

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)

ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 67

Broj 2

Beograd, 2017.

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

TEMATSKI BROJ

SAVREMENO LEČENJE INFLAMATORNE BOLESTI
CREVA I FUNKCIONALNIH POREMEĆAJA
DONJEG DIGESTIVNOG TRAKTA

2/2017

SADRŽAJ – CONTENTS

Reč gostujućeg urednika

Stručni radovi – Professional papers

- **Aleksandra Sokić-Milutinović** 91
Kako prepoznati i lečiti pacijenta sa inflamatornim bolestima creva
How to diagnose and treat patients with inflammatory bowel disease

- **Aleksandra Novaković** 112
Savremena terapija inflamatorne bolesti creva
Modern therapy for inflammatory bowel disease

- **Bojan Čalija, Jela Milić** 124
Ciljana isporuka antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta: konvencionalni i savremeni pristupi
Targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract: conventional and novel approaches

- **Ivan Stanković, Milica Zrnić Ćirić** 143
Celijačna bolest i dijetetski proizvodi za osobe na dijeti bez glutena
Celiac disease and dietetic products for persons intolerant to gluten

- **Tatjana Kundaković** 150
Biljni lekoviti proizvodi kod funkcionalnih poremećaja organa digestivnog trakta
Herbal medicinal products for functional disorders of the digestive tract organs

Reč gostujućeg urednika

Inflamatorna bolest creva (IBC) je idiopatska, zapaljenjska, hronična bolest nepredvidivog toka koja prolazi kroz faze remisije i egzacerbacije. Glavni oblici IBC su ulcerozni kolitis i Kronova bolest. U pacijenata sa ulceroznim kolitisom zapaljenje je ograničeno samo na sluzokožu debelog creva, dok Kronova bolest može da zahvati bilo koji deo digestivne cevi od usta do analnog otvora i inflamacija zahvata sve slojeve zida creva. Glavni znaci/simptomi su dijareja, abdominalni bol, krvarenje, anemija i gubitak telesne mase. Rana dijagnoza utiče na prognozu i ishod lečenja pacijenta.

Nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja IBC. Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju i njeno održavanje, minimalizaciju neželjenih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života. Kao inicijalna terapija u lečenju ulceroznog kolitisa najčešće se koriste aminosalicilati, a terapija održavanja remisije se preporučuje svim pacijentima (lekovi prvog izbora su takođe aminosalicilati). Za terapiju aktivne faze Kronove bolesti i postizanje remisije lekovi prvog izbora su glukokortikoidi. Terapija održavanja remisije nije obavezna za sve pacijente, ali ako je neophodna, koriste se azatioprin/merkaptopurin ili metotreksat. U lečenju IBC se ponekad koriste i drugi imunosupresivi i biološki lekovi.

Terapija IBC često zahteva velike doze peroralno primenjenih lekova i praćena je izraženim sistemskim neželjenim efektima. Ciljana isporuka antiinflamatornih lekova u kolon omogućava postizanje visokih koncentracija leka na mestu dejstva i smanjenje sistemskih neželjenih efekata. Konvencionalni pristupi za ciljanu isporuku lekova u kolon obuhvataju primenu terapijskih sistema sa enzimski-, pH-, vremenski- i osmotski-kontrolisanim oslobođanjem. Savremeni pristupi su zasnovani na inkapsulaciji lekova u mikro- i nano-nosače.

Celijačna bolest je hronično inflamatorno oboljenje tankog creva koje se javlja kod genetski predisponiranih osoba, a odlikuje se trajnom specifičnom preosetljivošću na gluten pšenice, raži, ječma i ovsa. Striktna bezglutenska dijeta je doživotni tretman za celijačne bolesnike, ali je veoma teška za sprovođenje zbog prisustva skrivenog glutena u velikom broju namirnica, kozmetičkih proizvoda i lekova. Hrana za osobe intolerantne na gluten ne sme da ima više od 20 mg/kg glutena i mora biti pripremljena sa posebnom pažnjom da bi se izbegla kontaminacija glutonom.

U terapiji funkcionalnih poremećaja u donjim delovima digestivnog trakta često se koriste biljni lekoviti proizvodi. Kliničke studije su pokazale efikasnost etarskog ulja pitome nane u ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog kolona, stimulativnih (droge sa antranoidima) i zapreminske laksanasa (seme lana, ispagule i indijske bokvice) u terapiji akutne opstipacije, dok kod većine ostalih droga i njihovih preparata, dosadašnja ispitivanja idu u prilog tradicionalnoj primeni (npr. taninske droge kod akutne dijareje).

Gostujući urednik

Maja Tomić

Kako prepoznati i lečiti pacijenta sa inflamatornim bolestima creva

Aleksandra Sokić-Milutinović

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Koste Todorovića 6, 11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su idiopatska hronična zapaljenja creva, u čijem nastanku ulogu igra neadekvatan imunološki odgovor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote. U grupu IBC spadaju tri entiteta: Kronova bolest (KB), ulcerozni kolitis (UK) i nedeterminisani kolitis. Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva lokalizovano u mukozi. Kronova bolest je hronično granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije i nejasne patogeneze koje može da se lokalizuje duž cele digestivne cevi, najčešće diskontinuirano, a zahvata sve slojeve zida creva. Vancrevne manifestacije IBC najčešće zahvataju koštano-zglobni sistem, kožu, hepatobilijarni trakt i oči. Dijagnoza IBC postavlja se na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza i endoskopskih procedura sa patohistološkim pregledom biopsijskih uzoraka, a kod nekih pacijenata su potrebne i dopunske radiografske vizualizacione tehnike.

U lečenju IBC koriste se mesalazini i sulfaslazin, kortikosteroidi, imunomodulatori, biološka terapija i hirurško lečenje. Indukcija remisije može se postići mesalazinima u UK, dok se u indukciji remisije u KB i UK koriste kortikosteroidi (oralni i topički) i biološka terapija. Terapija održavanja u lečenju UK su mesalazini, tiopurini i biološka terapija, dok se u KB koriste tiopurini, metotreksat i biološka terapija. U pedijatrijskih pacijenata rezultati se postižu i nutritivnom terapijom.

Ključne reči: inflamatorne bolesti creva, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, dijagnoza, terapija

Istorijat

Termin ulcerozni kolitis uveo je 1875. godine Wilks, a do 1909. u Londonu je hospitalno lečeno više od 300 pacijenata. Prva publikacija o Kronovoj bolesti objavljena je u časopisu JAMA (The Journal of the American Medical Association) od strane Kcona, Ginzburga i Openhajmera 1932. godine. Pedestih godina dvadesetog veka inflamatorne bolesti creva (IBC) prepoznate su u Evropi i Severnoj Americi, da bi se šezdesetih godina došlo do saznanja da je ulcerozni kolitis češći od Kronove bolesti. Incidencu IBC od sedamdesetih godina XX veka raste u razvijenim zemljama da bi se osamdesetih godina incidenca UK stabilizovala, dok broj obolelih od KB raste. Krajem XX veka porast incidence IBC primetan je i u zemljama u kojima je ubrzani ekonomski razvoj. Početak XXI veka doneo je saznanje da su IBC globalna bolest čija prevalenca stalno raste (1).

Definicija

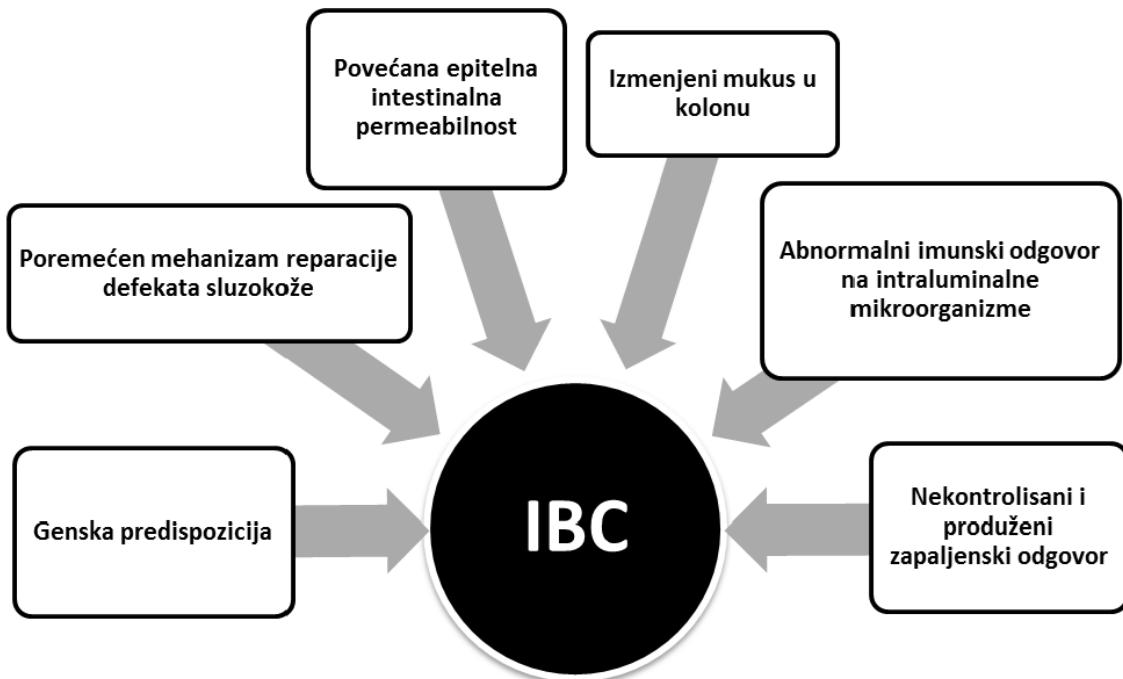
IBC su idiopatska hronična zapaljenja creva, u čijem nastanku ulogu igra neadekvatan imunološki odgovor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote (2). U grupu IBC spadaju: Kronova bolest, ulcerozni kolitis i nedeterminisani kolitis. Približno 10-20% pacijenata kod kojih postoji inflamatorna bolest creva, ali nisu ispunjeni histološki kriterijumi za distinkciju KB od UK svrstano je u grupu pacijenata sa nedeterminisanim kolitisom.

Karakteristike IBC

IBC karakterišu

1. **klinički tok** – nepredvidiv, jer se radi o rekurentnom zapaljenju delova digestivne cevi
2. **lokacijacija bolesti** - u ulceroznom kolitisu bolest je ograničena na rektum i kolon, dok u Kronovoj bolesti može biti zahvaćen bilo koji deo digestivnog trakta od usne duplje do analnog otvora
3. **prisustvo vancrevnih manifestacija bolesti**

Faktori koji učestvuju u patogenezi inflamatornih bolesti creva prikazani su na **Slici 1.**



Slika 1. Faktori koji učestvuju u patogenezi inflamatornih bolesti creva

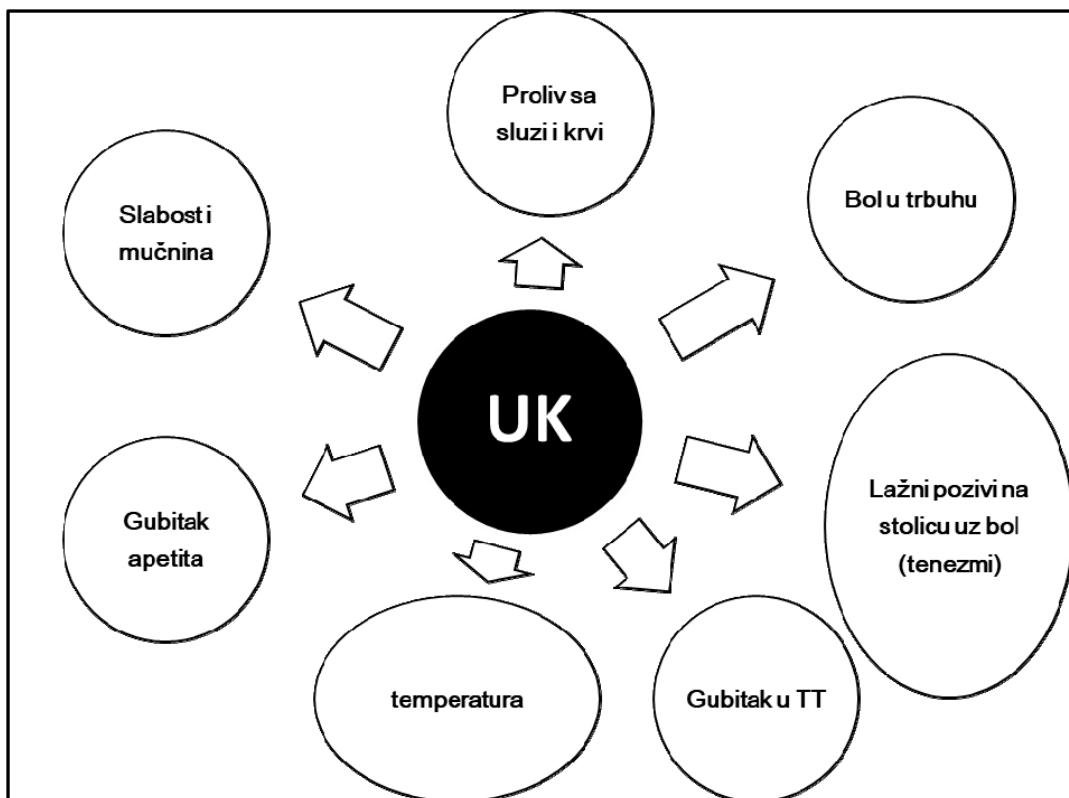
Image 1. Factors influencing pathogenesis of inflammatory bowel disease

Epidemiologija

Procjenjuje se da više od milion stanovnika SAD i 2,5 miliona ljudi u Evropi boluje od IBC. Incidenca IBC je u porastu na svim kontinentima pa se IBC mogu smatrati globalno raširenim bolestima (1). Incidenca IBC raste posebno u adolescenciji, a kod četvrtine bolesnika bolest se dijagnostikuje u periodu od 13. do 18. godine. Na porast incidence IBC utiču različiti faktori sredine, kako oni prisutni u ranom detinjstvu (način porođaja, dojenje, izloženost antibioticima u ranom detinjstvu), tako i faktori sredine prisutni u odrasлом dobu (pušenje, stres, način ishrane, stil života...). Pušenje povećava rizik za nastanak KB, dok prekid pušenja povećava rizik za pogoršanje UK. Količina vlakana i zasićenih masti u ishrani, poremećaj sna, depresija i nizak nivo vitamina D su takođe povezani sa nastankom IBC (2). Godišnja prevalenca KB je oko 200/ 100,000 ljudi, dok je prevalenca UK procenjena na 238/100,000 ljudi (1,2). Broj hirurški lečenih bolesnika je u opadanju zbog agresivne medikamentne terapije. Smrtnost je u KB veća do 50% u odnosu na opštu populaciju, dok se taj trend u UK ne zapaža. U jedne četvrtine do polovine slučajeva pacijenti sa KB umiru zbog stanja vezanih za osnovnu bolest kao što su malnutričija, postoperativne komplikacije i karcinomi digestivnog trakta. U UK mortalitet je vezan za kolorektalni karcinom, hirurške i postoperativne komplikacije. Rizik za kolorektalni i karcinom tankog creva je povećan za 2 do 8 puta kod pacijenata sa IBC, a povećan je rizik i za limfoproliferativne bolesti i holangiokarcinom (3).

Ulcerozni kolitis (UK)

Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva lokalizovano u mukozi koje ima intermitentan, hroničan tok. Pacijenti sa UK imaju prolivaste stolice pomešane sa svežom krvi, bol u stomaku, lažne pozive na stolicu, a može biti prisutna slabost, malaksalost, mučnina, gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini, kao i povišena temperatura (**Slika 2**). Ekstenzivnost bolesti određuje se na osnovu raširenosti zapaljenskog procesa u debelom crevu. Naime, zapaljenje može biti ograničeno na rektum (proktitis), levu polovinu kolona (levostrani kolitis), dok se bolest raširena i izvan leve polovine kolona označava kao ekstenzivni kolitis. Kada je zahvaćeno celo debelo crevo govorimo o pankolitisu.



Slika 2. Simptomi kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom

Image 2. Clinical symptoms in patients with ulcerative colitis

Zapaljenje može biti bez obzira na lokalizaciju u crevu lako, umereno i teško na osnovu čega se određuje aktivnost bolesti. Procena aktivnosti i ekstenzivnosti bolesti može se izvršiti na osnovu Montrealske klasifikacije (**Tabela I**) (4). Iako je moguća pojava UK u bilo kojoj životnoj dobi bolest se najčešće javlja od 15. do 30. godine i od 60. do 80. godine života, ali ima različit klinički tok u ove dve uzrasne dobi. Naime, tok je mnogo agresivniji u mlađih pacijenata, dok kod starijih osoba bolest najčešće ima blaži klinički tok. Kod približno 55% pacijenata će nakon inicijalne visoke aktivnosti

bolesti tok biti karakterisan remisijom ili blagom aktivnošću, dok će oko 37% pacijenata imati hronične intermitentne simptome. Kod 6% pacijenata postoje hronični kontinuirani simptomi, a svega 1% pacijenata će nakon incijalne blage aktivnosti bolesti imati pogoršanje i težak klinički tok (5).

Tabela I Montrealska klasifikacija ekstenzivnosti i aktivnosti ulceroznog kolitisa

Table I Montreal classification of ulcerative colitis extension and severity

Ekstenzivnost kolitisa	Anatomska lokalizacija
E1 Ulcerozni proktitis	Ograničen na rektum (distalno od rektosigmoidnog prelaza)
E2 Levostrani (distalni)	Ograničen na deo kolona distalno od lijenalne fleksure
E3 Ekstenzivni (pankolitis)	Zahvata i delove proksimalno od lijenalne fleksure
Težina bolesti	Definicija
S0 Klinička remisija	Asimptomatski
S1 Blaga	≤ 4 stolice/dan, bez sistemskih efekata, normalni markeri inflamacije
S2 Umerena	> 4 stolice/dan, minimalni znaci sistemske toksičnosti
S3 Teška (hospitalizacija, i.v. kortikosteroidi)	≥ 6 krvavih stolica/dan, puls $> 90/\text{min}$ ili temperatura $> 37,5^\circ\text{C}$, ili hemoglobin $< 105 \text{ g/L}$, ili SE Er $> 30 \text{ mm/h}$

Kronova bolest (KB)

Kronova bolest je hronično, granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije i nejasne patogeneze koje može da se lokalizuje duž cele digestivne cevi, najčešće diskontinuirano. KB karakteriše transmuralna inflamacija zahvaćenog segmenta. Pacijent sa Kronovom bolesti može imati različite simptome zavisno od lokalizacije bolesti. Najčešći simptomi su proliv, grčeviti bol u trbuhi (najčešće u donjem delu trbuha), gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini, slabost, malaksalost i mučnina. Prolivaste stolice ima oko 80% pacijenata, a kao i kod drugih organskih bolesti proliv se javlja i u noćnim satima za razliku od funkcionalnih bolesti u kojima pacijenta nagon na stolicu ne budi iz sna (sindrom nervoznog creva). Bolove u stomaku ima tri četvrtine pacijenata, a ukoliko ga prate mučnina i povraćanje sugerise postojanje stenoze (suženja) lumena creva. Svežu krv na čmar ima približno trećina bolesnika, jer se ona javlja samo kada je kolon zahvaćen bolescu. Gubitak u telesnoj težini posledica je gubitka apetita, ali i postojanja zapaljenskog procesa koji smanjuje površinu creva koja resorbuje hranljive materije i na taj način dovodi do malapsorpcije. Ukoliko je bolest

lokalizovana u jednjaku može dovesti do disfagije, dok KB lokalizovana u regiji gastroduodenuma dovodi do simptoma dispepsije (mučnina, nadutost, bol u gornjem delu stomaka). Dijagnoza se kod približno 10% pacijenata postavi na hirurgiji zbog lokalnih komplikacija (perforacija creva), dok 10% pacijenata u trenutku dijagnoze ima vancrevne manifestacije bolesti. Primarna lokalizacija Kronove bolesti je ileum u 30%, ileum i kolon u 41-55% slučajeva, a izolovanu bolest kolona ima 5 % do 25% pacijenata. Izolovana lokalizacija bolesti u jejunumu je retka u odrasloj populaciji. Perianalna bolest (prisustvo perianalnih fistula i fisura) prisutna je u trenutku dijagnoze KB kod trećine obolelih i u 75% slučajeva povezana je sa koloničnom lokalizacijom bolesti. Izolovana perianalna bolest viđa se retko, u svega 5% slučajeva (1,4,5). Klinički tok Kronove bolesti karakterišu relapsi (pogoršanja bolesti) i remisije (stabilna faza bolesti u kojoj se pacijent dobro oseća). Bolest može imati inflamatorni, fibrostenozantni ili penetrantni (fistulizirajući) klinički tok. Klinički tok je mnogo agresivniji kod pacijenata sa početkom bolesti u pedijatrijskom uzrastu, nego kod pacijenata kod kojih se bolest javila u starijoj životnoj dobi. Naime, nakon 5 godina bolesti svega 40% pacijenata iz pedijatrijske populacije se nalazi u inflamatornoj fazi bolesti, dok kod pacijenata koji su oboleli kasnije više od tri četvrtine ima inflamatornu fazu bolesti i nakon 10 godina. U mlađih pacijenata brže dolazi do razvoja stenozantne i penetrantne forme KB. Komplikacije vezane za klinički tok KB su opstrukcija sa slikom opstruktivnog ileusa, fistuliziranje sa nastankom komunikacije lumena creva sa različitim okolnim organima (enteroenteralne, enteravezikalne, rektovaginalne, enterokutane, perianalne fistule) i nastanak karcinoma.

Za klasifikaciju KB koristi se Montrealska klasifikacija koja je kompleksnija nego u UK, jer uzima u obzir starost pacijenta u trenutku dijagnoze, lokalizaciju i prezentaciju bolesti (**Tabela II**). Aktivnost KB procenjuje se indeksom aktivnosti KB (**CDAI-engl. Crohn's disease activity index**). Ovaj indeks prikazan je u **Tabeli III**. Vrednost CDAI manja od 150 govori za blagu, od 150 do 450 umerenu i veća od 450 za tešku aktivnost KB.

Tabela II Montrealska klasifikacija Kronove bolesti

Table II Montreal classification for Crohn's disease

Starost u trenutku dijagnoze	Lokalizacija bolesti	Prezentacija bolesti
<i>A1: < 16</i>	<i>L1: ilealna</i>	<i>B1: inflamatorna (nestrikturirajuća, nepenetrantna)</i>
<i>A2: 17-40</i>	<i>L2: kolonična</i>	<i>B2: strikturirajuća</i>
<i>A3: ≥ 40</i>	<i>L3: ileokolonična</i>	<i>B3: penetrantna</i>
	<i>L4: izolovana proksimalna</i>	<i>P: perianalna bolest</i>

Tabela III Indeks aktvnosti Kronove bolesti**Table III** Crohns disease activity index (CDAI)

<i>Simptom ili laboratorijska analiza</i>	<i>Množi se sa faktorom</i>
1. Broj mekših stolica za 7 dana	2
2. Bol u trbuhu tokom 7 dana (na skali 0-3 svaki dan)	5
3. Opšte stanje tokom 7 dana (na skali od 0-4)	7
4. Vancrevni simptomi	20
5. Opijati kao terapija proliva	30
6. Palpabilne abdominalne mase (0- nema, 2-moguće, 5-prisutne)	10
7. Odstupanje hematokrita od vrednosti 0.47 za muškarce odnosno 0.42 za žene	6
8. Telesna masa (odstupanje od uobičajene telesne mase)	1

Dijagnostički algoritam u IBC

Dijagnoza IBC postavlja se na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza, endoskopskih procedura sa patohistološkim pregledom biopsijskih uzoraka, a kod nekih pacijenata su potrebne i dopunske radiografske vizualizacione tehnike.

Laboratorijske analize

Kod sumnje na postojanje IBC potrebno je odrediti vrednosti proteina akutne faze zapaljenja (CRP, fibrinogen), sedimentaciju, te uzeti krv za analizu kompletne krvne slike i biohemijske analize. Parametri akutne faze zapaljenja su povišeni, a u krvnoj slici se može registrovati pad hemoglobina i hematokrita, snižen MCV, kao i povišeni trombociti i leukociti. Snižene vrednosti serumskog gvoždja, feritina i transferina posledica su hroničnog gubitka krvi, a u KB i malapsorpcionog sindroma. Snižene vrednosti albumina posledica su gubitka proteina u lumen creva i katabolizma proteina. Znaci holestaze (povišene vrednosti alkalne fosfataze i GGT) u pacijenata sa IBC zahtevaju da se isključi postojanje primarnog sklerozirajućeg holangitisa (PSC). Pregled stolice kod pacijenata sa IBC je neophodan u cilju isključivanja infekcije s *Clostridium difficile* ili drugih infektivnih uzročnika proliva. U svakodnevnom radu koristan je fekalni kalprotektin (kalcijum vezujući protein kog sekretuju neutrofili i monociti) čije povišene vrednosti ukazuju na inflamaciju u digestivnom traktu. Treba imati u vidu da povišene vrednosti nisu vezane isključivo za postojanje IBC već sugerisu postojanje organske bolesti u gastrointestinalnom traktu.

Vizualizacione tehnike

Kolonoskopija sa retrogradnom ileoskopijom i biopsijama je zlatni standard dijagnoze IBC. Osim što omogućava postavljanje dijagnoze, kolonoskopijom se procenjuju ekstenzivnost (raširenost) i stepen aktivnosti (izraženost promena na sluzokoži) bolesti. U toku endoskopije moguće je preduzeti terapijske procedure kao što su uklanjanje polipa i dilatacija (širenje) stenoza na crevu, a uzimanje biopsija omogućava patohistološku potvrdu dijagnoze, procenu aktivnosti bolesti, ali i utvrđivanje postojanja displastičnih promena na sluzokoži. Za dijagnozu UK dovoljna je kolonoskopija, dok je kod pacijenata sa KB potrebno uraditi i druge endoskopske procedure zavisno od lokalizacije bolesti kao što su **gastroskopija, enteroskopija, ileoskopija, endovideo kapsula**. KB karakterišu promene na preskok, pošteđena sluznica rektuma (25-50% slučajeva), kladrmast aspekt sluznice, aftozne ulceracije. UK karakterišu zamućena vaskularna šara, zahvaćen rektum, lezije u kontinuitetu, afte i ulceracije na sluznici, fragilnost sluznice sa spontanim krvarenjima u sluznicu.

Irigografija sa dvojnim kontrastom se danas kao i **RTG gastroduodenuma sa pasažom tankog creva i enterokliza sa barijumom** ređe koriste, jer na raspolaganju imamo savremenije metode kao što su NMR ili CT enterografija, enterokliza i kolografija. Naime, savremene metode koje koriste CT ili NMR omogućavaju procenu promena celom debljinom zida digestivnog trakta i mogu determinisati inflamatorna od fibroznih suženja u digestivnom traktu što pomaže u planiranju terapijske strategije.

NMR male karlice neophodan je kod pacijenata koji imaju perianalne fistule, a dobra alternativa mu je i **endoanalni ultrazvuk**

Vancrevne manifestacije IBC

Vancrevne (ekstraintestinalne) simptome kod pacijenata sa IBC mogu izazvati vancrevne manifestacije bolesti ili vancrevne komplikacije (6). Vancrevne manifestacije najčešće zahvataju zglobove (periferne i aksijalne artropatije), kožu (nodozni eritem, *pyoderma gangrenosum*, Sweet-ov sindrom, aftozni stomatitis), hepatobilijarni trakt (primarni sklerozirajući holangitis-PSC) i oči (episkleritis, uveitis). Ređe, vancrevne manifestacije IBC mogu zahvatiti respiratori, kardiovaskularni sistem i pankreas. Vancrevne komplikacije su najčešće izazvane aktivnom fazom IBC kao posledica malnutricije i malapsorpcije (deficiti mikroelemenata, minerala i vitamina). Najčešće vancrevne komplikacije su osteoporoza, periferne neuropatije, kalkuloza bubrega, kalkuloza žučne kese i neželjena dejstva lekova koje koristimo u lečenju IBC.

Vancrevne manifestacije se javljaju u relapsu bolesti (artritis velikih zglobova, aftozni stomatitis, nodozni eritem i episkleritis) ili je njihovo prisustvo nezavisno od aktivnosti bolesti u crevu (ankilozirajući spondilitis, uveitis). PSC i pioderma mogu, ali ne moraju biti zavisni od aktivnosti IBC. Patogeneza vancrevnih manifestacija nije do kraja razjašnjena, ali se smatra da oštećenje crevne mukozne barijere omogućava translokaciju bakterija iz lumena creva čime one dolaze u kontakt sa imunskim ćelijama. Smatra se da crevne bakterije i neka od perifernih tkiva čoveka imaju slične

epitope (antigenske determinante) na koje se vezuju antitela. Kontakt crevnih bakterija sa imunskim ćelijama dovodi do toga da imunski sistem bolesnika nije u mogućnosti da napravi razliku između epitopa bakterija i sopstvenih tkiva (kože, sinovije...). Ima dokaza da genetski faktori igraju ulogu u patogenezi nekih vancrevnih manifestacija (6). Vancrevne manifestacije ima oko 40% pacijenata sa IBC. Rezultati studija ukazuju da neku vancrevnu manifestaciju ima 43% pacijenata sa KB i 31% sa UK (7), te da pojava jedne povećava rizik za pojavu drugih vancrevnih manifestacija.

Muskuloskeletne (koštano-zglobne) vancrevne manifestacije IBC

Muskuloskeletne manifestacije su najčešće vancrevne manifestacije IBC koje se javljaju u oko 40% pacijenata.

Periferni artritis/artralgija je seronegativni artiritis koji se javlja kod 5-10% pacijenata sa UK i 10-20% pacijenata sa KB. Destrukcija zgloba ili nije prisutna ili je minimalna. Veći rizik za razvoj periferne artropatije imaju pacijenti kod kojih je bolest lokalizovana u kolonu, pacijenti sa perianalnom fistulom i prisustvom nodoznog eritema, stomatitisa, uveitisa i/ili pioderme. Postoje dva tipa perifernog artritisa, tip 1 i tip 2. Tip 1 zahvata do 5 velikih zglobova (kolena, skočni zglob, lakat rame, kuk...), akutan je, asimetričan i migratori. Najčešće je povezan sa aktivnosti IBC, postoji mogućnost da se samoograniči i retko traje duže od 10 nedelja. Više od jedne epizode artralgije/artritisa ima 20-40% pacijenata. Lečenje IBC najčešće dovodi do smirivanja ove vancrevne manifestacije. Tip 2 (poliartikularni) artritis/artralgija je simetrični artritis koji zahvata 5 ili više malih zglobova, nije povezan sa aktivnosti IBC i može joj prethoditi više godina. Najčešće zahvata metakarpofalangealne zglobove i povezan je sa povećanim rizikom za pojavu uveitisa.

Ova klasifikacija je klinička, jer dostupne dijagnostičke metode ne ukazuju na značajnu inflamaciju zgloba. Tip 1 i tip 2 artritis/artropatija posredovani su različitim imunološkim mehanizmima. Tip 1 povezan je sa HLA-B27, HLA-B35 i HLA-DR103, dok je tip 2 povezan sa HLA-B44.

Terapija u tipu 1 artritisa je usmerena na terapiju IBC, dok tip 2 zahteva primenu fizikalne terapije, intraartikularnu aplikaciju kortikosteroida i terapiju bola. Pokazalo se da sulfasalazin ima povoljan efekat na perifernu artropatiju kod nekih pacijenata, dok upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) mora biti ograničena i oprezna zbog rizika za pogoršanje IBC. Ima dokaza da se pogoršanje javilo kod 25% pacijenata koji su dobijali NSAIL (8), a da bolji bezbednosni profil pokazuju selektivni COX-2 inhibitori (6,7).

Aksijalne artropatije obuhvataju ankirozirajući spondilitis (AS) i sakroileitis, a dijagnostikuju se u 3-5% pacijenata sa IBC, mada postoje i istraživanja u kojim je procenjeno da čak 25% pacijenata sa IBC ima aksijalnu artropatiju. Češće boluju muškarci. Najčešće nisu zavisne od aktivnosti IBC. AS se javlja u 5-10% pacijenata sa IBC i većina su HLA-B27 pozitivni. Kod pacijenata sa AS se javlja bol u leđima povezan sa jutarnjom ukočenošću ili pojačanjem bola nakon mirovanja. Dijagnoza se

postavlja na osnovu smanjenog širenja grudnog koša i ograničene fleksije kičmenog stuba. Bolest je progresivnog toka i dovodi do trajnog oštećenja skeleta. Sakroileitis se radiografskim metodama može dijagnostikovati u čak 25% pacijenata bez progresije ka AS, koja je češće prisutna kod pacijenata sa bilateralnim sakroileitisom. Većina ovih pacijenata je HLA-B27 negativna. U terapiji aksijalnih artropatija koriste se sulfasalazini, metotreksat (MTX), azatioprin i biološki lekovi (anti-TNFalfa). Aksijalne artropatije negativno utiču na radnu sposobnost i kvalitet života pacijenata sa IBC.

Kožne vancrevne manifestacije

Kožne vancrevne manifestacije ima do 15% pacijenata sa IBC, a dijagnoza se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike istovremenim isključenjem drugih specifičnih kožnih bolesti.

Nodozni eritem (Erythema Nodosum) se javlja kod 15% pacijenata sa KB i 10% sa UK i često je udružen sa očnim i zglobnim manifestacijama, koloničnom formom bolesti i piodermom. Kod pacijenata se javljaju potkožni čvorići sa crveno do ljubičasto prebojenom kožom dijametra 1 cm do 5 cm, najčešće na prednjoj, ekstenzornoj strani donjih ekstremiteta, retko na licu i trupu. Češće se javlja kod žena i pacijenata sa KB. Dijagnoza se postavlja na osnovu tipične kliničke slike, a biopsija kože najčešće nije potrebna. Nodozni eritem se povlači nakon smirivanja IBC, a nakon povlačenja promena na koži ne ostaju ožiljci. U refraktarnim teškim formama treba isključiti druge uzorke nodoznog eritema (bakterijske infekcije izazvane bakterijama iz roda *Streptococcus*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, kao i sifilis, sarkoidozu, Mb Behcet i upotrebu oralnih kontraceptiva ili drugih lekova).

Pyoderma gangrenosum je veoma teška kožna manifestacija IBC češća kod pacijenata sa UK nego sa KB. Javlja se u 0,4-2% pacijenata sa IBC, dok 36-50% pacijenata sa piodermom ima IBC (6,7). Povezana je sa ženskim polom, pankolitisom i prisustvom hirurški kreirane stome. Lezije se javljaju na mestu nekadašnje (čak do nekoliko godina ranije) povrede kože. Tok pioderme je nepredvidiv, najčešće počinje pustulom ili čvorićem i potom se širi po okolnoj koži da bi na kraju poprimila izgled ulceracije nepravilnih bedemastih ivica. Duboke ulceracije su najčešće ispunjene purulentnim sadržajem. Ulceracije mogu biti pojedinačne ili multiple različitog prečnika. Najčešće se nalaze na ekstenzornim stranama nogu ili u okolini hirurški formiranih stoma. Blage forme leče se lokalnom i topičkom terapijom. Za teže forme potreban je agresivan terapijski pristup, a oralna terapija uključuje kortikosteroide, dapson, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, takrolimus i biološku terapiju. Treba izbegavati hirurško lečenje promena na koži, jer se time najčešće pogoršava stanje.

Svitov (Sweet) sindrom je akutna neutrofilna dermatozna, koja može biti udružena sa KB, UK, malignitetima i drugim sistemskim bolestima. Klinička slika uključuje nagli skok telesne temperature i bolne kožne promene u vidu papula ili čvorića sa deskvamacijom. Promene se nalaze na šakama, rukama, nogama, trupu ili licu. Može se

pojaviti pre, ali se najčešće javlja u fazi aktivne IBC. Lečenje zahteva topičku ili sistemsku primenu kortikosteroida.

Oralne manifestacije

Usna duplja je često zahvaćena promenama posebno kod pacijenata koji boluju od KB. Do 10% pacijenata ima promene u usnoj duplji, najčešće aftozni stomatitis, a u težim slučajevima vegetantni piostomatitis (pyostomatitis vegetans) (6,7). Obe bolesti zavisne su od aktivnosti IBC. U terapiji je važna higijena usne duplje, a koriste se tečnosti za ispiranje usta i topički kortikosteroidi.

Okularne manifestacije IBC

To su treće po učestalosti vancervne manifestacije IBC koje se javljaju kod 2% do 5% pacijenata, a veoma često su udružene sa vancervnim manifestacijama na koži i zglobovima. Češće su kod pacijenata sa KB (3,5%–6,3%) nego u UK (1,6%–4,6%), kao i kod pacijenata starijih od 40 godina (6,7). U okularne manifestacije spadaju episkleritis i uveitis.

Episkleritis („crveno oko”) je bezbolna hiperemija konjuktiva i sklera koja često prati aktivnost crevne bolesti. Pacijenti navode crvenilo oka, osećaj pečenja i svrab uz osetljivost oka. Najčešće nije potrebna posebna terapija, već lečenje aktivne bolesti u crevu. Skleritis (upala sklere, beonjače) zahvata dublje strukture oka i može dovesti do poremećaja vida ukoliko se ne dijagnostikuje na vreme. Pacijenti se žale na bol u oku i osetljivost oka na dodir. Ponavljeni skleritisi mogu dovesti do skleromalacije, ablaciјe (odlubljivanja) retine (mrežnjače) ili otoka optičkog nerva. Zato lečenje skleritisa mora biti agresivno, lečenjem osnovne bolesti i topičkim kortikosteroidima. U slučaju da se pacijent žali na smetnje sa vidom neophodna je hitna konsultacija oftalmologa u cilju sprečavanja gubitka vida.

Uveitis se javlja kod 0,5-3% pacijenata sa IBC. Može biti prednji (upala zahvata prednji segment oka-iridociklitis), srednji (upala zahvata staklasto telo), zadnji (upala zahvata mrežnjaču i sudovnjaču horoidni pleksus) ili panuveitis. Tok uveitisa može biti akutni ili subakutni, a prisustvo uveitisa ne zavisi od aktivnosti bolesti u crevu. Uveitis nekad prethodi dijagnozi IBC. Kada se javlja u pacijenta sa UK može biti obostran, podmuklog početka i dugotrajan. Simptomi uveitisa su bol u oku, zamućen vid, fotofobija i glavobolja. Neophodna je rana agresivna terapija topičkim i sistemskim kortikosteroidima da bi se izbeglo slepilo, a slučajevi koji ne odgovore na ovu terapiju leče se ciklosporinom i biološkim lekovima (6,7).

Hepatobilijarne manifestacije

Do 50% pacijenata sa IBC ima hepatobilijarne manifestacije koje uključuju PSC, PSC malih žučnih puteva, steatozu jetre, granulomatozni hepatitis, autoimune bolesti jetre i pankreasa, holestazu, kalkulozu žučne kese kao i poremećaje u hepatogramu.

Primarni sklerozirajući holangitis

PSC je češći kod pacijenata sa UK nego sa KB. Tri četvrtine pacijenata sa PSC-om ima IBC, ali svega 2,4- 7,5% pacijenata sa UK ima PSC. PSC se manifestuje inflamacijom i fibrozom bilijarnih puteva. PSC može prethoditi IBC, ali se može javiti i više godina nakon operacije debelog creva kod pacijenata sa UK. Pacijenti sa PSC-om se upućuju na kolonoskopiju da bi se isključilo postojanje IBC. PSC je češći kod muškaraca, a endoskopski nalaz ukazuje na ekstenzivni kolitis sa pošteđenim rektumom. Epizode akutnog holangitisa sa progresijom ka cirozi jetre i portnoj hipertenziji vidaju se u dela pacijenata sa PSC-om, dok je kod drugih početak bolesti karakterisan akutnom isuficijencijom (popuštanjem) jetre. Kolitis kod pacijenata sa PSC-om obično ima blaži klinički tok koji prati i manja histološka aktivnost, ali je prisustvo PSC nezavisni faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma zbog čega su kod ovih pacijenata preporučene redovne kolonoskopske kontrole. Klinički tok PSC ne zavisi od aktivnosti IBC, a oštećenje bilijarnih puteva je ireverzibilno. Terapijske mogućnosti su kod ovih pacijenata limitirane. Ursodeoksiholna kiselina može dovesti do normalizacije laboratorijskih nalaza ali ne utiče na tok PSC. Endoskopska dilatacija struktura žučnih puteva kod nekih pacijenata ima efekta, ali je za većinu pacijenata u nekoj fazi bolesti neophodna transplantacija jetre.

Kako lečiti pacijente sa IBC

Terapijski ciljevi u lečenju IBC su, unazad više decenija, indukcija i održavanje remisije bez primene kortikosteroida. Danas se smatra da je neophodno postići duboku remisiju koja se ogleda u mukoznom zaceljenju za koje je dokazano do smanjuje potrebu za hirurgijom i hospitalizacijama, a takođe prevenira nastanak komplikacija bolesti. Način na koji pacijent doživljava aktivnost bolesti je poslednjih godina u fokusu medicinske javnosti, ali i regulatornih agencija kao što su Evropska i Američka agencija za lekove (EMA i FDA). Pacijenti gradiraju aktivnost bolesti na sledeći način:

- **Remisija** - nema simptoma
- **Blaga aktivnost** - ne ograničava dnevne aktivnosti
- **Umerena aktivnost** - izostaje s posla, otkazuje obaveze
- **Teška aktivnost** - ozbiljno narušena dnevna aktivnost (vezan za kuću, toalet, hospitalizovan)

Za lekara remisija bolesti može biti klinička (pacijent nema simptome), laboratorijska (normalizacija biohemijskih parametara, vrednosti biomarkera kao što su CRP i fekalni kalprtektin u referentnom opsegu), endoskopska (nalaz na sluznici u toku endoskopije ne ukazuje na promene na sluznici kompatibilne sa aktivnom fazom IBC) i histološka (mikroskopski pregled biopsija sluznice ne ukazuje na aktivnu fazu IBC). Trenutno je važeći standard da duboka remisija podrazumeva kliničku, laboratorijsku i endoskopsku remisiju bolesti.

Savremeni terapijski cilj podrazumeva minimalno oštećenje digestivnog trakta, a bolest treba da bude stabilna ili u regresiji. To znači da je potrebna rana agresivna terapija pre nego što dođe do trajnog oštećenja digestivnog trakta. Da bi se postigao ovaj cilj neophodno je stalno praćenje (monitoring) pacijenta. Da bi se postigli željeni terapijski ciljevi kreiran je *treat to target* (lečiti do postizanja cilja) koncept koji postavlja mukozno zaceljenje odnosno endoskopsku remisiju kao aktuelni terapijski cilj u lečenju IBC. Ovaj koncept koristi se i u lečenju drugih hroničnih bolesti kao što je hipertenzija (očekivana poželjna vrednost krvnog pritiska) i dijabetes melitus (vrednosti HbA1c).

Da bi lečenje bilo uspešno potrebno je u zavisnosti od karakteristika pacijenta izabrati adekvatan lek koji je neophodno dati pravovremeno dok se bolest još uvek nalazi u inflamatornoj fazi, a pre razvoja fibroze koja predstavlja trajnu, ireverzibilnu promenu digestivnog trakta. Lek treba dati u adekvatnoj dozi, a faktori pacijenta i karakteristike leka koje utiču na izbor terapijske strategije prikazani su u **Tabeli IV**.

Tabela IV Faktori koji utiču na izbor leka kod pacijenata sa IBC

Table IV Factors influencing therapeutic decisions in IBD patients

Faktori pacijenta	Lek
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aktuelna i prethodna terapija</i> • <i>Aktivnost, lokalizacija i ekstenzivnost bolesti</i> • <i>Komorbiditeti</i> • <i>Demografske karakteristike pacijenta</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Efikasnost</i> • <i>Bezbednost</i> • <i>Cena</i> • <i>Komforност</i>

Terapijske mogućnosti

Terapijske mogućnosti u lečenju IBC podrazumevaju upotrebu mesalazina i sulfasalazina, kortikosteroida, imunomodulatora, biološke terapije i hirurško lečenje.

U toku lečenja najpre je potrebno pacijenta uvesti u stabilnu fazu bolesti (remisiju) za šta se koristi **indukciona terapija**, a potom je potrebno održati remisiju tzv. **terapijom održavanja**.

Indukcija remisije može se postići mesalazinima u UK, dok se u indukciji remisije u KB i UK koriste kortikosteroidi (oralni i topički) i biološka terapija. **Terapija održavanja** u lečenju UK su mesalazini, tiopurini i biološka terapija, dok se u KB koriste tiopurini, metotreksat i biološka terapija. U pedijatrijskim pacijenata rezultati se postižu i **nutritivnom terapijom**. U slučaju da medikamentna terapija ne daje odgovarajući rezultat potrebno je **hirurško lečenje** koje kod pacijenta sa UK podrazumeva uklanjanje celog kolona i rektuma (proktokolektomija), dok je u KB

hirurška resekcija poštedna sa uklanjenjem što kraćeg segmenta creva (mesto stenoze ili fistulizacije)

Mesalazini su lekovi koji se koriste u indukciji i održavanju remisije kod pacijenata sa UK blage i umerene aktivnosti. Pri odabiru preparata mora se voditi računa o lokalizaciji bolesti, načinu i mestu oslobađanja leka. Doziranje jednom dnevno pokazalo se jednakom efikasno kao i podeljene doze, a komplijansa pacijenta je bolja. Naime, kod jednodnevnog doziranja terapiju zaboravi 21-26%, a kod doziranja dva puta dnevno 25-44% pacijenata (9). Kombinovana terapija (oralna i topička) je efikasnija od terapije samo oralnim ili samo topičkim preparatom. Topički (lokalni) preparati mesalazina se nalaze u formi supozitorija i mikrokлизmi. U cilju indukcije remisije u prvoj liniji se propisuje kombinovana oralna i topička (1-2g lokalno+ >2g oralno) u jednoj dnevnoj dozi. Lokalno se mogu propisati supozitorije kod proktitisa ili mikrokлизme kod distalnog i ekstenzivnog kolitisa. Mesalazini imaju mesto u hemoprevenciji distalnog i ekstenzivnog kolitisa. U terapiji održavanja propisuje se oralni mesalazin u dozi koja je pacijenta uvela u remisiju, a dozu ne treba menjati ukoliko je pacijent u remisiji do kontrolne kolonoskopije (3-6 meseci od početka remisije). U slučaju neuspeha oralnih preparata u održavanju remisije moguće je propisati kombinovanu lokalnu i oralnu terapiju. Preporučuje se individualno doziranje uz veće doze mesalazina kod ekstenzivnog kolitisa.

Kortikosteroidi su prva linija indukcione terapije u KB, a u UK se koriste kod teških formi bolesti ili ukoliko kod umerene forme bolesti terapija mesalazinima nije pacijenta uvela u remisiju. Nije dozvoljena upotreba kortikosteroida kao terapije održavanja u lečenju pacijenata sa IBC. Oralni kortikosteroidi se uvode nakon neuspeha mesalazinske terapije u UK zavisno od kliničkog odgovora (pogoršanje simptoma, rektalno krvarenje duže od 14 dana, aktivna bolest nakon 6 nedelja terapije mesalazinima), tolerancije mesalazina (oko 12% pacijenata ne podnosi mesalazinske preparate), strpljenja bolesnika i prakse lekara (9).

U lečenju IBC koriste se **sistemski i kortikosteroidi sa lokalnim dejstvom** (topički oralni i rektalni preparati). Prednost topičkih preparata jeste manji broj sistemskih neželjenih dejstava zbog efikasne degradacije pri prvom prolazu kroz jetru i kontrolisanog oslobađanja na nivou creva. Indikacije za topički kortikosteroid su Kronova bolest ileocekalne lokalizacije blage i umerene aktivnosti i pouchitis koji ne odgovara na antibiotsku terapiju. Topički kortikosteroidi se u UK koriste kod proktitisa koji nije odgovorio na terapiju mesalazinima. U svim ostalim slučajevima koriste se sistemski kortikosteroidi. Terapija sistemskim kortikosteroidima može biti intravenska (Urbason 60-80 mg i.v.) ili peroralna (Pronison 40-60mg). Snižavanje doze poželjno je u toku 8-12 nedelja. Postoje mnoge sheme smanjivanja doza KS zavisno od aktivnosti bolesti (smanjivanje doze za 5 mg na svakih 7 dana, ili smanjivanje doze na 7 dana za 10 mg do doze od 20 mg koja se koristi 4 nedelje, da bi se potom nastavilo smanjivanje za 5 mg na svakih 7 dana). Potrebno je da postoji standarni pristup da bi se na vreme prepoznala zavisnost od kortikosteroida i donela odluka o započinjanju imunomodulatorne (imunosupresivne) terapije. Kratke kure kortikosteroida (kraće od 3

nedelje) dovode do ranog relapsa bolesti, dok su doze niže od 15 mg pronisona neefikasne u aktivnoj fazi bolesti. Indikacije za primenu sistemskih kortikosteroida su u KB: ileocekalna lokalizacija umerene i teške aktivnosti, aktivna bolest kolonične lokalizacije, ekstenzivna bolest tankog creva, Kronova bolest jednjaka i gastroduodenuma. Sistemski kortikosteroidi se koriste u lečenju levostranog i ekstenzivnog kolitisa umerene aktivnosti koji nije adekvatno odgovorio na mesalazin kao i levostranog i ekstenzivnog kolitisa teške aktivnosti sa hospitalizacijom i parenteralnom primenom KS. Lečenje kortikosteroidima ne dovodi do zaceljenja sluznice tako da su rezultati Fobion (Faubian) studije pokazali da je kod pacijenata sa UK nakon 30 dana bez odgovora 16%, u parcijalnoj remisiji 30%, a 54% u remisiji (84% ima pozitivan ishod), a nakon 12 meseci 29% je operisano, 22% zavisno od kortikosteroida, a 49% ima produženi odgovor na terapiju. U KB je rezultat studije još nepovoljniji, naime nakon mesec dana 16% je bez odgovora, 26% u parcijalnoj remisiji, a 58% u remisiji (pozitvan ishod u 84%) dok nakon 12 meseci 38% pacijenata je operisano, 28% kortikosteroid zavisno, a 32% sa produženim odgovorom(10). Ponavljanje ili duže kure lečenja kortikosteroidima nose rizik od dobro poznatih neželjenih dejstava.

Azatioprin (AZA) je lek iz grupe tiopurina za čiji terapijski efekat je potrebno 6 do 12 nedelja, te se zato može koristiti samo u terapiji održavanja remisije u IBC. Meta analiza je pokazala da je efikasniji od placebo u sprečavanju relapsa bolesti (relativni rizik za relaps kod pacijenta na azatioprinu je 0,68). Neželjena dejstva se javljaju u oko 8% pacijenata sa UK po rezultatima Kohranove meta analize (11). Indikacije za primenu AZA su kortikozavisna/refraktarna i hronično aktivna bolest, fistulozni i stenozantni oblik bolesti, prevencija postoperativnog rekurensa. Rano uvođenje se savetuje kod prisustva loših prognostičkih faktora. Neželjena dejstva AZA su mijelosupresija, hepatotoksičnost, infekcije, pankreatitis i pojавa limfoproliferativnih bolesti, posebno kod mladih muškaraca. U cilju sprečavanja i pravovremenog prepoznavanja neželjenih dejstva preporučuje se pre uvođenja AZA u terapiju određivanje prisustva mutacije za TPMT i prisustva IgG antitela na Epštajn Bar virus. U cilju prepoznavanja mijelotoksičnih efekata preporučuje se u toku prvog meseca terapije određivanje leukocita jednom nedeljno, jednom u 2 nedelje u toku drugog meseca a potom jednom mesečno. Potrebna doza AZA za optimalan terapijski efekat je 2-2,5mg/kg. Po isključenju AZA iz terapije broj pacijenata koji ostaju u remisiji opada tako da je 5 godina nakon isključenja leka iz terapije u remisiji petina pacijenata koji su imali odgovor na AZA.

Metotreksat (MTX) se koristi u lečenju pacijenata sa KB koji ne tolerišu azatioprin samostalno ili u kombinaciji sa biološkom terapijom. MTX se smatra neefikasnim kod pacijenta koji boluju od UK i fistulozne forme KB. Terapija se započinje u prva 3 meseca i.m. davanjem 25 mg leka jednom nedeljno, a nastavlja se peroralno u dozi od 15 mg nedeljno. Neophodno je uz MTX propisati i folnu kiselinu kod svih pacijenata u dozi 10 mg 48 sati nakon uzimanja MTX.

Biološka terapija se koristi u lečenju najtežih formi KB i UK. U KB indikacije za primenu biološke terapije su umereno do teško aktivna luminalna forma bolesti i fistulozna forma bolesti kod pacijenata koji su refraktarni na imunosupresive i/ili zavisni od kortikosteroida. U UK indikacije obuhvataju kortikosteroid zavisne ili kortikosteroid refraktarne forme bolesti i pacijente intolerantne na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju. Pregled bioloških lekova koji su trenutno u upotrebi dat je u **Tabeli V** (12). Pacijent treba da dobije biološku terapiju u pravom trenutku, dok je bolest još uvek u inflamatornoj fazi. Pravovremena primena biološke terapije omogućava mukozno zaceljenje, smanjuje potrebu za hirurgijom i rizik za postoperativni recidiv. Terapijski efekat biološkog leka procenjuje se nakon indupcionog protokola u 14. nedelji terapije kada bi pored kliničkog i laboratorijskog odgovora pacijenta na terapiju trebalo proveriti i koncentracije leka i antitela na lek u krvi u cilju pravovremene korekcije doziranja leka ili zamene leka drugim lekom. Indukcionalna terapija Infliximabom se ordinira u 0, 2 i 6 nedelji u dozi 5 mg/kg, a potom u protokolu održavanja na 8 nedelja takodje u dozi 5 mg/kg. Adalimumab se ordinira s.c. na svake 2 nedelje. Indukcionalni protokol takođe ima 3 doze na 2 nedelje 160 mg/80 mg/40 mg, a potom se nastavlja terapija održavanja na svake 2 nedelje u dozi 40 mg sc. Indukcionalna terapija golimumabom daje se u 0,2 i 6 nedelji u dozi 200/100/50 mg a potom se jednom u 4 nedelje ordinira doza održavanja od 50 mg sc.

Tabela V Biološki lekovi koji se koriste u lečenju inflamatornih bolesti creva

Table V Biologic therapy used in inflammatory bowel disease patients

<i>Antitela na TNF alfa</i>	<i>Antiintegrinska antitela</i>
<i>Infliximab*</i>	<i>vedolizumab (anti-α4β7)</i>
<i>Adalimumab*</i>	<i>etrolizumab (anti-rhuMAB β7)</i>
<i>Golimumab**</i>	<i>tofacitinib (Inhibitor Janus kinaze-JAK)</i>
<i>Certolizumab</i>	<i>Anti MadCAM (antitelo na adresin, molekul koji posreduje atheziju ćelija)</i>
<i>Avaximab (peroralni)</i>	<i>Mali molekuli</i>
	<i>SMAD7 antisense oligonukleotid (KB)</i>

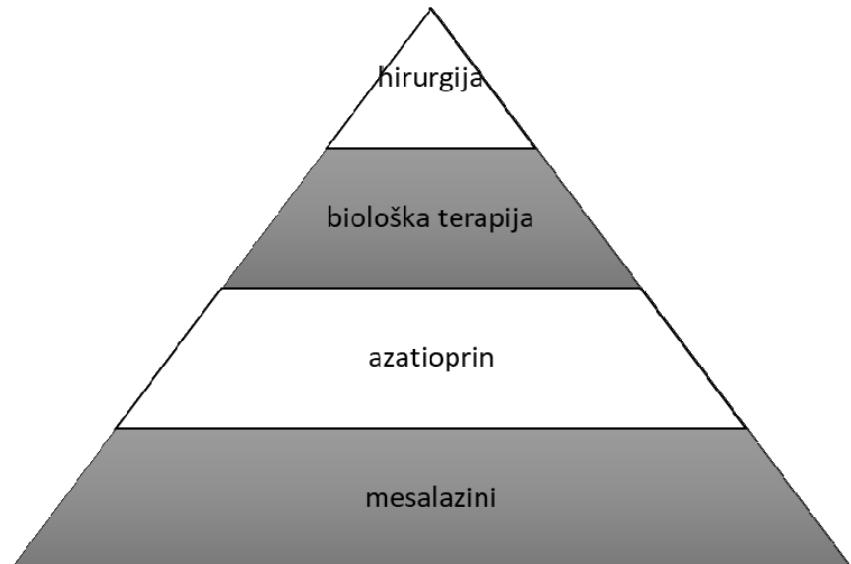
* Lekovi odobreni u Srbiji za indikaciju ulcerozni kolitis i Kronova bolest;

** Lekovi odobreni u Srbiji za indikaciju ulcerozni kolitis

Biološki slični lekovi (biosimilari) su kopije odobrenog originalnog biološkog leka, kome je pravna zaštita podataka istekla. Biosimilar mora da se razvije na osnovu obimnih poređenja sa originalnim (referentnim) lekom, kako bi se osigurala velika sličnost: fizikohemijskih i bioloških karakteristika, bezbednosti i efikasnosti. Primena biološki sličnih lekova raste u svim EU5 državama uključujući i države koje su sporo prihvatale biološki slične lekove, pre svega zbog cene leka. Naime, uzimajući u obzir

pojavu biosimilara infliximaba u Evropi u 2015. izračunato je da 2,602 dodatnih pacijenata mogu biti lečeni biološkom terapijom samo u Nemačkoj (zasnovano na 30% smanjenju cene) (13).

Algoritam lečenja ulceroznog kolitisa prikazan je na **Slici 3**, a Kronove bolesti na **Slici 4.**



Slika 3. Algoritam lečenja pacijenata sa ulceroznim kolitism

Image 3. Therapeutic algorithm in patients with ulcerative colitis

Blagi ileocekalni oblik:	<ul style="list-style-type: none">Budesonid 9mg/6 ned, 6mg/4 ned, 3mg/2 nedelje
Umereno aktivan ileo-kolitis:	<ul style="list-style-type: none">KS za indukciju remisijeAZA /MTX 25mg IM/nedeljno 12 nedelja potom PO 15mg/nedeljno + folna kiselina
Težak ileo-kolitis:	<ul style="list-style-type: none">KS + IS → IS + antiTNF→Hirurgija
Kron kolitis:	<ul style="list-style-type: none">Blag: KS (budesonid samo za desnostrani kolitis)Umereno teška/teška: KS+IS → antiTNF→ hirurgija
Tankocrevna forma KB:	<ul style="list-style-type: none">KS+IS → antiTNF→ hirurgija
KB gornjeg GIT:	<ul style="list-style-type: none">IPP + KS/AZA-MTXantiTNF

KS-kortikosteroidi, AZA-azatioprin, MTX-metotreksat, IS-imunosupresiv

Slika 4. Algoritam lečenja pacijenata sa Kronovom bolesti (KB)

Image 4. Therapeutic algorithm in patients with Crohns disease

Kako lečiti relaps bolesti?

Jedan od najvećih izazova u lečenju pacijenata sa IBC jeste lečenje relapsa koji je nastupio nakon postizanja remisije bolesti. Pristup terapiji zavisi od toga koliko su česti relapsi. Naime, ukoliko su relapsi retki (manje od jednog pogoršanja u toku 12 meseci) može se propisati kura kortikosteroida i potom nastavak dotadašnje terapije održavanja. Ukoliko su relapsi češći ili je bolest kontinuirano aktivna u toku kure kortikosteroida, potrebna je promena terapijske klase koja će biti terapija održavanja za pacijenta nakon završetka kure kortikosteroida. Algoritam za promenu terapijske klase dat je u **Tabeli VI**.

Tabela VI Lečenje realapsa kod pacijenata sa IBC

Table VI Therapy in relapse of inflammatory bowel disease

Relapsi	Terapija
<i>retki ($\leq 1/godišnje$)</i>	<i>Nastavak dosadašnje terapije</i>
<i>česti ($\geq 2/godišnje$)</i> <i>kontinuirano aktivna bolest</i>	<i>ASA → AZA</i> <i>AZA → biološka terapija</i>
<i>Rani relaps (unutar 3 meseca od početka remisije)</i>	<i>ASA → KS+AZA</i> <i>AZA → biološka terapija</i>

KS-kortikosteroidi, AZA-azatioprin, ASA-mesalazin, IS-imunosupresiv

Da li i kada prekinuti sa terapijom održavanja?

Terapija održavanja kod pacijenata sa UK obuhvata mesalazine, AZA i biološku terapiju, dok se u terapiji održavanja u KB koristi AZA, MTX i biološka terapija.

Smatra se da terapija održavanja **mesalazinima** nije neophodna samo za pacijente sa proktitisom u fazi remisije, dok je preporučljiva u svim ostalim slučajevima. Naime, pored sprečavanja relapsa bolesti mesalazini imaju ulogu i u hemoprofilaksi kolorektalnog karcinoma. Kako je podnošljivost leka dobra, a neželjena dejstva relativno retka (12% pacijenata ne toleriše mesalazine) ovi se lekovi smatraju bezbednim u višegodišnjoj terapiji održavanja (5,14). Komplijansa pacijenata je jedan od glavnih problema jer se vremenom značajno smanjuje kod pacijenata u remisiji zbog čega je potrebna stalna edukacija pacijenata i komforan režim doziranja leka (jednom ili dva puta dnevno). Ukoliko remisija traje kraće od 2 godine rizik za relaps po isključenju mesalazina je značajno veći nego kada je remisija stabilna i dugotrajna.

Podataka o optimalnoj dužini terapije održavanja ima više nego za druge grupe lekova, pre svega zbog ozbiljnih neželjenih dejstava koje su povezane sa upotrebotom **azatioprina**. Godinu dana po isključenju AZA iz terapije kod bolesnika sa UK relaps se javlja u 36% pacijenata, dok u toku 12 meseci terapije AZA relapsira 29% pacijenata. Nakon 24 meseca relapsira 71% pacijenata bez leka i 45% na leku, dok nakon 3 godine relapsira 85% pacijenata koji ne uzimaju AZA i 61% pacijenata na leku. Kod pacijenata

sa KB nakon 5 godina remisije smatra se da dalja terapija održavanja azatioprinom nije neophodna. Odluku o prekidu terapije održavanja treba doneti individualno u dogovoru sa pacijentom uzimajući u obzir fenotip bolesti (aktivnost, ekstenzivnost, prethodne operacije, prisustvo fistula), kao i postojanje i dužinu trajanja stabilne remisije bolesti, uzrasnu dob pacijenta i komorbiditete (5,11,14). Naime, u riziku od najozbiljnijih neželjenih dejstava azatiorpina su muškarci nakon 65 godine života, kao i mladi muškarci koji imaju negativnu serologiju na Epštajn Bar virus.

Metotreksat se u poređenju sa AZA još uvek ređe koristi u lečenju Kronove bolesti tako da studije koje bi ukazale na optimalnu dužinu terapije održavanja nisu dostupne. Podaci u literaturi se odnose na učestalost neželjenih dejstava leka (mijelotoksičnost, hepatotokisičnost i pneumonitis) koja je komparabilna sa neželjenim dejstvima AZA tako da se u budućnosti može očekivati šira primena ovog leka u lečenju pacijenata sa IBC i preporuke o dužini terapije održavanja.

Biološka terapija se u Srbiji odobrava u lečenju pacijenata sa najtežim formama IBC u standardnom trajanju od 24 meseca sa mogućnošću da terapija traje duže kod posebno teških formi bolesti sa prisutnim faktorima loše prognoze bolesti. Nakon lečenja infliximabom relaps bolesti se javlja kod 25-35% pacijenata sa ulceroznim kolitisom unutar godinu dana od prekida lečenja. U Kronovoj bolesti 17% pacijenata sa luminalnom formom bolesti relapsira nakon isključenja IFX iz terapije unutar 12 meseci. Nepovoljniji efekat prekida biološke terapije očekuje se kod pacijenata sa fistuloznom formom bolesti gde je nakon 6 meseci u remisiji 45% a nakon 12 meseci svega 34% pacijenata (12,14). Trajanje terapije održavanja u toku lečenja biološkom terapijom takođe treba proceniti individualno za svakog pacijenta.

Faktori koji povećavaju rizik za relaps bolesti nakon isključenja terapije su:

1. **faktori pacijenta**- mlađa životna dob, muški pol
2. **faktori sredine**- pušenje u Kronovoj bolesti
3. **klinički aktivna bolest**- parcijalni odgovor na terapiju, povišen CRP, Le, fekalni kalprotektin i snižen Hgb
4. **agresivan tok bolesti** -perianalna forma KB, ekstenzivni kolitis, odsustvo duboke remisije bolesti
5. **endoskopski aktivna bolest**
6. **kratokotrjana remisija i kratko trajanje terapije**—trajanje remisije 3 do 6 meseci za UK, odnosno kraće od 4 godine za KB
7. **prethodna terapija koja sugeriše agresivniji tok bolesti**- veće doze lekova, upotreba kortikosteroida u prethodnih 12 meseci, prethodno lečenje antiTNF terapijom, potreba za optimizacijom biološke terapije u prvoj godini lečenja

Literatura

1. Kaplan GG. The global burden of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;12(12):720-7.
2. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;12(4):205-17.
3. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749-53.
5. Ochsenkühn T, D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. *Gut.* 2011 Sep;60(9):1294-9.
6. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug;21(8):1982-92.
7. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jan;106(1):110-9.
8. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:196–202.
9. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, Silvennoinen J, Tan G, Pool MO, Stijnen T, Dietel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jul;7(7):762-9.
10. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001 Aug;121(2):255-60.
11. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep;12;(9):CD000478.
12. Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015 Feb;3(1):63-8.
13. Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther.* 2015 Aug;32(8):742-56
14. Annahazi A, Molnar T. Optimal endpoint of therapy in IBD: An update on Factors determining successful drug withdrawal. *Gastroenterol Res Pract* 2015 article ID 832395. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/832395>

How to diagnose and treat patients with inflammatory bowel disease

Aleksandra Sokić-Milutinović

Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Clinical center of Serbia and School of Medicine University of Belgrade, Koste Todorovića 6, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are idiopathic, chronic intestinal inflammatory diseases. IBD pathogenesis is related to altered immune response and its complex interaction with gut microbiota, genetic and environmental factors. Most common types of IBD are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), while a subset of patients suffer from undetermined IBD. Ulcerative colitis is chronic inflammatory disease limited to colonic mucosa. As opposed to UC, CD is chronic granulomatous disease that can affect any segment of the gastrointestinal tract and all layers of bowel wall. Extraintestinal manifestations of IBD include musculoskeletal, dermatological, ocular and hepatobiliary manifestations. IBD diagnosis is based on clinical presentation, laboratory findings, endoscopic procedures with pathohistological examination of tissue biopsies. In some patients additional radiographic diagnostic tools are needed. Therapy in IBD patients is based on the use of mesalamines and sulphasalazine, corticosteroids, immunomodulators, biologic therapy and surgery. Mesalamines are used as induction therapy in UC patients, while corticosteroids and biologic therapy can be used as induction therapy in both UC and CD patients. Maintenance therapy in UC consists of mesalamines, thiopurines and biologics, while in CD thiopurines, methotrexate and biologics can be used. In pediatric patients nutritional therapy can be beneficial.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn disease, diagnosis, therapy

Savremena terapija inflamatorne bolesti creva

Aleksandra Novaković

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, Beograd, Srbija.

Kratak sadržaj

Inflamatorna bolest creva (IBC) je idiopatska hronična bolest. Prema najnovijim podacima, od IBC u Evropi je obolelo oko 2,5 miliona ljudi, a u Srbiji oko 8 hiljada. Glavni simptomi ove bolesti su dijareja, abdominalni bol, krvarenje, anemija i gubitak telesne težine. Dva glavna oblika IBC su ulcerozni kolitis i Kronova bolest. Za IBC nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja. Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju, održavanje remisije, minimalizaciju sporednih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života. Terapija IBC uključuje primenu lekova kao što su: aminosalicilati, glukokortikoidi, imunosupresori, kao i biološki lekovi. Kao inicijalna terapija u lečenju ulceroznog kolitisa najčešće se koriste aminosalicilati, a terapija održavanja remisije se preporučuje svim pacijentima. Lekovi prvog izbora u održavanju remisije su, takođe, aminosalicilati. Za terapiju Kronove bolesti lekovi prvog izbora su glukokortikoidi. Terapija održavanja remisije nije obavezna za sve pacijente sa Kronovom bolešću. Ukoliko je terapija održavanja neophodna, koriste se imunosupresori (azatioprin ili metotreksat), kao i biološki lekovi (anti-TNF lekovi ili anti-integrinski lekovi).

Ključne reči: inflamatorna bolest creva, aminosalicilati, kortikosterodi, imunosupresivi, biološki lekovi.

Uvod

Inflamatorna bolest creva (IBC) je idiopatska hronična bolest čija je incidenca u porastu i predstavlja veliki problem današnje medicine, kako sa dijagnostičkog, tako i sa terapijskog aspekta. Dva glavna oblika IBC su ulcerozni kolitis i Kronova bolest (1).

Najviša incidenca ulceroznog kolitisa zabeležena je u Evropi (24,3 na 100 000), Severnoj Americi (19,2 na 100 000) i Australiji (17,4 na 100 000) (2). U poređenju sa ulceroznim kolitism, incidenca Kronove bolesti je duplo niža u Evropi (12,7 na 100 000), a gotovo identična u Severnoj Americi (20,2 na 100 000) (3). Treba istaći da je porast incidence IBC prisutan i u populacijama koje su ranije smatrane „populacijama sa niskim rizikom“, kao što su Japan i Indija (2).

Iako je ova bolest prvi put opisana pre više od 100 godina, njena etiologija i patogeneza još uvek nisu u potpunosti razjašnjene. Prema najznačajnim teorijama uzrok IBC predstavlja kombinaciju genetskih faktora, faktora sredine i imunološki-posredovanih reakcija (4). Interesantno je pomenuti da pušenje deluje protektivno kada je u pitanju ulcerozni kolitis, a suprotno tome, može da poveća incidencu oboljevanja od Kronove bolesti (5-7). IBC prouzrokuje značajne gastrointestinalne (GIT) simptome kao što su dijareja, abdominalni bol, krvarenje, anemija i gubitak težine (8).

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolest koju karakteriše inflamacija mukoze koja obično zahvata rektum i širi se proksimalno, zahvatajući deo kolona ili ceo kolon. Oko 30-60% pacijenata ima bolest ograničenu na rektum (proktitis), rektosigmoidni kolon (proktosigmoiditis) i nishodni kolon (distalni kolitis), kod 16-45% bolest je proširena iznad nishodnog dela kolona, ali ne zahvata ceo kolon (ekstenzivni kolitis), a 14-35% ima totalni kolitis (pankolitis) (2).

Glavni simptomi ulceroznog kolitisa su dijareja, rektalno krvarenje, mukus i krv u stolici, tenezmi (lažni pozivi na pražnjenje) i grčeviti abdominalni bolovi (9).

Kronova bolest

Kronova bolest je hronična, inflamatorna bolest koja može da zahvati bilo koji deo GIT-a od usta do anusa, s tim da je rektum najčešće pošteden. Oko 30-40% pacijenata ima bolesno samo tanko crevo, 40-50% i tanko i debelo crevo, a kod 15-25% je zahvaćeno samo debelo crevo. Zapaljeni proces je transmuralnog karaktera, što znači da ceo zid creva može biti zahvaćen inflamacijom, a s tim u vezi, potencijalne komplikacije, kao što su fistule, strikture i apsesi, mogu biti brojne. Mesto bolesti utiče na ispoljavanje kliničkih manifestacija. Pošto inflamacija najčešće zahvata terminalni ileum i kolon (ileokolitis), uobičajena manifestacija su dijareja i hronične recidivišuće epizode bola u donjem desnom kvadrantu trbuha. Bol je obično tipa kolike, prethodi defekaciji i povlači se nakon pražnjenja creva. Kod ovih pacijenata se često javlja i subfebrilna temperatura. Gubitak u težini je uobičajen, a nastaje kao posledica dijareje, anoreksije i straha od jela (9).

IBC je često udružena sa **ekstraintestinalnim manifestacijama**, koje mogu biti dermatološke, reumatološke, očne, hepatobilijarne, urološke i druge (10).

Farmakoterapija ulceroznog kolitisa

Farmakoterapija ulceroznog kolitisa zavisi od aktivnosti i toka bolesti, tj. da li se radi o novodijagnostikovanoj aktivnoj bolesti ili relapsu, od lokalizacije bolesti, od psihofizičkog stanja i želja samog pacijenta, kao i od pozitivnih iskustava gastroenterologa.

Ciljevi terapije ulceroznog kolitisa su otklanjanje simptoma, indukcija remisije, prevencija relapsa i lečenje specifičnih komplikacija. Kao inicijalna terapija najčešće se koriste antiinflamatorni lekovi - aminosalicilati (11). Ova grupa lekova uključuje mesalazin, sulfasalazin i lekove druge generacije koji sadrže mesalazin (olsalazin i balsalazid). Mesta delovanja derivata, kao i različitih formulacija mesalazina, prikazana su u Tabeli I. Smatra se da aminosalicilati svoje antiinflamatorno dejstvo ostvaruju lokalno, u području inflamirane mukoze gastrointestinalnog trakta. Iako specifični mehanizam delovanja ovih lekova još uvek nije poznat, brojne *in vitro* studije pokazale su da inhibiraju biosintezu prostaglandina i leukotriena, moduliraju stvaranje inflamatornih citokina, čiste slobodne radikale i inhibiraju NF-κB, faktor transkripcije, koji je važan za produkciju medijatora inflamacije (20).

Pored toga, u terapiji ulceroznog kolitisa koriste se korikosteroidi, imunosupresivi, kao i biološki lekovi (anti-TNF lekovi i anti-integrinski lekovi) (11). Terapija održavanja remisije se preporučuje svim pacijentima, a lekovi prve linije su oralni/rektalni aminosalicilati. U terapiji održavanja koriste se i imunosupresivi (azatioprin/merkatopurin), anti-TNF-lekovi (infliksimab, adalimumab, golimumab) ili anti-integrinski lekovi (vedolizumab) (11).

Farmakološka terapija proktitisa

- U terapiji proktitisa mogu se primeniti lokalni mesalazin i lokalni kortikosteroidi. Mesalazin primjenjen u obliku supozitorije (1 g) je lek prvog izbora u terapiji blagog do umereno aktivnog proktitisa, dok se mesalazin u obliku klizme može primeniti kao alternativa (11). Preporuka je da se supozitorije primenjuju jednom dnevno, zbog bolje komplijanse u odnosu na primenu u više podeljenih doza, iako razlike u efikasnosti nema (13-14). Klizme su manje efikasne zbog kraćeg zadržavanja na mestu primene i manje resorpcije leka, a pacijenti ih slabije podnose u odnosu na supozitorije (15). S obzirom da su lokalni kortikosterodi manje efikasni od lokalnog mesalazina, treba ih uvesti u terapiju samo onih pacijenata kod kojih lokalna primena mesalazina nije dala adekvatan odgovor ili postoji netolerancija na mesalazin (16,17).
- Kombinacija lokalnog i oralnog mesalazina ili lokalnog steroida (beklometazon dipropionat 3 mg/dan) se primenjuje kod težih oblika proktitisa (11). Pomenute kombinacije lekova su mnogo efikasnije od monoterapije (18). Treba pomenuti

da nema razlike u efikasnosti između različitih formulacija oralnog mesalazina (19,20). Neželjeni efekti oralnog mesalazina su retki i uključuju dijareju (3%), glavobolju i nauzeju (2%), osip (1%) (12).

Farmakološka terapija levostranog (distalnog) kolitisa

- Terapija prvog izbora kod aktivnog levostranog kolitisa je kombinacija mesalazina primjenjenog u obliku klizme ≥ 1 g/dan i oralnog mesalazina ($>$ od 2 g/dan) (11). Važno je pomenuti da je lokalna primena mesalazina u obliku klizme veoma značajna, jer se time postižu veće koncentracije leka na mestu oštećene rektalne sluznice, bolji efekat, kao i manje neželjenih efekata (21).
- *Treba istaći da ukoliko krvarenje ne prestane u toku 10-14 dana, ili ukoliko ne dođe do povlačenja simptoma u toku 40 dana od početka terapije mesalazinom, u terapiju treba investi oralne kortikosteroide* (11).
- Kao druga linija primenjuju se sistemske kortikosteroidi (oralni beklometazon dipropionat 5 mg/dan, prednizon, budesonid MMX 9 mg/dan) (11). Pokazano je da je oralni beklometazon dipropionat slične efikasnosti, ali se bolje podnosi u odnosu na prednizon (22), dok su rezultati studija Core I i II potvrdili korist budesonida MMX kod pacijenata sa levostranim kolitisom (23).

Farmakološka terapija ekstenzivnog ulceroznog kolitisa

- Kod blagog i umereno aktivnog kolitisa, inicijalno se koristi kombinacija oralnog mesalazina (≥ 2.4 g/dan) i mesalazina primjenjenog u obliku klizme (1 g/dan) da bi se povećala stopa remisije (11).
- Kao druga terapijska opcija koriste se sistemske kortikosteroidi, najčešće prednizolon (11). Treba pomenuti da druga generacija kortikosteroida (npr. sa oslobađanjem leka u kolonu i malom sistemskom bioraspoloživošću) predstavlja alternativu konvencionalnim sistemskim kortikosteroidima (11). Tako na primer, pokazano je da je oralni beklometazon dipropionat (5 mg/dan) ne-inferiorniji, sa sličnim bezbednosnim profilom kao oralni predizon (40 mg/dan) (24). Suprotno tome, kliničke studije nisu potvrđile korist MMX budesonida (9 mg/dan) kod pacijenata sa blagim do umerenim oblikom ekstenzivnog ulceroznog kolitisa (25,26).

Farmakološka terapija teškog oblika ulceroznog kolitisa

Akutni teški oblik ulceroznog kolitisa može ugroziti život pacijenta, i zahteva hitnu hospitalizaciju i intezivan tretman.

- Kod teških slučajeva ulceroznog kolitisa osnovu terapije čine glukokortikoidi koji se primenjuju intravenski (metilprednizolon 60 mg/24 h ili hidrokortizon 4 x 100 mg/dan) (11).

Odgovor na terapiju treba procenjivati 3 dana nakon početka primene parenteralnih glukokortikoida. Ako postoji dobar odgovor na primenu pomenutih lekova, terapiju treba nastaviti do maksimalno 10 dana. Terapija koja traje duže od 10

dana ne daje nikakav benefit, ali povećava mogućnost pojave ozbiljnih neželjenih efekata (11).

- Kao lekovi drugog izbora koriste se imunosupresori, anti-TNF lekovi ili anti-integrinski lekovi (11).

Farmakološka terapija steroid-refraktornog/zavisnog ulceroznog kolitisa

- Važno je pomenuti da kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom refraktornim na intravensku primenu glukokortikoida, treba primeniti imunosupresore (ciklosporin, takrolimus) ili anti-TNF lekove (infliximab, adalimumab, golimumab) (11).
- Kao inhibitori kalcineurina, ciklosporin i takrolimus, inhibiraju stvaranje ili dejstvo IL-2, koji ima ključnu ulogu u aktivaciji i proliferaciji T-limfocita (12). Izbor između inhibitora kalcineurina i infliximaba se vrši individualno, na osnovu stanja pacijenta i karakteristika leka, njegovih neželjenih efekata i mogućih kontraindikacija (11).
- Infliximab, adalimumab i golimumab su IgG1 anti-TNF monoklonska antitela sa snažnim antiinflamatornim efektima, koji verovatno zavise od apoptoze zapaljenih ćelija (Tabela I) (12,27). Ovi lekovi izazivaju ozbiljne neželjene efekte (npr. infekcije) kod oko 6% pacijenata (12).

Tabela I Mesta delovanja različitih formulacija mesalazina

Table I The site of action of different formulations of mesalazine

Lek	Rektum	Distalni kolon	Proksimalni kolon	Terminalni ileum	Ileum	Jejunum
Mesalazin supozitorije	→					
Mesalazin klizma		→				
Sulfasalazin			→			
Balsalazid			→			
Olsalazin			→			
Asacol				→		
Pentasa					→	

- Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom refraktornim na primenu oralnih kortikosteroida primenjuju se intravenski korikosteridi, anti-TNF lekovi (sa i bez tiopurina), anti-integrinski lekovi (vedolizumab), ili imunosupresori (takrolimus) (11).

- S obzirom da se radi o novom leku, treba pomenuti da je vedolizumab antagonist integrina $\alpha_4\beta_7$ selektivan za creva bez utvrđene sistemske imunosupresivne aktivnosti. Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na izdvojenoj grupi memorijskih T-helper limfocita koji pretežno migriraju u gastrointestinalni trakt i uzrokuju upalu koja je karakteristična za ulcerozni kolitis i Kronovu bolest. Vedolizumab smanjuje pomenutu inflamaciju inhibirajući interakciju između integrina $\alpha_4\beta_7$ i mukozno adresinskog célijskog adhezijskog molekula-1 (MAdCAM-1) (prisutan na endotelnim célijama creva) koja olakšava migraciju T limfocita u gastrointestinalni trakt (28). Treba imati u vidu da njegova primena nosi potencijalno povećan rizik od pojave oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su creva odbrambena barijera. U veoma česte neželjene efekte vedolizumaba spadaju: nazofaringitis, glavobolja, artralgija (28).
- Kod steroid-zavisnih pacijenata koriste se imunosupresori (tiopurini), anti-TNF lekovi (infliksimab, adalimumab, golimumab) (posebno u kombinaciji sa tiopurinima), kao i anti-integrinski lekovi (vedolizumab) (11). Derivati tiopurina, azatioprin i merkaptopurin, deluju tako što ošteteju biosintezu purina i inhibiraju proliferaciju T limfocita. S obzirom da dejstvo ovih lekova nastupa jako sporo (u periodu od 2 do 6 meseci), oni se ne koriste kao monoterapija u lečenju aktivnog ulcerognog kolitisa (29).

Farmakoterapija Kronove bolesti

Terapija pacijenta sa Kronovom bolešću zavisi od aktivnosti bolesti, lokalizacije i toka bolesti, a ono što je posebno važno jeste razgovor sa pacijentom. Na odgovarajući izbor lekova utiču različiti faktori: ravnoteža između efikasnosti leka i potencijalnih neželjenih efekata, prethodni odgovor na tretman (posebno kada se uzima u obzir tretman relapsa, ili lečenje steroid-zavisnih ili steroid-refraktornih bolesti), kao i prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija ili komplikacija.

Ciljevi terapije Kronove bolesti su simptomatska remisija, poboljšanje kvaliteta života, kao i sprečavanje relapsa. Lekovi prvog izbora u terapiji Kronove bolesti su glukokortikoidi (27). Smatra se da ovi lekovi moduliraju imuni sistem i inhibiraju produkciju inflamatornih citokina (TNF- α , IL-1) i hemokina (IL-8). Pored toga, glukokortikoidi inhibiraju transkripciju gena za iNOS, fosfolipazu A2, ciklooksigenazu - 2 i faktor transkripcije NF- κ B (12). Važno je pomenuti da njihova duža sistemska primena prouzrokuje brojne neželjene efekte, tako da se ne preporučuju u terapiji održavanja remisije (27).

Terapija održavanja remisije nije obavezna za sve pacijente, a podrazumeva primenu imunosupresiva (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat), anti-TNF lekova ili anti-integrinskih lekova (vedolizumab) (27). Kod većine pacijenata kojima je neophodna terapija održavanja remisije koriste se tiopurini. Metotreksat se koristi kao alternativa, posebno u slučajevima netolerancije na purine. Brojne studije su potvrdile i efikasnost biološke terapije u održavanju remisije (27).

Farmakološka terapija blago aktivne ileocekalne Kronove bolesti

- Kod blago aktivne ileocekalne Kronove bolesti budesonid primjenjen u dozi od 9 mg/dan je lek prvog izbora (27). Pokazano je da budesonid u pomenutoj dozi dovodi do remisije kod 50-60% pacijenata u toku 8 nedelja (30-32).

Farmakološka terapija umereno aktivne ileocekalne Kronove bolesti

- Za lečenje umereno aktivne ileocekalne Kronove bolesti terapija prvog izbora je, takođe, budesonid (9 mg/dan) ili oralni prednizolon (27). Prednizolon je efikasniji u poređenju sa budesonidom, ali ima i više neželjenih efekata (33,34).
- Anti-TNF terapija (infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol) se primjenjuje kao alternativa kod pacijenata koji su glukokortikoid refraktorni/zavisni/netolerantni (Tabela II) (27). Certolizumab pegol je pegilovani Fab fragment sa dokazanom kliničkom efikasnošću uprkos nedostatku pro-apoptotičnih efekata (27). Efikasan pristup minimizaciji steroidne terapije je rano uvođenje anti-TNF agensa. Odabir pacijenata koji su pogodni za biološku terapiju zavisi od kliničkih karakteristika, prethodnog odgovora na druge medicinske terapije, fenotipskih i komorbidnih stanja. Rano uvođenje anti-TNF lekova, pogotovo kod mladih, kao i kod steroid-zavisnih ili refraktornih pacijenata pokazalo je značajnu korist, ali se ovi lekovi ipak retko uvode u početku bolesti, verovatno zbog visoke cene. Anti-TNF lekovi se mogu primeniti kao monoterapija, ali i u kombinaciji sa imunosupresorima (27). Tako npr. SONIC studija je pokazala da je primena infliksimaba u kombinaciji sa azatioprinom efikasnija od primene samog infliksimaba (35).

Tabela II Anti-TNF lekovi u terapiji inflamatorne bolesti creva

Table II Anti-TNF drugs used in inflammatory bowel disease

	Infliksimab	Adalimumab	Golimumab	Cetrolizumab pegol
Grupa	IgG1 himerno monoklonsko antitelo	IgG1 humano monoklonsko antitelo	IgG1 humano monoklonsko antitelo	Pegilovani Fab fragment humanizovanog antitela
Indikacije	UK, KB	UK, KB	UK	KB
Put primene	I.V.	S.C.	S.C.	S.C.
T_{1/2}	8-10 dana	10-20 dana	14 dana	14 dana
Neutrališu rastvorljiv i za membranu vezan TNF	Da	Da	Da	Da
Indukuju apoptozu inflamatornih ćelija	Da	Da	Da	Ne

UK-ulcerozni kolitis; KB- Kronova bolest; I.V.-intravenski; S.C.-subkutano.

- Kod pacijenata kod kojih pojava relapsa nije česta, može se primeniti kombinacija kortikosteroida i imunomodulatora (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat) (27).
- Iako se metotreksat može koristiti na sličan način kao tiopurini, on se ipak najčešće koristi kod pacijenata koji su refraktorni ili netolerantni na tiopurine (36,37). Metaboliti metotreksata inhibiraju dihidrofolat reduktazu, ali ovaj citotoksični efekat ne može u potpunosti objasniti njegov antiinflamatorni efekat. Izgleda da inhibicija sinteze citokina i eikozanoida uz modifikaciju nivoa adenozina u većoj meri doprinosi njegovom antiinflamatornom dejstvu (38).
- Kao poslednju terapijsku opciju kod pacijenata refraktornih na primenu glukokortikoida, imunosupresora i anti-TNF lekova treba primeniti anti-integrinski lek, vedolizumab (27).
- Antibiotike (metronidazol, ciprofloksacin) treba dodati ako se očekuju septičke komplikacije (27).

Farmakoška terapija teškog oblika ileocekalne Kronove bolesti

- Pacijente sa teškim oblikom ileocekalne bolesti inicijalno treba tretirati sistemskim kortikosteroidima (oralnim prednizolonom ili intravenski primenjenim hidrokortizonom) (27).
- Anti-TNF terapija sa imunomodulatorima ili bez njih (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat) je još uvek rezervisana za pacijente koji ne odgovaraju na primenu glukokortikoida, a za koje hirurška intervencija nije odgovarajuće rešenje (27). Znatna promena u terapijskom pristupu u proteklih 10 godina bila je priznanje da bi bilo moguće koristiti kliničke kriterijume prilikom dijagnoze kako bi se predvideo naknadni tok bolesti. Ovo je, pak, uticalo na prag za uvođenje anti-TNF i imunomodulatorske terapije kod pacijenata sa markerima loše prognoze. S obzirom na to da je kontinuirani tretman sa infliksimabom ili adalimumabom povezan sa značajnim smanjenjem (oko 30% za 12 meseci) potrebe za operacijom i hospitalizacijom pacijenata sa Kronovom bolešću (39,40), prag će se verovatno dodatno smanjiti (28).
- Anti-integrinski lek, vedolizumab, treba primeniti kod pacijenata refraktornih na primenu glukokortikoida i anti-TNF lekova (27).

Farmakološka terapija jejunointestinala (ekstenzivna Kronova bolest tankog creva; zahvaćeno >100 cm tankog creva).

Ekstenzivna Kronova bolest tankog creva je komplikovanija i sa terapijskog aspekta, a i u većoj meri utiče na opšte stanje pacijenta zbog pojave malnutricije i posledično opšte slabosti organizma, nego kada je lokalizovana u manjem delu tankog creva.

- Prva terapijska linija su sistemski kortikosteroidi, kao monoterapija ili u kombinaciji sa imunosupresivima (azatioprin/merkaptopurin, metotreksat), ali

treba razmisliti i o ranom uvođenju anti-TNF lekova, i to posebno kod pacijenata sa kliničkim indikatorima (perianalna bolest, mlađe životno doba (< 40 god.) i potreba za inicijalnom primenom glukokortikoida) loše prognoze bolesti (27).

Farmakološka terapija aktivnog Kronovog kolitisa

- Lekovi prve linije u terapiji Kronovog kolitisa su sistemski kortikosteroidi (prednizolon) (27).
- Alternative su anti-TNF lekovi ili vedolizumab (27).

Farmakološka terapija ezofagealne i gastroduodenalne Kronove bolesti

Kao terapija blagog oblika ezofagealne ili gastroduodenalne bolesti primenjuju se inhibitori protonске pumpe (IPP) kao monoterapija. Kod težih ili refraktornih oblika, u terapiju treba uključiti i kortikosteroide ili anti-TNF lekove (27).

Zaključak

IBC je vrlo kompleksna bolest koja zahteva pravilno inicijalno dijagnostikovanje fenotipa (oblika) bolesti i njene ekstenzije (proširenosti), a zatim timski pristup gastroenterologa i hirurga u lečenju bolesti i rešavanju komplikacija. U izboru terapijske opcije za pacijenta je neophodan individualni klinički pristup.

Za IBC još uvek nema leka koji će dovesti do potpunog izlečenja. Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju, održavanje remisije, minimalizaciju sporednih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života.

Kao inicijalna terapija u lečenju ulceroznog kolitisa najčešće se koriste aminosalicilati, a u terapiji Kronove bolesti kortikosteroidi. Pored toga, u terapiji IBC koriste se imunosupresori (azatioprin, metotreksat, ciklosporin i takrolimus), kao i biološki lekovi (anti-TNF I anti-integrinski lekovi). Najveći napredak u terapiji IBC nastao je upravo uvođenjem biološke terapije, sa kojom je moguće postići dugotrajnu remisiju, bez kortikosteroida, uz prevenciju progresivne destrukcije tkiva i posledičnim smanjenjem potrebe za hirurgijom i hospitalizacijom, uz značajno poboljšanje kvaliteta života.

Literatura

1. Abraham C and Cho J. Inflammatory bowel disease. N Engl Med. 2009;361:2066-278.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen P, et al. Ulcerative colitis. Lancet 2017;389:1756-70.
3. Ananathakrishnan A. Nat Rev Gastroenterology & Hepatology. 2015;12:205-217.
4. Zhang Y and Li Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol. 2014;20(1): 91-99.
5. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:481-496.

6. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13:6134-6139.
7. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:848-859.
8. Novaković A. Farmakoterapija inflamatorne bolesti creva, nauzeje, povraćanja, dijareje i konstipacije. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute. 2016;267-292.
9. Friedman S and Blumberg R. Inflammatory bowel disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008, 1886-1899.
10. Levine J and Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology.* 2011;7(4):235-241.
11. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017;1-24.
12. McQuaid K. Drug sused in the treatment of gastrointestinal diseases. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, eds. *Basic & Clinical Pharmacology.* 12th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012, 1081-1110.
13. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al.; International Salofalk Suppository OD Study Group. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository [Salofalk] once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1947-56.
14. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:513-22.
15. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:327-32.
16. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids vs alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 1997;40:775-81.
17. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:979-94.
18. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral vs rectal mesalamine vs combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867-71.
19. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD000543.
20. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from Cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2031-40.
21. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis.* 2010;4:102-5.
22. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al. BETA study participating centers. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:708-15.

23. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD007698.
24. Van Assche G, Manguso F, Zibellini M, et al.; BETA study participating centers. Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:708-15.
25. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Gomollon F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):3-25.
26. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63:433-41.
27. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:409-18.
28. Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Entyvio® (vedolizumab). Summary of Product Characteristics. June 2014. Last accessed June 2014.
29. Love B. Pharmacotherapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: evolving strategies. *Am J Manag Care*. 2016;22:S39-S50.
30. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:836-41.
31. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331:842-5.
32. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:905-9.
33. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000296.
34. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000296.
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
36. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, et al. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:224-33.
37. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225-31.
38. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003459.
39. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008;135:1493-9.
40. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:91-6.

Modern therapy for inflammatory bowel disease

Aleksandra Novaković

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, Belgrade, Serbia.

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic chronic disease. According to the latest data, about 2.5 million people in Europe, as well about 8 thousands in Serbia, have IBD. The main symptoms of this disease are diarrhoea, abdominal pain, bleeding, anaemia and weight loss. The two major form of IBD are ulcerative colitis and Crohn's disease. There is no drug that would lead to complete healing of IBC. The goals of the therapy include introducing remission, maintaining remission, minimizing side effects of drugs and improving the quality of life. The IBC therapy includes the use of drugs such as: aminosalicylates, glucocorticoids, immunosuppressants, and biologics. As an initial therapy in the treatment of ulcerative colitis, aminosalicylates are the most commonly used, and maintenance therapy is recommended for all patients. Drugs of the first choice for maintenance of remission are also aminosalicylates. For the treatment of Crohn's disease, first-line drugs are glucocorticoids. Maintenance therapy is not mandatory for all patients with Crohn's disease. If maintenance therapy is necessary, immunosuppressors (azathioprine or methotrexate), as well as biologic agents (anti-TNF drugs or anti-integrin medications), are used.

Keywords: Inflammatory bowel disease, aminosalicylates, glucocorticoids, immunosuppressants, and biologic drugs.

Ciljana isporuka antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta: konvencionalni i savremeni pristupi

Bojan Čalija*, Jela Milić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221, Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: e-mail: bojanc@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Poboljšanje efikasnosti terapije inflamatornih bolesti creva postiže se razvojem novih, efikasnih i selektivnih bioloških lekova, ali i unapređenjem efikasnosti postojećih, tradicionalnih antiinflamatornih lekova, putem ciljane isporuke na mesto inflamacije. Ciljanom isporukom na mesto inflamacije nakon peroralne primene postiže se veća terapijska efikasnost, smanjuju sistemski neželjeni efekti leka i rizik od interakcije sa drugim lekovima, a kod sistema sa prođuženim oslobođanjem poboljšava i komplijansa/adherenca usled smanjenja učestalosti doziranja.

U ovom radu su opisane dve grupe pristupa za postizanje ciljane isporuke antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta: *konvencionalni*, zasnovani na fiziološkim specifičnostima različitih delova gastrointestinalnog trakta (pH vrednost, enzimska aktivnost crevne flore i tranzitno vreme, odnosno njihova kombinacija) i *savremeni*, koji se zasnivaju na inkapsulaciji lekovitih supstanci u mikro- i nanonosače (npr. polimerne i lipidne mikro- i nanočestice i liposome), sa posebnim osvrtom na antiinflamatorne lekove za ciljanu isporuku u donje delove gastrointestinalnog trakta prisutne na tržištu Republike Srbije.

Ključne reči: inflamatorne bolesti creva, antiinflamatori lekovi, kolon, ciljana isporuka

Uvod

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su hronične, inflamatorne bolesti nedovoljno razjašnjene etiologije, koje se predominantno manifestuju u gastrointestinalnom traktu (GIT), ali se dovode u vezu i sa brojnim ekskraintestinalnim manifestacijama (najčešće na koži, zglobovima, očima i jetri) (1-3). Najzastupljeniji oblici IBC su Kronova bolest (KB) i ulcerozni kolitis (UK). KB bolest se odlikuje transmuralnom inflamacijom koja može zahvatiti bilo koji deo GIT-a, od usne duplje do anusa, a najčešće terminalni ileum i perianalnu regiju, uz česte lokalne komplikacije izvan creva, dok UK karakteriše mukozna inflamacija koja je ograničena na kolon (2,4). Klinički, obe forme se odlikuju ponavljajućim abdominalnim bolom i dijarejom različitog intenziteta (5).

IBC se dominanto javljaju u tzv. razvijenim zemljama, sa oko 3 miliona obolelih od KB i UK u Evropi i oko 1,4 miliona u SAD (6). Međutim, tokom poslednjih nekoliko godina ove bolesti postaju sve zastupljenije u zemljama u razvoju, a posebno u regionu Azije, Južne Amerike, istočne i južne Evrope (7). Incidenca i prevalenca inflamatornih bolesti creva su u konstantnom porastu tokom proteklih nekoliko decenija, uključujući odrasle i pedijatrijsku populaciju. Samo u Evropi godišnje se beleži 24 nova slučaja obolelih od Kronove bolesti na 100 000 stanovnika (8). Ove bolesti najčešće pogađaju radno sposobnu populaciju uzrasta od 20 do 40 godina (9,10), ugrožavajući kvalitet života i umanjujući radnu sposobnost obolelih, te predstavljaju ne samo lični i porodični, nego i veliki socioekonomski problem. Direktni troškovi lečenja obolelih od KB samo u Evropi se kreću između 4,6 do 5,6 milijardi EUR, dok su indirektni troškovi usled delimične ili potpune radne nesposobnosti značajno veći (11).

Navedeni podaci nedvosmisleno ukazuju na potrebu za poboljšanjem terapije IBC. U terapiji IBC se tradicionalno koriste antiinflamatori lekovi i imunosupresivi, koji suprimiraju inflamaciju i ublažavaju simptome bolesti izazvanih inflamacijom. Osnovni nedostaci njihove primene su ograničena terapijska efikasnost i pojava neželjenih dejstava, od blagih do izrazito teških, poput hipertenzije, hiperglikemije, osteoporoze, glaukoma i depresije (kortikosteroidi) ili povećane sklonosti ka pojavi infekcija, pa čak i nekih malignih oboljenja (imunosupresivi) (1,12-14).

Kao rezultat intenzivnih istraživanja usmerenih ka unapređenju efikasnosti terapije IBC tokom protekle dve decenije razvijeni su efikasni i selektivni biološki lekovi sa anti-TNF- α monoklonskim antitelima (npr. Humira[®], Remicade[®] i Simponi[®]) (15-17). Međutim, ovi lekovi se primenjuju parenteralno (supkutano ili intravenski) u relativno visokim dozama, što povećava rizik od neželjenih dejstava, poput limfoma, infekcija, pojave autoimunih antitela i sindroma sličnog lupusu (17,18). Stoga su paralelno sa biološkim lekovima razvijani i lekovi za peroralnu primenu sa selektivnom isporukom tradicionalnih antiinflamatornih lekovitih supstanci na mesta zahvaćena inflamacijom, o kojima će biti više reči u ovom radu (Tabela I) (1,17,19).

Ciljana (selektivna) isporuka antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta

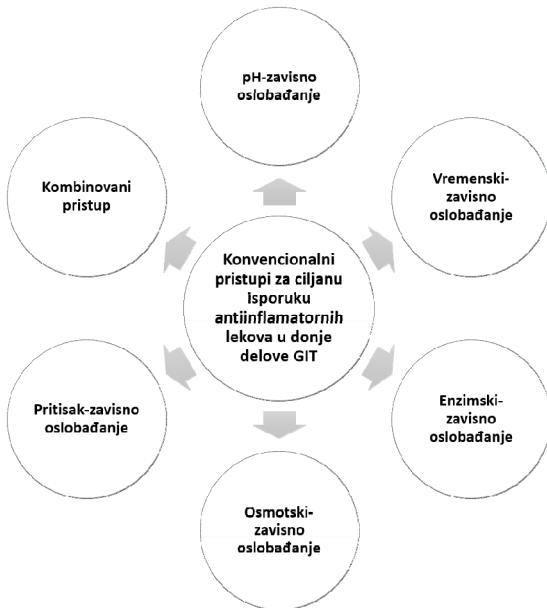
Osnovni cilj selektivne, odnosno ciljane isporuke lekovitih supstanci u terapiji IBC je da omogući njihovo oslobađanje i delovanje na mestu zahvaćenom inflamacijom. Na taj način, nakon peroralne primene iste ili manje doze leka postiže se veća terapijska efikasnost, uz manje izražene sistemske neželjene efekte, smanjuje rizik od interakcije lekova, a kod sistema sa produženim oslobađanjem usled smanjenja učestalosti doziranja poboljšava i komplijansa/adherenca (1). Međutim, ovaj pristup efikasan je samo u terapiji IBC sa blagim do umerenim simptomima bolesti i luminalnom manifestacijom, poput izolovane ileocekalne KB ili distalnog UK, odnosno u slučajevima kada je inflamacija diskontinuirana i lokalizovana. Nasuprot tome, kod pacijenata sa sistemskom inflamacijom i teškom kliničkom slikom, primenjuje se parenteralna imunosupresivna terapija.

Zahvaljujući intenzivnim istraživačkim naporima na razvoju terapijskih sistema za ciljanu isporuku lekova u donje delove GIT-a u poslednjih nekoliko decenija, danas postoje brojne strategije, odnosno pristupi kojima se postiže ciljana isporuka. Oni se sve češće u novijoj literaturi neformalno klasificuju na *konvencionalne*, od kojih se neki sa značajnim uspehom primenjuju godinama unazad, i *savremenih*, koji još uvek nemaju komercijalnu primenu, a najčešće su zasnovani na inkapsulaciji lekovitih supstanci u mikro- i nanonosače različitih karakteristika (1,19,20).

Izbor najbolje strategije za postizanje ciljane isporuke najviše zavisi od lokalizacije inflamacije, odnosno dela GIT-a koji je zahvaćen inflamacijom, ali i stanja bolesti, prirode lekovite supstance i dr.

Konvencionalni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta

Konvencionalni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a, zasnovani su na fiziološkim specifičnostima različitih delova GIT-a, kao što su pH vrednost u lumenu, prisustvo i enzimska aktivnost crevne flore i tranzitno vreme, odnosno vreme potrebno da lek nakon peroralne primene dospe do dela GIT-a zahvaćenog inflamacijom (Slika 1).



Slika 1. Pregled konvencionalnih pristupa za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a

Figure 1. An overview of conventional approaches for targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract

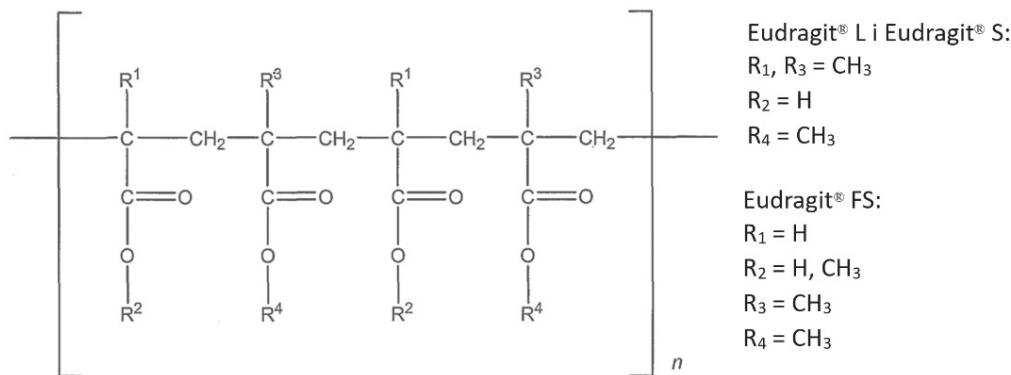
Iako su ovakvi pristupi ciljanoj isporuci relativno jednostavni, njihovu primenu i efikasnost značajno ograničava velika inter- i intraindividualna varijabilnost uslova u GIT-u. Tako npr. prosečno tranzitno vreme kod zdravih osoba kroz tanko crevo može značajno da varira, od 2 do 6 časova, dok je u debelom crevu ovaj raspon značajno veći i kreće se od 6 do 70 časova (21,22). Na tranzitno vreme mogu uticati unos hrane i tečnosti, starost, fizička aktivnost i dr. pH vrednost u lumenu GIT-a takođe može značajno da varira pod uticajem hrane i metaboličke aktivnosti crevne mikroflore. Prisustvo i aktivnost crevne flore su takođe podložni velikim inter- i intraindividualnim varijacijama i između ostalog zavise od genetičkih i faktora okruženja, načina života, ishrane, unosa lekova i dr. (23)

Navedeno dodatno komplikuje činjenica da kod obolelih od IBC usled patofizioloških procesa često dolazi do drastične izmene pomenutih uslova. Tako se npr. orocekalno tranzitno vreme značajno produžava kod obolelih od UK i KB, ali se tranzitno vreme kroz debelo crevo skraćuje usled dijareje, kao jednog od najčešćih simptoma ovih bolesti (24,25). Osim toga, pH vrednost kolona kod obolelih od IBC je značajno niža i u pojedinim slučajevima UK zabeležena je izrazito kisela pH vrednost u lumenu kolona od 2,3 (26). Raznolikost crevne flore kod obolelih od IBC je značajno smanjena, dok se neke dominantne vrste poput *Bacteroides*, *Eubacteria* i *Peptostreptococcus* intenzivno razvijaju (27).

Značajna inter- intraindividualna varijabilnost uslova u GIT-u, otežava ciljanu isporuku lekovite supstance na mesto inflamacije konvencionalnim pristupima, a jedno od rešenja koje se često primenjuje je kombinovanje dva ili više mehanizama na kojima se zasniva oslobađanje lekovite supstance (28).

pH kontrolisano (zavisno) oslobadanje

pH-zavisno oslobađanje antiinflamatornih lekova u donjim delovima GIT-a zahvaćenih inflamacijom moguće je postići oblaganjem jezgra tableta/peleta/granula/mikrokapsula sa lekovitom supstancom jednoslojnim ili višeslojnim omotačem (filmom) čiju osnovu čine pH-osetljivi ekscipijensi (1). Ovaj pristup je relativno jednostavan, jeftin i komercijalno zastupljen. Najčešće se kao pH-osetljivi ekscipijensi koriste gastrorezistentni polimeri koji su nerastvorni u kiseloj sredini želuca, a rastvaraju pri intestinalnim pH vrednostima (29). pH-zavisna rastvorljivost, obično je posledica kisele prirode polimera. Kao slabe kiseline, pri izrazito niskim pH vrednostima, poput onih u želucu, ovi polimeri dominantno egzistiraju u nerastvornom molekulskom obliku. Kada lek prođe iz želuca u creva i pH vrednost poraste do određene granične vrednosti, stepen disocijacije polimera naglo raste, odnosno polimer prelazi u ionizovan rastvoran oblik, rastvara se, usled čega dolazi do razaranja omotača i oslobađanja lekovite supstance iz jezgra. U kom delu creva (ileum, jejunum i kolon) će doći do rastvaranja polimera, odnosno gastrorezistentne obloge, zavisi prvenstveno od njegove hemijske strukture, ali i patofizioloških promena. Među gastrorezistentnim polimerima najveći komercijalni značaj imaju kopolimeri metakrilne kiseline, koji imaju farmakopejski status, a poznati su pod komercijalnim imenom Eudragit® (30-32). Opšta strukturalna formula gastrorezistentnih kopolimera metakrilne kiseline prikazana je na Slici 2.

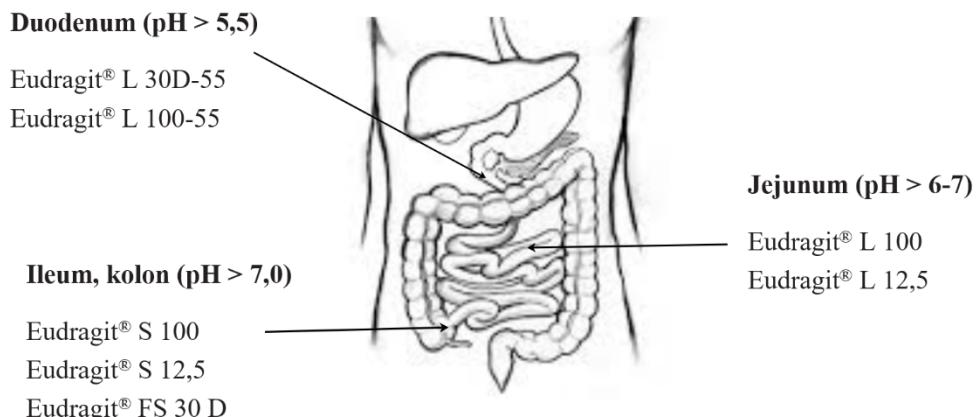


Slika 2. Strukturalna formula gastrorezistentnih kopolimera metakrilne kiseline
Figure 2. Structural formula of gastroresistant methacrylic acid copolymers

Ovi kopolimeri se smatraju generalno bezbednim i netoksičnim, a uključeni su i u FDA Bazu podataka o pomoćnim supstancama (33).

Razlike u bočnim supstituentima i odnosu slobodnih i esterifikovanih karboksilnih grupa imaju za posledicu razliku u kiselosti, odnosno pH vrednosti pri kojoj dolazi do rastvaranja ovih polimera. Tako se npr., Eudragit® L 100 i Eudragit® S 100 rastvaraju pri pH vrednostima 6,0, odnosno 7,0, redom, što se može objasniti većim udelom slobodnih kiselih grupa u odnosu na esterifikovane kod Eudragit® L 100 (1:1) u odnosu na Eudragit® S 100 (1:2) (30). Kao što se može videti na Slici 3, oblaganjem jezgra lekovitom supstancom kopolimerom metakrilne kiseline moguće je postići selektivno

oslobađanje lekovite supstance u različitim delovima creva, počev od duodenuma, preko jejunuma i ileuma, do kolona.



Slika 3. Shematski prikaz mogućih mesta isporuke lekovitih supstanci primenom gastrorezistentnih kopolimera metakrilne kiseline

Figure 3. Schematic representation of possible targeting sites for antiinflammatory drugs by using gastroresistant methacrylic acid copolymers

Često se dva ili više kopolimera metakrilne kiseline kombinuju kako bi se postigli planirani profili oslobađanja lekovitih supstanci, a primeri takvih lekova mogu se naći i na domaćem tržištu lekova (Tabela I). Pored kopolimera metakrilne kiseline, za postizanje pH zavisnog oslobađanja nakon peroralne primene leka koriste se i drugi gastrorezistentni polimeri, poput celulozaacetatftalata koja se rastvara pri pH > 6,0 (34).

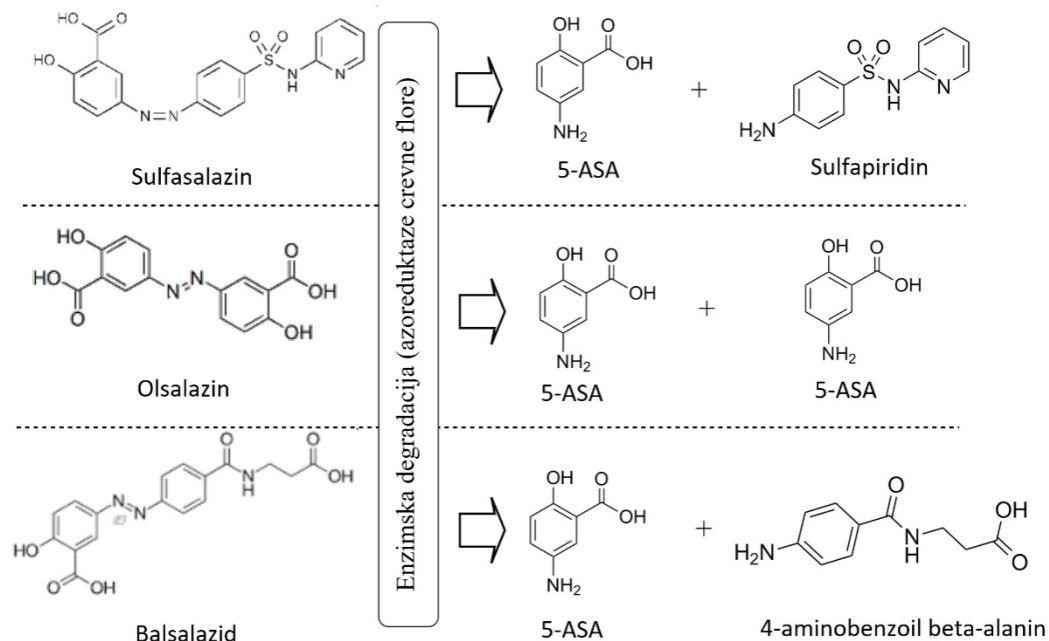
Osnovno ograničenje za primenu sistema sa pH-osetljivim oslobađanjem su fluktuacije pH-vrednosti u lumenu GIT-a, o čemu je već bilo reči, a koje za posledicu mogu imati preuranjeno ili zakasnelo oslobađanje lekovite supstance (29).

Enzimski kontrolisano (zavisno) oslobađanje – prolek pristup

Lek prvog izbora u terapiji aktivnih simptoma, indukciji i održavanju remisije pacijenata sa blagim do umerenim UK je 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA), poznata kao mesalazin ili mesalamin (35,36). Mehanizam antiinflamatornog dejstva 5-ASA još uvek nije u potpunosti razjašnjen, ali je poznato da inhibira sintezu interleukina-1(IL-1), tumor nekroza faktora- α (TNF-a), prostaglandina E2, a kao hvatač slobodnih radikala poseduje izražen antioksidacioni potencijal (37,38). Nakon peroralne primene 5-ASA se brzo i skoro u potpunosti apsorbuje u tankom crevu (zavisno od koncentracije i pH u lumenu), a zatim intenzivno metaboliše do neaktivnog metabolita N-acetil-5-ASA u ćelijama crevnog epitela i jetri, te izlučuje urinom kao N-acetil-5-ASA i delom kao neizmenjen molekul (39-41).

Zbog visokog stepena resorpcije u tankom crevu nakon peroralne primene, 5-ASA nije efikasna u terapiji inflamacije kolona. Postoje dva osnovna načina za sprečavanje apsorpcije 5-ASA u tankom crevu: i) oblaganje jezgra koje sadrži 5-ASA

gastrorezistentnim omotačem koji se rastvara tek kada lek dospe u terminalni ileum i ii) sintezom farmakološki neaktivnih prekurzora 5-ASA, odnosno prolekova (engl. *prodrug*) (36). Ovi prekurzori se ne resorbuju i u potpunosti prolaze nepromenjeni kroz gornje delove GIT-a, a zatim se pod dejstvom enzima azoreduktaza, flore kolona, koje redukuju i cepaju azo vezu, metabolišu do 5-ASA (Slika 4) (36,37). Na Slici 4 je prikazana hemijska struktura najpoznatijih prekurzora 5-ASA: sulfasalazina, olsalazina i balsalazida i njihovih metabolita koji nastaju pod dejstvom azoreduktaza.



Slika 4. Enzimska degradacija farmakološki neaktivnih aminosalicilata (prolekova) do aktivne komponente 5-ASA.

Figure 4. Schematic representation of enzymatic degradation of inactive aminosalicylates (prodrugs) into active component 5-ASA

Sulfasalazin je prvobitno bio namenjen za lečenje reumatoidnog artritisa, ali se koristi u terapiji UK preko 60 godina. Jedan lek sa ovom aktivnom supstancom trenutno ima dozvolu za stavljanje u promet u R. Srbiji (Tabela I) (17,36). Degradacijom ovog molekula pod dejstvom azoreduktaza u kolonu nastaju po jedan molekul 5-ASA i sulfapyridina. Godinama po uvođenju ovog leka u terapiju UK izvedene su prve kliničke studije kojima je pokazano da je 5-ASA kao metabolit odgovorna za antiinfiamatornu aktivnost sulfasalazina (42). Za razliku od 5-ASA, sulfasalazin ima nizak stepen apsorpcije, između 3% i 12% (35). Olsalazin cepanjem pod dejstvom azoreduktaza daje dva molekula 5-ASA i takođe gotovo u potpunosti prolazi kroz tanko crevo

nepromjenjen (37). Balsalazid cepanjem azo veze daje jedan molekul 5-ASA i 4-aminobenzoil-betalalanina, koji takođe pokazuje minimalnu sistemsku apsorpciju (36).

Osnovni nedostatak primene ovih prekurzora 5-ASA je što su koncentracije 5-ASA nakon njihove primene znatno veće u desnom delu kolona, pa su znatno manje efikasni u terapiji inflamacije levog kolona, koji je inflamacijom zahvaćen kod svih pacijenata obolelih od UK (43). Drugi nedostatak je potreba za učestalim doziranjem, koja može uzrokovati nisku komplijansu. Oba nedostatka moguće je rešiti primenom lipofilnih (npr. lecitin, stearinska kiselina, karnauba vosak) ili hidrofilnih ekscipijenasa (hidrofilni derivati celuloze) koji omogućavaju produženo oslobađanje prekurzora 5-ASA (36).

Vremenski kontrolisano (zavisno) oslobađanje

Vremenski kontrolisani terapijski sistemi su formulisani i/ili izrađeni tako da omoguće oslobađanje lekovite supstance tek pošto prođe određeno vreme od momenta njihove primene (t_{lag}) (1,19,44). Ovaj pristup nije specifičan za terapiju IBC, već se koristi i u terapiji drugih bolesti, a posebno u terapiji bolesti koje pokazuju cirkadijalni ritam (tzv. hronoterapija). Njihova primena u lečenju IBC zasniva se na predviđanju vremena koje je potrebno da lek nakon primene dođe do mesta zahvaćenog inflamacijom (tzv. tranzitno vreme). Mehanizmi kojima se postiže odlaganje oslobađanja su veoma raznovrsni, a najčešće su to erozija, bubrenje, osmoza ili njihova kombinacija (1).

Ovi terapijski sistemi mogu biti izrađeni u obliku kapsula sa semipermeabilnim telom (deo kapsule) koje je propustljivo za vodu, a nepropusno za lekovitu supstancu, čime se sprečava njeno prevremeno oslobađanje. Nakon primene voda prolazi kroz telo kapsule i dolazi u kontakt sa polimerom koji bubri povećavajući pritisak na zatvarač tela kapsule. Kada pritisak na zatvarač dostigne određenu graničnu vrednost, dolazi do „iskakanja“ tj. odvajanja zatvarača od tela kapsule i oslobađanja lekovite supstance (npr. hidrogel kapsula sa pulsnim oslobađanjem, engl. *pulsatile hydrogel capsule*). Mehanizam oslobađanja može da bude i erozija zatvarača, kao što je to slučaj sa erodibilnom kapsulom sa vremenskim oslobađanjem lekovite supstance (engl. *erodible plug, time-delayed capsule*) ili Egalet® sistemom(28,45). U oba slučaja t_{lag} je definisano sastavom i debljinom zatvarača (28).

Osnovna ograničenja za primenu ovih terapijskih sistema su velika inter- i intraindividualna varijabilnost u pogledu tranzitnog vremena, koje je posebno podložno uticaju brzine pražnjenja želuca i stanju bolesti (28,29). Tako npr. duže zadržavanje leka u želucu usled odloženog pražnjenja može imati za posledicu oslobađanje lekovite supstance pre nego što lek dođe do željenog mesta. Osim toga, mesta zahvaćena inflamacijom mogu značajno da se razlikuju kod različitih pacijenata, što dovodi do značajnog variranja terapijske efikasnosti ovih lekova (29).

U komercijalno dostupne lekove sa vremenski kontrolisanim oslobađanjem se često ubraja i lek Penasa®, iako nije reč o sistemu sa odloženim, već produženim oslobađanjem. Ovaj lek je formulisan u obliku tableta koje su sačinjene od

mikrogranula 5-ASA obloženih etilcelulozom. Nakon peroralne primene, tablete se u želucu razgrađuju do mikrogranula koje zatim obezbeđuju produženo oslobađanje 5-ASA iz jezgra (37). Produceno oslobađanje obezbeđuje u vodi nerastvoran omotač od etilceluloze, mehanizmom spore difuzije kroz pore omotača (34,46). Nakon primene ovog leka, 5-ASA počinje da se oslobađa već u duodenumu, pre nego iz npr. tableta obloženih Eudragit®-om S 100 (Asacol®), pa stoga na ovaj lek bolje reaguju pacijenti sa KB koja se manifestuje u gornjim delovima tankog creva.

Terapijski sistemi sa kombinovanim oslobađanjem

Usled pomenutih ograničenja primene pH-, enzimski- i vremenski kontrolisanih terapijskih sistema, a koja su najčešće posledica velike varijabilnosti u pogledu uslova u GIT-u kao pokretačkih mehanizama za oslobađanje lekovite supstance, razvijeni su terapijski sistemi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a kod kojih je kombinovano dva ili više pomenutih pristupa (28). Ovakvi terapijski sistemi danas imaju najveći komercijalni značaj kada je reč o selektivnoj isporuci antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a, a među njima su posebno zastupljeni terapijski sistemi kod kojih je kombinovano pH- i vremenski kontrolisano oslobađanje lekovite supstance. Tako je npr. oblaganjem gastrorezistentnim omotačem terapijskog sistema sa vremenski kontrolisanim oslobađanjem, moguće eliminisati uticaj brzine pražnjenja želuca na mesto oslobađanja lekovite supstance.

Među najpoznatije patentirane tehnologije zasnovane na kombinaciji pH- i vremenski kontrolisanog oslobađanja lekovite supstance ubrajaju se *Time Clock®*, *Chronotropic®*, *Pulsincap®*, *OROS®-CT* i *Chronset®* (1,28,44).

Time Clock® sistem se sastoji od jezgra sa lekovitom supstancom i dvostrukog omotača. Spoljašnji omotač je gastrorezistentan i ima za cilj da pri prolasku kroz želudac očuva unutrašnji omotač koji je u direktnom kontaktu sa jezgrom. Nakon što sistem dospe u tanko crevo, dolazi do rastvaranja spoljašnjeg omotača, a unutrašnji omotač koji čini disperzija hidrofobnog materijala i surfaktanta postepeno erodira (28,47). Sličan je *Chronotropic®* sistem, s tim što unutrašnji sloj čini hidroksipropilmetilcellulozu (HPMC), koja nakon rastvaranja gastrorezistentnog omotača postepeno bubri i erodira u kontaktu sa telesnim tečnostima (28). *Pulsincap®* sistem čini kapsula sa gastrorezistentnim omotačem, čije je telo nerastvorno, a poklopac rastvorljiv u vodi. Kada kapsula napusti želudac, gastrorezistentni omotač se rastvara, a zatim i poklopac kapsule. Međutim, izlazak lekovite supstance iz kapsule sprečava hidrogel zatvarač koji postepeno bubri. Nakon određenog vremena, nabubreli hidrogel zatvarač se odvaja od kapsule, omogućavajući oslobađanje aktivne supstance (29,44).

Codes™ terapijski sistem formulisan u obliku tableta, zasnovan je na kombinaciji pH-, vremenski- i enzimski kontrolisanih mehanizama oslobađanja lekovite supstance (28). Jezgro ovog sistema, u kome su smeštene lekovita supstanca i polisaharid (npr. laktuloza), obloženo je trostrukim omotačem koga čine: *i)* semipermeabilni omotač sačinjen od Eudragit®-a E 100 rastvornog u kiselini i nepropusnog za lekovitu supstancu, *ii)* barijerni sloj sačinjen od HPMC i *iii)* gastrorezistentni omotač sačinjen od Eudragit®-a L 100 (48). Nakon što *Codes™* sistem dospe u tanko crevo dolazi do rastvaranja gastrorezistentnog omotača, a zatim i postepenog bubrenja i erozije omotača od HPMC. Potom voda prodire u jezgro kroz semipermeabilnu membranu rastvornu u

kiselini, rastvara i difuzijom izvlači polisaharid iz jezgra, koji zatim bakterije kolona razgrađuju do kratkolančanih kiselina. Ove kiseline obaraju pH mikrosredine što dovodi do rastvaranja i poslednjeg, trećeg sloja koji okružuje jezgro te dolazi do oslobođanja lekovite supstance (28,48). Primenom scintigrafije kod zdravih dobrovoljaca potvrđeno je potpuno raspadanje *CodesTM* tableta u uzlaznom delu kolona (49).

Savremeni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove gastrointestinalnog trakta

Savremeni pristupi za ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a mahom su zasnovani na inkapsulaciji ovih lekova u mikro- i nanonosače. Nastali su kao rezultat nastojanja da se pronađe alternativa pomenutim konvencionalnim pristupima čiju efikasnost često ograničava velika inter- i intraindividualna varijabilnost u pogledu uslova u GIT-u (pH, tranzitno vreme i enzimska aktivnost), a koji su osnovni pokretački faktori za oslobođanje lekovitih supstanci (50,51). Osim toga, čak i kada ovi sistemi isporuče antiinflamatornu lekovitu supstancu na mesto zahvaćeno inflamacijom, to nužno ne znači da će je ćelije na mestu inflamacije preuzeti u dovoljnim količinama da bi se postigao željeni efekat (52). Zahvaljujući intenzivnom razvoju metoda za dobijanje i karakterizaciju mikro- i nanonosača tokom poslednjih decenija prošlog veka, i obećavajućim preliminarnim rezultatima, istraživačke aktivnosti u ovoj oblasti poslednjih godina su usmerene na razvoj pomenutih nosača, a naročito polimernih nano- i mikročestica i liposoma (20).

Pokazano je da nanonosači lekovitih supstanci, prvenstveno zahvaljujući svojim malim dimenzijama, imaju znatno veći potencijal za nakupljanje i zadržavanje u inflamiranim oblastima GIT-a i preuzimanje od okolnih ćelija, što ima za posledicu znatno veću bioraspoloživost, smanjenje sistemskih neželjenih efekata i sveukupno povećanje terapijske efikasnosti u poređenju sa konvencionalnim nosačima (20,22).

Značaj veličine nosača antiinflamatornih lekova za efikasnost terapije IBC je višestruk. Naime, pokazano je da nosači nanometarskih veličina imaju duže vreme zadržavanja na mestu inflamacije, otežana je njihova eliminacija dijarejom kao jednim od osnovnih simptoma IBC, a poboljšano je i njihovo preuzimanje od epitelnih ćelija i ćelija imunskog sistema (20,53). Ovakav efekat u literaturi se označava kao efekat pojačane permeabilnosti epitela i retencije leka (engl. *epithelial enhanced permeability and retention*, EPR) (20). Generalno, sa smanjenjem veličine nanočestica povećava se akumulacija na mestu inflamacije (54). Na mestima zahvaćenim inflamacijom oštećeni su i unutrašnji adherenti i spoljašnji sloj mukoze, narušen integritet barijere epitela usled oštećenja enterocita i povećano je prisustvo ćelija imunskog sistema, što favorizuje prodor i preuzimanje nanonosača (23). Mehanizmi preuzimanja nanonosača od okolnih ćelija su različiti, pa tako ćelije epitela nanočestice preuzimaju paracelularnim transportom i endocitozom, a M ćelije transcitozom (52).

Površinske karakteristike nanonosača, a posebno površinsko nanelektrisanje, takođe utiču na njihovu akumulaciju na mestu inflamacije. To znači da je modifikovanjem površinskog nanelektrisanja, moguće uticati na akumulaciju nanočestica na mestu inflamacije, a time i na njihovu terapijsku efikasnost. Tako npr. nanočestice sačinjene od katjonskih polimera ili površinski funkcionalizovane katjonskim

polimerima, poput hitozana i njegovih derivata ispoljavaju mukoadhezivnost, zahvaljujući elektrostatickim interakcijama sa negativno nanelektrisanim mukoznim membranama (55,56). Nasuprot tome, negativno nanelektrisane nanočestice mogu da interaguju elektrostaticki sa pozitivno nanelektrisanim proteinima čije je prisustvo povećano u regionima inflamacije (57). Međutim, da bi došle u kontakt sa ovim proteinima, nanočestice prvo moraju da prođu kroz mukozni sloj, a zahvaljujući negativnom nanelektrisanju njihov prolaz kroz mukozni sloj je olakšan u odnosu na pozitivno nanelektrisane nanočestice (23).

Ciljanu isporuku antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a moguće je poboljšati i površinskom funkcionalizacijom molekulima koji se vezuju za specifične receptore dominantno prisutne na mestima inflamacije (npr. monoklonska antitela), kao što su receptori za manozu i galaktoza-tip lektin (engl. *galactose-type lectin*) aktiviranih makrofaga ili transferin receptor koji je pojačano eksprimiran na bazolateralnom i apikalnom delu membrane enterocita (58-60). Ovakav vid funkcionalizacije nanonosača u literaturi se označava kao aktivno ciljanje (engl. *active targeting*) (23,61). Međutim, ograničavajući faktor za peroralnu primenu nanočestica površinski funkcionalizovanih antitelima i peptidima predstavlja delovanje želudačne kiseline i digestivnih enzima (62). Tokom poslednje decenije radi se i na razvoju nanonosača (nanočestica) za isporuku TNF- α malih interferirajućih RNK (TNF- α siRNA) do mesta inflamacije nakon peroralne primene (63,64). Najveći izazov u razvoju ovih nosača je postizanje efikasne zaštite TNF- α siRNA od nepovoljnih uticaja okruženja u gornjim delovima GIT-a i selektivna isporuka na mesto inflamacije. Obećavajući rezultati dobijeni su primenom nanonosača na bazi poli-(1,4-fenilenacetondimetilentioketal) polimera zahvaljujući njegovoj protektivnoj ulozi i osetljivosti na prisustvo reaktivnih kiseoničnih vrsta (engl. *reactive oxygen species, ROS*), koje je karakteristično za mesta zahvaćena inflamacijom, što je iskorišćeno kao pokretački mehanizam za oslobođanje TNF- α siRNA (63).

Antiinflamatori lekovi za ciljanu isporuku u donje delove gastrointestinalnog trakta na tržištu Republike Srbije

Prema podacima Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, na tržištu Srbije postoji nekoliko antiinflamatornih lekova za isporuku u donje delove GIT-a koji se koriste u terapiji IBC (17). Ovi lekovi, njihovi farmaceutski oblici, indikacije, sastav i mehanizam ciljane isporuke predstavljeni su u Tabeli I. Svi su formulisani kao čvrsti farmaceutski oblici za peroralnu primenu i to predominantno gastrorezistentne tablete. Uvidom u spisak pomoćnih materija, može se zaključiti da je dominantan mehanizam ciljane isporuke pH-zavisno oslobođanje ili njegova kombinacija sa drugim mehanizmima, a najčešće vremenski zavisnim oslobođanjem.

Tabela I Pregled lekova za peroralnu primenu u terapiji IBC sa dozvolom za stavljanje u promet na tržište R. Srbije

Table I Summary of peroral drugs for IBC marketed in Serbia

Zaštićeno ime leka	Farmaceutski oblik	Lekovita supstanca	Pomoćne materije/ekscipijensi	Mehanizam ciljane isporuke	Indikacija
5-ASA®	gastrorezistentna tableta	mesalazin	jezgro: natrijum-karbonat, bezvodni; glicin; povidon k-30; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; celuloza, mikrokristalna; kalcijum-stearat; omotač: hipromeloza; <u>Eudragit L-100</u> ; <u>Eudragit S-100</u> ; talk; titan-dioksid; gvožđe(iii)-oksid, žuti; makrogol 6000; trietylcitrat.	pH-zavisno oslobađanje	Terapija laksih i umerenih oblika UK i KB.
Asacol®	gastrorezistentna tableta	mesalazin	jezgro: lakoza, monohidrat; natrijum-skrobglikolat (tip A); magnezijum-stearat; talk; povidon k25 omotač: <u>kopolimer (metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2))</u> ; talk; dibutilftalat; gvožđe(iii)-oksid, žuti; gvožđe(iii)-oksid, crveni; makrogol 6000	pH-zavisno oslobađanje	Terapija blage forme akutnog UK. Održavanje remisije UK. Održavanje hirurškim putem postignute remisije KB.
Budosan®	gastrorezistentna kapsula, tvrdna	budesonid	talk; trietylcitrat; <u>amonijum metakrilat kopolimer, tip b;</u> <u>amonijum metakrilat kopolimer, tip a;</u> <u>metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2);</u> <u>metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:1);</u> povidon k25; lakoza monohidrat; šećerne sfere (saharosa; skrob, kukuruzni); tvrda želatinska kapsula no.1: gvožđe (iii)-oksid, crno kapa: želatina; eritrozin; titan-dioksid; gvožđe(iii)-oksid, crveno; gvožđe(iii)-oksid, crno; natrijum-dodecilsulfat	pH-zavisno i vremenski-zavisno oslobađanje	Indukcija remisije kod pacijenata sa blagom do umerenom aktivnom KB.
Pentasa®	tableta sa produženim oslobađanjem	mesalazin	povidon; etilceluloza; magnezijum-stearat; talk; celuloza, mikrokristalna	produženo oslobađanje	Terapija laksih i umerenih oblika UK i KB.
Salazopyrin® EN 500 mg	gastrorezistentna tableta	sulfasalazin	povidon; kukuruzni skrob prezelatinizirani; magnezijum-stearat; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; <u>celulozaacetatftalat</u> ; propilenglikol; beli pčelinji vosak karnauba vosak; glicerolmonostearat; makrogol 20,000; talk	pH-zavisno oslobađanje prolek	Indukcija i održavanje remisije kod UK i terapija aktivne KB.

Zaštićeno ime leka	Farmaceutski oblik	Lekovita supstanca	Pomoćne materije/ekscipijensi	Mehanizam ciljane isporuke	Indikacija
Salofalk® 500	gastrorezistentna tableta	mesalazin	bazni butil-metakrilat kopolimer (<u>Eudragit E</u>); kalcijum-stearat; kroskarmeloza-natrijum; gvožđe(iii)-oksid, žuti; glicin; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; hipromeloza; makrogol 6000; <u>metakrilna kiselina-metil-metakrilat kopolimer (1:1)</u> (<u>Eudragit L</u>); celuloza, mikrokristalna; natrijum-karbonat, bezvodni; povidon k25; talk; titan-dioksid	vremenski-zavisno i pH-zavisno oslobađanje	Terapija akutnih epizoda i prevencija relapsa UK i tretman akutnih epizoda KB.
Salofalk®	granule sa odloženim i produženim oslobađanjem	mesalazin	aspartam; natrijum-karboksimetilceluloza; celuloza, mikrokristalna; limunska kiselina, bezvodna; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; hipromeloza; magnezijum-stearat; <u>metakrilna kiselina – metil metakrilat kopolimer (1:1)</u> (<u>Eudragit L 100</u>); <u>poliakrilat, disperzija 40%</u> , <u>poli(etakrilat,metilmetakrilat) koji sadrži 2% nonoksinola (Eudragit NE 40D)</u> ; povidon k 25; simetikon, emulzija 33%; simetikon; metilceluloza; sorbinska kiselina; talk; titan-dioksid; trietilcitrat; aroma vanile (sadrži saharozu)	vremenski-zavisno i pH-zavisno oslobađanje	Terapija akutnih epizoda UK i održavanje remisije.

pH-zavisno oslobađanje lekovite supstance sa antinflamatornim delovanjem u donjim delovima GIT-a se najčešće postiže izradom gastrorezistentnog omotača. U sastav ovog omotača najčešće ulaze kopolimeri metakrilne kiseline i to Eudragit® L 100 i Eudragit® S 100, samostalno ili u kombinaciji (npr. 5-ASA® i Asacol®). Kao što je već rečeno, ovi polimeri su nerastvorni u kiseloj sredini želuca, tako da se omotač/film tablete sačinjen od ovih polimera rastvara tek kada tableta dospe u creva. U kom delu će tačno doći do oslobađanja lekovite supstance zavisi od vrste kopolimera koji čini omotač. Eudragit® L 100 (metakrilna kiselina–metil metakrilat kopolimer (1:1)) se rastvara pri pH > 6 i obično se koristi za isporuku lekovitih supstanci u tanko crevo (jejunum), dok se Eudragit® S 100 (kopolimer (metakrilna kiselina-metilmetakrilat kopolimer (1:2))) rastvara pri pH > 7 usled većeg udela esterifikovanih grupa u odnosu na karboksilne i obično se koristi za isporuku lekovitih supstanci u kolon (34,65).

Ovi kopolimeri se kombinuju i sa drugim kopolimerima metakrilne kiseline, koji ne pokazuju pH-zavisnu rastvorljivost, poput Eudragit®-a RL (amonijum metakrilat kopolimer, tip A) i Eudragit®-a RS (amonijum metakrilat kopolimer, tip B). Ovi kopolimeri formiraju u vodi nerastvoran, niskopermeabilan omotač koji postepeno bubri i na taj način usporava oslobađanje lekovite supstance. Kombinovanjem ovih polimera sa gastrorezistentnim polimerima postiže se kombinovani efekat odloženog (pH-zavisnog) i usporenog (vremenski-zavisnog) oslobađanja (npr. Budosan® i Salofalk® 500).

Interesantno je pomenuti da na domaćem tržištu lekova postoji samo jedan lek koji se koristi u terapiji IBC, a koji sadrži prolek (sulfasalazin). Farmaceutski oblik ovog leka je gastrorezistentna tableta, a gastrorezistentnost je postignuta primenom celulozaacetatftalata. Reč je o parcijalno O-acetilovanoj i O-ftalilovanoj celulozi, koja zahvaljujući prisustvu slobodne karboksilne grupe ftalne kiseline ima kiselu prirodu, te se kao slaba kiselina rastvara pri pH > 6 (34). Na ovaj način se u jednom leku kombinuje pH-zavisno i enzimski-zavisno oslobađanje.

Zaključak

Tokom proteklih decenija razvijen je veliki broj tehnologija za postizanje ciljane isporuke antiinflamatornih lekova u donje delove GIT-a. Pojedine tehnologije zasnovane na fiziološkim specifičnostima donjih delova GIT-a, poput pH vrednosti, enzimske aktivnosti crevne flore i tranzitnog vremena su našle svoj put do tržišta lekova i već duže vreme se sa značajnim uspehom primenjuju u svetu i Srbiji. Osnovno ograničenje ovih tehnologija je velika inter- i intraindividualna varijabilnost u pogledu uslova u GIT-u koji su pokretači oslobađanja lekovite supstance, a koji su podložni promenama usled patofizioloških procesa kod obolelih od IBC. Ovo ograničenje moguće je ublažiti kombinovanjem dva ili više pokretačkih mehanizama za oslobađanje lekovite supstance u istom terapijskom sistemu, kao što su npr. vremenski i pH-zavisno oslobađanje.

Istraživački napor u ovoj oblasti su tokom poslednje dve decenije fokusirani na razvoj mikro- i nanonosača antiinflamatornih lekova, poput liposoma, mikro- i nanočestica. Zahvaljujući malim dimenzijama ovi nosači imaju veći potencijal za akumulaciju i zadržavanja u delovima GIT-a zahvaćenim inflamacijom, a preuzimaju ih epitelne ćelije i ćelije imunskog sistema, čije je prisustvo pojačano na mestima inflamacije. Poslednjih godina se intenzivno ispituje mogućnost funkcionalizacije ovih nosača, najčešće putem površinske modifikacije (npr. antitelima i ugljenim hidratima) u cilju povećanja selektivnosti za mesta inflamacije. Međutim, ovakvi sistemi još uvek nisu našli put do tržišta, a razlozi se mogu tražiti u problemima vezanim za cenu, *scale up*, odnosno mogućnost komercijalne proizvodnje, ali i strogim, često komplikovanim i nedovoljno definisanim regulatornim zahtevima i procedurama.

Zahvalnica

Ovaj rad je urađen kao deo projekta tehnološkog razvoja TR 34031 finansiranog od Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Lautenschläger C, Schmidt C, Fischer D, Stallmach A. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Del Rev.* 2014 May;71:58-76.
2. Vučelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. In: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vučelić B, editors. *Interna medicina*, 4th ed. Zagreb. Naklada Ljekovak, 2008. 794-804.
3. Owczarek D, Cibor D, Głowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan;20(1):53-63.
4. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan;20(1):91-9.
5. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol-Mech.* 2016 May;11:127-48.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51.
7. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroen.* 2013 Jul;29(4):357-62.
8. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46-54.
9. Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean?. *Eur J Intern Med.* 2000 Aug;11(4):191-6.
10. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Digest Liver Dis.* 2013 Apr;45(4):269-76.
11. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013 May;7(4):322-37.
12. Cunliffe RN, Scott BB. Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther.* 2002 Apr;16(4):647-62.
13. De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects?. *Digest Dis.* 2012 Jul;30(4):368-75.
14. Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis.* 2013 May;19(6):1306-21.
15. D'haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis.* 2014 Aug;8(8):726-34.
16. Zheng MK, Shih DQ, Chen GC. Insights on the use of biosimilars in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar;23(11):1932-43.
17. Search – human medicines [Internet]. Beograd, Medicines and Medical Devices Agency of Serbia [cited 2017 Jul 1]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/>.
18. Takedatsu H, Mitsuyama K, Torimura T. Nanomedicine and drug delivery strategies for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct;21(40):11343-52.

19. Meissner Y, Lamprecht A. Alternative drug delivery approaches for the therapy of inflammatory bowel disease. *J Pharm Sci.* 2008 Aug;97(8):2878-91.
20. Collnot EM, Ali H, Lehr CM. Nano-and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. *J Control Release.* 2012 Jul;161(2):235-46.
21. Hu Z, Mawatari S, Shibata N, Takada K, Yoshikawa H, Arakawa A, Yosida Y. Application of a biomagnetic measurement system (BMS) to the evaluation of gastrointestinal transit of intestinal pressure-controlled colon delivery capsules (PCDCs) in human subjects. *Pharm Res.* 2000 Feb;17(2):160-7.
22. Coupe AJ, Davis SS, Wilding IR. Variation in gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms in healthy subjects. *Pharm Res.* 1991 Mar;8(3):360-4.
23. Hua S, Marks E, Schneider JJ, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomed-Nanotechnol.* 2015 Jul;11(5):1117-32.
24. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002 Oct;347(6):417-29.
25. Rana SV, Sharma S, Malik A, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2013 Sep;58(9):2594-8.
26. Fallingborg J, Christensen LA, Jacobsen BA, Rasmussen SN. Very low intraluminal colonic pH in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1993 Nov;38(11):1989-93.
27. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandebroucke-Grauls CM, Meuwissen SG. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol.* 2001 Jan;36(234):29-40.
28. Patel MM. Cutting-edge technologies in colon-targeted drug delivery systems. *Expert Opin Drug Del.* 2011 Sept;8(10):1247-58.
29. Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *AAPS PharmSciTech.* 2015 Aug;16(4):731-41.
30. EUDRAGIT® brochure [Internet]. Evonik [cited 2017 Jul 1]. Available from: http://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit_brochure.pdf.
31. The European Pharmacopoeia 9th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2017.
32. The United States Pharmacopeia (USP 39–NF 34), Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2016.
33. Inactive Ingredients Database [Internet]. Food and Drug Administration[cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/>.
34. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. The Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Washington, London: Pharmaceutical Press, American Pharmaceutical Association; 2006.
35. Klotz U. Colonic targeting of aminosalicylates for the treatment of ulcerative colitis. *Digest Liver Dis.* 2005 Jun;37(6):381-8.
36. Lichtenstein GR, Kamm MA. 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis—methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic Aliment Pharm Ther. 2008 Sep;28(6):663-73.
37. Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference?. *Adv Drug Del Rev.* 2005 Jan;57(2):281-302.

38. Campregher C, Gasche C. Aminosalicylates. Best Pract Res Cl Ga. 2011 Oct;25(4):535-46.
39. Schröder H, Campbell DE. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. Clin Pharmacol Ther. 1972 Jul;13(4):539-51.
40. Goebell H, Klotz U, Nehlsen B, Layer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid. Gut. 1993 May;34(5):669-75.
41. Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. Gastroenterology. 1995 May;108(5):1427-33.
42. Khan AA, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet. 1977 Oct;310(8044):892-5.
43. De Vos M, Verdievel HU, Schoonjans R, Praet M, Bogaert M, Barbier F. Concentrations of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. Gut. 1992 Oct;33(10):1338-42.
44. Primorac M, Đekić Lj. Farmaceutsko-tehnološki aspect savremenih preparata sa cilnjim oslobađanjem leka u kolonu. Arh. Farm. 2004; 54(3):265-82.
45. Bar-Shalom DA, Wilson CG, Washington N. Chronotherapy using Egalet® technology. Chronopharmaceutics: science and technology for biological rhythm-guided therapy and prevention of diseases. In Youan BBC, editor. Chronopharmaceutics: Science and Technology for Biological Rhythm Guided Therapy and Prevention of Diseases. Hoboken (NJ): Wiley; 2009. p.165-73.
46. Siev A: Ethyl cellulose aqueous dispersion: a coating system for oral sustained-release dosage forms [Internet]. PharmTech: c2013 [cited 2017 Jul 1]. Available -from: <http://www.pharmtech.com/ethyl-cellulose-aqueous-dispersion-coating-system-oral-sustained-release-dosage-forms>.
47. Steed KP, Hooper G, Monti N, Benedetti MS, Fornasini G, Wilding IR. The use of pharmacoscintigraphy to focus the development strategy for a novel 5-ASA colon targeting system (“TIME CLOCK®” system). J Control Release. 1997 Dec;49(2):115-22.
48. Yang L, Watanabe S, Li J, Chu JS, Katsuma M, Yokohama S, Fix JA. Effect of colonic lactulose availability on the timing of drug release onset in vivo from a unique colon-specific drug delivery system (CODESTM). Pharm Res. 2003 Mar;20(3):429-34.
49. Katsuma M, Watanabe S, Takemura S, Sako K, Sawada T, Masuda Y, Nakamura K, Fukui M, Connor AL, Wilding IR. Scintigraphic evaluation of a novel colon-targeted delivery system (CODESTM) in healthy volunteers. J Pharm Sci. 2004 May;93(5):1287-99.
50. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(S1):S2-S25.
51. Coco R, Plapied L, Pourcelle V, Jérôme C, Brayden DJ, Schneider YJ, Préat V. Drug delivery to inflamed colon by nanoparticles: comparison of different strategies. Int J Pharm. 2013 Jan;440(1):3-12.
52. Hua S. Orally administered liposomal formulations for colon targeted drug delivery. Front Pharmacol. 2014 Jun;(5):1-4.

53. Lamprecht A, Yamamoto H, Takeuchi H, Kawashima Y. Nanoparticles enhance therapeutic efficiency by selectively increased local drug dose in experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Oct;315(1):196-202.
54. Lamprecht A, Schäfer U, Lehr CM. Size-dependent bioadhesion of micro-and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa. *Pharm Res.* 2001 Jun;18(6):788-93.
55. Coco R, Plapied L, Pourcelle V, Jerome C, Brayden DJ, Schneider YJ, Preat V. Drug delivery to inflamed colon by nanoparticles: comparison of different strategies. *Int J Pharm* 2013 Jan;440(1):3-12.
56. Lautenschlager C, Schmidt C, Lehr CM, Fischer D, Stallmach A. PEG-functionalized microparticles selectively target inflamed mucosa in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Biopharm* 2013 Nov;85(3):578-86.
57. Carlson M, Raab Y, Peterson C, Hallgren R, Venge P. Increased intraluminal release of eosinophil granule proteins EPO, ECP, EPX, and cytokines in ulcerative colitis and proctitis in segmental perfusion. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1876-83.
58. Wileman TE, Lennartz MR, Stahl PD. Identification of the macrophage mannose receptor as a 175-kDa membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 Apr;83(8):2501-5.
59. Van Vliet SJ, Saeland E, van Kooyk Y. Sweet preferences of MGL: carbohydrate specificity and function. *Trends Immunol.* 2008 Feb;29(2):83-90.
60. Tirosh B, Khatib N, Barenholz Y, Nissan A, Rubinstein A. Transferrin as a luminal target for negatively charged liposomes in the inflamed colonic mucosa. *Mol Pharm.* 2009 Jul;6(4):1083-91.
61. Si XY, Merlin D, Xiao B. Recent advances in orally administered cell-specific nanotherapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroentero.* 2016 Sep 14;22(34):7718-26.
62. Mane V, Muro S. Biodistribution and endocytosis of ICAM-1-targeting antibodies versus nanocarriers in the gastrointestinal tract in mice. *Int J Nanomedicine.* 2012 Aug;7:4223-37.
63. Wilson DS, Dalmasso G, Wang L, Sitaraman SV, Merlin D, Murthy N. Orally delivered thioketal nanoparticles loaded with TNF- α -siRNA target inflammation and inhibit gene expression in the intestines. *Nat Mater.* 2010 Nov;9(11):923-8.
64. Laroui H, Theiss AL, Yan Y, Dalmasso G, Nguyen HT, Sitaraman SV, Merlin D. Functional TNF α gene silencing mediated by polyethyleneimine/TNF α siRNA nanocomplexes in inflamed colon. *Biomaterials.* 2011 Feb;32(4):1218-28.
65. Van den Mooter G. Colon drug delivery. *Expert Opin Drug Del.* 2006 Jan;3(1):111-25.

Targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract: conventional and novel approaches

Bojan Čalija^{*}, Jela Milić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade, Serbia

^{*}Corresponding author: e-mail: bojanc@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

The therapy of inflammatory bowel diseases can be improved by development of new effective and selective biological drugs and efficiency improvement of existing, traditional antiinflammatory drugs via targeting sites of inflammation. Targeted drug delivery upon peroral administration results in improved therapeutic efficacy, reduction of systemic side effects, decreases risk of drug to drug interactions, and in case of prolonged-release systems improves compliance/adherence by reduced frequency of drug intake.

This article describes two approaches for targeted delivery of antiinflammatory drugs in lower parts of gastrointestinal tract: *conventional*, based on specific physiological conditions of different parts of gastrointestinal tract (pH, enzymatic activity of intestinal flora and transit time) and *novel*, based on micro- and nanoencapsulation (e.g. polymeric and lipid micro- and nanoparticles, liposomes), with focus on the antiinflammatory drugs intended for targeted delivery in lower parts of gastrointestinal tract available on market of Republic of Serbia.

Key words: inflammatory bowel disease, antiinflammatory drugs, colon, targeted delivery

Celijačna bolest i dijetetski proizvodi za osobe na dijeti bez glutena

Ivan Stanković*, Milica Zrnić Ćirić

Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za bromatologiju , Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd

*Ivan Stanković: e-mail: istank@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Celijačna bolest (gluten senzitivna enteropatija) je hronično doživotno inflamatorno oboljenje tankog creva koje se javlja kod genetski predisponiranih osoba, a odlikuje se trajnom specifičnom preosetljivošću na gluten pšenice, raži, ječma i ovsa. Unos glutena kod ovih osoba dovodi do oštećenja sluznice tankog creva koje se manifestuje abdominalnim problemima što rezultuje smanjenom apsorpcijom hranljivih sastojaka, što dalje uzrokuje razvoj sekundarnih poremećaja i oboljenja kao što su rahitis, osteoporiza, artritis, zastoj u rastu i razvoju, anemija, sterilitet, neurološki poremećaji, kožne promene, intestinalni limfomi dr. Prevalenca celijačne bolesti je oko 1% u opštoj populaciji. Dijagnostička procedura uključuje histološka i serološka ispitivanja a striktna dijeta bez glutena je doživotni tretman celjakije i uslovjava svako dalje lečenje posledica nutritivnih deficitova. Najveći problem u sprovođenju dijete bez glutena je prisustvo skrivenog glutena u hrani, lekovima i kozmetičkim proizvodima i kontaminacija glutenom tokom proizvodnje, čuvanja i pripreme hrane. Prema međunarodnom standardu Codex alimentarius-a (CODEX STAN 118-1979) i nacionalnoj regulativi dijetetski proizvodi bez glutena ne smeju da sadrže više od 20 mg/kg glutena.

Ključne reči: celijačna bolest, gluten senzitivna enteropatija, gluten, dijeta bez glutena

Celijačna bolest

Celijačna bolest (celijakija, gluten senzitivna enteropatija) (CB) je hronično doživotno inflamatorno oboljenje tankog creva koje se javlja kod genetski predisponiranih osoba, a odlikuje se trajnom specifičnom preosetljivošću na gluten pšenice, raži, ječma i ovsu (1,2). Unos glutena kod ovih osoba dovodi do oštećenja sluznice tankog creva što se u digestivnom traktu manifestuje kao hronična ili rekurentna diarea, abdominalna nadutost, anoreksija, povraćanje, abdominalni bol, gubitak na težini i iritabilnost, a usled smanjene apsorpcije hranljivih sastojaka javljaju se sekundarni poremećaji i oboljenja kao što su rahič, osteoporoz, artritis, oštećenja zubne gleđi, aftozni stomatitis, zastoj u rastu i razvoju, anemija, sterilitet, neurološki poremećaji, kožne promene, intestinalni limfomi i dr (3). Prevalenca CB se kreće od oko 1% u opštoj populaciji do 5% u populaciji koja u prvom kolenu ima rođake obolele od CB (4).

Karakteristična histološka slika sluzokože tankog creva je atrofija jejunalnih vilusa, hiperplazija kripti i limfocitna infiltracija (5).

Dijagnostika

Zbog velike varijabilnosti u manifestaciji CB se smatra kliničkim kameleonom. Simptomatska CB se može ispoljiti tipičnim gastrointestinalim simptomima kao što su hronična dijarea, steatorea, bol u trbuhi, meteorizam, povraćanje, opstipacija i atipičnim ne-gastrointestinalim simptomima (nenapredovanje, nizak rast, sideropenijska anemija, porast transaminaza, različiti psihiatrijski problemi i dr.). Osobe koje imaju veći rizik od razvoja CB su rođaci prvog kolena osobe obolele od CB i osobe koje imaju neki autoimuni poremećaj (dijabetes melitus tip 1, autoimuni hepatitis, autoimuni tiroiditis (6).

Dijagnostička procedura uključuje histološka i serološka ispitivanja. Dijagnostički pristup CB u pedijatriji se razlikuje u zavisnosti da li dete ima simptome ili ne, ili spada u grupu sa većim rizikom od razvoja CB. Prema važećem protokolu Evropskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN) iz 2012. godine (7) kod simptomatskih pacijenata prvi korak obuhvata serološke testove, odnosno određivanje serumskih imunoglobulina grupe A (IgA) i antitela na tkivnu transglutaminazu IgA (anti-tTG At IgA). Ukoliko su anti-tTG At IgA pozitivna, potrebno je uraditi i endomizijalna antitela (EMA) i HLA DQ testiranje. Na osnovu značajno povišenih anti-tTG At IgA, sa pozitivnim EMA i genetikom (HLADQ2/DQ8), postavlja se dijagnoza CB i tada nije neophodno raditi endoskopiju i biopsiju sluznice tankog creva. U svim drugim situacijama radi postavljanja definitivne dijagnoze CB neophodno je da se uradi endoskopija sa jejunalnom biopsijom. Kod dece koja spadaju u rizičnu grupu, prvo je potrebno uraditi genetsko ispitivanje. Negativna genetika sa visokom verovatnošću isključuje mogućnost CB. Ukoliko je osoba nosilac HLA-DQ2 i/ili DQ8 gena, neophodno je dalje serološko ispitivanje, a po potrebi i endoskopsko sa biopsijom sluznice tankog creva.

Refraktarna celijakija predstavlja redak oblik bolesti koja je prisutna uprkos isključivanju glutena iz ishrane. Veoma je važno prepoznavanje i lečenje refraktarne celijakije jer ako je nepravilno lečena može dovesti do nastanka limfoma sa lošom prognozom (8).

Gluten žitarica

Gluten je protein koji se nalazi samo u žitaricama. Prisutan je u pšenici, raži, ječmu i ovsu, a nema ga u pirinču i kukuruzu. Gluten vezuje veliku količinu vode i na taj način omogućava pravljenje testa i njegovu pecivost. Hidratisan gluten može da se izdvoji iz testa ispiranjem pod mlazom vode pri čemu se uklanaju skrob i druge proteinske frakcije, a ostaje gumasta elastična masa koja se još naziva i proteinski lepak. Gluten se sastoji se od dve proteinske frakcije prolamina i glutelina, a specifičnu preosetljivost kod predisponiranih osoba izaziva samo prolaminska frakcija glutena (9).

Dijeta bez glutena

Tretman celijakije uključuje doživotno striktno sprovođenje bezglutenske dijete uz konsultaciju sa iskusnim dijetetičarem, edukaciju pacijenta o bolesti, identifikaciju i tretman nutritivnih deficit, kontinuirano praćenje od strane multidisciplinarnog tima stručnjaka, kao i uključivanje pacijenta u grupe koje pomažu u sprovođenju dijete i štite interes celijačnih bolesnika (udruženje za celijakiju) (10). Dijeta bez glutena nije jednostavna za sprovođenje zbog prisustva skrivenog glutena u namirnicama, lekovima i kozmetičkim proizvodima kao i zbog mogućnosti sekundarne kontaminacije hrane glutenom tokom gajenja žitarica u polju, transportu, skladištenju i u samom proizvodnom procesu. Kukuruzno brašno, iako ne sadrži gluten, često je kontaminirano glutenom, jer se gaji u blizini uzgoja pšenice, melje se u istim mlinovima, prevozi se istim transportom. Proizvodni pogon koji pravi bezglutenske proizvode mora da bude udaljen od mogućih izvora kontaminacije glutenom, a namirnice bez glutena ne smeju da budu nutritivno manje vredne od namirnica koje zamenjuju. Postoji i mogućnost onečišćenja glutenom pri pripremi hrane u domaćinstvu (korišćenje iste kašike za brašno sa glutenom i bez glutena, zajednički sudovi i dr.) o čemu je veoma važno voditi računa, jer i veoma male količine glutena dovode do zdravstvenog problema kod celijačnih bolesnika. Kvalitet i bezbednost bezglutenskog brašno koje celijačni bolesnici dobijaju na recept se kontroliše. Ono ne sme da sadrži gluten, a što se tiče nutritivne vrednosti (sadržaj makronutrijenata, vitamina, minerala i dr.) mora da odgovara pšeničnom brašnu koje zamenjuje, tako da osobe sa intolerancijom na gluten mogu bezbedno da ga koriste.

Namirnice bez glutena

Rezultati nekoliko kliničkih studija, dizajniranih da se odredi granična količina glutena koju mogu da tolerišu najosetljiviji celijačni bolesnici, sprovedenih u periodu od 2004. do 2007. godine (11,12) pokazali su da je najmanja količina koju najosetljivije obolele osobe mogu da tolerišu 50 mg dnevno. Na osnovu toga, 2008. godine donet je

međunarodni standard Codex alimentarius za hranu za osobe intolerantne na gluten (13) koji definiše dve kategorije namirnica koje mogu da koriste osobe preosetljive na gluten. Prvu čine namirnice bez glutena koje imaju do 20 miligrama glutena po kilogramu, a drugu namirnice sa veoma niskim sadržajem glutena sa manje od 100 miligrama glutena po kilogramu proizvoda. Preporučena metoda za određivanje glutena u namirnicama je ELISA R5 Mendez metoda ili metode koje obezbeđuju najmanje istu osetljivost i specifičnost pri čemu limit detekcije metode ne sme da bude veći od 10 mg/kg glutena. U Evropskoj uniji 2009. godine doneta je Uredba koja preuzima navedene limite iz Codex standarda (14), a kod nas je 2010. godine objavljen Pravilnik o dijetetskim proizvodima usklađen sa regulativom EU (15). Na našem trižištu nalaze se samo namirnice bez glutena, a namirnice sa veoma niskim sadržajem glutena (do 100 mg/kg) kod nas nisu prisutne, a mogu da se nađu u Velikoj Britaniji i nekim skandinavskim zemljama gde se koristi posebno precišćen pšenični skrob. Prema našem pravilniku namirnice bez glutena mogu da nose i oznaku „dijetetski proizvod“ ukoliko zamenjuju namirnice koje normalno sadrže gluten, a ovakvi proizvodi moraju da budu upisani u bazu dijetetskih proizvoda koju vodi Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.

Oznaku „bez glutena“ mogu da imaju namirnice koje sadrže manje od 20 mg/kg glutena, a znak precrtanog klase pšenice mogu da nose samo proizvodi koji su ispunili još strože kriterijume kontrole proizvodnog procesa u skladu sa standardom Evropske asocijacije društava celijačnih bolesnika (engl. *Association of European Coeliac Societies*, AOECS). Oboleli od celjakije imaju veliko poverenje u ovakve proizvode, a kod nas licencu za dodelu ovog znaka ima Društvo za celjakiju Srbije.

Dobrovoljna dijeta bez glutena

Svedoci smo velikog porasta trenda primene dijete bez glutena i kod osoba koje normalno tolerišu gluten. Gluten spada u grupu prostih proteina koji nisu nutritivno punovredni. Ima visok sadržaj glutaminske kiseline i prolina, a deficitaran je u esencijalnoj aminokiselini lizinu. Sam gluten kao protein nije neophodan u ljudskoj ishrani jer esencijelne aminokiseline mogu da se unesu iz drugih biljnih i životinjskih protena. Međutim, žitarice su značajan izvor vlakana, vitamina B grupe i minerala i mora se voditi računa da namirnice koje ih zamenjuju nisu nutritivno manje vredne. Ne postoje naučni dokazi da ishrana bez glutena ima veći zdravstveni benefit za zdrave osobe, a sprovođenje bezglutenske ishrane je i veoma skupo. Ovakva ishrana može da bude prihvatljiva za roditelje dece obolele od celjakije, da bi se pružila podrška obolelom i izbegla kontaminacija glutenom u domaćinstvu pripreme hrane.

Prema Pravilniku o deklarisanju, označavanju i reklamiranju hrane (16) („Sl. glasnik RS“ br. 19/2017) žita koja sadrže gluten spadaju u prvu grupu alergena čije se prisustvo mora obavezno navesti u spisku sastojaka proizvoda. Pored toga kategorija sastojaka koja nosi opštu oznaku „skrob“ ili „modifikovani skrob“ uvek se dopunjava navođenjem njegovog specifičnog biljnog porekla, ukoliko skrob može da sadrži gluten (skrob dobijen iz pšenice, raži, ječma i ovsa).

Zaključak

U našoj zemlji prevalenca CB u opštoj populaciji slična je kao u većini evropskih zemalja i iznosi oko 1% u opštoj populaciji. Veoma je važno što pre postaviti dijagnozu bolesti i staviti pacijenta na bezglutensku ishranu kako bi se smanjili sekundarni poremećaji i oboljenja koja se javljaju kao posledica loše apsorpcije hranljivih sastojaka. Striktna doživotna dijeta bez glutena nije jednostavna za sprovođenje zbog prisustva skrivenog glutena u namirnicama, lekovima i kozmetičkim proizvodima kao i zbog mogućnosti sekundarne kontaminacije hrane glutenom. Naša regulativa je u potpunosti harmonizovana sa regulativom EU i međunarodnim standardima za bezglutensku hranu, a država pomaže celijačnim bolesnicima stavljanjem nekoliko vrsta brašna bez glutena na listu lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja, kao i smanjenjem carina na uvoz dijetetskih proizvoda bez glutena. Kotrola prisustva glutena u hrani skopčana je sa analitičkim problemima i nedovoljnog opremljenošću laboratorija za kontrolu kvaliteta i bezbednosti hrane. Udruženje celijačnih bolesnika pruža veliku pomoć pacijentima u sprovođenju dijete, a dodela znaka precrtanog klasa pšenice daje dodatnu sigurnost da su namirnice koje ga nose proizvedene u skladu sa strogim međunarodnim standardom Evropske asocijacije društava celijačnijih bolesnika (AOECS) za bezglutensku hranu.

Literatura

1. Anderson CM, Frazer AC, French JM, Gerrard JW, Sammonns HG, Smellie J. Coeliac disease: gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour.. Can Med Assoc J. 1956 Dec 1;75(11):885–93
2. Auricchio A, Greco L, Troncone. Gluten-sensitive enteropathy in childhood, Pediatr Clin N Am 1988;35:157-87
3. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainene O, Pasternack A. Coeliac disease - associated disorders and survival, Gut 1994;35:1215-18
4. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol. 2012 Oct;107(10):1538-44
5. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE (). Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. JAMA 2010;303(17):1738–46
6. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr. 2008;55:349–65
7. ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012 Jan;54(1):136-60

8. Woodward J (3 August 2016). "Improving outcomes of refractory celiac disease - current and emerging treatment strategies.". *Clin Exp Gastroenterology*. 2016 Aug;9:225–36
9. Biesiekierski JR (2017). What is gluten?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(1): 78–81
10. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013 Nov;5(11):4553–65
11. Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Mäki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jun;19(12):1277-83.
12. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6
13. Standard for Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten. CODEX STAN 118-1979. Adopted in 1979. Amendment: 1983 and 2015. Revision: 2008.
14. Commission Regulation (EC) No 41/2009 of 20 January 2009 concerning the composition and labelling of foodstuffs suitable for people intolerant to gluten. Official Journal of the European Union L16:3-5
15. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda. Sl. Glasnik RS br. 45/2010, 27/2011, 50/2012, 21/2015, 75/2015, 07/2017
16. Pravilnik o deklarisanju, označavanju i reklamiranju hrane. Sl. Glasnik RS br. 19/2017.

Celiac disease and dietetic products for persons intolerant to gluten

Ivan Stanković*, Milica Zrnić Ćirić

University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd

Summary

Celiac disease (gluten sensitive enteropathy) is a chronic, lifelong inflammatory disease of the small intestine that occurs in genetically predisposed individuals, and is characterized by a permanent specific hypersensitivity to wheat, rye, barley and oat gluten. Gluten intake in these individuals leads to damage of the small intestine mucosa, which is manifested by abdominal problems, resulting in reduced absorption of nutrients, leading to secondary disorders and diseases such as rachitis, osteoporosis, arthritis, delay in growth and development, anemia, sterility, neurological disorders, skin changes, intestinal lymphomas. The prevalence of celiac disease is about 1% in the general population. The diagnostic procedure includes histological and serological tests, and a strict gluten-free diet is a lifelong treatment of celiac disease and is a main requirement for any further treatment of the consequences of nutritional deficits. The main problems in implementing a gluten-free diet is the presence of hidden gluten in food, medicines and cosmetics, and gluten contamination during production, storage and food preparation. According to the international Codex alimentarius standard (CODEX STAN 118-1979) and national regulations, gluten-free dietary products must not contain more than 20 mg/kg of gluten.

Key words: celiac disease, gluten sensitive enteropathy, gluten, gluten-free diet

Biljni lekoviti proizvodi kod funkcionalnih poremećaja organa digestivnog trakta

Tatjana Kundaković*

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognosiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju

Tatjana Kundaković, e-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Biljni lekoviti proizvodi su veoma značajni za terapiju funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (FGP) i veoma često se koriste, kako u samomedikaciji, tako i po preporuci lekara. Koriste se u terapiji slabog apetita (gorke droge), dispepsije (gorke droge, holagozi, karminativi), sindroma iritabilnog kolona (etarsko ulje pitome nane), akutne dijareje (taninske droge) i opstipacije (zapreminske i stimulativne laksansi). Kliničke studije su pokazale efikasnost etarskog ulja pitome nane u ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog kolona, stimulativnih (droge sa antranoidima, ricinusovo ulje) i zapreminskih laksanasa (semena lana, ispagule i psilijuma) u terapiji opstipacije, dok je za većinu ostalih droga i njihovih preparata koji se koriste u terapiji FGP, dokumentovana tradicionalna primena. Svaka biljna droga koja se koristi u terapiji nekog od pomenutih FGP ima svoja specifična ograničenja za primenu (kontraindikacije, specijalna upozorenja, mere opreza, interakcije i neželjena dejstva).

Ključne reči: funkcionalni gastrointestinalni poremećaji; gorke droge; holagozi; karminativi; laksansi; antidijaroici; EMA/HMPC.

Uvod

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (u nastavku skraćeno FGP) je naziv za heterogenu grupu problema u funkcionisanju organa digestivnog trakta, za koje je potvrđeno da nisu posledica metaboličkih ili strukturnih poremećaja (1). FGP imaju veliki uticaj na kvalitet života i sposobnost za rad; ukoliko se problem ne reši, mogu dovesti do značajnijeg narušavanja zdravlja. Od pacijenata zahtevaju i promenu stila života, što za njih može biti veoma zahtevno (2,3).

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji su veoma česti. Procene variraju, ali otprilike jedna od četiri osobe ili više u Sjedinjenim Američkim Državama ima jedan od ovih poremećaja (1,2).

Rome IV dijagnostički kriterijumi se koriste za kategorizaciju funkcionalnih gastroinestinalnih poremećaja koji su, prema poslednjim saznanjima posledica interakcije centralnog nervnog sistema i gastrointestinalnog trakta, i definišu simptome na osnovu dijagnostičkih kriterijuma za svaki poremećaj (1).

Biljni lekoviti proizvodi su veoma značajni kao terapija ili dopuna terapiji digestivnih tegoba. Najčešće se radi o funkcionalnim poremećajima u digestivnom traktu ili žučnim putevima, retko je prisutna neka ozbiljna bolest ili stanje. Primenuju se za poboljšanje apetita, za ublažavanje simptoma funkcionalne dispepsije i sindroma iritabilnog kolona, kod akutne dijareje i opstipacije ili za ublažavanje nekih od simptoma gastritisa i peptičkog ulkusa.

Između ostalog, u ovom radu je napravljen pregled biljnih droga i preparata biljnih droga koji se koriste u terapiji FGP, a koji su u Evropskoj uniji razmatrani u Komitetu za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), a kao rezultat stručnih i regulatornih razmatranja su izdate finalne monografije. Finalne monografije biljnih droga i preparata droga su razmatrane u ovom radu (videti: Literatura).

Biljne droge koje se koriste za poboljšanje apetita i ublažavanje simptoma funkcionalne dispepsije

U zavisnosti od toga za koji organ je vezana disfunkcija (da li je to želudac, žučni putevi ili creva) u gastrointestinalnom traktu, koriste se gorke droge (za poboljšanje apetita i bolje varenje hrane), holagozi (holeretici i holekinetici) i karminativi.

Gorke droge se tradicionalno koriste za poboljšanje apetita, ali i za bolje varenje hrane i ublažavanje simptoma funkcionalne dispepsije. Neke od biljnih droga koje se najčešće koriste su: koren lincure (*Gentianae radix*) (4), herba kičice (*Centaurii herba*) (5), herba belog pelena (*Absinthii herba*) (6), koren đavolje kandže (*Harpagophyt radix*) (7), herba sa korenom maslačka (*Taraxaci herba cum radice*) (8). Pored ovih, koriste se i druge biljne droge koje su nabrojane u Tabeli I. Gorke droge stimulišu receptore za gorak ukus koji se nalaze pri korenu jezika i refleksnim putem stimulišu lučenje želudačne kiseline. Koriste se u obliku biljnog čaja, tečnih ili čvrstih doziranih oblika. Ukoliko se koriste za poboljšanje apetita, uzimaju se pre jela, dok se za ublažavanje simptoma dispepsije i bolje varenje hrane, koriste posle jela. Svaka od ovih droga ima svoje specifičnosti i ograničenja za primenu, ali ono što je za većinu zajedničko je da ih ne smeju koristiti pacijenati sa peptičkim ulkusom (4,5,7,8).

One droge koje su istovremeno i holagozi (herba pelena, herba sa korenom maslačka), ne smeju se koristiti ukoliko postoji opstrukcija žučnih puteva, upala žučne kese i neko drugo oboljenje jetre (6,8). Primena gorkih droga se ne preporučuje kod dece i adolescenata koji su mlađi od 18 godina, odnosno za neke droge (npr. *Millefolii herba*, *Taraxaci herba cum radice*) kod dece koja su mlađa od 12 godina. Takođe, ne preporučuje se primena u toku trudnoće i dojenja (4-14).

Tabela I Gorce droge sa odobrenom tradicionalnom primenom kod privremenog gubitka apetita: važne bezbednosne informacije.

Table I Bitter drugs with approved traditional use in temporarily loss of appetite: important safety information.

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza	Neželjena dejstva
<i>Absinthii herba – herba pelena (6)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae. Opstrukcija žučnih puteva, holangitis ili bolesti jetre.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Oprez kod pacijenata sa kamenom u žuči ili drugim biljarnim poremećajima. Teorijski može da utiče na efekat lekova koji deluju preko GABA receptora. Može da utiče na sposobnost upravljanja automobilom ili mašinama.	-
<i>Arctii lappae radix – koren repuha (9)</i> <i>Centaurii herba – herba kićice (5)</i> <i>Foenugraeci semen – grčko seme (10)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae Preosetljivost na sastojke droge. Peptički ulkus. Preosetljivost na sastojke droge.	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae Preosetljivost na sastojke droge. Peptički ulkus. Preosetljivost na sastojke droge.	Prijavljen je slučaj anafilaktičkog šoka. -
<i>Gentianae radix – koren lincure (4)</i>	Preosetljivost na sastojke droge. Peptički ulkus.	Preosetljivost na sastojke droge. Peptički ulkus.	Gastrointestinalne tegobe (flatulencija, dijareja), vrtoglavica.
<i>Harpagophytii radix – koren davolje kandže (7)</i>	Preosetljivost na sastojke droge. Pacijenti sa aktivnim želudačnim ili duodenalnim ulkusom.	Preosetljivost na sastojke droge. Pacijenti sa aktivnim želudačnim ili duodenalnim ulkusom.	Gastrointestinalne tegobe, retko tahikardija i pruritus, glavobolja. Gastrointestinalne tegobe (dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol), glavobolja, vrtoglavica, reakcije preosetljivosti (npr. raš, osip, edem lica).
<i>Cichorii radix – koren cikorije (11)</i> <i>Lichen islandicus – talus islandskog lišaja (12)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae Preosetljivost na sastojke droge.	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae Preosetljivost na sastojke droge.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Može da utiče na resorpцију drugih lekova, ako se koriste istovremeno; uzimati pola sata do sat vremena pre ili posle nekog drugog leka.
<i>Marubii herba – herba očajnice (13)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Lamiaceae Opstrukcija žučnih puteva, holangitis, bolesti jetre, ileus.	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Lamiaceae Opstrukcija žučnih puteva, holangitis, bolesti jetre, ileus.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Oprez kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, kamenom u žuči ili bilo kojim drugim biljarnim poremećajima
<i>Millefolii herba – herba hajdučke trave (14)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae.	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina.
<i>Taraxaci herba cum radice – herba sa korenom maslačka (8)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae. Opstrukcija biljarnog ili intestinalnog trakta, holangitis, kamen u žuči ili bilo koje druge bolesti žučne kese. Aktivan peptički ulkus.	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae. Opstrukcija biljarnog ili intestinalnog trakta, holangitis, kamen u žuči ili bilo koje druge bolesti žučne kese. Aktivan peptički ulkus.	Reakcije preosetljivosti na koži. Epigastrični bol i hiperaciditet; alergijske reakcije.

*Biljne droge sa odobrenom tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao finalne monografije.

Ukoliko su tegobe kod funkcionalne dispepsije vezane za žuč i žučne puteve, mogu se koristiti holagozi, sredstva koja stimulišu izlučivanje žuči: neke od njih su list artičoke (*Cynarae folium*) (15), list bolda (*Boldi folium*) (16), herba sa korenom maslačka (*Taraxaci herba cum radice*) (8), rizom kurkume (*Curcumae longae rhizoma*) (17) ili herba dimnjače (*Fumariae herba*) (18). Ove biljne droge koriste se najduže 2 nedelje za ublažavanje simptoma dispepsije (otežanog varenja hrane) koja je posledica nedovoljnog stvaranja žuči ili nedovoljnog izlučivanja žuči. Holagozi se ne smeju koristiti u slučaju opstrukcije žučnih puteva, kod kamena, i upale žučne kese i žučnih puteva i drugih oboljenja jetre. Dodatno, kod herbe sa korenom maslačka i lista artičoke, kontraindikovana je primena kod poznate preosetljivosti na biljke familije Asteraceae, a u slučaju herbe sa korenom maslačka i aktivan peptički ulkus. Primena se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (list kurkume, herba dimnjače i list bolda), odnosno kod dece mlađe od 12 godina (list artičoke i herba sa korenom maslačka), niti u toku trudnoće i dojenja. Od neželjenih dejstava javljaju se reakcije preosetljivosti i blage gastrointestinalne tegobe (list artičoke i rizom kurkume), odnosno epigastrični bol i hiperaciditet kod herbe sa korenom maslačka (8,15-18).

Ukoliko su simptomi funkcionalne dispepsije vezani za creva, mogu se koristiti droge sa karminativnim delovanjem (Tabela 2). Najčešće se kod nas koriste sledeće droge i etarska ulja: plod i etarsko ulje anisa (*Anisi fructus; Anisi aetheroleum*) (19,20), plod morača (*Foeniculi fructus*) (21,22), plod i etarsko ulje kima (*Carvi fructus; Carvi aetheroleum*) (23,24), cvast kamilice (*Matricariae flos*) (25), list i etarsko ulje pitome nane (*Menthae piperitae folium; Menthae piperitae aetheroleum*) (26,27), list matičnjaka (*Melissae folium*) (28), koren cikorije (*Cichorium intybus*) (11), kora i etarsko ulje cimeta (*Cinnamomi cortex; Cinnamomi aetheroleum*) (29,30). Najbolje je koristiti ove droge u obliku sveže napravljenog infuza (19,21-28).

Od svih nabrojanih droga, najbolje je proučena primena lista pitome nane i etarskog ulje izolovanog iz lista pitome nane (26,27). Farmakološki efekti se uglavnom pripisuju prisutnom mentolu. Karminativni efekat nastaje zbog smanjenja tonusa ezofagealnog sfinktera što omogućava izlazak vazduha iz digestivnog trakta, kao i zbog sprečavanja stvaranja pene u digestivnom traktu, što je pokazano u *in vitro* testovima (31).

Tabela II Biljni karminativi (biljne droge) i preparati biljnih droga (karminativa) za koje je odobrena tradicionalna primena: važne bezbednosne informacije.

Table II Herbal carminatives (herbal drugs) and herbal drugs preparations (of carminatives) for which traditional use has been approved: important safety information.

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza	Neželjena dejstva
<i>Anisi fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje anisa (19,20)</i>	Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae ili anetol. Deca i adolescenti mlađi od 18 godina (etarsko ulje anisa).	Ne preporučuje se plod kima kod dece mlađe od 12 godina.	Alergijske reakcije na koži ili respiratorom sistemu.
<i>Carvi fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje kima (23,24)</i>	Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae (plod i etarsko ulje kima), Artemisia vrste i brezu (plod kima).	Ne preporučuje se plod kima kod dece mlađe od 12 godina oralno. Ne preporučuje se etarsko ulje kima kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Oprez kod pacijenata sa bolestima jetre, upalom žučnih puteva, kamenom u žuči i drugim biljarnim poremećajima, kao i sa ahlorhidrijom.	-
<i>Cinnamomi cortex/aetheroleum – plod/etarsko ulje cimeta(29,30)</i>	Preosetljivost na sastojke droge/etarskog ulja ili peruanški balzam	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.	Lokalna iritacija sluzokože usta (etarsko ulje).
<i>Chamaemelum nobile flos - cvast rimske kamilice (32)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae.	Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 12 godina.	-
<i>Foeniculi amari fructus/F. dulcis fructus - plod/etarsko ulje morača(21,22)</i>	Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae ili anetol.	Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 4 godine bez saveta lekara.	Alergijske reakcije na koži ili respiratorom sistemu.
<i>Juniperi pseudo-fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje kima(33,34)</i>	Preosetljivost na sastojke droge. Ozbiljne bolesti bubrega, uključujući infektivni intersticijalni nefritis, pijelitis i pijelonfritis.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.	Alergijske reakcije na koži.
<i>Matricariae flos - cvast kamilice (25)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae.	Ne preporučuje se primena drugih tečnih ekstrakata (izuzev sveže napravljenog infuza) kod dece koja su mlađa od 12 godina. Kod pacijenata nakon renalne transplatacije koji su uzimali visoke doze kamilice u toku dužeg perioda (oko 2 meseca) interakcije sa lekovima zbog uticaja na CYP450 su primećene.	Reakcije preosetljivosti uključuju ozbiljne alergijske reakcije (dispnea, Quincke-ova bolest, vaskularni kolaps, anafilaktički šok) nakon kontakta sluzokože sa tečnim preparatima kamilice.
<i>Melissae folium - list matičnjaka (28)</i>	Preosetljivost na sastojke droge.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Može da utiče na sposobnost upravljanja automobilom i mašinama.	-
<i>Menthae piperitae folium - list pitome nane(26)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili mentol.	Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 4 godine. Pacijenti sa gastroezofagealnim refluksom (gorušicom, treba da izbegavaju list nane jer može doći do pogoršanja gorušice). Oprez kod pacijenata sa kamenom u žuči i drugim biljarnim poremećajima.	Gastroezofagealni refluks i gorušica mogu da se pogoršaju.

*Biljne droge i preparati biljnih droga sa tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao finalne monografije.

Primena lista pitome nane, kao i etarskog ulja pitome nane se ne preporučuje pacijentima sa gatroeozagealnim refluksom i gorušicom, tako da je potreban dodatan oprez kod ovih pacijenata. Takođe, s obzirom da je list pitome nane holagog, potreban je oprez i kod pacijenata sa opstrukcijom i/ili upalom žučnih puteva i žučne kese.

Posebno pitanje predstavlja primena biljnih karminativa za ublažavanje grčeva kod beba. Prema dostupnim podacima Evropske agencije za lekove, kod beba i male dece za ublažavanje nadimanja i gasova, može se koristiti etarsko ulje kima. Polučvrsti proizvodi smeju da sadrže do 2% etarskog ulja kima i nanose se na kožu stomaka u tankom sloju, jednom dnevno. Kod beba uzrasta 6 meseci može se koristiti i cvast kamilice u obliku sveže napravljenog infuza. To je u skladu sa opštom praksom da bebe do 6 meseci piju samo mleko. Primena ploda morača u obliku infuza ne preporučuje se kod dece mlađe od 4 godine bez saveta lekara (21,22,24,25).

Biljne droge koje se koriste za ublažavanje simptoma sindroma iritabilnog kolona

Vrlo čest FGP, posebno kod žena između 35 i 50 godine, je sindrom iritabilnog kolona. Javljuju se simptomi kao što su bol u stomaku, opstipacija, dijareja, ili nazmenično opstipacija i dijareja, gasovi i nadimanje (35). Etarsko ulje pitome nane može se preporučiti za ublažavanje ovih simptoma. Pozitivni efekti primene etarskog ulja pitome nane povezani su sa njegovim spazmolitičkim i holeretičkim efektom. Spazmolitički efekat je potvrđen u *in vitro* i u *in vivo* studijama (31).

Etarsko ulje pitome nane ima dobro poznatu primenu (biljni lek) i indikovano je kod blagih grčeva u digestivnom traktu, gasova i nadimanja, naročito kod pacijenata sa sindromom iritabilnog kolona. Koristi se u dozi od 0,2-0,4 ml u obliku gastrorezistentnih kapsula, do 3 puta na dan, 1-2 nedelje. Ove kapsule se mogu koristiti i duže, ali ne duže od 3 meseca. Primena je kontraindikovana u slučaju preosetljivosti na etarsko ulje pitome nane ili mentol, zatim kod pacijenata sa bolestima jetre, holangitisom, ahlorhidrijom, kamenom u žučnoj kesi i dugim poremećajima žučne kese i žučnih puteva. Ne preporučuje se primena kod dece koja su mlađa od 8 godina, kao i u toku trudnoće i dojenja. Kapsule treba progutati cele, bez žvakanja. Hrana, antacidi, lekovi koji se koriste za smanjenje lučenja želudačne kiseline (histamin-2 blokatori i inhibitori protonske pumpe) mogu prerano rastvoriti gastrorezistentni omotač i ne treba ih koristiti istovremeno. Moguće su alergijske reakcije sa vrlo ozbiljnim simptomima. Neki od neželjenih efekata su gorušica, perianalno pečenje, zamagljen vid, mučnina i povraćanje (30).

Pored etarskog ulja pitome nane, semenjača semena ispagule (*Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) se preporučuje kod sindroma iritabilnog kolona kada je dominantan simptom opstipacija (36).

Biljne droge koje se koriste kod akutne dijareje

Kada se radi o dijareji, biljne droge se koriste za terapiju akutne, ali i blage dijareje. To su vrlo dobro poznate taninske droge, kao što su: plod borovnice (*Myrthilli fructus siccus*) (37), rizom trave od srdobolje (*Tomentillae rhizoma*) (38), kora hrasta (*Quercus cortex*) (39), list maline (*Rubi idaei folium*) (40) i kora cimeta (*Cinnamomi cortex*) (28).

Tanini se vezuju za proteine sluzokože creva, stvaraju zaštitni film, smanjuju irritaciju i usporavaju peristaltiku. Najbolje ih je koristiti u obliku sveže napravljenog infuza ili dekokta, najduže 3 dana. Njihova primena može uticati na resorpciju drugih lekova, pa ih treba uzimati pola sata do sat vremena pre ili posle uzimanja nekog drugog leka. Ne preporučuje se primena kod dece i adolescenata mlađih od 12 godina (*Myrthilli fructus siccus*), odnosno 18 godina (*Tomentillae rhizoma*, *Quercus cortex*, *Rubi idaei folium* i *Cinnamomi cortex*). *Myrthilli fructus siccus* se može koristiti nesmetano u toku trudnoće i dojenja, dok se primena ostalih taninskih droga ne preporučuje. Moguća je pojava alergijskih reakcija (*Quercus cortex*, *Cinnamomi cortex*) ili mučnine i povraćanja (*Tomentillae rhizoma*) (28,37-40).

Biljne droge koje se koriste kod opstipacije

Biljne droge laksantnog delovanja su veoma značajne za terapiju opstipacije. Prvo se preporučuje primena zapreminske laksanasa, zatim osmotskih i na kraju stimulativnih laksanasa kod povremenih opstipacija.

Najznačajniji zapremski laksansi su: seme lana (*Lini semen*) (41), seme i semenjača ispagule (*Plantaginis ovatae semen*; *Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) (36,42) i seme indijske bokvice ili psilijuma (*Psyllii semen*) (43). Koriste se u terapiji povremene opstipacije ili kod stanja kad je potrebno olakšati pražnjenje creva (kod hemoroida, pre operacije i sl.) (36,41-43).

Zapremski laksansi se koriste uvek uz adekvatnu količinu tečnosti (najmanje 150 ml vode), 2-3 puta dnevno. Efekat nastupa posle 12-24 sata, a dužina primene je najduže 3 dana. Laksanse ne treba uzimati neposredno pred spavanje i zajedno sa drugim lekovima, pošto mogu da ometaju njihovu resorpciju.

Nema nekih značajnijih ograničenja za primenu, osim za seme lana. Seme lana sadrži lignane koji pokazuju estrogenu aktivnost, tako da se primena ne preporučuje u toku trudnoće i dojenja (41). Seme i semenjača ispagule, kao i seme psilijuma mogu se nesmetano koristiti kao laksansi u toku trudnoće i dojenja (36,42,43).

S obzirom da zapremski laksansi bubre u crevima, ne smeju se koristiti kod pacijenata koji boluju od konstrukcije u digestivnom traktu, sa bolestima ezofagusa i kardije, ukoliko je moguća ili prisutna blokada creva, paraliza creva i megakolon. Takođe, ovu vrstu laksantnih sredstava ne treba koristiti ni kod starijih osoba ili kod drugih pacijenata koji imaju poteškoće sa gutanjem. Ukoliko postoji poznata preosetljivost na sastojke navedenih droga ili prašak droga, ne smeju se koristiti. Naime, kod medicinskih radnika koji rade sa praškom semena ili semenjačom ispagule ili

semena psilijuma, moguća je pojava ozbiljnih alergijskih reakcija nakon inhalacije praška. Ukoliko se javе promene u defekaciji koje traju duže od 2 nedelje, rektalno krvarenje nepoznate etiologije ili nema defekacije nakon primene laksansa, ne koriste se zapremski laksansi.

Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 6 godina (*Plantaginis ovatae semen et tegumentum; Psyllii semen*), odnosno 12 godina (*Lini semen*) (36,41-43).

Seme ispagule i psilijuma može da utiče na resorpciju šećera, pa je potreban dodatan oprez kod dijabetičara. Slično važi i za pacijente koji su na terapiji hormonima tiroidne žlezde (36,42,43). Neki od neželjenih efekata su nadimanje, pritisak u stomaku, rizik od opstrukcije creva i jednjaka, fekalna impakcija, posebno ako se sa biljnim lekom ne unosi dovoljna količina tečnosti (36,41-43). Meteorizam je čest neželjeni efekat nakon primene semena lana (41).

Osmotski laksansi su rasvorljivi u vodi, ali se ne resorbuju iz creva i zadržavaju vodu osmotskim mehanizmom. Što se tiče biljnih sastojaka, značajni su šećeri koji se ne resorbuju (manitol i sorbitol), ali se razlažu u kolonu do masnih kiselina kratkog lanca (limunska, sirčetna i buterna) koje stimulišu peristaltiku i utiču na osmotsko zadržavanje vode. Manitol se nalazi u talusu algi ili mani (*Manna*), dok se sorbitol nalazi u plodovima raznog voća (jabuke, kruške, šljive, kajsije, višnje, i plod jarebice) (44).

I na kraju, ukoliko ništa od prethodnog ne pomogne u terapiji opstipacije, koriste se stimulativni laksansi. Koriste se standardizovane droge i standardizovani preparati/suvi ekstrakti koji moraju da imaju definisan sadržaj antranoida. Najčešće se koristi list, ređe plod, sene (*Sennae folium*) (47,48), ali i droge kao što su kora kruštine (*Frangulae cortex*) (45) ili kaskare (*Rhamni purshianaee cortex*) (46), rizom kineskog reuma ili rabarbare (*Rhei rhizoma*) (49), aloja (*Aloe*) (50) i ricinusovo ulje (51).

Droge/preparati droga sa antranoidima se koriste samo kod povremenih opstipacija u dnevnoj dozi od 10-30 mg ukupnih hidroksiantracenskih derivata, 2-3 puta nedeljno u toku 1-2 nedelje. Kontraindikacije za primenu su, pored preosetljivosti, različiti oblici opstrukcije, atonije, upala slepog creva, inflamatorne bolesti creva, abdominalni bol nedefinisane etiologije, ozbiljna dehidratacija sa gubitkom vode i elektrolita, i deca mlađa od 12 godina (droge sa antranoidima), odnosno 18 godina (ricinusovo ulje). U slučaju aloje, kontraindikovana je primena u toku trudnoće i dojenja (45-51).

Kada se uzimaju laksansi, gube se elektroliti, posebno kalijum, pa zbog moguće hipokalemije može doći do pojačanja dejstva kardiotoničnih heterozida, antiaritmika, lekovima koji dovode do reverzije sinusnog ritma (npr. hinidin) ili dovode do produženja QT intervala, diuretika, adrenokortikosteroida i korena sladića. Istovremena upotreba antihistaminika može smanjiti laksantni efekat ricinusovog ulja (45-51).

Disbalans kalijuma može da dovede do poremećaja rad srca i bubrega. Treba izbegavati dugotrajnu upotrebu jer stimulativni laksansi mogu da dovedu do tzv. lenjosti creva, ili pojave albuminurije i hematurije (45-51).

Ricinusovo ulje (*Ricini oleum*) je biljni lek koji se kratkotrajno koristi kod akutnih opstipacija. Sadrži masno ulje sa trigliceridima ricinolne, izoricinolne, stearinske i dihidrostearinske kiseline. To je nešto snažniji laksans (purgativ), tako da efekat nastupa

već posle 2-6 sati. Zbog toga, pored svih ostalih ograničenja primene za stimulativne laksanse, primena je kontraindikovana kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, u toku trudnoće i dojenja (51).

U našoj zemlji registrovano je više biljnih i tradicionalnih biljnih lekova namenjenih lečenju nekih funkcionalnih poremećaja organa digestivnog trakta.

Prema važećem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima, biljni lek je svaki lek čiji su aktivni sastojci isključivo jedna ili više supstanci biljnog porekla ili jedan ili više biljnih preparata ili jedna ili više supstanci biljnog porekla u kombinaciji s jednim ili više biljnih preparata. Tradicionalni biljni lek je lek koji je zasnovan na naučnim principima i rezultat je tradicije ili drugih tradicionalnih terapijskih pristupa (52). Spisak biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova sa izdatom dozvolom za lek u Republici Srbiji namenjenih za lečenje FGP dat je u Tabelama III i IV.

Tabela III Biljni lekovi registrovani u Republici Srbiji za terapiju funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (53).

Table III Herbal medicines with marketing authorization in Republic of Serbia for the therapy of functional gastrointestinal disorders (53).

Naziv biljnog leka i proizvođač	Sastav	Oblik
Bekunis®- ROHA ARZNEIMITTEL GMBH – Nemačka	Sena (<i>Cassia senna L./Cassia angustifolia Vahl.</i>), suvi vodeni ekstrakt ploda	Instant biljni čaj, 30,8-51,3 g/100g; tegla, 1x17,6g
	Plod tinevelijske sene (<i>Sannae angustifoliae fructus</i>), suvi vodeni ekstrakt	Gastrorezistentna obložena tableta, 20 mg; kontejner, 1x100kom; 1x45kom; 1x10 kom; 2x10kom
	Sena (<i>Cassia senna/Cassia angustifolia</i>), list	Biljni čaj, 25 mg/g; kutija, 1x80g
Mucofalk® POMORANDŽA- DR.FALK PHARMA GMBH – Nemačka	<i>Plantago ovata</i> (indijska bokvica), sprašena semenjača semena	Granule za oralnu suspenziju 3,25 g; kesica, 20x5g
Eucarbon herbal -F. TRENKA CHEMISCH - PHARMAZEUTISCHE FABRIK GESMBH – Austrija	Sena (<i>Cassia angustifolia</i>), list Rabarbara (<i>Rheum palmatum</i>), suvi ekstrakt korena, Drveni ugalj (<i>Carbo ligni</i>)	Tableta, 105 mg + 25 mg + 180 mg; blister, 3x10kom
Iberogast®-oralne kapi STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GMBH Nemačka	divlji renac (<i>Iberis amara L.</i>), tečni ekstrakt cele sveže biljke, andelika (<i>Angelica arhangelica L.</i>), tečni ekstrakt korena, matičnjak (<i>Melissa officinalis L.</i>), tečni ekstrakt lista, kim (<i>Carum carvi L.</i>), tečni ekstrakt ploda, rusa (<i>Chelidonium majus L.</i>), tečni ekstrakt herbe, sladić (<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>), tečni ekstrakt korena, kamilica (<i>Matricaria recutita L.</i>), tečni ekstrakt cveta, nana (<i>Mentha piperita L.</i>), tečni ekstrakt lista, gujina trava (<i>Silybum marianum L.</i>), tečni ekstrakt ploda	oralne kapi, rastvor; 15mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+20mL/100 mL+5mL/100 mL+10mL/100 mL; bočica staklena, 1x20 mL, 1x50mL,1x100mL

Tabela IV Tradicionalni biljni lekovi registrovani u Republici Srbiji za terapiju funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (53).

Table IV Traditional herbal medicines with marketing authorization in Republic of Serbia for the therapy of functional gastrointestinal disorders (53).

Naziv tradicionalnog biljnog leka i proizvodač	Sastav	Oblik
Pervivo® oralni rastvor RICHARD BITTNER AG. – Austria	40% v/v etanolni ekstrakt biljnih droga, kamfor	oralni rastvor; 8g/100 mL+75mg/100 mL; boca, 1x50mL, 1x250mL, 1x500mL
Gastritol® Liquid, oralna tečnost DR. GUSTAV KLEIN GMBH & CO. KG	beli pelin (<i>Artemisia absinthium</i> L.), tečni ekstrakt herbe, andelika (<i>Angelica archangelica</i> L.), tečni ekstrakt korena kamilica (<i>Matricaria recutita</i> L.), tečni ekstrakt cvasti steža (<i>Potentilla anserina</i> L.), tečni ekstrakt herbe sladić (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.), tečni ekstrakt korena blaženi čkalj (<i>Cnicus benedictus</i> L.), tečni ekstrakt herbe.	oralna tečnost; 0.5mL/10mL+0.5mL/10mL+2mL/10mL+3.5mL/10mL+1.5mL/10mL+0.5mL/10mL; bočica staklena, 1x100mL; 1x20mL; 1x50mL
Cynarix®-obložene tablete PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H. – Austria	artičoka (<i>Cynara scolymus</i> L.), suvi ekstrakt lista	obložena tableta; 55mg; blister, 2x12kom

Zaključak

Značaj biljnih lekovitih proizvoda za ublažavanje simptoma funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja je veliki. Za najveći broj biljnih droga i njihovih preparata je dokumentovana tradicionalna primena, dok su samo za manji broj biljnih droga/preparata dostupni rezultati kliničkih studija (npr. za etarsko ulje pitome nane kod ublažavanja simptoma sindroma iritabilnog kolona ili kod droga sa antranoidima, ricinusovog ulja i zapreminske laksanase kao što su seme lana, ispagule ili psilijuma u terapiji akutne opstipacije). U Republici Srbiji najveći broj registrovanih biljnih i tradicionalnih biljnih lekova je namenjen terapiji funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja.

Literatura

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol.* 2016;150(6):1257-61.
2. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(1): 121-9.
3. Chang L, Toner B, Fukudo S, Guthrie E, Locke R, Norton N, Sperber A. Gender, Age, Society, Culture and the Patient's Perspective in the Functional Gastrointestinal Disorders, *Gastroenterol.* 2006;130:1435-46.
4. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/578324/2008; Final: Community herbal monograph on *Gentiana lutea* L., radix. London, 12 November 2009.
5. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/277493/2015; Final: European Union herbal monograph on *Centaurium erythraea* Rafn. s.l., herba. 24 November 2015.
6. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/234463/2008; Final: Community herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. London, 16 July 2009.
7. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/627057/2015; Final: European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 12 July 2016.
8. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/212895/2008; Final: Community herbal monograph on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba. 12 November 2009.
9. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/246763/2009 Corr.; Final: Community herbal monograph on *Arctium lappa* L., radix. 16 September 2010.
10. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/146221/2010; Final: Community herbal monograph on *Trigonella foenum-graecum* L., semen. 27 January 2011.
11. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/121816/2010. Final: Community herbal monograph on *Cichorium intybus* L., radix. 15 January 2013.
12. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/678891/2013; Final: European Union herbal monograph on *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., thallus. 24 November 2014.
13. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/604271/2012; Final: Community herbal monograph on *Marrubium vulgare* L., herba. 9 July 2013.
14. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/290284/2009; Final: Community herbal monograph on *Achillea millefolium* L., herba. 12 July 2011.

15. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/150218/2009; Final: Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L., folium. 13 September 2011.
16. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/453725/2016; Final: European Union herbal monograph on *Peumus boldus* Molina, folium. 22 November 2016.
17. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/456845/2008. Final: Community herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. London, 12 November 2009.
18. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/574766/2010. Final: Community herbal monograph on *Fumaria officinalis* L., herba. 13 September 2011.
19. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/321184/2012. Final: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., fructus. 12 November 2013.
20. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/321185/2012. Final: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., aetheroleum. 12 November 2013.
21. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/263293/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung, fructus. London, 6 August 2007.
22. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/137428/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, fructus. London, 6 August 2007.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/715092/2013. Final: European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., fructus. 7 July 2015.
24. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/715094/2013. Final: European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., aetheroleum. 7 July 2015.
25. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/55843/2011. Final: European Union herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. 7 July 2015.
26. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/193909/2007. Final: Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. London, 4 September 2008.
27. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/349466/2006. Final: Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum. London, 31 October 2007.
28. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/193910/2007. Final: Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. 14 May 2013.
29. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/246774/2009. Final: Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex. 10 May 2011.
30. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/706229/2009. Final: Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, *corticis* aetheroleum. 10 May 2011
31. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/193910/2007. Final: Assessment report on *Mentha x piperita* L., folium. London, 4 September 2008.
32. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/560734/2010. Final: Community herbal monograph on *Chamaemelum nobile* (L.) All., flos. 22 November 2011.
33. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/441929/2008. Final: Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., pseudo-fructus, 12 November 2009.
34. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/12402/2010. Final: Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., aetheroleum, 25 November 2009.

35. Flik CE, Van Rood YR, De Wit NJ. Systematic review: Knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome, Eur. J Gastroenterol. Hepatol. 2015;27(4):367-371.
36. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/199774/2012. Final: Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. 14 May 2013.
37. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/678995/2013. Final: European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus siccus. 29 September 2015.
38. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/5513/2010. Final: Community herbal monograph on *Potentilla erecta* (L.) Raeusch., rhizoma. 25 November 2010.
39. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/3203/2009. Final: Community herbal monograph on *Quercus robur* L., *Quercus petraea*. (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex. 25 November 2010.
40. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/44211/2011. Final: Community herbal monograph on *Rubus idaeus* L., folium. 28 January 2014.
41. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/377675/2014. Final: European Union herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. 10 March 2015.
42. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/304390/2012. Final: Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., semen. 14 May 2013.
43. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/599747/2012. Final: Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen. 14 May 2013.
44. Nedeljković K, Kundaković T. Terapija opstipacije biljnim laksativima. *Arch Pharm.* 2014;64(1):15-25.
45. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/76307/2006 Corrigendum. Final: Community herbal monograph on *Rhamnus frangula* L., cortex. London, 26 October 2006.
46. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/513579/2006Corr. Final: Community herbal monograph on *Rhamnus purshianus* D.C., cortex. London, 7 September 2007.
47. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/51869/2006 Corrigendum. Final: Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl., folium. London, 26 October 2006.
48. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/51871/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Cassia senna* L. fructus and *Cassia angustifolia* Vahl., fructus. London, 26 October 2006.
49. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/189624/2007Corr. Final: Community herbal monograph on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix. London, 31 October 2007.
50. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/625788/2015 Corr. Final: European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on Aloe (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. London, 22 November 2016.
51. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/572974/2014 Corr. Final: European Union herbal monograph on *Ricinus communis* L., oleum. London, 2 February 2016.
52. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS, br. 30/2010i107/2012.
53. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/>.

Herbal medicinal products for functional disorders of the digestive tract organs

Tatjana Kundaković*

University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

Herbal medicinal products are very important in the treatment of functional gastrointestinal disorders (FGD) and are very often used, both in self-medication and as recommended by the doctors. They have been used in the treatment of poor appetite (bitter drugs), dyspepsia (bitter drugs, holagogues, carminatives), irritable bowel syndrome (peppermint oil), acute diarrhea (tannic drugs), and constipation (bulk-forming and stimulative laxatives). The clinical studies proved the effectiveness of the peppermint essential oil in alleviating the symptoms of irritable bowel syndrome, stimulative (plant drugs with anthranoids; castor oil) and bulk-forming laxatives (linseed, ispaghula and psyllium seed) in the treatment of constipation, while the majority of the other drugs and their preparations that are used in the therapy of FGD, a traditional application was documented. Each herbal drug used in the treatment of any of these functional disorders has its own specific application restrictions (contraindications, special warnings, precautions, interactions and adverse effects).

Key words: functional gastrointestinal disorders; bitter drugs; holagogues; carminatives; laxatives; antidiarrheal medicine; EMA/HMPC.
