LÉČBA BOLESTI V GASTROENTEROLOGII

Milan Lukáš, Martin Bortlík

Gastroenterologické centrum VFN, IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Základem terapie bolesti u gastrointestinálních onemocnění je podávání spazmolytik. Ze široké skupiny těchto léčiv užíváme nejčastěji spazmoanalgetika v terapii akutní bolesti způsobené spazmy trávicí trubice. U nemocných s chronickými bolestmi funkčního původu jakým je syndrom dráždivého tračníku se z výhodou užívají muskulotropní spazmolytika, tricyklická antidepresiva nebo atypická neuroleptika. Ve speciálních situacích lze využít blokátory kalciových kanálů, botulotoxin nebo nitráty. U nemocných trpících chronickými bolestmi je nezbytné zjistit prvotní příčinu, která ke vzniku bolesti vedla.
Klíčová slova: bolest v břiše, spazmolytika, antidepresiva, biliární kolika, jícnové spazmy, dráždivý tračník.

PAIN TREATMENT IN GASTROENTEROLOGY

The key of a pain treatment in gastrointestinal disorders is an administration of spasmolytics. From a broad spectrum of these drugs, spasmoanalgesics are the most frequently used in the treatment of acute pain arising from the spasms of digestive tract. Musculotropic spasmolytics, tricyclic antidepressants or atypical neuroleptics are used with a benefit in patients with chronic pain of a functional origin, such as irritative colon syndrome. Calcium channel blockers, botulotoxin and nitrates may by utilised in special situations. It is necessary to explore the primary reason provoking the pain in patients suffering from chronic pain.
Key words: abdominal pain, spasmolytics, antidepresive drugs, biliary colic, esophageal spasms, irritable bowel syndrome.

Bolest je hlavním klinickým symptomem řady organicky i funkčně podmíněných gastrointestinálních onemocnění. Je způsobena drážděním nervových zakončení ve stěně trávicí trubice a přenášena cestou sympatických a parasympatických vláken (sakrální sympatikus) do zadních kořenů míšních a spino-talamickým svazkem do CNS. Po přepojení v hypotalamu a talamu, jsou bolestivé vjemy interpretovány v mozkové kůře.

V dutině břišní můžeme zpravidla odlišit dva druhy bolestí. První bývá označována jako „epikritická", tj. odpovídá místem své projekce na stěně břišní místu svého vzniku a je zprostředkována spinálními nervy. Bývá vyvolána zánětlivým nebo nádorovým procesem na parietální nebo viscerální pobřišnici, nebo je způsobena procesy mimo trávicí trubici jako jsou nitrobřišní adheze, nebo její příčina tkví mimo dutinu břišní, jak je tomu u přenesené bolesti spondylogení, svalové, šlachové, nebo vazivové. Druhý typ bolesti je označován jako „protopatický". Je to orgánová bolest způsobena rozepjetím nebo stažením dutého orgánu. Jde o bolest, která je nepřesně ohraničená, většinou je lokalizována ve střední čáře, neodpovídá svou projekcí místu vzniku. Může byt vyvolána organickými nemocemi, jako je vřed, zánětlivý proces na sliznici nebo nádor, ale také funkčními odchylkami při dráždivém tračníku nebo žaludeční dyspepsii.

V některých případech mohou obě kvality bolesti v sebe přecházet nebo se vzájemně kombinovat. Pro klinika je rozbor charakteru bolesti, vyzařování, okolnosti jejího vzniku a úlevy, sezónní periodicita a denní rytmus velmi důležité. Přesné a kvalitní zhodnocení fenoménu bolesti je v diagnostickém procesu v gastroenterologii nezastupitelné a slouží k vytvoření předběžné diagnózy a k naplánovaní řady vyšetření, které mají předběžnou diagnózu potvrdit nebo vyvrátit.

K symptomatické terapii bolesti přistupujeme u všech akutních bolestí, kde musíme zajistit úlevu pro pacienta. U všech opakujících se druhů bolestí je naprosto nezbytné podrobné vyšetření, které umožňuje zjistit přesnou příčinu a to odstranit.

V terapii bolestí v gastroenterologii nejčastěji užíváme spazmolytika, samotná analgetika používáme v léčení bolestivých stavů u nemocných s pokročilými nádorovými onemocněními.

Spazmolytika působí na hladkou svalovinu ve stěně trávicí trubice. Ta je uložena pod serózou (lamina muscularis propria) a jako tenčí vrstva též v hloubi sliznice (lamina muscularis mucosae). Muscularis propria je tvořena zevní longitudinální a vnitřní cirkulární vrstvou a kromě vlastních svalových buněk obsahuje buňky gliové, fibroblasty, specializované svalové buňky Cajalovy a množství mezibuněčné hmoty tvořené především elastickými a kolagenními vazivovými vlákny. Napětí hladké svaloviny je regulováno dvěma mechanizmy. Vnitřní nervový systém trávicí trubice (tzv. enteric nervous systém) je tvořen dvěma nervovými pleteněmi lokalizovanými v submukóze (plexus submucosus Meysneri) a mezi cirkulární a longitudinální vrstvou svaloviny (plexus myentericus Auerbachi). Tento systém je kompletně vybaven pro zajištění motorické funkce trávicí trubice i bez účasti CNS. Zevní stimuly pak přicházejí z různých oblastí centrálního nervového systému cestou sympatiku a parasympatiku a jsou přepojovány v gangliích především myenterické nervové pleteně. Vedle adrenergního a cholinergního působení se v GIT uplatňuje i systém non-adrenergní non-cholinergní (NANC) regulace, který využívá řadu nespecifických neurotransmiterů (např. NO, VIP, ATP aj.) (1, 2).

Vnitřní nervový systém obsahuje tři typy senzorických neuronů. Neurony citlivé na distenzi trávicí trubice a chemosenzitivní neurony jsou uloženy v myenterických gangliích, tzv. mechanosenzitivní neurony v submukózním plexu. Zevní aferentní neurony mají svá centra v gangliích zadních míšních kořenů a vagových centrech. Efektorová fáze je zprostředkována jednak stimulačními motorickými neurony, které inervují longitudinální a cirkulární svalovinu i svalovinu submukózy, jednak inhibičními motoneurony, které zajišťují relaxaci hladké svaloviny v predilekčních lokalizacích. Hlavním neurotransmiterem stimulačních motoneuronů je acetylcholin působící na muskarinových receptorech. Na inhibičních neuronech se uplatňuje řada substancí včetně oxidu dusnatého (NO) (1).

Spazmolyticky a analgeticky působící léčiva používaná v gastroenterologii

1. Parasympatolytika

Jde o látky odvozené od alkaloidů rulíku zlomocného (Atropa belladona). Základním představitelem této skupiny je atropin, který však pro množství nežádoucích účinků není možné používat k léčbě gastroenterologických onemocnění. Vhodnější jsou tzv. oniová parasympatolytika, která obsahují ve své molekule kvarterní dusík. Hůře se resorbují z trávicí trubice, mají omezený průnik membránami

doc. MUDr. Milan Lukáš, CSc.
Gastroenterologické centrum VFN, IV. interní klinika VFN a 1. LF UK, Karlovo nám. 32, 128 00 Praha 2
e-mail: lukas.milan@vfn.cz

a neprostupují přes hematoencefalickou bariéru. Ve srovnání s atropinem mají omezené účinky antimuskarinové a výraznější účinky antinikotinové v gangliích trávicího traktu. Jejich účinek na jiné orgány je oproti atropinu sice omezen, přesto i ona mohou vyvolat mírnou tachykardii, a krátkodobě ovlivnit vizus. U starších mužů je jejich podávání spojeno s rizikem močové retence.

Nejužívanějším zástupcem této skupiny je butylskopolamin (Buscopan), který lze podávat perorálně i parenterálně; běžně se používá při endoskopických výkonech na trávicí trubici.

Hlavní indikací parasympatolytik jsou bolestivé spazmy trávicí trubice a biliárního systému vyvolané organickými chorobami a funkčními poruchami GIT. V případě organických nemocí se jedná výhradně o krátkodobou a symptomatickou terapii, která musí být doprovázena vlastní léčbou příslušné choroby (3).

2. Muskulotropní spazmolytika a spazmoanalgetika

Do této skupiny patří především spazmolytika papaverinového typu, která působí relaxačně přímo na buňky hladké svaloviny. Papaverin je alkaloid opia, derivát benzylisochinolinu. Mechanizmus účinku spočívá v inhibici fosfodiesterázy a zvýšení hladiny intracelulárního cAMP. Na rozdíl od morfinu nemá euforizující ani analgetické účinky. Samostatně se papaverin v gastroenterologii prakticky nepoužívá.

Spazmoanalgetika obsahují obvykle kombinaci spazmolytik s analgetikem-antipyretikem, nejčastěji metamizolem nebo paracetamolem a někdy se slabým opioidem-kodeinem. Podobné účinky jako papaverin, avšak několikanásobně silnější, mají pitofenon, drotaverin a mebeverin. První z nich je spolu s metamizolem a fenpiverinem součástí přípravku Algifen, druhý je u nás k dispozici pro perorální i parenterální aplikaci jako přípravek No-Spa. Velmi účinná a dobře snášená je kombinace kodeinu, paracetamolu, fenpiverinu a pitofenonu v přípravku Spasmopan, který se podává ve formě čípků. Mebeverin (Duspatalin) má přímý spazmolytický účinek na hladkou svalovinu, nemá žádné účinky anticholinergní a neinterferuje s normální peristaltikou. Je vhodným lékem zejména u nemocných s dráždivým tračníkem (3). V současné době již není dostupný Spasmoveralgin, který byl nahrazen novou kombinací léčiv v přípravku Spasmoveralgin Neo. Vzhledem k obsahu efedrinu, fenobarbitalu a kodeinu jde o nevhodnou kombinaci, která může vyvolat návyk.

Do skupiny muskulotropních spazmolytik dále řadíme látky, využívající různé mechanizmy působení, jejichž účinek je omezen na trávicí trubici. Pinaverium (Dicetel) blokuje vápníkový kanál selektivně v hladké svalovině trávicí trubice, navíc se jen minimálně vstřebává po perorálním podání. Otilonium (Spasmomen) je látka s kombinovaným účinkem parasympatolytickým a inhibičním v oblasti vápníkových kanálů. Hlavní mechanizmus jeho spazmolytického účinku spočívá v blokádě mobilizace kalcia z intracelulárních zdrojů, v blokádě vápníkových kanálů a inhibici muskarinových a tachykininových receptorů na buněčných membránách. Trimebutin (Debridat) působí agonisticky na enkefalinových receptorech – reguluje porušenou motilitu tím, že tlumí abnormální spazmy, a naopak podporuje sníženou peristaltiku trávicí trubice. Uvedená léčiva jsou používána především k léčbě syndromu dráždivého tračníku. Kombinované přípravky papaverinových spazmolytik a analgetik se uplatní u nemocných se střevními a bilárními kolikami (3, 11).

3. Nitráty

Nitráty patří do skupiny vazodilatancií a jsou používány k léčbě chorob kardiovaskulárního systému. Stejným mechanizmem, jakým vyvolávají vazodilataci, tedy uvolněním oxidu dusnatého (NO), vedou k relaxaci hladké svaloviny ve stěně trávicí trubice. V gastroenterologii se využívá především isosorbid dinitrát ve formě sublinguálně aplikovaných sprejů k léčbě málo pokročilých stadií achalázie a dalších primárních poruch jícnové motility. V anorektální oblasti lze aplikovat nitráty lokálně ve formě mastí. Celkové i lokální podání nitrátů vede k častému výskytu vedlejších nežádoucích účinků, především bolestí hlavy.

4. Blokátory vápníkového kanálu

I tato skupina patří mezi vazodilatancia a primární indikační oblastí je kardiologie. Vápník hraje důležitou roli při vzniku aktin-myozinového komplexu a kompetitivní blokádou vápníkových kanálů typu L dochází ke snížení motility trávicí trubice. Podobně jako nitráty mají blokátory vápníkových kanálů jen okrajové využití v léčbě onemocnění GIT, především u poruch motility jícnu. Nejvíce zkušeností je v této indikaci s nifedipinem, ojediněle byl zkoušen také verapamil (3, 4). Vedle terapeutického účinku se často setkáváme s jejich vedlejším nežádoucím projevem – zácpou, u pacientů léčených pro kardiologická onemocnění.

5. Botulotoxin

Botulotoxin je přirozený toxin bakterie Clostridium botulinum působící ireverzibilní blokádu nervosvalové ploténky tím, že inhibuje vápníkem zprostředkované uvolnění acetylcholinu. V současné době se využívá především jeho myorelaxační účinek na oblast dolního jícnového svěrače (DJS) při léčbě achalázie jícnu, existují zprávy o příznivém účinku u nemocných s chronickou anální fisurou (5).

6. Glukagon

Glukagon je přirozený polypeptidový hormon produkovaný A-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Hlavním účinkem je zvýšení glykémie uvolněním glukózy z jater, mimo to má intenzivní spazmolytický efekt na hladkou svalovinu trávicí trubice. V gastroenterologii se využívá především k premedikaci při endoskopických výkonech, k tlumení nežádoucí pohyblivosti trávicí trubice a k uvolnění spasmu Oddiho svěrače.

7. Opioidy

Do této skupiny řadíme přirozené či syntetické látky působící snížené vnímání bolesti vazbou na specifické opioidní receptory ve tkáni a v CNS. Jejich účinek v zažívacím traktu spočívá v útlumu peristaltiky trávicí trubice a v mírném zvýšení napětí svěračů. V klinické praxi využíváme jednak analgetický a spazmolytický účinek pethidinu při léčbě akutních bolestí a spazmů trávicí trubice, jednak protiprůjmový účinek pethidinových derivátů difenoxylátu a loperamidu v terapii akutních průjmů.

Opioidy zvyšují frekvenci fázických kontrakcí Oddiho svěrače (nikoli bazální tonus) a mohou zvýšit tlak ve žlučovém systému. Pethidin je považován za preparát s nejmenším účinkem na Oddiho svěrač, a lze jej proto použít i v léčbě akutní biliární bolesti. V současnosti nejsou k dispozici práce, které by srovnávaly efekt pethidinu a morfinu na Oddiho svěrač.

Kodein se využívá v magistraliter připravovaných recepturách, neboť velmi dobře potencuje účinky spazmolytik a analgetik-antipyretik.

8. Antidepresiva

Tricyklická antidepresiva působí, kromě inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu, dopaminu a serotoninu, také anticholinergně. Tento účinek vede ke snížení motility trávicí trubice a využívá se ho u některých pacientů s průjmovitou formou dráždivého tračníku. Nejčastěji používaným léčivem je amitriptylin v dávkách podstatně nižších, než jsou dávky používané v psychiatrii (3). Běžným nežádoucím účinkem většiny antidepresiv je zácpa.

9. Látky se spazmolytickým účinkem na žlučový systém

Do této skupiny patří některá choleretika, která, vedle svého působení na složení

a vylučování žluči, mají také spazmolytický účinek na biliární strom a Oddiho svěrač. Jejich představitelem je metylkumarinový derivát hymecromon. Spazmolytický účinek v této oblasti mají i žlučové kyseliny, zejména kyselina ursodeoxycholová, která je jinak doplňkovou léčbou cholelitiázy a cholestatických onemocnění jater.

10. Lokální anestetika

Lokální anestetika blokují přenos vzruchu na membránách buněk a především v nervových vláknech. Jde o látky používané k topické a svodné anestezii, event. jako antiarytmika. Kromě analgetického efektu mají lokální anestetika také mírný účinek spazmolytický. V gastroenterologii je používáme jednak k léčbě akutních biliárních bolestí, obvykle ve formě intravenózních infuzí, jednak lokálně při terapii análních fisury, kdy využíváme spazmolytický efekt na anální svěrače, ale i účinek lokálně analgetický. Lokální anestetika lidokain a cinchokain jsou pro tento účel součástí čípků a mastí, mohou být zařazeny i do magistraliter přípravků.

11. Nová spazmolytika

Obtížnost léčby funkčních chorob GIT a podíl motorických poruch v patogenezi těchto onemocnění vede k neustálé snaze o vývoj účinnějších a selektivnějších látek s relaxačním účinkem na trávicí trubici a s minimálními vedlejšími projevy. K tzv. „novým" spazmolytikům patří selektivní antagonisté muskarinových M_3 receptorů (zamifenacin, darifenacin), β_3-adrenergní agonisté (SR 58611A) nebo antagonisté tachykininových receptorů typu NK2. V současné době probíhají klinické studie s některými látkami uvedených skupin, především u nemocných s funkční žaludeční dyspepsií a dráždivým tračníkem (11).

Strategie léčby spazmolytiky při onemocněních GIT

Spazmolytika používáme při léčbě onemocnění GIT ve dvou situacích: pro léčbu akutních bolestí a spazmů zažívacího traktu a při terapii chronických onemocnění spojených s hypertonií či hyperkinezí hladké svaloviny trávicí trubice. V prvním případě podáváme spazmolytika obvykle intravenózní cestou, méně často ve formě perorální nebo v čípcích. Chronická onemocnění léčíme tabletami (někdy formou magistraliter rozepsaných prášků) nebo mastmi a čípky, jejichž účinek může být lokální nebo celkový.

Spazmolytika v léčbě akutních stavů

Biliární kolika (biliární bolest) označuje bolest způsobenou hypertonií svaloviny žlučového systému. Hlavní příčinou je cholelitiáza. Mechanizmus vzniku bolesti spočívá v zaklínění konkrementu v krčku žlučníku nebo v choledochu a ve zvýšení intraduktálního tlaku nad překážkou. Bolest bývá lokalizována v pravém podžebří a v epigastriu, je intenzivní a trvá obvykle déle než 30 min.

Spazmolytika jsou základem medikamentózní léčby biliární koliky. U lehčích forem vystačíme s perorální aplikací nebo podáním čípku. Nejčastěji používáme kombinované spazmoanalgetické preparáty (pitofenon+metamizol+fenpiverin), butylskopolamin a drotaverin. Intenzivní bolesti vyžadují intravenózní aplikaci uvedených léků, při nedostatečném efektu podáváme pethidin parenterálně (3).

Jako ***střevní koliku*** označujeme bolestivé spazmy hladké svaloviny tlustého nebo tenkého střeva. Na rozdíl od biliární koliky bývá bolest v tomto případě skutečně kolikovitá, tedy kolísavé intenzity, a bývá doprovázena změnou stolice, nejčastěji průjmem. Střevní kolikou se projevuje řada onemocnění, v klinické praxi se nejčastěji setkáváme s infekční enterokolitidou nebo s kolikou způsobenou akutní alimentární intolerancí. Bolesti jsou obvykle difuzní, v celém břiše, maximum bývá kolem pupku.

Spazmolytika jsou součástí symptomatické léčby střevní koliky. Lehké formy léčíme perorálními spazmoanalgetiky (Algifen), v těžších případech a zejména tam, kde jsou bolesti doprovázeny průjmem, podáváme difenoxylát nebo loperamid.

V případě ***akutní pankreatitidy*** převažuje názor, že spazmolytická léčba není vhodná a může zhoršit již tak obleněnou střevní pasáž. Tento fakt platí zejména u těžších forem pankreatitidy. U lehkých pankreatitid, označovaných někdy nesprávně jako „iritace" pankreatu, jsou parenterální spazmolytika běžnou součástí léčby. Nejčastěji používáme butylskopolamin.

Rovněž ***chronická pankreatitida*** se běžně projevuje bolestí v epigastriu. Jedním z mechanizmů bývá zvýšení intraduktálního tlaku nad stenózou pankreatického vývodu nebo nad zaklíněným konkrementem. Při mírných obtížích bývají účinná spazmoanalgetika (Spasmoveralgin, Algifen), intenzivní bolesti vyžadují jiné způsoby léčby (endoskopická, chirurgická).

Rizika použití spazmolytik u akutních onemocnění

Přestože většina spazmolytik patří mezi léky bezpečné a jejich podání v indikovaných případech nebývá doprovázeno významnými nežádoucími projevy, je vhodné některá rizika zmínit.

Parasympatolytika mohou, zejména u starších osob a u nemocných s kardiální anamnézou, vyvolat nežádoucí tachykardii, v krajním případě i vyprovokovat jinou formu tachyarytmie. Lokální anestetika jsou výjimečně příčinou alergické reakce. Opioidní preparáty, ale i ostatní spazmolytika a spazmoanalgetika mohou ve vyšších dávkách potlačit peristaltickou aktivitu střeva a ohrozit nemocného vznikem paralytického ileu. Touto komplikací jsou ohroženi nemocní v těžkých stavech (akutní pankreatitida, neléčená infekční enterokolitida, minerálový rozvrat, především hypokalemie) a polymorbidní pacienti. U nemocných s idiopatickými střevními záněty nebo infekční kolitidou může dojít vzácně k rozvoji závažné komplikace – toxického megakolon. Uvedeným problémům lze předejít uvážlivou indikací spazmolytik a kauzální léčbou příslušných onemocnění.

Spazmolytika v léčbě chronických onemocnění GIT

1. Nemoci jícnu

Achalázie je vzácné onemocnění motility jícnu, jehož příčinou je porucha relaxace dolního jícnového svěrače (DJS) a ztráta propulzivní motility v těle jícnu. Klinicky se manifestuje v období dospělosti dysfagií, regurgitací nenatrávené potravy, bolestí na hrudníku, váhovým úbytkem a v krajním případě aspirační pneumonií.

Základem diagnostiky achalázie je rentgenové, endoskopické a manometrické vyšetření jícnu. Prokazujeme inkompletní relaxaci DJS a chybění peristaltiky jícnu. Tak zvaná vigorózní achalázie je charakterizována množstvím simultánních repetitivních kontrakcí namísto peristaltických vln, tento typ je často spojen s bolestmi na hrudníku.

Medikamentózní léčba achalázie spočívá v podávání léků s relaxačním účinkem na DJS. V klinické praxi používáme dvě skupiny léků – nitráty a blokátory vápníkových kanálů. K dosažení rychlého účinku je vhodná sublinguální aplikace těsně před jídlem. Isosorbid dinitrát v dávce 5–10 mg snižuje klidový tonus DJS o více než 60 % po dobu 1,5 hodiny. Nitráty lze využít i v diagnostice achalázie k jejímu odlišení od tzv. pseudoachalázie, způsobené organickým postižením ezofagogastrické junkce. Nevýhodou nitrátů jsou nežádoucí účinky, zejména bolesti hlavy (6).

Dalším lékem používaným při léčbě achalázie je nifedipin. Po podání 10–20 mg nifedipinu, dochází u 70 % nemocných k významnému zlepšení dysfagických obtíží. Nežádoucí účinky jsou vzácné. V současné době existuje shoda v tom, že výše uvedené léky jsou vhodné v počátečních stadiích onemocnění u pacientů s mírnou a střední dysfagií.

Botulotoxin byl do léčby achalázie zaveden v polovině 90. let. Jeho aplikace vyžaduje

endoskopický výkon, během něhož je pomocí sklerotizační jehly podáno 80–100 jednotek (IU) rozpuštěného botulotoxinu do všech čtyř kvadrantů v oblasti DJS. Léčba je účinnější u starších nemocných a u pacientů s vigorózní achalázií. Zlepšení výsledků lze dosáhnout i pomocí modifikované techniky aplikace botulotoxinu, kdy je část dávky podávána z retrográdního pohledu endoskopem (7).

Spastické poruchy jícnu jsou heterogenní skupinou onemocnění, k níž řadíme difuzní jícnové spazmy, tzv. louskáčkový jícen, hypertonický DJS a blíže nespecifikované poruchy jícnové motility. Klinicky se tyto stavy projevují dysfagií a retrosternální bolestí, na rozdíl od achalázie obvykle nebývají refluxní symptomy. Dysfagii pro tuhá i tekutá sousta udává 30–60 % nemocných se spastickými poruchami jícnu. Objevuje se nepravidelně, často bez souvislosti s jídlem či pitím, nemá však progresivní charakter, jako je tomu u achalázie. Nejčastějším symptomem je retrosternální bolest (80–90 % nemocných). Bývá k nerozeznání od bolesti kardiální včetně směru šíření a úlevy po nitrátech. Mechanizmus vzniku bolesti není jasný, předpokládá se podíl přechodné ischemie stěny jícnu, distenze části lumen a viscerální hypersenzitivity. Ukazuje se rovněž, že řada symptomatických epizod bývá indukována kyselým refluxem ze žaludku.

Léčba difuzních spazmů jícnu se podobá léčbě anginózních obtíží u nemocných s ICHS. Pokud se prokáže přítomnost gastroezofageálního refluxu jako vyvolavatele obtíží, je třeba zahájit antisekreční léčbu (omeprazol 20–40 mg podle intenzity obtíží). Spazmolytika jsou v tomto případě kontraproduktivní pro svůj relaxační účinek na DJS. Jinak jsou ovšem hlavní lékovou skupinou pro léčbu jícnových spazmů. Nejpoužívanějšími léky jsou opět rychle působící nitráty a blokátory vápníkových kanálů, zkoušen byl i botulotoxin.

V klinické praxi se častěji než s typickou formou jícnových spazmů setkáváme s dalšími typy motorických poruch jícnu, především nespecifickými poruchami motility. Léky první volby jsou i v těchto případech nitráty a nifedipin, někdy je účinnější podání prokinetika.

Refluxní choroba jícnu (RCHJ) je jedním z nejčastějších onemocnění trávicí trubice. Její příčinou je porucha antirefluxního mechanizmu tvořeného tonickou kontrakcí DJS a extramurálním tlakem v bráničním hiátu. V devadesátých letech byla podána řada důkazů o tom, že za patologický reflux jsou u většiny nemocných s RCHJ zodpovědné tzv. tranzientní relaxace DJS (transient lower oesophageal sphincter relaxations – TLOSR). Základem léčby RCHJ jsou látky s antisekrečními účinky, popř. jejich kombinace s prokinetiky, srovnatelné výsledky má i chirurgická léčba. Léčiva s anticholinergním účinkem snižují tonus DJS a lze očekávat zhoršení refluxu (8, 9).

Použití samotného atropinu v klinické praxi není možné pro množství vedlejších nežádoucích účinků. Proto je nyní věnována pozornost vývoji selektivnějších anticholinergik, která by svým působením na frekvenci TLOSR mohla znamenat posun v léčbě refluxní choroby jícnu.

2. Spazmolytika a choroby žaludku

Spazmolytická terapie žaludečních onemocnění sleduje dva cíle: snížení abnormálně urychlené motility žaludku a potlačení žaludeční hypertonie. Zrychlené vyprazdňování žaludku je podstatou tzv. ***dumping syndromu***. Objevuje se po různých typech vagotomií, pyloroplastice a po resekčních výkonech na žaludku. Důsledkem zrychlené evakuace žaludečního obsahu je přítomnost hyperosmolární tráveniny v tenkém střevě. Následuje uvolnění vazoaktivních intestinálních hormonů, přestup tekutiny do lumen střeva a posun nestráveného obsahu distálněji v tenkém střevě. Klinicky se tyto změny projeví průjmy, pocity plnosti po jídle a kardiovaskulárními příznaky (hypotenze, tachykardie). Chybějící klinické studie nedovolují jednoznačné stanovení optimální léčby, ta musí být individuální. Ze spazmolytik jsou vhodná především oniová parasympatolytika.

Funkční žaludeční dyspepsie je běžnou diagnózou v gastroenterologické praxi. Patofyziologické mechanizmy jejího vzniku jsou složité, porucha žaludeční motility patří k těm nejvýznamnějším. Předpokládá se i výrazný podíl viscerální hypersenzitivity.

Mezi poruchami žaludeční motility dominuje u nemocných s funkční dyspepsií hypomotilita. Více než 50 % nemocných má zpomalené vyprazdňování tuhé potravy, stejné množství vykazuje hypomotilitu antra. Z této skutečnosti vyplývá, že spazmolytika nepatří mezi léky běžně používané v léčbě funkční žaludeční dyspepsie. Teoreticky by se mohla uplatnit při spazmech antra či pyloru, tyto poruchy se ale u funkční dyspepsie prakticky neobjevují. Určitou výjimkou je trimebutin, který příznivě reguluje jak hyper-, tak i hypomotilitu trávicí trubice.

3. Dysfunkce Oddiho svěrače

Funkce Oddiho svěrače (OS) spočívá v regulaci odtoku žluče a pankreatické šťávy do duodena a v prevenci zpětného refluxu duodenálního obsahu do těchto vývodů. Tato aktivita je pod nervovou a hormonální kontrolou a je těsně koordinována s motilitou tenkého střeva.

Dysfunkce Oddiho svěrače je stav charakterizovaný recidivujícími bolestmi v pravém horním kvadrantu břicha a přechodnou elevací hodnot jaterních testů (transaminázy, cholestatické enzymy) nebo pankreatické amylázy. Mohou nastat i obtíže typické pro mírnou akutní pankreatitidu. Většinou tento stav postihuje nemocné po předchozí cholecystektomii, ale může se rozvinout i při zcela intaktním žlučníku (10).

S ohledem na diagnostické obtíže byla v posledních letech vypracována diagnostická kritéria, podle nichž rozlišujeme tři typy dysfunkce OS. Tato kritéria umožňují klasifikaci poruchy, zhodnotí potenciální přínos manometrie OS a jsou i vodítkem pro případnou léčbu endoskopickou papilosfinkterotomií.

Protože Oddiho svěrač je tvořen hladkou svalovinou, lze předpokládat, že spazmolyticky působící léky budou účinné při úlevě od bolestí u nemocných s dysfunkcí OS. Glukagon, resp. peptid tvořený sekvencemi 1–21 molekuly glukagonu, má na zvířecích modelech prokazatelné spazmolytické účinky, nikoliv však účinky metabolické. Účinku glukagonu lze využít v průběhu endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografie k usnadnění kanylace žlučovodu a pankreatického vývodu.

Stejně jako v případě achalázie je u dysfunkce OS nejvíce klinických zkušeností s použitím nitrátů a nifedipinu. Obě léčiva podaná sublinguálně snižují bazální tonus svěrače jak u asymptomatických dobrovolníků, tak i u nemocných s dysfunkcí OS.

4. Dráždivý tračník

Syndrom dráždivého tračníku je jednou z nejčastějších gastroenterologických diagnóz. Tak zvaná Římská kritéria II definují toto onemocnění jako břišní dyskomfort nebo bolest, kterou nelze vysvětlit organickými změnami a která buď mizí po defekaci, nebo je spojena se změnou charakteru či frekvence stolice. Podle převažujících obtíží se dělí do čtyř skupin: bolestivá, průjmová, zácpovitá nebo střídající se průjem a zácpa.

Dráždivým tračníkem je postižena značná část populace, přičemž ženy jsou mezi pacienty zastoupeny třikrát častěji než muži. V patogenezi nemoci se různou měrou uplatňuje porucha střevní motility, viscerální hypersenzitivita, psychologické odchylky, nerovnováha na úrovni neurotransmiterů a vlivy infekční. Právě změny střevní motility patří k nejvýznamnějším odchylkám u nemocných s dráždivým tračníkem. Mohou být provokovány stresem nebo složením potravy, zejména tukem. Postihují nejenom střevo tlusté, ale i tenké, a jsou spojeny s bolestí častěji než u zdravých osob.

Léčba syndromu dráždivého tračníku je obtížný a dlouhodobý proces, který vyžaduje na prvním místě navození důvěry nemocného v ošetřujícího lékaře a opakované a důsledné vysvětlování podstaty obtíží a jejich benignosti. V některých případech se uplatní konkrétní dietní opatření, někdy již samo vyšetření s negativním výsledkem vede k ústupu obtíží. Medikamentózní léčba závisí na typu obtíží a vedle široké škály antidiarhoik, laxancií, eubiotik, deflatulencií a dalších léčiv v ní mají důležité místo i spazmolytika (3).

Celosvětově jsou spazmolytika jednou z nejvíce užívaných skupin léčiv u nemocných s dráždivým tračníkem. V současné době jsou k dispozici údaje o jejich vlivu na dráždivý tračník z různě rozsáhlých a různě koncipovaných klinických studií. K nejčastěji používaným patří mebeverin ze skupiny muskulotropních spazmolytik papaverinového typu, cimetropium a butylskopolamin ze skupiny kvarterních oniových parasympatolytik a otilonium, pinaverium a trimebutin jako zástupci muskulotropních spazmolytik se specifickým účinkem v oblasti trávicí trubice. Z patofyziologického hlediska je zajímavou skutečností, že anticholinergika a blokátory vápníkového kanálu blokují projevy gastrokolického reflexu, který je u řady nemocných s dráždivým tračníkem velmi zvýrazněn (4, 11).

Účinek spazmolytik na projevy dráždivého tračníku lze hodnotit podle jejich vlivu na jednotlivé symptomy. Nedávná metaanalýza více než 20 randomizovaných klinických studií prokázala celkově ústup bolesti u 53 % nemocných léčených spazmolytiky oproti 41% zlepšení v placebové skupině. Nejúčinnějšími v léčbě bolesti jsou cimetropium, pinaverium a otilonium, jako neúčinné se jeví butylscopolaminium (OR 0,99). Hodnocení distenze břicha ukázalo dobrý účinek spazmolytik ve 44 %, placebo zlepšilo stav u 35 % nemocných. Spazmolytika nepřinesla žádný účinek při hodnocení zácpy či úpravy pasáže obsahu střevem. Výskyt nežádoucích účinků byl vzácný. Celkové výsledky hodnocení účinnosti spazmolytik jsou příznivé, neboť k významnému zlepšení stavu došlo u 56 % nemocných léčených spazmolytiky oproti 38 % ve skupině placebové.

5. Anorektální choroby

Nejdůležitější strukturou podílející se na udržení kontinence jsou análí svěrače. Zatímco funkce zevního svěrače je pod volní kontrolou, vnitřní análí svěrač, který je tvořen hladkou svalovinou, ovládat nelze. Jeho základním funkčním stavem je tonická kontrakce, k jejímuž uvolnění dochází při defekaci v rámci tzv. rektoanálního inhibičního reflexu.

Klidové napětí vnitřního análního svěrače je zodpovědné za 50–85 % klidového napětí v anu. Tento tlak vzniká díky vnitřní myogenní aktivitě svěrače a prostřednictvím zevní adrenergní inervace. Acetylcholin má na vnitřní análí svěrač účinek inhibiční, podobně jako non-adrenergní non-cholinergní (NANC) neurotransmitery. K hlavním přenašečům NANC systému patří oxid dusnatý (NO). Stejně jako v ostatních hladkých svalech v organizmu je i ve vnitřním análním svěrači pro průběh kontrakce nezbytná přítomnost vápníku v cytosolu svalových buněk.

Anální fisura patří k nejčastějším onemocněním anorektální oblasti. Mechanizmus jejího vzniku vychází ze zvýšení klidového napětí análního svěrače, jehož důsledkem je ischemie v oblasti mukokutánního přechodu v análním kanálu. Tato ischemie postihuje zejména oblast zadní komisury, kde se také s typickou anální fisurou setkáváme nejčastěji. Jiná lokalizace, například na laterální stěně anu, budí podezření na organickou příčinu fisury (např. Crohnova choroba).

Většina akutních análních fisur se zhojí při léčbě lokálními anestetiky a po dietních úpravách vedoucích ke změkčení stolice. Nemalá část však přechází do chronicity a obtěžuje pak nemocné trvalou a nepříjemnou bolestí zejména při defekaci. Protože přítomnost anální fisury je vždy spojena se zvýšeným klidovým napětím vnitřního svěrače, je snížení tohoto tlaku základem léčby.

Proctalgia fugax je nepříliš častou, zato velmi nepříjemnou a bolestivou afekcí v anorektální oblasti. Patogenetický mechanizmus spočívá v paroxysmální hyperkinezi análního svěrače, která doprovází elektrické vlny o vysoké frekvenci a amplitudě ve tkání svěrače. Salbutamol (β_2-sympatomimetikum) v inhalační formě zkracuje významně bolestivé ataky u nemocných s tímto onemocněním. Rovněž aplikace botulotoxinu do análního svěrače může vést k ústupu obtíží .

Literatura

1. Makhlouf GM. Smooth Muscle of the Gut. In: Yamada T, et al (Eds). Textbook of Gastroenterology. Lippincott Williams&Wilkins, 3rd Edition, 1999.

2. Biancani P, Hasler WL, Weisbrodt NW. Motility of the Gut (kapitoly 9, 10, 11, 12). In: Yamada T, et al (Eds). Textbook of Gastroenterology. Lippincott Williams&Wilkins, 3rd Edition, 1999.

3. Lukáš M. Spasmolytika a spasmoanalgetika. In: Editors: Suchopár J, Valentová Š, Buršík J Remedia Compendium, 3. vydání. Praha: Panax, 1999: 13–16.

4. Scarpignato C, Pelosini I. Novel drugs for treatment of functional gastrointestinal disorders. In: Corazziari E. Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders. Milan: Messaggi, 1999: 421–471.

5. Gelfond M, Rozen P, Keren S, Gilat T. Effect of nitrates on LOS pressure in achalasia: a potential therapeutic aid. Gut 1981; 22: 312.

6. Bortolotti M, Labo G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. Gastroenterology 1981; 80: 39–44.

7. Bortlík M, Lukáš M, Šimek S, et al. Bolest na hrudi jícnového původu – příčiny, diagnostika a léčebné možnosti. Čes a Slov Gastroent 1999; 53: 205–10.

8. Coccia G, Bortolotti M, Michetti P, Dodero M. Return of esophageal peristalsis after nifedipine therapy in patients with idiopathic esophageal achalasia. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1705–1708.

9. Mittal RK, Holloway R, Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. Gastroenterology 1995; 109: 1547–1554.

10. Hogan W, Sherman S, Pasricha P, Carr-Locke DL. Position paper on sphincter of Oddi manometry. Gastrointest Endosc 1997; 45: 342.

11. Horwitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2001; 344: 1846–1850.