Terapie peptického vředu

Milan Lukáš^{1,2}

¹Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE I.V.F., a.s., Praha

²Ústav klinické biochemie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Moderní terapie peptického vředu a ostatních acidopeptických chorob je založena na podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI), které zcela nahradily anacida, parasymphatolytika a blokátory histaminových H₂ receptorů. Nejefektivnější je podávat inhibitory protonové pumpy ráno na lačno v jedné denní dávce. Jedná se o léčbu s vysokou bezpečností, i když v poslední době je diskutován potenciální nepříznivý vliv dlouhodobé léčby PPI na efektivitu jiných léčiv (klopidogrel), na metabolismus kostí a vznik respiračních infekcí. PPI jsou také základem eradikační léčby helicobakterové infekce, prevence a léčby gastropatie indukované nesteroidními antirevmatiky a některých vzácných hypersekrečních stavů. Postavení inhibitorů protonové pumpy v terapii funkční žaludeční dyspepsie je rozporuplné. Masivní krvácení z peptického vředu je relativně častou komplikací NSA gastropatie. V terapii se uplatňuje endoskopická hemostáza a parenterální podávání PPI nejméně po dobu 72 hod.

Klíčová slova: acidopeptické choroby – inhibitory protonové pumpy – peptický vřed – žaludeční sekrece

Therapy for peptic ulcer disease

Summary

The modern therapy for peptic ulcer disease and other acid peptic diseases is based on administration of proton pump inhibitors (PPI) which have fully replaced anacids, parasymphatolytics and histamine H₂ receptor antagonists. The most effective way is to administer proton pump inhibitors in the morning on an empty stomach in a single daily dose. It is a very safe therapy, despite the fact that a potential adverse effect of long-term PPI treatment on the efficacy of other medications (clopidogrel), on bone metabolism and development of respiratory infections have been discussed recently. PPI also play an essential role in the eradication treatment of *Helicobacter pylori* infection, the prevention and treatment of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and in relation to some rare hypersecretory conditions. The role of proton pump inhibitors in the therapy for functional dyspepsia is contradictory. Massive bleeding from the peptic ulcer is a relatively frequent complication of NSAID gastropathy. Endoscopic hemostasis and parenteral administration of PPI for at least 72 hours are used in therapy.

Key words: acid peptic diseases – gastric secretion – peptic ulcer – proton pump inhibitors

Úvod

Kyselina solná (HCl) je hlavní součástí žaludeční šťávy, které se u zdravého, dospělého člověka vytvoří za den až 3 litry. Kyselé prostředí žaludku je nutné pro aktivaci pepsinogenu na aktivní pepsin a podílí se tak významně na intraluminální fázi trávení, především bílkovin. Vedle pepsinogenu obsahuje žaludeční šťáva muciny, bikarbonát, vnitřní faktor a některé další enzymy. Nedostatek nebo nadměrná či nekontrolovatelná tvorba HCl má významné zdravotní důsledky pro svého nositele a je příčinou vzniku tzv. acido-peptických chorob.

Řízení žaludeční sekrece

Sekrece žaludeční šťávy je kontrolována 3 mechanismy, a to neurokrinní, parakrinní a endokrinní cestou. Hlavními mediátory jsou acetylcholin, histamin a gastrin. Ba-

zální žaludeční sekrece vykazuje cirkadiánní rytmus, to znamená, že produkce šťávy kolísá v závislosti na denní době. Je nejvyšší v nočních hodinách (kolem 2.–3. hod ranní) a nejnižší kolem 7. hod ranní. Nejvýznamnější část žaludeční sekrece je stimulována požitím jídla. Stimulovaná sekrece má rovněž 3 komponenty, které se vzájemně překrývají tak, aby zajistily dostatečnou stimulaci parietálních buněk. **Fáze cefalická** je zprostředkována drážděním sensorických receptorů při pohledu na jídlo, nebo čichovými vjemy. Důsledkem dráždění sensorických receptorů je reflektoricky uvolňován acetylcholin z postgangliových neuronů v blízkosti parietálních a gastrinových buněk. **Fáze gastrická** je řízena působením hormonu gastrinu, který je uvolňován z G buněk žaludečního antra v závislosti na různých stimulech, z nichž nejvýznamnější je vze-
stupu pH v žaludku nad hodnotu 3,5 po požití potravy

a roztažení žaludečního antra žaludečním obsahem nebo chemickým působením bílkovin v potravě. **Fáze duodenální** je třetím mechanismem – tato fáze je rovněž zabezpečena gastrinem, jenž se uvolňuje z G buněk žaludečního antra a pankreatu působením aminokyseliny a peptidů z potravy na sliznici duodena.

Acetylcholin uvolňovaný s postgangliových nervových zakončení působí přímo na parietální buňky, v nichž se váže na membránový muskarinový receptor (M_3). Histamin, jenž je hlavním mediátorem parakrinní cesty, se váže na histaminový (H_2) receptor na bazolaterální membráně parietální buňky a gastrin zajišťuje sekreci vazbou hormonu na specifický receptor na parietální buňce, a navíc stimuluje enterochromaffin buňky (enterochromaffin like cells – ECL) rozptýlené ve sliznici žaludku k uvolnění histaminu. Bez ohledu na mechanismus, kterým byla parietální buňka stimulována, je definitivním procesem vedoucím k uvolnění H^+ iontů do lumen žaludku aktivace tzv. protonové pumpy. Jde o H^+/K^+ -ATPázu lokalizovanou v sekrečních kanálích parietální buňky. Po aktivaci tohoto enzymu dojde k její translokaci na membránu sekrečních kanálků. Protonová pumpa způsobuje výměnu iontů draslíku, které jsou transportovány do buňky, za vodíkové ionty, které proti koncentračnímu gradientu vylučuje do lumen žaludku.

Žaludeční sekrece je kontrolována pomocí negativní zpětné vazby, která je ochranou před nadbytečnou tvorbou kyseliny. Hlavním zpětnovazebným mechanismem je snížení intragastrického pH pod 3,5. V této situaci jsou stimulovány somatostatinné buňky lokalizované disperzně v antrální části žaludeční sliznice v blízkosti G buněk. Uvolněný somatostatin se váže na membránu G buněk a blokuje další uvolňování gastrinu. Jinou složkou negativní zpětné vazby mediované somatostatinem je zablokování přenosu signálu stimulovaných membránových receptorů do cytosolu buňky. Další komponentou negativní zpětnovazebné činnosti somatostatinu je inhibice uvolňování histaminu z ECL buněk.

Klinická farmakologie Anacida

Do 60. let minulého století byla anacida základem léčby peptického vředu. Používala se neutralizační (resorbovatelná) anacida, která chemickou reakcí inaktivovala kyselinu chlorovodíkovou na její sůl s neutrálním pH. Nevýhodou bylo, že značná část látky (hydrogenuhličitán sodný) se vstřebala a při častém užívání vyvolávala nepříznivý systémový účinek (tzv. „milk-alkali“ syndrom). Od 70. let minulého století se v terapii peptického vředu neužívají, protože je nahradila absorpční (neresorbovatelná) anacida (koloidní hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý), která na svůj povrch váží volnou kyselinu solnou. Nevýhodou byla také vazba ostatních podávaných léčiv a jejich významný obštipační nebo purgativní efekt. Anacidní účinek byl přitom krátkodobý, tak že se se musela užívat velmi často, asi po 1–3 hod. V terapii u všech acidopeptických chorob se užívají pouze okrajově a do armamentaria léčby peptického vředu již nepatří.

Parasympatolytika

V 60. letech minulého století došlo k významnému posunu v medikamentózní terapii peptického vředu, a to zavedením parasympatolytik ze skupiny kvartérních oniových bazí (oxyfenon) do klinické praxe. Tato parasympatolytika měla minimalizovaný systémový vedlejší účinek atropinového typu (tachykardie, rozmazané vidění, suchost v ústech) a relativně silné antisekreční působení. Od poloviny 70. let minulého století se užívala již méně často a v posledních 30 letech představují v této indikaci parasympatolytika již skupinu obsoletních léčiv.

Blokátory histaminových H_2 receptorů

V polovině 70. let 20. století se začaly v léčbě refluxní choroby jícnu a peptického vředu využívat blokátory tzv. H_2 receptorů. V průběhu let se objevily nové generace těchto léčiv s protražovaným účinkem a minimálními vedlejšími efekty. Blokátory H_2 receptorů snižují především bazální žaludeční sekreci (až o 90 %) a noční výdej kyseliny o 70 %. Stimulovanou žaludeční sekreci ovlivňují podstatně méně. V porovnání s inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPI), blokují pouze jednu z cest stimulace tvorby kyseliny solné, a proto je jejich antisekreční působení významně slabší v porovnání s PPI. V současné době již mají v terapii peptického vředu, refluxní ezofagitidy i v léčbě a prevenci gastropatie vyvolané užíváním nesteroidních antirevmatik (NSA gastropatie) pouze okrajové místo.

Inhibitory protonové pumpy (PPI)

Jedná se po chemické stránce o substituované benzimidazoly, které jsou podávány v podobě tzv. prolečiv, jež jsou až v kyselém prostředí žaludku konvertována na účinnou substanci – tiofilní sulfenamid. Disociační konstanta (pK_a) PPI určuje hodnotu pH (obvykle 3,8–4,3), ve které bude PPI ionizován a stane se aktivní substancí. Aktivní látka, sulfenamid se poté naváže kovalentní vazbou na aktivizovaný enzym H^+/K^+ -ATPázu, kterou ireverzibilně vyrazuje z činnosti. Existují určité rozdíly v metabolismu jednotlivých PPI. Zatímco omeprazol, ezomeprazol, rabeprazol a pantoprazol jsou primárně hydroxylovány enzymem CYP-2C19 v játrech, lanzoprazol je metabolizován subtypem CYP3A4. Jisté podskupiny CYP2C19 vykazují genetický polymorfismus. Odlišnosti v metabolismu jednotlivých PPI mají jen malý klinický význam. Účinnost PPI je nejmožnější, jsou-li podávány po delší fázi lačnění, při němž je aktivován největší počet protonových pump, tak je tomu ráno 30–60 min před snídáním. Standardní dávka PPI je 1krát denně ráno před snídaní, u nemocných, u kterých je potřeba podávat vyšší dávky PPI, je pak druhá dávka aplikována na lačno před večerí. Mezi jednotlivými PPI existují jen minimální klinické rozdíly v účinnosti. Pro správné používání PPI v klinické praxi je nutné vycházet ze základních farmakokineckých vlastností těchto léčiv. PPI jsou ireverzibilní inhibitory protonové pumpy působící až v sekrečním kanálku parietální buňky, v němž jsou v kyselém prostředí aktivovány. Je

kontraproduktivní podávat současně s PPI jiné antisekrečně působící látky (např. H_2 antagonisty nebo anacida). Maximální efekt léčby se dostaví až za 24–48 hod po podání léku, což je nutná doba k dosažení rovnovážného stavu a inaktivace protonových pump. Podobně po vysazení léku je nutné stejnou dobu počítat s přetrváváním antisekrečního účinku po dobu, která je nutná k re-syntéze nových protonových pump v parietálních buňkách.

Peptický vřed žaludku a duodena

Peptický vřed je patologicko-anatomicky definován jako slizniční defekt pronikající skrze vrstvičku hladké svaloviny pod sliznicí (muscularis mucosae) do submukózy. Slizniční defekty neprostupující tuto vrstvu jsou histologicky verifikovány jako eroze. O vředové nemoci hovoříme u těch pacientů, u kterých byly vředy gastroduodena vyvolány infekcí *Helicobacter pylori*. Do skupiny symptomatických peptických vředů řadíme ulcerace vznikající v důsledku toxického účinku látek na sliznici, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSA gastropatie), případně jinými léčivy, nebo se objevují v důsledku ischemie nebo vznikly při nadměrné tvorbě kyseliny solné např. v rámci nadprodukce gastrinu při Zollingerově-Ellisonově syndromu nebo při endokrinopatiích (hyperparatyreóza).

Helicobacter pylori

Jde o mikroaerofilní, gramnegativní bakterie spirálního tvaru, která je opatřena 4–6 bičíky, které jsou nezbytné pro její pohyblivost. Kolonizuje žaludeční sliznici pod vrstvou adherujícího hlenu. Bakterie byla poprvé popsána v roce 1982 a její detekce představuje jeden z největších objevů v klinické gastroenterologii vůbec. Po zásluze byli oba australští vědci za tento nález, B. J. Marshall a R. J. Warren, v roce 2005 oceněni Nobelovou cenou za medicínu. Z celosvětového pohledu se jedná se o jednu z nejčastěji se vyskytujících infekcí. Bylo potvrzeno, že u 90 % duodenálních vředů a u 70–80 % všech žaludečních vředů je jejich vznik spojen s helicobakterovou infekcí a eradikace helicobakterové infekce akceleruje hojení, a tak významně snižuje frekvenci recidiv vředové choroby. Ve vyspělých zemích je prevalence infekce odhadována na 15–40 %, u nás Bureš prokázal v recentní studii prevalenci 23,5 %. Přenos infekce se děje pravděpodobně orální nebo fekoorální cestou. Infekce helicobakterem vede také ke vzniku chronické gastritidy, může se podílet v etiopatogenezi karcinomu žaludku nebo MALT lymfomu. Diagnostika helicobakterové infekce zahrnuje invazivní testy, jako je histologické vyšetření biopsie odebrané při gastroscopickém vyšetření, nebo rychlý ureázový test z biopsického vzorku. Neinvazivní průkaz infekce *Helicobacter pylori* představují dechové testy nebo stanovení antigenu *Helicobacter pylori* ve stolici. Stanovení protilátek je všeobecně považováno za nevhodné a málo spolehlivé. Kultivační vyšetření je vyhrazeno pro komplikované případy, které neodpovídají na standardní eradikační terapii. Efekt tzv. eradikační

terapie je vhodné ověřit nejdříve za 4–6 týdnů po skončení eradikační léčby. Při gastroscopickém vyšetření je nutné odebrat 3 vzorky, a to z žaludečního antra z oblasti angulární řasy, ze střední části těla a z fundu žaludečního. Velmi vhodné pro kontrolu efektivity eradikace jsou neinvazivní testy.

Eradikační terapie infekce *Helicobacter pylori*

Základní eradikační terapii představuje kombinace jednoho z uvedených PPI: omeprazolu 20 mg 2krát denně, pantoprazolu 40 mg 2krát denně, lansoprazolu 30 mg 2krát denně, rabeprazolu 20 mg 2krát denně, ezomeprazolu 40 mg 2krát denně se 2 antibiotiky, podávaná pod dobu 7–10 dnů. První variantu antibiotik tvoří klaritromycin 500 mg 2krát denně a amoxicilin 1 000 mg 2krát denně, namísto amoxicilinu je možné také využít metronidazol 500 mg 2krát denně. V některých případech je možné místo klaritromycinu podat azitromycin v dávce 500 mg 1krát denně pouze po dobu 5 dnů. Nevýhodou používání makrolidových antibiotik pro eradikaci helicobakterové infekce je v naší populaci prudce narůstající rezistence na tato antibiotika. Proto se jako nejvýhodnější v současné době ukazuje fixní kombinace bismut subcitrátu (140 mg) s metronidazolem (125 mg), tetracyklinem (125 mg) a 2 tbl omeprazolu po dobu 7–10 dnů. Určitou nevýhodou této fixní kombinace (Pylera tbl) je nutnost podání 3 tablet 3krát denně. Nejčastější příčiny selhání účinnosti eradikační terapie helicobakterové infekce je nedostatečná compliance ze strany pacienta a rezistence na podávaná antibiotika. V případech opakovaného selhání efektu eradikační terapie je vhodné přešetření citlivosti na antibiotika. Definitivní léčba je pak založena na výsledku citlivosti. Současná efektivita eradikační terapie se pohybuje mezi 80–95 %.

Indikace k zahájení eradikační antihelicobakterové léčby

- **Hlavní indikací** k eradikaci helicobakterové infekce je peptický vřed (vředová choroba) žaludku anebo dvanáctníku, a to ve všech fázích nemoci; tj. s floridním vředem, po zhojení vředu s přetrvávající infekcí, stavy po resekci žaludku a při všech komplikacích vředů. Důvodem je, že eradikace infekce významně snižuje riziko recidiv onemocnění, vznik komplikací peptického vředu a urychluje jeho hojení.
- **Jednoznačnou indikací** k zahájení 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 resekci žaludku pro karcinom s prokázanou pozitivitou reziduální helicobakterové infekce je rovněž doporučována eradikační léčba.
- **V ostatních případech**, tj. funkční žaludeční dyspepsie a chronické gastritidy, je indikace k eradikaci infekce *Helicobacter pylori* diskutabilní.

Komplikace peptického vředu

V současné době nepředstavuje vyhojení vředu konzervativní cestou větší terapeutický problém a při důsledné eradikační léčbě je významně snížena frekvence recidiv vředu, a to až o 90 % v porovnání s obdobím před zavedením antihelikobakterové léčby. Nicméně, frekvence potenciálně fatálních komplikací peptického vředu, jakou je recidivující masivní krvácení, penetrace a perforace vředu nebo vznik významné stenózy pylorického kanálu s motorickou evakuační poruchou žaludku, jsou stejné jako v polovině 70. let minulého století a postihují 14 %, resp. 6 %, resp. 1 % pacientů s peptickým vředem. Na rozdíl od předcházejících desetiletí se tyto komplikace objevují především u starších pacientů v 8. a 9. deceniu s vysokou mortalitou (6–12 %).

Na rozdíl od nekomplikovaného peptického vředu, u kterého je hlavním vyvolávajícím faktorem infekce *Helicobacter pylori*, je vedoucí příčinou komplikovaného průběhu peptické léze užívání nesteroidních antirevmatik (NSA).

NSA jsou odpovědná za indukci krvácení téměř u dvou třetin všech krvácejících peptických vředů. Velmi riskantní je podávání tradičních NSA pacientům s anamnézou peptického vředu, nebo nemocným, kteří již v minulosti měli komplikace spojené s terapií NSA. Riziko krvácení je v těchto případech až 17násobně vyšší v porovnání s pacienty bez této anamnézy. Závažné komplikace se objeví asi u 0,5–1,0 % všech nemocných, kteří užívají dlouhodobě NSA. V naší populaci se tak během jednoho roku objeví asi 5 000 pacientů s masivním krvácením do trávicí trubice nebo perforačními příhodami. Velmi rizikové je zvláště současné užívání NSA s antikoagulačně působícími léčivy. Klinická manifestace NSA gastropatie je nenápadná a masivní krvácení z trávicí trubice může být první a jedinou manifestací indukovaného vředu. Vznik dyspeptických obtíží nemá pro diagnózu NSA gastropatie větší prediktivní význam. Asi 30 % nemocných, kteří užívají dlouhodobě NSA, mají intermitentní bolesti břicha nebo dyspeptické obtíže, avšak při endoskopickém vyšetření má jen malá část z nich prokazatelný patologický nálezn na sliznici žaludku a duodena. Je prokázáno, že se stoupající denní dávkou NSA stoupá riziko vzniku vředu a komplikací. Dokonce i malé antiagregační dávky kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg) mohou indukovat vznik vředu a krvácení. I když většina komplikací se objeví u nemocných v průběhu 1. měsíce léčby NSA, může se krvácení objevit i po několika dnech této terapie.

Příčinou masivního krvácení je narušení cévní stěny na spodině nebo okrajích vředové léze. Studie na resekátech žaludku, získaných pro masivní a opakované krvácení z peptického vředu, prokázala, že průměrná šíře arteriol vedoucích k recidivujícímu krvácení byla 0,7 mm. U nemocných, kteří zemřeli na následky masivního krvácení, bylo zjištěno, že měli cévy podstatně větší a jejich zevní průměr přesahoval 3 mm. Nejčastěji byly lokalizovány na zadní stěně bulbu duodena, kde měla peptická léze kontakt s velkou větví nebo do-

konce kmenem pankreatikoduodenální tepny, a v proximální části těla žaludku na straně malé žaludeční křiviny, kde byl rizikový kontakt s větví nebo kmenem levé žaludeční tepny.

Výsledek léčby a následné přežití pacienta je podmíněno skutečností, zda dojde k definitivní zástavě krvácení, nebo jestli za určitou dobu bude následovat recidiva krvácení. Když dojde k včasné zástavě krvácení, je mortalita téměř nulová, naopak u recidivujícího krvácení je velmi vysoká a u seniorů přesahuje 30 %.

Medikamentózní léčba krvácení z peptického vředu

Základ léčby masivního krvácení do trávicí trubice spočívá v zajištění vitálních funkcí a v úpravě hemodynamických parametrů. Pro vlastní medikamentózní léčbu nevariceálního krvácení byla testována celá řada farmak, avšak pouze dvě z nich prokázala svou účinnost. Na prvním místě jsou to PPI podávané parenterálně a ve vysoké dávce. Stabilita krevního koagula je snížena při nízkém pH v důsledku zachovalé sekrece kyseliny solné, která narušuje průběh koagulační kaskády, zvyšuje fibrinolýzu díky účinku pepsinu a je utlumena agregace krevních destiček. K dosažení optimálního průběhu hemokoagulace a vytvoření pevné hemostatické zátky je žádoucí udržovat dlouhodobě pH žaludečního prostředí nad hodnotu 6. V klíčové práci Laua z roku 2000 bylo potvrzeno, že omeprazol podaný jako bolus 80 mg i.v. následovaný kontinuální infuzí omeprazolu v dávce 8 mg/hod po dobu 72 hod významně snížil riziko recidivy krvácení u nemocných s aktivním krvácením nebo viditelnou cévou na spodině vředu o více než 70 %. Tato práce je základem současné klinické praxe, podle níž jsou všichni nemocní se známkami krvácení či stigmaty s vysokým rizikem recidivy léčeni parenterálním podáním PPI. Druhým lékem, který příznivě ovlivňuje nevariceální krvácení do trávicí trubice, je somatostatin. Somatostatin omezuje průtok splanchnickým řečištěm, snižuje sekreci kyseliny, pepsinu i gastrinu a má prokazatelný cytoprotektivní efekt.

Gastropatie z nesteroidních antirevmatik (NSA gastropatie)

Peptické vředy v oblasti žaludku a duodena, které vznikají v souvislosti s užíváním NSA, se vyskytují především u starších pacientů a probíhají většinou asymptomaticky. První klinickou manifestací NSA indukovaného vředu může být až dramatická příhoda, jako je masivní krvácení do trávicí trubice nebo perforace či penetrace peptické léze. Mechanismus toxického působení NSA na sliznici žaludku a duodena je multifaktoriální, avšak rozhodující vliv má inhibice tvorby slizničních prostaglandinů s následnou ztrátou jejich gastroprotektivního účinku. Je potřeba zdůraznit, že základní podmínkou pro vznik NSA gastropatie je zachování sekrece kyseliny solné, bez její přítomnosti ke vzniku vředovitých lézí nedojde. Protože většina NSA indukovaných vředů probíhá asymptomaticky, není včas zahájena anti-

sekreční terapie a vředy jsou obvykle mnohočetné a objemné. U některých z nich dochází k narušení stěny velké cévy na jeho spodině a ke vzniku masivního krvácení, které ohrožuje nemocné bezprostředně na životě. Bylo zjištěno, že mezi jednotlivými NSA existují s ohledem na potenciál gastrotoxického účinku nápadné rozdíly. Mezi nejméně toxické patří ibuprofen a diklofenak, naopak největší potenciál pro poškození žaludeční nebo duodenální sliznice vykazuje azapropazon, tolmetin, ketoprofen a piroxikam. Významně menší nepříznivý vliv vykazují selektivní inhibitory COX1 (cyklooxygenázy 1) a tzv. preferenční NSA (meloxikam).

Mezi nejrizikovější pro vznik NSA gastropatie patří nemocní s anamnézou peptického vředu bez nebo s krvácením, perforací, penetrací či stenózou trávicí trubice. Přítomnost pozitivní anamnézy zvyšuje riziko komplikací při nově zavedené terapii NSA trojnásobně. Dalšími rizikovými faktory jsou vyšší věk, užívání několika NSA současně, konkomitanti terapie kortikoidy nebo antikoagulancii a přítomnost významného kardiovaskulárního onemocnění. Vyššímu riziku komplikací jsou vystaveni nemocní s revmatoidní artritidou. Přídatným faktorem je pravidelná konzumace alkoholu. Riziko krvácení se významně zvyšuje u nemocných léčených současně kyselinou acetylsalicylovou. U nemocných s vyšším rizikem vzniku NSA gastropatie je nutné zavedení profylaktické antisekreční terapie PPI. U nemocných, kteří jsou indikováni k dlouhodobé léčbě kyselinou acetylsalicylovou a mají pozitivitu helicobakterové infekce, je vhodné provést eradikaci infekce před zahájením antiagregační léčby. H_2 blokátory snižují pouze četnost dyspeptických obtíží nebo bolestivého syndromu při léčbě NSA, avšak výskyt NSA gastropatie ani její komplikace významně neovlivňují, proto nepředstavují žádnou alternativu k profylaktické terapii PPI.

Hypergastrinemie a Zollingerův-Ellisonův syndrom

Hypersekrece kyseliny solné navozená nekontrolovatelnou stimulací při hypergastrinemii se může objevit při chronickém selhání ledvin nebo v důsledku reparativních změn po extenzivní resekci tenkého střeva. Vzácnou příčinou vzniku vícečetných, recidivujících a komplikovaných peptických vředů je nadměrná tvorba gastrinu v G buňkách. Podstatou může být nadprodukce gastrinu hyperplastickými a difúzně zmnoženými G buňkami v žaludečním antru, nebo může být gastrin tvořen v ekto-

pické nádorové tkáni (gastrinomu), která bývá nejčastěji lokalizována v oblasti sestupného raménka duodena a hlavy pankreatu. Vzácněji jde o syndrom tzv. retinovaného žaludečního antra, ke kterému docházelo po resekci žaludku a gastrojejuno-anastomóze (Bilroth II). Velmi vzácně se může přítomnost gastrinomu kombinovat také s jinými endokrinními nádory v rámci mnohočetné polyglandulární adenomatózy (MEN 1 a 2). Léčba nemocných s Zollingerovým-Ellisonovým syndromem záleží v podávání vysokých dávek PPI odpovídajících až 10násobku standardní denní dávky, např. v případě omeprazolu se pohybuje kolem 120 a 200 mg denně.

Literatura

1. Martínek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy: up to date. Gastroent Hepatol 2011; 65(6): 331–342.
2. Špičák J. Inhibitory protonové pumpy: vedlejší účinky a interkace. Gastroent Hepatol 2013; 67(4): 289–297.
3. Heribanová L. Extraezofageální a gastroezofageální reflux a vztah k astma bronchiale. Gastroent Hepatol 2016; 70(5): 438–442.
4. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. Nature reviews. Drug Discov 2003; 2(2): 132–139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrd1010>>.
5. Miehle S, Madisch A, Kirsch C et al, Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(8): 963–967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02432.x>>.
6. Bureš J et al (Pracovní skupina pro studium Helicobacter pylori při ČGS ČLS JEP). Infekce Helicobacter pylori. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro dospělé. [online]. Dostupné z WWW: <<http://www.cgs-cls.cz/wp-content/uploads/2015/04/guidelines-infekce-helicobacter-pylori.pdf>>.
7. Pročka M. Současný pohled na eradikaci Helicobacter pylori. Lékařské listy 2010; 59(5): 5–7.
8. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ. 2016 [online]. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
9. Zimandlová D, Bureš J. Současné možnosti léčby peptických vředů. Interní Med 2012; 14(2): 51–54.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

✉ milan.lukas@email.cz

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a.s., Praha

www.iscare.cz

Doručeno do redakce: 13. 4. 2018

Přijato po recenzi: 18. 4. 2018