

## KLINIČKI ZNAČAJ INTERAKCIJA I NEŽELJENIH EFEKATA GASTROINTESTINALNIH LEKOVA

BRANISLAVA R MILJKOVIĆ, MILENA POKRAJAC

*Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd*

***Ključne reči:*** interakcije, neželjeni efekti, gastrointestinalni lekovi

Mehanizmi delovanja lekova koji se upotrebljavaju u terapiji oboljenja gastrointestinalnog trakta veoma su različiti, pa su otuda i profili neželjenih efekata, kao i interakcija ove grupe lekova vrlo raznovrsni (1). Poznavanje mehanizama delovanja kao i mehanizama nastanka neželjenih efekata neophodno je za uspešnu i bezbednu terapiju oboljenja gastrointestinalnog trakta (2).

Od svih lekova koji su u upotrebi za lečenje bolesti i/ili poremećaja gastrointestinalnog trakta, najveću upotrebu imaju antiulkusni lekovi, lekovi za lečenje ulceroznog kolitisa i Crohn-ove bolesti, antiemetici i antidijaroici.

### **Lekovi koji se koriste u terapiji ulkusa**

Konvencionalni lekovi koji se koriste u terapiji ulkusne bolesti su: blokatori H<sub>2</sub> receptora, inhibitori protonske pumpe, antacidi, soli bizmuta i drugi (3). Neželjeni efekti terapije eradikacije *Helicobacter pylori* su često razlog nepoštovanja propisane terapije i niskog stepena komplijanse. Otuda je značajno da pacijenti budu obavešteni od strane farmaceuta i lekara o značaju poštovanja komplijanse u terapiji ulkusne bolesti, ali i o mogućim neželjenim efektima koji prate primenu ovih lekova, a mogu da utiču na prestanak terapije, kao i o mogućim

interakcijama ovih lekova. Pregled neželjenih efekata terapije ulkusne bolesti i njihove učestalosti predstavljen je tabelarno (Tabela I). Poznate interakcije lekova u terapiji ulkusne bolesti sa lekovima iz drugih terapijskih grupa predstavljene su u Tabeli II.

**Tabla I** Neželjeni efekti terapije ulkusne bolesti (4)

**Table I** Adverse effects to ulcer-healing drugs

Lek	Neželjeni efekat	
	Čest	Redak
Cimetidin	vrtočlavlca	glavobolja
Ranitidin	zamor	disfunkcija jetre
Famotidin	raš	poremećaji krvi
Nizatidin		bradikardija
		konfuzija
		intestinalni nefritis (cimetidin)
		ginekomastija (cimetidin)
Omeprazol	dijareja	fotosenzitivnost
Lanzoprazol	glavobolja	angioedem
Pantoprazol	mučnina	alopecija
	opstipacija	parestezija
	abdominalni bol	konfuzija
	raš	mijalgija
	vrtočlavlca	poremećaj ukusa
	zamor	ginekomastija
		leukopenija
		disfunkcija jetre
Sukralfat	opstipacija	mučnina
		suva usta
		raš
		vrtočlavlca
		glavobolja
		mučnina
Soli bizmuta	taman jezik	
	crna boja stolice	
	resorpcija bizmuta	
Mizoprostol	dijareja	
	abdominalni bol	
	poremećaj menstruacije	

**Tabela II** Primeri interakcija antiulkusnih lekova (4)**Table II** Examples of drug interactions with ulcer-healing drugs

Lek (A)	(B)	Efekt	Mehanizam
Cimetidin	beta blokatori	↑ B	↓ CL
	kalcijumovi antagonisti	↑ B	↓ CL, ↑resorpcija
	benzodiazepini	↑ B	↓ CL
	imipramin	↑ B	↓ CL
	fenitoin	↑ B	↓ CL
	teofilin	↑ B	↓ CL
	varfarin	↑ B	↓ CL
Ranitidin	teofilin	↑ B	↓ CL
Famotidin	nema podataka o kliničkom značaju		
Nizatidin			
Omeprazol	metotreksat	↑ B	↓ CL
	fenitoin	↑ B	↓ CL
	benzodiazepini	↑ B	↓ CL
	varfarin	↑ B	↓ CL
Lanzoprazol	nema podataka o kliničkom značaju		
Pantoprazol			
Bizmut helat	tetraciklini	↓ B	↓ resorpcija
Sukralfat	varfarin	↓ B	↓ resorpcija
	fenitoin	↓ B	↓ resorpcija
	tiroksin	↓ B	↓ resorpcija
	tetraciklini	↓ B	↓ resorpcija
Antacidi	tetraciklini		↓ B ↓ resorpcija

### ***Blokatori H<sub>2</sub> receptora***

Iskustvo sa cimetidinom i ranitidinom govori da blokatori H<sub>2</sub> receptora pripadaju veoma bezbednoj grupi lekova (4). Rizik od pojave svih neželjenih efekata je ispod 3%, a od ozbiljnih neželjenih efekata manji od 1%. Cimetidin inhibira aktivnost citohroma P450 i tako usporava metabolizam mnogih lekova. Ovaj mehanizam interakcije je naročito značajan za lekove sa uskom terapijskom širinom. Posledice istovremene primene cimetidina i teofilina su promenjen – smanjen klirens (CL), parametar stepena eliminacije leka, na 40% normalne vrednosti, kao i porast koncentracije teofilina u plazmi. Metabolizam fenitoina je, takođe, inhibiran i teorijski se može očekivati pojava toksičnosti. Poznat je i porast koncentracija u plazmi benzodiazepina (diazepam, flurazepam i triazolam) pri istovremenoj primeni ove grupe lekova i cimetidina. Istovremena primena cimetidina i varfarina je bezbedna uz odgovarajući monitoring. Ukoliko je stabilizaciju sa varfarinom teško postići i/ili ako čest monitoring nije moguć, preporuka je da se umesto cimetidina, koji je izrazit inhibitor metabolizma, primeni drugi blokator H<sub>2</sub> receptora.

### ***Inhibitori protonske pumpe***

Lanzoprazol i omeprazol pripadaju lekovima sa bezbednim profilom neželjenih efekata (rizik za pojavu ozbiljnih neželjenih efekata ovih lekova manji je od 1%) (5). Prisustvo hrane može da smanji biološku raspoloživost lanzoprazola, pa ga je zato potrebno uzeti pre obroka. Stepenn resorpcije omeprazola i pantoprazola ne zavisi od prisustva hrane tako da vreme uzimanja ovih lekova u zavisnosti od obroka nije od značaja. Svi lekovi iz ove grupe se metabolišu posredstvom citohroma P450, pa otuda stupaju u interakcije sa lekovima čiji se metabolički putevi odvijaju posredstvom istih enzimskih sistema (6,7). U poređenju sa omeprazolom, pantoprazol ima slabiji afinitet za enzimske sisteme odgovorne za metabolizam i za sada nisu zabeležene klinički značajne interakcije. Pri istovremenoj primeni omeprazola i fenitoina potreban je monitoring (merenje koncentracija fenitoina) terapije. Omeprazol može da produži vreme koagulacije kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom (posebno kada su doze više od 20 mg

dnevno) i zbog toga je, takođe, potreban monitoring terapije (određivanje protrombinskog vremena). Mada nije zabeležena klinički značajna interakcija između lanzoprazola i varfarina, fenitoina, teofilina i oralnih kontraceptiva, klirens navedenih lekova u prisustvu lanzoprazola može da bude povećan i zato je potreban oprez i razmatranje mogućnosti za odgovarajući monitoring. Pri istovremenoj primeni omeprazola i benzodiazepina može da bude potenciran efekat benzodiazepina, ali ne i pri primeni ostalih inhibitora protonske pumpe sa benzodiazepinima (4).

#### ***Soli bizmuta***

Primena soli bizmuta u terapiji ulkusa je relativno bezbedna (5). Kada se preparati bizmuta koriste u preporučenim dozama i kratkom vremenskom intervalu, rizik od intoksikacije bizmutom je nizak jer se mala količina bizmuta resorbuje. U renalnoj insuficijenciji može da dođe do kumulacije bizmuta.

#### ***Sukralfat***

Opstipacija je najčešći neželjeni efekat posle primene sukralfata i smatra se da potiče od sadržaja aluminijuma. U toku dugotrajne terapije ovim preparatom može doći do intoksikacije jer se 3-5% doze resorbuje, a rizik je veći kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom (4).

#### ***Antacidi***

Profil neželjenih efekata antacida zavisi od sadržaja aluminijuma i magnezijuma u preparatima, ili njihovog odnosa u kombinovanim preparatima. Antacidi koji sadrže natrijum-hidrogenkarbonat nisu pogodni za redovnu primenu zbog velikih količina natrijuma i uljendioksida koje se oslobađaju. Antacidi koji sadrže aluminijum uzrokuju pojavu opstipacije, dok oni koji sadrže magnezijum dovode do dijareje. Kada se primenjuju kombinovani preparati aluminijuma i magnezijuma, dijareja dominira kao neželjeni efekat. Iako se smatra da ovi preparati ne podležu resorpciji, mogućnost za intoksikaciju postoji naročito kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom. Svi antacidni lekovi umanjuju resorpciju nifedipina, ketokonazola i hinolona, ali stepen ovih interakcija nema kliničku značajnost (4).

### ***Značaj edukacije pacijenta u terapiji ulkusne bolesti***

Pacijent sa dijagnozom peptičkog ulcera ima potrebu za edukacijom o principima farmakoterapije zdravstvenog problema. Ova edukacija treba da obezbedi komplijansu odgovarajućoj propisanoj terapiji. Potrebno je da pacijenti koji su na terapiji eradikacije *Helicobacter pylori* budu upoznati da je za efikasnu terapiju potrebna kombinacija tri leka u kratkom vremenskom intervalu. Kada pacijenti prestanu sa terapijom pre vremena i/ili preskoče neke doze, neće doći do potpune eradikacije i ulcer će se ponoviti. Tako je komplijansa antiulkusne terapije veoma značajna za uspešnu eradikaciju *Helicobacter pylori*. Da bi se obezbedio visok stepen komplijanse potrebno je odabrati odgovarajući lek uzimajući u obzir profil neželjenih efekata, prisustvo drugih bolesti, istovremenu primenu drugih lekova. Na primer, pacijentima koji su osetljivi na penicilin za terapiju eradikacije ne treba propisivati amoksicilin(4). Pacijenti sa renalnom insuficijencijom imaju potrebu za korekcijom doze cimetidina ili za alternativnim agensom za koji nije potrebna korekcija doze. Potrebno je, takođe, da pacijenti budu upozoreni da ne koriste alkohol u toku terapije metronidazolom zbog mogućnosti pojave reakcije slične disulfiramu sa mučninom i glavoboljom. Mizoprostol ne bi trebalo da koriste trudnice zbog velikog rizika za dete. Takođe, potrebno je da pacijenti konsultuju farmaceuta i/ili lekara za upotrebu analgetika koji se izdaju bez lekarskog recepta. Preparati koji sadrže aspirin i ibuprofen je potrebno izbegavati i zameniti paracetamolom. Farmaceuti imaju značajnu ulogu i u davanju saveta o preventivi bolesti, promeni načina ishrane i života. Poznato je da pušenje i upotreba alkohola usporavaju ozdravljenje od ulcera i povećavaju refluks kiseline, kao i određena vrsta hrane (masna hrana, čokolada, kofein).

### **Lekovi koji se koriste u terapiji inflamatornih bolesti digestivnog sistema**

U terapiji inflamatorne bolesti organa za varenje koriste se kortikosteroidi, aminosalicilati i imunosupresivni agensi (8-10). Ostali lekovi, kao što su metronidazol, holestiramin, natrijum-kromoglikat i antibiotici širokog spektra su od koristi u nekim slučajevima, dok

ciklosporin, soli bizmuta i arsena, nikotin, sukralfat, citoprotektivni agensi mogu da se razmatraju kao alternativna terapija u budućnosti. Naglo povlačenje kortikosteroida iz terapije treba izbeći. Incidenca neželjenih efekata povećana je sa većim dozama prednizolona (doze više od 40 mg/dan) (8).

### ***Sulfasalazin***

Metaboliti *sulfasalazina* su odgovorni za obojen urin (jaka žuta boja). Eliminacija sulfapiridina zavisi od fenotipa bolesnika za reakciju acetilovanja. Pojava neželjenih efekata posle primene preparata sulfasalazina je česta. Smatra se da 30% pacijenata na terapiji sulfasalazinom ispolji neželjene efekte na sulfasalazin koji mogu biti dozno zavisni, zavisni od fenotipa reakcije acetilovanja ili dozno-nezavisne reakcije idiosinkrazije. Prva grupa obuhvata mučninu, kao i povraćanje, glavobolju, hemolitičku anemiju, retikulocitozu, methemoglobulinemiju, a druga grupa uključuje raš, disfunkciju jetre i pluća, aplastičnu anemiju...Neželjeni efekti terapije su ispoljeni u toku prve dve sedmice terapije, i veći broj neželjenih efekata je zavistan od koncentracije sulfapiridina u serumu (9). Danas postoji veliki broj formulacija aminosalicilata čijom primenom je moguće umanjiti ili onemogućiti ispoljavanje neželjenih efekata (8).

### ***Imunosupresivi, Azatiopirin i 6-merkaptopurin***

Česti neželjeni efekti imunosupresiva su raš i mučnina, dok su povećanje enzima jetre, alergijski hepatitis, trombocitopenija i leukopenija ređi. Zbog ovakvog profila neželjenih efekata potrebno je redovno praćenje pacijenata za proveru pojave supresije koštane srži, test funkcije jetre, uključujući bilirubin u serumu i alkalnu fosfatazu (9).

### ***Metronidazol***

Iskustvo u terapiji sa metronidazolom govori da se ovaj lek dobro podnosi. Posle primene metronidazola poznati su metalni ukus, glositis, parestezija (dozno zavisna i česta u toku produžene primene), tamni urin, urtikarija (10).

### ***Ciklosporin***

Najčešći neželjeni efekti posle primene ciklosporina su dozno-nezavisni: abdominalni bol, dijareja i povećanje telesne mase, dok su nefrotoksičnost i hepatotoksičnost dozno zavisni neželjeni efekti. Ciklosporin bi trebalo da bude rezervna terapija za ozbiljnu refraktarnu bolest, i potreban je oprezan monitoring pacijenata (9, 10).

### **Antiemetici**

Metoklopramid kao antagonist dopaminskih receptora koji prodire kroz krvno-moždanu barijeru ima neželjene efekte slične drugim dopaminskim blokatorima kao što su neuroleptici (11). Otuda profil neželjenih efekata obuhvata ekstrapiramidalni sindrom, distoniju, anksioznost, zbunjenost, mučninu, dijareju... Prokinetik cisaprid pripada grupi relativno bezbednih lekova koji ispoljavaju blage i retke neželjene efekte kao što su: abdominalni grčevi, dijareja, meteorizam, glavobolja...

### **Lekovi koji se koriste u terapiji opstipacije i dijareje**

Laksativi pripadaju grupi relativno bezbednih lekova, a reakcija osetljivosti na ove lekove je veoma retka (12). Simulantni laksativi mogu da izazovu ozbiljne abdominalne grčeve, intenzivan gubitak tečnosti i poremećaj elektrolita. Laksative koji sadrže natrijum bi trebalo izbegavati kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, renalnom insuficijencijom i bolesnika na dijeti sa niskim unosom natrijuma. Loperamid je poznati antidijaroik koji se relativno dobro podnosi, a profil neželjenih efekata obuhvata abdominalni bol, sanjivost, vrtoglavicu, zamor, nadutost, urtikariju...

### **Primena lekova u terapiji gastrointestinalnih oboljenja u toku trudnoće i laktacije**

Primena lekova koji se koriste u terapiji gastrointestinalnih poremećaja i/ili oboljenja je relativno česta u periodu trudnoće i laktacije (11). Otuda je od značaja poznavati bezbedni profil ovih lekova u specifičnoj populacionoj grupi trudnica i dojilja. Bezbednost primene



najčešće propisivanih gastrintestinalnih lekova u trudnoći i laktaciji predstavljena je u Tabeli III.

**Tabela III** Upotreba lekova u terapiji gastrintestinalnih oboljenja u trudnoći i laktaciji

**Table III** The safety of drugs used for treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy and breast-feeding

Lek	Dokumentovan rizik	
	trudnoća	laktacija
Cimetidin	+ / ?	+ / ?
Ranitidin	+ / ?	+ / ?
Omeprazol	+	+
Sulfasalazin	+	+ / ?
Mesalazin	+ / ?	+ / ?
Metoklopramid	+ / ?	+ / ?
Cisaprid	+ / ?	+ / ?

## Zaključak

Neželjeni efekti lekova koji se koriste u terapiji gastrintestinalnih poremećaja i/ili oboljenja su veoma raznovrsni i imaju različit stepen ispoljavanja. Poznavanje mehanizama nastanka neželjenih efekata neophodno je za prevenciju i umanjeње njihovog ispoljavanja, dok su prepoznavanje i tretman ispoljenih neželjenih efekata od značaja za sprovođenje racionalne terapije gastrintestinalnih poremećaja i/ili oboljenja. Jedan od čestih uzroka prestanka terapije i niskog stepena komplijanse jesu ispoljeni neželjeni efekti propisane terapije. Otuda je veoma važno upoznati pacijente o značaju poštovanja propisane terapije u cilju njenog uspeha, o mogućim ispoljenim neželjenim efektima, kao i načinu njihovog uklanjanja ili umanjeња. Poznavanje klinički značajnih

interakcija gastrointestinalnih lekova sa drugim istovremeno primenjenim lekovima, takođe, je neophodno za efikasnu ali i bezbednu terapiju gastrointestinalnih poremećaja. Odgovornost farmaceuta i lekara je da objektivno informišu bolesnika o: principima terapije gastrointestinalnih oboljenja, značaju načina života i ishrane, važnosti redovne terapije, kao i načinu umanjavanja neželjenih efekata koji prate propisanu terapiju.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF DRUG INTERACTIONS AND ADVERSE DRUG REACTIONS IN GASTROINTESTINAL DISORDERS

BRANISLAVA R MILJKOVIĆ, MILENA POKRAJAC

*Institute of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, Belgrade*

### **Summary**

The most frequently prescribed drugs used for the treatment of gastrointestinal disorders and/or diseases are drugs for peptic ulcer disease, drugs against ulcerative colitis and Chron's disease.

The experience with ulcer-healing drugs suggests that this group belongs to relatively safe group of drugs with common adverse reactions such as: dizziness, fatigue, rash, diarrhoea, headache, nausea, constipation, abdominal pain...H<sub>2</sub> receptor antagonist (cimetidine, ranitidine) and proton pump inhibitors are metabolized by cytochrome P450 isoenzymes and can potentially interact with other drugs that undergo cytochrome P450 metabolism. A wide range of drugs (corticosteroids, aminosalicylates, immunosuppressive agents) is available for treatment of Chron's disease and ulcerative colitis and these drugs are more vulnerable to adverse reactions than ulcer-healing drugs.

Successful and safe therapy relies upon patients adhering to their drug therapy. Beside educating patients about the principle of prescribed therapy it is also important to inform patient about common adverse effects associated with drug regimen and how to cope with them. Knowledge of adverse effects profile of drugs for gastrointestinal disorders and their clinically significant interactions are important for prevention and treatment of unwanted effects.

**Key words:** interactions, adverse drug reactions, gastrointestinal drugs

## Literatura

1. Varagić VM. Farmakologija digestivnog trakta. U: Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija, 18.izd., Beograd,ELIT.Medica, 2003: 417-36.
2. Pokrajac M, Brzaković B, Galetin A. Farmakokinetika i interakcije lekova u terapiji ulkusne bolesti. Arh farm 1998; 4: 343-51.
3. Weihrauch TR. Functional disorder of the gastrointestinal tract. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM.eds. Clinical Pharmacology. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 339-46.
4. Kinnear M. Ghosh S. Peptic ulcer disease. In: Walker R, Edwards C. Eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:135-52.
5. Lamers CBHW. Esophagus, stomach and duodenum. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM.eds. Clinical Pharmacology. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 347-56.
6. Pokrajac M. Farmakokinetička osnova interakcija i neželjenih dejstava lekova. U: : Anđelković D i sar. Ur. Neželjena i toksična dejstva lekova. Bačka Palanka: KK «DIS», 2001: 57-61.
7. Pokrajac M. Farmakokinetika, 2.izd. Interakcije i neželjeni efekti lekova. Beograd: 2002: Grafolik, 265-84.
8. Corazza GR, Ciccocioppo R. Small bowel disease. In : Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM.eds. Clinical Pharmacology. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 357-61.
9. Ardizzone S, Porro GB. Large bowel diseases. In: *Ibid*: 363-77.

10. Evans BK. Inflammatory bowel disease. In: Walker R, Edwards C. Eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 153-68.
11. Janković SM. Neželjena dejstva lekova koji se koriste u terapiji oboljenja digestivnog trakta. U: Anđelković D i sar. Ur. *Neželjena i toksična dejstva lekova*. Bačka Palanka: KK «DIS», 2001: 139-49.
12. Luscombe DK. Constipation and diarrhoea. In: Walker R, Edwards C. Eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 169-82.