

Beata Łebkowska-Wieruszewska, Cristiana Galant, Krzysztof Bourdo,  
Artur Burmańczuk

## **Możliwości zastosowania inhibitorów pompy protonowej w terapii wrzodów trawieńca u małych przeżuwaczy**

*Katedra Farmakologii, Toksykologii i Ochrony Środowiska, Wydział Medycyny  
Weterynaryjnej, UP w Lublinie*



Ryc. 1. (zdj. Beata Łebkowska-Wieruszewska)

### **1. Problem owrzodzeń trawieńca u przeżuwaczy**

W nowoczesnych, intensywnych systemach chowu zwierząt istnieje ogromna presja, by maksymalizować produkcję mięsa lub mleka w celu zaspokojenia popytu rynkowego przy jednoczesnym osiągnięciu optymalnej rentowności. Jednak stosowanie diet o wysokiej zawartości skrobi, mających zaspokajać potrzeby metaboliczne zwierząt, może zwiększać podatność na zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Wśród tych schorzeń szczególnie niepokojące są wrzody trawieńca, ponieważ mogą one znacząco wpływać na zdrowie i wydajność zwierząt.

Owrzodzenia trawieńca zdefiniowano jako lokalny proces autotrawienia śluzówki. Etiologia owrzodzeń trawieńca jest nadal niejasna. Prawdopodobnie rozwija się pod wpływem kwaśnej aktywności peptycznej lub jest wynikiem warunków fizjologicznych, w których

śluzówka nie może przeciwstawić się destrukcyjnemu działaniu soku żołądkowego, ponieważ równowaga między procesami ochronnymi i destrukcyjnymi jest zaburzona. Zmiany te wynikają z zaburzenia równowagi między mechanizmami obronnymi błony śluzowej trawieńca a działaniem czynników uszkodzających, takich jak urazy mechaniczne (obecność czynników ściernych, takich jak błonnik, geoosady i trichobezoary), stres, zaburzenia mikrobiologiczne w przewodzie pokarmowym (przerost flory bakteryjnej) oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ponadto do czynników sprzyjających powstawaniu wrzodów zalicza się wiek, warunki atmosferyczne, system utrzymania, stres a także niedobory minerałów, w tym głównie miedzi. Najczęściej jednak powodem owrzodzeń trawieńca jest nadkwaśność związana z dietą bogatą w łatwo przyswajalne węglowodany co prowadzi do wysokich stężeń lotnych kwasów tłuszczowych (luminalnych kwasów tłuszczowych), co powoduje przeciążenie komórkowych systemów regulujących pH. Następnie dochodzi do obrzęku i uszkodzenia komórek nabłonka, doprowadza to do modyfikacji bariery śluzówkowej, przez co ochrona przed wsteczną dyfuzją protonów zostaje naruszona.

Wprowadzono system klasyfikacji w celu oceny stopnia ciężkości lub przewlekłości owrzodzeń trawieńca, a następnie zmodyfikowano go, uwzględniając cztery podtypy owrzodzeń trawieńca typu 1 (Tabela 1). Nieperforujące owrzodzenia trawienne, którym może towarzyszyć poważna utrata krwi, klasyfikuje się jako owrzodzenia typu 1 i 2, natomiast owrzodzenia perforujące z miejscowym i rozlanym zapaleniem otrzewnej klasyfikuje się jako owrzodzenia typu 3 i 4. Typ 5 to perforacja z zapaleniem otrzewnej w obrębie klatki piersiowej. Objawy kliniczne mogą być różnorodne w zależności od stopnia zaawansowania zmian, jak wyżej wspomniano od nieperforujących do perforujących z rozlanym zapaleniem otrzewnej.

Tabela 1 . Klasyfikacja i obraz kliniczny wrzodów trawieńca przeżuwaczy.

| <b>Typ wrzodu</b>                               | <b>Charakterystyka zmian</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Objawy kliniczne</b>                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Typ 1</b> – Nadżerki / nieperforujące wrzody | <b>1a-</b> minimalne uszkodzenie błony śluzowej<br><b>1b-</b> lokalne przekrwienia<br><b>1c-</b> zmiany podobne do krateru i pokryte włóknikiem<br><b>1d-</b> widoczne zmarszczki promieniste z punktem centralnym | Często bezobjawowe. Możliwe: zmienny apetyt, niestrawność, zmniejszone pobieranie paszy, kolki, wychudzenie, ciemniejszy kał, zgrzytanie zębami |
| <b>Typ 2</b> – Wrzód krwawiący                  | Owrzodzenia penetrujące do naczyń w podśluzówce – krwawienie bez perforacji                                                                                                                                        | Nagłe przerwanie jedzenia, spadek mleczności, blade/kredowobiałe błony śluzowe, tachykardia (HR 100–140/min), tachypnoe,                        |

|                                                                                                                                               |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               |                                                                                                        | czarny mazisty kał, ból brzucha, stękanie, anemia, odwodnienie, osłabienie, atonia żwacza                                                                                                     |
| <b>Typ 3</b> – Perforacja z miejscowym zapaleniem otrzewnej                                                                                   | Ograniczony wyciek treści do jamy brzusznej, odczyn zapalny i zrosty z sąsiednimi narządami            | Apatia, anoreksja, przekrwienie spojówek, niestrawność, atonia żwacza, ostrożny chód, zmniejszone oddawanie kału lub biegunka, temp. ciała zazwyczaj w normie                                 |
| <b>Typ 4</b> – Perforacja z rozlanym zapaleniem otrzewnej<br><br><b>Typ 5</b> - perforacja z zapaleniem otrzewnej w obrębie kaletki sieciowej | Całkowite przerwanie ściany trawieńca, masywny wyciek treści do jamy brzusznej, śmiertelność w 24–48 h | Nagłe pogorszenie stanu u pozornie zdrowego zwierzęcia, brak apetytu, tachykardia, tachypnoe (>50/min), gorączka, stękanie, napięcie i bolesność powłok brzusznych, odma otrzewnowa, biegunka |

Pomimo wysokiego rozpowszechnienia i potencjalnej ciężkości tych zmian, nadal brakuje kompleksowych informacji dotyczących metod diagnostycznych (które najczęściej opierają się na badaniach pośmiertnych), strategii zapobiegania oraz skutecznego leczenia.

Ekonomiczne konsekwencje wrzodów trawieńca są istotne, gdyż wpływają negatywnie na produkcję mleka, odporność, pobieranie paszy i przyrosty masy ciała. Co ważniejsze, znacząco pogarszają dobrostan zwierząt.

## 2. Możliwości terapii owrzodzeń u przeżuwaczy

Leczenie owrzodzeń trawieńca u przeżuwaczy w praktyce klinicznej dotyczy głównie przypadków typu 2 i 3, pod warunkiem szybkiego postawienia diagnozy. Terapia obejmuje intensywne postępowanie objawowe: leczenie wstrząsu hipowolemicznego poprzez dożylnie podanie płynów elektrolitowych (dostosowanych na podstawie parametrów równowagi kwasowo-zasadowej), terapię niedokrwistości (transfuzja krwi, suplementacja witamin K i AD<sub>3</sub>E), a także antybiotykoterapię (penicyliny w wysokich dawkach) w przypadku zapalenia otrzewnej. Równocześnie zaleca się unikanie NLPZ i kortykosteroidów oraz zapewnienie zwierzętom optymalnych warunków środowiskowych i żywieniowych – opartych na sianie wysokiej jakości, przy ograniczeniu kiszzonek i drobno zmielonej paszy treściwej.

Kluczowym elementem skutecznej terapii jest zahamowanie wydzielania kwasu solnego (HCl), co umożliwia regenerację błony śluzowej. Wydzielanie HCl stymulowane jest

przez gastrynę, acetylocholinę i histaminę, co uzasadnia stosowanie zarówno antagonistów receptora  $H_2$  ( $H_2RA$ ), jak i inhibitorów pompy protonowej (IPP).  $H_2RA$ , takie jak famotydyna, ranitydyna i cymetydyna, wykazywały częściową skuteczność u przeżuwaczy – famotydyna była efektywna u dorosłych wołów, lecz jej skuteczność szybko spadała, wymagając częstych podań. Ranitydyna i cymetydyna działały u owiec i cieląt, jednak skuteczność uzyskiwano wyłącznie przy bardzo wysokich dawkach. Alternatywne leczenie obejmuje stosowanie środków powlekających (sukralfat), analogów prostaglandyn czy środków zobojętniających kwas, takich jak wodorotlenek glinu czy magnezu, które jednak tracą skuteczność wskutek rozcieńczania treścią żwacza. Inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol (OPZ) czy pantoprazol (PTZ), stanowią obecnie najbardziej obiecującą grupę leków gastroprotekcyjnych u przeżuwaczy (Ryc. 2).



**Ryc. 2. Inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol (OPZ) czy pantoprazol (PTZ), stanowią obecnie najbardziej obiecującą grupę leków gastroprotekcyjnych u przeżuwaczy (zdj. Beata Łebkowska-Wieruszewska)**

OPZ, szeroko stosowany u różnych gatunków zwierząt, skutecznie hamuje wydzielanie  $HCl$  poprzez nieodwracalne blokowanie  $H^+/K^+-ATPazy$  w komórkach okładzinowych. Wykazano, że pojedyncza dawka zmniejsza wydzielanie kwasu nawet przez 24 godziny. OPZ jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi u bydła, owiec i kóz, najczęściej w formie pasty doustnej opracowanej dla koni. Skuteczność tego postępowania jest jednak ograniczona

– szczególnie u dorosłych przeżuwaczy, u których niska biodostępność doustna i doodbytnicza wynika z degradacji w żwaczu oraz efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Choć u cieląt karmionych preparatami mlekozastępczymi OPZ skutecznie podnosi pH trawieńca, u zwierząt starszych efekt terapeutyczny pozostaje ograniczony.

PTZ jawi się jako bardziej perspektywiczny IPP w terapii wrzodów trawieńca. Jest stabilniejszy chemicznie, działa dłużej i dostępny jest w postaci iniekcyjnej, co umożliwia skuteczne ominięcie barier wynikających z obecności żwacza. PTZ, będący lipofilną pochodną benzimidazolu ( $pK_a = 4,0$ ), cechuje się silnym i długotrwałym hamowaniem wydzielania HCl. Retrospektywne badania dokumentują jego zastosowanie u bydła, alpak, owiec, kóz, jaków i wielbłądów. Badania eksperymentalne na źrebiętach, alpakach i cielętach potwierdziły, że podanie dożylnie skutecznie podnosi pH żołądka i hamuje wydzielanie kwasu solnego.

Jednakże różnice międzygatunkowe odnośnie wrażliwości i farmakokinetyki leków, mogą prowadzić do nieprzewidzianych efektów, jeśli leki te stosowane są bez zrozumienia ich działania u docelowego gatunku. Z tych powodów znajomość właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych/farmakodynamicznych (losy leków od wchłaniania do wydalania i na poziomie receptorowym) oraz profilu bezpieczeństwa każdego leku, jest kluczowa dla prawidłowego stosowania inhibitorów pompy protonowej w weterynarii.

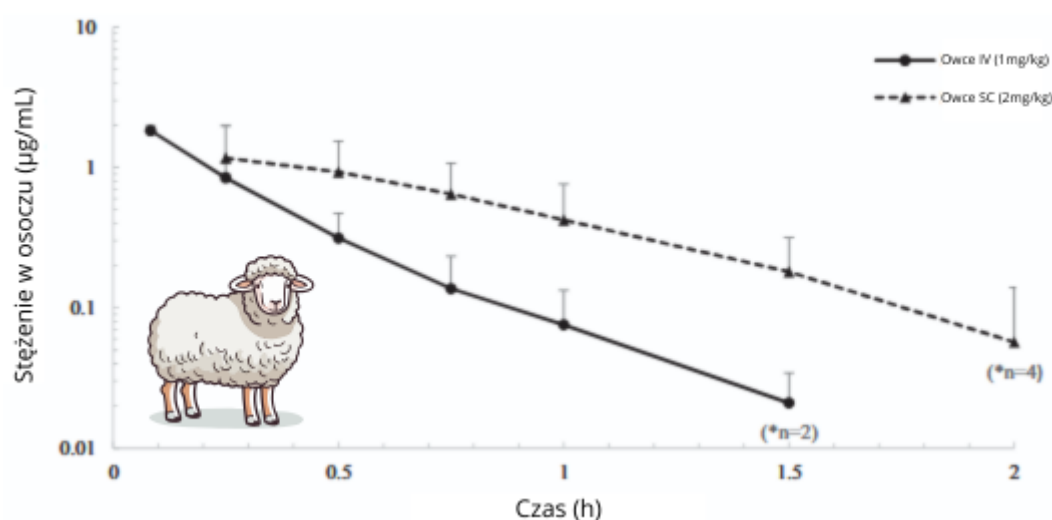
### **3. Badania własne omeprazolu**

Badanie porównywało farmakokinetykę OPZ u owiec i kóz po jednorazowym podaniu dożylnym (1 mg/kg) oraz podskórnym (2 mg/kg)..

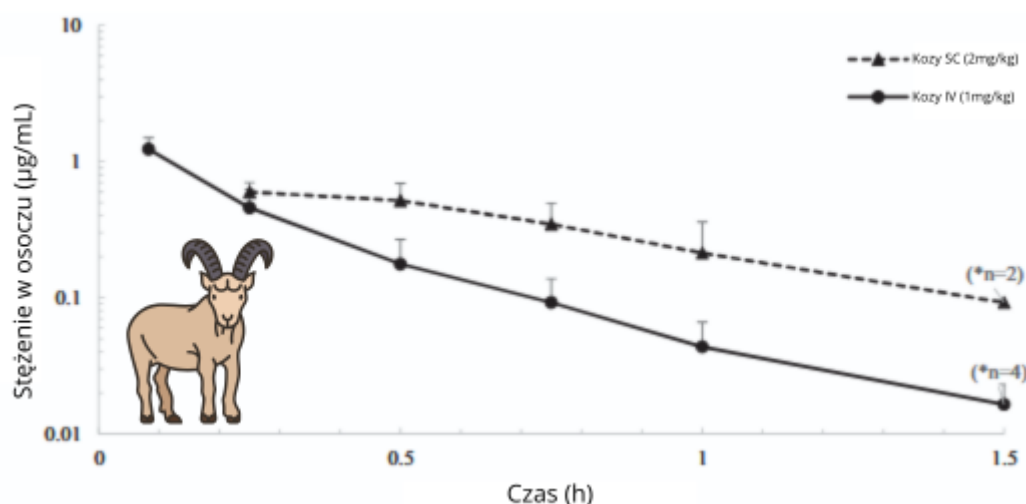
Nie zaobserwowano znaczących różnic w ekspozycji systemowej (AUC) zarówno pomiędzy gatunkami jak i pomiędzy drogami podania leku. W wypadku owiec oraz przy drodze podania dożylniej (IV) parametr AUC był nieznacznie wyższy. Oznacza to, że u owiec dochodzi do wchłaniania większej ilości leku a podanie podskórne (SC) jest mniej efektywne niż IV podanie leku. U obu gatunków już po 1,5 h omeprazol nie był wykrywany w osoczu, a okres półtrwania okazał się krótki (owce: 0,20 h; kozy: 0,31 h). Mimo krótkiego czasu, w którym jesteśmy w stanie wykryć omeprazol w osoczu, nie ma konieczności częstszego jego podawania. Jest to spowodowane tym że, jest to lek, który kumuluje się w kwaśnym środowisku kanalików sekrecyjnych komórek okładzinowych, wiążąc się z podjednostką  $\alpha$  pompy  $H^+/K^+$ -ATPazy, prowadząc do nieodwracalnego wyłączenia enzymu. Zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego będzie obecne aż do syntezy nowych pomp protonowych. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w absolutnej biodostępności pomiędzy kozami a owcami po podaniu SC, jednak kozy charakteryzowały się większą objętością dystrybucji po

podaniu IV. Obserwowane biodostępności u obu gatunków przy drodze podania SC, wskazują na możliwą alternatywę wobec podania dożylnego. Biodostępność osiągnęła wysokie wartości (~80%), przy porównywalnym średnim czasie wchłaniania. Klirens był szybki u obu gatunków, ze stosunkowo wysokim współczynnikiem ekstrakcji (43% u kóz, 30% u owiec). Po podaniu SC, czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku ( $T_{max}$ ) był podobny u obu gatunków i wynosił 0,25 h. Jednak u owiec osiągnięto wyższe szczytowe stężenie ( $C_{max}$ ) niż u kóz. Może być to związane z szybszą absorpcją omeprazolu przez owce. Niemniej jednak średni czas absorpcji (MAT) nie różnił się istotnie między gatunkami, co już może wskazywać na podobne ogólne procesy absorpcyjne po podaniu podskórnym u obu gatunków.

Interpretacja wyników wskazuje, że mimo pewnych różnic w parametrach farmakokinetycznych, ogólna ekspozycja systemowa po podaniu IV i SC była porównywalna między gatunkami. Krótki okres półtrwania i szybki klirens mogą jednak ograniczać czas działania leku, co sugeruje konieczność dalszej optymalizacji schematów dawkowania. Z praktycznego punktu widzenia droga SC wydaje się preferowana w warunkach terenowych, ze względu na łatwość aplikacji i wysoką biodostępność.



**Ryc. 3. Krzywe półlogarytmiczne średnich stężeń omeprazolu w osoczu w zależności od czasu po podaniu dożylnym (IV, 1mg/kg) i podskórnym (SC, 2mg/kg) u owiec.**



Ryc.

4. Krzywe półlogarytmiczne średnich stężeń omeprazolu w osoczu w zależności od czasu po podaniu dożylnym (IV, 1mg/kg) i podskórnym (SC, 2mg/kg) u kóz.

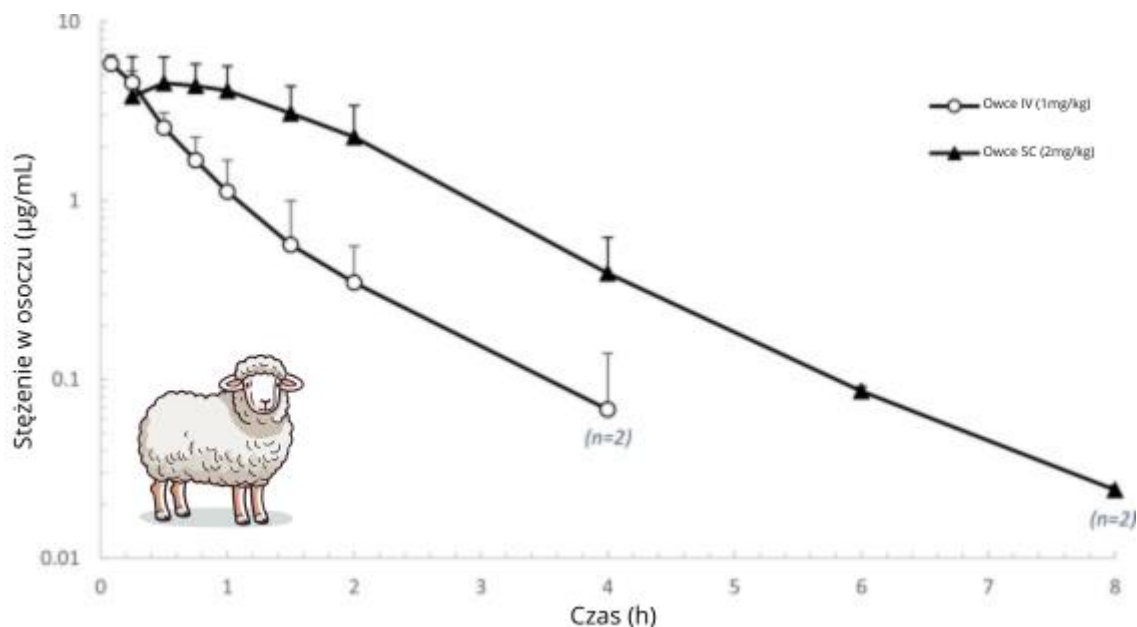
#### 4. Badania własne pantoprazolu

Badanie porównywało farmakokinetykę PTZ u owiec i kóz po jednorazowym podaniu dożylnym (IV) oraz podskórnym (SC).

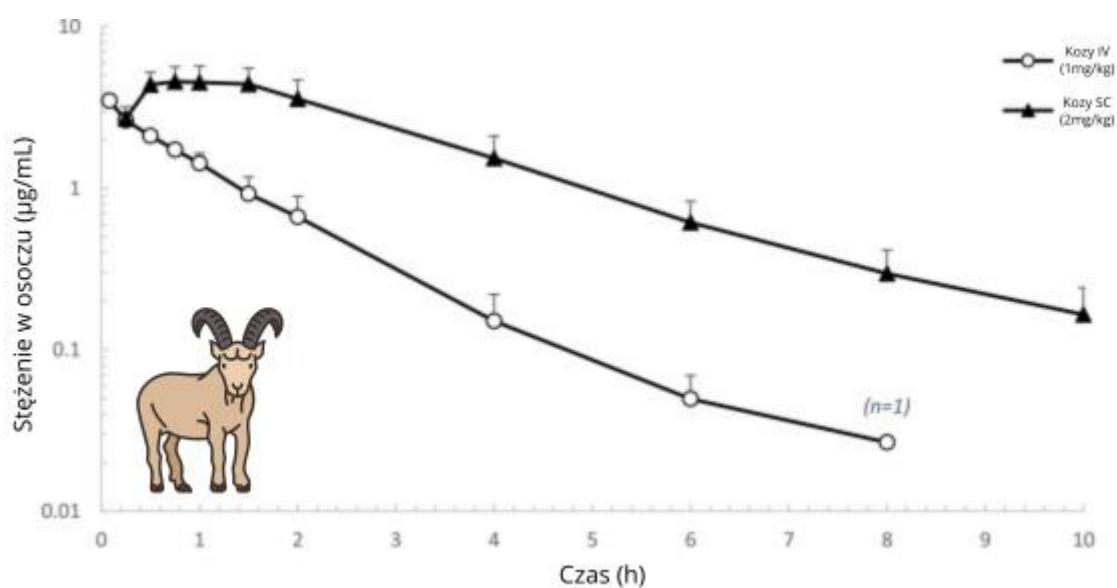
Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) była podobna u obu gatunków. W wypadku kóz oraz przy drodze podania SC parametr AUC był nieznacznie wyższy. Porównując z innymi gatunkami (np. alpaki, lamy, konie i bydło) wskazuje, że wartości AUC u owiec i kóz mieszczą się pomiędzy obserwowanymi u innych przeżuwaczy, nie mniej, u owiec okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) był krótszy zarówno przy podaniu IV (0,5 h) jak i SC (0,7 h), co związane z większą objętością dystrybucji w porównaniu do kóz (kolejno: 1 h, 1,6 h). Różnice w  $t_{1/2}$  u małych przeżuwaczy mogą wynikać z odmiennej zawartości tkanki tłuszczowej, różnic w białkach osocza oraz wrażliwości na enzymy metabolizujące. Klirens, czyli szybkość usuwania leku z osocza był porównywalny u obu gatunków, a wartości współczynnika ekstrakcji – niskie. Może to wskazywać na słaby udział narządów eliminujących w usuwaniu PTZ. Po podaniu SC wartość czasu, w którym osiągnięto maksymalne stężenie leku ( $T_{max}$ ) różnił się u owiec, gdzie  $T_{max}$  wyniósł 0,5 h, a u kóz 1 h. Jednak u obu gatunków osiągnięto zbliżone szczytowe stężenie ( $C_{max}$ ). Średni czas wchłaniania (MAT) przewyższał okres półtrwania, co wskazuje na możliwość występowania zjawiska flip-flop (sytuacja, w której szybkość absorpcji jest wolniejsza niż eliminacja). Biodostępność była pełna (>100%), co może wynikać z niewielkiego efektu nieliniowości przy wyższych dawkach.

Z praktycznego punktu widzenia droga SC zapewniała pełną biodostępność i dłuższy  $t_{1/2}$  w porównaniu z podaniem IV, co czyni ją korzystną w warunkach terenowych. Mimo że

PTZ cechował się krótkim okresem półtrwania u obu gatunków, jego nieodwracalne wiązanie z pompą protonową zapewnia wydłużony efekt farmakodynamiczny (podwyższenie pH żołądka przez wiele godzin) – co potwierdzono wcześniej w terapii wrzodów trawieńca u alpak i cieląt. Podobny poziom ekspozycji po obu drogach podania oraz brak różnic międzygatunkowych sugerują, że nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania pomiędzy owcami i kozami.



**Ryc. 5. Krzywe półlogarytmiczne średnich stężeń pantoprazolu w osoczu w zależności od czasu po podaniu dożylnym (IV, 1mg/kg) i podskórnym (SC, 2mg/kg) u owiec.**



**Ryc. 6. Krzywe półlogarytmiczne średnich stężeń pantoprazolu w osoczu w zależności od czasu po podaniu dożylnym (IV, 1mg/kg) i podskórnym (SC, 2mg/kg) u kóz.**

Podsumowując, IPP– otwierają nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu wrzodów trawieńca u małych przeżuwaczy, oferując skuteczne i praktyczne rozwiązania w warunkach, w których konwencjonalne terapie ( $H_2RA$ , leki zobojętniające) okazują się niewystarczające.