

Dorota Waśko-Czopnik

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Praktyczne aspekty postępowania w chorobie refluksowej przełyku w świetle najnowszych rekomendacji

Practical aspects of treatment of gastroesophageal reflux disease in light of recent recommendations

Streszczenie

Choroba refluksowa przełyku (GERD) niezmiennie od lat stanowi najczęstszy problem, z którym pacjenci zgłaszają się zarówno do lekarza POZ, jak i gastroenterologa. Pomimo powszechnego stosowania inhibitorów pompy protonowej odsetek nowych zachorowań wciąż się zwiększa, dlatego potrzebny był dokument, który jednoznacznie określa tok postępowania diagnostycznego i leczenia GERD. Nowością w rekomendacjach jest ujęcie leków prokinetycznych (itoprydu) w zalecanym standardzie postępowania i usystematyzowanie dostępnej wiedzy na ten temat.

Słowa kluczowe

GERD, rekomendacje, PPI, prokinetyk

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) has consistently been the most common problem, for many years, with which patients report to both a primary care physician and a gastroenterologist. Despite the widespread use of proton pump inhibitors, the percentage of new patients is still increasing, which is why a document was needed that clearly defines the diagnostic procedure and treatment for GERD. A novelty in the recommendations is the inclusion of prokinetic drugs (itopride) in the recommended standard of conduct and systematisation of available knowledge on this topic.

Key words

GERD, recommendations, PPI, prokinetic

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) to obecnie najczęstszy problem nie tylko w gabinetach gastroenterologów, lecz także lekarzy POZ. Przewlekły przebieg z naprzemiennymi okresami poprawy i zaostrzenia dolegliwości, ich dokuczliwość oraz powikłania choroby, zarówno przełykowe, jak i pozaprzełykowe, powodują niepokój pacjentów, którzy często domagają się intensyfikacji leczenia i pogłębienia diagnostyki.

Doskonale wiemy, że GERD to problem cywilizacyjny i ogólnoświatowy, co potwierdzają statystyki i dane epidemiologiczne. Szacuje się, że typowe objawy chorobowe występujące przynajmniej raz w tygodniu zgłasza 13% populacji ogólnej [1]. W Polsce ok. 34% osób przychodzących do lekarza rodzinnego ma objawy typowe dla GERD, niezależnie od tego, jaki był wyjściowy problem skłaniający pacjenta do wizyty [2]. Co więcej, prawie 80% chorych pojawi się w gabinecie po raz kolejny w ciągu roku z powodu nawrotu dolegliwości [3].

Czy każdy refluks to zgaga? Czy każda zgaga to refluks? U zdrowego człowieka występuje ok. 20 refluksów na dobę nie dłuższych niż 5 minut, w ciągu dnia. Refluksy występujące w nocy są uznawane za fizjologiczny refluks żołądkowo-przełykowy. Nie powoduje on dolegliwości ani powikłań, np. zapalenia przełyku. Jeśli na skutek cofania się treści pokarmowej dochodzi do istotnego pogorszenia jakości życia, patologiczne zarzucanie treści z żołądka lub dwunastnicy do przełyku powoduje uszkodzenie jego śluzówki, gdy liczba refluksów przekracza 20 na dobę, a czas trwania 5 min, mówimy o chorobie refluksowej przełyku. Może ona przybierać postać nadżerkową (GERD) lub nienadżerkową (*non erosive reflux disease* – NERD). Podstawowym narzędziem diagnostycznym różnicującym obie postaci choroby jest gastroscopia [4].

Objawy choroby refluksowej obejmują zespół dolegliwości o różnej częstotliwości występowania. Najbardziej typowe to zgaga, pieczenia i palenia za mostkiem, regurgitacje, nudności, odbijania i bóle w nadbrzuszu. Podobnie jak wiele jest objawów, tak samo wiele jest przyczyn choroby, uznawanej za jednostkę o podłożu polietiologicznym. Wśród czynników etiologicznych możemy wyróżnić czynniki zależne od zaburzenia czynności przełyku, żołądka i dwunastnicy.

1. Czynniki zależne od zaburzenia czynności przełyku:

- zaburzony klirens przełykowy:
 - » zaburzenia motoryki przełyku,
 - » nieefektywna motoryka trzonu (często w zapaleniu przełyku),

- słabe właściwości neutralizujące śliny:
 - » niska zawartość bikarbonatów,
 - » niska sekrecja gruczołów przełykowych (śluz, bikarbonaty),
- uszkodzenie śluzówki przełyku pod wpływem zarzucanej wstecznie treści,
- niewydolność wpustu:
 - » ciśnienie w dolnym zwieraczu przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES) (zwieracz wewnętrzny),
 - » przemijające relaksacje LES (*transient lower esophageal sphincter relaxations* – TLESRs),
 - » zwieracz zewnętrzny (napięcie odnóg przepony),
 - » przepuklina rozworu przełykowego.

2. Czynniki zależne od zaburzenia czynności żołądka:

- wydzielanie żołądkowe,
- infekcja *Helicobacter pylori*,
- obecność pepsyny (największa aktywność przy pH < 4),
- zaburzone opróżnianie żołądkowe (nasilone TLESRs),
- refluks dwunastniczo-żołądkowy (sole kwasów żółciowych, obecność kwasu i trypsyny).

3. Czynniki zależne od zaburzenia czynności dwunastnicy:

- refluks dwunastniczo-żołądkowy (uszkodzające działanie soli kwasów żółciowych, obecność kwasu i trypsyny) [5].

Za najczęstsze przyczyny choroby refluksowej przełyku można uznać wymienione powyżej zaburzenia czynnościowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza przełyku i żołądka, w postaci zaburzeń motoryki przełyku i klirensu przełykowego, niewydolności wpustu i struktury połączenia żołądkowo-przełykowego, w tym TLESRs oraz zaburzone opróżnianie żołądkowe. Z uwagi na wymienione czynniki sprzyjające rozwojowi choroby refluksowej przełyku wydaje się, że najskuteczniejszym sposobem działania będzie leczenie przyczynowe, które skoncentruje się na poprawie motoryki przewodu pokarmowego. Podstawą leczenia nadal pozostają inhibitory pompy protonowej stosowane w celu zmniejszenia sekrecji kwasu solnego, okresowo wspomagane przez blokery receptora H₂. Dawkowanie leków zależy od rodzaju substancji, jednak początkowo zaleca się pełną dawkę zawsze rano na czczo, 30–60 min przed posiłkiem. Poprawa właściwości motorycznych przełyku, żołądka i dwunastnicy jest możliwa jedynie po włączeniu do leczenia prokinetyku. Działanie osłonowe na

przełyk można uzyskać, dodając do terapii kwas hialuronowy z siarczanem chondroityny i alginiany, jednak jest to tylko postępowanie doraźne, mające na celu przyniesienie szybkiej ulgi.

O inhibitorach pompy protonowej i blokerach H₂ chyba wiemy już wszystko z racji ich utrwalonej pozycji na rynku i udowodnionych wskazań w chorobach kwasozależnych. Lekami, na które ponownie po latach zwrócono uwagę i które włączono do standardów postępowania farmakologicznego w leczeniu GERD, są właśnie prokinetyki. Grupa ta obejmuje leki starszej generacji, aktualnie stosowane rzadko i wyjątkowo, oraz leki nowej generacji, pozbawione wielu negatywnych oddziaływań na organizm. Złe doświadczenia z przeszłości dotyczące prokinetyków sprawiły, że zostały one potraktowane marginalnie we wcześniejszych zaleceniach, jednakże leki nowej generacji cechuje duże bezpieczeństwo zastosowania. Jednym z najstarszych prokinetyków jest cizapryd, którego zastosowanie znacznie ograniczyły działania niepożądane związane z wpływem arytmogennym na serce (pobudzenie układu bódźcotwórczego), zwłaszcza u osób z wydłużeniem odcinka QT w badaniu elektrokardiograficznym lub istotną klinicznie bradykardią oraz zaburzeniami rytmu serca, włącznie z arytmiami komorowymi, stanowiącymi stan zagrożenia życia. Ponadto w związku z metabolizmem w układzie CYP450 może on wchodzić w poważne interakcje z innymi lekami, takimi jak leki antyarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwgrzybicze (flukonazol), makrolidy (klarytromycyna), leki przeciwdepresyjne (amitrypylina) czy acenokumarol, potęgując ryzyko krwawienia. Kolejnym lekiem powszechnie stosowanym do chwili obecnej pomimo bardzo wielu działań niepożądanych jest metoklopramid. Wskazania do jego zastosowania zostały istotnie ograniczone w ostatnich latach, co jest wynikiem licznych działań niepożądanych będących skutkiem wpływu ośrodkowego na blokadę receptorów dopaminowych D2 i pobudzenia receptorów 5-HT₄ oraz obwodowego poprzez stymulację układu cholinergicznego do uwalniania acetylocholino i uwrażliwienia receptorów muskarynowych [6]. Największym problemem związanym ze stosowaniem tego leku są powikłania neurologiczne, podobne do zaburzeń pozapiramidowych występujących w chorobie Parkinsona (niepokój ruchowy, nieźborność, drżenia lub sztywność mięśni), dyskinezy późne (mimowolne ruchy twarzy, języka, kończyn), a także endokrynologiczne – ginekomastia i mlekotok na skutek hiperprolaktynemii, występujące u obu płci. Duży odsetek

chorych skarży się na zmęczenie, senność, zawroty głowy bądź też na pobudzenie psychomotoryczne [7]. Ze względu na przedstawione powikłania zaleca się wykorzystywanie metoklopramidu tylko do krótkotrwałego stosowania w opanowaniu nudności i wymiotów, np. po chemioterapii, radioterapii, po zabiegach chirurgicznych i podczas migren. Nie powinien być on stosowany przewlekle, co niestety bardzo często spotyka się w życiu codziennym. Pacjenci przyjmują lek zbyt długo (maksymalny czas stosowania to 5 dni), narażając się na wiele różnych powikłań.

Nowym lekiem w grupie prokinetyków jest itopryd, który charakteryzuje się znaczącym oddziaływaniem na zaburzenia motoryczne górnego odcinka przewodu pokarmowego, a tym samym działa również przyczynowo. Działanie itoprydu przekłada się na [8]:

- stymulację perystaltyki przełyku,
- wzrost ciśnienia w LES,
- hamowanie TLESRs,
- poprawę klirensu przełykowego,
- przyspieszenie opróżniania żołądka,
- skrócenie czasu tranzytu zaburzeń ruchów żołądkowo-jelitowych.

Lek ten może być stosowany niezależnie od pH zarzucanej treści (skuteczny przy wszystkich typach refluksu).

Bardzo ważnym aspektem działania itoprydu jest duże bezpieczeństwo stosowania. Ponieważ lek ten nie przenika przez barierę krew–mózg, nie wykazuje działań niepożądanych w ośrodkowym układzie nerwowym, nie ma wpływu na inicjowanie zaburzeń endokrynologicznych, nie wchodzi w interakcje lekowe, co stwarza możliwość politerapii. Co ważne, nie wydłuża odcinka QT, jest więc bezpieczny dla pacjentów obciążonych kardiologicznie. Działa szybko, ponieważ już po 30 min osiąga maksymalne stężenie we krwi. Ponadto jest bardzo dobrze tolerowany. Skuteczność itoprydu zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej potwierdziły wyniki prospektywnego badania z randomizacją, w którym obserwowano dwie grupy chorych – przyjmujących inhibitor pompy protonowej i placebo oraz inhibitor pompy protonowej z itoprydem. Opublikowane wnioski jednoznacznie wskazują, że terapia łączona powoduje całkowite ustąpienie objawów refluksu już po 6 tygodniach leczenia (planowany 12-tygodniowy okres obserwacji) [9]. Dzięki wspomnianym właściwościom i absorpcji niezależnej od posiłku lek może być przyjmowany „na żądanie” w doraź-

nym leczeniu objawów chorobowych. Z uwagi na bezpieczeństwo i skuteczność zaleca się dołączenie itoprydu do inhibitora pompy protonowej w leczeniu GERD i jej powikłań pozaprzelykowych, co skraca czas leczenia, poprawia efekty terapii i zmniejsza ryzyko nawrotów choroby [10–12]. Itopryd zazwyczaj jest stosowany w trzech dawkach podzielonych po 50 mg na 30 min przed posiłkiem, jednak w tej samej dawce może być również stosowany w razie potrzeby.

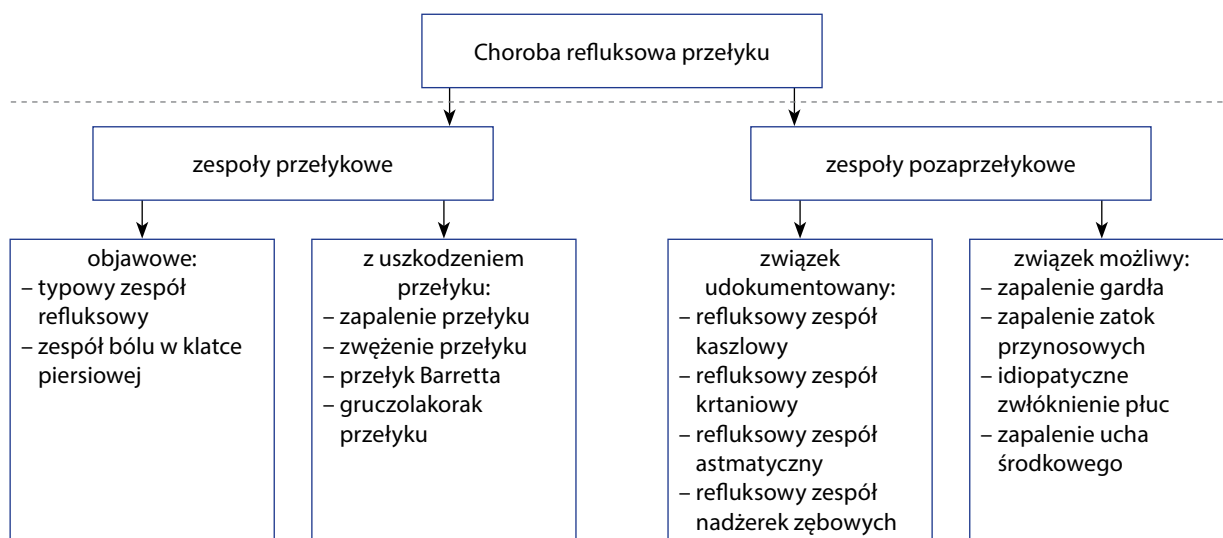
Choroba refluksowa przełyku ma wiele twarzy i powoduje rozmaite powikłania, zarówno przełykowe, jak i pozaprzelykowe, o udowodnionej oraz możliwej korelacji (ryc. 1). Ponieważ GERD jest jednostką chorobową o bogatej symptomatologii, czasami trudno jest zdecydować, jakie podjąć kroki diagnostyczne i terapeutyczne, aby nie przeoczyć poważnych schorzeń, ale też nie narażać niepotrzebnie pacjenta na nieskuteczne lub przewlekające się leczenie i pogłębioną diagnostykę.

Sprawa wydaje się prosta, gdy do gabinetu lekarza pierwszego kontaktu przychodzi pacjent z typowymi objawami GERD, takimi jak zgaga czy regurgitacje. Niezależnie od nich zawsze należy dopytać o objawy alarmowe – dysfagię, wymioty fusowate lub treścią krwistą, uporczywe wymioty, smoliste stolce, postępującą i niezamierzoną utratę masy ciała. Zawsze w takim przypadku lekarz powinien skierować chorego na gastroscopię z pobraniem wycinków do badania w kierunku *H. pylori*. Jeśli wynik badania jest nieprawidłowy, chorym od tego momentu powinien zająć się specjalista gastroenterolog, natomiast przy prawidłowym obrazie endoskopowym górnego odcinka przewodu po-

karmowego należy wdrożyć ustaloną terapię farmakologiczną. Schemat postępowania przedstawiono na rycinie 2.

W przypadku występowania uporczywych objawów choroby refluksowej pacjenci często sami sięgają po leki dostępne bez recepty, i to nie tylko blokery H₂, lecz także inhibitory pompy protonowej. W razie niepowodzenia leczenia pomimo przyjmowania inhibitora pompy protonowej zasadna jest gastroscopia z pobraniem wycinków do badania w kierunku *H. pylori*, schemat dalszego postępowania przedstawiono na rycinie 2.

W sytuacji gdy pacjent zgłasza objawy typowe dla choroby refluksowej przełyku (zgaga, regurgitacje) bez poprawy po leczeniu inhibitorem pompy protonowej, ale i bez objawów alarmowych, należy ponownie ocenić charakter i nasilenie dolegliwości. Uzupełniając wywiad chorobowy, warto zapytać pacjenta, czy występują dolegliwości w nocy, zwłaszcza takie, które wybudzają ze snu. Zawsze jest to objaw niepokojący, różnicujący zaburzenia czynnościowe od chorób somatycznych, ponieważ w zaburzeniach czynnościowych objawy chorobowe występują niemalże od razu po przebudzeniu i utrzymują się w ciągu dnia, praktycznie nigdy nie wybudzając ze snu, przeciwnie do schorzeń o podłożu organicznym. Powinno się zwrócić uwagę na używki i dietę, które mogły ulec zmianie od ostatniej wizyty, ocenić stan odżywienia (przybór masy ciała jest niekorzystnie skorelowany z GERD) oraz uzupełnić wywiad rodzinny w kierunku raka gruczołowego przełyku i przełyku Barretta. W przypadku epizodycznego występowania wspomnianych dolegliwości zalecane jest leczenie farmako-



Rycina 1. Powikłania przełykowej i pozaprzelykowej choroby refluksowej przełyku (wg Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. Lekarz POZ 2019; 3-4: 245-265)

logiczne. Jeśli natomiast objawy są stałe, uciążliwe i stopniowo się nasilają, należy zweryfikować i zintensyfikować leczenie (ryc. 2).

Terapia farmakologiczna objawów epizodycznych zakłada przyjmowanie doraźne inhibitorów pompy protonowej i leków prokinetycznych, a wspomagająco przy sporadycznym występowaniu dolegliwości – kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny, alginianów czy blokerów H₂.

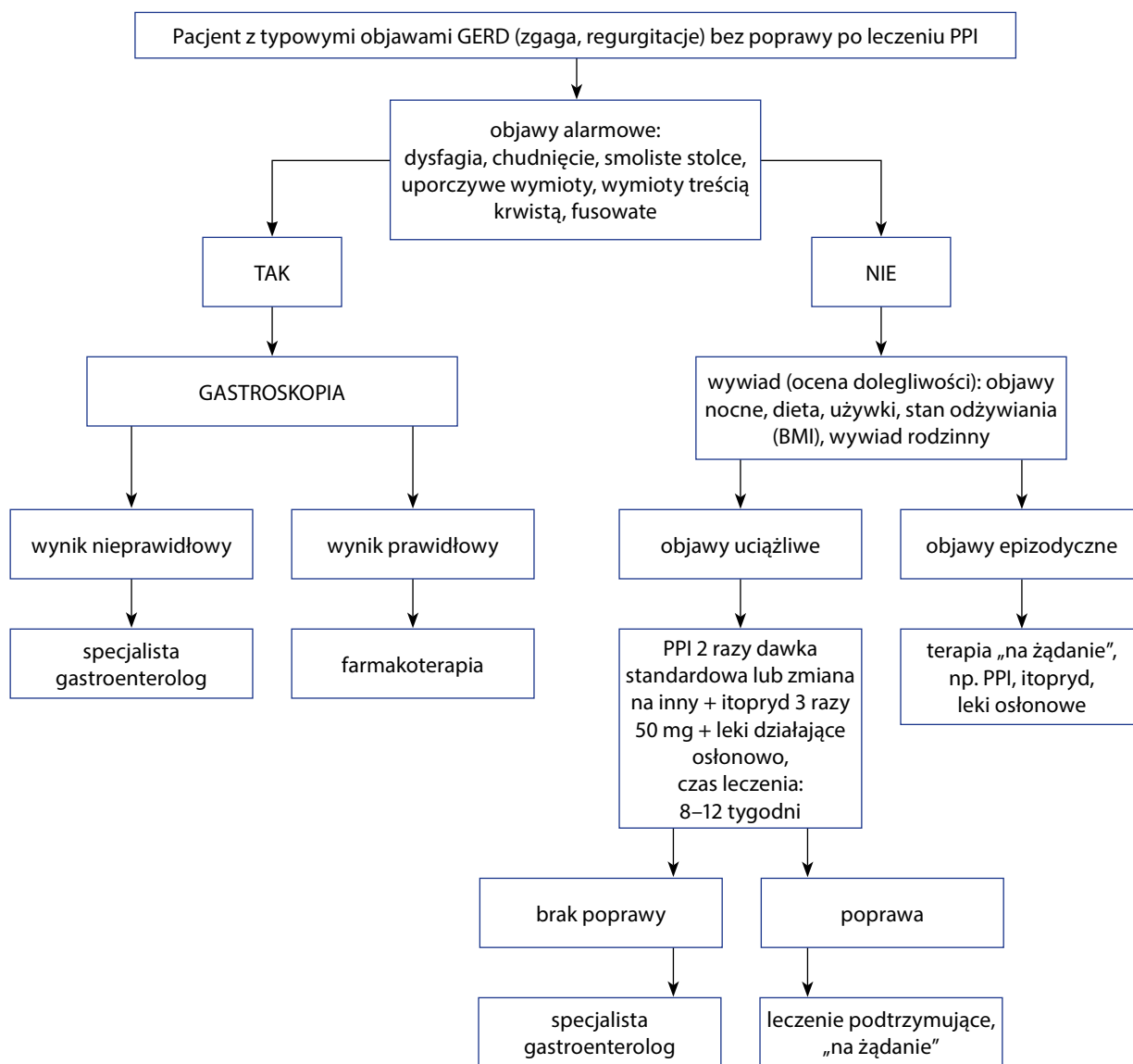
W razie braku poprawy należy zintensyfikować leczenie zgodnie z zaleceniami dotyczącymi objawów uciążliwych. W tym przypadku dodatkowo wprowadzono kryterium czasu – leczenie trwa 8–12 tygodni i zaleca się:

- inhibitor pompy protonowej dwa razy dziennie, a jeśli już był stosowany w tej dawce – zmianę na inny preparat,

- lek prokinetyczny (itopryd) w terapii ciągłej w pełnej dawce na 30 min przed posiłkiem głównym,
- kwas hialuronowy z siarczanem chondroityny doraźnie, podczas nasilenia dolegliwości.

Po tym okresie należy ponownie ocenić dolegliwości chorego. Jeśli nastąpiła poprawa, proponuje się leczenie podtrzymujące jak przy epizodycznych dolegliwościach, z dążeniem do terapii „na żądanie”. Jeśli pomimo korekty leczenia pacjent nie odczuwa poprawy, wskazane jest skierowanie go do specjalisty gastroenterologa (ryc. 2).

Leczenie podtrzymujące stosowane jest długofalowo po ustąpieniu objawów choroby refluksowej przełyku. Należy dążyć do podawania najmniejszej skutecznej dawki inhibitora pompy protonowej, docelowo „na żądanie”. Podobnie jest z prokinetykami



Rycina 2. Postępowanie u pacjenta z GERD i uciążliwymi objawami bez poprawy po leczeniu inhibitorem pompy protonowej (PPI) (wg Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. Lekarz POZ 2019; 3-4: 245-265)

– stopniowo zmniejsza się dawki leku, również z zamiarem przyjmowania go „na żądanie”. Właściwości farmakokinetyczne itoprydu również pozwalają na jego doraźne stosowanie, w razie wystąpienia dolegliwości. Leki wspomagające działające w obrębie przełyku (kwas hialuronowy z siarczanem chondroityny) czy alginiany są środkami działającymi krótko i doraźnie [13].

Piśmiennictwo

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y i wsp. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430-440.
2. Reguła J. Epidemiologia choroby refluksowej w Polsce. Materiały IX Warszawskich Spotkań Gastroenterologicznych, Warszawa 2003.
3. Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C i wsp. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 845-853.
4. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 277-288.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P i wsp. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
6. Lorens K, Brzozowski T, Dembiński A. Prokinetyki w górnym odcinku przewodu pokarmowego – przeszłość i teraźniejszość. *Gastroenterol Pol* 2011; 18: 17-22.
7. Rohof WO, Bennis RJ, Boeckstaens GE. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1101-1107.
8. Talley NJ, Tack J, Ptak T i wsp. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740-746.
9. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1385-1390.
10. Ambrish T, Rahul M. Itopride: an updated review of its pharmacological properties and use as a prokinetic. *Intern J Institut Pharm Life Scien* 2013; 3: 13-19.
11. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K i wsp. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 99-105.
12. Waleed FE, Samya AF, Hanaa F i wsp. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 350-356.
13. Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019; 3-4: 245-265.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
tel. 71 733 21 20
e-mail: dorota.wasko-czopnik@umed.wroc.pl