

Mechanismy účinku některých frekventně používaných léčiv v gastroenterologii a jejich terapeutická hodnota

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Znalost mechanismu účinku jednotlivých lékových skupin v gastroenterologii je zásadní z důvodu správné indikace léků, prevence možných lékových interakcí a obecně vedlejších nežádoucích účinků.

Tato oblast je neobyčejně složitou právě v gastroenterologii, kde je rozsáhlé spektrum používaných léčiv.

Toto konstatování dokumentuje předložené sdělení, uvádějící charakteristiku v gastroenterologii snad nejvíce užívaných léků, mezi které patří blokátory protonové pumpy, které jsou léčivy pro oblast gastroenterologie léčivy selektivními. Oproti tomu léčiva z oblasti biologické terapie jsou léčiva se širokým uplatněním i mimo gastroenterologii, jejichž mechanismus účinku je zcela odlišný od působení PPI. Využití biologické léčby u nemoci GIT prudce narůstá, a proto je znalost mechanismů jejich působení, včetně možných vedlejších efektů, vysoce aktuální. Zatímco blokátory protonové pumpy blokují principiální etiologický faktor, vedoucí ke vzniku slizničních poškození, biologická terapie si klade za cíl ovlivnit kaskádu indukce zánětlivých změn sliznice střevní, a to ovlivněním TNF alfa. Avšak tato medikace není medikací z etiologického pohledu kauzální, protože jednoznačná etiologie NSA není stále známa. Proto jsou pochopitelná i jistá tápání stran ovlivnění nemoci anebo dokonce její vyléčení. Klíčová slova: chronická gastritida, gastropatie, vředová nemoc, gastroezofageální reflux, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc, receptory parietální buňky, omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol-rabeprazol, S-omeprazol-tenatoprazol, blokátory protonové pumpy, H2 blokátory-ranitidin, famotidin, TNF alfa faktor, biologická léčba, infliximab, adalimumab, cetelizumab.

Úvod

Mezi zvláště rozšířené nemoci v gastroenterologii patří stavy, kdy je přítomnost žaludeční kyseliny solné podmínkou vzniku slizničních lézí jícnu, žaludku a dvanáctníku. Kyselina solná je tzv. agresivním faktorem, který se ale uplatní jen v případě, že jsou potlačeny faktory ochranné a vzniká dysbalance mezi agresivními a ochrannými faktory. Tak je tomu při vzniku vředové nemoci gastroduodenální, ale i při vzniku slizničních lézí jícnu, kdy při nedomykavosti kardie proniká žaludeční obsah s kyselinou do jícnu a sliznici jícnu poškodí. Kauzálně lze ovlivnit tyto stavy potlačením se-

krece žaludeční kyseliny solné, což se zdá být účinnějším než podávání látek, které chrání žaludeční a duodenální sliznici např. tvorbou ochranné vrstvy na povrchu sliznice (sucralfát). Jestliže je vředová léze spojena s infekcí *Helicobacter pylori*, pak eradikace bakterie, ke které jsou PPI použity společně s 2 antibiotiky, je označována za faktor vedoucí k vyléčení vředové nemoci.

Naopak u dalších z četných a závažných chorob gastrointestinálního traktu, jakými jsou nespecifické střevní záněty (NSA), jsou naše znalosti o etiologických faktorech a patofyziologických faktorech skrovné.

Proto i terapeutické ovlivnění jejich průběhu není uspokojivé, zvláště navození dlouhodobých remisí. Zásah do kaskády zánětlivých mediátorů je velkou výzvou a příslibem léčby biologické, avšak ani zde z pohledu dlouhodobé remise nebo dokonce vyléčení nemoci stále tápeme.

Farmakoterapie v gastroenterologii patří mezi neobyčejně širokou oblast, nejen pokud jde o spektrum léků, ale především pokud jde o mechanismy jejich účinků.

Je skutečností, že od doby zavedení blokátory protonové pumpy do klinické praxe (2, 14) se neobjevila nová molekula, která by „selektivně“ v gastroenterologii nalezla tak široké využití jako blokátory protonové pumpy (PPI).

Prvním léčivem na bázi blokace protonové pumpy byl omeprazol, uvedený do klinické praxe na počátku 80. let minulého století (7). V současné době jsou klinicky využívány ještě molekuly pantoprazolu, lanzoprazolu, rabeprazolu, optický S-omeprazol (Nexium) (6, 22) a tenatoprazol.

Ovlivnit produkci žaludeční kyseliny solné lze zablokováním receptorů žaludeční parietální buňky. Takovými receptory jsou receptory muskarinové M1, receptor gastrinový a nejvýznamnější z receptorů, z klinického pohledu, histaminový receptor. Prostřednictvím aktivace receptorů různými stimulancií parietální buňka produkuje kyselinu solnou, a tak logicky zablokování receptoru vede k poklesu produkce žaludeční HCl.

V klinické praxi jsou efektivními antagonisty histaminového receptoru (H2 receptory, např. ranitidin, famotidin). V minulosti používaný blokátor muskarinového receptoru parietální buňky – pirenzepin – se ukázal jako méně potentní v tlumení sekrece, navíc jeho vedlejší účinky, byť většinou nezávažné, omezovaly jeho využití. Blokátory gastrinového receptoru jsou z klinického pohledu zatím nevýznamné.

Všechna léčiva, blokující selektivně některý z výše uvedených receptorů, blokují jen jednu „svoji“ stimulační dráhu. Tím je nepochybně snížen jejich celkový supresivní efekt produkce žaludeční kyseliny i doba účinné suprese.

Proto zavedení blokátory protonové pumpy do klinické praxe bylo jednoznačným pokrokem v terapii stavů, které jsou označeny jako „acid related diseases“, tj. nemocí, kde žaludeční kyselina solná hraje etiologicky zásadní roli (1, 15).

Blokátory protonové pumpy patří mezi tzv. substituované benzimidazoly, podávaná je jejich tzv. prodrug forma, která je v kanalikulech

žaludečních parietálních buněk za účasti kyseliny měněna na vlastní formu aktivní.

PPI se metabolizují v játrech v různých hladinách cytochromu P 450, čímž se vysvětlují jejich některé odlišnosti farmakokinetické, z klinického pohledu však nevýznamné (21).

Mechanismus blokátorů protonové pumpy spočívá v jejich ovlivnění nitrobuněčné enzymatické struktury, označené jako H⁺/K⁺-ATPáza jinak též jako protonová pumpa.

Zablokování této struktury nemá žádnou vazbu k ovlivnění buněčných receptorů, proto efekt suprese produkce HCl je daleko mohutnější a trvá po delší dobu. Zatímco efekt účinné suprese žaludeční HCl po podání terapeutické dávky H₂ blokátoru trvá do 10 hod., po podání PPI je zablokováno 80 % kapacity produkce kyseliny solné v žaludku po dobu 12–16 hod.

Blokace protonové pumpy je jevem reverzibilním, nikdy není zablokováno 100 % všech H⁺/K⁺-ATPáz, protože však syntéza nových molekul enzymu je nejen konstantní, ale i poměrně rychlá, achlorhydrii léčbou PPI navodit nelze. Ovšem jistý supresivní efekt léčby, které nelze spolehlivě kvantifikovat, přetrvává obvykle po dobu 24–48 hodin.

Léčba PPI je bezpečná v terapeutických dávkách, vedlejší nežádoucí symptomy jako je průjem nebo „dyskomfort“ břišní jsou vzácné. Mírné zvýšení gastrinémie při léčbě PPI je obvyklé, zvýšení je reverzibilní. Obecně jsou vedlejší příznaky léčby PPI shodné s léčbou H₂ blokátory.

Při léčbě PPI jsou evidentní některé individuální zvláštnosti v reakci nemocných na léčbu. Existuje rozdílná odpověď nemocných na léčbu z pohledu četnosti refrakterních lézí, toto číslo je menší obecně pro nemocné léčené PPI než je tomu při léčbě H₂ blokátory. Avšak malá skupina nemocných je charakterizována tzv. omeprazolovou resistencí. Omeprazolová resistance je definována jako neovlivnění žaludečního pH nad hodnotu 4,0 po 50 % celkového sledovaného času měření, které je obvykle uváděno jako interval 24 hodin. Pravděpodobnou příčinou tohoto stavu je defekt mutace pro cystein 813 a 822. Stejně je třeba zmínit skutečnost, že u některých osob je lepší výsledek kombinací terapie PPI a H₂ blokátory než např. vyšší dávka PPI. H₂ blokátory jsou účinné při ovlivnění bazální žaludeční sekrece, ale méně účinné v ovlivnění žaludeční sekrece stimulované jídlem (17).

Na lékovém trhu „nejmladším“ zástupcem PPI léků je opticky pravotočivý isomer omeprazolu S-omeprazol, který se vyznačuje

vysokým tzv. first pass efektem, tj. k cílovým buňkám se, po vstřebání a průchodu játry, účinná substance dostává ve významně vyšším množství vlastní účinné látky oproti jiným preparátům (22).

Indikace blokátorů protonové pumpy jsou obecně známé. Refluxní nemoc jícnu – tzv. kyselý reflux, je absolutní indikací pro tuto léčbu (4). Poněkud komplikovanější je situace u tzv. nočního refluxu, tj. stavu, kdy k návratu žaludeční šťávy do jícnu dochází během noci, kdy nemocný leží. Je zajímavé, že u těchto stavů se zdá být optimální léčbou již výše zmíněná kombinace PPI a H₂ blokátoru než jenom PPI nebo H₂ blokátorů samostatně (11, 23). V léčbě vředové nemoci žaludku a dvanáctníku, eradikaci infekce *Helicobacter pylori* a prevenci slizničních změn, které mohou být navozeny užíváním nesteroidních antirevmatik anebo kyseliny aminosalicilové, jsou PPI léky mandatorními (9, 10, 12, 18).

Zatímco PPI jsou léky snad nejčastěji v gastroenterologii předepisovanými a jejich efekt spočívá v blokaci selektivní struktury parietální buňky žaludeční, kterým je H⁺/K⁺-ATPáza, je již indikace biologické terapie indikací multioborovou. V gastroenterologii, ale nejen zde, přineslo zavedení biologické terapie zásadní ovlivnění průběhu velmi frekventního onemocnění, jakým jsou nespecifické střevní záněty.

Po dlouholeté éře, kdy léčba nespecifických střevních zánětů byla omezena na podávání aminosalicylátů a kortikoidů, se objevily v indikaci léčby nespecifických střevních zánětů významně účinné léky s imunosupresivním efektem, např. azatioprin nebo metotrexat. Významný přínos v ovlivnění průběhu onemocnění přineslo použití léků, označených jako léky biologické terapie. Biologická terapie byla do klinické gastroenterologické praxe zavedena teprve nedávno. V r. 1998 byla biologická léčba poprvé klinicky použita v indikaci léčby nemocných s Crohnovou nemocí (13). Nyní je indikace rozšířena i na ulcerózní kolitidu (8, 16). Zásadním poznatkem pro vývoj biologické terapie a její zavedení do klinické praxe měla experimentální pozorování, kdy ovlivněním (neutralizací) některých z tzv. prozánětlivých cytokinů došlo k zásadní modelaci průběhu zánětlivých změn u experimentálních zvířat. Bylo prokázáno, že stěžejní role v tomto směru připadá tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF alfa). Jeho obsah v krevním séru i v tkáni střevní stěny u osob s nespecifickými střevními záněty je zvláště vysoký v době ak-

tivní fáze a tyto hodnoty klesají s nástupem remise. Mechanismus, jak TNF alfa ovlivňuje zánětlivou kaskádu změn u nespecifických střevních zánětů, je komplikovaný, poněkud zjednodušeně je lze popsat jako:

- ovlivnění (zvýšení) prozánětlivých cytokinů a chemokinů makrofágy,
- zvýšená exprese adhezivních molekul na povrchu buněk endothelu,
- zvýšený prostup leukocytů střevní stěnou
- stimulace syntézy metaloproteináz,
- zvýšení tvorby kolagenu, zřejmě i aktivaci oxidačního stresu v tkáni,
- zvýšená produkce reaktantů akutní fáze (C-reaktivní protein).

Komplex všech výše uvedených změn zásadním způsobem ovlivňuje nitrobuněčné pochody různých etází střevní stěny, dochází k remodelaci střeva z pohledu funkce i morfologie. Tím, že dochází k zvýšené tvorbě ireparabilního vaziva, vznikají i ireparabilní změny střevní stěny, (striktury, stenózy), mění se lumen střeva, významným je ovlivnění střevní permeability ve smyslu zvýšené střevní propustnosti nejen např. pro ionty, ale i pro nejrozumnější alergeny potravinové a bakteriální.

Jak bylo výše uvedeno, ovlivnění těchto změn lze dosáhnout biologickou terapií, v současnosti představovanou třemi preparáty, z nichž dva jsou zatím v běžné klinice využitelné.

Prvým lékem zavedeným v gastroenterologii byl infliximab (8, 13). Infliximab je chimerická monoklonální protilátka IgG, obsahují kromě 75 % humánní bílkoviny ještě 25 % bílkoviny myši. Podstatou léčby je zablokování TNF alfa na úrovni molekulární vazby solubilní i membránové. Protože lék obsahuje 25 % myši bílkoviny, jsou při jeho podávání zaznamenávány i významnější alergické reakce.

Druhým lékem z této skupiny léčiv je adalimumab (19), oproti infliximabu již rekombinantní monoklonální protilátka IgG, mající vysokou vazebnou aktivitu k solubilní i membránové vázané molekule TNF alfa. O adalimumabu se předpokládá, že s vysokou pravděpodobností indukuje apoptózu aktivovaných slizničních T lymfocytů, jejímž výsledkem je potlačení zánětlivých procesů (5). Oproti infliximabu je podávání adalimumabu prováděno alergickými reakcemi v daleko menší míře (24), aplikace látky pacientovi je formou subkutánní injekce, zatímco infliximab je podáván pouze ve formě intravenózní infuze.

Ve stadiu studií je sledování efektu léčby certolizumabem (20). Jedná se o humanizovaný



Fab fragment monoklonální protilátky anti TNF alfa (Certolizumab pegol-CDP 870). Látka se podává subkutánně a již nyní je zřejmou výhodou prodloužení biologického poločasu léčiva.

Logicky se naskytá otázka, kam se tedy terapie osob s nespecifickými střevními zánehy ubírá a zda máme skutečně již terapeutické schéma, zajišťující dlouhodobou remisi nemoci.

Jistě se snažíme vyhnout dlouhodobé terapii kortikoidy, imunosupresivní léčba je dnes první volbou léčby. Přínos biologické terapie v navození remise, nebo v terapii např. fistuli-

zující formy Crohnovy nemoci je nepochybný. Avšak dlouhodobé výsledky stran udržení remise jsou stále nepostačující, protože se týkají méně než 50 % léčených osob.

Tak, jak je tomu ve většině životních situací, veškerá pozitivita mají i svá možná negativita.

V léčbě preparáty anti TNF alfa je třeba počítat s vedlejšími účinky (3), a to nejen již zmíněnými alergickými reakcemi, ale i s možností indukce infekce, včetně tuberkulózy, dále infekcí cytomegalové, herpes zoster. Jistě nevyřešeným problémem je indukce lymfoproliferativních chorob (lymfomy).

Jak již bylo uvedeno v úvodu, znalost mechanismů účinku léků, jak těch, které jsou v denní praxi nejčastěji nemocným předepisovány, tak nových léků, které nejsou ještě svoji preskripcí nejčastější, ale jejichž používání evidentně významně narůstá, je zcela zásadní pro všechny, kdo s těmito léky pracují – praktické i klinické lékaře a farmaceuty.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF a FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
e-mail: pdite@med.muni.cz

Literatura

1. Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacol. Ther.* 2003; 98: 109–127.
2. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors – focus on omeprazole, lasoprazole and pantoprazole. *Clin. Pharmacokinet* 1996; 31: 9–28.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 601–608.
4. Bell NJ, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 118–124.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
6. Hassan-Alin M, Niazi M, Röhs K, Sthenoff H. Esomeprazole, the S-isomer of omeprazole, is optically stable in humans. *Gastroenterology* 2000; 118(Suppl 2): A1244–A1245.
7. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 460–471.
8. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805–1811.
9. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection – summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report. *Eur. Gastroenterol. Rev.* 2005.
10. Metz DC, Jensen RT. Advances in gastric antiseecretory therapy in Zollinger-Ellison. *Front. Gastrointest. Res.* 1995; 23: 240–257.
11. Pan T, Wang Y, Guo Z, Wang Q. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD 004275.
12. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: CD 002296.
13. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein FR, Mayer LF, Schreiber S et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–413.
14. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺-ATPase. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995; 35: 277–305.
15. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2: 17–23.
16. Sandborn WJ, Rachmilewitz D, Hanauer SB et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-2 trial. *Gastroenterology* 2005; 128: A104.
17. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion: tolerance and rebound. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 1013–1018.
18. Scarpignato C, Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antiseecretory compounds. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 31(Suppl 1): S63–S72.
19. Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 251–258.
20. Schreiber S, Fedorak R, Rutgeerts P, Innes A, Patel J. CDP870, a pegylated humanized anti-TNF antibody fragment offers particular benefit to Crohn's disease patients with elevated c-reactive protein. *Gut* 2003; 52(suppl): A4.
21. Stedman CAM, Barclay ML. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 963–978.
22. Tonini M, Vigneri S, Savarino V, Scarpignato C. Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33: 600–606.
23. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD 002095.
24. Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflam. Bowel Dis.* 2004; 10: 333–338.