

Arh.farm (193 - 210) 2004

FARMAKOKINETIKA GASTROINTESTINALNIH LEKOVA OD ZNAČAJA ZA RACIONALNU FARMAKOTERAPIJU

MILENA POKRAJAC*, BRANISLAVA MILJKOVIĆ

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Beograd, Vojvode Stepe 450, P.fah 146

Ključne reči: farmakokinetika, gastrointestinalni lekovi,
racionalna farmakoterapija

Tokom poslednjih godina učinjen je značajan napredak u farmakoterapiji gastrointestinalnih oboljenja. Tome su doprinela nova saznanja o patogenetskim mehanizmima uključenim u osnovu ovih oboljenja.

Tako, od uvođenja cimetidina u kasnim 70-im godinama prošlog veka, *antagonisti H₂ receptora* široko se koriste u lečenju peptičkog ulkusa. Veći stepen inhibicije lučenja kiseline u želucu od strane *inhibitora protonske pumpe* doveo je do boljeg i bržeg lečenja želudačnog i duodenalnog ulkusa. Otkriće veze između infekcije sa *Helicobacter pylori* i gastritisa i peptičkog ulkusa napravilo je revoluciju u lečenju ulkusa želuca i duodenuma.

Nepoznavanje egzaktnog mehanizma bolesti, učinilo je da je lečenje *inflamatornog oboljenja creva (Inflammatory Bowel Disease - IBD)* godinama ograničeno na sulfasalazin, 5-aminosalicilnu kiselinu i kortikosteroide, koji se primenjuju empirijski u cilju kontrole inflamatorne reakcije. Na osnovu novijih saznanja o patogenezi *IBD*

* e-mail: milena.pokrajac@pharmacy.bg.ac.yu

(ispitivanja uzoraka biopsije obolelih tkiva kod ulceroznog kolitisa i *Crohn*-ove bolesti) u terapiju su uključeni imunosupresivni agensi, kao i neki drugi lekovi.

Pored ove dve najveće grupe oboljenja gastrointestinalnog trakta, farmakoterapijski pristup je sa farmakokinetičkog aspekta potrebno sagledati i kod *oboljenja jetre*, koja značajno mogu da utiču na kinetiku lekova, kao i u *terapiji funkcionalnih oboljenja gastrointestinalnog trakta* (nauzeja i povraćanje, dijareje i opstipacija) (1-3).

I – Farmakokinetika terapije oboljenja ezofagusa, želuca i duodenuma

U terapiji oboljenja gastroezofagusnog refluksa koriste se (4-6):

- a) lekovi za smanjenje aciditeta (antacidi, antagonisti H₂-receptora, inhibitori protonske pumpe),
- b) prokinetički agensi (cisaprid, kleboprid) i
- c) agensi za zaštitu sluznice (sukralfat, preparati koloidnog Bi).

a) Lekovi za smanjenje aciditeta

• *Antacidi* vezuju proteine iz kiselog želudačnog sadržaja i dovode do delimične ili potpune neutralizacije gastroezofagusnog refluksata. U upotrebi je nekoliko vrsta antacida, većina od kojih sadrži jedinjenja Al, Mg ili hidrogenkarbonat. Kombinacija Mg i Al jedinjenja ima prednost zbog toga što Mg jedinjenja stimulišu gastrointestinalni tranzit, dok Al jedinjenja deluju suprotno. Glavni nedostatak antacida je njihova dužina delovanja, koja je oko 1 h. Zbog toga se oni koriste kao povremena terapija i kod blagih poremećaja. Kod čestih ili jačih poremećaja, antacidi nisu odgovarajuća terapija i njihovo mesto u lečenju gastroezofagusnog refluksa je veoma ograničeno.

Resorpcija antacida je *veoma niska*, pa se zbog toga njihova farmakokinetika (već samo interakcije i neželjeni efekti) i ne razmatra (4-6).

- *Antagonisti histaminskih H₂ receptora*

Ovi lekovi inhibiraju vezivanje histamina za svoje receptore na parijetalnim ćelijama želuca, što dovodi do smanjenog lučenja želudačne kiseline. Blokiranje sekrecije kiseline je reverzibilno i kompetitivno.

Farmakokinetički profili antagonista H₂-receptora (cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, roksatidin) su slični, a dispozicija u organizmu linearna. Supresija lučenja želudačne kiseline proporcionalna je površini ispod krive koncentracija leka u plazmi u funkciji vremena, ali je interindividualna varijabilnost velika.

Resorpcija ovih lekova iz GIT-a je između 30 i 80% i smanjena je efektom prvog prolaza kroz GIT i jetru (zbog ovoga se *i.v.* mogu primeniti niže doze); ovaj efekt je manje izražen kod nizatidina i roksatidina. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 1-3 h posle primene ovih lekova. Hrana nema značajnog uticaja na resorpciju H₂ antagonista.

Antagonisti H₂-receptora su u malom stepenu *vezani za proteine plazme* (15-20%), a vrednosti *volumena distribucije (Vd)* se kreću od 0,8-1,9 L/kg.

Lekovi iz ove grupe *metabolizuju* se u jetri.

Primarno se *izlučuju* putem bubrega, nepromenjeni u frakciji od 50-70%.

Vrednosti *poluvremena eliminacije (t_{1/2})* su od oko 1 do 7 h (najveće su za roksatidin), ali inhibicija sekrecije traje znatno duže (8-12 h).

Dnevne *doze* H₂ antagonista mogu se primeniti dva puta na dan, ili jedanput uveče, jer se dobijaju isti terapijski efekti. U starijih bolesnika i u bubrežnoj insuficijenciji, doze je potrebno smanjiti (naročito za famotidin i roksatidin). Dijaliza nema značajnog uticaja na farmakokinetiku H₂ antagonista.

Osnovna komparativna farmakokinetika H₂ antagonista pokazana je u Tabeli I:

Tabela I - Farmakokinetika antagonista H₂ receptora**Table I** - Pharmacokinetics of H₂-receptor antagonists

| Lek | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | Relativna jačina | Standardna dnevna D (mg) | D održavanja (mg) |
|------------|----------------------|----------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| Cimetidin | 1-2,5 | 2-3 | 1 | 800 | 400 |
| Ranitidin | 2-3 | 2-3 | 4-10 | 300 | 150 |
| Famotidin | 1-3 | 2,5-4 | 20-50 | 40 | 20 |
| Nizatidin | 1,5 | 1,1-2,8 | 4-10 | 300 | 150 |
| Roksatidin | 3 | 6-7 | 8-20 | 150 | 75 |

Neki bolesnici sa gastroezofagusnim refluksum zahtevaju više od navedenih doza H₂ antagonista. Međutim, kada su potrebne visoke doze ovih lekova, niske doze inhibitora protonske pumpe su često racionalnije.

Efervescentni oblici H₂ antagonista imaju prednost brzog nastupanja dejstva i naročito su korisni kod bolesnika kojima je potrebna akutna primena H₂ antagonista. Tako doza ranitidina od samo 75 mg deluje primenjena akutno i oslobađa od tegoba, dok npr. 25 mg ne pokazuje nikakav efekt (4-6).

- *Inhibitori protonske pumpe*

Inhibitori protonske pumpe (*PPIs*) inhibiraju sekreciju kiseline u želucu vezivanjem za i inhibiranjem enzima hidrogen, kalijum-ATPaze (H⁺, K⁺-ATP-aza), smeštenog u parijetalnim ćelijama. Ovaj enzim je uključen u poslednju fazu sekrecije kiseline. Vezivanjem za H⁺, K⁺-ATPazu, ovi lekovi izazivaju jako i dugotrajno smanjenje sekrecije kiseline u želucu. Maksimalno antisekretorno dejstvo *PPIs* se postiže trećeg do petog dana i efekt se nastavlja tokom oko 3 dana posle prekida primene.

Farmakokinetika PPIs (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) je veoma slična.

Inhibitori protonske pumpe se brzo *resorbuju* iz digestivnog trakta. U zdravih dobrovoljaca *biološka raspoloživost* omeprazola je oko 55 %, a lansoprazola oko 85 %.

Lekovi ove grupe su u visokom stepenu vezani za proteine plazme (omeprazol oko 95 %, lansoprazol 97 %, a pantoprazol 98 %), ali imaju obimnu ekstravaskularnu raspodelu. *Volumen distribucije* u čoveka odgovara zapremini ekstracelularne tečnosti.

Metabolizam PPIs se dešava u jetri, gde ovi lekovi posredstvom citohroma P450 (CYP450) podležu obimnom metabolizmu. Glavni izoenzimi uključeni u njihov metabolizam su CYP2C19 i CYP3A4. Zbog polimorfizma izoenzima CYP2C19, manje od 5 % ljudi bele rase pripada podgrupi slabih metabolizera, zbog čega su kod njih koncentracije *PPIs* u plazmi više. Najmanjem uticaju CYP2C19 podleže rabeprazol (a najvećem omeprazol i lansoprazol), zbog čega je njegova varijabilnost u koncentracijama u plazmi i antisekretornom efektu manja, a isto tako i potencijal za interakcije među lekovima.

Inhibitori protonske pumpe se uglavnom *izlučuju* preko bubrega, mada se lansoprazol izlučuje i fecesom.

Poluvremena eliminacije PPIs su kratka (0,5-2 h), ali u poređenju sa H₂ antagonistima imaju znatno duže dejstvo, uglavnom zbog sporog oporavka hidrogen, kalijum-ATPaze, tako da se mogu dozirati jedanput dnevno, uobičajeno pola sata pre doručka. Doze je potrebno smanjiti kod bolesnika sa cirozom jetre, a poluvreme eliminacije je povećano kod bolesnika sa teškim poremećajem funkcije bubrega ili jetre.

Farmakokinetika *PPIs* prikazana je u Tabeli II:

Tabela II - Osnovna farmakokinetika inhibitora protonske pumpe
Table II - Pharmacokinetics of proton pump inhibitors

| Lek | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) | Relativna jačina | Standardna dnevna D (mg) | D održavanja (mg) |
|-------------|----------------------|----------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| Omeprazol | 2-4 | 1 | 1 | 20-40 | 10-20 |
| Lansoprazol | 1-3 | 1,5 | 1 | 30 | 15 |
| Pantoprazol | 2-3 | 1 | 1 | 40 | 20 |
| Rabeprazol | 3 | 1 | 1 | 20 | 10-20 |

Neki bolesnici sa teškim gastroezofagusnim refluksom zahtevaju veće od standardnih doza. Dozu bi trebalo prilagoditi individualnim potrebama bolesnika u cilju nestajanja simptoma oboljenja, dok kod nekih bolesnika deljenje doze, ili doziranje uveče daje bolje rezultate.

Zbog sposobnosti da izazovu jaku dozno-zavisnu i dugotrajnu inhibiciju sekrecije kiseline u želucu, *PPIs* su bolji od antagonista H₂ receptora i drugih lekova u lečenju gastroezofagusnog refluksa. Ovi lekovi se dobro podnose i od velike su koristi za bolesnike sa teškim oboljenjem ezofagusa i želuca. Farmakoekonomske analize daju prednost *PPIs* kod teških, a H₂ antagonistima kod blagih oboljenja (4-6).

b) Prokinetici

Ovi lekovi deluju na motilitet pre svega želuca.

- *Metoklopramid* kombinovanim efektima ubrzava pražnjenje želudačnog sadržaja i smanjuje refluks u ezofagus. Istovremeno pojačava peristaltiku jejunuma, ali ne deluje na sekreciju u želucu i ne menja motilitet kolona.

Biološka raspoloživost metoklopramida posle *per os* primene je od 30 do 80%. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 0,5-2 h.

Za *proteine plazme* lek je vezan oko 40% i ima volumen distribucije od oko 2 do 3 L/kg.

Poluvreme eliminacije metoklopramida je oko 6 h, a pri većim dozama oko 8 h.

Pojedinačne *doze* metoklopramida su 5 i 10 mg, *per os* ili parenteralno. U terapiji gastroezofagusnog refluksa ovaj lek se primenjuje pola sata pre jela i pred spavanje.

- *Cisaprid* je prokinetik koji uglavnom deluje oslobađanjem acetilholina u mienteričkom pleksusu i nema aktivnost antagoniste dopamina. Lek stimuliše peristaltiku, povećava donji ezofagusni pritisak i povećava pražnjenje želuca, a povećava i crevnu pokretljivost.

Posle *per os* primene cisaprid se brzo i dobro *resorbuje*. *Biološka raspoloživost* leka je zbog efekta prvog prolaza oko 40 do 50 %. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 1-2 h, nešto duže ako je lek primenjen sa hranom. Zato cisaprid treba uzeti pre jela i pred spavanje.

Lek je skoro u potpunosti vezan za proteine plazme.

Metabolizuje se u jetri posredstvom CYP3A4, zbog čega može da stupi i u ozbiljne interakcije (H₂ blokatori, ketokonazol - inhibitori metabolizma) - mogućnost produženja QT intervala i kardiotoksičnosti. Otuda je u slučaju hepatičke insuficijencije potrebno primeniti i niže doze leka.

Metaboliti cisaprida se skoro u jednakim količinama izlučuju fecesom i urinom.

Poluvreme eliminacije cisaprida je oko 10 h.

Doziranje cisaprida u lečenju simptomatskog gastroezofagusnog refluksa je 10 mg 4 x dnevno ili 20 mg 2 x dnevno, pre jela, dok je za terapiju održavanja preporučeno 10 mg 2 x dnevno, ili 20 mg uveče. Lek treba uzeti 15 minuta pre jela i pred spavanje. Cisaprid je dostupan i u obliku efervescentnih tableta od 10 mg. Za bolesnike sa oboljenjem jetre ili bubrega preporučuje se 1/2 doze.

Cisaprid je skoro jednako efikasan kao niske doze antagonista H₂ receptora. Međutim, upotreba ovog leka treba da bude ograničena na blag i umeren gastroezofagusni refluks (4-6).

c) Agensi za zaštitu sluznice

- *Sukralfat* je bazno jedinjenje aluminijum-saharoza-sulfat, koje se vezuje za proteine erozivnih i ulcerativnih lezija, kompleksirajući se u kiseloj sredini uz stvaranje zaštitnog filma (gela) protiv agresivnih faktora u sadržaju ezofagusa, želuca i duodenuma.

Lek deluje lokalno, sa minimalnom resorpcijom i izlučuje se putem fecesa.

**Helicobacter pylori*

Podaci pokazuju da je bar 95% duodenalnog i 80-85% gastičnog ulkusa u vezi sa *Helicobacter pylori*. Uobičajeni režimi doziranja za eradikaciju infekcije *Helicobacter pylori* uključuju dva antibiotika (klaritromicin+amoksicilin, klaritromicin+metronidazol i metronidazol+amoksicilin) i jedan antisekretorni agens (omeprazol).

*NSAIL

Ulkusi u vezi sa NSAIL zahtevaju 8-nedeljni tretman sa konvencionalnim lekovima za lečenje ulkusa.

Za sprečavanje stvaranja ulcera u želucu za vreme uzimanja NSAIL uveden je *Mizoprostol*. To je sintetički analog prostaglandina E₁ sa slabim antisekretornim osobinama. Slično prirodnom prostaglandinu E₁, lek pokazuje zaštitni efekt na sluznicu stimulisanjem sekrecije hidrogenkarbonata iz mukoze i povećanjem integriteta mukoznog sloja.

Profilaktička doza je 200 µg 2-4 x dnevno.

U ove svrhe se koriste i *ranitidin* (150 mg 2 x dnevno) i *omeprazol* (20 mg dnevno) (4-6).

II – Farmakokinetika terapije inflamatornog oboljenja creva

Inflamatorno oboljenje creva (*Inflammatory bowel disease-IBD*) je opšti termin za grupu hroničnih inflamatornih poremećaja gastrointestinalnog trakta nepoznate etiologije. Hronično inflamatorno oboljenje creva obuhvata dve glavne grupe oboljenja: ulcerozni kolitis i *Crohn*-ovu bolest. Dok je ulcerozni kolitis tipično inflamatorno oboljenje debelog creva, *Crohn*-ova bolest može da zahvati svaki segment alimentarnog trakta, od usta do anusa, poprimajući prirodu sistemskog oboljenja.

Farmakoterapija inflamatornog oboljenja creva podrazumeva usvajanje nekoliko kriterijuma u cilju da terapija bude racionalna, kao što su: ciljevi lečenja, određivanje stepena i lokalizacije bolesti, klinički rezultati, kao i komplijansa bolesnika, odnos koristi i rizika, farmakoekonomska razmatranja.

U terapiji inflamatornog oboljenja creva primenjuju se: a) kortikosteroidi, b) sulfasalazin i 5-aminosalicilna kiselina - 5-ASA (mesalazin) i c) imunomodulatori (azatropin i 6-merkaptopurin, ciklosporin A i metotreksat), kao i d) antibiotici (metronidazol), ili neki drugi lekovi koji u budućnosti mogu da budu alternativna terapija (soli Bi i As, lidokain, nikotin, sukralfat, talidomid, neki novi steroidi, citoprotektivni agensi i riblja ulja) (7-9).

a) Kortikosteroidi

Najčešće korišćeni kortikosteroidi u tretmanu zapaljenske bolesti creva su sintetički glukokortikoidi kao prednizon, metilprednizolon i hidrokortizon.

Metilprednizolon se uobičajeno koristi parenteralno, a *hidrokortizon* površinski, uz minimalnu sistemsku resorpciju.

- *Prednizon* je najčešće korišćeni *per os* kortikosteroid u lečenju inflamatornog oboljenja creva. Lek se brzo i skoro potpuno *resorbuje* iz gastrointestinalnog trakta (oko 80%). Posle brze resorpcije iz proksimalnog dela GIT-a, prednizon podlože *metaboličkoj* redukciji i prelazi u aktivni metabolit *prednizolon*. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 30 min do 2 h (7-9).

b) Sulfasalazin i 5-aminosalicilna kiselina

- *Sulfasalazin*

Ovaj lek je razvijen 30-ih godina prošlog veka, u cilju da spoji poznate antiinflamatorne osobine salicilata sa antimikrobnim dejstvom sulfonamida. Molekul sulfasalazina se sastoji od 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA), vezane azo-vezom za sulfapiridin. Uspeh koji je sulfasalazin postigao u lečenju ulceroznog kolitisa kvalifikovao je ovaj lek kao glavno uporište terapije za inflamatorno oboljenje creva.

Posle *per os* primene, lek se u ograničenom stepenu resorbuje u gornjem delu GIT-a (do 30%), a ostatak stiže nepromenjen u debelo crevo. Kako oko 1/3 resorbovanog sulfasalazina (oko 20 % unete doze) podleže *enterohepatičkom kruženju* i vraća se u tanko crevo, znači da konačno oko 90 % unete doze stiže u kolon.

Metabolizam sulfasalazina se dešava u kolonu, posredstvom širokog spektra crevnih bakterija koje sadrže intracelularnu azoreduktazu, a ona katalizuje redukciju i cepanje azo-veze. Zbog toga je sulfasalazin i neaktivan na izolovanom organu. Cepanjem azo-veze oslobađaju se dva glavna metabolita sulfasalazina: 5-ASA (mesalazin) i sulfapiridin, koji boje urin u žuto. Aktivan metabolit je 5-ASA, a sulfapiridin je odgovoran za većinu neželjenih efekata sulfasalazina, mada su neželjene reakcije poznate i kod 5-ASA. Eliminacija

sulfapiridina zavisi od fenotipa acetilatora - slabi metabolizeri imaju izraženije neželjene efekte. Ako se ova dva metabolita primene pojedinačno, resorbuju se proksimalno, metabolizuju i izlučuju urinom, ne dostižući distalno tanko crevo i kolon. Azo-veza je odgovorna za transport sulfasalazina do kolona bez značajne resorpcije. Zbog minimalne resorpcije nepromenjenog sulfasalazina, oko 2 do 10% doze se nepromenjeno *izlučuje urinom*, a oko 1% fecesom (u bolesnika sa kolitisom, do 7% doze leka).

Optimalna doza sulfasalazina je 2-4 g/dan u 4 podeljene doze.

- *5-aminosalicilna kiselina (5-ASA)*

Otkrivena je kao aktivni deo sulfasalazina koji deluje lokalno na sluznicu kolona. To je dovelo do razvoja novih oblika sa *5-ASA* bez sulfa-komponente. U nekim oblicima je sulfapiridin zamenjen drugim molekulom (npr. još jedna *5-ASA*), a razvijeni su i oblici *5-ASA* bez drugog jedinjenja. U oblicima gde je samo *5-ASA*, lek je prekriven ili semipermeabilnom membranom etilceluloze koja *5-ASA* oslobađa kroz crevo na vremenski i pH-zavisan način, ili kao u slučaju mesalazina, sa pH-osetljivom akrilnom smolom koja usporava oslobađanje aktivnog molekula. Kako se *5-ASA* primenjena rektalno resorbuje samo delimično, razvijeni su oblici *5-ASA* za lokalnu primenu. Za *per os* primenu koriste se tablete *5-ASA*. Pošto *5-ASA deluje pretežno lokalno*, nezavisno od nivoa u krvi, njena efikasnost zavisi od mesta ulceracije i disolucionog profila preparata leka. Zato je važan izbor odgovarajućeg preparata.

5-ASA se oksidiše u želucu i efikasno *resorbuje*, pri čemu malo ili nimalo leka stiže u kolon. Resorbovana *5-ASA* se *acetiluje* u jetri (kao i u lumenu creva i ćelijama epitela pre resorpcije - *efekt prvog prolaza*) i oba oblika -acetilovana i nepromenjena *5-ASA* se *izlučuju* urinom. Acetilovanje usporava izlučivanje leka putem bubrega i otuda produžuje *poluvreme eliminacije 5-ASA* (7-9).

c) *Imunomodulatori*

Imunomodulatorna terapija u bolesnika sa inflamatornim oboljenjem creva je predmet velikih kontroverzi. Tokom poslednjih nekoliko godina stečena su nova saznanja i sledeća 4 imunomodulatorna

agensa imaju odgovarajuće podatke iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja: azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin A i metotreksat.

- *Azatioprin i 6-merkaptopurin*

Ovo su najčešći imunosupresivni agensi koji se koriste u lečenju inflamatornog oboljenja creva.

Azatioprin je prekursor (*prodrug*) koji brzo prelazi u 6-merkaptopurin, neenzimskim nukleofilnim napadom sulfhidrilnih jedinjenja kao što je glutation, prisutan u eritrocitima i drugim tkivima. 6-merkaptopurin se posredstvom nekoliko drugih enzima metabolizuje u neaktivne metabolite i 6-tiogvanin nukleotide. *Poluvremena eliminacije* azatioprina i 6-merkaptopurina su vrlo kratka, od 1-2 h, ali je poluvreme tiogvanin nukleotida u eritrocitima produženo (3-13 dana). Vreme za postizanje *stanja ravnoteže*, koje je određeno poluvremenom eliminacije tiogvanin nukleotida, može da objasni kliničko zapažanje da je produženi tretman (3-4 meseca) sa azatioprinom i 6-merkaptopurinom potreban pre postizanja terapijskog odgovora u lečenju inflamatornog oboljenja creva.

I azatioprin i 6-merkaptopurin imaju malu *biološku raspoloživost* (50%, odnosno 16 %). Važno je znati da je 55 % molekulske mase azatioprina 6-merkaptopurin, i da 88 % azatioprina prelazi u 6-merkaptopurin. Otuda se za konverziju doze 6-merkaptopurina u azatioprin koristi faktor od 2.07 (7-9).

- *Ciklosporin A*

Lek koji je doveo do revolucije u oblasti transplantacija, deluje selektivnom inhibicijom funkcije T-ćelija. Zbog svoje toksičnosti i značajne imunološke supresije, ciklosporin A je na nekontrolisan način testiran u tretmanu inflamatornog oboljenja creva i pokazao je ohrabrujuće rezultate, naročito kod hronično aktivne *Crohn*-ove bolesti.

Međutim, kako su rezultati kontrolisanih ispitivanja ograničeni, ciklosporin A bi trebalo koristiti u tretmanu teških refraktarnih oboljenja, uz pažljivo praćenje bolesnika (7-9).

- *Metotreksat*

Metotreksat se uglavnom koristi kao hemoterapijski agens za neke vrste kancera, kao i u lečenju jake psorijaze i uznapredovalog reumatoidnog artritisa. Ispitivan je i u lečenju inflamatornog oboljenja creva, kao potencijalna zamena steroida. Iako izvedena ispitivanja

ukazuju na njegovu efikasnost, ili u zameni steroida, ili kod steroid-refraktarne *Crohn*-ove bolesti, dalja ispitivanja treba da utvrde njegovu egzaktnu terapijsku ulogu, ako postoji (7-9).

d) Antibiotici

Uloga antibiotika u tretmanu inflamatornog oboljenja creva nije potpuno jasna. *Metronidazol* je jedini antibiotik koji se pokazao korisnim u lečenju *Crohn*-ove bolesti i kolitisa. Međutim, novija istraživanja ukazuju da u lečenju ovog oboljenja mogu biti efikasni i *ciprofloksacin* i *antituberkulotici* (7-9).

III – Farmakokinetičke posledice terapije kod oboljenja jetre

- *Klirens jetre (hepatički klirens - CL_H)*

Jetra je glavno mesto za metabolizam, odnosno eliminaciju ili klirens lekova. *Klirens jetre (hepatički klirens - CL_H)* je deo *ukupnog (totalnog) klirensa (CL)* i za ksenobiotike (kao i endobiotike) predstavlja proizvod hepatičke perfuzije - protoka krvi u jetri (Q) i hepatičkog ekstrakcionog koeficijenta (E): $CL_H = Q \cdot E$. Ekstrakcija (odstranjivanje lekova) je određena tzv. *intrinsicim klirensom (CL_{INT})*, koji je mera metaboličkog kapaciteta organa: $CL_{INT} = V_{max}/K_m$, gde je K_m *Michaelis-Menten*-ova konstanta, a V_{max} maksimalna brzina metaboličkog procesa za uklanjanje leka iz organizma.

Ako je CL_{INT} veoma visok, CL_H je određen protokom krvi u jetri i za takve supstance (lekove) kaže se da je CL_H ograničen protokom (*flow-limited*). Obrnuto, CL_H jedinjenja sa niskim CL_{INT} je nezavisan od hepatičke perfuzije i kaže se da je CL_H ograničen aktivnošću enzima (*enzyme-limited*).

Znači, CL_H je funkcija CL_{INT} i hepatičke perfuzije (Q), a obe komponente CL_H mogu biti promenjene u hroničnom oboljenju jetre (3,10).

- *Promene u farmakokinetici*

Iz navedenih teorijskih razmatranja lako se može zaključiti da mogu da se dese velike promene u farmakokinetici različitih lekova kod hroničnog oboljenja jetre. Iz osnovne jednačine za CL_H proizilazi gubitak efekta prvog prolaza kod hroničnog oboljenja jetre, gde je najveći uticaj

kod jedinjenja ograničenih protokom. Praktična posledica ovog predviđanja je potreba za prilagođavanjem, kako doze opterećenja, tako i doze održavanja.

Predviđanje dispozicije lekova čiji je CL_H ograničen aktivnošću enzima je čak i teže, zato što ciroza utiče na različite enzimske sisteme u različitom stepenu. Lekovi koji se pretežno metabolizuju posredstvom izoenzima CYP3A, podležu jačem uticaju u neholestatskom cirotičkom oboljenju jetre, dok napr. lekovi koji se metabolizuju posredstvom CYP2E1, trpe jači uticaj kod holestatskog oboljenja jetre. Smanjenje metabolizma zbog smanjene aktivnosti enzima može da dovede ne samo do produženog zadržavanja u organizmu, nego i do smanjene efikasnosti lekova, što je naročito izraženo kod raznih prekurzora (*prodrugs*), koji se nedovoljno aktiviraju do svojih aktivnih oblika (3, 10).

- *Predviđanje farmakokinetičkih promena*

Uobičajeni testovi za proveru funkcije jetre, kao određivanje transaminaza ili drugih enzima, ne mogu da posluže za predviđanje promene farmakokinetike određenog leka. Učinjeni su, zato, mnogi pokušaji da se na osnovu kvantitativnih testova funkcije jetre uz upotrebu ksenobiotika predvidi klirens leka. Međutim, zbog velike varijabilnosti upotreba model jedinjenja za predviđanje farmakokinetike lekova u hroničnom oboljenju jetre nema primenu u kliničkoj praksi.

Jedan od novijih boljih primera je merenje obeleženog eritromicina u izdahnutom vazduhu (*erythromycin breath test*). Eritromicin se metabolizuje posredstvom CYP3A izoenzima i ovaj test može da posluži kao prihvatljiv za predviđanje klirensa velikog broja lekova (npr. ciklosporina).

Pretpostavka da promenjena farmakokinetika može da dovede do povećane osetljivosti bolesnika sa hroničnim oboljenjem jetre na neželjene efekte, sa nekoliko izuzetaka ustvari nije tačna. Međutim, u ovih bolesnika često je promenjena bubrežna funkcija, tako da do neželjenih efekata mogu da dovedu nefrotoksični lekovi (aminoglikozidi, kao i *NSAIL*) (3, 10).

IV – Farmakokinetika terapije funkcionalnih oboljenja GIT-a

Ova grupa oboljenja obuhvata (11, 12):

- a) nauzeju i povraćanje,
- b) dijareje i
- c) opstipaciju.

a) U terapiji *nauzeje i povraćanja*, ukoliko nisu u pitanju intoksikacije koje zahtevaju povraćanje, koriste se antiemetici. Kao antiemetici koriste se:

- *antihistaminici* (antagonisti H₁ receptora),
- *fenotiazini* (blokatori dopaminskih receptora),
- *antagonisti dopamina* (blokatori D₂ receptora) (metoklopramid, alizaprid, domperidon, kao i prokinetik cisaprid), i
- *antagonisti serotoninina* (blokatori 5-HT₃ receptora), (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron).

Antihistaminici i *fenotiazini* zbog neželjenih efekata koje mogu da ispolje imaju veoma ograničene indikacije, a *blokatori dopaminskih D₂ receptora* su već opisani u podgrupi prokinetika (11, 12).

• *Antagonisti 5-HT₃ receptora* selektivno blokiraju ove receptore, a verovatno imaju dejstvo antagonista serotoninina i u GIT-u, bez neželjenih efekata koje izazivaju dopaminski antagonisti (diskinezije, povremeno crvenilo ili glavobolje). Zbog velikog antiemetičkog potencijala, pretežno se koriste kod radijacione i citostatičke terapije.

Uporedna farmakokinetika antagonista 5-HT₃ receptora prikazana je u Tabeli III:

Tabela III - Farmakokinetika 5-HT₃ antagonista
Table III - Pharmacokinetics of 5-HT₃ antagonists

| Lek | <i>Per os</i> biološka raspoloživost (%) | t _{max} (h) | PB * (%) | Vd (L/kg) | t _{1/2} (h) |
|-------------|--|-------------------------|-------------|--------------|--------------------------|
| Ondansetron | ~ 60 | 1-1,5 | 70-76 | 1,9 | 3-4,5 |
| Granisetron | ~ 70 | 1,5 | ~ 65 | 3 | ~ 10 |
| Tropisetron | 50-70 | 1,3 | 50-70 | 4,5 | 7,3-8,6 (30-42h u PM) |
| Dolasetron | 75 | 1,5 | 70-77 | 4,7 | 7-9 |

* PB - (*Protein Binding*) - stepen vezivanja za proteine plazme

Tropisetron i naročito dolasetron su noviji derivati. Svi se *metabolizuju* u jetri i *izlučuju* urinom, pretežno u obliku metabolita. Metabolizam tropisetrona je posredovan polimorfnim izoenzimom CYP2D6, zbog čega su slabi metabolizeri (*Poor Metabolizers-PM*) pod rizikom ispoljavanja neželjenih efekata (11, 12).

b) Terapija *dijareje*, uz mere rehidracije i dijetu, podrazumeva i farmakoterapiju. U terapiji *dijareje* koriste se *opioidni antidijaroici* koji inhibiraju kako intestinalni tranzit, tako i intestinalnu sekreciju (*loperamid*), kao i antibiotici kada je potrebno.

Loperamid deluje brzo posle *per os* primene i ima *poluvreme eliminacije* od 11 h.

Terapija *antibioticima* je ovde primarno zasnovana na ciprofloksacinu (ofloksacinu) ili kotrimoksazolu, koji su efikasni kod većine infektivnih *dijareja*.

Pseudomembranozni kolitis je izazvan promenom crevne flore zbog upotrebe većine antibiotika, naročito *linkomicina* i *klindamicina*, kao i ampicilina i tetraciklina. Mukozne membrane oštećuje toksin nastao poliferacijom bakterije *Clostridium difficile*. U terapiji ovog poremećaja *vankomicin* je antibiotik izbora; pošto se *slabo resorbjuje* posle *per os* primene, deluje lokalno, a nivoi u plazmi su neznatni i nema sistemske

toksičnosti. Upotreba *metronidazola* je ograničena rezistencijom *C. difficile* (11, 12).

c) *Opstipacija* obično ima funkcionalne, a retko organske uzroke, često je komponenta *iritabilnog sindroma creva*.

Farmakoterapija opstipacije, pored laksativa, obuhvata primenu prokinetičkih agenasa (*Cisaprid*), koji je opisan ranije (11, 12).

V - Zaključak

Iako je tokom poslednjih godina učinjen veliki progres u farmakoterapiji gastrointestinalnih oboljenja, još uvek je potrebno mnogo istraživanja da bi se razjasnili egzaktni mehanizmi bolesti i razvili odgovarajući lekovi. Od tretmana infekcije sa *Helicobacter pylori*, koji se još uvek smatraju daleko od idealnih, preko farmakoterapije iritabilnog sindroma creva koja je nezadovoljavajuća, do usmeravanja na uvažavanje faktora značajnih za farmakoterapiju inflamatornog oboljenja creva (genetički, infektivni, imunološki i inflamatorni), još je mnogo otvorenih pitanja. Farmakoterapijska istraživanja danas idu u pravcu razvoja novih lekova i vakcina zasnovanih na otkriću novih receptora, uvažavanju uticaja značajnih opštih i individualnih faktora bolesti, kao i preventivnim i farmakoekonomskim razmatranjima lečenja. Razmatranje farmakokinetičkih principa je potrebno u okviru svih farmakoterapijskih pravaca, u cilju iznalaženja lekova i preparata bolje farmakokinetike i sprovođenja individualizovane, efikasne i bezbedne, kao i ekonomične (racionalne) farmakoterapije.

THE PHARMACOKINETICS OF DRUGS FOR GASTROINTESTINAL DISEASES IMPORTANT FOR THE RATIONAL PHARMACOTHERAPY

MILENA POKRAJAC, BRANISLAVA MILJKOVIĆ

*Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, Belgrade - 11000, Vojvode Stepe 450,
P.O.Box 146*

Summary

Although much progress in the pharmacotherapeutic treatment of gastrointestinal diseases has been made during recent years, a lot of research is still needed in order to elucidate exact disease mechanisms, and to develop corresponding drugs. From the treatments of *Helicobacter pylori* infections which are still far from ideal, through pharmacotherapy of irritable bowel syndrome which is not satisfactory, to direction for recognition and integration of important factors in pharmacotherapy of inflammatory bowel disease (genetic, infectious, immunologic and inflammatory), there are many open questions. The pharmacotherapy research today goes towards development of new drugs and vaccines based on the discovery of new receptors, appreciation of influence of important general and individual factors of diseases, as well as preventive and pharmaco-economic treatment considerations. Pharmacokinetic principles considerations are necessary within all the pharmacotherapy ways, in order to develop drugs and drug products of better pharmacokinetics, and to provide individualized, effective and safe, as well as economic (rational) pharmacotherapy.

Key words: pharmacokinetics, gastrointestinal drugs, rational pharmacotherapy

Literatura

1. Ardizzone S, Porro GB. New areas of drug development. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM. eds. *Clinical Pharmacology (Gastrointestinal diseases)*. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 385-90.
2. Varagić VM, Milošević MP. *Farmakologija* 18. izd. (Farmakologija digestivnog trakta). Beograd:ELIT. Medica, 2003: 417-36.
3. Pokrajac M. *Farmakokinetika*, 2. izd. Beograd, Grafolik: 2002: 63-124.
4. Lamers CBHW. Esophagus, stomach and duodenum. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM. eds. *Clinical Pharmacology (Gastrointestinal diseases)*. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 347-56.
5. Kinneer M, Ghosh S. Peptic ulcer disease. In: Walker R, Edwards C. eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2nd ed. (Gastrointestinal disorders). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 135-52.
6. Pokrajac M, Brzaković B, Galetin A. Farmakokinetika i interakcije lekova u terapiji ulkusne bolesti. *Arh farm* 1998; 4: 343-51.
7. Corazza GR, Ciccocioppo R. Small bowel disease. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM. eds. *Clinical Pharmacology (Gastrointestinal diseases)*. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 357-61.
8. Ardizzone S, Porro GB. Large bowel diseases. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM. eds. *Clinical Pharmacology (Gastrointestinal diseases)*. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 363-77.
9. Evans BK. Inflammatory bowel disease. In: Walker R, Edwards C. eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2nd ed. (Gastrointestinal disorders). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 153-68.
10. Reichen I, Krähenbühl S. Use of drugs in liver disease. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM. eds. *Clinical Pharmacology (Gastrointestinal diseases)*. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 379-83.
11. Weihrauch TR. Functional disorders of the gastrointestinal tract. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM. eds. *Clinical Pharmacology (Gastrointestinal diseases)*. London: Mc Graw-Hill International (UK) Ltd, 2000: 339-46.
12. Luscombe DK. Constipation and diarrhoea. In: Walker R, Edwards C. eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2nd ed. (Gastrointestinal disorders). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 169-82.