

VŘEDOVÁ NEMOC ŽALUDKU A DVANÁCTNÍKU, SOUČASNÉ LÉČEBNÉ TRENDY

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

Současná terapie vředové nemoci žaludku a dvanáctníku spočívá v potlačení agresivních faktorů, mezi které patří např. žaludeční kyselina solná nebo infekce bakterií *Helicobacter pylori*, a v posílení obranných mechanismů sliznice (integrita sliznice, prokrvení, sekrece hlenu apod.), což je významné např. při potlačení negativního vlivu některých léků na sliznici žaludeční a duodenální. Dieta je stále součástí léčby, avšak její význam značně poklesl, v praxi je preferována výrazná individualizace diety, ovšem s vyloučením obecně dráždivých složek potravy a doporučení zákazu kouřit. Mezi léky se supresivní aktivitou žaludeční sekrece patří blokátory receptorů parietální buňky, z nichž v klinice jsou používány inhibitory H₂ receptorů, a především blokátory nitrobuněčné struktury – tzv. protonové pumpy (PPI). Indikací použití těchto léků je vředová choroba obecně, eradikace infekce *Helicobacter pylori* jsou významnou terapeutickou složkou prevence poškození sliznice léky – především nesteroidními antirevmatiky a jsou nedílnou součástí následné léčby osob s nevarikózním krvácením, po prvotním endoskopickém ošetření. Léky byly prokázány jako zcela bezpečné v doporučených terapeutických dávkách.

Klíčová slova: vředová choroba, infekce *H. pylori*, blokátory protonové pumpy.

PEPTIC GASTRIC AND DUODENAL ULCER DISEASE – CURRENT TRENDS OF TREATMENT

Current treatment of peptic ulcer disease is based on limitation of the effect of aggressive factors, in particular hydrochloride acid, presence of *H. pylori* bacteria on mucosa of stomach and drug related damage to gastric mucosa. The importance of diet is smaller than expected years ago, diet is individualized and contains exclusion of generally known irritating components of diet and smoking. Drugs are dominated by proton pump inhibitors. Medications are the first choice in therapy of uncomplicated ulcers and basic treatment in eradication of *H. pylori*. In prevention of damage of gastric mucosa, e.g. by medications (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). The intravenous application enabled the morbidity decline of patients with acute gastrointestinal bleeding. Proton pump inhibitors are safe in therapeutic doses in patients with peptic ulcers.

Key words: peptic ulcer disease, *H. pylori* infection, proton pump inhibitors.

Interní Med. 2006; 5: 231–234

Vředová nemoc patří stále mezi častá onemocnění denní klinické praxe. Její výskyt se uvádí v rozmezí 3–10% populace. Nemoc je definována jako chronický stav opakujících se slizničních lézí, postihujících, v případě peptického vředu, místa v trávici trubici, kde je „fyziologicky“ přítomna volná kyselina solná. V případě jiné etiologie se léze vyskytují i mimo tato místa.

Patologicko-anatomicky je vřed defektem sliznice s rozdílnou hloubkou průniku. Povrchní defekt, který neprotrčí do submukózní vrstvy, je označen jako eroze. Vřed proniká do hlubších vrstev, nejméně pod muscularis mucosae.

Podmínkou vzniku peptického vředu je přítomnost kyseliny solné v žaludku, která je významným patogenetickým faktorem vzniku nemoci. Tuto skutečnost již v r. 1910 pregnančně formuloval německý lékař K. Schwarz: „Bez kyseliny není vředu.“

Podkladem vzniku vředové nemoci je nepochybně mezi faktory agresivními a faktory ochrannými. Významnými faktory agresivními je již zmíněná kyselina solná v žaludku a bakterie *Helicobacter pylori* ve sliznici žaludku a duodena.

Ochrannými faktory je např. prokrvení sliznice žaludku a duodena, produkce ochranného hlenu s obsahem bikarbonátů, sekrece modulačních slizničních látek – prostaglandinů apod.

Peptické vředové léze, tj. léze lokalizované v místech, kde je fyziologicky přítomna žaludeční kyselina solná, jsou lokalizovány buď v žaludečním těle – hovoříme o vředové nemoci žaludku, nebo v dvanáctníku – vřed dvanáctníkový. Vředů dvanáctníkových je asi 85–90% všech vředových lézí.

Vředové léze dvanáctníku i žaludku jsou, kromě přítomnosti kyseliny solné, často spojeny s nálezem positivity *H. pylori*. U dvanáctníkových lézí činí jeho pozitivita až 95%, u žaludečních lézí je výskyt v rozmezí 60–70%. Proto se dnes objevuje termín „primární vředová léze“, tj. léze *H. pylori* pozitivní, na rozdíl od etiologicky a patogeneticky rozdílných lézí, indukovaných např. léky, hormony apod.

Kromě vředů *H. pylori* pozitivních existuje tedy další skupina vředových lézí, sice méně četná, ale stejně významná:

- vředy polékové
- vředy stresové
- vředy hepatické
- vředy uremické
- vředy při těžkém, chronickém bronchopulmonálním selhání.

Z této skupiny jsou nepochybně nejfrekventnější vředy polékové, především vředy slizniční eroze v souvislosti s užíváním nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Terapie žaludečního a duodenálního vředu se od sebe neliší. Cílem terapie je omezení vlivu agresivních faktorů a podpora faktorů ochranných.

V posledních letech se objevují pozorování, že počet nemocných s vředovou chorobou *H. pylori* pozitivní klesá a dochází k vzestupu výskytu vředů *H. pylori* negativních. První česká studie Kroupy a spol. (5) prokázala pokles incidence vředové nemoci obecně, a to v roce 1996 z 11,7% na 8,08% v roce 2000. Stejně tak procento osob s vředovou nemocí *H. pylori* pozitivních v roce 1996 (62,2%) pokleslo tak, že v roce 2000 bylo nalezeno pouze 43,2% osob s vředovou nemocí *H. pylori* pozitivních a u 56,5% byla zjištěna *H. pylori* negativní vředová léze.

Terapie vředové nemoci spočívá v léčebném režimu a medikamentózní léčbě.

Léčebný režim se týká omezení fyzické námahy, dostatku duševního klidu, tj. omezení stresových a jinak psychicky zatěžujících situací.

Význam stravy a jejího složení byl dříve přeceňován. Zcela opuštěna byla např. tzv. mléčná dieta, doporučujeme jídla „snadno stravitelná“, netučná, většinou nekořeněná. Zásadní je respektování jídel, která nemocný dobře snáší (byť se nám mohou zdát „nedietní“), protože někteří nemocní bez problémů doslova snědí vše. „Hojivý efekt“ stravy nebyl uspokojivě prokázán.

Doporučujeme omezit kouření nebo nejlépe přestat kouřit, protože vředy se u kuřáků hojí vždy hůře.

Z léků jsou nejčastěji používány preparáty na bázi blokátorů histaminových receptorů, tzv. H_2 blokátory, anebo v současnosti neefektivnější preparáty, blokující mechanismy tvorby a sekrece kyseliny chlorovodíkové uvnitř parietální buňky, tj. ovlivněním funkce protonové pumpy, označené jako blokátory protonové pumpy (PPI).

Parietální žaludeční buňka je vybavena povrchovými receptory pro histamin (receptor H_2), acetylcholin (receptor M) a gastrin (7, 10). Prostřednictvím

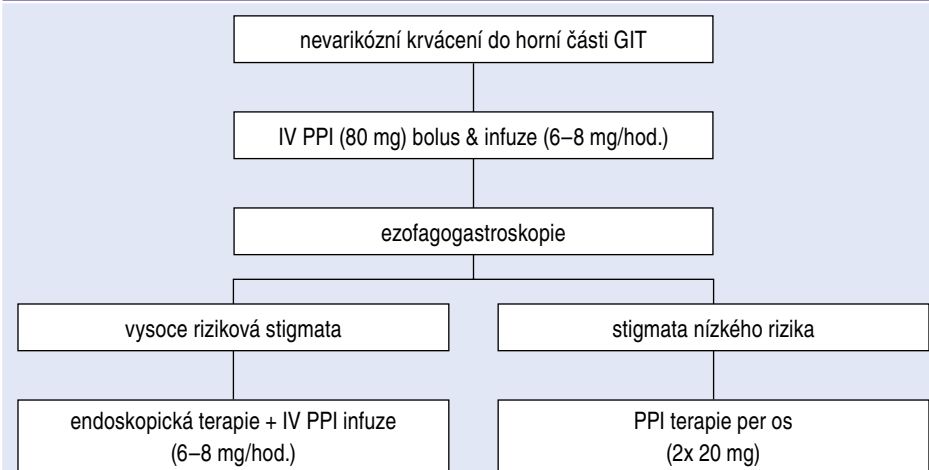
těchto receptorů může být buňka stimulována k sekreci kyseliny solné. Zablokováním receptorů, především receptoru H_2 , dochází k výraznému potlačení sekrece HCl. V praxi jsou proto stále používány léky ze skupiny tzv. H_2 blokátorů (nejčastěji ranitidin a famotidin). Méně účinné jsou blokátory acetylcholinového receptoru typu M3 (pirenzepin) a v praxi neefektivní je blokáce gastrinového receptoru (13). Avšak každý lék blokuje vždy jeden, „svůj“, receptor. V tom je zásadní rozdíl proti efektu blokátorů protonové pumpy. Tyto léky blokují nitrobenzickou strukturu – enzym, označený jako protonová pumpa ($H^+/K^+ - ATPasa$). Zablokováním protonové pumpy dochází k potlačení produkce žaludeční kyseliny solné bez ohledu na charakter stimulu parietální buňky (3, 13). Efekt blokáce trvá řádově 14–16 hodin, zatímco efekt např. H_2 blokátoru netrvá dále než 10 hod. při použití srovnatelných terapeutických dávek.

Prvým blokátorem protonové pumpy, uvedeným do klinické praxe, byl omeprazol.

V současné době je na světovém trhu několik léků na bázi blokáce protonové pumpy, kromě omeprazolu jsou to lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol a nejnověji isomer omeprazolu – esomeprazol. V literatuře jsou esomeprazol a rabeprazol považovány za blokátory protonové pumpy 2. generace, a to díky svým odlišným farmakokinetickým vlastnostem (9). V současné době probíhají klinické studie s dalším novým blokátorem protonové pumpy – tenatoprazolem. Předběžné výsledky ukazují, že lék by mohl mít méně lékových interakcí a především být lékem nejen s delším efektem „supresivním“, ale pokud jde o průběh suprese HCl více stabilizovaným, což je požadováno především v terapii nemocných s gastroezofageálním refluxem a krácením do GIT (4).

Blokátory protonové pumpy jsou díky možnosti aplikaci i. v. (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) využívány v terapii akutních krvácení z horní části zažívacího traktu (6, 16), neboť bylo zjištěno, že

Schéma 1. Racionální terapie osob s akutním nevarikózním krvácením do horní části zažívacího traktu



tvorba žaludečního koagula nebo jeho lýza jsou pH dependentní. Podobně ovšem je pH dependentní pepsinová žaludeční aktivita jako významný faktor na krvácení se podílející.

V roce 1983 byl učiněn objev, který naše znalosti o etiopatogeneze vředové nemoci zásadně ovlivnil a vedl k modifikaci terapie vředové nemoci. Marshall a Warren objevili bakterii, jejíž přítomnost v žaludeční sliznici byla zřejmě známá po dobu 2 století, aniž tomuto faktu byla přisuzována zásadní důležitost. Bakterie byla nazvána nejprve *Campylobacter pylori*, nyní *Helicobacter pylori* (14).

Bakterie obsahuje enzymatickou výbavu, která ovlivňuje slizniční integritu, vede k invazi zánětlivých elementů do sliznice, přestavbě mukózy a vzniku vředových lézí. Zřejmě existuje souvislost mezi touto infekcí a vznikem žaludečního karcinomu a maltomu.

V terapii *H. pylori* pozitivní vředové nemoci žaludku a duodena jednoznačně převažuje podávání blokátorů protonové pumpy, a to díky rychlému nástupu účinku a rychlému ovlivnění symptomů nemoci – většinou během 72 hodin. Díky mohutné supresi žaludeční HCl léky umožňují i maximální účinnost antibiotik, používaných v eradikaci *H. pylori*. Mezi základní antibiotika patří metronidazol, ampicilin a klaritromycin. Při neúspěchu standardní léčebné trojkombinace (PPI + 2 antibiotika) je doporučeno podat tetracyklin, v závažné indikaci i rifampicin, lékem pro použití léků ve čtyřkombinaci jsou soli bizmutu. Blokátory protonové pumpy díky své výrazné supresi žaludeční kyseliny solné a díky svému cytoprotektivnímu efektu jsou rovněž významnými léky v prevenci slizničních lézí horní části žaludečního traktu u osob medikovaných nesteroidními antirevmatiky. Podobně lze konstatovat vysokou efektivitu blokátorů protonové pumpy v ovlivnění symptomů a slizničních lézí osob s refluxní nemocí jícnu.

Preparáty na bázi H₂ blokátorů i blokátory protonové pumpy se vyznačují některými vedlejšími příznaky, výskytem nepřesahujícími 4 % všech léčených osob. Mezi nejčastější patří průjemové stolice, dále břišní dyskomfort, nadýmání, bolesti hlavy a nauzea (2).

Terapie blokátory protonové pumpy při dodržování výrobcem udávaných terapeutických dávek je terapií naprosto bezpečnou, přestože v experimentu při vysokých dávkách byla zjištěna zvýšená gastrinémie.

Hypergastrinémie ovšem i v klinice provází léčbu vyššími dávkami blokátorů protonové pumpy a blokátorů H₂ receptorů. Jak v klinice, tak v experimentu je zvýšení hladiny gastrinu blokátory protonové pumpy reverzibilním jevem (8).

Snížený léčebný efekt PPI může být zapříčiněn tím, že lék byl podáván osobám, tzv. rychlým acetylátorům, s možným ovlivněním metabolismu léku na úrovni cytochromu p450 2C (10).

V poslední době se objevily i zprávy o možné rezistenci pacientů na působení protonové pumpy (která není jen v parietálních buňkách) a menší terapeutická účinnost bývá popsána u osob s nočním refluxem.

Jako alternativa supresorů žaludeční kyseliny u osob s vředovou nemocí je udáváno využití kombinovaného léku na bázi H₂ blokátoru a soli bizmutu. Tento lék není dostupný na našem trhu, ale příznivé výsledky jsou popisovány v jeho indikaci při eradikaci *H. pylori*. Pokud jde o anacida v terapii vředové nemoci, tyto léky se k dlouhodobé terapii nehodí, ale jsou velice vhodné díky rychlému ovlivnění symptomů. Obecně nevýhodou dlouhodobé aplikace anacid je jejich nízká compliance.

V posledních letech stoupá význam použití intravenózní aplikace blokátorů protonové pumpy u osob s krvácejícími slizničními lézemi (12). Zatímco efekt např. somatostatinu a jeho analogů je neprůkazný, existuje celá řada prací (1, 6) dokumentujících efekt aplikace blokátorů protonové pumpy po prvotním endoskopickém ošetření. Je ustáleno schéma aplika-

ce tzv. vysokých dávek PPI, kdy po endoskopickém ošetření u osob, u nichž endoskopista našel vysoce rizikové znaky krvácení (krvácení Forrest I a II, visible vessel, adhezující koagulum), je podán bolus omeprazolu 60–80 mg i.v. a následně po dobu 3 dnů infuze omeprazolu v rozmezí 6 mg/hod. nebo 8 mg/hod. Tam, kde nebyly endoskopicky výše uvedené rizikové faktory zjištěny, je doporučeno po endoskopickém vyšetření pokračovat v podání PPI per os, např. 2 x 20 mg omeprazolu nebo stejná dávka pantoprazolu. Antagonisté H₂ receptorů jsou alternativou léčby, jejich efekt je ovšem menší, u krvácejících žaludečních vředů až nedostatečný.

V roce 2005 byly prezentovány první práce doporučující podat bolus PPI před endoskopií a pak pokračovat v infuzi PPI dle endoskopického nálezu. Studie prokazují statisticky významné ovlivnění recidiv krvácení, počtu transfuzí a menší počet potřebných chirurgických intervencí (6).

Závěr

- 1) Blokátory protonové pumpy jsou nejmohutnějšími supresory žaludeční kyseliny solné.
- 2) Blokátory protonové pumpy jsou léky bezpečnými i při dlouhodobém použití.
- 3) Blokátory protonové pumpy jsou indikovány v terapii vředové nemoci žaludku a duodena, u osob s těžší formou refluxní nemoci jícnu, jako léky chránící žaludeční sliznici po těžkých

traumatech a u dlouhodobého stresu. Blokátory protonové pumpy jsou základním lékem u osob s Zollinger-Elisonovým syndromem.

- 4) Blokátory protonové pumpy mají vysoce protektivní efekt u rizikových osob, užívajících nesteroidní antirevmatika.
- 5) Blokátory protonové pumpy patří mezi základní lék, který společně se dvěma antibiotiky je standardem v eradikaci infekce *H. pylori*.

- 6) Intravenózní aplikace PPI je součástí prvotní endoskopické terapie akutního krvácení klasifikace Forrest Ia, Ib a II.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
Interní gastroenterologická klinika, FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: pdite@med.muni.cz

Literatura

1. Barkun A, Sabbah S, Enns R, a spol. The Canadian Registry on Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1238–1246.
2. Freston JE. Long-term acid control and proton pump inhibitors: interactions and safety issues in perspective. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; (suppl. 92): 51S–57S.
3. Hasselgren G, Keelan M, Kisdeikis P, a spol. Optimization of pH-metry study with omeprazol. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 601–606.
4. Hunt RH. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22; (suppl. 3): 10–19.
5. Kroupa R, Dítě P, Münzová H, Husová L. Incidence of gastroduodenal ulcer *H. pylori* positive and negative in years 1996–2000 in region of Czech Republic. *GUT* 2002; 51, suppl. II, A63.
6. Lau J, Leung WK, Wu J, a spol. Early administration of high-dose intravenous omeprazol prior to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding: a double blind placebo controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 128, A79.
7. Pfeiffer A, Rochlitz H, Noelke B, a spol. Muscarin receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric perietal cells are of M3 type. *Gastroenterology* 1990; 98 (1): 218–222.
8. Pinson DM, Havu N, Sztern MI, a spol. Drug-induced hypergastrinemia; absence of the trophic effects on colonic carcinoma in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1068–1074.
9. Sugano S. Rabaprazol: quest for the best PPI. *J. of Gastroenterology* 2002; 37 (3): 233–234.
10. Takeuchi K, Speir GR, Johnson LR. Mucosal gastrin receptor. *Amer. J. Physiol.* 1979; 237: E284–E294.
11. Tucker GT. The interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; (suppl. 2): 33–38.
12. Triadafilopoulos G. Review article: the role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; suppl. 3: 53–58.
13. Wallmark B, Larsson H, Humble L, a spol. The relationship between gastric acid secretion and gastric H⁺K⁺ – ATPase activity. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 13681–13684.
14. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1273–1275.