

Farmakologia wykład 3 – 30.06.2026

Spis zagadnień

1. Leki przeciwplatekcyjne a leki przeciwkrzepliwie – kluczowe różnice i wskazania
2. Kaskada krzepnięcia i punkty uchwytu leków przeciwkrzepliwych
3. Heparyny – niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe
4. Nowe doustne antykoagulanty (NOAC/DOAC) – inhibitory czynnika Xa i trombiny
5. Antagoniści witaminy K (VKA) – warfaryna i acenokumarol
6. Farmakoterapia astmy oskrzelowej
7. Farmakoterapia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)
8. Farmakologia układu pokarmowego – choroba wrzodowa i zakażenie *Helicobacter pylori*
9. Choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa i zespół jelita drażliwego
10. Leki przeciwbiegunkowe, przeczyszczające oraz przeciwwymiotne

1. Leki przeciwplatekcyjne a leki przeciwkrzepliwie – kluczowe różnice i wskazania

Definicja i znaczenie rozróżnienia

Jednym z najważniejszych zagadnień w farmakologii układu sercowo-naczyniowego jest precyzyjne rozróżnienie między **lekami przeciwplatekowymi** a **lekami przeciwkrzepliwymi**. Oba typy leków wpływają na układ hemostazy, jednak działają w zupełnie innych punktach i mają odmienne wskazania kliniczne. Mylenie tych dwóch grup jest błędem klinicznym, który może prowadzić do niewłaściwego leczenia pacjenta.

Leki przeciwplatekcyjne – mechanizm i wskazania

Leki przeciwplatekcyjne to preparaty, których głównym zadaniem jest stabilizacja procesu miażdżycowego w organizmie. Działają one na płytki krwi, hamując ich aktywację i agregację w miejscu uszkodzonej blaszki miażdżycowej. Wskazania do ich stosowania obejmują:

- **chorobę wieńcową** – miażdżycę tętnic wieńcowych,
- **stan po zawale mięśnia sercowego**,
- **miażdżycę tętnic szyjnych i kręgowych** oraz stan po udarze niedokrwiennym mózgu na tle miażdżycowym,
- **miażdżycę tętnic kończyn dolnych**.

Do leków przeciwplatekowych należą dwie podstawowe grupy:

1. **Statyny** (leki hipolipemizujące) – pierwsza grupa leków stabilizujących blaszkę miażdżycową. Działają poprzez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie (inhibitory reduktazy HMG-CoA), co prowadzi do zmniejszenia stężenia LDL we krwi i stabilizacji blaszki miażdżycowej.

1. Właściwe leki przeciwplatekowe:

- **Kwas acetylosalicylowy (ASA)** – należy do inhibitorów COX-1 (cyklooksygenazy-1) oraz do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Hamuje syntezę tromboksanu A₂ w płytkach krwi, co zmniejsza ich zdolność do agregacji.
- **Inhibitory receptora P2Y₁₂ (inhibitory ADP): kłopidogrel, tikagrelor, prasugrel** – blokują receptor ADP na powierzchni płytek krwi, hamując ich aktywację i agregację.

Leki przeciwkrzepliwie – mechanizm i wskazania

Leki przeciwkrzepliwie działają na kaskadę krzepnięcia krwi, hamując powstawanie fibryny i tym samym zapobiegając tworzeniu się skrzepin. Są stosowane w zupełnie innych sytuacjach klinicznych niż leki przeciwplatekowe.

Trzy podstawowe wskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych, które należy bezwzględnie zapamiętać:

Wskazanie 1: Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków to arytmia, w której rytm serca jest nadawany ektopowo i niesynchronicznie w różnych miejscach mięśniówki przedsionków. Głównym generatorem rytmu nie jest węzeł zatokowo-przedsionkowy, co powoduje, że przedsionki pracują z bardzo dużą częstotliwością (300–450 impulsów na minutę, choć do komór dociera ich znacznie mniej). Efektem jest to, że krew nie jest skutecznie pompowana z przedsionków do komór.

Szczególnie istotna jest okolica **uszka lewego przedsionka** – miejsce, w którym krew może zalegać przez dłuższy czas. Zalegająca krew ulega wykrzepianiu wewnątrznacyniowemu, co prowadzi do powstania **skrzepliny w uszku lewego przedsionka**.

Konsekwencje oderwania się skrzepliny:

- wędruje do lewej komory, a następnie na obwód,
- może zablokować tętnicę szyjną lub mózgową → **udar niedokrwienny mózgu**,
- może popłynąć do tętnicy kręzkowej górnej → **zator tętnicy kręzkowej górnej**,
- może trafić do tętnic kończyn dolnych → **ostre niedokrwienie kończyny dolnej**.

Aby zapobiegać powstawaniu skrzeplin u pacjentów z migotaniem przedsionków, stosuje się leki przeciwkrzepliwe.

Wskazanie 2: Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) powstaje w wyniku zalegania krwi w żyłach kończyn dolnych. Krew żylna musi wracać do serca wbrew grawitacji, a mechanizmem wspomagającym ten przepływ jest **pompa mięśniowa kończyn dolnych** – praca mięśni podczas chodzenia i aktywności fizycznej. Jeżeli pacjent przez długi czas przebywa w pozycji siedzącej lub stojącej, a do tego ma niewydolny aparat zastawkowy żył, dochodzi do zalegania krwi i tworzenia się skrzeplin.

Badaniem rozpoznającym ZŻG jest **USG Doppler żył kończyn dolnych** – żyła z zakrzepicą nie zapada się pod wpływem ucisku głowicą.

Powikłaniem ZŻG jest **zatorowość płucna** – skrzeplina odrywa się, wędruje przez żyłę główną dolną, prawy przedsionek, prawą komorę do tętnicy płucnej, blokując przepływ krwi do płuca. Objawia się dusznością, spadkiem tolerancji wysiłku, a w ciężkich przypadkach zagrożeniem życia.

Zwiększone ryzyko ZŻG i zatorowości płucnej obserwuje się również u pacjentów z **rozszanym procesem nowotworowym**.

Wskazanie 3: Mechaniczna zastawka serca

Pacjenci z **implantowaną mechaniczną zastawką serca** muszą do końca życia przyjmować leki przeciwkrzepliwe. Zastawka mechaniczna jako ciało obce jest podatna na tworzenie się skrzeplin w jej obrębie. W tej grupie pacjentów lekami z wyboru są **antagoniści witaminy K** (warfaryna lub acenokumarol) – stosowanie leków z grupy NOAC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wykrzepiania na zastawce.

2. Kaskada krzepnięcia i punkty uchwytu leków przeciwkrzepliwych

Mechanizm krzepnięcia krwi

Cały proces krzepnięcia krwi polega na przemianie **fibrynogenu** (białka rozpuszczalnego w osoczu) w **fibrynę** (włóknik – białko nierozpuszczalne). Fibryna sieciuje płytki krwi, tworząc skrzeplinę.

Wyróżniamy dwa szlaki prowadzące do przemiany fibrynogenu w fibrynę:

Szlak zewnątrzpochodny (zewnętrzny):

- czynnikiem spustowym jest **czynnik VII**,
- aktywowany przez uszkodzenie tkanek i uwolnienie czynnika tkankowego (TF),
- prowadzi do aktywacji czynnika X.

Szlak wewnątrzpochodny (wewnętrzny):

- czynnikami spustowymi są **czynnik XII, XI, IX i VIII**,
- aktywowany przez kontakt krwi z obcą powierzchnią,
- prowadzi do aktywacji czynnika X.

Droga wspólna:

- oba szlaki zbiegają się w aktywacji **czynnika X** (przy udziale czynnika V),
- aktywowany czynnik X (Xa) przekształca **protrombinę (czynnik II) w trombinę (czynnik IIa)**,
- trombina przekształca **fibrynogen w fibrynę**.

Punkty uchwytu leków przeciwkrzepliwych

Lek	Punkt uchwytu	Parametr monitorowania
Heparyna niefrakcjonowana	Szlak wewnątrzpochodny (czynniki IIa i Xa)	APTT
Heparyna drobnocząsteczkowa	Głównie czynnik Xa	Aktywność anty-Xa (rzadko)
Fondaparynux	Bezpośrednio czynnik Xa	Aktywność anty-Xa (rzadko)
Riwaroksaban, apiksaban, edoksaban	Bezpośrednio czynnik Xa	Nie wymaga monitorowania
Dabigatran	Bezpośrednio czynnik IIa (trombina)	Czas trombinowy, częściowo APTT
Antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol)	Czynniki II, VII, IX, X (zależne od wit. K)	INR (czas protrombinowy)

Kluczowe informacje do zapamiętania

- **Heparyna niefrakcjonowana** → wydłuża APTT
- **Antagoniści witaminy K (VKA)** → wydłużają INR
- **NOAC/DOAC (riwaroksaban, apiksaban, dabigatran)** → nie wydłużają ani APTT, ani INR – dlatego nie wymagają regularnego monitorowania laboratoryjnego.

Drogi podania leków przeciwkrzepliwych

Pozajelitowo (dożylnie lub podskórnie):

- heparyna niefrakcjonowana,
- heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna),
- fondaparynux.

Doustnie:

- antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol),
- NOAC: dabigatran, riwaroksaban, apiksaban, edoksaban.

3. Heparyny – niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe

Heparyna niefrakcjonowana (HNF)

Heparyna niefrakcjonowana jest lekiem stosowanym głównie w warunkach szpitalnych. Jej zastosowanie jest coraz radsze, ale nadal ma miejsce w określonych sytuacjach klinicznych:

- na początku leczenia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej,
- u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym,
- u pacjentów przygotowywanych do implantacji stentów wieńcowych.

Mechanizm działania: heparyna niefrakcjonowana wiąże się z **antytrombiną III**, zwiększając jej aktywność względem trombiny około **1000-krotnie**. Prowadzi to do zahamowania czynnika IIa (trombiny) oraz czynnika Xa.

Właściwości farmakokinetyczne:

- czas działania: **2–4 godziny** (krótki),
- nie wymaga modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek (jest metabolizowana w wątrobie i układzie siateczkowo-śródbłonkowym),
- monitorowanie: **APTT** (co kilka godzin podczas leczenia),
- odwracalność: **siarczan protaminy** – podanie siarczanu protaminy neutralizuje działanie heparyny niefrakcjonowanej.

Dawkowanie:

- bolus dożylny: **5000 jednostek**,
- następnie ciągły wlew dożylny: **1000–2000 jednostek/godzinę** (w praktyce 25 000 jednostek rozłożone na całą dobę).

Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

Heparyny drobnocząsteczkowe są szeroko stosowane zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i ambulatoryjnym. Mają istotną przewagę nad heparyną niefrakcjonowaną – nie wymagają regularnego monitorowania laboratoryjnego i mogą być stosowane przez pacjentów samodzielnie w domu (wstrzyknięcia podskórne).

Preparaty:

- **enoksaparyna** (Kleksan, Neoparin) – najszerzej stosowana,

- **dalteparyna** (Fragmin),
- **nadroparyna** (Fraxiparine).

Mechanizm działania: podobnie jak HNF, wiążą się z antytrombiną III, jednak hamują **głównie czynnik Xa**, w mniejszym stopniu czynnik IIa (trombinę). To selektywniejsze działanie przekłada się na lepszy profil bezpieczeństwa.

Właściwości farmakokinetyczne:

- czas półtrwania: enoksaparyna **5–7 godzin**, dalteparyna **4 godziny**, nadroparyna **8–10 godzin**,
- w przypadku **niewydolności nerek** konieczna jest modyfikacja dawkowania (leki są wydalone przez nerki),
- nie ma konieczności rutynowego monitorowania laboratoryjnego,
- odwracalność: **częściowo** przez siarczan protaminy (neutralizuje aktywność anty-IIa, ale tylko częściowo aktywność anty-Xa).

Dawkowanie enoksaparyny:

Wskazanie	Dawka
Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. po operacji)	40 mg podskórnie raz na dobę
Leczenie ZŻG lub zatorowości płucnej	1 mg/kg mc. 2 razy na dobę
ZŻG/ZP u pacjenta z PChN G4	1 mg/kg mc. raz na dobę
NSTEMI (zawał bez uniesienia ST) + ASA	1 mg/kg mc. 2 razy na dobę
STEMI (zawał z uniesieniem ST) + leczenie przeciwplatekcyjne	30 mg i.v. bolus, następnie 1 mg/kg mc. 2 razy na dobę

Zapamiętaj: **dawka profilaktyczna = 40 mg/dobę, dawka lecznicza = 2 × 1 mg/kg mc./dobę.**

Powikłania heparyn

Krwawienia

Najważniejszym powikłaniem stosowania heparyn jest **krwawienie**. Krwawienia zagrażające życiu (z przewodu pokarmowego, wewnątrzczaszkowe) zdarzają się u:

- około **5% pacjentów** leczonych HNF,
- około **2% pacjentów** leczonych HDCz.

Mniej groźne są wybroczyny i wylewy krwawe w miejscu wkłucia podskórnego – obserwowane często u pacjentów stosujących HDCz przewlekłe.

Małopłytkowość indukowana heparyną (HIT)

HIT to poważne powikłanie immunologiczne stosowania heparyn. Wyróżniamy dwa typy:

HIT typu 1:

- niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w pierwszych dniach leczenia,
- najczęściej po HNF,
- częstość: **10–20% leczonych**,
- nie jest groźne, nie ma następstw klinicznych,
- liczba płytek wraca do normy samoistnie.

HIT typu 2 (małopłytkowość immunologiczna indukowana heparyną):

- pojawienie się **przeciwciał IgG** skierowanych przeciwko kompleksom heparyna–czynnik płytkowy 4 (PF4),
- prowadzi paradoksalnie do **nadmiernej zakrzepicy** (żylnej i tętniczej) przy jednoczesnym **spadku liczby płytek krwi**,
- częstość: **15–40% leczonych HNF** i **3–15% leczonych HDCz**,
- pojawia się między **5. a 10. dniem leczenia**,
- zwiększone ryzyko krwotoku z przewodu pokarmowego i do OUN.

Postępowanie w HIT typu 2:

- natychmiastowe odstawienie heparyny,
- przerwanie stosowania antagonistów witaminy K (jeśli były stosowane) przy liczbie płytek poniżej 150 000/ μ l,
- kontynuacja leczenia przeciwkrzepliwego innym preparatem: **lepirudyna, argatroban, biwalirudyna, danaparoid lub fondaparinux**,
- w przypadku znacznego spadku płytek – przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych.

Inne powikłania heparyn

- osteopenia (przy długotrwałym stosowaniu),
- martwica skóry,
- reakcje alergiczne,
- hiperkaliemia,
- ból głowy,
- wzrost aktywności aminotransferaz,
- łysienie.

Przeciwwskazania do heparyn

Bezwzględne:

- aktywne, klinicznie istotne krwawienie,
- świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe (samoistne lub pourazowe),
- krwawienie podpajęczynówkowe,
- niewyrównana skaza krwotoczna,
- nadwrażliwość na lek,
- HIT w wywiadzie.

Względne:

- niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowa,
- objawowe nadciśnienie wrotne,
- niewydolność nerek,
- zaawansowana niewydolność wątroby,
- ostre pozawałowe zapalenie osierdzia,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (przełom nadciśnieniowy),
- stan bezpośrednio po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oka,
- guzy mózgu,
- nakłucie lędźwiowe diagnostyczne lub lecznicze,
- zabiegi operacyjne lub biopsja narządu do 24 godzin,
- rozwarstwienie aorty,
- retinopatia cukrzycowa.

Fondaparynux i danaparoid – bezpośrednie inhibitory czynnika Xa podawane pozajelitowo

Fondaparynux jest syntetycznym pentasacharydem, odpowiadającym fragmentowi cząsteczki heparyny odpowiedzialnemu za wiązanie z antytrombiną. Można go określić jako „oczyszczoną heparynę drobnocząsteczkową” nowej generacji.

- bezpośredni inhibitor czynnika Xa (pośrednio przez antytrombiną),
- wydalany przez nerki – wymaga modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek,
- okres półtrwania: **17–21 godzin**,
- monitorowanie: aktywność anty-Xa (rzadko wykonywane),
- odwracalność: częściowo przez rekombinowany czynnik VIIa.

Danaparoid – podobny mechanizm działania, dłuższy okres półtrwania (**24 godziny**). Stosowany m.in. jako alternatywa u pacjentów z HIT.

4. Nowe doustne antykoagulanty (NOAC/DOAC) – inhibitory czynnika Xa i trombiny

Charakterystyka ogólna grupy NOAC/DOAC

NOAC (Novel Oral Anticoagulants) lub **DOAC** (Direct Oral Anticoagulants) to nowa generacja doustnych leków przeciwkrzepliwych, które nie są antagonistami witaminy K. Ich główne zalety to:

- działanie bezpośrednie na konkretny czynnik krzepnięcia,
- brak konieczności regularnego monitorowania laboratoryjnego (nie wydłużają INR ani APTT),
- przewidywalna farmakokinetyka,
- mniejsze ryzyko interakcji lekowych niż VKA (choć nadal istotne),
- dostępność leków generycznych – znaczne obniżenie kosztów terapii.

Wyróżniamy dwie podgrupy:

1. **Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa:** riwaroksaban, apiksaban, edoksaban (doustne) oraz fondaparynux, danaparoid (pozajelitowe).
2. **Bezpośredni inhibitor trombiny (czynnika IIa):** dabigatran (doustny) oraz biwalirudyna, argatroban, lepirudyna, desirudyna (pozajelitowe).

Riwaroksaban (Xarelto i leki generyczne)

Mechanizm działania: wybiórczy, bezpośredni i odwracalny inhibitor czynnika Xa. Działa bezpośrednio, **bez udziału antytrombiny**. Hamuje zarówno wolny czynnik Xa, jak i czynnik Xa związany z kompleksem protrombinazy.

Właściwości farmakokinetyczne:

- okres biologicznego półtrwania: **8–11 godzin**,
- efekt przeciwkrzepliwy mija po **9–12 godzinach**,
- metabolizowany w wątrobie przez **cytochrom P450 3A4** – istotne interakcje lekowe.

Interakcje lekowe – bardzo ważne:

Inhibitory cytochromu P450 3A4 (wydłużają działanie riwaroksabanu, zwiększają ryzyko krwawienia):

- amiodaron, werapamil, ketokonazol, chinidyna, klarytromycyna, **sok grejpfrutowy**.

Induktory cytochromu P450 3A4 (skracają działanie riwaroksabanu, zmniejszają skuteczność):

- karbamazepina, fenytoina.

Uwaga kliniczna: pacjenci stosujący riwaroksaban nie powinni przyjmować preparatów ziołowych ani suplementów diety bez konsultacji z lekarzem – wiele substancji roślinnych wpływa na aktywność cytochromów wątrobowych.

Dawkowanie:

Wskazanie	Dawka
Migotanie przedsionków (profilaktyka udaru)	20 mg raz na dobę
Migotanie przedsionków + PChN G3b–G4	15 mg raz na dobę
Leczenie ZZG/ZP	15 mg 2 razy na dobę przez 3 tygodnie, następnie 20 mg raz na dobę
Profilaktyka miażdżycowa (choroba wieńcowa/tętnic obwodowych) + ASA	2,5 mg 2 razy na dobę

Dawka 2,5 mg 2 x dziennie to tzw. dawka przeciwmiażdżycowa (przeciwpłytkowa) – stosowana w skojarzeniu z ASA 75–100 mg u pacjentów z chorobą wieńcową lub objawową chorobą tętnic obwodowych. Jest to dawka niemal czterokrotnie mniejsza niż standardowa dawka przeciwkrzepliwa.

Odwracalność: częściowo przez koncentrat czynników protrombiny i aktywowany koncentrat czynników protrombiny.

Apiksaban (Eliquis i leki generyczne)

Mechanizm działania: identyczny jak riwaroksaban – bezpośredni inhibitor czynnika Xa, bez udziału antytrombiny.

Właściwości farmakokinetyczne:

- okres biologicznego półtrwania: **8–15 godzin**,
- metabolizowany przez cytochromy – podobne interakcje jak riwaroksaban,
- **różnica w stosunku do riwaroksabanu:** apiksaban stosowany jest **2 razy na dobę** (riwaroksaban – raz na dobę).

Dawkowanie:

Wskazanie	Dawka
Migotanie przedsionków (standardowe)	5 mg 2 razy na dobę
Migotanie przedsionków + ≥ 2 z 3 kryteriów (PChN, wiek >80 lat, niska masa ciała)	2,5 mg 2 razy na dobę
Leczenie ZZG/ZP	10 mg 2 razy na dobę przez 7 dni, następnie 5 mg 2 razy na dobę

Edoksaban

Mechanizm działania identyczny z riwaroksabanem i apiksabanem – bezpośredni inhibitor czynnika Xa. Stosowany raz na dobę.

Dabigatran (Pradaxa i leki generyczne)

Mechanizm działania: bezpośredni inhibitor **trombiny (czynnika IIa)**. Blokuje trombinę bezpośrednio, bez udziału antytrombiny. Nie wiąże się z białkami osocзовymi.

Kluczowa różnica w stosunku do riwaroksabanu i apiksabanu:

> **Dabigatran NIE jest metabolizowany przez cytochrom P450.** Dzięki temu ma **mniej ryzyko interakcji lekowych** i jest bezpieczniejszą opcją u pacjentów wymagających polifarmakoterapii (np. starszych chorych z nadciśnieniem, cukrzycą, POChP, wymagających antybiotyków makrolidowych).

Właściwości farmakokinetyczne:

- okres biologicznego półtrwania: **12–17 godzin**,
- wydalany przez nerki – wymaga modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek,
- monitorowanie efektu: czas trombinowy, częściowo APTT,
- odwracalność: **idarucizumab** (swoiste antidotum) lub częściowo koncentrat czynników protrombiny.

Dawkowanie:

Wskazanie	Dawka
Migotanie przedsionków (standardowe)	150 mg 2 razy na dobę
Migotanie przedsionków + PChN G3b lub wiek >80 lat	110 mg 2 razy na dobę

Przeciwwskazania do NOAC/DOAC

Wspólne dla wszystkich leków z tej grupy:

- aktywne, klinicznie istotne krwawienie,
- świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- niewyrównana skaza krwotoczna,
- ciąża i karmienie piersią,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek (stadium G5 – GFR <15 ml/min).

Powikłania NOAC/DOAC

- zwiększone ryzyko **krwotoku z przewodu pokarmowego**,
- zwiększone ryzyko **krwotoku wewnątrzczaszkowego**,

Ryzyko to jest jednak **mniej niż w przypadku antagonistów witaminy K**, co stanowi istotną przewagę NOAC nad VKA.

5. Antagoniści witaminy K (VKA) – warfaryna i acenokumarol

Charakterystyka grupy i wskazania

Antagoniści witaminy K (VKA) to doustne leki przeciwkrzepliwe, do których należą **warfaryna** i **acenokumarol**. Przez wiele lat były jedynymi dostępnymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Aktualnie ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na dostępność NOAC, jednak mają jedno bezwzględne wskazanie, którego nie można zastąpić innymi lekami.

Bezwzględne wskazanie do stosowania VKA:

> **Mechaniczna zastawka serca** – pacjent z implantowaną mechaniczną zastawką serca musi do końca życia stosować VKA (warfarynę lub acenokumarol). Stosowanie NOAC lub heparyn u tych pacjentów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wykrzepiania na zastawce.

Inne wskazania (historycznie częstsze, obecnie rzadziej stosowane ze względu na NOAC):

- migotanie przedsionków,
- zakrzepica żył głębokich,
- zatorowość płucna.

Mechanizm działania

VKA **hamują aktywność reduktazy epoksydu witaminy K** w wątrobie. Prowadzi to do zaburzenia procesu **gamma-karboksylacji** białek układu krzepnięcia zależnych od witaminy K, czyli tzw. czynników protrombiny:

- czynnik II (protrombina),
- czynnik VII,
- czynnik IX,
- czynnik X,
- oraz białek o działaniu przeciwkrzepliwym: **białko C i białko S**.

Powstają formy małoaktywne tych czynników (tzw. formy PIVKA – Protein Induced by Vitamin K Absence).

Opóźniony efekt działania – bardzo ważne!

Efekt przeciwkrzepliwy VKA zależy głównie od zmniejszenia produkcji **protrombiny**, której okres półtrwania wynosi **96 godzin**. Dlatego:

> **Efekt przeciwkrzepliwy antagonistów witaminy K pojawia się dopiero po 3–5 dniach stosowania.**

Co więcej, na samym początku leczenia VKA działają **paradoksalnie prozakrzepowo**, ponieważ białko C i białko S (o działaniu przeciwkrzepliwym) mają krótszy okres półtrwania niż protrombina i ulegają zmniejszeniu szybciej.

Wniosek praktyczny: dopóki nie uzyska się terapeutycznej wartości INR (2,0–3,0) przez co najmniej 2 dni, VKA należy stosować równolegle z heparyną (najczęściej drobnocząsteczkową). Heparynę można odstawić dopiero po osiągnięciu stabilnej wartości terapeutycznej INR.

Monitorowanie leczenia – INR

Leczenie VKA wymaga regularnego monitorowania poprzez pomiar **INR** (International Normalized Ratio – znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego):

Wskazanie	Terapeutyczna wartość INR
Migotanie przedsionków	2,0–3,0
Mechaniczna zastawka serca	2,5–3,5

Pacjent leczony VKA musi oznaczać INR **co najmniej raz w miesiącu**.

Interakcje lekowe i żywieniowe

VKA są metabolizowane przez układ cytochromu P450 w wątrobie i podlegają **licznym interakcjom lekowym i żywieniowym** – znacznie więcej niż NOAC. Przykłady:

- sok grejpfrutowy (inhibitor CYP450) – wydłuża działanie VKA,
- preparaty ziołowe – mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie VKA,
- antybiotyki – zmieniają florę jelitową produkującą witaminę K.

Odwracalność działania VKA

- **koncentrat czynników kompleksu protrombiny (PCC)**,
- **świeżo mrożone osocze (FFP)**,
- **witamina K** (doustna lub dożylna) – efekt po kilku godzinach.

Powikłania i przeciwwskazania

Powikłania:

- **teratogenność** – VKA są bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- krwawienie wewnątrzczaszkowe (ryzyko wyższe niż przy NOAC).

Przeciwwskazania:

- aktywne, klinicznie istotne krwawienie,
- świeże krwawienie wewnątrzczaszkowe lub podpajęczynówkowe,
- niewyrównana skaza krwotoczna,
- nadwrażliwość na lek,
- ciąża.

6. Farmakoterapia astmy oskrzelowej

Regulacja napięcia mięśniówki gładkiej dróg oddechowych

Aby zrozumieć farmakoterapię astmy i POChP, konieczne jest zrozumienie mechanizmów regulujących napięcie mięśniówki gładkiej oskrzeli. Działają tu dwa podstawowe układy:

1. Układ przywspółczulny – acetylocholina:

- acetylocholina pobudza **receptory muskarynowe M3** w mięśniówce gładkiej oskrzeli,
- efekt: **skurcz mięśniówki gładkiej** → zwężenie oskrzeli (obturacyja),
- acetylocholina pobudza również wydzielanie gruczołów egzokrynnych dróg oddechowych → wzrost oporu w drogach oddechowych.

2. Układ współczulny – adrenalina (beta-2-mimetyki):

- adrenalina pobudza **receptory beta-2-adrenergiczne** w mięśniówce gładkiej oskrzeli,
- efekt: **rozkurcz mięśniówki gładkiej** → rozszerzenie oskrzeli (bronchodilatacja),
- spadek oporu w drogach oddechowych → łatwiejszy przepływ powietrza.

Dlaczego objawy astmy nasilają się w nocy?

W ciągu dnia dominuje układ współczulny (wydzielanie adrenaliny) → oskrzela są rozszerzone. W nocy i wieczorem dominuje układ przywspółczulny (acetylocholina) → oskrzela ulegają zwężeniu → nasilenie duszności, świstów i kaszlu.

Ważne przypomnienie: w sercu dominują receptory **beta-1**, w oskrzelach – **beta-2**. Beta-blokery nieselektywne blokują zarówno beta-1 (serce), jak i beta-2 (oskrzela) → mogą powodować skurcz oskrzeli. Beta-blokery kardioselektywne blokują głównie beta-1 → bezpieczniejsze u pacjentów z astmą.

Patomechanizm astmy

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, objawiającą się:

- świszczącym oddechem,
- dusznością (głównie wydechową),
- uczuciem ściskania w klatce piersiowej,
- kaszlem (często suchym, napadowym).

Charakterystyczna cecha: **zmienna częstość i nasilenie objawów** – mogą ustępować samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Typy astmy:

- **Astma alergiczna** – częstsza, typowa dla dzieci, współistnienie innych chorób atopowych (AZS, alergiczny nieżyt nosa), zapalenie eozynofilowe, dobra odpowiedź na GKS wziewne.
- **Astma niealergiczna** – częstsza u dorosłych, gorsza odpowiedź na GKS wziewne.

Fazy reakcji alergicznej w astmie

Faza wczesna (natychmiastowa):

- kontakt alergenu z receptorami na powierzchni **mastocytów** (komórek tucznych),
- uwolnienie mediatorów zapalnych: **histamina, leukotrieny, enzymy proteolityczne**,
- natychmiastowa obturacyja dróg oddechowych.

Faza opóźniona (6–8 godzin po kontakcie z alergenem):

- aktywacja limfocytów TH2,
- uwolnienie cytokin zapalnych,
- migracja granulocytów eozynofilowych do błony śluzowej dróg oddechowych,
- produkcja IgE i receptorów IgE na mastocytach,
- uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych,
- nadreaktywność oskrzeli.

Konsekwencje nieleczonej astmy

Nieleczona astma prowadzi do **przebudowy oskrzeli** (remodeling):

- zwłóknienie błony podstawnej,
- przerost mięśni gładkich,
- przerost gruczołów śluzowych i komórek kubkowych,
- wzmożona proliferacja naczyń krwionośnych.

Efektem końcowym jest **przetrwiała obturacyja dróg oddechowych** – czyli de facto POChP. Dlatego leczenie przeciwzapalne astmy jest tak ważne.

Stopnie ciężkości astmy i schemat leczenia

Stopień	Ciężkość	Leczenie
1	Lekka	Brak leczenia lub GKS wziewny w małej dawce
2	Lekka	GKS wziewny w małej dawce
3	Umiarkowana	GKS wziewny w małej dawce + LABA
4	Ciężka	GKS wziewny w średniej/dużej dawce + LABA ± LAMA ± leki przeciwleukotrienowe ± teofilina
5	Ciężka	Jak stopień 4 + GKS doustnie lub leki biologiczne

Leki kontrolujące przebieg astmy

Glikokortykosteroidy wziewne (GKS wziewne) – lek pierwszego rzutu w astmie

> Gdyby na egzaminie pojawiło się pytanie o lek pierwszego rzutu w astmie – odpowiedź to glikokortykosteroid wziewny.

GKS wziewne są **najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi** w leczeniu astmy. Działają głównie na fazę opóźnioną reakcji alergicznej:

- zmniejszają syntezę cytokin przez limfocyty TH2,
- zmniejszają aktywację eozynofiliów,
- obniżają syntezę IgE i receptorów dla IgE,
- hamują napływ eozynofiliów stymulowany przez alergen,
- zmniejszają syntezę mastocytów,
- **zwiększają ilość receptorów beta-2-adrenergicznych** (synergizm z beta-2-mimetykami).

Preparaty: beklometazon, budezonid, flutikazon, mometazon, cyklezonid.

Działania niepożądane (miejscowe):

- **grzybica jamy ustnej i gardła** (kandydoza),
- **chrypka**,
- kaszel.

Zapobieganie: po każdym podaniu GKS wziewnego pacjent powinien dokładnie przepłukać usta wodą.

LABA – długodziałające beta-2-mimetyki wziewne

LABA (Long-Acting Beta-2 Agonists) aktywują receptory beta-2-adrenergiczne, powodując rozkurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli. Stosowane **wyłącznie w połączeniu z GKS wziewnym** (nigdy w monoterapii w astmie).

Preparaty: formoterol, salmeterol (2 razy na dobę), wilanterol (raz na dobę).

Działania niepożądane:

- tachykardia,
- drżenie mięśniowe,
- **hipokaliemia** – beta-2-mimetyki powodują przemieszczenie jonów potasu do wnętrza komórek, co może prowadzić do spadku stężenia potasu w surowicy.

SABA – krótkodziałające beta-2-mimetyki wziewne

SABA (Short-Acting Beta-2 Agonists) stosowane są **doraźnie** – w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli.

Preparaty: salbutamol, fenoterol.

Właściwości:

- szczyt działania po **15 minutach**,
- czas działania: **4–6 godzin**,
- stosowane także w zapobieganiu skurczowi oskrzeli wywołanemu wysiłkiem fizycznym.

Uwaga: zwiększone zużycie SABA świadczy o **niewłaściwej kontroli astmy** i konieczności intensyfikacji leczenia.

LAMA – długodziałające leki przeciwocholinergiczne

LAMA (Long-Acting Muscarinic Antagonists) blokują receptory M3, zapobiegając skurczowi oskrzeli wywołanemu przez acetylocholinę. W astmie stosowane u pacjentów z ciężkim przebiegiem (stopień IV lub V), gdy leczenie GKS + LABA jest niewystarczające.

Preparat: tiotropium.

SAMA – krótkodziałające leki przeciwcholinergiczne

SAMA (Short-Acting Muscarinic Antagonists) stosowane w zaostrzeniach astmy, w skojarzeniu z SABA.

Preparat: bromek ipratropium.

Właściwości:

- początek działania później niż salbutamol,
- maksymalny efekt po **30–60 minutach**,
- czas działania do **6 godzin**.

Działania niepożądane: suchość w ustach, gorzki smak.

Leki przeciwleukotrienowe

Montelukast – antagonist receptoru leukotrienowego. Hamuje działanie leukotrienów uwalnianych z mastocytów i eozynofili:

- powoduje rozszerzenie oskrzeli,
- poprawia czynność płuc,
- zmniejsza objawy i częstość zaostrzeń.

Efekt przeciwzapalny mniejszy niż GKS wziewnych.

Glikokortykosteroidy doustne

Stosowane w zaostrzeniach astmy (hydrokortyzon dożylnie, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon doustnie) oraz w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej.

Krytyczna zasada dotycząca odstawiania GKS doustnych:

> **Sterydów doustnych stosowanych dłużej niż tydzień NIE wolno odstawiać z dnia na dzień.** Konieczna jest stopniowa redukcja dawki.

Dlaczego? Egzogenne sterydy hamują przysadkę mózgową w produkcji ACTH (adrenokortykotropiny). Spadek ACTH → spadek produkcji endogennej kortyzolu przez nadnercza. Nagłe odstawienie → nadnercza nie są gotowe do produkcji kortyzolu → **ostra niewydolność kory nadnercza** → nagły, istotny spadek ciśnienia tętniczego (hipotensja) → potencjalnie śmiertelne powikłanie.

Działania niepożądane GKS doustnych (ogólnoustrojowe):

- wzrost ciśnienia tętniczego,
- zwiększone ryzyko cukrzycy,
- rozstępy skórne,
- nasilenie osteoporozy,
- osłabienie siły mięśniowej,
- zaćma.

Leki biologiczne

Stosowane u pacjentów z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo leczenia stopnia IV/V:

- **Omalizumab** – przeciwciało monoklonalne przeciwko **IgE**. Uniemożliwia łączenie IgE z mastocytami i ich degranulację. Zmniejsza dawkę GKS, poprawia kontrolę astmy, zmniejsza częstość zaostrzeń.
- **Reslizumab, mepolizumab** – przeciwciała monoklonalne przeciwko **interleukinie 5 (IL-5)**. Stosowane w ciężkiej astmie eozynofilowej.

Swoista immunoterapia alergenowa (SLIT)

Stosowana u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa lub uczulonych na roztocza kurzu domowego, gdy zaostrzenia występują pomimo GKS wziewnych. Ryzyko wstrząsu anafilaktycznego. Długi czas leczenia.

Leczenie zaostrzeń astmy

W zaostrzeniu astmy stosujemy:

- **tlen**,
- **GKS ogólnoustrojowo** (hydrokortyzon dożylnie),

- **SABA** (salbutamol wziewny),
- **SAMA** (bromek ipratropium wziewny),
- ewentualnie **antybiotykoterapię** (jeśli zaostrzenie wywołane infekcją bakteryjną).

7. Farmakoterapia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Kontrola napędu oddechowego – kluczowe różnice u pacjentów z POChP

Ośrodek oddechowy zlokalizowany jest w **rdzeniu przedłużonym** (pniu mózgu). Czynność oddechowa jest kontrolowana przez stężenie CO₂ i O₂ we krwi tętniczej.

U zdrowych osób:

- hemoreceptory w rdzeniu przedłużonym reagują na **podwyższone ciśnienie parcjalne CO₂** → pobudzenie ośrodka oddechowego,
- hemoreceptory w kłębkach szyjnych reagują na **spadek ciśnienia parcjalnego O₂** → pobudzenie ośrodka oddechowego.

U pacjentów z POChP:

- pacjenci są zaadaptowani do **wyższych wartości CO₂** we krwi → mechanizm CO₂-zależny nie funkcjonuje prawidłowo,
- pacjenci są zaadaptowani do **niższych wartości O₂** we krwi → oddech jest stymulowany głównie przez **spadek saturacji**.

Prawidłowa saturacja u pacjentów z POChP: 88–92% (u zdrowych: 97–100%).

Krytyczna zasada tlenoterapii w POChP:

> **Tlenoterapię u pacjentów z POChP prowadzimy bardzo ostrożnie, pod kontrolą, przy niskim przepływie tlenu.** Zbyt intensywna tlenoterapia może wyłączyć ośrodek oddechowy (bo usuwa jedyny bodziec stymulujący oddychanie – niską saturację) i doprowadzić do zatrzymania oddechu.

Różnica między astmą a POChP

Cecha	Astma	POChP
Obturacja	Odwracalna	Trwała (nieodwracalna)
Próba rozkurczowa	Dodatnia	Ujemna
Zmienność objawów	Duża (w ciągu dnia i z dnia na dzień)	Mała
Główna przyczyna	Alergia	Palenie tytoniu
Lek pierwszego rzutu	GKS wziewny	LAMA

Etiologia i epidemiologia POChP

Najczęstsza przyczyna POChP: palenie tytoniu (ponad 90% przypadków). Palenie generuje przewlekły stan zapalny w drogach oddechowych, prowadząc do ich przebudowy i trwałej obturacji.

Ważna uwaga: e-papierosy nie są bezpieczną alternatywą dla tradycyjnych papierosów. Obie formy palenia wiążą się z:

- zwiększonym ryzykiem POChP,
- zwiększonym ryzykiem raka płuca,
- zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

Inne przyczyny POChP:

- zanieczyszczenie powietrza,
- niedobór alfa-1-antytrypsyny (rzadka przyczyna genetyczna),
- przebyta gruźlica płuc,
- nadreaktywność oskrzeli.

Według WHO POChP jest **trzecią najczęstszą chorobą na świecie**.

Patomechanizm i obraz kliniczny POChP

Przewlekły stan zapalny prowadzi do:

- przebudowy dróg oddechowych,
- trwałej obturacji dróg oddechowych,

- rozdęcia płuc (rozedmy),
- zaburzenia wymiany gazowej,
- rozwoju **nadciśnienia płucnego**,
- w konsekwencji – **prawokomorowej niewydolności serca** (objawem jest obustronny obrzęk kończyn dolnych).

Objawy kliniczne POChP:

- przewlekły kaszel (największy po przebudzeniu),
- przewlekłe odkrztuszanie plwociny,
- duszność – początkowo wysiłkowa, z czasem spoczynkowa,
- łatwe męczenie się,
- utrata łaknienia,
- depresja.

Objawy przedmiotowe:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej,
- zmniejszona ruchomość oddechowa przepony,
- wypuk nadmiernie jawny,
- ściszone szmery pęcherzykowe,
- wydłużony czas wydechu,
- świsty i furczenia.

Rozpoznanie: spirometria – **FEV1/FVC < 0,7 po inhalacji leku rozkurczowego** (ujemna próba rozkurczowa – świadczy o trwałej, nieodwracalnej obturacji).

Leczenie POChP

Postępowanie niefarmakologiczne (najważniejsze!)

> **Postępowaniem pierwszego rzutu u pacjenta z POChP jest całkowite zaprzestanie palenia tytoniu.** To jedyne postępowanie, które istotnie spowalnia progresję choroby.

Inne elementy:

- unikanie zanieczyszczenia powietrza,
- rehabilitacja oddechowa,
- **coroczne szczepienia przeciwko grypie**,
- szczepienie przeciwko pneumokokom co 5 lat,
- szczepienie przeciwko COVID-19,
- szczepienie przeciwko RSV.

Szczepienia są kluczowe, ponieważ **najczęstszą przyczyną zaostrzenia POChP jest infekcja dróg oddechowych.**

Farmakoterapia POChP – lek pierwszego rzutu

> **Lekiem pierwszego rzutu u pacjenta z POChP jest LAMA (długodziałający lek przeciwcholinergiczny).**

Preparat: tiotropium.

LAMA w większym stopniu niż LABA zmniejsza częstość zaostrzeń i hospitalizacji.

Schemat leczenia farmakologicznego POChP

1. **Monoterapia LAMA** – leczenie pierwszego rzutu.
2. **LAMA + LABA** – leczenie skojarzone, skuteczniejsze niż monoterapia.
3. **LAMA + LABA + GKS wziewny** – trójlekowa terapia wziewna, stosowana przy niewystarczającej kontroli objawów i częstych zaostrzeniach.

Uwaga: GKS wziewne w POChP **nie wolno stosować w monoterapii** – zawsze w skojarzeniu z LABA.

Inne leki stosowane w POChP

Teofilina:

- niewielkie działanie rozkurczające oskrzela,
- **poważne ryzyko zaburzeń rytmu serca**,
- wąski indeks terapeutyczny,
- nie należy stosować, jeśli dostępne są leki wziewne.

Roflumilast (inhibitor PDE4):

- zmniejsza częstość zaostrzeń,
- skutki niepożądane częstsze niż przy lekach wziewnych.

Antybiotyki makrolidowe (azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna):

- przewlekłe stosowanie zmniejsza częstość zaostrzeń POChP,
- ryzyko: rozwój lekooporności bakterii, zaburzenia słuchu,
- brak danych dotyczących stosowania dłużej niż rok.

Leki mukolityczne (acetylocysteina):

- zmniejszają ryzyko zaostrzeń u części chorych (szczególnie nieprzyjmujących GKS wziewnych).

Terapia zastępcza alfa-1-antytrypsyną:

- stosowana wyłącznie u pacjentów z potwierdzonym niedoborem alfa-1-antytrypsyny.

Tlenoterapia w POChP

Wskazania do długoterminowej tlenoterapii domowej:

- saturacja < 88% lub ciśnienie parcjalne O₂ < 55 mmHg,
- saturacja 88% lub ciśnienie parcjalne O₂ 60 mmHg przy współistnieniu nadciśnienia płucnego, obrzęków obwodowych lub czerwienicy.

Tlenoterapia zwiększa przeżywalność, poprawia hemodynamikę, wydolność wysiłkową i stan psychiczny.

Zaostrzenie POChP

Zaostrzenie POChP to nagłe pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego, wymagające włączenia dodatkowego leczenia. Najczęstsza przyczyna: **zakażenie układu oddechowego**. Zwykle trwa 7–10 dni.

Stopnie ciężkości zaostrzenia:

- **Lekkie:** wystarczające jest zastosowanie SABA (krótkodziałającego beta-2-mimetyku).
- **Umiarkowane:** wymaga SABA + antybiotyk lub GKS doustny.
- **Ciężkie:** wymaga hospitalizacji.

8. Farmakologia układu pokarmowego – choroba wrzodowa i zakażenie *Helicobacter pylori*

Fizjologia żołądka

Żołądek pełni kluczową rolę w trawieniu pokarmów. W jego błonie śluzowej wyróżniamy dwa typy komórek:

Komórki główne:

- produkują **pepsynogen** (enzym trawiący białka, aktywowany przez kwas solny do pepsyny).

Komórki okładzinowe:

- produkują **kwas solny (HCl)** – za pośrednictwem **pompy protonowej** (H⁺/K⁺-ATPazy),
- produkują **czynnik wewnętrzny Castla** – niezbędny do wchłaniania witaminy B12 w jelicie krętym.

Rola kwasu solnego:

- obniżenie pH żołądka,
- prawidłowe wchłanianie żelaza,
- niszczenie patogenów dostających się z pokarmem,
- wspomaganie trawienia białek.

Prostaglandyny (produkowane przez błonę śluzową żołądka):

- odpowiedzialne za produkcję śluzu i wodorowęglanów,
- odpowiedzialne za prawidłowe ukrwienie błony śluzowej żołądka,
- stanowią barierę ochronną błony śluzowej.

Dwa główne patomechanizmy uszkodzenia błony śluzowej żołądka

1. Długotrwałe stosowanie NLPZ:

NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) hamują **cyklooksygenazę 1 (COX-1)** w błonie śluzowej żołądka → spadek produkcji prostaglandyn → pogorszenie ukrwienia błony śluzowej i spadek produkcji śluzu ochronnego → zwiększone ryzyko choroby wrzodowej żołądka.

2. Przewlekłe zakażenie *Helicobacter pylori*:

- wywołuje przewlekły stan zapalny błony śluzowej żołądka,
- zwiększa ryzyko choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy,
- prowadzi do przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka,
- zanikowe zapalenie → zaburzone wchłanianie żelaza i witaminy B12 → **niedokrwistość z niedoboru żelaza lub witaminy B12**,
- przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka = **stan przednowotworowy** → ryzyko raka gruczołowego żołądka.

> **H. pylori jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka raka gruczołowego żołądka.**

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Wrzód to ubytek sięgający poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Najczęściej lokalizuje się w opuszcze dwunastnicy i żołądka.

Dwa najsilniejsze czynniki ryzyka:

1. zakażenie H. pylori (odpowiada za ponad połowę wrzodów),
2. stosowanie NLPZ.

Obraz kliniczny:

- **ból lub dyskomfort w nadbrzuszu przed posiłkiem** – typowe dla wrzodu dwunastnicy,
- **ból lub dyskomfort po posiłku** – typowe dla wrzodu żołądka,
- nudności, wymioty,
- często przebieg **bezoobjawowy**.

Powikłania choroby wrzodowej:

- **krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego** – smoliste stolce, fusowate wymioty, niedokrwistość, hipotensja,
- **perforacja wrzodu** – nagły przeszywający ból w nadbrzuszu, szybko rozwijające się zapalenie otrzewnej,
- **zwiększenie odżwiernika** – nudności, wymioty, zaleganie treści żołądkowej.

Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*

Diagnostyka H. pylori:

- **nieinwazyjna**: ocena antygenu H. pylori w kale,
- **inwazyjna**: w trakcie gastrokopii – pobranie wycinka na **test ureazowy** (dodatni wynik = zakażenie H. pylori).

Terapia pierwszego rzutu – terapia poczwórna z bismutem:

> **IPP + bismut + metronidazol + tetracyklina**

To jest schemat do zapamiętania na egzamin. Cztery składowe: inhibitor pompy protonowej, bismut i dwa antybiotyki (metronidazol i tetracyklina).

Terapia drugiego wyboru (gdy niedostępna terapia z bismutem):

- IPP + amoksycylina + klarytromycyna + metronidazol (terapia poczwórna bez bismutu).

Terapia przy oporności na klarytromycynę:

- IPP + dwa antybiotyki spośród: klarytromycyna, amoksycylina, metronidazol – przez 14 dni.

Terapia drugiego wyboru po niepowodzeniu terapii z bismutem:

- IPP + amoksycylina + lewofloksacyna.

Tolerancję leczenia można poprawić przez zastosowanie probiotyków: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium*.

Inhibitory pompy protonowej (IPP)

Mechanizm działania: IPP hamują **nieodwracalnie pompę protonową (H⁺/K⁺-ATPazę)** w komórkach okładzinowych żołądka → zahamowanie wydzielania kwasu solnego → wzrost pH żołądka. Efekt trwa **1–3 dni** (do czasu syntezy nowych części pompy protonowej).

Wskazania:

- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,
- choroba refluksowa przełyku (GERD),
- leczenie eradykacyjne zakażenia H. pylori,
- zespół Zollingera-Ellisona,

- profilaktyka gastropatii u pacjentów stosujących NLPZ przewlekle,
- osłona przy podwójnej terapii przeciwpłytkowej po implantacji stentu,
- osłona przy stosowaniu riwaroksabanu 2,5 mg + ASA.

Preparaty: esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol.

Drogi podania: doustnie (leczenie ambulatoryjne) lub dożylnie (np. przy aktywnym krwawieniu z przewodu pokarmowego).

Działania niepożądane:

- hipergastrynemia (kompensacyjny wzrost wydzielania gastryny),
- bakteryjne zakażenie żołądka (wzrost pH sprzyja namnażaniu bakterii),
- zwiększone ryzyko zakażenia **Clostridioides difficile** (biegunka poantybiotykowa),
- dolegliwości żołądkowo-jelitowe,
- bóle głowy,
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych,
- zmniejszone wchłanianie **witaminy B12** i ketokonazolu.

Antagoniści receptora H2

Blokują receptory histaminowe H2 w błonie śluzowej żołądka → hamowanie wydzielania kwasu solnego. Działają słabiej niż IPP, dlatego **nie są lekami pierwszego wyboru** w leczeniu choroby wrzodowej. Stosowane głównie w profilaktyce wrzodu stresowego.

Preparaty: cymetydyna, ranitydyna, nizatydyna, famotydyna.

Działania niepożądane: bóle głowy, zmęczenie, biegunki, zaburzenia smaku, przejściowy wzrost transaminaz, działanie antyandrogenne (szczególnie cymetydyna), interakcje z innymi lekami (hamowanie cytochromu P450).

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Wiążą lub neutralizują kwas solny w żołądku. Działają słabiej niż IPP i antagoniści H2. Stosowane 1–3 godziny po posiłku. Nie powinny być przyjmowane z innymi lekami (mogą zaburzać ich wchłanianie).

Preparaty: tlenek magnezu, wodorotlenek glinu, krzemian magnezu i glinu, węglan wapnia, alginiany.

Leki chroniące błonę śluzową

- **Związki bizmutu** – tworzą fizyczną barierę na powierzchni owrzodzenia, działają bakteriobójczo na H. pylori.
- **Sukralfat** – tworzy ochronną warstwę na powierzchni wrzodu.
- **Mizoprostol** – analog prostaglandyny E1, zwiększa produkcję śluzu i wodorowęglanów, stosowany jako gastroprotekcja u pacjentów przyjmujących NLPZ.

9. Choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa i zespół jelita drażliwego

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

Patomechanizm: spadek ciśnienia **dolnego zwieracza przełyku** → cofanie się treści żołądkowej do przełyku → stan zapalny błony śluzowej przełyku.

Konsekwencje nieleczonej GERD:

- zapalenie przełyku,
- zwężenie przełyku,
- **metaplasja jelitowa** – przemiana nabłonka wielowarstwowego płaskiego w jednowarstwową walcowatą = **przełyk Barretta** (stan przednowotworowy),
- **rak gruczołowy dolnego odcinka przełyku.**

Przyczyny obniżonego napięcia dolnego zwieracza przełyku:

- twardzina,
- cukrzyca,
- choroby neurologiczne (demyelinizacyjne, polineuropatia alkoholowa).

Leczenie GERD:

- **IPP** – leki pierwszego wyboru,
- **leki prokinetyczne** – jeśli IPP są niewystarczające.

Cechy kliniczne: choroba przewlekła z okresami zaostrzeń i remisji. U 80% pacjentów dolegliwości nawracają po roku od zakończenia leczenia.

Leki prokinetyczne

Leki prokinetyczne poprawiają perystaltykę przewodu pokarmowego, zwiększają ciśnienie w dolnym zwieraczu przełyku i przyspieszają opróżnianie żołądka.

Itopryd:

- blokuje obwodowe receptory dopaminowe D₂,
- hamuje aktywność acetylocholinesterazy,
- **nie przechodzi przez barierę krew-mózg** → brak działań ośrodkowych,
- nie wykazuje powinowactwa do receptora 5-HT₄ → **brak ryzyka zaburzeń rytmu serca**,
- działania niepożądane: hiperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe,
- dawkowanie: 3 × 50 mg przez 8 tygodni.

Metoklopramid:

- wykazuje działania **ośrodkowe** (przeciwwymiotne) i **obwodowe** (prokinetyczne),
- **nie należy stosować przewlekłe** (dłużej niż 5 dni) – ryzyko dyskinez,
- stosowany krótkotrwale w leczeniu nudności i wymiotów (chemioterapia, po zabiegach chirurgicznych),
- działania niepożądane: bóle głowy, dyskinezy, ginekomastia.

Cisapryd:

- rzadko stosowany ze względu na **ryzyko zaburzeń rytmu serca** (wydłużenie odstępu QT, zwiększone ryzyko bradykardii).

Dyspepsja czynnościowa

Dyspepsja czynnościowa obejmuje dwa zespoły:

Zespół dolegliwości poposiłkowych:

- uczucie pełności poposiłkowej lub wczesnej sytości przez co najmniej 3 dni w tygodniu,
- **lek pierwszego rzutu: itopryd** (lek prokinetyczny) + wspomagająco IPP.

Zespół bólu nadbrzusza:

- uciążliwy ból lub pieczenie w nadbrzuszu przez co najmniej 1 dzień w tygodniu,
- **lek pierwszego rzutu: IPP.**

Warunki rozpoznania: dolegliwości muszą zaburzać codzienną aktywność przez ostatnie 3 miesiące, przy pojawieniu się objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem. Konieczne wykluczenie zakażenia H. pylori.

Leczenie niefarmakologiczne: mniejsze objętości posiłków, częstsze jedzenie, zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie NLPZ, eradykacja H. pylori.

Zespół jelita drażliwego (IBS)

Epidemiologia: objawy stanowią 25–30% porad specjalistycznych i 12% porad u lekarza rodzinnego. Częściej u kobiet.

Obraz kliniczny: mogą dominować biegunki, zaparcia lub bóle brzucha.

Leczenie:

- dieta wysokobłonniowa, bogata w błonnik pokarmowy,
- **loperamid** – gdy przeważają biegunki,
- **itopryd** – gdy przeważają zaparcia.

10. Leki przeciwbiegunkowe, przeczyszczające oraz przeciwwymiotne

Leki przeciwbiegunkowe

Priorytet w leczeniu biegunki: nawodnienie pacjenta (doustne lub dożylne).

Leki hamujące motorykę przewodu pokarmowego – opioidy

Morfina i inne opioidy zwiększają napięcie i rytmiczne skurcze jelit, zmniejszają aktywność prokinetyczną, wywołują skurcz zwieracza odźwiernika → efektem klinicznym są **zaparcia**.

> **Zaparcia są częstym i poważnym działaniem niepożądanym opioidów**, szczególnie u pacjentów z rozsiałym procesem nowotworowym wymagających długotrwałego leczenia silnymi opioidami.

Loperamid:

- lek przeciwbiegunkowy pierwszego rzutu w biegunce podróżnych,
- zmniejsza częstotliwość skurczów jelit,
- hamuje pasaż kału i skraca czas choroby,
- zmniejsza wydzielanie jelitowe,
- **wybiórczy wpływ na przewod pokarmowy** (nie przechodzi przez barierę krew-mózg w standardowych dawkach),
- działania niepożądane: senność, nudności.

Leki rozkurczowe

Stosowane w bólach brzucha towarzyszących biegunce lub IBS:

- atropina, hioscyna, propantelina, dicykloweryna, mebeweryna, rezerpina,
- działania niepożądane: suchość w ustach, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu.

Leki przeczyszczające

Wskazania:

- oczyszczanie jelita przed badaniem obrazowym lub zabiegami operacyjnymi,
- ułatwianie bolesnej defekacji,
- **przewlekła terapia opioidami** (zapobieganie zaparciom).

Przeciwwskazania: niedrożność jelit.

Uwaga: nadużywanie leków przeczyszczających może prowadzić do **atonii okrężnicy**.

Działania niepożądane: zaburzenia elektrolitowe.

Środki zwiększające objętość stolca

- metyloceluloza, otręby, agar,
- zawierają polimery polisacharydowe, które nie ulegają trawieniu w górnym odcinku przewodu pokarmowego,
- tworzą uwodnioną masę o większej objętości → ułatwiają perystaltykę,
- efekt widoczny po kilku dniach,
- konieczne odpowiednie nawodnienie.

Leki przeczyszczające osmotycznie czynne

- **sole** (siarczan magnezu) – wzrost ciśnienia osmotycznego → zwiększenie ilości płynów w świetle jelita → przyspieszenie pasażu; ryzyko retencji wody i hipermagnezemia,
- **alkohole cukrowe i cukry:** laktuloza, makrogol – bezpieczniejsze, stosowane przewlekłe.

Środki zmiękczające stolec

- dokuzan sodowy, olej arachidowy, ciekła parafina.

Środki przeczyszczające o działaniu drażniącym

- czopki glicerynowe – miejscowe działanie drażniące na błonę śluzową odbytnicy.

Leki przeciwwymiotne

Nudności i wymioty mogą być wywołane przez:

- infekcje wirusowe (adenowirusy, enterowirusy, norowirusy),
- chemioterapię,
- znieczulenie ogólne,
- ciążę,
- chorobę lokomocyjną.

Antagoniści receptora H1

Cynaryzyna, cyklizyna, prometazyna – stosowane głównie w chorobie lokomocyjnej i wymiotach ciążowych.

Antagoniści receptora muskarynowego

Hioscyna – stosowana w chorobie lokomocyjnej.

Antagoniści receptora 5-HT₃ (setrony)

Ondansetron, granisetron, dolasetron – najczęściej stosowane preparaty w profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów:

- po zabiegach operacyjnych,
- po radioterapii,
- po chemioterapii,
- u dzieci z wirusowymi zakażeniami przewodu pokarmowego.

Antagoniści receptora dopaminowego D₂

- **Pochodne fenotiazyny** – stosowane w nudnościach i wymiotach związanych z chorobami nowotworowymi, radioterapią, cytostatykami, opioidami.
- **Haloperidol, lewomepromazyna** – stosowane w opiece paliatywnej.
- **Metoklopramid** – działanie ośrodkowe (przeciwwymiotne) i obwodowe (prokinetyczne); nie stosować przewlekłe.
- **Domperidon** – podobny do metoklopramidu, ale nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

Antagoniści receptora NK₁ (nowsza generacja)

Aprepitant – stosowany w kontroli **późnej fazy wymiotów** spowodowanych przez cytostatyki (faza opóźniona, 24–120 godzin po chemioterapii).

Glikokortykosteroidy

Wysokie dawki GKS wykazują działanie przeciwwymiotne – stosowane jako element premedykacji przed chemioterapią.

Choroby zapalne jelit

Na zakończenie warto wspomnieć o dwóch ważnych chorobach zapalnych jelit:

Choroba Crohna:

- może dotyczyć **każdego odcinka przewodu pokarmowego** (od przełyku do odbytnicy),
- choroba autoimmunologiczna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG):

- dotyczy głównie **jelita grubego**,
- choroba autoimmunologiczna.

Leczenie obu chorób:

- **glikokortykosteroidy** – indukcja remisji,
- **aminosalicylany** (mesalazyna) – leki o działaniu przeciwzapalnym, szczególnie w WZJG,
- **leki immunosupresyjne** (azatiopryna, metotreksat) – leczenie podtrzymujące,
- **leki biologiczne** – inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab) – w przypadkach opornych na leczenie konwencjonalne.

— KONIEC —