

želatinové kapsle. Mechanismus účinku PPI spočívá v kovalentní vazbě na H⁺/K⁺ ATPázu, čímž dojde k její úplné blokadě. Syntéza nového enzymu buňce zabere až 46 hodin. Léky s takto robustním mechanismem suprese sekrece bazí mají své limity ve farmakokinetické rovině, ty vysvětlují nedostatečný klinický účinek u některých nemocných. PPI může blokovat H⁺/K⁺ ATPázu pouze v případě, že je tato pumpa exprimována na luminální membráně buňky. K tomu dochází až na základě stimulace potravou. Nikdy nedochází k expresi všech H⁺/K⁺ ATPáz na membránovní pól buňky, ve skutečnosti jich buňka „vystavuje“ asi 2/3. Dalším úskalím je velmi krátký poločas účinku léků, který se pohybuje mezi 0,5 až 1 hodinou u omeprazolu, nejvýše však dosahuje 2 hodin (rabeprazol, pantoprazol). A nakonec i čas, ve kterém léčivo dosahuje maximálních plazmatických koncentrací, je také variabilní, u omeprazolu je 0,5 až 3,5 hodiny, u pantoprazolu 2–3 hodiny, u rabeprazolu 2–5 hodin. Z toho vyplývá náročnost načasování užití léku před prvním denním jídlem a podává vysvětlení pro případný nedostatečný efekt. To také vysvětluje, proč je vhodné nemocnému s nedostatečným efektem léku doporučit delší odstup jídla od užití léku, namísto tradiční půlhodiny až 1 hodinu. S tímto však lze pracovat pouze u symptomatických nemocných, kteří jsou motivováni odkládat takto dlouho první denní jídlo. Další strategií, jak čelit těmto úskalím, je navýšit dávkování léku na 2x denně, eventuálně změnit lék za jiný ze skupiny PPI (1).

Dle některých studií na zvířatech i lidech je patrné, že blokáda H⁺/K⁺ ATPázy kovalentní vazbou PPI není ireverzibilní. Obnovení sekrece kyseliny chlorovodíkové bylo u lidí pozorováno po efektivní léčbě omeprazolem již po 24 hodinách. Pouze u pantoprazolu se tato doba pohybuje až v délce odpovídající syntéze nových enzymů (46 hodin) (2).

Všechny PPI jsou v játrech více či méně metabolizovány cytochromem P450 2C19, viz tabulka 1. Metabolická aktivita jedinců pro CYP2C19 je zásadní pro efektivitu léčby PPI. V kavkazské populaci je asi 3 % pomalých metabolizátorů, kdežto ultrarychlých a rychlých metabolizátorů je v populaci 32 %. Medián intragastrického pH je u těchto rychlých metabolizátorů při užití PPI 3–4, u osob se střední úrovní metabolismu 4–5 a u pomalých metabolizátorů 6. Menší vliv variant v CYP2C19 v populaci byl pozorován u esomeprazolu a rabeprazolu. U omeprazolu a esomeprazolu je pozorována inhibice CYP2C19 v čase, což vede k navyšování plazmatických hladin a prodlužování biologického poločasu (3).

Stran interakce s jinými léky je omeprazol nejvíce rizikový, typická interakce nastává s klopidogrelem, u nějž dochází ke snížení efektu, naopak pantoprazol se jeví stran interakcí s jinými léky jako nejbezpečnější. Nicméně na toto téma proběhla jedna randomizovaná zaslepená

studie, která prokázala dobrý gastroprotektivní efekt omeprazolu, aniž by byl pozorován zvýšený výskyt trombotických příhod (4).

Indikace

Snížení gastrického pH má přínos při prevenci a léčbě peptického vředu spolu s jeho hlavní komplikací – krvácením, při eradikaci *Helicobacter pylori*, při léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu, při léčbě gastroezofageální refluxní choroby včetně Barrettova jícnu a v případě funkční dyspepsie spojené s hyperaciditou.

Výčet terapeutických indikací popsany v SPC (Souhrn údajů o léčivém přípravku) se pro jednotlivá léčiva ze skupiny PPI liší. Nejčastější jsou pro pantoprazol a rabeprazol, které lze použít dle SPC při léčbě vředové choroby gastroduodena, erozivní refluxní ezofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu. Omeprazol, esomeprazol a lansoprazol lze nadto indikovat při prevenci vředové choroby gastroduodena u rizikové populace, prevenci vzniku peptického vředu v souvislosti s užitím nesteroidních antirevmatik (NSAID) a při léčbě refluxní choroby gastroduodenální bez refluxní ezofagitidy. Ostatní použití těchto léků je třeba vnímat jako „off-label“, tedy i například v situaci, kdy lék podáváme při léčbě funkční dyspepsie. PPI v léčbě eosinofilní ezofagitidy či chronické pankreatitidy s pankreatickou substitucí jsou specifické indikace, které nebudou v tomto textu blíže komentovány.

Indikace léčby PPI je v případě léčby vředové choroby gastroduodena podložena silnými argumenty. Metaanalýza 30 dvojitě zaslepených randomizovaných zkoušek prokázala o 15 % lepší zhojení ulcerace žaludku či duodena při použití omeprazolu v porovnání s cimetidinem či ranitidinem ($p < 0,001$) po 2 týdnech léčby (5). V případě krvácení do horní části trávicího traktu je doporučeno podání vysoké dávky PPI intravenózně, ve studiích bylo prokázáno, že tento režim vede k nižšímu výskytu krvácení či stigmat krvácení při endoskopii (Forrest I a IIA a IIB). Popsané dávkování tedy vede k menší potřebě endoskopické léčby. Studie však neprokázaly nižší četnost úmrtí v souvislosti s krvácením, méně recidiv krvácení či menší potřebu chirurgického řešení krvácení (6). Délka léčby ulcerace pomocí PPI závisí na charakteristice ulcerace (velikost, komplikace, etiologie...) a je určena gastroenterologem. Léčba obvykle trvá 1–3 měsíce.

Jednou z nejčastějších a zároveň nejproblematictějších indikací léčby PPI zůstává takzvaná gastroprotektce, tedy prevence vzniku vředu a recidivy vředu v souvislosti s rizikovými situacemi (7). Různá doporučení navrhuji užití PPI jako prevenci vředové choroby v těchto případech:

Tab. 1. Farmakokinetické vlastnosti PPI

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biologická dostupnost, %	30–40	64–90	80–85	77	52
Čas dosažení maximální plazmatické hladiny (hodiny)	0,5–3,5	1,5	1,7	2–3	2–5
Vazba na proteiny, %	95	97	97	98	96,3
Biologický poločas, hodiny	0,5–1	1–1,5	1,6	1–1,9	1–2
Primární exkrece	Játra	Játra	Játra	Játra	Játra
Metabolismus v játrech	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	Neenzymatická clearance (malý vliv CYP2C19)