-rec antagonist \rightarrow antiemetikus hatás és prokinetikus hatás
- 5-HT3 antagonist (nagyobb dózisban) \rightarrow antiemetikus hatás
- 5-HT4 agonista \rightarrow prokinetikus hatás (= ez szintén antiemetikus)

- Serkenti a gyomor, duodenum, jejunum perisztaltikáját
- Elernyeszti a gyomorkapu záróizmát
- Növeli az alsó nyelőcső-záróizom tónusát

- Jól tolerált, de súlyos mellékhatások: \rightarrow 12 hétnél tovább ne
 - Mozcászavarok, mint a tardív dyskinesia: extrapiramidális tünetek
 - Galactorrhea, gynecomastia

- Anyatejbe kiválasztódik \rightarrow szoptató anyáknak ne; $T_{1/2} \sim 4-6\text{hrs}$

► **Domperidon**

- Perifériásan szelektív D₂-rec antagonist \leftarrow de a CTZ a KIR-en kívül van \rightarrow antiemetikus is + prokinetikus (= ami szintén antiemetikus)
 - Perifériásan szelektív = alacsony KIR-penetráció (domperidon a P-glycoprotein transporter szubsztátja = aktívan kipumpálja a KIR-ből)
 - DE tejelválasztást fokozó hatása így is van
- Kevésbé súlyos mellékhatások metoklopramidhoz képest \rightarrow gyerekeknek is
- Kinetika: 15% biohasznosulás - erős First pass metabolizmus; vizeletbe választódik ki; $T_{1/2} \sim 7-8\text{hrs}$



5-HT3 antagonisták

- ▶ Alosetron, Azasetron, Bemesetron, Cilansetron, Dolasetron, **Granisetron**, Lerisetron, **Ondansetron**, Palonosetron, Ramosetron, Tropisetron, Zatosetron
- ▶ Indikáció: sugár-, kemoterápia, műtét utáni hányás
- ▶ Nincs D2 affinitásuk → nincsenek extrapiramidális mellékhatásuk
- ▶ Különböző $t_{1/2}$: pl. ondansetron 4-9 ó, palonosetron 40 ó
 - ▶ Napi adagolás ettől függően 1x vagy 2x
- ▶ Mellékhatások: enyhék (fejfájás, székrekedés)
- ▶ Kinetika: 60-70% biohasznosulás - first pass metabolism; glükuronidálódnak/szulfatálódnak → széklettel vagy vizelettel ürülnek.



Neurokinin 1 antagonisták

- ▶ Aprepitant, Casopitant, Ezlopitant, Fosaprepitant, Maropitant, Netupitant, Rolapitant, Vestipitant
- ▶ Újabb orális antiemetikumok
- ▶ Nem-peptid, szelektív, NK1 rec.-antagonisták
 - ▶ NK1 = P-anyag receptora (másképpen neurokinin-receptor)
 - ▶ A CTZ-ban és a hányásközpontban is megtalálható
 - ▶ Továbbá a hypothalamus-ban és amygdala-ban;
 - ▶ És több különböző sejt felszínén szerte a testben
 - ▶ A P-anyag egy 11 aminosavas peptid neurotransmitter
 - ▶ Gyulladásos folyamatokban fájdalomban vesz részt (többek között)
- ▶ Alkalmazásuk:
 - ▶ Kemoterápia indukálta hányinger és hányás (CINV)
 - ▶ Még a nehezen kezelhető **CINV késői fázisára is** (az akut fázis reagál a 5HT-3 antagonistákra is)
 - ▶ Műtét utáni hányinger és hányás (PONV)
- ▶ Mellékhatás: gyengeség, fáradtság, puffadás
- ▶ Kinetika: szájon át jól felszívódnak, máj metabolizálja, széklettel/vizelettel ürülnek, $T_{1/2} \sim 10-13$ ó



Cannabinoidok

► Forgalomban:

- Nabilon (=THC-analóg) (Cesamet®)
- Dronabinol (= szintetikus THC) (Marinol®)
- Nabiximol (= kender-kivonat = THC+cannabidiol) (Sativex®)

► Hatásmechanizmus:

- (endo)cannabinoid receptor 1 (CB1) agonisták
 - Gi jelátvitel; főleg GABAerg neuronokon
 - A hányás központban is van CB1 receptor

► (Lehetséges) Alkalmazás:

- Közepesen hányingerkeltő kemoterápia után

► Mellékhatások:

- Dronabinol, Nabiximol – pszichoaktívak
- Nabilon – neurológiai mellékhatások (szédülés, alvásproblémák, dezorientáltság stb.)

► Kinetika:

- Jelentős First pass metabolism
A metabolitok lassan választódnak ki (napok-hetek) székletbe és vizeletbe



Hashajtók és Hasmenés ellenes szerek

Hashajtók

- ▶ Latinban a *Laxare* szó jelentése „meglazít”
- ▶ Olyan szerek, amelyek elősegítik a belek kiürítését
 - ▶ Székrekedés ellen
 - ▶ Belek kiürítésére sebészeti műtét vagy vizsgálat előtt
- ▶ Hatáserősség szerint:
 - ▶ **Laxatívumok:** enyhébb hatás, puha de formált széklet, székelést megkönnyíti
 - ▶ **Purgatívumok** (vagy catharticumok): erősebb hatás, több folyadék ürítése, meggyorsítják a székelést

Laxatívumok/purgatívumok csoportosítása

- ▶ Székletmennyiség növelésével hatók
 - ▶ Étkezési rostok
- ▶ Székletlágyítók, bevonók (lubrikánsok)
 - ▶ Docusate, paraffin olaj
- ▶ Ozmotikus hashajtók
 - ▶ Sók
 - ▶ Laktulóz
 - ▶ Glicerín
- ▶ Stimulánsok
 - ▶ Glicerín
 - ▶ Difenilmetánok
 - ▶ Fenolftalein
 - ▶ Biszakodil
 - ▶ Nátrium pikoszulfát
 - ▶ Antrakinonok
 - ▶ Szenna
 - ▶ Dantron
 - ▶ Ricinus olaj
- ▶ Prokinetikumok

Széketmennyiség növelésével ható szerek

- ▶ Metilcellulóz, lenmag, agar, korpa és útifűmaghéj
- ▶ A rostok nem-felszívódó sejtfalat és más növényi alkotókat tartalmaznak:
 - ▶ Cellulóz
 - ▶ Lignin
 - ▶ Pectin
 - ▶ Gumi
 - ▶ Egyéb poliszacharidok
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Megkötik a vizet ezzel növelik a széklet mennyiségét
 - ▶ Lazítják a székletet (géles állagúak), segítik a bélben való haladást
 - ▶ Növelik a bélflórát
 - ▶ Feszítik a bélfalat, ezzel reflexes bélmozgást váltanak ki
- ▶ Nagy mennyiségű folyadékbevitel kell utánuk!
 - ▶ Folyadék nélkül, székrekedést és elzáródást okozhatnak
- ▶ Indikáció: enyhe laxatívumok, mindennapi használatra ajánlottak (megelőzés)



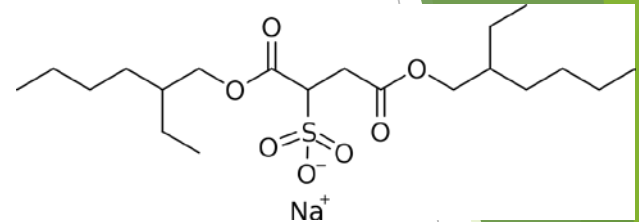
korpa



útifűmaghéj

Széklétlágylítók, Bevonók (lubrikánsok)

- ▶ Dokuzát (dioktil nátrium szulfoszukcinát)
- ▶ Anionos detergens
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Emulzifikálja a vastagbél tartalmát és növeli a víz/zsír penetrációját a székletbe → ezáltal lágyítja a székletet
 - ▶ Detergens → megbonthatja nyálkahártya-gátat → egyes fel-nem szívódó anyagok felszívását növeli
 - ▶ Pl. paraffin-olaj → nem szabad kombinálni őket
- ▶ Mellékhatások:
 - ▶ Keserű íz → a folyékony készítmények hányingert okozhatnak
 - ▶ Hasi görcs, fájdalom
 - ▶ Hepatotoxicitás tartós használat esetén
- ▶ Szájon át 50-400mg, rektálisan beöntésben 200mg



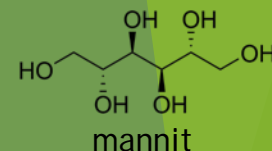
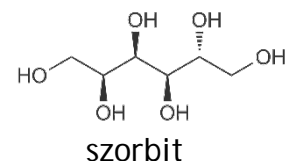
Széklétlágýítók, Bevonók (lubrikánsok) II.

- ▶ Paraffin-olaj: kőolaj származék szénhidrogének keveréke
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Farmakológiaiailag inert
 - ▶ Lágyítja a székletet azáltal, hogy bevonja
- ▶ 15-30ml/nap (olajként vagy emulzióban)
- ▶ Mellékhatás:
 - ▶ Meggátolja a zsírban oldódó vitaminok felszívódását

Ozmotikus hashajtók

- ▶ Enyhe hatás
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Az oldatból nem szívódnak fel → ozmotikusan visszatartják a vizet → lágyítják a székletet
 - ▶ Feszítik a bélfalat → közvetett módon fokozzák a perisztaltikát
 - ▶ A magnézium ionokolecisztokinin-felszabadulást is okoznak → ez fokozza a motilitást és szekréciót → purgatív hatás
- ▶ Sók:
 - ▶ Magnézium-szulfát (keserű só): 5-15g, keserű ízű, hányinger-keltő lehet
 - ▶ Magnézium-hidroxid (8%-os szuszpenzióként): 30ml; enyhe ízű, savlekötő is
 - ▶ Nátrium-szulfát (Glauber-só): 10-15g; rossz ízű
 - ▶ Nátrium-foszfát: 6-12g, kellemetlen ízű
 - ▶ Nátrium-kálium-tartarát: 8-15g, viszonylag kellemes ízű

Ozmotikus hashajtók II.



- ▶ Szorbit (és mannit)
 - ▶ Cukor-alkoholok (számos gyümölcsben is); a mannit izomere (a mannit >20g adagban hashajtó)
 - ▶ Mannitot i.v. használják koponyaűri vagy szemüregi nyomásfokozódás ellen és ödéma levezetésére
 - ▶ Lassan bomlik le → lassú a felszívódása → ozmotikusan aktív
 - ▶ Szájon át vagy beöntésként (>10g)

▶ Laktulóz:

- ▶ Galaktóz és fruktóz diszacharidja
- ▶ Az emésztő enzimeink nem emésztik meg → nem szívódik fel
- ▶ A bélbaktériumok megemésztik és savak képződnek belőle (tejsav, hangyasav és ecetsav) → fokozott ozmózisnyomás
- ▶ 10g-30g étkezés előtt + bő vízzel



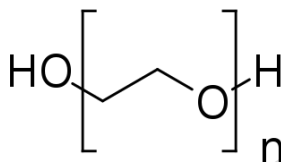
▶ Glicerín

- ▶ színtelen, szagtalan, viszkózus folyadék édes ízű, nem toxikus
- ▶ Végbélkúpként vagy beöntésként; 2-10ml
- ▶ Hiperozmotikus ÉS irritálja a végbél nyálkahártyáját



▶ PEG - polietilén-glikol (Macrogol)

- ▶ Macrogol 3350 és 4000
- ▶ Szájon át vagy teljes bél-irrigációra



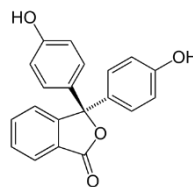
Stimuláns purgatívumok

- ▶ Erős hatásúak
- ▶ Hatásmechanizmus (kontakt hashajtás):
 - ▶ Irritálják a vastagbél nyálkahártyáját → fokozzák a motoros aktivitást
 - ▶ Enyhe gyulladást okoznak (fokozott prosztaglandin-termelés miatt)
 - ▶ Fokozzák a szekréciót

▶ Difenilmetánok

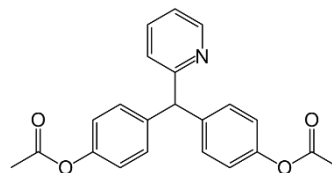
- ▶ Fenolftalein, timolftalein (hasonló)

- ▶ 250-500mg/nap (éjszakára)
- ▶ Esetleges rákkeltő hatás → 2 hétnél tovább ne
- ▶ Rózsaszínre festheti a vizeletet (ha lúgos ← indikátor)



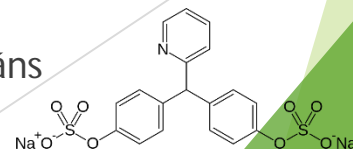
▶ Biszakodil

- ▶ 5-10 mg
- ▶ Kontakt hashajtó (lásd felebb) ÉS
- ▶ Ingerli az enterális idegeket → kontrakciót (f)okoz



▶ Nátrium pikoszulfát

- ▶ Pro-drug = baktériumok metabolizálják → az stimuláns
- ▶ 5-10 mg



Stimuláns purgatívumok II.

▶ Antrakinonok

▶ Senna glikozidok (sennoside A + B)

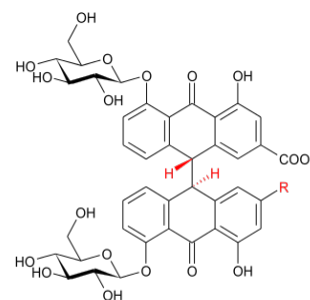
- ▶ Gyengébb mint a biszakodil vagy a ricinus olaj
 - ▶ 10-30mg napi egyszer
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Kontakt hatások (lásd előző dia) ÉS
 - ▶ Stimulálják az enterális idegeket → serkentik a perisztaltikát

▶ Farmakokinetika:

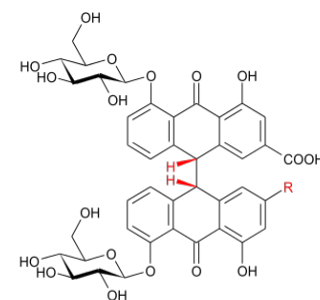
- ▶ Nem szívódnak fel a vékonybélben
- ▶ Baktériumok felszabadítják az aktív *anthrol* formát
- ▶ Enterohepatikus körforgásba (hosszú féléletidő)
- ▶ Anyatejbe kiválasztódnak → a csecsemőnél is purgatív!

▶ Dantron

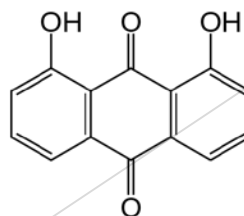
- ▶ Néhány országban stimuláns hashajtóként alkalmazzák
- ▶ Vizeletet vörösre színezheti



Sennosid A: R = COOH
Sennosid C: R = CH₂OH



Sennosid B: R = COOH
Sennosid D: R = CH₂OH



Stimuláns purgatívumok III.

- ▶ Ricinus olaj (növényi olaj, ricinus babból hidegen préselik)
 - ▶ Erős purgatívum (>10ml) (← egy evőkanál általában ~15ml)
 - ▶ Terheseknél megindíthatja a szülést! (méhizom összehúzó)
 - ▶ Haj- és szakáll-kondicionáló
 - ▶ Feltételezett korpásodás-ellenes hatás
 - ▶ Magas linolsav tartalom,
 - ▶ Helyreállítja a tüszőket,
 - ▶ Csillogóbbá teszi a hajat/szakállt
 - ▶ Serkenti a növekedést



Prokinetikumok

- ▶ Metoklopramid, Cizaprid, Mozaprid, **Prucalopride**, Tegaserod, Zelopride

- ▶ Hatásmechanizmus:

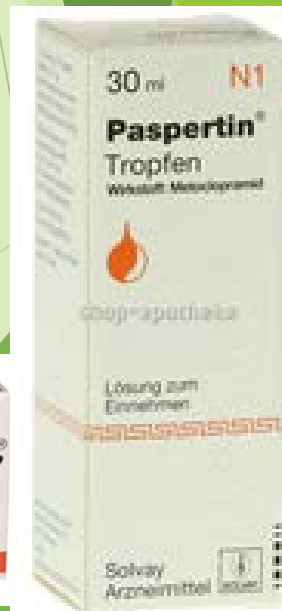
- ▶ 5-HT₄-agonisták → stimulálják a perisztaltikát = prokinetikumok

Metoklopramid D₂-receptor antagonistája is, és nagyobb dózisban 5-HT₃-receptor antagonistája is → antiemetikus

Zelopride szintén 5-HT₃-receptor antagonistája (antiemetikus)

- ▶ Alkalmazás:

- ▶ Fekélyben
 - ▶ Gastrooesophagalis reflux
 - ▶ Gastoparesis és székrekedésben motilitás fokozására
 - ▶ Irritabilis bél szindrómában (vastagbél görcsökre)



Hasmenés elleni szerek

Hasmenés

- ▶ Túl gyakori,
- ▶ Túl sürgető
- ▶ Gyengén formált széklet (vagy híg vizes széklet) ürítése
- ▶ 24 órán belül 3-szor (vagy többször)

- ▶ A székletben lévő túlzott mennyiségű víz miatt.
- ▶ Hasmenés okai:
 - ▶ Ozmotikus - laktáz hiány
 - ▶ Szekretoros - kolera, enterotoxikus E.coli, Salmonella, Staph. Aureus, Clostridium difficile, Entamoeba histolytica stb.
 - ▶ Felborult bélmotilitás - tireotoxicosis
 - ▶ Megváltozott nyálkahártya szerkezet - virális gastroenteritis (pl. Rota)
 - ▶ Nyálkahártya-gyulladás és exudáció a bél üregébe - autoimmun folyamatok (IBD)
 - ▶ Allergiás hasmenés - étel allergia
 - ▶ Gyógyszer indukálta hasmenés
 - ▶ Belek tumoros elváltozása

Hasmenés II.

▶ Néhány molekuláris mechanizmus:

- ▶ kolera, enterotoxikus E.coli, Salmonella, Staph. Aureus –
 - ▶ Adenilát ciklázt serkentik (cAMP-termelés) → fokozott anion (Cl^-) kiválasztás → a Nátrium nem tud felszívódni, székletben marad → ozmotikusan vizet szív → hasmenés
- ▶ Clostridium és Entamóba
 - ▶ a cGMP-termelést fokozzák hasonló képpen
- ▶ Rota vírus
 - ▶ $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPáz}$ t gátolja → víz követné a Na^+ -ot izozmotikusan → csökkent víz felszívódás → hasmenés
- ▶ Tumor
 - ▶ Szekretálhat 5-HT-t → ez szintén a cAMP-termelést fokozza → hasmenés
 - ▶ (Pajzsmirigy medulláris karcinóma kalcitonint szekretál → növeli a cAMP-t → hasmenés)
- ▶ Túlzott mennyiségű epesav
 - ▶ Szintén adenilát-ciklázt aktivál → hasmenés
- ▶ Gyulladás
 - ▶ A prosztglandinok és az emelkedett intracelluláris Ca^{2+} fokozza a szekréciót a bélben

Hasmenés elleni szerek

- ▶ Folyadékpótlás
- ▶ Táplálék
- ▶ Gyógyszeres terápia

Rehidrációs terápia

▶ Orális rehidráció

▶ Javallat:

- ▶ Enyhe (5-7% testömeg) és
- ▶ Közepes (7-10%) folyadékvesztés

▶ A kezdetektől lehet azonnal.

▶ Intravénás rehidráció

▶ Javallat:

- ▶ súlyos >10% testömegnyi folyadék veszteség VAGY
- ▶ >10ml/kg/ó veszteség VAGY
- ▶ Orális rehidrációra képtelen (pl. gyenge, hányik, demens, stb.)

Intravénás rehidráló oldat		
NaCl	5 g	85 mM
KaCl	1 g	13 mM
NaHCO ₃	4 g	48 mM
Glükóz	13.5 g	10 mM
Víz vagy 5%-os glükóz oldat	1 L	

WHO-ORS új összetétel

Tartalom		Koncentrációk	
NaCl	2.6 g	Na+	75 mM
KaCl	1.5 g	K+	20 mM
Trinátr.citrát	2.9 g	Cl-	65 mM
Glükóz	13.5 g	Citrát	10 mM
Víz	1 L	Glükóz	75 mM
Teljes ozmolaritás 245 mOsm/L			

Táplálkozás

- ▶ Egyes hiedelmekkel ellentétben, hasmenés esetén a koplalás nem jó
 - ▶ Az éhezés csökkenti a diszacharidáz enzimeket ÉS
 - ▶ Csökkenti a só-, víz- és tápanyagfelszívódást → alultápláltsághoz vezethet ha elhúzódó vagy visszatérő a hasmenés
- ▶ Egyszerű ételek adandók mielőtt a beteg tud enni
 - ▶ Anyatej vagy ½-híg tehéntej
 - ▶ Főtt burgonya, rizs, üres húsleves, pirítós, háztartási keksz
 - ▶ (banán)



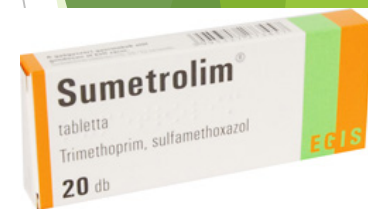
Gyógyszeres terápia

- ▶ Specifikus antimikróbás szerek
- ▶ Probiotikumok
- ▶ Gyulladásos bélbetegségek gyógyszerei (lásd külön előadás)
- ▶ Nem-specifikus hasmenés elleni szerek
 - ▶ Adsorbánsok
 - ▶ Szekréciógátlók
 - ▶ Motilitásgátlók

Antimikróbás szerek hasmenésre

Csak fertőzésekben jók!

- ▶ A hasmenések csak kis hányada bakteriális
- ▶ Még ha bakteriális is a hasmenés csak bizonyos esetekben javítják a betegség lefolyását
- ▶ Az antimikróbás szerek növelhetik a hordozás idejét
- ▶ Súlyos fertőzés esetén hasznosak lehetnek (de nem enyhe esetben):
 - ▶ Enterotoxikus E.coli, Campylobacter (, vagy virális)
 - ▶ Trimetoprim+szulfametoxazol komb., norfloxacin/ciprofloxacin, doxiciklin
- ▶ Általában hasznosak az antimikrobiális szerek:
 - ▶ kolera, clostridium stb
 - ▶ Amoebiasis, Giardiasis
- ▶ DE a felelőtlen antibiotikum adás pl. Clostridium fertőzéshez vezethet (= az antibiotikumok miatti hasmenések 20%-a *Clostridium difficile* miatt van)



Probiotikumok

- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Helyreállítják és fenntartják a normál bélflórát →
 - ▶ Kompetitíve kizárják patogén fajok megtelepedését
 - ▶ tejsavat, bacteriocint stb. termelnek
 - ▶ Pathogének növekedését gátolják
 - ▶ Vajsavat termelnek
 - ▶ Növelik az enterociták turnover-t
 - ▶ Semlegesítenek étkezési karcinogéneket
 - ▶ Ciktonin szintézist váltanak ki az enterocitákból
- ▶ A hasmenés és az antibiotikum-használat változást idézhet elő
 - ▶ a bélflóra sűrűségében
 - ▶ összetételében
 - ▶ egyensúlyában
- ▶ Rekolonizációra használt fajok:
 - ▶ Lactobacillus fajok
 - ▶ Bifidobacteriumok
 - ▶ Streptococcus faecalis
 - ▶ Enterococcus fajok
 - ▶ Saccharomyces boulardii (élesztő)



Adszorbánsok

▶ Hatásmechanizmus:

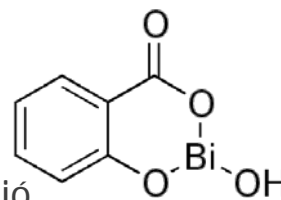
- ▶ Bakteriális toxinokat kötnek meg/vagy a magukat baktériumokat
- ▶ Bevonják/védik a nyálkahártyát

▶ Aktív szén

- ▶ A szén egy feldolgozott formája → apró pórusokat képeznek rajta → nagyon nagy felületű (1g = 3000 m²)
- ▶ Mérgezés kezelésére is
- ▶ Feketére színezi a székletet

▶ Bizmut szubsalicilát (rózsaszín bizmut)

- ▶ Gyomorsavval → bizmut oxiklorid + szalicilsav lesz belőle
- ▶ Adszorbáns + Gyulladáscsökkentő és baktericid
- ▶ Csökkenti a prosztaglandin-szintézist is → csökkent szekréció
- ▶ Rózsaszín színű



▶ Kaolin(it)

- ▶ $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$
- ▶ A porcelán fő alkotója

▶ Paligorszkit (egy másik agyagásvány)

- ▶ $(\text{Mg}, \text{Al})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH}) \cdot 4(\text{H}_2\text{O})$

▶ Pectin

- ▶ Gélesedő anyag, tisztított szénhidrát



Szekréciógátló anyagok

► Racekadotril

- Egy dipeptid prodrug
 - Aktív metabolitja a Tiorfán
- Hatásmechanizmus
 - Enkefalináz gátló →
 - Így helyileg növeli a bél nyálkahártya enkefalin-tartalmát →
 - Ez csökkenti a nyálkahártya cAMP szintjét →
 - Az opioidoktól eltérően szekréciógátló hatású! (δ -receptorok)
- Csecsemők is használhatják
 - Míg az opioidok kontraindikáltak gyerekeknél

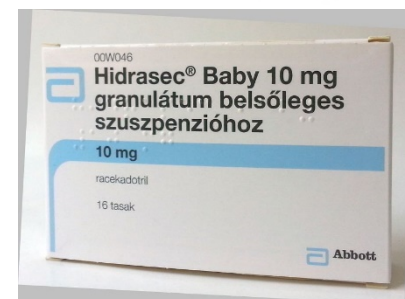
► Bizmut szubsalicilát (lásd előző dia)

► Oktreotid

- Szomatosztatin analóg (peptid)
- Szekréciógátló és motilitásgátló hatásokkal
- 50-250ug s.c.

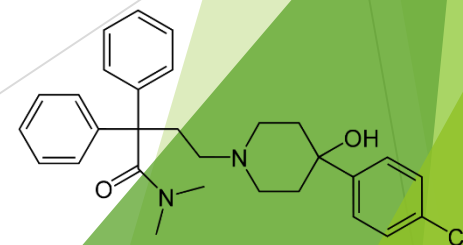
► Antikolinerg szerek

- Atropin-szerű vegyületek csökkentik a motilitást és szekréciót; gyenge hatékonyság



Motilitásgátló szerek

- ▶ Motilitásgátlókat nem szabad fertőzőes hasmenésben adni → lassítja a kiürülést
- ▶ Hatásmechanizmus:
 - ▶ Opioid-származékok → μ -receptor agonista hatás
 - ▶ μ -receptorok = bélmotilitás-csökkentés
 - ▶ δ -receptorok = bélszekréció-csökkentés
- ▶ Loperamid
 - ▶ Loperamid a P-glycoprotein szubsztrátja →
 - ▶ efflux az agyból sőt még a vérből is →
 - ▶ Rossz felszívódás
 - ▶ Alig tud átjutni a vér-agy gáton
 - ▶ De még így is fizikai függőséget képes okozni
 - ▶ Enyhe opiát-elvonási tünetek hosszú távú kezelés hirtelen abbahagyásakor
 - ▶ 2 év alatti gyerekeknek NEM
 - ▶ Terheseknek, szoptató anyáknak szintén NEM (átjuthat)



Motilitásgátló szerek II.

- ▶ Difenoxilát
 - ▶ Szintetikus opioid (kémiaailag a petidinhez hasonlít)
 - ▶ Kifejezett hasmenés-ellenes hatás
- ▶ Mellékhatás:
 - ▶ Átjut a vér-agy gáton → KIR hatások
 - ▶ Szubfarmakológiai dózisé atropinnal kombinálják → abúzus megakadályozására
 - ▶ Gyerekeknek, terhes és szoptató nőknek NEM

