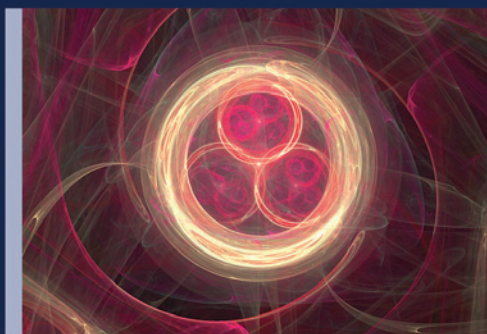


Petr Dítě et al.

FARMAKOTERAPIE V GASTROENTEROLOGII



Galén

Upozornění

Všechna práva vyhrazena.

Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele.

Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Galén

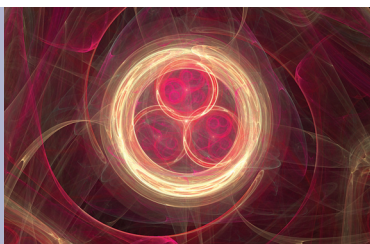
Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

www.galen.cz

© Galén, 2012

Petr Dítě et al.

FARMAKOTERAPIE V GASTROENTEROLOGII



GALÉN

Hlavní autor a pořadatel

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Recenzent

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

II. interní gastroenterologická a hepatologická klinika FN Olomouc

Petr Dítě et al.

FARMAKOTERAPIE V GASTROENTEROLOGII

První vydání v elektronické verzi

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5

Editor PhDr. Lubomír Houdek

Šéfredaktorka PhDr. Soňa Dernerová

Odpovědná redaktorka Mgr. Jarmila Prokešová

Obrazová dokumentace z archivu autorů

Sazba Mgr. Kateřina Dvořáková

Určeno odborné veřejnosti

G301028



Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedených výrobcí v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších výrobků. Absence symbolů ochranných známek (®, TM ap.) neznamená, že se jedná o nechráněné názvy a značky.

© Galén, 2011

ISBN 978-80-7262-929-9 (PDF)

ISBN 978-80-7262-930-5 (PDF pro čtečky)

Seznam autorů

Hlavní autor a pořadatel

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Autoři

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Milan Dastych

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

MUDr. Libuše Husová, Ph.D.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Bohuslav Kianička, Ph.D.

II. interní klinika FN u sv. Anny Brno

MUDr. Michal Konečný, Ph.D.

II. interní gastroenterologická a hepatologická klinika FN Olomouc

doc. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Radek Kroupa, Ph.D.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní klinika LF OU a FN Ostrava

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Jan Martínek, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

MUDr. Ivo Novotný, CSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.

II. interní gastroenterologická a hepatologická klinika FN Olomouc

prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Svatopluk Solář

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

MUDr. Karel Starý

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Václav Šafka, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče LF MU, Masarykův onkologický ústav Brno

MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Ing. Filip Závada, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Obsah

SEZNAM AUTORŮ	5
1. FARMAKOTERAPIE REFLUXNÍ NEMOCI JÍCNU	13
<i>(Radek Kroupa)</i>	
1.1. Úvod	13
1.1.1. Etiopatogeneze	14
1.2. Farmakoterapie	15
1.2.1. Režimová a dietní opatření	16
1.2.2. Antacida	17
1.2.3. Inhibitory protonové pumpy	17
1.2.4. H ₂ -blokátory	20
1.2.5. Prokinetika	21
1.2.6. Nové možnosti farmakoterapie	21
1.2.7. Ostatní možnosti léčby refluxní nemoci jícnu	22
1.3. Terapie ve specifické situaci	22
1.3.1. Terapie mimojícnových příznaků	22
1.3.2. Noční reflux	23
1.3.3. Barrettův jícen	23
1.3.4. Alkalický/biliární reflux	24
1.3.5. Obtížně léčitelný/refrakterní GERD	24
1.3.6. Terapie GERD v těhotenství	26
1.3.7. GERD a <i>Helicobacter pylori</i>	26
1.4. Rizika dlouhodobé léčby	27

2.	FARMAKOTERAPIE NEMOCÍ TENKÉHO STŘEVA	29
	<i>(Jan Bureš, Stanislav Rejchrt, Marcela Kopáčová)</i>	
2.1.	Úvod	29
2.2.	Celiakie	30
2.3.	Crohnova choroba	30
2.4.	Enteropatie z nesteroidních antiflogistik	30
2.5.	Exsudativní enteropatie	31
2.6.	Syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě	32
2.7.	Syndrom krátkého střeva	33
2.8.	Cévní léze tenkého střeva	38
2.9.	Chronická postiradiační enteritida	39
2.10.	Whippleova choroba	39
2.11.	Chronická mezenterální ischemie (meiopragia intestinalis)	40
2.12.	Dietní léčba a umělá výživa u chorob tenkého střeva	40
2.13.	Závěr	40
3.	FARMAKOTERAPIE IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ	43
	<i>(Vladimír Zbořil)</i>	
3.1.	Léčebná strategie idiopatických střevních zánětů	43
3.2.	Farmakoterapeutické modality	48
3.2.1.	Aminosalicyláty	48
3.2.2.	Kortikosteroidy	49
3.2.3.	Imunosupresiva	53
3.2.4.	Azathioprin/6-merkaptopurin v léčbě ulcerózní kolitidy	56
3.2.5.	Cyklosporin v léčbě ulcerózní kolitidy	60
3.2.6.	Biologická terapie	61
4.	NEMOCI ANOREKTÁLNÍ OBLASTI	69
	<i>(Michal Konečný)</i>	
4.1.	Anatomicko-fyziologické poznámky	69
4.2.	Symptomatologie nemocí anorektální oblasti a vyšetřovací metody	70
4.3.	Onemocnění anální oblasti	70
4.3.1.	Hemoroidy (hemoroidální nemoc)	70
4.3.2.	Řitní trhlina	72
4.3.3.	Sfinkteritida	74
4.3.4.	Kryptitida	74
4.3.5.	Abscesy a píštěle	75
4.3.6.	Karcinom anu	76
4.3.7.	Perianální kondylomata	77
4.3.8.	Prolaps	77
4.3.9.	Řitní inkontinence	77
4.3.10.	Řitní svědivka	78

4.4.	Onemocnění rekta	80
4.4.1.	Iritační proktitida	80
4.4.2.	Postiradiační proktitida	81
4.4.3.	Infekční a parazitární proktitidy	81
4.4.4.	Ulcus recti cryptogenes	82
4.4.5.	Ischemická proktitida	83
4.4.6.	Anorektální bolesti (proktalgie)	83
5.	LÉČENÍ EXOKRINNÍ PANKREATICKÉ NEDOSTATEČNOSTI	85
	<i>(Petr Dítě, Bohuslav Kianička)</i>	
5.1.	Úvod	85
5.2.	Význam exokrinní pankreatické sekrece v klinice	87
5.3.	Použití léku s obsahem pankreatických enzymů	87
5.4.	Charakteristika léků s pankreatinem	88
5.5.	Selhání léčby	91
6.	FARMAKOTERAPIE KRVÁCENÍ PŘI PORTÁLNÍ HYPERTENZI	93
	<i>(Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Václav Šafka, Petr Hůlek)</i>	
6.1.	Jícnové varixy	94
6.1.1.	Terapie akutního krvácení	95
6.1.2.	Selhání léčby	101
6.1.3.	Primární prevence	103
6.1.4.	Sekundární prevence	105
6.2.	Žaludeční varixy	106
6.3.	Rektální varixy	108
6.4.	Ektopické varixy	108
6.5.	Portální hypertenzní gastropatie	108
6.6.	Budoucnost léčby portální hypertenze	109
6.7.	Terapie krvácení při prehepatální portální hypertenzi	109
6.7.1.	Terapie krvácení při extrahepatální obstrukci portální žíly	110
6.7.2.	Terapie krvácení při izolované trombóze lienální žíly	111
7.	FARMAKOTERAPIE VIROVÝCH HEPATITID	115
	<i>(Petr Husa, Libuše Husová)</i>	
7.1.	Akutní virové hepatitidy	115
7.1.1.	Profylaxe virových hepatitid	117
7.1.2.	Terapie akutních virových hepatitid	118
7.2.	Chronické virové hepatitidy	119
7.2.1.	Terapie chronické hepatitidy B	120
7.2.2.	Terapie chronické hepatitidy C	124

8.	FARMAKOTERAPIE ONEMOCNĚNÍ JATER A BILIÁRNÍCH CEST	127
	<i>(Tomáš Vaňásek, Jan Lata)</i>	
8.1.	Metabolická onemocnění	127
8.1.1.	Genetická hemochromatóza	127
8.1.2.	Wilsonova choroba	128
8.1.3.	Nealkoholická steatóza a nealkoholická steatohepatitida jater	130
8.2.	Autoimunitní hepatitida	132
8.3.	Překryvné syndromy	135
8.4.	Primární biliární cirhóza	136
8.5.	Primární sklerózující cholangitida	138
8.6.	Intoxikace	140
8.7.	Jaterní poškození způsobené alkoholem	142
8.8.	Onemocnění žlučníku a žlučových cest	146
8.8.1.	Cholelitiáza	146
8.8.2.	Akutní cholecystitida	148
8.8.3.	Extrahepatální cholestáza	149
8.8.4.	Cholangitida	150
8.8.5.	Parazitární cholangitidy	151
8.8.6.	Funkční poruchy žlučových cest	152
8.8.7.	Biliární dyskineze	152
8.8.8.	Dysfunkce Oddiho svěrače	153
9.	TERAPIE ASCITU A HEPATORENÁLNÍHO SYNDROMU	155
	<i>(Jan Lata)</i>	
9.1.	Ascites	155
9.1.1.	Terapie nekomplikovaného ascitu	155
9.1.2.	Terapie refrakterního ascitu	158
9.2.	Hepatorenální syndrom	162
10.	TERAPIE FUNKČNÍCH PORUCH TRÁVICÍHO ÚSTROJÍ	167
	<i>(Karel Lukáš)</i>	
10.1.	Úvod	167
10.2.	Klasifikace	167
10.3.	Symptomatologie	168
10.4.	Etiologie a patogeneze	169
10.5.	Definice	169
10.6.	Rozdělení	170
10.6.1.	Funkční dyspepsie horní	170
10.6.2.	Funkční dyspepsie dolní	171

10.7.	Diagnóza	172
10.8.	Terapie	173
10.9.	Prognóza	182
11.	PANKREATICKÁ BOLEST A JEJÍ LÉČBA	183
	<i>(Petr Dítě, Ivo Novotný)</i>	
11.1.	Úvod	183
11.2.	Příčiny pankreatické bolesti	184
11.3.	Charakteristika pankreatické bolesti	187
11.4.	Terapie	187
12.	FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA AKUTNÍ PANKREATITIDY	195
	<i>(Jan Martínek, Svatopluk Solař, Filip Závada, Miroslav Zavoral)</i>	
12.1.	Hydratace	196
12.2.	Korekce poruch vnitřního prostředí	197
12.3.	Terapie bolesti	198
12.4.	Antibiotika	199
12.5.	Nutriční podpora	201
12.6.	Komplexní léčba multiorgánového selhání	202
12.7.	Farmakologické intervence se sporným přínosem	203
13.	FARMAKOTERAPIE U OSOB S AKUTNÍM NEVARIKÓZNÍM KRVÁCENÍM DO HORNÍ ČÁSTI GIT	205
	<i>(Vlastimil Procházka)</i>	
13.1.	Úvod	205
13.2.	Klinický obraz	208
13.3.	Diagnosticko-terapeutické postupy	209
13.4.	Léky ovlivňující tvorbu žaludeční HCl	212
13.5.	Léčiva ovlivňující hemostázu	213
13.6.	Léčiva s vazoaktivními účinky	215
13.7.	Závěr	217
14.	VÝŽIVA NEMOCNÝCH S ONEMOCNĚNÍM TRÁVICÍHO ÚSTROJÍ	219
	<i>(Milan Dastych)</i>	
14.1.	Nespecifické střevní záněty	219
14.1.1.	Ulcerózní kolitida	219
14.1.2.	Crohnova choroba	220
14.2.	Syndrom krátkého střeva	223
14.2.1.	Pooperační období	223
14.2.2.	Období adaptace	224
14.2.3.	Terapie komplikací	228

14.3.	Akutní pankreatitida	229
14.4.	Chronická pankreatitida	231
14.5.	Stavy po resekci žaludku	232
14.6.	Výživa u onemocnění jater	232
15.	FARMAKOTERAPIE NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ	237
	<i>(Karel Starý, Jiří Tomášek)</i>	
15.1.	Úvod	237
15.2.	Somatostatin	237
15.2.1.	Somatostatinové receptory	238
15.2.2.	Analoga somatostatinu	239
15.3.	Interferony	241
15.4.	Postavení chemoterapie v léčbě neuroendokrinních nádorů	242
15.4.1.	Chemoembolizace	243
	POUŽITÉ ZKRATKY	245
	REJSTŘÍK	249

1. Farmakoterapie refluxní nemoci jícnu

RADEK KROUPA

1.1. Úvod

Refluxní nemoc jícnu je chronické onemocnění způsobené nadměrným návratem žaludečního obsahu do jícnu, tzv. gastroezofageálním refluxem. Do určité míry jde o stav fyziologický, který není nijak nepříjemně vnímán. Onemocnění je však definováno přítomností opakovaných a obtěžujících potíží a/nebo vznikem komplikací. Jako minimální frekvenci obtíží lze označit výskyt pálení žáhy dvakrát týdně, nebo jednu noční epizodu potíží týdně. Refluxní nemoc jícnu patří mezi nejčastější onemocnění v gastroenterologické praxi s prevalencí cca 6–20 % v dospělé populaci.

Refluxní nemoc jícnu zahrnuje jak případy s makroskopicky či mikroskopicky patrným poškozením sliznice jícnu – tzv. *refluxní ezofagitidu (erozivní refluxní nemoc jícnu)* a mikroskopickou ezofagitidu, tak i pacienty s normálním endoskopickým nálezem a opakovanými obtěžujícími symptomy, tzv. *endoskopicky negativní (neerozivní) refluxní nemoc jícnu (NERD)*. Refluxní potíže patří k nejčastějším gastroenterologickým symptomům. Prevalence pyrózy je odhadována na 10–30 % dospělých. Refluxní nemoc jícnu se vyskytuje u 2–10 % populace, ale jen část nemocných vyhledá lékařské vyšetření a léčbu.

Refluxní ezofagitida je charakterizována zarudnutím okrsků poškozené sliznice, které mohou splývat do obrazu podélných lineárních ulcerací postihujících různou část obvodu distálního jícnu. Dle makroskopického endoskopického obrazu je možnost refluxní ezofagitidu klasifikovat do několika stupňů (Los Angeles A–D, Savary Miller I–IV apod.). Působení patologického gastroezofageálního refluxu vyvolává též charakteristické změny v histologickém obrazu jícnové sliznice (prodloužení papil, hypertrofie bazální vrstvy epitelu, smíšený zánětlivý infiltrát).

Tab. 1.1. Klasifikace jícnových symptomů dle Montrealské definice GERD 2006

Symptomy/syndromy GER
Jícnové
• typické jícnové symptomy (pyróza, regurgitace) • atypické jícnové symptomy – refluxem vyvolaná bolest na hrudi, dysfagie
Mimojícnové
• prokázaná asociace (kašel, laryngitida, astma, zubní eroze) • předpokládaná asociace (sinusitida, plicní fibróza, faryngitida, recidivující otitis media)

Neerozivní refluxní nemoc jícnu zahrnuje až 50 % pacientů s refluxní nemocí jícnu. Bohužel není jednoznačná závislost mezi rozsahem patologického refluxu, přítomností potíží, endoskopickými a histologickými změnami a komplikacemi.

Typické jícnové symptomy pro refluxní nemoc jícnu jsou pyróza a regurgitace. Současný výskyt opakující se pyrózy a regurgitací tvoří základ pro symptomatické určení diagnózy. *Atypické příznaky* z oblasti jícnu zahrnují bolest na hrudi (po vyšetření označena jako nekardiální), dysfagie, odynofagie, říhání, zvracení a bolesti v epigastriu. U těchto symptomů není vždy jasná příčinná souvislost. Reflux může způsobovat i *symptomy mimojícnové – extraezofageální* z oblasti dýchacích cest, hlavy a krku. Mechanismus jejich vzniku zahrnuje přímé dráždění refluktujícím obsahem a reflexní vagové změny. Asociace s patologickým refluxem byla kauzálně prokázána u chronického kašle, laryngitidy, asthma bronchiale a vzniku erozí zubní skloviny. Předpokládaná asociace je i u chrapotu, pocitu chronického dráždění v krku (globus, faryngitis), recidivujících infekcí dýchacích cest (záněty paranazálních dutin a středního ucha, hlavně u dětí), zápachu z úst a idiopatické plicní fibrózy. U řady těchto symptomů není reflux jediným vyvolavatelem potíží, ale je na něj třeba v diferenciální diagnostice myslet a případná antirefluxní léčba pak ovlivní i zdánlivě nesouvisející projevy (tab. 1.1.).

Mezi komplikace gastroezofageálního refluxu patří stenóza jícnu, Barrettův jícen a adenokarcinom jícnu.

1.1.1. Etiopatogeneze

Refluxní nemoc jícnu vzniká při nadměrném návratu žaludečního obsahu do jícnu. Ten je vyvolán nerovnováhou mezi agresivními faktory a antirefluxními mechanismy. Prorefluxně působí agresivita žaludečního obsahu tvořená nejen kyselinou solnou a pepsinem, ale někdy i příměsí solí žlučových kyselin a pankreatických enzymů při současném duodenogastrickém refluxu. Míra vystavení jícnu kyselině je úměrná tíži poškození sliznice jícnu. Anatomické změny (mechanická insuficience dolního jícnového svěrače, hiátová hernie, abdominální tlak při obezitě) vznik refluxu významně

usnadňují. Vznik subjektivních potíží a poškození sliznice jícnu je důsledkem interakce i mnoha dalších faktorů – poruchy motility a očišťovací schopnosti jícnu, zhoršené evakuace žaludku, individuální tkáňové rezistence a prahu senzorického vnímání ve sliznici jícnu. U pacientů s refluxní chorobou jícnu je prokázán významně vyšší výskyt přechodných relaxací dolního jícnového svěrače (TLESRs) – jako vagového reflexu spuštěného žaludeční distenzí nebo i podprahovou faryngeální stimulací. Vznik a vývoj refluxních potíží ovlivňují ještě zevní vlivy – skladba jídelníčku, stravovací režim, léky snižující tlak dolního jícnového svěrače (aminofyliny, antagonisté kalcia, nitráty), kouření, kofein, zvedání břemen, těhotenství a řada dalších. U každého nemocného je pak výsledný klinický obraz dán kombinací všech uvedených vlivů a dle převažujících faktorů je možné individualizovat léčebný postup.

Diagnostika refluxní nemoci jícnu se opírá převážně o přítomnost symptomů. U mladších nemocných do 40–45 let věku s přítomností typických symptomů (pyróza a/nebo regurgitace) a při absenci tzv. alarmujících symptomů (váhový úbytek, dysfagie, anemizace, bolesti břicha, náhlý vznik a rychlá progresse potíží) je na místě provedení terapeutického testu podáváním plné dávky inhibitoru protonové pumpy na 2 týdny a zhodnocení jeho efektu. Při vymizení obtíží lze dále pokračovat v léčbě. V případě dlouhodobých potíží, není-li adekvátní reakce na zavedenou terapii nebo při výskytu alarmujících příznaků či podezření na komplikace, je indikována endoskopie. V diferenciální diagnostice potíží je přínosné využití pH-metrie. Doplňková vyšetření zahrnují RTG pasáž, manometrii jícnu, kombinované měření pH + impedance, intragastrický záznam pH a výjimečně i další.

1.2. Farmakoterapie

Shrnutí základních principů

Léčebná strategie je stanovena na podkladě přítomnosti a charakteru potíží, jejich časovém průběhu, reakci na dosavadní léčbu, endoskopickém nálezů a výsledcích doplňkových vyšetření. Léčba refluxní nemoci jícnu zahrnuje režimová a dietní opatření, farmakoterapii a léčbu chirurgickou. I když je gastroezofageální reflux charakterizovaný narušením normální motility a koordinace posunu žaludečního obsahu distálním směrem, je farmakologická terapie převážně založena na snížení produkce a agresivity žaludečních šťáv. Zlepšení vyprazdňovací schopnosti jícnu a žaludku léky ovlivňujícími motilitu má jen doplňkový význam. Cílem léčby je ovlivnit potíže, dosáhnout úpravy slizničního poškození jícnu a zabránit recidivám. Důsledná kontrola refluxu může minimalizovat vznik komplikací. Léčba je používána jako akutní – krátkodobá (6–12 týdnů) ke zhojení ezofagitidy a potlačení symptomů. Na ni ve většině případů navazuje léčba udržovací – dlouhodobá, trvalá i intermitentní, se záměrem udržet dosažené zlepšení stavu bez výskytu rekurencí. K recidivě symptomů po ukončení léčby dochází až u 80 % pacientů. Indikací dlouhodobé léčby je i přetrvávání části

Tab. 1.2. Principy léčby refluxní nemoci jícnu

Režimová a dietní opatření
• změna stravovacího stylu (častěji v menších porcích) • vyvarovat se večerního jídla před ulehnutím • redukce váhy • vyloučení potravin a nápojů dle individuální snášenlivosti (kyselé, sladké, tučné pokrmy) • elevace hlavové části lůžka
Medikamentózní léčba
• antacida – působí symptomatickou úlevu • prokinetika – upravují poruchu motility • léky tlumící žaludeční sekreci (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂-receptorů) – potlačují agresivitu refluxátu
Časový průběh léčby
1. krátkodobá – akutní – v trvání 6–12 týdnů (podle tíže onemocnění: symptomů a endoskopického nálezu) 2. dlouhodobá – udržovací a) kontinuální b) při potížích (on demand nebo v krátkodobých léčebných kúrách)
Chirurgická léčba
• antirefluxní operace – fundoplikace

symptomů, nehojící se slizniční léze a výskyt komplikací včetně Barrettova jícnu. Udržovací léčbu je někdy nutné podávat mnoho let, i doživotně. V současnosti je dominantní terapie systémem »step down«, tzn. začít s nejeefektivnějšími léky k vyhojení ezofagitidy a úlevě obtíží s následným pozvolným snižováním dávky v udržovací léčbě (tab. 1.2.).

1.2.1. Režimová a dietní opatření

Úprava stravovacích návyků podpoří i efekt podávání léků. Většina pacientů s typickými projevy nemoci zná, která jídla a činnosti jim způsobují potíže. Samotná režimová opatření většinou nestačí, ale mají velký význam při snižování dávky udržovací terapie a prevenci recidivy potíží. Přísné dietní omezení většinou nebývá nutné. Rozhodující je uspořádání jídla během dne (optimálně doporučováno 5–6× denně v menších porcích, naopak nejhorší je hlavní velké jídlo večer po prakticky celodenním lačnění). Důležité je k dostatečnému vyprázdnění žaludku zachování intervalu mezi posledním jídlem a ulehnutím či prací v předklonu alespoň 3 hodiny i více. Efekt má i redukce hmotnosti a omezení kouření a kávy. Je vhodné upozornit na »rizikové« potraviny snižující tlak dolního jícnového svěrače, zpomalující žaludeční vyprazdňování a provokující reflux (tab. 1.3.). U nemocných s převažující noční regurgitací je někdy nut-

Tab. 1.3. »Rizikové« potraviny zhoršující refluxní projevy

- čokoláda
- máta a pepermint
- cibule
- česnek
- alkohol, nejvíce víno
- syčené nápoje
- kofein – káva, silný čaj
- kynuté pečivo, více sladké a čerstvé
- větší porce tučných jídel

ná zvýšená poloha horní části postele ke zmírnění a prevenci potíží. Samotná režimová opatření dokážou dlouhodoběji upravit potíže jen u cca 20 % pacientů.

1.2.2. Antacida

Většina pacientů přichází již se zkušeností s užíváním *antacid*, která jsou volně dostupná k prodeji. Antacida přímo neutralizují žaludeční kyselinu a vedou ke krátkodobé symptomatické úlevě. Efekt nastupuje velmi rychle po požití a trvá 30–60 minut. Z toho plyne nutnost častého podávání. Antacida nezajistí prevenci recidiv potíží a zlepšení slizničního nálezu v jícnu. V domácnostech je tradičně k dispozici jedlá soda a stále je jako »první pomoc« využívána. Na trhu jsou dostupné přípravky na bázi hydroxidu aluminia a magnezia v pevné i tekuté formě. I když jde o velmi bezpečné léky, mohou při častějším užití způsobovat zácpu či průjem a snižovat vstřebávání jiných farmak. Tekutá suspenze alginátu s bikarbonátem vytváří po požití viskózní vrstvu na hladině žaludečních šťáv a působí i dočasnou mechanickou bariéru v kontaktu s jícnovou sliznicí. Antacida lze využít pro samoléčbu mírných forem refluxu s řídkou frekvencí obtíží převážně ve vazbě na dietní chybu. Výjimečně jsou používána jako doplňková léčba při »průlomových« potížích například při zahájení antisekreční terapie.

1.2.3. Inhibitory protonové pumpy

Základem medikamentózní terapie refluxní nemoci jícnu jsou *inhibitory protonové pumpy* (PPI).

Mechanismem jejich efektu je ovlivnění konečného stupně v tvorbě žaludeční kyseliny – enzymu H^+/K^+ ATP-ázy, tzv. protonové pumpy, v apikální membráně parietálních buněk. Inhibují tak bazální i stimulovanou produkci kyseliny. PPI jsou podávány ve formě neúčinné prodrug (chemicky jde o slabé báze s disociační konstantou (pK) kolem 4), jsou vstřebávány v tenkém střevě, transportovány krví do žaludeční sliznice a díky svým chemickým vlastnostem dosahují nejvyšších koncentrací v kana-

Jistota při výběru lékařské literatury



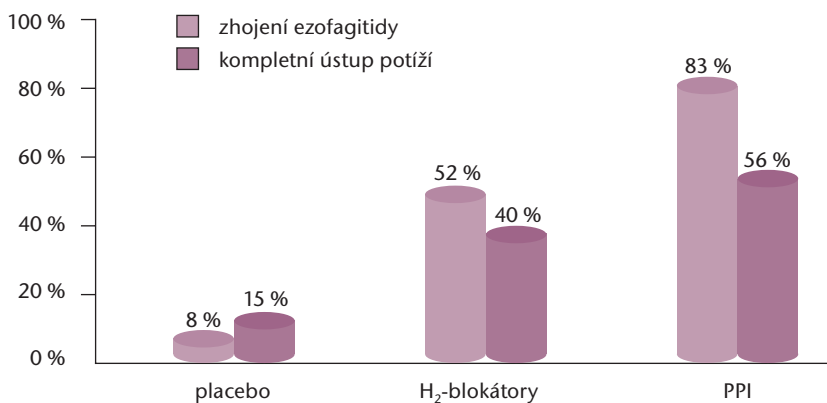
www.galen.cz

Knihkupectví Galén, Lípová 6, 120 00 Praha 2

likulárních prostorech secernující parietální buňky. Zde jsou v kyselém prostředí aktivovány na účinnou formu a kovalentní vazbou blokují aktivované protonové pumpy. Tento farmakologický mechanismus je důležitý v praxi. Největšího účinku léku je dosaženo, když v okamžiku aktivace pumpy již koluje v krevní plazmě. A k maximální aktivaci protonových pump dochází prvním ranním jídlem po nočním lačnění. Podání PPI minimálně 30 minut před snídaní zajistí optimální efekt; v případě dvou denních dávek má být večerní požitá raději před večerí než na noc. Protože PPI inhibují jen aktivní protonové pumpy, úvodní dávka má jen částečný efekt, ale s opakovaným podáváním se zvyšuje, jak jsou neaktivní enzymy postupně opakovaně aktivovány. Jednorázové podání tak může mít klinicky nedostatečný efekt. K vyrovnanému stavu dochází po 4–5denním podávání. Po vysazení léčby trvá až 48 hodin, než dojde k plnému návratu produkce kyseliny. Eliminační poločas používaných PPI v plazmě je v rozmezí 0,5–2 hodiny po podání. Klinický efekt udržující žaludeční pH nad 4,0 trvá 11–16 hodin. Paradoxně molekula PPI je kyselinou v žaludku rozkládána a musí být chráněna enterosolventním obalem. V klinické účinnosti není mezi dostupnými preparáty výraznější rozdíl; *pantoprazol* a *lansoprazol* mají méně potenciálních interakcí s jinou medikací než původní *omeprazol*. Pantoprazol též neinterferuje s metabolismem clopidogrelu a nevede ke snížení jeho dostupnosti a antiagregační účinnosti. Mírně výhodnější některé parametry mají u nás t.č. nedostupné *esomeprazol* a *rabeprazol*.

Efektivita inhibitorů protonové pumpy byla prokázána v mnoha studiích s benefitem oproti léčbě H_2 -blokátory v léčbě refluxní ezofagitidy i v potlačení symptomů (obr. 1.1.). I z ekonomického hlediska při zohlednění celkových nákladů na léčbu vychází příznivěji užití PPI. V našich podmínkách jsou prakticky dostupné preparáty s omeprazolem, lansoprazolem a pantoprazolem.

U refluxní ezofagitidy by léčba plnou dávkou (2×20 mg omeprazol, 2×30 mg lansoprazol, 2×40 mg pantoprazol) měla trvat 4–8 týdnů s následným podáváním $1 \times$



Obr. 1.1. Efekt terapie refluxní nemoci jícnu (souhrnně upraveno dle metaanalýz a přehledných článků)

denně. U těžšího poškození sliznice jícnu je vhodné zkontrolovat zhojení endoskopicky s odstupem cca 3 měsíců. V léčbě neerozivní refluxní nemoci se řídíme symptomy. Léčba v řadě případů dostahuje v jedné denní dávce ráno (20 mg omeprazol nebo 30 mg lanzoprazol nebo 40 mg pantoprazol) po dobu 4–6 týdnů s následným snižováním dle potíží. Nicméně odpovídavost symptomů na léčbu je u NERD nižší než u pacientů s refluxní ezofagitidou. Pokud léčba jedním preparátem nemá předpokládaný efekt, je možné vyzkoušení jiného inhibitoru protonové pumpy.

Jídlo stimuluje produkci kyseliny a ráno užitý inhibitor účinně zablokuje aktivované protonové pumpy. Večerní podávání by mělo být rezervováno jen pro převažující noční potíže a samotná dávka večer může být podkladem nižší účinnosti léčby. Udržovací dávka zahrnuje podávání jednou denně, v některých případech dostahuje i obden. Obecným principem je snaha o dosažení co nejnižší ještě účinné dávky během pozvolného snižování s případným návratem na předchozí účinné dávkování. Celková doba léčby je individuální, u některých nemocných je možné terapii na dlouhou dobu vysadit s návratem jen při mimořádných situacích a obtížích. Jsou však i pacienti s denní závislostí na medikaci, kteří špatně tolerují být jen jednodenní vysazení léku. U nekomplikovaného průběhu NERD a lehkých forem refluxní ezofagitidy s možností redukce dávky antisekreční léčby je možná i *intermitentní* udržovací léčba. Tzv. *on demand* podání inhibitoru protonové pumpy při vzniku potíží a v několika dnech poté (celkem minimálně 4) vede k dosažení úlevy a dostatečnému potlačení žaludeční sekrece. Je možnou alternativou zvláště u mladších nemocných s předchozí rychlou odpovědí na iniciační terapii. Při správném využití vede tento způsob i k redukci nákladů. Je důležité nemocné upozornit, že jednorázové užití inhibitoru protonové pumpy nemá dostatečný efekt. Naopak u pacientů s předchozí těžší refluxní ezofagitidou může při *on demand* či intermitentním podávání dojít k recidivě slizničního poškození častěji. K nepravidelnému užívání udržovací medikace po několika měsících přejde řada nemocných i spontánně bez doporučení, pokud nemají výraznější potíže.

1.2.4. H₂-blokátory

Užití *antagonistů H₂-receptorů* (ranitidin, famotidin) je limitováno jejich menší účinností a rizikem poklesu efektu při delším podávání vlivem tachyfylaxe. Nežádoucí účinky nejsou časté, význam mají možné interakce s jinou medikací. H₂-blokátory mohou být využity v léčbě lehčích forem refluxu v epizodickém podávání. Nižší dávky patří mezi volně prodejné léky a mohou být někdy používány jako iniciační samoléčba, bohužel s nevýrazným efektem. Standardní předepisované dávky (*ranitidin* 150–300 mg 2× denně, *famotidin* 20–40 mg 2× denně) jsou účinnější (viz obr. 1.1.). Zvláštní indikací je pozdní večerní dávka H₂-blokátoru přidaná k 2× denně podávanému inhibitoru protonové pumpy v terapii refrakterních obtíží. Tato kombinace může zlepšit přetrvávající noční symptomy.