

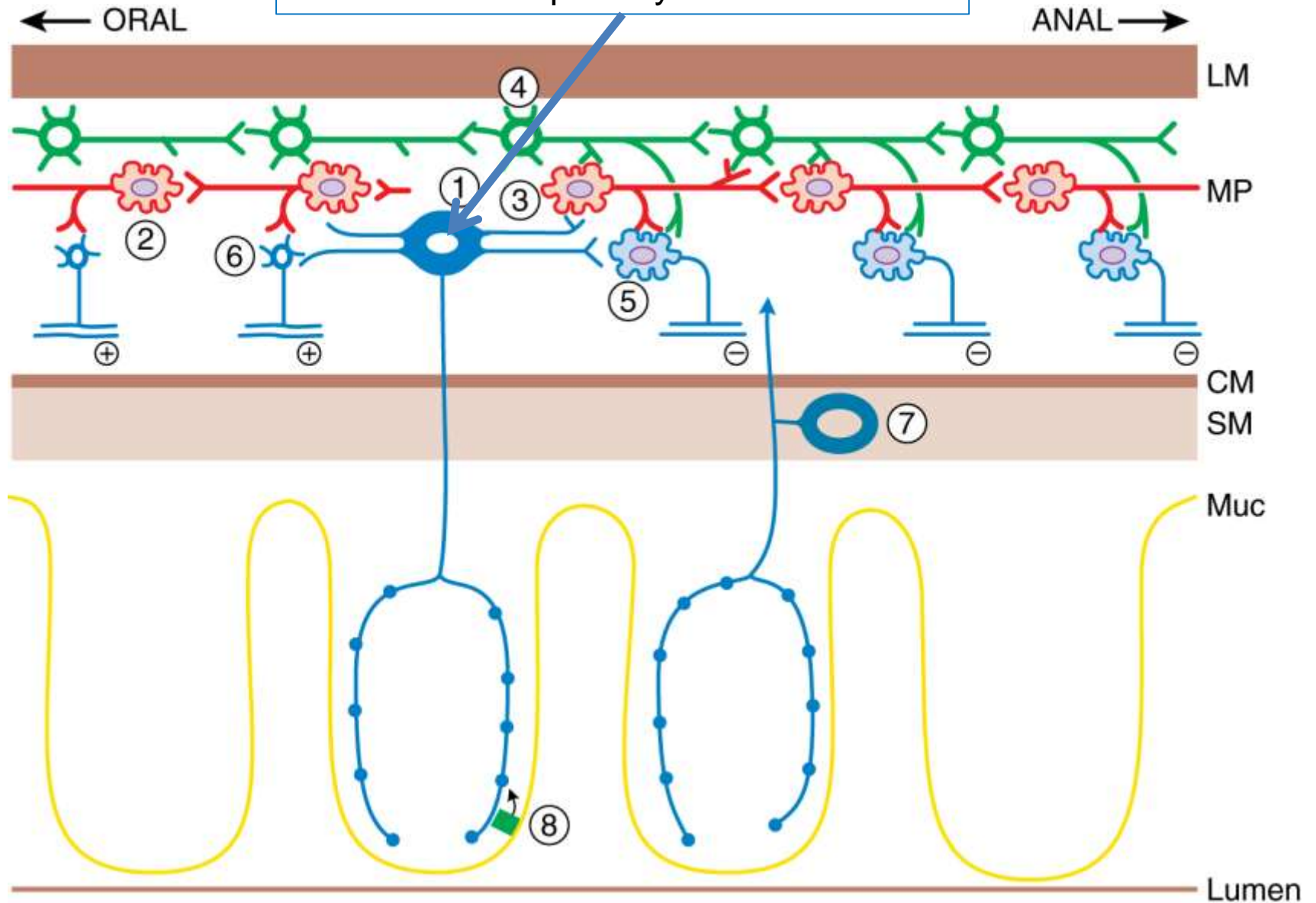
# Gasztrointesztinalis farmakológia - témakörök

1. Hashajtók
2. Obstipánsok
3. Irritábilis bél szindróma (IBS)
4. Hányáscsillapítók - (Hánytatók)
5. Gyulladásos bélbetegségek
6. Exocrin pancreas dysfunctio
7. Az epehólyag farmakológiája

# Fiziológia

- funkció
  - mozgás (kontrakció) – cél: orális > caudális
    - éhezési program – MMC (migrating motor/myoelectric complex)
    - táplálkozási program
      - propulzív (előrehajtó)
      - non-propulzív (keverő)
  - szekréció
  - abszorpció (felszívódás)
- szabályozás
  - bélsimaizomzat, epithelium
  - **enterális idegrendszer (ENS)**
  - vegetatív idegrendszer
  - keringő hormonok

IPAN = intrinsic primary afferent neurons



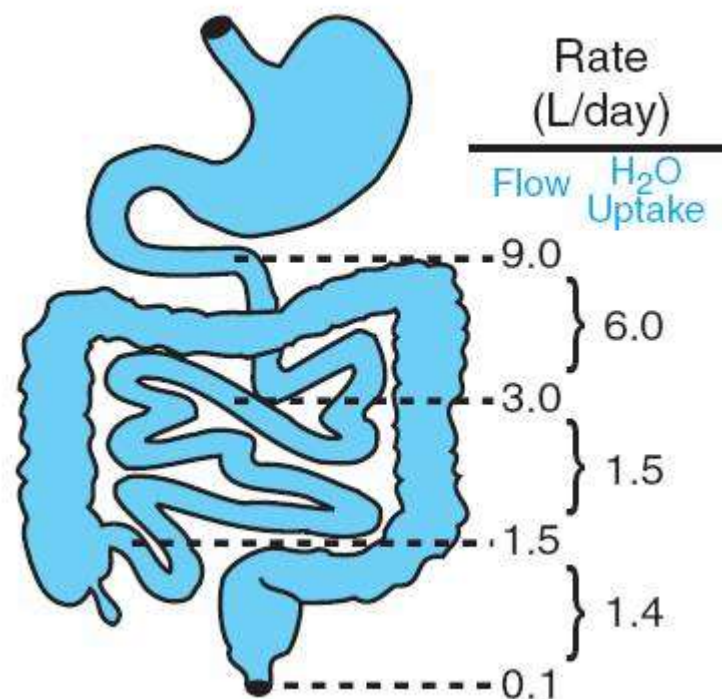
enterochromaffin cells – 5-HT

# Hashajtók

A széklet mennyiségét és konzisztenciáját elsősorban a folyadéktartalma határozza meg.

A folyadéktartalmat pedig az „input” és a felszívódás.

- input: ~9 l (2 l táplálék + 7 l endogén)
- output: felszívódás ~8.9 l
- a colon max. felszívó kapacitása 4-5 l
- szekréció és/vagy felszívódás megváltozása > obstip./hasmenés
  - neurohumoralis mechanizmusok
  - pathogenek
  - gyógyszerek
  - megváltozott motilitás → tranzit idő → abs
- székrekedés
  - def: székletürítés gyakorisága (min. heti 3)
  - gyakori panasz de a beteg nem mindig ezt érti alatta



# Obstipatiót okozó gyógyszerek

- antacidumok – pl. alumínium hidroxid
- antikolinerg hatású szerek, pl.
  - atropin, scopolamin
  - néhány antiparkinson szer (benztropin, biperiden)
  - antihisztaminok ( $H_1$  blokkolók)
  - phenothiazinok
  - triciklikus antidepresszánsok
- opioidok
- verapamil
- simaizomrelaxánsok

# Hashajtók



gyakori alkalmazás  
vény nélkül is kaphatók



**Tartós használat veszélyes**

- bélatonia
- emésztési zavarok
- meteorismus
- neurogen székrekedés

hatóanyag sennalevél kivonat (sennozid B) – latencia 6-12 óra

# A hashajtók klinikai alkalmazása

- Indikációk

- *obstipatio (székrekedés)*

- tünet, nem betegség
    - atonias / spasztikus – paraszimpatomimetikumok / görcsoldók

- *colon kiürítése*

- **sebészi, radiológiai, illetve endoszkópos beavatkozások előtt**
    - akut és krónikus bélhurutokban

- Adagolás

- rövid időtartamú használat

- hatás függ az adagtól is nemcsak a gyógyszertől

- ***laxatív hatás*** – formált széklet kiürítése
    - ***purgatív hatás*** – pépes széklet
    - ***drasztikus hatás*** – egészen folyékony széklet (csak erős izgatók esetén)

# A hashajtók hatásmechanizmusa

- ↑ intraluminalis folyadék retenció
  - hydrophil – víz „megkötés”
  - osmotikus – hyperosmolalitás
- ↓ nettó folyadék felszívódás
  - megváltozott folyadék és elektrolit transzport
- megváltozott motilitás
  - ↓ nonpropulzív
  - ↑ propulzív



# A hashajtók osztályozása

- **A bél lumenében ható anyagok**
  - Székletmennyiség növelése útján hatók (pl. korpa, hidrofil kolloidok)
  - Ozmotikus hashajtók (fel nem szívódó sók / szénhidrátok)
  - Széklet puhítása révén hatók (pl. docusat, paraffin olaj)
- **Nem specifikus bélfal izgatók**
  - difenil-metán származékok (phenolphthalein / bisacodyl)
  - antrakinon származékok (senna és cascara)
  - ricinusolaj (Oleum ricini)
- **Prokinetikumok**
  - 5-HT<sub>4</sub> receptor agonisták
  - opioid receptor antagonisták
- **Egyéb**
  - lubiprostone

# A bél lumenében ható anyagok 1.

- **Székletmennyiség növelése útján hatók** (hydrophil kolloidok)
  - **korpa** (> 40% rost)
    - búza korpa - **lignin** (nem oldódik, baktériumok sem fermentálják)
  - **psyllium**
    - baktériumok fermentálják → baktériumok a colonban ↑
  - **methylcellulose / Ca-polycarbophil**
    - kevésbé fermentálható, vizet köt meg, ↑ a széklet tömegét

*Plantago ovata* (ispaghula/isabgol)



Psyllium husk



rost: enzimatiskus emésztésnek ellenáll, változatlan formában jut a colonba

# A bél lumenében ható anyagok 2.

- Széklet puhítása révén hatók
  - ***docosate*** sók
    - aninonos surfactans
    - széles körű használat, de marginális hatás
  - ***glycerin*** kúp
  - ***Paraffinum liquidum*** (parum affinis – kis reakciókészség)
    - alifás szénhidrogének keveréke
    - nem emészthető, nem szívódik fel, béltartalmat puhítja
    - nem kívánt hatások
      - ↓ zsíroldékony vitaminok felszívódása
      - mesenterialis nyirokcsomókban paraffinoma (idegentest reakció)
      - lipid pneumonitis ← aspiráció (rare)

## A bél lumenében ható anyagok 3.

- **Ozmotikus hashajtók**

- **Fel nem szívódó sók**

- magnézium kation vagy foszfát anion
      - magnézium szulfát (keserűsó – Magnesii sulfas heptahydricus)
      - magnézium hidroxid
      - nátrium foszfát
      - nátrium-szulfát (Glaubersó)
      - keserűvizek (Igmándi, Mira, Hunyadi János ...)
    - felszívódás:  $Mg^{2+} < Ca^{2+} < Na^{+} < K^{+}$  ;  $SO_4^{2-} < PO_4^{2-}$
    - purgatívumként colon tisztításra pl. műtét előtt – nagyobb adag
    - óvatosság szükséges: csökkent vesefunkció / szívbetegség / elektrolit háztartás zavarai / diuretikum kezelés

# A bél lumenében ható anyagok 4.

- **Ozmotikus hashajtók**

- **Fel nem szívódó cukrok / alkoholok**

- **laktulóz** - diszacharid - galaktóz + fruktóz
      - colon – bélbaktérium – savak – ozmotikus hatás + pH csökkenés – 1-3 nap latencia
      - **májköma** – pH csökkenés –  $\text{NH}_4^+$  - kevésbé szívódik fel
      - mellékhatások: abdominális diszkomfort / flatulentia
    - szorbitol, mannitol
    - glicerín kúp, beöntés – lokális izgató hatás

- „Balanced PEG” (**polyethylen glycol-elektrolit oldat**)

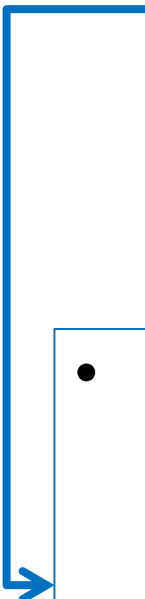
- teljes **colon tisztítás** gastrointestinalis endoscopos vizsgálatok előtt
      - PEG – nem szívódik fel és ozmotikusan aktív
      - **nem okoz szignifikáns intravasculáris folyadék vagy elektrolit eltolódást**
        - Na-szulfát, NaCl,  $\text{NaHCO}_3$ , KCl is tartalmaz
        - nincs nettó ion transzfer
    - gyors orális bevitel - 4 L 2-4 óra alatt !
    - krónikus obstipatióban alacsonyabb adagok naponta
    - nem okoz hasi görcsöket és puffadást

# A bélfal izgatásával ható hashajtók 1.

- hatásmechanizmus ?
  - direkt hatás
    - epithelium/enterális neuronok/simaizom
    - de a specifikus target nem ismert
  - korlátozott enyhe gyulladás ?
  - **individuális érzékenységben jelentős (4-8x) különbségek**
  - ↑ víz és elektrolit / ↑ motilitás

## A bélfal izgatásával ható hashajtók 2.

- difenilmetán származékok
  - *bisacodyl*
    - aktiválás: hidrolízis a bélben → nem azonnali
  - *phenolphthalein*
    - carcinogenitás?
  - *natrium picosulfate*
    - lokálisan a colonban bélbaktériumok által aktiválódik

- 
- „...az eredménytelen állatkísérletek után magamon akarván az első kísérletet megtenni, **15 gramm** tiszta phenolphthaleint vettem be, amelynek **nem várt és meglepő** eredménye volt” – írta Vámosy Zoltán farmakológus professzor. (Orv. Hetil. 1902. márc. 2.)
  - dózis: **50-500 mg**

# A bélfal izgatásával ható hashajtók 3.

- antrakinonszármazékok
  - ***szennalevél, rebarbaragyökér, cascara, aloe***
    - tricklikus anthracén váz, hidroxil, metil, karboxil csoportok > monoanthron
    - dianthron / antranolglikozid – nem irritáló
    - colon – bélbaktériumok – dianthron > monoanthron – lokális hatás
    - MH: melanositis coli
- ricinusolaj – Oleum ricini
  - *Ricinus communis* magvaiból sajtolat színtelen olaj
  - ricin (toxikus!) / ricinolsavas triglicerid
  - hidrolízis – ricinolsav – perisztaltika ↑
  - akut hashajtásra – manapság ritkán használt
  - méhkontrakciók – terhességben kontraindikált





*Ricinus communis*

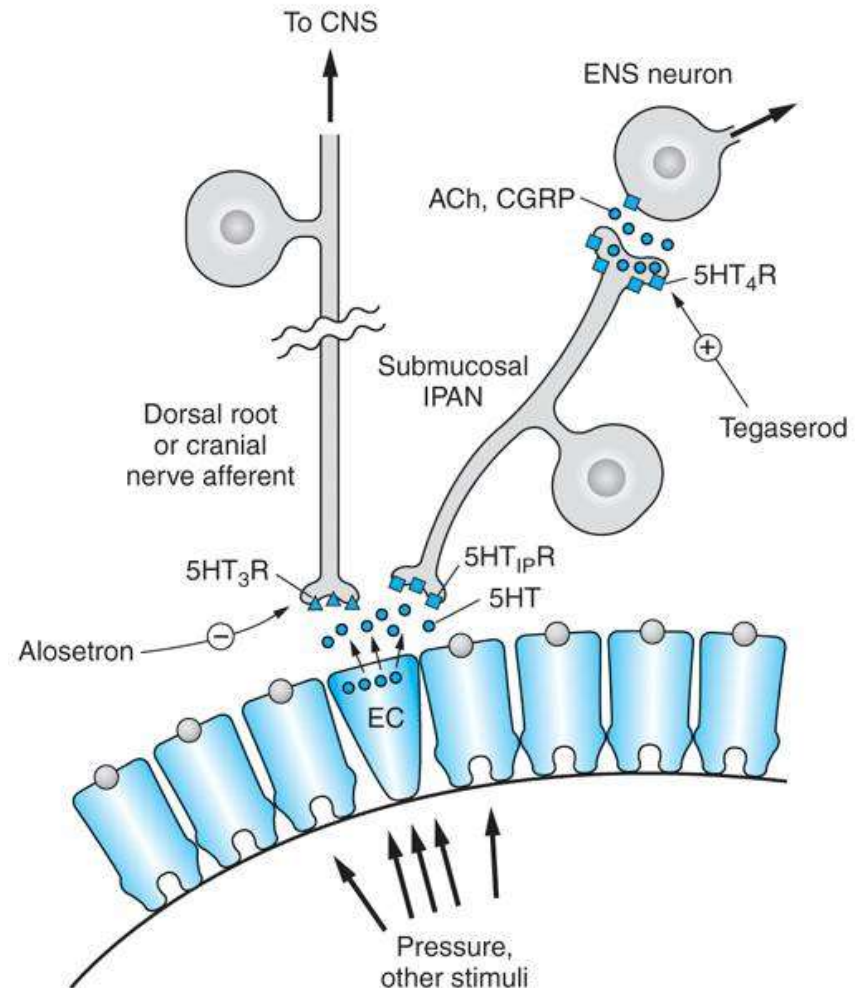
# Hashajtók latenciaideje

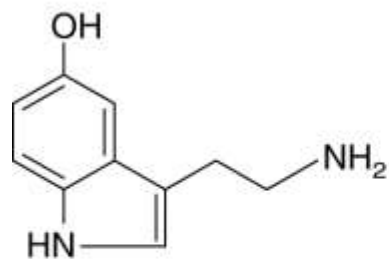
Típus	Vegyület	latenciaidő
szervetlen sók	Mg-szulfát, Na-szulfát	1-3 óra
bélfalstimulálók	ricinusolaj	2-4 óra
bélfalstimulálók	phenolphthalein, senna	6-10 óra
szénhidrátok	laktulóz	1-3 nap
székletpuhító	docusat	1-3 nap
kolloidális	metilcellulóz	1-3 nap

# 5HT<sub>4</sub> receptor agonisták

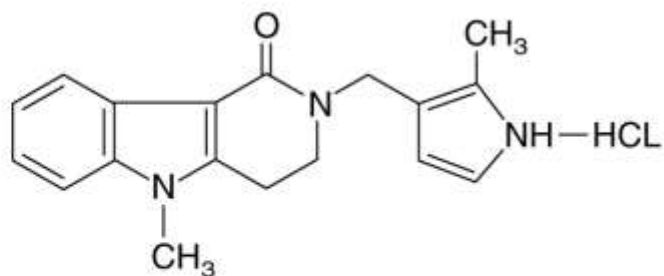
tegaserod → **prucalopride**

- **5HT<sub>4</sub> parciális agonista** – preszinaptikusan !
- szerotoninhoz hasonló kémiai szerkezet
- ↑ perisztaltikus reflex, bélszekréció
- ↑ ACh, calcitonin-gene related peptid
- IBS - krónikus obstipatioval járó
- igen drága
- relatíve biztonságos, hasmenés, fejfájás **DE**
- **súlyos CV toxicitás** (5-HT<sub>1B</sub>) – **VISSZAVONVA**
- helyette ld. **prucalopride**

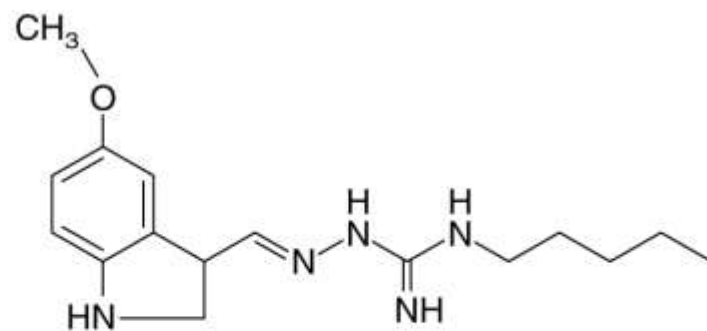




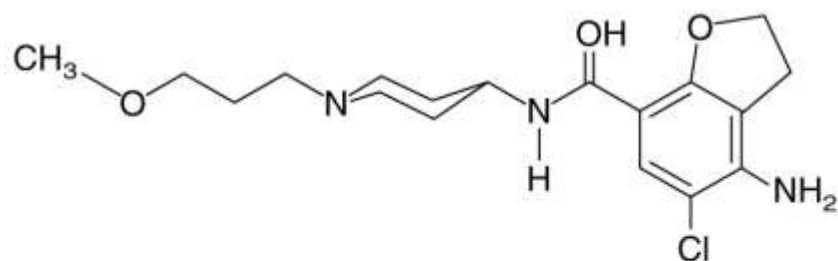
**5-HT**



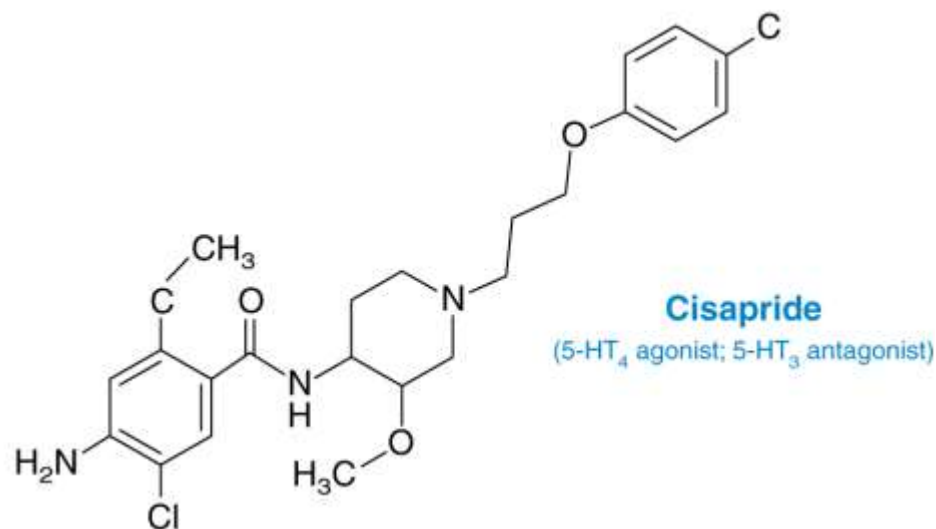
**Alosetron**  
(5-HT<sub>3</sub> antagonist)



**Tegaserod**  
(5-HT<sub>4</sub> partial agonist)



**Prucalopride**  
(5-HT<sub>4</sub> agonist)



**Cisapride**  
(5-HT<sub>4</sub> agonist; 5-HT<sub>3</sub> antagonist)

# Opioid receptor antagonisták

- methylnaltrexone
  - $\mu$  antagonist
  - nem jut át a vér-agy
  - krónikusan
  - sc. inj.
- alvimopan
  - $\mu$  antagonist
  - nem jut át a vér-agy
  - rövid postop.
  - oralis
  - CV toxicitás ?

# Lubiprostone

- folyadék szekréciót fokozza
  - $\text{Cl}^-$  csatornák prostanoid aktivátora –  $\text{EP}_4$  receptorok
  - széklet konzisztencia jobb / térfogat  $\uparrow$
  - motilitás reflexesen aktiválódik
- indikációk
  - krónikus obstipáció
  - IBS obstipációval
- biológiai hozzáférhatósége kicsi – intraluminalisan hat
  - de C terhességi kategória (= állatkísérletekben károsítja a fetust)
- hosszantartó alkalmazás után sem csökken a hatása



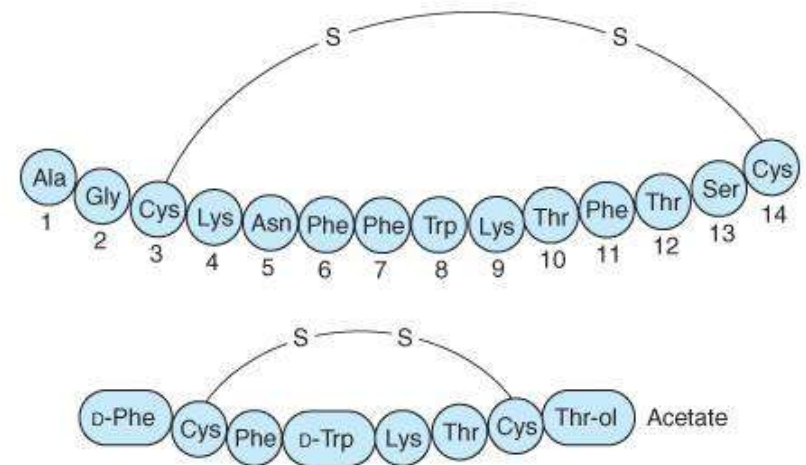
# Hasmenést gátló szerek (obstipánsok)

## folyadék és elektrolit pótlás !

- bélmotilitást gátló szerek – opioid **agonisták**
  - loperamid – nem jut át a vér-agy gáton
  - diphenoxylat – atropinnal kombinálva
  - difenoxin – diphenoxylat aktív metabolitja
- adszorbensek / adsztringensek
  - carbo activatus
  - kaolin / pektin (alma)
    - magnézium-aluminium szilikát / nem emésztődő polymer szénhidrát
  - kolloidális bizmutsók
    - bismuthum subsalicylicum, bismuthum subgallicum
    - <1% bismuth szívódik fel, de az nem ürül ki gyorsan
    - védő bevonat / direkt antimikrobás hatás / enterotoxinokat köt
    - klinikai jellemzők
      - széles körben, nem specifikusan / utazók hasmenésének megelőzésére / H. pylori eradikáció
      - fekete széklet
- probiotikumok
  - non-pathogén baktériumok rekolonizációra
  - hatékonyság ?
- epesavkötő gyanták
  - cholestyramin, cholestipol
- octreotid

# Octreotid

- szintetikus oktapeptid – ld. szomatosztatin
- iv. ( $t_{1/2} \approx 1.5$  h), sc. , depot im. inj.
- 45x potensebb a szomatosztatinnál a GH gátlásra, de csak 2x insulin szekréció gátlásra
- Szomatosztatin hatásai:
  - gátol: gastrin, cholecystokinin, glucagon, növekedési hormon, insulin, secretin, pancreatic polypeptide, vasoactive intestinal peptide, és 5-HT
  - ↓intestinalis folyadék szekréció és pancreas szekréció
  - **↓gastrointestinalis motilitás és epehólyag összehúzódás**
  - vascularis simaizom constrictio - **↓portalis /splanchnicus vérátáramlás**
  - ↓növekedési hormon szekréció (hypophysis elülső lebeny)





# Octreotid (Sandostatin®) klinikai alkalmazása

- carcinoid, VIPoma
  - „secretory diarrhea”
- egyéb hasmenések
  - nagyobb adagban (100-250 µg sc.)
  - kemoterápia, HIV, diabetes
- akromegália
- esophagus varix vérzés

## *Mellékhatások*

steatorrhea, hányinger, hasi fájdalom, **epekövek**,  
hyperglycemia

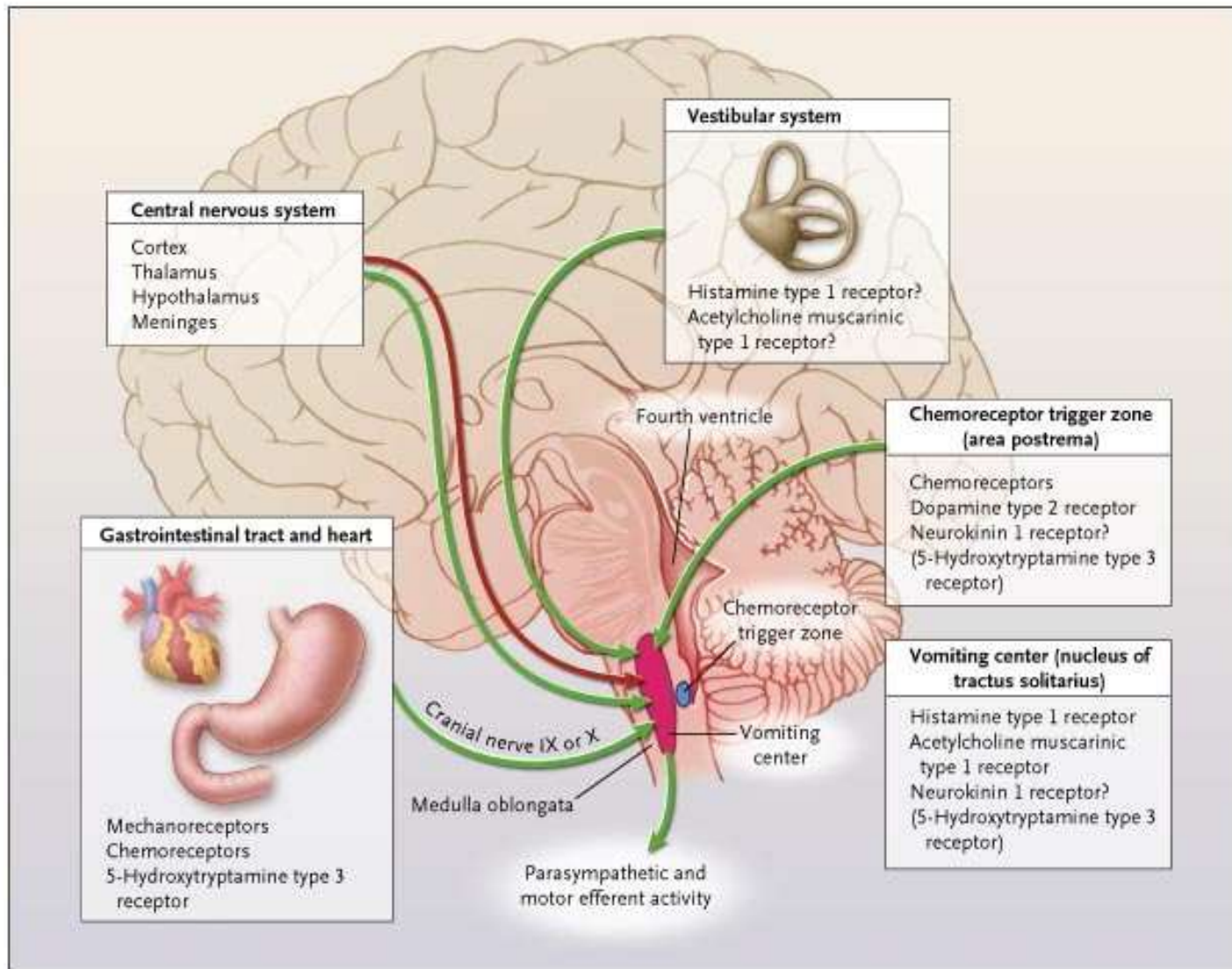
# Irritábilis bél szindróma (IBS ≠ IBD) kezelése

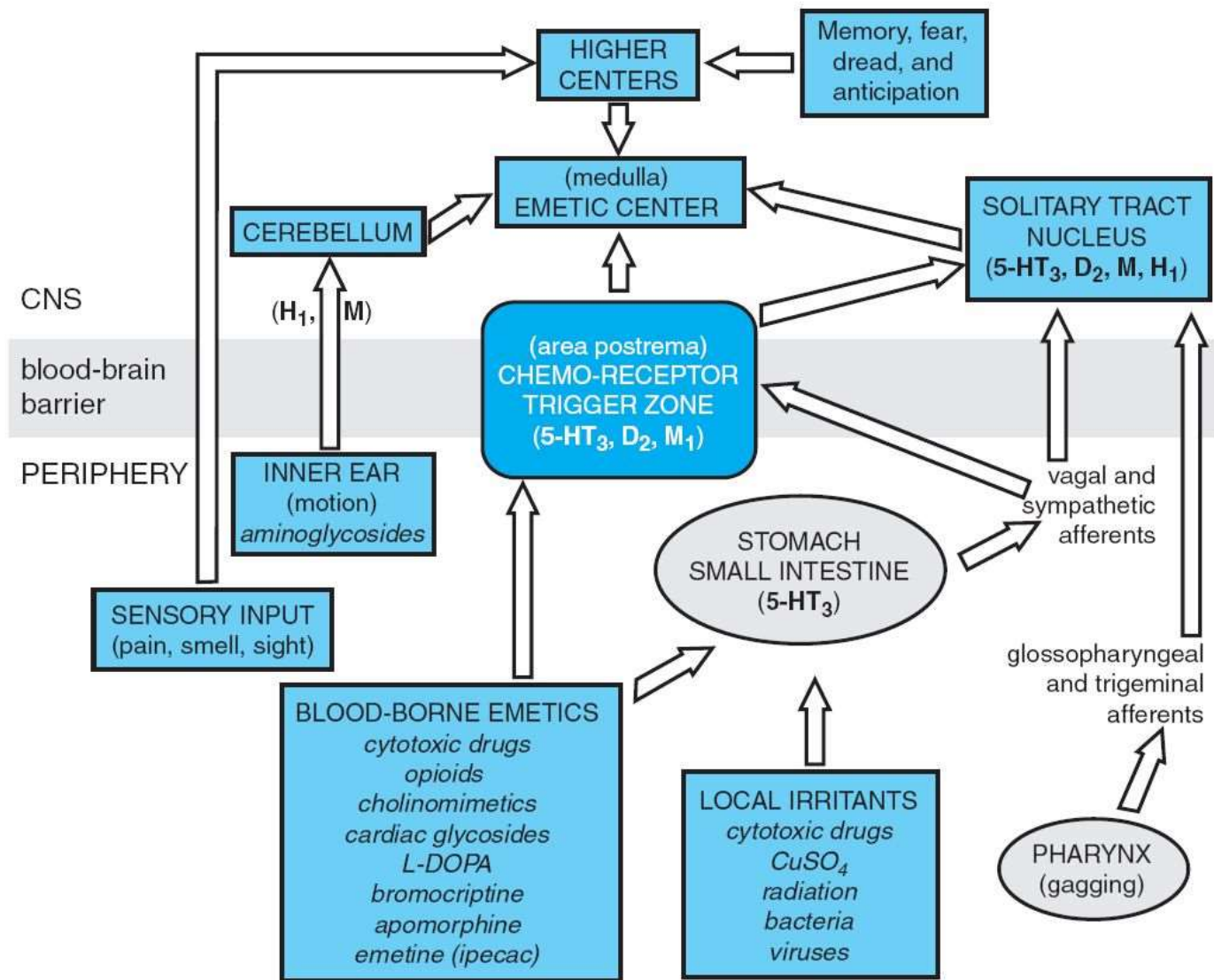
rekurrens hasi fájdalom, bélmozgászavar (obstipatio/hasmenés)

- diéta, rost, „psychoterápia”
- „spazmolitikumok”
  - **anticholinerg szerek**
    - dicyclomin, hyoscyamin – ritkán használt, tercier
    - glycopyrrolat, methscopolamin – kvaterner
  - Ca csatorna blokkolók
- 5HT<sub>3</sub> receptor antagonisták – **alosetron**
  - törzskönyvezett – **hasmenés-predomináns** ♀
  - nagy affinitású kötődés – hosszú hatástartam
  - relative **súlyos mellékhatások**: obstipatio, ischemias colitis → csak súlyos esetekben
- 5HT<sub>4</sub> receptor agonisták – tegaserod (már nincs forg.-ban)
  - **obstipatio predomináns** formában
  - helyette **prucalopride**
- egyebek – vizsgálat alatt
  - **lubiprostone**
  - **linaclotide** – peptid (guanilat-cikláz-C receptor ag), szekréció és motilitás ↑
  - buspiron, sumatriptan – 5HT<sub>1</sub> agonisták
  - triciklikus antidepresszánsok – kis adagban
  - clonidin, octreotid

# Hányás

- hányinger, hányás - tünet
  - gyógyszer hatás
  - fertőzés
  - terhesség
  - vestibularis dysfunctio
  - KIR (infectio, fokozott nyomás)
  - irradiatio vagy chemotherapia
- résztvevő anatómiai régiók
  - hányásközpont ( $M_1$ ,  $H_1$ ,  $5HT_3$  receptors)
    - CTZ ( $D_2$ ,  $5-HT_3$ ,  $NK_1$ , opioid receptorok) – kívül van a vér-agy gáton
    - vestibularis rendszer ( $M$  és  $H_1$  receptorok)
    - pharynx
    - GI traktus ( $5-HT_3$  receptorok)
    - KIR





# Hányáscsillapítók osztályozása

- 1) 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisták – “setron”-ok
- 2) Dopamin receptor antagonisták
  - 1) phenothiazinok, butyrophenonok
  - 2) metoclopramid
  - 3) domperidon
- 3) corticosteroidok
- 4) neurokinin receptor antagonisták
- 5) H<sub>1</sub> antihistaminok és anticholinergikumok
- 6) benzodiazepinek
- 7) cannabinoidok

## Receptor Specificity of Antiemetic Agents

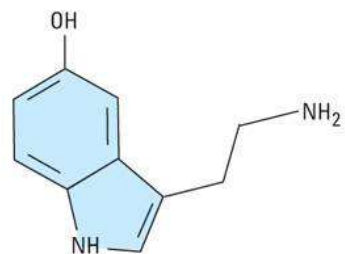
Pharmacologic Class (Drugs in Class)	Dopamine (D <sub>2</sub> )	Acetylcholine (Muscarinic)	Histamine	Serotonin
<i>Anticholinergics</i>				
Scopolamine	+	++++	+	—
<i>Antihistamines</i>				
Cyclizine	+	+++	++++	—
Dimenhydrinate, diphenhydramine, hydroxyzine	+	++	++++	—
Medizine	+	+++	++++	—
Promethazine	++	++	++++	—
<i>Antiserotonins</i>				
Dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron, ramosetron	—	—	—	++++
<i>Benzamides</i>				
Domperidone	++++	—	—	+
Metoclopramide	+++	—	—	++
<i>Butyrophenones</i>				
Droperidol	++++	—	+	+
Haloperidol	++++	—	+	—
<i>Phenothiazines</i>				
Chlorpromazine	++++	++	++++	+
Fluphenazine	++++	+	++	—
Perphenazine	++++	+	++	+
Prochlorperazine	++++	++	++	+
<i>Glucocorticoids</i>				
Betamethasone, dexamethasone	—	—	—	—

Plus signs indicate some (+) to considerable (++++ ) interaction. (—) indicates no effect.

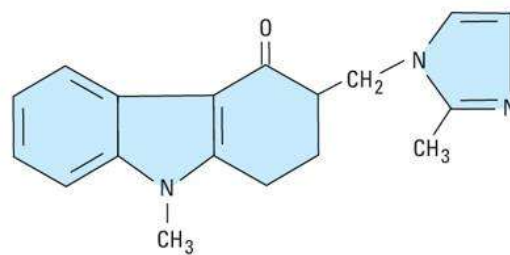
# 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisták

- szelektív centralis és peripheriás blokádn
- csak kemoterápia & posztoperatív hányás
- **ondansetron**, granisetron, dolasetron – oralis, iv. napi 1x
- palonosetron – iv., hosszabb  $t_{1/2}$ , ↑ receptor affinitás
- extenzív máj metabolizmus
- esophagus és gyomor motilitás nem változik
- kemoterápia indukálta hányás
  - iv. vagy p.o.
  - egyéb hányáscsillapítókkal kombinációban
- mellékhatások
  - jól tolerált – obstipatio, fejfájás, szédülés
  - (QT megnyúlás – dolasetron)

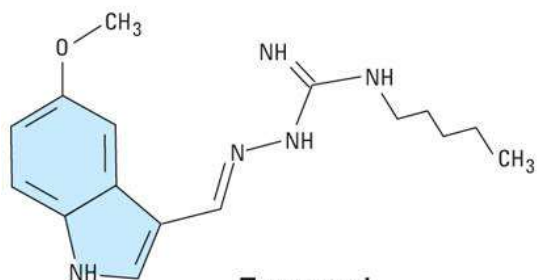




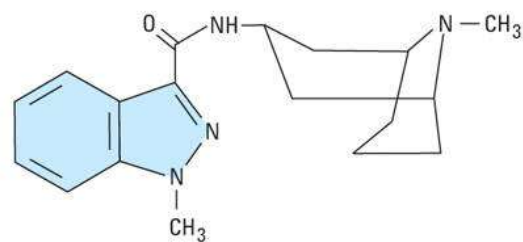
**Serotonin**



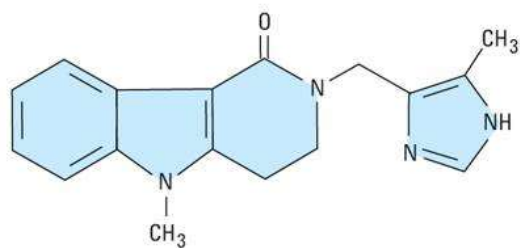
**Ondansetron**



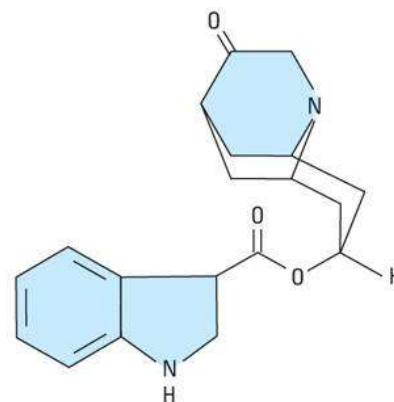
**Tegaserod**



**Granisetron**



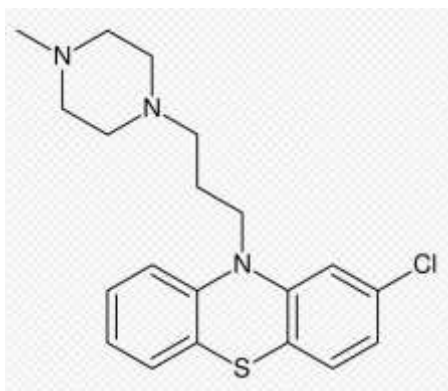
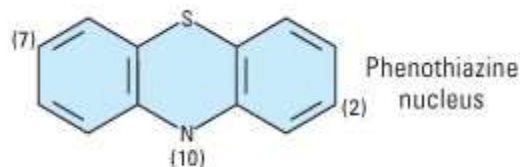
**Alosetron**



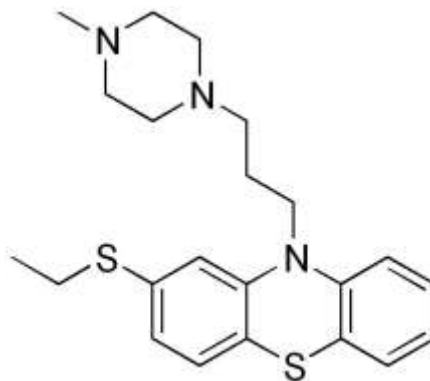
**Dolasetron**

# Dopamin receptor antagonisták 1.

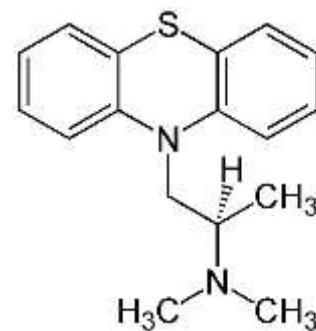
- phenothiazinok
  - antiemetikus: D és M antagonista/ szedatív:  $H_1$  blokád



prochlorperazine



thiethylperazine

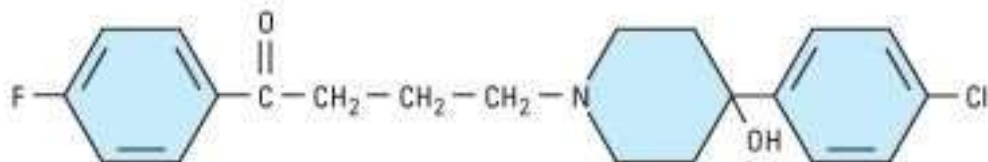


promethazine

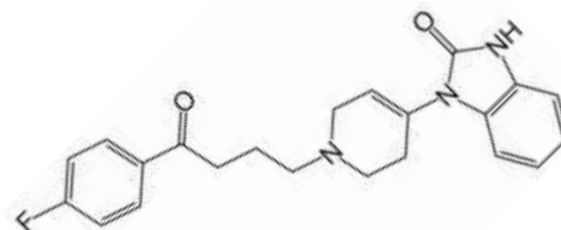
# Dopamin receptor antagonisták 2.

- butyrophenonok – **droperidol**, im. / iv.
- egyéb klinikai felhasználás
  - szedativ
  - posztoperatív hányinger és hányás
  - neuroleptanalgesia
- mellékhatások
  - extrapyramidalis tünetek
  - QT megnyúlás – arrhythmia

BUTYROPHENONE



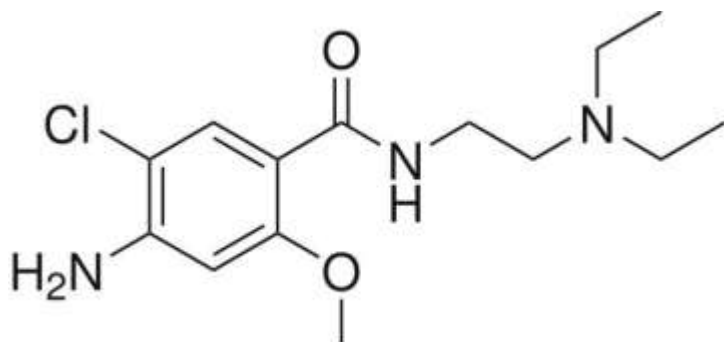
Haloperidol



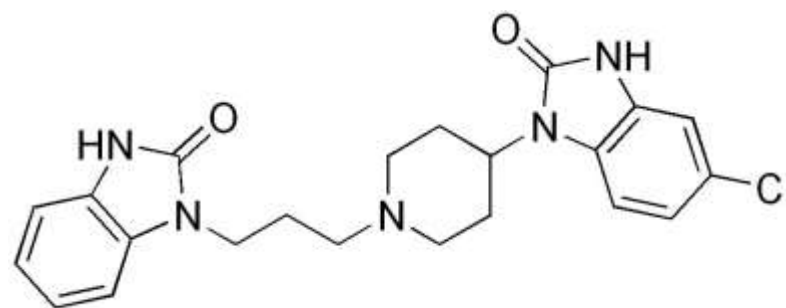
droperidol

# Dopamin receptor antagonisták 3.

- **metoclopramid** / trimethobenzamid – extrap. hatások
- **domperidon**



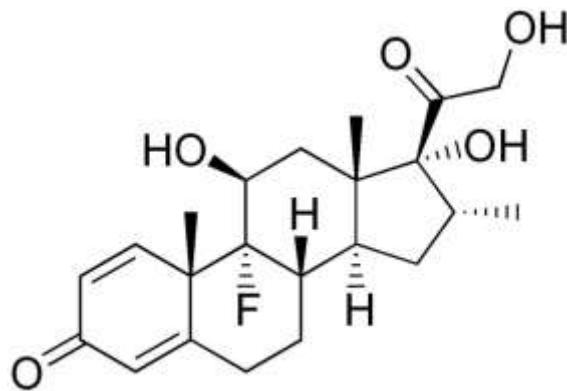
metoclopramid



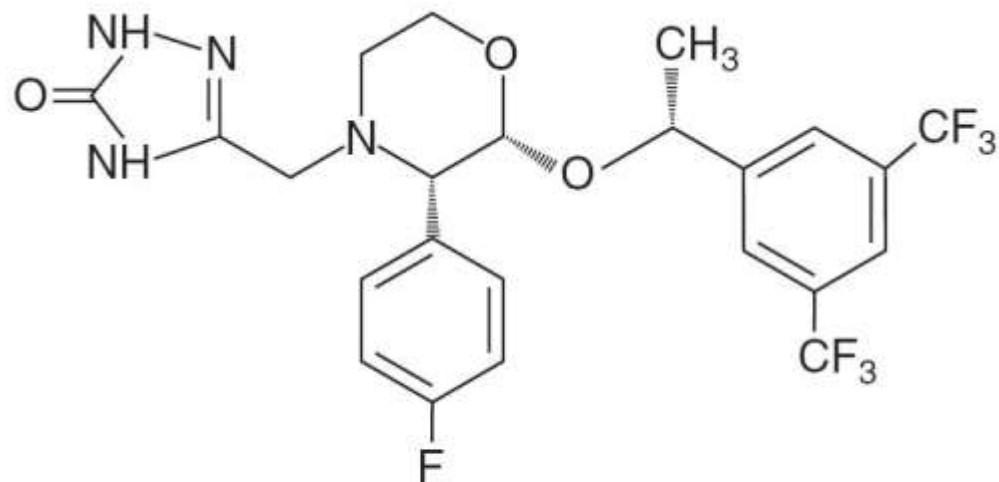
domperidon

# Corticosteroidok

- **dexamethason** / methylprednisolon
- kombinációban!



# NK<sub>1</sub> receptor antagonist



APREPITANT

- centralis blokád
- akut és késői kemoterápia indukált hányás / oralisan
- kombináció (aprepitant + “setron” + dexamethasone)
- extenzív metabolismus – CYP3A4 – dexamethason adagját ↓

# H<sub>1</sub> blokkolók és anticholinerg szerek

- diphenhydramin / dimenhydrinat (H<sub>1</sub>, M)
- cyclizin, meclizin (H<sub>1</sub>)
- scopolamin (M)
- tengeribetegség – scopolamin tapasz
- kombináció
- MH: szédülés, szedáció, confusio, szájszáradás, cycloplegia, vizelet retentio

# Benzodiazepinek

- lorazepam, diazepam
  - anticipatoros chemotherapia / anxietás okozta emesis

# Cannabinoidok

- dronabinol
  - jelentős első passzázs effektus (oralis  $F \approx 10-20\%$ )
  - étvágy stimulans / antiemetikus – mechanizmus CB1 agonista?
  - amikor egyéb antiemetikus szerek nem hatnak
  - centralis sympathomimetikus aktivitás
  - **nabilone** – hasonló szerkezetű THC analóg



# Hánytatók

- **Nem ajánlott** – inkább gyomormosás
- garatfal izgatás
- langyos NaCl oldat
- *ipecacuanha* – dózis!
- *apomorphin*

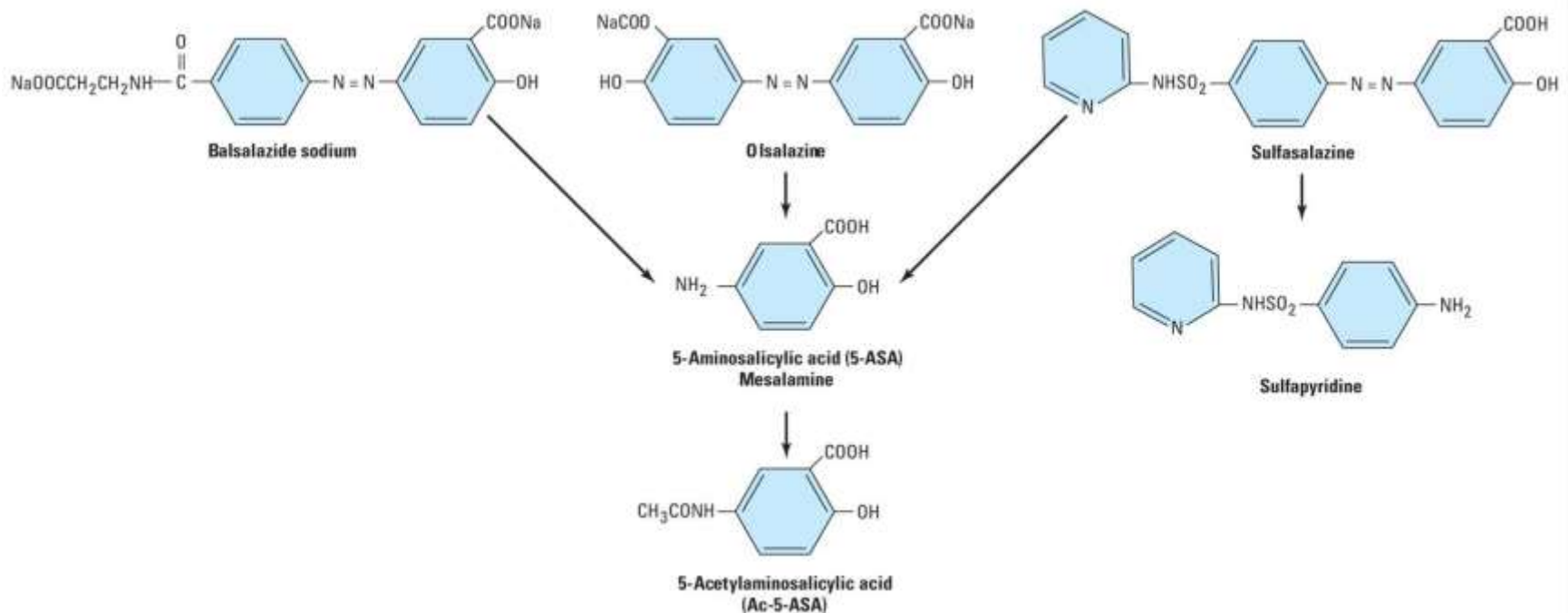
# Gyulladásos bélbetegségek

## Inflammatory bowel disease = IBD

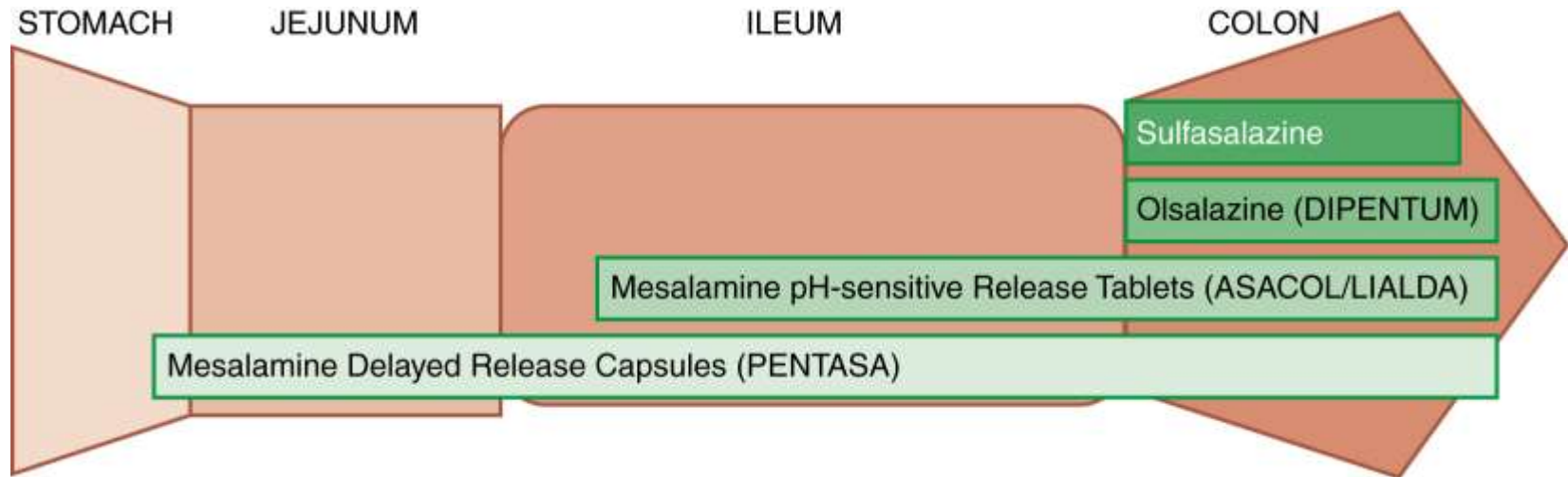
- krónikus / idiopathias / gyulladásos
- gastrointestinalis / extraintestinalis
- colitis ulcerosa / Crohn
- a terápia célja: a generalizált gyulladásos reakció csökkent.
  - acut exacerbációk kezelése
  - remisszió fenntartása
  - komplikációk kezelése (pl. fistulák)
  - különböző cél – különböző gyógyszerek
- problémák
  - egyéni különbségek
  - jelentős fluktuáció az aktivitásban

# Gyulladássos bélbetegségek gyógyszerei (IBD = Crohn / colitis ulcerosa)

- aminosalicilatok – 5-ASA (**5-aminosalicylsav, mesalamine**) – 5-ASA a bél distalis régióihoz – azoreduktáz
- **Első generáció: sulfasalazine**
- **Második generáció:**
  - profarmakonok: olsalazine, balsalazide
  - **mesalamine** különböző formulái – késleltetett felszabadulás, pH szenzitív bevonat



# Release of 5-ASA in the GI tract



# Aminosalicylátok

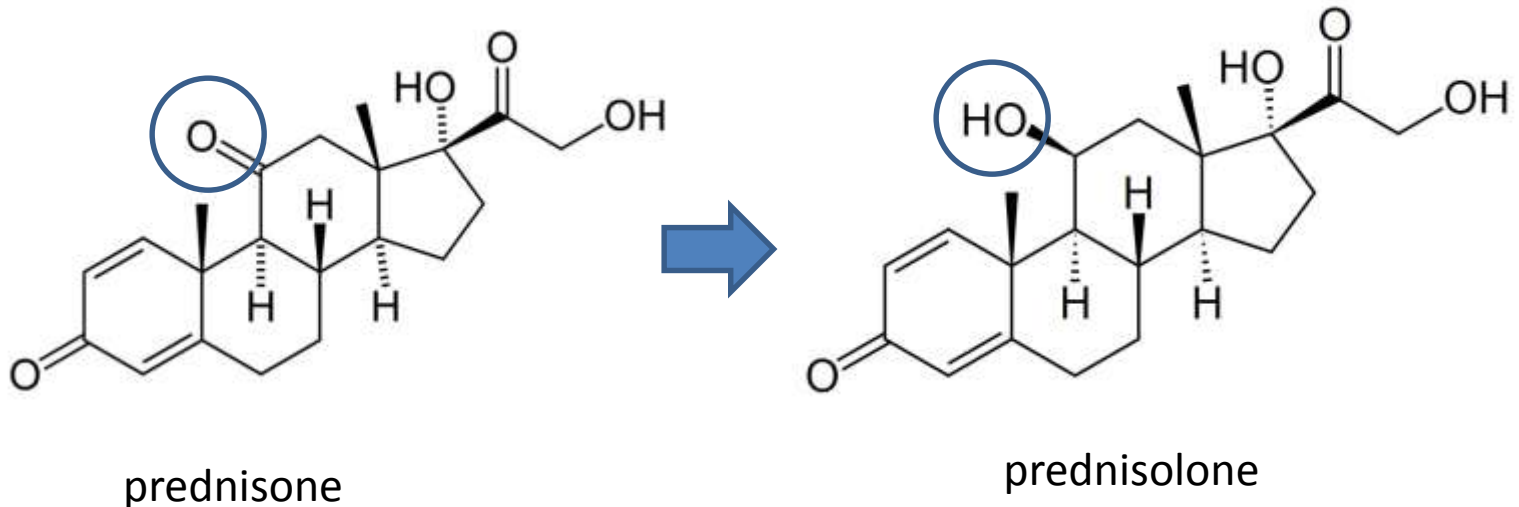
- a colonból rossz a mesalamine felszívódása ( $\approx 25\%$ ) – nagy koncentráció a lumenben
- Hatásmechanizmus ?
  - 5-ASA mind a cyclooxygenáz mind a lipoxygenáz út mediátorainak szintézisét modulálja – *tradicionális NSAID-ok nem hatékonyak*
- első vonalbeli szer az enyhe, ill. középsúlyos aktív colitis ulcerosa kezelésében (Crohn?)
- MH:
  - sulfapyridin
    - dózisfüggő: hányinger, gastrointestinalis problémák, fejfájás, arthralgia, myalgia, csontvelő szuppresszió, rossz közérzet
    - hypersensitivitás: láz, exfoliativ dermatitis, pancreatitis, hepatitis
  - mesalamine
    - ritka nem jelentős: fejfájás, dyspepsia, kiütés, hasmenés
    - interstitialis nephritis – igen ritka, de vesefunkciót monitorozni kell

# Egyéb szerek az IBD kezelésében

- glucocorticoidok
    - prednisone, **prednisolone**, **budesonide**
  - immunszuppresszív szerek
    - purin analógok
      - **azathioprine**, 6-MP
    - methotrexat
    - *cyclosporin*
  - TNF- $\alpha$  antagonisták
    - **infliximab**
    - adalimumab
    - certolizumab
  - anti-integrin terápia
    - natalizumab
  - antibiotikumok / (probiotikumok)
    - metronidazol, ciprofloxacin, clarithromycin
- biológiai terápiák*

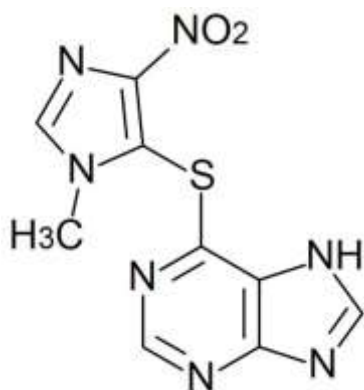
# Glucocorticoidok

- közepes hatástartam – napi egyszeri adag
- beöntés, kúp – colitis ulcerosa
- budesonide – „first pass met.” – oralis F kicsi
  - Crohn ileitis
- közepes / súlyos esetekben akut alkalmazás
- dózis csökkentés
- remisszió fenntartásra nem alkalmas

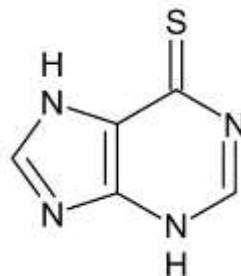


# Purin analógok

- antimetabolit – 6-MP leukémiák kezelésében
- katabolizmus – xanthine oxidase / thiopurine methyltransferase
- anabolizmus – thioguanine nucleotides (HGPRT)
- **a hatás megjelenése nem azonnali** (hetek) – más szereknél hamarabb
- remisszió indukcióra és fenntartásra is
- MH: hányinger, hányás, csontvelő depresszió, hepatotoxicitás
- alacsony TPMT aktivitás vagy allopurinol kezelés esetén → **dóziscsökkentés !**

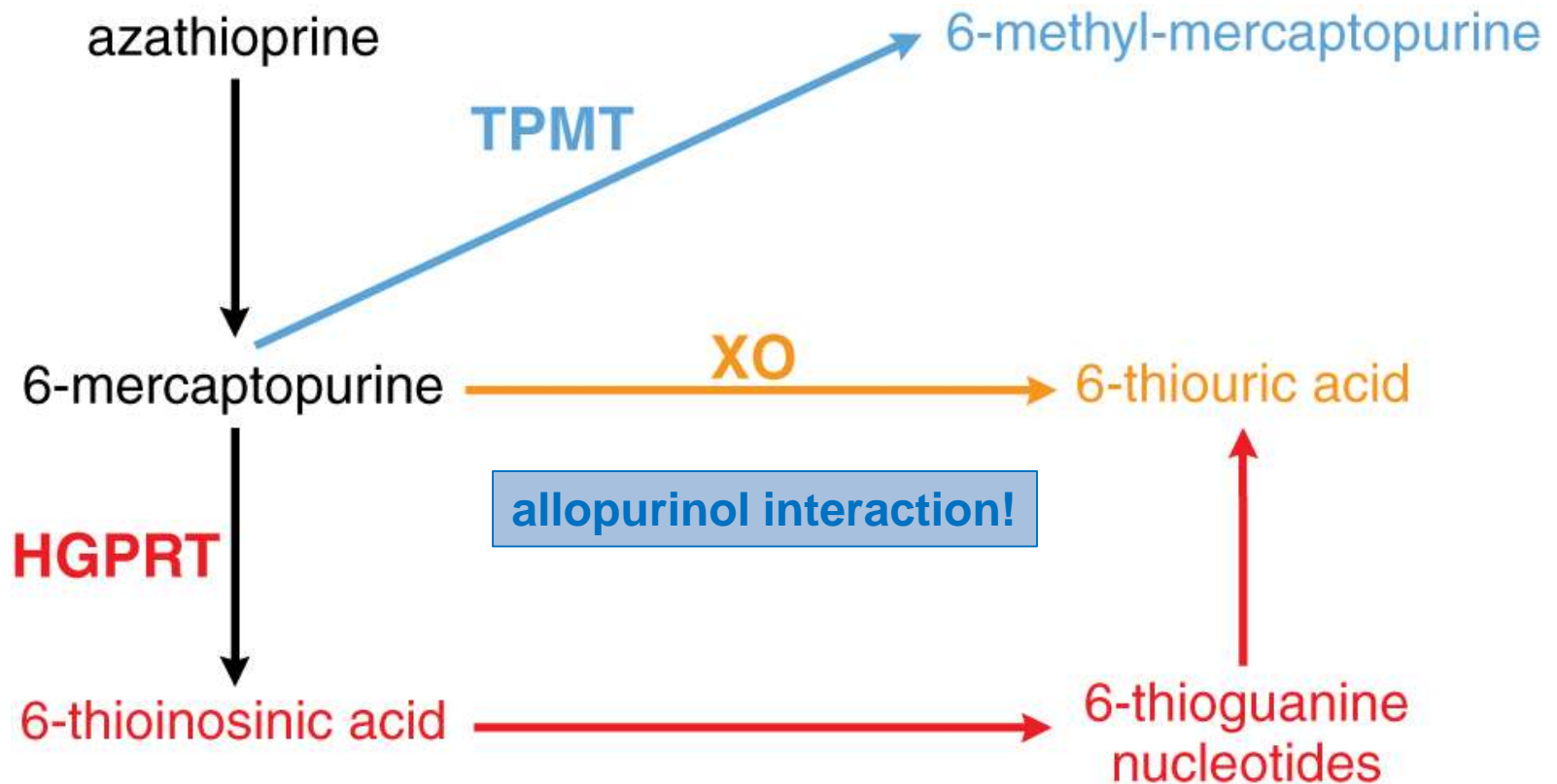


azathioprine



6-MP





HGPRT: hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase  
XO: xanthine oxidase  
TPMT: thiopurine methyltransferase

# Methotrexat

- szintén antimetabolit
- daganatkemoterápiában is használatos
- po., **sc.**, **im.**
- gátol:
  - dihidrofolát reduktáz / *AICAR transzformiláz*\*
- itt alacsony dózisban / manapság ritkán
- **Crohn** – remisszió indukcióra és fenntartásra is
- kis dózisoknál ritka mellékhatások
  - csontvelő depresszió
  - megaloblasztos anémia
  - alopecia
  - mucositis
  - májkárosodás (elsősorban psoriasis esetén)

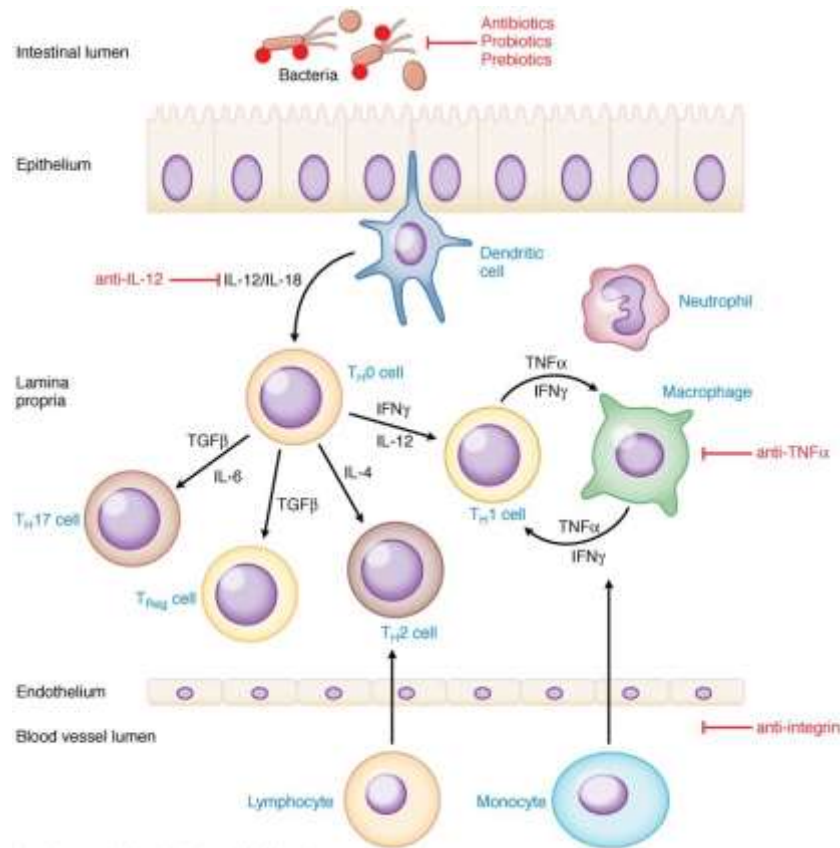
\*AICAR = 5-amino-imidazol-karboxamid ribonukleotid

# Cyclosporin

- immunszuppresszív szer, természetes eredet
- transzplantáció esetén alapvető
- súlyos, glucocorticoidokra nem reagáló **colitis ulcerosa**
- **vérszint** monitorozás **teljes vérben** (nem plazmában)

# Infliximab (Remicade®)

- kiméra egér-human monoclonalis antitest human TNF- $\alpha$  ellen
- iv. infúzió / 8 hetente
- közepes - súlyos IBD / steroid reziszt.: azatioprin kombináció
- MH: infekciók, tbc, antitestek, infúziós reakciók, hepatotox.



# Újabb TNF- $\alpha$ ellenes antitestek

- **adalimumab** (Humira<sup>®</sup>)
  - 100% humán IgG1
  - súlyos Crohn
  - infliximab „rescue”-ra nem alkalmas
- **certolizumab** (Cimzia<sup>®</sup>)
  - Fab fragment PEG-hez kapcsolva
- mindkettő kevésbé immunogén mint az infliximab

# Natalizumab (Tysabri®)

- $\alpha$ 4-integrin ellenes humanizált monoklonális antitest
- súlyos Crohn betegségben
  - remisszió indukció és fenntartás
- *rizikó: progresszív multifokális leukoencephalopatia*
  - egyéb immunszuppresszív szerrel együtt tilos
  - csak válogatott esetekben
- a betegek kb. 50%-a reagál és ezeknek 40%-ában tartós remisszió

# Antibiotikumok / probiotikumok

- baktériumtörzs függő pro- vagy anti-inflammatorikus hatás ? → colon flóra manipulálása ?
- antibiotikumok – metronidazol, ciprofloxacin, clarithromycin
  - egyéb szerekkel együtt adjuvánsként
  - Crohn szövődmények esetén – intraabdominális abscessus / perianalis fistulák / posztoperatív szövődmények
  - Crohn posztoperatív kiújulás késleltetése
  - DE mellékhatások!
- probiotikumok
  - feltehetően kedvező hatású baktériumok liofilizált keveréke
  - hasznuk nem egyértelmű

# IBD terápia: klinikai összefoglalás

enyhe, reszponzív

- 5-aminoszalicilátok
- antibiotikumok
- lokális kortikoszteroidok (proctitis)
- budesonide (ileitis)

középsúlyos

- azathioprin / 6-MP
- methotrexate
- orális kortikoszteroidok
- TNF antagonisták

súlyos, refrakter

- iv. kortikoszteroidok
- TNF antagonisták
- cyclosporine (CU)
- natalizumab (Crohn)
- műtét

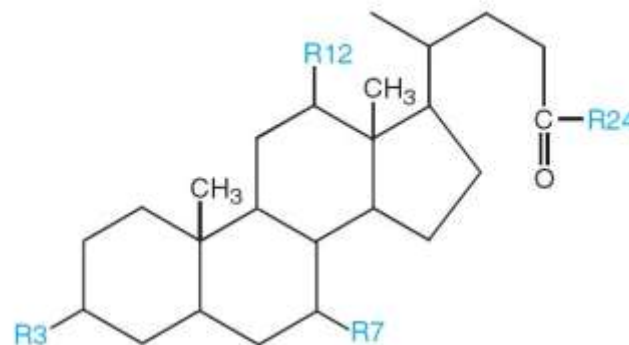


# Pancreas enzimek pótlása

- krónikus pancreatitis, cysticus fibrosis vagy pancreas resectio → exocrin dysfunctio
- emésztészavar → steatorrhea, azotorrhea, vitamin malabsorptio, hasmenés, testsúlycsökkenés ↓
- amiláz, lipáz és proteázok keveréke: pancreatin / **pancrelipáz**
  - DIPANKRIN, KREON, NEO-PANPUR, PANZYTRAT
- nem bélben oldódó (savcsökkentés!) / bélben oldódó
- minden étkezésnél be kell venni, szétrágás nélkül
- nincsenek jelentősebb mellékhatások
  - oropharyngealis mucositis
  - nagyobb adagban - hasmenés és hasi fájdalom

# Epekövek oldására alkalmazott szerek

- **Ursodiol** (ursodezoxikolsav) / chenodiol (chenodezoxikolsav)
- kevésbé „lithogen” epe
  - megváltozik az epesavak relatív koncentrációja
  - csökken a lipidszekréció az epébe
  - csökken az epe koleszterin tartalma
- kis (< 15mm) koleszterinkövek feloldására
- obes betegek gyors fogyásakor az epekőképződés megelőzésére
- hepatocytákra cytoprotectiv ? – primer biliaris cirrhosis korai stádiumában



Bile Acid	R3	R7	R12	R24
Cholic acid	-OH	-OH	-OH	glycine (75%) taurine (24%) -OH (<1%)
Chenodeoxycholic acid	-OH	-OH	-H	
Deoxycholic acid	-OH	-H	-OH	
Lithocholic acid	-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> / -OH	-H	-H	
Ursodeoxycholic acid	-OH	-OH	-H	

# Epeúti kólika akut kezelésében alkalmazható szerek

- akut esetben cél a tüneti kezelés
- fájdalomcsillapítás
  - NSAIDs (kevésbé súlyos fájdalom)
    - metamizol (Algopyrin inj.)
    - ketorolac (Magyarországon nincs)
  - opioidok (súlyos fájdalom)
    - pethidin (Dolargan inj.)
      - Oddi sphincterre kevésbé hat, mint a morfin ?
- simaizomgörcs oldás
  - drotaverin (No-Spa inj.) / papaverin (nincs inj.)
  - antimuszkarin
    - butilscolamin (Buscopan inj.)
    - atropin
  - (nitrát)