

Gastrorezistentne formulacije NSAIL: bezbednije ili ne?

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su klasa lekova u širokoj upotrebi za stanja koja uključuju bol, febrilnost i inflamaciju. Glavni mehanizam delovanja NSAIL je inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX). Ciklooksigenaza je potrebna za pretvaranje arahidonske kiseline u tromboksane, prostaglandine i prostacikline. Terapeutski efekti NSAIL-a se pripisuju nedostatku ovih aktivnih metabolita. Ovim efektom se objašnjavaju terapijske indikacije, ali i moguća neželjena dejstva.

Među najčešća neželjena dejstva spadaju: gastrointestinalna (GI) kao posledica prevashodno inhibicije COX-1, kardiovaskularna, kao posledica prevashodno inhibicije COX-2, zatim renalna, kao posledica inhibicije COX-1 i COX-2. Neželjena dejstva vezana za jetru su ređa, a moguća su i hematološka neželjena dejstva, naročito kod neselektivnih NSAIL-a.

Gastrorezistentne formulacije NSAIL-a NE garantuju GI bezbednost!

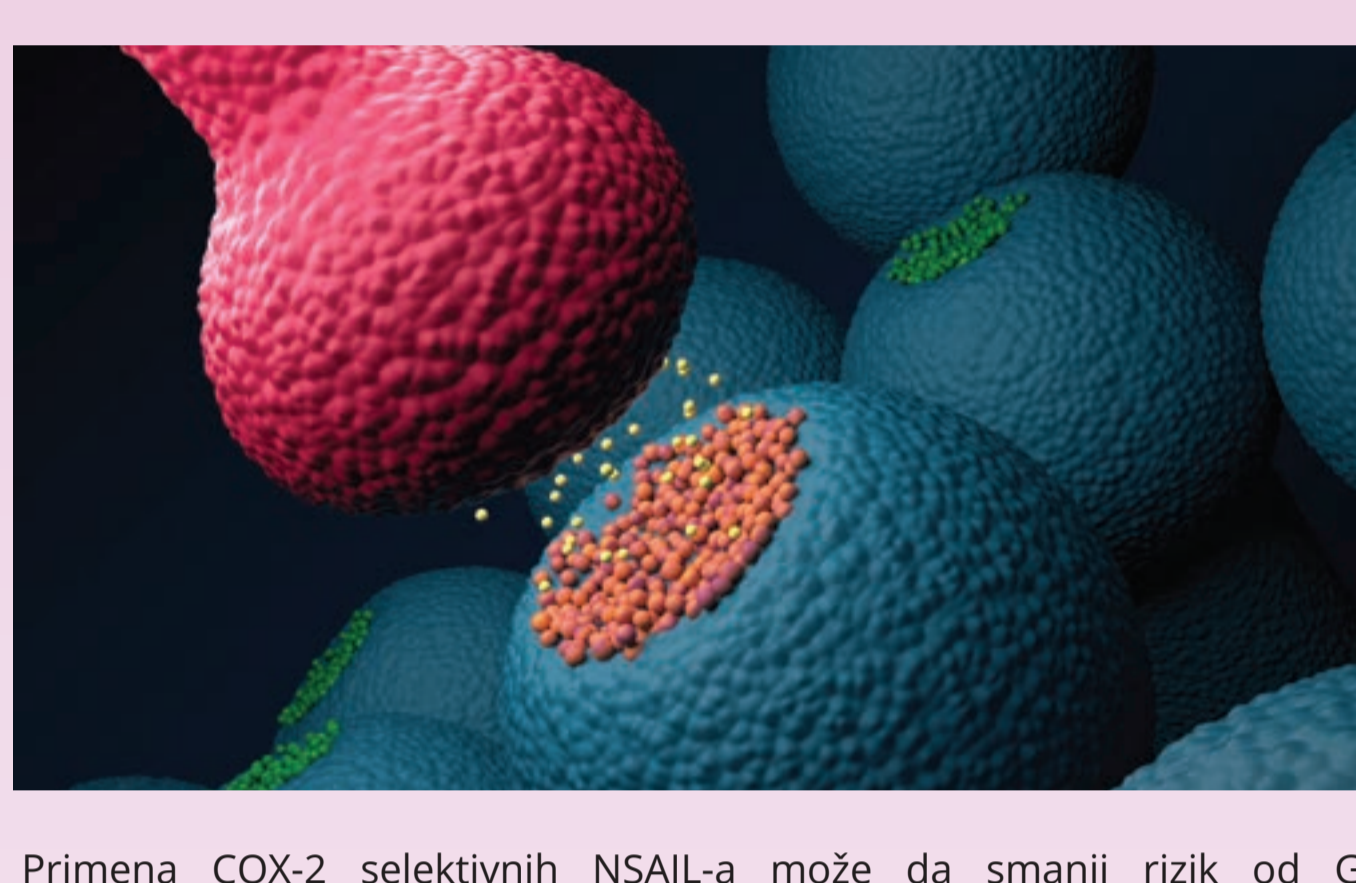
Tokom godina primene razvijani su različiti principi da se ublaže neželjeni efekti NSAIL-a. Jedan od pokušaja je i formulisanje gastrorezistentnih oblika lekova. Koncept je podrazumevao da se želudačna mukoza zaštiti tako što će se aktivna supstanca osloboditi tek u tankom crevu, i tako zaobići želudac. Sistemskim pregledom postojeće literature, postavilo se pitanje da li takav koncept zaista doprinosi smanjenju oštećenja gastrične mukoze?

Istraživanje je pokazalo da postoji jako malo dokaza da takav koncept daje rezultate, ali i otvorilo pitanje da li takve formulacije mogu dovesti do pojave GI posledica distalnije u GI traktu gde ih je teže detektovati i lečiti.

Kako minimizirati potencijalne GI neželjene efekte NSAIL-a?

I u ovom slučaju, kao što je često u medicini, nema lakih rešenja. Terapija treba da se prilagodi individualnim potrebama i komorbiditetima pacijenata. Ovo jeste tema koja se obrađuje u literaturi i u nastavku možete naći pregled nekih od strategija za smanjivanje rizika od neželjenih GI efekata NSAIL-a.

• COX-2 selektivni NSAIL:



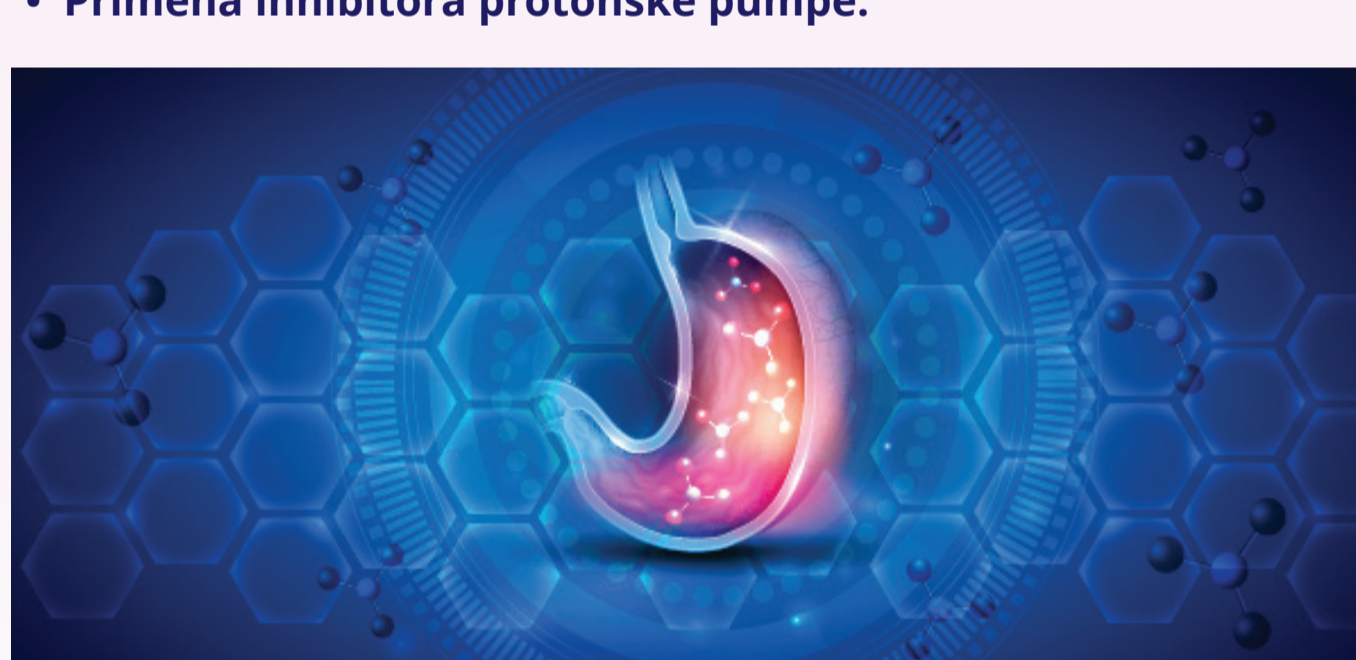
Primena COX-2 selektivnih NSAIL-a može da smanji rizik od GI komplikacija. Sistematski pregled 9 randomizovanih kliničkih studija, pokazao je da COX-2 selektivni inhibitori značajno redukuju rizik od velikih gastrointestinalnih komplikacija (perforacija, opstrukcija, krvarenje) u odnosu na neselektivne NSAIL uz dodatak inhibitora protonске pumpe (IPP) u centralnom delu GIT, ali ne i u gornjem i donjem delu GIT. Mora se takođe uzeti u obzir da primena COX-2 selektivnih inhibitora nosi sa sobom povećani kardiovaskularni rizik.

• Modulacija intestinalnog mikrobioma



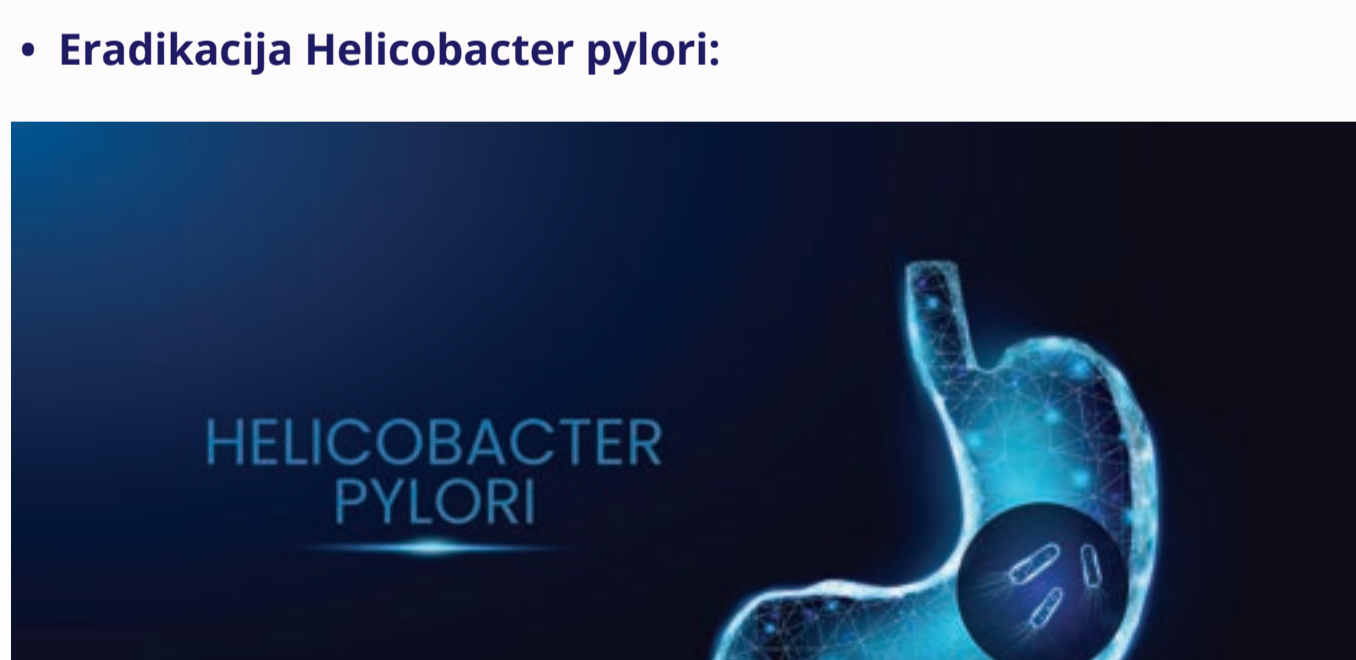
Postoje dokazi koji sugerišu da intestinalne bakterije mogu imati značajnu ulogu u patogenezi oštećenja tankog creva izazvanog primenom NSAIL-a. Trenutno se proučava potencijalna primena antibiotika, ali i probiotika u regulaciji crevne flore koja bi mogla da doprinese pojačanoj otpornosti mukoze na oštećenja.

• Primena inhibitora protonске pumpe:



Inhibitori protonске pumpe (IPP) su u velikoj meri zamenili upotrebu antagonista H2 receptora u lečenju ulkusne bolesti i našli su primenu u zaštiti želudačne mukoze prilikom primene NSAIL-a. Primena IPP smanjuje rizik od oštećenja gornjih partija GI mukoze uzrokovane primenom NSAIL-a, verovatno tako što povećavaju pH vrednost u želucu. S druge strane, nije dokazan protektivni efekat IPP na donje partije GI mukoze.

• Eradikacija Helicobacter pylori:



Primena NSAIL i prisustvo infekcije H. pylori su nezavisni faktori rizika za razvoj GI komplikacija, ali mogu imati sinergistički efekat u razvoju GI komplikacije. Chan i sar. su pokazali da eradikacija H. pylori, pre uvođenja diklofenaka u terapiju može značajno smanjiti rizik od ulkusa i ulkusnih komplikacija.

Kako onda primenjivati NSAIL-e?

Veoma je važno identifikovati pacijente sa visokim rizikom za GI komplikacije izovane NSAIL. Za ove pacijente je potrebna gastroprotektivna komedikacija ili bi trebalo razmotriti primenu selektivnog COX-2 inhibitora. Neselektivni COX inhibitori bi trebalo da se koriste u minimalnim efikasnim dozama, i može se razmotriti i primena NSAIL koji imaju niži potencijal za GI oštećenja, kao što je ibuprofen.

Treba takođe uzeti u obzir da istovremena primena IPP sa gastrorezistentnim formulacijama može dovesti do prevremenog oslobađanja aktivne supstance u želucu što paradoksalno može povećati rizik od GI neželjenih reakcija.

Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? J Pharm Pharm Sci. 1999 Jan-Apr;2(1):5-14.

Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>

Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. Adv Ther. 2020 Jan;37(1):61-82.

Guo CG, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. Gut Liver. 2020 Mar 15;14(2):179-189.

Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. J Cardiovasc Pharmacol. 2007 Nov;50(5):470-479.

Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy--COX selectivity and beyond. Br J Clin Pharmacol. 2004 Dec;58(6):587-600.