

Csiki Zoltán dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

Kezelési lehetőségek gyomorsav okozta kórképekben

A GYOMORÉGÉS, DISZPEPSZIA, PEPTIKUS FEKÉLY ÉS EGYÉB GYOMORSAV OKOZTA BETEGSÉGEK MAGAS PREVALENCIÁJA ÉS AZ ÉRINTETTEK ÉLETMINŐSÉGÉRE KIFEJTETT NEGATÍV HATÁSA KOMOLY KIHÍVÁS ELÉ ÁLLÍTTJA A BETEGEKET ÉS AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN DOLGOZÓKAT EGYARÁNT. A DIAGNOSZTIKAI ESZKÖZTÁR FEJLŐDÉSÉVEL, A GASTROSCOPUS VIZSGÁLATOK ELTERJEDÉSÉVEL EGYRE NAGYOBB SZÁMÚ BETEG ESETÉBEN VÁLIK FELISMERHETŐVÉ A TÁPCSATORNA GYOMORSAV OKOZTA FELMARÓDÁSA, GYULLADÁSA ÉS EGYÉB ELVÁLTOZÁSAI. A KÓRÁLLAPOTOK PATOMECHANIZMUSÁNAK JOBB MEGÉRTÉSE ÚJABB TERÁPIÁS MÓDSZEREK KIFEJLESZTÉSÉHEZ VEZETTEK AZ ELMÚLT ÉVTIZEDEKBEN. A JELEN KÖZLEMÉNY ÁTTEKINTÉST NYÚJT A GYOMORSAV OKOZTA KÓRKÉPEK AKTUÁLIS GYÓGYSZERES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEIRŐL.

Bevezetés

Az elmúlt évtizedben egyre nagyobb érdeklődés fordul a gyomor-bélrendszeri megbetegedések irányába mind az orvosok, mind pedig a betegek részéről. Mindezek hátterében több tényező is áll, a társadalom részéről az egészségtudatos életmód és tudatos táplálkozás elterjedése, míg az orvostudomány részéről a betegségek patomechanizmusának jobb megértése, illetve a diagnosztikai technikák fejlesztése és használatuk elterjedése emelhető ki. Míg korábban a gyomorröntgen-vizsgálat során csak a durvább elváltozásokat sikerült kimutatni, addig a hazánkban már széleskörűen alkalmazott gastroscopia már pontos diagnózist, sőt mintavétellel szövettani diagnózist is tud adni. Így váltak felismerhetőkké a nyelőcső gyulladásai, felmaródása savas visszaáramlás (reflux) következtében, illetve a gyomor- és a nyombélnyálkahártya felmaródásai és fekélyei is.

Gastrooesophagealis refluxbetegség

A refluxbetegség az egyik leggyakrabban előforduló emésztőrendszeri

eltérés, amely a savas gyomortartalom a nyelőcsőbe történő regurgitációja miatt alakul ki (a lúgos – epés reflux igen ritka, elsősorban gyomorresectiot követően fordul elő). Akár nyelőcsőégés esetén is csökken a beteg munkaképessége, járulékos tünetek, hasi puffadás és diszkomfortérzés, hányás, emésztési problémák jelentkeznek. A betegség hátterében a nyelőcső megváltozott, kóros motilitása – az alsó oesophagusgyűrű elégtelen működése és a regurgitált gyomortartalom elhúzódó kiürülése – áll, amelyet a savfelmaródás miatti nyelőcsőgyulladás tovább ront, circulus vitiosus állapotot alakítva ki ezzel. Éppen ezért a motilitást nem befolyásoló, csupán a gyomorsavas képződését csökkentő gyógyszerek a nyelőcső gyulladásával párhuzamosan a motilitászavart is mérsékelik. A refluxbetegség kialakulásának alapja tehát a nyelőcső kóros mozgása, azonban a nyálkahártya károsodásához és gyulladásához vezető fő tényező a gyomorsav.

Peptikus fekélybetegségek

A nyelőcsőben és a gyomorban egyaránt működnek védekező mecha-

nizmusok a sósavkárosító hatásaival szemben. A H^+ rediffúzió elleni védelmet a nyálkahártyát fedő nyákbikarbonát komplexum, az epithelsejtek membránja és az azok közötti zonula occludens-ek (tight junctionok) biztosítják. A savtermelődésközös tényező játszik szerepet, például a stressz, a dohányzás, az alkohol- és kávéfogyasztás. Mindez a tápcsatorna nyálkahártyájának a károsodásához vezet, nyálkahártyafelmaródások, majd fekélyek alakulhatnak ki, vérzés jelentkezhet; sőt perforáció is kialakulhat. A fekélybetegségek nem alkotnak egységes kórképet és patogenezisük sok tekintetben ma sem tisztázott. Etiológiai és patofiziológiai szempontból a fekélyek több csoportra oszthatók: (a) klasszikus peptikus fekélybetegség, (b) nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) által okozott fekélyek, (c) kóros hiperszekretoros állapotokhoz társuló fekélyek (Zollinger-Ellison-szindróma), illetve (d) egyéb fekélyek (stresszfekély, Crohn-betegség) (1). A háttérben álló nemkívánatos gyógyszerhatás, alapbetegség, vagy *Helicobacter pylori* fertőzés oki terápiáján túl a fekélybetegség kezelésében a defenzív té-

nyezők erősítése mellett a gyomorsav közömbösítése vagy termelésének csökkentése révén ható szerek alkalmazásának van döntő jelentősége.

Antacidumok

Az antacidumok használata a túlzott gyomorsavtermelés tüneteinek enyhítésére már több mint száz évre nyúlik vissza. Jelenleg elsősorban szükség szerinti alkalmazásuk terjedt el, gyomorégés esetén hatékonyan enyhítik a fájdalmat, továbbá a gyomorsavtermelést gátló gyógyszerek kiegészítéseként jöhetnek még szóba. Savközömbösítő hatásuk mellett sejtvédő hatásuk is jelentős, ugyanis fokozzák a nyálkahártya antioxidáns védelmét, illetve regenerációs képességét is. Az antacidumok kiválasztásánál tudatában kell lenni az egyes típusok mellékhatásaival is. A nátrium-bikarbonát alkalmazása jelentős sóterheléssel jár, elhagyásuk pedig jelentős rebound effektushoz vezethet. A kalcium-karbonát és az alumínium-hidroxid obstipatiót, a magnézium-hidroxid pedig hasmenést okoz. Az alumínium-hidroxid vesebetegség mellett nem ajánlott, továbbá a bélben számos gyógyszert is megköt, ezért ajánlatos 1-2 órás időközönbséggel bevenni azokat. Az antacidumokat az étkezések után 1-3 órával kell bevenni, amikor az elfogyasztott táplálék pufferhatása csökken. A mindennapi gyakorlatban az egyes vegyületek kombinációjának szükség szerinti alkalmazása jelentősen csökkenti a mellékhatások veszélyét. A *Helicobacter pylori* eradiciót segítő hatásuk miatt külön jelentősége van a bismuth tartalmú antacid porok használatának.

Savtermelést gátló szerek

A gyomorsav okozta kórképekben a savtermelésnek meghatározó szerepe van, ezért a sósavszekekráció csökkentése elsődleges helyet fog-

lal el a terápiás tervben. A gyomorsósavválasztásának fiziológiás ingerere a hisztamin, az acetilkolin és a gasztrin. A savtermelés végső lépésője a H^+/K^+ -ATP-áz, az úgynevezett „protonpumpa”.

Az 1970-es években a H_2 -receptor-blokkolók felfedezése forradalmi áttörést hozott a fekélybetegségek farmakoterápiájában. A készítmények prototípusát, a cimetidint 1976-tól forgalmazták, azonban jelentős mellékhatásai (a citokróm P450-oxigenázrendszer gátlásával csökken a számos gyógyszer biotranszformációját, illetve alkalmazása impotenciához, máj- és vesekárosodáshoz, hasnyálmirigy-gyulladásához és vérképzőrendszeri zavarokhoz is vezethet) és a későbbi szerek nagyobb hatékonysága miatt kiszorult a gyakorlatból. A ranitidin 1982-ben vált elérhetővé, amely már nem gátolja a citokróm P450-oxigenázrendszert és az egyéb mellékhatások is ritkábban jelentkeznek mellette. Hasonlóan előnyös hatékonyságú a nizatidin is, melynek a ranitidinhez hasonlóan az átlagos terápiás adagja naponta 300 mg. A famotidin a H_2 -receptor-antagonisták között a leghatékonyabb és leginkább alkalmazott hatóanyag, amelynek egyúttal a mellékhatás profilja is a legkedvezőbb. Az átlagos terápiás adagja naponta 40 mg. A terápia kezdetén napi kétszeri alkalmazásuk szükséges, amelyet a fenntartó kezelés során napi egyszeri alkalmazásra redukálhatunk.

A muszkarin receptor-antagonisták jelentősége napjainkra jelentősen lecsökkent, mivel a sósavszekekrációt csak olyan dózis mellett gátolják érdemben, amely mellett egyéb paraszimpatikus hatásai is megjelennek. Alkalmazásuk előnyös azonban a fekélyekhez néha társuló felső gasztrointesztinális spazmusok és a velük járó görcsös fájdalom kezelésére. A pirenzepin és a telezepin szelektív gátlói a muszkarin M1-receptornak, az előbbi átlagos napi dózisa 2-3×50 mg, míg az utóbbi már napi 3 mg-os adagban hatékony.

A savtermelést gátló gyógyszerek újabb generációját jelentik a proton-

pumpa-inhibitorok (PPI) családja. A PPI vegyületek a parietális sejtek H^+/K^+ -ATP-áz protonpumpa-gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, amely a savszekekráció bénítását eredményezi dóziszfüggő módon. Bár a H_2 -receptor-antagonisták enyhébb klinikai állapot kezelésében rendkívül hasznosak, a sok tekintetben hatékonyabb protonpumpa-gátló vegyületek a gyomorsav okozta kórképek középsúlyos-súlyos esetek mind akut, mind krónikus kezelésében napjainkra széles körben elterjedtek. A protonpumpa irreverzibilis gátlói az omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol és esomeprazol. Valamennyi szubsztituált benzimidazol-származék. Adagolásuk változó, napi 10-40 mg között mozog hatóanyagtól függően (omeprazol: 20-40 mg, lansoprazol: 15-30 mg, pantoprazol: 20-40 mg, rabeprazol: 10-20 mg, esomeprazol: 20-40 mg), amely dózisok mellett átlagosan 90%-os savtermelés-gátlás érhető el. Mivel a protonpumpa-gátlás a kovalens kötődés miatt irreverzibilis, a protonpumpák aktivitása új protonpumpák szintézisével áll helyre. Naponta a pumpák kb. 25%-a termelődik újra, folyamatos savszekekráció-gátló hatás eléréséhez a PPI vegyületeket is naponta kell szedni. A savfüggő betegségek krónikus terápiájához ideális a hosszan tartó PPI-kezelés, azonban a kombinált gyógyszeres terápia esetében számítanunk kell gyógyszerkölcshatások jelentkezésére is [2]. Fontos továbbá, hogy a H_2 -receptor-antagonisták és PPI-szerek alkalmazása mellett a gyomorsav védőhatásának kiesése növelheti a gasztrointesztinális infekciók veszélyét, különösen idősebb betegek esetében.

Sav elleni védelem erősítése

A sucralfat a szukróz-oktaszulfát alumíniumsója. A szer savas pH-n polimerizálódik, aminek eredménye egy, a nyálkahártyához tapadó gél képződése. Negatív töltésűvé válna

elektrosztatikusan kötődik a fekély pozitív töltésű fehérjemolekuláihoz, tehát affinitása sokkal nagyobb a károsodott fekélyes szövethez, mint a normál epitheliumhoz. Hatását elsősorban a sejtvédelem, az endogén prosztoglandin anyagcsere és bikarbonát-termelés fokozása révén fejti ki. Mivel aktiválódásához savas pH szükséges, nem adható párhuzamosan antacidokkal. Napi adagja 4-szer 1 g (étkezések előtt, illetve lefekvés-kor). Mivel nem szívódik fel, igen kevés a mellékhatása, alumínium-tartalma miatt obstipációt okozhat.

A prosztoglandin (PG)-E analógok fő hatásukat a gyomor-bél rendszerben a nyálkahártya védelme, a nyák- és bikarbonátszekréció fokozódása, a mucosalis véráramlás növelése, a H⁺ mucosába történő diffúziójának a gátlása és az epithelium regenerációjának fokozása által érik el. Ezek mellett fontos továbbá a savszekréciót gátló hatásuk is. Terápiás célra a szintetikus PGE1 metil származékát, a misoprostolt használják, mert e vegyület per os adva nem bomlik el a gyomorban. A legfontosabb és egyben leggyakoribb mellékhatása a hasmenés, de hasi görcsöket és méhösszehúzó-dást is okozhat, ezért terhéseknek tilos adni gyomorsav okozta kórkép kezelésekként! Leginkább NSAID okozta fekélyben kerülhet felhasználásra, napi 4x200 µg-os adagban. Bár hatékony fekélyellenes szer, a mellékhatások erősen behatárolják használatát.

A koloidális bizmut-szubcitrát és a bizmut-szubszalicilát bizmutsók savas közegben kelátot képeznek a nyálkahártya glikoproteinjeivel, el-

sősorban a fekélyalapon. Ennek eredményeként egy réteg alakul ki a fekélyes szövet felszínén, amely védőhatást biztosít a sav és pepszin károsító hatásával szemben. Ugyancsak gátolják a pepszinaktivitást és fokozzák a prosztoglandin-E2 és bikarbonát képződését. A bizmut-szubcitrát adagja 4x120 mg naponta. A bizmutsók a nyelv és a fogak sötét elszíneződését okozhatják, alkalmazásukkor székelési zavarok előfordulhatnak. Túladagolás esetén dimercap-tol adható.

Helicobacter pylori eradikáció

A *Helicobacter pylori* Gram-negatív pálcá, amely a gyomorfekélyes esetek 70%-ában és a patkóbélfekélyes esetek közel 90%-ában kimutatható. Szerepe lehet a gastritis, a gyomorlymphoma és az adenocarcinoma kialakulásában és fenntartásában is. A baktérium kiemelt szerepének felismerése óta a konszenzus konferenciák irányai azonosak: *H. pylori* jelenléte esetén a baktérium eradikációjára kell törekedni [3]. Eradikálása esetén csökkennek a diszpepsziás panaszok, gyorsabb a fekélyek gyógyulása, és sokkal kisebb arányú a fekélyek kiújulási aránya. Az antibiotikumok közül az amoxicillin (500-1000 mg), a clarithromycin (500 mg), a metronidazol (250-500 mg), a tinidazol (500 mg) és a tetracyclin (500 mg) bizonyult hatékonyak. Mivel a rezisztencia gyorsan kialakul, célszerű több szert egyszerre alkalmazni. Leggyakoribb a klasszikus hármas terápia, amely 14 napon át alkalmazott metronidazol, bizmutsó

és tetracyclin/amoxicillin kombinációs kezelést jelent. Amennyiben a terápiát kiegészítjük protonpumpa-gátlóval is, a kezelés időtartama a felére csökkenthető.

Hosszú távú kezelési megfontolások

Mivel a gyomorsav okozta kórképek általában krónikus lefolyásúak, továbbá a fekélybetegség recidívájának valószínűsége a *H. pylori* okozta diszpepsziát és fekélybetegséget leszámítva magas, a betegek hosszú távú fenntartó kezelése válhat szükségessé. Ez elvileg történhet csökkentett dózisok mellett folyamatos, megszakítás nélküli módon, vagy intermittáló terápia alkalmazásával, amely utóbbi a recidívák ismételt, teljes dózisú kezelését jelenti, a tüneti kiújulások közötti időszakok során a gyógyszeresedés felfüggesztésével. Mivel a tartós kezelés biztonságosabb, ugyanakkor olcsóbb is, ha számításba vesszük a gyógyszer elhagyásával lényegesen nagyobb gyakoriságú kiújulások miatti kórházi ápolásokat és műtéti beavatkozásokat. Elsősorban a PPI készítményekkel történő fenntartó kezelés az ajánlott a nagyobb hatékonyság és biztonságosság miatt, azonban az alacsonyabb ár miatt még nem ritka a H₂-receptor-blokkolók hosszú távú alkalmazása sem. A hosszú távú kezelés során fel kell hívni a beteg figyelmét a vitaminhiányos állapot, a csonttritkulás és -törés, a szívritmuszavarok és a *Clostridium difficile* fertőzés fokozott rizikójára, továbbá a gyógyszeresedés kihagyásából eredő rebound effektus veszélyére [4].

Irodalom

1. Herszényi L, Juhász M, Mihály E, Tulassay Z. A fekélybetegség és a stressz. *Orv Hetil* 2015; 156: 1426–1429.
2. Müllner K, Molnár B, Tulassay Z. Klinikai farmakológiai szempontok a protonpumpa-gátlók használatában – farmakogenetikai eltérések jelentősége a klinikai gyakorlatban. *Orv Hetil* 2007; 148: 543–551.
3. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50: 125–139.
4. Malone M. Managing dyspepsia. *J Fam Pract* 2015; 64: 350–357.