

# 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 slizničiach proximálnej časti zažívacieho traktu (pažerák, žalúdok, dvanásťnik). 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, bikarbonát, povrchové fosfolipidy (preepitelové), bunečná rezistencia, reštítúcia epitelu, prostaglandíny, oxid dusnatý (epitelové) a mikrocirkulácia (postepitelové). Najčastejšími etiologickými činitelmi sú: *Helicobacter pylori*, nesteroidové antiflogistiká, genetická predispozícia a patologická hypersekrécia HCl (napr. gastrinómy).

Klinická symptomatológia neumožňuje odlísiť organickú dyspepsiu (peptický vred) od funkčnej. Hlavným symptomom peptických vredov je bolesť. Základnou diagnostickou metódou, okrem anamnézy a klinického vyšetrenia, je ezofagogastroduodenoskopie. Má vysokú senzitivitu a špecifiku. U každého pacienta s pepticou léziou je potrebné odobrať vzorky sliznice žalúdkovo-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. Sekundárnu prevenciu u HP - pozitívnych peptických lézií je eradikácia HP.

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

U HP - negatívnych pacientov, ktorí neužívajú NSA, je možná prevencia recidív dlhodobým podávaním blokátorov H<sub>2</sub> receptorov alebo inhibítorm 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 „jest 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 vredu. 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, antisekretorická, cytoprotektívna

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 Antacida

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 počiatocnú fázu liečby u chorých s výrazným algickým syndrómom. Väzbou v lumene žalúdka môžu negatívne ovplyvniť vstrebávanie niektorých liekov (tetracyklín, digoxín, blokátory  $H_2$  receptorov). Alumíniové preparáty nie sú vhodné u pacientov s renálnou insuficienciou. Môžu vyvoláť obstipáciu. Prípravky s obsahom magnézia naopak môžu spôsobiť hnačku. Istou nevýhodou antacíd 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  $H_2$  receptorov a inhibitory protónovej pumpy.

Do prvej skupiny patria: cimetidín, ranitidín, famotidín, nizatidín a roxatidín. Blokátory  $H_2$  receptorov sa rýchlo rezorbujú z gastrointestinálneho traktu. Zvyčajne sú dobre tolerované a majú pomerne málo závažných nežiadúcich účinkov. Liečba vedie k pomerne rýchlemu ústupu ľažkostí 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).

Inhibitory protónovej pumpy majú v porovnaní s blokátormi  $H_2$  receptorov výraznejší antisekretorický účinok. Nežiadúce účinky sú pomerne zriedkavé. Interakciu 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): CONTROLOC. Dávkovanie rabeprazolu je 10 až 20 mg/d.

Medzi antisekretoriká patrí selektívny inhibítormuskarínových receptorov - pirenzapín (GASTROZEPIN), ktorý sa v súčasnosti používa iba v špeciálnych indikáciách.

### 3.2.3 Cytoprotektívá

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 dvanásťnika.

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

Syntetické analógy prostaglandínu sú indikované najmä u vredových lézií po nesteroidových antiflogistíkach (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 jedlach a pred spaním).

### 3.2.4 Antibiotiká

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

## 4. Stratégia liečby peptických vredov

### 4.1 HP - pozitívne peptické lézie (dvanásťnika a žalúdka)

Sú indikáciou k eradikačnej liečbe. Začína sa trojkombináciou: inhibítorm protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2 x 30 mg alebo pantoprazol 2 x 40 mg) alebo blokátory  $H_2$  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: inhibítorm protónovej pumpy + koloidný bizmutsubcitrat (DE-NOL) + metronidazol 2 x 500 mg + tetracyklín 4 x 500 mg. Rovnako úspešná sa podľa literárnych údajov javí aj kombinácia ranitidín bizmutcitrat (PYLORID) + klaritromycín 2x500 mg.

Odporučaný praktický postup: U pacienta s HP pozitívou pepticou léziou sa 7 dní podáva eradikačná liečba (inhibítorm protónovej pumpy + 2 antibiotiká) a ďalšie tri týždne sa pokračuje v liečbe samotným inhibítorm 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 inhibítorm protónovej pumpy. Ak ide o vred žalúdka, vykonať biopsiu. Ak je vred zhojený alebo aj nezhojený a pretrváva pozitívita HP, indikujeme štvorkombináciu.

Ak sa po uvedenej liečbe nezhojí vred dvanásťnika 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  $H_2$  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 dvanásťnika dlhodobé podávanie inhibítarov 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 pepticke lézie, ktoré sa nezhoja po 8 - 12 týždňoch štandardnej liečby (8 týždňov vred dvanásťnika, 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 dvanásťnika vylúčiť Zollingerov-Ellisonov syndróm (vyšetrenie gastrinu v sére).

6. Pátrať po iných príčinách lézii (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 peptickej lézii sa v súčasnosti vyliečí 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 endoskopickej biopsii).

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 dvanásťnika*: pretrvávanie ťažkostí 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 priať na jednotku intenzívnej starostlivosti (chirurgického oddelenia), zaistiť žilný prístup a stabilizovať krvný obeh (volumexpandery, krv, hemostyptiká, atď.). Urgentná endoskopia sa vykonáva ihned, ako to dovolí stav pacienta. Súčasne sa vykonáva endoskopická hemostáza. Začína sa parenterálna liečba blokátormi H<sub>2</sub> receptorov alebo blokátormi protónovej pumpy.

Ak sa krvácanie nezastaví konzervatívnu a endoskopickou liečbou indikuje sa liečba chirurgická. Operovať treba aj vtedy, ak napriek endoskopickej liečbe prichádza k recidívm krvácania (trikrát neúspešná endoskopická hemostáza).

**Penetrácia** vredu do pankreasu, pečene, mezokolunu. 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. Zavádzajú sa nazogastrická sonda s odsávaním obsahu žalúdka. Je nutná náhrada strát tekutín a elektrolytov. Podávajú sa antisekretoriká (blokátori H<sub>2</sub> 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.

## LITERATÚRA

1. Fixa, B., Kotrlík, J., Mařatka, Z., Antoš, 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, I, s. 1 – 7.
4. Jurgoš, L.: *Choroby žaludka a dvanásťnika 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 Haľko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Martina Magátová - **tajomník**, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky  
**SPAM**, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.: 07/5936 9557, 5936 9505, Fax: 07/5477 3739**