

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

33.

RACIONÁLNA LIEČBA PEPTICKÉHO VREDU

1. Úvod

Peptické vredy sú benígne defekty sliznice žalúdka alebo dvanástnika, pričom poškodenie sliznice preniká cez jej svalovú vrstvu (*lamina muscularis mucosae*).

V **etiopatogenéze** sa uplatňuje porucha rovnováhy medzi pôsobením agresívnych faktorov lumenálneho priestoru žalúdka a dvanástnika: kyslá žalúdočná sekrécia (kyselina chlorovodíková - HCl, resp. ióny H⁺), proteolytický enzým pepsín, žľčové kyseliny, lyzolecitín a ochranných faktorov sliznice. Úlohu genetických faktorov potvrdzuje familiárne nahromadenie výskytu peptických vredov a ich vyšší výskyt u pacientov s krvnou skupinou 0. Závažné je pôsobenie dlhodobej psychickej tenzie i nadmerného akútneho alebo prolongovaného stresu.

Názory na etiopatogenézu **peptického vredu dvanástnika** zmenilo objavenie baktérie *Helicobacter pylori* (HP) v r. 1982. Na poškodení sliznice HP sa podieľa produkcia enzýmov ureázy, katalázy, oxidázy, fosfatázy a alkohol-dedrogenázy, ako aj patogénne pôsobenie cytotoxínu Vac A a cytotoxínu spojeného s antigénom cag A.

V etiopatogenéze **peptického vredu žalúdka** zohráva HP menej dôležitú úlohu. Významnejšie je pôsobenie vonkajších vyvolávajúcich faktorov: liečivá (salicyláty, nesteroidové antireumatiká (NSA), kortikosteroidy), diétne chyby a fajčenie.

Prevalencia peptických vredov sa pohybuje v rozmedzí od 2-5%. V Európe sa vyskytujú častejšie duodenálne vredy.

Klinický obraz peptického vredu je pomerne charakteristický a závisí aj od lokalizácie vredovej lézie. Peptický vred dvanástnika sa odlišuje neskorším nástupom bolesti po príjme potravy, vred žalúdka sa prejavuje výraznejšou

boleťou v epigastriu krátko po jedle. Pyróza býva častejšie prítomná pri vredoch dvanástnika. Nauzea a nechutenstvo sú častejšie pri vredoch žalúdka.

Priame **stanovenie diagnózy** peptického vredu umožňuje endoskopické vyšetrenie. Pri ezofagogastroduodenoskopii (GFS) možno realizovať aj odber vzorky sliznice na histologické overenie charakteru vredovej lézie (benígna - malígna), vrátane dôkazu **prítomnosti HP** (mikroskopicky; histo-morfologicky; rýchlym ureázovým testom so senzitivitou 80 - 90%). Zlatým diagnostickým štandardom pre dôkaz infekcie HP je neinvazívny dychový test (používa sa značovaná urea ¹³C; senzitivita a špecificita 96 - 99%). Sérologické vyšetrenie protilátok proti HP (trieda IgG) má len orientačný význam.

Radiodiagnostické metódy a endosonografické vyšetrenie sa používajú pri podozrení na neoplastický kalózný vred žalúdka, alebo pri podozrení na patologický proces lokalizovaný v stene žalúdka.

Diferenciálna diagnostika endokrinne podmieneného peptického vredu napr. recidivujúce peptické lézie pri Zollinger - Ellisonovom syndróme (Z-E syndróm - nadprodukcia hormónu gastrínu, zvyčajne nádorového pôvodu) si vyžaduje stanovenie hladiny gastrínu v krvi (nalačno a postprandiálne), scintigrafické a často aj radioangiologické vyšetrenie. 24-hodinová pH metria nahrádza klasické stanovenie bazálnej a stimulovanej sekrécie kyseliny chlorovodíkovej.

2. Liečebný postup

Liečba peptického vredu musí byť komplexná. Popri účinnej a správne volenej medikamentóznej liečbe má dôležitý význam aj primeraná úprava životosprávy a diéty, ako aj vylúčenie alebo ovplyvnenie vyvolávajúcich alebo rizikových faktorov peptického vredu.

2.1 Životospráva a dietetické opatrenia

Súčasťou liečby peptických vredov je úprava životosprávy so zabezpečením dostatočného odpočinku a spánku, znížením pracovného zaťaženia a psychickejho stresu. Odporúčame ľahko stráviteľnú, šetriacu diétu, s častejším príjmom potravy v menších množstvách. Preferujeme nízkoťučné mlieko a mliečne výrobky obohatené o baktérie mliečného kvasenia, hydinu, celozrnný chlieb, alkalické minerály. Neodporúčame korenené, pikantné

Tab. 1 Eradikačná liečba infekcie *Helicobacter pylori*

I. lúnia liečby - trojkombinácia, 7-dňové podávanie:

<i>omeprazol</i>	2 x 20 mg alebo <i>lanzoprazol</i> 2x30 mg
<i>klaritromycín</i>	2 x 500 mg
	(pri telesnej hmotnosti < 50 kg 2x250 mg)
<i>amoxicilín*</i>	2 x 1000 mg
	(* v prípade alergie na amoxicilín <i>metronidazol</i> 2x500 mg)

II. lúnia liečby - štvorkombinácia liečiv, 7-dňové podávanie:

<i>omeprazol</i>	2 x 20 mg alebo <i>lanzoprazol</i> 2x30 mg
<i>bismut subcitrát</i>	4 x 120 mg
<i>metronidazol</i>	2 x 500 mg
<i>doxycyklín</i>	1 x 100 mg

pokrmu, údeniny, nápoje s obsahom kofeínu (káva, kola - kofeín zvyšuje vylučovanie HCl). Zakazuje sa fajčenie.

2.2 Farmakoterapia

Racionálna farmakoterapia peptického vredu sa v zmysle klasického Schwarzovho pravidla - „bez kyseliny nie je vred“ - zameriava predovšetkým na zníženie, resp. potlačenie kyslej žalúdočnej sekrécie (**antagonisty H2 receptorov, inhibítory protónovej pumpy (PPI)**), prípadne na neutralizáciu HCl v žalúdočnom obsahu (**antacidá**) a podporu ochranných a hojivých mechanizmov žalúdočnej a dvanástnikovej sliznice (**látky s gastroprotektívnym účinkom**). Úspešná liečba dokázanej infekcie HP významne znižuje rekurenciu peptického vredu.

Odporúčaný algoritmus postupu pri liečbe peptického vredu uvádza **obr. 1**.

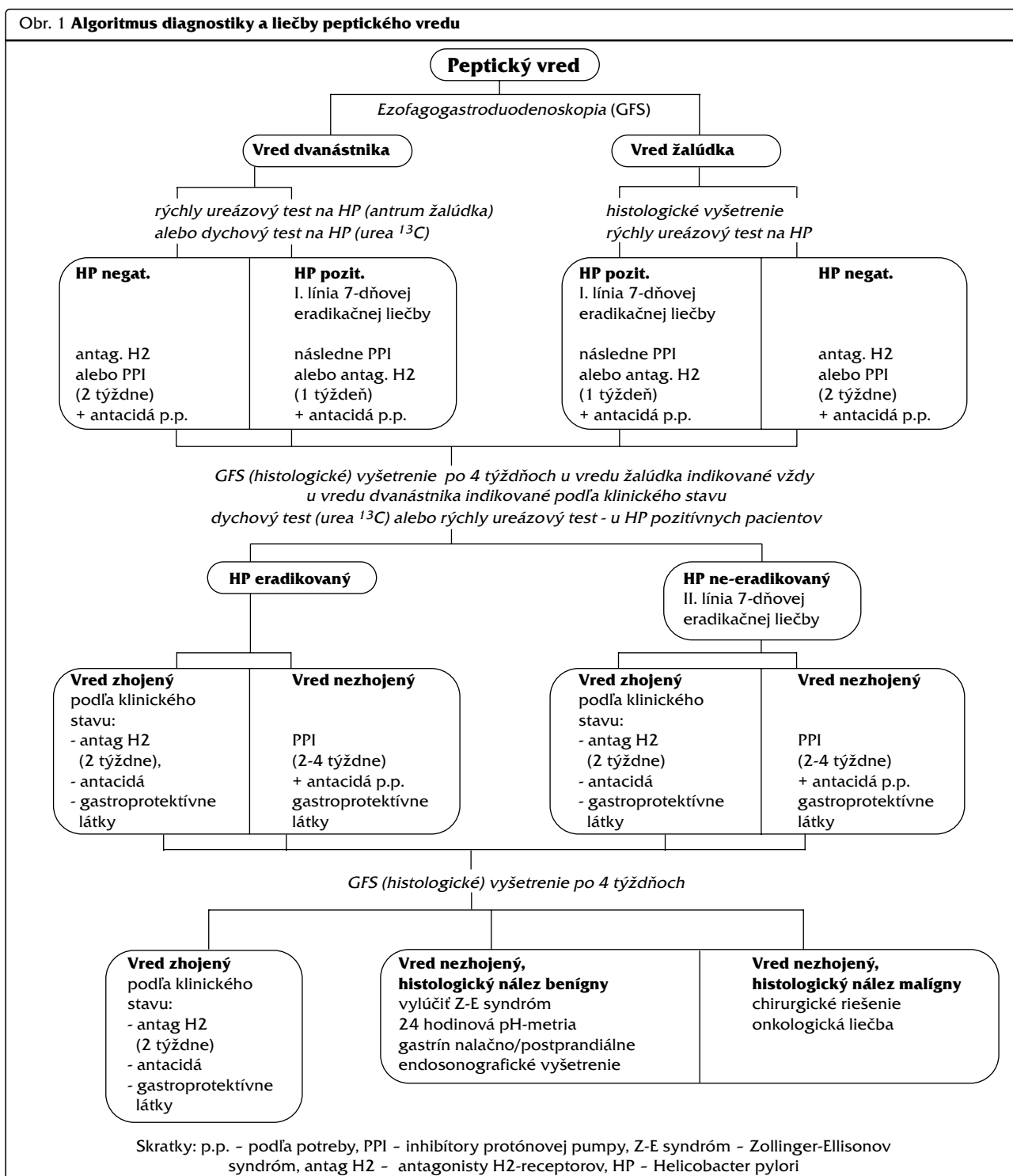
Peptický vred žalúdka aj dvanástnika liečime v zásade rovnako. Odlíšnosti postupu určuje prítomnosť infekcie HP a histologicky overený charakter nezhojeného vredu (benígny, malígny).

V prípade dokázanej **infekcie HP** je indikovaná kombinovaná antimikróbna liečba v trvaní 7 dní (viď nižšie). Následne pokračujeme v antisekretnej liečbe PPI alebo antagonistami H2 receptorov (trvanie 1 - 2 týždne).

Pri **HP negatívnych** vredoch podávame 2-4 týždne antagonisty H2 receptorov alebo PPI.

Výber lieku a celkové trvanie liečby sa riadi podľa klinického stavu pacienta. Ak má pacient výrazné klinické ťažkosti, alebo ak už predtým užíval antagonisty H2 receptorov bez dostatočného klinického efektu, indikujeme PPI.

Antacidá môžeme podávať podľa individuálneho zváženia.



Kontrola účinnosti liečby. U peptických vredov lokalizovaných v žalúdku vždy realizujeme kontrolné GFS vyšetrenie po 4 týždňoch od začiatku liečby.

Pri vredoch lokalizovaných v dvanástniku sa rozhodujeme individuálne podľa klinického stavu a výsledku prvého endoskopického vyšetrenia.

2.2.1 Antacidá a gastroprotektívne liečivá

Antacidá s obsahom hliníka a horčíka (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý) viažu HCl v žalúdočnom obsahu a majú aj gastroprotektívny účinok (uvolňovanie prostaglandínov). Podobným mechanizmom účinkujú aj **liečivá s obsahom bizmutu a sukralfát**, ktorý obsahuje alumínium. Sukralfát pri nízkom pH obsahu žalúdka polymerizuje, pričom vzniká viskózný gel, ktorý sa selektívne viaže na epitelové defekty sliznice. Optimálne dávkovanie sukralfátu je 4 x 1 g denne. Nie je vhodné jeho použitie spolu s antagonistami H₂ receptorov.

Podanie antacid a sukralfátu je potrebné časovo oddeliť od podania iných liečiv vzhľadom na možnosť interakcií (ovplyvnenie vstrebávania). Dlhodobé použitie liečiv s obsahom hliníka a bizmutu nie je vhodné pri závažnej renálnej insuficiencii (riziko toxicity).

2.2.2 Antagonisty H₂ receptorov

Znižujú sekréciu HCl v žalúdku blokovaním H₂ receptorov. Liečivé látky z tejto skupiny - *ranitidín*, *famotidín* majú (v porovnaní s cimetidínom, ktorý sa už v liečbe peptického vredu neodporúča) priaznivejší bezpečnostný profil (menej liekových interakcií) i výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti, ktoré umožňujú podávanie v jednej resp. dvoch denných dávkach. V súčasnosti antagonisty H₂ receptorov uprednostňujeme v dlhodobej udržiavacej liečbe po vyhojení nekomplikovaného peptického vredu (obr. 1) a v liečbe niektorých foriem žalúdočnej dyspepsie.

2.2.3 Inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Predstavujú skupinu vysoko účinných látok, ktorých mechanizmus účinku spočíva v blokovaní funkcie protónovej pumpy (H⁺/K⁺-ATP-ázy) na apikálnom póle parietálnych buniek žalúdočnej sliznice. PPI neovplyvňujú sekréciu pepsínu, ale zmena pH žalúdočného obsahu znižuje premenu pepsinogénu na pepsín.

Do tejto skupiny radíme *omeprazol* a od neho odvodené liečivá *lanzoprazol*, *rabeprazol*, *pantoprazol* a *esomeprazol*. Inhibícia sekrécie HCl trvá priemerne 17 hodín (u *esomeprazolu* viac ako 24 hodín), čo umožňuje podávanie týchto liečiv v 1 alebo v 2 denných dávkach a zlepšuje compliance pacienta.

Pri liečbe peptického vredu podávame *omeprazol* v dávke 2 x 20mg resp. (tab.1), *lanzoprazol* 2 x 30mg. Pri liečbe endokrinne podmienených ulcerácií (Zollingerov-Ellisonov syndróm) sa dávkovanie uvedených PPI zvyčajne zdvojnásobuje. *Omeprazol* je aj súčasťou kombinovanej antimikróbnej liečby infekcie HP (viď nižšie).

Esomeprazol sa v indikovaných prípadoch, vzhľadom na dlhší biologický polčas (možnosť podávania obdeň alebo každý tretí deň; dávka 20 alebo 40 mg), uprednostňuje pri udržiavacej liečbe refluxovej choroby pažeráka a v liečbe a prevencii peptických vredov spôsobených NSA. Pri rozhodovaní o jeho použití je dôležité aj farmakoeconomické hľadisko.

2.2.4 Antimikróbna liečba infekcie HP

Vzhľadom na dokázanú etiopatogenetickú súvislosť infekcie HP s recidívou peptického vredu, chronickou gastritídou, intestinálnym typom karcinómu žalúdka a MALT-lymfómom sa v prípade dokázanej infekcie HP

jednoznačne odporúča kombinovaná antimikróbna liečba, ktorej cieľom je eradikácia HP.

Aktuálne odporúčanie (tab. 1) vychádza zo záverov *European Helicobacter Pylori Study Group* a Slovenskej pracovnej skupiny pre štúdium HP pri výbere Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti. Zohľadňuje výsledky sledovania primárnej a sekundárnej rezistencie HP na antibiotiká v SR. Trvanie liečby je 7 dní. Úspešnosť eradikácie sa hodnotí 4 týždne po ukončení liečby (obr. 1).

Pozn. V záujme zlepšenia znášanlivosti liečby (a compliance pacienta) možno v individuálnych prípadoch začať s podávaním antibiotík o niekoľko dní, prípadne až o týždeň po začatí liečby PPI, keď sa už dosiahlo zlepšenie subjektívnych ťažkostí pacienta (bolesť, dyspepsia).

2.2.5 Iné liečivá

Selektívne parasymptolytiká pôsobiace na M1-receptory (napr. *pirenzepin*) sa už v liečbe peptického vredu nepoužívajú pre pomerne nízku účinnosť a viaceré nežiaduce účinky.

Syntetické analógy prostaglandínov (napr. *misoprostol*, *enprostil*) majú protektívny účinok na sliznicu žalúdka (zvyšenie sekrécie hlienu). Ich použitie je v súčasnosti obmedzené. Dôvodom sú závažné nežiaduce účinky (napr. hnačky, bolestivé kontrakcie uteru, postmenopauzálne krvácanie, abortívny účinok), ako aj dostupnosť novších NSA zo skupiny selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 (COX-2), pri ktorých je znížené riziko vzniku peptického vredu.

Liečba peptického vredu spôsobeného NSA

Liekom voľby peptického vredu spôsobeného NSA sú PPI, prípadne v kombinácii s antacidami (obr. 1). V prípade pozitívnej anamnézy peptického vredu alebo významnej žalúdočnej dyspepsie sa pri výbere NSA má zväžiť indikácia liečiva zo skupiny selektívnych inhibítorov COX-2 (*coxibov*). Preventívne dlhodobé podávanie PPI (*omeprazol*, *esomeprazol*) v jednej večernej dávke významne znižuje riziko vzniku peptických vredov a erozívnej gastropatie a odporúča sa predovšetkým u rizikových pacientov. U pacientov bez rizikových faktorov, ktorí užívajú *coxiby*, je dostačujúce podávanie antagonistov H₂ receptorov.

3. Posúdenie pracovnej schopnosti a indikácia chirurgickej liečby

Hospitalizácia pacienta pri nekomplikovanom peptickom vrede zvyčajne nie je potrebná. Pracovná neschopnosť sa odporúča len v individuálnych prípadoch (výrazný pracovný stres a nemožnosť pravidelného stravovania v práci).

Dlhodobejšia pracovná neschopnosť býva pri rezistentných peptických vredoch. Tu je zvyčajne potrebné vykonať ďalšie špecializované vyšetrenia so zameraním na riešenie príslušných etiologických faktorov (nádor ap.).

Pacientov s krváčajúcim peptickým vredom, penetráciou alebo perforáciou vredu je potrebné neodkladne hospitalizovať. Tieto stavy, ohrozujúce život pacienta, si vyžadujú komplexnú intenzívnu starostlivosť a zvyčajne aj urgentný chirurgický výkon. Dekompenzovaná organická pylorostenóza so zvracaním je indikáciou na chirurgické riešenie.

Zavedenie moderných postupov farmakoterapie peptického vredu, liečiv zo skupiny antagonistov H₂ receptorov a najmä PPI, ako aj eradikačnej antimikróbnej liečby HP v poslednej dekáde výrazne znížili potrebu chirurgickej intervencie.

Tab. 2 Zoznam liečiv registrovaných v SR

Skupina	Generický názov	Liekové prípravky
Antacidá	rôzne liečivé látky a ich zmesi	Acidanon, Anacid comp., Gasterin gel, Gastrogel, Kompesan, Maalox tbl., susp., sáčky; Marax, Talcid, Tisacid, Tumus,
Gastroprotektívne liečivá	sukralfát	Venter, Ulcogant
	bizmut subcitrát	De-Nol
Antagonisty H₂ receptorov	ranitidín	Apo-Ranitidín, Histac, Lantac, Ranital, Ranisan, Ulcosan
	famotidín	Famotidín, Famosan, Quamatel, Ulceran, Ulfamid
	ranitidín - citrónan bizmutový	Pylorid
	omeprazol	Helicid, Losec, Omeprazol Ratiopharm, Crismel, Lomac, Omeprazol, Omera
Inhibítory protónovej pumpy	lanzaprazol	Lanzul, Lansane
	rabeprazol	Pariet
	pantoprazol	Controloc
	esomeprazol	Nexium

LITERATÚRA

1. Z. Mařatka: *Gastroenterologie*, Karolinum, 1999, Praha, 490 s.
2. L. Jurgoš, J. Bureš: *Nemoci žaludku a dvanáctníku a Helicobacter pylori*, Osveta, Martin, Czech edition, 1998, 147 s.
3. I. Rybár: *Gastropatia vyvolaná nesteroidovými antireumatikami*, Osveta, Martin, 1997, 177 s.
4. K.S. Graham, D.Y. Graham: *H. pylori – associated gastrointestinal diseases*, HHCbooks, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002, 179 s.
5. L. Laine: *The role of proton pump inhibitors in NSAID – associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms*, *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 2003, 3, Suppl. 4, s. 30 – 39
6. A.W. Harris, J. J. Misiewicz, K. D. Bardhan et al.: *Incidence of duodenal ulcer after 1 week of proton pump inhibitor therapy for eradication of H. pylori*, *Aliment. Pharmacol Ther.*, 1998, 12, s. 741 – 745.
7. P. Malfertheiner, F. Megraud et al.: *Current concepts in the management of H. pylori infection – the Maastricht 2-2002 consensus report*, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, s.167 - 180.
8. F.K.L.Chan, L.C.T. Hung, B.I. Suen et al. : *Celecoxib versus diclofenac and Omeprazol in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with Arthritis*. *N.Eng.J. Med.*, 347, 26, 2002, s. 2104 – 2110.

ZOZNAM SKRATIEK

PPI – blokátory protónovej pumpy

HP – *Helicobacter pylori*

Z-E syndróm – Zollingerov - Ellisonov syndróm

GFS – ezofagogastroduodenoskopia

MALT – mucosa associated lymphoid tissue

NSA – nesteroidové antireumatiká

A u t o r : Doc. MUDr. Ľubomír Jurgoš, PhD., Gastroenterologická ambulancia, DFNSP Bratislava

O p o n e n t i : Prim. MUDr. Viera Fedelešová, CSc., ÚPKM VVZ SZU, Bratislava
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., NsP FDR, Banská Bystrica
Prof. MUDr. Anton Vavrečka, CSc., SZU, Bratislava
Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., ÚPKM VVZ SZU, Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., SZU, Bratislava
MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., FNSP, Nitra

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR
vedúci redaktor – Jozef Holomáň

Redakčná rada: Ján Bielik, Rastislav Dzúrik, Peter Findo, Viliam Foltán, Jozef Halcko, Jozef Holomáň, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5936 9195**
e-mail: subkatedra@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel/Fax: 02/5477 6683
www.health.gov.sk