

Lijekovi u gastroenterologiji

Drugs in Gastroenterology

Željko Krznarić

Zavod za gastroenterologiju

Klinika za internu medicinu KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak U strukturi vodećih uzroka hospitalizacije i mortaliteta bolesti probavnog sustava nalaze se na četvrtome, odnosno trećem mjestu. Uočava se porast potrošnje lijekova koje rabimo u liječenju bolesti probavnog sustava, i u ambulantnim i polikliničkim uvjetima, a i u bolnicama. Osobito raste propisivanje i potrošnja inhibitora sekrecije želučane kiseline, ali i antiemetika, laksativa i antidijaroika. Spektar antiulkusnih lijekova dostupnih na tržištu kreće se od antacida, antagonista H_2 -receptora, inhibitora protonske pumpe (IPP) do lijekova kao što su sukralfat i ranitidin-bizmut-citrat. Iako se radi o dobro poznatim skupinama lijekova koji se godinama propisuju vrlo široko i koji su dobro poznati i liječnicima i bolesnicima, brojne dileme vezane za indikacije i način primjene i dalje ostaju otvorene.

Ključne riječi: antacidi, antagonisti H_2 -receptora, inhibitori protonske pumpe, antiemetici, antidijaroici, laksativi.

Summary Diseases of the gastrointestinal tract are on the third or fourth place in the structure of mortality and main causes of hospitalisation. There is a marked increase of drug consumption used in treatment of digestive tract diseases both in hospitals and ambulatory / outpatients departments. Especially high is the prescribing and consumption of gastric acid inhibiting drugs, but also of antiemetics, laxatives and drugs for diarrhoea. The spectrum of antiulcer drugs available on the market ranges from antacids, H_2 receptor antagonists, of proton pump inhibitors to drugs like sucralfate and ranitidine-bismuth-citrate. Although these drug groups are well known both to doctors and patients and are widely prescribed for a number of years, there are still dilemmas connected to their indications and mode of application.

Key words: antacids, H_2 -receptor antagonists, proton pump inhibitors, antiemetics, antidiarrhoics, laxatives

U strukturi vodećih uzroka hospitalizacije i mortaliteta u Zagrebu i Hrvatskoj u 2000. godini (MKB, X. revizija, 1995.), bolesti probavnog sustava nalaze se na četvrtome, odnosno trećem mjestu, iza novotvorina te bolesti cirkulacijskog i dišnog sustava (Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba - Centar za gerontologiju, 2001.) (1).

Sukladno tim činjenicama suočavamo se sa značajnim porastom potrošnje lijekova za liječenje bolesti probavnog sustava, u ambulantnim i polikliničkim uvjetima, a i u bolnicama.

Ako izuzmemo lijekove namijenjene liječenju novotvorina probavnog sustava te nekih specifičnih i skupih lijekova (npr. inhibitora citokina, interferona, analoga somatostatina - oktreotida i dr.), najveći dio rasta troškova odnosi se na lijekove iz skupine A (lijekovi s

učinkom na probavni sustav i mijenu tvari) (2). Iz te skupine naglasak je na propisivanju i potrošnji inhibitora sekrecije želučane kiseline, antiemetika, laksativa i antidijaroika. Iako se radi o skupinama lijekova koji se godinama propisuju vrlo široko i koji su dobro poznati i liječnicima i bolesnicima, brojne dileme vezane za indikacije i način primjene i dalje ostaju otvorene.

Antiulkusni lijekovi

Povijest razvoja lijekova za liječenje ulkusne bolesti seže do antičkih vremena. Spektar preparata dostupnih na tržištu kreće se od antacida, antagonista H_2 -receptora, inhibitora protonske pumpe (IPP), do lijekova kao što su sukralfat, prostaglandini (ne u RH) i ranitidin-bizmut-citrat (3).

Mehanizam djelovanja antacida nije samo puferski, već oni imaju i zaštitna, citoprotektivna svojstva, a govori se i o mogućim utjecajima na angiogenezu i time cijeljenje oštećenja sluznice i stijenke želuca i dvanaesnika. Slična djelovanja ima i sukralfat. Antacidi i sukralfat se danas primjenjuju znatno rjeđe negoli ranije, iako za to nema uvijek opravdanja (4). Dostupni su u slobodnoj prodaji kao OTC (engl. "over the counter") preparati. Zato su široko pristupačni, no ta činjenica ne umanjuje nuždan oprez tijekom primjene zbog mogućeg nastanka komplikacija liječenja.

Na listi HZZO-a nalazi se aluminij-hidroksid+magnezij-hidroksid+magnezij-karbonat (Gastal, PLIVA) (3).

Pitanje uporabe raznovrsnih inhibitora sekrecije želučane kiseline (blokatori H_2 -receptora i inhibitora sekrecije protonske pumpe - IPP) jedan je od važnih problema kliničke svakodnevice i farmakoekonomike (5). Njihov udio u potrošnji lijekova nerazmjerno je velik u odnosu na relativno uske indikacije. Visoka potrošnja ove skupine lijekova osobito je česta u bolničkim institucijama, i na odjelima za liječenje unutarnjih bolesti i na kirurškim odjelima, a i u jedinicima intenzivnog liječenja (6).

Od uvođenja cimetidina u kliničku primjenu 1977. godine pa sve do konca osamdesetih godina XX. stoljeća, blokatori H_2 -receptora bili su osnovni modalitet liječenja u brojnim bolestima probavnog sustava, osobito u peptičkom ulkusu i refluksnoj bolesti jednjaka. Nakon cimetidina pojavili su se ranitidin i famotidin, koje i danas nalazimo na našem tržištu. U većini razvijenih zemalja koje poznaju institut pozitivne automedikacije ovi su lijekovi dostupni kao OTC pripravci. U nas je to slučaj s cimetidinom, dok se ranitidin i famotidin nalaze na listi HZZO-a.

Ovi su lijekovi u dobroj mjeri učinkoviti u liječenju duodenalnih ulkusa, a manje su djelotvorni u liječenju želučanih ulkusa i GERB-a (5). Osnovna su terapija u dispeptičnim tegobama, a dobri se rezultati postižu u uklanjanju epizoda žgaravice koje nisu dio sindroma GERB-a.

U eradikaciji *H. pylori* nemaju značenja, čak ni uz dodatak bizmuta i antibiotika (7).

Svi lijekovi ove skupine pokazuju značajan učinak tolerancije, što znači da više od 50% njihova učinka izostaje nakon sedmodnevne primjene (5). Nuspojave ovih lijekova su brojne i dobro su poznate liječnicima, a kreću se od simptoma središnjega živčanog sustava (somnia, glavobolja, vrtoglavica, konfuzija, slabost i umor, agitacije i halucinacije), kožnog osipa, opstipacije i proljeva pa do jetrenih oštećenja te promjena srčanog ritma (bradikardija, produljenje QT-interval, AV-blok).

Zbog narušena metabolizma potrebna je prilagodba doze u stanjima jetrene i bubrežne insuficijencije.

Upravo zbog navedenih činjenica nema mjesta neselektivnoj primjeni blokatora H_2 -receptora, a osobito je dvojbena njihova primjena u profilaksi oštećenja sluznice želuca i dvanaesnika u pojedinim akutnim kliničkim situacijama.

Omeprazol (Ulzol, PLIVA), prvi predstavnik lijekova iz skupine inhibitora protonske pumpe, uveden je u primjenu 1988. godine. Primjenom lijekova iz skupine inhibitora protonske pumpe u liječenju peptičkog ulkusa, GERB-a, ali i infekcije *H. pylori*, kao i nekih drugih entiteta (npr. Zollinger-Ellisonova sindroma) postižu se zadovoljavajući rezultati: brz prestanak boli, brže cijeljenje lezija te preciznost djelovanja, kao i inhibicija metaboličkih funkcija *H. pylori* (4).

IPP ireverzibilno inhibiraju enzimski sustav u membrani parijetalne stanice želučane sluznice, što dovodi do gotovo potpuna prestanka lučenja želučane kiseline. Lučenje želučane kiseline vraća se na normalne vrijednosti 3 do 4 dana nakon prestanka terapije. Iako većina uputa savjetuje peroralno uzimanje lijeka do pola sata prije obroka (uobičajeno prije doručka), nekolicina autora sugerira primjenu lijeka tijekom obroka (doručak), obrazlažući taj stav stimulacijom vodikove pumpe hranom, što je čini podatnijom te ubrzava i olakšava djelovanje lijeka i inhibiciju sekrecije vodikovih iona (5).

Iako se metabolički putovi pojedinih predstavnika ove skupine razlikuju, za sve vrijedi preporuka o nužnosti prilagodbe doze kod jetrene insuficijencije. Poseban je oprez potreban pri parenteralnom doziranju.

Kao nuspojave opisuju se glavobolja, svrbež, kožni osip, konstipacija i opstipacija, proljev, nadutost, mučnina i povraćanje, bol u trbuhu, povišenje jetrenih enzima, kao i mialgije, artralgijske i depresije. U ranijim godinama navodile su se i smetnje vida ("zamagljen vid"), pa i sljepoća, kao posljedice primjene parenteralnog preparata omeprazola. Te su sumnje nakon temeljitih revizija prijava o štetnim učincima uglavnom marginalizirane.

Od lijekova iz skupine inhibitora sekrecije želučane kiseline na listi lijekova HZZO-a nalaze se ranitidin (Peptoran, PLIVA), ranitidin bizmut citrat (Pylorid, PLIVA), famotidin, omeprazol (Ulzol, PLIVA), lansoprazol te pantoprazol. Velik problem u primjeni inhibitora sekrecije želučane kiseline (blokatora H_2 -receptora i inhibitora sekrecije protonske pumpe - IPP) jesu neusuglašeni stavovi o indikacijama te neujednačena klinička primjena. Iste dileme prisutne su i u recentnoj međunarodnoj literaturi. Kao primjer navodimo da FDA upotrebu pantoprazola navodi samo u tri indikacije: erozivni ezofagitis, GERB (kratkotrajno liječenje) te u Zollinger-Ellisonovu sindromu, a esomeprazol se ne navodi za liječenje duodenalnog ulkusa (8). Istodobno, od IPP preparata samo je lansoprazol dopušteno rabiti u prevenciji nastanka ulkusa pri upotrebi NSAR (FDA 2001.) (9, 10). Ovakve preporuke više govore o sukobu interesa koji se zbiva u sferi medicinske legislative negoli o istinskoj vrijednosti pojedinih preparata, a one su podložne čestim mijenama.

Naime, danas je stav gastroenterologije kao struke da su neovisno o razlikama u farmakokinetici i farmakodinamici svi IPP potentni inhibitori sekrecije želučane kiseline i lijekovi izbora u liječenju ulkusne bolesti, ali i GERB-a (11).

Indikacije za primjenu inhibitora sekrecije želučane kiseline

I. Bolesti s povećanom sekrecijom

želučane kiseline:

1. duodenalni vried
2. Zollinger-Ellisonov sindrom (gastrinom)
3. refluksna bolest jednjaka (GERB)
4. postresekcijski sindrom (sindrom ostatnog antruma)
5. MEN-I
6. povišen intrakranijalni tlak
7. karcinoid
8. mastocitoza
9. bazofilna leukemija
10. mukozitis (primarno u hematoloških bolesnika u postupcima transplantacije koštane srži)

U ovim indikacijama upotreba antisekretornih lijekova nije prijevorna.

Zbog pojave noćne hipersekrecije želučane kiseline i pada vrijednosti pH (posljedica dinamike protonskih pumpi) danas se uz drugu dozu IPP preparata prije večernjeg obroka u bolesnika s GERB-om predlaže i primjena H₂-blokatora u kasnim noćnim satima (12).

Pri izboru preparata i oblika (peroralni, parenteralni) naglasak je na znanstveno dokazanim prednostima primjene pojedinog lijeka te njegovim farmakoeкономskim parametrima.

U kliničkim institucijama visoka je potrošnja parenteralnog oblika ranitidina, a to se može korigirati boljim promišljanjem indikacija. Važno je ipak naglasiti da je cijena DDD parenteralnog ranitidina 2,5 do 5 puta niža od cijene parenteralnog oblika pantoprazola.

Pantoprazol kao jedini dostupni parenteralni blokator sekrecije vodikove pumpe ima za sada izuzetno uske indikacije, koje se ne poštuju potpuno (Službeni list Republike Hrvatske) (13). Primjena parenteralnog pripravka pantoprazola indicirana je samo u jedinicama intenzivne skrbi te u jedinicama koje zbrinjavaju akutna krvarenja iz gornjega gastrointestinalnog sustava, u uvjetima akutnog krvarenja iz ulkusa i erozija gornjeg probavnog sustava kada NIJE moguća oralna primjena lijeka. Do danas nema dovoljno dokaza u korist primjene parenteralnog oblika pantoprazola u prevenciji stresnih lezija sluznice želuca (8). Primjena u bolesnika s krvarenjima iz varikoziteta jednjaka je dvojbena zbog sporijeg klirensa pantoprazola pri zatajenju jetre (8).

Primjena parenteralnog oblika blokatora sekrecije protonske pumpe opisana je i u sindromu kratkog crijeva (engl. short bowel syndrome) (14)

Sve je više dokaza da primjena parenteralnog pripravka pantoprazola ima značajne učinke u liječenju akutnih

stanja u Zollinger-Ellisonovu sindromu te je i odobrena u toj indikaciji u SAD-u (15).

II. Bolesti sa sniženom sekrecijom želučane kiseline

1. kronični atrofični gastritis
2. kronični aktivni superficijalni gastritis (uzrokovan infekcijom *H. pylori*)
3. želučani vried
4. karcinom želuca

U ovoj skupini bolesti, antisekretorni lijekovi imaju specifično mjesto kao dio eradikacijske terapije za infekciju *H. pylori* (inhibitori sekrecije protonske pumpe) ili kao dio potporne terapije (7).

Tijekom liječenja želučanog vrieda inhibitori sekrecije protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) lijekovi su izbora. Kirurška terapija je terapija izbora u liječenju karcinoma želuca.

III. Druge potencijalne indikacije za terapiju

antisekretornim lijekovima

1. Ulkusne lezije inducirane kemoterapijom (npr. selektivna primjena fluorouracila kroz a. hepaticu)
2. Ciroza jetre (prevencija komplikacija zbog visoke učestalosti javljanja ulkusne bolesti i portohipertenzivne gastropatije).
Istodobna primjena antiulkusnih lijekova u bolesnika sa supkardijalnim varikozitetima jednjaka smanjuje broj recidiva krvarenja, jasno u kombinaciji s drugim lijekovima kao što je neselektivni beta-blokator (npr. propranolol). Rizik od nastanka nuspojava veći je u bolesnika sa zatajenjem jetre, što treba promišljati tijekom terapije.
3. KOPB (brojni su mehanizmi koji izazivaju povećanu sekreciju želučane kiseline u ovom entitetu te tako povećavaju učestalost ulkusnih lezija).
4. Kronična renalna insuficijencija i dijaliza (hipergastrinemija je samo jedan od uzroka veće učestalosti lezija sluznice želuca i dvanaesnika u ovom entitetu).
5. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (dok neutrofili ne dostignu vrijednost >1,5x10⁹/L i trombociti >25.000) uvodna i konsolidacijska terapija akutnih leukemija (dok neutrofili ne dostignu vrijednost >1,5 10⁹ L i trombociti >25.000) (6).
6. Prevencija NSAR gastropatije (starija dob, anamneza ulkusne bolesti, kortikosteroidi, antikoagulantni lijekovi). Primjenjuju se inhibitori sekrecije protonske pumpe uz NSAR ili se klasični NSAR zamjenjuju COX-2 inhibitorom. U recentnoj literaturi savjetuje se istodobna primjena COX-2 inhibitora i IPP s ciljem snižavanja incidencije sluzničnih lezija (16).

Kao nuspojava liječenja visokim dozama kemoterapeutika, u bolesnika nastaje otok sluznica - mukozitis. Trajanje mukozitisa ovisi o tipu kemoterapije i brzini hematološkog oporavka. U tih bolesnika indicirano je primjenjivati profilaktičke mjere u svrhu suzbijanja prodora infekcije u sustavnu cirkulaciju. Kako je u tom periodu i sluznica probavnog organa zahvaćena istim procesom, potrebno je smanjiti sekreciju želučane kiseline. U tom periodu bolesnici zbog mukozitisa ne uzimaju hranu peroralno, a većina bolesnika ne uzima ni tekućine u periodu od 7. do 10. dana.

IV. Prijeporne indikacije*

*preporuča se pomna klinička procjena ili konzultacija gastroenterologa.

1. Akutni pankreatitis blažeg i srednje teškog kliničkog tijeka. Nema jasnih prednosti davanja inhibitora sekrecije želučane kiseline u ovim stanjima. Broj komplikacija, trajanje hospitalizacije i mortalitet ne mijenjaju se primjenom inhibitora sekrecije želučane kiseline, ali znatno rastu troškovi liječenja.
2. Prevencija kod NSAR i terapije salicilatima u bolesnika bez jasnih podataka o ranijoj ulkusnoj bolesti (primjena H₂-blokatora u standardnim dozama ne sprečava želučane lezije pri terapiji nesteroidnim antireumaticima). Nekonzistentni su podaci o prednostima dugotrajne primjene blokatora sekrecije vodikove pumpe u prevenciji gastroduodenalnih lezija pri dugotrajnoj terapiji s NSAR. Starija dob, infekcija *H. pylori* te istodobna primjena kortikosteroida i antikoagulantnih lijekova mijenjaju pristup (16).
3. Prevencija kod terapije kortikosteroidima, bez jasnih podataka o ulkusnoj bolesti. Danas nema podataka koji primjereno afirmiraju primjenu inhibitora sekrecije želučane kiseline u bolesnika koji dugotrajnije uzimaju standardne doze kortikosteroida. Pozitivna ulkusna anamneza, istodobna primjena NSAR i infekcija *H. pylori* mijenjaju pristup.
4. Prevencija nakon kirurških zahvata bez podataka o prethodnoj ulkusnoj bolesti (ovo je osjetljivo pitanje zbog malog broja jasnih randomiziranih studija, no jasno je da rutinski kirurški zahvati čak ni u abdominalnoj kirurgiji nisu indikacija za primjenu inhibitora sekrecije želučane kiseline). Dosta radova dovodi u uzročno-posljedičnu svezu povećani broj septičkih komplikacija u ovih bolesnika i neselektivnu inhibiciju želučane sekrecije s povišenjem pH-vrijednosti intraluminalno. Nema dovoljno jasnih dokaza o koristi primjene parenteralnog oblika pantoprazola u prevenciji nastanka stresnih lezija želučane sluznice u jedinicama intenzivnog liječenja.
5. Akutni kolecistitis i bilijarne kolike. Nema indikacija za neselektivnu primjenu inhibitora sekrecije želučane kiseline u ovim entitetima, ako nisu prisutni i drugi rizični čimbenici).
6. Politrauma (vidi točku 2).

7. Dispeptične tegobe (neulkusna dispepsija), bez potvrđenog organskog supstrata (iako ima radova koji afirmiraju upotrebu antisekretornih lijekova u ovom "entitetu", prevladava stav da njihovu primjenu treba svesti na najmanju moguću mjeru). Osobito je opasna empirijska primjena antisekretorne terapije u ljudi starijih od 40 godina zbog rizika od prikrivanja ranih simptoma zloćudne neoplazme želuca.

U svjetlu današnjih spoznaja o primjeni inhibitora sekrecije želučane kiseline:

1. Preventivna terapija antiulkusnim lijekovima NIJE indicirana u svakog hospitaliziranog bolesnika (vidi indikacije!).
2. U prevenciji nastanka lezija kod terapije NSAR i COX-2 inhibitorima rabe se lijekovi iz skupine inhibitora protonske pumpe, uz prethodni uvid u anamnestičke podatke ili klinička stanja koja znače povišen rizik od nastanka komplikacija.
3. Životna dob bolesnika korelira s brojem gastrointestinalnih komplikacija, ali visoka cijena ne opravdava široku, neselektivnu primjenu antiulkusne terapije u starijoj životnoj dobi.
4. Osobito je prijeporna rutinska primjena parenteralnih oblika inhibitora želučane sekrecije u jedinicama intenzivnog liječenja!
5. Izuzetno je važna procjena omjera troškova i koristi.

Antiemetici, antidijarajici i laksativi

Mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija i opstipacija česti su simptomi i gastrointestinalnih bolesti i mnogih drugih kliničkih entiteta, a vrlo često su nuspojava primjene različitih lijekova. Najbolji rezultati u liječenju navedenih stanja postižu se uzročnom terapijom kada je identificirana osnovna bolest ili uzrok. U velikom broju bolesnika primjenjuje se empirijska i simptomatska terapija, jer uzročni čimbenik ostaje nerazjašnjen (17).

Na ovome mjestu opisane su tri različite skupine lijekova koji se upotrebljavaju u navedenim stanjima: antiemetici, antidijarajici i laksativi.

Antiemetici

Povraćanje je akt naglog izbacivanja želučanog sadržaja na usta, kojemu često prethodi mučnina. Povraćanje je čest simptom bolesti probavnog sustava, kao i niza drugih bolesti, a pojavljuje se i kao nuspojava primjene različitih lijekova (18).

Povraćanje je evolucijski razvijen obrambeni mehanizam kojim se uklanjaju štetne tvari iz gornjeg dijela probavnog sustava. Akt povraćanja nadzire centar za povraćanje koji je smješten u stražnjem dijelu retikularne tvari produžene moždine. Centar koordinira akt

povraćanja primajući podražaje iz kemoreceptorske zone okidanja, vestibularnog sustava, periferije (npr. jetre i žučnih putova, gušterače, rastezanje i podražaj želuca i crijeva, infarkt miokarda, bubrežni kamenci) i kortikalnih centara u SŽS-u. U centru za povraćanje nalazimo muskarinske, kolinergičke i histaminske H_1 -receptore. Kemoreceptorska zona okidanja (engl. "trigger") u području četvrte moždane komore obiluje dopaminskim receptorima. Istraživanje 5HT (serotoninergičkih) receptora dovelo je do otkrića 5HT₃-izoreceptora u perifernom i središnjem živčanom sustavu. Selektivni antagonisti 5HT₃-receptora pokazuju antiemetičku djelotvornost i prihvatljive nuspojave.

Najdjelotvorniji antiemetici su oni koji djeluju na više razina prijenosa signala. Antihistaminici blokiraju H_1 -receptore, ali i kolinergične receptore. Antiemetici koji djeluju na centar za povraćanje postižu učinak neovisno o uzroku povraćanja, dok lijekovi koji djeluju na kemoreceptorsku zonu okidanja u meduli oblongati djeluju samo pri povraćanju koje je posredovano kemoreceptorima (npr. haloperidol kod povraćanja u uremiji ili onog izazvanog primjenom digitalisa ili morfina).

Primjena antiemetika poželjna je i potrebna kada nije moguće ukloniti uzrok povraćanja.

Nije opravdano primijeniti lijekove ove skupine bez prethodnog pokušaja detekcije uzroka povraćanja. Preuranjena primjena antiemetika može odgoditi postavljanje dijagnoze i adekvatan terapijski pristup u mnogim kliničkim entitetima kao što su npr. ulkusna bolest, akutni pankreatitis, povišen intrakranijalni tlak, dijabetička gastropatija, migrena i Ménièreova bolest.

Kako se cijene pojedinih antiemetika značajno razlikuju, odluka o terapijskom pristupu mora biti racionalna s naglaskom na djelotvornim klasičnim lijekovima (npr. metoklopramid) (19).

Indikacije

1. Povraćanje izazvano primjenom citostatika, osobito kod transplantacije koštane srži - kemoreceptorska zona okidanja glavno je mjesto djelovanja citostatika u smislu izazivanja povraćanja. Citotoksični lijekovi koji najčešće izazivaju povraćanje jesu: cisplatin, karboplatin, ciklofosamid, ifosamid, paklitaksel, citarabin, karmustin, dakarbazin, doksorubicin i streptozotocin. Ostali citostatici rjeđe izazivaju povraćanje, obično umjerena stupnja (20).

Akutni simptomi nastaju unutar 24 sata od primjene kemoterapije, a trajanje povraćanja varira ovisno o primijenjenome lijeku. Ekonomska razmišljanja često utječu na odluku o vrsti terapije u ovoj situaciji. Prihvaćen je stav da bolesnici liječeni u dnevnoj bolnici ili poliklinici (tzv. outpatients) trebaju dobiti skuplje lijekove, produžena djelovanja. Istodobno, hospitalizirani bolesnici mogu biti liječeni jeftinijim antiemeticima, kraćeg djelovanja, jer se nalaze pod stalnim nadzorom i moguće je pravodobno primijeniti dodatnu terapiju.

Najbolji način liječenja je profilaktička primjena antiemetika prije primjene citostatika s visokim emetičkim potencijalom. Lijekom izbora u ovom entitetu smatraju se metoklopramid i antagonisti serotonina. Antagonisti serotoninskih receptora su ondansetron, granisetron i tropisetron, a u akutnim indikacijama postižu dobar učinak. Dodavanjem steroida (deksametazon, 20 mg) djelotvornost se povećava za 10 do 20%. Iako su nešto slabije djelotvorni, metoklopramid i fenotiazini racionalna su alternativa (21).

2. Povraćanje izazvano radioterapijom - primjena ionizirajućeg zračenja u liječenju malignih bolesti izaziva povraćanje različita intenziteta, a intenzitet povraćanja ovisi o polju zračenja (najviše povraćanja pojavljuje se kod iradijacije gornjeg dijela trbuha i zdjelice), o veličini polja zračenja, o visini primijenjene doze zračenja, o dobi bolesnika (češće i intenzivnije u odraslih) te psihološkome profilu (češće kod anksioznih bolesnika).

3. Postoperativno povraćanje - može nastati zbog sinergističkog učinka opijatnih analgetika, anestetika, psihičkog stresa i postoperativne boli. Lijekom izbora smatra se metoklopramid, dok su skuplje zamjene lijekovi rezerve.

4. Povraćanje u trudnoći - u prvome trimestru trudnoće povraćanje ne zahtijeva medikamentnu terapiju. U rijetkim situacijama kada je terapija potrebna može se primijeniti metoklopramid. U bolesnica s hipereomezom katkad je nužna parenteralna primjena fenotiazina.

5. Migrena - lijek izbora je metoklopramid. Primijenjen parenteralno ubrzava pražnjenje želuca i povećava resorpciju oralno primijenjenog analgetika. Akutni napad migrene u 90% slučajeva dobro reagira na primjenu acetilsalicilne kiseline i paracetamola kao analgetika, metoklopramida i benzodiazepina, dok preostalih 10% zahtijeva primjenu ergotamina.

6. Morska bolest - povraćanje je posljedica nerazmjera i nekoordiniranosti kolinergičkih i adrenergičkih impulsa. Lijek izbora je hioscin, a korisni su i antihistaminici. Metoklopramid ne djeluje u ovom entitetu.

7. Akutno povraćanje u djece - rehidracija je u tom stanju mnogo važnija od primjene antiemetika. Neadekvatna primjena antiemetika u djece, osobito prije postavljanja jasne dijagnoze, može biti opasna. U slučaju potrebe za primjenom antiemetika treba preferirati metoklopramid i domperidon.

Antagonisti dopamina

Metoklopramid ima centralni učinak blokirajući dopaminske receptore u kemoreceptorskoj zoni okidanja te tako povisuje prag podražljivosti i osjetljivosti (18). Periferno djelovanje u gastrointestinalnom sustavu kao antagonista dopaminergičkih receptora, pospješeno je djelovanjem acetilkolina na muskarinskim receptorima i

direktnim učinkom na glatke mišiće. Povećava tonus donjega ezofagealnog sfinktera, relaksira antrum i pilorus te bulbus dvanaesnika, uz ubrzanje peristaltike i pražnjenja gornjeg dijela probavnog sustava. Nema direktnog utjecaja na želučanu sekreciju.

Primjena je indicirana kod povraćanja i mučnina uz gastrointestinalne poremećaje, kod primjene citostatika, uz radioterapiju te kod migrene i gastroezofagealnog refluksa. Njegovo djelovanje na periferiji iskorištava se za olakšavanje intubacije i radiološkog pregleda probavnog sustava te pražnjenje želuca prije hitne anestezije i porođaja, kao i u postoperativnim stanjima. Periferni učinci metoklopramida prisutni su i nakon vagotomije (ubrzanje pražnjenja želuca).

Lijek se može primijeniti per os, im. ili iv. Uobičajeno je doziranje 10 mg svakih 6-8 sati 30 minuta prije jela. Metoklopramid u visokim dozama ima dobar antiemetički učinak, iako se često pojavljuju ekstrapiramidne nuspojave, koje je moguće suzbiti primjenom difenhidramina. Vjeruje se da metoklopramid u visokim dozama djeluje barem dijelom preko 5HT₃-receptora. Dozu lijeka potrebno je modificirati u renalnoj insuficijenciji.

Nuspojave metoklopramida karakteristične su za antagoniste dopamina. Ekstrapiramidna distonija (tortikolis, facijalni spazmi, okulogirne krize) češća je u mladih osoba. Dulja primjena može dovesti do kasne diskinezije. Pojavljuje se u 5-10% liječenih ovim lijekom. Zbog toga se preporuča da ukupna dnevna doza u djece i mladih osoba ne prelazi 0,5 mg/kg tjelesne težine. Poseban oprez pri doziranju potreban je i kod primjene lijeka u žena, jer se kod njih pojavljuje 70% ekstrapiramidnih reakcija. Motorički nemir i proljev nisu rijetki. Zbog poticanja sekrecije prolaktina mogu se pojaviti ginekomastija i laktacija.

Metoklopramid primijenjen zajedno s fenotiazinima ili butirofenonima češće izaziva klinički značajne ekstrapiramidne reakcije pa se istodobna primjena ovih lijekova smatra kontraindiciranom. Primjena metoklopramida može pojačati djelovanje alkohola i svih lijekova koji su depresori SŽS-a.

Kontraindikacije su preosjetljivost na metoklopramid, preosjetljivost na prokainamid (zbog sličnosti strukture), stanja u kojima je stimulacija probavnog sustava nepoželjna (mehanička opstrukcija, perforacija), feokromocitom (mogućnost izazivanja hipertenzivne krize) te primjena u epileptičara (može povećati broj i intenzitet napada).

Domperidon je dopaminergički antagonist čija je djelotvornost slična djelotvornosti metoklopramida (18). Zbog opsežna metaboliziranja u stijenci crijeva i prilikom prvog prolaza kroz jetru ima malu biološku raspoloživost (13-17%) kod peroralne primjene. Za razliku od metoklopramida ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Lijek se gotovo u cijelosti metabolizira u jetri. Primjenjuje se u dozi od 10 do 40 mg 3 do 4 puta na dan. Distonične reakcije mnogo su rjeđe nego kod metoklopramida. Kod iv. primjene domperidona, ako bolus prelazi 50 mg, moguć je nastanak snažnih ventrikularnih aritmija i srčani arrest. Interakcije i kontraindikacije su iste kao i za metoklopramid.

Fenotiazini su antagonisti dopamina koji djeluju centralno blokadom kemoreceptora u zoni okidanja (18). Od značenja su u liječenju mučnine i povraćanja kod bolesnika s proširenim zloćudnim bolestima, kod primjene opioidnih analgetika, opće anestezije i citotoksičnih lijekova. Najčešće se primjenjuju proklorperazin u dozi od 12,5 mg im. ili klorpromazin u dozi od 50 do 100 mg im.

Kortikosteroidi imaju slabu antiemetičku aktivnost, ali djeluju sinergički s drugim antiemetecima, npr. antagonistima serotoninskih receptora ili metoklopramidom u visokim dozama. Počinje se dozom od 20 mg deksametazona polagano iv. neposredno prije primjene citostatika, a nastavlja se peroralnom primjenom ovog lijeka 2 do 4 mg 3 x dan tijekom 3 do 5 dana (17).

Benzodiazepini nemaju antiemetičku aktivnost, ali je njihova primjena korisna u bolesnika na kemoterapiji. Najčešće se primjenjuje lorazepam u dozi od 1 do 2 mg svakih 8 do 12 sati per os ili iv., što ovisi o potrebi brzine nastupa djelovanja. Cilj primjene benzodiazepina je sedacija bolesnika i katkad vrlo korisna amnezija koja se može postići primjenom lorazepama.

Nabilon je sintetski kanabinoid čije su osobine slične onima tetrahidrokanabinola - aktivnog sastojka marihuane. Primjena je indicirana u hospitaliziranih bolesnika koji ne reagiraju na primjenu klasičnih antiemetika ili kombinacija. Ima slabiji učinak od kombinacije metoklopramida i deksametazona.

Antagonisti serotonina

Lijekovi ove skupine su selektivni kompetitivni antagonisti 5HT₃-receptora smještenih u perifernim neuronima i SŽS-u te su na taj način inhibirani aferentni vagalni završetci u probavnome sustavu i centar za povraćanje u produženoj moždini (22). Klinički učinak ove skupine lijekova jednak je ili bolji od učinka tradicionalnih antiemetika, a visoka selektivnost prema 5HT₃-receptorima uzrok je manjem broju i slabijoj izraženosti nuspojava. Lijek su izbora u liječenju akutnog povraćanja izazvanog primjenom citostatika, povraćanja izazvanog primjenom radioterapije i postoperativnog povraćanja, osobito u bolesnika koji se liječe u dnevnim bolnicama (kod primjene citostatika visokog emetogenog potencijala te u bolesnika na kemoterapiji citostaticima umjerenog emetogenog potencijala mlade životne dobi). Antagonisti serotonina su skupi lijekovi, pa je tu činjenicu važno razmatrati kod odluke o počinjanju antiemetičke terapije. Ako se ovi lijekovi rabe u liječenju akutnog povraćanja izazvanog primjenom citostatika, cijena liječenja raste 3 do 10% u odnosu na isti način liječenja uz primjenu klasičnih antiemetika. Primjena ovih lijekova u liječenju kasnog povraćanja kod primjene citostatika podiže ukupnu cijenu liječenja za 15%, a učinak antagonista serotonina u ovome stanju uz bitno više troškova liječenja ne opravdava rutinsku primjenu ovih lijekova umjesto klasičnih antiemetika.

Ondansetron - kod peroralne primjene resorpcija lijeka je brza i dobra. Metabolizira se prilikom prvog prolaza kroz jetru, pa mu je biološka raspoloživost niska (23). Najvećim dijelom lijek se izlučuje bubrezima u obliku inaktivnih metabolita. Nuspojave su: konstipacija (do 10%), glavobolja (lakog stupnja, reagira na primjenu paracetamola) kod 5%, a u manjem broju bolesnika pojavljuju se proljev, štućavica, vrućina i crvenilo lica, osobito kod iv. primjene. Kod manjeg broja bolesnika primijećeno je prolazno i blago povišenje transaminaza te poremećaji srčanog ritma, hipotenzija i bradikardija.

Doza lijeka ovisi o putu primjene, životnoj dobi bolesnika, kao i o vrsti primijenjenog citostatika, a kreće se od 24 mg do 40 mg na dan.

Tropisetron - nema potrebe za promjenom preporučene doze u bolesnika s renalnom i hepatalnom insuficijencijom. Potreban je oprez kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom, te srčanih aritmija, kao i produljenja QT-intervalu. Opisane nuspojave su konstipacija, proljev, bol u trbuhu, glavobolja, vrtoglavica, preosjetljivost, kolaps, sinkopa i bradikardija. Standardna dnevna doza je 5 mg lijeka, a maksimalna 10 mg.

Granisetron - hrana ne utječe na biološku raspoloživost lijeka primijenjenog per os. Najveći dio lijeka metabolizira se u jetri hidroksilacijom i izlučuje jetrom, a oko 20% nemetaboliziranog lijeka bubrezima. Promjene doze nisu potrebne u bolesnika s hepatalnom i renalnom insuficijencijom. Najčešće nuspojave primjene granisetrona su glavobolja, opstipacija, osip i prolazni rast vrijednosti jetrenih enzima.

Standardna dnevna doza je 2 x 1 mg oralno (prva tableta unutar sat vremena prije početka terapije), a maksimalna 9 mg na dan (u kombinaciji iv. i per os).

Antidijaroici

Proljev je klinički sindrom karakteriziran povećanom likvidnošću stolice uz porast dnevne mase stolice na više od 200 grama (više od 500 grama u ljudi koji konzumiraju veće količine hrane bogate vlaknima), povećanjem broja stolica (na više od tri na dan) te perianalnom nelagodnom, osjećajem urgentnosti pražnjenja i povremeno inkontinencijom. Proljev se najčešće smatra infektivnom bolešću, iako može biti uzrokovan širokim spektrom različitih uzroka, od kojih ne treba zanemariti različite lijekove. U urbanoj populaciji sindrom iritabilnog kolona (IBS) zasigurno je vodeći uzrok nastanka proljeva. Adekvatna dijagnoza može osigurati pravilnu terapiju koja postoji za većinu uzroka proljeva (npr. antibiotici kod nekih bakterijskih infekcija, 5-aminosalicilati u upalnim bolestima crijeva, inhibitori sekrecije vodikove pumpe u bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom i dr.) (8, 24).

Terapijski je u svim vrstama proljeva najvažnija pravodobna i dostatna nadoknada tekućine i korekcija vrijednosti elektrolita (osobito u djece i starijih odraslih osoba) (25).

Primjena klasične medikamentne terapije u liječenju proljeva od sporednog je značenja. Nadoknada manjka i održavanje ravnoteže vode i elektrolita može se osigurati parenteralnom primjenom infuzijskih otopina i elektrolita ili oralnom primjenom otopina za rehidraciju.

Oralna rehidracija omogućuje liječenje dehidracije umjerenog, srednjeg pa čak i nekih slučajeva teškog stupnja, koji nastaju kao posljedica proljeva. Radi se o vrlo djelotvornim i jeftinim pripravcima koje je moguće primijeniti u gotovo svim uvjetima. U crijevu glukoza potiče resorpciju natrija, a on za sobom povlači vodu, što dovodi do dodatne resorpcije natrija i klorida. Sličnim mehanizmom resorpcija natrija i vode potiče resorpciju aminokiselina. Drugi mehanizam vezanog prolaza elektrolita kroz crijevnu stijenku uključuje dvostruku zamjenu: Na^+ iz lumena mijenja se za H^+ iz epitelne stanice, a Cl^- iz lumena za OH^- ili HCO_3^- iz stanice. Transport natrija vezan za glukoza ostaje sačuvan za vrijeme proljeva, što čini osnovu djelotvornosti pripravaka za oralnu rehidraciju. Adekvatna resorpcija vode i elektrolita odigrava se kada je omjer ugljikohidrata i natrija u preparatu za oralnu rehidraciju manji od 3:1. Osim glukoze i natrija pripravci za oralnu rehidraciju sadržavaju kloride, kalij, bikarbonate, citrate, a katkad i aminokiseline (obično glicin) koji također može poboljšati resorpciju vode i elektrolita. Moguće je predoziranje ovih pripravaka, a najčešća nuspojava je prolazni edem vjeda. U težim slučajevima srčane insuficijencije može se pogoršati srčana dekompenzacija, uz porast krvnog tlaka i hipernatriemiju.

Parenteralne otopine i elektroliti

Danas su dostupne otopine za parenteralnu potporu koje mogu nadomjestiti sve osnovne hranidbene zahtjeve, od tekućine, proteina, ugljikohidrata, masti, minerala, elemenata u tragovima do vitamina (26).

Aktualne su otopine AIO (engl. "all in one bag") koje uključuju glukoza (40%) i aminokiseline uz mogućnost dodataka lipida ("piggybacked").

Prednost je ovih sustava u manjem broju manipulacija tijekom terapije, što smanjuje učestalost infekcija te brojnih komplikacija koje nastaju zbog davanja pojedinih energenata izdvojeno.

U liječenju proljeva naglasak parenteralne potpore je na nadoknadi volumena tekućine i korekciji vrijednosti elektrolita, a ne u samoj nutritivnoj potpori.

Temelj liječenja su pripravci fiziološke otopine, glukoze te otopina koje omogućuju unos glukoze, soli i elektrolita.

Ugljikohidrati, primarno glukoza, osnovni su izvor energije i znatno utječu na uštedu proteina u akutnim kataboličkim stanjima (4 kcal/g), kao što je proljev. Otopine glukoze za parenteralnu prehranu pojavljuju se u koncentracijama od 5 do 60%. Drugi ugljikohidrati (npr. fruktoza) ili sorbitol i ksilitol ne primjenjuju se danas u otopinama za parenteralnu potporu jer mogu uzrokovati teška jetrena oštećenja, laktacidozu i hiperuricemiju.

Neka tkiva i stanice kao što su eritrociti, leukociti, koštana srž i bubrežna medula trebaju glukozu (oko 40 g na dan) za održanje energijske stabilnosti i integriteta zbog nemogućnosti oksidacije masnih kiselina. Mozak preferira glukozu (100-150 g na dan) kao izvor energije, ali može rabiti i druge izvore energije (npr. ketone). Istodobno ovo je i minimalna količina glukoze koja sprečava glukoneogenezu. Stoga primjena 100 g glukoze na dan ima jasan učinak na očuvanje proteina i reducira glukoneogenezu.

Brzina infundiranja glukoze tijekom parenteralne prehrane ne smije prijeći 5 mg/kg/min jer se na taj način sprečava nastanak metaboličkih komplikacija.

U liječenju proljeva potreban unos tekućine procjenjuje se u skladu s bazalnim potrebama (30-35 ml/kg/dan) uz dodatak koji nadoknađuje gubitak tekućine stolicom. Nadoknada elektrolita, osobito kalija i natrija, nužna je u liječenju proljeva, uz određivanje vrijednosti i drugih elektrolita. Danas je dostupan širok spektar preparata minerala, oligoelemenata i vitamina za frakcioniranu parenteralnu primjenu.

Nadoknada tekućine i elektrolita parenteralnim putem moguća je perifernim venskim putem ili primjenom centralnoga venskoga katetera.

Periferna parenteralna prehrana pretpostavlja unos volumena i energenata perifernim krvnožilnim putem, u kraćem razdoblju (do 2 tjedna) ili do procjene o potrebi uvođenja centralnoga venskoga katetera. Pod pojmom periferne vene razumijevamo površinske vene uglavnom gornjih udova. Površinske vene donjih udova manje su povoljne za parenteralnu prehranu, osobito u odraslih jer nose visok rizik od razvoja tromboflebitisa te otežavaju bolesnikovo kretanje.

Težina i učestalost komplikacija periferne parenteralne prehrane ovise o osmolarnosti i pH otopina, o brzini infuzije te o promjerima kanile i materijalu od kojeg je izrađena (npr. poliuretani i silikon imaju prednosti pred teflonom).

Hipertonične otopine iritiraju vene, uzrokuju bol, flebitis i trombozu. Najčešća komplikacija periferne parenteralne prehrane jest tromboflebitis (incidencija 3-31%).

Osnovni cilj postavljanja centralnoga venskoga (CV) katetera jest mogućnost unošenja većeg volumena otopina, s većom osmolarnošću, kroz dulje razdoblje, a radi održanja nutritivne i metaboličke ravnoteže. Komplikacije parenteralne prehrane centralnim venskim putem jesu: mehaničke, infektivne, metaboličke i gastrointestinalne. Incidencija komplikacija smanjuje se pažljivim postavljanjem katetera, održavanjem i nadzorom procesa parenteralne prehrane, s posebnim naglaskom na njegu centralnoga venskoga katetera. Mehaničke komplikacije jesu pneumotoraks, ozljeda brahijalnog spleta, vagusa, punkcija potključne arterije, hematotoraks, ozljeda duktusa toracikusa i hilotoraks.

Metabolički poremećaji kreću se od preopterećenja volumenom unesene tekućine, hiperglikemijom, hiperosmolarnom komom, azotemijom, hiperkalcemijom i brojnim drugim elektrolitskim i vitaminskim poremećajima.

Sepsa vezana uz centralni venski kateter najozbiljnija je i za život opasna komplikacija. Pažljivo postavljanje katetera uz sve potrebne mjere asepsa te brižljiva njega snižuju prevalenciju tih infekcija na manje od 3%.

Adsorbensi

Adsorbensi se katkad rabe u liječenju proljeva s ciljem popravljivanja konzistencije stolice, a samo neznatno utječu na težinu stolice. Medicinski ugljen klasični je predstavnik koji se tradicionalno rabi u akutnoj terapiji peroralnih trovanja različitim tvarima. Njegova primjena nema većeg značenja u liječenju akutnih proljeva. Kolestiramin je smola koja u tankom crijevu djeluje kao ionski izmjenjivač i veže se sa žučnim solima u netopljiv kompleks koji se izlučuje fecesom. Indiciran je u sindromu kratkog crijeva (nakon resekcije ileuma) i u nekim slučajevima Crohnove bolesti kada smanjuje volumen i broj stolica. Bizmut je intraluminalni agens koji ima dokazana djelovanja u sindromu akutnog proljeva i u SAD-u se preporuča kao terapija u slučaju proljeva putnika (engl. travelers' diarrhea). Medicinska primjena psylliuma i drugih pripravaka koji sadržavaju vlakna u sindromu proljeva nije prihvaćena iako oni značajno mijenjaju konzistenciju stolice (24).

Antimotilitetni lijekovi

Antimotilitetni lijekovi usporavaju prolaz crijevnog sadržaja. Ova grupa lijekova uključuje u prvome redu opioidne antidijaroike, antikolinergike i analoge somatostatina. Čimbenici koji utječu na odluku o primjeni nekog od simptomatskih antidijaroika jesu etiologija, trajanje i težina proljeva te popratni simptomi.

Opioidni antidijaroici

Opioidni antidijaroici - djeluju na glatke mišiće crijeva preko receptora. Smanjuju propulziju, a povećavaju segmentaciju crijeva. Usporavanjem prolaza crijevnog sadržaja dovode do povećane resorpcije vode i povećanja viskoznosti fecesa (17).

Difenoksilat (difenoksilat hidroklorid i atropin sulfat u omjeru 100: 1) dobro se resorbira nakon peroralne primjene. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže 2 sata nakon primjene. Gotovo u cijelosti se metabolizira u difenoksilatnu kiselinu (aktivni metabolit) i hidrokso-difenoksilatnu kiselinu. Farmakodinamički učinak pojavljuje se sat vremena nakon primjene, a traje 3-4 h. Najteža nuspojava je respiratorna depresija koja može nastati i 16 sati nakon primjene lijeka. Nalokson antagonizira učinak difenoksilata. Primjena lijeka kontraindicirana je u teškoj jetrenoj insuficijenciji i žutici, proljevu infektivnog podrijetla, u slučaju preosjetljivosti na lijek te u djece do 2 godine. Velika suzdržanost i oprez potrebni su kod primjene u trudnoći i bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

Loperamid se dobro resorbira nakon peroralne primjene. Vršnu koncentraciju u plazmi dostiže 8 h nakon primjene. Loperamid je dva do tri puta djelotvorniji od difenoksilata u liječenju simptoma proljeva. Uobičajena dnevna doza loperamida je 6 do 8 mg/dan, a maksimalna 16 mg/dan. Nuspojave loperamida su: mučnina, suhoća usta, opstipacija, a moguća je i depresija SŽS-a (somnolencija, respiratorna depresija i koma). Nalokson se rabi kao antidot i inhibira učinak loperamida. Kontraindikacije su iste kao kod primjene difenoksilata.

Kodein (kodein fosfat) parcijalni je morfinski agonist koji mnogi smatraju lijekom izbora među morfinskim derivatima u liječenju proljeva. Slabijeg je učinka od difenoksilata. Kontraindiciran je u ulceroznome kolitisu te pseudomembranoznome kolitisu.

Antikolinergici

Primjena antikolinergika kao što su propantelin i atropin indicirana je samo u bolesnika s kroničnim proljevom kod kojih postoji kontraindikacija za primjenu opioida. Njihova primjena ograničena je nizom nuspojava karakterističnih za antikolinergike, prije svega mogućnošću nastajanja paralitičkog ileusa.

Analozi somatostatina

Primjena oktreetida u terapiji proljeva ima opravdanja u liječenju bolesnika s karcinoidnim sindromom i bolesnika s VIP-omima (engl. vasoactive intestinal polypeptide - secreting tumor). Ima dokaza da povoljno djeluje i na proljeve u tzv. dumping sindromu i u proljeva induciranih kemoterapijom. Kako se radi o skupom obliku liječenja, primjenu je potrebno ograničiti samo na bolesnike s jasnim indikacijama i nakon zatajavanja klasične terapije.

Probiotici

Recentni radovi upozoravaju na moguća djelovanja probiotika u prevenciji i liječenju bolesti probavnog sustava. Probiotici su živi mikroorganizmi humanog podrijetla koji povoljno utječu na domaćina i održanje ravnoteže crijevnog ekosustava. Najpoznatiji probiotici danas sadržavaju rodove *Lactobacillus* i/ili *Bifidobacterium* u medijima kao što su mlijeko i mliječne prerađevine.

Često ih nalazimo u kombinaciji s probioticima, s kojima pokazuju sinergističko djelovanje.

Probiotici su neprobavljeni sastojci hrane (vlakna, fruktooligosaharidi, stanični detritus) koji nakon interakcije s probioticima stimuliraju njihov rast i aktivnost, a razgrađuju se do SCFA koje su nuždan čimbenik održanja integriteta kolonocita.

Brojne studije pokazuju povoljno djelovanje probiotika u liječenju infekcija probavnog sustava, uključivši tu virusne proljeve u djece, proljev u pseudomembranoznome kolitisu uzrokovanom infekcijom *Clostridium difficile*, proljev putnika (engl. traveler's diarrhea) (27).

Osnovni učinak je smanjenje broja stolica i trajanja proljeva. Primjena probiotika u liječenju ulceroznog kolitisa pokazala je dobre rezultate osobito u smanjenju kliničkih simptoma.

Još su otvorena pitanja glede točnog doziranja probiotika, kao i vrste mikroorganizma i medija u kojem se on nalazi (28).

Laksativi

Laksativi su lijekovi koji se primjenjuju u liječenju opstipacije i konstipacije. Pod opstipacijom razumijevamo odsutnost spontane stolice, a pod pojmom konstipacije misli se na rijetke, tvrde i suhe stolice malog volumena, uz otežano pražnjenje crijeva i osjećaj nepotpuna pražnjenja. Liječenje opstipacije i konstipacije izuzetno je složeno, zahtijeva dobar transfer bolesnika i liječnika, konzumira puno vremena i može biti vrlo skupo zbog složene i zahtjevne dijagnostike i često neadekvatne i dugotrajne terapije (29). Opstipacija se može podijeliti na običnu opstipaciju u kojoj ne postoji jasan uzrok i sekundarnu opstipaciju koja nastaje kao posljedica niza bolesnih stanja (mnogi lijekovi kao nuspojavu imaju opstipaciju!). U terapijskome pristupu ovim stanjima na prvome je mjestu liječenje nekog od mogućih uzroka koji se mogu razlučiti pravilnim dijagnostičkim pristupom (npr. depresija, hipotireoza ili prestanak primjene lijekova koji dovode do zatvora) (30). Sve vrste zatvora treba pokušati liječiti u prvome redu izmjenom hranidbenih navika uz dijetu koja sadržava neprobavljiva vlakna (voće i povrće), adekvatnim dnevnim unosom tekućine (više od dvije litre na dan), povećanjem tjelesne aktivnosti i pokušajima obnove prirodnog nagona na stolicu. Pritom treba znati da normalan ritam pražnjenja crijeva u različitim osoba varira od nekoliko puta na dan do samo nekoliko pražnjenja na tjedan. Učinak većine laksativa temelji se na promjeni količine tekućine u crijevima, promjeni volumena stolice i prometa elektrolita.

Osnovni pristup liječenju opstipacije uključuje:

1. opstipaciju je bolje liječiti povećanjem volumena i smanjenjem viskoznosti stolice nego povećanjem motiliteta crijeva,
2. kada postoji indikacija za primjenu laksativa, potrebno je rabiti najblaže sredstvo koje još postiže zadovoljavajući učinak.

Najveći problem u primjeni ove skupine lijekova je da se rabe prečesto, bez jasnih medicinskih indikacija, osobito kao oblik automedikacije i u velikome dijelu populacije. Razvoj navike na sredstva za čišćenje obično se razvija u adolescenciji, nakon trudnoće ili nakon kirurških zahvata, a često i bez prava razloga (31). Trajna primjena laksativa sprečava uspostavljanje normalnog ritma stolice. Laksativi djeluju nefiziološki tako da snažni laksativi prazne čitav kolon, a normalna defekacija samo njegov završni dio (ampulu rektuma i rektum). Prekid uzimanja laksativa nakon nekoliko tjedana primjene neizbježno prati opstipacija tijekom nekoliko dana, za

koje vrijeme se nakupljaju fekalne mase koje pokreću normalno pražnjenje. Ovisnost o laksativima u početku je samo psihička, ali s vremenom se može razviti prava fizička ovisnost.

Općeprihvaćene indikacije za primjenu laksativa uključuju:

1. **habitalna opstipacija** - lijekom izbora smatraju se pripravci koji povećavaju volumen stolice (hidrofilni koloidi i vlakna). Može se pokušati i s omekšivačima stolice, a ako su potrebni podražajni laksativi, najbolje je primijeniti preparate sene;
2. **bolna anorektalna lezija** - privremeno olakšanje najbolje se postiže omekšivačima stolice ili purgativnim solima;
3. **trudnoća** - opstipaciju u trudnoći najbolje je liječiti povećanim unosom vlakana. U slučaju neuspjeha može se pokušati blagim podražajnim laksativima (npr. sena). Primjenu jakih podražajnih sredstava treba pokušati izbjeći, jer mogu izazvati pobačaj.
4. **akutna bolest koja zahtijeva dugotrajno mirovanje**, praćena gubitkom apetita. Na prvome mjestu je primjena volumnih laksativa, zatim omekšivača stolice, a u slučaju neuspjeha može se pokušati podražajnim laksativima (32).

Nuspojave laksativa rijetke su ako se lijekovi primjenjuju u primjerenim dozama i kraće od tjedan dana. Najčešće nuspojave kod primjene laksativa u kratkome razdoblju su proljev, iritacija probavnog sustava, gubitak elektrolita i dehidracija. Ove nuspojave najčešće se pojavljuju kod primjene podražajnih laksativa. Najčešće nuspojave dugotrajne primjene laksativa su trajni proljevi, hipokalemija, manjak osnovnih prehrambenih elemenata, dehidracija, ovisnost o laksativu, kronična konstipacija i gubitak normalne crijevne funkcije.

Pojačavanjem peristaltike crijeva svi laksativi mogu smanjiti apsorpciju lijekova.

Kontraindikacije za primjenu laksativa su akutna abdominalna bol, mučnina, povraćanje, nejasna bol u trbuhu. Osobit oprez nuždan je kod primjene lijekova pri parcijalnoj opstrukciji crijeva i upalnim bolestima crijeva.

Laksativi se dijele na **volumne laksative, omekšivače stolice i podražajne laksative**.

U terapiji opstipacije rabe se još i prokinetički lijekovi (cisaprid!, misoprostol), klizme, supozitoriji (glicerinski i bisakodil), psihološka potpora (bihevirolna terapija) te rijetko i kirurška terapija.

Volumni laksativi uključuju dvije različite skupine lijekova:

1. hidrofilne koloide i vlakna
2. osmotske laksative.

Lijekovi iz prve skupine ne podliježu djelovanju enzima u crijevima i dolaze nepromijenjeni u debelo crijevo. Posjeduju velik kapacitet zadržavanja vode te čine stolicu mekšom i obilnijom (voluminoznom). Farmakodinamički učinak pojavljuje se 12-24 sata nakon primjene lijekova,

a katkad i nakon nekoliko dana. Predstavnici ove skupine su metilceluloza, agar, sjeme psilija, šljive i smokve. Metilceluloza u crijevu zbog nakupljanja vode nabubri i povećava svoj volumen do 25 puta. Nuspojave ove grupe lijekova su rijetke, a moguća je opstrukcija jednjaka i crijeva, što se prevenira tako da se uz svaku dozu pripravka popije čaša vode. Reakcije preosjetljivosti, pa čak i anafilaksija opisane su uz primjenu sjemena psilija. Primjena ovih lijekova kontraindicirana je u bolesnika s disfagijom i opstrukcijom crijeva.

Osmotski laksativi uključuju skupinu anorganskih soli i laktulozu. Među osmotskim purgativima najviše se upotrebljavaju magnezijev sulfat ili hidroksid, natrijev fosfat i natrij-kalij tartarat. Mehanizam djelovanja je osmotsko zadržavanje vode u lumenu crijeva i izvlačenje vode iz tkiva u crijevo. Djelovanje anorganskih soli nastaje 1-3 sata nakon primjene pa se običava primjena izjutra. Moguć je nastanak hipermağnezemije, a kod primjene natrijevih soli moguća je dehidracija i hipernatremija (potreban oprez u srčanih i bubrežnih bolesnika).

Laktuloza je sintetski disaharid koji ne razgrađuje crijevna disaharidaza, a u debelom crijevu pod utjecajem crijevnih bakterija fermentira u mliječnu i octenu kiselinu i snižava pH crijeva te na taj način sprečava rast mikroorganizama i smanjuje neionsku difuziju amonijaka iz kolona u krv (vidi liječenje portalne encefalopatije). Doza laktuloze u terapiji hepatičke encefalopatije kreće se od 30 do 50 ml (20 do 30 g) 3 puta na dan ili do postizanja kašaste konzistencije stolice. Zbog cijene laktulozu treba upotrebljavati ponajprije u prevenciji portalne encefalopatije (!), što ne isključuje njezinu primjenu i u drugim kliničkim situacijama.

Omekšivači stolice uključuju:

- sredstva koja djeluju smanjujući površinsku napetost tekućine na površini fecesa, što omogućava zadržavanje veće količine vode u stolici. Novija *in vitro* istraživanja upućuju na mogućnost da ovi lijekovi djeluju povećanjem koncentracije cAMP u stijenci crijeva, što dovodi do sekrecije vode i elektrolita u lumen. Predstavnik sredstava koja smanjuju površinsku napetost je dioktil-natrij-sulfosukcinat. Nuspojave sredstava koja smanjuju površinsku napetost rijetke su i blage.
- mineralna ulja koja vjerojatno djeluju povećavajući brzinu prolaza fecesa kroz crijevo s posljedičnim smanjenjem resorpcije vode, iako mnogi smatraju da je njihov učinak posljedica lubrificirajućeg učinka na feces i stijenk u crijeva. Predstavnik mineralnih ulja je parafin. Oko 30 do 60% parafina primijenjenog per os resorbira se i raspodjeljuje u sluznicu crijeva, mezeneterijalne limfne čvorove, jetru i slezenu. Primjena parafina per os ili u obliku kapi može, osobito u starijih osoba i djece, dovesti do nastanka kronične lipidne pneumonije. Trajna primjena parafina kontraindicirana je zbog povezanosti s povećanom učestalošću karcinoma probavnog sustava.

Podražajni ili kontakti laksativi

Mehanizmi djelovanja podražajnih laksativa su: stimulacija propulzije crijevnog sadržaja lokalnom iritacijom

sluznice ili podraživanjem živčanih završetaka glatkih mišića crijeva te povišenje koncentracije cAMP u endotelu crijeva, što uzrokuje povećano lučenje vode i elektrolita u lumen. Lijekovi ove skupine mogu izazvati osjećaj neugode u trbuhu, mučninu i grčeve. Kod dugotrajne primjene izazivaju navikavanje uz smanjenu djelotvornost, kao i elektrolitske disbalanse uz nastanak hipokalemije, hipokalcemije, metaboličke acidoze ili alkaloze, proljeva, posljedične malapsorpcije, dovode do gubitka tekućine. Moguć je i nastanak enteropatije s gubitkom bjelančevina (engl. protein-losing). Rijetke, ali opisane nuspojave su osteomalacija, sekundarni hiperaldosteronizam i tetanija. Hipertrofija mišićnog sloja crijeva, oštećenje mienteričkog plexusa i "kataraktički kolon" karakteriziran atonijom i dilatacijom osobito ascendentnog kolona, mogu se vidjeti nakon nekoliko godina neprestane primjene ovih lijekova.

Bisakodil je djelotvoran primijenjen per os ili rektalno u obliku supozitorija. Resorpcija bisakodila je minimalna. Učinak se pojavljuje 6 do 8 sati nakon peroralne primjene te 15 minuta do 1 sat nakon rektalne primjene. Ne preporuča se u dojilja. Uporaba čepića može dovesti do bolne preosjetljivosti i lokalnih nadražaja posebno kod analnih fisura i ulceroznog kolitisa. Istodobna primjena diuretika i kortikosteroida uz više doze bisakodila povećava sklonost nastanku poremećaja ravnoteže elektrolita. Standardno doziranje je 5 do 10 mg uvečer peroralno ili jedan supozitorij (10 mg/dan).

Ricinusovo ulje primjenjuje se per os. U tankome crijevu pod utjecajem pankreatične lipaze pretvara se u svoj aktivni oblik ricinolenku kiselinu, a djelovanje lijeka počinje 2 do 6 sati nakon primjene. Pražnjenje crijeva je potpuno, nakon čega nastaje zatvor. Potreban je osobit oprez s primjenom kod trudnica jer iritirajuće djelovanje može izazvati trudove.

Antrakinonske droge izdvojene su iz nekih biljaka (sena, kaskara, dantron, rabarbara i agava), a nakon oralne primjene tek se neznatno resorbiraju u tankome crijevu. Farmakološki aktivni oblik peroralno unesenih pripravaka nastaje nakon konverzije uz pomoć metabolički aktivnih bakterija u debelome crijevu. Djelovanje pripravaka (herbalni preparati) nastaje nakon 6 do 12 sati, a katkad i nakon 24 sata. Nakon rektalne primjene učinak se pojavljuje unutar 2 sata. Ova skupina pripravaka može izazvati degeneraciju mienteričkog plexusa, melanozu kolona, koja je obično reverzibilna, a boju urina mogu mijenjati u ružičastu, crvenu, smeđu ili crnu. Neki su preparati ranijih godina povučeni s tržišta jer su pokusi na životinjama upozorili na mogući karcinogeni potencijal kod dugotrajne primjene, no bez potvrda u ljudi. Kod predoziranja uz proljev pojavljuju se grčevi u trbuhu, uz značajan gubitak vode i elektrolita, osobito kalija. Primjena antrakinaona ne preporučuje se u dojilja, jer se lijek izlučuje u majčinu mlijeku u koncentraciji koja može izazvati proljeve u dojenčeta. Na našem tržištu nalazi se sirup koji sadržava senozide A i B te 50 grama šećera po bočici pa je osobit oprez potreban u bolesnika sa šećernom bolešću.

Zaključak

Različite bolesti i brojni funkcionalni poremećaji probavnog sustava dovode do značajnog porasta potrošnje lijekova, a osobito inhibitora sekrecije želučane kiseline, antiemetika, laksativa i antidijaroika. Iako se uglavnom radi o skupinama lijekova koji se godinama propisuju vrlo široko i koji su dobro poznati liječnicima i bolesnicima, brojne dileme vezane za indikacije i način primjene i dalje ostaju otvorene. Posebnu pozornost uz indikacije i moguće nuspojave potrebno je posvetiti i racionalnosti farmakoterapije te farmakoekonomici.

Literatura

1. TOMEK-ROKSANDIĆ S. Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba. Usmeno priopćenje. 2002.
2. OSTOJIĆ R, KRZNARIĆ Ž, PROFOZIĆ V, VUCELIĆ B, METELKO Ž, VRHOVAC B. Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari. U: Vrhovac B, Reiner Ž, ur. Farmakoterapijski priručnik, 3. izd. Zagreb: Med-Ekon, 2000: 34-91.
3. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Lista lijekova. Zagreb, 2002.
4. HUANG J-Q, HUNT RH. Treatment of acute gastric and duodenal ulcer. U: Wolfe MM, ur. Therapy of Digestive Disorders. A Companion to Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: WB Saunders 2000: 113- 25.
5. SACHS G. Molecular targets in therapy of acid-related diseases. U: Wolfe MM, ur. Therapy of Digestive Disorders. A Companion to Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: WB Saunders 2000: 63-81.
6. KRZNARIĆ Ž, VUCELIĆ B. Inhibitori sekrecije želučane kiseline - racionalna primjena. Bilten o lijekovima KBC Zagreb i KB Merkur. 2002; 2: 6-7.
7. BELHOUSSINE-IDRISSI L, BOEDEKER EC. *Helicobacter pylori* infection: treatment. Curr Opin Gastroenterol 2002; 18: 26- 33.
8. POOLE P. Pantoprazole. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58 (11): 999-1008.
9. MATHESON AJ, JARVIS B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorders. Drugs 2001; 61 (12): 1801-33.
10. HUANG JQ, GOLDWATER DR, THOMSON AB, APPELMAN SA, SRIDHAR S, JAMES CF, CHIU YL, PILMER BL, KEITH RG, HUNT RH. Acid suppression in healthy subjects following lansoprazole or pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (3): 425-33.
11. ROBINSON M. New-generation proton pump inhibitors: overcoming the limitations of early-generation agents. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13 (Suppl 1): S43-7.
12. FACKLER WK, OURS TM, VAEZI MF, RICHTER JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. Gastroenterology 2002; 122 (3): 625-32.
13. Službeni list Republike Hrvatske, 2001; 65: 1989.
14. TANG SJ, NIETO JM, JENSEN DM, OHNING GV, PISEGNA JR. The novel use of an intravenous proton pump inhibitor in a patient with short bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2002; 34 (1): 62-3.
15. METZ DC, FORSMARK C, LEW EA, STARR JA, SOFFER EF, BOCHENEK W, PISEGNA JR. Replacement of oral proton pump inhibitors with intravenous pantoprazole to effectively control gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Gastroenterol 2001; 96 (12): 3274-80.
16. LAZZARONI M, BIANCHI PORRO G. Prophylaxis and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal side-effects. Dig Liver Dis 2001; 33 (Suppl 2): S44-58.
17. MANOJLOVIĆ Z. Antiemetici, antidijaroi i laksativi. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed 1997; 35-443.
18. KOCH KL. Therapy of nausea and vomiting. U: Wolfe MM, ur. Therapy of Digestive Disorders. Philadelphia: WB Saunders 2000: 731-46.
19. JONES AL, LEE GJ, BOSANQUET N. The budgetary induced emesis. Eur J Cancer 1992;29 A:51.
20. PARKMAN HP. New advances in the diagnosis and management of nausea and vomiting. Case Manager 2002; 13(2): 83-7.
21. QUAYNOR H, RAEDER JC. Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46(1): 109-13.
22. GRALLA RJ. New agents, new treatment, and antiemetic therapy. Semin Oncol 2002;2 9 (1 Suppl 4): 119-24.
23. REEVES JJ, SHANNON MW, FLEISHER GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2002; 109(4): E62-2.
24. SCHILLER RL. Treatment of constipation and diarrhea. U: Wolfe MM, ur. Therapy of Digestive Disorders. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 747-55.
25. NAGER AL, WANG VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. Pediatrics 2002; 109(4): 566-72.
26. KOLAČEK S, KRZNARIĆ Ž. Parenteralna i enteralna prehrana u kliničkoj praksi. Zagreb: Znanje 2000.
27. VAN NIEL CW, FEUDTNER C, GARRISON MM, CHRISTAKIS DA. Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis. Pediatrics 2002; 109(4): 678-84.
28. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, CAMPIERI M. Probiotics in gastroenterology. Curr Opin Gastroenterol 2002; 18: 235-9.
29. PETTICREW M, RODGERS M, BOOTH A. Effectiveness of laxatives in adults. Qual Health Care 2001;10(4):268-73.
30. RUDOLPH W, GALANDIUK S. A practical guide to the diagnosis and management of fecal incontinence. Mayo Clin Proc 2002;77(3):271-5.
31. PRICE KJ, ELLIOTT TM. What is the role of stimulant laxatives in the management of childhood constipation and soiling? Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3): CD002040.
32. WIESEL PH, NORTON C, BRAZZELLI M. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD002115.