

Inhibitory protonové pumpy

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

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

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

Zavedení inhibitorů protonové pumpy (IPP) do klinické praxe znamenalo zásadní pokrok v terapii acido-peptických chorob. Podávají se v jedné ranní dávce na lačno. Současná léčba jinými léčivy (sekretolytiky), které zvyšují intragastrické pH, je nevhodná. IPP jsou základními léky v terapii refluxní choroby jícnu, představují hlavní součást eradikačních schémat v terapii helicobakterové infekce a v léčbě symptomatických peptických vředů. Hojně jsou využívána v profylaxi gastropatie z nesteroidních antirevmatik. 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 pump inhibitors

Proton pump inhibitors (PPIs) introduction into clinical practice meant the significant advance in therapy of acido-peptic disorders. PPIs are applied to fasting patients on the morning in one daily dose usually. The treatment with other secretolytic drugs, which increase the intragastric pH level simultaneously with PPIs are unfitting. PPIs are the most important drugs for the therapy of gastro-esophageal reflux disease, peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori* infection eradication and as well as there are the most powerful prophylactic therapy against NSAIDs gastropathy. The long-term experience learning us that PPIs are a very safe therapy. Currently, an interaction between PPIs and clopidogrel metabolisms which might induced a lower clopidogrel efficacy is under discussion.

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

Med. praxi 2013; 10(3): 108–110

Objev protonové pumpy, která směňuje vodíkový za draslíkový iont na membráně krycí buňky žaludeční sliznice, otevřel nevídané možnosti léčby tzv. acido-peptických onemocnění. Padesátá a šedesátá léta minulého století můžeme charakterizovat jako éru parasympatolytik a anacid. Až mnohem později, ve druhé polovině sedmdesátých let, byla tato terapie nahrazena antagonisty histaminových receptorů (H_2R). Od počátku devadesátých, kdy byl do běžné klinické praxe zaveden první inhibitor protonové pumpy omeprazol, nebylo pochyb o tom, že právě tato terapie se stane v léčbě acido-peptických chorob na dlouhou dobu hegemonem.

Ireverzibilní inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou substituované benzimidazoly (pyridin-methyl-sulphonyl-benzimidazoly) a fungují jako „pro-léčiva“, protože jsou podávány v inaktivní podobě a v kyselém prostředí žaludku se přeměňují na aktivní molekulu, kterou je sulfenamid. Aktivní látka se váže chemickou kovalentní vazbou na extracytoplazmatickou část katalytické podjednotky protonové pumpy. Aktivovaná protonová pumpa (H^+/K^+ ATP-áza) je ireverzibilně vyražena z činnosti a okamžitě se zastavuje proudění vodíkových iontů navenek a draslíkových iontů dovnitř krycí buňky v žaludeční sliznici. I když plazmatický poločas IPP je přibližně 60 minut, přesto k významné-

mu antisekrečnímu účinku stačí podat jednu denní dávku. Je to proto, že kovalentní vazba na protonovou pumpu je stabilní a další sekrece HCl je závislá na syntéze nového enzymu. Účinnost IPP se kumulativně zvyšuje v prvních 2–3 dnech podávání a po této době je dosaženo rovnovážného stavu. Klinická účinnost všech IPP je nejvyšší, jsou-li podávána po delší fázi lačnění, jak je tomu ráno před snídaní. Lék je rychle vstřebán a dochází k ireverzibilní vazbě aktivního metabolitu 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 anti-sekrečně působící látky nebo anacida. Klinická zkušenost ukazuje, že mezi jednotlivými IPP existují minimální rozdíly v účinnosti (3).

Základními indikacemi k zavedení terapie IPP jsou acido-peptické 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 (*gastropatie z nesteroidních antirevmatik*), hyperstenickou žaludeční dyspepsii (dráždivý žaludek) a některé vzácné hypersekreční stavy (např. Zollingerův Ellisonův syndrom).

Refluxní choroba jícnu

Nejčastějším acido-peptickým onemocněním je refluxní choroba jícnu (RCHJ), kterou podle endoskopického nálezu rozdělujeme do třech typů. První skupinu pacientů představují nemocní s výraznou klinickou symptomatologií jícnového refluxu (pyróza, kyselá žaludeční regurgitace), kteří nemají patologicky nález v jícnu při endoskopickém vyšetření. Do této skupiny řadíme více než 70 % všech nemocných s RCHJ. Druhou skupinu představují nemocní, kteří mají zjištěný abnormální endoskopický nález v distální části jícnu (refluxní ezofagitida) různé závažnosti. Třetí skupinu tvoří nemocní s Barrettovým jícnem, jehož podstatou je přítomnost abnormální slizniční výstelky v jícnu označované jako „intestinální metaplasie“. Hlavní význam Barrettova jícnu spočívá v riziku vzniku dysplazie a adenokarcinomu jícnu. Navíc se u některých pacientů s Barrettovým jícnem mohou objevit těžké zánětlivé komplikace, jako vznik vředu v jícnu nebo jícnová stenóza. U nemocných s nekomplikovanou refluxní chorobou jícnu (bez slizničních změn) podáváme IPP obvykle 1x denně ráno nalačno (např. omeprazol 20 mg denně; esomeprazol 40 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg). Nemá-li dostatečný klinický efekt, přidáváme druhou dávku IPP před večeří. U pacientů, kteří mají endoskopické změny na sliznici jícnu, je žádoucí

podávat vyšší denní dávku od počátku terapie (např. omeprazol 40–80 mg, esomeprazol 40–80 mg, pantoprazol 40–80 mg a lanzoprazol 30–60 mg). U některých pacientů se závažnými komplikacemi refluxní ezofagitidy (peptická stenóza jícnu), je potřeba aplikovat dávky IPP ještě vyšší. Měli bychom vědět, že léčba musí být dlouhodobá, protože po vysazení léčiva může rychle dojít k návratu obtíží. I když podle farmakokinetických vlastností IPP by efekt měl po jednorázovém podání přetrvávat více než 24 hodin denně, dochází u některých nemocných zvláště v nočních hodinách, ke zvýšení sekrece kyseliny solné a poklesu pH v žaludku pod 4.0 (tzv. „nocturnal acid break-trough“). Důsledkem může být noční reflux, který vede ke zpomalení nebo dokonce zastavení hojení refluxní ezofagitidy. Proto u těchto pacientů může být užitečné kombinovat dvě denní dávky IPP s noční aplikací inhibitoru histaminových receptorů (H_2R). Jde však o výjimečné případy, kde kombinace terapie inhibitorů protonové pumpy a H_2R blokátoru je indikována až při selhání standardní léčby.

Vředová choroba žaludku a duodena

Peptický vřed je morfologicky definován jako defekt sliznice zasahující nejméně do submukózy žaludku nebo duodena (pod muscularis mucosae). Slizniční defekt nedosahující do submukózy je označován jako eroze. Jestliže původ vředovitého defektu nebyl zjištěn, pak hovoříme o vředové nemoci, v případech se známou příčinou jej označujeme jako symptomatický (sekundární) peptický vřed. Do skupiny označované jako vředová choroba žaludku a/nebo duodena se také řadí vředy, které jsou vyvolány infekcí *Helicobacter pylori*. Do skupiny tzv. symptomatických peptických vředů řadíme vředy indukované nesteroidními antirevmatiky, kortikoidy, ischemií žaludku nebo duodena, vředy vznikající na podkladě hypersekrecí kyselého žaludečního šťávy (např. Zollinger-Ellisonův syndrom) a léze vyvolané endokrinním onemocněním (např. hyperparathyreóza).

Eradikační léčba helicobakterové infekce

Základní indikací k eradikaci helicobakterové infekce je přítomnost peptického vředu, a to ve všech fázích nemoci; tj. s floridním vředem, při zánětu bulbu duodena (bulbitida), po zhojení vředu s přetrvávající infekcí, stavy po resekci žaludku a také při všech komplikacích vředů (perforace, penetrace, krvácení). Důvodem proto

je fakt, že eradikace infekce nejen významně snižuje riziko recidiv peptického vředu, ale také frekvenci vředových komplikací a také urychluje hojení vředů. Další jednoznačnou indikací k zahájení kombinované 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 resekcii žaludku pro karcinom s pozitivitou helicobakterové infekce je rovněž doporučována eradikační léčba. V ostatních případech není indikace k eradikaci infekce *Helicobacter pylori* absolutní, ale záleží na individuálním posouzení stavu pacienta.

Základní eradikační terapií je kombinace jednoho z uvedených IPP (omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lanzoprazol 30 mg, esomeprazol 40 mg), které jsou podávány 2x denně společně se dvěma antibiotiky. První variantu antibiotik tvoří claritromycin 500 mg 2x denně a amoxicilin 1 000 mg 2x denně, namísto amoxicilinu je možné užít metronidazol 500 mg 2x denně (Ornidazol 500 mg 2x denně). Celková doba léčby je jeden týden. V některých případech je možné místo claritromycinu podat azitromycin v dávce 500 mg 1x denně na dobu pouze 5 dnů. Nověji jsou IPP základní součástí sekvenční eradikační léčby, která spočívá v podání pět dnů IPP s amoxycilinem a následně pět dnů trojkombinace IPP s klaritromycinem a metronidazolem.

Gastropatie z nesteroidních antirevmatik

Gastropatie z nesteroidních antirevmatik (NSA-gastropatie) je charakterizována přítomností slizničních změn (petechií, erytému, erozí, vředu) v žaludku nebo v duodenu, které byly indukovány podáváním nesteroidních antirevmatik. Patologické změny na sliznici žaludku a duodena v rámci NSA-gastropatie nemusí způsobovat významné klinické obtíže. Na druhé straně klinická symptomatologie s projevy žaludeční dyspepsie, která vzniká v rámci intolerance nesteroidních antirevmatik (jako je nauzea a bolestivý tlak v epigastriu) nemusí být spojena s patologickým endoskopickým nálezem v horní části trávicí trubice, a proto ji za NSA-gastropatii nepovažujeme.

V současné době existuje několik postupů, které jsou efektivní pro snížení frekvence NSA-gastropatie a jejích komplikací (masivní krvácení do GIT). Podávání IPP u rizikových osob je považováno za nejefektivnější z nich. Dopad profylaktické léčby IPP na četnost a průběh NSA-gastropatie významně snižuje výskyt závažných

komplikací. Bylo potvrzeno, že zavedení terapie IPP ke stávající léčbě neselektivními NSA snižuje také riziko závažného krvácení z peptického vředu o více než 60 % (3, 5). Již v devadesátých letech bylo prokázáno, že terapie inhibitory protonové pumpy je v léčbě NSA indukovaných vředů daleko účinnější než podávání standardních dávek inhibitorů histaminových receptorů (H_2R).

Dráždivý žaludek („pseudo-ulcerózní syndrom“; hyperstenická žaludeční dyspepsie)

Funkční žaludeční dyspepsie patří k nejčastějším poruchám trávicího ústrojí. Společným jmenovatelem je u většiny funkčních poruch děle trvající stress a následná porucha koordinace motility trávicího ústrojí a sekrece trávicích šťáv. Podle zkušenosti autora u většiny nemocných s dráždivým žaludkem je dlouhodobá terapie IPP ve standardních dávkách 1x denně úspěšná.

Využití IPP ve speciálních situacích

IPP jsou velmi dobře tolerovány s minimálním výskytem nežádoucích účinků v dětském věku i u seniorů. V pediatrii se IPP, resp. omeprazol, užívá v dávce 0,10–0,15 mg/kg váhy. Rovněž u patrických pacientů není potřeba dávky IPP redukovat. V graviditě se IPP mohou podávat bez většího rizika. Nebyl potvrzen žádný nepříznivý vliv na vývoj plodu, ani negativní dopad léčby IPP na průběh gravidity, frekvenci potratů, předčasných porodů nebo počet mrtvě narozených dětí. Frekvence těchto odchylek se u těhotných žen exponovaných léčbě IPP neodlišoval od gravidních žen bez jakékoliv léčby. Do mateřského mléka pronikají IPP ve velmi omezené koncentraci (menší než 7 % maximální koncentrace dosažené v séru 3 hodiny po podání léků). Z tohoto hlediska není obavy užívání IPP také v laktaci (3).

Nežádoucí účinky IPP

V posledních letech se objevují zprávy o zvýšeném výskytu oportunních infekcí u pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni IPP. Jde především o pneumonie, zvláště u dlouhodobě ventilovaných pacientů a střevní infekce. Ze střevních infekcí jde o vyšší výskyt zánětů podmíněných oportunní bakterií *Clostridium difficile*, nebo kmeny salmonel a campylobakterů. Otázka zvýšeného výskytu zlomenin krčku stehenní kosti u nemocných, kteří užívali dlouhodobě IPP, není definitivně zodpovězena; nicméně některé rozsáhlé studie ukázaly, že zvýšené riziko fraktur nastává po pěti letech a po sedmi letech užívání je téměř dvojnásobné proti osobám, které IPP

nikdy neužívali (3). Zda se jedná o náhodnou koincidenci nebo o důsledek porušené absorpce kalcia a akcelerované osteoporózy bude potřeba ověřit v dalších studiích. Naproti tomu bylo potvrzeno, že u některých pacientů může být dlouhodobá terapie IPP spojena se vznikem deficitu vitamínu B12. Vysvětlení příčiny není vůbec jednoznačné. Uvažuje se o následku, jenž je vyvolán inhibicí kyselé žaludeční sekrece a vnitřního faktoru, nebo o důsledku způsobeného akcelerovanou atrofií sliznice žaludku při koincidující helikobakterové infekci či jako projevy konzumpce vitamínu B12 při masivní bakteriální kontaminaci tenkého střeva v rámci syndromu bakteriálního přerůstání při útlumu tvorby kyseliny solné v žaludku.

Lékové interakce

Zvýšení pH žaludečního obsahu vlivem IPP může teoreticky ovlivnit absorpci jiných léčiv. Naštěstí jen výjimečně má tento „alkalizující efekt“ IPP klinicky významný vliv na farmakokinetiku současně podávaných léčiv. Výjimkami jsou v tomto ohledu ketokonazol a digoxin. Ketokonazol je antimykotikum ze skupiny imidazolových derivátů. Proto, aby po perorálním podávání byl dostatečně absorbován v tenkém střevu, je nutná přítomnost kyselého žaludečního obsahu. Při terapii IPP je absorpce ketokonazolu zcela nedostatečná. V těchto případech je vhodné zvolit jiné antimykotikum než ketokonazol. Opačná situace je při současném podávání digoxinu. Při alkalizaci žaludečního obsahu vlivem IPP se významně zvyšuje absorpce tohoto

srdečního glykosidu z tenkého střeva. U nemocných pak hrozí nebezpečí vyšších plazmatických koncentrací digoxinu a potenciálně také jeho toxických účinků. K minimalizaci těchto nežádoucích účinků je doporučováno občasné monitorovat plazmatickou hladinu digoxinu a podle toho upravit jeho dávkování. Současné podávání žaludečních sekretolytik (např. Al_2R) nebo antacid s IPP ve snaze dosáhnout ještě vyšší inhibici kyselé žaludeční sekrece nebo zvýšení pH žaludečního obsahu je kontraproduktivní. Snížení kyselosti žaludečního sekretu snižuje i množství neaktivního léčiva, které je právě v kyselém prostředí žaludku konvertováno v aktivní sulfenamid. Kombinace neutralizačních nebo absorpčních antacid a sekretolytik s IPP je považováno proto za nevhodné. Výjimkou je v tomto ohledu alginát, který nemění tak významně pH žaludečního obsahu a je možné ho využít v úvodu terapie při refluxní chorobě jícnu společně s IPP. Omeprazol snižuje clearance, prodlužuje biologický poločas a plazmatické koncentrace současně podávaného diazepam, warfarinu a také fenytoinu. To bychom měli zohlednit při vedení dlouhodobé terapie a volit jiné IPP, který tento nepříznivý efekt nevykazuje.

U nemocných, u kterých je nutná duální protidestičková terapie a mají vyšší riziko gastrointestinální toxicity a také následných komplikací, jako je krvácení do trávicího traktu, je vhodné zvážit podání dvojnásobných dávek klopidoogrelu a současně IPP. Alternativou je volit jiná léčiva ze skupiny IPP s menší inhibicí CYP2C19, jako jsou pantoprazol nebo esome-

prazol. Jinou možností je vybrat jiný inhibitor ADP receptorů, lék ze skupiny theinopyrimidinů, jako je prasugrel. Podávání H_2R antagonistů jako náhradu za IPP nepovažujeme za adekvátní, a to vzhledem k jejich slabému protektivnímu efektu na trávicí trakt.

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. Martínek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy – up to date. *Gastroenterologie a hepatologie* 2011; 65(6): 331–342.
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.
6. Lukáš M, Lukáš M jr. Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy. *Med praxi* 2011; 8(10): 410–414.

Článek přijat redakcí: 20. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2013

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

*Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE, a.s. Lighthouse
Jankovcova 1 569/2c, 170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz*
