

Treatment and prevention
of gastric and duodenal
ulceration in dogs and cats

Sótonyi Kata¹
Gálfi Péter^{2*}

K. Sótonyi¹
P. Gálfi^{2*}

1. 1143 Budapest, Stefánia út 16.

2. ÁTE Gyógyszertani és Méregtani
Tanszék
1078 Budapest István u. 2.

* e-mail: galfi.peter@univet.hu

A gyomor- és nyombélfekély megelőzésére és kezelésére szolgáló szerek kutyákban és macskákban

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen dolgozatban a szerzők összefoglalják a kutyák és macskák esetében gyakran előforduló gyomor- és nyombélfekély okait, valamint a kezelés lehetőségeit. A sósavszelekció-gátlók közé tartozó H₂-antagonisták mellett a protonpumpagátlókat mutatják be részletesen. A már kialakult gyomorfekély esetében még a szukralfát is alkalmazható. A humán gyógyászatban a nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta fekély megelőzésében szerepet játszik a prosztoglandin-analóg misoproszol is, továbbá a *Helicobacter*-gastritis terápiájában a bizmutsóknak is jelentősége van. A gyomorsav semlegesítésére alkalmazható antacidok állatgyógyászati jelentősége csekély.

SUMMARY

Background: Gastric ulceration is very important in dogs and cats alike, its potentially fatal outcome renders it essential to know the clinical pharmacology of drugs used for the management of the disease. The main causes of gastric ulceration are NSAID and glucocorticoid treatment, liver and kidney disease, dehydration, Addison's disease, gastric inflammation and cancer and mastocytoma. The role of *Helicobacter* spp. in the veterinary medicine is unclear.

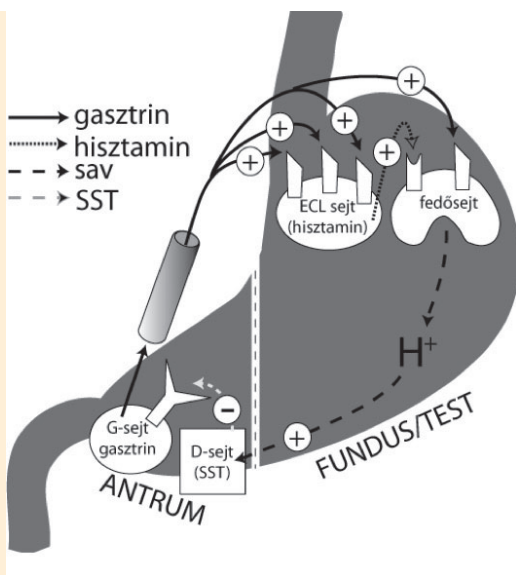
Objectives and methods: The authors summarize the causes and treatment options of this frequently occurring abnormality, namely gastric and duodenal ulceration, in dogs and cats referring to up to date literature reviews and experiences.

Results and discussion: The acid secretion inhibitors are the mainstay of prevention and treatment of ulceration in the veterinary medicine. This group includes the traditional Histamine-2 receptor antagonists, like famotidine, and the newer proton pump inhibitors, like omeprazole and pantoprazole, which have more pronounced and more persistent activity compared to the previous group. In the presence of active, bleeding gastric ulceration, the oral administration of a coating agent, like sucralfate is essential to maintain a good prognosis. The prostaglandin E analogue misoprostol can be effectively used in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced ulceration. Bismuth salts might have a role in coating the stomach in case of *Helicobacter* gastritis in humans, and somewhat in animals, combined with antibiotic treatment in animals with clinical signs and bacterial presence. Antacids, the chemical neutralizers of hydrochloric acid have only a limited significance in veterinary gastroenterology.

KISÁLLAT

A gyomorfekély igen gyakran diagnosztizált megbetegedés az állatorvosi gasztroenterológiában. Mivel esetenként halálos kimenetelű folyamatról van szó, a fekély megelőzésére az állatorvosoknak komoly hangsúlyt kell fektetniük. A gyomornyálkahártya gyomorsavval szembeni ellenálló képességét a hámsejtek által termelt mucinózus védőréteg biztosítja, amelynek szekréciója a sósav- és pepszintermeléshez hasonlóan idegi és hormonális szabályozás alatt áll. A gyomorfekély kialakulásának hátterében a gyomor védekező rendszerének sérülése, elsősorban a nyálkahártya vérellátásának romlása (pl. kiszárdás, vesebetegség, májbetegség), ill. a nyálkatermelés zavara (pl. NSAID-ok, glükokortikoidok okozta sérülés) áll. A humángyógyászatban nagy jelentőségű nyombélfekélynek az állatorvoslásban jóval kisebb az előfordulási gyakorisága.

A gyomorfekély megelőzésére komoly hangsúlyt kell fektetnie az állatorvosnak



1. ÁBRA. A gyomorsav-szekréció szabályozó mechanizmusai (5)

FIGURE 1. Regulation mechanisms of gastric acid secretion (5)

A GYOMORSAV-SZEKRÉCIÓ ÉLETTANA

A gyomorsav elválasztása négy fázisra osztható, amelyek közül három összefügg a táplálékfelvétellel. Van azonban egy külső ingerektől független, alap szekréció is, amely cirkadián ritmust követ. A szájüregbe kerülő táplálék fokozza a savtermelődést – a *n. vaguson* át, acetilkolin-hatásra a fő-, fedő- és gasztrintermelő (G-) sejtek stimulálásával (*cephalicus fázis*). A gyomorba jutó táplálék (elsősorban annak aminosav-tartalma) a gyomor feszülési és kemoreceptorainak izgatásán keresztül serkenti a már megindult szekréciót (*gastricus fázis*), majd tovább haladva ugyanezen hatást váltja ki a duodenum receptorait ingerelve is (*intestinalis fázis*). A G-sejtek által termelt gasztrin a fedősejtek sósavszekrécióját fokozza, amely serkenti a fősejtek pepszinogén-elválasztására. A gasztrin hatását jelentősen fokozza a gasztrinreceptorral rendelkező ECL (enterochromaffin like) sejtek által termelt, önmagában a gasztrinnál enyhébb hatású hisztamin is, amely a fedősejtek H_2 -receptoraihoz kötődve serkenti a savelválasztást (5). A savszekréció szabályozó folyamatait az **1. ábra** mutatja be.

Fontos megemlíteni továbbá a PGE (prostaglandin-E) szerepét, amely a hisztamin által indukált sejtszintű válaszokat ellen-súlyozza. A hisztamin G-protein-adenilát-cikláz mechanizmuson keresztül növeli az intracelluláris cAMP-szintet, míg a PGE csökkenti azt, így a PGE a fedősejtek sósavszekréciójára gátló hatással bír (5). Emellett a PGE növeli a bázikus kémhatású mucin szekrécióját, javítja a nyálkahártya perfúzióját, és növeli annak regenerációs képességét, így összetett hatással vesz részt a gyomornyálkahártya védekező mechanizmusában.

A GYOMORFEKÉLY KÓRFEJLŐDÉSE, A GYOMOR- ÉS NYOMBÉLFEKÉLY ELŐFORDULÁSA TÁRSÁLLATOKNÁL

A gyomorfekély kialakulásának hátterében a gyomornyálkahártya védekező rendszerének sérülése áll. A prosztoglandinok a fent említett mechanizmusokkal csökkentik a savszekréciót, és növelik a hidrogén-karbonát- (bikarbonát-) ionok diffúzióját a nyálkarétegbe. A bikarbonátionok a protonokkal reagálva szénsavat képeznek, amelyet a szénsav-anhidratáz enzim szén-dioxidra és vízre bont. A hidrogén-karbonát-ionok szekréciójának foka egyenesen arányos a gyomor nyálkahártyájának perfúziójával. Emiatt a súlyos hypovolaemiával járó betegségek (vesebetegség, májbetegség, Addison-kór) az ionszekréciót jelentősen



2. ÁBRA. Gastritis erosiva endoszkópos képe kutyában
A nagygyömbület mentén, az antrum pyloricum határában számos erózió figyelhető meg (DR. PSÁDER ROLAND felvétele)

FIGURE 2. Endoscopic image of erosive gastritis in dog
Multiple acute erosions of the gastric mucosa in the body of the stomach near the antrum pyloricum (Courtesy of DR. ROLAND PSÁDER)

**A gyomorfekély tünetei:
hányás, melaena, vér-
hányás, hasi fájdalom,
étvágytalanság**

**Az emberi gyomorfekély
gyakori oka a Helico-
bacter pylori fertőzés**

csökkentik, így vezethetnek gyomorfekély kialakulásához (17). Egy másik fontos mechanizmus a sejtek apicalis felületén lévő tight junction sejtkapcsolatok jelenléte. Ezek sérülése (pl. daganat, gyulladás) esetén szintén fekély alakulhat ki.

A mastocytoma a bőr egyik gyakori daganattípusa esetében a vérben nagy mennyiségben jelenik meg hisztamin, amely a fedősejtek H_2 -receptoraihoz kötődve jelentősen növeli a savszekréciót, és így vezet a fekély kialakításához. A mastocytoma sejtjei kb. 50-szer több hisztamint termelnek, mint a hízósejtek. Emiatt minden gyomorfekélyre gyanús állatnál a kültakarót alapos vizsgálatnak kell alávetni a daganat kizárása érdekében (17). A gyomor sejtjeinek regenerációs képessége gyors, 3 nap alatt teljesen új hámréteg képes kialakulni. Ennek szabályozásában kulcsszerepe van az EGF-nek (epidermal growth factor), amelynek indukcióját tartják a szukalfát (l. később) egyik hatásmechanizmusának.

A gyomorfekély nagy jelentőségű kórkép kutyáknál és macskáknál egyaránt azonnali kezelést igényel, tekintettel a kórkép akár halálos kimenetelére. Ugyanakkor a nyom-

bélfekély állatokban ritkább, mint embereknél. A kórképek kialakulásáért az említett folyamatok sérülésének következtében elsősorban nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDok), ill. glükokortikoidok alkalmazása, valamint gyulladásos betegségek, gyomordaganatok, Addison-kór, mastocytoma, májbetegség, étvágytalanság és vesebetegség felelősek. A gyomorfekély jellegzetes tünetei a hányás, melaena, a vérhányás, amelyek mellett hasi fájdalom és étvágytalanság is jelentkezik. A diagnózis felállításának kézenfekvő módja az endoszkópos vizsgálat (2. ábra), szükség esetén biopsziás mintavétel kórszövettani vizsgálattal egybekötve. Más jellegű gyomor-bélrendszeri vagy emésztőtraktuson kívüli problémák kizárására (elzáródás, hashártyagyulladás, máj- vagy vesebetegség) vér- és vizeletvizsgálat, hasi röntgenfelvétel, valamint hasi ultrahang-vizsgálat alkalmazható (1, 10, 17).

A humán gyógyászatban a *Helicobacter pylori* fertőzés a gyomorfekély egyik gyakori oka. Ez az ureáztermelő baktérium embereknél leggyakrabban enyhe gastritist, súlyosabb esetben gyomorkimaródásokat, gyomorfekélyt okozhat. Ez a baktérium kutyában és macskában ritkán kimutatható, a zoonózis kockázata minimális (9). Más *Helicobacter*-fajok azonban háziállatainkban is gyakran fordulnak elő. Hozzávetőlegesen azonos gyakorisággal jelennek meg mind egészséges, mind gastritisben vagy gyomorfekélyben szenvedő állatokban. A társállatokban leggyakrabban előforduló baktériumfajok a *H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* és *H. bilis* (6, 13), ezeket összefoglalóan GHLO-nak (gastric *Helicobacter*-like organisms) nevezzük. Egyes tanulmányokban a vizsgált állatok közel 100%-ában megtalálható volt valamely baktérium (11, 13), de összefüggést a betegség kialakulásával még egyik esetben sem sikerült kimutatni (6, 9, 11, 13). Hazai vizsgálat alapján a GHLO előfordulása gyomorbiopsziás mintákban 51,5% volt (10). A jelenlegi álláspont szerint, ha a *Helicobacter*-fertőzés igazolást nyert, és az állatnak ezzel összefüggésben klinikai tünetei vannak, akkor a baktérium eliminálására is törekedni kell.

GYOMOR- ÉS NYOMBÉLFEKÉLY KEZELÉSÉRE ÉS MEGELŐZÉSÉRE ALKALMAZHATÓ GYÓGYSZEREK

A gyomorfekély kezelésére használt gyógyszerek:
 - a savszekréció-gátlók
 - a savközömbösítők
 - a nyálkahártya-rezisztenciát növelők

Az előbbiekben tárgyaltak alapján a gyomorfekély kezelésére használatos gyógyszereket alapvetően három csoportra oszthatjuk. A savszekréció-gátlók (A) közé tartoznak a H_2 -antagonisták, a protonpumpagátlók és az antikolinerg vegyületek. Utóbbi csoport klinikai jelentősége csekély. A fekélyellenes szerek további csoportjai a savközömbösítők (B) vagy más néven antacidok és a nyálkahártya-rezisztenciát növelők (PGE-analógok, szukralfát, bizmutsók) (C). Megjegyezzük, a kórfejlődésnél tárgyaltak alapján, hogy a gyomor perfúziójának fenntartása érdekében a parenterális folyadékpótlás a legtöbb esetben elengedhetetlen részét képezi a kezelésnek.

A. SAVSZEKRECIÓ-GÁTLÓK **H_2 -receptor antagonisták**

Az idesorolt vegyületek a H_2 -receptorokhoz reverzibilisen kötődve csökkentik a sósavszekréciót. Erősen specifikusak, a H_1 - és a H_3 -receptorokon nincs hatásuk. Idetartozó gyógyszerek a cimetidin, a ranitidin, a famotidin és a nizatidin. A cimetidin a legkevésbé hatékony, a ranitidin hatékonyabb, míg a famotidin kb. 9-szer hatékonyabb a ranitidinnél és 32-szer hatékonyabb a cimetidinnél. Kutya-ban és macskában a cimetidin felezési ideje rövid, körülbelül másfél óra (8), a ranitidin, a famotidin és a nizatidin felezési ideje azonban lényegesen hosszabb. A ranitidiné és a famotidiné akár 4 óra is lehet (4, 14). Alkalmazási gyakoriságuk ezért szerenként eltérő, a ranitidint általában legalább napi kétszer, a famotidint egyszer adagolják a gyakorlatban, bár utóbbi szert is érdemes napi kétszer alkalmazni súlyosabb esetekben (vö. 1. táblázat). A beadott szer nagy hányada, a nizatidin kivételével a májban metabolizálódik, és inaktív formában az epével és a vizelettel ürül. A nizatidin nagy előnye a többi szerrel szemben, hogy kizárólag vesén keresztül ürül, ezért májbeteg állatokban elsődlegesen választandó (5). A nizatidin jelenleg nem érhető el Magyarországon.

A cimetidin fontos mellékhatása, amely a citokróm-P450 (CYP450) enzimrendszer kifejezett gátlásából következik, hogy más gyógyszerek metabolizmusát jelentősen csökkentheti. Emiatt egyes altató-nyugtatók, anesztetikumok hatásideje hosszabb lehet, ami növelheti a szerek alkalmazásának kockázatát. A CYP450-gátlás paracetamol-mérgezésnél azonban hasznos lehet, hiszen a reaktív anyagcsere-termékek képződési sebessége lecsökkenthető. Fontos mellékhatása továbbá az ösztrogénszint növelése, amelynek következtében gynecomastiát és termékenyítési zavarokat okozhat férfiakban és hím állatokban. Hím tenyészállatoknak adása ezért nem javasolt. Ranitidin, famotidin és nizatidin esetében a fenti interakciók és mellékhatások ritkák. Egyéb mellékhatásaik ritkán fordulnak elő, nagy terápiás indexű vegyületek.

Indikációik az állatgyógyászatban széles körűek. Alkalmazhatók gyomorkimaródások, gyomorfekély kezelésére, NSAID- és/vagy glükokortikoid-kezelés mellett a gyomornyálkahártya védelmére. Igénybe vehetők továbbá gastritis, gastro-oesophagealis reflux, gyomordaganatok, hosszantartó étvágytalanság esetén, valamint vesebetegségben. A H_2 -antagonisták adagja húsevők kezelésére az 1. táblázatban látható.

A nizatidin kizárólag a vesén keresztül, a vizelettel ürül, ezért májbetegteknél ajánlott

A cimetidin mellékhatása a CYP-450 enzimrendszer gátlása, ill. az ösztrogénszint emelése

1. TÁBLÁZAT. A H_2 -receptor antagonisták dóziszai húsevők gyógykezelésére

TABLE 1. Dosages of H_2 -receptor antagonists in companion animals

| Kutya, macska | |
|---------------|--|
| Cimetidin | 5–10 mg/ttkg 4–6 óránként po. (nem javasolt) |
| Ranitidin | 0,5–2 mg/ttkg 8–12 óránként po., im., iv. |
| Famotidin | 0,5–1 mg/ttkg 12–24 óránként po., im., iv. |
| Nizatidin | 2,5–5 mg/ttkg 24 óránként po. |

Jelenleg a famotidint tartják a leghatékonyabb H_2 -antagonistának

A protonpumpagátlók az ATP-függő H^+/K^+ -pumpát blokkolják

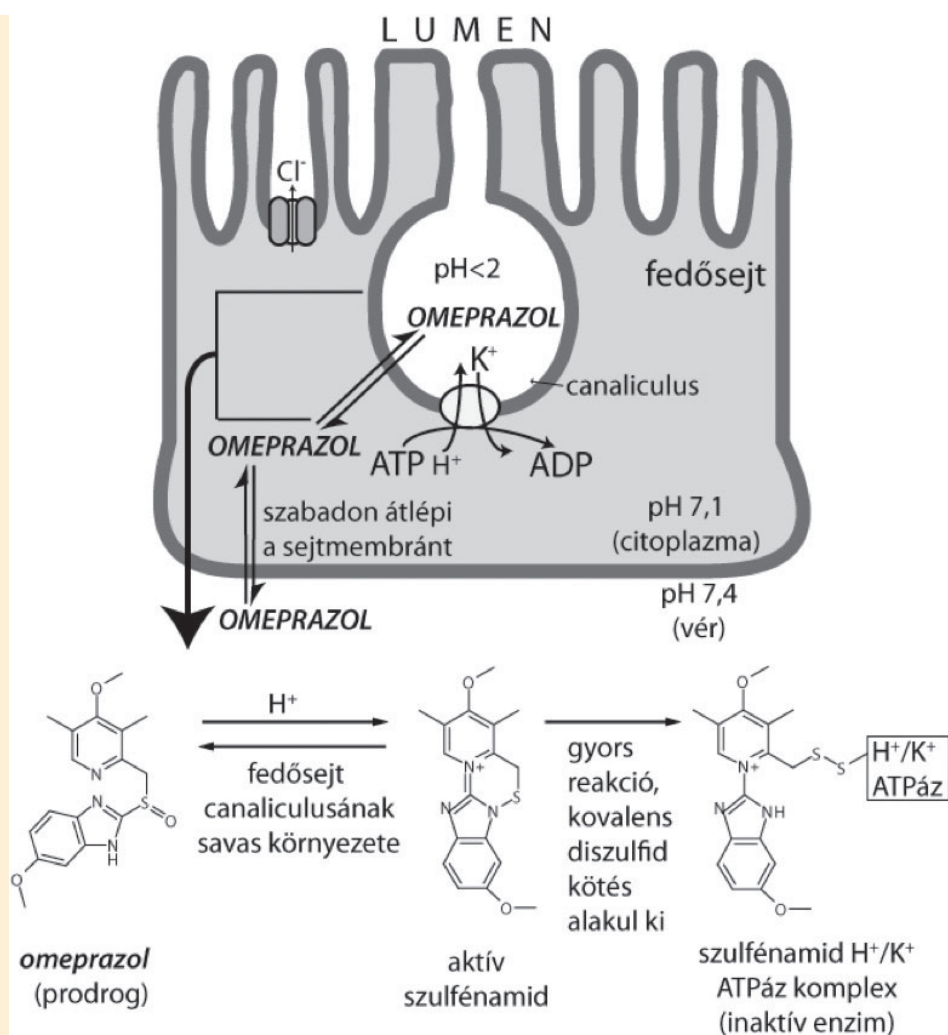
Egy 2005-ös kutatás 12 egészséges kutyában vizsgálta több sósavszekréció-gátló, többek között a ranitidin (2 mg/kg, iv. 12 óránként) és famotidin (0,5 mg/kg, iv. 12 óránként) savszekréciót csökkentő hatását, 7 napig alkalmazva. A famotidin, ellentétben a ranitidinnel, szignifikánsan gátolta a gyomor sósavszekrécióját (2). Jelenleg a famotidint tartják a leghatékonyabb H_2 -antagonistának társállatok kezelésére.

Protonpumpagátlók

Az idetartozó szerek az ATP-függő H^+/K^+ -pumpa működését irreverzibilisen gátolják. Mivel a protonpumpa az összes, eddig ismertetett mediátor által elindított folyamat végső effektora, ezért ennek gátlása kifejezett savszekréció-gátlást von maga után. Az állatorvoslásban az omeprazol és pantoprazol alkalmazásával kapcsolatban állnak rendelkezésre tapasztalatok és tudományos eredmények. A fenti hatóanyagok gyenge bázisok, a fedősejtekben feldúsulnak. Ezen szerek mindegyike ún. prodrug, a fedősejtek canaliculáinak savas környezetében, $pH = 2$ alatti értéken alakulnak át aktív molekulává (3. ábra). Emiatt antacidokkal együtt nem adhatók. Legnagyobb pK_a -értékkel (savi disszociációs állandó) és a legjobb felszívódással a legújabb hatóanyag, a *rabeprazol* rendelkezik, ennek hatása alakul ki leggyorsabban. Emellett *in vitro* 2–10-szer erősebb szekréció-gátló hatást mutat, mint az elődjei (12). Folyamatos alkalmazás mellett maximális hatásukat 3–4 nap múlva érik el. Mivel a gátlás irreverzibilis, a savszekréció az adott sejtben csak akkor indul el, ha a sejt újabb protonpumpát expresszál. Hatásuk ezért tartós, akár 3–4 nap is lehet. A pumpához való kötődést követően

3. ÁBRA. A protonpumpagátlók hatásmechanizmusa (5)

FIGURE 3. Mechanism of action of the proton pump inhibitors (5)



A savérzékeny protonpumpagátlók (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) tartós alkalmazása gyomornyálkahártya-megvastagodást és B₁₂-vitaminhiányt idézhet elő

A protonpumpagátlók hatékonyabbak a fekélybetegségek megelőzésében, kezelésében, mint a H₂-antagonisták

a szer inaktíválódik. Ha a kezelést abbahagyjuk, az inaktíválódott hatóanyag nem képes további protonpumpa-gátlásra, és a savszekréció az újabb pumpák expresszállásával újraindul. Ha a kezelés folytatódik, a hatóanyag az újonnan megjelenő pumpákat is gátolja. Annak ellenére, hogy a hatóanyagok felezési ideje emberben és kutyában is rövid (kb. 60 perc), a korábban leírtak alapján elegendő ezeket naponta egyszer alkalmazni. Egy vizsgálat a pantoprazol és az omeprazol hatását is tanulmányozta egészséges kutyák gyomorsavtermelésére. Mindkét vegyület naponta alkalmazott 1 mg/kg-os adagja esetén (előbbi iv., utóbbi po. beadást követve) szignifikánsan csökkent az állatok gyomorsósv-szekréciója (2).

Mellékhatásaik ritkák, mivel a fedősejtekben található H⁺/K⁺-ATP-áz pumpára specifikus gyógyszerek. A protonpumpagátlók a citokróm-P450 enzimrendszer gátlói, bár hatásuk nem olyan kifejezett, mint a cimetidiné. A tartós savszekréció-gátlás miatt a gyomornyálkahártya megvastagodása, B₁₂-vitamin-hiány fordulhat elő. Emberekben a protonpumpagátlók adását összefüggésbe hozzák kóros csonttörések kialakulásával, feltételezhetően a kalcium felszívódásának zavara miatt. Az omeprazol és a pantoprazol savérzékeny vegyületek, ezért savrezisztens kapszulaként, filmtablettaként kerülnek kiszerezésre. Legalább egy órával az etetés előtt kell alkalmazni, hogy a hatás helyére eljussanak, és ott aktiválódjanak.

Az állatgyógyászatban a protonpumpagátlók klinikai hatékonyságáról egyre több információ áll rendelkezésre, feltételezhetően hatékonyabbak a fekélybetegség megelőzésében és kezelésében, mint a H₂-antagonisták. Erről számol be egy 2011-es vizsgálat is, amelyben az omeprazol és a famotidin savszekréció-gátló hatását hasonlították össze egészséges kutyák esetében, és amelyben az előbbi szignifikánsan hatékonyabb szernek bizonyult (15). Egy másik vizsgálatban acetilszalicilsavval kísérletesen előidézett gyomorfekélyt kezeltek kutyákban 20 napon keresztül cimetidinnel és omeprazzal, amelyek közül az utóbbi bizonyult hatékonyabbnak. Endoszkópos vizsgálattal figyelték az elváltozás súlyosságát az 5., 10., 15. és 20. napon, és minden alkalommal az omeprazzal kezelt csoportban talált elváltozások bizonyultak kevésbé súlyosnak (7). Az omeprazol hatékony volt továbbá olyan hormonálisan aktív gastrinoma eredetű fekély esetén is, amely H₂-receptor-antagonisták adására nem reagált (3). Az omeprazol adagja 0,7–1 mg/ttkg per os 24 óránként kutyának és macskának (5, 17).

Sokáig élt az állatorvosi köztudatban, hogy a gyomorfekély kezelésére ugyan a protonpumpagátlók igen hatékony szerek, de hosszabb időre van szükség, míg kialakul a hatásuk, ezért a gyengébb, de gyors hatású H₂-antagonisták a terápia azonnali hatása érdekében szükségesek. Ennek megcáfolására végeztek egy vizsgálatot (16), amely során bizonyították, hogy az 1 mg/kg dózisban 12 óránként, 3 napig adott pantoprazol és az ugyanígy adagolt pantoprazol + famotidin kombináció között nem volt kimutatható szignifikáns különbség a gyomor pH-megváltozása tekintetében. Az adatokat 24 óránként rögzítették. Kijelenthető tehát, hogy a pantoprazol önmagában ugyanolyan hatékony, már az első napon is, mint a pantoprazol és a famotidin kombinációja.

Antikolinerg vegyületek

Bár a muszkarinos ACh-receptorok fontos szerepet játszanak az élettani savszekréció során, a muszkarinreceptor-antagonisták klinikailag kevésbé hatékonyak a sósavszekréció csökkentésére (5). Emberekben ezeket a szereket a H₂-antagonisták hatásának potenciálására szórványosan igénybe veszik. Mellékhatásaik gyakorisága tovább korlátozza felhasználásukat. Az M1-receptorra specifikus antagonisták alkalmazása esetén a mellékhatások jelentősen csökkenthetők. Ilyen vegyület a *pirenzepin*, amely a savszekréciót kb. 50–60%-kal csökkenti.

A savközömbösítők kémiaileg semlegesítik a gyomorsavat

Hatásuk azonnali, de csak néhány óráig tart, ill. nagyfokú gasztrinszkréció-indukációt indukál

Az alumínium-hidroxid megköti a bél tartalom foszfátjait

A mizoprosztol növeli a mucosa vérellátását, serkenti a regenerációt, csökkenti a gyomorsav-termelést

B. SAVKÖZÖMBÖSÍTŐK (ANTACIDA)

A savközömbösítők a gyomorsavat kémiaileg semlegesítik, aminek következtében a gyomor üregében a pH növekszik. Mivel a fekély kialakulásában szerepet játszó pepszin pH-optimuma 2–3 körüli, ezért a hatásos antacidnak a pH-t legalább 4-re kell megnövelnie. Hatásuk azonnali, de csak néhány óráig tart. Mivel a pH emelkedésével a gasztrinszkréció gátlása megszűnik (negatív feedback hatás kiesik), nagyfokú gasztrinszkréció indul meg, amely sósavválasztást okoz. Ezért az antacidokat rövid időn belül újra kell adagolni, vagy más savszekréció-gátlóval kell kombinálni. A savközömbösítőket szisztémásan és nem szisztémásan ható szerekre osztjuk.

A szisztémás antacidok közé tartozó nátrium-hidrogén-karbonát (szódabikarbóna) a pH-t gyorsan növeli. Hatása gyors, de rövid ideig tart, a reflexes gasztrinválasztás a pH-t gyorsan újra lecsökkenti. A nem lekötött bikarbonácionok felszívódása miatt a vér pH-ját is növeli, így metabolikus alkalózist okozhat. Veszélyes mellékhatása a szén-dioxid felszabadulása, amely gyomorkitágulást, elvékonyodott gyomor esetén akár gyomorpedést is okozhat. A nem szisztémás antacidok leginkább a magnézium, az alumínium és a kalcium sói (5).

Az alumíniumsók a pH-t általában nem emelik 4 fölé. Gyenge antacidok, azonban jó a bevonó hatásuk, továbbá közömbösítik a kimaródások és fekélyek körfejlődésében fontos szerepet játszó pepszint és az epesavakat. Leggyakrabban alkalmazott alumíniumsó az *alumínium-hidroxid*. Enyhe obstipáló hatása miatt hashajtó hatású magnéziumsókkal kombinálják. A bél tartalom foszfáttartalmát megköti, azzal oldhatatlan komplexet képez, így veseelégtelenség kiegészítő terápiájában is igénybe vehető a vér anorganikus foszfátszintjének csökkentésére. A magnéziumsók az alumíniumsóknál a pH-t jobban emelik, kb. 7–9 értékre. A *magnézium-oxid* és a *magnézium-hidroxid* a leggyakrabban alkalmazott vegyületek. Kiváló savsemlegesítő hatásúak, bevonó hatásuk azonban csekély. Hatásuk gyors és tartós. Enyhén laxatívok, ezért alumíniumsókkal kombinált készítményeik vannak forgalomban. A magnézium kb. 20%-a felszívódik, ami veseelégtelenség esetén hypermagnesaemiát okoz. A kalciumsók közé tartozó *kalcium-karbonát* gyors és tartós hatású antacid, azonban számos mellékhatása (hypercalcaemia, urolithiasis, alkalózis stb.) miatt hosszú távon ritkán igénybe vett szer.

C. NYÁLKAHÁRTYA-REZISZTENCIÁT NÖVELŐK

Prostaglandin E₁-analógok (mizoprosztol)

Az ide tartozó mizoprosztol a PGE analógja, élettani funkciói azzal megegyeznek. Fő hatásai a mucinszkréció növelése, a nyálkahártya vérellátásának javítása, a regenerációs folyamatok serkentése. Emellett a gyomorsav-termelést is csökkenti.

A mizoprosztol a gyomor mucosában és submucosában ödémát okoz, ami mindkét réteg vastagságát növeli. Javítja a lamina propria vérellátását, csökkenti a canaliculák mélységét és szélességét, vérértágulatot okoz (5, 17). A nyálkahártya ödémája és a nyálkaréteg vastagságának növekedése hatásának fontos tényezője. A savszekréciót mérséklő mechanizmus a sejten belüli cAMP szintjének csökkentésével magyarázható, amely közvetve gátolja az ATP-függő H⁺/K⁺-pumpák működését. Hatása valószínűleg helyi, mert felszívódást követően a májban gyorsan lebomlik. Fekélybetegség esetén a gyomorbeli pH csökkentésében kevésbé hatékony. Mindezek miatt inkább a gyomorfekély megelőzésére, mint kezelésére alkalmas. *Per os* adagolása során felszívódása kiváló (emberben biológiai hasznosulása *per os* 90%, a maximális plazmaszint eléréséhez szükséges idő 12 perc), a szervezetben deészterifikálódva válik aktív molekulává (mizoprosztolsav). A mizoprosztolsav az EP₂-EP₃-receptorok specifikus agonistája. A bél nyálkahártyájában megelőzi számos szövetkárosító citokin és gyulladásos mediátor felszabadulását.

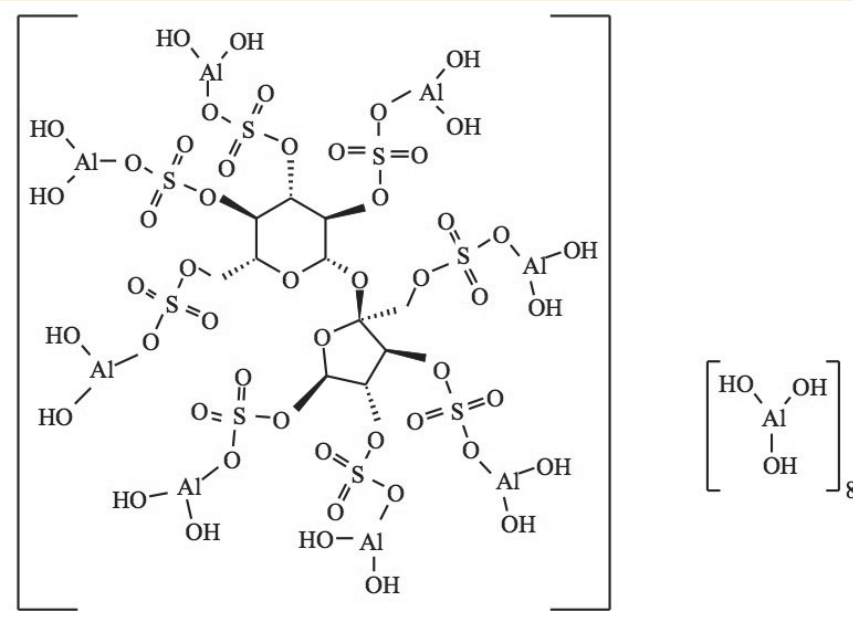
Metabolizmusa az α oldalláncon β -oxidációval, a β oldalláncon ω -oxidációval történik, ezután prosztaglandin F származékokká alakul (felezési ideje 20–40 perc), mely a savszekréciót nem csökkenti (5). Az állandósult plazmaszint két napon belül alakul ki.

A mizoprosztol abortív hatású

A prosztaglandin-szintézist gátló NSAID-ok gyomorfekélyt okozó hatását kiválóan ellensúlyozza. Embergyógyászati készítményekben diklofenákkal kombinációban forgalmazzák, önálló készítménye Magyarországon nem elérhető. Emberben és állatokban egyaránt abortív hatású, terhesség és vemhesség esetén kontra-indikált. Bőrön át jól felszívódik, ezért terhes nők védőfelszerelés nélkül ne használják. Egyéb mellékhatásai hasmenés, hasi fájdalom, bélgörcsök. Hatékonyabb a gyomorban kialakult kimaródások és fekélyek megelőzésében, mint kezelésében. A duodenumban kialakult fekélyek kezelésére azonban jól alkalmazható. Dózisa *per os* 1–5 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ kutyának és macskának. Hatása 30 perccel a beadás után jelentkezik, és legkevesebb 3 órán át tart.

Szukralfát

Szájon át alkalmazott diszacharid-alumínium-hidroxid vegyület (4. ábra). Ebből a gyomor savas pH-ján szacharóz-oktaszulfát és alumínium-hidroxid szabadul fel (5, 17). A szacharóz a sérült nyálkahártya sejtmembránjainak anionjaihoz kötődik, azokat keresztkötésekkel stabilizálja. Az alumínium-hidroxid a sérült nyálkahártyát bevonja, továbbá inaktiválja a pepszint, az epesavakat, és emeli a gyomor pH-ját. A szukralfát a gyomorban és a duodenumban is kifejti hatását. A szukralfát megköti az *epidermal growth factor*, és segíti annak kumulációját a sérült szövetekben. Feltételezik, hogy növeli a nyálkahártya helyi PGE-szintézisét, továbbá javítja vérellátását. Utóbbi



4. ÁBRA. A szukralfát kémiai szerkezete (5)

FIGURE 4. Chemical structure of sucralfate (5)

mechanizmus vélhetően nitrogén-monoxid közvetítette folyamat. Szájon át gyakorlatilag nem szívódik fel, mellékhatásai ritkák és enyhék. Egyik lehetséges nemkívánatos hatás a bélsárrekedés. Fontos hatása továbbá, hogy egyéb gyógyszereket, így pl. a H₂-antagonistákat a gyomorban megkötheti, ezért a gyógyszerek beadása között legalább 2 órának kell eltelnie. Mivel a hatóanyag hasadásához savas környezet szükséges, ezért a szukralfát adását kell, hogy kövesse a sósavszekréció-gátló adása. A molekulából felszabaduló alumínium kelátokat képez a tetraciklinekkel és a fluorokinolonokkal, együttes adásuk szájon át nem javasolt (5). Dózisa macskáknak 75 mg/állat, kutyáknak 250–1000 mg/állat *per os*.

Bizmutsók

Bár a bizmutsóknak kiemelik a gyomornyálkahártya-rezisztenciát növelő hatását, a klinikai gyakorlatban elsősorban hasmenés-csillapításra vesszük igénybe ezeket az adsztringens vegyületeket. *Helicobacter pylori* okozta gastritisben a humán gyógyászatban azonban gyakran használják. Mivel nincs még információ az állatgyógyászati helicobacterek patogenitásáról, tüneteket mutató állatoknál megfontolható a bizmutsók alkalmazása, bár ennek hatékonyságával kapcsolatosan kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

Összefoglalva, a gyomor- és nyombélfekély kezelése összetett feladat, amelyet a jelenlegi ismereteink alapján leghatékonyabb szerek kombinációival végzünk. A protonpumpagátlók elterjedése forradalmasította az állatorvosi gasztroenterológiát is, hatékonyságuk jelentősen meghaladja a H₂-antagonistákét, hatásuk maximumát csak napok múltán érik el. Ugyanakkor már az első napon hasonlóan hatékonyak, mint az előbb említett szercsoport. A H₂-antagonistákat inkább enyhébb esetekben, továbbá az előbbiekkal esetlegesen kombinációban alkalmazzuk, bár legújabb kutatások szerint a fenti két csoport kombinációja nem hatékonyabb a gyomor pH-jának növelésében, mint a protonpumpagátlók önmagukban. A már kialakult fekély kezelésében a szukralfátnak is döntő szerepe van. Az antacidok alkalmazása rövid hatásidejük és a rebound hatás miatt nem javasolt.

IRODALOM

1. AIELLO, S. E. – MOSES, M. A.: *The Merck Veterinary Manual*. 11th ed. Merck & Co. Inc. Kenilworth, 2016.
2. BERSENAS, A. M. – MATHEWS, K. A. et al.: Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole, and omeprazole on intragastric pH in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2005. 66. 425–431.
3. BROOKS, D. – WATSON, G. L.: Omeprazole in a dog with gastrinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 1997. 11. 379–381.
4. EDDERSHAW, P. J. – CHADWICK, A. P. et al.: Absorption and disposition of ranitidine hydrochloride in rat and dog. *Xenobiotica*, 1996. 26. 947–956.
5. GÁLFI P. – CSIKÓ GY. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi gyógyszerstan II*. Robbie-Vet Kft. Budapest, 2011.
6. HAPPONEN, I. – LINDEN, J. et al.: Detection and effects of helicobacters in healthy dogs and dogs with signs of gastritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998. 213. 1767–1774.
7. JENKINS, C. C. – DENOVO, R. C. et al.: Comparison of effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1991. 52. 658–661.
8. LE TRAON, G. – BURGAUD, S. et al.: Pharmacokinetics of cimetidine in dogs after oral administration of cimetidine tablets. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2009. 32. 213–218.
9. NEIGER, R.: Helicobacter infection in dogs and cats: facts and fiction. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000. 14. 125–133.
10. PSÁDER R. – PÁPA K. – HÓNICH E. – HARNOS A. – JAKAB CS. – STERCZER Á.: Kutya endoszkópos módszerrel vett gyomorbiopsziájának retrospektív vizsgálata. *Magy Állatorv. Lapja*, 2012. 134. 537–548.
11. SHABESTARI, A. S. – MOHAMMADI, M. et al.: Assessment of chronic gastritis in pet dogs and its relation with helicobacter-like organisms. *Pak. J. Biol. Sci.*, 2008. 11. 1443–1448.
12. SHAO, F. – SUN, J. et al.: Liquid chromatographic–mass spectrometry analysis and pharmacokinetic studies of a novel rabeprazole formulation, sterile powder for injection, in dogs and rats. *Biopharm. Drug. Dispos.*, 2007. 28. 177–186.
13. SIMPSON, K. – NEIGER, R. et al.: The relationship of Helicobacter spp. infection to gastric disease in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000. 14. 223–227.
14. SMITH, J. L.: Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion*, 1985. 32. 15–23.
15. TOLBERT, K. – BISSETT, S. et al.: Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2011. 25. 47–54.
16. TOLBERT, M. K. – A. ODUNAYO.: Efficacy of Intravenous Administration of Combined Acid Suppressants in Healthy Dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2015. 29. 556–560.
17. WASHBAU, R. J. – DAY, M. J. *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA. 2013.

Közlésre ér.: 2016. nov. 8.