

Lansoprazol az oxidatív stressz elleni védelemben

Experimentális adatok

Hegy Péter, Takács Tamás, ifj. Rakonczay Zoltán

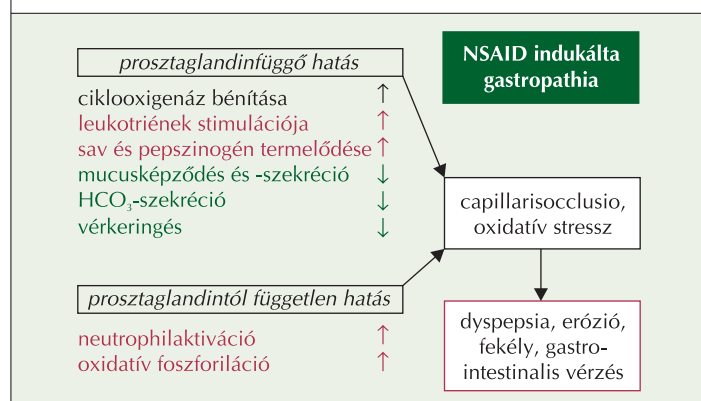
A nem szteroid gyulladásgátló készítményeket (NSAID) elsősorban fájdalomcsillapításra – például ízületi megbetegedések esetén –, láz és gyulladás csökkentésére, illetve thrombocytáaggregáció-gátlásra – ischaemiás szívbetegség stb. – javasolják a kezelőorvosok. A széles skálájú alkalmazási terület miatt az egyik leggyakrabban felírt (javasolt) gyógyszerek közé tartoznak. Tíz-hús évvel ezelőtt főként a 65 év feletti populáció gyógyszerének számított, mostanában azonban – leginkább a kardiológiai indikáció megjelenése miatt – a fiatalabb korú betegek is rendszeres fogyasztói a nem szteroid gyulladásgátlóknak. E szerek kedvező hatásai mellett gastrointestinalis mellékhatásokat is okozhatnak (1, 2) (1. ábra). A prosztaglandinszintézis gátlásán keresztül fokozzák a pepszinogén- és savszekréciót, csökkentik a mucos szintézisét és szekrécióját, gátolják a bikarbonátszekréciót és a belek vérellátását (1, 3). A fent említett prosztaglandinfüggő hatások mellett fokozzák a neutrophilaktivációt és az oxidatív foszforilációt is (4, 5). Ezek a hatások együttesen károsítják a felső gastrointestinalis traktus nyálkahártyáját. Az enyhe dyspepsiától az eróziókon és a fekélyeken keresztül súlyos, életet is veszélyeztető vérzést, illetve perforációt okozhatnak (1, 2). A nem szteroid gyulladásgátlót rendszeresen szedő betegek esetében a fekély vérzésének, illetve az ebből kifejlődő halálozásnak négyszer nagyobb a valószínűsége (2). Az utóbbi évek kutatási eredményei felvetették, hogy e gastrointestinalis szövödmények kialakulásában döntő szerep juthat a nem szteroid gyulladásgátlók által kiváltott oxidatív stressznek.

Oxidatív stressz

A neutrophil (polymorphonuclearis) és mononuclearis phagocyták döntő szerepet játszanak a szervezet védekezésében. Az immunkomplexek kiszűrése és a nekrotizált sejtek eltávolítása mellett hatásosan lépnek

1. ÁBRA

A nem szteroid gyulladáscsökkentő indukálta gastropathia kialakulási mechanizmusa. A nem szteroid gyulladáscsökkentők a prosztaglandinszintézis gátlásán keresztül aktiválják a leukotriéneket, fokozzák a pepszinogén- és savszekréciót, csökkentik a mucos szintézisét és szekrécióját, gátolják a bikarbonátszekréciót és a belek vérellátását. Ezenkívül fokozzák a neutrophilek aktivációját és az oxidatív foszforilációt is



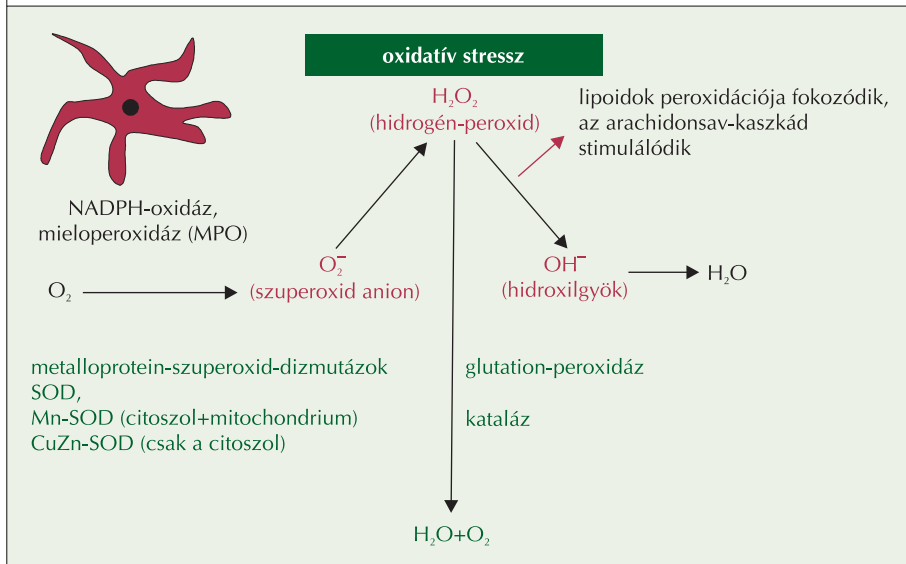
fel a szervezetet károsító anyagok, mikroorganizmusok ellen. Amíg a monocyták elsősorban a citokinszekrécióban és az „idegen antigének” elleni védelemben vesznek részt (6), addig a polymorphonuclearis phagocyták erős hatású reaktív molekulákat termelnek, mint például a reaktív oxigénmetabolitok (7).

Az NSAID indukálta gastropathia egyik jellemzője, hogy a phagocyták száma emelkedik az interstitiumban és rendkívüli mértékben fokozzák saját oxigénfogyasztásukat (8). Ennek elsődleges célja nem az energianyérés, hanem az említett reaktív oxigénmetabolitok képzése. A szervezetre toxikus anyagok hatására a NADPH-oxidáz és mieloperoxidáz (MPO) enzim hatására oxigénből (O_2) szuperoxid-anion (O_2^-), majd hidrogén-peroxid (H_2O_2) képződik (9). A reaktív oxigénmetabolitok az extracelluláris térbe jutva erősen citotoxikus hatásúak. Fokozzák a lipoidok peroxidá-

dr. Hegyi Péter^{1, 2} (levelező szerző), dr. Takács Tamás¹, dr. ifj. Rakonczay Zoltán¹:
Szegedi Tudományegyetem, ¹I. Belgyógyászati Klinika, ²Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézete;
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10. E-mail: hep@in1st.szote.u-szeged.hu

2. ÁBRA

Az oxidatív stressz kialakulása és az antioxidáns rendszerek. A szervezetre toxikus anyagok hatására az NADPH-oxidáz és a mieloperoxidáz enzim hatására oxigénből (O_2) szuperoxid-anion (O_2^-), majd hidrogén-peroxid képződik (H_2O_2). Ezek a reaktív oxigénmetabolitok fokozzák a lipoidok peroxidációját és az arachidonsav-kaszkád stimulációjával fokozzák a szervezet gyulladós reakcióját. A káros oxigénmetabolitokat a szervezet antioxidáns rendszerei (metalloprotein-szuperoxid-dizmutázok, katalázok stb.) próbálják semlegesíteni



cióját és az arachidonsav-kaszkád stimulációjával fokozzák a szervezet gyulladós reakcióját (9). A szervezet sejtjeinek – fagocyták, epithelsejtek stb. – saját antioxidáns rendszerük van (10). Az endogén metalloprotein-szuperoxid-dizmutázok (SOD, Mn-SOD, CuZn-SOD) az O_2^- semlegesítésében, a katalázok és glutation-peroxidáz enzimek pedig a H_2O_2 lebontásában játszanak döntő szerepet (11, 12) (2. ábra).

A nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények ezt az egyensúlyt bontják fel a gyomorban. A reaktív oxigénmetabolitok képzésének fokozása mellett a sejtek antioxidáns enzimrendszerét károsítják, ezáltal döntő mértékben részt vesznek az NSAID indukálta gastropathia kialakulásában.

A lansoprazol hatásai

A protonpumpagátlókat (PPI) több mint húsz éve használják a túlzott savtermeléssel összefüggésbe hozott gastroduodenalis kórképekben, így a fekély, a gastrooesophagealis reflux, a nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia kezelésére és megelőzésére, a *Helicobacter pylori* eradikációja során (1, 2). A protonpumpagátlók gastroprotectív hatását elsősorban a H^+/K^+ ATP-áz irreverzibilis gátlása révén kialakult savcsökkentéssel magyarázzák. Az elmúlt időszak tudományos közleményei azonban egy hatóanyag-specifikus másik mechanizmus meglétét is igazolják. A nem szteroid gyulladáscsökkentők a gyomor mucosájában súlyos oxidatív stresszt alakítanak ki (8, 13), fokozzák a szabad gyökök képződését és gátolják az intra- és

extracelluláris antioxidáns rendszereket. A közelmúltban megjelent állatkísérletes vizsgálatok alapján felvetődik, hogy a PPI-k (főként a lansoprazol) elsősorban az oxidatív stressz gátlása révén fejtik ki hatásukat (8, 13). A lansoprazol gastroprotectív hatását négy különböző nem szteroid gyulladáscsökkentő adása mellett vizsgálták patkánykísérletben. A lansoprazol kivédte a NADPH-oxidáz és MPO-enzim nem szteroid gyulladáscsökkentő általi aktiválódását, ezzel gátolta az oxidatív stressz kialakulását (8). Emellett normalizálta a nem szteroid gyulladáscsökkentő által mérsékelt endogén antioxidáns enzimek (például glutation-peroxidáz) szintjét, ezáltal fokozta a sejtek védekezőrendszerét (8). E kettős hatás eredményeként a $90 \mu\text{g}/\text{ttkg}$ dózisú lansoprazol kivédte az indometacin, diclofenac, piroxicam, illetve ketoprofen által indukált gyomorlaesiók (mucosakárosodás, polymorphonuclearis sejtek infiltrációja, eróziók stb.) kialakulását is (8). Az oxidatív stressz mellett azt is vizsgálták,

hogy a lansoprazol befolyásolja-e az arachidonsav-kaszkád folyamatait. A lansoprazol nem változtatta meg a ciklooxygenáz (COX-1, COX-2) enzimek expresszióját, ugyancsak nem befolyásolta a mucosális prosztaglandin- E_2 -szintet, azaz megállapítható, hogy nem befolyásolja a nem szteroid gyulladáscsökkentő típusú gyulladáscsökkentők hatását (8).

A gastroprotectív hatás háttere

A lansoprazol kedvező hatását 1999-ig elsősorban a gyomorsav-szekrécióna gyakorolt gátlóhatásának tulajdonították. Vitathatatlan, hogy a savtermelés gátlása önmagában is fekélyellenes hatású (1, 2), azonban az elmúlt évek kutatási eredményei arra utalnak, hogy a lansoprazol védőhatásának kifejtésében másodlagos a savtermelés gátlása (8, 13). Experimentális vizsgálatok igazolták, hogy az etanol gyomorba fecskendezve súlyos mucosalis sejtkárosodást tud kiváltani, amely esetenként érintheti a lamina propriát és a gyomormirigyek szerkezetét is (14, 15). Etanol indukálta gastropathiában a sósav gyomorba való visszajuttatása mellett vizsgálták a lansoprazol hatását. A $90 \mu\text{g}/\text{ttkg}$ dózisú lansoprazol szignifikánsan (70-90%-kal) csökkentette a gyomor károsodását, fokozta a mucus szekréciónját, még azokban az esetekben is, ahol már a gyomor mirigyek szerkezete is érintett volt (14, 15).

Experimentális vizsgálatokban más savcsökkentő szerek (például: atropin, cimetidin, ranitidin) azonban nem védtek ki az etanol okozta gastropathiát (16-18). A lansoprazol savszekréciónától független hatását támo-

gatja az is, hogy mind a hypertoniás NaCl (19), mind az acidifikált acetilszalicilsav (20) által indukált gastropathiában is mucosalis védelmet tudott biztosítani.

A sav visszajuttatása mellett megvizsgálták a lansoprazol oxidatív stresszre kifejtett hatását; azt találták, hogy a farmakon sav jelenlétében is szignifikánsan csökkentette a mucosában a malonil-dialdehid (MDA) és 8-izo-PGF_{2a} koncentrációját (ezek a lipidperoxidáció végtermékei, szintjük egyenes arányban emelkedik az oxidatív stressz mértékével), és normalizálta a GSH (antioxidáns hatású enzim) szintjét (15).

E vizsgálatokat az elmúlt években elvégezték humán gyomorepithel-sejtvonalon (daganatos szövetből izolált epithelsejtek, *in vitro* körülmények között hosszabb ideig tarthatók sejtkultúrában) (13). Két különböző gyomorepithel-sejtvonalon is (AGS, KATO) azt találták, hogy a lansoprazol szignifikánsan és dóziszfüggően csökkentette a képződést (13). A szabad gyökök képződését 300 µM lansoprazol 70-75%-kal mérsékelte (13). A 300 µM omeprazol esetében csak 20-25%-os csökkenést figyeltek meg (13).

Hatásmechanizmus

A lansoprazol oxidatív stresszre gyakorolt hatása a hemoxigenáz-1 (HO-1) enzimén keresztül valósul meg. Ennek az enzimnek a gyulladásgátló és antioxidáns hatására az elmúlt évek kutatási eredményei hívták fel a figyelmet. A HO-1 enzim a hem degradációját katalizálja, amelynek során bilirubin, vas és szén-monoxid (CO) képződik (21). A bilirubin fiziológiás koncentrációban erős antioxidáns hatást fejt ki; a szén-monoxidról kimutatták, hogy alacsony, nem toxikus koncentrációban sejtvédő és antiapoptotikus tulajdonságai vannak, és többek között simaizom-relaxációt okoz (21). A HO-1 enzim védőszerepét az ereken kívül más szövetben is – például: vese, ideg, szív – kimutatták. A 100 µM koncentrációjú lansoprazol szignifikánsan növelte a HO-1-mRNS expresszióját humán gyomorepithel-sejtvonalakban (22–26). Az omeprazol csak 300 µM-os koncentrációban emelte meg a HO-1-mRNS-szintet (13). A HO-1 enzim aktivitása is párhuzamosan változott a HO-1-mRNS szintjével. A vizsgálatok szerint a lansoprazol transzkripció szinten regulálja a HO-1 enzim aktivációját. A transzkripció mechanizmusokat gátló actinomycin teljesen kivédte a HO-1-mRNS expresszióját (13). A proteinszintézisgátló cikloheximid csak részben tudta gátolni az enzim-mRNS-szint emelkedését (13).

Ezek alapján felvethető, hogy a lansoprazol – az mRNS-szintézis szabályozásának szintjén – a *de novo* proteinszintézisen keresztül fejt ki kedvező hatását. A HO-1-gátló cink-deuteroporfirin 2,4-bis glikol (ZnBG) teljesen kivédte a lansoprazol NADPH indukálta O₂⁻-képződést csökkentő hatását (13); ez arra utal, hogy a lansoprazol antioxidáns hatását a HO-1 enzimén keresztül valósítja meg.

Endothelsejtekre kifejtett hatás

A lansoprazol oxidatív stresszre gyakorolt kedvező hatása endothelsejtekben is kimutatott. Az eddigi információk alapján felmerül a kérdés, vajon a lansoprazol kedvező hatása csak lokálisan a gyomorban figyelhető meg, vagy esetleg más szövetben, szervben is képes a farmakon a gyulladási folyamatokat csökkenteni. Tekintettel arra, hogy hatását főként a HO-1 enzimén keresztül fejt ki, ezért megvizsgálták, hogy humán endothelsejtekben is megfigyelhető-e a lansoprazol oxidatív stresszt csökkentő hatása. A lansoprazol – hasonlóan, mint az epithelsejtekben – szignifikánsan csökkentette a NADPH indukálta O₂⁻-képződést, míg a HO-1-inhibitor ZnBG kivédte a lansoprazol ezen kedvező hatását (13).

Következtetések, lehetőségek

Ezek az új eredmények több szempontból is fontos információkat tartalmaznak. Lehetséges, hogy a protonpumpagátlók nem elsősorban a savcsökkentésen keresztül fejtik ki gastroprotectív hatásukat, hanem sokkal inkább a gyomor mucosájában végbemenő oxidatív stressz csökkentése révén.

A protonpumpagátlók nem egyformán hatnak az oxidatív stresszre, akár háromszoros különbség is lehet két hatóanyag között.

A lansoprazol nemcsak a gyomorban, hanem a szervezet más sejtjeiben is csökkenti az oxidatív stressz kialakulását. Felmerült ugyanis, hogy azon kórképekben, amelyekben a szabad gyökök képződése döntő szerephez jut (például: atherosclerosis, asthma, ischaemiás szívbetegség stb.), a gyógyszer javíthatja a betegség kimenetelét.

Természetesen ezen új lehetőség igazolására prospektív, véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM

- Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:691-703.
- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-35.
- Whittle BJ. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:301-13.
- Suzuki K, Araki H, Komoike Y, Takeuchi K. Permissive role of neutrophils in pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Med Sci Monit* 2000;6:908-14.
- Avila JR, De la Lastra CA, Martin MJ, Motilva V, Luque I, Delgado I, et al. Role of endogenous sulphhydryls and neutrophil infiltration in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by piroxicam in rats. *Inflamm Res* 1996;45:83-8.
- Spletstoesser WD, Schuff-Werner P. Oxidative stress in phagocytes – "the enemy within". *Microsc Res Tech*. 2002;57:441-55.
- Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:471-501.

8. Blandizzi C, Fornai M, Colucci R, Natale G, Lubrano V, Vassalle C, et al. Lansoprazole prevents experimental gastric injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs through a reduction of mucosal oxidative damage. *World J Gastroenterol* 2005;11:4052-60.
9. Kwiczen S, Brzozowski T, Konturek SJ. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *J Physiol* 2002;53:39-50.
10. Szabo S. Mechanisms of gastric mucosal injury and protection. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:S21-S34.
11. Logurecio C, Nardi G, Prota G, Del vecchio Blanco C, Coltorti M. Decrease of total glutathione and cysteine SH in non-alcoholic cirrhosis. *Hal J Gastroenterol* 1990;22:13-5.
12. Hayes JD, McLellan LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a coordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radical Res* 1999;31:273-300.
13. Becker JC, Grosser N, Waltke C, Schulz S, Erdmann K, Domschke W, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:1014-21.
14. Blandizzi C, Natale G, Gherardi G, Lazzeri G, Marveggio MC, Colucci R, et al. Acid-independent gastroprotective effects of lansoprazole in experimental mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1999;44:2039-50.
15. Natale G, Lazzeri G, Lubrano V, Colucci R, Vassalle C, Fornai M, et al. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:62-72.
16. Blandizzi C, Gherardi G, Natale G, Marveggio C, Del Tacca M. Protective action of omeprazole against gastric mucosal injury induced by hemorrhagic shock in rats. *Dig Dis Sci* 1994;39:2109-17.
17. Blandizzi C, Gherardi G, Marveggio C, Natale G, Carignani D, Del Tacca M. Mechanisms of protection by omeprazole against experimental gastric mucosal damage in rats. *Digestion* 1995;56:220-9.
18. Oates PJ, Hakkinen JP. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 1988;94:10-21.
19. Mattsson H, Andersson K, Larsson H. Omeprazole provides protection against experimentally induced gastric mucosal lesions. *Eur J Pharmacol* 1983;91:111-4.
20. Konturek SJ, Brzozowski T, Radecki T. Protective action of omeprazole, a benzimidazole derivative, on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. *Digestion* 1983;27:159-64.
21. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 1968;61:748-55.
22. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:16093-8.
23. Grosser N, Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1345-51.
24. Immenschuh S, Ramadori G. Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1121-8.
25. Otterbein LE, Choi AM. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1029-L1037.
26. Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AM. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. *Mol Cell Biochem* 2002;234-235:249-63.



ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐK, GYÓGYHATÁSÚ TERMÉKEK, KÜLÖNLEGES TÁPLÁLKOZÁSI CÉLÚ ÉLELMISZEREK, GYÓGYNÖVÉNYEK, VITAMINOK ÉS GYÓGYTEÁK AZ EGÉSZSÉGES TÁPLÁLKOZÁS ÉS ÉLETMÓD TÜKRÉBEN
V. Országos Szakmai Konferencia

Időpont: 2008. március 6–8.

Helyszín: Bükfürdő, Konferencia Központ, Bükfürdő, Termál körút 2.

Főbb témák:

Étrend-kiegészítők
Gyógyhatású termékek
Gyógynövények
Gyógyteák
Sporttáplálkozás
Dopping
Drogprevenció
Élelmiszer-biztonság
Wellnesstáplálkozás és -életmód

A konferencia keretében tartják a Magyar Dietetikusok Országos Szövetségének III. szakmai napját.
Fő témák: sporttáplálkozás, fitness és wellneséletmód.

Kreditpont: A rendezvény orvosok és egészségügyi szakdolgozók részére továbbképzési pontszerzésre felterjesztve.

Jelentkezés: Smederg Bt., 9601 Sárvár, Gyöngyös u. 12. Pf. 29. Fax: (95) 325-445, e-mail: smederg@globonet.hu; a jelentkezési lap letölthető: www.mdosz.hu; www.smederg.hu/etrend
További információk: Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége: (1) 269-29-10; Smederg Bt., Kulcsár István (30) 927-6943, (95) 320-600.