

LÆKNABLAÐIÐ

THE ICELANDIC MEDICAL JOURNAL

Læknafélag Íslands og
Læknafélag Reykjavíkur

74. ÁRG. - ÁGÚST 1988

LYFJAMEDFERÐ VIÐ SÁRUM
Í MAGA OG SKEIFUGÖRN

Sýrulækkun eða slímuverndun?

Sýrulækkun

Síðastliðin 50 ár hafa hugmyndir manna um meingerð (pathogenesis) sára í maga og skeifugörn rúmast innan hugtaksins um misvægi milli árásar- og varnarþátta, sem sýndir eru í töflu I.

Framan af öldinni beindist áhugi manna mest að hlutverki saltsýru og var það skiljanlegt, þar sem einkenni sjúkdómsins tengdust mjög sýru og hún var jafnframt sá þáttur í jafnvæginu sem auðveldast var að mæla.

Lyfjameðferð snerist því um það, að halda saltsýrunni í skefjum, fyrst með sýrubindandi lyfjum, einkum alúmíníum-samböndum, síðan með andkólinergum-lyfjum. Verulegur árangur náðist ekki fyrr en H₂-hemlar, simetidín og ranitidín, komu á markað upp úr 1975. Með tilkomu þessara lyfja varð bylting í meðferð sára í maga og skeifugörn. Þetta var þó aðeins áfangasigur. Ekki tókst að græða öll sár með sýrulækkandi lyfjum, 10-15% voru ógróin eftir fjórar vikur. Sérstaklega gekk illa að græða sár hjá reykingafólki. Það varð einnig fljótlega ljóst, að þótt sárin gréru vel komu þau fljótt aftur þegar meðferð var hætt. Um 80% sjúklinga með skeifugarnarsár voru komin með sárin aftur innan árs og í þessum hópi var reykingafólki sérlega hætt. Nýir H₂-hemlar hafa ekki breytt þessari stöðu, né heldur omeprazol, sem er ATP-asa-hemill og mun virkara en H₂-hemlar. Einn skammtur af omeprazóli gefur nær algjört sýrleysi í maga í sólarhring og græðsla sára er

mun fljótari en hjá H₂-hemlum. Ekkert bendir þó enn til að omeprazol breyti náttúrulegum gangi sársjúkdómsins frekar en H₂-hemlar. Algjört sýrleysi í maga til langs tíma er talið óæskilegt vegna gerlagróðurs og krabbameinshættu. Þróun í notkun sýruhemlandi lyfja hefur frekar verið á þann veg að draga úr sýruhemlun. Rannsóknir hafa sýnt, að um 86% af virkni H₂-hemla við græðslu sára byggist á sýruhemlun að næturlagi (1) og einn kvöldskammtur af lyfinu virkar jafn vel og 3-4 skammtar yfir daginn.

Þar sem ekki tókst að breyta náttúrulegum gangi sársjúkdóma með sýrulækkandi lyfjum, var horfið að því ráði að gefa viðhaldsmeðferð, oft mánuðum eða árum saman. Þessu er beitt hjá sjúklingum með þrálátan sársjúkdóm og er þá lyfið ýmist gefið eftir þörfum, þ.e. tvær til fjórar vikur í senn þegar sjúklingur hefur einkenni eða samfelt árum saman og þá oftast einn kvöldskammt.

Slímuverndun

Það varð því ljóst, að frekari framfarir í lyfjameðferð þyrftu að byggjast á lyfjum, sem styrktu varnir magaslímhúðar. Við þróun slíkra lyfja þurfti aðra og háþróaðri tækni en við þróun sýruhemlandi lyfja. Upphaf þessarar þróunar má rekja til rannsókna á rottum upp úr 1970. Fyrst var sýnt fram á það, að prostaglandín gátu verndað rottumaga fyrir efnaáverka og vélrænum áverka þar sem saltsýra kom ekki við sögu. Síðar kom í ljós, að önnur efni, eins og bismútkvoða, og súkralfat höfðu sömu eiginleika og voru þessi lyf kölluð cytoprotective. Er hér með lagt til, að á íslensku verði þau kölluð slímuverndandi lyf. Það var einnig vitað, að prostaglandín styrktu flesta eða alla eiginleika magaslímhúðar til að verjast saltsýru, sjá töflu I. Þetta vakti áhuga á að nota prostaglandín til meðferðar á maga og skeifugarnasárum. Náttúruleg prostaglandín hafa nokkurra sekúndna helmingunartíma og nýtast því ekki til lækninga. Þessvegna voru þróuð samsett prostaglandín með fjögurra til tíu

Tafla I. Misvægi milli árásar- og varnarþátta er undirrot meingerðar sára í maga og skeifugörn.

Árásarþættir Varnarþættir

Saltsýra	Slímlag (mucus layer)
Pepsín	Lútlag (bicarbonate layer)
	Slímhimna, hæfni hennar til að verjast H ⁺ með jóna-skiptum við Na ⁺
	Blóðflæði til slímhimnu

klukkustunda helmingunartíma og hafa 5 slík lyf verið reynd við lækningar á sárum. Er skemmst frá því að segja, að árangurinn var ekki sem skyldi (2). Þegar þessi lyf voru gefin í slímverndandi skömmtum höfðu þau ekki áhrif á græðslu sára umfram sýndarlyf. Þegar þau eru gefin í hærri skömmtum hafa þau einnig sýruhemlandi áhrif og þá flýta þau fyrir græðslu sára, en einungis í hlutfalli við sýruhemlandi verkun. Slímverndandi verkun virðist ekki hafa nein viðbótaráhrif á græðslu sára.

Þessi útkoma olli verulegum vonbrigðum og gaf tilefni til að endurskoða áratuga gamlar hugmyndir um meingerð og orsakir sára. Ef til vill var það ekki jafnvægið milli árásar- og varnarþátta, sem skipti sköpum, heldur endurnýjunarhæfni slímhúðar, en prostaglandín hafa þar fremur lítil áhrif. Það er vel þekkt, að sár í maga og skeifugörn koma aftur og aftur á sama stað og bendir það til þess, að orsök sjúkdómsins sé staðbundinn veikleiki við endurnýjun og græðslu. Græðsla sára með sýruhemlandi lyfjum er því aðeins vegna tímabundinnar verkunar á meingerð, þ.e. leiðrétting á misvægi milli árásar- og varnarþátta, en orsök sjúkdómsins er ólæknuð og þess vegna koma sárin aftur. Ný lyf þurftu því að hafa fjölbreyttari verkun en slímverndun eins og hún var skilgreind í upphafi þessa pistils. Auk prostaglandína hafa tvö önnur lyf verið rannsökuð allitarlega bæði í mönnum og dýrum, þ.e. súkralfat og bismútkefni. Þau hafa bæði hefðbundna slímverndandi verkun, sem byggist sennilega á örvun á framleiðslu innræns prostaglandíns. Þau hafa einnig annarskonar verkun, sem menn skilja ekki ennþá til fulls. Súkralfat virðist hafa græðandi áhrif á magaslímhúð. Það hraðar frumuskiptingu og frumuskiptingarsvæði magaslímhúðar stækkar. Bæði lyfin bindast í sárbotnum og hindra þannig aðgang saltsýru og pepsíns. Súkralfat bindur einnig vaxtarþátt húðþekju (epidermal growth factor) sem myndast í munnvatni og hefur örvandi áhrif á frumuskiptingu í magaslímhúð (3). Súkralfat beinir þannig þessum áhrifum sérstaklega að sársvæðinu. Hvorugt lyfið hefur markverð áhrif á saltsýru. Súkralfat hemlar myndun tromboxans, sem verður til samhliða prostaglandínum og hefur óhagstæð áhrif á varnir magaslímhúðar vegna æðakrampa (4). Bismút drepur *Camphylobacter jejuni*, sem margir telja meðvirkandi þátt í tilurð sára og bólgu í maga og skeifugörn (4).

En hvernig verka þessi lyf á sársjúkdóm hjá mönnum?

Græðsla maga- og skeifugarnasára eftir fjögurra og átta vikna meðferð er alveg sambærileg og hjá H2-hemlum og einkenni hverfa jafnfljótt (5). Í sumum rannsóknum hefur endurkoma sára orðið um sex mánuðum síðar eftir græðslu með súkralfati (6) miðað við græðslu með H2-hemlum. Ef allar rannsóknir eru teknar saman hverfur þessi munur (7), en slíkar aðferðir eru umdeildar. Súkralfat upphefur óæskileg áhrif reykinga á græðslu og endurkomu sára (5).

Það er óumdeilt að endurkoma sára eftir bismútgræðslu er mun seinni en eftir græðslu með H2-hemlum (8) en ástæður fyrir þessu eru umdeildar. Bismút hleðst upp í vefjum líkamans og tekur nokkrar vikur að skilja það út og er það e.t.v. hluti af skýringunni. En fleira þarf til þar sem áhrif bismút á græðslu sára virðast vara mun lengur. Ef til vill kemur útrýming á *Camphylobacter jejuni* hér við sögu. Súkralfat og bismút geta því keppt við H2-hemla og önnur sýrulækkandi lyf hvað snertir hæfni til græðslu sára, en þau ná ekki frekar en H2-hemlar, að lækna sársjúkdóminn að fullu. Þó virðast þau komast nær því en H2-hemlar að hafa áhrif á orsakir (etiology) sársjúkdómsins.

Val á lyfjum

Við val á lyfjum kemur margt fleira til álitu en bara hæfni til græðslu sára. Huga þarf að verði, aukaverkunum og hagkvæmni eða þægindum við lyfjatöku. Í töflu II er sýnt verð á sambærilegum dagskömmtum 1. apríl 1988 og eru ódýrustu lyfin efst en þau dýrustu neðst.

Aukaverkanir símetidíns og ranitidíns eru mjög vel rannsakaðar og verða að teljast fátíðar fyrir bæði lyfin. Ranitidín hefur vinning umfram símetidín einkum vegna þess að það verkar minna hemlandi á útskilnað lyfja um lifur og veldur því síður aukaverkunum þegar það er gefið með öðrum lyfjum. Símetidín er þó engan veginn úr leik í samkeppni við ranitidín meðan verðið er lægra og takmarkanir þess hafðar í huga. Aukaverkanir af famótidíni virðast fátíðar en reynslutími þess er stuttur. Súkralfat frásogast aðeins um 1-2% og hefur nánast engar þekktar aukaverkanir utan meltingarvegs. Talið er, að það geti valdið hægðatregðu en í samanburðarrannsóknum við H2-hemla hefur tíðni hægðatregðu verið svipuð eða 1-2%. Bismút frásogast að hluta. Við langtímanotkun hleðst það upp í líkamanum og getur valúð

heilaskemmdum. Hægðir verða dökkar og stundum tregar og tennur geta einnig litast. Varðandi þægindi fyrir sjúklinginn hefur kvöldskammtur af H2-hemli vinninginn. Til skamms tíma var súkralfat gefið fjórum sinnum á dag, hálfri til einni klukkustund fyrir mat og undir svefn og er það verulegt óhagræði fyrir sjúklinginn. Nýjustu rannsóknir sýna þó, að tvö grömm á fastandi maga að morgni og undir svefn gefur jafngóðan eða betri árangur (9). Bismút er gefið fjórum sinnum á dag ýmist í vökvaformi eða töflum og hefur vont bragð verið vandamál. Nýjustu lyfjagerðir hafa þó leyst þetta. Nothæfar lyfjagerðir af bismúti eru ekki skráðar hér á landi þegar þetta er ritað.

Tafla II. Verðsamanburður nokkurra lyfja 1. apríl 1988 miðað við skilgreindan dagskammt.

Lyf	Styrkleiki	Pakkning	Lyfjaskammtur	Verð á dagskammti
Alúminíum blanda Gelat mixtúra		(600 ml)	15 ml × 5	55,55 kr.
Símetidín				
Símetidín töflur	400 mg	(100 stk.)	400 mg × 2	68,96 kr.
Tagamet töflur	400 mg 800 mg	(100 stk.) (100 stk.)	400 mg × 2 800 mg × 1	73,01 kr. 68,31 kr.
Acinil töflur	400 mg 800 mg	(100 stk.) (60 stk.)	400 mg × 2 800 mg × 1	80,26 kr. 75,93 kr.
Súkralfat Antepsin töflur	1 g	(100 stk.)	1 g × 4	90,72 kr.
Ranitidín Asýran töflur	150 mg 300 mg	(120 stk.) (100 stk.)	150 mg × 2 300 mg × 1	113,41 kr. 101,79 kr.
Gastran töflur	150 mg 300 mg	(100 stk.) (60 stk.)	150 mg × 2 300 mg × 1	113,59 kr. 103,93 kr.
Zantac töflur	150 mg 300 mg	(60 stk.) (30 stk.)	150 mg × 2 300 mg × 1	181,75 kr. 163,57 kr.
Famótidín Pepcidin töflur	20 mg 40 mg	(100 stk.) (30 stk.)	20 mg × 2 40 mg × 1	154,33 kr. 141,17 kr.
Pírenzepín Gastrozepín töflur	50 mg	(100 stk.)	50 mg × 3	169,16 kr.

Þegar allt er tekið saman má segja, að kvöldskammtur af H2-hemli og súkralfat $2 \text{ g} \times 2$ séu sambærilegir kostir við val á fyrsta lyfi við græðslu á sárum í maga og skeifugörn. Verð á hverjum tíma getur ráðið valinu, en einnig þarf að taka tillit til einstaklingsbundinna þátta eins og reykinga og annarra lyfja, sem sjúklingur notar. Hjá þeim, sem ekki gróa innan átta vikna, hefur bismút gefið góða raun (10) en algengasta orsök fyrir því, að sár eru ógróin eftir 8 vikur er sú, að sjúklingur hefur ekki tekið lyfin. Í viðhaldslyfjameðferð stendur valið á milli kvöldskammts af H2-hemli og tveggja gramma kvöldskammts af súkralfati.

Lyfjakostnaður og ávísanavenjur lækna

Mjög athyglisverð þróun hefur orðið hér á landi í notkun lyfja við sársjúkdómum í maga og skeifugörn á seinustu árum. Á tímabilinu 1983-86 jókst heilðsluverð þessara lyfja úr 28 í 62 milljónir króna á verðgildi hvers árs (11). Ef lítið er á skilgreinda dagskammta fyrir íbúa á þessu tímabili kemur í ljós, að aukningin er fyrst og fremst vegna tilkomu ranitidíns (12), en lítil sem engin minnkun hefur orðið á notkun símetidíns og sýrubindandi lyfja.

Þessi þróun vekur ýmsar spurningar:

Hver er þjóðhagslegur ávinningur af þessari lyfjanotkun og hefur hann þrefaldast á árunum 1983-86?

Eru ávísanavenjur íslenskra lækna að breytast?

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á Íslandi um þjóðhagslegan ávinning af notkun H2-hemla, en góðar rannsóknir eru til frá öðrum löndum. Sýrulækkandi aðgerðum vegna sársjúkdóma fækkaði snarlega eftir 1976 þegar símetidín kom á markað. Hefur sú þróun haldið áfram fram á þennan dag (13) og eru aðgerðir við sársjúkdómum víða nær aflagðar. Fylgikvillum sársjúkdóma, eins og holsárum og blæðingum, hefur einnig fækkað mikið sérstaklega upp úr 1976, en þessi þróun var þó byrjuð áður (13). Greiðslur sjúkradagpeninga vegna sársjúkdóma lækkuðu verulega eftir 1976 í Svíþjóð, Þýskalandi og Bretlandi (13) og dánartíðni hefur einnig lækkað. Gera má ráð fyrir, að svipuð þróun hafi átt sér stað hér á landi á öllum þessum sviðum. Það er lítil vafi á því, að þjóðhagslegur ávinningur af notkun þessara lyfja er langt umfram kostnað, en stærsti hluti ávinningsins virðist hafa náðst fyrstu sjö árin eftir framkomu símetidíns, þ.e. frá 1976. Þetta þarfnast þó frekari rannsókna og sérstaklega hér á landi.

Aukning á notkun lyfja við sársjúkdómum síðan 1983 á sér vafalaust margar skýringar. Hafa ber í huga, að þau eru ekki eingöngu notuð við sársjúkdómum heldur einnig við meltingaróþægindum án sára (non ulcer dyspepsia), við vélindisbólgu og brjóstsviða og er notkun í þessum sjúkdómaflokkum e.t.v. sist minni en við sársjúkdómum. Það er ósannað, að H2-hemlar verki á meltingaróþægindi án sára. Tvær rannsóknir hafa sýnt jákvæðan árangur (14, 15) en fjórar engan árangur (16-19). Ein rannsókn hefur sýnt árangur af súkralfat-meðferð (18) og ein önnur af pírenzepín-meðferð (20), en það lyf verkar slímuvendandi og hefur einnig áhrif á þarmahreyfingar (motility).

Meltingaróþægindi án sára er sérlega erfiður og illa skilgreindur sjúkdómaflokkur, þar sem sjúklingar eru oft sist minna þjáðir en sársjúklingar, en lyf verka lítið og grunur leikur á, að þau séu þar ofnotuð. Rétt er að benda á, að ein magaspeglun kostar álíka mikið og mánaðarskammtur af H2-hemli eða súkralfati og niðurstöður speglana leiða oft til breyttrar meðferðar.

Notkun H2-hemla og súkralfats við vélindisbólgu er vel undirlýggð, en oft má komast af með sýrubindandi lyf eða Gaviscon. Vaxandi notkun H2-hemla í viðhaldsmeðferð á sennilega sinn þátt í aukningu á notkun ranitidíns á seinustu árum.

Í ljósi þess sem hér er ritað er ástæða til að brýna fyrir læknum, að vanda vel val á lyfjum við sársjúkdómum í maga og skeifugörn. Að minnsta kosti þrjú lyf hafa sambærileg áhrif, þ.e. símetidín, ranitidín og súkralfat og það síðastnefnda gefur sennilega betri verkun hjá reykingafólki og er að mínu áliti vannotað af íslenskum læknum. Lyfjaverð á hverjum tíma á að hafa veruleg áhrif á val lyfja, en það breytist mjög ört og skortir nokkuð á, að upplýsingar um verðbreytingar berist læknum nógu fljótt.

Bjarni Þjóðleifsson

HEIMILDIR

- Jones DB, Howden CW, Buget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer - a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*, 1987; 28: 1120-7.
- Lauritzen K, Rask Madsen J. Prostaglandin and clinical experience in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: (suppl.125) 174-80.
- Nexø E, Paulsen SS. Does epidermal growth factor play a role in the action of sucralfate. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: (suppl.127) 45-9.
- Koelz HR. Protective drugs in the treatment of gastroduodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: (suppl. 125) 156-63.
- Marks IN. The efficacy, safety and dosage of sucralfate in ulcer therapy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: (suppl. 140) 33-8.
- Lam SK, Hui WM, Lau WY, Branici FJ et al. Sucralfate versus cimetidine in duodenal ulcer, factors affecting healing and relapse. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: (suppl. 120) 61.
- Dobrilla G, Vallaperta P, Amplatz S. Influence of ulcer healing agents on ulcer relapse after discontinuation of acute treatment; a pooled estimate of controlled clinical trials. *Gut* 1988; 29: 181-7.
- Tytgat GNJ. Colloidal Bismut Subcitrate in Peptic ulcer - A review. *Digestion* 1987; 37: (suppl. 2) 31-41.
- Coste T, Rautureau J, Beaugrand M et al. Comparison of two sucralfate dosages presented in tablet form in duodenal ulcer healing. *Am J Med* 1987; 83: (suppl. 3 B).
- Lam SK, Lee NW, Koo J, et al. Randomized crossover trial of tripotassium dicitratobismuthate chewing tablets and cimetidine for duodenal ulcer resistant to standard dose of cimetidine. *Gut* 1984; 25: 703-6.
- Ingolf J. Petersen. Heilbrigðisráðuneyti. Persónulegar upplýsingar.
- Notkun lyfja 1975-1986. Rit heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytis 2/1987.
- Venebles CW. Economic aspects of peptic ulcer management. In: Rees WDW (ed). *Peptic Ulcer Disease, Proceeding of the seventh BSG & SKF International workshop*. 1986.
- Kleveland PM, Larsen S, Sandvik L, et al. The effect of cimetidine in non ulcer dyspepsia: Experience with a multi crossover trial. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 19.
- Saunders JHB, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: Incidence of non ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 1986; 292: 665.
- Nyren O, Adami HO, Bates S, et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314: 339-43.
- La Broody S, Lovell D, Miciewicz JJ. The treatment in non ulcer dyspepsia. In: C Washell, P Lace (eds.) *Cimetidine, The Westminster Hospital Symposium*, London: Churchill Livingstone 1978, pp. 131-40.
- Lance P, Filipe MI, Schiller KFR, et al. Cimetidine in non ulcer dyspepsia (abstr.). *Gastroenterology* 1981; 80: 1203.
- Bendtsen F, Dano P, Gulddammer B, et al. Cimetidine behandling af røntgennegativ dyspepsi. *Ugeskr Laeger* 1983; 45: 3090-3.
- Valentini P, Cloni R, Leproux GR. Pirenzepine and non ulcer dyspepsia (NUD) Results of an Italian multicenter trial abstr. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (suppl.) 45.
- Kaeraluoma MI, Hentilae R, Atavaikko M, et al. Sucralfate versus placebo in treatment of non ulcer dyspepsia. *Am J Med* 1987; 83: (suppl. 3B) 51-5.