

Inhibitory protonové pumpy u gastropatií vyvolaných nesteroidními antirevmatiky

**Prof. MUDr. Milan Lukáš CSc.,
Gastroenterologické centrum IV. interní
kliniky VFN, Gastroenterologické
oddělení ISCARE IVF as, Ústav klinické
biochemie a laboratorní diagnostiky
VFN a 1. LF UK, Praha,
Mgr. Lucie Kotlářová, Edukafarm Praha**

Až 80% nemocných s indukovaným vředem nemá žádný bolestivý ani dyspeptický syndrom. První klinickou manifestací vředu způsobené nesteroidními antirevmatiky (NSA) může být až dramatická příhoda, jako je masivní krvácení do trávicí trubice nebo perforace peptického léze.

U některých nemocných se objevuje dyspepsie nebo bolest v epigastriu, které nemají žádný organický podklad na sliznici žaludku nebo duodena. Mechanismus toxického působení NSA na sliznici žaludku a duodena je multifaktoriální, ale vedoucí příčinou je inhibice tvorby slizničních prostaglandinů. Ty jsou produkovány dvěma izoenzymy cyklooxygenázy (COX). V posledních letech bylo potvrzeno, že COX-1 je konstitutivní enzym a produkty této metabolické cesty jsou odpovědné za udržení integrity a obranyschopnosti sliznice gastroduodena před působením žaludeční šťávy a pepsinu. Naproti tomu COX-2 je indukovatelná izoforma enzymu regulovaná zánětlivými cytokiny. Produkty této metabolické cesty se částečně účastní naudržení fyziologických vlastností žaludeční sliznice, avšak jejich hlavní uplatnění je při vzniku bolesti a rozvoji zánětu. Neselektivní NSA blokují oba izoenzymy cyklooxygenázy. Přerušování tvorby prostaglandinů (E1, E2, F2 a prostacyklinu) vede k vychýlení rovnováhy ve sliznici gastroduodena a k převaze agresivních nox. Výsledkem je vznik peptického vředu. Většina vředů indukovaných NSA probíhá asymptomaticky, proto není včas zahájena vhodná terapie a vředy jsou obvykle mnohočetné a objemné.

Výskyt gastropatií

Četnost vředů indukovaných NSA a jejich komplikací, není u nás přesně známa. Toxický účinek NSA na trávicí ústrojí je v povědomí naší lékařské veřejnosti spíše podhodnocen. Provedené epidemiologické studie v západní Evropě a v USA potvrdily, že léčba komplikací dlouhodobé terapie neselektivními NSA je spojena s obrovskými finančními náklady. Ve Velké Británii je v důsledku komplikací terapie NSA během jednoho roku 12 000 pacientů hospitalizováno, z toho více než polovina pro krvácení do trávicí trubice. Bohužel asi 10 % z nich v důsledku závažných komplikací zemře.

Průběh gastropatií

Velké množství vředů indukovaných NSA probíhá asymptomaticky – bez bolesti i bez dys-

peptického syndromu. V těchto případech nepřítomnost symptomů nevede k přerušení podávání NSA, a následná komplikace, obvykle masivní krvácení nebo vzácněji perforace vředu do volné dutiny břišní, je prvníma jediným projevem NSA gastropatie. Jak dokazují i naše zkušenosti, jsou tyto komplikace zatíženy vysokým rizikem úmrtí. Proto je nutné u všech nemocných, u nichž je léčba NSA nově zahajována, podrobně zhodnotit anamnézu a zvolit nejméně toxické přípravky, které je vhodné podávat v co nejnižší ještě účinné dávce a pouze po nezbytně nutnou dobu. Mezi nejméně toxické NSA patří ibuprofen a diklofenak, naopak největší gastrotoxická je spojena s podáváním azapropazonu, tolmetinu, ketoprofenu a piroxikamu.

Skupiny pacientů se zvýšeným rizikem gastropatie

V poslední době byly určeny rizikové skupiny nemocných, u kterých je léčba neselektivními klasickými NSA zatížena častými komplikacemi. Mezi nejrizikovější patří nemocní s anamnézou peptického vředu, perforace, penetrace či stenózy trávicí trubice, nebo s masivním krvácením. Přítomnost pozitivní anamnézy zvyšuje riziko komplikací při nově zavedené terapii NSA dvacetinásobně. Dalšími rizikovými faktory jsou vyšší věk, užívání několika NSA současně, souběžná terapie kortikosteroidy nebo antikoagulancii, přítomnost významného kardiovaskulárního onemocnění. Vyššímu riziku komplikací jsou vystaveni i nemocní s revmatoidní artritidou. Přídatným faktorem je pravidelná konzumace alkoholu. Riziko krvácení se též významně zvyšuje u nemocných léčených současně kyselinou acetylsalicylovou.

Farmakoterapeutická opatření u gastropatií

U nemocných s vysokým rizikem komplikací přicházejí při nutnosti podávat NSA v současné době v úvahu dvě možnosti. První představují nutná preventivní opatření, která spočívají v antisekretorní terapii inhibitory protonové pumpy v dávce 20 mg u omeprazolu či 40 mg a u novějšího derivátu inhibitorů protonové pumpy pantoprazolu, a to po celou dobu léčby neselektivními NSA. Obě tyto zmíněné účinné látky jsou metabolizovány v játrech prostřednictvím enzymatického systému cyto-chromu P-450. I přes tuto skutečnost však u pantoprazolu, na rozdíl od omeprazolu, nebyly popsány žádné klinicky významné interakce s léčivými – karbamazepinem, digoxinem, glibenklamidem, metoprololem, nifedipinem, teofyliny, naproxenem, piroxikamem, diazepamem a kofeinem. Pantoprazol na rozdíl od omeprazolu nevykazuje tzv. „omeprazolovou rezistenci“ (pozn. odborné redakce: omeprazolová rezistence je definována jako neovlivnění žaludečního pH nad hodnotu 4,0 po 50 % celkového sledovaného času měření,

kteří je obvykle uváděno jako interval 24 hodin). Pravděpodobnou příčinou omeprazolové rezistence je defekt mutace procystein 813 a 822), která předurčuje omeprazol k možnému selhání léčby u geneticky predisponovaných jedinců. Účinek pantoprazolu na pH žaludku je z tohoto hlediska lépe predikovatelný.

Pantoprazol

Z hlediska farmakokinetiky pantoprazol oproti omeprazolu a lantoprazolu vykazuje nejvyšší maximální plazmatickou koncentraci c_{max} 7,2 ($\pm 2,3$) mmol/l, největší plochu pod křivkou AUC 12,0 ($\pm 3,5$) mmol.h/l. V kombinaci s rychlou absorpcí a konzistentní biologickou dostupností nad 77%, která je dosažitelná již po první dávce, činí tyto charakteristiky z pantoprazolu velmi nadějně účinný lék z dobře známé skupiny PPI. Účinek pantoprazolu na pH žaludku je z tohoto hlediska lépe predikovatelný.

Koxiby – selektivní inhibitory cyklooxygenázy

Druhou možností je podávat u rizikových nemocných selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 koxiby. U pacientů v nejvyšším riziku vzniku NSA gastropatie, což jsou nemocní s anamnézou masivního krvácení z peptického vředu, se doporučuje kombinovat inhibitory protonové pumpy s koxiby. U pacientů, kteří budou užívat dlouhodobě kyselinu acetylsalicylovou a mají pozitivitu helikobakterové infekce, je vhodné provést eradikaci infekce před zahájením léčby. Nutno zdůraznit, že preventivní podávání blokátorů H₂ je u nemocných s riziky gastrointestinálních komplikací, u kterých se zahajuje terapie standardními NSA nevhodné. Velké prospektivní studie prokázaly, že blokátory H₂ snižují četnost dyspeptických obtíží, popřípadě i bolestivého syndromu, ovšem výskyt NSA gastropatie ani komplikace z ní vyplývající významně neovlivňují. Byla prokázána jejich účinnost v prevenci pouze duodenálního vředu. Z těchto důvodů v současné době jednoznačně preferujeme preventivní podávání inhibitorů protonové pumpy.

Závěr – vlastní zkušenosti

Naše retrospektivní studie ukázala, že NSA mají významné místo v indukcii masivního nevariceálního krvácení do trávicí trubice, patrně mnohem větší, než je v povědomí naší lékařské veřejnosti. U 60 % nemocných s masivním krvácením do horní části trávicí trubice v anamnéze předcházelo užívání nesteroidních antirevmatik nebo kyseliny acetylsalicylové. I při využití všech dostupných metod je mortalita na krvácení z vředu velmi vysoká a v našem souboru dosahovala téměř 12%. Příčinou vysoké mortality nemocných s krvácením je dekompenzace chronických chorob.

Literatura u autora