

ZALEŻNOŚĆ SKUTECZNOŚCI LEKÓW STOSOWANYCH W GASTROENTEROLOGII OD PROCESÓW FARMAKOKINETYCZNYCH

Efficacy of gastrointestinal medications depending on pharmacokinetic process

Bogusław Okopień,
Aleksandra Böldys,
Łukasz Bułdak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Aleksandra Böldys
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel. (32) 208 85 10, (32) 252 39 02
e-mail: aboldys@sum.edu.pl, aleksandra.boldys@gmail.com

Słowa kluczowe: uwalnianie leku, wchłanianie, dystrybucja, metabolizm

Key words: drug liberation, absorption, distribution, biotransformation

Streszczenie

Skuteczność farmakoterapii zależy od wielu elementów, w tym od procesów farmakokinetycznych, jakim podlega lek po dostaniu się do organizmu. Najdogodniejsza, jednocześnie najbezpieczniejsza i najkorzystniejsza ekonomicznie jest podaż doustna leku w postaci tabletek czy kapsułek. Ograniczenia związane z funkcją trawienną przewodu pokarmowego wpływającą na uwalnianie substancji czynnej, zanim dotrze do swego miejsca docelowego, zmniejsza modyfikacja formy leku, ponieważ od niej zależy przebieg uwalniania i następnie wchłanianie leku. Wiąże się z tym jednocześnie możliwość wpływu m.in. na miejsce uwalniania postaci aktywnej biologicznie w przewodzie pokarmowym, co pozwala na bezpośrednie jej działanie w miejscu docelowym, np. w chorobach zapalnych jelit. Artykuł przedstawia, jak farmakokinetyczne cechy leku, obejmujące procesy uwalniania i absorpcji, mogą wpływać na jego skuteczność farmakodynamiczną w chorobach wchodzących w obszar zainteresowań gastroenterologa.

Abstract

Efficacy of pharmacotherapy depends on different factors, including pharmacokinetic properties of the drug. Oral route is the most convenient, usually the safest and cost-effective way of drug administration. Limitations due to digestive function of the digestive tract might be restrained by special formulation of drug administration, determining concomitantly direct impact on inflamed site, as seen in inflammatory bowel diseases. The article presents pharmacokinetic drug properties reliance on pharmacodynamic effects in treatment of gastrointestinal diseases, based largely on two first elements of LADME (liberation, absorption, distribution, metabolism, excretion) processes.

WSTĘP

Skuteczność terapii z zastosowaniem metod farmakologicznych, czyli farmakoterapii, zależy od wielu czynników, w tym od farmakodynamicznych właściwości leku i jego parametrów farmakokinetycznych. Farmakodynamika opisuje wpływ leków na organizm i obejmuje: mechanizmy działania leków, wpływ leków na receptory i efekt farmakologiczny z czasem jego trwania i wielkością odpowiedzi na dane stężenie leku [1]. Farmakokinetyka natomiast obejmuje zagadnienia związane z wpływem organizmu na lek. Opisuje losy leku po dostaniu się do organizmu, rozpatruje zmiany stężeń leku lub jego metabolitów względem czasu. Procesy te określane są akronimem LADME (*liberation, absorption, distribution, metabolism, excretion* – uwalnianie,

absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie). O rozmieszczeniu leku w organizmie (dystrybucji) wpływającym na jego efekt farmakodynamiczny decyduje mechanizm przechodzenia przez błony oraz fizykochemiczne właściwości zarówno cząsteczek (leku, substancji czynnej), jak i samych błon komórkowych. Procesy metaboliczne zachodzące głównie w wątrobie wpływają na skuteczność leków działających ogólnoustrojowo. W chorobach gastroenterologicznych obejmujących w dużej mierze przewód pokarmowy – miejsce uwalniania i absorpcji leków stosowanych doustnie – wyzwaniem staje się możliwość dostarczenia leku zarówno do miejsca jego wchłaniania, jak i do docelowego miejsca działania, co determinowane jest przez pierwsze dwa etapy procesów farmakokinetycznych – uwalnianie i absorpcję [1, 2].

UWALNIANIE I ABSORPCJA

Sterowanie procesami uwalniania leku i jego absorpcji jest w dużej mierze możliwe dla leków podawanych drogą doustną – drogą przewodu pokarmowego. Wśród licznych możliwych dróg podaży leków (dożylna, domięśniowa, podskórna, doszpiczkowa itd.) doustna podaż jest z reguły najdogodniejsza, zwykle najbezpieczniejsza i najefektywniejsza ekonomicznie. Leki podawane doustnie mogą występować w postaci proszku (doustnego, musującego, do sporządzania zawiesiny), tabletek (drażowanych, dojelitowych, musujących, powlekanych, o przedłużonym uwalnianiu, do sporządzania roztworu, do rozgryzania, do żucia, ulegających rozpadowi w jamie ustnej), kapsułek (miękkich lub twardych – dojelitowych, o przedłużonym uwalnianiu, o zmodyfikowanym uwalnianiu), granulatu (do sporządzania roztworu bądź zawiesiny, dojelitowego, musującego, o przedłużonym uwalnianiu, o zmodyfikowanym uwalnianiu) lub peletek (odmiana granulatu), a także w postaci płynnej lub półpłynnej (syrup, krople, zawiesina, emulsja, roztwór, żel), pasty, pastylek czy też pigułek.

Ograniczeniem wynikającym z tej formy podaży leku jest fizjologiczna funkcja przewodu pokarmowego – trawienie. Trawienie może prowadzić do niekorzystnego unieczynnienia substancji czynnej leku jeszcze przed jej dotarciem do miejsca, w którym powinna się wchłonąć do krążenia, bądź do miejsca docelowego w przewodzie pokarmowym, gdzie mogłaby wykazać swoje terapeutyczne działanie miejscowe. Absorpcja leków podawanych doustnie może się rozpocząć już w jamie ustnej czy w żołądku, lecz większość leków wchłaniania jest z jelita cienkiego. Czynniki wpływające na wchłanianie leków z przewodu pokarmowego to m.in. obecność pokarmu w świetle przewodu pokarmowego, szybkość pasażu jelitowego, prędkość przepływu przez krążenie trzewne, parametry fizykochemiczne wpływające na interakcje lekowe, zmienność genetyczna transporterów w ścianie jelita cienkiego oraz wielkość cząsteczki i postać leku. Stosowane sposoby dostarczenia leków do miejsca docelowego są w dużej mierze oparte na wiedzy dotyczącej wartości pH w przewodzie pokarmowym, szybkości pasażu jelitowego, składu mikrobioty jelitowej i wytwarzanych przez nią enzymów [2, 3].

Swego rodzaju sterowalność procesem absorpcji umożliwia wpływ na pierwszy proces farmakokinetyczny leku – uwalnianie. Wiąże się z to koniecznością takiej modyfikacji postaci leku, aby substancja czynna w jak największym stopniu wykazywała swoje działanie terapeutyczne dzięki uzyskaniu pożądanych parametrów wchłaniania. Jest to możliwe m.in. dzięki zastosowaniu kapsułek lub tabletek dojelitowych czy też powlekanych, których powłoka jest oporna na kwaśne pH soku żołądkowego

oraz działanie enzymów trawiennych. Są to postaci leków o opóźnionym uwalnianiu. Pozwalają na dotarcie leku w niezmięnionej formie do jelita cienkiego, czyli miejsca absorpcji. W jelicie cienkim, z uwagi na wyższe pH w jego świetle, powłoczka tabletki może się rozpuścić i uwolnić lek. W postaci tabletek dojelitowych i powlekanych dostępne są powszechnie stosowane inhibitory pompy protonowej i np. przeciwzaparciowy środek drażniący – bisacodyl [4-9].

Tabletki i kapsułki o zmodyfikowanym, wielofazowym uwalnianiu mogą zawierać mieszaninę wolno i szybko uwalnianych cząsteczek. To pozwala na szybkie rozpoczęcie procesu wchłaniania przy jednoczesnym jego wydłużeniu. Przykładem leku o podwójnym mechanizmie zmodyfikowanego uwalniania, z dwoma fazami uwalniania leku, jest inhibitor pompy protonowej – dekslanzoprazol. Upakowane w kapsułkę granulki w pierwszej, wstępnej fazie są uwalniane po 1-2 godz. od przyjęcia leku przy pH 5,5 w ok. 25%, co pozwala na szybkie rozpoczęcie działania, w drugiej natomiast fazie uwalniania, późniejszej, po ok. 4-5 godz., przy pH 6,75 uwalniane jest pozostałe 75% leku. Pozwala to na dłuższe utrzymywanie się optymalnego stężenia leku w osoczu po wchłonięciu w jelicie cienkim, zmniejsza również wpływ obecności pokarmu na szybkość absorpcji [10-12].

Kolejnym przykładem leku, którego postać farmaceutyczna w dużym stopniu determinuje skuteczność leczenia, jest mesalazyna. Kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) będący składową mesalazyny wykazuje działanie miejscowe bezpośrednio na zmienioną zapalnie śluzówkę przewodu pokarmowego, głównie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, a jego skuteczność zależy w dużej mierze od stężenia w miejscu działania. W zależności od rozległości choroby 5-ASA może być stosowany w postaci doustnej, jako czopki (w zapaleniu odbytnicy) czy w postaci wlewek (w lewostronnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) [13].

Potrzeba dostarczenia aktywnej postaci mesalazyny do miejsca docelowego wiąże się z koniecznością takiej modyfikacji postaci „nośnikowej”, aby po przyjęciu doustnie mesalazyna nie straciła w wyniku działania enzymów przewodu pokarmowego swojej bioaktywności.

Jednym ze sposobów dostarczenia substancji aktywnej do miejsca docelowego jest związanie mesalazyny z substancją nośnikową (4-aminobenzoyl-beta-alaniną lub sulfapirydyną) za pomocą wiązań azowych lub dwóch cząsteczek mesalazyny za pomocą wiązania azowego. Wiązanie to zapobiega wchłanianiu leku w górnej części przewodu pokarmowego, natomiast w jelicie grubym pod wpływem bakteryjnej azoreduktazy wiązanie się rozrywa i uwalnia się cząsteczka mesalazyny. Przykłady leków z wiązaniami azowymi to sulfasalazyna,

Tabela 1. Dostępne w Polsce preparaty doustne dostarczające substancję czynną do miejsca działania, stosowane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna [18, 21-25, 28, 29]

Table 1. Oral preparation available in Poland, delivering the active substance to the site of action, used in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease [18, 21-25, 28, 29]

Sposób dostarczenia substancji aktywnej do miejsca docelowego	Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Sposób uwalniania	Miejsce uwalniania substancji czynnej
Za pomocą wiązań azowych	sulfasalazyna	Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka	mesalazyna związana z sulfapirydyną (wiązaniami azowymi rozszczepiane po ekspozycji na bakterie okrężnicy)	okrężnica
Zależne od pH	mesalazyna	Asamax	otoczka eudragitowa S (uwalnianie w pH > 7)	jelito kręte, okrężnica
	mesalazyna	Salaza, Salofalk	otoczka eudragitowa L (uwalnianie w pH > 6)	jelito kręte, okrężnica
Niezależne od pH, o przedłużonym uwalnianiu	mesalazyna	Pentasa	półprzepuszczalna otoczka etylocelulozowa (uwalnianie w każdych warunkach pH)	od dwunastnicy do całej okrężnicy
Zależne od pH, o przedłużonym uwalnianiu	budezonid	Entocort EC	otoczka eudragitowa + etyloceluloza	od dwunastnicy do wstępnicy
	budezonid	Cortiment MMX	technologia multimacierzy	okrężnica

olsalazyna i balsalazyna. W wypadku zastosowania sulfapirydyny (sulfasalazyna) jako cząsteczki nośnikowej może dojść do zwiększenia częstości działań niepożądanych, a na skuteczność leku może wpływać zmienny skład bakteryjnej flory jelita.

Dodatkowym elementem wpływającym na skuteczność leku jest konieczność dostarczenia 5-ASA do różnych odcinków jelita grubego w zależności od zasięgu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Z uwagi na zmienność pH w świetle przewodu pokarmowego zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i przy zapaleniu proponowane są różne rozwiązania dotyczące dostarczania substancji czynnej do miejsca działania [2, 3].

WPŁYW PH ŚWIATŁA PRZEWODU POKARMOWEGO NA UWALNIANIE LEKU

W żołądku, w obecności kwasu solnego pH wynosi 1,5-2,5, ale już w dwunastnicy wynosi ok. 6 i stopniowo wzrasta, a w końcowym odcinku jelita krętego pH osiąga wartość ok. 7,4. W jelicie grubym również obserwowane są różne wartości pH w zależności od lokalizacji. W kątnicy w porównaniu z jelicem cienkim pH jest niższe i wynosi ok. 5,7, następnie ponownie stopniowo wzrasta, w odbytnicy osiąga wartość ok. 6,7 [14].

Na wartości pH w jelicie wpływają produkcja wodorowęglanów i mleczanów w błonie śluzowej jelita, mikrobiota jelitowa odpowiedzialna za fermentację bakteryjną węglowodanów, obecność krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short-chain fatty acids* – SCFA), a także prędkość pasażu jelitowego oraz skład diety. Czynniki te mogą się zmieniać u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. U tych chorych dochodzi do spadku produkcji wodorowęglanów, wzrostu produkcji mleczanów, zmian w zakresie składu mikrobioty oraz pasażu jelitowego, zaburzeń wchłaniania i metabolizmu SCFA, co determinuje zmiany

w zakresie pH w porównaniu z osobami bez choroby zapalnej jelita [15-17]. Ze względu na powyższe czynniki w wyborze preparatu mesalazyny należy uwzględnić różnice między postaciami farmaceutycznymi związane z uwalnianiem leku w różnych odcinkach przewodu pokarmowego.

METODY DOSTARCZANIA SUBSTANCJI CZYNNEJ DO MIEJSCA DOCELOWEGO

Rozwiązaniem pozwalającym dostarczyć 5-ASA do miejsca docelowego jest zastosowanie postaci otoczkowanych z otoczką akrylową, której rozpuszczalność zależy od pH środowiska, oraz otoczką etylocelulozową. Uwalnianie mesalazyny z pH-zależnej tabletki dojelitowej z otoczką zawierającą w swym składzie kopolimery kwasu metakrylowego (eudragity L i S) (w rejestrze produktów leczniczych: Salaza, Asamax, Mezavant, Salofalk) następuje w dystalnej części jelita krętego i okrężnicy, co pozwala na uzyskanie najwyższego stężenia leku właśnie w tych odcinkach jelita. Uwalnianie substancji czynnej z tabletek lub kapsułek w otoczce eudragitowej nastąpi, gdy nośnik leku znajdzie się we właściwym dla siebie pH. Obniżone pH okrężnicy może utrudniać uwalnianie 5-ASA z zależnej od pH otoczki dojelitowej i zmniejszać skuteczność leczenia. Zaleca się, aby preparatów pH-zależnych nie stosować jednocześnie z laktulozą lub innymi lekami obniżającymi pH w okrężnicy [18-24].

Otoczkę etylocelulozową w preparacie mesalazyny zastosowano w produkcie leczniczym Pentasa – granulacie o przedłużonym uwalnianiu w formie saşetek lub tabletek (sprasowany granulat) [25]. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu składają się z mikrogranulek powleczonych etylocelulozą i ulegają rozpadowi już w żołądku, do dwunastnicy docierają w ciągu godziny od podania [25, 26]. Mesalazyna uwalnia się z mikrogranulek na całej długości przewodu pokarmowego: w dystalnej części żołądka,

w jelicie cienkim i w jelicie grubym. Tę formę mesalazyny można stosować, oprócz wrzodziejącego zapalenia jelita, w uzupełniającej terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. *In vivo* uwalnianie leku Pentasa rozpoczyna się w dwunastnicy i wzrasta stabilnie między proksymalnym a dystalnym odcinkiem jelita cienkiego. Około 18-20% dawki doustnej jest obecne w dystalnej części jelita cienkiego jako 5-ASA i acetylowany 5-ASA (Ac-5-ASA), natomiast 75% przechodzi do okrężnicy w postaci mikrogranulek, gdzie następuje dalsze uwalnianie.

Obniżone pH, pokarm, biegunka czy równoczesne przyjmowanie antagonistów receptora H₂ nie wpływają na uwalnianie substancji czynnej z mikrogranulek [27]. W literaturze opisywano spadek pH od 2,3 do 4,7 w świetle jelita grubego u pacjentów z ciężkim zapaleniem jelita grubego. W takich warunkach zawierające mesalazynę mikrogranulki z otoczką rozpuszczającą się lub rozpadającą się niezależnie od pH wydają się odpowiedniejsze [27]. Stężenia 5-ASA i Ac-5-ASA w kale mogą być uważane za wskaźnik lokalnej biodostępności i metabolizmu jelitowego. Wchłonięty 5-ASA jest metabolizowany w jelitach przez komórki w błonie śluzowej do Ac-5-ASA i wydzielany do światła jelita. Stężenie mesalazyny w błonie śluzowej w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym mikrogranulek w nieznanym stopniu zmienia się pod wpływem choroby, co wykazano w badaniu porównawczym z udziałem pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD) i zdrowych ochotników [27]. Szybkość pasażu jelitowego może również wpływać na farmakokinetykę różnych doustnych preparatów mesalazyny, a co za tym idzie – ich skuteczność. Wydalanie 5-ASA z kałem oceniano u zdrowych ochotników po podaniu środków przeczyszczających w celu przyspieszenia pasażu jelit i wywołania biegunki. Biegunka spowodowała wyraźny wzrost wydalania z kałem proleków (sulfasalazyny i olsalazyny) wskazujący na niewystarczający czas do aktywacji proleku przez bakterie okrężnicy [18]. Dla porównania granulaty o przedłużonym uwalnianiu utrzymały odpowiednie uwalnianie 5-ASA pomimo przyspieszenia pasażu jelitowego [18].

Rozwiązaniem technologicznym zastosowanym w wypadku granulatu lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest etyloceluloza, która pozwala na stopniowe uwalnianie substancji czynnej [18, 25]. Etyloceluloza to pochodna celulozy powszechnie wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym (m.in. właśnie do wyrobu mikrogranulek) ze względu na swoje wszechstronne właściwości (bezzapachowa, bezsmakowa, nierozpuszczalna w wodzie, ale rozpuszczalna w wielu rozpuszczalnikach organicznych, kompatybilna z innymi substancjami wykorzystywanymi jako pomocnicze w lekach,

nietoksyczna, niedrażniąca, o właściwościach absorpcyjnych). W zależności od długości łańcucha i stopnia polimeryzacji grup anhydroglukozowych etyloceluloza wykazuje różną lepkość i masę cząsteczkową. Wykorzystywana jest zarówno jako macierz, jak i substancja powlekająca aktywne składniki leków, gdyż jej budowa (im dłuższe łańcuchy polimerowe, tym większa masa cząsteczkowa, co zwiększa elastyczność i wytrzymałość na rozciąganie) umożliwia sterowanie uwalnianiem leku [26].

Kolejny przykład leku, dla którego istotne jest miejsce jego uwolnienia, to budezonid, wykazujący silne miejscowe działanie glikokortykosteroidowe i charakteryzujący się niską ogólną biodostępnością, stosowany w chorobach zapalnych jelit – zarówno chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [28, 29].

Budezonid EC (Entocort) w postaci mikroinizowanej zawarty w kapsułkach żelatynowych jest uwalniany w zależności od pH w świetle jelita oraz od czasu [28, 29]. Uwalnianie budezonidu z macierzy etylocelulozowej zachodzi w świetle jelita cienkiego na przestrzeni czasu, natomiast uwalnianie zależne od pH jest możliwe dzięki substancjom pomocniczym, m.in. kopolimerom kwasu metakrylowego. Powlekane mikrogranulki chronione są przed zniszczeniem w kwaśnym środowisku żołądka, rozpuszczają się w pH powyżej 5,5 – zaczynają się rozpuszczać w dwunastnicy (pH 6), a największe stężenie lek osiąga w końcowym odcinku jelita krętego (pH 7,4) i we wstępnicy.

Budezonid MMX (Cortiment) to postać leku, która dzięki zastosowaniu technologii wielomacierzy (*multimatrix* – MMX) pozwala na kontrolowane uwalnianie substancji aktywnej w miejscu docelowym. Technologię MMX wykorzystano również w preparacie mesalazyny MMX (Mezavant), który jest pokryty wyżej już wspomnianą otoczką zawierającą kopolimery kwasu metakrylowego i metylu metaakrylanu (w związku z czym uwalnianie mesalazyny po rozpuszczeniu otoczki następuje w pH ok. 7) [19, 20, 24].

Metoda wielomacierzy (*multimatrix*) polega na zastosowaniu lipofilnych i hydrofilowych substancji pomocniczych (wypełniaczy tabletki) osłoniętych powłoczką zależną od pH, odporną na działanie soku żołądkowego [20]. Po osiągnięciu odpowiedniego dla danej powłoczki pH – w wypadku budezonidu MMX i mesalazyny MMX pH 7 lub wyższe (dystalna część jelita krętego) – ulega ona rozpuszczeniu, co prowadzi do aktywacji rdzenia tabletki zawierającego substancję leczniczą wraz z substancjami pomocniczymi [19, 20, 24, 28]. Hydrofilowe wypełniacze pęcznieją, tworząc lepki żel spowalniający uwalnianie leków, jednocześnie przenikanie wody do rdzenia ograniczają lipofilne substancje pomocnicze, co dodatkowo wydłuża

czas uwalniania leku. Procesy te prowadzą do jednolitej i wydłużonej ekspozycji błony śluzowej jelita na działanie substancji czynnej w miarę przesuwania się aktywowanej tabletki przez jelito. Dodatkową zaletą jest ograniczenie ogólnoustrojowej absorpcji leku, co może zmniejszać częstość działań niepożądanych.

ZALEŻNOŚĆ SKUTECZNOŚCI FARMAKOTERAPII OD PROCESÓW UWALNIANIA I ABSORPCJI NA PRZYKŁADZIE MESALAZYNY

Doustna mesalazyna pozostaje podstawą leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w stopniu zaawansowania łagodnym do umiarkowanego. Próbowano opracować różne preparaty w celu optymalizacji dostarczania leku do miejsca aktywnej choroby. Preparaty zawierające mesalazynę różnią się pod względem otoczki, sposobu dostarczania leku, miejsca uwalniania substancji czynnej, a zatem preparaty te nie są wymienne. Brak skuteczności jednego preparatu nie powinien ograniczać próby zastosowania innego, o odmiennym mechanizmie dostarczania i uwalniania leku. Chociaż nie ma spójnych danych porównujących skuteczność terapeutyczną poszczególnych preparatów, to z pewnością można stwierdzić różnice w farmakokinetyce leków. Ostatecznie wybór dawki i rodzaj mesalazyny należy dostosowywać indywidualnie do każdego pacjenta, uwzględniając zakres choroby, dystrybucję leku, tolerancję, przestrzeganie zaleceń i koszt terapii.

Biorąc pod uwagę przedstawione informacje, można przyjąć, że pacjent ze słabą odpowiedzią na jeden preparat doustny mesalazyny może odnieść korzyść z zamiany na inny preparat o odmiennym mechanizmie uwalniania substancji czynnej. Z kolei u pacjentów, u których uzyskano remisję po jednym preparacie mesalazyny, należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko zaostrzenia choroby w razie zmiany preparatu. Robinson i wsp. [27] wykazali w badaniu retrospektywnym 3,5-krotnie większe ryzyko nawrotu u pacjentów w remisji, którzy zmienili preparaty mesalazyny, w porównaniu z tymi, którzy nie zmienili leczenia, będąc w remisji. Wskazuje to, że preparaty mesalazyny nie są biorównoważne i próba zmiany preparatu, z którym pacjent osiągnął remisję, może spowodować wzrost aktywności choroby [18].

ROLA MIKROBIOTY

W projektowaniu systemów dostarczania leków wykorzystuje się również wiedzę dotyczącą mikrobioty jelitowej. Enzymy mikrobioty jelita grube-

go, w szczególności beta-glukuronidaza, demetylaza, desulfataza, reduktaza sulfotlenku, reduktaza glikozydów nasercowych, a w wypadku omawianej wyżej mesalazyny – azoreduktaza, odgrywają istotną rolę w procesach farmakokinetycznych, wpływają zarówno na absorpcję, jak i na metabolizm leków. Procesy redukcji, hydrolizy, hydroksylacji, dehydroksylacji, dealkilacji, deaminacji, dekarboksylacji, acetylacji, deacetylacji i oksydacji katalizowane przez mikrobiotę biorą udział w biotransformacji ponad 50 farmaceutyków w jelicie cienkim i grubym. Mikrobiota może wpływać na zmniejszenie absorpcji leków w jelicie cienkim przez wpływ na ekspresję białek adhezyjnych, pogrubienie ochronnej warstwy śluzu czy bezpośrednie odizolowanie leku od kosmków. Zmiany biodostępności leku pod wpływem mikrobioty mogą również zwiększać zagrożenie toksycznością (np. większe stężenia sulfapyridyny w wyniku zwiększenia w składzie mikrobioty bakterii z rodzaju *Clostridoides* czy *Eubacterium*) czy zmianami skuteczności leku (zwiększenie aktywności 5-ASA w wyniku acetylacji przez bakteryjną N-acetylotransferazę), stąd konieczne są badania składu mikrobioty zmieniającego się pod wpływem toczącego się zapalenia, m.in. w chorobach zapalnych jelit, i badania wpływu mikrobioty na farmakokinetykę leków [30-33].

PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY

Różne technologiczne rozwiązania stosowane w lekach gastroenterologicznych pozwalają na sterowanie miejscem uwalniania substancji aktywnej i zwiększają jej dostępność w miejscu docelowym. Zwiększa to skuteczność terapeutyczną leku przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych i może wpływać, zwłaszcza w wypadku leków o działaniu miejscowym, na mniejszą absorpcję ogólnoustrojową, a tym samym na zmniejszenie częstości działań niepożądanych. Połączenia różnych systemów dostarczenia leków: MMX, otoczek zależnych od pH, systemów niezależnych od pH (etyloceluloza), zwiększają możliwość sterowania dostarczaniem leków w zależności od lokalizacji choroby w przewodzie pokarmowym.

Przedstawione rozwiązania uznaje się za konwencjonalne, ponieważ wciąż poszukiwane są możliwości uniezależnienia się od czasem trudnych do przewidzenia zmian dotyczących pH, pasażu jelitowego czy zmian składu mikrobioty, zwłaszcza u chorych z zapalnymi chorobami przewodu pokarmowego, u których może dochodzić do zmian w zakresie tych czynników. Prowadzi to do konieczności dalszych badań już stosowanych leków i sposobów ich dostarczania do miejsca docelowego. W ostatnich latach trwają poszukiwania

cząstek (liposomów, nanocząstek, hydrożeli, dendrymerów, czyli rozgałęzionych polimerów), które można by wykorzystać jako transportery leków do miejsca zapalenia [3]. Rozwiązania te zapewniłyby, w przeciwieństwie do konwencjonalnych, biernych systemów dostarczenia leków, niezależność od patofizjologicznych zmian w przewodzie pokarmowym, zwiększyłyby skuteczność

stosowanej farmakoterapii i zmniejszyłyby częstość działań niepożądanych.

Aktualnie dostępne preparaty stosowane w gastroenterologii, jakkolwiek wciąż nieidealne, zwiększają szanse na adekwatne dobranie terapii w zależności od rodzaju schorzenia i rozległości zmian zapalnych, zwłaszcza we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Písmiennictwo

1. Ritter J.M., Flower R., Henderson G. i wsp.: Rang and Dale's pharmacology. Elsevier, Edinburgh 2020, 117-128.
2. Alagga A.A., Gupta V.: Drug absorption. 22.06.2022. [W:] StatPearls. StatPearls Publishing, 2023, [online:] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557405> [data dostępu: 10.04.2023].
3. Liu P., Gao C., Chen H. i wsp.: Receptor-mediated targeted drug delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease: opportunities and emerging strategies. *Acta Pharm Sin B* 2021, 11 (9), 2798-2818.
4. Salawi A.: Pharmaceutical coating and its different approaches, a review. *Polymers (Basel)* 2022, 14 (16), 3318. DOI: 10.3390/polym14163318. PMID: 36015575; PMCID: PMC9415771.
5. Pantoprazol. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38631/characteristic> [data dostępu: 11.04.2023].
6. Lansoprazol. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/16468/characteristic> [data dostępu: 11.04.2023].
7. Omeprazol. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36459/characteristic> [data dostępu: 11.04.2023].
8. Esomeprazol. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/25107/characteristic> [data dostępu: 11.04.2023].
9. Bisacodyl, tabletki. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1079/characteristic> [data dostępu: 11.04.2023].
10. Wocial T.: Dekslansoprazol – inhibitor pompy protonowej nowej generacji. *Gastroenterologia Kliniczna* 2016, 8 (1), 1-7.
11. Behm B.W., Peura D.A.: Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011, 5, 439-445.
12. Dekslansoprazol. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30689/characteristic> [data dostępu: 11.04.2023].
13. Raine T., Bonovas S., Burisch J. i wsp.: ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* 2022, 16 (1), 2-17.
14. Fallingborg J.: Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull* 1999, 46 (3), 183-196.
15. Nugent S.G., Kumar D., Rampton D.S. i wsp.: Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosaliculates and other drugs. *Gut* 2001, 48 (4), 571-577.
16. Rubin D.T., Mikolajczyk A., Surma B.: Measurement of luminal pH in patients with mildly to moderately active UC: a pilot study using SMARTpill pH. *Gastroenterology* 2009, 135 (S1), A-349.
17. Bassotti G., Antonelli E., Villanacci V. i wsp.: Colonic motility in ulcerative colitis. *UEG Journal* 2014, 2 (6), 457-462.
18. Ye B., Langenberg D.R. van: Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015, 6 (4), 137-144.
19. Yang L.P., McCormack P.L.: MMX® Mesalazine: a review of its use in the management of mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs* 2011, 71 (2), 221-235.
20. Nardelli S., Pisani L.F., Tontini G.E. i wsp.: MMX® technology and its applications in gastrointestinal diseases. *Therap Adv Gastroenterol* 2017, 10 (7), 545-552.
21. Salaza. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41100/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
22. Asamax. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12779/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
23. Salofalk. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8496/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
24. Mezavant. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/26130/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
25. Pentasa. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5229/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
26. Murtaza G.: Ethylcellulose microparticles: a review. *Acta Pol Pharm* 2012, 69 (1), 11-22. PMID: 22574502
27. Robinson A., Hankins M., Wiseman G. i wsp.: Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther* 2013, 38, 531-538. PMID: 23834298. DOI: 10.1111/apt.12396.
28. Cortiment MMX. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32921/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
29. Entocort. Charakterystyka produktu leczniczego, [online:] <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8809/characteristic> [data dostępu: 12.04.2023].
30. Zhang X., Han Y., Huang W. i wsp.: The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. *Acta Pharm Sin B* 2021, 11 (7), 1789-1812.
31. Maseda D., Ricciotti E.: NSAID-gut microbiota interactions. *Front Pharmacol* 2020, 11, 1153.
32. Sun C., Chen L., Shen Z.: Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi Pharm J* 2019, 27 (8), 1146-1156.
33. Zhang J., Zhang J., Wang R.: Gut microbiota modulates drug pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 2018, 50 (3), 357-368.