

# ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

## Ghid de diagnostic și tratament

Prof. Dr. Alexandru Oproiu (București)

---

### 1. DEFINIȚIE

Ulcerul gastric (UG) și duodenal (UD) se definesc prin elemente de ordin anatomopatologic, etiopatogenic și clinico-evolutiv.

Anatomopatologic, UG și UD reprezintă pierderi de substanță circumscrise, unice sau multiple, care interesează mucoasa și submucoasa și care în funcție de durata și intensitatea factorilor agresivi poate să penetreze întregul perete.

Etiopatogenia UG și UD este multifactorială și cuprinde factori de mediu, genetici și individuali, care favorizează agresarea mucoasei gastroduodenale sau diminuează capacitatea de apărare a acestora.

Aspectul clinic se caracterizează prin evoluția de lungă durată, în care perioadele de activitate simptomatice sau asimptomatice alternează cu perioade de remisiune. Evoluția cronică poate fi oprită dacă se instituie un tratament rațional etiopatogenic, deși se poate observa și vindecare spontană într-un număr semnificativ de cazuri.

### 2. EPIDEMIOLOGIE

Importanța cunoașterii metodelor eficiente de diagnostic și tratament al ulcerului rezultă din datele epidemiologice înregistrate de Centrul de Statistică și Documentare Medicală al Ministerului Sănătății, privind prevalența care se situează la valori încă mari, rata mare de intervenții chirurgicale și costurile directe și indirecte generate de UG și UD.

Prevalența ulcerului (numărul total de cazuri noi și vechi existente într-un eșantion de populație într-un anumit moment) este în creștere, de la 2,59% în 1989 la 3,16% în 1997; creșterea în cifre absolute este de la 474.000 pacienți în 1989 la 572.000 pacienți în 1997.

Datele epidemiologice arată că tratamentul medical are încă o eficiență redusă, deoarece intervențiile chirurgicale pentru ulcer sunt în România 64,4 la

100.000 locuitori, față de 1,0 la 100.000 locuitori în S.U.A. Spitalizarea pentru ulcer este încă foarte ridicată, ajungând la 273,8 la 100.000 locuitori, față de numai 20 la 100.000 locuitori în S.U.A.

Cheltuielile pentru medicamente au ajuns la o sumă de 12,2 milioane dolari anual, din care 10,1 milioane dolari în ambulator și 1,9 milioane dolari în spital. Cheltuielile pentru spitalizare au fost estimate la 60 milioane dolari anual. La aceste costuri se adaugă cheltuielile indirecte mari, care constau din concedii medicale, pierderi de producție, etc.

Aceste considerații epidemiologice și farmacoeconomice au determinat Societatea Română de Gastroenterologie (SRGE), ca și alte societăți naționale și internaționale, să organizeze sesiuni de consens privind tratamentul modern al ulcerului (*tabelul I*).

**Tabelul I. Consensuri naționale și internaționale privind tratamentul ulcerului**

1994	SUA	Consensul NIH „H. pylori în boala ulceroasă peptică“
1994	Noua Zeelandă	
1995	Franța	
1996	Germania, Suedia, Scoția, Finlanda	
1996 (iunie)	România	Tratamentul ulcerului în era Helicobacter pylori
1996 (sept)	Maastricht	Conceptul european în managementul infecției cu Helicobacter pylori
1996	Irlanda, Polonia, Belgia	
1997	SUA	American Digestive Health Foundation (ADHF) Digestive Health Initiative (Gastroenterology 1997; 113:S1-S167)

Astfel, SRGE a organizat în 1996, la Sinaia, Simpozionul de Consens Național privind diagnosticul și tratamentul actual al UG și UD, pentru ca în 1997, la Maastricht să se adopte Consensul European pentru tratamentul infecției cu Helicobacter pylori. Recomandările din sesiunile de consens mai sus citate vor fi utilizate în prezentul Ghid de Diagnostic și Tratament.

### 3. FACTORI DE RISC

Înțelegerea metodelor și strategiei diagnosticului și tratamentului ulcerului necesită cunoașterea factorilor de risc (*tabelul II*).

Factorii de risc sunt sistematizați în 3 grupe: factori de mediu, factori familiali și afecțiuni cu risc crescut de ulcer.

**Tabelul II. Factori de risc pentru ulcer**

<p><b>1. Factori de mediu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1. Fumatul</li><li>2. Stresul</li><li>3. Infecția cu <i>Helicobacter pylori</i></li><li>4. Factori medicamentoși<ul style="list-style-type: none"><li>4.1. Antiinflamatorii nesteroidiene<ul style="list-style-type: none"><li>4.1.1. Aspirinice</li><li>4.1.2. Non-aspirinice: indometacin, ibuprofen, diclofenac, naproxen, etc.</li></ul></li><li>4.2. Corticosteroizii</li></ul></li></ul> <p><b>2. Factori genetici</b></p> <p><b>3. Afecțiuni cu risc crescut de ulcer (tabelul V)</b></p>
--

### 3.1 Factori de mediu

Sunt nenumărați factori de mediu care au fost incriminați în ulcerogeneză; dintre aceștia, cafeaua, alcoolul, alimentația în care predomină orezul și produsele din orez sunt insuficient documentate. Au rămas ca sigure fumatul, stresul, medicamentele și infecția cu *Helicobacter pylori*.

*Fumatul* este un factor care intervine în ulcerogeneză în mod categoric. Este dovedită corelația dintre numărul de țigări fumate și incidența ulcerului; timpul de vindecare este semnificativ mai mare la fumători în comparație cu nefumătorii, iar rata recidivelor este mai ridicată la fumători. Este recomandabilă interzicerea fumatului atât în perioadele de activitate cât și în perioadele de remisiune.

*Stresul* reprezintă un factor ulcerogen numai la persoanele care au o serie de factori favorizanți: populație crescută de celule parietale și un răspuns specific al axului corticohipotalamic care produce hipertonia vagală.

*Infecția cu *Helicobacter pylori**. *Helicobacter pylori* (Hp), bacteria adaptată la mediul gastric acid și care colonizează antrul are un rol etiologic bine argumentat în ulcerogeneza gastrică și duodenală: pe de o parte la pacienții cu ulcer s-a constatat o rată foarte mare a infecției cu Hp, atingând 94% în UD și 89% în UG, iar pe de altă parte eradicarea infecției cu Hp accelerează vindecarea și previne recidivele ulcerului.

Pentru combaterea transmiterii infecției medicul practician trebuie să știe că modul de transmitere a Hp este elementară, respectiv hidrică, dar și prin contact uman oral-oral sau fecal-oral. A fost dovedită și transmiterea iatrogenă, prin endoscoape insuficient sterilizate. A fost de asemenea dovedită și transmiterea prin vectori, respectiv musca domestică, întrucât Hp supraviețuiește 30 ore în fecale și 12 ore pe suprafața meselor. Condițiile favorizante ale transmiterii sunt

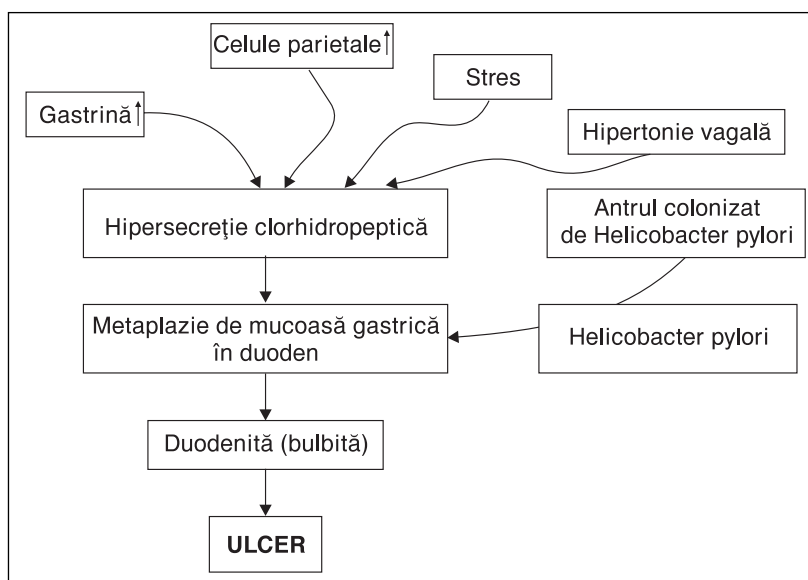
reprezentate de vegetale nespălate, crude și aprovizionarea cu apă prin conducte insalubre.

Forma de rezistență este forma cocoidă, care poate apare fie atunci când germele este privat de C, N și CO<sub>2</sub>, fie în urma tratamentului cu antibiotice și cu omeprazol; este posibilă și revenirea de la această formă cocoidă la forma helicoidală, replicativă.

Modul de acțiune al Hp se exercită direct și indirect. Acțiunea directă asupra celulelor mucoasei gastrice și duodenale se face prin eliberarea de către bacterie a citotoxinei vacuolizante, ureazei și fosfolipazei. Acțiunea indirectă se face prin perpetuarea inflamației, activarea neutrofilelor și creșterea secreției acide. Cele mai patogene sunt tulpinile de Hp tip II care sintetizează citotoxina responsabilă pentru vacuolizarea citoplasmei; această citotoxină este denumită proteina Vac A, fiind sintetizată de gena vac A. O altă proteină, Cag A este sintetizată de gena cag A din tulpinile de Hp tip I și este puternic imunogenă, generând anticorpi umorali. În genomul Hp există o insulă de mare patogenicitate în care gena vac A este alături de gena cag A; tulpinile Cag A pozitive sunt cele care au cea mai mare agresivitate inflamatorie și ulcerogenă, duc la gastrite severe, care evoluează către gastrite atrofice și cancer.

Geneza UG se face consecutiv leziunilor de gastrită induse de tulpinile Hp tip I, cu scăderea marcată a rezistenței mucoasei față de acțiunea clorhidropeptică a sucului gastric.

Geneza UD este ceva mai complicată (figura 1).



**Figura 1.** Timpii apariției ulcerului duodenal *Helicobacter pylori* pozitiv.

Secreția crescută de acid clorhidric determinată de diverși factori duce la încărcarea acidă a duodenului, unde induce apariția de metaplazie gastrică, mucoasă ce poate fi colonizată de către Hp din antrul gastric. Odată colonizată insula de metaplazie gastrică din bulbul duodenal, Hp declanșează activitatea sa nocivă directă și indirectă, generând bulbita și ulterior ulcerul duodenal.

*Factori medicamentoși.* În prezent, medicamentele cu acțiune ulcerogenă sunt bine cunoscute și cuprind antiinflamatoriile non-steroidiene (AINS) și antiinflamatoriile corticosteroidice (CS). Medicația AINS este folosită de zeci de milioane de pacienți și leziunile ulceroase induse de această medicație sunt în prezent extrem de numeroase.

*Medicația AINS* este formată din acid acetilsalicilic (aspirina) și numeroase alte medicamente (*Tabelul II*). Se consideră că aproximativ 50% dintre pacienții care folosesc AINS prezintă diferite sindroame dispeptice, iar 13% dezvoltă complicații severe. Ulcerele induse de AINS apar în stomac și duoden. Ulcerele gastrice sunt localizate în special în antru și au o evoluție particulară spre complicații, cum sunt hemoragia și perforația. Ulcerele duodenale pot fi preexistente administrării de AINS fiind numai exacerbate de acestea, dar pot apărea și „de novo”.

Factorii care favorizează dezvoltarea UG și UD la pacienții la care se administrează AINS trebuie bine cunoscuți pentru a putea interveni activ în prevenirea complicațiilor severe pe care le induc (*tabelul III*).

**Tabelul III. Factori favorizanți pentru dezvoltarea ulcerelor gastrice și duodenale în timpul tratamentelor cu AINS**

<b>Factori favorizanți individuali (care țin de pacient)</b>	<b>Factori favorizanți farmacologici (care țin de medicament)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vârsta înaintată</li> <li>2. Istoric preexistent de ulcer</li> <li>3. Infecția concomitentă cu <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>4. Coexistența unor afecțiuni sistemice</li> <li>5. Sexul</li> <li>6. Consumul de alcool</li> <li>7. Fumatul</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Folosirea de AINS care acționează non-selectiv pe cele două isoforme de ciclooxigenază (COX1 și COX2) (<i>tabelul IV</i>)</li> <li>2. Doza folosită, durata tratamentului, modul de administrare, calea de administrare</li> <li>3. Administrarea concomitentă de alte medicamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticosteroizi</li> <li>- Anticoagulante</li> <li>- Alte medicamente: agenți hipoglicemianți orali, fenitoină, metotrexat, digoxin, aminoglicozide, metoclopramid, β-blocante, inhibitori a enzimei de conversie a angiotensinei I, diuretice</li> </ul> </li> </ol>

După cum se vede din *tabelul III* factorii favorizanți sunt determinați de particularitățile pacientului și de proprietățile farmacologice și farmacodinamice ale medicamentului.

**Factorii favorizanți individuali** care trebuie luați în considerare sunt în primul rând vârsta și istoricul de ulcer. Riscul relativ de apariție a UG sau UD este de 1,65 la pacienții tineri, de 5,52 la cei peste 60 ani și de 8,9 la pacienții peste 75 ani. Istoricul de ulcer în antecedentele pacientului care primește AINS crește riscul de recidivă și de apariție a complicațiilor hemoragice, care atinge valoarea de 4,6. Istoricul de ulcer sau de tulburări dispeptice existent la un pacient trebuie să determine medicul să renunțe la prescrierea AINS.

Infecția concomitentă cu *Helicobacter pylori* constituie un factor de risc ulcerogen adițional consumului pe termen lung de AINS și se consideră că *Helicobacter pylori* exacerbează severitatea agresiunii AINS asupra mucoasei gastro-duodenale. Un argument suplimentar al acțiunii cumulative a acestor doi factori este faptul că eradicarea *Helicobacter pylori* reduce incidența complicațiilor la cei care folosesc AINS. Diagnosticul și eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* se impun ca măsuri obligatorii la pacienții care trebuie să primească tratament de lungă durată cu AINS.

Coexistența unor afectări respiratorii și/sau cardiace duce la creșterea riscului de apariție a leziunilor ulceroase la pacienții care primesc AINS.

Tipul de afecțiune articulară influențează rata apariției leziunilor ulceroase la consumatorii de AINS. Astfel, pacienții cu artrită reumatoidă au un risc crescut de ulcer și complicații majore, comparativ cu cei cu artroze.

**Factorii favorizanți de ordin farmacologic și farmacodinamic** sunt și ei multipli. Factorul important, din punct de vedere farmacologic, de care depinde amploarea ulcerogenezei, alături de acțiunea topică a AINS, este reprezentat de modul de acțiune al AINS și anume modul de inhibiție a celor două forme ale ciclooxigenazei (COX1 și COX2) (*figura 2*). Ciclooxigenaza este o enzimă care sintetizează prostaglandinele, pornind de la acidul arahidonic.

COX1 este prezentă în multe țesuturi, inclusiv stomac și duoden și sintetizează prostaglandinele care stimulează toți factorii de apărare ai mucoasei gastroduodenale; inhibiția sa de către AINS are ca urmare apariția leziunilor ulceroase. COX2 apare în țesuturi ca urmare a existenței unor stimuli proinflamatori astfel că inhibiția sa de către AINS este benefică pentru boala de bază. Un preparat AINS este cu atât mai periculos pentru mucoasa gastrică și duodenală cu cât este mai puțin selectiv și inhibă mai mult COX1 decât COX2. În *tabelul IV* se poate observa că *aspirina și indometacina* inhibă selectiv COX1 și au astfel efecte negative asupra mucoasei gastrice și duodenale; acțiune selectivă asupra COX2 este prezentă în cazul nabumeton-ului și etodolac-ului care au cele mai reduse efecte ulcerogene.

Dozele de AINS utilizate sunt direct proporționale cu efectele negative asupra mucoasei gastroduodenale. Astfel la aspirină, doza de 300 mg/zi are un risc de sângerare de 3,5, pentru ca la doza de 1200 mg/zi acest risc să atingă valoarea

de 6,4; același tip de corelație doză-efect negativ este prezentă și în cazul ibuprofen-ului.

**Tabelul IV. Riscul variatelor forme de AINS pentru determinarea leziunilor gastroduodenale (raportul blocării COX1 versus COX2)**

Medicamentul	Raportul CI <sub>50</sub> pentru COX2/COX1	Risc de sângerare
Aspirina	166	Dependent de doză
Indometacina	60	6,3
Ibuprofen	15	5,8
Diclofenac	0,7	3,9
Naproxen	0,6	3,1
Nabumeton	0,2	necalculat
Etodolac	0,1	-

Notă: CI = concentrația inhibitorie. Calculul este astfel efectuat încât cu cât numărul este mai mare cu atât este mai mare selectivitatea pentru COX1, deci acțiunea nocivă asupra mucoasei gastroduodenale și cu cât numărul este mai mic cu atât este mai mare selectivitatea pentru COX2

Modificat după Wallace LJ. Gastroenterology 1997; 112:1000-1016  
 Modificat după Lanos A, Hirschowitz IB. Europ J Gastroenterol and Hepatol 1999; 11: 375-381.

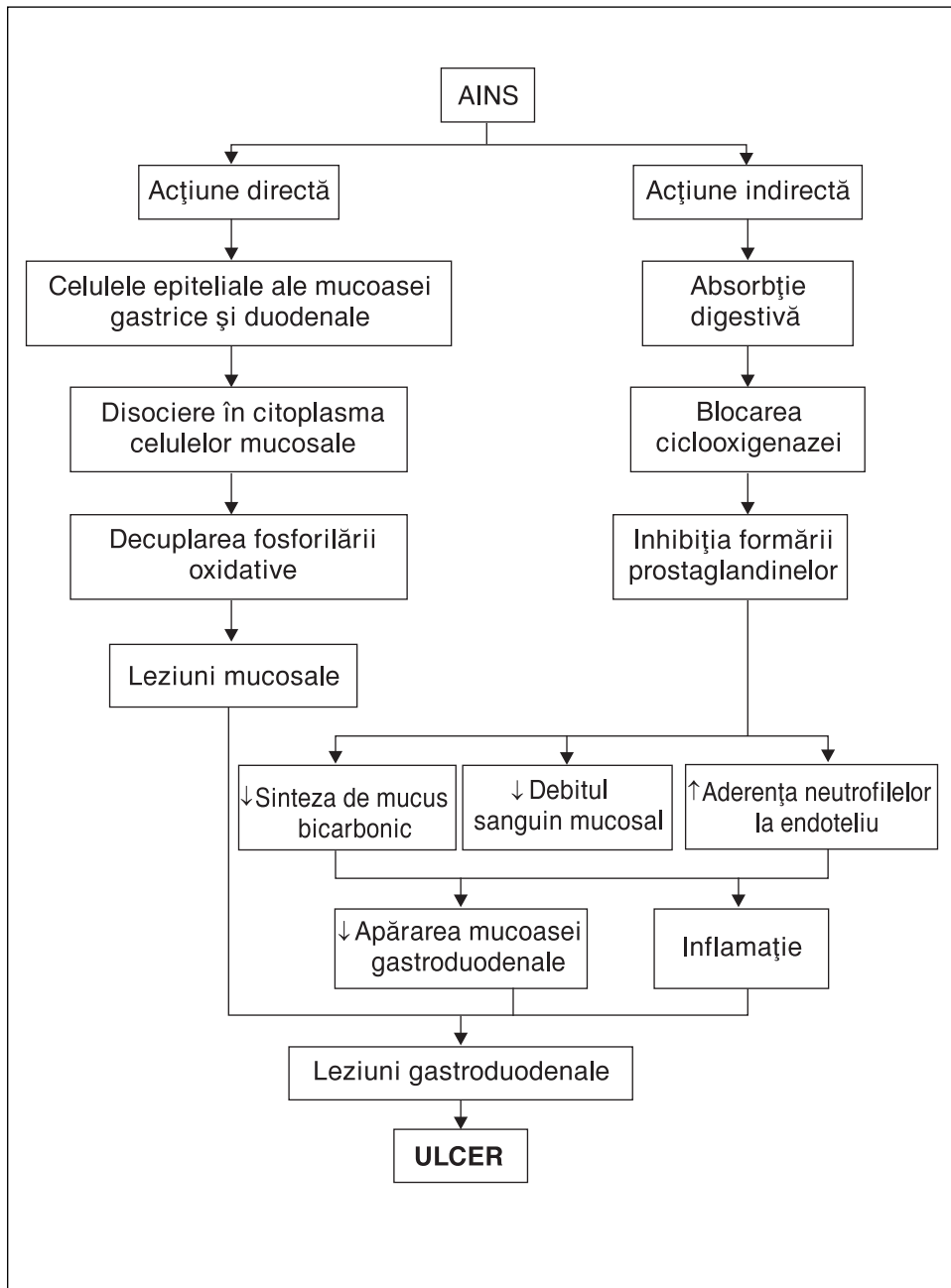
Durata tratamentului se corelează invers proporțional cu riscul de ulcer și complicații hemoragice. Astfel în prima lună de administrare acest risc este 8,0, între 1 și 3 luni atinge valoarea de 3,31 pentru ca peste 3 luni să nu atingă decât 1,92.

În ceea ce privește modul de administrare în raport cu ingestia de alimente și calea de administrare (orală, rectală sau intravenoasă), nu s-au găsit diferențe semnificative ale ratei de apariție a ulcerului și a hemoragiilor.

Administrarea concomitentă a AINS cu alte medicamente poate amplifica acțiunea ulcerogenă. Este documentată relația de sumare a acțiunii ulcerogene a asocierii AINS cu corticosteroizi: riscul relativ crește de la 4,1 (atunci când se administrează numai AINS) la 14,6.

Anticoagulantele (împreună cu AINS) pot provoca sângerări mari din leziuni ulceroase minore induse de AINS. Medicamentele din *tabelul III* au interacțiuni cu AINS și ele trebuie cunoscute de medicul practician, înainte de a institui un asemenea tratament combinat.

*Corticosteroizii (CS)* au indicații mai restrânse decât AINS; CS intervin în ulcerogeneza gastrică și duodenală la pacienții care au indicații pentru acest tip de medicamente. Ulcerele vechi devin active iar la unii pacienți apar ulcere „de novo”, induse de CS. Ulcerele au tendință crescută către complicații, în special hemoragii și perforații. Se recomandă ca pacienții la care se indică terapia cortizonică să fie bine studiați anamnestic și clinic, iar la cei cu istoric de ulcer sau simptomatologie dispeptică să se efectueze investigație endoscopică.



**Figura 2.** Schema acțiunii directe și indirecte a AINS.

### 3.2. Factori genetici

Există argumente suficiente pentru susținerea existenței unei intervenții a unor factori genetici în ulcerogeneză: agregarea familială, prezența ulcerului la gemenii monoziгоți și la cei heterozigoți, predominanța grupului sanguin O ca marker genetic.

Particularitățile ulcerului cu caracter genetic sunt: apariția la vârstă tânără, timpul mare necesar pentru vindecare, rata mare de recidive și de complicații majore (hemoragii și perforații).

### 3.3. Afecțiuni cu risc crescut de ulcer

Există o serie de afecțiuni la care apariția ulcerului este statistic semnificativ mai mare decât la populația martor. Aceste afecțiuni sunt enumerate în *tabelul V*.

**Tabelul V. Afecțiuni cronice cu risc crescut de ulcer**

<p><i>I. Afecțiuni digestive</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Anomalii duodenale</li><li>2. Boala Crohn</li><li>3. Sindromul de intestin scurt</li><li>4. Pancreatita cronică</li><li>5. Tumori pancreatice secretante (sindrom Zollinger-Ellisson)</li><li>6. Ciroza hepatică</li></ol> <p><i>II. Afecțiuni extradigestive</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Afecțiuni pulmonare<ul style="list-style-type: none"><li>- deficit de <math>\alpha_1</math>-antitripsină</li><li>- fibroza chistică</li><li>- bronhopneumopatia cronică obstructivă</li></ul></li><li>2. Afecțiuni cardiace<ul style="list-style-type: none"><li>- insuficiența cardiacă cronică congestivă</li></ul></li><li>3. Afecțiuni renale<ul style="list-style-type: none"><li>- litiaza renală</li><li>- insuficiența renală cronică</li><li>- transplantul renal</li><li>- dializa cronică</li></ul></li><li>4. Afecțiuni hematologice<ul style="list-style-type: none"><li>- policitemia vera</li><li>- leucemia granulocitară cronică</li></ul></li><li>5. Afecțiuni endocrine<ul style="list-style-type: none"><li>- hiperparatiroidismul</li><li>- hipercorticosuprarenalismul</li></ul></li></ol>
---

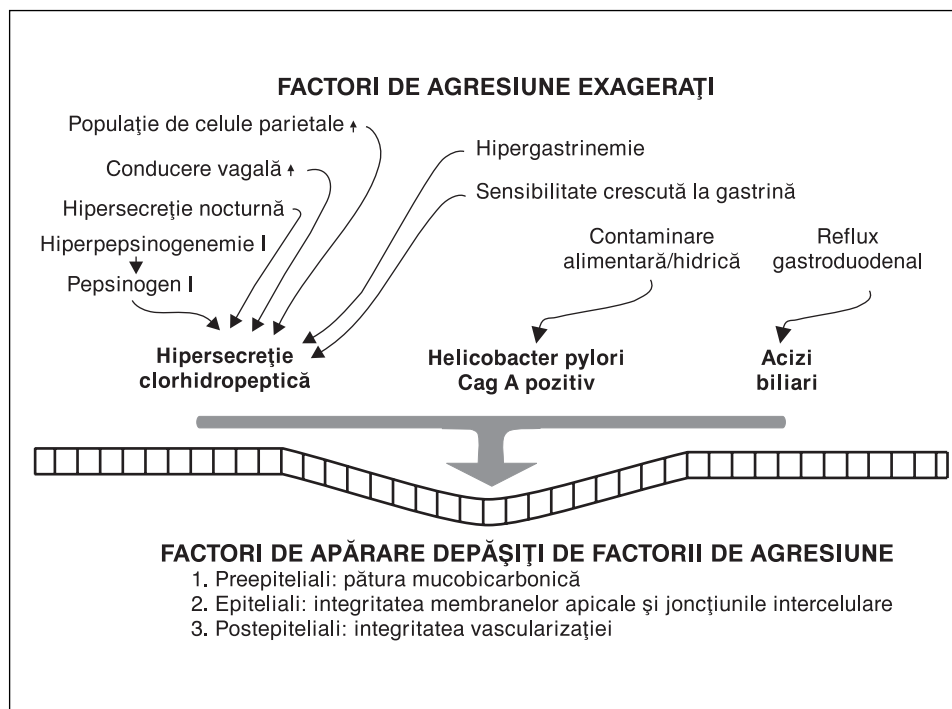
#### 4. BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL

Apariția leziunii de ulcer este rezultatul creșterii factorilor de agresiune și diminuării concomitente a factorilor de apărare. Schemele și strategiile diagnosticului și tratamentului ulcerului vor trebui să țină cont de acești factori (*figura 3*).

##### Factorii de agresiune

În prezent, factorii de agresiune sunt bine individualizați: factorul clorhidropeptic, *Helicobacter pylori* și acizii biliari.

*Factorul clorhidropeptic.* În era Hp hipersecreția de acid clorhidric și pepsină reprezintă factorul de agresiune principal și în prezent nici o schemă terapeutică nu trebuie să neglijeze combaterea acestui factor.



**Figura 3.** Fiziopatologia ulcerului gastric și duodenal.

Mecanismele secreției crescute de acid clorhidric sunt multiple: (1) populație crescută de celule parietale (care la pacienții hipersecretori atinge 1,09 bilioane celule) și sensibilitate mare a acestora la gastrină; (2) stimulare crescută și continuă a celulelor parietale prin hipertonie vagală și hipergastrinemie (hiperaciditate

nocturnă); (3) lipsa inhibiției secreției acide prin dereglarea mecanismelor de reglare (hipergastrinemie postprandială).

În esență, sub un debit acid maxim de 15 mmoli/oră nu poate apare UD, iar sub 10 mmoli/oră nu poate apare UG.

Hiperpepsinogenemia I este întâlnită în ambele forme de ulcer; prin activare la pH 2-3,3 se generează pepsina I, cea mai agresivă formă de pepsină, care degradează proteinele din mucus. La pacienții ulceroși pepsina I constituie 20% din cele 7 forme de pepsină, în comparație cu nonulceroșii la care acest tip de pepsină nu depășește 4%.

*Helicobacter pylori.* Infecția cu *Helicobacter pylori* crește suplimentar secreția de acid clorhidric prin stimularea celulelor gastrice secretoare de acid și cele producătoare de gastrină în exces și prin inhibiția celulelor D care secretă somatostatina, cu acțiuni inhibitorie.

*Acizii biliari* intervin în ulcerogeneza gastrică atunci când apare o non-coordonare antroduodenală realizându-se un reflux duodeno-gastric. Acizii biliari au un puternic efect detergent distrugând pătura de mucus. În UG se produce de regulă reflux duodeno-gastric și numai în această localizare a ulcerului se indică administrarea de prokinetice.

### **Factorii de apărare**

În UG și UD factorii de apărare pot fi ineficienți, prin tulburări calitative sau cantitative sau pot fi normali dar depășiți de intensitatea factorilor de agresiune.

*Factorii de apărare preepiteliali* sunt reprezentați de pătura de mucus (puternic hidrofobă) și stratul de ioni bicarbonici care se situează la interfața dintre membrana apicală și partea inferioară a stratului de mucus. Pătura mucobicarbonică se opune retrodifuziunii ionilor de hidrogen. Sinteza de mucus și bicarbonat este stimulată pe cale umorală de prostaglandine și de polipeptida intestinală vasoactivă (VIP), iar pe cale nervoasă de către nervul vag.

*Factorii de apărare epiteliali* sunt reprezentați de integritatea membranelor fosfolipidice apicale și de joncțiunile intercelulare. Ionii de hidrogen, pepsina, fosfolipaza secretată de Hp ajung la membrana apicală după ce trec de prima barieră de apărare, cea mucobicarbonică preepitelială.

*Factorii de apărare postepiteliali* constituie o a treia barieră care este de natură vasculară. Circulația vasculară patentă din submucoasă intervine ca factor de apărare prin: (1) asigurarea aportului nutritiv; (2) asigurarea aportului de ion bicarbonic pentru prima linie de apărare; (3) îndepărtarea ionilor de hidrogen care au reușit să ajungă în corionul mucoasei.

## **5. DIAGNOSTICUL CLINIC**

Simptomatologia ulcerului este în mare parte nespecifică. Durerea descrisă clasic a fi de tip ulceros nu este specifică ulcerului, iar celelalte simptome cum ar fi greața, vărsăturile, eructațiile sau balonările nu sunt deloc specifice. De asemenea trebuie ținut cont că există un număr mic de pacienți ulceroși asimptomatici.

## **Durerea**

Durerea este de regulă descrisă de pacienți ca o durere extrem de vie, localizată în epigastrul mijlociu sau paraombilical, cu iradieri dorsale. Unii pacienți nu relatează existența durerii ci a unor senzații de arsură epigastrică, „rosătură“, „sfredelire“ la nivelul epigastrului. Caracterele durerii ulceroase sunt ritmicitatea, episodicitatea și periodicitatea.

*Ritmicitatea* reprezintă modul de apariție a durerii în funcție de ingestia de alimente. În UD ritmicitatea se manifestă astfel: durere de foame → ingestie de alimente → calmarea durerii pentru 2-3 ore → reapariția durerii → ingestia de alimente; durerea care apare în a doua jumătate a nopții și scoală pacientul din somn este întâlnită cam la 30% din pacienții cu UD. În UG secvența cronologică este oarecum diferită: durerea de foame → ingestia de alimente → calmarea durerii 0,5-1,5 ore → reapariția durerii → dispariția spontană a durerii.

*Episodicitatea* constă în apariția durerii în episoade de mai multe zile consecutiv. Fără tratament episoadele dureroase durează 2 săptămâni la circa 30-40% dintre pacienți și 6 săptămâni la 60% dintre pacienți. Există un număr mic de pacienți (5-6%) la care durerea apare discontinuu în timpul episodului de activitate.

*Periodicitatea* se definește prin reapariția simptomelor dureroase după o perioadă de acalmie care variază de la 2-3 săptămâni la 6-12 luni. Reapariția durerii coincide de regulă, dar nu întotdeauna, cu reapariția nișei. Aproximativ 55-90% din ulcere au o recidivă în decurs de 1 an. Periodicitatea clasică descrisă cu episoade dureroase primăvara și toamna se întâlnește numai la 36% din cazuri.

*Modificarea caracterelor durerii* are o semnificație clinică foarte importantă, în special în două situații. În primul rând, modificarea iradierii are semnificația penetrării în structurile vecine: spre hipocondrul drept atunci când penetrează în patul colecistic sau spre hipocondrul stâng și dorsal când penetrează în pancreas. În al doilea rând pierderea ritmicității cu apariția unei dureri continue, de intensitate extremă, se realizează atunci când penetrarea este transmurală și ajunge la seroasă.

## **Vărsăturile**

Vărsăturile apar în perioada de activitate, atât în UG cât și în UD. Ele sunt postprandiale și calmează durerea. Vărsăturile nocturne însoțesc durerea, sunt acide și de asemenea calmează durerea; de aceea pacienții ulceroși mănâncă după vărsătură și după dispariția durerii.

### ***Simptome care au valoare în diagnosticul clinic de ulcer***

1. Durerea epigastrică ameliorată de ingestia de alimente și de antiacide.
2. Durerea epigastrică nocturnă, care scoală pacientul din somn și este ameliorată de ingestia de alimente și de antiacide.
3. Vărsături alimentare și/sau acide care calmează durerea și care nu creează frica de ingestia de alimente sau inapetență.

## 6. DIAGNOSTICUL PARACLINIC

Metodele paraclinice de diagnostic în UG și UD sunt prezentate în *tabelul VI*.

**Tabelul VI. Metode paraclinice de diagnostic în ulcerul gastric și duodenal**

<p><b>1. Metode pentru diagnosticul leziunii și localizării ulcerului</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Examinarea endoscopică gastrică și duodenală</li><li><input type="checkbox"/> Examinarea radiologică</li></ul> <p><b>2. Diagnosticul mecanismului etiopatogenic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Diagnosticul infecției cu <i>Helicobacter pylori</i></li><li><input type="checkbox"/> Studiul secreției acide gastrice</li><li><input type="checkbox"/> Markerii genetici</li><li><input type="checkbox"/> Markerii hormonal</li></ul>
--

### 6.1. Diagnosticul leziunii de ulcer

Diagnosticul nișei se face prin examinarea endoscopică a stomacului și duodenului și prin examinare radiologică cu substanță de contrast a stomacului și duodenului.

#### Examenul endoscopic

Investigația endoscopică are o acuratețe diagnostică mult mai ridicată în comparație cu examinarea radiologică și din această cauză, ideal este ca diagnosticul de ulcer la pacienții care prezintă suferințe clinice ce sugerează existența acestei afecțiuni să se facă numai pe baza examenului endoscopic, care permite în același timp și diagnosticul sigur al infecției cu Hp (prin efectuarea testului rapid). Din nefericire numărul mare de pacienți cu suferință ulceroasă și costul ridicat al investigației endoscopice limitează folosirea exclusiv a endoscopiei.

În *tabelul VII* se arată care sunt indicațiile examenului endoscopic ținând seama de raportul cost-eficiență.

Indicațiile absolute și obligatorii ale endoscopiei digestive superioare în prezența ulcerului sunt: pacienții la care simptomatologia dureroasă este înalt sugestivă pentru ulcer dar care nu s-a ameliorat după primele 2 săptămâni de tratament antisecretor susținut; pacienții cu simptomatologie recidivantă la scurt timp după oprirea tratamentului medical; pacienții cu simptomatologie de ulcer și care asociază simptome alarmante (dureri parțial calmate de alimente, scădere în greutate, anemie); pacienții care au indicație de tratament cronic cu AINS, înainte de începerea tratamentului (pentru diagnosticul unei posibile leziuni peptice sau nonpeptice, potențial hemoragice) sau dacă acest lucru nu este posibil, măcar în momentul în care apare simptomatologia dureroasă epigastrică; toți pacienții care au avut ulcer perforat tratat prin înfundare (risc deosebit de apariție a unor complicații majore); pacienții care au avut hemoragii digestive superioare care s-au oprit spontan, dar la care diagnosticul etiologic este incert;

pacienții cu diagnostic radiologic de UG, deoarece nici un criteriu radiologic de benignitate nu este sigur; pacienții simptomatici la care examenul radiologic al stomacului și duodenului nu a fost concludent.

**Tabelul VII. Indicațiile examenului endoscopic digestiv superior**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacienți cu simptomatologie de ulcer la care tratamentul antisecretor nu a ameliorat simptomatologia</li><li>2. Pacienți cu simptomatologie tipică de ulcer, care fac recidive frecvente (ulcerele care nu rămân vindecate)</li><li>3. Pacienți cu simptomatologie de ulcer, peste 50 ani, cu sau fără simptomatologie alarmantă</li><li>4. Pacienți care utilizează AINS și care prezintă suferințe de tip dispeptic</li><li>5. Pacienți care au avut ulcer perforat tratat prin înfundare</li><li>6. Pacienți cu hemoragii digestive superioare în antecedente, la care nu s-a stabilit cauza</li><li>7. Pacienți cu diagnostic radiologic de ulcer gastric</li><li>8. Pacienți cu diagnostic radiologic neconcludent de ulcer gastric și/sau duodenal</li></ol> |
|---|

***Care sunt datele endoscopice care trebuie să fie urmărite de către medicul care îngrijește pacientul cu suferință ulceroasă?***

Examenul endoscopic oferă posibilitatea unui diagnostic de mare acuratețe, dar în același timp și date prognostice: timpul de vindecare, posibilele complicații și în special sângerarea ocultă și resângerarea în cazurile hemoragiilor digestive.

***Datele endoscopice în UG***

Examenul endoscopic în UG este obligatoriu deoarece permite cu cea mai mare probabilitate (98%) diagnosticul diferențial între nișa benignă și cea malignă (*tabelul VIII*).

**Tabelul VIII. Datele endoscopice de diagnostic și prognostic în ulcerul gastric**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localizarea</li><li>2. Diagnosticul endoscopic de nișă benignă<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Marginile nișei</li><li><input type="checkbox"/> Baza nișei (craterul)</li><li><input type="checkbox"/> Mucoasa înconjurătoare</li><li><input type="checkbox"/> Dimensiunile nișei</li></ul></li><li>3. Stadiul de evolutivitate a nișei<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Acut (A)</li><li><input type="checkbox"/> Vindecare (H de la „healing“)</li><li><input type="checkbox"/> Cicatrice (S de la „scar“)</li></ul></li><li>4. Complicațiile prezente și posibile</li><li>5. Biopsiile</li></ol> |
|---|

**1. Localizarea nișei** dă unele indicații orientative despre etiologie: ulcerele antrale sunt întâlnite prioritar la pacienții care sunt tratați cu AINS; ulcerele pe mica curbură, la unghiul gastric sau mai sus spre cardie apar pe mucoasă atrofică; ulcerele pe marea curbură trebuie suspectate de malignitate.

**2. Caracterele de benignitate** rezultă din aspectul următorilor parametri descriptivi: marginile bine tăiate, ștanțate (în nișele maligne sunt neregulate și imprecis conturate); baza nișei sau craterul este neted (în nișele maligne este granulat, mamelonat); mucoasa înconjurătoare este de obicei cu pliurile convergente până la marginea nișei (în nișele maligne pliurile sunt mamelonate, cu aspect „în măciucă“, oprindu-se la distanță de nișă); dimensiuni până la 20 mm (peste 20 mm diametru, nișa poate fi considerată echivocă).

**3. Stadiul de evolutivitate a nișei.** Nișa benignă are un ciclu bine cunoscut, evoluând din stadiul acut spre stadiul de cicatrice. În funcție de stadiul precizat endoscopic se poate aprecia evoluția ulcerului:

*Stadiul acut (A)* are 2 substadii:

A1 = stadiul acut, în care nișa este rotundă, marginile bine tăiate, mucoasa înconjurătoare intens edemațiată și hiperemică, cu aspect vulcaniform, depozit alb-cenușiu gros în crater;

A2 = stadiul subacut, în care edemul și hiperemia diminuează, iar depozitul începe să se subțieze.

*Stadiul de vindecare (H)* are de asemenea două substadii:

H1 = dimensiunile nișei se micșorează, forma devine ovoidă sau neregulată, edemul și congestia mucoasei înconjurătoare dispar și apare epiteliul de regenerare sub forma unor prelungiri fusiforme, în palisadă; apare schița de pliuri convergente;

H2 = dimensiunile nișei sunt mai mici, forma devine neregulată, stelată; epiteliul de regenerare de la limita cu mucoasa normală se cutează și apare sub formă poligonală sau de „pietre de pavaj“, continuându-se spre marginile nișei sub formă de palisadă. Convergența pliurilor este evidentă.

*Stadiul de cicatrice (S)* are următoarele substadii:

S1 = cicatrice roșie, în care centrul nișei este înlocuit de epiteliul de regenerare în formă de „pietre de pavaj“, care este bogat în neocapilare. Această cicatrice este instabilă, de proastă calitate și din această cauză tratamentul nu poate fi oprit deoarece nișa recidivează;

S2 = cicatrice albă, punctiformă sau liniară; este o cicatrice stabilă.

**4. Complicațiile ulcerului și semnele predictive ale complicațiilor** reprezintă elemente semiotice importante pentru medicul care interpretează buletinul endoscopic. Acestea sunt stigmatul de sângerare: cheag aderent, vas proeminent cu cheag sentinelă; acest ultim aspect prezintă un risc categoric de sângerare.

#### ***Datele endoscopice în UD***

Aceste date (*tabelul IX*) au o relevanță mai mică decât în UG deoarece posibilitatea unei leziuni maligne ulcerate la nivelul bulbului duodenal este practic aproape imposibilă.

### **Tabelul IX. Datele endoscopice de diagnostic și prognostic în ulcerul duodenal**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localizarea</li><li>2. Forma și aspectul nișei</li><li>3. Elementele predictive ale complicațiilor</li></ol> |
|---|

Din această cauză parametrii descriptivi care au relevanță pentru conduita terapeutică și care trebuie urmăriți de către medicii ce interpretează un buletin de endoscopie ar fi următorii:

**1. Localizarea nișei.** În UD localizarea posterioară prezintă un risc mare de hemoragie severă, din cauza vecinătății cu artera gastroduodenală. În consecință, la pacienții cu o asemenea localizare trebuie asigurată verificarea endoscopică a vindecării nișei.

**2. Forma și aspectul nișei** pot constitui elemente predictive pentru durata vindecării:

- nișa rotundă se vindecă foarte rapid, în 4 săptămâni;
- „salami ulcer“ constă într-o arie de hiperemie și congestie pe care apar ulcerații multiple; reprezintă o formă de UD care se vindecă în minimum 8 săptămâni;
- nișa liniară este o nișă cu lățimea de 2-3 mm și cu o lungime de 1,5-2 cm, înconjurată de un halou hiperemic; se situează pe creasta pliurilor cicatriciale; se vindecă în 8-12 săptămâni de tratament continuu;
- nișele care recidivează într-un bulb deformat, prin pliuri cicatriciale, sunt nișe care se vindecă mai greu decât nișele care survin pe un bulb lipsit de cicatrici;
- nișele la care mucoasa înconjurătoare prezintă leziuni de duodenită (hiperemie, edem, ulcerații) au o durată de vindecare mai mare decât nișele la care mucoasa duodenală este de aspect normal.

**3. Elementele predictive ale complicațiilor** în UD sunt asemănătoare cu cele din UG. Cheagul de sânge care acoperă nișa și cheagul sentinelă reprezintă semne predictive pentru o iminentă sângerare sau resângerare.

#### **Examenul radiologic**

Valoarea examenului radiologic în diagnosticul UG și UD are o acuratețe mai redusă decât examenul endoscopic dar rămâne o metodă de diagnostic atunci când investigația endoscopică nu este disponibilă sau valabilă.

Diagnosticul radiologic al nișei gastrice se face pe baza unor criterii bine cunoscute. Întrucât probabilitatea de eroare și de nondiagnosticare a unei nișe maligne este de 35-40%, este bine ca indiferent de concluzia examenului radiologic să se indice examenul endoscopic. Semnele radiologice care sugerează malignitatea sunt următoarele: (1) pliurile radiază către marginile nișei și se opresc la nișă; (2) nișa are conturul extern în afara peretelui gastric; (3) o bandă translucență înconjoară craterul (edem); (4) semnul Hampton: linie radiolucență

la gura ulcerului; (5) rigiditatea mucoasei înconjurătoare; (6) eventuală incisură contractilă pe peretele opus nișei. Testul terapeutic pentru diferențierea nișei benigne este în prezent prohibit deoarece există un număr apreciabil de nișe maligne care dispar la examenul radiologic după tratament antiulceros.

Diagnosticul radiologic al UD pune în evidență semne directe (nișa) și semne indirecte. Semnele indirecte sunt: deformarea bulbului, canal piloric excentric, pseudodiverticuli, edem al mucoasei. În prezența semnelor indirecte evidențierea nișei este foarte dificilă. Acuratețea diagnosticului radiologic în UD nu depășește 50% dacă se folosește metoda contrastului unic; folosirea dublului contrast, ceea ce la noi este foarte rar efectuat, crește acuratețea la 80%. Nișele cu diametrul sub 3 mm nu se pot vizualiza radiologic.

## 6.2. Diagnosticul factorilor fiziopatologici

Întrucât marea majoritate a ulcerelor sunt Hp pozitive și un număr extrem de mic sunt Hp negative, în prezent se indică doar diagnosticul infecției cu Hp și mai puțin celelalte teste.

*Studiul acidității gastrice.* Nu se mai indică de rutină ci numai atunci când se suspicionează un ulcer endocrin de tipul Zollinger - Ellisson.

*Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori.* Tehnicile folosite pentru diagnosticul infecției cu Hp sunt expuse în *tabelul X* și sunt sistematizate în 2 categorii: invazive și noninvazive.

**Tabelul X. Metodele folosite pentru diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori**

Metoda	Produsul biologic utilizat	Sensibilitatea	Specificitatea
<b>Metode directe</b>			
Test rapid la urează	Fragment bioptic	90-95%	98%
Metoda histologică	Fragment bioptic	98%	98%
Culturi bacteriologice	Fragment bioptic	90-95%	100%
<b>Metode indirecte</b>			
Test rapid serologic	Ser	95%	85%
Test rapid din salivă	Salivă	90%	85%
Anticorpi serici (ELISA)	Ser	95%	95%
Test respirator (uree marcată cu <sup>13</sup> C sau <sup>14</sup> C)	Aer expirat	95-98%	95-98%

Testele invazive se practică simultan cu examinarea endoscopică folosindu-se fragmentele bioptice din antrul și corpul gastric pentru a efectua: testul rapid, examenul histopatologic sau culturile bacteriologice. Aceste teste permit diagnosticul infecției și totodată controlul eradicării.

Testele noninvazive, cu excepția testului de respirometrie, care folosește ureea marcată cu  $^{13}\text{C}$  sau  $^{14}\text{C}$ , pun în evidență prin diferite metode, prezența anticorpilor antiHp în ser sau în salivă.

Ele nu pot indica dacă infecția este prezentă sau dacă răspunsul imun al organismului gazdă a reușit să ducă la eradicarea acestei infecții.

*Momentul infecției cu Hp.* Ideal, diagnosticul infecției cu Hp se face în momentul diagnosticului endoscopic, prin metode invazive. În cazul în care nu se poate face endoscopie, testul respirator permite diagnosticul infecției cu Hp. În prezența nișei duodenale se poate testa Hp prin teste noninvazive punând în evidență anticorpi antiHp, însă acest tip de test nu permite controlul eradicării. Tratamentul empiric antiHp la orice pacient cu UD are avantaje economice pentru că evită endoscopia dar respectivul medic își asumă riscurile efectelor nedorite ale antibioticelor pentru pacienții care sunt Hp negativi.

Testarea sau retestarea la sfârșitul tratamentului este obligatorie pentru pacienții la care nișa nu s-a vindecat și care continuă să fie simptomatici. Pentru pacienții vindecați retestarea este facultativă dar devine obligatorie în momentul în care recidivează. Recidiva se produce atunci când nu s-a obținut eradicarea sau când după eradicare s-a produs reinfectarea.

*Diagnosticul markerilor hormonal.* Dozarea gastrinемiei à jeun, postprandial și după provocare se folosește atunci când se suspicionează un sindrom Zollinger-Ellison

*Diagnosticul markerilor genetici.* Grupul sanguin sau pepsinogenul I se folosesc extrem de rar în activitatea curentă.

## 7. ISTORIC NATURAL, EVOLUȚIE, COMPLICAȚII

Istoricul natural se caracterizează prin perioade de activitate, simptomatice, care alternează cu perioade de acalmie. Tratamentul antisecretor și antiHp a modificat istoricul natural al ulcerului, în sensul că numeroși pacienți rămân „fără ulcer“ după un tratament curativ.

*Ulcerul gastric.* Istoricul natural al UG s-a modificat datorită acurateții crescute a examenului endoscopic în diagnosticul benignității sau malignității unei nișe. Rata de recurențe a scăzut foarte mult în urma tratamentului antisecretor și antiHp, dar se menține la 15-20% la 6 luni și 40% la 2 ani (față de 34,5% și respectiv 70%). Complicațiile majore, hemoragia și perforația se produc cu o frecvență relativ mai redusă în urma tratamentului.

*Ulcerul duodenal.* Istoricul natural al UD se caracteriza în trecut printr-o mare rată de recurențe care ajungea la 90% într-un an. În prezent, rata recidivelor a scăzut simțitor iar la pacienții la care infecția cu Hp s-a eradicat recurența este extrem de rară și coincide cu reinfectia Hp.

Complicațiile majore, hemoragia și perforația, se produc cu aceeași frecvență la pacienții netratați cu antisecretorii și la care nu se face tratamentul antiHp: 0,8% pentru perforație și 2,8% pentru hemoragie. Stenoza piloro-duodenală a înregistrat o scădere considerabilă a frecvenței, după introducerea tratamentului antisecretor.

## 8. FORME CLINICE

Există mai multe forme clinice de ulcer, în funcție de criteriile de clasificare utilizate. Cea mai utilă clasificare, din punct de vedere practic, este cea clinico-terapeutică (*tabelul XI*), care împarte ulcerurile în 3 mari categorii.

### 8.1. Ulcere Helicobacter pylori pozitive

Ulcerurile Helicobacter pylori pozitive sunt ulcerurile cele mai frecvent întâlnite și reprezintă marea majoritate a ulcerurilor duodenale (90%) și a ulcerurilor gastrice (70%).

Ulcerurile gastrice sunt localizate preponderent la unghiul gastric și pe mica curbura superioară; apar de obicei după 40 ani și pot fi unice sau multiple.

Ulcerurile duodenale Helicobacter pylori pozitive pot apărea la vârstă mai tânără și au o rată foarte mare a recidivelor; sunt de obicei asociate cu gastrite cronice antrale active; localizarea cea mai frecventă este pe fața anterioară, apoi în ordine descrescătoare pe fața posterioară și cele două curbură ale bulbului; sunt unice sau uneori duble.

**Tabelul XI. Clasificarea clinico-terapeutică a ulcerurilor**

<p><b>1. Ulcere Helicobacter pylori pozitive</b></p> <p><b>a) Ulcer gastric</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ localizare: prepiloric, unghi gastric, curbura mică superioară, curbura mare</li><li>➤ număr: unic/dublu/multiplu</li></ul> <p><b>b) Ulcer duodenal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ localizare: fața anterioară, fața posterioară, mica curbura, marea curbura</li><li>➤ număr: unic/dublu/multiplu</li></ul> <p><b>2. Ulcere Helicobacter pylori negative</b></p> <p><b>a) Ulcere prin consum de antiinflamatorii nesteroidiene</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ ulcer gastric (localizare și număr identice cu cele de la punctul 1.a)</li><li>➤ ulcer duodenal (localizare și număr identice cu cele de la punctul 1.b)</li></ul> <p><b>b) Ulcere hipersecretorii pure</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ ulcer gastric (localizare și număr identice cu cele de la punctul 1.a)</li><li>➤ ulcer duodenal (localizare și număr identice cu cele de la punctul 1.b)</li></ul> <p><b>c) Ulcere endocrine</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ ulcer gastric (localizare și număr identice cu cele de la punctul 1.a)</li><li>➤ ulcer duodenal (localizare și număr identice cu cele de la punctul 1.b)</li></ul> <p><b>d) Ulcere genetice</b></p> <p><b>e) Ulcere asociate cu afecțiuni digestive sau extradigestive</b></p> <p><b>3. Ulcere mixte</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Ulcere Helicobacter pylori pozitive + orice formă de la punctul 2</li></ul>
--

## 8.2. Ulcerele *Helicobacter pylori* negative

Ulcerele *Helicobacter pylori* negative reprezintă un grup heterogen din punct de vedere etiologic dar reprezintă un procent destul de mic din totalul ulcerelor, atingând 8%.

*Ulcerele induse de tratamentul cu AINS* pot fi gastrice sau duodenale. Localizarea gastrică este mai des prepilorică și apare de obicei sub forma unor ulcere multiple. Leziunile gastrice erozive localizate antral și uneori duodenal (gastrita erozivă antrală sau duodenita erozivă) însoțesc în mod frecvent ulcerele. Ulcerul duodenal se asociază cu leziuni erozive gastrice care sunt asimptomatice în proporție de 60-70% și se complică frecvent cu hemoragii digestive exteriorizate sub formă de hematemeză și/sau melenă, complicații care apar la 9,6% dintre cei tratați în primele 30 zile și la 3-8% după 90 zile de tratament; riscul de perforație este foarte mare, atingând 93% în unele studii; deoarece apar în special la vârstnici, mortalitatea ulcerelor complicate este încă destul de ridicată.

*Ulcerele hipersecretorii „pure“* sunt mult mai rare decât se credea în trecut și nu reprezintă decât 4-6% din totalul ulcerelor.

*Ulcerele endocrine* sunt extrem de rare (mai puțin de 0,1% din totalul ulcerelor). Dintre acestea, mai bine cunoscut este sindromul Zollinger-Ellison, produs de tumori secretante de gastrină, hormon puternic stimulant al secreției acide gastrice; acest sindrom trebuie suspiciat de medicul practician în următoarele situații: ulcere multiple, cu localizări mai puțin obișnuite (esofag, duodenul II sau III, jejun); ulcere de dimensiuni mari, răspuns insuficient la tratamentul medical; ulcere cu complicații severe, în special hemoragice, care necesită tratament chirurgical; recidive ulceroase postoperatorii foarte frecvente.

*Ulcerele cu caracter genetic* sunt întâlnite în cadrul unor sindroame genetice (sindrom Neuhauser, mastocitoza sistemică, amiloidoza tip IV); sunt excepțional de rare.

## 8.3. Ulcerele mixte (ulcere *Helicobacter pylori* pozitive asociate cu orice alte condiții etiopatogenice)

În această grupă sunt cuprinse toate formele etiologice de ulcer descrise la grupa a 2-a, la care este însă prezentă și infecția cu *Helicobacter pylori*.

*Ulcerele Helicobacter pylori pozitive la consumatorii de AINS* sunt cele mai frecvente forme de ulcer după cele *Helicobacter pylori* pozitive, atingând 4-6% din totalul ulcerelor; acest tip de ulcer necesită tratament medical specific.

*Ulcerele Helicobacter pylori la hipersecretori* sunt mai greu de diagnosticat clinic, ele fiind diagnosticate în special prin urmărirea atentă și îndelungată a evoluției pacienților; acești pacienți, după tratamentul anti-Hp și antisecretor recidivează frecvent, chiar în condițiile eradicării *Helicobacter pylori*, necesitând tratament antisecretor continuu.

## 9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al ulcerului se face cu foarte multe afecțiuni funcționale și organice.

## Afecțiuni funcționale

*Dispepsia funcțională (DF)* poate fi reprezentată de un mănunchi de simptome în care predomină durerea cu ritmicitate, indusă de ingestia de alimente și care poate apare uneori și nocturn. Printre simptomele asociate se numără: balonări postprandiale, borborigme, senzație de sașietate precoce; prezența acestor simptome asociate poate orienta diagnosticul către o patologie funcțională, de tipul dispepsiei. Diagnosticul de DF se stabilește numai după ce examinarea endoscopică digestivă superioară nu găsește ulcerul sau nu evidențiază alte leziuni organice.

## Afecțiuni organice

*Cancerul gastric* rămâne diagnosticul diferențial cel mai important. Cancerul gastric poate avea inițial o simptomatologie dureroasă care poate fi calmată de ingestia de alimente sau de administrarea de antiacide. Apariția semnelor mai caracteristice și a elementelor cum sunt scăderea ponderală, hemoragia digestivă ocultă/manifestă și durerea continuă, este de obicei mai tardivă, când de obicei ne aflăm în fața unui cancer avansat.

*Boli pancreatice.* Diagnosticul diferențial cu pancreatita cronică și cancerul de pancreas sunt mai dificile. *Pancreatita cronică remitentă* se prezintă cu perioade dureroase determinate de noi episoade de digestie triptică. Durerile sunt însă de intensitate mare, agravate de ingestia de alimente și calmate în special de antialgice. În formele mai ușoare există însă posibilitatea ca durerea să fie calmată de medicația antiacidă sau antisecretorie, ceea ce face mai dificil un diagnostic diferențial. Examenul ecografic permite diagnosticul de pancreatită cronică prin evidențierea criteriilor diagnostice cunoscute. *Cancerul de pancreas* se manifestă prin dureri calmate de poziția antalgică genupectorală, cu exacerbări nocturne, cu agravare progresivă și asociată cu scădere ponderală semnificativă. De menționat este faptul că adeseori UG/UD se asociază frecvent cu pancreatita cronică sau cu cancerul de pancreas. Persistența simptomatologiei dureroase după dispariția endoscopică a nișei în urma tratamentului antisecretor trebuie să orienteze medicul practician către diagnosticul unei afecțiuni pancreatice.

*Litiaza biliară* se manifestă sub formă de colici cu simptomatologie tipică, declanșată de prânzuri bogate în grăsimi, și care atunci când nu se complică, au o durată de câteva ore până la maximum 24 ore.

*Angina abdominală* ridică probleme deosebite de diagnostic, în special la vârstnici. Durerea este postprandială, localizată în epigastrul superior, dar depinde de cantitatea de alimente ingerată; poate fi ameliorată sau amendată de administrarea de nitroglicerină sublingual cu 30 minute înainte de mese sau de administrarea de nifedipină cu 60 minute înainte de mese; acestea reprezintă teste diagnostice care justifică explorarea angiografică.

*Boala Crohn* localizată la duoden este foarte rară; se manifestă sub forma unor dureri cvasipermanente, exagerate de ingestia de alimente. Examinarea endoscopică evidențiază ulcere și aspectul de „pietre de pavaj“.

## 10. TRATAMENTUL MEDICAL AL ULCERULUI ȘI INDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL

Tratamentul medical al ulcerului are în prezent o eficiență superioară și a dus la diminuarea continuă a numărului indicațiilor tratamentului chirurgical. Cu toate acestea, medicul practician trebuie să cunoască posibilitățile și limitele tratamentului medical, fiind obligatorii următoarele noțiuni:

- a) medicamentele antiulceroase și principalele lor particularități farmacologice și farmacodinamice
- b) tratamentul individualizat al fiecărei forme clinico-terapeutice în perioada de activitate
- c) strategia tratamentului și urmărirea pacienților după obținerea vindecării.

### **Medicamentele antiulceroase și principalele lor proprietăți farmacologice și farmacodinamice**

Clasificarea rațională a antiulceroaselor se face pe baza criteriilor fiziopatologice. Ulcerul apare ca urmare a creșterii acțiunii unor factori de agresiune concomitent cu incompetența și scăderea mecanismelor de apărare. Medicația antiulceroasă se împarte în 3 mari grupe (*tabelul XII*): (A) medicamente care anulează sau diminuează factorii agresivi: diminuarea secreției clorhidropeptice și eradicarea Hp; (B) medicamente care stimulează factorii de apărare și care realizează citoprotecția; (C) medicamente cu acțiune dublă: diminuarea factorilor clorhidropeptici și accentuarea factorilor de apărare.

#### **A. Medicamentele care anulează sau diminuează factorii agresivi**

##### *1. Medicamente care diminuează secreția clorhidropeptică*

În această categorie sunt cuprinse medicamentele care blochează receptorii stimulilor hormonal și umorali aflați pe membrana laterobazală a celulelor parietale, care sunt celulele secretorii de ioni de hidrogen (protoni), precum și cele care inhibă pompa de protoni, constituită de ATP-aza  $H^+/K^+$  și care se găsește pe membrana apicală, canaliculară, a celulei parietale. Aceste 2 categorii de medicamente sunt cele mai potente și au dus la o eficiență maximă a tratamentului medical. Pe lângă aceste medicamente, tot aici sunt incluse și antiacidele. Neutralizarea protonilor deja secretați în lumenul gastric se face cu medicamente antiacide, care au constituit mulți ani singurele medicamente antiulceroase și care au influențat într-o mică măsură istoricul natural al ulcerului.

##### 1) Medicamente antisecretorii

#### **a) Medicamente ce duc la blocarea receptorilor de membrană pentru stimulii secreției acide**

##### **i. Blocante ale receptorilor histaminici $H_2$**

Aceste medicamente sunt cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina și roxatidina, și au afinitate selectivă pentru receptorii  $H_2$ . Histamina este un puternic stimulator al secreției acide și este secretată de celulele enterocromafin-like din apropierea celulelor parietale.

**Tabelul XII. Clasificarea fiziopatologică a medicamentelor antiulceroase**

<p><b>A. Medicamentele care anulează sau diminuează factorii agresivi</b></p> <p>1. <i>Medicamente care diminuează secreția clorhidropeptică</i></p> <p>1) Medicamente antisecretorii</p> <p>a) Medicamente ce duc la blocarea receptorilor de membrană pentru stimulii secreției acide</p> <p>i. Blocante ale receptorilor histaminici H<sub>2</sub>: cimetidină, ranitidină, famotidină, nizatidină, acetat de roxatidină</p> <p>ii. Blocante ale receptorilor muscarinici M<sub>3</sub> (receptori colinergici): anticolinergice, pirenzepina, telenzepina</p> <p>iii. Blocante ale receptorilor gastrinici de tip colecistokininic B: proglumid</p> <p>b) Medicamente ce duc la blocarea pompei de hidrogen (ATP-aza H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>): omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol</p> <p>2) Medicamente antiacide (neutralizează ionii de hidrogen deja secretați în lumenul gastric): bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu</p> <p>2. <i>Medicamente de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori</i>: amoxicilina, metronidazol, claritromicină</p> <p><b>B. Medicamentele care stimulează factorii de apărare</b></p> <p>1. Medicamente care stimulează secreția de mucus și bicarbonat: carbenoxolona</p> <p>2. Medicamente care formează o peliculă de protecție: subcitrát coloidal de bismut (De-Nol), sucralfat</p> <p><b>C. Medicamentele cu acțiune mixtă: derivați și analogi sintetici de prostaglandine E<sub>2</sub> și E<sub>1</sub>.</b></p>
--

*Cimetidina* reprezintă primul antisecretor descoperit. Datele de farmacodinamie și farmacocinetică ce trebuie cunoscute în practică sunt următoarele: absorbția este diminuată dacă se administrează concomitent cu antiacidele și cu hrana, deci cimetidina trebuie să fie administrată cu cel puțin 1 oră înainte de mese sau de priza de antiacide; perioada de înjumătățire este de 2 ore, iar durata de acțiune de 6-8 ore, astfel că cimetidina trebuie administrată în 3 prize pe zi; posologia ideală este de 1200 mg/zi, administrate în 3 prize inegale (dimineața 200 mg, prânz 400 mg și seara 600 mg); acțiunea antisecretorie este bună și se însoțește de o rată mare de vindecare. Rata de vindecare la UD este la 4 săptămâni de 75% iar la 8 săptămâni de 90%. Rata de vindecare la UG este la 8 săptămâni de 83% și la 12 săptămâni de 90%. Cimetidina a constituit singurul blocant de H<sub>2</sub>-receptori până la apariția ranitidinei și a famotidinei; utilizarea ei este grevată de nenumărate reacții adverse:

- Neuropsihice: confuzie, somnolență, dezorientare, agitație, halucinații, convulsii

- Cardiace: bradicardie
- Hematologice: neutropenie
- Endocrine: efect antiandrogenic (impotență), ginecomastie, galactoree
- Hepatice: creșterea transaminazei glutamat-oxalacetice
- Renale: creșterea ureei sanguine
- Celular-moleculare: inhibarea citocrom-ului P450 din hepatocit, care este implicat în metabolizarea multor medicamente

În timpul tratamentului cu cimetidină, medicul practician trebuie să fie atent la medicația pe care pacientul o primește concomitent cu aceasta. În timpul tratamentului cu cimetidină crește concentrația sanguină a următoarelor medicamente: anticoagulante (derivate de cumarină tip Trombostop), benzodiazepine (diazepam, midazolam), metronidazol, fenitoină, propranolol, metoprolol, blocante ale canalelor de calciu, lidocaina, procainamida, ciclosporina.

Datorită reacțiilor sale adverse, în mod special inhibarea citocrom-ului P450, cimetidina nu mai este indicată în tratamentul unei cure complete a ulcerelor active. Ea poate fi utilizată în tratamentul de scurtă durată, de maximum 4 zile, la pacienți cu sindroame dispeptice la care predomină simptomatologia de tip ulceros, dar numai până la stabilirea diagnosticului.

*Ranitidina (R)* este mai ușor de administrat în comparație cu cimetidina. Datele de farmacodinamică și farmacocinetică ce trebuie cunoscute despre R sunt: absorbția sa nu este influențată de ingestia de alimente sau de antiacide; este de 5 ori mai puternică decât cimetidina; durata de acțiune este de 12-13 ore, ceea ce permite o administrare într-o singură priză sau maximum două; în insuficiența renală cronică perioada de înjumătățire crește în condițiile în care clearance-ul la creatinină scade sub 50 ml/minut, astfel încât doza de R trebuie redusă la jumătate. Posologia R în perioada de activitate este de 150 mg de două ori pe zi sau 300 mg într-o singură doză la ora 18.00. Rezultatele tratamentului în UD sunt identice în cele două moduri de administrare: rata de vindecare este 73-96% la 4 săptămâni și de 90-92% la 8 săptămâni. În UG, R în doză unică (300 mg la ora 18.00) realizează o rată de vindecare de 67%, 83% și 90%, respectiv la 4, 6 și 8 săptămâni.

Reacțiile adverse la R sunt mai rare: cele hematologice (trombocitopenie, agranulocitoză, mielosupresie) sunt mai frecvente la obezi; fenomenele neuropsihice și creșterea transaminazelor apar la mai puțin de 10% din cei tratați; inhibiția citocrom-ului P450 este nesemnificativă dar coadministrarea de β-blocante, diazepam, antidepresive trebuie făcută cu grijă.

R este un medicament cu un bun raport cost-eficiență și poate fi folosită în tratamentul UD/UG atât la debut cât și ca medicament de întreținere.

*Famotidina (F)* este un H<sub>2</sub>-blocant ca și cimetidina și ranitidina. Datele de farmacodinamică și farmacocinetică utile sunt următoarele: are o potență de 30 ori mai mare decât cimetidina. Se absoarbe rapid, începutul acțiunii fiind la o oră după administrarea orală, iar durata de acțiune este de 10-12 ore. Absorbția sa nu este influențată de ingestia de alimente. Posologia F este 40 mg pe zi în perioada de atac și de 20 mg pe zi în perioada de întreținere. În perioada de atac

se poate administra în doză unică de 40 mg la ora 18.00 sau în două prize de 20 mg dimineața și seara. Indiferent de modul de administrare rata de vindecare a UD este de 82% la 4 săptămâni. Vindecarea UG este de 50% la 4 săptămâni, 69% la 6 săptămâni și 80% la 8 săptămâni.

F nu are reacții adverse semnificative; rareori apar: anorexie, greață, constipație și creșterea transaminazelor. Interferența cu citocrom-ul P450 este practic nulă.

F are un raport cost-eficiență convenabil și poate fi folosită în special în UD recidivate, fiind mai puțin eficientă în tratamentul UG.

*Nizatidina (N)* este asemănătoare cu R ca acțiune și eficiență, deși este chimic diferită. Posologia N este fie 300 mg pe zi seara la ora 18.00, fie în două doze a 150 mg fiecare, dimineața și seara. Reacții adverse rare pot apărea la mai puțin de 2% dintre pacienții tratați și constau în: cefalee, somnolență, astenie, mialgii, dureri toracice și urticarii. Nu interferează administrarea altor medicamente deoarece nu inhibă citocrom-ul P450.

*Acetatul de roxatidină* nu este înregistrat în România.

#### ii. Blocante ale receptorilor muscarinici $M_3$

Receptorii  $M_3$  sunt stimulați de acetilcolină, mediator eliberat de terminațiile vagale din apropierea celulelor parietale și care constituie un puternic stimulator direct al secreției acide gastrice. Acetilcolina stimulează și celulele enterocromafin-like care secretă histamină în exces.

Medicamentele care blochează receptorii muscarinici  $M_3$  sunt anticolinergicele clasice: nonselective de tipul atropinei și bromurii de butil-scopolamină (Scobutil) și cele selective de tipul pirenzepinei.

În prezent anticolinergicele neselective nu se mai folosesc în tratamentul ulcerului deoarece efectul antisecretor este atins la doze extrem de mari care generează efecte adverse.

Anticolinergicele selective de tipul pirenzepinei au un efect antisecretor moderat și eficiență mai mică decât R și F.

*Pirenzepina (P)* are pe lângă efectul antisecretor și un efect de stimulare a factorilor de apărare prin augmentarea secreției de mucus și bicarbonat și ameliorarea microcirculației. Perioada de înjumătățire este de 12 ore și nu este catabolizată de către ficat. Posologia este de 150 mg de două ori pe zi, administrate la 12 ore, dimineața și seara. Deși are acțiune selectivă, la 15% dintre pacienții tratați cu P apar reacții adverse de tipul senzație de gură uscată și la 1% tulburări de acomodare vizuală.

În prezent P are un loc minor în tratamentul UD iar în tratamentul UG eficiența sa este redusă; probabilitatea întârzierii evacuării gastrice se poate însoți de întârzierea vindecării.

Teoretic, P ar putea fi folosit în tratamentul ulcerelor induse de AINS deoarece are și efect de stimulare a citoprotecției, dar nu s-au efectuat trialuri terapeutice care să justifice rațiunea acestei indicații.

#### iii. Blocante ale receptorilor gastrinici de tip colecistokininic B ( $CCK_B$ )

Preparatul care blochează acești receptori este Proglumid-ul, care însă nu a intrat în uz terapeutic.

### **b) Medicamente inhibitoare ale pompei de hidrogen (ATP-aza H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)**

Pompa de protoni constituită din ATP-aza H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> reprezintă ultima verigă a sistemului molecular al celulei parietale care realizează trimiterea ionilor de hidrogen în lumenul canalicular și reintrarea în celulă a ionilor de potasiu. Ea este pusă în acțiune de stimularea receptorilor situați pe membrana bazo-laterală printr-o succesiune de evenimente intracelulare. Inhibiția pompei de protoni va face ineficientă orice stimulare a receptorilor histaminici, muscarinici sau gastrinici.

Se cunosc mai mulți inhibitori ai pompei de protoni (IPP): omeprazol (OP), pantoprazol (PP), lansoprazol (LP) și rebeprazol (RP). Minimum-ul de date de farmacodinamică și farmacocinetică pe care medicul practician trebuie să le cunoască sunt: IPP nu acționează sub forma chimică sub care se administrează, ci trebuie să fie absorbiți în intestinul subțire superior, de unde trec în circulația generală și de aici pătrund prin difuziune în citoplasma celulei parietale și în timpul stimulării secreției acide sunt expulzați prin membrana apicală în lumenul canaliculelor secretorii; aici sunt protonați și transformați în sulfenamidă, care se fixează covalent pe pompa de protoni pe care astfel o degradează definitiv. Din punct de vedere practic aceste date sunt importante deoarece medicul practician trebuie să aleagă acele preparate comerciale în care substanța să fie protejată de acțiunea sucului gastric acid prin înglobare în capsule și microcapsule cu membrane rezistente la acțiunea HCl, asigurându-se eliberarea acesteia numai în intestin. Nerespectarea acestor reguli și administrarea pe stomacul gol pot duce la generarea sulfenamidei în lumenul gastric și care nu are nici o acțiune antisecretorie deoarece nu are acces în lumenul canalicular și deci la membrana canaliculară, unde este localizată pompa de protoni.

Blocarea pompei de protoni durează 36 ore iar secreția acidă se reface după ce celula parietală sintetizează noi pompe de protoni demonstrându-se că la 24 ore după administrarea a 20 mg OP se sintetizează numai 1/3 din pompa de protoni. După o săptămână de administrare a dozei de 20 mg OP secreția acidă stimulată scade cu 90% iar după oprirea tratamentului reluarea secreției acide se face după 4 zile.

Dozele sunt diferite în funcție de preparat: OP se administrează în doze de 20 sau 40 mg, iar LP și PP în doze de 30 mg.

IPP au cea mai mare eficiență în comparație cu celelalte antisecretorii în vindecarea UG și UD. În UG rata de vindecare este de 54%, 74% și 95% la 2, 4 și respectiv 8 săptămâni. Pentru UD rata de vindecare este de 85% la 2 săptămâni și 86-95% la 8 săptămâni.

IPP au reacții adverse rare; sub 1% din totalul pacienților tratați prezintă: erupții cutanate, greață, vărsături, diaree. Inhibiția puternică a acidității gastrice creează un pH alcalin în lumenul gastric care stimulează secreția de gastrină, la om observându-se o hiperplazie a celulelor enterocromafine în mucoasa gastrică, dar niciodată tumori. Nivelul gastrinemiei revine la normal după 4 săptămâni de la oprirea tratamentului.

IPP constituie în prezent cel mai eficient tratament al ulcerului cu care se pot obține vindecări rapide și complete și care poate fi administrat în perioada de activitate și în tratament continuu de 4-6 luni.

## 2) Medicamente antiacide

Medicația antiacidă (AA) a fost folosită mulți ani pentru tratamentul ulcerului. AA nu mai fac parte astăzi din arsenalul terapeutic al ulcerului. AA se folosesc la pacienții cu ulcer care au dureri intense până la obținerea efectului antisecretoriilor moderne (H<sub>2</sub>-blocantele sau inhibitorii pompei de protoni).

## *II. Medicamente de eradicare a infecției cu Helicobacter pylori*

Infecția cu *Helicobacter pylori* (Hp) și rolul său în geneza UG și UD are numeroase justificări epidemiologice și clinice. Medicamentele folosite astăzi pentru eradicarea acestei infecții s-au grupat și s-au mai restrâns (*tabelul XIII*).

**Tabelul XIII. Medicamentele de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori***

Medicamentul	Doza	Rezistența indusă
<i>Antibiotice</i>		
Amoxicilina	4 x 500 mg	-
Claritromicina	3 x 500 mg	+
Tetraciclina	3 x 500 mg	-
<i>Chimioterapice</i>		
Metronidazol	4 x 250 mg	+
Tinidazol	2 x 500 mg	-
Furazolidon	4 x 100 mg	-
<i>Preparate de bismut</i>		
Bismut subcitric coloidal (De-Nol)	4 x 120 mg	-
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>		
Omeprazol	40 mg	-

**Antibioticele** care au fost selectate și s-au impus sunt în special *amoxicilina* și *claritromicina*. Ele nu pot fi administrate ca monoterapie deoarece rata de eradicare a Hp este practic nulă.

*Amoxicilina* nu selectează tulpini rezistente de Hp, dar poate selecta *Clostridium difficile*. Se folosesc tablete de 500 mg în doză totală zilnică de 2000 mg, câte 2 tablete după micul dejun și după cină.

*Claritromicina* este un macrolid care se folosește relativ recent în România pentru tratamentul infecției cu Hp. Rezistența la Claritromicină a tulpinilor de Hp

de la pacienți diagnosticați în Centrul de Gastroenterologie Fundeni este de 12,5%. Se administrează în doză de 1000 mg, în două prize zilnice.

*Tetraciclina* se administrează în doză de 2000 mg, în două sau patru prize zilnice.

**Chimioterapicele** utilizate pentru eradicarea Hp sunt metronidazolul, tinidazolul și furazolidonul.

*Metronidazolul* se folosește în doză de 750-1250 mg/zi și asemănător claritromicinei induce rapid apariția de tulpini rezistente. În România metronidazolul este utilizat foarte frecvent în tratamentul infecțiilor cu *Giardia lamblia* și *Tricomonas*; această folosire excesivă induce apariția frecventă a tulpinilor rezistente de Hp, care pe un studiu nepublicat al Centrului de Gastroenterologie de la Spitalul Fundeni este de 52%. Astfel, se recomandă ca înainte de inițierea tratamentului anti-Hp pacientul să fie întrebat dacă a mai utilizat metronidazol.

*Tinidazolul* este un derivat nitroimidazolic asemănător cu metronidazolul. Se administrează în doză de 2000 mg, în două prize a câte două tablete de 500 mg. Produce mai puține reacții adverse decât metronidazolul.

*Furazolidonul* poate fi folosit în doză de 400 mg, în două prize zilnice a câte două tablete de 100 mg.

**Compușii de bismut** folosiți în tratamentul de eradicare a infecției cu Hp sunt subcitratul de bismut coloidal (De-Nol) și subsalicilatul coloidal de bismut (Peptobismol).

*Subcitratul de bismut* (De-Nol) are o eficiență mică dacă este folosit ca monoterapie. Se găsește în capsule de 120 mg și se administrează patru tablete pe zi, de regulă în două prize. Pacienții trebuie avertizați că preparatul produce fecale negre.

Dintre **inhibitorii pompei de protoni**, s-a dovedit că *omeprazolul* are și o acțiune anti-Hp, dar nu duce la eradicarea acestuia dacă este utilizat în monoterapie.

Există și un preparat în care se asociază ranitidina ca antisecretor și subcitratul de bismut ca medicament anti-Hp, produsul fiind denumit Pilorid.

### **Modalități de asociere a medicamentelor anti-Hp și durata tratamentului**

Folosirea unui singur medicament anti-Hp pentru eradicarea infecției nu are rezultate satisfăcătoare. Rata de eradicare crește progresiv odată cu numărul medicamentelor anti-Hp utilizate (dubla, tripla și cvadrupla terapie).

*Dubla terapie* constă în administrarea unui antisecretor și a unui agent anti-Hp. Se pot folosi mai multe combinații:

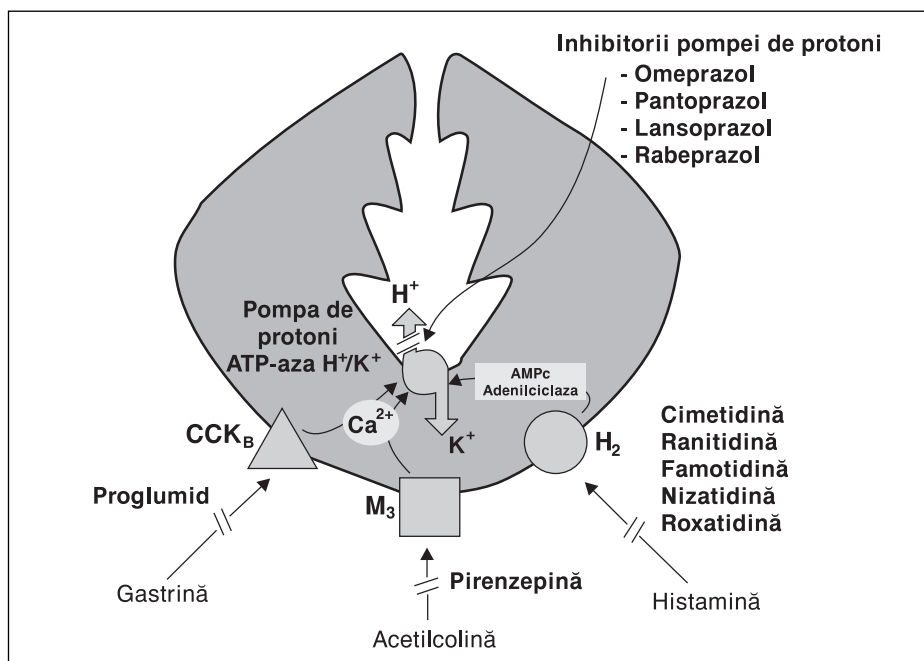
1. Omeprazol, 20 mg dimineața la micul dejun (sau orice altă formă de IPP), asociat cu:

- Amoxicilină 2 x 1000 mg (după micul dejun și după cină) pe zi, sau
- Claritromicină 3 x 500 mg (după fiecare masă) pe zi (asociere mai eficientă)

2. Blocante de receptori histaminici H<sub>2</sub> asociați cu oricare din medicamentele de mai sus.

Rata de eradicare obținută prin dubla terapie este mai bună dacă tratamentul durează două săptămâni.

*Tripla terapie* este formată dintr-un antisecretor și două medicamente anti-Hp, în următoarele combinații posibile:



**Figura 4.** Medicamente antiulceroase și locurile lor de acțiune.

1. Omeprazol 20 mg dimineața la micul dejun (sau orice altă formă de IPP), asociat cu:

- Amoxicilină (2 x 1000 mg) + Claritromicină (2 x 500 mg)
- Amoxicilină (2 x 1000 mg) + Metronidazol (2 x 500 mg)
- Claritromicină (2 x 500 mg) + Metronidazol (2 x 500 mg)

2. Blocante de receptori histaminici H<sub>2</sub> (ranitidină 300 mg la ora 18 sau famotidină 40 mg la ora 18 sau nizatidină 300 mg la ora 18) asociate cu orice combinație de mai sus.

Durata tratamentului pentru această triplă terapie este de 7 zile, după care se continuă până la 28 zile numai cu antisecretor.

*Cvadrupla terapie* asociază un antisecretor cu trei medicamente anti-Hp. De obicei cvadrupla terapie se indică în momentul în care o schemă de triplă terapie nu a reușit vindecarea ulcerului și eradicarea Hp. Formulele de cvadruplă terapie ar putea fi următoarele:

1. Omeprazol 20 mg dimineața la micul dejun, asociat cu:

- Amoxicilină (2 x 1000 mg) + Claritromicină (2 x 500 mg) + De-Nol (2 x 240 mg)

- Amoxicilină (2 x 1000 mg) + Metronidazol (2 x 500 mg) + De-Nol (2 x 240 mg)
- Amoxicilină (2 x 1000 mg) + Claritromicină (2 x 500 mg) + Metronidazol (2 x 500 mg)

2. Blocante de receptori histaminici H<sub>2</sub> asociate cu oricare din combinațiile de mai sus.

### **Aprecierea rezultatelor terapiei anti-Hp**

Criteriile de apreciere a rezultatelor terapiei anti-Hp sunt clinice, endoscopice și bacteriologice. Criteriile clinice constau din inventarierea simptomelor la sfârșitul tratamentului; dacă suferința clinică reapare atunci se indică retestarea Hp și repetarea endoscopiei.

Criteriile endoscopice și bacteriologice constau în retestarea Hp și repetarea endoscopiei la 1-2 săptămâni de la terminarea tratamentului. Aplicarea acestui algoritm reprezintă atitudinea ideală de apreciere a rezultatelor terapiei anti-Hp.

### **B. Medicamentele care stimulează factorii de apărare**

Din acest grup de medicamente au rămas utilizate în practică medicamentele cu acțiune topică, locală: subcitratul de bismut coloidal (De-Nol) și sucralfatul. Carbenoxolona și derivatul său Caved's nu se mai folosesc în terapia de stimulare a secreției de mucus și bicarbonat.

**Subcitratul de bismut coloidal (De-Nol)** formează împreună cu proteinele din craterul ulcerului o peliculă aderentă care protejează baza ulcerului de acțiunea clorhidropeptică a secreției gastrice. În plus, De-Nol-ul are și o acțiune de stimulare a secreției de prostaglandine și prin aceasta de stimulare a secreției de mucus și bicarbonat. Acțiunea sa bactericidă se manifestă și față de Hp astfel încât se folosește și în tripla și în cvadrupla terapie anti-Hp (conform schemelor expuse anterior). Reacțiile adverse sunt minime. Există însă posibilitatea absorbției și realizării unei bismutemii peste concentrația critică. Eliminarea pe cale renală a bismutului absorbit se face lent, în 4-6 săptămâni de la oprirea tratamentului. De-Nol-ul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală cronică deoarece bismutemia poate depăși valorile admise și produce fenomene de encefalopatie bismutică. Nu poate fi utilizat ca tratament unic în ulcer ci numai asociat cu tratamentul antisecretor. Se administrează în doze de 120 mg cu o oră înainte de ingestia de alimente, în patru prize (4 x 120 mg) sau în două prize (2 x 240 mg).

**Sucralfatul** este o sucroză combinată cu hidroxidul și sulfatul de aluminiu. În mediul acid din stomac, sucralfatul formează o peliculă de protecție pe craterul ulcerului și stimulează secreția de prostaglandine, favorizând vindecarea nișei. Fixarea de proteinele din baza ulcerului durează maxim 6 ore; de aceea sucralfatul trebuie administrat la fiecare 6 ore, câte 1 tabletă de 1 g. Eficiența sa în tratamentul ulcerului este destul de redusă și ca și De-Nol-ul nu poate fi administrat ca tratament unic al ulcerului.

De-Nol-ul și sucralfatul se asociază tratamentului antisecretor în special în ulcerele induse de AINS sau cele care apar la pacienți cu afecțiuni în cadrul cărora factorii de apărare ai mucoasei sunt diminuați (exemplu: ciroza hepatică).

### **C. Medicamentele cu acțiune mixtă: derivați și analogi sintetici de prostaglandine $E_2$ și $E_1$**

Din acest grup fac parte analogii sintetici de prostaglandine, care inhibă adenilatciclaza și opresc transmiterea stimulului histaminic dar care și stimulează secreția de prostaglandine.

Se folosesc Mizoprostol-ul (metil-PgE<sub>1</sub>) în doze de 400 μg de 2 ori pe zi și Enprostil (dehidro-PgE<sub>2</sub>) în doze de 35 μg de 4 ori pe zi.

## **11. STRATEGIA ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL ULCERULUI**

Tratamentul UG și UD se face în funcție de formele clinico-evolutive și are două etape: tratamentul fazei acute și tratamentul de întreținere.

### **11.1. Tratamentul fazei acute**

Tratamentul perioadei simptomatice a ulcerului, a fazei acute sau tratamentul de scurtă durată are următoarele obiective: (1) îndepărtarea durerii; (2) favorizarea epitelizării rapide a nișei; (3) prevenirea complicațiilor majore.

#### **11.1.1. Tratamentul UG în faza acută**

Tratamentul medical al UG necesită o atenție deosebită datorită dificultăților de diagnostic diferențial dintre nișa benignă și cea malignă; din această cauză este nevoie de o cooperare foarte strânsă între medicul de familie și medicul specialist.

**UG Hp pozitiv** necesită diagnosticul endoscopic și histopatologic obligatoriu. Examenul endoscopic permite și diagnosticul infecției cu Hp prin testul rapid. Urmărirea pacientului pentru aprecierea vindecării nișei și eradicării infecției cu Hp se face tot endoscopic și respectiv prin test rapid. Algoritmul de tratament stabilit în cadrul Simpozionului de Consens de la Sinaia, 1996 este cel prezentat în *figura 5*.

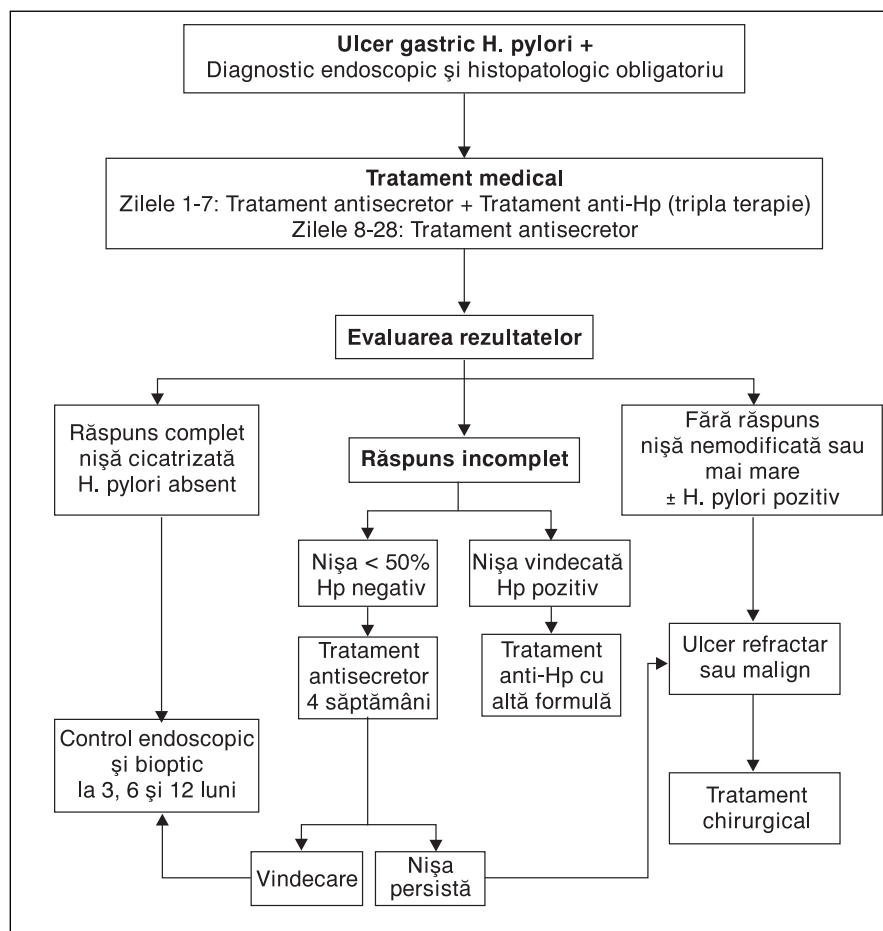
Este de preferat ca tratamentul antisecretor să fie efectuat cu IPP de tipul omeprazol, pantoprazol sau lansoprazol și să înceapă concomitent cu tratamentul anti-Hp. Se va folosi tripla sau cvadrupla terapie timp de 7 zile, apoi începând din ziua a 8-a se va continua numai cu IPP până în ziua 28. Pe parcursul tratamentului, pacientul va trebui să fie monitorizat din punct de vedere clinic, atât pentru aprecierea evoluției simptomatologiei cât și pentru depistarea unor eventuale reacții adverse.

Evaluarea rezultatelor se va face la o săptămână de la sfârșitul tratamentului. Se consideră *răspuns complet* atunci când nișa este vindecată, fiind în stadiul S2 și când Hp este eradicat; chiar și în această situație pacientul trebuie contro-

lat endoscopic și biptic la 3, 6 și 12 luni pentru a elimina orice suspiciune de malignitate a leziunii.

*Răspunsul incomplet* definește persistența nișei cu dimensiuni sub 50% din cele inițiale. În această situație se indică tratament antisecretor încă patru săptămâni. Dacă infecția cu Hp nu a fost eradicată atunci se instituie în primele 7 zile și tratament antiinfecțios cu o altă schemă decât cea folosită în primele 4 săptămâni; de regulă prin introducerea claritromicinei în locul metronidazolului și adăugarea De-Nol-ului rezultatele sunt salutare. Dacă după aceste patru săptămâni nișa nu se epitelizează se indică tratamentul chirurgical.

*Lipsa de răspuns* la sfârșitul celor 4 săptămâni de tratament se definește prin nemodificarea sau reducerea nesemnificativă a dimensiunilor nișei. Se consideră că în această situație se justifică indicația de tratament chirurgical.



**Figura 5.** Algoritmul tratamentului ulcerului gastric *Helicobacter pylori* pozitiv.

**UG Hp pozitiv la consumatorii de AINS** necesită un tratament similar formei de mai sus, cu următoarele ajustări: în tratamentul anti-Hp se introduce de la început De-Nol; tratamentul antisecretor se face cu IPP, care nu trebuie întrerupt până la vindecarea completă a nișei; pe perioada tratamentului de atac se va opri consumul de AINS.

**UG indus de AINS și Hp negativ** apare mult mai frecvent decât UD, de obicei este antral și multiplu. Sunt mai multe reguli terapeutice unanim admise pentru acest tip de UG.

În primul rând se oprește tratamentul cu AINS până la vindecarea nișei (vindecare confirmată endoscopic); AINS sunt înlocuite cu antialgice lipsite de acțiuni nocive asupra mucoasei gastrice și duodenale, de tipul acetaminofen-ului. În cazul în care nu se poate renunța la AINS se admite administrarea de preparate cu inhibiție selectivă pe COX2 și cu acțiune inhibitorie minimă pe COX1 din mucoasa gastrică și duodenală. Un asemenea preparat este Meloxicam (Moralis) care se poate administra în doze de 7,5 mg/zi (maxim 2 x 7,5 mg). În România, la acest moment, nu sunt înregistrate asemenea AINS.

Tratamentul antisecretor se începe cu IPP: omeprazol 40 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi sau pantoprazol 40 mg/zi; acestea au o eficiență mai mare în vindecarea UG în comparație cu H<sub>2</sub>-blocantele. Rata de vindecare a UG cu omeprazol este de 80% la 8 săptămâni, spre deosebire de numai 60% în cazul ranitidinei.

Controlul endoscopic al vindecării nișei se va face după 8 săptămâni de tratament cu IPP iar tratamentul va continua obligatoriu până la vindecarea nișei.

Medicația adjuvantă cu sucralfat și/sau analogi sintetici de prostaglandine nu a dat rezultate semnificative.

**UG Hp negativ și non-indus de AINS** reprezintă UG pure care apar la pacienți hipersecretori sau la cei normosecretori, dar cu factori de apărare ai mucoasei insuficienți. La aceste cazuri se indică tratamentul cu antisecretorii de tipul H<sub>2</sub>-blocantelor sau IPP, în dozele obișnuite. Diagnosticul endoscopic și verificarea endoscopică a vindecării sunt obligatorii.

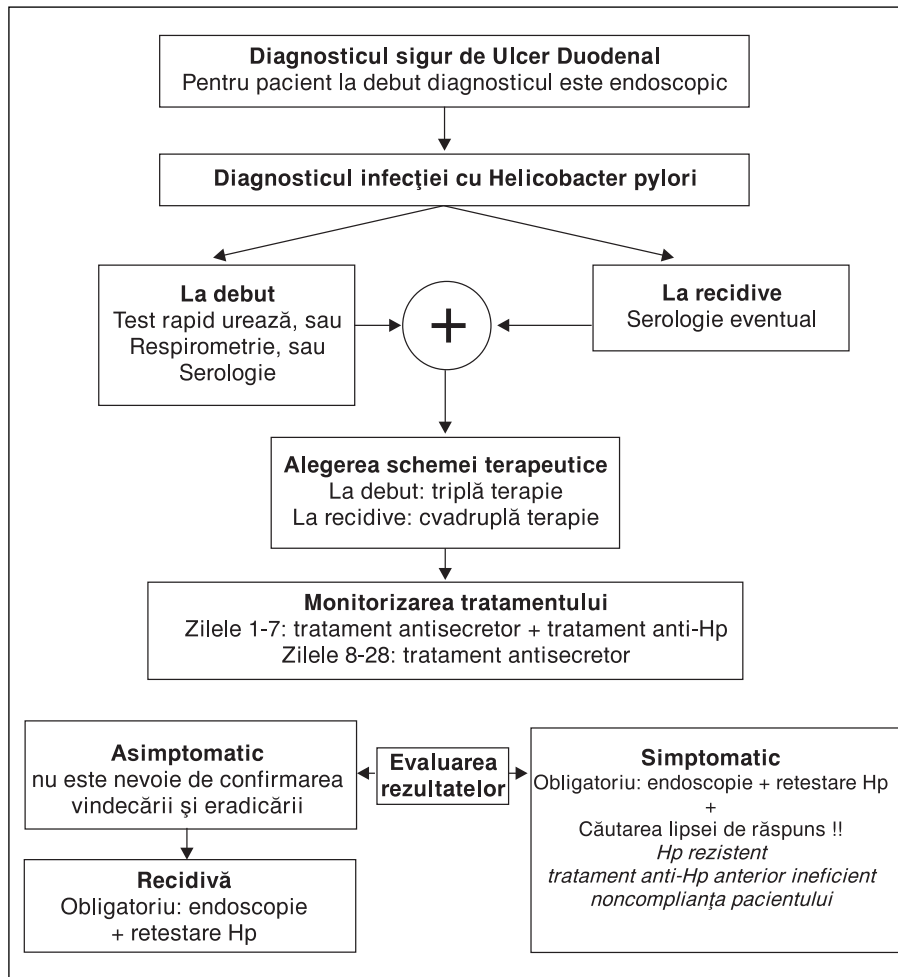
### **11.1.2 Tratamentul UD în faza acută**

În funcție de formele clinico-terapeutice de UD se remarcă următoarele situații:

**UD Hp pozitiv (figura 6)** este cea mai frecventă formă de UD.

Medicul practicant trebuie să parcurgă următoarele etape:

1. *Diagnosticul sigur de UD.* La debut, diagnosticul de UD numai pe baza simptomatologiei nu este foarte ușor și nici foarte sigur. Întrucât numărul de pacienți noi este relativ mic, incidența nedepășind 0,3%, este mai bine ca diagnosticul să fie pus pe baza examenului endoscopic, ceea ce permite și diagnosticul infecției cu Hp. La pacienții cunoscuți a avea UD care se prezintă cu recidive clinice sigure, diagnosticul se poate pune pe baza datelor anamnestice obținute în perioadele de activitate anterioare.



**Figura 6.** Algoritmul de diagnostic și tratament al ulcerului duodenal.

2. *Diagnosticul infecției cu Hp.* La debut trebuie făcut prin teste directe, în momentul examenului endoscopic. La pacienții cu recidive, testele serologice pozitive pot suplini testele directe sau respirometria și să justifice tratamentul anti-Hp. Lipsa unui diagnostic cert al infecției cu Hp numai la pacienții cu multiple recidive și la care diagnosticul s-a stabilit radiologic sau endoscopic poate permite tratamentul empiric anti-Hp.

3. *Alegerea schemei de tratament.* Se alege tripla sau cvadrupla terapie, după schemele prezentate. Pacienților cu UD la debut li se recomandă tripla terapie; pacienților cu multiple recidive li se recomandă cvadrupla terapie.

4. *Începerea tratamentului.* Se face conform schemei pentru tratamentul UG. Primele 7 zile tratamentul antisecretor este început concomitent cu tratamentul

anti-Hp; următoarele 21 zile se continuă numai cu tratament antisecretor. Pe perioada tratamentului pacientul este monitorizat pentru eventuala apariție a reacțiilor adverse.

**5. Evaluarea rezultatelor.** Se face la 1 săptămână de la terminarea tratamentului. Dacă pacientul este asimptomatic atunci confirmarea endoscopică a vindecării și a eradicării infecției cu Hp este ideală dar nu obligatorie. Endoscopia și retestarea devin obligatorii dacă pacientul face o recidivă. Dacă după 5 săptămâni de la începutul tratamentului pacientul este încă simptomatic atunci endoscopia și retestarea pentru Hp devin obligatorii și totodată se va căuta cauza lipsei de răspuns la tratament.

**UD Hp pozitiv la consumatorii de AINS.** Principiile de tratament sunt identice cu cele de la UG în aceeași situație. Diagnosticul trebuie să fie făcut endoscopic. Durata de vindecare este mai mică (decât în cazul UG); confirmarea vindecării și a eradicării Hp trebuie făcute tot endoscopic, indiferent dacă UD a fost sau nu complicat cu hemoragie la începutul tratamentului. Tratamentul antisecretor nu se oprește decât în momentul în care se confirmă vindecarea UD.

**UD Hp negativ, nonindus de AINS (hipersecretor pur)** reprezintă tipul cel mai rar de UD. Tratamentul antisecretor al perioadei de activitate se poate face cu H<sub>2</sub>-blocante sau cu IPP.

Deoarece UD de acest tip pot deveni asimptomatice fără ca nișa să fie vindecată este bine ca cicatrizarea nișei să fie confirmată endoscopic.

## 11.2. Tratamentul de întreținere

Tratamentul de întreținere sau de lungă durată se instituie după tratamentul fazei acute și are următoarele obiective: (1) prevenirea recidivelor; (2) prevenirea complicațiilor majore (hemoragii, perforații, stenoza pilorică); (3) prevenirea intervențiilor chirurgicale. La momentul actual, tratamentul de întreținere se face în următoarele situații:

**UG și UD Hp pozitive la consumatorii de AINS.** La acești pacienți tratamentul antisecretor continuu este indicat dacă nu se poate renunța la AINS. Din datele existente se pare că numai 25% dintre utilizatorii de AINS au indicații reale și obiective pentru continuarea tratamentului cu AINS.

Profilaxia la pacienții care au indicații de tratament cu AINS se face prin administrarea de H<sub>2</sub>-blocanți (ranitidină 150 mg, famotidină 20 mg, nizatidină 150 mg) sau prin administrarea de IPP (omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 20 mg). Cel mai bun efect profilactic îl au IPP.

Eficiența analogilor sintetici de prostaglandine și sucralfatului în profilaxia recidivelor ulceroase prin administrarea de AINS nu este suficient de concludentă pentru a se recomanda folosirea curentă a acestor preparate.

**UD hipersecretor (non-Hp, non-AINS).** Aceste ulcere se caracterizează în continuare prin recurențe anuale frecvente, vindecare dificilă, care necesită tratament de atac prelungit, apar la fumători de peste 8-10 țigarete pe zi, recidivează pe duoden cicatricial. Tratamentul de întreținere se indică pentru o durată de 3-5 ani și constă în doze zilnice de H<sub>2</sub>-blocanți: ranitidină 150 mg la ora 18.00 sau famotidină 20 mg, nizatidină 150 mg.

### 11.3 Indicațiile tratamentului chirurgical

Indicațiile tratamentului chirurgical sunt din ce în ce mai restrânse și o asistență medicală eficientă și de calitate se poate aprecia și după rata de intervenții chirurgicale în ulcer.

Indicațiile chirurgicale în UG sunt redată în *figura 4*. Nișele cu aspect endoscopic echivoc și care sunt candidate la tratamentul chirurgical sunt următoarele: nișele mai mari de 2 cm; nișele cu mucoasă de vecinătate distorsionată și nodulară; nișele cu aspect de masă sau pseudotumoral. Aproximativ 15% dintre aceste nișe sunt maligne.

Indicațiile absolute ale tratamentului chirurgical în UD sunt limitate la complicațiile majore: perforația, hemoragia necontrolată medical, stenoza pilorică.

### 11.4 Măsurile generale și alimentația

Mult timp măsurile generale privind modul de viață și regimul dietetic au constituit elemente de bază în tratarea ulcerului. În prezent măsurile generale și indicațiile de regim dietetic ar fi următoarele:

- respectarea unei frecvențe fiziologice a ingestiei de alimente de cel puțin 3 mese/zi; pacientul cu ulcer nu are voie să „sară“ mesele;
- interzicerea categorică și permanentă a fumatului;
- interzicerea consumului de cafea și alcool în perioadele de activitate; permiterea lor în perioadele de acalmie dar nu pe „stomacul gol“ ci numai în timpul sau după ingestia de alimente;
- eliminarea alimentelor care pacientului îi creează stări de disconfort digestiv și pe care el singur le selectează.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Consensus Conference of the Romanian Societies of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Sinaia 1996. *The Treatment of peptic ulcer and chronic gastritis in Helicobacter pylori era*. Romanian J. Gastroenterol. 1996; 5:147-158.
2. Lanas A., Hirschowitz I.B. *Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum*. Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol. 1999; 11: 375-381.
3. NIH Consensus. *Development level of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease*. JAMA 1994; 227:65-69.
4. Oproiu Al. *Ulcerul gastric și duodenal*. În: Medicina Internă vol. 3, L. Gherasim. ed., Ed. Medicală, București 1998.
5. *Report of Digestive Health Initiative International Up-date Conference on Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1997; 113:54-58.
6. Russell I.R. *Defining patients at risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy*. Ital. J. Gastroenterol. and Hepatol. 1999; 31 (Suppl. 1):S14-18.
4. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). *Current European Concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht Consensus Report*. Gut 1997; 41:8-13.
8. Wolfe M.M., Lichtenstein R.D., Gurkirpal S. *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. N. Engl. J. Med. 1999; 340:1888-1899.