

Inhibitory protonové pumpy v ordinaci praktického lékaře

doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.

IV. interní klinika VFN, Praha

Inhibitory protonové pumpy jsou přípravky určené k léčbě acidopeptických onemocnění. Mezi tato onemocnění patří refluxní choroba jícnu, vředová choroba gastroduodenální (*Helicobacter pylori* pozitivní), gastropatie z nesteroidních antiflogistik, vředy endokrinního původu, stresové vředy a hemoragická gastropatie. Inhibitory protonové pumpy jsou přípravky bezpečné, s minimem interakcí. Omeprazol, pantoprazol a lansoprazol jsou přípravky této lékové skupiny dostupné v ČR. Ve farmakologických ukazatelích a klinických účincích se podstatněji neliší.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy (PPI), acidopeptická onemocnění, refluxní choroba jícnu, vředová choroba, gastropatie z nesteroidních antiflogistik, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol.

Proton pump inhibitors in general practitioner

Proton pump inhibitors (PPI) are effective for treatment of all acid-related disorders, i. e. gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease and eradication of *Helicobacter pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated peptic ulcers, ulcers of endocrine origin, stress ulcers as well as peptic ulcer bleeding. Proton pump inhibitors are relative safe drugs with minimum interactions. All in Czech republic available agents – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol – are simillary effective.

Key words: proton pump inhibitors (PPIs), acid-related diseases, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, NSAID gastropathy, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol.

Med. Pro Praxi 2011; 8(2): 54–57

Acidopeptická onemocnění jsou kratší, již vžitě názvy pro onemocnění, kde hlavním patogenetickým mechanismem je přítomnost kyselého žaludečního sekretu. V r. 1823 Wiliam Prout rozpoznal, že podstatnou složkou kyselého žaludečního šťávy je kyselina chlorovodíková (HCl), byl popsán pepsin jako druhá významná složka žaludečního sekretu. Peptickou aktivitu vytváří pepsin vznikající z inaktivního pepsinogenu působením HCl. V prostředí bez HCl nemůže dojít k autodigesti. V r. 1910 Karl Schwarz vyslovil své slavné dictum: „Není kyselina, není vřed.“

Ještě v r. 1909 ve své proslulé učebnici píše Josef Thomayer: „Považuji proto jak možno dlouhé hladovění za nejdůležitější prostředek při vředu žaludečním. Čím déle hladověti nemocný dovede, tím spíše se vyléčí.“ Později po dlouhá desetiletí byla antacida a anticholinergika jedinými protivředovými léky s omezeným účinkem. Objev H_2 receptorů předznamenal celou tuto éru (Black 1972 – Nobelova cena). Uvedení cimetidinu, prvního antagonisty H_2 receptorů do praxe, se stalo malým zázrakem (1976). Velmi rychle poklesl počet resekce žaludku a miliony nemocných dostaly lék, který přinášel významnou úlevu většině pacientů, při tom nežádoucí účinky byly zanedbatelné. Objasnění mechanismu protonové pumpy (1973) bylo následováno uvedením účinného

inhibitoru protonové pumpy (PPI) do široké praxe (1988). Na základě těchto poznatků vyrostla slavná „helikobakterová story“ vrcholící v eradikační léčbě vředové choroby (Warren a Marshall-Nobelova cena 2005). Jen na krátkou dobu se mohlo zdát, že problém kyselého sekrece je vyřešen. Jako výstižný se ukazuje výrok G. B. Shawa: „Věda nikdy nevyřeší nějaký problém, aniž by nevytvořila deset dalších.“ Vystává stále dost problémů, které čekají na odpověď. Neškodí si připomenout široké spektrum indikací v kterých jsou PPI rozhodujícím farmakem (tabulka 1).

Praktický lékař má v ošetřování pacientů s acidopeptickými chorobami významnou roli. Dnešní farmakoterapie je většinou velmi účinná, nemocný může být zbaven obtíží dříve, než je stanovena správná diagnóza. Záleží mnoho na tom, jak praktický lékař zhodnotí anamnézu a všechny okolnosti případu. Předčasné nasazení léčby může odsunout důležité endoskopické vyšetření, takže vítězství je jenom poloviční. Teprve při recidivě obtíží může být stanovena správná diagnóza. Endoskopické vyšetření přináší praktikovi:

a) Diagnostickou jistotu, zda je, nebo není přítomný organický nálezh (nejde jenom o peptický vřed, ale podobné rozhodování se týká refluxní choroby).

- b) Spolehlivé vyšetření přítomnosti *H. pylori* dvěma metodami (ureázový test, histologie).
- c) Pozitivní nález *H. pylori* potvrzuje oprávnění eradikace.
- d) Při nálezu léze podezřelé z neoplazie může rozhodovat diagnózu.

Praktickému lékaři se otvírají nebývalé léčebné možnosti, ale současně přebírá nemalou zodpovědnost za vhodnou a včasnou volbu diagnostický a terapeutických postupů.

V stručném přehledu uvádím podstatné údaje o nejdůležitějších acidopeptických onemocněních.

Refluxní choroba jícnu (RCHJ, GERD)

Pro spolehlivou diagnózu je žádoucí **endoskopie doplněná biopsií**. K takovému postupu opravňují nejméně 2 důvody:

- a) Poměrně často není korelace mezi makroskopickými změnami a intenzitou potíží. Nemocní s pokročilými zánětlivými změnami mohou mít překvapivě nevelké obtíže a naopak.
- b) Je běžné, že nemocní bez makroskopických zánětlivých změn mohou mít zřetelný biopstický nález (mikroskopická ezofagitida).

Tabulka 1. Onemocnění s acidopeptickou patogenezi

1. Refluxní choroba jícnu
a) erozivní ezofagitida
b) neerozivní ezofagitida (NERD)
c) Barrettův jícen
2. Vředová choroba gastroduodenální (<i>H. pylori</i> pozitivní) eradikační léčba <i>H. pylori</i> jako nezbytná součást terapie
3. Gastropatie z nesteroidních antiflogistik (antirevmatik) – léčba i prevence
4. Chronická gastritida, MALT lymfom
5. Endokrinně podmíněné vředy (Zollingerův-Eliisonův syndrom, mnohočetná endokrinní neoplazie – MEN, hyperparatyreóza)
6. Stresové vředy (vředy po operacích, po popáleninách, polytraumata)
7. Ostatní sekundární peptické vředy (respirační insuficience, nutriční a vaskulární vlivy, hepatogenní vředy)
8. Mendelsohnův syndrom (pooperační a poporodní aspirace)

V běžné lékařské praxi praktického lékaře, ambulantního internisty nebo gastroenterologa se uplatní především indikace uvedené pod číslem 1–3 až 4. Ostatní indikace budou spadat do sféry zájmu nemocničních lékařů nebo užšího kruhu specialistů

Pro spolehlivou diagnózu je žádoucí provést endoskopické a biotické vyšetření u každého nemocného s refluxními obtížemi trvalejšího rázu (> 6 týdnů), tím spíše, jde-li o obtíže atypické, nebo je nedostatečná odpověď na léčbu. Extraezofageální projevy RCHJ nejsou vzácné a běžně se na ně nemyslí (astma, laryngitida, otitidy, chronický kašel).

Díky účinným lékům se v praxi běžně používá terapeutický test (test and treat) bez předchozí endoskopie, při němž příznivá odezva na léčbu sekrečními inhibitory sekrece je základem diagnózy. Tento přístup lze pokládat za přípustný u osob mladších, bez varovných signálů a s příznivou odezvou na léčbu. Alarmující projevy, které nutí k revizi empirického postupu, jsou dysfagie, odynofagie, nevysvětlitelné hubnutí, anémie, krev ve zvratkách nebo ve stolici, některé laboratorní ukazatelé.

Při volbě konzervativní léčby většinou stačí jediný účinný antisekreční lék. Volíme některý z inhibitorů protonové pumpy (omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg). Základní dávku léku podáváme 1x denně, ráno na lačno. U těžších případů (prokazatelné erozivní změny, noční reflux a při nedostatečné

odpovědi na léčbu) 2x denně, tj. ráno a před večerním jídlem. Někdy k zvládnutí nočního refluxu může být postačující podání antagonistů H₂ receptorů (např. 40 mg famotidinu). U lehčích případů s občasnými příznaky lze vystačit s antagonisty H₂ receptorů (famotidin, ranitidin) nejlépe 2x denně ve vyšší dávce (2 x 40 mg famotidinu).

Vředová choroba gastroduodenální (*H. pylori* pozitivní)

U peptických vředů *H. pylori* pozitivních je jedinou racionální léčbou eradikace mikrobiálního původce. Právě výsledky účinné eradikace jsou nejpřesvědčivějším argumentem, že *H. pylori* je rozhodující etiologické agens. Při úplné eradikaci klesá procento recidiv na nulu, můžeme hovořit o vyléčení. Dictum starých anglických kliniků „Jednou vřed, vždycky vřed“ již neplatí.

Eradikace *H. pylori* má ovšem ještě i další důležité **indikace**. V r. 1997 vznikl první konsenzuální maastrichtský dokument, který vymezil indikace pro eradikaci *H. pylori* takto:

1. Vředová choroba gastroduodenální (všechna stadia onemocnění).

Tabulka 2. Nemocní se zvýšeným rizikem při léčbě nesteroidními antiflogistiky

1. Osoby vyššího věku (jistě ve věku nad 65 r., ale vyšší riziko i u mladších)
2. Vředová anamnéza
3. Prodělané krvácení do horní části trávicí trubice
4. Současná antikoagulační léčba (warfarinizace)
5. Pacienti současně léčeni kortikoidy a také konzumenti alkoholu
6. Nemocní s vysokým operačním rizikem
7. Velkým rizikem mohou být 2 lékaři, kteří neznají medikaci společného pacienta

- 2. MALT lymfom s nízkým stupněm malignit.
- 3. Nemocní po resekci žaludku pro karcinom.
- 4. Příbuzní 1. stupně pacientů s karcinomem žaludku.
- 5. Jaterní cirhóza (40x větší riziko vředu).
Chronická gastritida s rysy atrofie je spornou indikací.

Eradikační léčba spočívá v kombinaci tří přípravků – PPI a 2 antibiotik. Role PPI je nezastupitelná, další složky možno různě kombinovat a nahrazovat. Trojkombinací první volby je PPI + amoxicilin + klaritromycin. Podává se některý inhibitor protonové pumpy (buď omeprazol 2x20 mg, nebo lansoprazol 2x30 mg, či pantoprazol 2x40 mg), role PPI v této kombinaci je nezastupitelná. Amoxicilin (2x1000 mg) je konstantní složkou, jelikož rezistence na amoxicilin je výjimečná. Při alergii na penicilin je nutno volit jinou léčebnou kombinaci bez amoxicilinu. Rezistence vůči klaritromycinu (2x500 mg) je relativně nízká (5–30%). Léky se podávají 2x denně po dobu 7 dní. Krátká doba léčby a jednoduché dávkování snižuje výskyt nežádoucích účinků a zvyšuje spolupráci pacientů. S neúspěšností eradikační léčby je nutno počítat přibližně v 10–20% případů. Před zahájením eradikační léčby je třeba nemocným:

- a) vysvětlit účel léčby,
- b) motivovat je předpokládaným úspěchem (vymizení recidiv, absence komplikací),
- c) seznámit je s možnými nežádoucími účinky,
- d) poučit pacienta, kdy je nutno přerušit léčbu (exantém), vysvětlit rozdíly v závažnosti nežádoucích účinků.

Sekvenční léčba. V posledních letech se ukazuje, že výsledky léčby se zřetelně zlepšují tzv. sekvenční léčbou. Na začátku je duální kombinace PPI s amoxicilinem 3–5 dní, v léčbě se ještě pokračuje dalších 3–5 dní podáváním dvou jiných antibiotik (obvykle klaritromycin a tinidazol) opět s PPI. V ČR lze tinidazol nahradit ornidazolem. Sekvenční léčba významně zlepšuje úspěšnost eradikace, zatížení nežádoucími účinky se nezvyšuje. Větší úspěšnost sekvenční

Doporučený postup pro praktické lékaře

- 1. Správná diagnóza je základem správné léčby. Není univerzální vředová choroba, nýbrž jsou vředy helikobakterové (vředová choroba v užším smyslu) a gastropatie z nesteroidních antiflogistik, peptický vřed může být jedním z jejich projevů. Vředy tohoto původu jsou stále častější. Pečlivá léková anamnéza je klíčová. Nestačí jenom se zeptat „berete nějaké léky?“. Aspirin a dnes už i ibuprofen se nepokládají za léky, které je třeba uvádět.
- 2. V eradikační léčbě je třeba věnovat dost času pro vysvětlení smyslu léčby. Úspěšnost velmi závisí na dodržení všech požadavků terapie (předčasné ukončení léčby, špatné dávkování atd.).
- 3. PPI jsou léky s mohutným účinkem. Mnohé obtíže po nich ustanou. Leč zbývá nejistota, co bylo příčinou. Teprve při recidivě obtíží (mnohdy opakované) se začne pátrat po diagnóze. V dobře fungujícím systému by bylo racionální, co nejrychleji endoskopovat, mít jasnou diagnózu a pak teprve cíleně léčit.
- V r. 1990 při endoskopické stáži ve Francii jsem se zeptal vyšetřujícího endoskopisty, jakou léčbu bude ordinovat. Mojí otázkou byl překvapen. „Já mu nedám nic, ordinovat bude jeho lékař.“ I u nás by mohl být úzká včasná spolupráce gastroenterologa a praktika.

léčby není plně vysvětlena. Pravděpodobně se sníží denzita bakterií a patrně dochází ke změně v genomu *H. pylori*.

Selhání eradikace, záchranná léčba, rescue therapy. Za příčinu selhání eradikační léčby je možno pokládat několik faktorů:

- 1. Nedodržení podmínek léčby pacientem (nedostatečná compliance).
- 2. Rezistence na použítá antibiotika.
- 3. Nedodržení doporučených postupů ošetřujícím lékařem.
- 4. Při perzistenci obtíží a při nehojícím se vředu je třeba myslet především na současné užívání nevhodných léků (analgetika, antipyretika).

Léčbou 2. volby (2. linie) je většinou PPI + klaritromycin + metronidazol (ornidazol) nebo PPI + amoxicilin + metronidazol. Výsledky některých studií ukazují, že pro záchrannou léčbu je vhodná kombinace s levofloxacinem 2x500 mg (+ PPI + amoxicilin). V zahraniční literatuře se mnohdy doporučuje čtyřkombinace s bismutem a tetracyklinem. Tyto složky u nás nejsou dostupné, podobně i furazolidon. Velmi doporučovaný rifabutín je nejen mimořádný drahý, ale především by měl být rezervován jako antituberkulotikum. Kultivační vyšetření před opakovanou léčbou se většinou nedoporučuje provádět. Jsou však také významná pracoviště, kde se před opakováním eradikační léčby pokládá kultivace za nezbytnou.

Kontrola výsledku eradikace. Výsledek léčby by měl být vždycky ověřen kontrolním vyšetřením. Kontrolní vyšetření lze provést nejdříve za 4 týdny, lépe ještě později. Několik dní před kontrolním vyšetřením je třeba antisekreční léčbu vysadit. Za spolehlivé je možno pokládat tato vyšetření:

- 1. Dechový test s ureou ¹³C.
- 2. Mikroskopické vyšetření bioptického vzorku.
- 3. Rychlý ureázový test (v kombinaci s mikroskopickým vyšetřením).

- 4. Vyšetření antigenu H. p. ve stolici (HSAg).
Sérologické vyšetření je pro tento účel zcela nespolehlivé.

Gastropatie z nesteroidních antiflogistik (NSAF)

Termín nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy užil jako první Sanford H. Roth v r. 1986. Základní charakteristikou této klinické jednotky jsou obtíže a změny vyvolané působením nesteroidních antirevmatik. Spotřeba nesteroidních antiflogistik (NSAF) je značná. Užívají je miliony nemocných na celém světě ve velmi běžných indikacích. Patrně právem můžeme předpokládat, že spotřeba léků této skupiny bude i v budoucnu nadále narůstat. Pro tuto úvahu svědčí tyto důvody: stárnutí populace, narůstání podílů osob obézních, lidí neúměrně zatěžujících svůj pohybový aparát. Škodlivý může být též nedostatek pohybu, nebo naopak traumatizace při nevhodně provozovaných sportovních aktivitách. Nemalou roli hraje skutečnost, že jako běžné antiagregans se používá kyselina acetylsalicylová a i to, že mnohá antirevmatika patří mezi volně prodejné léky.

Příznaky mohou být málo nápadné a necharakteristické, naopak mohou být také velmi dramatické – náhle vzniklé krvácení nebo perforace peptického vředu. Co je však prakticky nesmírně důležité, že není korelace mezi tíží symptomů a rozsahem objektivních, endoskopicky prokazatelných změn. Existují němé léze, kdy komplikace peptického vředu je prvním příznakem. Někteří autoři uvádějí, že až 46% je němých lézí. Naopak u nemalého počtu, asi u 1/5 jsou zřetelné obtíže a přítomnost jakékoliv léze v gastroduodenální oblasti se nepodaří prokázat.

Pro diagnózu je rozhodující pečlivá a cílená léková anamnéza. Endoskopické vyšetření pokládám za důležité, protože informuje o rozsahu a závažnosti změn. Je však nutno připustit, že negativní nález není rozhodující, nevylučuje diagnózu NSAR gastropatie. Průkaz přítomnosti

Helicobacter pylori by měl být proveden. Právě u *H. pylori* negativních vředů a jiných lézí je podezření na NSAR gastropatii velmi naléhavé.

Vysoké riziko vzniku NSAR gastropatie ukazuje tabulka 2.

Vznik NSAR gastropatie je objasněn natolik, aby bylo možno činit praktické závěry.

V r. 1971 prokázal sir John Vane, že inhibice prostaglandin cyklooxygenázy (COX) vede k inhibici syntézy endogenních prostaglandinů. Je všeobecně známo, že žaludeční sliznice je chráněna proti agresivnímu acidopeptickému účinku žaludeční šťávy souborem ochranných činitelů. Všechny protektivní mechanismy jsou stimulovány a ovládány endogenními prostaglandiny. Je proto pochopitelné, že útlum sekrece prostaglandinů, který způsobují právě nesteroidní anti-revmatika, zásadním způsobem dokáže ovlivnit obrannou schopnost sliznice vůči autodigesti. Prostaglandin cyklooxygenáza není jednotný enzym. Vyskytuje se ve dvou isoformách, které stručně nazýváme COX 1 a COX 2. COX 1 je fyziologicky produkována v žaludeční sliznici, kde má významnou protektivní roli, COX 2 je

produkována makrofágy a synoviocyty na podněty vznikající při zánětu. Protizánětlivý účinek nesteroidních antirevmatik je podmíněn inhibicí COX 2, nežádoucí účinky těchto léků má na svědomí inhibice COX 1.

Prevence a léčba. Z těchto poznatků vyplývají praktické závěry. Prevence NSAR gastropatie v optimálním případě znamená pokud možno nepodávat nesteroidní antirevmatika, zejména ne osobám s vyšším rizikem. Ne vždy je to možné. V těchto případech pak podáváme co nejmenší nutnou dávku, případně analgetický a antiflogistický účinek menší dávky potencujeme kombinací s paracetamolem, který netlumí COX vůbec. Další možností je zvolit přípravek co nejmeně gastrotoxický. Relativně nízkou gastrotoxicitu má ibuprofen a diclofenac. K dispozici jsou přípravky, které selektivněji inhibují COX 2. K nim patří meloxicam, nimesulid a nabumeton. Nejvyšší selektivitu vůči COX 2 mají tzv. coxiby, z nichž na našem trhu je celecoxib.

Sníženou obranyschopnost sliznice v důsledku útlumu prostaglandinů lze do značné míry kompenzovat podáváním inhibitorů žalu-

deční sekrece. Nejúčinnějším prostředkem v prevenci a též v léčbě jsou prokazatelně inhibitory protonové pumpy (PPI). K zhojení léze většinou je postačující dávka 40 mg pantoprazolu (má nejméně interakcí s jinými léky), pokud je možno nesteroidní antirevmatikum vysadit. Rovněž ostatní inhibitory protonové pumpy v ekvivalentních dávkách (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg) jsou vyhovující. Vyšší dávkování PPI (ráno a večer) receptorů najde své uplatnění především u případů rezistentních, recidivujících nebo u nemocných s větším rizikem. Večerní dávku lze nahradit podáním antagonisty H_2 (ranitidin, famotidin).

Literatura u autora

doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.

IV. interní klinika VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
jirasek.vacl@seznam.cz

