

Terapie inhibitory protonové pumpy v ambulanci internistů a kardiologů

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.^{1,2}, MUDr. Dana Ďuricová¹

¹Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty 1. LF UK a ISCARE, a.s., Praha

²Ústav biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Zavedení inhibitorů protonové pumpy (IPP) do klinické praxe znamenalo zásadní pokrok v terapii acidopeptických chorob. IPP jsou základními léky v terapii refluxní choroby jícnu, představují hlavní součást eradikačních schémát v terapii helicobakterové infekce a v léčbě symptomatických peptických vředů. Hojně jsou využívána v profylaxi gastropatie z nesteroidních antirevmatik. Obvykle se podávají v jedné ranní dávce nalačno. Současná léčba jinými léčivy (sekretoolytiky), které zvyšují intragastrické pH, je naprosto nevhodná. Dlouhodobá zkušenost s těmito léky nás opravňuje ke stanovisku, že se jedná o velmi bezpečná léčiva, a to i při dlouhodobém podávání. V současné době je diskutována otázka nepříznivého vlivu IPP na metabolismus clopidogrelu a snížení jeho antiagregační účinnosti.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, refluxní choroba jícnu, peptický vřed, gastropatie z nesteroidních antirevmatik.

Proton pumps inhibitors therapy prescribed by internists and cardiologist at outpatients clinic

Introduction of proton pump inhibitors (PPIs) into clinical practice meant the significant advance in therapy of acido-peptic disorders. PPIs are the most important drugs for the therapy of gastro-esophageal reflux diseases, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori* infection eradication as well as they are the most powerful prophylactic therapy against NSAIDs gastropathy. PPIs are usually administered in one morning dose. The treatment with other secretolytic drugs, which increase the intragastric pH level simultaneously with PPIs are wholly inappropriate. The safety profil based on long-term experience, seems to be very safe. Currently, an interaction between PPIs and clopidogrel metabolisms which might reduced the efficacy of clopidogrel is under discussion.

Key words: proton pump inhibitors, gastro-esophageal reflux disease, peptic ulcer, NSAIDs gastropathy.

Interní Med. 2010; 12(10): 466–468

Terapie inhibitory protonové pumpy (IPP), které se do klinické praxe rozšířily na přelomu osmdesátých a devadesátých let minulého století, představuje jeden ze zásadních zlomových okamžiků klinické gastroenterologie. Postupné poznávání mechanismů řízení kyselé žaludeční sekrece parietálními buňkami žaludku v průběhu třicátých až sedmdesátých let dvacátého století bylo korunováno syntézou látek, které změnily výsledky léčby všech acidopeptických chorob. Objev protonové pumpy, jež aktivním transportem směřuje vodíkový iont za draslíkový iont na membráně kanálku parietální buňky, otevřel nové a dosud nevídané možnosti léčby těchto onemocnění. Období padesátých a šedesátých let, kdy v léčbě vředové nemoci žaludku a duodena dominovala parasympatolytika a antacida, bylo později, ve druhé polovině let sedmdesátých a v první polovině osmé dekády, nahrazeno inhibitory histaminových receptorů (AH_2R). Od počátku let devadesátých není pochyby o tom, že inhibitory protonové pumpy jsou v léčbě acidopeptických chorob terapií nejefektivnější.

Klinická farmakologie

Ireverzibilní inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou chemickou strukturou substituované

benzimidazoly (pyridin-methyl-sulphonyl-benzimidazoly).

Mechanismus účinku

IPP jsou podávány v inaktivní podobě ve formě pro-léčiva a v kyselém prostředí žaludku se přeměňují na aktivní molekulu, kterou představuje thiofilní sulfenamid. Disociační konstanta léčiva (pK_a) je určena hodnotou pH, ve které je inhibitor protonové pumpy ionizován a stává se aktivní substancí. Aktivní látka se váže chemickou kovalentní vazbou na extracytoplazmatickou část katalytické podjednotky protonové pumpy. Vazba probíhá na SH-skupiny, čímž se vytvoří kovalentní disulfidické můstky. Aktivovaný enzym H^+/K^+ -ATP-áza je ireverzibilně vyřazen z činnosti a okamžitě se zastavuje proudění vodíkových iontů navenek a draslíkových iontů dovnitř buňky.

Existují určité rozdíly v metabolismu jednotlivých inhibitorů protonové pumpy. Zatímco omeprazol, esomeprazol, rabeprazol a pantoprazol jsou primárně hydroxylovány enzymem CYP2C19 v játrech, pak lanzoprazol je metabolizován typem CYP3A4. Jisté podskupiny CYP2C19 vykazují genetický polymorfismus. Odlišnosti v metabolismu jednotlivých inhibitorů protonové pumpy mohou mít určitý klinický význam. Podle exprese

CYP 2C19 rozlišujeme tzv. rychlé a pomalé metabolizátory. U pacientů s rychlou metabolizací IPP se můžeme setkat s jejich nižší účinností. Metabolity IPP jsou netoxické a farmakologicky neúčinné. Jejich farmakokinetika se nemění u pacientů s renálním selháním a nemají žádné klinicky významné lékové interakce. Plazmatický poločas IPP je přibližně 60 minut, přesto k významnému antisekrečnímu účinku stačí obvykle jedna denní dávka, která zabezpečí účinnou inhibici kyseliny solné po celých 24 hodin. Je to proto, že kovalentní vazba na protonovou pumpu je stálá a další sekrece HCl je závislá na syntéze nových nebo aktivaci zbývajících protonových pump. Účinnost léku se v prvních 2–3 dnech kumulativně zvyšuje a po této době je dosaženo rovnovážného stavu. Jelikož IPP nejsou kompetitivní antagonisté, nevyskytuje se zde fenomén tolerance a tachyfyaxe tak, jak je tomu u blokátorů histaminových receptorů (AH_2R). Také klinicky významný „rebound“ fenomén, tj. hypersekrece HCl po vysazení léčiva (AH_2R), se po přerušení aplikace IPP nevyskytuje.

Základy farmakoterapie

Účinnost IPP je nejmohutnější, jsou-li podávány po delší fázi lačnění, kdy je největší množství

protonové pumpy aktivováno, tak je tomu větší nou ráno před snídaní. Lék je vstřebán a po jídle, kdy velká masa parietálních buněk je aktivována, dochází k ireverzibilní vazbě aktivního IPP s protonovou pumpou. Standardní dávka IPP je jedenkrát denně ráno před snídaní, u nemocných, u kterých je potřeba podávat vyšší dávky IPP, se pak druhá dávka aplikuje před večeří. Je proto nevhodné podávat současně s IPP jiné antisekrečně působící látky nebo antacida. Mezi jednotlivými IPP existují jen minimální klinické rozdíly v účinnosti.

Klinické indikace k zavedení terapie

Základními indikacemi k zavedení terapie IPP jsou acidopeptické choroby, tj. onemocnění, u kterých tvorba kyseliny solné má rozhodující vliv na poškození sliznice v horní části trávicího ústrojí (v jícnu, žaludku a duodenu). Jedná se o refluxní chorobu jícnu, vředovou chorobu žaludku a duodena, NSA-gastropatii, hyperstenickou žaludeční dyspepsii (dráždivý žaludek) a některé vzácné hypersekreční stavy (např. Zollingerův a Ellisonův syndrom).

Refluxní choroba jícnu

Nejvýznamnějším a nejčastěji se vyskytujícím acidopeptickým onemocněním je refluxní choroba jícnu (RCHJ). RCHJ má tři základní varianty: a) RCHJ s normálním endoskopickým nálezem; b) RCHJ s ezofagitidou; c) Barrettův jícen.

První skupinu pacientů představují nemocní s výraznou klinickou symptomatologií jícnového refluxu (pyróza, kyselá regurgitace), kteří jsou bez patologického endoskopického nálezu v jícnu. Patří sem asi 70 % všech nemocných s RCHJ. Druhou skupinu pacientů představují nemocní, kteří mají patologický endoskopický nález v distální části jícnu (refluxní ezofagitida různé závažnosti). Třetí skupinu tvoří nemocní s Barrettovým jícnem. Podstatou této odchylky je přítomnost intestinální metaplasie ve sliznici jícnu. Hlavní význam Barrettova jícnu spočívá v riziku vzniku dysplazie a (nebo) adenokarcinomu jícnu. Až 80 % všech adenokarcinomů jícnu a 40 % karcinomů ezofagogastrické junkce vzniká na podkladě Barrettova jícnu. U některých pacientů s Barrettovým jícnem se mohou objevit zánětlivé komplikace jako vřed nebo stenóza, které se nacházejí v místě junkce s jícnovou sliznicí.

U nemocných s refluxní chorobou jícnu bez slizničních změn podáváme IPP obvykle 1–2× denně (např. pantoprazol, omeprazol 40 mg denně), u pacientů, kteří mají endoskopické změny na sliznici jícnu, je často nutné podávat vyšší denní dávku (např. omeprazol 60–80 mg,

pantoprazol 80 mg, lansoprazol 60 mg). U některých pacientů s komplikacemi refluxní ezofagitidy, jako je peptická stenóza jícnu, je potřeba aplikovat dávky ještě vyšší. Je nutné připomenout, že léčba musí být dlouhodobá a že po vysazení léku velmi rychle dochází k návratu obtíží a recidivě refluxní ezofagitidy. I když podle farmakokinetických vlastností léku by efekt léčiva měl přetrvávat více než 24 hodin, dochází u některých nemocných v nočních hodinách ke zvýšení sekrece kyseliny solné a poklesu pH v žaludku pod 4,0. Důsledkem těchto průlomů acidity („nocturnal acid breakthrough“) může být vznik nočního refluxu, který vede k zastavení nebo zpomalení hojení refluxní ezofagitidy. Proto je u těchto pacientů užitečné kombinovat buďto dvě standardní denní dávky IPP s noční aplikací AH_2R , nebo dvojnásobnou dávku IPP ráno nalačno a večerní podání AH_2R . Jde však o výjimečné případy, kde kombinace terapie inhibitorů protonové pumpy a AH_2R blokátoru je indikována až při selhání standardní léčby.

Vředová choroba žaludku a duodena

Peptický vřed je patologicky anatomicky definován jako slizniční defekt, jehož hloubka zasahuje pod muscularis mucosae. Defekt menších rozměrů je označován jako eroze. Jestliže přesný původ vředu nebyl zjištěn, pak hovoříme o vředové nemoci, v případech se známou příčinou ho označujeme jako symptomatický peptický vřed. Do skupiny označené jako vředová choroba žaludku nebo duodena se také řadí vředy, které jsou vyvolány infekcí *Helicobacter pylori*. Do druhé skupiny tzv. symptomatických vředů řadíme vředy indukované nesteroidními antirevmatiky, kortikoidy, ischemií žaludku nebo duodena vznikající na podkladě hypersekrece kyselé žaludeční šťávy (např. Zollinger-Elisonův syndrom) a vředy vyvolané endokrinním onemocněním (např. hyperparatyreóza).

Eradikační léčba

Základní indikací k eradikaci helicobakterové infekce je vředová choroba žaludku a dvanáctníku, a to ve všech fázích nemoci; tj. s floridním vředem, po zhojení vředu s přetrvávající infekcí, stavy po resekci žaludku a také všechny komplikace vředů. Důvodem je, že eradikace infekce významně snižuje riziko recidiv onemocnění, vzniku komplikací peptického vředu a urychluje hojení vředů. Další jednoznačnou indikací k zahájení eradikační terapie představuje tzv. MALT-lymfom žaludku s nízkým stupněm malignity. Bylo zjištěno, že v těchto případech dochází po eradikaci infekce k navození dlouhodobé remise

onemocnění. U nemocných po resekci žaludku pro karcinom s pozitivitou helicobakterové infekce je rovněž doporučována eradikační léčba. V ostatních případech je indikace k eradikaci infekce *Helicobacter pylori* problematická.

Základní eradikační terapií je kombinace jednoho z uvedených IPP: omeprazolu 20 mg 2× denně, pantoprazolu 40 mg 2× denně, lansoprazolu 30 mg 2× denně, rabeprazolu 20 mg 2× denně, esomeprazolu 40 mg 2× denně se dvěma antibiotiky. První variantu antibiotik tvoří claritromycin 500 mg 2× denně a amoxicilin 1000 mg 2× denně, namísto amoxicilinu je možné užít metronidazol 500 mg 2× denně (event. ornidazol 500 mg 2× denně). Celková doba léčby je jeden týden. V některých případech je možné místo claritromycinu podat azitromycin v dávce 500 mg 1× denně na dobu pouze 5 dnů. Alternativním postupem základního eradikačního schématu je ranitidin-bizmutcitrát 400 mg 2× denně s claritromycinem a amoxicilinem nebo metronidazolem či ornidazolem v uvedených dávkách. I v těchto léčebných schématech je celková doba léčby 7 dnů.

Nejčastější příčiny selhání účinnosti eradikační terapie jsou nedostatečná compliance ze strany pacienta a primární nebo sekundární rezistence na podávaná antibiotika. Při selhání základních eradikačních schémat terapie je doporučována čtyřkombinace zahrnující koloidní bizmut a inhibitor protonové pumpy současně s podáváním metronidazolu a tetracyklinu. Délka léčby je 7–14 dnů. Tetracyklin může být nahrazen podáváním ranitidin-bizmut-citrátu (400 mg 2× denně na dobu 4 týdnů) s amoxicilinem 1000 mg 2× denně po dobu 2 týdnů. Definitivní léčba je pak založena na výsledku citlivosti. Nejčastější je rezistence na metronidazol a claritromycin, naopak rezistence helicobakterových kmenů na amoxicilin je vzácná.

Gastropatie z nesteroidních antirevmatik

Gastropatie z nesteroidních antirevmatik (NSA-gastropatie) je charakterizována přítomností slizničních změn (petechií, erytému, erozí nebo vředu) v žaludku nebo v duodenu, zjištěných při endoskopickém vyšetření. Patologické změny na sliznici žaludku a duodena v rámci NSA-gastropatie mohou, ale nemusí mít vždy klinický korelát. Na druhé straně vznik klinických obtíží (žaludeční dyspepsie), které jsou projevy intolerance (nauzea, zvracení, bolestivý tlak v epigastriu) bez endoskopického nálezu na sliznici horní části GIT, nepovažujeme za NSA-gastropatii. O nepříznivém vlivu vysokých dávek

Tabulka 1. Praktická doporučení pro podávání nesteroidních antirevmatik (NSA) pro pacienty s nízkým kardiovaskulárním rizikem

GI riziko	Doporučení pro NSA terapii
Nízké gastrointestinální riziko Věk pod 65 let, nepřítomnost závažného onemocnění, negativní anamnéza NSA gastropatie, užívání antikoagulancií a antiagregancií	Tradiční NSA (neselektivní a preferenční)
Vysoké gastrointestinální riziko Věk nad 65 let, přítomnost závažného systémového onemocnění, užívání antikoagulancií a antiagregancií	Tradiční NSA a IPP; nebo inhibitory COX-2 (koxiby)
Extrémní gastrointestinální riziko Závažná NSA gastropatie v anamnéze, anamnéza vředové nemoci, masivní krvácení do GIT	Inhibitory COX-2 (koxiby) a IPP
IPP – inhibitor protonové pumpy, COX-2 – cyklooxygenáza 2	

Tabulka 2. Praktická doporučení pro podávání NSA pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem

GI riziko	Doporučení pro NSA terapii
Nízké gastrointestinální riziko	Tradiční NSA s minimálním rizikem kardiotoxicity (naproxen)
Vysoké gastrointestinální riziko	Tradiční NSA s minimální rizikem kardiotoxicity a současně IPP
Extrémní gastrointestinální riziko	Tradiční i selektivní NSA jsou nevhodná, volit jiná léčiva (acetaminofen, paracetamol)
IPP – inhibitor protonové pumpy	

salicylátů a NSA na horní část GIT se ví již od 30. let dvacátého století. Až do konce století se však zdálo, že nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (75–150 mg/den) jsou bezpečné a nemají vliv na vznik NSA-gastropatie. Až na počátku tohoto milénia se ukázalo, že podávání antiagregačních dávek kyseliny acetylsalicylové je také zatíženo rizikem indukce NSA-gastropatie a závažných komplikací, jako je vznik masivního krvácení do trávicí trubice. Proto pacienti s vyšším GI rizikem by měli i k antiagregačním dávkám kyseliny acetylsalicylové dostávat také profylaktickou terapii IPP.

V současné době existují klinickými studii potvrzené čtyři postupy, které jsou efektivní pro snížení výskytu NSA indukovaných vředů. Prvním z nich je podávání standardních dávek IPP (20 mg omeprazolu, 20 mg pantoprazolu, 30 mg lanzoprazolu nebo 20 mg esomeprazolu), k tradičnímu (neselektivnímu nebo preferenčnímu) nesteroidnímu antirevmatiku. Druhým je profylaktická aplikace syntetického analoga prostaglandinu PGE₂ misoprostolu v dávce 400–800 µg. Třetím postupem je podávání nejméně dvojnásobných dávek H₂ receptorových antagonistů (např. famotidin 80 mg denně). Poslední možností je aplikace koxibů – selektivních inhibitorů COX-2. Dopad těchto postupů na četnost a průběh NSA-gastropatie je zásadní a významně snižují výskyt závažných komplikací. Bylo potvrzeno, že zavedení terapie IPP ke stávající léčbě neselektivními NSA snižuje riziko závažných krvácení z peptického vředu o více než 60 %. Podobné výsledky přinesly i zámořské zkušenosti, které

potvrdily významný efekt IPP na snížení rizika krvácení o více než 50 %. Již v 90. letech bylo prokázáno, že terapie inhibitory protonové pumpy jsou v léčbě NSA indukovaných vředů daleko účinnější než podávání standardních dávek AH₂R. Praktická doporučení, jak postupovat u nemocných s gastrointestinálním a kardiovaskulárním rizikem, jsou shrnuta v tabulce 1 a 2.

Dráždivý žaludek (hyperstenická žaludeční dyspepsie)

Vedle dráždivého tračníku patří funkční žaludeční dyspepsie k častým motorickým a sekrečních poruchám trávicího ústrojí. Společným jmenovatelem je u většiny funkčních poruch déletrvající stres a následná porucha koordinace motility trávicího ústrojí a sekrece trávicích šťáv. U většiny těchto nemocných je dlouhodobá terapie IPP ve standardních dávkách 1x denně úspěšná. Asi 8–12 % pacientů, kteří jsou léčeni NSA, má v průběhu terapie dyspeptické obtíže. Platí, že není korelace mezi dyspeptickými symptomy a přítomností nebo nepřítomností NSA-gastropatie. Jen u 1/8 pacientů s dyspepsií je podkladem organický nález na sliznici horní části trávicí trubice.

Lékové interakce

V poslední době se objevily zprávy o tom, že kombinace antiagregačně působícího clopidogrelu a současně podávání IPP může být spojeno s rizikem nárůstu akutních koronárních příhod. Clopidogrel, podobně jako IPP, je podáván v neaktivní podobě, a teprve účinně

kem enzymů komplexu P450 je přeměňován v aktivní metabolit. Většina IPP snižuje aktivitu enzymu CYP2C19, který se rozhodující měrou podílí na metabolismu clopidogrelu. Současně podávání tohoto léčiva s IPP může snižovat biotransformaci clopidogrelu a indukovat jeho nižší antiagregační efekt. U nemocných, kteří jsou v relativně vysokém riziku akutní srdeční příhody (např. pacienti po perkutánní transluminální koronární plastice), může taková léková interakce být odpovědná za vznik recidiv nestabilní anginy nebo akutního infarktu myokardu. V retrospektivní analýze Juurlinka se ukázalo, že současné užívání IPP zvyšuje riziko vzniku recidiv akutní ischemie v rizikových skupinách až o 40 %. Naproti tomu u nemocných, kteří užívali současně s terapií clopidogrelem pantoprazol, který neovlivňuje aktivitu enzymu CYP 2C19, bylo navýšení rizika koronárních příhod pouze o 2 % a nelišilo se od kontrolní skupiny. Následná Kwokova metaanalýza, zahrnující celkem 23 studií, potvrdila, že kombinace clopidogrelu s omeprazolem zvyšuje riziko nefatálních infarktů mokardu (RR=1,43), avšak mortalita zvýšena nebyla. Výsledky analýzy nejsou jednoznačné a bude nutné vyčkat výsledku probíhající prospektivní studie COGENT, která by měla přinést na tuto otázku jednoznačnou odpověď.

Závěr

Všechny IPP patří mezi velmi bezpečné léky s minimálními nežádoucími účinky. V experimentech na zvířatech byly v minulosti pozorovány neoplazie enterochromafinních buněk v žaludku. U lidí ani při dlouhodobém podávání (delším než 10 let) nebyly tyto změny popsány. Zřídka se může objevit nauzea, bolesti hlavy a alergické kožní reakce. Vzácně se mohou vyskytnout průjmy u dospělých pacientů, které jsou vyvolány střevní dysmikrobií v důsledku bakteriálního přerůstání nebo kolonizací kmeny *Clostridium difficile* při IPP indukované hypochlorhydrii. Zprávy ze zahraničí potvrzují zvýšené riziko střevních a respiračních infekcí u nedonošených dětí a novorozenců, kteří jsou léčeni IPP.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.
Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty
ISCARE, a.s. Lighthouse
Jankovcova 1569/2c, Praha 7, 170 00
milan.lukas@email.cz

Literatura

1. Canani RB, Terrin G. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010, 26: 31–35.
2. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S10–S16.
3. Lukáš M. Toxicita nesteroidních antirevmatik a gastrointestinální trakt. *Postgraduální medicína* 2010: v tisku.
4. Lukáš M, Ďuricová D. Inhibitory protonové pumpy. In *Remedia compedium*. Čtvrté vydání. Panax Co, spol. s r.o. 2009: 1–37.
5. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(Suppl. 2): 2–8.