

LEKOVI U TERAPIJI PEPTIČKOG ULKUSA, GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA I INFLAMATORNE BOLESTI CREVA

RADICA M. STEPANOVIĆ-PETROVIĆ*, MAJA A. TOMIĆ

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

Napredak u razumevanju patogeneze i terapiji acido-peptičkih oboljenja kulminirao je otkrićem *Helicobacter pylory* i inhibitora protonske pumpe. Danas je poznato da eradikacija *H. pylory* efikasno pomaže zarašćivanju peptičkog ulkusa i sprečava vraćanje bolesti u većini slučajeva. Inhibitori protonske pumpe su lekovi izbora u zarašćivanju erozivnog ezofagitisa i peptičkog ulkusa zbog njihove sposobnosti da skoro u potpunosti inhibiraju produkciju kiseline. Mada ima još nekoliko otvorenih pitanja iz ove oblasti, opravdano je zaključiti da smo bitku protiv razarajućeg dejstva želudačne kiseline najzad dobili. Veliki korak je učinjen i u racionalnoj terapiji specifičnog oblika dijareje, inflamatorne bolesti creva zbog otkrivanja novih elemenata patofiziologije bolesti. Ovaj rad prikazuje lekove koji se koriste u savremenoj terapiji peptičkog ulkusa, gastroezofagealne refluksne bolesti i inflamatorne bolesti creva, dajući osnovne informacije o njihovim

* Autor za korespodenciju

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu,
Vojvode Stepe 450, POB 146, 11221 Beograd Srbija i Crna Gora

E-mail: racabbr@eunet.yu

mehanizmima dejstva, farmakokinetičkim karakteristikama, neželjenim efektima i interakcijama sa drugim lekovima. Na kraju, prikazana je i perspektiva novih istraživanja, od kojih se očekuje da dovedu do daljeg unapređenja terapije ovih oboljenja.

Ključne reči: H₂ antagonisti, inhibitori protonske pumpe, *Helicobacter pylory*, aminosalicilati, glikokortikoidi

Uvod

Pod terminom acido-peptička oboljenja podrazumevaju se: gastroezofagealni refluks, benigni „peptički” ulkus želuca i duodenuma, sekundarni ulkus zbog korišćenja uobičajenih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i retki oblik ulkusa nastao kao posledica Zollinger-Ellison-ovog sindroma. Smatra se da u većini ovih bolesti razvoj kliničkih simptoma nastaje zbog izlaganja želudačnoj kiselini određenih delova gastrointestinalnog trakta (GIT-a). Zato je temelj terapije ovih bolesti kontrola gastričnog aciditeta, čak i onda kada ovakav pristup možda nije usmeren na rešavanje osnovnog patofiziološkog procesa bolesti.

Napredak u razumevanju patogeneze i terapiji acido-peptičkih oboljenja kulminirao je otkrićem *Helicobacter pylory* i inhibitora protonske pumpe. Danas je poznato da eradikacija *H. pylory* efikasno pomaže zarašćivanju peptičkog ulkusa i sprečava vraćanje bolesti u većini slučajeva. Inhibitori protonske pumpe su lekovi izbora u zarašćivanju erozivnog ezofagitisa i peptičkog ulkusa zbog njihove sposobnosti da skoro u potpunosti inhibiraju produkciju kiseline. Mada ima još nekoliko otvorenih pitanja iz ove oblasti, opravdano je zaključiti da smo bitku protiv razarajućeg dejstva želudačne kiseline najzad dobili. Veliki napredak je učinjen i u racionalnoj terapiji specifičnog oblika dijareje, inflamatorne bolesti creva zbog napretka u razumevanju patofiziologije bolesti (1, 2, 3).

1. Farmakoterapija ulkusa i gastroezofagealnog i refluksa

1.1. Antiulkusna terapija

Peptički ulkus je fokalni prekid kontinuiteta mukoze GIT-a koji zahvata celu debljinu epitela i slojeve ispod njega. Ulkus može biti lociran u želucu, duodenumu, ezofagusu i jejunumu posle gastroenterostomije (4). Da li će ulkus nastati zavisi od ravnoteže između agresivnih (uglavnom želudačne kiseline i pepsina) i protektivnih faktora (uglavnom mukusa, bikarbonata i prostaglandina) koji štite mukožu i čine je rezistentnom na ulceracije. Peptički ulkus nastaje kao posledica nesposobnosti gastroduodenalne mukozne odbrane da zaštiti epitelne ćelije od korozivnih efekata hlorovodonične kiseline (HCl-e) i pepsina. Ranije se smatralo da centralnu ulogu u patogenezi peptičkog ulkusa imaju želudačna kiselina i pepsin, ali novija saznanja ukazuju da infekcija GIT-a bakterijom *H. pylory* može biti direktan uzrok nenormalne gastrične sekrecije (5).

Antiulkusna sredstva mogu se prema mehanizmu dejstva podeliti na:

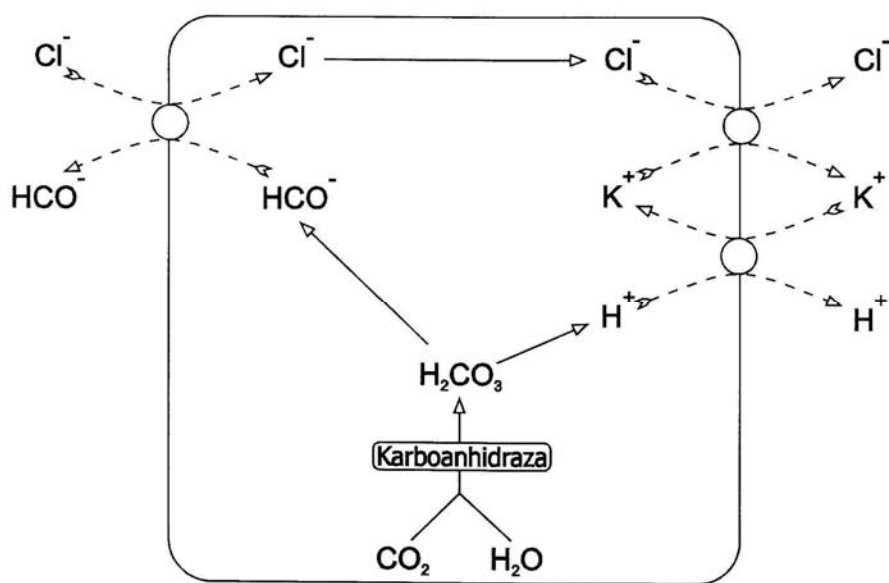
- Lekove koji redukuju lučenje želudačne kiseline. U ovu grupu spadaju H_2 antagonisti, inhibitori protonske pumpe i antimuskarinski lekovi.
- Lekove koji neutrališu želudačnu kiselinu – antacide.
- Lekove koji povećavaju otpornost sluznice želuca različitim mehanizmima. Ovde spadaju sukralfat, jedinjenja bizmuta i polusintetski prostaglandini.

Ovde svakako treba ubrojati i lekove koji se koriste za eradikaciju *H. pylory* – antisekretorne i antimikrobne lekove.

1.1.1. H_2 antagonisti

Mehanizam dejstva. H_2 antagonisti se kompetitivno vezuju za H_2 receptore na parijetalnim ćelijama, blokirajući njihovu stimulaciju histaminom. Ovo vezivanje dovodi do potpune inhibicije lučenja kiseline

koje izazivaju histamin i gastrin, kao i do smanjenja sekrecije koju izaziva acetilholin (ACh) (Slika 1). Kisela sredina je neophodna za konverziju pepsinogena u pepsin, pa je na ovaj način smanjena i količina nastalog pepsina. H₂ antagonisti ne samo da smanjuju bazalnu i stimulisanu (hranom, gastrinom, hipoglikemijom, ili vagusnom stimulacijom) želudačnu sekreciju za 90% ili više, već doprinose zarašćivanju duodenalnog ulkusa, kao što je pokazano brojnim kliničkim studijama. Antagonisti H₂ receptora su posebno efikasni za supresiju noćne sekrecije, koja predstavlja glavninu bazalne aktivnosti parijetalnih ćelija. Upravo zbog ovoga H₂ blokatori jesu efikasni u zarašćivanju duodenalnog ulkusa kod koga je najvažnija odrednica zarašćivanja, stepen noćne želudačne sekrecije. Osim toga, pacijenti sa refluksnim ezofagitisom koji se leče inhibitorima protonske pumpe, mogu da imaju obilnu gastričnu sekreciju tokom noći (tzv. noćno nadiranje kiseline), kada treba primeniti H₂ blokator. U svetu su registrovani: cimetidin, ranitidin, ranitidin bizmutcitrat, nizatidin i famotidin, a kod nas: ranitidin, famotidin i nizatidin (1, 6, 7).

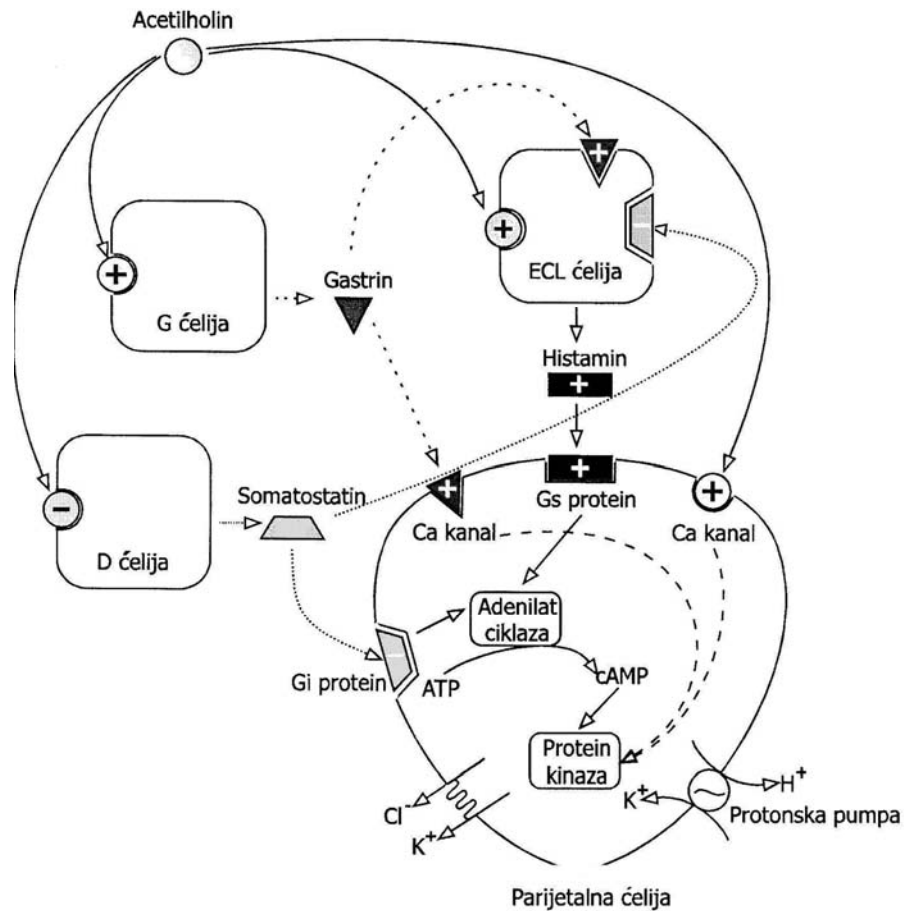


Slika 1. Mehanizam sekrecije želudačne kiseline (6)

Farmakokinetika, neželjeni efekti, interakcije. Posle oralne primene H₂ antagonisti se brzo i potpuno resorbuju. Najveće vrednosti u plazmi dostižu za 1-3 sata po primeni. Preparati cimetidina i ranitidina postoje i za intramuskularnu i intravensku primenu. Iako se svi H₂ antagonisti delom metabolišu u jetri, najveći deo doze se nepromenjen izlučuje urinom. Zbog ovoga je neophodna korekcija doze kod bubrežnih pacijenata. H₂ antagonisti su veoma bezbedna grupa lekova. Incidenca neželjenih efekata cimetidina je niža od 3%, dok je kod ostalih predstavnika ona ispod 1%. Neželjeni efekti koje izazivaju ranitidin, famotidin i nizatidin su blagi (glavobolja, mučnina, vrtoglavica, osip po koži). Cimetidin ponekad izaziva ginekomastiju u muškaraca i retko smanjenje seksualne funkcije. Ovo verovatno zbog umerenog afiniteta cimetidina za androgene receptore. Zbog inhibicije P450, cimetidin može da uspori metabolizam drugih istovremeno primenjenih lekova, uključujući oralne antikoagulanse, i triciklične antidepresive. Takođe može izazvati konfuziju kod starijih ljudi, a u retkim slučajevima depresiju koštane srži i srčane aritmije. Ranitidin ispoljava slab (desetostruko slabiji od cimetidina) inhibitorski efekat na citohrom P450, dok famotidin i nizatidin ne ispoljavaju inhibitorski efekat ove vrste.

1.1.2. Inhibitori protonske pumpe

Enzim H⁺-K⁺-ATP-aza odgovoran je za poslednju fazu sekrecije kiseline – razmenu jona vodonika iz citoplazme parijetalne ćelije za jon kalijuma iz lumena želuca (Slika 2). Inhibicijom ovog enzima blokira se lučenje kiseline nastalo kao odgovor na bilo koji stimulus – gastrin, ACh, histamin, insulin, hranu ili kofein. U slučaju Zollinger-Ellison-ovog sindroma (gastrinomi sa obilnom sekrecijom kiseline) inhibitori protonske pumpe su lekovi izbora.



Slika 2. Regulacija lućenja želudačne kiseline (5)

Mehanizam dejstva. Inhibitori protonske pumpe se posle resorpcije, prenose krvotokom do parijetalnih ćelija. Ovi lekovi su nedisosovani pri normalnom pH krvi i lako prolaze kroz ćelijsku membranu. Iz citozola parijetalnih ćelija inhibitori protonske pumpe koji se nalaze u formi „proleka” prolaze kroz membrane sekretornih kanalikula, gde se protonuju i konvertuju u svoj aktivni oblik, sulfenamid. Sulfenamid se onda ireverzibilno vezuje za sulfhidrilne grupe protonske pumpe. Potpuna inhibicija protonske pumpe nastaje

kada se dva molekula leka kovalentno vežu za molekul enzima. Na ovaj način inhibitori protonske pumpe smanjuju produkciju HCl-a za više od 95%. Sekrecija kiseline se obnavlja tek kada se nove molekule enzima sintetišu. U svetu su za kliničku upotrebu odobreni rabeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol i esomeprazol, a kod nas se na tržištu nalaze poslednja četiri leka (1, 6, 7).

Farmakokinetika, neželjeni efekti, interakcije. Inhibitori protonske pumpe su nestabilni pri niskom pH. Oralni farmaceutsko-tehnološki oblici (odloženo oslobađanje) su enterosolventne granule inkapsulirane u želatinski omotač (omeprazol i lansoprazol) ili enterosolventne tablete (pantoprazol i rabeprazol). Granule se rastvaraju jedino u alkalnom pH, tako da je sprečena razgradnja leka u kiseloj sredini ezofagusa i želuca. Posle brze resorpcije, inhibitori protonske pumpe dostižu maksimalnu koncentraciju u plazmi 2-3 časa po uzimanju leka. Omeprazol i pantoprazol se nalaze i u obliku praška za intravensku primenu odnosno infuziju. Poluvreme eliminacije je oko 1-2 sata, ali je trajanje njihovog dejstva mnogo duže. Zapravo, ovi lekovi se selektivno nakupljaju u sekretornim kanalikulama parijetalnih ćelija, gde se po aktiviranju, ireverzibilno vezuju za protonsku pumpu tako da korelacija između koncentracije u plazmi i terapijskog efekta ne postoji. Trajanje terapijskog efekta je znatno duže od poluvremena eliminacije, i iznosi oko 24-48 sati. Inhibitori protonske pumpe se metabolišu u jetri do različitih sulfo-konjugata, a eliminišu uglavnom (80%) renalnim putem. Hronična renalna insuficijencija i ciroza jetre ne utiču na akumulaciju leka pri režimu doziranja jednom na dan. Hepatična oboljenja, međutim značajno smanjuju klirens lansoprazola, pa treba smanjiti dozu kod pacijenata sa ozbiljnim hepatičnim oboljenjem. Inhibitori protonske pumpe su veoma bezbedni lekovi, sa incidencom pojave neželjenih efekata, pri uobičajenoj primeni, manjom od 1%. Najčešći neželjeni efekti su: nauzeja, abdominalni bol, konstipacija, flatulencija i dijareja. Mogu se javiti i subakutna miopatija, artralgijske, glavobolja i osip. Hipergastrinemija (>500 ng/l) može da se desi u oko 5-10% slučajeva pri dugotrajnoj upotrebi omeprazola. Gastrin je trofički faktor za epitelne ćelije i postoji teoretska mogućnost da povećanje gastrina može izazvati rast različitih vrsta tumora u GIT-u. Najozbiljniji neželjeni efekat je

hiperplazija ćelija sličnih enterohromafinim (enterochromaffin-like – ECL – cell) i gastrični karcinoidni tumor. Ova pojava je primećena kod pacova koji su bili dugotrajno na terapiji velikim dozama omeprazola, ali do sada nikada nije dokumentovana kod ljudi. Međutim, hipergastrinemija bi mogla da uzrokuje povratnu hipersekreciju želudačne kiseline, što bi moralo dovesti do prekida terapije (1, 5).

Za razliku od H₂ antagonista, posebno cimetidina, koji vrši inhibiciju sistema citohroma P450, u metabolizam inhibitora protonske pumpe su uključene samo dve podgrupe ovog sistema, te je neuporedivo smanjen broj interakcija (1, 8).

Upozorenje. Antagonisti H₂ receptora i inhibitori protonske pumpe mogu maskirati simptome gastričnog kancera, tako da posebnu pažnju treba obratiti onda kada se simptomi bolesti menjaju i u pacijenata starijih od 45 godina. Gastrični malignitet mora biti otklonjen pre otpočinjanja terapije ovim lekovima.

1.1.3. Antimuskarinski lekovi

Danas više nisu u upotrebi antimuskarinski lekovi za tretman peptičkog ulkusa.

1.1.4. Antacidi

Antacidi (najčešće sadrže aluminijumova i magnezijumova jedinjenja) se tradicionalno koriste u terapiji ulkusne bolesti, kao i kod neurozivnog gastroezofagealnog refluksa. Najbolje je antacide davati kada se simptomi već pojave, ili se očekuju, najčešće između obroka ili pred spavanje, četiri ili više puta dnevno. Konvencionalne doze antacida npr. 10 ml tri do četiri puta dnevno, pospešuju zarašćivanje ulkusa, ali manje efikasno nego antisekretorni lekovi. Ne postoje dokazi o vezi između zarašćivanja ulkusa i kapaciteta neutralizacije. Tečni preparati su efikasniji od čvrstih (3). Na našem tržištu se nalaze: aluminijum fosfat, dihidroksialuminijum natrijum karbonat hidrat, hidrotalcit (aluminijum magnezijum karbonat, hidroksid hidrat) (7).

Mehanizam dejstva. Svi antacidi su slabe baze (hidroksidi, karbonati, bikarbonati ili trisilikati). Oni hemijski neutrališu izlučenu

kiselinu, čime otklanjaju simptome ulkusa i omogućuju njegovo brže zalečenje (kod duodenalnog ulkusa su efikasniji nego kod gastričnog). Kapacitet antacida za neutralizaciju je različit, kao i njihova jačina (1). Antacidi imaju mukoprotektivni efekat koji nije povezan sa neutralizacijom želudačne kiseline. Smatra se da je mehanizam ovog dejstva stimulacija produkcije prostaglandina (9).

Farmakokinetika, neželjeni efekti, interakcije. Antacidi deluju lokalno i najvećim delom se ne resorbuju. Jedan mali deo uzetog preparata se resorbuje i može dovesti do neželjenih efekata. Mnogi antacidi sadrže natrijum, čija resorpcija, pogotovo kod hronične primene, predstavlja potencijalnu opasnost za srčane i bubrežne bolesnike. Antacidi dovode do smanjene biološke raspoloživosti mnogih lekova (digoksin, varfarin, nesteroidni antireumatici, preparati gvožđa). Ovaj efekat nije uvek predvidiv, pa se ne savetuje istovremeno uzimanje antacida i lekova sa sistemskim dejstvom (5). Većina interakcija se može izbeći uzimanjem antacida dva sata pre ili posle drugih lekova (1).

1.1.5. Mukoprotektivi

Među mukoprotektive se ubrajaju jedinjenja bizmuta, prostaglandini, sukralfat i karbenoksolon. U našoj zemlji su registrovani jedino preparati bizmuta: bizmut subcitrat i bizmut subgalat + bizmut subnitrat.

Premda su **preparati bizmuta** u upotrebi već više od 90 godina, danas ponovo dobijaju na značaju. Tome najviše doprinosi otkriće baktericidne aktivnosti jedinjenja bizmuta protiv *H. pylory*. Koloidna jedinjenja bizmuta su dokazala svoju efiksanost u terapiji peptičkog ulkusa i često se koriste u okviru tzv. „trostruke terapije”. Među mukoprotektivna dejstva se ubrajaju: oblaganje baze ulkusa, adsorbovanje pepsina, povećanje lokalne sinteze prostaglandina, kao i stimulisane produkcije bikarbonata. Mala količina bizmuta koja se resorbuje, eliminiše se urinom. Pri oštećenju renalne funkcije, povećanje plazma koncentracije bizmuta može izazvati encefalopatiju. Među neželjene efekte se ubrajaju nauzeja, povraćanje, i crno obojen jezik i stolica. Ovo poslednje neželjeno dejstvo je bezopasno. Trikalijum dicitratbizmut smanjuje resorpciju tetraciklina (3).

Misoprostol je stabilni analog PGE₁. Ovaj polusintetski prostaglandin inhibira sekreciju HCl-a kako bazalnu, tako i pod dejstvom hrane, histamina, pentagastrina i kofeina, direktnim dejstvom na parijetalne ćelije. Misoprostol povećava krvni protok u mukozu, kao i sekreciju mukusa i bikarbonata. Daje se oralno za preveniranje gastričnih oštećenja pri hroničnoj upotrebi NSAID. Neželjeni efekti su: dijareja, abdominalni grčevi, kontrakcije uterusa.

Sukralfat je kompleks aluminijuma i saharoza oktasulfata. Sukralfat disosuje u kiseloj sredini želuca. Negativno naelektrisani anjoni saharoza oktasulfata imaju afinitet prema pozitivno naelektrisanim proteinima na površini ulkusa, i na taj način stvaraju gel sa mukusom. Sukralfat poseduje veći afinitet za ulkus duodenuma, nego za gastrični ulkus. Ovaj mukoprotektiv stimuliše produkciju prostaglandina koji dalje potpomažu regeneraciju ćelija mukoze i stimulišu sekreciju bikarbonata. Daje se oralno, a među neželjena dejstva se ubrajaju konstipacija, i interakcije - zbog jona aluminijuma se povećava mogućnost interakcija sa drugim lekovima za sistemska primena.

Karbenoksolon je derivat glicirizinske kiseline koji ima sposobnost produkcije mukusa, koji oblaže i štiti želudac. Među neželjena dejstva se ubraja aldosteronski efekat, pa dovodi do retencije natrijuma i vode. Drugi neželjeni efekti su miopatija i glavobolja.

1.1.6. Eradikacija *H. Pylori*

Infekcija sa *H. pylori* je jedan od faktora rizika za nastanak gastričnog, a naročito duodenalnog ulkusa, kao i za maligno oboljenje želuca. Eliminacija *H. pylori* može dovesti do dugotrajne remisije ulkusa, ali retko može doći i do reinfekcije. Pre nego što se pristupi eradikaciji prisustvo bakterije treba potvrditi. Kombinacija inhibitora sekrecije želudačne kiseline sa antibakterijskim lekovima je visoko efikasna u eradikaciji *H. pylori*. Kolitis pod dejstvom antibiotika se retko javlja.

Trostruka jednonedeljna terapija koja se sastoji od inhibitora protonske pumpe, amoksicilina i klaritromicina ili metronidazola dovodi do eradikacije u 90% slučajeva. Nakon ove terapije nije potrebno

nastavljati antisekretorni tretman (sa inhibitorima protonske pumpe ili antagonistima H₂ receptora), sem u slučaju hemoragija ili perforacije. Rezistencija na klaritromicin ili metronidazol je mnogo češća nego na amoksicilin i može se javiti u toku lečenja. Obično se otpočinje sa kombinacijom amoksicilina i klaritromicina, a ukoliko ne dođe do eradikacije, nastavlja se sa amoksicilinom i metronidazolom. Ranitidin bizmut citrat može da se upotrebi umesto inhibitora protonske pumpe. Savetuje se da se kombinovana terapija klaritromicinom i metronidazolom sprovodi pod stručnim nadzorom specijaliste. Neuspeh terapije se obično pripisuje rezistenciji na antimikrobnu terapiju ili slabom komplijansom. **Trostruka dvonedeljna terapija** daje veću mogućnost eliminacije bakterije u poređenju sa jednonedeljnim režimom doziranja, ali su neželjeni efekti češći, a komplijansa je smanjena. Dvonedeljna dvojna terapija koja podrazumeva primenu inhibitora protonske pumpe i jednog antimikrobnog leka se ne preporučuje jer daje nizak stepen eradikacije. U lečenju rezistentnih slučajeva, posle pozitivnog nalaza na *H. pylory*, može se primeniti dvonedeljna terapija trikalijum dicitratbizmuta i inhibitora protonske pumpe sa dva antibakterijska leka. Tinidazol ili tetraciklin u kombinaciji sa drugim antibioticima i antisekretornim lekovima se ponekad mogu koristiti za eradikaciju ove bakterije. Nema dovoljno podataka o eradikacionoj terapiji u pacijenata koji su inficirani sa *H. pylory*, ali nastavljaju terapiju NSAID-a (3).

Mehanizmi dejstva antibiotika koji se koriste za eradikaciju *H. pylory*. **Amoksicilin**, kao i ostali penicilini inhibiraju sintezu ćelijskog zida bakterije. Dejstvo amoksicilina je baktericidno. **Klaritromicin** je makrolidni antibiotik, metil-derivat eritromicina. Ovaj makrolid se vezuje za 50S subjedinicu bakterijskog ribozoma, i ometa translokaciju peptidnog lanca. Ovo dovodi do poremećaja u sintezi proteina i inhibicije rasta mikroorganizama. **Metronidazol** je baktericid, koji se nalazi u formi proleka, a redukcijom pod dejstvom ferodoksina prelazi u aktivnu formu. Ovaj lek je efikasan protiv anaerobnih i mikroaerofilnih (*H. pylory*, *E. histolytica*) patogena, koje ubija oštećujući im DNA. **Tetraciklini** su bakteriostatici koji se vezuju za 30S subjedinicu

bakterijskih ribozoma i na taj način blokiraju dejstvo tRNA. Bakterija nije u mogućnosti da sintetiše proteine i njen razvoj je zaustavljen.

Najčešći neželjeni efekti ovih antibiotika su: amoksisilin – mučnina, povraćanje, dijareja, gastroenteritis, raš; klaritromicin – mučnina, povraćanje, glavobolja; metronidazol – mučnina, povraćanje, tamniji urin, a posle produžene primene – leukopenija, konvulzije i periferne neuropatije; tetraciklini – mučnina, povraćanje, dijareja, glavobolja, nakupljaju se u zubima i kostima. Iz navedenog je jasno zašto su nauzeja, povraćanje i dijareja najčešći neželjeni efekti pri kombinovanju odgovarajućih antibiotika.

1.1.7. Ulkus izazvan nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL)

Aspirin i drugi NSAIL-i utiču na razvoj gastričnog ulkusa, a u manjoj meri i na nastanak ulkusa duodenuma. Ovi agensi takođe mogu izazvati i hemoragičnu erozivnu gastropatiju. Pretpostavlja se da ovi lekovi utiču na stvaranje ulkusa i erozija iz sledećih razloga: 1. NSAIL su direktno toksični za mukozu; 2. NSAIL inhibiraju sintezu prostaglandina i tako slabe protektivnu sposobnost mukoze; 3. NSAIL mogu dovesti do prekida mukusne barijere i omogućiti povratnu difuziju vodonikovih jona; 4. NSAIL smanjuju sekreciju mukusa, gastričnih i duodenalnih bikarbonata, a mogu dovesti i do porasta lučenja HCl-a; 5. inhibicijom sinteze prostaglandina, NSAIL umanjuju brzinu obnavljanja epitelijalnih ćelija.

Postoje međutim, indicije da su noviji lekovi koji selektivno inhibiraju ciklooksigenazu tipa 2 (COX 2), npr.: nimesulid, celekoksib, rofekoksib, etorikoksib, bezbedniji i da predstavljaju manji faktor rizika za razvoj ulkusne bolesti, ali sa druge strane predstavljaju veći faktor rizika za neke kardiovaskularne pacijente (10, 11). Glikokortikoidi predstavljaju jedan od faktora rizika za nastanak ulkusa naročito ako se uzimaju istovremeno sa NSAIL. NSAIL imaju ulogu u nastanku ulceracija u distalnom delu tankog creva i kolonu, kao i u pogoršanju Crohn-ove bolesti i ulceroznog kolitisa. Ukoliko je moguće, treba hitno obustaviti dalje uzimanje NSAIL. **Misoprostol, H₂ antagonisti ili omeprazol** mogu ubrzati izlečenje ulkusa nastalih primenom NSAIL, a

izgleda da inhibitori protonске pumpe mogu ubrzati izlećenje čak i ako se nastavi sa primenom NSAIL-a (5).

1.2. Farmakoterapija gastroezofagealnog refluksa

Gastroezofagealna refluksna bolest (gastro-oesophageal reflux disease, GERD) podrazumeva oštećenje mukoze ezofagusa izazvano refluksom gastičnog ili intestinalnog sadržaja u ezofagus. GERD podrazumeva neerozivnu gastroezofagealnu bolest i erozivni ezofagitis. Lećenje GERD-a uključuje promenu načina života, primenu lekova, a u nekim slučajevima i operaciju. Početnu terapiju određuje intenzitet simptoma, a kasnije se terapija prilagođava dobijenim odgovorima. Za blage simptome GERD-a, predviđa se terapija **antacidima i alginatima**. Antacidi koji sadrže alginate formiraju sloj koji oblaže površinu sadržaja želuca, pa se na taj način smanjuje refluks i štiti ezofagealna mukoza. Histaminski **H₂ blokatori** smanjuju sekreciju HCl-a i mogu smanjiti upotrebu antacida i otkloniti simptome. Za refraktarne slućajeve preporučuje se primena **inhibitora protonске pumpe**. U slućaju da se radi o pacijentima sa ozbiljnom patologijom (ezofagitis, ezofagealna ulceracija, ezofaringealni refluks, Barrett-ov ezofagus) primenjuju se **inhibitori protonске pumpe**. Ako dođe do poboljšanja kliničke slike, terapiju treba smanjivati do nivoa koji obezbeđuje remisiju (smanjti dozu inhibitora protonске pumpe, ili preći na intermitentno doziranje; ili preći na terapiju H₂ antagonistima). Ukoliko se međutim, endoskopijom ustanovi erozivno, ulcerativano oboljenje ili oboljenje sa strikturama, tretman inhibitorima protonске pumpe treba produžiti sa minimalnom efektivnom dozom. Prokinetićki lekovi kao što su **metoklopramid** (najčešće upotrebljavan u ove svrhe), **cisaprid**, ili **domperidon** mogu poboljšati funkciju gastroezofagealnog sfinktera i ubrzati gastično pražnjenje (3). Sa druge strane, neki autori su mišljenja da prokinetici nisu posebno efikasni u ovoj bolesti (12).

Mehanizam dejstva i neželjeni efekti. Metoklopramid stimuliše gastićni motilitet olakšavajući oslobađanje ACh-a iz enterićnih neurona. Ovaj efekat metoklopramid postiže indirektno putem nekoliko razlićitih mehanizama na nivou enterićkog holinergićkog neurona: supresijom inhibitornih interneurona - antagonizmom na nivou 5-HT₃ receptora, i

stimulacijom ekscitatornih neurona aktivacijom 5-HT₄ receptora. Osim toga, metoklopramid ima antagonistička dejstva na nivou kako centralnih tako i perifernih dopaminskih D₂ receptora. Dejstvom na centralne dopaminske D₂ receptore ostvaruje se njegovo antiemetičko dejstvo (kao i neželjena dejstva), dok se perifernim antidopaminskim efektom ostvaruje prokinetička aktivnost, antagonizujući inhibitorni efekat dopamina na holinergički enterički neuron. Među najznačajnije, mada retke neželjene efekte se ubrajaju ekstrapiramidalni efekti (posebno u dece), hiperprolaktinemija, ponakad tardivna diskinezija pri produženoj terapiji. Svi ovi neželjeni efekti nastaju zbog centralnih antidopaminskih efekata.

Cisaprid stimuliše oslobađanje ACh-a u mienteričkom pleksusu putem agonističkog dejstva na nivou 5-HT₄ receptora. Ovaj lek pokazuje u izvesnom stepenu i 5-HT₃ antagonističko dejstvo. Do nedavno je cisaprid bio jedan od najviše korišćenih prokinetika, za različita oboljenja, ali od pre nekoliko godina je ovaj lek zabranjen za široku upotrebu u Americi, zbog njegovih **proaritmogenih dejstava**. Pokazano je da cisaprid produžava akcioni potencijal i QT interval na elektrokardiogramu. Kod nekoliko pacijenata je došlo do smrtnog ishoda zbog ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije, *torsades de pointes*, a produženje QT intervala je primećeno posebno u onih pacijenata koji su istovremeno sa cisapridom uzimali lekove koji su inhibirali citohrom P450 3A4. Među ove lekove spadaju: eritromicin, klaritromicin, flukonazol, ketokonazol i inhibitori HIV proteaze kao što su indinavir i ritonavir.

Mehanizam prokinetičkog efekta **domperidona** nije u potpunosti poznat. Hiperprolaktinemija je glavno neželjeno dejstvo domperidona, zbog antidopaminskog dejstva koje ovaj lek ima u delu CNS-a koji reguliše oslobađanje prolaktina. Domperidon inače slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, ali zato deluje na delove CNS-a koji ovu barijeru nemaju – deo za regulaciju povraćanja, temperature i oslobađanja prolaktina (6, 12).

2. Farmakoterapija inflamatorne bolesti creva

Pod inflamatornom bolešću creva (inflammatory bowel disease, IBD) podrazumeva se grupa hroničnih inflamatornih bolesti gastrointestinalnog trakta, nepoznate etiologije. Hronična IBD može se podeliti u dve osnovne grupe: ulcerativni kolitis (ulcerative colitis, UC) i Crohn-ovu bolest (Crohn's disease, CD). UC je nespecifična inflamatorna bolest kolona koja podrazumeva površinsku inflamaciju. Kod CD-a, međutim, inflamacija može zahvatiti tanko i debelo crevo, a ređe bilo koji segment GIT-a; inflamacija je fokalna, i može zahvatiti sve slojeve zida creva i biti povezana sa transluminalnim komplikacijama (abscesima i fistulama). Iako uzrok bolesti ostaje nepoznat, pretpostavlja se da su inflamacija i oštećenje posledica kaskadnih događaja i procesa koji su otpočeli pod dejstvom antigena, ili više njih kod genetski predisponirane osobe. Ovaj antigen-zavisani odgovor može biti odgovarajući - usmeren protiv nepoznatog patogena, ili neodgovarajući – usmeren protiv sopstvenog antigena. Organizam na ove intestinalne reakcije odgovara dijarejom, ulceracijama, eksudacijom uz enteropatiju sa gubitkom proteina, krvarenjem, i malapsorpcijom. Nakon inflamatornog odgovora sledi imuna aktivacija posredovana i uvećana preko nekoliko faktora, među kojima su najizraženiji: različiti citokini, kiseonički radikali, leukotrijeni. Cilj terapije kako UC-a tako i CD-i su kontrola inflamatornog procesa i nadoknada nutritijenata (2, 3, 13)

Osnovu farmakoterapije UC-a i CD-a predstavlja upotreba **aminosalicilata i kortikosteroida** lokalno ili sistemski. Kod pacijenata sa hronično aktivnom CD-u koji ne daju odgovor na uobičajenu terapiju, treba primeniti **azatioprin ili merkaptopurin**. Takođe se može primeniti **metronidazol** uz druge antimikrobne lekove kod aktivne CD-i sa perianalnom bolešću, ili u tretmanu sepse sa fistulama i perianalnom bolešću. Ne zna se da li je ovde metronidazol efikasan zbog svog antimikrobnog dejstva ili deluje nekim drugim mehanizmom (13). Uz ovo treba obratiti pažnju na ishranu a kod ozbiljne, hronično aktivne bolesti može se preduzeti hirurški zahvat (3).

Mehanizmi dejstva i neželjena dejstva. Od aminosalicilata najčešće se daje **sulfasalazin**. Sulfasalazin je kombinacija sulfonamida sulfapiridina sa **5-aminosalicilnom kiselinom**. 5-aminosalicilna kiselina

je aktivno jedinjenje, koje se oslobađa u kolonu i ne resorbuje se. Mehanizam dejstva ovog aminosalicilata je nepoznat. Pretpostavlja se da može da deluje kao skupljač slobodnih radikala, inhibitor produkcije prostaglandina i leukotrijena, i/ili da smanjuje neutrofilnu hemotaksu i generisanje superoksida. Neželjena dejstva su dijareja, osetljivost na salicilate i intersticijalni nefritis. Molekul sulfipiridina se resorbuje i izaziva neželjene efekte svojstvene ovoj grupi lekova (nauzeja, povraćanje, glavobolja, alergijske reakcije). Sulfasalazin se uglavnom ne koristi u tretmanu akutnog napada bolesti, već za održavanje remisije bolesti. U lečenju artritisa, sulfasalazin je takođe našao svoju primenu. Pacijenti koji pokazuju netolerantnost na lek zbog neželjenih dejstava, mogu preći na neki drugi aminosalicilat: **mesalazin** (5-aminosalicilna kiselina; registrovana kod nas), **olsalazin** (dva molekula 5-aminosalicilne kiseline koji su vezani za diazo vezu, koju razgrađuju bakterije kolona) i **balsalazid** (4-aminosalicilna kiselina). **Kortikosteroidi** su antizapaljenski i imunosupresivni lekovi koji ispoljavaju svoja dejstva tako što stupaju u vezu sa DNA i modifikuju gensku transkripciju: povećavaju sintezu nekih proteina, a inhibiraju sintezu drugih. U ovom indikacijskom području najčešće se koriste: **prednizolon** oralno (4-8 nedelja) i **budesonid** u obliku preparata sa modifikovanim oslobađanjem. Kortikosteroidi se uglavnom daju u akutnom napadu bolesti, a ne i u produženoj terapiji održavanja zbog njihovih neželjenih dejstava. U pacijenata koji su rezistentni na glikokortikoidnu terapiju, koriste se **azatioprin ili merkaptopurin**, a može se koristiti i **ciklosporin** (inhibitor kalcineurina). **Azatioprin** i njegov aktivni metabolit **merkaptopurin** koji se nalazi i u formi leka su purinski antimetaboliti koji inhibiraju gensku translaciju. Neželjena dejstva ovih lekova uglavnom proističu iz njihovih farmakoloških imunosupresivnih dejstava. U pacijenata koji ne reaguju na kortikosteroidnu i imunomodulatornu terapiju, ili ukoliko je ne podnose, a operacija se ne preporučuje, od skora je uveden imunosupresiv **infliksimab**. Infliksimab je imunoglobulin koji se vezuje za proinflamatorni citokin, tumor nekroza faktor alfa (TNF- α) i neutrališe njegovu aktivnost. Daje se u obliku intravenske infuzije. Kao neželjeno dejstvo može da se javi tuberkuloza (obično ekstrapulmonalno), ili pogoršanje srčane insuficijencije, kao i bol u

grudima, mišićima, zglobovima ili vilici. Pregled suportivne terapije IBD-a prevazilazi okvir ovog rada.

3. Perspektive

Postignut je impresivan napredak u lečenju acido-peptičkih oboljenja, pre svega zbog otkrivanja inhibitora protonske pumpe i uloge *H. pylory* u ovim oboljenjima. Nova terapijska otkrića u ovoj oblasti se očekuju u rešavanju problema krvarenja gastrointestinalnih ulkusa, kao i narasle rezistencije *H. pylory* na terapiju. Očekuju se unapređenja znanja o patofiziologiji GERD-a, koja bi nas odvela do pravog terapijskog pristupa u korekciji defekta u antirefluksnom sfinkterskom mehanizmu, i ponudio nam zamenu za dugotrajni tretman acido-supresivnim lekovima. Veliki pomak je učinjen u racionalnoj terapiji IBD-a, zahvaljujući naraslom znanju o patofiziologiji ove bolesti. Savremena istraživanja na polju unapređenja terapije ove bolesti usmerena su ka modifikovanju biološkog odgovora, i za sada su dobijeni obećavajući preliminarni klinički rezultati (14, 15).

DRUGS USED IN THERAPY OF PEPTIC ULCER, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

RADICA M. STEPANOVIĆ-PETROVIĆ*, MAJA A. TOMIĆ

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

Considerable advances in understanding the pathogenesis and in the treatment of acid-peptic conditions have occurred, culminating in the discovery of *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitors. We now know that eradication of *H. pylori* effectively promotes healing of peptic ulcers and prevents their recurrence in most cases. Proton pump inhibitors have become the drugs of choice in promoting healing from erosive esophagitis and peptic ulcer disease because of their ability to nearly completely suppress acid production. Although several clinical challenges still need to be met in this area, it is reasonable to conclude that the battle against the ravages of gastric acid is finally turning in our favor. More progress has been made in specific diarrheal disease, such as inflammatory bowel disease, where advances in understanding the pathophysiology have led to an increasingly rational approach to therapy. This paper presents the drugs used in therapy of peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease and inflammatory bowel disease in current clinical practice, by giving the main information about their mechanisms of action, pharmacokinetic characteristics, side-effects and interactions with other drugs. Finally, the prospective of new research, which is expected to improve the therapy of these diseases, is shown.

Key words: H₂-receptor antagonists, proton pump inhibitors,
Helicobacter pylori, aminosalicylates, corticosteroids

Literatura

1. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. U: Hardman JG, Limbird LE eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 1005-20.
2. Jafri S, Pasricha PJ. Agents used for diarrhea, constipation, and inflammatory bowel disease; agents used for biliary and pancreatic disease. U: Hardman JG, Limbird LE eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 1037-58.
3. BNF 47 March 2004. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Electronic version, 2004.
4. Porth CM. Pathophysiology Concepts of Altered Health States. Alterations in gastrointestinal function. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1998: 719-44.
5. Friedman LS, Peterson WL. Peptic Ulcer and Related Disorders. U: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998: 1596-616.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. The gastrointestinal tract. U: Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003: 367-79.
7. Ivanović Lj. (ur.). Registar lekova 2004. Centar za informacije o lekovima, Apotekarska ustanova, Beograd, 2004.
8. Kinnear M, Ghosh S. Peptic ulcer disease. U: Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 135-52.
9. Altman DF. Drugs used in gastrointestinal disease. U: Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 8th ed. Int. Ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001: 1064-76.
10. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. Lancet 2001; 357: 1222-3.
11. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433-42.
12. Pasricha PJ. Prokinetic agents, antiemetics, and agents used in irritable bowel syndrome. U: Hardman JG, Limbird LE eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 1021-36.
13. Glickman RM. Inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis and Crohn's disease. U: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998: 1633-45.
14. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, i sar. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 117: 58-64.

15. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271-77.