

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BOLESTI PROBAVNOG SUSTAVA

Diana Jurić

SADRŽAJ:

UVOD

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE PEPTIČNIH BOLESTI

Fiziologija izlučivanja želučane kiseline i peptične bolesti

Sredstva koja smanjuju kiselost želučanog sadržaja

Protektivi želučane sluznice

LAKSATIVI

Laksativi koji su aktivni u lumenu

Nespecifični stimulansi, iritansi ili kontaktni laksativi

Prokinetici

ANTIDIJAROICI

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA

ANTIEMETICI

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

SAŽETAK

UVOD

Probavni sustav započinje usnom šupljinom, koja je glavno područje interesa i rada doktora dentalne medicine. Novija istraživanja upućuju na moguću povezanost oralnog zdravlja i pojedinih bolesti probavnog sustava. Doktor dentalne medicine mogao bi u svojoj praksi susresti česte simptome i znakove vezane uz probavni sustav, kao što su nadutost i abdominalna bol, žgaravica, dispepsija, mučnina i povraćanje, proljev i konstipacija. Ovo također mogu biti i nuspojave brojnih lijekova.

Probavni sustav, osim što obavlja osnovnu funkciju digestije i apsorpcije unesene hrane i tekućine, također je i jedan od najvećih endokrinih sustava u tijelu, kao i sustav koji ima vlastitu živčanu mrežu. Crijevni živčani sustav sastoji se od dva spleta. Mijenterički splet može samostalno, neovisno o simpatičkim i parasimpatičkim živcima, nadzirati motilitet probavnog sustava, a submukozni splet sekreciju i lokalni protok krvi.

Utvrđeni su brojni čimbenici koji utječu na fiziologiju i funkciju probavnoga sustava. Ti čimbenici uključuju intestinalni mikrobiom, kronični stres, upalu i starenje, kao i vrlo važne interakcije na razini mozak-crijevo. Pojedine poremećaje probavnog sustava teško je dijagnosticirati, ali i liječiti. Razlog tomu još je uvijek nedovoljno razumijevanje preciznih mehanizama u podlozi GI motiliteta, apsorpcije, sekrecije, senzacija i upale. Neki od poremećaja uključuju patološki proces u probavnom traktu, kao što je primjerice upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD), dok se drugi, kao primjerice sindrom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*, IBS), smatraju „funkcionalnim“ poremećajima, s obzirom da ne postoji jasan strukturno ili biokemijski definiran uzrok.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE PEPTIČNIH BOLESTI

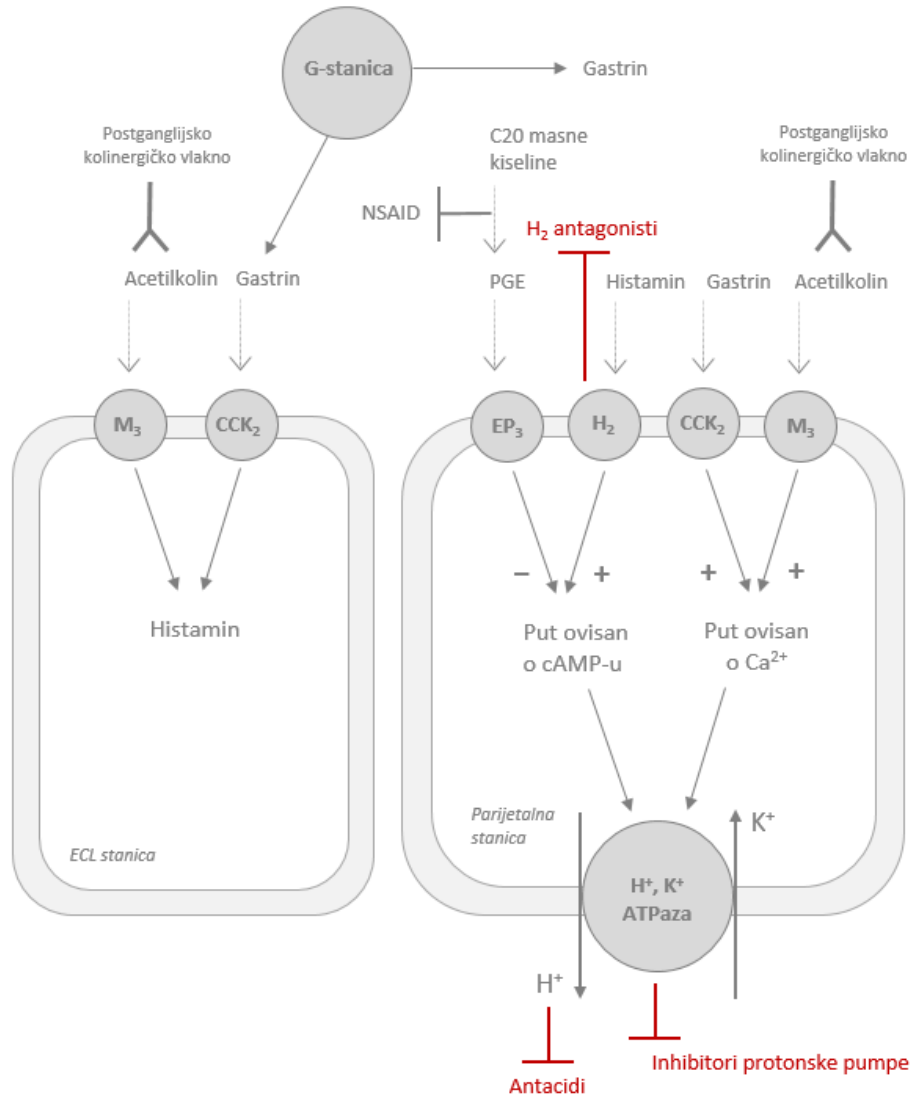
Fiziologija izlučivanja želučane kiseline i peptične bolesti

Miris i okus hrane, kao i sama pomisao na hranu, dovode do vagalne stimulacije G-stanica koje izlučuju gastrin (**Slika 1**). Lučenje gastrina dodatno se pojačava nakon distenzije želuca i dolaska proteina u želudac. Podraživanjem parasimpatikusa oslobađa se acetilkolin. Kada se izlučeni gastrin ili acetilkolin iz postganglijskih vlakana vagusa vežu za svoje receptore na parijetalnim stanicama, dolazi do porasta citosolskog kalcija i posljedičnog lučenja kiseline (H^+) putem protonske pumpe. Protonska pumpa je H^+/K^+ -ATPaza koja se nalazi na kanalikularnoj membrani

parijetalnih stanica i preko nje se u lumen želuca izlučuju vodikovi ioni. Osim parijetalnih stanica, receptore za acetilkolin i gastrin posjeduju također i želučane ECL stanice. Riječ je o stanicama koje nalikuju na enterokromafine stanice i koje se nalaze u neposrednoj blizini parijetalnih stanica. Kada acetilkolin i gastrin stimuliraju spomenute receptore, dolazi do oslobađanja histamina iz ECL stanica. Histamin se zatim veže za H₂ receptore na parijetalnim stanicama i potiče lučenje želučane kiseline.

Želučana kiselina, zajedno sa pepsinom, žučnim solima i enzimima gušterače, pripada fiziološkim čimbenicima koji djeluju agresivno na sluznicu gastroduodenuma. Osim toga, postoje i nefiziološki čimbenici koji sluznicu također čine osjetljivijom na djelovanje kiseline. Uključuju infekciju bakterijom *Helicobacter pylori* i gastrotoksične lijekove, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). S druge strane, GI sluznicu štiti nekoliko fizioloških mehanizama: 1) sekrecija sluzi i bikarbonata, čime nastaje mukozna barijera i pH gradijent između lumena želuca (niski pH) i sluznice (neutralni pH), 2) protok krvi kroz sluznicu, čime se uklanja suvišak kiseline koja difundira kroz epitelni sloj, te 3) čimbenici rasta i prostaglandini, koji su važni za regeneraciju i održavanje cjelovitosti sluznice. Ukoliko se spomenuta ravnoteža poremeti u korist agresivnih čimbenika, može doći do razvoja peptičnih bolesti. One obuhvaćaju gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), peptični ulkus i stresom inducirana oštećenja sluznice. GERB se razvija zbog refluksa želučanog sadržaja u jednjak, kao posljedica nekompetentnosti donjeg ezofagealnog sfinktera. Bolesnik se može žaliti na žgaravicu, regurgitaciju, povremenu grlobolju i kašalj. Žareća bol u epigastriju koja prestaje nakon uzimanja hrane najistaknutiji je simptom peptičnog ulkusa. Ulkus se odnosi na ogoljeli dio sluznice u probavnom traktu, koji nastaje uglavnom u želucu i dvanaesniku.

U liječenju peptičnih bolesti koriste se dvije skupine lijekova: lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog sadržaja te lijekovi koji štite sluznicu.



Slika 1. Fiziološka kontrola sekrecije želučane kiseline iz parijetalnih stanica želuca i zahvatne točke lijekova.

Fiziološki putevi označeni na razini parijetalne stanice mogu biti stimulacijski (+) ili inhibicijski (-). Sekrecija želučane kiseline postiže se stimulacijom muskarinskih (kolinergičkih), gastrinskih i histaminskih receptora. Crvenima znakovima označena su mjesta farmakološkog antagonizma, odnosno skupine lijekova koje se koriste u liječenju peptičnih bolesti. Skupina nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) može inducirati pojavu ulkusa putem inhibicije COX enzima. Na slici nije prikazan fiziološki put koji dovodi do smanjenja lučenja želučane kiseline (kiselina u

antralnim D-stanicama potiče lučenje somatostatina, koji preko svojih receptora na antralnim G-stanicama inhibira daljnje oslobađanje gastrina (negativna povratna sprega)).

Kratice: cAMP, ciklički adenzin-monofosfat; CCK₂, receptor za kolecistokinin B i gastrin, poznat još i kao CCKBR; ECL, stanice nalik na enterokromafine stanice (engl. *enterochromaffin-like cells*); EP₃, receptor za prostaglandin E₂; H₂, tip 2 receptora za histamin; M₃, tip 3 muskarinskih receptora; PGE₂, prostaglandin E₂.

Sredstva koja smanjuju kiselost želučanog sadržaja

Antacidi su slabe baze koje neutraliziraju želučanu kiselinu, pri čemu nastaju sol i voda. Iako postoje učinkovitiji lijekovi od njih, vrlo su popularan izbor za liječenje povremene žgaravice i dispepsije zbog niske cijene, dostupnosti bez recepta i brzine učinka. Primjenjuju se oralno, optimalno 1 i 3 sata poslije svakoga obroka te prije spavanja. U slučaju težih simptoma ili nekontroliranog refluksa mogu se uzimati i svakih 30 do 60 minuta. Pri istovremenoj primjeni drugih lijekova potreban je oprez, s obzirom da antacidi mijenjaju želučani, ali i urinarni pH. Time mijenjaju i brzinu otapanja i apsorpcije, biodostupnost i bubrežnu eliminaciju pojedinih lijekova. Razlikujemo dvije skupine: 1) antacide koji se dobro apsorbiraju (NaHCO₃ – soda bikarbona, CaCO₃) te 2) antacide koji se apsorbiraju slabije (pripravci s Al³⁺ ili Mg²⁺). S obzirom na moguće sistemske učinke, antacidi iz prve skupine rjeđe se koriste u praksi. Mogu uzrokovati podrigivanje zbog stvaranja CO₂ te metaboličku alkalozu. To ne vrijedi za magnezijev ili aluminijev hidroksid. Ova dva hidroksida često se kombiniraju u farmaceutskim pripravcima kako bi se poništili njihovi suprotni učinci na crijevo – laksativno djelovanje Mg²⁺ i konstipacijsko djelovanje Al³⁺. Antacid zaštićenog naziva Gastal® primjer je jedne takve fiksne kombinacije na tržištu.

H₂ antagonisti reverzibilni su i kompetitivni inhibitori H₂ receptora na parijetalnim stanicama želučane sluznice. Osim što fizički priječe vezanje histamina, pokazalo se da ovi lijekovi smanjuju i učinak izravne stimulacije parijetalnih stanica gastrinom ili acetilkolinom. Njihov učinak supresije bazalnog i noćnog lučenja želučane kiseline iznosi otprilike 70%. S obzirom da noćno lučenje kiseline uvelike ovisi o histaminu, ovi lijekovi mogu biti korisni za cijeljenje nekompliciranog ulkusa želuca i dvanaesnika. Osim toga, mogu se primijeniti i za liječenje nekompliciranog GERB-a i dispepsije te za prevenciju ulkusa uzrokovanih stresom. Skupini H₂ antagonista pripada cimetidin, ranitidin i famotidin (Famosan®; trenutno jedini na hrvatskom tržištu). Primjenjuju se najčešće oralno. Štetni su učinci rijetki pri oralnoj primjeni i uglavnom

uključuju proljev/opstipaciju, glavobolju i mijalgije. Cimetidin se značajno razlikuje od drugih predstavnika jer ostvaruje antiandrogene i estrogene učinke te inhibira enzime sustava citokroma P450. U većini kliničkih indikacija H₂ antagoniste potisnuli su inhibitori protonske pumpe.

Inhibitori protonske pumpe (IPP-ovi) najpotentniji su supresori lučenja želučane kiseline. Ireverzibilno blokiraju H⁺/K⁺-ATPazu u staničnoj membrani parijetalnih stanica i dovode do gotovo potpuna prestanka lučenja kiseline. Kao predlijekovi ostvaruju selektivno djelovanje putem tzv. ionske stupice. Riječ je o slabim bazama koje se ioniziraju u kiselim odjeljcima, kao što su kanalići parijetalnih stanica. Ionizacijom nastaje reaktivni kation koji uspostavlja kovalentne veze s protonskom pumpom i tako dovodi do njezine nepovratne inaktivacije. Da bi se obnovila funkcija protonske pumpe, potrebno je približno 24 sata za sintezu novih pumpi. Stoga se IPP-ovi najčešće uzimaju 1x dnevno, oralno, 1 sat prije doručka. Razmak od obroka je važan jer hrana ometa apsorpciju lijeka, ali i stimulira sekreciju kiseline u trenutku kad je već dosegnuta vršna koncentracija lijeka u krvi. Moguća je i intravenska primjena ovih lijekova. Za kliničku primjenu dostupni su esomeprazol (Emanera[®], Nexium[®]), lansoprazol (Larona[®], Lanzul[®]), omeprazol (Target Plus[®], Ultop[®]), pantoprazol (Acipan[®], Controloc[®], Nolpaza[®], i dr.) i rabeprazol (Ares[®]). IPP-ovi su lijekovi izbora u liječenju ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika, liječenju i prevenciji refluksnog ezofagitisa, te u hipersekrecijskim stanjima, kao što je Zollinger-Ellisonov sindrom. Primjenjuju se i u liječenju sluzničnih lezija nastalih zbog primjene NSAID-a, kao i prevenciji istih u rizičnim skupinama bolesnika. S obzirom da se NSAID-i često koriste u stomatološkoj praksi, doktor dentalne medicine treba pažljivo procijeniti rizične čimbenike za razvoj GI komplikacija. U slučaju dugotrajne terapije ili pri primjeni visokih doza neselektivnih NSAID-a potrebno je bolesniku preporučiti zaštitu sluznice. IPP-ovi se u kombinaciji s antibioticima primjenjuju i u eradikacijskoj terapiji infekcije bakterijom *H. pylori*. IPP-ovi se smatraju općenito sigurnim lijekovima. Pokazalo se, međutim, da potpuno suzbijanje lučenje HCl nosi neke rizike, kao što je veća mogućnost razvoja bakterijskih infekcija (HCl važna zapreka za kolonizaciju) te hipergastrinemija.

Protektivi želučane sluznice

Sukralfat je kompleks soli saharoze (sukroze) i sulfatnog aluminijevog hidroksida. U kiselom okolišu želuca polimerizira i tvori pokrov preko ulkusa ili erozija, čime stvara zaštitu od kiseline. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja uključuje i stimulaciju lučenja bikarbonata i prostaglandina.

Sistemska apsorpcija je zanemariva budući da je ovaj spoj teško topljiv; jedino je zbog aluminijskih soli moguća opstipacija. Sukralfat može vezati druge lijekove, stoga je potrebno uzeti u obzir moguće interakcije. Ovaj lijek inače se primjenjuje četiri puta na dan, prije obroka.

Za prevenciju ulkusa uzrokovanih lijekovima iz skupine NSAID primjenjuju se analozi prostaglandina. Misoprostol je analog PGE₁ koji ima dvojak učinak – inhibira sekreciju želučane kiseline (**Slika 1**) i djeluje kao protektiv sluznice. Poboljšava protok krvi kroz sluznicu i potiče lučenje sluzi i bikarbonata. No, zbog višekratnog doziranja i ozbiljnih nuspojava (abdominalni grčevi, proljev, jake kontrakcije maternice), misoprostol se u praksi rijetko upotrebljava u ove svrhe. Registriran je pod zaštićenim nazivom Mispregol® i najčešće se koristi u kombinaciji s mifepristonom (antagonist progesterona) za prekid trudnoće.

Spojevi bizmuta ostvaruju djelovanje slično sukralfatu. Osim toga, imaju i izravno antimikrobno djelovanje na *H. pylori*. Što se tiče štetnih učinaka, moguća je pojava crne stolice i zatamnjenje jezika.

LAKSATIVI

Završni čin probave je defekacija. Pojam „normalna stolica“ teško je definirati. Općenito je prihvaćeno da se „normalnom“ učestalosti pražnjenja crijeva smatra raspon od najviše tri puta dnevno do najmanje tri puta tjedno. Konstipaciju stoga možemo definirati kao otežano pražnjenje tvrde i suhe stolice dvaput tjedno ili rjeđe. Teži oblik konstipacije naziva se opstipacija i opisuje se kao nemogućnost spontanoga crijevnog pražnjenja akumulirane tvrde i suhe stolice.

Ukoliko se bolesnik žali na zatvor, potrebno je isključiti primjenu lijekova među mogućim uzrocima. Akutnu konstipaciju mogu uzrokovati lijekovi kao što su antikolinergici (antipsihotici, antiparkinsonici, spazmolitici), kationi (aluminij, kalcij, bizmut, željezo), opiodi i opći anestetici. Prekid dužeg uzimanja laksativa također prati konstipacija tijekom nekoliko dana. Ova kompenzacijska stanica odnosi se na vrijeme potrebno za nakupljanje fekalnih masa koje će ponovno pokrenuti fiziološki mehanizam defekacije. Osim toga, dugotrajna primjena laksativa može dovesti do disbalansa elektrolita, posebice hipokalijemije. Ona nastaje zbog enteralnog gubitka KCl, ali i NaCl i vode, uz posljedično povećano lučenje aldosterona. To pogoduje dodatnom gubitku kalija i bubrežnim putem. Rezultat je smanjenje crijevne peristaltike, što bolesnici mogu ponovno interpretirati kao zatvor.

Bolesniku je prikladno savjetovati prehranu s dovoljno vlakana i odgovarajući unos vode, odnosno povećanje volumena stolice. U slučaju stvarnog postojanja indikacije potrebno je primijeniti najblaži učinkoviti laksativ. Na temelju mehanizma djelovanja, laksativi se dijele u sljedeće skupine:

1. laksativi koji su aktivni u lumenu:

- laksativi koji bubre (metilceluloza)
- laksativi koji omekšavaju stolicu (glicerinski čepići i dokusat)
- osmotski laksativi (magnezijev hidroksid, laktuloza, PEG)
- sekretorni agensi (lubiproston)

2. nespecifični stimulansi, iritansi ili kontaktni laksativi:

- laksativi s pretežnim djelovanjem na tanko crijevo (ricinusovo ulje)
- laksativi s pretežnim djelovanjem na debelo crijevo (antrakinoni i difenilmetani)

3. prokinetici (koji djeluju primarno na motilitet):

- agonisti 5-HT₄ receptora (prukaloprid)

Laksativi koji su aktivni u lumenu

Laksativi koji bubre djeluju sporo i pospješuju defekaciju prirodnim učincima, stoga su jedini laksativi prihvatljivi za dugotrajniju primjenu. Ovoj skupini pripadaju prirodni biljni proizvodi, kao što su mekinje, laneno sjeme, psilijum i metilceluloza. Riječ je o hidrofilnim koloidima koji apsorbiraju vodu i stvaraju voluminozan gel. Time dovode do distenzije debelog crijeva i poticanja peristaltike. Zbog razgradnje biljnih vlakana bakterijama u debelom crijevu, moguća je nadutost i povećano stvaranje plinova (flatulencija).

Laksativi koji omekšavaju stolicu nisu jaki stimulatori defekacije i mogu se primijeniti oralno (dokusat) ili rektalno (klizma dokusata, čepići glicerina). Ovi surfaktanti smanjuju površinsku napetost stolice i dopuštaju vodi i lipidima da prodru u stolicu i omekšaju je.

Skupini *osmotskih laksativa* pripadaju slabo apsorbirajući šećeri (laktuloza) i soli, koje sadržavaju magnezijeve katione ili fosfatne anione (magnezijev hidroksid/citrat/sulfat i natrijev fosfat). Ova sredstva povećavaju intraluminalni osmotski tlak i tako navlače vodu u lumen crijeva. Soli dovode do pojave vodenaste stolice obično unutar tri sata. Sintetski disaharid laktuloza pod utjecajem crijevnih bakterija razgrađuje se na kratkolančane masne kiseline u kolonu, koje ostvaruju osmotsku aktivnost. Flatulencija je uobičajeni neželjeni učinak. Laktuloza je na tržištu dostupna u obliku sirupa pod zaštićenim nazivima Lactulade® i Portalak®. Ostvaruje laksativno djelovanje unutar 24 do 48 h od primjene. Skupina osmotskih laksativa uključuje još i izotoničnu otopinu za potpuno čišćenje kolona prije endoskopskih, radioloških ili kirurških procedura, koja sadržava inertni šećer polietilenglikol (PEG) i elektrolite. Primjena ovog pripravka ne uzrokuje promjene natrija, kalija ili vode. Za razliku od laktuloze, primjena PEG-a nije povezana sa stvaranjem plinova. Spomenuti pripravak na tržištu je poznat pod zaštićenim nazivom Moviprep®.

Lubiproston je novije odobreni prostanoidni aktivator tipa 2 kloridnih kanala koji se nalaze na apikalnoj membrani crijevnih epitelnih stanica. Pripada *sekretornim agensima* jer potiče izlučivanje kloridima bogate tekućine u crijevu. Time se intestinalni motilitet povećava, a prolaz stolice kroz crijevo olakšava. Lubiproston je registriran pod nazivom Amitiza® u nekoliko europskih država za liječenje kronične idiopatske konstipacije u odraslih i IBS-a u kojem prevladava konstipacija.

Nespecifični stimulansi, iritansi ili kontaktni laksativi

Kontaktne laksative imaju izravne učinke na enterocite, enteričke neurone i GI glatke mišiće. Smatra se da ovi lijekovi izazivaju upalu niskog stupnja u tankom i debelom crijevu, čime potiču nakupljanje vode i elektrolita te stimuliraju motilitet.

Ricinusovo ulje pripada skupini *kontaktne laksative s pretežnim djelovanjem na tanko crijevo*. Laksativni učinak u tankom crijevu ne ostvaruje ulje, nego nadražujuća ricinoleinska kiselina. Ona se oslobađa djelovanjem lipaze iz gušterače i dovodi do pojave vodenaste stolice unutar nekoliko sati. S obzirom na izrazito brz i snažan učinak, kao i moguće toksične učinke na intestinalni epitel i enteričke neurone, primjena ricinusovog ulja više se ne preporučuje.

Kontaktne laksative s pretežnim djelovanjem na debelo crijevo odnose se na dvije skupine: antrakinone i difenilmetane. Antrakinoni su organski spojevi dobiveni iz aloje, sene, krkavine i rabarbare. Aktivni oblik nastaje u kolonu, gdje bakterije hidroliziraju glikozidni vez i otpuštaju derivate koji zatim djeluju stimulacijski. Laksativni učinak nastupa unutar 2 sata od rektalne i unutar 12 sati od oralne primjene. Pojava karakteristične smeđe pigmentacije debelog crijeva obično je reverzibilna, kao i promjena boje urina u ružičastu, crvenu ili smeđu. U skupini difenilmetana potrebno je istaknuti bisakodil, na hrvatskom tržištu dostupan u obliku tableta i čepića pod zaštićenim nazivom Dulcolax®. Za aktivaciju lijeka također je potrebna hidroliza bakterijama u debelom crijevu. Laksativni učinak nastupa unutar 1 sat od rektalne i unutar 10 sati od oralne primjene. Bisakodil se koristi za kratkotrajno liječenje konstipacije u rasponu od najviše 5 dana. Pored konstipacije, koristi se i za čišćenje crijeva prije dijagnostičkih pretraga.

Prokinetici

Više od 90% ukupnog serotonina u organizmu nalazi se u probavnom traktu. Serotonin ima važnu ulogu u normalnoj motoričkoj i sekretornoj funkciji crijeva. S obzirom da su serotoninski 5-HT₄ receptori uključeni u regulaciju motiliteta, agonisti ovih receptora koriste se kao prokinetici. Stimulacija ekscitacijskih motoričkih neurona putem 5-HT₄ receptora pojačava oslobađanje acetilkolina u neuromišićnoj spojnici i potiče peristaltiku. Trenutno je na europskom tržištu odobren prukaloprid, pod zaštićenom nazivom Resolor®. Koristi se oralno za kroničnu konstipaciju u odraslih bolesnika u kojih ostali laksativi nisu učinkoviti.

ANTIDIJAROICI

Proljev se može definirati kao prekomjerno vodenaste stolice uz povećanje mase stolice na više od 300 g/dan. Uzroci proljeva su brojni. Infektivni gastroenteritis (virusi, bakterije, paraziti) i otrovanje hranom najčešće uzrokuju akutni proljev. U podlozi nastanka kroničnoga proljeva mogu biti razne infekcije, nepodnošenje ugljikohidrata, IBS, IBD, malapsorpcijski sindrom, endokrini poremećaji, kirurški zahvat ili tumori. Proljev mogu izazvati i brojni lijekovi, poput laksativa, antacida koji sadrže magnezijeve ione, kofeina, antineoplastičnih lijekova, kolhicina te brojnih antibiotika. Antimikrobna terapija može dovesti do poremećaja crijevnog mikrobioma, što omogućuje umnažanje bakterija koje mogu djelovati patogeno. Doktor dentalne medicine treba imati na umu mogućnost nastanka kolitisa izazvanog antibioticima zbog prekomjernog rasta bakterije *C. difficile*. Ukoliko bolesnik tijekom primjene antibiotika razvije jak proljev, bol u trbuhu i povišenu temperaturu, primjenu antibiotika treba prekinuti. Antibiotici koji najčešće uzrokuju ovaj poremećaj jesu klindamicin, ampicilin i cefalosporini.

Uvijek treba imati na umu da je proljev simptom. Skriveni poremećaj potrebno je dijagnosticirati i liječiti kad god je moguće, no ponekad može biti potrebno i simptomatsko liječenje. Primjenu antidiarotika trebalo bi ograničiti isključivo na bolesnike s nekrvavim proljevima i bez ikakvih znakova sistemne toksičnosti. Opioidni agonist loperamid moguće je primijeniti kao kratkotrajnu terapiju blagog do umjerenog akutnog proljeva. Loperamid aktivira μ -opioidne receptore u enteričkom živčanome sustavu i ima zanemarive učinke na SŽS, zbog čega je dostupan bez recepta. Odobren je za oralnu primjenu pod zaštićenim nazivima Lopedium Akut[®], Lordiar[®] i Seldiar[®]. Probiotički pripravci koji sadrže *Lactobacillus GG* i *Saccharomyces boulardii* pokazali su se korisnima u proljevima zbog primjene antibiotika i promjena u balansu ili kompoziciji crijevnog mikrobioma.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS) česti je funkcionalni poremećaj probavnog trakta. Karakterizira ga ponavljajuća abdominalna bol, grčevi, nadutost i promjene u pražnjenju crijeva (konstipacija, proljev ili oboje). Farmakoterapija IBS-a pretežno je simptomatska i nespecifična. U slučaju proljeva ili konstipacije mogu se koristiti lijekovi iz prethodno obrađene dvije terapijske skupine. Za liječenje abdominalne boli moguća je primjena antikolinergičkih spazmolitika, kao što su

dicklomin i hiosciamin, ili niskih doza antidepresiva. Triciklički antidepresivi imaju neuromodulatorne i analgetske učinke koji su neovisni o antidepresivnom učinku. Skupina SSRI ima manje štetnih učinaka, ali može ubrzati pražnjenje crijeva. Njihova je primjena stoga vezana uz bolesnike koji imaju funkcionalnu konstipaciju.

ANTIEMETICI

Mučnina, česti predznak povraćanja, predstavlja svijest o aferentnim podražajima centra za povraćanje koji se nalazi u moždanom deblu (**Slika 2**). Povraćanje se odnosi na izbacivanje želučanog sadržaja kao posljedicu nevoljne kontrakcije abdominalnih mišića. Stanja koja podražuju centar za povraćanje mogu biti sistemska (trudnoća, izlaganje zračenju, toksični učinci lijekova, dijabetička ketoacidoza, i slično), podrijetlom iz GI sustava (primjerice akutni abdomen, gastroenteritis, ingestija toksina) i središnjeg živčanog sustava (migrena, povišen intrakranijalni tlak, stimulacija vestibularnih centara, psihogeni poremećaji).

Važan uzrok mučnine i povraćanja u kliničkoj praksi je kemoterapija. Zbog iritacije sluznice, antineoplastični lijekovi ili zračenje stimuliraju enterokromafine stanice na oslobađanje serotonina. Serotonin zatim aktivira 5-HT₃ receptore u aferentnim živčanim završecima vagusa, koji prenose podražaj u mozak.

Kemoreceptorska okidačka zona (*area postrema*) važan je izvor podražaja koji odlaze u centar za povraćanje. Posjeduje D₂ receptore za dopamin, serotoninске 5-HT₃ te receptore tipa 1 za neurokinin (NK₁), za koje se veže tvar P i drugi tahikinini. Nalazi se izvan krvno-moždane barijere, ali dostupna je podražajima iz likvora ili krvi.

Antiemetici su lijekovi koji se upotrebljavaju protiv mučnine i povraćanja. U antiemetike se ubrajaju antihistaminici, antikolinergici, antagonisti 5-HT₃ receptora, antagonisti NK₁ receptora, kortikosteroidi, kanabinoidi, benzodiazepini te antagonisti dopaminskih D₂ receptora, koji obuhvaćaju butirofenone, fenotijazine i supstituirane benzamide (**Tablica 1**).

Antagonisti 5-HT₃ receptora imaju snažno antiemetičko djelovanje koje je posljedica blokade i perifernih i centralnih 5-HT₃ receptora. Ondansetron je prototipni lijek. Koriste se za prevenciju akutne mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom umjerenog do jakog emetogenog potencijala ili nakon kirurškog zahvata i zračenja. Mogu se primjenjivati sami ili u kombinaciji s

kortikosteroidima, antagonistima NK₁ receptora i antagonistima D₂ receptora, što dovodi do povećane učinkovitosti.

Kortikosteroidi se primjenjuju kao antiemetici, ali mehanizam ovoga učinka još uvijek nije poznat. U kliničkoj praksi najčešće se primjenjuje deksametazon.

Antagonisti NK₁ receptora koriste se za prevenciju akutne i odgođene mučnine i povraćanja uzrokovanih visokoemetogenom kemoterapijom. Aprepitant se primjenjuje oralno i na tržištu je dostupan kao Emend®, Aprepitant Alpha-Medical® i Aprepitant Teva®. Treba imati na umu moguće interakcije s drugim lijekovima, s obzirom da je riječ o CYP3A4 supstratu i inhibitoru.

Fenotijazini i butirofenoni su antipsihotici koji zbog blokade dopamina u središnjem živčanom sustavu imaju također i antiemetičke učinke. Fenotijazini, poput tietilperazina, imaju i značajnu antihistaminsku i antikolinergičku aktivnost. Koriste se za bolest kretanja, mučninu i povraćanje s podrijetlom u GI traktu te za mučninu i povraćanje koji su izazvani kemoterapijom s umjerenim emetogenim potencijalom. Metoklopramid pripada *supstituiranim benzamidima*. Odobren je za sprečavanje ili liječenje mučnine i povraćanja, koji mogu biti posljedica antitumorske terapije, liječenja zračenjem, operacija ili migrene. Osim kao antiemetik, ovaj lijek koristi se i kao prokinetik. U enteričkom živčanom sustavu dopamin djeluje kao inhibicijski neurotransmiter – inhibira kolinergičku stimulaciju kontrakcije glatkih mišića. Blokada dopaminskih D₂ receptora dovodi do kolinergičke stimulacije glatkih mišića u gornjem dijelu probavnog trakta. Blokada dopaminskih receptora u SŽS-u dovodi do hiperprolaktinemije, ali i ekstrapiramidnih poremećaja motorike, kao što je parkinsonizam, distonija, akatizija i tardivna diskinezija. S ciljem smanjenja rizika od neuroloških i drugih nuspojava, preporučena primjena ovog lijeka iznosi najviše 5 dana. Trenutno ne postoje preporuke za njegovu primjenu u liječenju kroničnih stanja kao što su gastropareza, dispepsija i GERB. Na hrvatskom tržištu dostupan je u oralnim oblicima kao Metopran® i Reglan®.

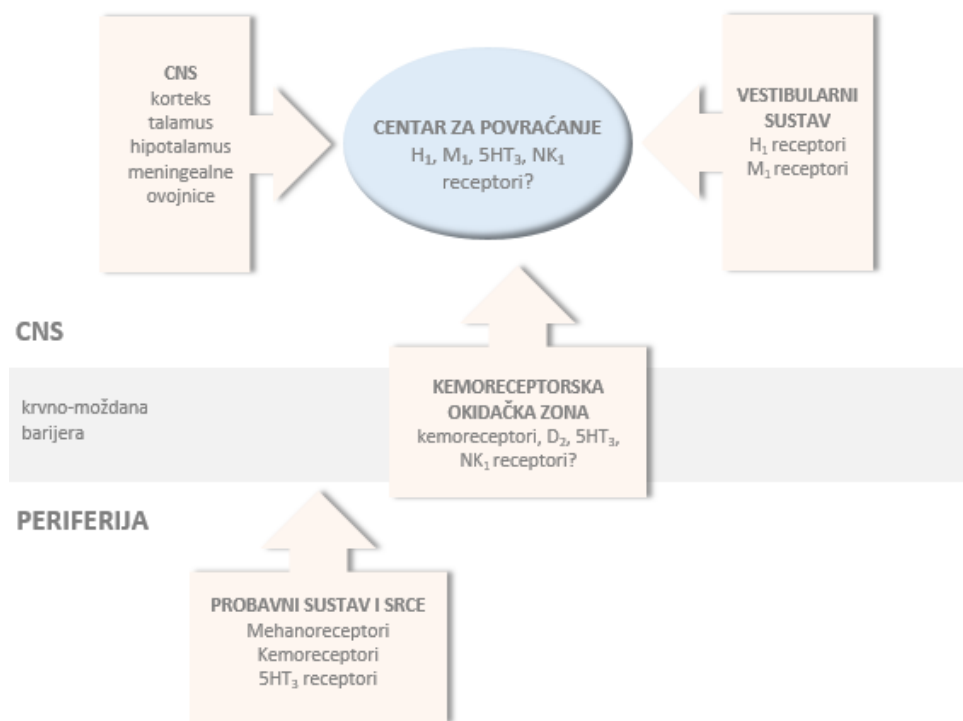
Kanabinoidi, poput dronabinola, koriste se za stimulaciju apetita u AIDS-u i anoreksiji te kao antiemetici u slučaju visokoemetogene kemoterapije, ukoliko drugi antiemetici nisu učinkoviti. Brojni štetni učinci, kao tahikardija, palpitacije, ortostatska hipotenzija, euforija, disforija i halucinacije, zahtijevaju dodatan oprez pri primjeni.

Na **Slici 2** vidimo da vestibularni sustav, važan u bolesti kretanja, obiluje muskarinskim M₁ i histaminskim H₁ receptorima. *Antagonisti H₁ receptora* iz prve generacije, kao što su

difenhidramin i njegova sol dimenhidrinat, uglavnom se koriste za kinetoze i postoperativnu emezu. S obzirom na značajne antikolinergičke učinke, sedacija je uobičajena nuspojava ovih lijekova. Dimenhidrinat je na hrvatskom tržištu dostupan pod zaštićenim nazivom Dramina®.

Skopolamin (hioscin) najčešće je korišteni *antagonist M₁ receptora* za prevenciju i liječenje kinetoza. Štetni učinci, poput kserostomije, retencije urina i pospanosti, manje su izraženi ukoliko se koristi u obliku transdermalnih naljepaka. Ovaj oblik nije dostupan na hrvatskom tržištu.

Središnji živčani sustav također je važan izvor aferentnih vlakana koja ulaze u centar za povraćanje. Benzodiazepini nisu učinkoviti antiemetici, ali njihova sedativna, amnestička i anksiolitička aktivnost mogu biti korisna u slučaju anticipacijskog povraćanja prije primjene kemoterapije, kao i povraćanja zbog psihijatrijskih poremećaja ili stresa.



Slika 2. Shematski prikaz emetogenih izvora koji potiču centar za povraćanje u moždanom debalu

Tablica 1. Podjela antiemetika, uz prikaz najpoznatijih predstavnika

Skupine antiemetika	Predstavnici	Najveća učinkovitost
<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonisti H₁ receptora ○ Antagonisti muskarinskih receptora 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Difenhidramin i dimenhidrinat^a ○ Skopolamin (hioscin) 	Povraćanje vezano uz vestibularni sustav (bolest kretanja)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Antagonisti 5-HT₃ receptora ○ Antagonisti dopaminskih receptora s centralnim djelovanjem ○ Antagonisti neurokininskih receptora ○ Kortikosteroidi ○ Agonisti kanabinoidnih receptora 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ondansetron ○ Metoklopramid i tetilperazin^b ○ Aprepitant ○ Deksametazon ○ Dronabinol 	Povraćanje inducirano citotoksičnim lijekovima
<ul style="list-style-type: none"> ○ Benzodiazepini 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diazepam i lorazepam 	Anticipacijsko povraćanje

^aOba lijeka imaju i antikolinergičke učinke.

^bIma antihistaminske i antikolinergičke učinke; pripada skupini fenotijazina.

LIJEKOVİ ZA LIJEČENJE UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Upalna bolest crijeva (IBD) općeniti je izraz za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Ove bolesti karakterizira idiopatska kronična upala različitih dijelova GI trakta te klinički tijek s razdobljima remisija i recidiva. Karakteristični GI simptomi uključuju proljev, abdominalnu bol, krvarenje, anemiju i gubitak težine. Moguće su i ekstraintestinalne manifestacije, koje često obuhvaćaju zglobove, kožu ili oči. Novija istraživanja ukazuju na moguću povezanost upalne bolesti crijeva i parodontitisa, što je od značaja za doktora dentalne medicine.

Smatra se da postoji genetski određen međuodnos između crijevnog mikrobioma, crijevnih epitelnih stanica i imunološkoga sustava, ali potpuna etiologija i patogeneza ovih bolesti još uvijek nije poznata. Za liječenje IBD-a koriste se stoga lijekovi iz različitih farmakoloških skupina i s različitim nespecifičnim mehanizmima protuupalnoga učinka.

Aminosalicilati su lijekovi koji sadržavaju 5-aminosalicilnu kiselinu (5-ASA; generički naziv – mesalamin ili mesalazin). Pretpostavljeni mehanizam djelovanja odnosi se na modulaciju proizvodnje upalnih citokina, PG i leukotriena, kao i inhibiciju funkcije NK stanica i makrofaga. 5-ASA aktivna je samo intraluminalno i brzo se apsorbira u proksimalnom tankom crijevu. S obzirom da bolest zahvaća različite dijelove tankog i debelog crijeva, dizajnirane su posebne formulacije kako bi se aktivna tvar isporučila na ciljno mjesto. U skladu s tim, postoje dvije skupine aminosalicilata: 1) pripravci koji sadržavaju samo 5-ASA te 2) azo-spojevi, u kojima je 5-ASA za drugi spoj vezana azo-vezom (N=N). Prva spomenuta skupina odnosi se na rektalne čepiće, klizme, mikrogranule s odgođenim otpuštanjem i pripravke s ovojnicom, čija je topljivost ovisna o pH specifičnom za pojedine dijelove crijeva. Azo-spojevi, kao što je sulfasalazin (kombinacija 5-ASA i nosača sulfapiridina), cijepaju se pod utjecajem bakterijskih azoreduktaza u distalnom ileumu i kolonu. Sulfasalazin ima specifične štetne učinke, drukčije od ostalih aminosalicilata koji se uglavnom dobro podnose. Ti učinci posljedica su sistemske apsorpcije spomenute sulfonamidske komponente. Moguće su stoga hipersenzitivne reakcije, kao što je dermatitis, pankreatitis, hepatitis, perikarditis, pneumonitis ili hemolitička anemija. Osim toga, sulfapiridin može dovesti do GI smetnji, glavobolje, artralgijske i mialgijske; može uzrokovati supresiju koštane srži; ometi apsorpciju folne kiseline i reverzibilno smanjiti broj spermija.

Ostali agensi uključuju glukokortikoide (budesonid), imunosupresivne antimetabolite (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat), inhibitore kalcineurina (ciklosporin, takrolimus) i biološke

lijekove koji inhibiraju TNF- α (infliksimab, adalimumab). Ovi lijekovi obrađeni su detaljnije u odgovarajućem poglavlju. S obzirom da se disbioza intestinalnog mikrobioma smatra jednim od ključnih faktora u razvoju IBD-a, moguća je također primjena antibiotika i probiotika.

SAŽETAK:

- Peptične bolesti nastaju ukoliko čimbenici agresivni za sluznicu GI trakta nadvladaju zaštitne čimbenike. Za liječenje peptičnih bolesti primjenjuju se sredstva koja smanjuju kiselost želučanog sadržaja (antacidi, antagonisti H₂ receptora, IPP-ovi) i protektivi želučane sluznice (sukralfat i misoprostol).
- Laksativi se neopravdano često koriste u sklopu samoliječenja. U slučaju postojanja stvarne indikacije, preporučuje se primjena najblažeg učinkovitog laksativa. Laksativi aktivni u lumenu obuhvaćaju laksative koji bubre (metilceluloza), laksative koji omekšavaju stolicu (glicerinski čepići), osmotske laksative (magnezijev hidroksid, laktuloza, PEG) i sekretorne agense (lubiproston). Nespecifični stimulansi, iritansi ili kontaktni laksativi odnose se na ricinusovo ulje, antrakinone (sena) i difenilmetane (bisakodil). Agonisti 5-HT₄ receptora (prukaloprid) spadaju u prokinetike.
- U slučaju akutnog proljeva, oralna rehidracijska otopina osnovna je terapija. Za simptomatsko kratkotrajno liječenje proljeva može se primijeniti opioidni agonist loperamid.
- Antiemetici su heterogena skupina lijekova, koja obuhvaća antihistaminike i antagoniste muskarinskih receptora, antagoniste 5-HT₃, D₂ i NK₁ receptora, kortikosteroide, benzodiazepine i agoniste kanabinoidnih receptora.
- Upalne bolesti crijeva liječe se lijekovima s različitim mehanizmima protuupalnoga djelovanja, kao što su aminosalicilati i brojni drugi agensi koji djeluju imunosupresivno.

LITERATURA:

1. Abt MC, McKenney PT, i Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Oct; 14(10): 609–620.
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2017.
3. Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4190-6. doi: 10.1172/JCI72330.
4. Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Sedmo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
5. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
6. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal physiology and function. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:1-16. doi: 10.1007/164_2016_118.
7. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Review Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):133-146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
8. Ivančević Ž i suradnici. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Osamnaesto američko izdanje; drugo hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2015.
9. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:573-621. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225.
10. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14. izdanje, hrvatski prijevod. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
11. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12. izdanje. New York: McGraw-Hill; 2019.
12. Li F, Fu T, Tong WD, Liu BH, Li CX, Gao Y i suradnici. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(4):456-68. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.015.
13. Menees S, Saad R, Chey WD. Agents that act luminally to treat diarrhoea and constipation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(11):661-74. doi: 10.1038/nrgastro.2012.162.
14. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1356-67.

15. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1445-64. doi: 10.1007/s10620-012-2071-1.
16. Papageorgiou SN, Hagner M, Vilas Boas Nogueira A, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(4):382-393. doi: 10.1111/jcpe.12698.
17. She YY, Kong XB, Ge YP, Liu ZY, Chen JY, Jiang JW, i suradnici. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020; 20: 67. doi: 10.1186/s12903-020-1053-5
18. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, i sur. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):745-67. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x.
19. Troskot B, Virović Jukić V. Bolesti probavnog sustava. U: Petrač D i sur. *Interna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 181-289.
20. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, i Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.