
VÝVOJ INHIBITORŮ PROTONOVÉ PUMPY - ETAPY V LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ S ACIDOPEPTICKOU PATOGENEZOU

doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.

I. interní klinika VFN, Praha

Práce podává stručný přehled vývoje léčby peptického vředu od konce XIX. století do současnosti. Zmíněna je léčba hladověním, antacidy, anticholinergiky a terapie chirurgická. Významným zlomem bylo zavedení antagonistů H_2 receptorů v 70. letech. Rozhodující přínos v terapii peptického vředu znamenalo zavedení inhibitorů protonové pumpy (PPI), které umožnily nejen účinné a rychlé hojení peptických lézí, ale i eradikaci *H. pylori*, a tím ve velké většině případů prevenci recidiv u velké skupiny peptických vředů, které nazýváme vředovou chorobou. I v léčbě a prevenci sekundárních peptických vředů (např. indukovaných užíváním nesteroidních antiflogistik) jsou PPI rozhodující. Nejužívanějším přípravkem ze skupiny PPI v České republice je omeprazol.

Klíčová slova: terapie peptického vředu, antagonisté H_2 receptorů, inhibitory protonové pumpy, omeprazol, eradikace *H. pylori*.

DEVELOPMENT OF PROTON PUMP INHIBITORS - PERIODS IN TREATMENT OF DISEASE WITH ACIDOPEPTIC PATHOGENESIS

Study gives summary evolution of peptic ulcer treatment since the end of the XIX-th century till today. Described therapy by hunger, antacides, anticholinergics and surgical therapy. Important breakpoint was introduction of H_2 antagonists receptors in 70's. Resolving contribution in peptic ulcer therapy are inhibitors of proton pump (PPI) which gives effective and quick healing of peptic lesions and *Helicobacter pylori* eradication, moreover relaps prevention of the disease. Also PPI are most important in secondary peptic ulcers therapy (for example NSA using). The Omeprazol is the most common PPI in Czech Republic.

Key words: peptic ulcer therapy, H_2 receptors antagonists, inhibitor of proton pump, omeprazol, *H. pylori* eradication.

V r. 1823 William Prout rozpoznal, že podstatnou složkou kyselého žaludečního šťávy je kyselina chlorovodíková (HCl), v r. 1835 byl popsán pepsin jako druhá významná složka žaludečního sekretu. Peptickou aktivitu vytváří pepsin vznikající z inaktivního pepsinogenu působením kyseliny chlorovodíkové. V prostředí bez HCl nemůže vzniknout pepticky aktivní šťáva, nemůže proto docházet ani k autodigesti. V r. 1910 vyslovil německý klinik Karl Schwarz své slavné dictum: „Není kyselina, není vřed“. Toto je medicínské dogma, které platí dodnes. A snadno stanovitelná a měřitelná kyselina chlorovodíková se stala představitelem žaludeční peptické aktivity. V průběhu let se ukázalo, že v inhibici HCl je klíč k léčení nemoci, u níž acidopeptická patologie je při vzniku rozhodující. Jedná se především o dvě velmi rozšířené choroby: peptický vřed a refluxní chorobu jícnu.

Od r. 1830, kdy Cruveilhier podrobně popsal anatomii a klinický obraz peptického vředu, patřil gastroduodenální vřed po dlouhá desetiletí mezi velmi častá onemocnění, nemocné sužoval bolestmi, někdy krutými, ohrožoval je komplikacemi, které mohly být smrtelné (krvácení, perforace). A lékaři se po léta trápili neuspokojivou účinností léčby, někdy i úplnou terapeutickou bezmocností. Staří francouzští klinikové označovali peptický vřed za „grand maladie de l'estomac“. Stačí nahlédnout do starých učebnic vnitřního lékařství, abychom pochopili, jaké byly kdysi léčebné možnosti. Emerich Maixner ve své učebnici (1887) uvádí, že „ideálem léčení bylo by, aby nemocný od přijetí pokrmu se vůbec zdržel a vyživování jeho jinou cestou provedeno bylo...“. Doporučuje umělou výživu masovými peptony aplikovanými 3× denně stříkačkou per anum a v mezidobí podávat „klystéry s rozředěným vínem červeným“. Z perorálně podávaných léků zmiňuje jako

účinnou podpůrnou složku léčby vizmut. O 20 let později Josef Thomayer ve III. vydání své slavné učebnice (1909) píše o léčení ulcus pepticum rotundum nekompromisně: „Považuji proto jak možno dlouhé hladovění za nejdůležitější terapeutický prostředek při vředu žaludečním. Čím déle hladověti nemocný dovede, tím spíše se vyléčí. Aby nemocný hlad lépe snášel, jest radno, aby dlel na lůžku a tak minimem pohybů potřebu potravy zmenšoval. ...Ostatní léčení při konsekvantním provedení zde naznačené metody stává se dosti zbytečným.“ Připouští nanejvýše aplikaci alkalií (sody), případně s malou dávkou morfia (!) při krutých bolestech.

Také Josef Pelnář v svém dnes již klasickém díle „Patologie a terapie nemocí vnitřních (II. díl, 1. část“ z roku 1946 léčení začíná hladem, „žaludek šetříme jako každý jiný nemocný orgán“. Cituje svého učitele Thomayera, který říkal, že si lidé pochroumanou ruku hned dají na šátek, ale nenapadne je dát si „na šátek taky nemocný žaludek“. U Pelnáře po vstupní hladovce následuje přísná (hladová), pozvolna rozšiřovaná dieta. V té době byla již obvyklá aplikace antacid (CaCO_3 a MgO , NaHCO_3) a ke snížení žaludeční sekrece se používal atropin, případně v kombinaci s papaverinem.

I druhé onemocnění, které má nepochybnou acidopeptickou složku ve své patogenезe – refluxní choroba jícnu a její nejběžnější komplikace refluxní ezofagitida – byla dlouho opomíjenou nozologickou jednotkou. V současnosti je pokládána za velmi frekventní onemocnění, mnohdy je nazývána nemocí XXI. století. Maixner, Thomayer ani Pelnář refluxní chorobu či pyrózu mezi nemocemi jícnu vůbec neuvádějí. Šetka v r. 1970 ve své monografii o nemocech jícnu, která byla první českou samostatnou knihou o jícnové patologii, píše o „ezofagitidě při kardioezofageální iritaci neboli o refluxní ezofagitidě“. Jedinými léky ještě v té době byla antacida, případně kombinovaná s lokálními anestetiky (oxetazain).

V padesátých letech XX. století, v době mých medicínských začátků, byly běžnou léčbou gastroduodenálního vředu (později se prosadil název vředová choroba) různé antacidní směsi. Vzpomínám, že s poměrně velkým úspěchem jsem předepisoval směs, jejíž jednou složkou byl vizmut. Zřejmě se uplatňoval jeho antihelicobacterový účinek, aniž jsme tento mechanismus tušili. Druhou součástí medikamentózní léčby byly magistraliter připravované prášky, které obvykle obsahovaly atropin, papaverin a luminal. Nevýhodou této terapie byla nutnost frekventního užívání antacid (6–8× denně) a xerostomie, poruchy vizu a u starších pánů i mikční obtíže po větších dávkách atropinových směsí.

Pod vlivem tehdy propagovaného „pavlovského učení“, které bylo prosazováno pod značným politickým tlakem, se prováděla na některých politicky více poplatných pracovištích spánková terapie, jejíž přínos nebyl nikterak přesvědčivý.

Další vývoj medikamentózní léčby se dál cestou tlumení žaludeční sekrece. Vítanou novinkou z dovozu byla tehdy moderní nespecifická anticholinergika propanthelin bromi-

du (Probanthin) a později poldin sulfátu (Nacton). Uplatnily se především kvarterní amoniové deriváty, které byly schopny snížit bazální a stimulovanou sekreci přibližně o 50 %. Jejich nevýhodou byla velmi individuální resorpce, takže u některých nemocných jejich podání vyvolávalo nepříjemné nežádoucí účinky atropinového typu. Přesto jejich zavedení do praxe bylo přínosné, i když léčba byla úspěšná jen u lehčích případů. Velkou měrou se uplatňovala i režimová léčba a nezanedbatelnou roli hrála též nemalá tendence peptických vředů k spontánním remisím.

Je celkem pochopitelné, že při absenci skutečně účinné léčby přímo kvetla léčba vředu dietami. Bylo mnoho dietologů a dietních sester, kteří vymýšleli a publikovali četné dietní režimy, prosazovali různé zákazy a rozličná doporučení ve skladbě stravy a způsobu stravování. Sami nemocní, zejména ti s duodenálním vředem, vyzorovali, že nejúčinnější je častý příjem potravy. Typické bolesti nalačno si tento režim přímo vynucovaly. Ti, kteří nebyli příliš ovlivněni atmosférou dietetických příkazů a zákazů věděli, že není tak důležité, co jedit, ale hlavně aby nenechali dlouho žaludek prázdný. V r. 1960 publikovala v prestižním časopise Gastroenterology Saint-Hillaireová sérii prací, v nichž prokázala, že neexistuje žádná dieta, která by prokazatelně urychlila hojení peptického vředu. Doložila, že ta strava, která nejvíce stimuluje žaludeční sekreci (živočišné bílkoviny), také nejvíce váže HCl (amfoterní efekt bílkovin). Potraviny, které málo stimulují sekreci (suchary), mají také nejmenší vazebnou schopnost pro HCl. Od té doby se začal prosazovat rozumný stravovací režim respektující především individuální toleranci nemocného a omezující (vyklučující) sekreční stimulancia s nulovou vazebnou schopností pro kyselinu (káva, alkohol).

Při absenci skutečně účinné konzervativní léčby hrála významnou roli v terapii peptických vředů chirurgická léčba. Většina nemocných s komplikacemi a naprostá většina na konzervativní léčbu rezistentních vředů byla operována. Prováděly se běžně dvoutřetinové resekce žaludku, někteří prováděli operace podle I. typu (Billroth I.) v modifikaci nejčastěji dle Péana–Rydygiera, jiní preferovali operace sec. Billroth II., obvykle v modifikaci dle Hofmeistera–Finsterera. Bylo podivuhodné, jak dobře nemocní tyto nefyziologické operace snášeli. Sir Heneage Ogilvie podstatu radikálních operací pro vřed vyjádřil pregnantně konstatováním, že se léčí půlcentimetrový vřed odstraněním dvou třetin sousedního normálního orgánu. Rozhodující však bylo, že resekční výkony přinášely nemocným dlouhodobou úlevu. Později přišlo období méně radikálních vagotomií doplněných drenážními výkony, nakonec se začaly prosazovat fyziologičtější superselektivní vagotomie. Ale to již byl soumrak chirurgické léčby peptického vředu, neboť začínala éra moderní, účinné medikamentózní léčby peptického vředu.

V r. 1964 James Black objevil existenci druhého typu histaminových receptorů (H_2 receptory). Objev H_2 receptorů měl významné praktické důsledky. V r. 1976 byl uveden na trh cimetidin, první antagonist H_2 receptorů, který zásadním způsobem změnil léčbu peptického vředu. Uká-

zalo se, že stimulace H_2 receptorů významně zvyšuje žaludeční sekreci, jejich inhibice sekreci snižuje. Kromě H_2 receptorů na povrchu parietální buňky existuje ještě receptor M pro acetylcholin, který zprostředkuje nervovou, vagovou stimulaci, a G receptor pro gastrin. Útlum sekrece po podání antagonistů H_2 receptorů nebyl sice kompletní, ale byl dostatečně účinný, takže nasazení antagonistů H_2 receptorů vedlo k rychlé úlevě od bolesti, vředy se hojily obvykle do čtyř týdnů a při dlouhodobém podávání bylo možno předcházet recidivám. Za tento objev nového léčebného principu byl James W. Black oceněn Nobelovou cenou (1988). Po cimetidinu rychle následovaly další látky působící stejným mechanismem, ale s příznivějšími farmakologickými charakteristikami: ranitidin (1980), famotidin (1985), roxatidin (1986), nazitidin (1987). U nás se uplatnily a stále ulatňují jen ranitidin a famotidin. Zpočátku i u nás dominoval cimetidin, ale ten je již překonán. Nasazení cimetidinu do široké praxe vedlo k významnému poklesu operací žaludku pro peptický vřed, přínos dalších antagonistů H_2 receptorů tuto tendenci jen prohloubil. Při dlouhodobém užívání přípravků této lékové skupiny se ukázaly také nevýhody těchto antisekretorik. Zůstávala neovlivněna sekrece stimulovaná neurogenními stimuly působícími na muskarinový receptor, při udržovací léčbě se dostavovala tolerance se slábnutím účinku, působení na den-

ní, stimulovanou sekreci bylo relativně slabší ve srovnání s ovlivněním noční sekrece. Kombinace tolerance a suboptimální inhibice snižovala účinnost léčby zejména při prevenci recidiv udržovací léčbou, nebo v dlouhodobé terapii refluxní ezofagitidy.

Výzkum žaludeční sekrece pokračoval, jelikož bylo zřejmé, že identifikace receptorů parietální buňky není konečnou etapou. V r. 1973 Ganser a Forte v experimentech na žabích žaludcích prokázali existenci finálního sekrečního mechanismu parietální buňky – protonové pumpy. Jde o enzym H^+ / K^+ ATPázu, která směňuje vodíkové a kaliové ionty, H^+ jsou secernovány extracelulárně a po spojení s Cl^- vzniká HCl. Zablokováním protonové pumpy je potlačena tvorba kyseliny chlorovodíkové bez ohledu na to, jaké povrchové receptory jsou stimulovány.

Výzkumné oddělení švédské firma Astra se zabývalo studiem žaludeční sekrece od r. 1967. V r. 1974 byl syntetizován první účinný inhibitor protonové pumpy (timoprazol), v r. 1977 byl následován picoprazolem. Obě látky však nebyly vhodné pro klinické použití. Teprve v r. 1979 se zrodil omeprazol, trvalo však několik let, než byl ve Švédsku registrován (1988). Tak se zrodila nová léková skupina inhibitorů protonové pumpy, která zcela zásadně změnila terapii všech chorob s acidopeptickým mechanismem. Inhibitory protonové pumpy irreverzibilním způsobem inakti-

vuji H^+ / K^+ ATPázu, enzym, který se nachází v sekrečních kanálikulech parietální buňky. Po aplikaci omeprazolu trvá přibližně 17 hodin, než je nový enzym syntetizován. Jelikož však k syntéze H^+ / K^+ ATPázy dochází v parietálních buňkách kontinuálně, nevzniká nikdy úplná achlohydrie.

Jako v případě antagonistů H_2 receptorů, tak i u inhibitorů protonové pumpy v laboratořích dalších firem záhy vznikly podobné substance, s analogickým, ale poněkud modifikovaným mechanismem účinku na protonovou pumpu. Dnes jsou celosvětově v prodeji tyto látky: pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol a esomeprazol.

Po vypršení patentové ochrany původního omeprazolu začala řada farmaceutických firem produkovat generické přípravky omeprazolu, které mají zcela vyhovující parametry a navíc jsou ekonomicky podstatně výhodnější, takže nahradily původní originální preparáty. Na českém trhu jsou prakticky používány jen generické omeprazoly různých firem.

Inhibitory protonové pumpy mají celou řadu velmi příznivých vlastností: Jsou mnohem účinnější než antagonisté H_2 receptorů (přibližně $2\times$ rychleji dochází ke zhojení peptické léze), rychle a účinně odstraňují obtíže nemocných s vředem nebo s ezofagitidou, nedochází ke vzniku tolerance, není rebound fenomen po ukončení léčby. Jsou schváleny pro dlouhodobou udržovací léčbu refluxní ezofagitidy, pro chronické užívání v prevenci gastropatie z nesteroidních antirevmatik. Významná je skutečnost, že jsou velmi dobře tolerovány, výskyt nežádoucích účinků (v naprosté většině málo závažných) je srovnatelný s antagonisty H_2 receptorů.

Po znovuoobjevení *Helicobacter pylori* v r. 1983 sehrály PPI neobyčejně významnou roli v eradikační léčbě této bakterie, která je zodpovědnou za vznik velké skupiny peptických vředů, které obvykle označujeme jako vředovou chorobu. Na rozdíl od sekundárních vředů, kde je známa hlavní vyvolávající příčina, u vředové choroby byla povaha etiologického agens dlouho předmětem dohadů. Po vyjasnění úlohy *H. pylori* se prokázalo, že právě působení této bakterie je hlavní příčinou vzniku více než 90 % duodenálních vředů a o něco menšího procenta žaludečních vředů. PPI jsou nezastupitelnou složkou eradikační terapie v kombinaci se dvěma antimikrobiálními látkami. Účinná inhibice žaludeční sekrece umožňuje mohutnější působení antibiotik, navíc u omeprazolu je prokázáno, že tlumí aktivitu ureázy, která je pro fungování *H. pylori* nezbytná. Po úspěšné eradikační léčbě nedochází k recidivám peptického vředu. Přestalo platit pravidlo starých anglických kliniků „jednou vřed – vždycky vřed“ a právem lze hovořit o vyléčitelnosti vředové choroby.

S rozšířeným užíváním nesteroidních antiflogistik stoupá i výskyt sekundárních peptických vředů, které jsou projevem gastropatie z nesteroidních antirevmatik. I u tohoto druhu peptických vředů je účinná inhibice žaludeční sekrece úspěšným lékem. PPI jsou důležitým prvkem také preventivní léčby při užívání nesteroidních antiflogistik.

Uvolnění inhibitorů protonové pumpy pro preskripci též praktických lékařů, ke které došlo v létě r. 2003, znamená rozšíření léků této skupiny do široké praxe a další zkvalitnění péče o nemocné.

Literatura u autora.