

přecitlivělosti na účinnou látku, u těžší poruchy funkce ledvin (riziko hyperkalcémie, resp. u přípravků kombinovaných se solemi hořčičku též riziko hypermagnezémie), u náhlé příhody břišní, chronické zácpy, hypoparatyreózy, sarkoidózy.

Nežádoucí účinky: eruktace, zácpa; po podávání vysokých dávek riziko vzniku hyperkalcémie; po dlouhodobém podávání vysokých dávek milk-alkali syndrom (metabolická alkalóza, hyperkalcémie, bolesti hlavy, nechutenství, nauzea, zvracení, únava, slabost), riziko vzniku urolitiázy, u přípravků kombinovaných se solemi hořčičku riziko hypermagnezémie.

Lékové interakce: zvýšením hodnoty intragastrického pH může ovlivnit biologickou dostupnost řady léčiv, a proto je třeba mezi jeho podáním a aplikací jiného léčiva dodržet odstup minimálně dvou hodin.

Dávkování: dospělí a děti starší 6 let 0,5-1 g při obtížích, v případě potřeby opakovaně do maximální denní dávky 6 g.

B **Calcii carbonas** por plv sus
(pouze magistraliter příprava)
100 g prášku

KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY

B **Gaviscon** portbl mnd (RBH, GB)
viz kapitolu 1.2.3 (*natrii alginas*)

B **Gaviscon Duo Efekt** portbl mnd (RBH, GB)
viz kapitolu 1.2.3 (*natrii alginas*)

B **Gaviscon Duo Efekt** por sus (RBH, GB)
viz kapitolu 1.2.3 (*natrii alginas*)

B **Gaviscon liquid peppermint** por sus (RBH, GB)
viz kapitolu 1.2.3 (*natrii alginas*)

B **Rennie peppermint** por tbl mnd (Bayer, CZ) A02AD01
Složení: *calcii carbonas* 680 mg, *magnesii subcarbonas ponderosus* 80 mg v 1 tabletě.

Dávkování: dospělí a dospívající starší 15 let 1-2 tablety při obtížích, v případě potřeby opakovaně do maximální denní dávky 16 tablet.

Upozornění: 1 tableta obsahuje 0,475 g sacharózy.

B **Rennie spearmint bez cukru** portbl mnd (Bayer, CZ) A02AD01
Složení: *calcii carbonas* 680 mg, *magnesii subcarbonas ponderosus* 80 mg v 1 tabletě.

Dávkování: viz **Rennie peppermint** por tbl mnd (Bayer, CZ).

(IPP), které od poloviny 90. let minulého století postupně ovládly terapii acidopeptických chorob a zcela nahradily léčiva z ostatních skupin (antagonisty H_2 -receptorů, sucralfat).

Refluxní choroba jícnu vzniká při nadměrném návratu žaludečního obsahu do jícnu (gastroezofageální refluxu). Hlavními parametry, které rozhodují o závažnosti postižení, je pH refluxátu a délka jeho kontaktu se sliznicí jícnu. Významnou příčinou tohoto onemocnění jsou poruchy motility horní části GIT. Předpokládá se, že přiměřený tonus dolního jícnového svěrače je nejvýznamnější antirefluxní bariérou. Porucha antropylorické koordinace, která vede ke zpomalení evakuace žaludku, může přispívat ke vzniku refluxu. Dalším zhoršujícím faktorem může být hiátová hernie, zvláště je-li větší než 50 mm.

Významný podíl na vzniku gastroezofageálního refluxu mají zevní vlivy, a to především dieta, stravovací režim a také léčiva, která snižují napětí dolního jícnového svěrače (např. blokátory vápníkových kanálů, nitráty), kouření, kofein, zvedání břemen, těhotenství a řada dalších.

Příznaky refluxní choroby jícnu jsou velmi heterogenní a lze je dělit na jícnové a mimojícnové. Za typické **jícnové symptomy** patologického refluxu je považována pyróza („pálení žáhy“) a regurgitace žaludečních šťáv. I když jsou tyto příznaky specifické, ke stanovení diagnózy nepostačují. Atypické jícnové symptomy zahrnují dysfagii, bolesti na hrudi, odynofagii, říhání, zvracení a bolesti v epigastriu. V poslední době díky zlepšení diagnostických možností nabývají na významu **symptomy mimojícnové** - extraezofageální. Gastroezofageální reflux se může příčinně podílet na chronické kašli, laryngitidě, pocitu chronického dráždění v krku (globus), některých případech bronchiálního astmatu a zvýšené kazivosti zubů. Méně jasná je souvislost mezi refluxem a záněty hltanu, paranazálních dutin, rekurentním zánětem středního ucha a idiopatickou plicní fibrózou. U řady těchto symptomů není reflux jediným vyvolatelem potíží, ale je na něj třeba v diferenciální diagnostice myslet. Případná antirefluxní léčba pak ovlivní i zdánlivě nesouvisející projevy. Mezi **komplikace refluxní choroby jícnu** je řazen Barrettův jícen, striktury a stenózy jícnu. Těžší refluxní ezofagitida se může projevovat krvácením do trávicího ústrojí.

Konzervativní terapie je založena na antisekretoricky působících léčivech, přičemž jednoznačnou prioritou v této indikaci mají inhibitory protonové pumpy. Dominantní postavení této lékové skupiny pramení z rychlejšího nástupu hojení refluxní ezofagitidy, z vyšší schopnosti udržet remisi onemocnění, ze snížení počtu komplikací a z výborné snášenlivosti s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Optimální je užívat IPP ráno nalačno před prvním jídlem k pokrytí tvorby žaludeční kyseliny během dne a výkyvů mezi jídly. Večerní podávání by mělo být rezervováno pouze pro případy, kdy se obtíže vyskytují převážně v noci (u pacientů s maximem výskytu symptomů během dne by nemuselo být dostatečně účinné). Většina pacientů již přichází se zkušeností s užíváním antacid, která jsou volně prodejná a pro postižené tedy snadno dosažitelná. Antacida však vedou k pouze krátkodobé symptomatické úlevě bez prevence recidiv potíží a bez zlepšení slizničního nálezu v jícnu. Užívání antagonistů H_2 -receptorů je limitováno jejich nižší účinností a rizikem poklesu efektu při delším podávání vlivem tachyfylyxe. Specifické využití však nacházejí při terapii refrakterních obtíží, u kterých se kombinují s inhibitory protonové pumpy - antagonisty H_2 -receptorů se podává pozdě večer, IPP ráno a před večeri.

Základem léčby **peptického vředu** je správná klasifikace vředové léze. Označení peptický vřed vyjadřuje nezbytnou podmínku jeho vzniku, tj. přítomnost pepticky aktivní žaludeční šťavy, a současně vymezuje hranici oproti vředu malignímu. Z hlediska etiologie lze peptické vředy rozdělit na:

1.2 ANTIULCERÓZA

Jako antiulceróza se označují léčiva, která se uplatňují v terapii acidopeptických chorob, tedy onemocnění, v jejichž patogenезi hraje dominantní roli agresivní účinek kyselých žaludečních šťáv a pepsinu. Vedle peptického vředu se k těmto onemocněním řadí především refluxní choroba jícnu. Antiulceróza se uplatňuje také v profylaxi poškození horní části trávicí trubice nesteroidními antirevmatiky (NSA gastropatie) a v léčbě funkčního tzv. pseudoulcerózního syndromu.

Mechanismus účinku antiulcerózních léčiv spočívá ve snížení nebo úplné zástavě sekrece kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludku (antagonisté histaminu na H_2 -receptorech, viz kapitolu 1.2.1, inhibitory protonové pumpy, viz kapitolu 1.2.2). Jen některá antiulcerózní léčiva působí cytoprotektivně na žaludeční či duodenální sliznici (gastroprotektiva, viz kapitolu 1.2.3), jejich využití v klinické praxi je však zcela marginální. Mezi antiulcerózními léčivy zcela dominují inhibitory protonové pumpy

I. **Primární peptické vředy** (vředová choroba) - toto označení zahrnuje peptické vředy dvanáctníku a žaludku, u nichž je prokazatelná gastritida podmíněná přítomností *Helicobacter pylori* a není zjištěn jiný možný vyvolávající faktor (např. užívání ulcerogenních léčiv).

II. **Sekundární peptické vředy** - toto označení zahrnuje peptické vředy, které mají různé (obvykle známé) vyvolávající příčiny a u nichž není přítomna gastritida s průkazem *Helicobacter pylori*. Sekundární peptické vředy lze dále rozdělit na:

- peptické vředy vyvolané léčivými (např. NSA, která jsou nejčastější příčinou vzniku sekundárních vředů); v tomto případě je peptický vřed jen jedním z možných projevů onemocnění (gastropatie) zahrnujícího širší škálu morfologických změn gastroduodenální sliznice (afty, eroze, erytém, zánětlivé polypy, atrofie sliznice apod.);
- peptické vředy endokrinní, doprovázející například Zollingerův-Ellisonův syndrom;
- peptické vředy hepatogenní, doprovázející pokročilou jaterní cirhózu;
- peptické vředy při závažných chronických respiračních onemocněních;
- peptické vředy stresové, například po polytraumatech, těžkých popáleninách, po operacích.

Při vzniku peptického vředu jde vždy o vychýlení rovnováhy mezi faktory protektivními, které chrání sliznici před autodigestí, a mezi činiteli agresivními, které samonatravení sliznice vyvolávají. U primárních peptických vředů je rozhodujícím mechanismem jejich vzniku helicobakterová infekce. U sekundárních peptických vředů existují různé příčiny, které mění výše uvedenou fyziologickou rovnováhu protektivních a agresivních faktorů.

Při terapii primárních peptických vředů je nezbytnou podmínkou úspěšné léčby eradikace *Helicobacter pylori*. Po úspěšné eradikaci *H. pylori* klesá procento recidiv až o 90 %, kdežto při jeho perzistenci dochází do dvou let k recidivě až v 80 % případů.

Základem terapie sekundárních peptických vředů je eliminace vyvolávajících noxy. Kromě toho se inhibici kyselé žaludeční sekrece potlačuje základní agresivní faktor, případně se léčba doplňuje léčivými s mukoprotektivním účinkem, např. *sucralifatem*, jehož mechanismus účinku spočívá ve vazbě pepsinu a žlučových kyselin, v tvorbě ochranné vrstvy nad spodinou vředu, ve stimulaci tvorby endogenních prostaglandinů, v podpoře produkce hlenu a ve stimulaci slizničních makrofágů, případně alginátem sodným (*natrii alginas*), který po kontaktu s kyselým prostředím vytváří viskózní gel na sliznici žaludku, dvanáctníku i jícnu, a chrání ji tak před agresivním působením žaludeční kyseliny a pepsinu.

Eradikační léčba *Helicobacter pylori*. Je prokázáno, že touto terapií se významně zlepší histologické známky gastritidy, v méně pokročilých případech dojde až k morfologické normalizaci sliznice a prakticky odpadají recidivy onemocnění. Eradikační léčba je rovněž plně indikována u žaludečního MALT lymfomu. O úspěchu eradikace je třeba se přesvědčit nejdříve měsíc po skončení léčby dvěma negativními testy na *H. pylori*. Dva testy se volí podle dostupnosti z následujících možností: rychlý ureázový test, histologické vyšetření gastrobiopsie Warthinovou-Starrovou metodou, dechový test nebo stanovení antigenu *H. pylori* ve stolici.

V eradikační terapii se nepoužívá jediná všeobecně akceptovaná léčebná kombinace. Výběr použitých léčiv se řídí osobní zkušeností lékaře, ekonomickými hledisky, epidemiologickou situací (regionální rezistence *Helicobacter pylori* na antibakteriální léčiva) a dalšími faktory.

Za nevyhodnější se pokládá trojkombinace inhibitoru protonové pumpy a dvou antibakteriálních léčiv. Léčiva se podávají 2x denně po dobu 7 dnů, což zaručuje vysokou compliance pacienta, která je důležitým předpokladem úspěchu léčby. Z inhibitorů protonové pumpy je nejvíce klinicky zkušeností s *omeprazolem* v dávce 20 mg 2x denně. Ukazuje se však, že i ostatní IPP vedou v kombinaci s antibakteriálními léčivými k analogickým výsledkům. *Esomeprazol* se podává v dávce 20 mg 2x denně, *pantoprazol* v dávce 40 mg 2x denně a *lansoprazol* v dávce 30 mg 2x denně. Z antibakteriálních léčiv se nejvíce osvědčila antibiotika *clarithromycin*, *azithromycin* a *amoxicillin* a chemoterapeutikum *metronidazol*.

Ke kombinacím, které vykazovaly 90 % a vyšší úspěšnost, patří:

- omeprazol* (20 mg 2x denně) + *amoxicillin* (1 g každých 12 hodin) + *clarithromycin* (500 mg každých 12 hodin),
- omeprazol* (20 mg 2x denně) + *metronidazol* (400 mg každých 12 hodin) + *clarithromycin* (250-500 mg každých 12 hodin).

Podobnou účinnost má i kombinace, ve které je *clarithromycin* nahrazen *azithromycinem* podávaným v dávce 1 g každých 24 hodin po dobu 3 dnů. Ekonomicky výhodná je kombinace *omeprazolu* (20 mg 2x denně), *metronidazolu* (400 mg každých 12 hodin) a *clarithromycinu* (250 mg každých 12 hodin), se kterou bylo v našich podmínkách dosaženo eradikace v 96 % případů.

V případě neúspěchu eradikace se doporučuje terapii opakovat jinou kombinací, optimálně by však mělo předcházet kulti-vační vyšetření se stanovením citlivosti *Helicobacter pylori* na antibakteriální léčiva.

U nemocných s recidivující infekcí *H. pylori* je možné zvolit buď „sekvenční“ léčbu, nebo čtyřkombinaci. „Sekvenční“ léčba spočívá v podávání IPP s jedním antibakteriálním léčivem po dobu prvních 5 dnů (IPP 2x denně + *levofloxacin* v dávce 500 mg každých 12 hodin, nebo *amoxicillin* v dávce 1 g každých 12 hodin) a následně IPP se dvěma antibakteriálními léčivými po dobu dalších 5 dnů (IPP 2x denně + *clarithromycin* v dávce 500 mg každých 12 hodin + *metronidazol* v dávce 400 mg každých 12 hodin). Čtyřkombinace zahrnuje podávání IPP, bizmutových solí a dvou antibakteriálních léčiv. V ČR je v současné době tento režim realizovatelný pomocí kombinovaného přípravku **Pylera**, por cps dur, firmy Allergan, IRL, a kteréhokoliv IPP. Jedna tobolka přípravku Pylera obsahuje 40 mg oxidu bizmutitého (*bismuthi oxidum* ve formě zásaditého citronanu draselno-bizmutitého), 125 mg *metronidazolu* a 125 mg *tetracyclin hydrochloridu*. Užívají se 3 tobolky (tj. 120 mg oxidu bizmutitého, 375 mg *metronidazolu* a 375 mg *tetracyclin hydrochloridu*) 4x denně (po snídani, obědě, večeři a před spaním) spolu se standardní dávkou IPP, např. 20 mg *omeprazolu* 2x denně (po snídani a večeři), po dobu 10 dnů.

1.2.1 Antagonisté H₂-receptorů

Léčiva této skupiny inhibují bazální i stimulovanou sekreci kyseliny chlorovodíkové kompetitivní antagonizací histaminu na H₂-receptorech. V podmínkách ČR jsou v současné době dostupné pouze *ranitidin* a *famotidin*. Registrace *cimetidinu*, nejstaršího zástupce těchto léčiv, byla v roce 2009 zrušena pro jeho značný interakční potenciál daný inhibičním účinkem na oxidázy CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4, resp. na transportní systém OCT2.

Použití antagonistů H₂-receptorů je v současné době indikováno k terapii symptomatického gastroezofageálního refluxu a k symptomatické léčbě stavů způsobených nadprodukcí ža-

ludeční kyseliny (např. kyselá regurgitace, pyróza, funkční dyspepsie). Uplatnění nacházejí též při profylaxi stresového vředu a Mendelsonova syndromu. Ve všech ostatních indikacích, zejména při terapii peptických vředů a refluxní ezofagitidy a při profylaxi gastropatie vyvolané ulcerogenními léčivými, již byla nahrazena účinnějšími inhibitory protonové pumpy.

ranitidinum

A02BA02

Charakteristika: antagonist histaminu na H_2 -receptorech; po perorálním podání se vstřebává 50 % dávky; částečně se biotransformuje v játrech na neúčinné metabolity, vylučuje se v nezměněné formě i ve formě metabolitů převážně močí a částečně též žlučí; po perorálním podání antisekreční účinek nastupuje za 1-3 hodiny a trvá až 13 hodin.

Indikace: terapie symptomatického gastroezofageálního refluxu (bez refluxní ezofagitidy), symptomatická terapie stavů způsobených nadprodukcí žaludeční kyseliny (např. kyselá regurgitace, pyróza, funkční dyspepsie), profylaxe stresového vředu, profylaxe aspirace kyselého žaludečního obsahu (Mendelsonův syndrom).

Kontraindikace: přecitlivělost na ranitidin; opatrnosti je třeba u těžší poruchy funkce ledvin nebo jater, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: méně často bolesti břicha; vzácně nauzea, průjem, zácpa, bolesti hlavy, závratě, zvýšení hodnot jaterních transamináz, alergické kožní reakce, po nitrožilní aplikaci bradykardie, tachykardie, AV blokáda 1. stupně; velmi vzácně hepatitida, pankreatitida, agitovanost, zmatenost, deprese, halucinace, bolesti svalů nebo kloubů, zastřené vidění, svědění, erythema multiforme, anafylaktická reakce, po opakované injekční aplikaci hyperprolaktinémie, poruchy menstruačního cyklu, zvětšení a bolestivost prsů, galaktorea.

Lékové interakce: zvyšuje plazmatické koncentrace a výskyt NU metforminu; zvýšením hodnoty intragastrického pH snižuje biologickou dostupnost ketoconazolu, itraconazolu, posaconazolu, rilpivirinu, atazanaviru, ulipristalu (užitého jako postkoitální kontracetivum), dasatinibu, nilotinibu, bosutinibu, ponatinibu, erlotinibu, gefitinibu, lapatinibu, pazopanibu, sonidegibu a soli dvojmočného železa, resp. zvyšuje biologickou dostupnost raltegraviru; snižuje až antagonizuje účinek tolazolínu.

Dávkování: Perorálně: Dospělí a děti starší 12 let: u symptomatického gastroezofageálního refluxu 150 mg 2x denně (ráno a večer), nebo 300 mg 1x denně (na noc); u stavů způsobených nadprodukcí žaludeční kyseliny 75 mg při obtížích, maximálně 3x denně; k profylaxi aspirace kyselého žaludečního obsahu 150 mg večer před operací; při těžké poruše funkce ledvin (CL_{cr} pod 30 ml/min) nepřekračovat dávku 150 mg denně. Děti mladší 12 let: u symptomatického gastroezofageálního refluxu 2,5-5 mg/kg (maximálně 300 mg) 2x denně. **Injekčně** dospělí a děti starší 12 let: k profylaxi aspirace kyselého žaludečního obsahu 50 mg nitrožilní injekcí či nitrosolově 45-60 minut před úvodem do anestezie s možností opakování aplikace v odstupu 6-8 hodin; při profylaxi stresového vředu 50 mg nitrožilní injekcí každých 6-8 hodin, případně lze na úvodní dávku navázat kontinuální nitrožilní infuzí o rychlosti 6,25 mg/h aplikovanou po dobu až 7 dnů; při těžší poruše funkce ledvin (CL_{cr} pod 50 ml/min) je nutné dávkový interval prodloužit na nejméně dvojnásobek, resp. rychlost kontinuální nitrožilní infuze snížit na polovinu.

Poznámka: v perorálních i injekčních lékových formách je ranitidin obsažen ve formě hydrochloridu; množství uvedená v popisech léčivých přípravků odpovídají množství báze ranitidinu.

Rp Ranisan por tbl flm (PRO.MED.CS, CZ)
75 mg v 1 tableťě

Rp Ranisan por tbl flm (PRO.MED.CS, CZ)
150 mg v 1 tableťě

Rp Ranital inj sol (Lek, SLO)
50 mg ve 2 ml roztoku

Rp Ranital por tbl flm (Lek, SLO)
150 mg v 1 tableťě

Rp Ranitidine Alice por sol (Alice Loren, GB)
30 mg v 1 ml roztoku obsahujícího přibližně 7,5 objemového % ethanolu

famotidinum

A02BA03

Charakteristika: antagonist histaminu na H_2 -receptorech; po perorálním podání se vstřebává 40-45 % dávky; z menší části se biotransformuje v játrech na neúčinný metabolit, vylučuje se převážně močí (především v nezměněné formě, z menší části též ve formě metabolitů); po perorálním podání antisekreční účinek nastupuje za 1-3 hodiny a trvá 10-12 hodin.

Indikace: terapie symptomatického gastroezofageálního refluxu (bez refluxní ezofagitidy), symptomatická terapie stavů způsobených nadprodukcí žaludeční kyseliny (např. kyselá regurgitace, pyróza, funkční dyspepsie), profylaxe stresového vředu, profylaxe aspirace kyselého žaludečního obsahu (Mendelsonův syndrom).

Kontraindikace: přecitlivělost na famotidin, podání dětem mladším 6 let (pro nedostatek zkušeností); opatrnosti je třeba u těžší poruchy funkce ledvin, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: méně často průjem, zácpa, bolesti hlavy, závratě; vzácně nauzea, bolesti břicha, sucho v ústech, zvýšení hodnot jaterních transamináz, alergické kožní reakce, po nitrožilní aplikaci bradykardie, tachykardie, AV blokáda 1. stupně; velmi vzácně hepatitida, agitovanost, zmatenost, deprese, halucinace, bolesti svalů nebo kloubů, svědění, toxická epidermální nekrolýza, anafylaktická reakce.

Lékové interakce: zvýšením hodnoty intragastrického pH snižuje biologickou dostupnost ketoconazolu, itraconazolu, posaconazolu, rilpivirinu, atazanaviru, ulipristalu (užitého jako postkoitální kontracetivum), dasatinibu, nilotinibu, bosutinibu, ponatinibu, erlotinibu, gefitinibu, lapatinibu, pazopanibu, sonidegibu a soli dvojmočného železa, resp. zvyšuje biologickou dostupnost raltegraviru; snižuje až antagonizuje účinek tolazolínu.

Dávkování: Perorálně: Dospělí a dospívající starší 16 let: u symptomatického gastroezofageálního refluxu 20 mg 2x denně (ráno a večer), nebo 40 mg 1x denně (na noc); u stavů způsobených nadprodukcí žaludeční kyseliny 10-20 mg při obtížích, maximálně 20 mg denně; k profylaxi aspirace kyselého žaludečního obsahu 40 mg 2x denně večer před operací. Děti a dospívající ve věku 6-16 let: u symptomatického gastroezofageálního refluxu 0,5 mg/kg/den (maximálně 40 mg) v jedné nebo dvou dílčích dávkách. **Nitrožilně** (injekcí) trvající alespoň 2 minuty nebo infuzí trvající 15-30 minut) dospělí a dospívající starší 16 let: k profylaxi aspirace kyselého žaludečního obsahu 20 mg 120 minut před úvodem do anestezie; při profylaxi stresového vředu 20 mg každých 12 hodin. Při těžké poruše funkce ledvin je nutné snížit dávky: při CL_{cr} 30-10 ml/min na maximálně 20 mg denně, při CL_{cr} pod 10 ml/min na maximálně 20 mg každých 36-48 hodin.

B Famosan por tbl flm (PRO.MED.CS, CZ)
10 mg v 1 tableťě

Rp Famosan por tbl flm (PRO.MED.CS, CZ)
20 mg nebo 40 mg v 1 tableťě

- Rp **Quamatel** inj pvlv sol (Gedeon Richter, H)
20 mg v 1 lahvičce prášku + solvens
- Rp **Quamatel** portbl flm (Gedeon Richter, H)
20 mg nebo 40 mg v 1 tabletě
- Rp **Ulfamid** portbl flm (Krka, SLO)
20 mg nebo 40 mg v 1 tabletě

1.2.2 Inhibitory protonové pumpy

V současné době je v klinické praxi využíváno pět inhibitorů protonové pumpy (IPP). Rozdělit lze do dvou generací. Mezi IPP 1. generace patří **omeprazol**, **lansoprazol** a **pantoprazol**, k IPP 2. generace se řadí **esomeprazol** a **rabeprazol**. IPP 2. generace mají rychlejší nástup účinku a poněkud silnější a trvalejší antisekreční efekt. IPP patří k nejpoužívanějším léčivům, jejich spotřeba přesahuje 60 DDD na 1000 obyvatel a den, z čehož plyne, že 6 % populace každý den užije obvyklou denní dávku některého z nich.

Všechny inhibitory protonové pumpy jsou substituované benzimidazoly (lépe pyridinmethylsulphonylbenzimidazoly). Jedná se o slabě báze s pKa kolem 4, které jsou podávány ve formě neaktivního proléčiva. V tomto neaktivním a elektricky neutrálním stavu snadno pronikají biologickými membránami. To umožňuje jejich rychlou absorpci a distribuci do oblastí s nízkým pH, tj. do oblasti sekrečního kanálku (např. koncentrace omeprazolu je v něm až tisíckrát vyšší než v plazmě). V sekrečním kanálku dochází k jejich protonaci a následně změně konformačního uspořádání - vytvoří se tzv. aktivní sulfenamid. Ten se ireverzibilně váže na extracytoplazmatickou část katalytické α -podjednotky protonové pumpy v sekrečním kanálku. Vazba probíhá na -SH skupiny, čímž se utvoří kovalentní disulfidické můstky. Tím se ihned zastaví proudění vodíkových iontů vně a draslíkových iontů dovnitř buňky. Důležité je, že sulfenamid nemůže díky svému pozitivnímu náboji pronikat skrze biologické membrány, a proto zůstává uložen intracelulárně. IPP **blokuji jak bazální, tak stimulovanou sekreci kyseliny chlorovodíkové**, a to bez ohledu na charakter stimulu. Stupeň inhibice není závislý na plazmatické koncentraci léčiva. Naopak přesná korelace byla nalezena mezi plochou pod křivkou koncentrace (AUC) a výsledným účinkem. Jinými slovy síla účinku IPP je dána množstvím léčiva, které se dokáže koncentrovat do cílové oblasti sekrečního kanálku. IPP jsou ireverzibilními inhibitory protonové pumpy, k obnově žaludeční sekrece dojde až po syntéze nového enzymu, tedy ne dříve než po 24 hodinách po posledním podání IPP.

IPP sice **neovlivňují sekreci pepsinogenu**, neumožňují však jeho dostatečnou aktivaci. V důsledku inhibice žaludeční sekrece kyseliny chlorovodíkové dochází zpětnovazebně ke zvýšení plazmatické hladiny gastrinu.

Klinické využití IPP zahrnuje kompletní spektrum tzv. acidopeptických chorob. V současné době jsou základními léčivy v terapii refluxní choroby jícnu, peptického vředu žaludku a duodena, eradikačních schémat helikobakterové infekce, v profylaxi a terapii NSA gastropatie, funkční žaludeční dyspepsie a v profylaxi časných recidiv krvácení z peptického vředu. Jedná se o velmi bezpečná léčiva s minimálním výskytem nežádoucích účinků, a to i přes nutnost mnohaleté terapie u některých pacientů.

Všechny inhibitory protonové pumpy se v organismu biotransformují oxidázami CYP2C19 a CYP3A4. Oxidáza CYP2C19 je polymorfní a u jejich pomalých metabolizátorů je dosahováno vyšší plochy pod křivkou koncentrace (AUC) inhibitorů protonové pumpy ve srovnání se zbytkem populace, čemuž odpovídá

vyšší podíl zhojených peptických vředů, resp. vyšší úspěšnost eradikace *H. pylori* po proběhlé léčbě. Některé IPP jsou zároveň inhibitory CYP2C19, zejména omeprazol, lansoprazol a rabeprazol mají dostatečnou inhibiční účinnost schopnou zabránit nebo omezit biotransformaci *clopidogrelu* (substrát CYP2C19) na účinný metabolit. Inhibice oxidázy CYP2C19 esomeprazolem je významně nižší a pantoprazol ji neinhibuje vůbec.

Při podávání inhibitorů protonové pumpy je nezbytné vzít v úvahu následující skutečnosti:

- Ačkoli antisekreční účinek nastupuje již během jedné až dvou hodin po podání, k inhibici sekrece kyseliny chlorovodíkové dostatečné ke zvýšení hodnoty pH nad 4 dochází zpravidla až po několika dnech léčby.
- Efekt se zvyšuje při podání ráno nalačno, tj. v době nejvyšší aktivity masy parietálních buněk.
- Současná alkalizace žaludečního obsahu snižuje účinek inhibitorů protonové pumpy omezením tvorby vlastní účinné látky, současné podávání antacid nebo antagonistů histaminu na H_2 -receptorech je proto kontraproduktivní.
- Po ukončení podávání IPP lze očekávat přetrvávání antisekrečního účinku po dobu 48-72 hodin.

Za srovnatelně účinné lze v klinické praxi považovat následující denní dávky IPP: omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg a rabeprazol 20 mg.

omeprazolium

A02BC01

Charakteristika: slabá báze, která se koncentruje v kyselém prostředí kanalikulů parietální buňky, kde se mění na aktivní formu, která ireverzibilně inaktivuje protonovou pumpu; po perorálním podání se vstřebává 30-40 % dávky; extenzivně se biotransformuje v játrech oxidázami CYP2C19 a CYP3A4 na neúčinné metabolity, které se vylučují převážně močí (77 %), částečně též žlučí; je středně silným inhibitorem oxidáz CYP1A2 a CYP2C19; po perorálním podání antisekreční účinek nastupuje do jedné hodiny, normální sekrece žaludeční kyseliny se obnovuje za 72-96 hodin po ukončení terapie.

Indikace: terapie symptomatického gastroezofageálního refluxu, terapie refluxní ezofagitidy a profylaxe její recidivy, eradikace *Helicobacter pylori* (v kombinaci s antibakteriálními léčivy), terapie peptických vředů a profylaxe jejich recidiv, součást komplexní terapie hemoragické gastropatie nebo krvácení z peptického vředu, terapie a profylaxe gastropatie vyvolané ulcerogenními léčivy, terapie onemocnění provázaných hypersekrecí žaludeční kyseliny (Zollingerův-Ellisonův syndrom, systémová mastocytóza, mnohočetná endokrinní adenomatóza), symptomatická terapie stavů způsobených nadprodukcí žaludeční kyseliny (např. kyselá regurgitace, pyróza, funkční dyspepsie), profylaxe aspirace kyselého žaludečního obsahu (Mendelsonův syndrom).

Kontraindikace: precitlivělost na omeprazol, podání dětem mladším 1 roku; opatrnosti je třeba u těžké poruchy funkce jater.

Nežádoucí účinky: méně často nauzea, zvracení, bolesti břicha, flatulence, průjem, zácpa, bolesti hlavy, po dlouhodobé terapii malabsorpce vitamínu B₁₂; vzácné závratě, poruchy spánku, parestezie, periferní otoky, zvýšení hodnot jaterních transamináz, alergické kožní reakce, svědění; velmi vzácné sucho v ústech, stomatitida, zvýšení výskytu gastrointestinálních infekcí (zejména vyvolaných *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. nebo *Clostridium difficile*), gastrointestinální kandidóza, hepatitida, bolesti svalů nebo kloubů, zastřené vidění, leukopenie, trombocytopenie, anafylaktická reakce.

Lékové interakce: zvyšuje plazmatické koncentrace a výskyt NÚ cilostazolu, digoxinu, fluvastatinu, theophyllinu, aminophyllinu, phenytoinu, carbamazepinu, melatoninu, diazepamu, clozapinu a pifenidonu; zvyšuje účinek warfarinu; snižuje plazmatické koncentrace a účinek olanzapinu; snižuje účinek clodidogrelu; zvýšením hodnoty intragastrického pH snižuje biologickou dostupnost ketoconazolu, itraconazolu, posaconazolu, velpatasviru, ledipasviru, rilpivirinu, atazanaviru, ulipristalu (užitého jako postkoitální kontraceptivum), gefitinibu, erlotinibu, lapatinibu, nilotinibu, dasatinibu, bosutinibu, ponatinibu, sonidegibu, pazopanibu a solí dvojmocného železa, resp. zvyšuje biologickou dostupnost raltegraviru; jeho plazmatické koncentrace a výskyt NÚ (bolesti břicha, průjem) zvyšují fluvoxamin, fluconazol a voriconazol; jeho plazmatické koncentrace a účinek snižují tipranavir a enzalutamid.

Dávkování: Perorálně dospělí: Terapie symptomatického gastroezofageálního refluxu: 10-20 mg 1x denně. Terapie refluxní ezofagitidy: obvykle 20 mg 1x denně po dobu 4-8 týdnů, u erozivní refluxní ezofagitidy 40 mg 1x denně po dobu 8 týdnů. Profylaxe recidivy refluxní ezofagitidy: 10-20 mg 1x denně dlouhodobě, v případě potřeby lze dávku zvýšit až na 40 mg 1x denně. Eradikace *Helicobacter pylori*: 20 mg každých 12 hodin v kombinaci se dvěma antibakteriálními léčivými (např. s *amoxicillinem* v dávce 1 g každých 12 hodin a *clarithromycinem* v dávce 500 mg každých 12 hodin, či s *metronidazolem* v dávce 400 mg každých 12 hodin a *clarithromycinem* v dávce 250-500 mg každých 12 hodin) po dobu 7 dnů. Terapie peptických vředů: obvykle 20 mg 1x denně, u recidivujících vředů 40 mg denně v jedné nebo 2 dílčích dávkách; u peptického vředu dvanáctníku se podává po dobu 2-4 týdnů, u peptického vředu žaludku po dobu 4-8 týdnů. Profylaxe recidivy peptického vředu: 10-20 mg 1x denně dlouhodobě, u zvláště rizikových pacientů lze dávku zvýšit až na 40 mg denně. Hemoragická gastropatie či krvácení z peptického vředu: 20 mg 1x denně. Terapie gastropatie vyvolané ulcerogenními léčivými: 20 mg 1x denně po dobu 4-8 týdnů. Profylaxe gastropatie vyvolané ulcerogenními léčivými: 20 mg 1x denně po dobu podávání těchto léčiv. Zollingerův-Elissonův syndrom a další onemocnění provázená hypersekrecí žaludeční kyseliny: počáteční dávku 60 mg denně je třeba upravit tak, aby se žaludeční sekrece udržela optimálně pod 10 mmol/h (resp. pod 5 mmol/h u resekovaného žaludku), podává se až 120 mg denně (dávky vyšší než 80 mg denně se dělí do dílčích dávek), krátkodobě lze dávku zvýšit až na 360 mg denně. Symptomatická terapie stavů způsobených nadprodukcí žaludeční kyseliny: 10-20 mg 1x denně při obtížích, u funkční dyspepsie až po dobu 4 týdnů. Profylaxe aspirace kyselého žaludečního obsahu: 40 mg večer před výkonem, v den operace pak 40 mg 2-6 hodin před výkonem. **Perorálně děti a dospívající ve věku 1-18 let:** Terapie symptomatického gastroezofageálního refluxu nebo refluxní ezofagitidy: děti starší 1 roku s tělesnou hmotností 10-20 kg 10 mg 1x denně, v případě potřeby lze dávku zvýšit na 20 mg 1x denně, děti starší 2 let s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg a dospívající 20 mg 1x denně, v případě potřeby lze dávku zvýšit na 40 mg 1x denně; u refluxní ezofagitidy se podává po dobu 4-8 týdnů. Eradikace *Helicobacter pylori*: děti starší 4 let a dospívající s tělesnou hmotností 15-31 kg 10 mg každých 12 hodin v kombinaci s *amoxicillinem* v dávce 25 mg/kg každých 12 hodin a *clarithromycinem* v dávce 7,5 mg/kg každých 12 hodin, s tělesnou hmotností 31-40 kg 20 mg každých 12 hodin v kombinaci s *amoxicillinem* v dávce 750 mg každých 12 hodin a *clarithromycinem* v dávce 7,5 mg/kg každých 12 hodin, s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg 20 mg každých 12 hodin v kombi-

naci s *amoxicillinem* v dávce 1 g každých 12 hodin a *clarithromycinem* v dávce 500 mg každých 12 hodin, vždy po dobu 7 dnů. **Nitrožilní infuzí** (trvající 20-30 minut, pokud není uvedeno jinak) **dospělí:** jako alternativa perorální léčby 40 mg 1x denně; při profylaxi aspirace kyselého žaludečního obsahu 40 mg 60 minut před úvodem do anestezie; u Zollingerova-Elissonova syndromu a dalších onemocnění provázených hypersekrecí žaludeční kyseliny se nitrožilní aplikace používá k zahájení terapie, velikost dávek je stejná jako při perorálním podávání; při terapii krvácejícího peptického vředu se aplikuje kontinuální nitrožilní infuzí o rychlosti 8 mg/h po dobu 48-72 hodin. Při těžké poruše funkce jater nebo u pacientů současně léčených *velpatasvirem*, *ledipasvirem* či *atazanavirem* nepřekračovat dávku 20 mg denně.

Poznámka: v infuzních lékových formách je omeprazol obsažen ve formě sodné soli; množství uvedená v popisech léčivých přípravků odpovídají množství bezvodého omeprazolu.

Rp **AP0-Ome** por cps ent (Aptex, NL)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Helicid** inf plv sol (Zentiva, CZ)
40 mg v 1 lahvičce prášku

Rp **Helicid** por cps ent (Zentiva, CZ)
40 mg v 1 tobolece

Rp **Helicid Zentiva** por cps ent (Zentiva, CZ)
10 mg v 1 tobolece

Rp **Helicid Zentiva** por cps ent (Zentiva, CZ)
20 mg nebo 40 mg v 1 tobolece

Rp **Lomac** por cps ent (Cipla, GB)
20 mg v 1 tobolece

B **Loseprazol** por cps ent (PRO.MED.CS, CZ)
10 mg v 1 tobolece

Rp **Loseprazol** por cps ent (PRO.MED.CS, CZ)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Loseprazol** por cps ent (PRO.MED.CS, CZ)
40 mg v 1 tobolece

B **Moprilic** por cps ent (Pharmagen, CZ)
10 mg nebo 20 mg v 1 tobolece

Rp **Omemyl** por cps ent (Generics, GB)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Actavis** por cps ent (Actavis, IS)
10 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Actavis** por cps ent (Actavis, IS)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Distriquimica** por cps ent (Distriquimica, E)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Dr.Max** por cps ent (Dr. Max, CZ)
10 mg nebo 20 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Dr.Max** por cps ent (Dr. Max, CZ)
40 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Farmax** por cps ent (SVUS, CZ)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Galmed** por cps ent (Galmed, CZ)
20 mg v 1 tobolece

Rp **Omeprazol Mylan** inf plv sol (Mylan, F)
40 mg v 1 lahvičce prášku

Rp **Omeprazol Mylan** por cps ent (Generics, GB)
20 mg v 1 tobolece