

Peptická vredová choroba

PharmDr. Lucia Masaryková, PhD.¹, doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.^{1,2},
PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD.¹, Mgr. Hedviga Gejdošová¹

¹ Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

² Univerzitná lekáreň, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Takmer každý z nás už mal v živote tráviace ťažkosti. Zlé trávenie, mierna hnačka, obštipácia a chvíľkové bolesti brucha môžu byť následkom nesprávne zvolenej kombinácie a konzumácie množstva potravín alebo ako dôsledok črevnej virózy. Tieto problémy sú síce nepríjemné, ale ľudské telo sa dokáže s nimi vyrovnáť relatívne samo, respektíve pomocou liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis. Vysoké percento obyvateľov má však chronické ťažkosti tráviaceho systému, ktoré majú negatívny vplyv na kvalitu života človeka. K jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich patrí peptická vredová choroba. Vďaka rozsiahlemu vedeckému výskumu pribúdali informácie o vredovej chorobe, a preto sa časom výrazne zmenil názor na liečbu. Súčasné terapeutické možnosti sú omnoho väčšie ako v minulosti, preto vredové ochorenie je vo väčšine prípadov možné vyliečiť len na základe farmakoterapie a k chirurgickým zákrokom sa pristupuje len vo veľmi výnimočných prípadoch. Neoddeliteľnou súčasťou liečby však aj naďalej zostáva dodržiavanie režimových a diétnych opatrení.

Kľúčové slová: peptická vredová choroba, vredová choroba žalúdka, vredová choroba dvanástnika, farmakoterapia, diétny režim.

Peptic ulcer disease

Almost all of us have had indigestion in our lives. Indigestion, mild diarrhoea, constipation and momentary abdominal pain may be due to wrong food combinations and amounts of food intake or as a result of intestinal virus infections. These problems are disturbing but a human body is able to cope with them relatively alone or rather by using non-prescription drugs. A high percentage of the population, however, suffers from chronic digestive system disorders, which have a negative impact on the quality of human life. Peptic ulcer disease is one of the most common disorders among them. Thanks to extensive scientific research, the data on ulcer disease have continued to accumulate and have progressively and dramatically changed options for the treatment. Nowadays there are much more therapeutic options available than we had in the past and therefore ulcer disease can be cured through drug therapy only and surgeries are needed only really exceptionally. Taking regime and dietary measures is still considered to be an integral part of the treatment.

Key words: peptic ulcer disease, stomach ulcer disease, duodenal ulcer disease, pharmacotherapy, diet.

Prakt. lekár., 2015; 5(1): 14–18

Úvod

V dôsledku dnešného životného štýlu patria žalúdočné problémy medzi najnepríjemnejšie spomedzi všetkých bežných ťažkostí. Nielen zlé stravovacie návyky, ale aj zlá životospráva, nedostatok spánku či príliš veľa stresových situácií môže mať obrovský vplyv na náš tráviaci systém. Žalúdočné problémy vznikajú nielen pri ochoreniach žalúdka samotného, ale i reflexne, pri chorobách iných orgánov a nie je prakticky choroby, ktorá by sa nemohla prejaviť poruchou žalúdka. Aj preto sa hovorí, že „žalúdok je zrkadlom zdravia“. Táto choroba je v súčasnosti značne rozšírená a postihuje jedincov všetkých vekových skupín. Preto nie div, že už v minulosti vzbudzovala záujem lekárov, ktorí sa snažili vyriešiť príčinu choroby a prísť na spôsob, ako toto ochorenie úspešne liečiť. Vďaka rozsiahlemu vedeckému výskumu pribúdali informácie o vredovej chorobe, a preto sa časom výrazne zmenil názor na liečbu. Súčasné terapeutické možnosti sú omnoho väčšie ako v minulosti, preto vredové ochorenie je vo väčšine prípadov možné vyliečiť len na základe farmakoterapie a k chirurgickým zákrokom sa pristupuje len

vo veľmi výnimočných prípadoch. Neoddeliteľnou súčasťou liečby však aj naďalej zostáva dodržiavanie režimových a diétnych opatrení. Infekcia *Helicobacter pylori*, ktorá sa spája so zápalom sliznice žalúdka, sa vyskytuje takmer u 50 % populácie, ale len u 80 % *Helicobacter* pozitívnych sú prítomné symptómy (najmä bolesť brucha) (1). V krajinách s nižšou životnou úrovňou môžeme sledovať vysoké percento prevalencie infekcie *Helicobacter pylori*, ktoré dosahuje až 70 %, na Slovensku je to v súčasnosti asi 40 % a má klesajúcu tendenciu. Táto baktéria je však zodpovedná za 95 % vredov dvanástnika a asi 70 % vredov žalúdka (2). Vredové ochorenie a s ním spojené časté symptómy dokážu zneprijemniť každodenný život pacienta. Trojkombinačná liečba je v súčasnosti jedným z najúspešnejších spôsobov eradikácie tejto baktérie a môže výrazne ovplyvniť kvalitu života pacientov s vredovým ochorením.

Peptická vredová choroba

Peptická vredová choroba (PVCH) už názvom vyjadruje súvislosť vredov s prítomnosťou žalúdočnej šťavy, t. j. kyseliny a pepsínu.

Na základe tejto súvislosti v roku 1910 ako prvý, chorvátsky lekár Schwarz vyslovil presvedčenie, že „bez kyseliny nie je vredov“. Spočiatku sa toto ochorenie považovalo za chronické, cyklicky sa opakujúce bez poznania príčiny jeho vzniku, nehovorilo sa teda o etiológii, ale len o etiopatogenéze. Z tohto pohľadu boli peptické vredy žalúdka a dvanástnika zaraďované medzi multifaktorálne, polyetiologické syndrómy, pri ktorých dochádza k poškodeniu steny tráviaceho traktu. Poškodenie, ktoré nepreniká cez *muscularis mucosae*, označujeme ako erózie, v prípade hlbšieho prieniku ide o vredy. Vredy môžu byť lokalizované už v pažeráku (ulcerózne štádium refluxnej ezofagitídy), v žalúdku, dvanástniku, jejunu, ale aj po operačných výkonoch na žalúdku v gastroenteroanastomóze alebo v odvodnej jejunálnej kľučke. Termín „peptická vredová choroba“ vymedzuje označenie pre recidivujúce peptické vredy, tzv. primárne vredy. Dnes už však vieme, že chronicnosť a tendencia k recidívam súvisia s infekciou *Helicobacter pylori*. Preto všetky ostatné vredy, t. j. *non Helicobacter pylori* pozitívne, sú označované za vredy sekundárne (3).

Zdeněk Mařatka v Klinickej gastroenterológii v roku 1988 rozdelil peptické vredy na dva typy: akútne a chronické. Akútne vredy označuje ako „stresové vredy“, pretože vznikajú pri ťažkých ochoreniach, ako sú spáleniny, ťažké úrazy, zvlášť hlavy, neurochirurgické operácie, polytraumy, veľké straty krvi, pri respiračnom alebo obehovom zlyhaní a po transplantáciách. Tieto tzv. akútne lézie sa rýchlo vyvíjajú, penetrujú a perforujú alebo sa hoja. Chronické lézie typické pre vredovú chorobu z nich však nevznikajú a prvýkrát ich opísal Cruveilhier v roku 1830 (4). Výskyt vredovej choroby sa za posledné roky výrazne znížil, a to aj vďaka úspešnej eradikácii *Helicobacter pylori* ako jedného z najvýznamnejších činiteľov pri vzniku vredového ochorenia. Kým v minulosti predstavoval podiel mužov k ženám až desať k jednej, v súčasnosti sa tento pomer pohlaví takmer vyrovnal.

Etiopatogenéza peptickej vredovej choroby

V žalúdku sa za fyziologického stavu tvorí kyselina chlórovodíková a pred jej účinkom je sliznica chránená mucínom a zásaditými látkami. Pri vredovej chorobe tak vzniká nepomer medzi ochrannými (protektívnymi) a agresívnymi faktormi sliznice, ktoré spôsobujú túto autodigesciu žalúdočnej sliznice, a tak dochádza k jej poškodeniu. Následná kolonizácia takto poškodenej sliznice *Helicobacter pylori* vyvolá jej zápal. Na vzniku peptického vredu sa podieľajú dve skupiny vyvolávajúcich činiteľov: faktory agresívne (prispievajú k autodigescii žalúdočnej sliznice) a ochranné faktory (zabezpečujúce ochranu žalúdočnej sliznice). Prehľad ochranných a agresívnych faktorov podieľajúcich sa na vzniku vredovej choroby ukazuje tabuľka 1 (5).

Vredová choroba žalúdka

Hlavnou príčinou žalúdočného vredu nie je ani tak nadmerné množstvo žalúdočnej kyseliny, ale slabá obrana sliznice proti nej. Ak predtým platilo pravidlo: „bez kyseliny niet vredu“, teraz je lekárske ponímanie zmenené a pravidlo znie: „bez *Helicobacter pylori* niet vredu“. Žalúdočný vred spôsobuje takmer v dvoch tretinách *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Na vyliečenie väčšinou postačuje liečba antibiotikami a inhibítormi protónovej pumpy, ktoré znižujú produkciu žalúdočnej kyseliny. K pomerne častým príčinám vzniku patrí aj užívanie nesteroidných antireumatík (napríklad ibuprofénu, diklofenaku), ktoré patria medzi veľmi obľúbené a často používané lieky pri bolestiach svalov, kĺbov a pri zápalových ochoreniach. Tieto lieky svojím účinkom

Tabuľka 1. Ochranné a agresívne faktory podieľajúce sa na vzniku vredovej choroby (5, 6)

Ochranné (protektívne faktory)	Agresívne faktory
normálna skladba a množstvo žalúdočného hlienu (mucín)	nadmerná tvorba kyseliny chlórovodíkovej – zvýšenú produkciu spôsobuje kofeín, teín, fajčenie
neporušená mikrocirkulácia žalúdočnej sliznice	<i>Helicobacter pylori</i> (produkuje proteázu a má toxicko-metabolický účinok na sliznicu)
sekréty – sliny, alkalická pankreatická šťava	žlčové kyseliny – prenikajú pri refluxe z duodena do žalúdka
regeneračná schopnosť buniek žalúdočného epitelu	ulcerogénne lieky – nesteroidné antireumatiká, kyselina acetylsalicylová, kortikosteroidy, ktoré menia fyzikálno-chemickú skladbu žalúdočného hlienu
normálna sekrécia endogénnych prostaglandínov – stimulujú sekréciu	fajčenie, alkohol, stres
hormóny (sekrétín, somatostatín)	nitrosamíny

znižujú tvorbu prostaglandínov, a na základe toho prispievajú k oslabeniu ochrannnej bariéry sliznice žalúdka (2).

Vredová choroba dvanástnika

Dvanástnik ako časť tráviacej trubice nasleduje za žalúdkom a v porovnaní s ním je častejšie sa vyskytujúcim miestom vzniku vredu. Hlavným dôvodom, akoby sa dalo predpokladať, nie je vysoká koncentrácia kyseliny, ktorá sa sem dostáva zo žalúdka, ale kvalita obrannej bariéry sliznice, ktorú tvorí hustý hlien a neutralizujúce látky. Opäť, za najčastejšiu príčinu možno považovať infekciu *H. pylori*, ktorá narušuje ochrannú vrstvu sliznice, a už spomínané nesteroidné antireumatiká. K vzácnym príčinám vredovej choroby patrí Zollingerov-Ellinsonov syndróm, pri ktorom následkom zvýšenej produkcie niektorých hormónov dochádza k abnormálne vysokej sekrécii kyseliny a následne k vzniku lézií, tak v žalúdku, ako i v dvanástniku. Príznaky sú veľmi podobné ako pri žalúdočnom vrede s tým rozdielom, že bolesť pociťujú pacienti nalačno a zmierňuje sa po najezení (2).

Komplikácie vredovej choroby

Typický je chronický priebeh, t. j. obdobie pokoja, ktoré následne striedajú akútne ťažkosti spôsobené čerstvým vredom. Časť vredov ne spôsobuje klinické príznaky (tzv. latentné vredy), ak by sa však prejavili, tak až s následnými komplikáciami. Veľká väčšina vredov sa zhojí spontánne alebo po 4- až 6-tyždňovej konzervatívnej liečbe. Komplikácie vredovej choroby sú v súčasnosti oveľa menej časté, ako to bolo v minulosti. Medzi najčastejšie vyskytujúce sa komplikácie patrí:

- krvácanie – prejavuje sa ako hemateméza a meléna, anémia až hemoragický šok (zmätenosť, poruchy vedomia, hypotenzia, tachykardia, studený pot);
- penetrácia – postupné prenikanie vredu stenou gastroduodena do okolitých orgánov

(pankreasu), bolesti sú úporné a vyžarujú do chrbtice;

- perforácia – rýchle prenikanie vredu do voľnej brušnej dutiny, vznik zápalu pobrušnice;
- stenóza bulbu duodena – príčinou je zjazvenie alebo spazmus v oblasti chronického vredu.

Neskôr sa žalúdok rozšíri, hypertrofuje a dochádza k hromadeniu potravy. Príznakom môže byť zápach z úst, grganie, vracanie, nafukovanie a nechutenstvo (5, 7).

Dostupnosť vysokoefektívnej antisekretornej liečby a snaha o eradikáciu infekcie *Helicobacter pylori* výrazne zlepšili možnosti a výsledky konzervatívneho manažmentu vredovej choroby žalúdka a dvanástnika. V minulosti bežné resekčné výkony prakticky vymizli a výskyt vredových lézií má klesajúcu tendenciu. Napriek tejto skutočnosti počet perforácií neklesá a incidencia sa pohybuje na úrovni 4 – 14 prípadov na 100 000 obyvateľov/rok. Jedným z možných vysvetlení je fakt, že predpokladom úspešnej konzervatívnej terapie je spolupráca pacienta (compliance), pričom je zrejmé, že zavedením nových liečebných postupov a preparátov sa podstatnejšie nezmenila, t. j. počet pacientov nedodržiavajúcich životosprávu, u ktorých nevyhnutne zlyhá akákoľvek kontinuálnejšia farmakologická liečba, zostal prakticky rovnaký. V súvislosti s predĺžovaním strednej dĺžky života sa zvyšuje počet pacientov so závažnými komorbiditami, ktorých terapia veľakrát vyžaduje ulcerogénne preparáty (napríklad nesteroidné antireumatiká, kyselinu acetylsalicylovú a kortikoidy). Najvýznamnejšie rizikové faktory vzniku perforácie peptického vredu sú prehľadne zhrnuté v tabuľke 2 (8).

Perforácia ako najzávažnejšia komplikácia peptického vredu žalúdka a dvanástnika má podiel na incidencii náhlych brušných príhod a predstavuje približne 5 %. Napriek relatívne zriedkavému výskytu predstavuje závažný stav, ktorý v súčasnosti dosahuje 10 % mortalitu (8).

Tabuľka 2. Rizikové faktory vzniku perforácie peptického vredu (8)

Rizikový faktor	Významnosť
Fajčenie	10-krát vyššie riziko
Nesteroidné antireumatiká	5 – 8-krát vyššie riziko
Pozitivita <i>H. pylori</i>	3-krát vyššie riziko
Nedodržiavanie liečebného postupu („non compliance“)	2-krát vyššie riziko

Tabuľka 3. Rizikové faktory zvyšujúce mortalitu pri perforácii peptického vredu (8)

Rizikový faktor	Ovplyvniteľnosť
Oddialenie chirurgickej liečby (12 – 24 hod.)	áno (častočne)
Príznaky šoku pri prijatí (systolický tlak < 90 mm/Hg)	nie
Vyšší vek (nad 70 rokov)	nie
Pridružené ochorenia (pacienti s ťažkým systémovým ochorením)	nie

Rizikové faktory zvyšujúce riziko mortality sú zosumarizované v tabuľke 3.

Na základe týchto faktov môžeme povedať, že rozhodujúcou ovplyvniteľnou veličinou pre prognózu pacienta z hľadiska prežitia je minimalizácia intervalu medzi vznikom perforácie a jej definitívnym ošetrením (8). Pri urgentných stavoch, keď ide o záchranu života pacienta, je potrebný chirurgický zákrok (odstránenie vredu), a pri krvácaní sa robí opích vredu liekmi, ktoré zastavujú krvácanie (adrenalin, aetoxyskleril). Pri najzávažnejších komplikáciách ako perforácia, penetrácia býva nutné chirurgické riešenie. Niektoré druhy krvácaní môžu byť ošetrené aj endoskopicky. Používa sa submukózna injekcia vazokonstriktickej látky (adrenalin), aplikácia klipov na sangvinujúcu cievu, prípadne jej diatermická koagulácia. V minulosti sa pri peptickom vrede vykonávala vagotómia, t. j. prerušením hlavnej alebo periférnej vetvy *nervus vagus*, čo viedlo k zníženej sekrécii kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku. V súčasnosti najčastejším chirurgickým zákrokom pri vredovej chorobe je resekcia žalúdka (9).

Nefarmakologická liečba a režimové opatrenia

Nefarmakologická liečba a režimové opatrenia sú súčasťou liečby vredovej choroby a majú pomocnú úlohu. Dodržiavanie všeobecne platných zásad racionálnej výživy a životosprávy je dôležité z hľadiska prevencie tohto ochorenia. Predovšetkým je dôležité nájsť si čas na každodenné zdravé raňajky a pravidelnú stravu, do-

držovanie diétného režimu a prijímanie potravy znižujúcej sekréciu HCl (hrubozrnný chlieb, rastlinné bielkoviny, nie živočíšne, viac vlákniny a stravy bohatej na fosfolipidy a nenasýtené mastné kyseliny, zelenina a ovocie). Potrebné je vylúčiť alebo aspoň obmedziť fajčenie a pitie alkoholických nápojov, ktoré priamo stimulujú žalúdočnú sekréciu (biele víno, destilát) a vysadiť liečbu nesteroidnými antireumatikami. Jedným z faktorov tohto ochorenia je aj stres na pracovisku alebo v rodine, preto je dôležité oddychovanie aj medzi každodennými povinnosťami a využívanie relaxačných cvičení – pomalé hlboké dýchanie, ktoré okyslíči celé telo a spomalí vyplavovanie adrenalínu. Taktiež sa kladie dôraz aj na plnohodnotný spánok a efektívne využívanie voľného času. Liečebný režim môže ďalej zahŕňať práceneschopnosť alebo aj kúpeľnú liečbu (3, 9).

Farmakoterapia peptickej vredovej choroby

V súčasnom období sú liekom voľby v terapii peptického vredu inhibitory protónovej pumpy (PPI – proton pump inhibitors) (10 – 13). Spôsobujú inhibíciu H^+/K^+ -ATPázy (označovanej ako protónová pumpa). H^+/K^+ -ATPáza je transmembránový proteín (zložený z dvoch podjednotiek). Je zodpovedná za produkciu kyseliny chlorovodíkovej v parietálnych bunkách. K obnoveniu funkcie tohto enzýmu dochádza až po jeho novej syntéze. Nežiaduce účinky sa vyskytujú minimálne a patria medzi ne bolesť hlavy, nauzea či hnačka, pri lansoprazole aj zlá mikroskopická kolitída (13, 14). Na Slovensku sú dostupné omeprazol, lansoprazol, pantoprazol a esomeprazol. Tieto látky sú plne porovnateľné v supresii produkcie HCl, líšia sa však niektorými farmakokinetickými vlastnosťami. Najdlhšie a najväčšie klinické skúsenosti sú s omeprazolom. Lansoprazol má najvyššiu biologickú dostupnosť. Pantoprazol má najnižšie riziko liekových interakcií (13, 15 – 18). PPI neinhibujú po perorálnom podaní všetky gastrické H^+/K^+ -ATPázy, pretože tieto nie sú všetky aktívne v priebehu maximálne 1,5-hodinového biologického polčasu PPI. Udáva sa, že vždy je inhibovaných len 70 % gastrických H^+/K^+ -ATPáz. Na dosiahnutie vyrovnaného stavu (steady state) inhibície gastrickej sekrécie sú potrebné 2 – 3 dni. PPI môžu na viac primárne ovplyvňovať vstrebávanie niektorých liečiv zvýšením pH žalúdočného prostredia. Klinicky významné môže byť zníženie vstrebávania preparátov obsahujúcich železo, ketokonazol a itraconazol. Intravenózne podávanie PPI predstavuje rýchlu cestu, ako dosiahnuť supresiu gastrickej sekrécie v porovnaní s perorálnym podaním. Maximálna intenzita antisekrečného

účinku nastáva po niekoľkých hodinách v porovnaní s dňami po podávaní perorálnych foriem v odporúčanom dávkovaní.

Ďalšou skupinou liekov sú blokátory histamínových H_2 receptorov parietálnych buniek. V súčasnosti sa v monoterapii užívajú menej často, pretože sú menej účinné v porovnaní s inhibítormi protónovej pumpy. K dispozícii sú pri ranitidíne a famotidíne (v obvyklom dávkovaní dvakrát denne). Kombinovaný prípravok ranitidín-bizmut-citrát je alternatívnym liekom prvej voľby v terapii vredovej choroby pri *Helicobacter pylori* pozitívnych osobách. Riziko nežiaducich účinkov H_2 blokátorov je všeobecne nízke (bolesti hlavy, myalgie, dyspepsie či mierny nárast aminotransferáz). Pri dlhodobom podávaní je potrebné zvažovať tachyfylixiu. Antacída v súčasnosti podávame pri žalúdočnom peptickom vrede ako doplnkový liek len v prípade súčasného výrazného duodenogastričného refluxu žlče (na vyviazanie žľových kyselín). Antacída je potrebné podávať časovo oddelene (aspoň dve hodiny) od ostatných liekov.

Cytoprotektiva sú látky, ktoré stimulujú produkciu mucínu a zlepšujú prekrvenie sliznice. Sú pomocnými liekmi v terapii peptických ulcerácií. Sukralfát sa pri nízkom pH v žalúdku mení na viskózný gél, ktorý sa zachytí na spodine vredu. Je indikovaný predovšetkým ako prevencia stresových ulcerácií u kriticky chorých. Pri jeho podávaní je potrebné mať na pamäti, že môže meniť biologickú dostupnosť niektorých liekov (napríklad warfarínu). Misoprostol (syntetický analóg prostaglandínu E1) možno využiť v prevencii a terapii gastropatie z nesteroidných antiflogistik. Významné sú jeho nežiaduce účinky, až u štvrtiny pacientov sa objavila hnačka, pre ktorú musela byť liečba prerušená.

Pri liečbe peptických vredov je potrebné myslieť aj na komplianciu a režimové opatrenia. Pacientov je potrebné na terapiu náležite motivovať. Z režimových opatrení je zásadne dôležité nefajčiť. Pacienti by mali jesť častejšie v priebehu dňa menšie porcie jedla (pôsobia ako „prírodné antacída“). Je potrebné sa vyvarovať tučných pokrmov a pitia mlieka na noc (spôsobujú nočnú hypersekreciu HCl a spomaľujú evakuáciu žalúdka) (13).

Optimálna liečba *H. pylori*, účinná u 10 % pacientov, ekonomicky nenáročná a dobre tolerovaná pacientom, predstavuje ideálny model, ktorý však v skutočnosti neexistuje. Jednou z najčastejších príčin zlyhania eradikačnej liečby je nedostatočná „compliance“ pacienta. Druhou najčastejšou príčinou je rezistencia baktérie na liečbu antibiotikami. Pri zlyhaní druhého eradikač-

ného pokusu je nutné odobrať bioptické vzorky žalúdočnej sliznice na stanovenie citlivosti na jednotlivé antibiotiká. Ďalšia liečba sa následne riadi výsledkami citlivosti a aktuálnou hladinou rezistencie v regióne. Liečba *H. pylori* je typická rozporom medzi účinnosťou antibiotík (ATB) *in vivo* a *in vitro*. Stredne alebo nízko acidostabilné ATB pravdepodobne nebudú účinkovať *in vivo* na *H. pylori*, pretože nie sú vylučované do sliznice žalúdka. Evakuačná funkcia žalúdka môže byť taktiež prekážkou v dôsledku relatívne krátkeho zotrvania ATB v žalúdku. V súčasnosti je preto počet použiteľných ATB pomerne úzky (19).

Eradikácia *Helicobacter pylori*

Cieľom eradikácie *Helicobacter pylori* je redukcia recidív vredov a ich následných komplikácií a zníženie pravdepodobnosti rozvoja rakoviny žalúdka. Týka sa to aj pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia nesteroidnými antiflogistikami a v dôsledku tejto liečby by mali byť testovaní na prítomnosť *Helicobacter pylori*. Testovanie sa týka aj prvostupňových príbuzných pacientov so špeciálnym druhom žalúdočného lymfómu (MALT – mucosa associated lymphoid tissue) a príbuzných pacientov po operácii žalúdka pre včasný karcinóm. Európska komisia pre *H. pylori* v Maastrichte v roku 2000, 2005, 2010 a 2011 vytvorila odporúčania na trojkombinačnú a štvorkombinačnú liečbu. Za posledné obdobie nedošlo k prevratným zmenám, čo sa týka liečby, avšak k novým tendenciám môžeme zaradiť predlžovanie liečby zo 7 na 10 až 14 dní a prienik sekvenčnej liečby do praxe (20).

Trojkombinačná terapia

V I. línii trojkombinačnej liečby sa podáva:

a) 1. možnosť – 7 dní:

- blokátory protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 miligramov (mg) alebo lanzoprazol 2 x 30 mg),
- klaritromycín 2 x 500 mg, respektíve 3 dni azitromycín 1 x 500 mg,
- amoxicilín 2 x 1 000 mg.

b) alebo 2. možnosť – 7 dní:

- blokátory protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2 x 30 mg),
- metronidazol 3 x 500 mg,
- amoxicilín 2 x 1 000 mg.

c) alebo 3. možnosť – 7 dní:

- blokátory protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2 x 30 mg),
- metronidazol 3 x 500 mg,
- klaritromycín 2 x 500 mg, respektíve 3 dni azitromycín 1 x 500 mg (1).

Štvorkombinačná terapia

V II. línii štvorkombinačnej liečby **7 – 10 dní** sa podávajú:

- blokátory protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2 x 30 mg),
- kapsuly s obsahom bizmut subsalicylátu 4 x 120 mg (prípadne Bismuthum galium basicum 120 mg pulvis alebo Bismuthum nitricum basicum + Benzocain 10 mg),
- metronidazol 3 x 500 mg,
- doxycyklín 2 x 100 mg (1, 20).

Príčinou možného zlyhania eradikačnej liečby by mohla byť práve nedostatočná „compliance“ pacienta z dôvodu uvádzania častých vedľajších účinkov troj- a štvorkombinačnej liečby ako hnačka, kŕče a nafukovanie (1).

Sekvenčná liečba

Popri klasických eradikačných protokoloch liečby predstavuje sekvenčná liečba alternatívny spôsob eradikácie *Helicobacter pylori*. Niektorí autori uvádzajú, že striedavým podávaním dvoch antibiotík možno dosiahnuť vyššie percento eradikácie často presahujúce 90 %. Postup liečby spočíva v rozdelení napríklad 10-dňovej liečby na polovicu a táto liečba je následne určená do rúk skúseného gastroenterológa (21).

Sekvenčná 10-dňová liečba modifikovaná na slovenské pomery zahŕňa: **prvých 5 dní:** blokátory protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2 x 30 mg) + amoxicilín 2 x 1 000 mg + azitromycín 1 x 500 mg alebo klaritromycín 2 x 500 mg; **nasledujúcich 5 dní:** blokátory protónovej pumpy (omeprazol 2 x 20 mg alebo lanzoprazol 2x 30 mg) + doxycyklín 2 x 100 mg + metronidazol 3 x 500 mg. Súčasťou liečby môže byť aj používanie chinolónov, a to hlavne v oblastiach s vysokou rezistenciou (nad 20 %) na klaritromycín, prípadne podávanie levofloxacinu alebo ciprofloxacinu (moxifloxacin je dostupný aj na Slovensku, ale s indikačným obmedzením) (21). Napriek veľkému množstvu použitých antimikrobiálnych látok je ťažké vylíčiť infekciu, pretože baktéria môže získať odolnosť. V USA bakteriálna rezistencia spôsobila zníženie účinku klaritromycínu, a tiež sa celosvetovo zvyšuje rezistencia baktérií na fluorchinolóny. Kombinačné stratégie boli vyvinuté na prekonanie rezistencie, ale neboli porovnávané priamo, takže lekári nemôžu jednoznačne potvrdiť, ktorá stratégia je najlepšia (22). Desiat dní sekvenčnej terapie s látkami potláčajúcimi kyselinu (inhibitory protónovovej pumpy, ako je esomeprazol) a následne sekvenciou troch antimikrobiálnych látok (amoxicilín, levofloxacin a tinidazol) vykazuje dobrú eradikačnú schop-

nosť pri rezistencii na klaritromycín. Avšak dodržiavanie týchto zložitých režimov je hlavným určujúcim faktorom ich účinnosti. Alessandro Federico et al. (22) testovali, či je jednoduchšie, efektívnejšie a lacnejšie podávať tieto lieky naraz počas 5 dní. Test bol vykonaný na 90 pacientoch s infekciou *H. pylori*, ktorým bola podávaná súbežná terapia počas 5 dní (40 mg esomeprazolu dvakrát denne s 1 g amoxicilínu dvakrát denne, 500 mg levofloxacinu dvakrát denne a 500 mg tinidazolu dvakrát denne). Výsledky boli porovnávané s 90 pacientmi vzhľadom na 10 dní sekvenčnej terapie (40 mg esomeprazolu a 1 g amoxicilínu dvakrát denne počas 5 dní a nasledujúcich 5 dní 40 mg esomeprazolu dvakrát denne, 500 mg levofloxacinu dvakrát denne a 500 mg tinidazolu dvakrát denne). Obidve terapie boli takmer rovnako efektívne, ale súbežná liečba zlikvidovala infekcie u 96,5 % pacientov a je lacnejšia ako sekvenčná liečba, ktorá mala účinok u 95,5 % pacientov. Vzhľadom na to, že 5-dňový režim bol ľahko sledovaný a dobre tolerovaný, prišli Federico et al. k záveru, že je to dobrý prístup k oblasti, kde účinok trojkombinačnej liečby je neprijateľne nízky. David Y. Graham a Akiko Shioatani taktiež dávajú prednosť súbežnej liečbe, pretože je menej zložitá a udržiava jej účinnosť na mierne vyššej úrovni rezistencie než sekvenčná terapia.

Podporná terapia

Probiotiká

Štúdie, ktoré boli vykonávané na zvieratách v Hongkongu, dokazujú, že ľudia, ktorí majú žalúdočné vredy, môžu využiť pozitívny účinok probiotík pri hojení týchto vredov. Táto štúdia bližšie skúmala účinok kmeňa *Lactobacillus rhamnosus* na vredy indukované u potkanov (23). Probiotikum, ktorého vplyv na eradikáciu HP je podložený EBM (evidence based medicine), je *Saccharomyces boulardii*. Z metaanalýzy uverejnenej v roku 2010 vyplýva, že jeho užívanie zvyšuje mieru eradikácie o 13 %. Nemenej dôležitou je skutočnosť, že znižuje riziko nežiaducich účinkov kombinovanej antibiotickej liečby o 54 %, zníženie rizika hnačky o 53 % (24). Pozitívny účinok probiotík spočíva v tom, že probiotiká ovplyvňujú vytesnenie proteínu v bunkách žalúdočných stien, čo vedie k nárastu v tvorbe nových krvných buniek, a zvýšeniu liečebného efektu na vred. Tieto proteíny boli klasifikované ako ornitín-dekarboxyláza (ODC), B-cell Lymphom 2 (BCL-2) a vaskulárny endoteliálny rastový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) (23).

Aloe vera

Okrem týchto liečebných postupov uvádza jú niektorí autori aj spôsob liečenia pomocou rastliny dnes už veľmi dobre známej pod názvom Aloe vera. Pravidelné vnútorné užívanie šťavy má pozitívne účinky na problémy tráviaceho traktu a v súčasnosti sa jej užívanie spája najmä s eradikáciou infekcie *H. pylori*. Už po skonzumovaní prvej dávky (jeden liter šťavy) sa pozoruje výrazné zlepšenie zdravotného stavu. Odporúčaná dávka u dospelých je 2 – 3 litre. Pitie Aloe vera šťavy nie je časovo obmedzené a ani po vypití vyšších dávok nemá žiadne negatívne účinky na organizmus. Táto rastlina je známa viac než 6000 rokov aj ako „prírodný liečiteľ“. Aloe vera má veľmi podobné zloženie ako ľudský organizmus a jeho výťažok pôsobí na úrovni bunky. Tým je dané, že dokáže regenerovať bunky, a tak znovu zintenzívniť funkciu porušených orgánov. Prípravky z tejto rastliny sú všeobecne uznávané ako výživové doplnky na vysokej úrovni (20). Predklinické štúdie ukázali antiulcerózný účinok za použitia vodných extraktov z čerstvých rastlín. Cieľom štúdie bolo porovnanie účinku viskózneho gélu aloe a amoxicilínu u ambulantných pacientov s dvanástnikovým vredom a pozitivitou na *Helicobacter pylori* s kontrolnou skupinou pacientov. Metodika výskumu spočívala v podávaní rôznych dávok aloe dvom skupinám pacientov počas 6 týždňov (1,5 alebo 3,0 mg/kg telesnej hmotnosti) a súčasne amoxicilín (1 500 mg/ deň) po obdobie 10 dní. Kontrolná skupina dostávala ranitidín (300 mg/ deň) 6 týždňov a amoxicilín podobným spôsobom ako u aloe skupín. Výsledky ukazovali, že hlavné príznaky ako bolesť a pálenie záhy u 94 % pacientov vymizli do dvoch týždňov. Hoci v kontrolnej skupine liečenej ranitidínom a amoxicilínom dochádzalo k zahojeniu dvanástnikových vredov u vyššieho podielu pacientov a zvýšilo sa percento negativity *H. pylori*, napriek tomu liečba nepredstavuje významný rozdiel s ohľadom na skupinu s vyššou dávkou aloe. Účinky získané z aloe použitím vyššej dávky sú považované za prijateľné a autori v budúcnosti navrhujú kontrolovanú štúdiu pri tomto produkte v kombinácii s dvomi antibiotikami (25).

Záver

Peptická vredová choroba postihuje v súčasnosti 10 % populácie a patrí medzi dobre liečiteľné ochorenie, či už z hľadiska pacienta, alebo ošetrojúceho lekára. Vznik vredov žalúdka a dvanástnika sa najčastejšie spája s infekciou *H. pylori*, ktorá vytvára zápal sliznice v okolí vredu. Pretrvávajúci zápal bráni dokonalému zhojeniu vredu, a tým dlhšie pretrvávajú aj ťažkosti pacienta. Takýto zápal môže teda viesť po rokoch neliečenia k zmenám, ktoré sú predstupňom rakoviny žalúdka. V minulosti bola PVCH považovaná za celoživotné ochorenie. Objavením klinického významu *H. pylori* infekcie a realizáciou eradikačnej liečby sa znížilo riziko ročnej rekurencie zo 60 – 70 % na približne 10 – 15 %. Príbúdajú však pacienti s vredmi spojenými s abúsom alebo chronickým užívaním NSA (3). Pochopenie patogenetických mechanizmov vzniku peptických vredov a vredovej choroby duodena spoločne s uplatňovaním nových terapeutických prostriedkov umožnili významný pokrok v konzervatívnej liečbe tohto ochorenia. Dostupnosť diagnostických metód vrátane dôkazu *H. pylori* a široká paleta liekov umožňuje účinnú realizáciu modernej terapie v praxi.

Literatúra

1. Buganič I. *Záväzné odporúčania liečby infekcie Helicobacter pylori*. 2. prepracované vyd. Prešov: Gastro 1; 2007.
2. Loučná A. Vredová choroba žalúdka a duodena. *Pharma News*. 2009;9(10):18–21.
3. Hyrdel R. Farmakoterapia peptických vredov. *Via pract.* 2005;2(6):321–325.
4. Mařatka Z. *Klinická gastroenterológia*. 1. vyd. Praha: Avicenum; 1988: 656.
5. Navrátil L, et al. *Vnitřní lékařství*. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2008: 421.
6. Šafránková A, Nejedlá M. *Interní ošetrovatelství 1*. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2006: 280.
7. Lukaš K, et al. *Gastroenterologie a hepatologie*. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2007: 380.
8. Šoltés M, Radoňák J. Súčasný manažment perforovaného peptického vredu z hľadiska medicíny založenej na dôkazoch. *Slov. chir.* 2012;9(4):146–150.
9. Juríková L, Kolářová L. Vredová choroba žalúdka a dvanástnika. *Sestra*. 2007;6(9–10): 40.
10. Dítě P. Vredova nemoc žalúdka a dvanástniku, súčasne lečebne trendy. *Interní Med.* 2006;8(5):231–234.
11. Dítě P. Současnost a perspektivy medikamentozní suprese kyseliny solné. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol.* 2008;62(4):209–214.
12. Martinek J, Pantoflickova D, Hucl T, et al. Absence of nocturnal acid breakthrough in *Helicobacter pylori*-positive subjects treated with twice-daily omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(5):445–450.
13. Zimandlová D, Bureš J. Současné možnosti léčby peptických vředů. *Interní Med.* 2012;14(2):51–54.
14. Mulder CJJ, Harkema IM, Meijer JWR. Microscopic colitis. *Folia Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(2):81–86.
15. Červený P. Inhibitory protonové pumpy: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia.* 2009;19(6):432–437.
16. Jirásek V. Vývoj inhibitorů protonové pumpy – etapy v léčbě onemocnění s acidopeptickou patogenezi. *Interní Med.* 2003;5(10):487–490.
17. Jirásek V. Acidopeptická onemocnění – hlavní indikace pro inhibitory protonové pumpy. *Interní Med.* 2008;10(6):277–280.
18. Lukaš M, Ďuricová D. Terapie inhibitory protonové pumpy v ambulanci internistů a kardiologů. *Interní Med.* 2010;12(10):466–468.
19. Buganič I. Pracovní skupina pre *H. pylori* pri SGS: *Záväzné odporúčania liečby infekcie Helicobacter pylori*. 1. vyd. Prešov: Grafoba; 2004: 1–12.
20. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. *Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o štandardizácii diagnostiky infekcie Helicobacter pylori a o štandardizácii lečebných postupov, dispenzarizácii a preventívnych vyšetrovaniach pacientov s infekciou Helicobacter pylori* [online]. Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. 2010. Available from: <<http://www.zbierka.sk/sk/vestnik/vestnik-mz-sr/vydanie-1-2010.ov-178.pdf>>. Accessed October 06, 2014.
21. Buganič I. *Záväzné odporúčania liečby infekcie Helicobacter pylori* [online]. 2009. Available from: <<https://sites.google.com/site/mudrivanbunganic/in-the-news>>. Accessed November 17, 2012.
22. Graham DY, Akiko S. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology*. 2012;143(1):10–12.
23. Emily KY, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhances gastric ulcer healing in rats. *Eur J Pharmacol.* 2007;565(1–3):171–179.
24. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1069–1079.
25. Quintero D, et al. Use of viscous gel Aloe® in treatment of patients presenting duodenal ulcer and positive *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2009;14(4).

PharmDr. Lucia Masaryková, PhD.

Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK

Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
masarykova@pharm.uniba.sk

