

Bibliografie

1. Kamiya Takeshi, Kobayashi Yuka, Hirako Makoto, et al. Gastric motility in patients with recurrent gastric ulcers. *J Smooth Muscle Res.* 2002;38 (1-2):1-9.
2. Gherasim L. Medicina interna. Vol. III. Boli digestive, hepatice și pancreatice. București, 1999;185.
3. Țibîrnă I. Aspecte epidemiologice și clinico-endoscopice în ulcerul gastric și duodenal. Conferința științifică a USMF "N. Testemițanu". Chișinău, 2000;139-142.
4. Young Oh Tae, Ok Ahn Byung, Jung Jang Eun, et al. Accelerated Ulcer Healing and Resistance to Ulcer Recurrence with Gastroprotectants in Rat Model of Acetic Acid-induced Gastric Ulcer. *J Clin Biochem Nutr.* 2008;42(3):204-14.
5. Nayeab-Hashemi, Hamed Kaunitz, Jonathan D. Gastrointestinal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(6):537-43.
6. Gostishchev VK, Evseev MA, Golovin RA. Radical operative treatment of perforative gastroduodenal ulcer disease. *Khirurgiia.* 2009;3:10-6.
7. Bivol Gr. Ulcerul gastric și duodenal. Ghid practic al medicului de familie. Chișinău, 2003;516-520.
8. Arteni I. Particularitățile clinico-evolutive și de tratament ale ulcerelor duodenale multiple: Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2001.
9. Циммерман ЯС. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией. Состояние проблемы и перспективы. *Клин. Мед.* 2006;3:9-19.

Tratamentul bolilor acidodependente: astăzi, în actualitate (Ce aduce nou Maastricht-IV ?)

A. P. Babin

Department of Family Medicine, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
20, Melestiu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369046467. E-mail: catedramf@rambler.ru

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Treatment of acidodependent diseases: today, in actuality (What brings new Maastricht-IV?)

Today, acid-dependent disease (ADD) is a problem not just for gastroenterology, but also for family medicine. Consensus Maastricht-IV (2010) recommends starting with quatero therapy and flexibility in HP eradication.

Key words: ulcer, NSAID-gastropatia, GORD, Maastricht, *Helicobacter pylori*, IPP.

Лечение кислотозависимых заболеваний: сегодня вновь актуально (Что нового внёс Maastricht-IV?)

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) и сегодня остаются ведущей проблемой не только гастроэнтерологии, но и семейной медицины. Консенсус Maastricht-IV (2010) указал на необходимость стартовой квадротерапии и гибкость схем эрадикации *Hp*.

Ключевые слова: язвенная болезнь, НПВП-гастропатия, ГЭРБ, Maastricht, *Helicobacter pylori*, ИПН.

Introducere

Tratamentul bolilor acidodependente (BAD) trebuie să fie mereu un subiect de abordat pentru practica gastroenterologică și medicina de familie. De ce? Deoarece trebuie să evaluăm:

- modificarea ponderii diferitelor categorii etiopatogenetice;
- modificarea simptomatologiei de prezentare;
- schimbarea tacticii și strategiei terapeutice.

Posibilitatea modelării procesului patologic în corespundere cu 3 postulate **Koch** confirmă complet etiologia **Hp** în geneza:

- UG/UD (*PUD*);
- Gastritelor cronice tip B;
- MALT-limfomei;
- adenocarcinomei gastrice.

Există patologii evoluția cărora este agravată de acest agent microbial (**Hp**):

- AINS-gastropatia
- Dispepsia non-ulceroasă (*ulcer-like*)
- BRGE etc. [1].

Descoperirea rolului *Helicobacter pylori* (*Hp*) în ulcerogeneza gastrică și duodenală, apariția inhibitorilor pompei de protoni

(*IPP*) au constatat că ulceralele *Hp* (+) pozitive nu mai recidivează după eradicare. Tratamentul chirurgical al ulcerelor, care nu răs-pund la medicație, a devenit istoric. Acest fapt s-a manifestat și în schimbarea importanței afecțiunilor chlorhidropeptice: declinul ulcerelor în practica gastroenterologică și creșterea importanței bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) (tab. 1).

Tabelul 1

Modificarea diferitelor categorii etiopatogenetice

	1980	2007	2011
Ulceralele Hp (+) pozitive			
duodenal	90%	60%	<
gastric	65%	40%	<
Ulceralele AINS (+) pozitive			
duodenal	5-10%	15-20%	> ...
gastric	25-30%	35-40%	> ...
Ulceralele non- Hp , non - AINS			
duodenal	0-5%	30-35%	
gastric	0-5%	30-34%	

[Malfertheimer P., 2005; Yeomans DN., Chan KL., 2005; Yuan Y, Hunt HR, 2006].

Studiul **MUCOSA** (*Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment*) a evidențiat 4 factori de risc în **AINS-gastropatii**:

- vârsta înaintată;
- ulcer peptic;
- hemoragie gastro-intestinală (în anamneză);
- patologie cardiacă comorbidă

Studiul randomizat controlat **SRC ARAMIS** [J.T. Fries, 1997]. Factorii de risc ai **AINS-gastropatiei** pe fundalul tratamentului AAS la pacientul cardiopat:

- UD, UG în anamneză.
- Vârsta > 65 de ani.
- Administrarea concomitentă a GCS (fig. 1).

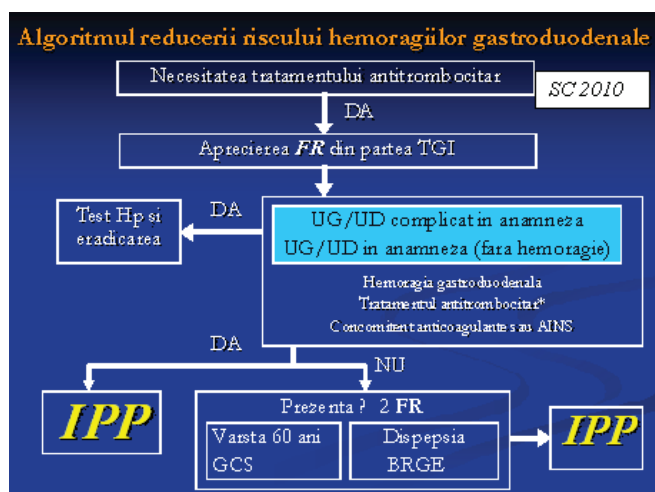


Fig. 1. Algoritmul reducerii riscului hemoragiilor gastroduodenale.

Actualitatea de astăzi prezintă ulcerul gastric și duodenal la pacienții consumatori de AINS (*AINS – gastropathy*), care se manifestă prin:

- prevalența de 15-30% (RR-5-15);
- frecvent leziuni multiple;
- frecvent leziuni de mari dimensiuni;
- vindecarea problematică;
- riscul complicațiilor în creștere.

Care este situația actuală la acești pacienți?

- 50% dintre pacienți – consumatori de AINS cu risc crescut de ulcer nu fac tratament profilactic:
- 33% → lipsa aderență;
- 33% → automedicație („nu știu că trebuie de făcut tratament profilactic”);
- 33% tratament inefficient (antacide, H₂ – blocante);
- 33% dintre pacienții consumatori de AINS fără risc crescut, fac tratament profilactic [2].

Se știe că la pH > 5 condițiile sunt mai favorabile pentru eradicarea Hp, deoarece eficacitatea antibioticelor este mai pronunțată prin minimalizarea distrugerii (hidrolizei) în mediul acid [6].

Luând în considerație faptul că în practica cotidiană medicul de familie evoluează „pluripacientul” – *reumatizat, cardiopat și gastropat* unimomentan trebuie să ne orientăm la algoritmul reducerii riscului complicațiilor gastroduodenale.

Reieșind din aceasta, pentru profilaxia primară a ulcerului sunt justificate următoarele postulate:

- la pacienții care nu prezintă factori de risc, se poate evalua

statusul Hp înainte de începerea unui tratament AINS, și atunci când Hp este prezent, se realizează tratamentul adecvat. Altă profilaxie nu este necesară;

- la pacienții cu risc crescut profilaxia farmacologică a leziunilor gastrointestinale este necesară, ținându-se cont și de cost-eficientă;
- monitorizarea pacienților în timpul consumului AINS nu este standardizată (anume, multe leziuni ce apar sunt asimptomatice);
- apariția dispepsiei impune examinarea FEGDS.

Referitor la utilizarea unor clase de preparate pentru profilaxia primară a ulcerului:

- **misoprostolul** scade riscul de apariție a complicațiilor prin ulcer în doze de 200 μg x 4 ori/zi (reduce RR cu 40%);
- în același timp dezavantajul este legat de reacțiile adverse (diaree, crampe), din cauza cărora 20% dintre pacienți întrerup tratamentul;
- doze mai mici de **misoprostol** au fost utilizate, însă nu sunt aprobate de FDA [4].

La utilizarea H₂-blocantelor efectul este inferior misoprostolului sau IPP. Studiile au demonstrat, că H₂-**blocantele** pot fi eficiente pentru profilaxia ulcerului duodenal, dar nu și pentru profilaxia ulcerului gastric [9].

Principala clasă de medicamente utilizate prin prisma beneficiului terapeutic și al tolerabilității sunt inhibitorii pompei de protoni (**IPP**) (tab. 2).

Tabelul 2

Puncte de aplicare a diverselor IPP

	CYS 813	CYS 822	CYS 321
Pantoprazol	✓	✓	-
Omeprazol	✓	-	-
Ezomeprazol	✓	-	-
Lanzoprazol	✓	-	✓
Rabeprazol	✓	-	-

Pantoprazolul se leagă cu Cys 822 și Cys 813 [7].

Eficacitatea este confirmată pentru toate clasele de **IPP**, care se administrează în doză uzuală. Terapia cu **IPP** scade semnificativ riscul complicațiilor (1,6% vs 14% placebo) la un an [8].

Studiul mare *Stupnicki T. (2002)* a confirmat eficiența *Pantoprazolului (20 mg) vs Mizoprostol (200 mcg x 2 ori/24 h)* pentru profilaxia HDS timp de 6 luni (p < 0,005).

Conform recomandărilor internaționale: ≥ 2 factori de risc HDS duc nu la anularea tratamentului antiagregant, dar la substituția AAS cu clopidogrel sau +**IPP**. Deși în practică acest algoritm nu se îndeplinește pe larg, și IPP administrează doar 5-10% dintre pacienții cardiopați.

Tratamentul antisecretor cu (pH = 5-7) în perioada activă a factorilor de risc favorizează micșorarea cu 50% a riscului hemoragiilor digestive superioare (HDS). Astfel, IPP după toate criteriile sunt preparate de elecție (A) (*EBM*).

Ce aduce nou Maastricht-IV ?

I linie – tratamentul triplu (M-III) – *quadruplu* (M-IV);

II linie –

III linie ...

(expoziția – 10-14 zile, deși justificată și 7 zile).

(*Maastricht-IV, 2010*)

I linie

1. IPP doză standard x 2 ori/zi +
2. Amoxicilină 1000 mg x 2 ori/zi +
3. Claritromicină 500 mg, sau
Djozamicină 1000 mg, sau
Nifuratel 400 mg x 2 ori/zi +
4. **De-nol** (*Bismuta tricalia dicitrat*) 240 mg x 2 ori/zi (**Durata** – 10-14 zile).

II linie

1. IPP doză standard x 2 ori/zi +
2. **De-nol** (*Bismuta tricalia dicitrat*) 240 mg x 2 ori/zi +
3. Metronidazol 500 mg 3 ori/zi +
4. Tetracilină 500 mg 4 ori/zi (**Durata** 10-14 zile).

III linie

1. IPP doză standard x 2 ori/zi +
2. Amoxicilină 1000 mg x 2 ori/zi +
3. Nifuratel 400 mg x 2 ori/zi sau
Furazolidon 100 mg x 4 ori/zi +
4. **De-nol** (*Bismuta tricalia dicitrat*) 240 mg x 2 ori/zi (**Durata** 10-14 zile).

Se indică după aprecierea sensibilității **Hp** la antibacteriene (antibiogramă).

Referitor la interrelațiile **Hp** și **BRGE** complicată sau necomplicată, *Maastricht-IV* a confirmat că **Hp** nu acționează severitatea simptomatologiei, recidivele și eficacitatea tratamentului **BRGE**. Eradicarea **Hp** nu agravează evoluția **BRGE** existente, nici rezultatele terapiei (*Nivelul recomandărilor A; de dovadă – 1a*).

Eradicarea **Hp** la pacienții tratați de lungă durată cu IPP duce la regresia inflamației gastrice și previne progresarea în gastrita atrofică. Cu toate acestea, astăzi nu sunt dovezi incontestabile despre reducerea riscului cancerului gastric (*Nivelul recomandărilor A; de dovadă 1c*).

Cu regret, eficacitatea terapiei triple anti-**Hp** cu timpul se reduce (tab. 3).

Tabelul 3

Indice	1995-2000	2001-2003	2004-2006	2007-2008
Eradicarea, %	90,6%	80,2%	76%	74,8%
CLA-R*, %	8,7%	23,5%	26,7%	34,5%

* – Claritromicin – rezistența.

Așadar, **IPP** este clasa de medicamente care din 1980 domină în tratamentul **UG/UD**, **BRGE**, **AINS-gastropatiei** și altor boli acido-dependente (**BAD**). Rezultatele excelente ale **IPP** produc entuziasm total. În pofida acestuia, paradigma de astăzi constă în evoluția de la entuziasmul total la entuziasmul moderat (probleme farmacocinetice și farmacodinamice, fenomenul de „rebound”, reacții adverse înregistrate și previzibile, interrelații medicamentoase).

Căile metabolice majore pentru **IPP** constau în sistemul citocromilor: **CYP 2C19**, **CYP 3A4**, **CYP 2D6**, **CYP 3A** (Omeprazol

= esomeprazol > pantoprazol > lansoprazol > rabeprazol [5]).

Interacțiunea medicamentelor este una dintre cauzele principale ale eșecului tratamentului medicamentos și apariției *side*-efectelor.

Reieșind din postulatul că medicul de familie contemporan este și ... **gastrocardiolog**, pentru abordarea pacientului *cardiopat/gastropat*, se iau în considerație și astfel de dezbateri: *clopidogrel + IPP*, (în caz *clopidogrel + omeprazol* majorează riscul infarctului miocardic acut (**IMA**) – *gen CYP 2C19*). Așadar, trebuie de luat măsuri astfel ca **IPP-ul să nu producă interacțiuni cu alte medicamente** (ex. *pantoprazol*).

Principiile farmacoterapiei raționale după *D. R. Lourens* răspund la următoarele întrebări:

- care trebuie să fie schema tratamentului medicamentos în funcție de starea organismului *ad integrum* (în primul rând starea rinichilor, ficatului)?
- predomină posibilitatea ameliorării prezise vs probabilitatea adversității și pericolului *side*-efectului medicamentului?

Concluzii

În concluzie – „Ce vom aștepta mâine?”:

- „Agenții” *terapeutici noi*: ... *dubios*.
- *Tratamentul endoscopic*: ... *dezvoltare “anarhică”, necontrolată*.
- *Tratamentul chirurgical*: ... *fără perspectivă*.
- **IPP** – actual !

Bibliografie

1. Kulpers EJ. *Helicobacter pylori* and non-malignant disease. V. 9. 2004;Suppl. 1:29-34.
2. Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Review. Drugs Aging*. 2007;24(2):121-31.
3. Malfertheimer P, Megraud F, Morain CO, et al. Current concepts in the *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 3 Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-781.
4. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann. Intern. Med.* 1995;123(5):344-50.
5. Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors-overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl 6):1-10.
6. Sachs G, Shin JM, Munson K, et al. The control of gastric acid and *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000;14:1383-1401.
7. Sachs G, Shin JM. The basis of differentiation of PPIs. *Drugs Today*. 2004;40(Suppl. A):9-14.
8. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):701-10.
9. Yeomans ND, Svedberg LE, Naesdal J. Is ranitidine therapy sufficient for healing peptic ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use? *Review. Int J Clin Pract.* 006;60(11):1401-7.