

LIEČIVÁ PEPTICKÉHO VREDU

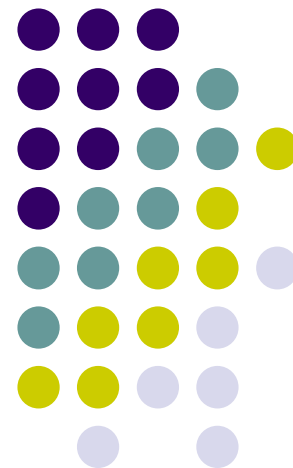
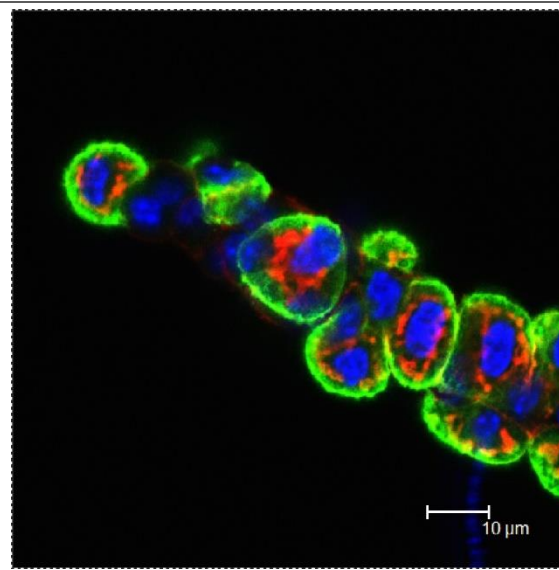
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

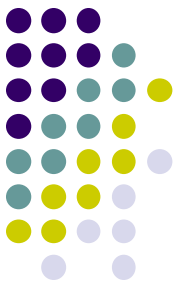
Lekárska fakulta

Ústav farmakológie

Košice



Faktory integrity sliznice

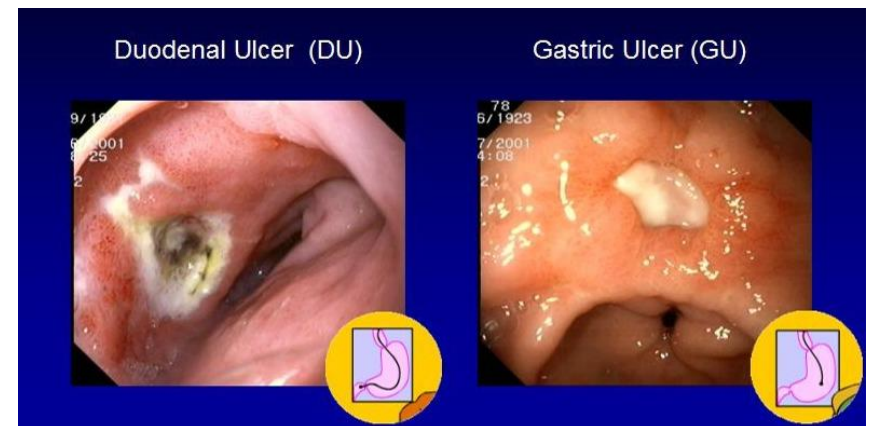
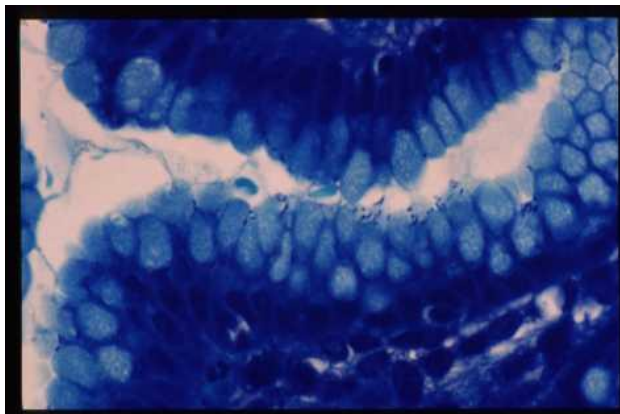


● Protektívne

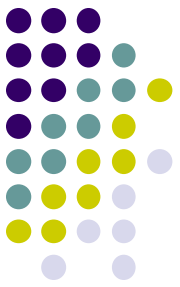
- ✚ bikarbonát
- ✚ mucín
- ✚ krvný prietok
- ✚ prostaglandíny (PGE_2)
- ✚ regenerácia epitelu

● Agresívne

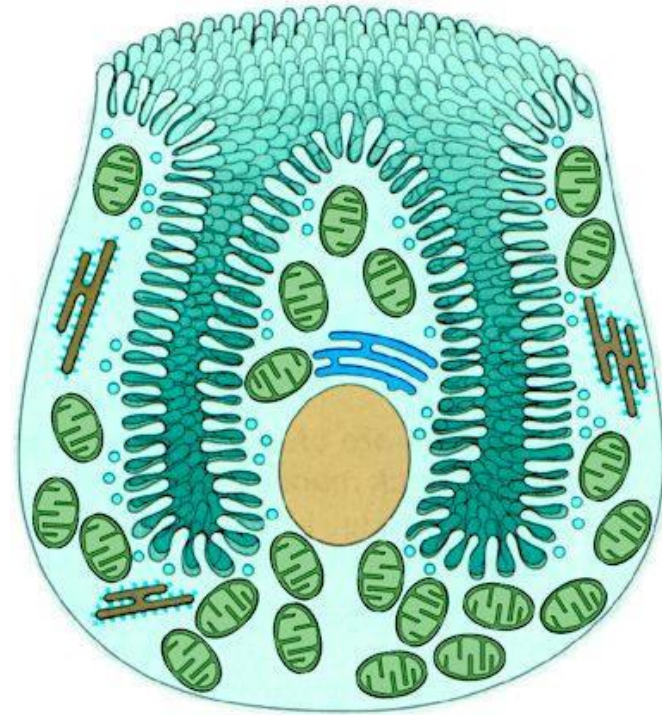
- ✚ HCl
- ✚ pepsín
- ✚ žľčové kyseliny
- ✚ *H. pylori*
- ✚ radikály O_2



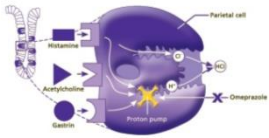
Rizikové faktory vredovej choroby



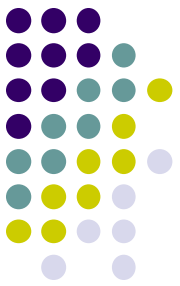
- žlčový reflux
- stres
- inhibítory syntézy PG
- glukokortikoidy
- alkohol
- fajčenie
- poruchy krvného zásobenia
- *Helicobacter pylori*



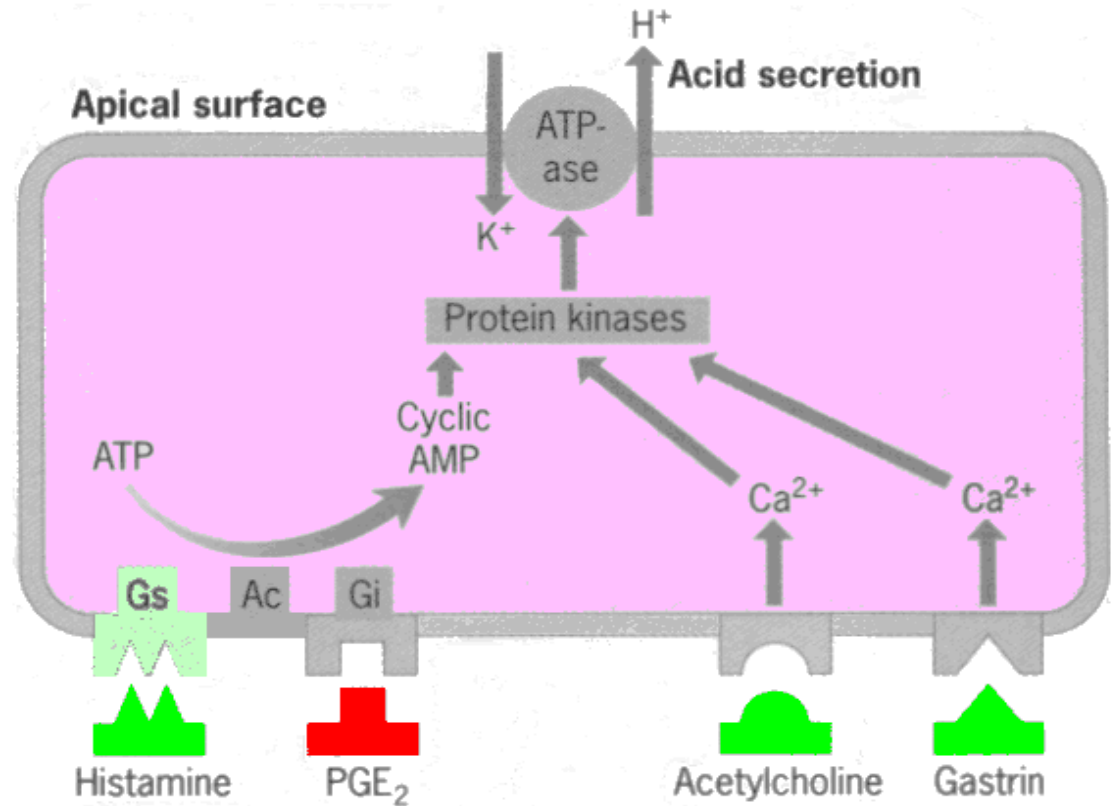
Parietálna bunka



Mediátory sekrécie HCl



- Gastrín
- Histamín
- Acetylcholín
- PGE₂, PGI₂



Antiulcerózne liečivá



- Liečivá ovplyvňujúce aciditu

- ⇒ antisekrečné

- ✚ (H₂-blokátory, inhibítory protónovej pumpy, parasimpatikolytiká)

- ⇒ antacidá

- ✚ (*hydroxid hlinitý, hydroxid, horečnatý, uhličitan vápenatý, bikarbonát sodný*)

- Cytoprotektívne látky

- ⇒ PG

- ⇒ sukralfát

- ⇒ *koloidný bizmut subcitrát*

- *Anti-H. pylori*

- ⇒ ATB

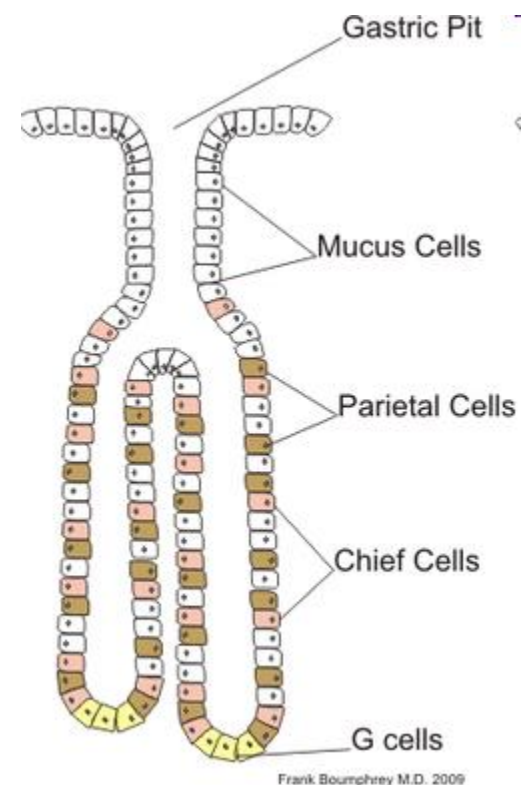




Blokátory H₂-receptorov



- *Cimetidín, ranitidín, famotidín, nizatidín*
- ✚ kompetitívne blokujú H₂-histamínový receptor - ↓ bazálnu a jedlom stimulovanú sekréciu HCl (o 90 % aj viac)
- ✚ úplne inhibujú histamínom stimulovanú sekréciu
- ✚ čiastočne inhibujú sekréciu stimulovanú gastrínom a acetylcholínom



H₂-blokátory

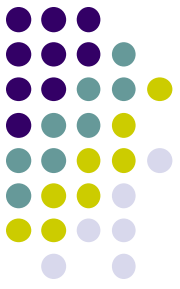
Farmakokinetika



- Dobrá absorpcia po p.o.
- dobrá distribúcia – aj mlieko a placenta
- *cimetidín* – krátky $t_{1/2}$, inhibícia cyt P450 (nepoužíva sa)
- *ranitidín* - dlhší $t_{1/2}$, 5x účinnejší, neinhibuje cyt P450
- *famotidín* – 20 - 160 x účinnejší ako *cimetidín*, 3 - 20 x ako *ranitidín*
- *nizatidín* - ako *ranitidín* (v účinku), malý first-pass efekt - skoro 100% biologická dostupnosť
- *ranitidín* - 2x denne p.o.
- *nizatidín* a *famotidín* – 1x denne

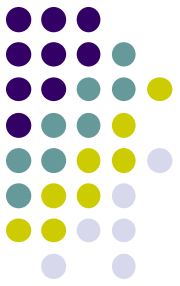
H₂-blokátory

Terapeutické využitie



- **Peptický vred**
 - ⇒ všetky 4 látky majú porovnateľný efekt
- **Syndróm Zollinger-Ellison**
 - ⇒ použiteľné, ale účinnejšie sú IPP
- **Akútny stresový vred**
 - ⇒ u pacientov po závažných traumách alebo vážnych chirurgických zákrokoch
- **Gastroesofageálny reflux**
 - ⇒ nízke dávky H₂-antagonistov
 - ⇒ odstránenie symptómov najmenej na 45 min

H₂-blokátory NÚ



- minimum
- hnačka, nevoľnosť, bolesti svalov
- *cimetidín*: gynekomastia
sexuálna dysfunkcia (receptor testosterónu)
inhibícia cyt P450
- z celkového hľadiska bezpečné lieky



Inhibítory protónovej pumpy PPI

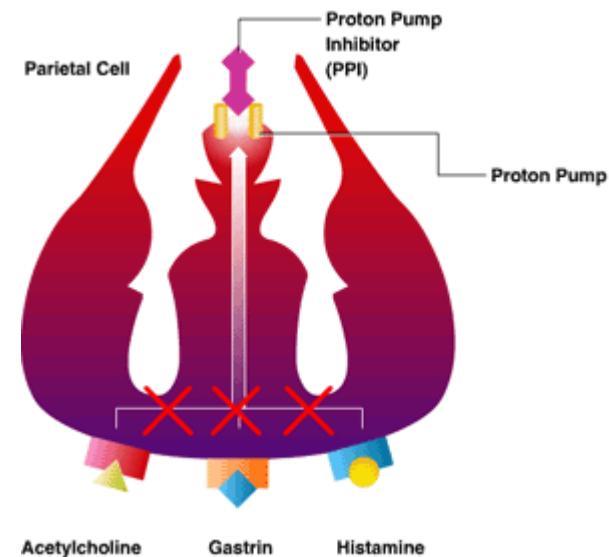


- *Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol*

- ✚ ireverzibilná blokáda H^+/K^+ -ATPázy

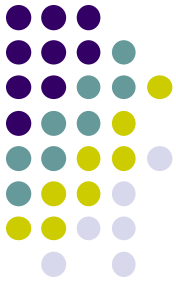
⇒ ↓ bazálnej a stimulovanej
sekrécie HCl - ↑↑ ako 90%

⇒ nástup účinku 1 - 2 hod

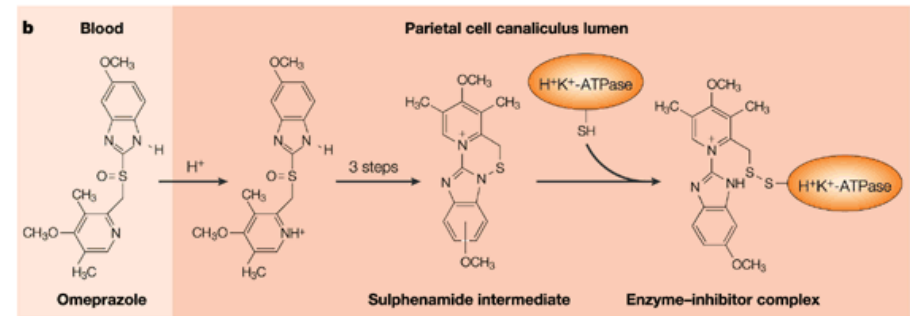
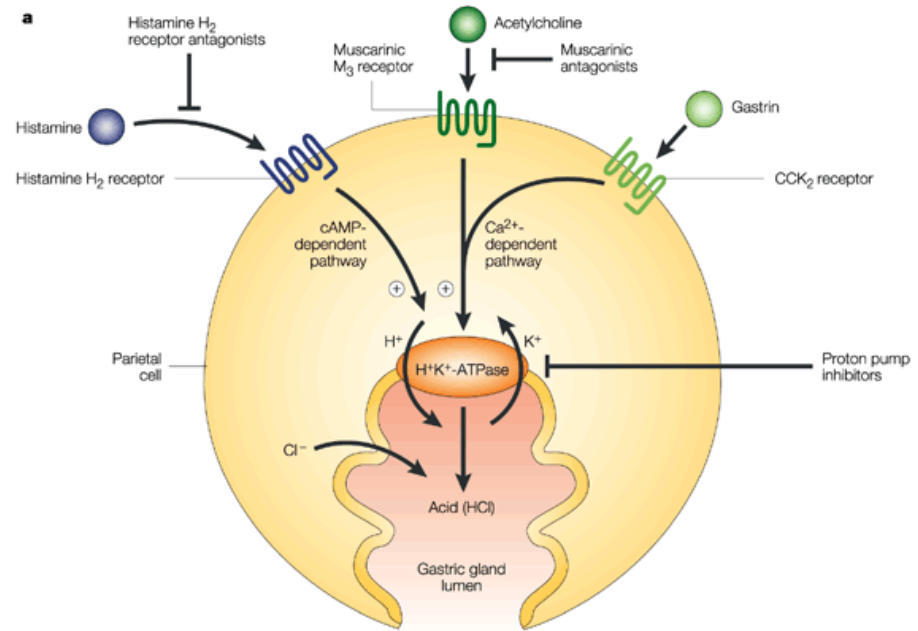


PPI

Mechanizmus účinku



- **Prodrugs** – aktivované **kyslým pH**:
- *omeprazol* – slabá báza – **koncentruje sa v sekrečných kanálikoch** parietálnej bunky
- je **aktivovaný protón-katalyzovaným procesom** - sulfenamid
- ten **kovalentne interaguje s H⁺/K⁺-ATPázou** - inhibícia aktivity
- špecifická koncentrácia PPI v sekrečných kanálikoch = **výhodný profil vedľajších účinkov**



PPI

Farmakokinetika

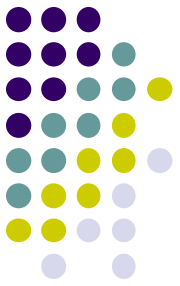


- ⇒ dobrá absorpcia po p.o., *omeprazol* (aj i.v. inf.)
- ⇒ tablety sú enterosolventné - ochrana predčasnej aktivácie
- ⇒ absorpcia v duodéne - transport k parietál. bb
- ⇒ 1x denne ovplyvňuje sekréciu HCl 2 - 3 dni
- ⇒ úplná eliminácia biotransformáciou na inaktívne metabolity
- ⇒ metabolity exkretované močom a stolicou



PPI

Terapeutické použitie



⇒ PPI - použiteľné u pacientov rezistentných na iné antisekrečné látky

syndróm Zollinger-Ellison

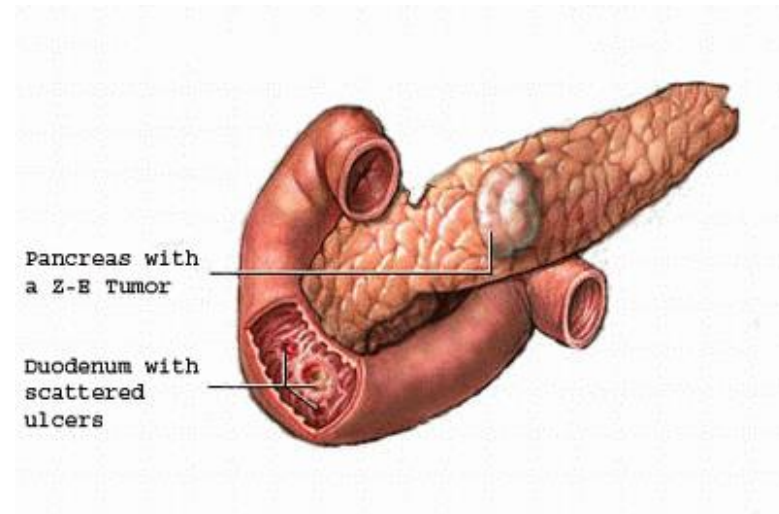
⇒ mimoriadne vhodné

erozívna esofagitída

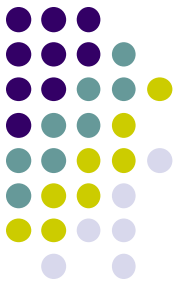
⇒ obe látky používane krátkodobo

peptický vred a gastroesofageálny reflux

⇒ u peptického vředu - vyliečenie 90-100% pacientov po 4 týždňovej terapii



PPI NÚ



- Minimálne a zriedkavé
- Počas dlhodobého podávanie teoretické riziko dlhodobej achlórhydrie:
 - hyperplázia gastrín-sekretujúcich bb - hypergastrinémia - karcinoid
 - ↑↑ atypickej bakteriálnej flóry
 - ↑↑ metabolizmu nitrátov
 - ↑↑ tvorby karcinogénnych N-nitrosamínov

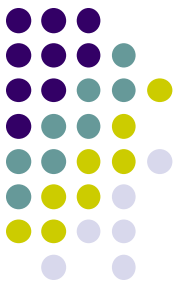
Risk of infection

Gastric acidity is a defense mechanism against pathogens



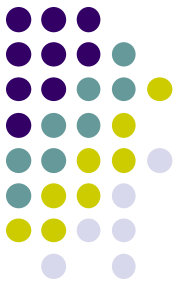
- Changing the usual acidity has been associated with colonization of the usually sterile upper GI tract:
 - *Clostridium difficile* - reduction in gastric acid contributing to infection is possible
 - other enteric infection - barrier created by low pH of gastric secretions
 - bacterial overgrowth of non - *Helicobacter* species – ventilator associated pneumonia & use of stress ulcer prophylaxis
 - H₂ vs cytoprotective agent (ie sulcrafate) vs PPI
 - GI bleeding risk is higher in patients with coagulopathy
 - ↑ gastric pH could ↑ the risk of nosocomial pneumonia
- Interpret studies with caution

Glandular polyps of the fundus & gastric cancers



- Fundic gland polyps are typically benign – dysplasia or invasive carcinoid **has never been described in long term PPI users** (no indication to monitor patients for these malignancy as related to using long term PPI)
- *H. pylori* colonizes the gastric antrum in patients with usual acidic GI tract:
 - the inflammation of the antrum stimulated gastrin secretion, thereby maintaining the acidic environment
 - in patients with decreased acid production, *H. pylori* colonizes the body of the stomach, leading to gastritis
 - PPIs have been successful in combination with ATB to eradicate *H. pylori* for the chemoprevention of gastric cancer

Gastric cancer & PPI



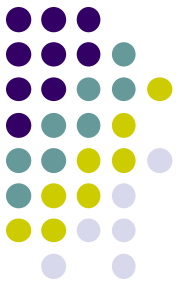
- *H. pylori* does not thrive in a high pH environment, which is typically associated with gastric cancer
- Suggestion that bacteria in an achlorhydric stomach are able to **reduce nitrate to nitrite**, subsequently using amines in food to produce carcinogenic N - nitrosamines (these are postulated to influence development of gastric cancer)
- There is **no current evidence that PPI use changes the risk of gastric cancer**

Colon cancer & PPI



- Hychlorhydria leads to $\uparrow\uparrow$ secretion of **gastrin** from the antrum
- High gastrin levels are associated with $\uparrow\uparrow$ growth of colon cancer cells in culture
- Patients with ***Zollinger - Ellison*** have $\uparrow\uparrow$ rectal mucosa proliferation
- However, **no clinically significant $\uparrow\uparrow$ risk of malignancy or number/size of adenomatous polyps have been shown**

Antagonisty M-receptorov



Propantelín, pirenzepín

- účinné pri parasymptatickej stimulácii
- minimálne pri stimulácii histamínom
- *pirenzepín* antisekrečne špecifickejší

M-agonisty

Farmakokinetika, terapeutické použitie, NÚ

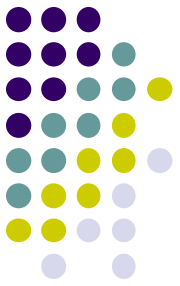


- p. o. aplikácia
- v terapeutických dávkach ↓ aj iné M-receptory
- kombinujú sa s H₂-blokátormi

- *NÚ:*
- sucho v ústach
- poruchy videnia



Antacidá



- Slabé zásady neutralizujúce HCl
- Neznižujú sekréciu HCl
- Vytvárajú ochranný povlak na sliznici
- Výsledkom neutralizácie HCl je:
 - ✚ zníženie celkovej acidity posúvanej do duodéna
 - ✚ inhibícia aktivity pepsínu
- Menej účinné ako H_2 - blok. alebo IPP

DOCTORSECRETS.COM



Systemové antacidá



Bikarbonát sodný

- ⇒ silne rozpustný a rýchle absorbovaný z GIT
- ⇒ môže zvyšovať celotelové PH (metabolická alkalóza) a alkalizovať moč
- ⇒ rýchly účinok a úprava pH obsahu žalúdka (až 7.4)
- ⇒ uvoľňovanie CO_2 (grganie - \uparrow gastrínu -acidita)
- ⇒ nevhodný pre dlhodobú terapiu G-D vredu

Nesystémové antacidá



- Sú menej rozpustné a upravujú pH výhradne v GIT
- Sú výhodnejšie z hľadiska bezpečnosti a dlhšieho účinku
- Nesystémové antacidá obvykle obsahujú ***kalciové, alumíniové*** alebo ***magnéziové*** ióny

Hydroxid hlinitý

Nesystémové antacidá



- Neutralizuje HCl tvorbou nerozpustného chloridu hlinitého a vody:
 - \uparrow pH asi na 4
 - absorbuje pepsín
 - dlhodobo spôsobuje obstipáciu
 - viaže fosfát – môže viesť k deficitu
 - u pacientov s insuficienciou obličiek – možná kumulácia Al - toxicita?

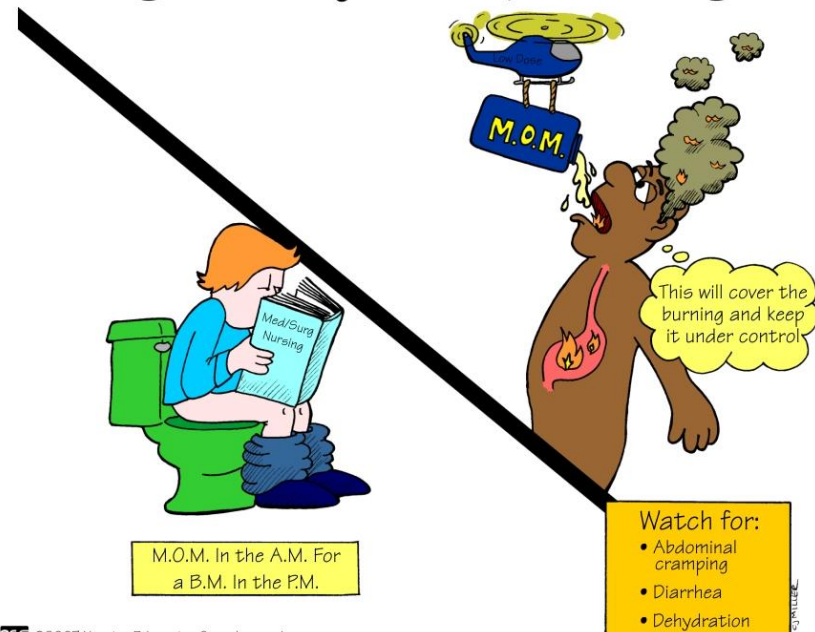
Hydroxid horečnatý

Nesystémové antacidá



- Neutralizuje HCl tvorbou nerozpustného chloridu horečnatého:
- časť nezmenenej látky prechádza do duodéna – diarrhea
- kombinácia s *hydroxidom hlinitým* – vyrovnanie účinkov na motilitu GIT
- rýchly nástup účinku

Magnesium Hydroxide (Milk of Magnesia)



Uhličitan vápenatý

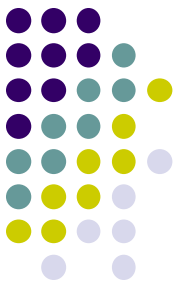
Nesystémové antacidá



- Relatívne rýchly nástup účinku – chlorid vápenatý:
- pH stúpa na 4 - 5
- asi 10 % CaCl_2 je absorbovaných - hyperkalcémia
- kalciové ióny môžu stimulovať sekréciu HCl („acid rebound“)



Cytoprotektívne látky



Ochrana sliznice žalúdka:

- tvorba bariéry na povrchu
- stimulácia sekrécie bikarbonátu
- kombinácia



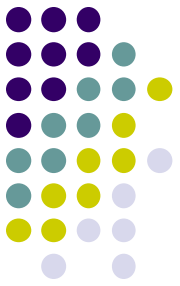
Prostaglandíny



- ⇒ majú antisekrečné a cytoprotektívne účinky v sliznici žalúdka a duodéna
- ⇒ v tkanivách prevažne stimulujú aktivitu AC
- ⇒ v parietálnych bb väčšina inhibuje AC stimulovanú histamínom – kľúčový krok v histamínom-stimulovanej sekrécii HCl
- ⇒ sú najúčinnnejšie v prevencii NSAIDs-indukovanom poškodení sliznice GIT

Misoprostol

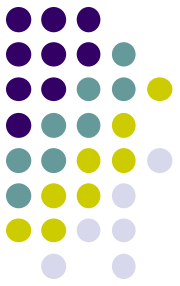
Prostaglandíny



- Syntetický analóg PGE₂
- ⇒ hojenie G-D vredov – porovnateľný s účinnosťou *cimetidínu*
- ⇒ aplikácia p.o. a v kombinácii s NSAID v 1 tablete
- ⇒ gravidita - absolútna KI



Iné cytoprotektíva

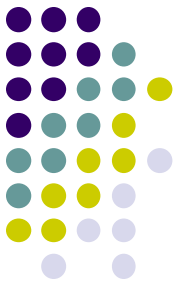


● **Sucralfát**

- ⇒ komplex *hydroxidu hlinitého a sulfonovanej sacharózy*
- ⇒ selektívne sa viaže na nekrotické miesta
- ⇒ pôsobí ako bariéra pre HCl a pepsín
- ⇒ potrebuje kyslé pH pre aktiváciu – nepodáva sa s antacidami
- ⇒ stimuluje tvorbu:
 - ✚ mucínu
 - ✚ bikarbonátu
 - ✚ PG

Sukralfát

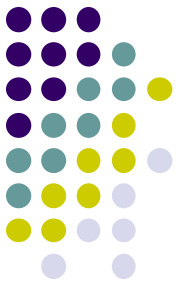
Farmakokinetika a NÚ



- ⇒ aplikácia p.o., 4 x denne pred jedlom
- ⇒ asi 30 % je prítomných v žalúdku ešte 3 h po aplikácii
- ⇒ len malé množstvo je absorbované
- ⇒ zriedkavé NÚ - obstipácia



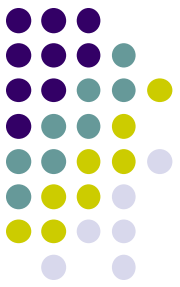
Iné cytoprotektíva



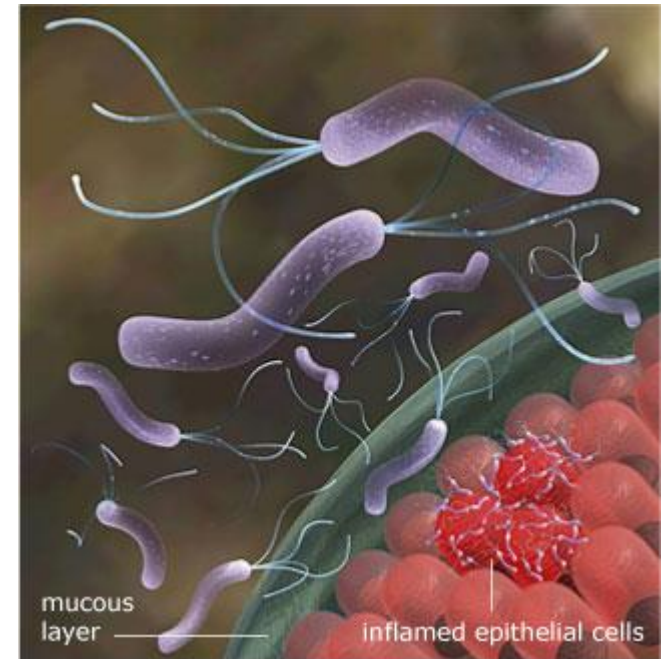
- *Koloidný bizmut*
 - ⇒ kryje defekt sliznice
 - ⇒ má baktericídne účinky voči *H. pylori*
 - ⇒ eradikácia – signifikantne ↓ relaps
 - ⇒ zapríčiňuje stmavnutie stolice
 - ⇒ na čierne sfarbuje jazyk a zuby
 - ⇒ nemá byť používaný pri ťažkej renálnej insuficiencii - encefalopátia



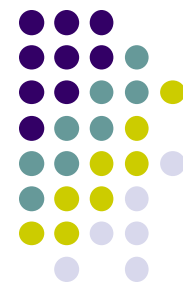
H. pylori pozitívne defekty



- Mechanizmy poškodenia sliznice žalúdka pri infekcii *H. pylori*
 - ✚ ↓ tvorby mucínu
 - ✚ produkcia amoniových iónov
 - ✚ liposacharidy *H. pylori* – stimulácia sekrécie HCl a pepsínu
 - ✚ ROS
 - ✚ fagocytóza



Liečivá eradikujúce *H. pylori*



- ATB

amoxicilín, klaritromycín, metronidazol, TTC

- H₂-blokátory

ranitidín, famotidín, nizatidín

- IPP

omeprazol, lansoprazol

- cytoprotektíva

bismut subsalicylát (subcitrát)



