

TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRODUODENAL LA COPIL

Drd. Eliza Tighici, Prof. Dr. M. Burlea, Dr. Gabriela Păduraru, Dr. V.V. Lupu
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Ulcerul gastroduodenal este o patologie nu atât de rară în patologia pediatrică pe cât se credea. Lucrarea abordează aspectele esențiale ale terapiei dietetice și medicamentoase. Tratamentul medicamentos folosește un întreg arsenal farmacologic: antiacide, protectoare gastrice antagoniști de H₂ receptori, inhibitori de pompă protonică, iar în plus, pentru eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, antibioterapia cu 2 antibiotice.

Cuvinte cheie: ulcer gastroduodenal, inhibitori de pompă de protoni, *Helicobacter pylori*

MĂSURILE GENERALE

Recomandările privind dietoterapia au cunoscut de-a lungul anilor multiple transformări. Propusă inițial cu rol curativ, i s-a atribuit ulterior și rol profilactic. Regimul copiilor cu ulcer trebuie individualizat și adaptat stadiului bolii. Regimul alimentar trebuie să fie diversificat, având în vedere nevoile nutritive ale organismului în creștere, iar mesele regulate. Este necesar, de asemenea, ca regimul să fie *liber ales* (bolnavul elimină alimentele care îi produc disconfort, dureri epigastrice, greață).

Laptele, aliment clasic de protecție, trebuie să fie administrat în cantitate limitată (500 ml), deoarece prin conținutul proteic și de calciu stimulează secreția acidă gastrică.

La adolescenți este foarte importantă restricția consumului de alcool, cafea, alimente iritante și interzicerea fumatului.

Regimul alimentar trebuie să aibă conținut ridicat de fibre vegetale cu rol în mobilizarea prin absorbție a sărurilor biliare și de scădere a concentrației pepsinei. Trebuie recomandate regimuri cu un conținut ridicat în acizi grași esențiali, cunoscuți ca precursori de prostaglandine.

Două studii randomizate placebo-controlled au evaluat efectul probioticelor ca și adjuvant la terapia triplă standard de eradicare a infecției cu *H. pylori*

la copii însă rezultatele au fost contradictorii. Suplimentarea cu *Lactobacillus* GG contribuie la diminuarea efectelor adverse ale antibioticelor.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Ca obiective, acesta își propune:

1. neutralizarea acidului clorhidric secretat în exces;
2. inhibarea secreției clorhidro-peptice;
3. protecția epitelului mucoș și stimularea refacerii acestuia;
4. eradicarea *Helicobacter pylori*.

1) Antiacidele – preparatele antiacide cel mai frecvent utilizate sunt amestecurile de hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu, ce neutralizează acidul clorhidric. *Carbonatul de calciu* este un antiacid puternic și ieftin ce se transformă în clorură de calciu la nivelul stomacului. *Bicarbonatul de sodiu* este un antiacid puternic, cu acțiune rapidă, dar are tendința de a induce alcaloză sistemică.

2) Terapie antisecretorie – prin acțiunea lor asupra diferitelor structuri ale celulei parietale determină scăderea secreției de HCl. După locul de acțiune, pot fi blocante ale receptorilor sau antienzimatic.

Corresponding Author:

Dr. Valeriu V. Lupu, Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Cod 700115, Iași, România
e-mail: valeriu1upu@yahoo.com

a. *Antagoniștii receptorilor H₂* (receptorii histaminici H₂) – acționează prin scăderea secreției de acid, inhibând RH₂ la nivelul celulelor parietale gastrice. Studiile efectuate la sugari și copii arată eficiența folosirii lor în practică.

Dintre membrii seriei (*Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina*), cei mai utilizați în pediatrie sunt Ranitidina și Nizatidina.

După Parkman și colab. (1998), numai Ranitidina și Nizatidina, pe lângă efectul antisecretor, au și un efect prokinetic evident, crescând contractilitatea antrală. Scala efectului prokinetic dată de antagoniștii H₂ este:

Ranitidină = Nizatidină >> Cimetidină > Famotidină

Cercetările lui Kounenis și colab. (1994) privind efectul Ranitidinei și Nizatidinei asupra blocajului neuromuscular cu D – tubocurarina, concluzionează că acești inhibitori de RH₂ provoacă, în funcție de concentrație, inhibiția colinesterazei sau blocadă neuromusculară. Blocada neuromusculară este potențată de doze mari de Ranitidină și Nizatidină și cupată de doze mici.

Spre deosebire de Ranitidină, Nizatidina crește nivelul de prostaglandine PGE2 și 6 – keto – PGE1 a ale căror niveluri sunt scăzute în infecțiile gastrice cu *Helicobacter pylori*.

Lerebours și colab. recomandă folosirea Nizatidinei ca antisecretor pentru administrarea profilactică în prevenirea recidivelor la pacienții cu ulcer vindecat prin tratament medical.

Ranitidina și Nizatidina sunt preferate și datorită riscului redus de reacții adverse și lipsei de interacțiuni medicamentoase.

Efectele adverse sunt legate de toxicitatea hepatică la doze mari, accidente anafilactice, cazuri sporadice de vasculită leucocitoclastică asociată folosirii Nizatidinei sau convulsii neurotoxice.

Dozele recomandate sunt:

- Cimetidina (Tagamet): 10-20 mg/kgc/zi la nou-născut și 30-40 mg/kgc/zi la copilul mare;
- Ranitidina (Zantac): 2 mg/kgc/doză de 3 ori/zi (max. 6 mg/zi);
- Famotidina: 0,5-1 mg/KGC/doză, de 2-4 ori/zi;
- Nizatidina (Axid): 6-10 mg/kgc/zi în 3 prize.
- Tratamentul antisecretor nu trebuie să depășească 4-8 săptămâni.

b. *Inhibitorii de pompă de protoni (IPP)*

Reprezintă cea mai eficientă medicație care produce supresia acidului clorhidric, leagă covalent și dezactivează pompele de protoni din celulele parietale (pompele H⁺/K⁺ - ATP-aza).

Pentru a fi activați, IPP necesită prezența HCl în canaliculele celulelor parietale și sunt mai eficienți

când aceste celule sunt stimulate de o masă după o perioadă de post.

Eficiența maximă este obținută când sunt administrați cu ½ oră înainte de micul dejun, astfel încât, vârful de concentrație plasmatică să coincidă cu momentul mesei, dacă se recurge la administrarea în 2 prize zilnice, cea de-a doua doză este administrată cu ½ oră înainte de masa de seară.

Inhibitorii de pompă de protoni sunt reprezentați de benzimidazoli: *Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Eesomeprazol, Rabeprazol*.

Omeprazolul este capul de serie al acestora și a fost utilizat în clinica umană prima dată în 1989. Omeprazolul dă interacțiuni medicamentoase, uneori redutabile. El interacționează cu substanțele degradate pe calea citocromului P₄₅₀ precum Diazepam, Fenitoin, Warfarin, crescându-le concentrația serică. Efectul este mai puțin evident la Eesomeprazol și lipsește la Rabeprazol și Pantoprazol. Lansoprazolul interacționează doar cu Teofilina.

Lansoprazolul pare a avea un debut mai rapid al efectului ca urmare a unei mai mari biodisponibilități în prima zi de tratament.

Doza zilnică de Omeprazol recomandată la copil este de 0,6-1,5 mg/kgc/zi; o doză mai mare de 1,2 mg/kgc/zi nu pare mai eficientă la copil.

Lansoprazolul este recomandat în doză de 0,7-2,0 mg/kgc/zi.

Eesomeprazolul se pare că este cel mai eficient inhibitor de pompă protonică, se administrează în doze de 1 mg/kgc/zi, încă de la vârsta de 1 an, fiind bine tolerat de copii.

Efectele secundare observate la administrarea de IPP sunt: oboseală, amețeli, cefalee, greață, dureri abdominale, flatulență, modificarea tranzitului intestinal. Omeprazolul poate determina citoliză hepatică, anemie hemolitică, neuropatie periferică, erupție cutanată, miopatie.

Constatarea că, la animalele de experiență, omeprazolul, în tratament îndelungat, duce la creșterea masei de celule oxintice și în final la adenocarcinom gastric, limitează utilizarea lui doar pe perioade scurte de timp.

De asemenea, o hipergastrinemie se observă la aproape toți pacienții tratați cu IPP, legată de hiperplazia și pseudo-hipertrofia celulelor parietale.

Date mai noi, ulterioare Consensului de la Maastricht privind tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori*, concluzionează că nu există dovezi conform cărora, tratamentul antisecretor de lungă durată ar crește rata de dezvoltare a gastritelor atrofice induse de *H. pylori* sau a metaplaziei intestinale sau că ar crește riscul de adenocarcinom gastric la cei infectați cu *H. pylori*.

3) Medicația protectoare – protejează structurile barierei mucoasei gastrice față de factorii exo sau endogeni.

a) Prostaglandinele mult folosite datorită efectului de citoprotecție. Se folosesc derivați ai prostaglandinei E (Emprostil, Misoprostol).

b) Sucralfatul – sare de Al cu sucroză, care în stomac este convertit într-o poliamină sucralfată, substanță asemănătoare unui gel care se leagă de proteine la locul ulcerului.

c) Bismutul coloidal (subsalicilat sau subcitrat) formează un înveliș protector pe suprafața ulcerului, stimulează secreția locală de prostaglandine, favorizează reepitelizarea ulcerului și are un efect antibacterian față de *Helicobacter pylori*.

4) Eradicarea *Helicobacter pylori* – în prezent există niște controverse privind tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* când descoperirea lui este întâmplătoare și asimptomatică. Cert este că la copiii cu ulcer peptic eradicarea este obligatorie. Nu se recomandă screeningul pentru infecția cu *Helicobacter pylori* în absența simptomatologiei.

Tratamentul a evoluat de la folosirea unui singur antibiotic cu un preparat de bismut timp de 4-6 săptămâni, până la curele triple de 1 săptămână.

În practică, cele mai utilizate scheme terapeutice de primă intenție sunt cele ce asociază IPP cu claritromicina și amoxicilina sau metronidazolul, cu durată de 1-2 săptămâni. Controlul eficienței tratamentului se face la minimum 30 de zile după încheierea lui prin efectuarea unei a doua endoscopii cu prevalare de biopsii în lipsa posibilității utilizării testului respirator cu uree marcată cu ^{13}C . Sunt în discuție și schemele quadruple care asociază în plus și bismut coloidal.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Este rezervat numai copiilor cu perforație, hemoragie, obstrucție și, rareori, durere refractară. Spre deosebire de adult, unde operația de elecție este vagotomia celulelor parietale, la copil se utilizează mai des plicaturarea ulcerului, piloroplastie și vagotomie.

The treatment of gastroduodenal ulcer in children

Eliza Tighici¹, M. Burlea², Gabriela Paduraru², V.V. Lupu²

¹University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa“, Iasi

²Pediatrics Department, University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa“, Iasi

ABSTRACT

The gastroesophageal ulcer is not a rare pathology in paediatrics as it was thought. The paper approaches the essential aspects of the dietetic and drug therapy. The medical treatment uses a large pharmacologic arsenal: antacids, gastric protectors, H₂ receptors antagonists, proton pump inhibitors, plus, for the eradication of *Helicobacter pylori*, antibiotherapy with 2 antibiotics.

Key words: gastroduodenal ulcer, proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori*

The peptic ulcer represents an erosion of the digestive mucosae, which can affect any segment of the gastrointestinal tract, but more frequent the stomach and duodenum.

The gastroduodenal ulcer in children is not that rare as it was thought 20 years ago. In the developed countries in Europe the prevalence of duodenal ulcer is estimated at 8-10%, and the gastric ulcer is 3 times less frequent. In the past, gastritis and peptic ulcer were considered distinct entities, but 15-20

years ago it was understood that they were tightly correlated. The primary ulcer can be associated with *Helicobacter pylori* or it can be idiopathic. In children is more rare and is usually duodenal associated with *Helicobacter pylori*. The secondary ulcer is due to some diseases or to the use of some drugs and is localized usually gastric. Most primal ulcers appear between 8 și 17 years old, and the secondary ones at any age, including the newborn.

The discovery that *Helicobacter pylori* has an important role in the ulcer development changed the objectives of the treatment. Different consensus suggests now, that eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of the recurrency, is the main objective of the therapy.

These are achieved by: diet, medical treatment, and rarely by surgery.

I. Diet – along time the diet recommendations changed. Initially proposed as having a curative role, the diet has also a prophylactic role. The diet of children with ulcer has to be individualized and adapted to the stage of the disease. The diet has to be diversified, taking into account the needs of the growing organism, and the meals should be regular. It is also necessary that the diet should be *freely chosen* (the patient eliminates the food that is causing him epigastralgies, nausea).

The milk, a classic protective nutrient, has to be administered in limited quantities (500ml) because through its proteic and calcium content stimulates the acid gastric secretion.

In teenagers it is very important the restriction of alcohol, coffee, irritant foods and forbidding smoking.

The diet should have a high content of vegetal fibers in order to mobilize by absorption the biliary salts and to decrease the pepsine concentration. Regimen with high concentration of essential fat acids should be recommended, which are known to be precursors of prostaglandines.

Two randomized studies placebo-controlled had evaluated the role of the probiotics as supplement to the standard triple therapy for the eradication of the *Helicobacter pylori* in children, but the results weren't clear. Anyway the adding of the *Lactobacillus GG* contributes to diminishing the adverse effects of the antibiotics.

II. Drug treatment

- As objectives, the drug treatment has:
- The neutralization of the excess of the clorhidric acid;
- The inhibition of the clorhidro-peptic secretion;
- The protection of the epithelium and the stimulation of its restoration;
- Eradication of the *Helicobacter pylori*.

Antiacids – the most used are the mixtures of aluminium hidroxide and magnezium hidroxide, which neutralize the clorhidric acid. The *calcium carbonate* is a strong antacid, powerful and cheap which transforms in calcium clorate in the stomach. The *baking soda* is another powerful antacid, with fast action, but with the tendency to induce systemic aalcalosis.

Antisecretory therapy – through their actions on different structures of the parietal cell diminish the secretion of the HCl. After the action they can be receptors blockers or antienzymes.

H₂ receptor antagonists (H₂ histaminic receptors) – acts via the decrease of the acid secretion, inhibiting RH2 at the level of the gastric parietal cells. The studies conducted on infants and children prove the efficiency of their practical use.

Among the members of the series (*Cimetidine*, *Ranitidine*, *Famotidine*, *Nizatidine*), the most frequently used drugs in pediatrics are Ranitidine and Nizatidine.

According to Parkman and his collaborators (1998), only Ranitidine and Nizatidine have, apart from the antisecretory effect, an obvious prokinetic effect, increasing antral contractility. The scale of the prokinetic effect given by the H₂ antagonists is:

Ranitidine = Nizatidine >> Cimetidine > Famotidine

Kounenis și colab. (1994) research over the effect of Ranitidine and Nizatidine over the neuromuscular blocade with D-tubocurarine concludes that these H₂ receptors antagonists inhibits the colinesterase or determine neuromuscular blocade depending on the concentration. The neuromuscular blocade is determined by high doses of ranitidine and Nizatidine and lessen by small doses.

Unlike Ranitidine, the Nizatidine rises the level of prostaglandines PGE2 and 6 – keto – PGE1a which are low in gastric *Helicobacter pylori* infections.

Lerebours and colab. Recommends the use of Nizatidine as antisecretory drug in the prophylaxy of relapses in patients with medicine cured ulcer.

Ranitidine and Nizatidine are preffered also because of the low risk of adverse reactions and no drug interactions.

The recommended doses:

- Cimetidine (Tagamet): 10-20 mg/kilogram body weight/day in newborns and 30-40 mg/kilogram body weight/day in older children;
- Ranitidine (Zantac): 2 mg/kilogram body weight/dose 3 times/day (max. 6 mg/day);
- Famotidine: 0.5-1 mg/kilogram body weight/dose, 2-4 times/day;
- Nizatidine (Axid): 6-10 mg/kilogram body weight/day in 3 doses.

The antisecretory treatment should not exceed 4-8 weeks.

Proton pum inhibitors (PPI)

The proton pump inhibitors represent the most efficient medication, which causes hydrochloric acid suppression, covalent bonds and proton pump

inhibition in the parietal cells (H⁺/K⁺ - ATPase pumps).

In order to be activated, the PPIs require the presence of HCl in the parietal cell canaliculi and they are more efficient when these cells are stimulated by a meal after a period of fasting.

Their highest efficiency is achieved when administered half an hour before breakfast, so that the plasma concentration peak is achieved during breakfast, and if two daily doses are required, the second is administered half an hour before the evening meal.

The proton pump inhibitors are benzimidazoles: *Omeprazole*, *Pantoprazole*, *Lansoprazole*, *Esomeprazole*, *Rabeprazole*.

Omeprazole ranks first in this hierarchy and was first used for human treatment in 1989. Among these, Omeprazole interacts with other drugs, some of these interactions being rather redoubtable. Omeprazole interacts with agents that suffered cytochrome P₄₅₀ degradation, such as Diazepam, Phenyton, Warfarin, by increasing their serum concentration. The effect is less obvious in Esomeprazole and it is completely absent in Rabeprazole and Pantoprazole.

Lansoprazole only interacts with Teophylline. The Lansoprazole effect seems to enjoy an early onset due to a higher biodisponibility in the first day of treatment.

The daily Omeprazole dose recommended for children is 0.6-1.5 mg/kilogram body weight/day; a higher 1.2 mg/kilogram body weight/day dose does not seem more efficient in children.

Lansoprazole is recommended in doses of 0.7-2.0 mg/kilogram body weight/day.

Esomeprazole appears to be the most efficient proton pump inhibitor, in dosis of 1 mg/kg body weight/day, from the age of 1 year old, being well tolerated by children.

The side effects of PPIs: fatigue, dizziness, headache, nausea, abdomen pains, flatulence and changes in the intestinal transit. Omeprazole may cause hepatic cytolysis, hemolytic anemia, peripheral neuropathy, skin rash, myopathy.

The finding that in lab animals, omeprazole, in long treatments, leads to the growth of oxintinc cells mass and finally to gastric adenocarcinom, limits its use on short periods of time.

Also, a hipergastrinemy is noticed in almost all patients receiving PPI, in connection with hiperplazy and pseudo-hypertrophy of the parietal cells.

According to more recent data, subsequent to the Maastricht Consensus on *Helicobacter pylori* infection treatment, there is no evidence supporting the assumption that lengthy secretion suppressive treatment would increase the occurrence of *H. pylori*-induced atrophic gastritis or of intestinal metaplasia or that it would increase the risk of gastric adenocarcinoma in people infected with *H. pylori*.

Protective drugs – protects the gastric mucosae structures towards the exogen or endogen factors.

a) *Prostaglandines* used a lot for their citoprotective effect. Diverse derivates of prostaglandine E are used (Emprostil, Misoprostol).

b) *Sucralfate* – an aluminium salt with sucrose, which is converted in the stomach in a sucralfated poliamine, a substance resembling a gel which binds the proteins at the locus of the ulcer.

c) *Colloidal bismuth (subsalicilate or subcitrate)* forms a protective layer on the surface of the ulcer, stimulates the local secretion of prostaglandins, helps the reepithelization of the ulcer and also has an antibacterial effect towards *Helicobacter pylori*.

The *Helicobacter pylori* eradication—nowadays there are some controvesies about the treatment of the *Helicobacter pylori* infection when its discovery is by chance and asymptomatic. It is clear that in children with peptic ulcer the eradication is compulsory. The screening for the *Helicobacter pylori* infection in the absence of the symptomatology is not advised. The treatment evolved from the use of a single antibiotic with colloidal bismuth for 4-6 weeks to the triple therapy for 1 week.

In practice, the most used therapeutical schemes are those that associate PPI with claritromycin and amoxicilline or metronidazole, for 1-2 weeks. The efficiency control is done at least one month after the therapy by a second endoscopy with biopsy, due to the lack of urea breath test. Also there are available the qvadruple schemes which associates the colloidal bismuth.

III. Surgery – is reserved anly to the cases with perforation, hemorrhages, obstruction and rarely chronic pain. Unlike the adults where the ellection surgery is the parietal cells vagotomy, in children usually it is used the plicaturation, piloroplasty and vagotomy.

REFERENCES

1. **Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., Nelson** – Textbook of Pediatrics, ed. 16, W.B. Saunders Companz, 2001, 478-479
2. **Burlea M.** – Pediatrie pentru studenții Facultății de Medicină Stomatologică, Ed. Apollonia, Iași, 1999, 181-186
3. **Ciofu E. Pascal, Ciofu Carmen** – Pediatria - tratat, ed. I, Editura Medicală 2001, 480-490
4. **Grigorescu M., O. Pascu** – *Tratat de gastroenterologie clinică*, vol. I, Editura Tehnică, București 1996, 309-341
5. **Hassal E.** – Peptic Ulcer Disease and Current Approaches to Helicobacter pylori, *The Journal of Pediatrics*, Aprilie 2001, 462-467
6. **Khuroo M.S., Yattoo G.N., Javid G.** – A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med.* Apr 10 1997; 336(15):1054-8
7. **Laine L., Almen D.** – Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors, *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2000, June 14 (6), 651-668
8. **Lin H.J., Lo W.C., Lee F.Y.** – A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med.* Jan 12 1998; 158(1):54-8
9. **Lew E.A.** – Pharmacokinetic concern in the selection of anti-ulcer therapy, *Aliment Pharmacol. Ther.* 1999, Oct., 13 Suppl. 5, 11-16
10. **Logan R. P. H., Walker M. M., 2001** – Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *B.M.J.* 323: 920-922
11. **Navarro J., Schmitz J.** – *Gastroentérologie Pédiatrique*, 2^e Edition, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000: 3-4, 6-7, 116-126, 167-181, 612-621
12. **Rowland M., Bourke B., Drumm B.** – Helicobacter pylori and peptic ulcer disease; In Walker WA, Durie PR, Hamilton RJ et al. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, Vth Edition, BC Decker inc, Hamilton Ontario, 2008:139-164
13. **Stedman C.A., Barclay M.L.** – Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitor, *Aliment Pharmacol. Ther.* 2000, Aug. 14(8), 963-978
14. **Sun Q. et al.** – High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial H. pylori eradication. *Helicobacter* 2010, 15, 233–238
15. **Vaira D., Gatta L., Ricci C., et al.** – Peptic ulcer and Helicobacter pylori: update on testing and treatment. *Postgrad Med.* Jun 2005;117(6):17-22, 46
16. **Walker, Durke, Hamilton** – *Pediatric Gastro-intestinal Disease*, ed. III, B.C. Decker Inc., Ontario, 2000, 383-404
17. **Wolfe M.M., Sachs G.** – Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology.* Feb 2000; 118 (2 Suppl 1):S9-31