

Farmakoterapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) i peptičkog ulkusa

Vesna Vujić-Aleksić, dr med.

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

- GER čest uzrok hronične dispepsije
- Refluks sadržaja iz želuca i/ili duodenuma u jednjak dovodi do pojave GERB-a
- Patofiziološki-gubitak razlike pritiska između donjeg ezofagealnog sfinktera i želuca
- Simptomi i znakovi GERB-a su različite jačine i ne korelišu uvijek s oštećenjem sluznice jednjaka



GERB-etilogija

- Povećan volumen želuca (nakon jela, želudačne staze, kod hipersekrecije HCl)
- Sadržaj želuca blizu gastroeziofagealnog spoja (kod naslanjanja, hijatus hernije)
- Povećan želučani pritisak (debljina, trudnoća, ascites, uska odjeća)
- Opuštanjem donjeg ezofagealnog sfinktera kao posljedica:
 - uzimanja određenih lijekova
 - uzimanja neke vrste hrane
 - neodgovarajuće žvakanje
 - pušenje ili ležanje nakon jela

GERB-faktori rizika



- Starost >55 godina
- Pozitivna porodična istorija bolesti za karcinom želuca i/ili jednjaka
- Raniji ulkus želuca ili operacija želuca
- Pušenje
- Pojedini lijekovi (NSAIL, blokatori kalcijumskih kanala, teofilin, beta agonisti, triciklični antidepresivi, opioidni analgetici, kortikosteroidi, bisfosfonati, tetraciklini...)
- Prekomjerno konzumiranje alkohola, kafe, začinjene hrane
- Izloženost stresu
- Gojaznost



GERB-diferencijalna dijagnoza



- Funkcionalna dispepsija
- Peptički ulkus
- Kardiološki poremećaji (npr. angina pectoris)
- Hronični pankreatitis
- Karcinom želuca ili jednjaka!
- Sindrom iritabilnog kolona, psihogena abdominalna bol
- Bubrežni poremećaji, urolitijaza

- **POLIMORFNA SIMPTOMATOLOGIJA!**



GERB-simptomi i znaci

- Žgaravica i regurgitacija su osnovni simptomi!
- Pečenje u epigastrijumu može da se širi prema grlu ili substernalno, tako da može ličiti na atipičan anginozni bol
- Pogoršava se nakon jela, pri pregibanju i ležanju na ravnom
- Javlja se noću!
- Promuklost, oštećenje dentina, kašalj
- **ALARMNI SIMPTOMI** (kod oko 20% pacijenata): progresivni gubitak težine, učestalo povraćanje, poteškoće u gutanju (disfagija), bol pri gutanju (odinofagija), hematemeza, melena, otok abdomena, sideropenijska anemija

GERB-dijagnoza i tretman

- Fizikalni pregled: blaga epigastrička osjetljivost
- Laboratorijski nalaz: kompletna krvna slika, AST, ALT, AP, lipaza i amilaza, stolica na okultno krvarenje
- Ostale pretrage:
 - Endoskopija!
 - Kontrastna radiografija (inferiorna u odnosu na endoskopiju)
- Tretman:
 - Higijensko-dijetetski režim
 - Medikamentozna terapija

Higijensko-dijetetski režim



- Prestanak pušenja;
- Modifikacija dijeta: Izbjegavati iritirajuću hranu (alkohol, začini, kafa, citrično voće), izbjegavati teška jela, posebno kasno naveče, jesti češće manje obroke;
- Ukoliko je moguće prestati sa primjenom NSAID (aspirin, indometacin, ibuprofen, diklofenak...), paracetamol je dozvoljen;
- Smanjiti tjelesnu težinu;
- Uvesti dnevnu fizičku aktivnost;
- Izbjegavati konzumiranje hrane i pića 2-3 sata prije odlaska na spavanje;
- Izbjegavati usku odjeću oko abdomena;
- Izbjegavati savijanja i saginjanja, posebno nakon obroka;
- Blago povisiti uzglavlje na krevetu (12-15 cm).



Medikamentozna terapija

- Antacidi i lijekovi koji štite sluznicu
 - H2 blokatori
 - Inhibitori protonske pumpe
 - Prokinetici/propulzivi
 - Triciklični antidepresivi
- *NAPOMENA: Trostruka terapija (dva antibiotika+inhibitor protonske pumpe) se ne primjenjuje, GERB nema veze sa H. pylori.*

Antacidi (1)

- Direktno neutrališu HCl
- Mg-hidroksid, Al-hidroksid, hidrotalcit, Na-bikarbonat, alginati ili simetikon
- Samoliječenje (OTC lijekovi) često neefikasno!
- Uzimati između jela, nekoliko puta na dan i prije spavanja!
- OPREZ-interakcije sa nekim lijekovima (ne 2 h od primjene tetraciklina, hinolona, itrokonazola);
- Kod hronične bubrežne insuficijencije- ne treba ih uzimati u dužem periodu

Antacidi (2)

Neželjena dejstva:

- Al-hidroksid, Al-fosfat: opstipacija
- Mg-hidroksid, Mg karbonat, Mg trisilikat: proliv
- Na-bikarbonat: podrigivanje zbog oslobađanja velike količine ugljen dioksida; velike doze-metabolička alkalozia

Lijekovi koji štite sluznicu

- Podstiču endogene mehanizme koji štite sluznicu i/ili stvaraju mehaničku barijeru na površini ulkusa
- **Helat bizmuta**: malo se resorbuje, ali u slučaju oslabljene funkcije bubrega može izazvati encefalopatiju; NDL: crna prebojenost jezika i stolice, mučnina, povraćanje
- **Sukralfat**: sa mukusom gradi želatinozna jedinjenja, te smanjuje destruktivno dejstvo pepsina i ograničava difuziju jona vodonika; NDL: opstipacija, stvaranje bezoara
- **Misoprostol**- analog prostaglandina, NDL: grčevi u stomaku i kontrakcije uterusa; kontraindikovano u trudnoći

H2 blokatori

- Blokiraju H2 receptore u parijetalnim ćelijama sluznice želuca i inhibiraju sekreciju HCl
- Ranitidin (150 mg 2 puta na dan 4-8 nedjelja), famotidin (40 mg dva puta na dan 6 nedjelja), nizatidin
- NDL: proliv, opstipacija, glavobolja, vrtoglavica, pospanost
- Pri i.v. primjeni mogući konfuzija, delirijum, halucinacije
- Moguć razvoj tolerancije-sekundarna hipergastrinemija koja stimuliše oslobađanje histamina (ne kod IPP)

Inhibitori protonске pumpe



- Da bi lijek djelovao, protonска pumpa treba da je aktivirana; maksimalan efekat se postiže pri uzimanju 15-30 min prije doručka!
- KOD BLAGIH SIMPTOMA:
pantoprazol 40 mg jednom na dan 4-8 nedjelja,
omeprazol 20 mg jednom na dan 4-8 nedjelja,
esomeprazol 20 mg jednom na dan 4-8 nedjelja
- NDL-opstipacija i bakterijska kolonizacija GIT
- INTERAKCIJE sa drugim lijekovima zbog metabolizma putem CYP 450!
- KOD TEŠKIH SIMPTOMA: IPP 1-2 puta na dan tokom 8-12 nedjelja.
- Ukoliko se simptomi ponovo jave nakon završetka tretmana, primijeniti IPP u najnižoj mogućoj dozi

Prokinetici/propulzivi

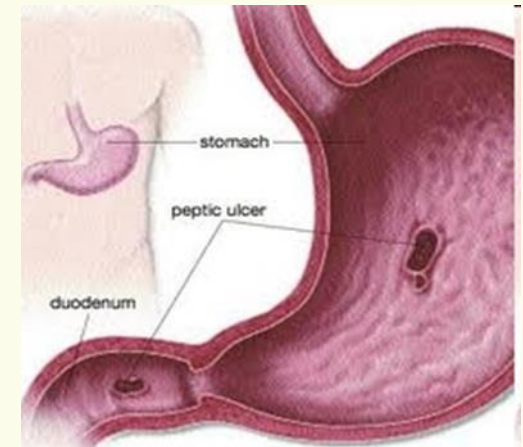
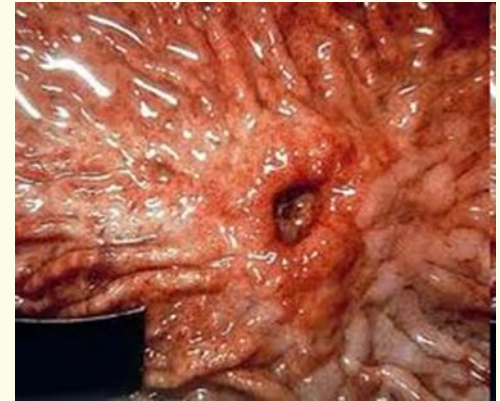


- Metoklopramid i domperidon
- Blokiraju D2 receptore u sluznici GIT
- INDIKACIJE: simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja, prevencija mučnine i povraćanja izazvane hemio- i radioterapijom
- TRIGONICI!
- NDL: kod duže primjene ekstrapiramidalne pojave (nekontrolisani pokreti, trzaji, tremor, mišićne kontrakcije), u slučaju kojih je neophodno prekinuti uzimanje lijeka

Peptički ulkus

Peptički ulkus predstavlja lokalni defekt epitela sluznice želuca.

Patofiziološki mehanizam: neravnoteža između korozivnog djelovanja želučalnog soka i odbrambenih mehanizama sluznice



Duodenalni ulkus

- Grizući ili pekući bol u epigastriju, 2-4 sata nakon jela,
- Noćni bol, rano jutarnje buđenje,
- 60-90% slučajeva u epigastriju
- Bol se umanjuje nakon jela
- Bol periodičan, nakon simptomatskog perioda od par dana ili sedmica, slijedi asimptomatski koji može da traje nedjeljama ili mjesecima
- Često se javlja sezonski, proljeće i jesen
- Nespecifični dispeptični simptomi, npr. povraćanje, podrigivanje, abdominalna distenzija, nepodnošenje hrane

Gastrični ulkus

- Slični simptomi kao kod duodenalnog ulkus
 - Bol nije uvijek vezan sa uzimanjem hrane
 - Javlja se oko 30 minuta nakon jela
 - Ulkus uzrokovan NSAID često nije praćen bolom.
 - Perforacija i krvarenje mogu biti prvi znak!
-
- Hematemeza i melena ukazuju na krvarenje
 - Gubitak tjelesne težine ili apetita.

Peptički ulkus-dijagnostika (1)

- OPREZ! Anoreksija, melena, gubitak tjelesne težine, intenzivna disfagija, stariji od 45g!
- Dijagnoza kao i kod GERB-a!
- Dijagnoza infekcije sa H.pylori
 1. Određivanje antitijela na H. pylori u serumu
 2. Ureaza C₁₄ izdisajni test
 3. Pregled stolice PCR tehnikom na prisustvo antigena H. pylori

Peptički ulkus-dijagnostika (2)



- H. pylori infekcija je hronična i obično stečena u djetinjstvu; smatra se da je 50% svjetske populacije zaraženo
- Na H. pylori infekciju potrebno je testirati pacijente:
 - sa aktivnim peptičkim ulkusom (gastričnim ili duodenalnim),
 - sa prethodnom istorijom peptičkog ulkusa (bez tretmana za H. pylori),
 - sa niskomalignim limfomom marginalne zone limfnog tkiva vezanog za želučanu sluznicu (MALT limfom),
 - sa istorijom endoskopske resekcije ranog raka želuca

Peptički ulkus-tretman

- Higijensko-dijetetski režim
 - Medikamentozna terapija
1. Empirijska terapija za dispepsiju:
- Inhibitor protonske pumpe, jednom dnevno
 - H2-blokator poslije jela, ili u jednoj dozi uveče (samo kod pacijenata sa blažim simptomima)
- +
- Liječenje infekcije H. pylory

Liječenje infekcije H. pylori



- Klasično liječenje trojnom terapijom (dva antibiotika i jedan inhibitor protonske pumpe-IPP) tokom 7 dana, a potom produžetak primjene IPP jednom dnevno tokom 3-5 nedjelja
- Terapija eradikacije H. pylori trojnom terapijom preporučuje se i ukoliko ulkus nije izliječen nakon 8 nedjelja terapije samim IPP. Prethodna primjena IPP ili H2 blokatora, nije prepreka za eradikacijski tretman
- Ne preporučuje se, bez mikrobiološkog pregleda, dva puta ponavljati liječenje istim antibioticima



Različiti režimi trojne terapije



REŽIM I	DOZIRANJE	TRAJANJE TERAPIJE
IPP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, esomeprazol 40 mg)	2 puta dnevno	7 dana
klaritromicin	2 puta dnevno 500 mg	
amoksisilin	2 puta dnevno 1000 mg	
REŽIM II	DOZIRANJE	TRAJANJE TERAPIJE
IPP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, esomeprazol 40 mg)	2 puta dnevno	7 dana
amoksisilin	2 puta dnevno 1000 mg	
metronidazol	3 puta dnevno 400 mg	

Ostale terapije prve linije

- Klasična trojna terapija ne treba se primjenjivati u područjima gdje je rezistencija na klaritromicin ili metronidazol viša od 15%. U tom slučaju preporučuju se sljedeće terapije prve linije:
 - bizmut četvorostruka terapija (bizmut soli ili bizmut subsalicilat, amoksicilin, klaritromicin, IPP) 10-14 dana ili
 - bizmut četvorostruka terapija (bizmut citrat ili bizmut kalijum citrat, metronidazol, tetraciklin, IPP) 10 dana

Nakon terapije prve linije



- Nakon terapije, testira se da li je postignuta eradikacija *H. pylori* (putem ureaza izdisajnog testa ili test detekcije antigena u stolici), ali najmanje 4 nedjelje nakon završetka antibiotske terapije i 1-2 nedjelje nakon završetka terapije IPP
- Ukoliko postoji neuspjeh sa terapijom prve linije, primjenjuju se tzv. „spašavajući“ režimi. Jedan od njih je i trojna terapija sa levofloksacinom (IPP, levofloksacin, amoksicilin) 14 dana.
- Izbor „spašavajućeg“ režima treba biti usmjeren prema lokalnim podacima o antibiotskoj rezistenciji i podacima o prethodnoj izloženosti pacijenta antibioticima



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

