

616.342-002.44-085.7

LOSEC (OMEPRAZOL) V LÉČBĚ VŘEDOVÉ CHOROBY GASTRODUODENA

MUDr. Jan BUREŠ, CSc., doc. RNDr. Miloš TICHÝ, CSc., MUDr. Stanislav REJCHRT,
MUDr. Jan KOLESÁR, RNDr. Jan KREJSEK, plk. prof. MUDr. Vladimír Pidrman, DrSc.
2. interní klinika fakultní nemocnice, Hradec Králové
(přednosta: prof. MUDr. V. Pidrman, DrSc.)
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. J. Fusek, DrSc.)

Úvod

Omeprazol (LOSEC^R, firma Astra, Švédsko) je preparát, jehož použití představuje zcela nový léčebný přístup v terapii vředové choroby gastroduodena. Je prvním lékem, který inhibuje protonovou pumpu uvnitř parietální buňky. Inhi-

buje sekreci HCl v místě její konečné produkce - protonovou pumpu ("acid pump") (H^+ , K^+ - ATPáza), která je umístěna na sekreční membráně parietální buňky. Reguluje sekreci kyseliny bez ohledu na stimulus (na rozdíl od H_2 -blokátorů). Poskytuje efektivnější regulaci sekrece HCl než antagonisté H_2 receptorů po dobu delší než 24

hodin (kritický faktor pro hojení peptických lézí) (7, 20, 24, 25, 26, 28).

V žaludeční sliznici je asi jeden bilión parietálních buněk (5), každá z nich obsahuje asi jeden bilión protonových pump; z nichž se každých 24 hodin regeneruje asi 30 % buněk (6). Omeprazol (LOSEC^R) neinterferuje s fyziologickou obměnou těchto pump, pouze inhibuje sekreci kyseliny (8). A tak jedenkrát denně podaný LOSEC^R (20 mg) zajišťuje celodenní prostředí pro hojení peptické léze. Po ukončení léčby se sekrece HCl postupně obnovuje (6).

Účinnost a bezpečnost omeprazolu (LOSEC^R) byla ověřena ve více než 500 kontrolovaných studiích a v současné době je registrován ve více než 50 zemích světa. Omeprazolem bylo léčeno již více než deset miliónů pacientů (6).

V tomto sdělení referujeme o prvních vlastních zkušenostech s omeprazolem v léčbě vředové choroby gastroduodena.

Metodika

Klinické zkoušení přípravku LOSEC^R (omeprazol) firmy Astra, Švédsko, bylo provedeno jako otevřená klinická studie podle designu výrobce.

Od září 1991 do prosince 1991 bylo na 2. endoskopickém pracovišti 2. interní kliniky FN v Hradci Králové provedeno 215 endoskopických vyšetření horní části gastrointestinálního traktu, z toho u 9 nemocných byla zjištěna vředová choroba žaludku a u 54 pacientů vředová choroba duodena. Z nich celkem 30 nemocných s vředovou chorobou gastroduodena splňovalo kritéria pro zařazení do klinického zkoušení přípravku LOSEC^R (omeprazol) firmy Astra. Všem těmto 30 nemocným bylo klinické zkoušení podrobně vysvětleno a od všech byl poté získán písemný souhlas s jejich zařazením do studie. Byla zaznamenána hmotnost a kuřácké návyky nemocných. V anamnéze bylo zapsáno trvání vředové choroby, dřívější chirurgická léčba pro vředovou nemoc, komplikace vředové choroby a protivředová léčba v posledních 3 měsících. Byly zaznamenány subjektivní stesky pacientů (epigastrická bolest, pyróza, nauzea, zvracení, hemateméza, meléna, ostatní) a bylo provedeno fyzikální vyšetření. Standardní endoskopické vyšetření bylo provedeno v úvodu, dále u vředové choroby duodena po 2 týdnech terapie (v případě nezhojení vředu ještě po 4 týdnech léčby), u vředové choroby žaludku po 4 týdnech léčby (v případě nezhojení další endoskopické vyšetření ještě po 8 týdnech léčby). Na začátku a na konci léčby bylo provedeno i kontrolní biochemické vyšetření (glykémie a sérové koncentrace natria, kalia, chloridů, urey a kreatininu; v séru byly dále stanoveny: celkový bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT, LDH, IgG, IgA, IgM, prealbumin, transferin, haptoglobin, α_1 -orosomukoid a CRP). Ke všem výše uvedeným biochemickým vyšetřením postačily 2 ml séra. Dále bylo provedeno vyšetření moči.

Z výše uvedených 30 nemocných se dvě nemocné s vředovou chorobou duodena (žena, nar. 1940 a žena, nar. 1951) nedostavily ke kontrolnímu vyšetření. U jednoho nemocného (muž, nar. 1932) byl zjištěn vřed v anastomóze po resekci žaludku (Billroth II) před 20

lety. Pacientovi byl nasazen LOSEC^R, došlo k rychlému vymizení subjektivních obtíží, ale histologicky byl zjištěn karcinom (ulkus-karcinom). Nemocný byl předán na chirurgii po 1 týdnu užívání léku a ze sestavy byl vyřazen. Zbývajících 27 nemocných je předmětem dalšího rozboru. Soubor tvořilo 6 pacientů s peptickým žaludečním vředem (4 muži, 2 ženy), ve věku od 53 do 68 let (prům. 60,8; medián 61,5 let). Čtyři nemocní byli kuřáci, 2 nekuřáci. Mezi 21 pacienty s vředovou chorobou duodena bylo 13 mužů ve věku od 29 do 50 let (prům. 41,6; medián 45 let) a 8 žen ve věku od 32 do 69 let (prům. 48; medián 50 let). Z 21 nemocných s vředovou chorobou duodena bylo 13 kuřáků a 8 nekuřáků.

Přítomnost *Helicobacter pylori* v antrální sliznici byla zjišťována v biotickém vzorku (z antra, asi 2 cm od pyloru) pomocí rychlého ureázového testu (14, 15, 16, 17, 18) za použití média pro ureázovou aktivitu Enterotest II (Lachema Brno).

Výsledky byly statisticky zpracovány párovým t-testem, dále byly použity chí-kvadrát test a Mann-Whitneyho test.

Výsledky

Základní výsledky jsou shrnuty v tab. 1-2 a grafech 1-7. U všech došlo v průběhu prvního týdne ke kompletnímu vymizení subjektivních obtíží. Efekt léku pacienti hodnotili jako vynikající (24/27) nebo velmi dobrý (3/27). Nebyly pozorovány žádné vedlejší nežádoucí účinky léčby.

Tabulka 1

Vředová choroba duodena u 21 osob (12 bez bulbitidy, 9 s bulbitidou) léčených omeprazolem 2, resp. 4 týdny

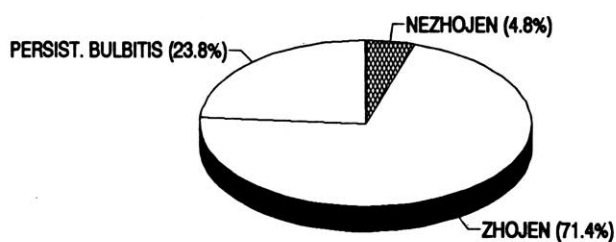
Ulcus bulbi duodeni	Zhojen po 2 týdnech; při kontrole bulbitida:		Vřed po 4 týdnech
	nepřítomna	přetrvává	nezhojen
bez bulbitidy	12/12	–	0/12
s bulbitidou	3/9	5/9	1/9
CELKEM	15/21	5/9	1/9

Tabulka 2

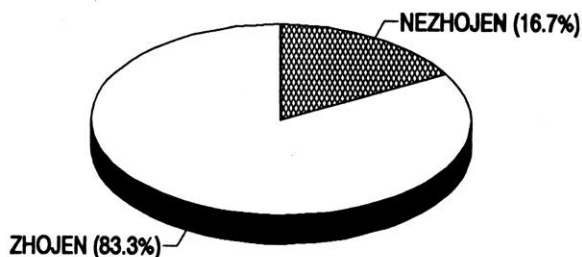
Přítomnost *Helicobacter pylori* v biotickém vzorku z antrální sliznice před a po 2, resp. 4 týdnech léčby omeprazolem

Ulcus bulbi duodeni	<i>Helicobacter pylori</i>	
	před léčbou	po léčbě
bez bulbitidy	11/12	7/12
s bulbitidou	9/9	9/9
CELKEM	20/21	16/21

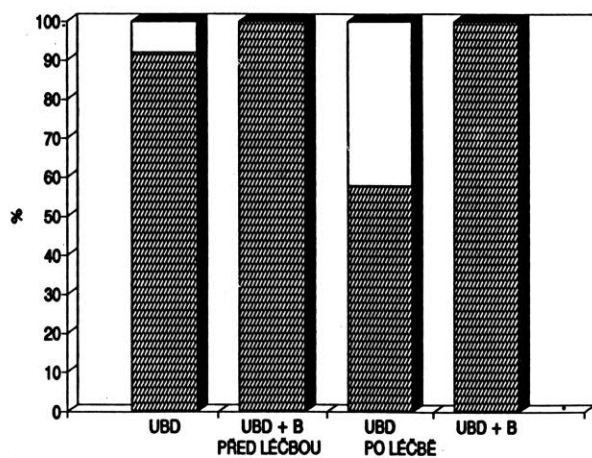
U jednoho nemocného s cirkulárním vředem v pylorickém kanálu se nepodařilo vředovou lézi zhojit. Jednalo se o muže (nar. 1949), silného kuřáka, s pravidelnou konzumací alkoholických nápojů. V počáteční fázi byla vyjádřena stenóza pyloru, která si vyžádala hospitalizaci na jednotce intenzivní gastroenterologické péče 2. interní



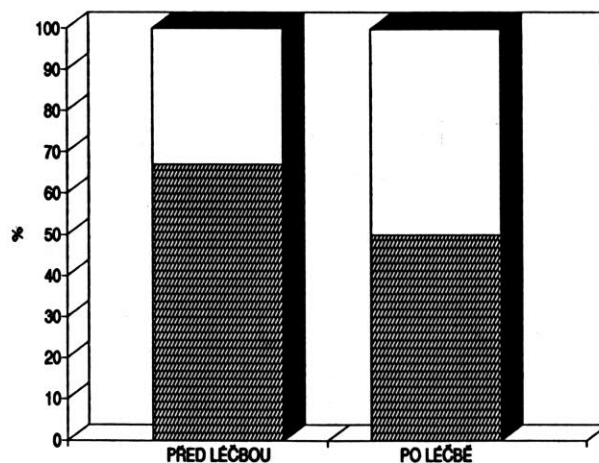
Graf 1 Výsledky kontrolního endoskopického vyšetření u 21 osob s vředovou chorobou duodena léčených omeprazolem



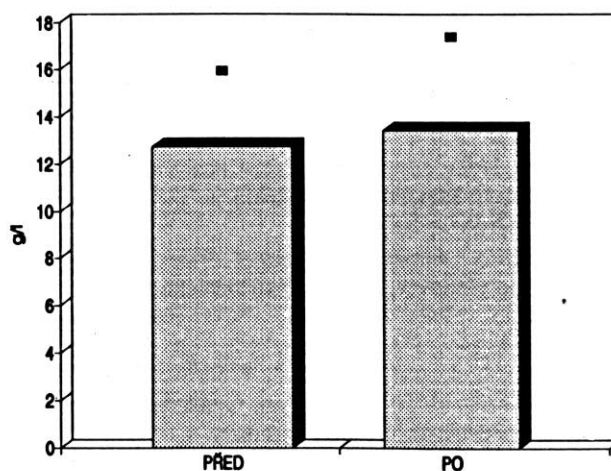
Graf 2 Výsledky kontrolního endoskopického vyšetření u 6 osob s vředovou chorobou žaludku léčených omeprazolem



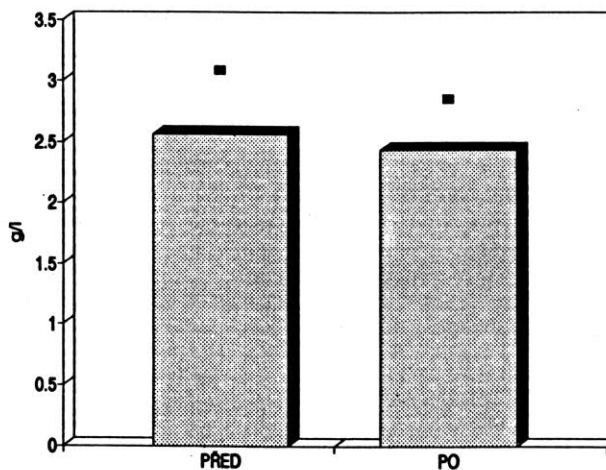
Graf 3 *Helicobacter pylori* v biptických vzorcích z antrální sliznice u 21 osob s vředovou chorobou duodena bez bulbitidy (UBD; 12 pacientů) s bulbitidou (UBD + B; 9 pacientů) před a po léčbě omeprazolem



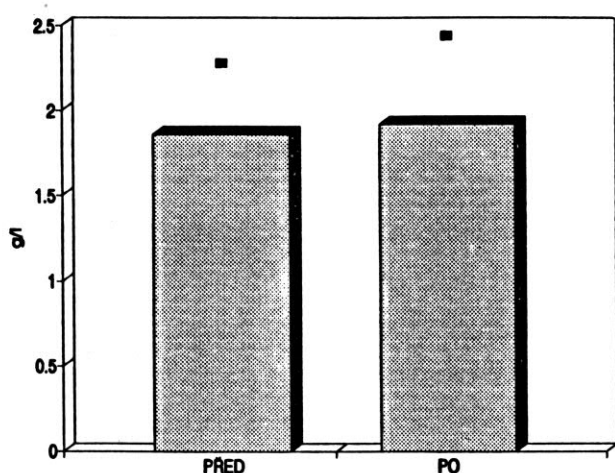
Graf 4 *Helicobacter pylori* v biptických vzorcích z antrální sliznice u 6 nemocných s peptickým žaludečním vředem před a po léčbě omeprazolem



Graf 5 Průměrné sérové koncentrace imunoglobulinu G u 27 osob před a po léčbě omeprazolem pro vředovou chorobu gastroduodena (norma naší laboratoře 7,7 - 16,0 g/l). Rozdíl není signifikantní.



Graf 6 Průměrné sérové koncentrace imunoglobulinu A u 27 osob před a po léčbě omeprazolem pro vředovou chorobu gastroduodena (norma naší laboratoře 1,4 - 3,0 g/l). Rozdíl není signifikantní.



Graf 7 Průměrné koncentrace imunoglobulinu M u 27 osob před a po léčbě omeprazolem pro vředovou chorobu gastroduodena (norma naší laboratoře 0,65 - 1,75 g/l). Rozdíl není signifikantní.

kliniky FN v Hradci Králové (včetně 3týdenní parentální výživy). Přes důrazné naléhání nemocný nepřestal kouřit. Po 2 týdnech byla obnovena průchodnost pylorickým kanálem, nemocný začal jíst. Po 12 týdnech však vředová léze není dosud zhojena, nyní má v průměru 10 milimetrů. Nemocný je subjektivně bez potíží od 7. dne léčby. Sérová koncentrace gastrinu je 128 ng/l (norma naší laboratoře do 100 ng/l).

U dalšího nemocného (nar. 1927) se jednalo o peptickou vředovou lézi na velké křivatuře střední části žaludečního těla v iniciální fázi komplikovanou masivním krvácením. Od 7. dne léčby omeprazolem byl nemocný subjektivně bez potíží. Vředovou lézi se však podařilo zhojit až po 12 týdnech. Opakovaná biptická vyšetření neprokázala maligní změny.

Diskuse

Podle našich prvních zkušeností (ve shodě s rozsáhlou literaturou) je omeprazol (LOSEC^R) vysoce účinným lékem vředové choroby gastroduodena. Jsme si vědomi, že soubor našich nemocných je prozatím malý, ale naše výsledky odpovídají údajům z rozsáhlého písemnictví. U všech našich pacientů vymizela bolest do jednoho týdne po zahájení terapie. Po 2 týdnech (resp. 4 týdnech) léčby nebyla vředová léze zhojena pouze u 1 nemocného s vředovou chorobou duodena (5 %) a po 4 týdnech (resp. 8 týdnech) terapie omeprazolem zůstal nezhojen pouze 1 pacient s žaludečním peptickým vředem (17 %). Podle literatury u duodenálního vředu epigastrická bolest vymizí při léčbě omeprazolem do 2 týdnů u 74 % nemocných, vředová léze je zhojena do 2 týdnů u 83 %, do 4 týdnů u 97 % pacientů (1, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 21, 22, 23). U žaludečních vředů mizí epigastrická bolest po 2 týdnech léčby omeprazolem u 80 % nemocných, vředová léze do 4 týdnů je zhojena u 74 %, do 8 týdnů u 96 % pacientů (2, 29).

Ve shodě s literaturou jsme zjistili vysokou incidenci *Helicobacter pylori* v biptických vzorcích z antrální

sliznice (27). Před zahájením léčby u 20/21 nemocných (95 %) s duodenálním vředem a u 5/6 s žaludečním vředem, na konci léčby omeprazolem u 16/21 pacientů (76 %) s duodenálním a u 3/6 s žaludečním vředem. U nemocných s duodenálním vředem a současně přítomnou bulbitidou (9 osob) byl *Helicobacter pylori* ve 100 % přítomen i po ukončení léčby. Peptický vřed zhojený omeprazolem je vhodným východiskem pro další antibakteriální léčbu proti *Helicobacter pylori*. V pilotní studii byl prokázán příznivý efekt současně týdenní léčby omeprazolem a amoxycilinem pro eradikaci *Helicobacter pylori* (19). Nedávno bylo popsáno, že lansoprazole, nový benzimidazolový inhibitor protonové pumpy, má i selektivní protihelikobakterové účinky (12).

Naše první zkušenosti s omeprazolem v léčbě vředové choroby gastroduodena jsou velmi pozitivní. Nemocnými byl velmi dobře tolerován, rychle přinášel úlevu od obtíží. V krátké době bylo dosaženo zhojení vředových lézí u překvapivě velkého počtu nemocných.

Závěry

1. Omeprazol (LOSEC^R) je podle našich prvních zkušeností (v soulase s rozsáhlými údaji literárními) vysoce účinným lékem vředové choroby gastroduodena.
2. Všem nemocnými byl výborně tolerován, vedl k rychlému vymizení subjektivních obtíží.
3. Nebyly zjištěny žádné vedlejší nežádoucí účinky léčby.
4. V krátké době bylo dosaženo zhojení vředových lézí u překvapivě vysokého počtu nemocných.

Literatura

1. Acid-related disease improving the treatment options. Vienna, Austria, 22 November 1991. Symposium report. AB Astra, 1991, s. 1-8; Appropriate acid suppression for the healing of acid-related diseases. Hanbury Manor, England, 15-18 June 1991. Workshop report. AB Astra, 1991, s. 1-16.
2. BARBARA, L. et al.: Omeprazole 20 mg om and ranitidin 150 mg bd in the healing of benign gastric ulcers - an Italian multicenter study. *Gut*, 28, 1987, A1341.
3. BARDHAN, K. D. et al.: A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcer. *J. Clin. Gastroenterol.*, 8, 1986, s. 408-413.
4. CLASSEN, M. et al.: Kurzzeit-Therapie des Ulcus duodeni mit Omeprazol und Ranitidin. Ergebnisse einer deutschen Multizenterstudie. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 110, 1985, s. 210-215.
5. COX, A. J.: Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *AMA Archives of Pathology*, 54, 1952, s. 407-422.
6. Data on file. AB Astra, 1990.
7. GARA, C. J. de et al.: A double-blind randomized study comparing different dose regimens of H₂-receptor antagonists on 24-hour gastric secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 82, 1987, s. 36-41.
8. FRYKLUND, J. et al.: Function and structure of parietal cells after H, K -ATP ase blockade. *Am. J. Physiol.*, 245, 1988, G399-G407.
9. GLISE, H. et al.: Symptom relief and pattern of remission of duodenal ulcer patients treated with omeprazole 20 mg or ranitidin 300 mg. *Gastroenterology*, 94, 1988, A148.
10. HUI, W. M. et al.: Omeprazole vs ranitidine for duodenal ulcer - one-week, low-dose regimens and factors affecting healing. *Gastroenterology*, 92, 1987, A1443.
11. CHELVAM, P. et al.: Omeprazole compared to ranitidin once daily in the treatment of duodenal ulcer. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1989, suppl. 2, s. 53-61.
12. IWAHI, T. et al.: Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity

- against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1991, s. 490-496.
13. KAGER, L. et al.: The effect of omeprazole and ranitidin on ulcer healing, relief of symptoms, and incidence of adverse events in the treatment of duodenal ulcer patients. *Hepato-Gastroenterol.*, 38, 1991, s. 287-290.
14. KREJSEK, J. - FIXA, B. - KOMÁRKOVÁ, O.: Test k rychlému průkazu *Campylobacter pylori*. *Čs. Gastroenterol. Výž.*, 42, 1988, č. 1, s. 30-34.
15. KREJSEK, J. et al.: Průkaz infekce *Campylobacter pylori* kulti-vačně, mikroskopicky a rychlými ureázovými testy. *Čs. Gastroenterol. Výž.*, 43, 1989, č. 8, s. 453-458.
16. KREJSEK, J. - FIXA, B. - KOMÁRKOVÁ, O.: Potvrzení speci-ficity rychlého ureázového testu pro průkaz infekce *Campylobacter pylori*. *Čs. Gastroenterol. Výž.*, 44, 1990, s. 231-235.
17. KREJSEK, J. - FIXA, B. - KOMÁRKOVÁ, O.: *Helicobacter pylori* - nový název pro *Campylobacter pylori*. *Čs. Gastroenterol. Výž.*, 44, 1990, s. 404-405.
18. KREJSEK, J. et al.: *Helicobacter pylori* - biologické vlastnosti a možnost průkazu. *Čs. Gastroenterol. Výž.*, 44, 1990, s. 438-439.
19. LABENZ, J. et al.: Kombinierte Omeprazol-Amoxicillin-Therapie zur *Helicobacter pylori*-Eradikation. *Klin. Wochenschr.*, 69, 1991, suppl. 23, s. 349.
20. LANZON-MILLER, S. et al.: Twenty-four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1, 1987, s. 239-251.
21. LIND, T. et al.: Omeprazole or ranitidin for two four weeks in duodenal ulcer patients: effect on healing, symptoms and ulcer recurrence during intermitent short term treatment. *Gut*, 30, 1989, č. 10, A 1448.
22. MARKS, I. N. et al.: Omeprazole and ranitidin in duodenal ulcer healing. *S. Afr. Med. J.*, 74 (suppl.) s. 54-56.
23. McFARLAND, R. J. et al.: Omeprazole provides quicker symp-tom relief and duodenal ulcer healing than ranitidin. *Gastro-ente-rology*, 98, 1990, s. 278-283.
24. MÜLLER, P. - DAMMANN, H. G. - SIMON, B.: Mehrwöchige Gabe von Ranitidin einmal am Abend: Einfluss auf Säureverhalten und basale Hormonspiegel bei gesunden Probanden. *Arzneim. Forsch.*, 35, 1985, s. 1472-1474.
25. MÜLLER, P. et al.: Menschliche saure Sekretion unter täglich einmaliger Gabe von H₂-blockern. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 114, 1984, s. 667-771.
26. NAESDAL, J. - BODERMAN, G. - WALAN, A.: The effect of 20 mg omeprazole daily on serum gastrin, 24-hour intragastric acidity and bile acid concentration in duodenal ulcer patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 11, 1987, s. 5-12.
27. PETERSON, W. L.: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1991, s. 1043-1048.
28. SHARMA, B. K. et al.: Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24-hour decrease of intragastric acidity. *Gut*, 25, 1984, s. 957-964.
29. WALAN, A. et al.: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 320, 1989, s. 69-75.

Klíčová slova: Omeprazol; Vředová choroba žaludku a duodena; *Helicobacter pylori*.