

LITERATÚRA

1. Fixa, B., Kotrlík, J., Mařatka, Z., Antoř, F.: *Peptický vřed a vředová nemoc*. In: Mařatka, Z., et al.: *Gastroenterologie*. 1999, Praha, Karolinum, s. 490.
2. Hyrdel, R., Vavrečka, A.: *Peptická vředová choroba*. In Dzúrik, R., Trnovec, T.: *Štandardné terapeutické postupy*. 1997, Martin, Osveta, s. 974
3. Hyrdel, R., Vavrečka, A., Čársky, S.: *Peptická vředová choroba*. *Medicínsky monitor*, 1996, 1, s. 1 – 7.
4. Jurgoř, L.: *Choroby žalúdku a dvanástnika a Helicobacter pylori*. 1997, Osveta, Martin, s. 134.
5. Louw, J., A.: *The treatment of peptic ulcer disease*. *Curr Opin Gastroenterol*. 1999, 15, s. 497 – 503.
6. Louw, J., A., Marks, I., N.: *Management of peptic ulcer disease*. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998, 14, s. 452 – 457.
7. Tytgat, G., N., J.: *Treatment of Peptic Ulcer*. *Digestion*, 1998, 19., s. 121 – 124.

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdořík, Milan Kriřka – **predseda**, Milan Pavlovič, Martina Magátová – **tajomník**, Lývia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján řipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.: 07/5936 9557, 5936 9505, Fax: 07/5477 3739**

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

RACIONÁLNA LIEČBA PEPTICKÝCH VREDOV

1. Úvod

Peptické vredy sú ulcerácie na slizniciach proximálnej časti zažívacieho traktu (pažerák, žalúdok, dvanásnik). Vznikajú pôsobením kyseliny chlorovodíkovej a pepsínu. Defekty postihujúce iba sliznicu sú erózie, defekty prenikajúce cez lamina muscularis mucosae, sú vredy. Za peptickú vredovú chorobu sa považujú peptické lézie s dokázanou infekciou *Helicobacter pylori* (HP). Ochorenie postihuje 10% populácie. Prevalencia je 2 – 3 %. Vyskytuje sa častejšie u mužov.

Peptické lézie majú multifaktorovú etiológiu. Vznikajú pri poruche rovnováhy agresívnych a obranných faktorov. K agresívnym faktorom patrí: kyselina chlorovodíková, pepsín, žlčové kyseliny a lyzolecitín (vnútorné agresívne faktory), HP, lieky - kyselina acetylosalicylová, nesteroidové antiflogistiká, glukokortikoidy, fajčenie, alkohol, stresy a ďalšie (vonkajšie agresívne faktory). Obranné faktory sú: hlien, bikarbonáty, povrchové fosfolipidy (preepitelové), bunečná rezistencia, reštitúcia epitelu, prostaglandíny, oxid dusnatý (epitelové) a mikrocirkulácia (postepitelové). Najčastejšími etiologickými činiteľmi sú: *Helicobacter pylori*, nesteroidové antiflogistiká, genetická predispozícia a patologická hypersekrecia HCl (napr. gastrinómy).

Klinická symptomatológia neumožňuje odlíšiť organickú dyspepsiu (peptický vred) od funkčnej. Hlavným symptómom peptických vredov je bolesť. Základnou diagnostickou metódou, okrem anamnézy a klinického vyšetrenia, je ezofagogastroduodenoskopia. Má vysokú senzitivitu a špecificitu. U každého pacienta s peptickou léziou je potrebné odobrať vzorky sliznice žalúdočného antra na zistenie infekcie HP. U chronických a rezistentných vredov žalúdka je potrebné histologické vyšetrenie na vylúčenie malignity.

2. Prevencia

Primárna prevencia spočíva v správnej životospráve, vylúčení fajčenia a užívania liekov s ulcerogénnym po-

tenciálom. Sekundárnou prevenciou u HP - pozitívnych peptických lézií je eradikácia HP.

Pacienti s HP - negatívnymi peptickými léziami zvyčajne užívajú salicyláty, prípadne iné nesteroidové antiflogistiká (NSA). Prevenciou recidív je vynechanie týchto liekov. Ak je nevyhnutné v liečbe NSA pokračovať, majú sa kombinovať s prostaglandínmi s cytoprotektívnym účinkom. Do úvahy prichádza, vo zvlášť indikovaných prípadoch, aj použitie novších NSA - blokátorov cyklooxygenázy 2.

U HP - negatívnych pacientov, ktorí neužívajú NSA, je možná prevencia recidív dlhodobým podávaním blokátorov H2 receptorov alebo inhibítorov protónovej pumpy. Chirurgická liečba sa dnes indikuje iba zriedkavo.

3. Liečba

3.1. Všeobecné opatrenia

Diéta má byť v akútnom štádiu šetriaca, racionálna. Pacientovi sa v rámci racionálnej stravy odporúčajú jedlá, ktoré dobre toleruje. Vhodná je dostatočná konzumácia vláknin, ktoré majú pozitívny vplyv na hojenie a prevenciu relapsov ochorenia. V súčasnosti sa už nezdôrazňuje pravidlo „jesť málo a častejšie“, pretože po každom príjme potravy prichádza k stimulácii sekrécie HCl. Podobný účinok, vzhľadom na obsah kalcia, môže mať aj nadmerná konzumácia mlieka.

Nedokázal sa negatívny vplyv malých dávok alkoholu na hojenie alebo riziko vzniku peptického vrodu. Fajčenie však pôsobí jednoznačne nepriaznivo. V akútnom štádiu ochorenia majú pacienti prestať fajčiť. U symptomatických peptických vredov sa neodporúča pitie kávy, čaju a koly. Nesteroidové antiflogistiká, pokiaľ to je možné, je potrebné z liečby vysadiť.

3.2 Farmakologická liečba

Stratégia modernej liečby peptických lézií vychádza z nových poznatkov o etiológii a patogenéze ochorenia.

Základom v liečbe peptických lézií ostávajú 4 liekové skupiny: antacidá, antisekretoriká, cytoprotektíva

a antibiotiká. Ich výber, dávkovanie a časový interval podávania majú rešpektovať zásady racionálnej farmakoterapie, vrátane poznatkov o klinicko - farmakologických vlastnostiach používaných liekov.

3.2.1 Antacída

Podľa mechanizmu účinku sa rozdeľujú na reaktívne (neutralizujú HCL, napr. kalciumbikarbonát) a absorbčné (viažu HCl, napr. alumínium hydroxid, magnéziumtrisilikát, bizmutkarbonát a ďalšie). Ich použitie v liečbe akútnych vredov sa v súčasnosti obmedzuje na počiatočnú fázu liečby u chorých s výrazným algickým syndrómom. Väzbou v lumene žalúdka môžu negatívne ovplyvniť vstrebávanie niektorých liekov (tetracyklín, digoxín, blokátory H₂ receptorov). Alumíniové preparáty nie sú vhodné u pacientov s renálnou insuficienciou. Môžu vyvolať obštipáciu. Prípravky s obsahom magnézia naopak môžu spôsobiť hnačku. Istou nevýhodou antacid je nutnosť ich používania viac ráz denne.

Na našom trhu sú aktuálne dostupné tieto prípravky: ANACID, ANACID COMPOSITUM, GASTERIN, GASTROGEL, MAALOX, MUTHESA, TALCID.

3.2.2 Antisekretoriká

Delia sa na blokátory H₂ receptorov a inhibítory protónovej pumpy.

Do prvej skupiny patria: cimetidín, ranitidín, famotidín, nizatidín a roxatidín. Blokátory H₂ receptorov sa rýchlo rezorbujú z gastrointestinálneho traktu. Zvyčajne sú dobre tolerované a majú pomerne málo závažných nežiadúcich účinkov. Liečba vedie k pomerne rýchlemu ústupu ťažkostí pacienta (bolesti). Zhojenie vredu nastáva v 75% po 4 týždňoch a v 90 % po 8 týždňoch liečby.

Na trhu sú dostupné prípravky nasledovných liečivých látok: ranitidín (dávkovanie 300 mg/deň): RANISAN, RANITAL, RANITIN, ULCOSAN, ZANTAC; famotidín (dávkovanie 40 mg /deň): FAMOSAN, QUAMATEL, ULCERAN, ULFAMID; nizatidínu (dávkovanie je 300 mg/d) a roxatidínu (150 mg /d).

Inhibítory protónovej pumpy majú v porovnaní s blokátormi H₂ receptorov výraznejší antisekretorický účinok. Nežiaduce účinky sú pomerne zriedkavé. Interakciou na úrovni bielkovín krvnej plazmy potencujú účinok warfarínu, fenytoínu, diazepamu a prednizonu.

Dostupné sú: omeprazol (dávkovanie 20 - 40 mg/d): LOSEC, HELICID, GASEC; lanzoprazol (dávkovanie 15 až 30 mg/d): LANZUL; pantoprazol (dávkovanie 40 mg/d): CONTROLLOC. Dávkovanie rabeprazolu je 10 až 20 mg/d.

Medzi antisekretoriká patrí selektívny inhibítor muskarínových receptorov - pirenzepín (GASTROZEPIN), ktorý sa v súčasnosti používa iba v špeciálnych indikáciách.

3.2.3 Cytoprotektíva

Sukralfát sa užíva 2 x 2 g denne (pred raňajkami a pred spaním) alebo 4 x 1 g denne (30 - 60 min pred hlavnými jedlami a pred spaním), pri prevencii stresových vredov 6 x 1 g denne. Prípravky: ALSUCRAL, ULCOGANT, VENTER. Interferuje s rezorbciou niektorých liekov (tetracyklín, warfarín, digoxín chinolóny); dlhodobé podávanie u pacientov s renálnou insuficienciou a u starých ľudí je kontraindikované. Je výhodnejší u vredov žalúdka ako dvanástnika.

Bizmutové soli. Uplatňujú sa v súčasnosti najmä v kombinácii s ranitidínom ako ranitidínbizmutcitrát (PYLORID) pri eradikácii HP.

Syntetické analógy prostaglandínu sú indikované najmä u vredových lézií po nesteroidových antiflogistikách (hlavne vredov žalúdka), ako aj v prevencii týchto lézií. Najmä vo vyšších dávkach spôsobujú hnačku. Sú kontraindikované u gravidných žien. Predstaviteľom tejto skupiny je misoprostol (CYTOTEC). Terapeutická dávka je 2 x 800 ug/d, preventívna dávka 2-4 x denne 400 mg (po hlavných jedlách a pred spaním).

3.2.4 Antibiotiká

Používajú sa na eradikáciu HP. Najúčinnějšíe sú makrolidy (claritromycín, azitromycín), amoxicilín, metronidazol a tetracyklín.

4. Stratégia liečby peptických vredov

4.1 HP - pozitívne peptické lézie (dvanástnika a žalúdka)

Sú indikáciou k eradikačnej liečbe. Začína sa trojkombináciou: *inhibítor protónovej pumpy* (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2 x 30 mg alebo pantoprazol 2 x 40 mg) alebo *blokátory H₂ receptorov* (pozn. redakcie) + 2 *antibiotiká* (metronidazol 2 x 500 mg denne + klaritromycín 2 x 250 mg alebo amoxicilín 2 x 1000mg alebo tetracyklín 4 x 500 mg alebo azitromycín 2 x 500 mg (3 až 5 dní). Kombinácia metronidazolu s klaritromycínom sa ukazuje ako menej vhodná, pretože rezistencia na obidve antibiotiká má stúpajúci trend. Liečba trvá 7 dní; úspešnosť eradikácia je vyše 90 %, zhojenie vredov tiež vo viac než 90 % prípadov. Výskyt recidív vredu do 1 roku po eradikácii je 2 - 4%.

Ak je eradikácia HP neúspešná, odporúča sa liečba štvorkombináciou: inhibítor protónovej pumpy + koloidný bizmutsubcitrát (DE-NOL) + metronidazol 2 x 500 mg + tetracyklín 4 x 500 mg. Rovnako úspešná sa podľa literárnych údajov javí aj kombinácia ranitidín bizmutcitrát (PYLORID) + klaritromycín 2x500 mg.

Odporúčaný praktický postup: U pacienta s HP pozitívnou peptickou léziou sa 7 dní podáva eradikačná liečba (inhibítor protónovej pumpy + 2 antibiotiká) a ďalšie tri týždne sa pokračuje v liečbe samotným inhibítorom protónovej pumpy. Po 4 týždňoch sa vykoná endoskopická kontrola (súčasne s vyšetrením HP). Ak je vred zhojený a vyšetrenie HP je negatívne, ďalšia liečba nie je potrebná. Ak vred nie je zhojený a vyšetrenie HP je negatívne, treba pokračovať v liečbe inhibítorom protónovej pumpy. Ak ide o vred žalúdka, vykonať biopsiu. Ak je vred zhojený alebo aj nezhojený a pretrváva pozitivita HP, indikujeme štvorkombináciu.

Ak sa po uvedenej liečbe nezhojí vred dvanástnika do 8 týždňov a žalúdka do 12 týždňov, ide o rezistentné vredy, ktoré vyžadujú špeciálne vyšetrenie a liečebný postup. (viď 4. 3.)

4.2 HP - negatívne peptické lézie

Najčastejšou príčinou sú nesteroidové antiflogistiká, steroidy a stres. Základnou požiadavkou je zistiť a odstrániť vyvolávajúcu príčinu. Indikovaná je liečba antisekretorikami - blokátormi H₂ receptorov alebo inhi-

bítormi protónovej pumpy v obvyklom dávkovaní. Liečba trvá 4 - 6 týždňov.

U pacientov, kde liečbu nesteroidovými antiflogistikami nemožno vysadiť, je v prípade floridných vredov postup rovnaký. Po zhojení vredu nasleduje u vredov dvanástnika dlhodobé podávanie inhibítorov protónovej pumpy (v dávke napr. 20 mg omeprazolu/deň), u vredov žalúdka misoprostolu (4 x 100 mg/deň).

4.3 Liečba rezistentných vredov

Rezistentné vredy sú peptické lézie, ktoré sa nezhoja po 8 - 12 týždňoch štandardnej liečby (8 týždňov vred dvanástnika, 12 týždňov vred žalúdka). Predstavujú 5 až 10 % všetkých vredov.

Taktika liečby:

1. Liečba inhibítormi protónovej pumpy (napr. omeprazol 2 x 40 mg, lanzoprazol 2 x 60 mg, pantoprazol 2 x 80 mg).

2. Kontrola infekcie HP (ak je pozitívna - eradikačná liečba).

3. Kontrola *compliance* pacienta (dodržiavanie liečebného režimu, zákazu fajčenia, užívania predpísaných liekov a pod.).

4. U vredov žalúdka vylúčiť malignitu (viacpočetné biopsie).

5. U vredov dvanástnika vylúčiť Zollingerov-Ellisonov syndróm (vyšetrenie gastrínu v sére).

6. Pátrať po iných príčinách lézií (m. Crohn, amyloidóza, sarkoidóza, eozinofilná gastritída, infekcie - tbc, cytomegalovírus, ai.).

7. U niektorých pacientov indikovať vyšetrenie funkčnými testami (Centrum pre rezistentné vredy vo FNsP Martin).

4.4 Chirurgická liečba

Väčšina peptických lézií sa v súčasnosti vylieči konzervatívne. Okrem komplikácií (perforácia, krvácanie, pylorostenóza) je najčastejšou indikáciou chirurgickej liečby nehojaci sa vred žalúdka (a to aj v prípade negatívity histologického vyšetrenia vzorky získanej pri endoskopickom vyšetrení).

Individuálne sa zvažuje indikácia chirurgickej liečby aj v nasledovných prípadoch:

a) *vredy žalúdka*: mnohopočetné vredy, medikamentózne vredy, kde je nutné pokračovať v liečbe, včasné recidívy vredu, vredy, ktoré recidivujú 2 - 3 krát počas dvoch rokov,

b) *vredy dvanástnika*: pretrvávajúce ťažkosti napriek liečbe, recidíva ťažkostí 3 - 4 razy počas dvoch rokov, veľké vredy v nepriaznivej lokalizácii nereagujúce na konzervatívnu liečbu, nedodržovanie alebo nemožnosť dodržovania konzervatívnej liečby.

4.5 Liečba komplikácií

Krvácanie. Krvácajúceho pacienta je potrebné prijať na jednotku intenzívnej starostlivosti (chirurgického oddelenia), zaistiť žilný prístup a stabilizovať krvný obeh (volumexpandery, krv, hemostyptiká, atď.). Urgentná endoskopia sa vykonáva ihneď, ako to dovoľí stav pacienta. Súčasne sa vykonáva endoskopická hemostáza. Začína sa parenterálna liečba blokátormi H₂ receptorov alebo blokátormi protónovej pumpy.

Ak sa krvácanie nezastaví konzervatívnu a endoskopickou liečbou indikuje sa liečba chirurgická. Operovať treba aj vtedy, ak napriek endoskopickému prichádzajú k recidívam krvácania (trikrát neúspešná endoskopická hemostáza).

Penetrácia vredu do pankreasu, pečene, mezokolonu. U pacientov je potrebné indikovať parenterálnu liečbu inhibítormi protónovej pumpy. Táto je však často neúspešná a je potrebná liečba chirurgická.

Perforácia. Vyžaduje príjem na chirurgické oddelenie, úpravu vnútorného prostredia a urgentný chirurgický zákrok. (Niektoré štúdie udávajú, že perforovaný vred je za istých okolností možné liečiť aj konzervatívne. Tento postup však nemožno považovať za štandardný.)

Pylorostenóza. Liečba je konzervatívna. Zavádza sa nazogastrická sonda s odsávaním obsahu žalúdka. Je nutná náhrada strát tekutín a elektrolytov. Podávajú sa antisekretoriká (blokátory H₂ receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy; intravenózne). Ak príde k uvoľneniu pyloru, ďalší postup je konzervatívny. U pacientov, kde nedochádza v priebehu 5 - 7 dní k zlepšeniu, sa vykonáva endoskopická dilatácia pyloru. Vhodnejšie je chirurgické riešenie.

Autor : Prof. MUDr. Anton Vavrečka, CSc.

Recenzenti: MUDr. Marián Bátorovský, CSc., Prof. MUDr. Ivan Ďuriš, DrSc., Doc. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc., PharmDr. Lívia Magulová, PhD.