

CZĘŚĆ VI LEKI WPŁYWAJĄCE NA PRZEWÓD POKARMOWY

36. FARMAKOTERAPIA CHORÓB ZALEŻNYCH OD DZIAŁANIA KWASU SOLNEGO, CHOROBY WRZODOWEJ I CHOROBY REFLUKSOWEJ

Kwas solny i pepsyna mają główne znaczenie w patogenezie chorób o podłożu trawiennym, ale do wystąpienia zmian chorobowych konieczne jest współdziałanie również innych czynników. Podstawowym elementem w obronie przełyku przed szkodliwym działaniem treści żołądkowej jest bariera zapobiegająca jej cofaniu się. Jeśli stanie się ona niewydolna i dojdzie do refluksu kwaśnej treści żołądkowej do przełyku, następstwem bywa niestrawność i nadżerkowe zapalenie przełyku. Terapia opiera się na obniżeniu kwasowości soku żołądkowego, nasileniu obniżonego napięcia dolnego zwieracza przełyku oraz na pobudzeniu motoryki przełyku (patrz rozdz. 37). Mechanizmem obronny błony śluzowej żołądka jest wydzielanie śluzu i diwęglanów pod wpływem lokalnie uwalnianych prostaglandyn. Następstwem przełamania tego mechanizmu obronnego jest powstanie wrzodów żołądka lub dwunastnicy. Leczenie i zapobieganie chorobom zależnym od działania kwasu solnego opiera się na hamowaniu wydzielania kwasu lub na wspomaganiu mechanizmów obronnych śluzówki. Odkrycie bakterii *Helicobacter pylori* i poznanie wiodącej roli tego zakażenia w patogenezie chorób trawiennych miało ogromne znaczenie dla określenia metod zapobiegania oraz leczenia tych chorób.

FIZJOLOGIA WYDZIELANIA ŻOŁĄDKOWEGO

Regulacja wydzielania żołądkowego została omówiona na rycinie 36-1.

ŻOŁĄDKOWE MECHANIZMY OBRONNE PRZED KWASEM SOLNYM

Wysokie stężenie jonów H^+ w świetle żołądka wymaga wydajnych mechanizmów obrony błony śluzowej żołądka i przełyku. Podstawowym mechanizmem obronnym przełyku jest czynność dolnego zwieracza przełyku, który zapobiega cofaniu się treści żołądkowej z żołądka do przełyku. Żołądek broni się przed uszkadzającym działaniem soku żołądkowego na kilka sposobów, których efektywność zależy od sprawnego śluzówkowego przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka, niezbędnego do tego, aby sprostać wysokiej aktywności metabolicznej, a także zapotrzebowaniu na tlen. Jednym z ważniejszych mechanizmów obronnych jest wydzielanie śluzu, który pokrywając komórki nabłonkowe błony śluzowej żołądka, wykazuje działanie protekcyjne. Tuż po wydzieleniu śluz żołądkowy jest rozpuszczalny w wodzie, ale szybko przechodzi w postać nierozpuszczalnego żelę pokrywającego powierzchnię błony śluzowej żołądka, który spowalnia dyfuzję jonów i chroni śluzówkę przed niszczącym działaniem makrocząstek, takich jak pepsyna. Wytwarzanie śluzu jest pobudzane przez prostaglandyny E_2 i I_2 , które dodatkowo bezpośrednio blokują wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe. Z tego powodu alkohol, aspiryna i inne leki hamujące wydzielanie prostaglandyn zmniejszają wydzielanie śluzu i predysponują do rozwoju chorób zależnych od działania kwasu solnego. Kolejnym ważnym elementem obrony śluzówki jest wydzielanie jonów diwęglanowych przez komórki powierzchniowego nabłonka żołądkowego. Diwęglany zobojętniają kwas w bezpośredniej bliskości komórek błony śluzowej, co prowadzi do wzrostu pH i zapobiega ich uszkodzeniu przez kwas solny.

INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ

BUDOWA CHEMICZNA, MECHANIZM DZIAŁANIA, WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE. Najsilniejszymi lekami hamującymi wydzielanie żołądkowe są inhibitory żołądkowej pompy protonowej H^+ , K^+ -ATP-azy (ryc. 36-2A). W standardowej dawce leki te zmniejszają dobowe wydzielanie kwasu (podstawowe i pobudzane) o 80-95%. Zastosowanie kliniczne ma pięć inhibitorów pompy protonowej: *omeprazol* (PRILOSEC, RAPINEX, ZEGERID) i jego S-izomer,

esomeprazol (NEXIUM), *lanzoprazol* (PREVACID), *rabeprazol* (ACIPHEX) i *pantoprazol* (PROTONIX). Różnią się one podstawnikami w grupie pirydynowej i/lub benzimidazolowej, ale mają bardzo zbliżone właściwości farmakologiczne. Omeprazol jest mieszaniną racemiczną. S-izomer, esomeprazol (S-omeprazol), ulega wolniejszej eliminacji niż jego izomer prawoskrętny, co teoretycznie powinno być korzystne z powodu wydłużenia okresu półtrwania. Wszystkie inhibitory pompy protonowej w porównywalnych dawkach wykazują podobną skuteczność.

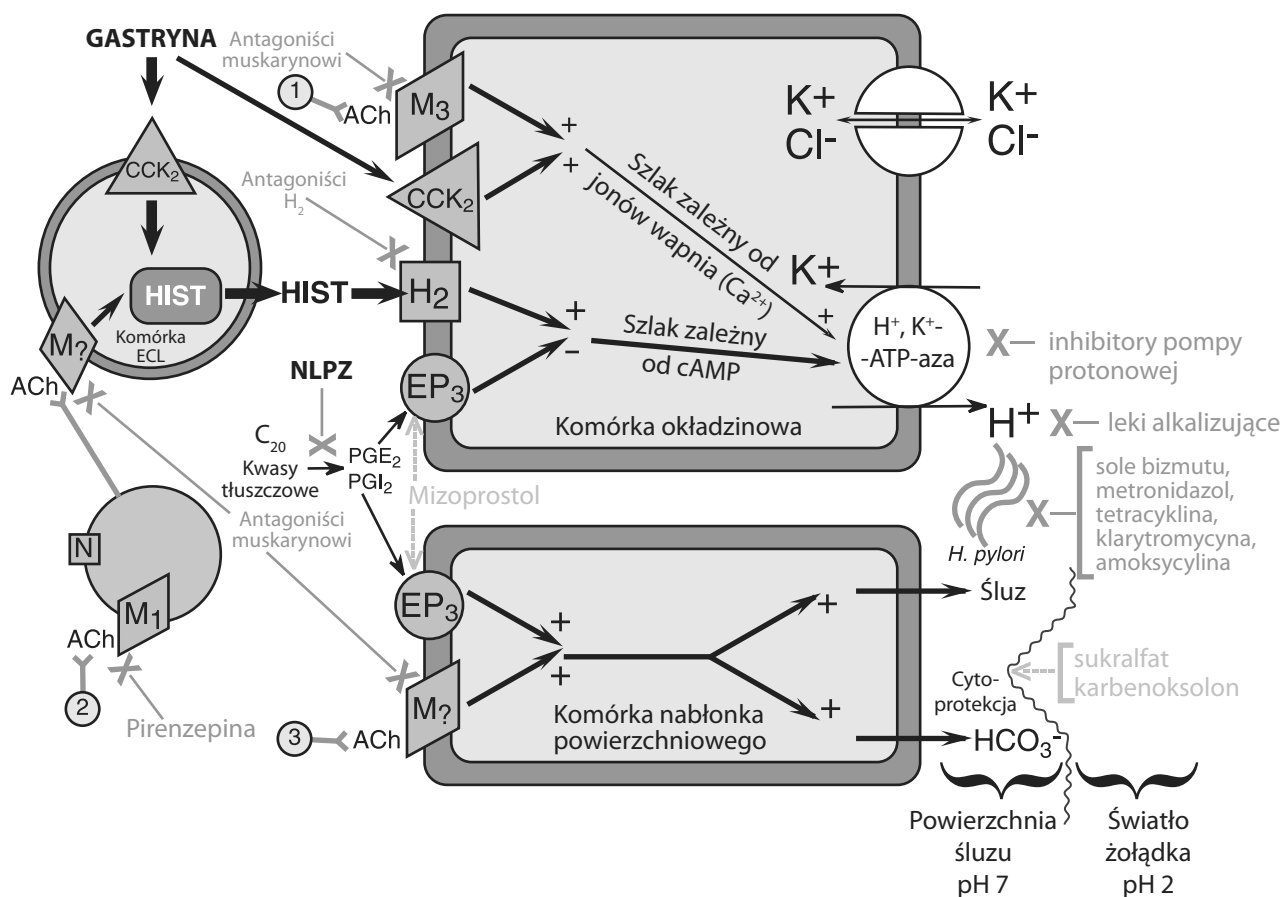
Inhibitory pompy protonowej są prolekami, które ulegają aktywacji w środowisku kwaśnym. Po przeniknięciu do krążenia ogólnego prolek dyfunduje do komórek okładzinowych i gromadzi się w kanałkach wydzielniczych. Tutaj jest aktywowany przez cykliczny tetramer sulfenamidowy, powstały pod katalitycznym działaniem jonów wodorowych (ryc. 36-2), co uniemożliwia wsteczną dyfuzję leku przez błonę kanałków. Tak zaktywowana postać leku łączy się kowalencyjnie z grupą sulfhydrylową cząstek cysteiny H^+ , K^+ -ATP-azy, nieodwracalnie unieczynnając cząstkę pompy protonowej. Wydzielanie kwasu solnego jest możliwe dopiero po zsyntetyzowaniu nowej cząstki pompy protonowej i wbudowaniu jej w powierzchnię wydzielniczą błony komórkowej, co powoduje, że zahamowanie wydzielania kwasu trwające 24-48 godzin jest wyraźnie dłuższe od okresu półtrwania proleku w osoczu (0,5-2 godz.). Ponieważ zablokowaniu ulega końcowy etap produkcji kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej skutecznie hamują wydzielanie kwasu solnego niezależnie od rodzaju czynnika stymulującego sekrecję.

W celu zapobiegania dezaktywacji inhibitora pompy protonowej w kwaśnym środowisku żołądkowym po podaniu doustnym lek jest stosowany w następujących postaciach: 1) postaci powlekane, dojelitowe, zawierające kapsułki żelatynowe (omeprazol, esomeprazol i lanzoprazol); 2) granulki powlekane dojelitowe w postaci proszku do przygotowania zawiesiny (lanzoprazol); 3) powlekane tabletki dojelitowe (pantoprazol, rabeprazol i omeprazol); 4) lek sproszkowany z diwęglanem sodu (omeprazol). Zarówno tabletki o przedłużonym uwalnianiu, jak i powlekane dojelitowe rozpuszczają się wyłącznie w zasadowym pH, zaś dodatek diwęglanu sodu do omeprazolu ma za zadanie neutralizować kwas solny; obydwie postaci leku charakteryzują się znacznie korzystniejszą biodostępnością po podaniu doustnym. W przypadku pacjentów, którym nie można podawać leków doustnie, jak i w sytuacji konieczności szybkiego uzyskania zahamowania wydzielania żołądkowego, można stosować pantoprazol lub lanzoprazol w postaci parenteralnej. Pojedynczy bolus pantoprazolu w dawce 80 mg zmniejsza wydzielanie kwasu o 80-90% w ciągu godziny, a efekt ten utrzymuje się do 21 godzin, co pozwala na dawkowanie raz na dobę i uzyskanie pożądanego stopnia hipochlorhydrii. Dobowa dożylna dawka pantoprazolu w leczeniu choroby refluksowej wynosi 40 mg przez 10 dni. Wyższe dawki (np. 160-240 mg w dawkach podzielonych) są stosowane w stanach hipersekcji, takich jak zespół Zollingera-Ellisona. Postać dożylna esomeprazolu jest dostępna w Europie, ale dotychczas nie została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Ponieważ do aktywacji leku niezbędne jest kwaśne pH kanałków komórek okładzinowych, a pokarm stymuluje produkcję kwasu solnego, zaleca się podawanie leku około 30 minut przed posiłkiem.

W jelicie cienkim inhibitory pompy protonowej są szybko wchłaniane, łączą się z białkami osocza i podlegają metabolizmowi wątrobowe-



RYC. 36-1. Fizjologiczne i farmakologiczne mechanizmy regulacji wydzielania żołądkowego: podstawa leczenia chorób zależnych od działania kwasu solnego. Na rycinie przedstawiono interakcje między komórkami enterochromafinopodobnymi (ECL) wydzielającymi histaminę, komórkami okładzinowymi wydzielającymi kwas solny i komórkami nabłonka powierzchniowego wydzielającymi diwęglany oraz śluz o działaniu cytotropekcyjnym. Szlaki patofizjologiczne przedstawione są ciągłą pogrubioną linią czarną, pobudzające oznaczono (+), a hamujące (-). (1) i (3) wskazują miejsca działania pozazwojowych włókien cholinergicznyc, (2) to miejsce działania włókien nerwu błędnego. Działający fizjologicznie agoniści i odpowiadające im receptory błonowe to: acetylocholina (ACh), receptor muskarynowy (M) i nikotynowy (N); gastryna i receptor cholecystokinowy 2 (CCK₂); histamina (HIST), receptor histaminowy H₂; prostaglandyna E₂ (PGE₂), receptor EP₃. Działanie leków oznaczono linią przerywaną. Szary X wskazuje działanie antagonistycznych leków. Strzałka z linią przerywaną oznacza działanie leków naśladujące lub wzmacniające działania występujące fizjologicznie. Na szaro zaznaczono leki stosowane w leczeniu chorób zależnych od działania kwasu solnego. NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne o działaniu wrzodotwórczym.

mu z udziałem układu enzymatycznego cytochromów, szczególnie izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4. Zidentyfikowano kilka polimorficznych wariantów CYP2C19. Azjaci częściej niż przedstawiciele rasy białej lub Afroamerykanie mają genotyp CYP2C19, który predysponuje do wolniejszego metabolizmu inhibitorów pompy protonowej (23% vs 3%), co może wskazywać na większą skuteczność, ale i toksyczność leku w tych grupach etnicznych.

Stałe zahamowanie 70% pomp protonowych wymaga leczenia przez 2-5 dni pojedynczą dawką dobową. Ponieważ zablokowanie czynności pompy protonowej jest nieodwracalne, wydzielanie kwasu ulega zahamowaniu przez 24-48 godzin lub dłużej, do czasu zsyntetyzowania nowych cząstek pompy protonowej i wbudowania ich w błonę kanalików wydzielniczych komórki okładzinowej.

W przewlekłej niewydolności nerek nie dochodzi do kumulacji inhibitorów pompy protonowej w przypadku dawkowania raz na dobę. Uszkodzenie wątroby istotnie zmniejsza klirens ezomeprazolu i lanzoprazolu. Z tego powodu w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki ezomeprazolu i rozważenie zmniejszenia dawkowania lanzoprazolu.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

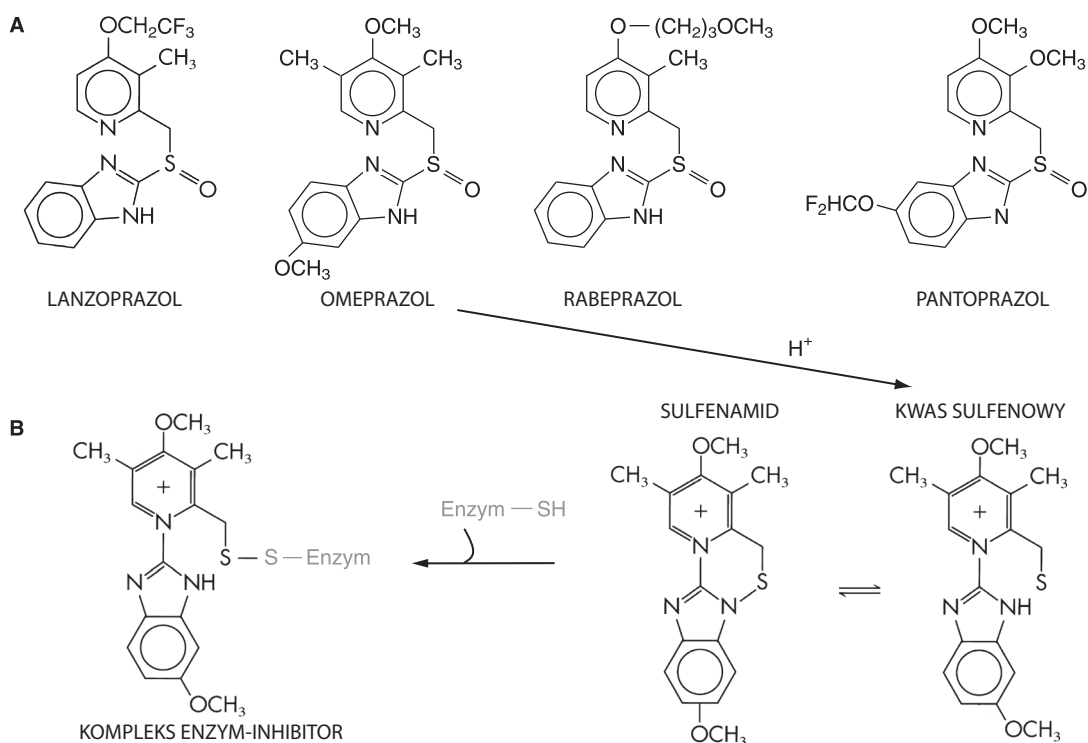
Inhibitory pompy protonowej zwykle nie powodują działań niepożądanych. Najczęstszymi objawami są: nudności, bóle brzucha, zaparcie, nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych i biegunka. Odnotowano także podostre miopatie, bóle stawów, bóle głowy i wysypkę skórą. Inhibitory pompy protonowej mogą wchodzić w interakcje z warfaryną (ezome-

prazol, lanzoprazol, omeprazol i rabeprazol), diazepamem (ezomeprazol i omeprazol) oraz cyklosporyną (omeprazol i rabeprazol). Omeprazol hamuje aktywność cytochromu CYP2C19 (z tego powodu zmniejsza klirens disulfiramu, fenytoiny i innych leków) oraz indukuje ekspresję cytochromu CYP1A2 (w ten sposób zwiększa klirens imipraminy, niektórych leków antypsychotycznych, takryny i teofiliny).

Spadek kwasowości soku żołądkowego może mieć wpływ na biodostępność innych leków, takich jak ketokonazol, estry ampicyliny i sole żelaza. Przewlekła terapia z zastosowaniem tych leków zwiększa częstość występowania złamań stawu biodrowego, prawdopodobnie wtórnie do obniżenia wchłaniania wapnia.

Hipergastrynemia występuje częściej i jest bardziej nasiloną podczas stosowania inhibitorów pompy protonowej niż antagonistów receptorów H₂. Stężenie gastryny przekraczające 500 ng/l dotyczy około 5-10% pacjentów leczonych przewlekle omeprazolem. Taka hipergastrynemia predysponuje do wystąpienia efektu z odbicia, czego wyrazem jest hipersekrecja po zaprzestaniu leczenia (patrz poniżej). Leki te są powszechnie stosowane i nie odnotowano działań niepożądanych, które mogłyby istotnie poddawać w wątpliwość ich bezpieczeństwo.

ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE. Inhibitory pompy protonowej są stosowane przede wszystkim do leczenia wrzodów żołądka i dwunastnicy oraz choroby refluksowej (*gastroesophageal reflux disease* – GERD), łącznie z postacią powikłaną nadżerkowym zapaleniem przełyku lub oporną na leczenie antagonistami receptorów H₂. Inhibitory pompy protonowej są także podstawą leczenia chorób z patologiczną



RYC. 36-2. Inhibitory pompy protonowej. **A.** Inhibitory żołądkowej pompy protonowej H^+ , K^+ -ATP-azy. **B.** Konwersja omeprazolu do sulfenamidu w kwaśnym środowisku kanałka wydzielniczego komórki okładzinowej. Sulfenamid łączy się kowalencyjnie z grupą sulfhydrylową pompy protonowej, powodując nieodwracalne zahamowanie jej aktywności. Pozostałe trzy inne inhibitory pompy protonowej podlegają podobnej konwersji.

hipersekrecją, np. zespół Zollingera-Ellisona. Lanzoprazol został zarejestrowany przez FDA do leczenia i zapobiegania nawrotom wrzodów żołądka powstałych po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów, którzy kontynuują leczenie NLPZ, a także do zmniejszenia ryzyka nawrotu wrzodu dwunastnicy związanego z zakażeniem *H. pylori*.

U dzieci omeprazol jest lekiem bezpiecznym i skutecznym w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku i choroby refluksowej (GERD). Metabolizm leku u młodszych pacjentów jest zwykle szybszy, co tłumaczy zapotrzebowanie na większe dawki omeprazolu w przeliczeniu na kilogram masy ciała w porównaniu z dorosłymi.

ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW H_2

Antagoniści receptorów histaminowych H_2 stanowili pierwszą istotnie skuteczną grupę leków w terapii chorób zależnych od działania kwasu żołądkowego, a wieloletnie obserwacje dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności tych leków umożliwiły ostatecznie sprzedaż ich bez recepty. Jednak w ostatnich latach odnotowuje się wzrastające zastosowanie inhibitorów pompy protonowej (włącznie z preparatami bez recepty), które zastępują antagonistów receptorów histaminowych H_2 w praktyce klinicznej.

BUDOWA CHEMICZNA, MECHANIZM DZIAŁANIA, WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE.

Antagoniści receptorów H_2 hamują wytworzenie kwasu solnego przez odwracalną kompetycję z histaminą o miejsce receptorowe na bazolateralnej powierzchni komórek okładzinowych. W Stanach Zjednoczonych dostępne są cztery preparaty antagonistów receptorów H_2 , różniące się głównie farmakokinetyką i zdolnością do wywoływania interakcji lekowych (ryc. 36-3): *cymetydyna* (TAGAMET), *ranitydyna* (ZANTAC), *famotydyna* (PEPCID) i *nizatydyna* (AXID). Leki te wykazują słabsze działanie niż inhibitory pompy protonowej, ale są jednak w stanie zahamować sekrecję kwasu o około 70% w ciągu 24 godzin. Antagoniści receptorów H_2 hamują przede wszystkim wydzielanie podstawowe, co tłumaczy

ich skuteczność w ograniczaniu nocnego wydzielania kwasu solnego. Ponieważ głównym wyznacznikiem skuteczności procesu gojenia wrzodu dwunastnicy jest stopień zahamowania nocnego wydzielania kwasu, stosowanie antagonistów receptorów H_2 w dawce wieczornej jest skuteczne w większości przypadków.

Wszystkie cztery leki antagonistyczne do receptorów H_2 są dostępne w postaci preparatów doustnych, również bez recepty. Dostępne są także dożylnie i domięśniowo preparaty cymetydyny, ranitydyny i famotydyny. Jeżeli lek nie może być stosowany doustnie lub przez zgłębnyk nosowo-żołądkowy, podaje się go w kilku bolusach lub w ciągłym wlewie dożylnym.

FARMAKOKINETYKA

Antagoniści receptorów H_2 szybko wchłaniają się po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej do trzech godzin. Poziom terapeutyczny jest osiągany szybko po podaniu dożylnym i utrzymuje się przez 4-5 godzin (*cymetydyna*), 6-8 godzin (*ranitydyna*) lub 10-12 godzin (*famotydyna*). W odróżnieniu od inhibitorów pompy protonowej, antagoniści receptorów H_2 łączą się z białkami jedynie w niewielkim odsetku. Choroby wątroby *per se* nie stanowią wskazania do modyfikacji dawki. Wydalanie przez nerki polega na filtracji i sekrecji cewkowej. Zmniejszony klirens kreatyniny oznacza konieczność zredukowania dawki antagonistów receptorów H_2 . Zarówno hemodializa, jak i dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usuwaniu tych leków z krążenia.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Antagoniści receptorów H_2 są zwykle lekami dobrze tolerowanymi, a częstość działań niepożądanych nie przekracza 3%. Te działania niepożądane to: biegunka, ból głowy, senność, zmęczenie, bóle mięśniowe i zaparcie. Rzadziej występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (dezorientacja, splątanie, halucynacje, niewyraźna mowa i ból głowy), które zwykle są następstwem dożylnego podania leku lub stosowania go u pacjentów w starszym wieku. Przewlekłe leczenie wysokimi dawkami cymetydyny zmniejsza łączenie testosteronu z receptorem androgenowym i hamuje aktywność cytochromów biorących udział w hydroksylacji estradiolu. Następstwem klinicznym tych zjawisk