

# Lijekovi u liječenju hipersekrecije želučane kiseline

---

**Petras, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:149868>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Dora Petras

LIJEKOVU U LIJEČENJU HIPERSEKRECIJE  
ŽELUČANE KISELINE

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Na samom početku, želim izraziti duboku zahvalnost svojoj mentorici, prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky, Vaše stručno vodstvo i nesebična podrška bili su od velike pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalu upućujem svojoj obitelji, koja je kroz sve ove godine bila moj najveći oslonac. Vaša bezuvjetna ljubav, razumijevanje i neizmjenjerna podrška dali su mi snagu i motivaciju da ustrajem kroz sve izazove koje je donijelo studiranje. Hvala vam što ste vjerovali u mene i što ste mi omogućili da ostvarim svoje ciljeve.

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija i fiziologija želuca .....	2
1.1.1. Anatomija želuca .....	2
1.1.2. Fiziologija želuca .....	4
1.2. Mehanizam sekrecije želučane kiseline .....	6
1.2.1. Normalni mehanizmi sekrecije .....	6
1.2.2. Mehanizmi hipersekrecije.....	8
1.3. Bolesti povezane s hipersekrecijom želučane kiseline .....	10
1.3.1. GERB.....	10
1.3.2. Peptički ulkus .....	11
1.3.3. Zollinger-Ellisonov sindrom .....	12
2. Obrazloženje teme .....	14
3. Materijali i metode.....	15
4. Rezultati.....	16
4.1. Antacidi.....	16
4.2. Antagonisti H <sub>2</sub> -receptora .....	18
4.3. Inhibitori protonske pumpe.....	20
4.3.1. Povijesni razvoj .....	20
4.3.2. Mehanizam djelovanja .....	21
4.3.3. Farmakokinetika .....	22
4.3.4. Primjena .....	23
4.3.5. Nuspojave i rizici dugotrajne primjene .....	23
4.3.6. Interakcije s drugim lijekovima .....	25
4.3.7. Individualizacija terapije .....	27
4.3.8. Nove perspektive i budući razvoj inhibitora protonske pumpe i sličnih lijekova	28
4.4. Biljni pripravci za liječenje hiperaciditeta .....	29
5. Rasprava .....	32
5.1. Neracionalna primjena inhibitora protonske pumpe i rizici .....	32

5.2. Uloga ljekarnika u racionalnom liječenju stanja povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline .....	32
6. Zaključak .....	34
7. Literatura.....	35
8. SAŽETAK.....	41

# 1. UVOD

Želučana kiselina jedan je od glavnih faktora koji omogućuju normalnu probavu i apsorpciju hranjivih tvari, a uz to ima vrlo važnu ulogu u obrani protiv patogena. Njeno lučenje i djelovanje su od vitalnog značaja za održavanje zdravlja probavnog sustava. Međutim, prekomjerna sekrecija želučane kiseline ili hipersekrecija, povezana je s mnoštvom ozbiljnih zdravstvenih problema, kao što su gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), peptički ulkus, Zollinger – Ellisonov sindrom i mnogi drugi. Ove bolesti uzrokuju bol i neugodu te time značajno narušavaju kvalitetu života oboljelih osoba (Boron i Boulpaep, 2017).

Epidemiološki podaci ukazuju da je prevalencija hipersekrecije želučane kiseline u porastu, osobito u razvijenim zemljama gdje nezdrave prehrambene navike i kronična izloženost stresu doprinose razvoju tog problema. Tradicionalne terapijske opcije poput antacida i antagonista histaminskih H<sub>2</sub>-receptora pružaju olakšanje, ali često nisu dovoljno učinkovite u dugoročnom kontroliranju simptoma.

Inhibitori protonske pumpe predstavljaju revolucionaran korak u liječenju hipersekrecije želučane kiseline. Djeluju tako da smanjuju stvaranje želučane kiseline na molekularnoj razini inhibirajući prijenosnik H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-azu, poznatu kao protonska pumpa, čime pružaju dugotrajnije olakšanje uz veću učinkovitost nego prethodne terapijske opcije. Povoljan učinak inhibitora protonske pumpe vidljiv je u značajnom smanjenju simptoma povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline, kao što su žgaravica, bol u trbuhu i refluks kiseline. Također, dugoročnom primjenom ovih lijekova smanjuje se rizik od komplikacija poput erozivnog ezofagitisa i krvarenja iz peptičkih ulkusa. Ipak, unatoč brojnim koristima, potreban je oprez pri dugotrajnoj primjeni inhibitora protonske pumpe zbog potencijalnih rizika, kao što su malapsorpcija vitamina i minerala, povećan rizik od prijeloma te povećan rizik od infekcija (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Ovaj diplomski rad pružit će pregled anatomije i fiziologije želuca, mehanizama hipersekrecije želučane kiseline i suvremenih terapijskih opcija, s naglaskom na inhibitorima protonske pumpe. Također, razmotrit će važnost individualizacije terapije, potrebe za praćenjem pacijenata tijekom dugotrajne terapije inhibitorima protonske pumpe te buduće perspektive razvoja lijekova za liječenje gastrointestinalnih poremećaja.

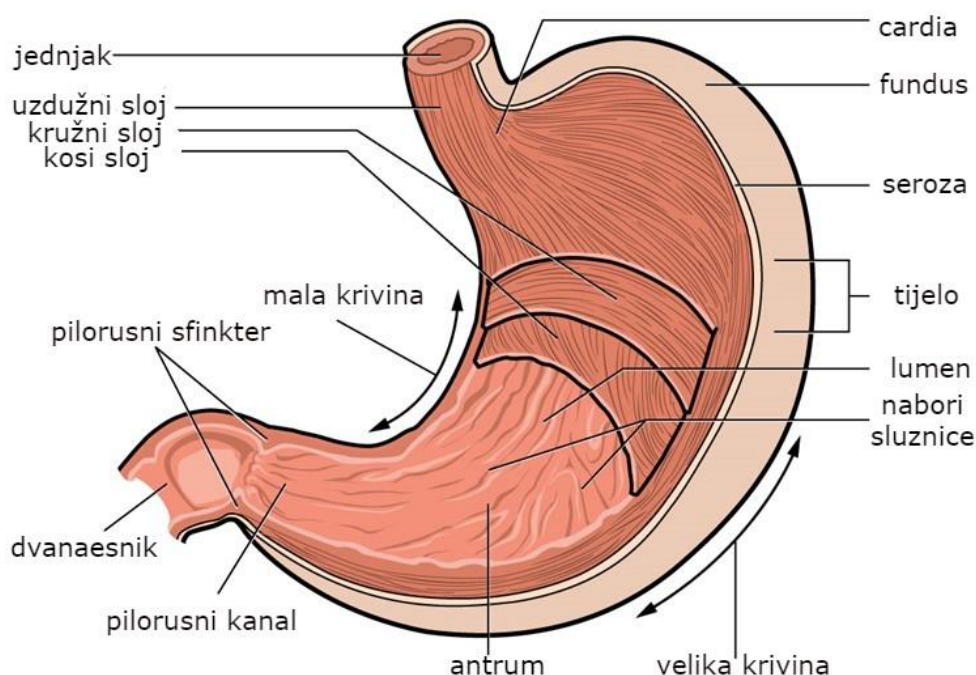
## 1.1. Anatomija i fiziologija želuca

### 1.1.1. Anatomija želuca

Želudac je smješten između jednjaka i tankog crijeva, a anatomski se dijeli na četiri glavna dijela: cardia (srčika), fundus, tijelo i antrum (Slika 1).

Proksimalni dio želuca povezan je s jednjakom preko gastroezofagealnog spoja. Ispod gastroezofagealnog spoja nalazi se donji ezofagealni sfinkter, a njegova je uloga da spriječi refleks želučane kiseline natrag u jednjak. Kružni mišić, pylorus, nalazi na mjestu gdje distalni kraj prelazi u dvanaesnik i on kontrolira otpuštanje želučanog sadržaja u tanko crijevo.

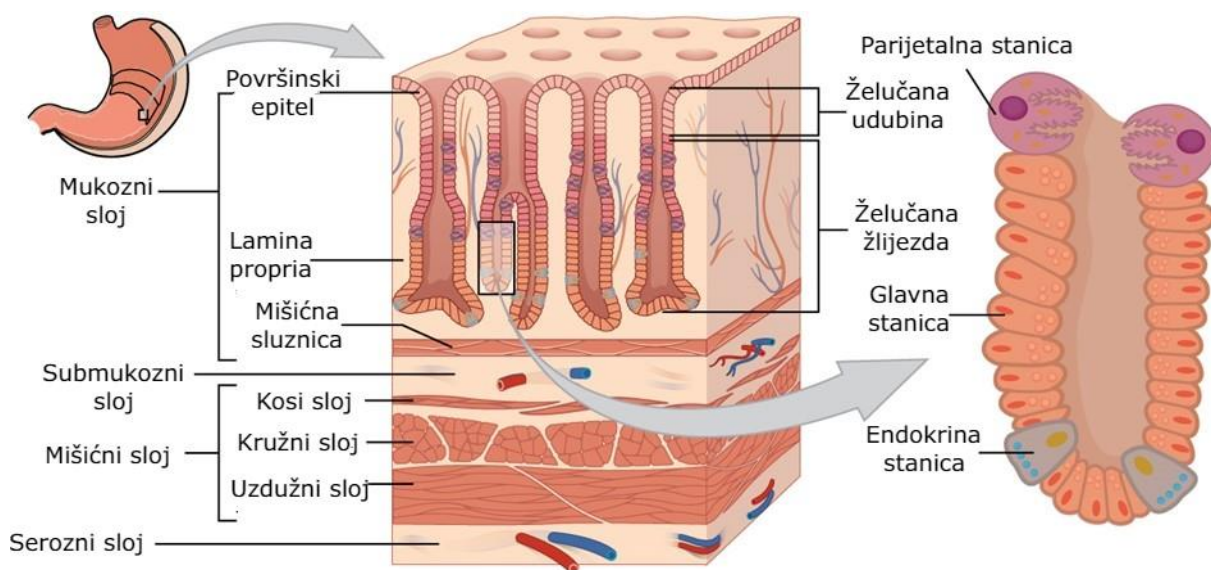
Fundus je vršni dio želuca koji se nalazi ispod dijafragme, tu se nakuplja progutani zrak i plinovi koji se oslobađaju tijekom probave hrane. Tijelo želuca je najveći dio ovog organa i u njemu se odvija većina miješanja hrane sa želučanim sokovima. Antrum je distalni dio želuca i on priprema sadržaj za otpuštanje u dvanaesnik, tj. tamo se događa mehanička obrada hrane (Drake i sur., 2015; Hall, 2016).



Slika 1. Prikaz anatomije ljudskog želuca ((preuzeto i prilagođeno prema <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>).

Sama stijenka želuca sadrži više slojeva, a svaki od njih ima specifičnu funkciju (Slika 2). Unutarnji sloj stijenke želuca naziva se mukozni sloj i sadrži žlijezde koje luče probavne

sokove. Ovaj sloj obiluje žljezdanim epitelnim stanicama, od kojih su najvažnije parijetalne, glavne i mukozne stanice. Nakon mukoznog sloja slijedi submukozni sloj koji sadrži krvne i limfne žile te živčana vlakna. Ovaj sloj nalazi se ispod sluznice i pruža joj potporu te omogućava pokretljivost i fleksibilnost. Mišićni sloj tvoren je od tri sloja glatkih mišića: vanjski uzdužni sloj, srednji kružni sloj i unutarnji kosi sloj. Uloga mišićnog sloja je da omogućava peristaltičke pokrete koji miješaju i melju hranu. Vanjski sloj želučane stijenke naziva se serozni sloj. On prekriva želudac i tako smanjuje trenje između želuca i ostalih organa (Drake i sur., 2015; Hall, 2016).



Slika 2. Detaljan prikaz anatomije stijenke želuca (preuzeto i prilagođeno prema <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>).

Želudac sadrži više različitih vrsta žlijezda, a sve imaju važnu ulogu u probavi jer luče supstance neophodne za održavanje probavnog sustava funkcionalnim. Parijetalne stanice luče klorovodičnu kiselinu (HCl) koja je ključna za denaturaciju proteina i aktivaciju pepsinogena u pepsin. Uz klorovodičnu kiselinu, parijetalne stanice luče i intrinzični faktor koji ima važnu ulogu u apsorpciji vitamina B12. Glavne stanice (engl. *chief cells*) luče pepsinogen koji je inaktivni prekursor pepsina. Uloga pepsina je razgradnja proteina na manje peptide. Protektivnu sluz koja prekriva unutrašnjost želuca, štiteći ga od agresivnih učinaka klorovodične kiseline i pepsina, luče mukozne stanice. Ove stanice također luče bikarbonate koji neutraliziraju kiselinu na površini sluznice. U antrumu se nalaze G-stanice koje luče hormon gastrin, a on djeluje tako



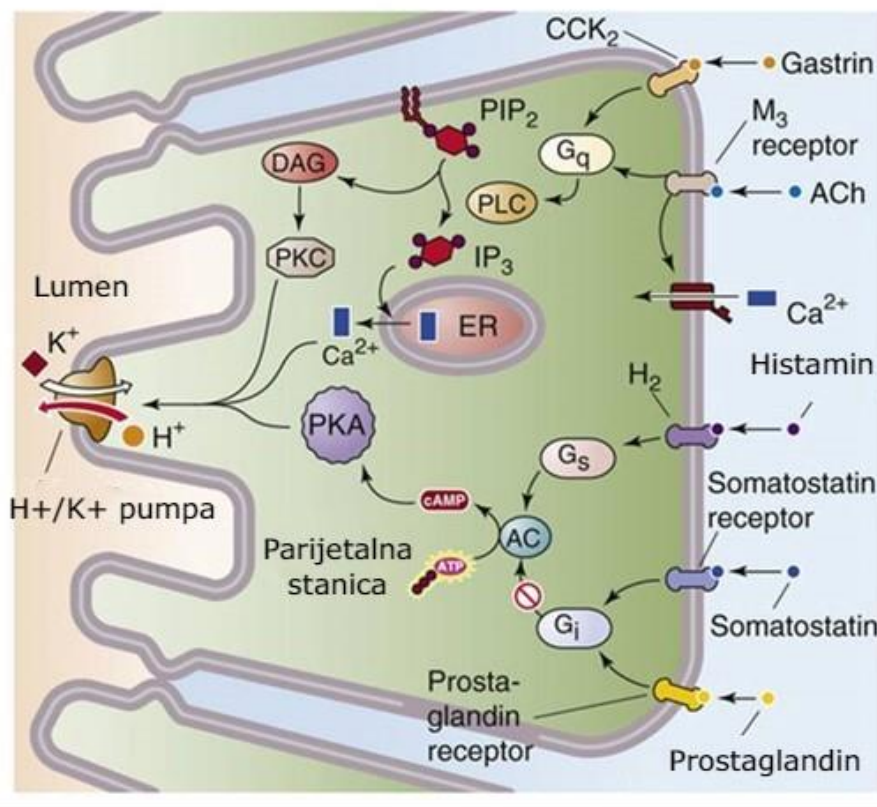
da stimulira lučenje klorovodične kiseline i pepsinogena te potiče motilitet želuca. Suprotno G-stanicama, D-stanice luče hormon somatostatin koji inhibira lučenje klorovodične kiseline i pepsinogena te smanjuje motilitet želuca (Drake i sur., 2015; Hall, 2016).

### 1.1.2. Fiziologija želuca

Želudac luči želučane sokove, a sve je to kontrolirano složenim mehanizmima koji uključuju sekreciju te regulaciju putem živčanog i hormonalnog sustava. Klorovodična kiselina, pepsinogen i intrinzični faktor čine glavne sastavnice želučanog soka.

Funkcija klorovodične kiseline je snižavanje pH u želucu što pomaže u aktiviranju pepsinogena u pepsin te u uništavanju bakterija. Stvara se u parijetalnim stanicama, a lučenje se regulira putem više mehanizama koji uključuju živčane impulse iz vagusnog živca i hormonske signale putem gastrina i histamina. Pepsinogen luče glavne stanice želučane sluznice, a on se u prisutnosti klorovodične kiseline pretvara u pepsin, enzim koji razgrađuje proteine na manje peptide. Intrinzični faktor neophodan je za normalno funkcioniranje živčanog sustava, a po sastavu je glikoprotein koji se proizvodi u želucu. Glavna uloga mu je da omogućiti apsorpciju vitamina B12 u tankom crijevu (Engevik, 2019).

Ključnu ulogu u regulaciji želučane funkcije imaju hormoni, prvenstveno gastrin, histamin, sekretin i somatostatin (Slika 3). Gastrin stimulira lučenje želučanih sokova, posebno klorovodične kiseline. Histamin također djeluje kao snažan stimulator lučenja klorovodične kiseline. Suprotno njima, somatostatin djeluje inhibitorno na lučenje želučanih sokova i smanjuje motilitet želuca. Sekretin neutralizira kiselost želučanog sadržaja tako što potiče lučenje bikarbonata iz gušterače (Engevik, 2019).



Slika 3. Hormonska regulacija sekrecije želučane kiseline (prilagođeno prema Boron i Boulpaep, 2017).

Osim hormonske regulacije, živčani sustav također ima ključnu ulogu u regulaciji želučane funkcije.

Živac vagus dio je parasimpatičkog živčanog sustava koji ima veliku ulogu u regulaciji lučenja želučanih sokova. U prisutnosti hrane, oslobađa acetilkolin koji se veže na muskarinske receptore na bazolateralnoj strani parijetalne stanice, čime direktno potiče lučenje klorovodične kiseline. Razlikuju se cefalična i gastrointestinalna faza lučenja. U cefaličnoj fazi vagusni živac oslobađa acetilkolin prije nego što hrana dospije u želudac, tj. pri pogledu, mirisu, okusu ili pomisli na hranu. U gastrointestinalnoj fazi rastezanje želučane stijenke i povećana prisutnost proteina dodatno stimuliraju vagusni živac što rezultira daljnjim oslobađanjem acetilkolina, a samim time i klorovodične kiseline. Osim acetilkolina, parasimpatička živčana vlakna luče i gastrin-otpuštajući peptid (engl. *gastrin-releasing peptid*, GRP) koji stimulira G-stanice da luče gastrin. Gastrin potom djeluje na parijetalne stanice i ECL stanice (engl. *enterochromaffin-like cell*) tako što potiče lučenje klorovodične kiseline i histamina (Engevik, 2019).

S druge strane, kako bi se spriječilo prekomjerno lučenje želučane kiseline koje može uzrokovati oštećenje želučane sluznice, ono je podložno i negativnoj regulaciji. U tom procesu

glavnu ulogu imaju somatostatin i prostaglandini. Somatostatin luče D-stanice kod povećane kiselosti želučanog sadržaja. Somatostatin izravnim djelovanjem na parijetalne stanice inhibira lučenje klorovodične kiseline, a uz to inhibira i oslobađanje gastrina i histamina. Prostaglandini E2 (PGE2) također djeluju na parijetalne stanice i inhibiraju lučenje klorovodične kiseline. Uz to, potiču stvaranje sluzi i bikarbonata čime štite želučanu sluznicu od kiseline (Engevik, 2019).

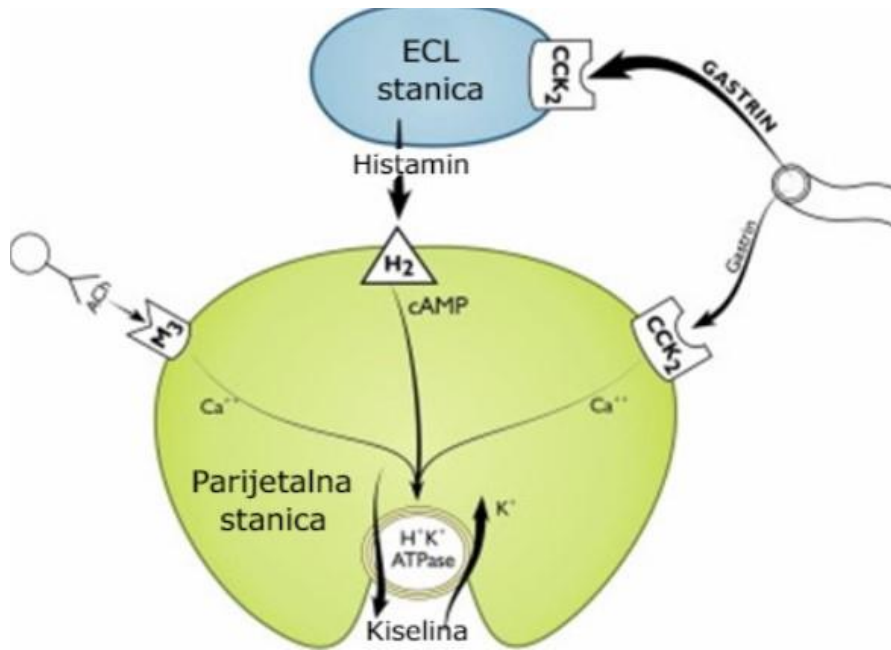
## 1.2. Mehanizam sekrecije želučane kiseline

### 1.2.1. Normalni mehanizmi sekrecije

Proces sekrecije želučane kiseline počinje u mozgu gdje se stimulacijom vagusnog živca pokreće akcijski potencijal koji putuje prema želucu (Slika 4). Takav akcijski potencijal stiže do intramuralnih neurona, koji se nalaze u zidu želuca i uzrokuje oslobađanje neurotransmitera acetilkolina (ACh). Oslobođeni ACh veže se za muskarinske M3 receptore na membrani parijetalnih stanica i aktivira ih.

M3 receptori su G-protein spregnuti receptori. Aktivacija M3 receptora pokreće aktivaciju Gq-proteina, koji potom stimulira enzim fosfolipazu C (PLC) na unutrašnjoj strani stanične membrane. Fosfolipaza C razgrađuje fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat (PIP<sub>2</sub>), molekulu prisutnu u staničnoj membrani, u dva ključna sekundarna glasnika: inozitol-1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>) i diacilglicerol (DAG). IP<sub>3</sub> se zatim veže na specifične receptore smještene na endoplazmatskom retikulumu, koji služe kao kalcijски kanali. Vežanje IP<sub>3</sub> uzrokuje otvaranje ovih kanala, što omogućava otpuštanje Ca<sup>2+</sup> iz unutarnjih skladišta unutar endoplazmatskog retikuluma u citoplazmu. Oslobođanje kalcija povećava koncentraciju slobodnog Ca<sup>2+</sup> u citoplazmi, što služi kao ključan signal za pokretanje niza unutarstaničnih procesa, uključujući sekreciju želučane kiseline. (Berridge, 1993)

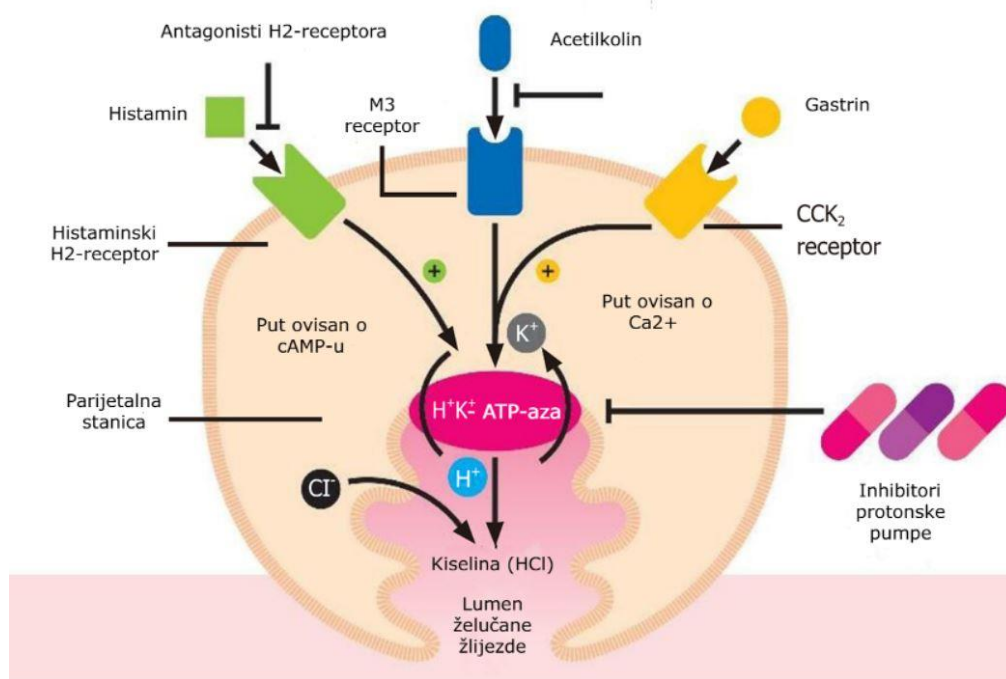
Istovremeno, ACh djeluje i na G-stanice u antrumu želuca i stimulira oslobađanje gastrina u krvotok. Gastrin se veže za kolekistokininske CCK2 receptore na parijetalnim stanicama, što također aktivira fosfolipazu C i tako dovodi do otpuštanja kalcija (Ca<sup>2+</sup>) iz intracelularnih skladišta. Gastrin se veže i za CCK2 receptore na ECL stanicama čime ih stimulira da oslobađaju histamin. Oslobođeni histamin veže se za H2 receptore na parijetalnim stanicama i tako ih aktivira, preko aktivacije adenilat ciklaze (AC) koja povećava razinu cAMP-a (Schubert i Peura, 2008).



Slika 4. Mehanizam sekrecije želučane kiseline (prilagođeno prema Schubert i sur., 2008).

Povećanje intracelularnog kalcija i cAMP-a aktivira niz signalnih puteva, a to uključuje i protein kinaze. Aktivirane protein kinaze uzrokuju fuziju membranskih vezikula koje sadrže  $H^+K^+$ -ATPazu (protonska pumpa) s apikalnom membranom parijetalnih stanica.  $H^+K^+$ -ATPaza izlučuje vodikove ( $H^+$ ) ione u lumen želuca u zamjenu za kalijeve ( $K^+$ ) ione. Vodikovi ioni koji su izlučeni u lumen želuca spajaju se s kloridnim ionima, koji u želudac ulaze kroz odvojene ionske kanale, stvarajući tako klorovodičnu kiselinu (Schubert i Peura, 2008).

Na Slici 5 prikazani su osnovni fiziološki regulatori sekrecije i mjesta djelovanja lijekova.



Slika 5. Regulacija sekrecije želučane kiseline (prilagođeno prema Zippi i sur., 2021).

### 1.2.2. Mehanizmi hipersekrecije

Do hipersekrecije želučane kiseline dolazi zbog raznih patofizioloških mehanizama koji uključuju prekomjernu stimulaciju parijetalnih stanica, razne poremećaje u parakrinoj regulaciji i upalne procese. Uz to, važno je naglasiti ulogu genetskih faktora, stresa i uporabe lijekova.

Zollinger-Ellisonov sindrom (ZES) primjer je prekomjerne stimulacije parijetalnih stanica. Kod ovog poremećaja tumori (gastrinomi) koji najčešće nastaju u gušterači ili duodenumu izazivaju nekontrolirano lučenje gastrina, što rezultira prekomjernom stimulacijom parijetalnih stanica i hipersekrecijom klorovodične kiseline (Hung i sur., 2003).

Kod smanjenja produkcije somatostatina, parakrinog hormona koji djeluje inhibitorno na lučenje klorovodične kiseline, dolazi do smanjenog inhibitornog djelovanja, pa samim time i do hipersekrecije kiseline. Do smanjenja sekrecije somatostatina dolazi uslijed različitih patoloških stanja ili promjene u broju i funkciji D-stanica.

Infekcija gram-negativnom bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) jedna je od glavnih faktora koji doprinose hipersekreciji klorovodične kiseline. Ova bakterija kolonizira sluznicu želuca i može uzrokovati upalu koja dovodi do poremećaja u regulaciji lučenja kiseline. U početnim fazama infekcije, *H. pylori* izaziva povećanu sekreciju gastrina, a smanjenu

somatostatina. Ovakve promjene pogoduju razvoju peptičkog ulkusa, pa čak i želučanog karcinoma (Malfertheiner i sur., 2023).

Važnu ulogu u hipersekreciji mogu imati i genetske predispozicije. Mutacije u genima koji kontroliraju otpuštanje gastrina, kao i mutacije regulatornih gena koji kontroliraju signalne putove parijetalnih stanice mogu dovesti do prekomjernog lučenja kiseline. Iako se specifični genetski mehanizmi još istražuju, poznato je da su obiteljske sklonosti prema poremećajima povezanim s hipersekrecijom kiseline, kao što su peptički ulkusi, povezane s genetskim varijacijama (Lim, 2014).

Svjedoci smo kako je u današnje vrijeme stres postao sveprisutniji i sve češći uzrok želučanih problema. Ubrzani životni tempo, visoki zahtjevi na poslu, financijska nesigurnost i sveopći društveni pritisci nerijetko vode do kroničnog stresa. Takva stalna izloženost stresu može imati ozbiljne posljedice na zdravlje, a posebice negativno utječe na probavni sustav.

Stres, bilo psihološki ili fizički, dovodi do aktivacije hipotalamusa koji izlučuje kortikotropin-oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormon*, CRH). CRH zatim djeluje na hipofizu i potiče oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH). ACTH djelujući na adrenalnu koru potiče stvaranje glukokortikoida, odnosno kortizola (Rasheed i sur., 2012).

Povećana razina glukokortikoida ima mnogobrojne neželjene učinke na želučanu regulaciju, tj. dovodi do hipersekrecije. Glukokortikoidi smanjuju lučenje dopamina (DA) u želucu. Dopamin inače inhibitorno djelovanje na lučenje želučane kiseline pa njegovo smanjenje dovodi do povećanog lučenja klorovodične kiseline. Uz smanjeno lučenje dopamina, glukokortikoidi dovode i do smanjene sinteze prostaglandina, prvenstveno PGE<sub>2</sub>, koji imaju zaštitnu ulogu u želucu. Povećane razine glukokortikoida i smanjene razine dopamina dovode do povećane aktivnosti H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaze u parijetalnim stanicama što rezultira povećanim stvaranjem klorovodične kiseline (Rasheed i sur., 2012).

Uz sve navedeno, stres smanjuje i nastajanje bikarbonata koji neutraliziraju kiselinu u želucu. Smanjena proizvodnja bikarbonata doprinosi većoj kiselosti želuca i potencijalnom oštećenju želučane sluznice.

## 1.3. Bolesti povezane s hipersekrecijom želučane kiseline

### 1.3.1. GERB

Gastroezofagelana refluksna bolest (GERB) je kronično stanje do kojeg dolazi kada želučana kiselina ili žuč utječe nazad u jednjak. Takav refluks iritira sluznicu jednjaka i uzrokuje žgaravicu i kiseli okus u ustima. Dugotrajni GERB može uzrokovati komplikacije poput ezofagitisa, Barretovog jednjaka, pa čak i raka jednjaka. GERB nastaje uslijed nekompetencije donjeg ezofagealnog sfinktera (engl. *lower esophageal sphincter*, LES), koji inače sprječava refluks kiseline nazad u jednjak. Kada je LES previše opušten, tj. oslabljen, kiselina iz želuca prolazi kroz njega i izaziva simptome GERB-a. Odgođeno pražnjenje želuca i prekomjerna težina, mogu povećati intra-abdominalni pritisak, što dodatno doprinosi refluksu kiseline (Kahrilas, 2008).

Rizični čimbenici za razvoj GERB-a uključuju stariju životnu dob, prekomjernu tjelesnu težinu, pušenje, te prisutnost anksioznosti i depresije. Također, manjak tjelesne aktivnosti može povećati rizik od razvoja ove bolesti. Prehrambene navike igraju ključnu ulogu, osobito kiselost hrane, veličina obroka i vrijeme konzumacije u odnosu na spavanje. Redovita rekreativna tjelesna aktivnost može imati povoljan učinak na smanjenje rizika, osim kada se prakticira neposredno nakon obroka (Clarrett i Hachem, 2018).

Najčešći simptomi GERB-a su žgaravica i regurgitacija. Žgaravica se manifestira kao osjećaj pečenja iza prsne kosti, a regurgitacija označava povratak kiseline ili hrane nazad u usta. Kronični kašalj, laringitis i astma su česte posljedice GERB-a, a do njih dolazi zbog iritacija dišnih putova izazvanih izloženošću želučanoj kiselini (Clarrett i Hachem, 2018).

Liječenju GERB-a prvo se pristupa promjenom načina života, a to uključuje izbjegavanje masne hrane, čokolade, kave, tj. hrane koja potiče refluks. Uz to, pacijenta treba savjetovati o važnosti smanjenja tjelesne težine, prestanka pušenja i konzumiranja alkohola. Također, treba spavati na povišenom kako bi se smanjio noćni refluks kiseline (Gyawali i Fass, 2018).

Od lijekova se koriste inhibitori protonske pumpe (IPP), antagonisti H<sub>2</sub> receptora i antacidi. Inhibitori protonske pumpe koriste se za dugoročnu kontrolu kiseline, antacidi za kratkoročno olakšanje simptoma, a antagonisti H<sub>2</sub> receptora kao alternativa IPP-ovima ili prema potrebi kao dodatna terapija. U najtežim slučajevima, gdje nefarmakološka i farmakološka terapija ne pokazuju zadovoljavajuće učinke, potrebna je kirurška intervencija kao što je fundoplikacija.

To je operativni zahvat kojim se jača LES kako bi se spriječio refluks kiseline (Gyawali & Fass, 2018).

### 1.3.2. Peptički ulkus

Peptički ulkus je oštećenje sluznice želuca (gastrični ulkus) ili dvanaesnika (duodenalni ulkus) do kojeg dolazi zbog djelovanja želučane kiseline i pepsina. Duodenalni ulkus je češći i čini skoro 80 % svih peptičkih ulkusa, a preostalih 20 % čini gastrični ulkus. Peptički ulkus nastaje uslijed neravnoteže između agresivnih čimbenika (želučana kiselina i pepsin) i obrambenih mehanizama sluznice želuca i dvanaesnika. Procjenjuje se da čak 5 % do 10 % svjetske populacije tijekom života razvije peptički ulkus. Najčešće se radi o odraslim ljudima srednjih godina, ali to nije pravilo, jer od peptičkog ulkusa mogu oboljeti ljudi svih dobnih skupina. Također, češće pogađa muškarce nego žene (Ramakrishnan i Salinas, 2007).

Nekoliko je glavnih čimbenika koji pogoduju nastanku peptičkog ulkusa. Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* najčešći je uzrok. *H. pylori* oštećuje sluznicu želuca i dvanaesnika te tako omogućava kiselini da izazove daljnja oštećenja na sluznici. Dugotrajna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova također uvelike doprinosi razvoju bolesti jer može doći do iritacije i oštećenja želuca. Važnu ulogu ima i životni stil. Pušenje, konzumacija alkohola i začinjene hrane, kao i izloženost stresu, uvelike doprinose razvoju peptičkog ulkusa, pogoršavanju simptoma i usporavanju zacjeljivanja (Malferteiner i sur., 2009).

Simptomi peptičkog ulkusa mogu biti jako neugodni i narušavati kvalitetu života pacijenata. Bol u trbuhu se često javlja između obroka ili noću, a ublažava se konzumacijom hrane ili uzimanjem antacida. Konzumacija hrane je često problem jer pacijenti često osjećaju nadutost i sitost, čak i nakon malih obroka. To u kombinaciji s boli dovodi do gubitka apetita pa pacijenti često gube na težini, neki i značajno. Moguće je iskusiti i osjećaj pečenja u prsima, kao i povremenu mučninu. Ukoliko dođe do tamne ili krvave stolice, to može ukazivati na krvarenje iz ulkusa i takvo stanje zahtijeva hitnu medicinsku pomoć (Malferteiner i sur., 2009).

Nefarmakološke mjere i njihovo pravilno provođenje imaju važnu ulogu u liječenju i prevenciji nastanka peptičkog ulkusa. U prehrani se preporuča izbjegavati začinjenu hranu, alkohol i kofein, a poželjna je konzumacija hrane bogate vlaknima. Treba jesti manje obroke, ali češće i prestati pušiti. Treba izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove, a ako to nije moguće, treba



izabrati one koji manje iritiraju želudac. Također, treba raditi na maksimalnom smanjenju stresa jer to najčešće dovodi do poboljšanja općeg stanja (Malfertheiner i sur., 2009).

U liječenju se koriste lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline i potiču zacjeljivanje sluznice. Ako se radi i o infekciji *H. pylori*, za eradikaciju se koristi kombinacija antibiotika i inhibitora protonske pumpe. Inhibitori protonske pumpe i antagonisti H<sub>2</sub> receptora koriste se u terapiji jer smanjuju lučenje želučane kiseline i tako smanjuju daljnje oštećenje želučane sluznice. Antacidi neutraliziraju želučanu kiselinu i tako pružaju brzo olakšanje simptoma. Sukralfat i misoprostol djeluju kao citoprotektivi, tj. štite sluznicu želuca i dvanaesnika te tako pomažu u zacjeljivanju ulkusa.

### 1.3.3. Zollinger-Ellisonov sindrom

Zollinger-Ellisonov sindrom je rijetki poremećaj u kojem dolazi do hipersekrecije želučane kiseline zbog tumora (gastrinoma) koji prekomjerno luče hormon gastrin. Ovakvi tumori mogu biti maligni ili benigni, a obično se nalaze u gušterači ili dvanaesniku. Povećana razina gastrina potiče prekomjernu proizvodnju želučane kiseline.

Ovaj poremećaj je rijedak, svake godine dijagnosticiran je u samo 0,5 do 3 slučaja na milijun ljudi. Iako se može javiti kod bilo koga, najčešće je dijagnosticiran kod ljudi u dobi između 20 i 50 godina te se nešto češće javlja kod muškaraca. U oko 80 % slučajeva Zollinger-Ellisonov sindrom nije povezan s drugim stanjima, a u 20 % - 25 % slučajeva javlja se kod osoba koje imaju rijedak genetski poremećaj, tj. multiplu endokrinu neoplaziju tipa 1 (MEN1). Osobe koje u obiteljskoj povijesti imaju MEN1, u većem su riziku da razviju i Zollinger-Ellisonov sindrom (Krampitz i Norton, 2013).

Simptomi Zollinger-Ellisonovog sindroma mogu biti slični simptomima peptičkog ulkusa, ali su obično intenzivniji i otporniji na liječenje. Bol u trbuhu pogoršava se nakon jela i time se razlikuje od boli u trbuhu izazvane peptičkim ulkusom. Takva bol se smanjuje konzumacijom hrane. Prekomjerna količina želučane kiseline može dovesti do proljeva i malapsorpcije masti, što rezultira masnom stolicom (steatoreja). Uslijed malapsorpcije i gubitka apetita dolazi do gubitka težine. Česti simptomi su također mučnina i povraćanje do kojih dolazi zbog iritacije sluznice želuca (Berg i Wolfe, 1991).

Nefarmakološke mjere slične su kao i kod GERB-a i peptičkog ulkusa. Uključuju promjenu prehrambenih navika, tj. izbjegavanje začinjene hrane, kofeina, alkohola i konzumiranje više malih obroka. Uz to, važno je smanjiti stres i redovito ići na preglede jer postoji rizik maligniteta gastrinoma. Upravo zbog toga, redoviti pregledi iznimno su važni za rano otkrivanje i liječenje tumora (Ito i sur., 2013; Krampitz i Norton, 2013).

Liječenju Zollinger-Ellisonovo sindroma pristupa se kombinacijom lijekova, a u nekim slučajevima i kirurškim zahvatom. Inhibitori protonske pumpe (IPP) predstavljaju osnovu liječenja jer vrlo učinkovito smanjuju lučenje želučane kiseline. Antagonisti H<sub>2</sub> receptora mogu se koristiti uz inhibitore protonske pumpe ili kao njihova alternativa. Antacidi se koriste povremeno, samo za brzo olakšanje simptoma. Analozii somatostatina kod nekih pacijenata mogu smanjiti lučenje gastrina pa pokazuju povoljne učinke. Kod tumora koji su lokalizirani može se razmotriti i kirurško uklanjanje. U slučaju malignih tumora ili metastaza, uz kirurško uklanjanje, može biti potrebna i dodatna onkološka terapija (Ito i sur., 2013)

## 2. Obrazloženje teme

Moderni način života obilježen stresom, nezdravom prehranom, pretilošću i povećanom konzumacijom alkohola i duhana, značajno doprinosi razvoju bolesti povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline, što postaje rastući zdravstveni problem. Dodatno, starenje populacije povećava incidenciju bolesti povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline, jer starije osobe imaju veću sklonost ka ovim stanjima.

Unatoč dostupnosti učinkovitih farmakoterapijskih opcija, mnogi pacijenti i dalje ne dobivaju adekvatno liječenje. Nedostatak svijesti o ozbiljnosti simptoma, nepravilna primjena terapije, uz neprovođenje promjena u nezdravom načinu života doprinose ovom problemu.

Ovaj diplomski rad ima za cilj dati pregled terapijskih opcija za liječenje hipersekrecije želučane kiseline, prikazati njihove farmakološke karakteristike i analizirati prednosti i nedostatke.

Razmatranje svih trenutno dostupnih terapijskih opcija, njihovih dobrih i loših strana, te davanje preporuka za njihovu pravilnu primjenu omogućit će bolje razumijevanje kako postići učinkovito i sigurno liječenje za pacijente. Kao stručnjaci za lijekove, ljekarnici mogu značajno utjecati na terapijske ishode kroz edukaciju pacijenata i savjetovanje o pravilnoj primjeni lijekova i smanjenju rizika povezanih s njihovom neracionalnom, dugotrajnom upotrebom.

### 3. Materijali i metode

Budući da je ovaj diplomski rad preglednog tipa, za izradu je korišten pregled dostupne znanstvene i stručne literature o hipersekreciji želučane kiseline. U radu su korišteni *online* dostupni udžbenici iz fiziologije i farmakologije te znanstveni članci kako bi se prikazali i opisali mehanizmi regulacije želučane kiseline, fiziologija parijetalnih stanica i utjecaj različitih farmakoloških sredstava.

Pretraživanje literature provedeno je elektroničkim putem koristeći baze podataka kao što su PubMed i Google Scholar. Ključne riječi korištene za pretraživanje uključivale su: *gastric acid hypersecretion, parietal cells, proton pump inhibitors, H2 receptor antagonist, gastric acid secretion, peptic ulcer disease, gastric emptying*.

Uključeni su radovi koji su objavljeni na engleskom jeziku i dostupni u punom tekstu, a koji se bave hipersekrecijom želučane kiseline, fiziologijom želuca te lijekovima koji se koriste u stanjima povezanim s hipersekrecijom želučane kiseline. Također su obuhvaćeni recenzirani članci, knjige, poglavlja u knjigama i relevantni *online* izvori. Isključeni su radovi koji nisu dostupni u punom tekstu, oni koji su objavljeni na jezicima osim engleskog i hrvatskog, te nerecenzirani članci, kao i radovi koji ne pružaju relevantne podatke za temu istraživanja.

## 4. Rezultati

### 4.1. Antacidi

Antacidi su pripravci koji se koriste za smanjenje neugodnih simptoma uzrokovanih viškom želučane kiseline. Djeluju kao bazne tvari tako da neutraliziraju klorovodičnu kiselinu u želucu, zbog čega se smanjuje iritacija sluznice želuca i jednjaka. U najširoj upotrebi su aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid koji u reakciji s klorovodičnom kiselinom stvaraju sol i vodu, te kalcijev karbonat i natrijev bikarbonat koji u reakciji s klorovodičnom kiselinom stvaraju sol, vodu i ugljični dioksid, prema reakcijama u nastavku (Green i sur., 1975).



Antacidi dolaze u obliku tableta za žvakanje, sirupa i suspenzija. Svaki oblik ima specifične karakteristike koje utječu na brzinu i trajanje djelovanja. Razlikuju se brzo djelujući, sporo djelujući i kombinirani antacidi. Brzo djelujući (natrijev bikarbonat) imaju brz, ali kratkotrajan učinak, a sporo djelujući (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid) sporiji, ali trajniji učinak. Kombinirani antacidi sadrže više sastojaka i tako kombiniraju karakteristike brzih i sporih antacida za optimalno ublažavanje simptoma. Framakokinetika antacida se razlikuje ovisno o sastojcima i obliku. Premda se brzo apsorbiraju iz praznog želuca, prisutnost hrane podiže pH vrijednost na oko 5, zbog čega im se produžuje zadržavanje u želucu i neutralizirajući učinak na 2-3 sata. Antacidi koji sadrže  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Mg}^{2+}$ , se manje apsorbiraju od onih koji sadrže  $\text{NaHCO}_3^-$ . Svi antacidi podižu vrijednost pH urina za oko jednu jedinicu, što može utjecati na eliminaciju lijekova tim putem (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Koriste se za ublažavanje simptoma povezanih s dispepsijom, žgaravicom, GERB-om, peptičkim ulkusom. Također se koriste kao preventivna mjera kod osoba koje su sklone žgaravici nakon jela ili tijekom trudnoće. Često se koriste i za smanjenje rizika od komplikacija kao što su krvarenje iz peptičkog ulkusa ili perforacija (Zinner et al., 1981).

Antacidi se najčešće uzimaju nakon obroka ili prije spavanja kako bi se izbjegli simptomi noćne žgaravice. Tablete treba temeljito sažvakati prije gutanja kako bi se postigao maksimalan učinak, a uzima ih se po potrebi 1 do 2, do maksimalno 4 doze dnevno. Sirupe i suspenzije je potrebno dobro protresti prije upotrebe kako bi se osigurala homogenost aktivnih sastojaka. Njihovo doziranje je 1 do 2 žličice dnevno (10-20 ml), a maksimalne dnevne doze ovise o vrsti pripravka i kreću se u rasponu od 40 do 80 ml dnevno. Uz to, važno je naglasiti da se izbjegava konzumacija alkohola jer on može smanjiti učinkovitost antacida i povećati izlučivanje kiseline (Green i sur., 1975).

Najčešće nuspojave antacida su konstipacija, dijareja (na bazi magnezija) i nelagoda, posebno ako se koriste u velikim dozama ili tijekom dužeg vremenskog perioda. Konstipacija je povezana s antacidima koji sadrže aluminijev hidroksid pa se kod upotrebe takvih antacida preporuča povećanje unosa tekućine i prehrambenih vlakana. S druge strane, antacidi koji sadrže magnezijev hidroksid kao čestu nuspojavu imaju dijareju. Do toga dolazi jer magnezij može dovesti do povećanja crijevne peristaltike i tako uzrokovati mekšu stolicu. Obje nuspojave mogu se izbjeći korištenjem kombiniranih antacida koji sadrže i aluminijev i magnezijev hidroksid jer su njihova djelovanja suprotna i međusobno se poništavaju. Kao nuspojava antacida koji sadrže natrijev bikarbonat ili kalcijev karbonat mogu se pojaviti nadutost i podrigivanje. Do toga dolazi jer u reakciji neutralizacije kao nusprodukt nastaje i ugljični dioksid. Ove nuspojave mogu se izbjeći uzimanjem antacida s antifatulensima koji smanjuju nadutost (Maton i Burton, 1999, Sharkey i MacNaughton, 2018).

Primjena antacida koji sadrže aluminij i magnezij kontraindicirana je kod osoba koje pate od bolesti bubrega, jer, zbog smanjene funkcije bubrega eliminacija aluminijske i magnezijeve može biti znatno smanjena, čime se povećava rizik toksičnosti. Pacijenti sa srčanim bolestima trebali bi izbjegavati antacide koji sadrže natrij jer on može dovesti do zadržavanja tekućine i tako pogoršati srčanu insuficijenciju ili hipertenziju. Antacidi koji sadrže kalcij mogu dovesti do hiperkalcemije, što je posebno važno za pacijente koji boluju od hiperparatireoidizma ili sarkoidoze (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Što se tiče interakcija s drugim lijekovima, zbog promjene pH želuca i urina mogu smanjiti apsorpciju te usporiti eliminaciju nekih lijekova, primjerice tetraciklina, fluorokinolona, ketokonazola, itrakonazola, levotiroksina, alopurinola, pripravaka koji sadržavaju digitalis, itd. Stoga ih se preporučuje uzimati najmanje 2 sata prije ili nakon drugih lijekova (Ogawa i Echizen, 2011).

## 4.2. Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora

Razvoj antagonista H<sub>2</sub>-receptora započeo je sredinom 20. stoljeća kada je prepoznata uloga histamina u stimulaciji sekrecije želučane kiseline. Prvi antagonist H<sub>2</sub>-receptora bio je cimetidin koji je ubrzo nakon dolaska na tržište 1977. godine postao revolucionaran jer je omogućio učinkovitiju kontrolu sekrecije želučane kiseline nego do tada dostupni antacidi. Nakon cimetidina razvijeni su i drugi antagonisti H<sub>2</sub>-receptora, poput ranitidina, famotidina i nizatidina, koji su imali manje neželjenih učinaka od cimetidina (Marks, 1992).

Ranitidin je povučen s tržišta zbog otkrića N-nitrozodimetilamina (NDMA), tvari koja je potencijalno kancerogena za ljude, u određenim serijama lijeka. Cimetidin je još uvijek dostupan u nekim zemljama svijeta, premda ima najlošiji farmakološki profil u usporedbi s drugim lijekovima (antiandrogeno i estrogeno djelovanje, inhibicija CYP enzima i ulazak u farmakokinetičke interakcije). Ovi lijekovi nisu dostupni u Hrvatskoj, kao niti nizatidin. Famotidin je jedini antagonist H<sub>2</sub>-receptora trenutno dostupan Hrvatskoj i to u obliku filmom obloženih tableta, u dozama od 20 i 40 mg (HALMED, 2024).

Molekularni mehanizam djelovanja temelji se na blokiranju H<sub>2</sub>-receptora koji se nalaze na površini parijetalnih stanica želuca. H<sub>2</sub>-receptori su s G-proteinom spregnuti receptori koji, kada se aktiviraju histaminom, stimuliraju adenilat ciklazu da proizvodi ciklički adenozin monofosfat (cAMP). Povećane koncentracije cAMP-a aktiviraju protein kinazu A (PKA), što rezultira povećanim transportom vodikovih (H<sup>+</sup>) iona u lumen želuca putem H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaze (protonske pumpe). Blokadom H<sub>2</sub>-receptora, antagonisti sprječavaju aktivaciju adenilat ciklaze, čime se smanjuje proizvodnja cAMP-a. Smanjena razina cAMP-a rezultira smanjenom aktivnosti protein kinaze A (PKA), a to dovodi do smanjene ekspresije protonskih pumpi na apikalnoj membrani parijetalnih stanica. Ovim mehanizmom smanjuje se ukupna kiselost želučanog soka (Nugent i sur., 2023).

Antagonisti H<sub>2</sub> receptora brzo se apsorbiraju nakon oralne primjene, a maksimalne koncentracije u plazmi obično se postižu unutar 1 do 3 sata nakon doze. Biodostupnost svih antagonista H<sub>2</sub>-receptora u kliničkim ispitivanjima kreće se od 50 % do 70 %, ovisno o specifičnom lijeku. Hrana obično nema značajan utjecaj na apsorpciju, ali u nekim slučajevima je može malo usporiti. Volumen distribucije je umjeren, a vezanje za proteine u plazmi je nisko do umjeren, što im omogućuje djelotvorno širenje kroz tijelo. Svi ovi lijekovi mogu prolaziti kroz placentu i izlučivati se u majčino mlijeko, pa se preporučuje oprez kod trudnica i dojilja. Većina antagonista H<sub>2</sub> receptora metabolizira se u jetri, ali u različitom stupnju. Neki od njih,

poput cimetidina, snažnije inhibiraju jetrene enzime (posebno citokrom P450), što može dovesti do značajnih interakcija s drugim lijekovima. Drugi antagonisti, poput famotidina i nizatidina, imaju minimalni metabolizam putem ovih enzima, što smanjuje rizik od interakcija. Uglavnom se izlučuju putem bubrega, većinom u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije ovih lijekova kreće se od 1 do 3 sata. Kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije, potrebno je prilagoditi dozu kako bi se spriječilo nakupljanje lijeka u organizmu (Lin, 1991).

Koriste se za liječenje raznih stanja povezanih s prekomjernim lučenjem želučane kiseline. Najčešće indikacije su nekomplikirani GERB, gdje pomažu smanjiti simptome žgaravice i refluksa kiseline, te peptički ulkusi, gdje im je glavna zadaća pomoć u zacjeljivanju ulkusa na želucu i dvanaesniku. Koriste se i u liječenju Zollinger-Ellison sindroma. Uz sve navedeno, antagonisti H<sub>2</sub> receptora koriste se i kao prevencija ulkusa izazvanih stresom, pogotovo kod pacijenata koji se nalaze u jedinicama intenzivne njege. Premda su u svim indikacijama manje učinkoviti od inhibitora protonske pumpe, ipak smanjuju sekreciju želučane kiseline za oko 70 % tijekom 24 sata. Budući da je supresija noćne sekrecije kiselina važna za zacjeljivanje duodenalnih ulkusa, najčešće se doziraju navečer, prije spavanja (Sharkey i MacNaughton, 2018; Nugent i sur., 2023).

Kao i svi lijekovi, antagonisti H<sub>2</sub> receptora mogu imati nuspojave, iako su rijetke (<3 %). Najčešće su vezane uz gastrointestinalni sustav, a uključuju dijareju, konstipaciju, mučninu i povraćanje. Također, rijetko se mogu javiti simptomi poput glavobolje, vrtoglavice i umora, ali češće kod intravenske primjene i starijih pacijenata. Hematološke promjene su rijetke, a mogu uključivati smanjenje broja krvnih stanica (leukopenija) ili trombocita (trombocitopenija). Kožne reakcije poput svrbeža i osipa su također rijetke, a uz primjenu cimetidina vezala se ginekomastija zbog povišenih razina prolaktina (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Primjena je kontraindicirana kod osoba koje imaju alergiju na bilo koju komponentu lijeka. Pacijentima s bubrežnom insuficijencijom treba pažljivo prilagoditi doze kako ne bi došlo do nakupljanja lijeka u tijelu. Prolaze placentu i izlučuju se u mlijeku, a premda nemaju teratogeno djelovanje, ipak je potreban oprez tijekom trudnoće i dojenja.

Interakcije antagonista H<sub>2</sub> receptora s drugim lijekovima mogu značajno utjecati na njihovu učinkovitost i sigurnost. Dok je bio na tržištu, cimetidin je imao najveći potencijal ulaska u interakcije s drugim lijekovima jer on inhibira citokrom P450 enzimski sustav (pr. CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6), preko kojega se metabolizira veliki broj lijekova. Takva inhibicija može dovesti do povećanja razine brojnih lijekova supstrata, što vodi do povećanog rizika od



nuspojava. Noviji antagonisti H<sub>2</sub> receptora, famotidin i nizatidin ne utječu na metabolizam drugih lijekova, ali mogu utjecati na apsorpciju lijekova koji trebaju kiselo okruženje da bi se apsorbirali (Sharkey i MacNaughton, 2018). Što se tiče kombinacije antagonista H<sub>2</sub> receptora s antacidima, preporuča se uzimati ih s razmakom od najmanje 1-2 sata jer antacidi mogu smanjiti apsorpciju antagonista H<sub>2</sub> receptora (Marks, 1992).

Kod kontinuirane primjene može se već nakon tri dana razviti tolerancija, koja ne odgovara na povećanje doze lijekova. Smatra se da nastaje zbog povećane sekrecije histamina iz ECL stanica. Uslijed naglog prekida kontinuirane primjene, može doći do rebound fenomena, odnosno povratne hipersekrecije kiseline (Sharkey i MacNaughton, 2018).

## 4.3. Inhibitori protonske pumpe

### 4.3.1. Povijesni razvoj

Razvoj inhibitora protonske pumpe počeo je 70-tih godina prošlog stoljeća kada je otkrivena važnost H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aze (protonske pumpe) u regulaciji lučenja želučane kiseline.

Prvi inhibitor protonske pumpe (IPP) bio je omeprazol. Sintetiziran je 1979. godine, a pušten na tržište 1988. godine. Uvođenje omeprazola predstavilo je revoluciju u liječenje peptičkih ulkusa, GERB-a i ostalih stanja povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline. U usporedbi s, do tada dostupnim, antacidima i antagonistima H<sub>2</sub> receptora, omeprazol je pokazao veću učinkovitost i duže trajanje djelovanja (Shin i Sachs, 2008).

Ubrzo nakon toga, razvijeni su drugi inhibitori protonske pumpe, uključujući lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol.

Razvoj IPP značajno je unaprijedio gastroenterologiju i omogućio učinkovitije i kvalitetnije liječenje bolesti povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline. Zbog svoje učinkovitost i sigurnosti IPP su među najviše primjenjivanim lijekovima diljem svijeta. Iako su sigurni, u novije vrijeme istraživanja su se usmjerila na poboljšanja formulacija i isporuke IPP kako bi im se još dodatno poboljšala učinkovitost te smanjile potencijalne nuspojave i rizici uslijed dugotrajne primjene.

### 4.3.2. Mehanizam djelovanja

Djelovanje inhibitora protonske pumpe temelji se na blokadi specifičnog proteina koji se nalazi na membrani parijetalnih stanica, tj. na blokadi  $H^+/K^+$ -ATP-aze. Protonska pumpa prenosi vodikove ione ( $H^+$ ) iz citoplazme parijetalnih stanica u želučanu šupljinu (u zamjenu za  $K^+$ ), pri čemu mijenja energetska stanja. Protoni se u želučanom lumenu spajaju s kloridnim ionima ( $Cl^-$ ) i nastaje klorovodična kiselina ( $HCl$ ). Za razliku od receptora za gastrin, acetilkolin i histamin koji su smješteni na bazolateralnoj membrani stanice te posredno reguliraju funkciju protonske pumpe (povećavaju, a lijekovi antagonisti smanjuju), sama  $H^+/K^+$ -ATP-aza je smještena na apikalnoj membrani i ključan je protein koji regulira sekreciju kiseline. Stoga je i najvažnija meta djelovanja lijekova. IPP su stoga najučinkovitiji lijekovi u kontroli hiperaciditeta i njim povezanim posljedicama.

$H^+/K^+$ -ATP-aza je heterodimerni protein sastavljen od dvije podjedinice koje su produkti dvaju gena. Gen *ATP4A* kodira  $\alpha$  podjedinicu koja sadrži katalitička mjesta enzima i tvori poru u membrani, a *ATP4B* kodira  $\beta$  podjedinicu, koja sadrži N-terminalnu citoplazmatsku domenu, transmembransku domenu i visoko glikoziliranu izvanstaničnu domenu. Vodikovi ioni vežu se na tri aktivna mjesta prisutna u  $\alpha$  podjedinici, a izlučivanje uključuje konformacijsku promjenu koja omogućuje kretanje protona. Ovo kretanje je uravnoteženo transportom  $K^+$ . Stehiometrija transporta ovisi o pH, varira između dva  $H^+$  i dva  $K^+$  po molekuli ATP-a, do jednog od svakog u kiselijim uvjetima (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Nakon apsorpcije iz tankog crijeva, lijekovi cirkulacijom dolaze do parijetalnih stanica. Ulaze u parijetalne stanice želučane sluznice kao prolijekovi. U kiselom mediju kanalikula parijetalne stanice svi IPP prolaze reakcije dvostruke protonacije do aktivnog oblika koji ima sposobnost vezanja za protonsku pumpu i inhibicije njene funkcije (Strand i sur., 2017; El Rouby i sur., 2018).

Aktiviraju se u kiselom okolišu cijepanjem kiralnog sulfoksidnog spoja u aktivne sulfenske kiseline i/ili sulfenamide. Tako aktivirani spojevi specifično se vežu za cisteinske ostatke transmembranske  $H^+/K^+$  ATP-aze, čime sprječavaju normalan rad enzima. Budući da stvaraju disulfidne kovalentne veze s dva cisteinska ostatka na enzimu (pri čemu je veza s Cys813 ključna i zajednička svim inhibitorima), inhibicija nije reverzibilna, što znači da će lučenje kiseline biti smanjeno sve dok se ne sintetiziraju nove protonske pumpe i ugrade u membranu, za što je potrebno oko 36 sati. Budući da blokiraju posljednji korak u stvaranju kiseline, IPP

učinkovito smanjuju dnevno, bazalno i stimulirano stvaranje kiseline, bez obzira na fiziološki podražaj, za 80–95 % (Strand i sur., 2017).

Za uspješno vezanje IPP ključno je da su protonske pumpe aktivne, a aktivnost se pojačava kao odgovor na stimulaciju hranom. Stoga je važno uzimati IPP prije jela, idealno prije prvog obroka u danu, kako bi lijek postigao maksimalnu koncentraciju u krvi upravo kada su protonske pumpe najaktivnije (El Rouby i sur., 2018).

IPP pokazuju kumulativni učinak na početku liječenja, a to znači da se svakim danom liječenja dodatno smanjuje količina aktivnih protonskih pumpi. Tijekom prvih dana, IPP ne mogu inhibirati sve protonske pumpe jer se one stalno stvaraju. Također, obrokom se aktivira svega 2/3 protonskih pumpi, a one koje ostanu neaktivne ne mogu biti inhibirane. Međutim, već nakon nekoliko dana kontinuiranog uzimanja (3-5), broj novih pumpi koje se stvaraju značajno je smanjen, a velika većina postojećih pumpi je inhibirana. Ovakav kumulativni učinak je razlog zašto pacijenti često primjećuju poboljšanje simptoma nakon nekoliko dana kontinuiranog uzimanja IPP (El Rouby i sur., 2018).

#### 4.3.3. Farmakokinetika

Biodostupnost nakon peroralne primjene varira među različitim inhibitorima protonske pumpe. Omeprazol ima biodostupnost od oko 35%, dok lansoprazol i pantoprazol imaju biodostupnost koja se približava 80%. Intravenozna primjena IPP-a koristi se u akutnim stanjima i u takvim slučajevima koriste se esomeprazol, lansoprazol ili pantoprazol. Hrana može značajno smanjiti apsorpciju IPP, što je razlog za preporuku uzimanja lijeka 30-60 minuta prije obroka (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Svi IPP u velikoj su mjeri vezani za proteine plazme (95-97 %), a eliminiraju se pretežito putem bubrega i u manjoj mjeri fecesom. Metaboliziraju se prvenstveno u jetri preko CYP2C19 i CYP3A4 enzima. Takvom metabolizmu najviše podliježu omeprazol i esomeprazol, a najmanje rabeprazol koji je upravo zato lijek izbora kod politerapije u kojoj se nalaze inhibitori CYP2C19. Metabolizam rabeprazola razlikuje se od metabolizma ostalih IPP jer se minimalno metabolizira putem CYP enzima, svega 20 %. Budući da se većina IPP u velikoj mjeri metabolizira putem CYP2C19, važno je naglasiti da treba obratiti pažnju na farmakogenetičke razlike među pacijentima, tj. na genotip pacijenta (Lin i Kim, 2013).

#### 4.3.4. Primjena

IPP se primjenjuju u farmaceutskim oblicima sa želučanootpornom ovojnicom, kako bi se spriječila protonacija u kiseloj sredini želuca. Obično se uzimaju jednom dnevno, najčešće ujutro prije doručka u dozama od 20 ili 40 mg. Takvim doziranjem postiže se učinkovita inhibicija lučenja kiseline tijekom dana. Ovisno o težini stanja, nekim pacijentima je potrebna i druga doza koja se najčešće uzima navečer prije jela.

Trajanje terapije IPP-ovim uvelike ovisi o samoj dijagnozi bolesti, kao i o kliničkom odgovoru pacijenta. Kod akutnih gastrointestinalnih problema, kao što su peptički ulkus ili erozivni ezofagitis, terapija najčešće traje između 4 i 8 tjedana. Kada se radi o kroničnim stanjima poput GERB-a ili Barrettovog jednjaka, te Zollinger-Ellisonovog sindroma, terapija može potrajati mjesecima ili čak godinama kako bi se održavala remisija bolesti (Shi i Klotz, 2008.)

Ukoliko se primjenjuju kao zaštita želuca uslijed agresivne terapije, kao što je terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima ili kemoterapija, IPP se primjenjuju tijekom cijelog trajanje terapije te nekoliko dana nakon njenog završetka, kako bi se osiguralo zacjeljivanje sluznice želuca.

IPP vrlo su važni u terapiji eradikacije *H. pylori* jer pomažu u samoj eradikaciji i smanjuju rizik od komplikacija, kao što su peptički ulkus ili gastritis. Neizostavan su dio trojne terapije u kojoj se uz njih primjenjuju dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin/metronidazol). Tijekom terapije uzimaju se 2 puta dnevno, prije jela. Preporuka je da se nakon završetka terapije za eradikaciju *H. pylori* inhibitori protonske pumpe nastave uzimati još 4-6 tjedana, uz smanjenje doziranja na jedan puta dnevno (Malfertheiner i sur., 2023).

U bezreceptnom režimu u Hrvatskoj je dostupan samo pantoprazol u dozi od 20 mg. Primjenjuje se jednom na dan, ujutro prije doručka. Za potpuni učinak lijeka, potrebno ga je primjenjivati 2 – 3 dana uzastopno. Bez savjetovanja s liječnikom, ne smije se primjenjivati duže od 4 tjedna (HALMED, 2024).

#### 4.3.5. Nuspojave i rizici dugotrajne primjene

Inhibitori protonske pumpe već su dugo poznati kao učinkoviti i sigurni lijekovi koje pacijenti dobro podnose, ali usprkos tome dolazi do sve veće zabrinutosti zbog pretjeranog propisivanja i razvoja nuspojava uslijed dugotrajne primjene ovih lijekova.

Štetni se učinci javljaju vrlo rijetko, najčešće su gastrointestinalne prirode te uključuju bolove u trbuhu, proljev, konstipaciju, mučninu i povraćanje. Većina ovih simptoma je blaga i nestanu

s vremenom. Zabilježeni su slučajevi miopatija, artralgijske, glavobolje, intersticijskog nefritisa, a prijavljeni su i kožni osipi (Sharkey i MacNaughton, 2018).

Budući da se dugotrajna primjena IPP-a povezuje se s povećanim rizikom od gastrointestinalne infekcije bakterijom *Clostridium difficile*, posebnu pažnju treba posvetiti ukoliko dođe do jakog proljeva jer to može upućivati na infekciju. Smanjenje kiselosti želučanog sadržaja pogoduje razmnožavanju bakterija i omogućava im da lakše dođu do crijeva. Ova infekcija može biti izrazito opasna te izazvati ozbiljne proljeve i kolitis koji mogu završiti hospitalizacijom, pa čak i smrću (Castellana i sur., 2023).

Također, primijećeno je da disbioza crijevne mikroflore do koje može doći uslijed primjene ovih lijekova povećava rizik i od drugih crijevnih infekcija, kao što su infekcije bakterijama roda *Salmonella* i *Campylobacter*.

Istraživanja pokazuju da pacijenti koji koriste IPP imaju povećan rizik za razvoj akutnog intersticijskog nefritisa i kronične bubrežne bolesti u usporedbi s pacijentima koji ih ne koriste. Također, uočena je povezanost ovisna o dozi, tj. doziranje inhibitora protonske pumpe dva puta dnevno predstavlja veći rizik od doziranja jednom dnevno (Lazarus i sur., 2016; Nochaiwong i sur., 2018).

Dokazano je da smanjenje kiselosti želučanog sadržaja uzrokuje smanjenu apsorpciju raznih vitamina i minerala. Najvažnije je istaknuti smanjenu apsorpciju vitamina B12, magnezija i kalcija jer je njihov nedostatak povezan s raznim patološkim stanjima. Smanjenje razina vitamina B12 u serumu može uzrokovati megaloblastičnu anemiju, a rijetko se mogu razviti neurološki simptomi, kao što su simetrična parastezija s gubitkom kožnog osjeta, oslabljen osjet vibracija itd. Premda je kliničko značenje smanjene apsorpcije vitamina B12 izazvano primjenom IPP upitno, kod pacijenata koji su na kroničnoj terapiji i osobito ako su stariji, preporuča se redovito pratiti razine vitamina B12 u serumu kako bi se izbjegle ove ozbiljne nuspojave (Pavlov i sur., 2019).

Dugotrajna primjena IPP smanjuje razine magnezija u serumu, što može dovesti do hipomagnezijemije. Klinički znakovi takvog stanja vežu se za neuromuskularni i kardiovaskularni sustav, a najčešće se manifestiraju kao grčevi mišića koji u najgorim slučajevima mogu dovesti do tetanije i kome. Opasno niske razine magnezija mogu uzrokovati fatalne srčane aritmije, hondrokalcinozu itd. Za bolesnike na dugotrajnoj terapiji s IPP ili kod istodobne primjene digoksina ili diuretika, preporuča se praćenje razine magnezija periodički tijekom liječenja te njegovo nadomještanje u slučaju hipomagnezijemije. Ukoliko dođe do

značajnog deficita koji je povezan s uporabom IPP, liječenje treba prekinuti (Gragossian i sur., 2021).

Smanjenje želučanog pH može dovesti do smanjenja topljivosti kalcija i njegove apsorpcije. Smanjena apsorpcija i raspoloživost kalcija povezuje se s povećanim rizikom od prijeloma kostiju kod pacijenata koji u terapiji koriste IPP tijekom dužeg vremenskog razdoblja, osobito u starijih žena i žena u postmenopauzi.

Hipergastrinemija je nuspojava koja se može javiti kod dugotrajne upotrebe inhibitora protonske pumpe kao odgovor na smanjenu kiselost želuca. Uslijed značajnog smanjenja kiselosti želuca tijelo kompenzira povećanjem proizvodnje gastrina, jer gastrin potiče lučenje kiseline. U normalnim uvjetima, nizak pH u želucu inhibira lučenje gastrina. Međutim, kada se kiselost smanji zbog upotrebe IPP, gastrin se pojačano luči. Ove povišene vrijednosti gastrina obično su u rasponu od 200 do 400 pg/ml, ali u nekim slučajevima mogu biti i značajno veće. Studije su pokazale da su vrijednosti gastrina obično dostižu svoj maksimum u prvih četiri mjeseca nakon početka liječenja s IPP-ovima, a zatim se stabiliziraju. Ovakvo povišenje razina gastrina može dovesti do hiperplazije stanica u sluznici želuca, koje u ekstremnim slučajevima mogu dovesti do malignih promjena, ali to je kod ljudi vrlo rijetko i nedovoljno istraženo pa se smatra da je rizik od ozbiljnih komplikacija vrlo nizak (Dacha et al., 2015).

#### 4.3.6. Interakcije s drugim lijekovima

Iako su IPP relativno sigurni i dobro podnošljivi, mogu stupati u interakcije s drugim lijekovima.

Do farmakokinetičkih interakcija dolazi uslijed promjene pH želuca i zbog toga što je metabolizam IPP posredovan CYP450 enzimima. Zbog povišenih vrijednosti pH želuca može doći do slabije apsorpcije lijekova koji zahtijevaju kiseli medij, kao što su neki inhibitori tirozin kinaza (pr. dasatinib, erlotinib), inhibitori proteaza (pr. atazanavir), antimikotici (pr. itrakonazol) i mikofenolata. Uslijed smanjene apsorpcije (pr. u slučaju itrakonazola AUC je smanjena za 60 %, a kod atazanavira i do 90 %), učinkovitost ovih lijekova značajno je smanjena. Iz ovih razloga, ne preporuča se istovremena uporaba ovih lijekova i inhibitora protonske pumpe. IPP mogu ugroziti i apsorpciju željeza jer se mijenja redoks stanje željeza, odnosno prevladava  $Fe^{3+}$  oblik koje se slabije apsorbira (Tan i Juurlink, 2024).

IPP metaboliziraju se prvenstveno putem CYP2C19 i CYP3A4 enzima, što može dovesti do interakcija s lijekovima koji su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima. Inhibitori CYP2C19 su omeprazol, esomeprazol i lansoprazol, dok je pantoprazol vrlo slabi inhibitor, a jedino omeprazol značajno inhibira CYP3A4. Stoga je omeprazol potrebno izbjegavati u kombinaciji s lijekovima supstratima navedenih enzima, posebice ako imaju usku terapijsku širinu (pr. takrolimus, feniroin, karbamazepin, diazepam, klopidogrel) (Tan i Juurlink, 2024). Klopidogrel je prolijek koji se aktivira putem CYP2C19 u dva koraka, uz ostale enzima koji doprinose aktivaciji u manjoj mjeri. Istraživanja su pokazala da omeprazol kao jaki inhibitor CYP2C19 može smanjiti aktivaciju klopidogrela, a samim time i njegovu učinkovitost u prevenciji tromboembolijskih događaja. Preporuča se izbjegavanje kombinacije omeprazola ili esomeprazola s klopidogrelom i korištenje alternativnih inhibitora protonske pumpe, poput pantoprazola ili rabeprazola jer oni manje djeluju na CYP2C19 i sigurniji su za upotrebu s klopidogrelom (Chang i sur, 2024). Diazepam se također metabolizira putem CYP2C19 i inhibicija tog enzima omeprazolom može povećati koncentracije diazepama, što povećava rizik od sedacije i ostalih nuspojava benzodiazepina (Hagymási i sur., 2012).

Također je važno napomenuti kako klaritromicin može povećati koncentracije omeprazola u plazmi. Istodobna primjena ova dva lijeka povećava rizik od nuspojava omeprazola. Također, kombinacija ova dva lijeka može povećati rizik od produljenja QT intervala, te je potrebno pažljivo praćenje pacijenata

Osim toga, i lijekovi koji su jaki induktori ili inhibitori CYP2C19 i CYP3A4 mogu utjecati na metabolizam IPP, najviše na metabolizam omeprazola, a najmanje rabeprazola, koji se minimalno metabolizira CYP enzimima, no čini se da te interakcije nisu klinički značajne.

Navedeni su samo neki primjeri interakcija inhibitora protonske pumpe s ostalim lijekovima. Svijest o interakcijama ključna je za optimalno upravljanje terapijom pacijenata, izbjegavanje nuspojava i osiguranje terapijske učinkovitosti. Prilikom propisivanja inhibitora protonske pumpe, važno je pažljivo razmotriti potencijalne interakcije i prilagoditi terapijske strategije prema individualnim potrebama pacijenata.

#### 4.3.7. Individualizacija terapije

Individualizacija terapije inhibitorima protonske pumpe uzima u obzir genotip pacijenta. Jedan od polimorfnih gena koji je važan za metabolizam IPP je gen koji kodira CYP2C19. Taj enzim ključan je za metabolizam omeprazola, esomeprazola i lansoprazola. Različiti polimorfizmi gena za CYP2C19 enzim uvelike utječu na brzinu metabolizma inhibitora protonske pumpe što direktno utječe na varijabilnost terapijskog odgovora i potencijalne nuspojave. Najvažnijih polimorfizmi *CYP2C19* nastaju uslijed različite kombinacije alela koji utječu na funkcionalnost enzima, a to su: *CYP2C19\*1* koji je funkcionalni alel s normalnom enzimskom aktivnošću, *CYP2C19\*2* i *CYP2C19\*3* koji su nefunkcionalni aleli te *CYP2C19\*17* alel koji povećava ekspresiju enzima i rezultira bržim metabolizmom (El Rouby i sur., 2018).

Ovisno o kombinaciji navedenih alela, razlikuje se fenotip sporih metabolizatora (gen sadrži oba nefunkcionalna alela, npr. *CYP2C19\*2/CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*2/CYP2C19\*3* ili *CYP2C19\*3/CYP2C19\*3*), intermedijarnih metabolizatora (gen sadrži jedan funkcionalni i jedan nefunkcionalni alel, npr. *CYP2C19\*1/CYP2C19\*2* ili *CYP2C19\*1/CYP2C19\*3*) te brzih i ultrabrzih metabolizatora, čiji geni su kombinacija aktivnih alela (*CYP2C19\*1/CYP2C19\*1*, *CYP2C19\*1/CYP2C19\*17* ili *CYP2C19\*17/CYP2C19\*17*).

Spori metabolizatori sporo metaboliziraju IPP, što dovodi do viših koncentracija lijeka u plazmi. Pacijenti koji su spori metabolizatori imaju povećan rizik od nuspojave i često su im potrebne niže doze lijeka. Pacijenti koji su intermedijarni metabolizatori obično postižu dobar terapijski odgovor standardnim doziranjem, a pacijenti koji su brzi metabolizatori brzo metaboliziraju lijekove, što rezultira nižim koncentracijama lijeka u plazmi pa takvi pacijenti često zahtijevaju veće i češće doze kako bi se postigao željeni terapijski učinak (El Rouby i sur., 2018). To je posebno važno u indikacijama u kojima se IPP moraju primjenjivati u maksimalnim dozama, kao što je eradikacija *H. Pylori* te Zollinger-Ellisonov sindrom.

Pored genetičkih faktora, klinički faktori također igraju ključnu ulogu u individualizaciji terapije. Ovi faktori uključuju dob, tjelesnu težinu te funkciju jetre i bubrega. Stariji pacijenti često imaju smanjenu funkciju jetre i bubrega, što može značajno utjecati na metabolizam i eliminaciju inhibitora protonske pumpe iz organizma. Uzimajući u obzir da su stariji pacijenti podložniji nuspojavama zbog smanjenog klirensa lijekova, očito je da je prilagodba doze često potrebna kako bi se postigao optimalan terapijski odgovor i izbjegle potencijalne nuspojave. Stariji organizam prirodno ima sporiji metabolizam, što može uzrokovati zadržavanje lijekova u tijelu duže od očekivanog, što dodatno naglašava potrebu za pažljivim doziranjem. Ekstremne



tjelesne težine, bilo prekomjerna težina ili pothranjenost, mogu utjecati na distribuciju i metabolizam inhibitora protonske pumpe. Prekomjerna tjelesna težina može povećati volumen distribucije lijeka, što može zahtijevati veću dozu za postizanje terapijske koncentracije. S druge strane, pothranjenost može smanjiti volumen distribucije, povećavajući koncentraciju lijeka u krvi, što može zahtijevati niže doze kako bi se izbjegle nuspojave. Pacijenti s oštećenjem jetre ili bubrega, neovisno o dobi, imaju smanjen kapacitet za klirens inhibitora protonske pumpe, što može dovesti do nakupljanja lijeka u organizmu i povećanog rizika od nuspojava. Jetra je ključna za metabolizam inhibitora protonske pumpe, pa je kod pacijenata s oštećenjem jetre potrebna prilagodba doze kako bi se smanjio rizik od hepatotoksičnosti. Uz to, bubrezi su odgovorni za eliminaciju metabolita lijekova pa pacijenti s oštećenjem bubrega također zahtijevaju pažljivo praćenje i prilagodbu doze kako bi se osigurala sigurnost terapije (Hagymási i sur., 2012).

#### 4.3.8. Nove perspektive i budući razvoj inhibitora protonske pumpe i sličnih lijekova

Jedan od glavnih smjerova razvoja lijekova iz skupine IPP uključuje nove formulacije s produženim oslobađanjem. Takve formulacije omogućavaju stabilniju i kontinuiranu kontrolu lučenja želučane kiseline. Za izradu ovakvih formulacija koriste se razne tehnologije, a među najvažnijim su mikroinkapsulacija i korištenje polimera koji omogućuju kontrolirano otpuštanje aktivne tvari. Ovakvim pristupom postiže se bolja učinkovitost terapije i poboljšava se adherentnost pacijenata. Primjeri ovakvih formulacija su esomeprazol s produženim oslobađanjem i dexlansoprazol. Ove formulacije imaju dvostruku fazu oslobađanja aktivne tvari i tako omogućavaju bolju kontrolu simptoma tijekom 24 sata (Sharma i Bhutada, 2021).

Još jedan od novih pravaca istraživanja u kontroli hipersekrecije želučane kiseline je razvoj molekula s boljim farmakokinetičkim svojstvima i selektivnijim djelovanjem na protonske pumpe. Primjer takvih novih molekula su kalij-kompetitivni blokatori kiseline (engl. *potassium-competitive acid blockers*; P-CABs) koji predstavljaju novu klasu lijekova za kontrolu sekrecije želučane kiseline. Ovi lijekovi djeluju tako da kompetitivno inhibiraju vezanje kalijevih iona na protonskoj pumpi i time blokiraju njenu aktivnost, što rezultira smanjenjem sekrecije želučane kiseline. Ova inhibicija je reverzibilna, ali zbog visokog afiniteta vezanja P-CABs za protonsku pumpu, djelovanje je dugotrajno i stabilno. Još jedna

prednost P-CABs-a je to što djeluju izravno na aktivne i inaktivne protonske pumpe, bez potrebe za prethodnom aktivacijom lijeka. Zbog toga im je početak djelovanja brži u usporedbi s IPP koji zahtijevaju aktivaciju u kiseloj sredini želuca kako bi mogli djelovati samo na aktivne pumpe, a djelovanje duže. Također, prednost P-CABs-a je to što se ne metaboliziraju preko CYP2C19 te nema utjecaja genotipa na individualizaciju. Klinički najznačajniji P-CABs su vonoprazan, odobren u Japanu 2015. godine te u SAD-u kao dio trojne terapije za eradikaciju *H. pylori* 2022., tegoprazan, odobren u Južnoj Koreji 2019. godine i fexuprazan koji je odobren u Južnoj Koreji i Meksiku 2023. (Malfertheiner, 2021).

#### 4.4. Biljni pripravci za liječenje hiperaciditeta

U kontekstu liječenja hiperaciditeta, biljni preparati su često korišteni kao prirodna alternativa ili dopuna konvencionalnoj terapiji, s ciljem smanjenja simptoma i poboljšanja kvalitete života pacijenata. Brojne ljekovite biljke imaju znanstveno dokazano djelovanje u smanjenju želučane kiseline, zaštiti želučane sluznice te ublažavanju upalnih procesa.

Jedna od najpoznatijih biljaka koja se koristi u liječenju hiperaciditeta je kamilica (*Matricaria chamomilla* L.). Kamilica je poznata po svojim protuupalnim svojstvima te blagotvornom djelovanju na gastrointestinalni sustav. Flavonoidi prisutni u kamilici, osobito apigenin, pomažu u smanjenju upale i izlučivanja želučane kiseline, čime se ublažavaju simptomi poput žgaravice i nadutosti. Čaj od kamilice često se preporučuje kao prirodan način olakšanja tegoba povezanih s hiperaciditetom (Srivastava i sur., 2010).

Sladić (*Glycyrrhiza glabra* L.) se koristi za zaštitu želučane sluznice. Glavni aktivni sastojak korijena sladića, glicirizin, može povećati proizvodnju zaštitne sluzi u želucu, čime se smanjuje štetno djelovanje prekomjerne kiseline. Međutim, zbog potencijalnih nuspojava poput povišenog krvnog tlaka i smanjenja razine kalija u krvi, preporučuje se upotreba degliciriziranog sladića (DGL) koji ne sadrži glicirizin, ali zadržava zaštitna svojstva sladića (Murray 2020).

Đumbir (*Zingiber officinale* L.) se tradicionalno koristi za ublažavanje mučnine, ali njegova snažna protuupalna svojstva čine ga korisnim i u liječenju hiperaciditeta. Sastojci poput gingerola i šogaola pomažu u smanjenju upalnih procesa i sprečavaju prekomjerno lučenje želučane kiseline. Osim toga, đumbir potiče probavu, smanjujući tako pritisak na želudac i rizik od refluksa kiseline (Nikkhah i sur., 2019).

Bosiljak (*Ocimum basilicum* L.) ima antiulkusna i protuupalna svojstva, što može pomoći u smanjenju izlučivanja želučane kiseline i zaštiti želučane sluznice. Eterična ulja bosiljka pomažu u smanjenju iritacije i ublažavaju simptome žgaravice. Čaj od bosiljka često se koristi za ublažavanje nelagode uzrokovane hiperaciditetom (Pattanayak i sur., 2010).

Paprena metvica (*Mentha piperita* L.) je poznata po sposobnosti smirivanja želuca, no njena uporaba u liječenju hiperaciditeta zahtijeva oprez. Naime, mentol, aktivni sastojak u metvici, može opustiti donji ezofagealni sfinkter, što može dovesti do vraćanja kiseline u jednjak, osobito kod osoba s GERB-om. Međutim, u malim dozama, paprena metvica može pomoći u smanjenju nadutosti i poboljšanju probave (Chumpitazi i sur., 2018).

Kopriva (*Urtica dioica* L.) je biljka s protuupalnim svojstvima koja mogu pomoći u smanjenju simptoma hiperaciditeta. Čaj od koprive umiruje želudac i smanjuje iritaciju želučane sluznice, dok majčina dušica (*Thymus vulgaris* L.), zahvaljujući svojim antiseptičkim svojstvima, pomaže u smanjenju upale i iritacije u želucu. (Almanea et al., 2019)

Biljni preparati predstavljaju prirodnu i često učinkovitu opciju u liječenju hiperaciditeta. Međutim, važno je napomenuti da njihova primjena zahtijeva oprez, osobito u osoba s kroničnim bolestima ili onih koji uzimaju druge lijekove. Iako mnoge ljekovite biljke imaju dokazane učinke u smanjenju prekomjerne kiselosti želuca, reakcije na ove preparate mogu varirati od osobe do osobe. Stoga je uvijek preporučljivo konzultirati se s ljekarnikom ili liječnikom prije početka korištenja biljnih preparata. Prirodna terapija može biti učinkovit način za ublažavanje simptoma hiperaciditeta, no nikako ne smije biti zamjena za medicinsku terapiju.

Odličan primjer biljnog pripravka za liječenje hiperaciditeta je fitoterapijski pripravak pod trgovačkim nazivom Iberogast, koji se koristi za simptomatsko liječenje različitih gastrointestinalnih poremećaja. Sastoji se od tekućih ekstrakata devet biljaka: kamiličinog cvijeta, sikavičinog ploda, matičnjakovog lista, paprene metvice, gorke ognjice, anđelikinog korijena, kimovog ploda, zeleni običnog rosopasa i sladićevog korijena. Ovaj jedinstveni sastav doprinosi njegovoj sposobnosti da ublaži simptome poput bolova u želucu, osjećaja punoće, meteorizma, želučano-crijevnih grčeva, mučnine i žgaravice (Malfertheiner, 2017).

Primjena Iberogasta indicirana je za liječenje stanja kao što su funkcionalna dispepsija i sindrom nadraženog crijeva, uključujući simptome poput grčeva u želucu. Za odrasle i adolescente starije od 12 godina preporučuje se uzimanje 20 kapi tri puta dnevno, dok se djeci od 6 do 12 godina savjetuje uzimanje 15 kapi tri puta dnevno. Važno je napomenuti da se

Iberogast ne smije primjenjivati kod djece mlađe od 6 godina zbog nedostatka kliničkog iskustva u toj dobnoj skupini.

Duljina primjene ovog lijeka nije ograničena i ovisi o vrsti, ozbiljnosti i tijeku bolesti. Ako simptomi ne nestanu nakon tjedan dana primjene, preporučuje se konzultacija s ljekarnikom ili liječnikom kako bi se isključili organski uzroci. Također, u slučaju pogoršanja simptoma ili pojave novih simptoma tijekom uzimanja, pacijenti trebaju potražiti medicinski savjet.

Iako Iberogast može biti vrlo koristan za ublažavanje gastrointestinalnih simptoma, postoje određene nuspojave i ograničenja koja treba imati na umu. Zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre povezani s primjenom Iberogasta, uključujući zatajenje jetre (Sáez-González i sur., 2016). Pacijenti trebaju biti svjesni znakova oštećenja jetre, kao što su žutilo kože ili očiju, tamna mokraća, svijetla stolica i bol u gornjem dijelu abdomena. Ako se ovi simptomi pojave, liječenje treba odmah prekinuti i potražiti medicinsku pomoć.

Osim toga, Iberogast sadrži 31 vol. % etanola, što odgovara približno 240 mg alkohola po dozi. Zbog sadržaja alkohola, ovaj lijek može biti štetan za osobe koje pate od alkoholizma, trudnice, dojilje, djecu, kao i za osobe s bolestima jetre ili epilepsijom. Stoga je važno da se ove populacije konzultiraju s ljekarnikom ili liječnikom prije početka terapije (HALMED, 2024).

## 5. Rasprava

### 5.1. Neracionalna primjena inhibitora protonske pumpe i rizici

Nekontrolirana i često nepotrebno duga upotreba IPP-a predstavlja ozbiljan problem jer može izazvati nuspojave, kao što su povećana sklonost infekcijama, gubitak koštane mase, prijelomi, nedostatak magnezija i vitamina B12, te kronična bolest bubrega. Glavni čimbenici neracionalne upotrebe uključuju lakoću dostupnosti IPP bez recepta, nedovoljnu informiranost pacijenata o rizicima, liječničke prakse koje ne preispituju potrebu za dugotrajnom terapijom te navike pacijenata koji uzimaju lijekove preventivno ili zbog pogrešne interpretacije simptoma. Ovi čimbenici mogu dovesti do maskiranja ozbiljnijih bolesti, povećanja nuspojava i dodatnih ekonomskih troškova. Kako bi se smanjila neracionalna upotreba IPP, treba poticati edukaciju pacijenata i liječnika, redovito praćenje i evaluaciju terapije te aktivniju ulogu ljekarnika u savjetovanju i praćenju pacijenata (Meyer i sur., 2022). Zaključno, odgovornije korištenje IPP ključno je za smanjenje zdravstvenih rizika, poboljšanje ishoda liječenja i smanjenje nepotrebnih troškova u zdravstvenom sustavu.

### 5.2. Uloga ljekarnika u racionalnom liječenju stanja povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline

Ljekarnici igraju ključnu ulogu u racionalnom liječenju stanja povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline, pružajući podršku pacijentima kroz edukaciju, savjetovanje o pravilnoj primjeni lijekova i praćenje nuspojava. Njihova uloga počinje edukacijom pacijenata o prirodi njihovog stanja, važnosti pravilnog uzimanja lijekova i mogućim komplikacijama neliječenih stanja povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline. Ljekarnici su često prvi zdravstveni radnici s kojima pacijenti dolaze u kontakt i imaju priliku objasniti pacijentima kako već i promjene u načinu života i prehrambenim navikama mogu pomoći u ublažavanju simptoma.

Ljekarnici također savjetuju pacijente o pravilnoj primjeni inhibitora protonske pumpe, antagonista H<sub>2</sub>-receptora i antacida, objašnjavajući im kako i kada uzimati lijekove, koliko dugo terapija treba trajati i što učiniti ako zaborave uzeti dozu. Pravilna primjena lijekova ključna je za njihovu učinkovitost i smanjenje rizika od nuspojava. Nadalje, ljekarnici igraju važnu ulogu u prepoznavanju i upravljanju nuspojavama povezanim s dugotrajnom upotrebom

inhibitora protonске pumpe, kao i svih drugih lijekova u terapiji. Mogu preporučiti redovite kontrole kod liječnika te upozoriti pacijente na simptome koje trebaju pratiti.

Promocija racionalne upotrebe lijekova još je jedan važan aspekt njihove uloge. Ljekarnici mogu pomoći u sprječavanju nepotrebne dugotrajne upotrebe inhibitora protonске pumpe, što je česta pojava. Kroz redovite konzultacije i praćenje terapije, mogu identificirati pacijente koji više nemaju indikaciju za nastavak terapije te ih usmjeriti prema postupnom ukidanju lijeka pod nadzorom liječnika. Kao dio zdravstvenog tima, ljekarnici surađuju s liječnicima kako bi osigurali da pacijenti dobivaju najprikladniju terapiju. Oni mogu pružiti povratne informacije o učinkovitosti i podnošljivosti propisanih lijekova te predložiti alternativne terapijske opcije kada je to potrebno (Meyer i sur., 2022).

S obzirom na to da su mnogi lijekovi za liječenje hipersekrecije želučane kiseline dostupni bez recepta, ljekarnici imaju odgovornost osigurati da pacijenti razumiju kada i kako koristiti ove lijekove. Pacijente treba savjetovati i o nefarmakološkim mjerama, kao što su izbjegavanje začinjene hrane, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola, potaknuti ih da izbjegavaju velike obroke i da ne legnu odmah nakon jela. Uz to, vrlo je važno naglasiti da ako se simptomi ne povuku nakon 2 tjedna kontinuiranog liječenja moraju kontaktirati liječnika. Oni također pomažu u prepoznavanju simptoma koji zahtijevaju liječničku intervenciju i usmjeravaju pacijente prema odgovarajućoj medicinskoj skrbi (Boardman i Heeley, 2015).

Kroz sve ove aktivnosti, ljekarnici značajno doprinose racionalnom liječenju hipersekrecije želučane kiseline, pomažući u smanjenju prevalencije i ozbiljnosti ovih stanja te poboljšanju kvalitete života pacijenata. Njihova stručnost i pristupačnost čine ih ključnim sudionicima u zdravstvenom sustavu, koji osiguravaju sigurnu i učinkovitu upotrebu lijekova.

## 6. Zaključak

Lijekovi za liječenje hipersekrecije želučane kiseline, uključujući antacide, antagoniste H<sub>2</sub>-receptora i inhibitore protonske pumpe, pokazali su se učinkovitima u ublažavanju simptoma i liječenju bolesti povezanih s prekomjernim stvaranjem želučane kiseline. Svaka od ovih skupina lijekova ima specifične mehanizme djelovanja, farmakokinetičke posebnosti, prednosti i nedostake, koje je potrebno poznavati i razumjeti kako bi se za svakog pacijenta odabrao optimalni lijek. Primjena ovih lijekova na ispravan način ključna je za postizanje maksimalne učinkovitosti liječenja i minimiziranje mogućih nuspojava.

Antacidi djeluju brzo i privremeno neutraliziraju kiselinu, pružajući trenutno olakšanje. Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora smanjuju stvaranje kiseline blokirajući djelovanje histamina, dok inhibitori protonske pumpe djeluju dugotrajno inhibirajući enzim odgovoran za izlučivanje kiseline u želucu. Svaka od ovih skupina lijekova ima svoje mjesto u terapiji te njihova primjena mora biti prilagođena specifičnim potrebama pacijenta i prirodi bolesti.

Ključnu ulogu u ispravnoj primjeni ovih lijekova imaju ljekarnici. Kao stručnjaci za lijekove, ljekarnici trebaju osigurati da pacijenti razumiju zašto koriste određene lijekove i kako ih pravilno primjenjivati. Edukacija pacijenata o pravilnoj upotrebi lijekova, mogućim interakcijama i nuspojavama može značajno doprinijeti uspjehu terapije i smanjenju rizika od neželjenih posljedica.

## 7. Literatura

Almanea A, El-Aziz GS, Ahmed MMM. The Potential Gastrointestinal Health Benefits of Thymus Vulgaris Essential Oil: A Review. *Biomed Pharmacol J.* 2019,12(4)

Berg CL, Wolfe MM. Zollinger-Ellison syndrome. *Med Clin North Am*, 1991, 75(4), 903-921.

Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature.* 1993, 361, 315–325

Boardman HF, Heeley G. The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(5), 709-716.

Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 5th ed. [online] 2017. Dostupno na: <https://doctorlib.info/physiology/medical/222.html>.

Brophy S, Jones KH, Rahman MA, i sur. Incidence of Campylobacter and Salmonella infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108, 1094-1100.

Camilleri M. Gastrointestinal Hormones and Regulation of Gastric Emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(1), 3-10.

Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo MV, Haidry R, Eusebi LH. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(6), 541-549.

Chang CC, Chou YC, Chang JY. Effects of treatment with clopidogrel with or without proton pump inhibitor omeprazole on the risk of ischemic stroke: a nationwide cohort study. *Sci Rep*, 2024, 14, 1686.

Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(3), 413-422.

Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*, 2018, 115(3), 214-218.



Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. *Gastroenterology Report*. 2015, 3(3), 201–208.

Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2015, 310-312.

Ogawa R, Echizen H. Drug-Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49, 509–533.

El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(4), 447-460.

Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Phys Rev*, 2019, 100(2), 573-602.

Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, et al. Hypomagnesemia. [Updated 2023 Nov 30]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>

Green FW Jr, Norton RA, Kaplan MM. Pharmacology and clinical use of antacids. *Am J Hosp Pharm*, 1975, 32(4), 425-429.

Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2018,154(2), 302-318.

Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, et al. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, 2011, 12, 873-888.

Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016, str. 1404-1510.

HALMED. Baza lijekova. 2024. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Pristupljeno 31. kolovoza 2024.

Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H<sub>2</sub>-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001, 15(3), 355-370.

Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2003, 6, 163-170.

Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger–Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(3), 307-321.

Kahrilas PJ. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*, 2008, 359(16), 1700-1707.

Krampitz GW, Norton JA. Current Management of the Zollinger-Ellison Syndrome. *Adv Surg*, 2013, 47(1), 59-79

Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*, 2016, 176, 238-246.

Lim YJ. Genetic Susceptibility of Gastroduodenal Disease in Ethnic and Regional Diversity. *Gut Liver*, 2014, 8, 575-576.

Lin JH. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists. *Clin Pharmacokinet*, 1991, 20, 218–236.

Lin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013, 19(1), 25-35.

Liu J, Li X, Fan L, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: an update meta-analysis. *Life Sci*, 2019, 218, 213-223.

Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou J, Peek R, Schulz C, Smith SI, Suerbaum S. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, vol. 9, no. 19.

Malfertheiner P. Acid Suppressant Therapy: a Step Forward with Potassium-Competitive Acid Blockers. *Stomach*, 2021, 19, 94-132.

Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2009, 374(9699), 1449-1461.

Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) Therapy in Gastrointestinal Functional Disorders. *Dig Dis*, 2017, 35, 25-29.

Maton PN, Burton ME. Antacids revisited: A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*, 1999, 57, 855–870.

Marks IN. The H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist Era in Duodenal Ulcer Disease. *Yale J Biol Med*, 1992, 65, 639-648.

Marks RD, Richter JE, Rizzo J, Koehler RE, Spenny JG, Mills TP, Champion G. Omeprazole versus H<sub>2</sub>-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology*, 1994, 106(4), 907-916.

Meyer JC, MacBride-Stewart S, Fadare JO, Abdulrahman Jairoun A, Haque M, Massele A, Kumar S, i sur. Key Considerations From a Health Authority Perspective When Proton Pump Inhibitors Are Used to Treat Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Their Implications. *Cureus*, 2022,14(11), e31918.

Murray MT. Textbook of Natural Medicine. 2020, str. 641–647.

Nikkhah Bodagh M, Maleki I, Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(1), 96-108.

Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, Chongruksut W, Thavorn K. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(2), 331-342.

Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H<sub>2</sub> Blockers. [Ažurirano 11. kolovoza 2024.]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/>.

Ogawa R, Echizen H. Clinically significant drug interactions with antacids. *Drugs*, 2011, 71, 1839-1864.

Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(2), 132-139.

"OpenStax AnatPhys fig.23.4 - The Peritoneum - English labels" at AnatomyTOOL.org by OpenStax, license: Creative Commons Attribution. Source: book 'Anatomy and Physiology',

Dosutpno na: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology>.Pristupljeno: 14. 7. 2024.

Pattanayak P, Behera P, Das D, Panda SK. Ocimum sanctum Linn. A reservoir plant for therapeutic applications: An overview. *Pharmacogn Rev*, 2010, 4(7), 95-105.

Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, et al. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh*, 2019, 91, 122-129.

Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic Ulcer Disease. *Am Fam Phys*, 2007, 76(7), 1005-1012.

Rasheed N, Rasheed N, Alghasham A. Central dopaminergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: Short review. *Ad Pharmacol Sci*, 2012, 2012(1), 182671.

Sáez-González E, Conde I, Díaz-Jaime FC, Benlloch S, Prieto M, Berenguer M. Iberogast-Induced Severe Hepatotoxicity Leading to Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(9), 1364-1365.

Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 2008,134(7),1842-1860.,

Sharkey KA, MacNaughton WK. Pharmacotherapy for Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (ur. Brunton LL, Knollmann JC), 13th Edition, McGraw Hill, NewYork 2018, 909-929.

Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64, 935–951.

Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10, 528-534.

Sharma SS, Bhutada PG. Formulation and evaluation of dexlansoprazole extended-release tablet. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2021, 17(03), 191-197.

Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*, 2017, 11(1), 27-37.

Suissa A, Delaney JA. Proton pump inhibitor use and the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2019, 96(3), 514-526.

Tan CM, Juurlink DN. Navigating Drug Interactions with Proton Pump Inhibitors. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(7), e2419818.

Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, et al. A proton pump inhibitor (omeprazole) affects absorption of vitamin B12. *Ann Intern Med*, 1997, 127, 364-365.

Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet*, 1981, 153(2), 214-220.

Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, Micucci M, Corazza I, Pica R, de Biase D, Gallo CG, Hong W. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*, 2021, 9(12), 2763-2777.

## 8. SAŽETAK

Želučana kiselina ključna je za normalnu probavu i apsorpciju hranjivih tvari te ima važnu ulogu u zaštiti probavnog sustava od patogena. Međutim, hipersekrecija želučane kiseline može uzrokovati značajne zdravstvene probleme, uključujući gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), peptički ulkus i Zollinger-Ellisonov sindrom. Ove bolesti imaju kronični tijek, proučene su neugodnim simptomima te značajno narušavaju kvalitetu života oboljelih.

Ovim preglednim radom prikazane su farmakološke karakteristike lijekova koji se koriste za kontrolu hipersekrecije želučane kiseline, uključujući antacide, antagoniste histaminskih H<sub>2</sub>-receptora i inhibitore protonske pumpe. Svaka od ovih skupina lijekova ima specifične mehanizme djelovanja, farmakokinetičke osobnosti, prednosti i nedostatke, koje je potrebno poznavati i razumjeti kako bi se za svakog pacijenta odabrao optimalni lijek. Inhibitori protonske pumpe su najučinkovitija terapija te se danas koriste kao glavna terapijska opcija kod poremećaja hiperaciditeta. Međutim, njihova dugotrajna primjena zahtijeva pažljivo praćenje zbog potencijalnih nuspojava, uključujući malapsorpciju vitamina i minerala, povećan rizik od prijeloma i infekcija.

Ključnu ulogu u ispravnoj primjeni lijekova imaju ljekarnici. Kao stručnjaci za lijekove, trebaju osigurati da pacijenti razumiju zašto koriste određene lijekove i kako ih pravilno primjenjivati. Edukacija pacijenata o pravilnoj upotrebi lijekova, mogućim interakcijama i nuspojavama može značajno doprinijeti uspjehu terapije i smanjenju rizika od neželjenih posljedica.

## 8. SUMMARY

Gastric acid is crucial for normal digestion and absorption of nutrients and plays an important role in protecting the digestive system from pathogens. However, hypersecretion of gastric acid can lead to significant health problems, including gastroesophageal reflux disease (GERD), peptic ulcers, and Zollinger-Ellison syndrome. These conditions have a chronic course, are accompanied by unpleasant symptoms, and significantly impair the quality of life of affected individuals.

This review presents the pharmacological characteristics of drugs used to control gastric acid hypersecretion, including antacids, histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors. Each of these drug classes has specific mechanisms of action, pharmacokinetic properties, advantages, and disadvantages that need to be understood to select the optimal medication for each patient. Proton pump inhibitors are the most effective therapy and are currently used as the main therapeutic option for hyperacidity disorders. However, their long-term use requires careful monitoring due to potential side effects, including malabsorption of vitamins and minerals, increased risk of fractures, and infections.

Pharmacists play a key role in the correct application of these medications. As medication experts, they should ensure that patients understand why they are using certain drugs and how to use them properly. Educating patients on the correct use of medications, possible interactions, and side effects can significantly contribute to the success of therapy and reduce the risk of adverse outcomes.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Lijekovi u liječenju hipersekrecije želučane kiseline

**Dora Petras**

### SAŽETAK

Želučana kiselina ključna je za normalnu probavu i apsorpciju hranjivih tvari te ima važnu ulogu u zaštiti probavnog sustava od patogena. Međutim, hipersekrecija želučane kiseline može uzrokovati značajne zdravstvene probleme, uključujući gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), peptički ulkus i Zollinger-Ellisonov sindrom. Ove bolesti imaju kronični tijek, praćene su neugodnim simptomima te značajno narušavaju kvalitetu života oboljelih.

Ovim preglednim radom prikazane su farmakološke karakteristike lijekova koji se koriste za kontrolu hipersekrecije želučane kiseline, uključujući antacide, antagoniste histaminskih H<sub>2</sub>-receptora i inhibitore protonske pumpe. Svaka od ovih skupina lijekova ima specifične mehanizme djelovanja, farmakokinetičke posebnosti, prednosti i nedostatke, koje je potrebno poznavati i razumjeti kako bi se za svakog pacijenta odabrao optimalni lijek. Inhibitori protonske pumpe su najučinkovitija terapija te se danas koriste kao glavna terapijska opcija kod poremećaja hiperaciditeta. Međutim, njihova dugotrajna primjena zahtijeva pažljivo praćenje zbog potencijalnih nuspojava, uključujući malapsorpciju vitamina i minerala, povećan rizik od prijeloma i infekcija.

Ključnu ulogu u ispravnoj primjeni lijekova imaju ljekarnici. Kao stručnjaci za lijekove, trebaju osigurati da pacijenti razumiju zašto koriste određene lijekove i kako ih pravilno primjenjivati. Edukacija pacijenata o pravilnoj upotrebi lijekova, mogućim interakcijama i nuspojavama može značajno doprinijeti uspjehu terapije i smanjenju rizika od neželjenih posljedica.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranice, 5 grafičkih prikaza i 63 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: sekrecija želučane kiseline, gastroezofagealna refluksna bolest, peptički ulkus, antacidi, blokatori H<sub>2</sub> receptora, inhibitori protonske pumpe, indikacije, nuspojave

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Doc. dr. sc. Maja Bival Štefan**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Laura Nižić Nodilo**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2024.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Medications in the treatment of gastric acid hypersecretion

**Dora Petras**

#### SUMMARY

Gastric acid is crucial for normal digestion and absorption of nutrients and plays an important role in protecting the digestive system from pathogens. However, hypersecretion of gastric acid can lead to significant health problems, including gastroesophageal reflux disease (GERD), peptic ulcers, and Zollinger-Ellison syndrome. These conditions have a chronic course, are accompanied by unpleasant symptoms, and significantly impair the quality of life of affected individuals.

This review presents the pharmacological characteristics of drugs used to control gastric acid hypersecretion, including antacids, histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors. Each of these drug classes has specific mechanisms of action, pharmacokinetic properties, advantages, and disadvantages that need to be understood to select the optimal medication for each patient. Proton pump inhibitors are the most effective therapy and are currently used as the main therapeutic option for hyperacidity disorders. However, their long-term use requires careful monitoring due to potential side effects, including malabsorption of vitamins and minerals, increased risk of fractures, and infections.

Pharmacists play a key role in the correct application of these medications. As medication experts, they should ensure that patients understand why they are using certain drugs and how to use them properly. Educating patients on the correct use of medications, possible interactions, and side effects can significantly contribute to the success of therapy and reduce the risk of adverse outcomes.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 5 figures and 63 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** gastric acid secretion, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, antacids, H<sub>2</sub> receptor blockers, proton pump inhibitors, indications, side effects

**Mentor:** **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Reviewers:** **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Bival Štefan, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Laura Nižić Nodilo, Ph.D.** *Assistant Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2024.