

GASTROENTEROLOGIA

Marta Koton-Czarnecka

Czy wiemy już wszystko o stosowaniu inhibitorów pompy protonowej w terapii GERD?

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) to powszechna dolegliwość o szerokim spektrum objawów. Wśród celów jej leczenia są ustąpienie symptomów, poprawa jakości życia pacjenta oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań. Leczenie powinno także prowadzić do wygojenia zmian zapalnych śluzówki przełyku oraz zapobiec nawrotom choroby w przyszłości. Podstawą farmakoterapii jest hamowanie wydzielania kwasu solnego za pomocą leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP). O tym, jak długo stosować te leki u pacjentów, w jakich dawkach oraz który preparat wybrać w różnych sytuacjach klinicznych, mówił dr hab. n. med. Michał Lipiński z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie podczas XIV Konferencji Postępy w Gastroenterologii, która odbyła się 11–12 grudnia 2020 r. w formule online.

Refluksiem nazywamy zwrotne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku ze wszystkimi jego konsekwencjami, czyli m.in. zgagą, uczuciem kwasu w jamie ustnej oraz pieczeniem w przełyku. Refluks może być fizjologiczny, dlatego nie zawsze jest jednoznaczny z GERD.

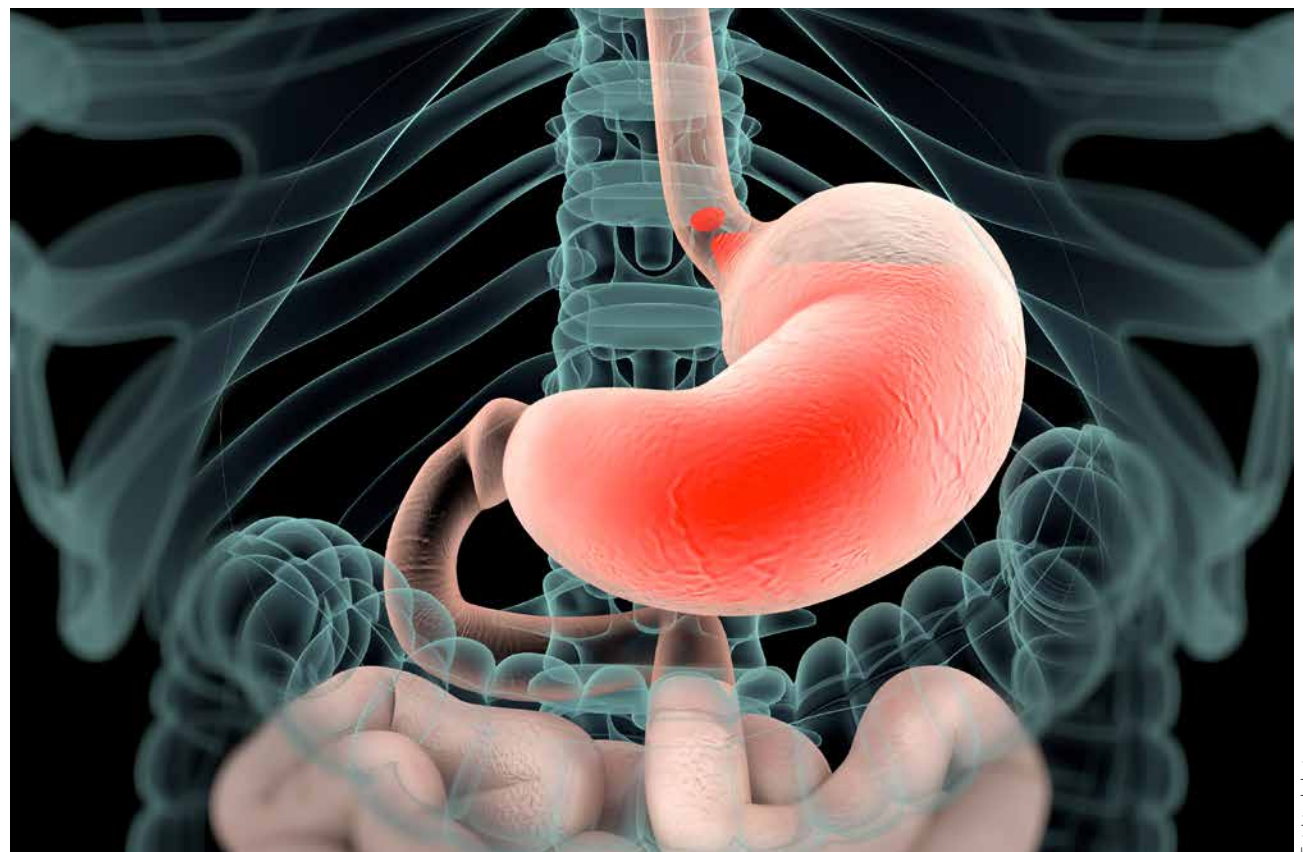
– O GERD możemy mówić wtedy, gdy dolegliwości występujące u pacjenta powtarzają się z częstotnością wpływającą niekorzystnie na jakość jego życia lub gdy dochodzi do uszkodzenia przełyku. Choroba refluksowa jest schorzeniem powszechnym. W rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej cierpi na nią 20–40 proc. populacji osób powyżej 18. roku życia. W Polsce zgodnie z wynikami dużej metaanalizy opublikowanej w 2020 r. GERD ma ponad 35 proc. osób dorosłych, co stawia nas w niechlubnej czołówce europejskiej i światowej. Naukowcy zauważyli, że częstość występowania GERD zwiększyła się w latach 1970–1995 aż 10-krotnie – wskazywał dr hab. Michał Lipiński [1].

Rosnąca zachorowalność na GERD ma związek z powszechnym występowaniem środowiskowych czynników ryzyka, do których należą: palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, wysokokaloryczna dieta, brak aktywności fizycznej oraz wysoki wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI).

Nie wolno bagatelizować

Choroba refluksowa przełyku powinna być leczona, gdyż może powodować znaczne pogorszenie jakości życia pacjenta, obniżając jego komfort fizyczny i psychiczny, a także wydajność pracy. Oszacowano, że wystąpienie u pracownika objawów GERD obniża efektywność jego pracy nawet do 40 proc., co generuje niebagatelne koszty społeczne i przekłada się na ekonomię, zwłaszcza że choroba ta cechuje się dużą nawrotnością – u 80 proc. pacjentów, którzy nie otrzymali właściwego leczenia, objawy pojawiają się ponownie w ciągu roku.

Nieleczona GERD o ciężkim przebiegu może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak zwężenie przełyku oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. Dowiedziano, że GERD zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko wystąpienia raka krtani i raka gardła [2]. Stwierdzono również, co szczególnie istotne w dobie pandemii COVID-19, że pacjenci z nasiloną GERD,



Fot. istockphoto

szczególnie z refluksiem krtaniowo-gardłowym, należą do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji koronawirusem SARS-CoV-2 [3].

Podstawowe objawy GERD to zgaga, odbijanie i uczucie kwasu w ustach, trudności lub ból przy przełykaniu, ból i pieczenie w klatce piersiowej. Choroba refluksowa przełyku może wywoływać także objawy pozaprzelykowe, takie jak przewlekły kaszel, przewlekła chrypka, zapalenie krtani, nadżerki na zębach i zespół astmy oskrzelowej.

Różne postacie choroby

– Około 40–45 proc. przypadków GERD to postać nadżerkowa tej choroby, w której widoczne są ubytki z towarzyszącym stanem zapalnym błony śluzowej przełyku. Ponad połowa przypadków to postać nienadżerkowa, w której nie stwierdzamy zmian zapalnych w przełyku, ale u pacjenta wystę-

pują objawy charakterystyczne dla GERD. W obu postaciach – także nienadżerkowej – w dolnej części przełyku dochodzi do poszerzenia się przestrzeni międzykomórkowych, co można zobaczyć w badaniu mikroskopowym wycinków pobranych w trakcie gastroskopii. W te przestrzenie wnikają jony wodorowe pochodzące z kwasu solnego, które drażnią sploty nerwowe i poprzez łuk odruchowy wywołują w ośrodkowym układzie nerwowym objawy charakterystyczne dla GERD, takie jak zgaga, pieczenie i ból – wyjaśniał dr hab. Michał Lipiński. Szczególną postacią GERD jest refluks krtaniowo-gardłowy, w którym dochodzi do zarzucania treści żołądkowej do górnych dróg oddechowych z wtórnym ich podrażnieniem lub uszkodzeniem, przeważnie w godzinach nocnych [4].

– Nabłonek pokrywający gardło i krtani jest inny niż nabłonek przełyku. Błona śluzowa dróg od-

”

dr hab. Michał Lipiński: Siła działania pantoprazolu wynosiła 0,23, lanzoprazolu 0,90, esomeprazolu 1,6, a rabeprazolu 1,82. Lekami, które zdecydowanie się wyróżniały, były więc esomeprazol i rabeprazol

dechowych jest znacznie bardziej wrażliwa na drażniące działanie kwasu solnego i pepsyny, dlatego nawet niewielkie ilości treści żołądkowej mogą spowodować jej uszkodzenia. Przewlekłe drażnienie nabłonka dróg oddechowych skutkuje zmianami histologicznymi (metaplasja, dysplazja i neoplazja). Trzeba pamiętać, że różne typy GERD wymagają innego postępowania terapeutycznego, indywidualnie dobranego dla konkretnego pacjenta – uczuła ekspert.

Jasne algorytmy postępowania

U pacjentów z GERD zalecana jest modyfikacja stylu życia: redukcja masy ciała w przypadku nadwagi lub otyłości, zaprzestanie palenia tytoniu i eliminacja z diety produktów mogących nasilać objawy choroby. U większości chorych konieczne jest także podjęcie leczenia farmakologicznego.

– Obecnie mamy spory wybór leków przeznaczonych do leczenia GERD, ale dokonując tego wyboru, warto oprzeć się na aktualnych wytycznych postępowania u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku opracowanych przez specjalistów pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i opublikowanych w 2019 r. Rekomendacje te są skierowane przede wszystkim do lekarzy POZ, ale są bardzo przydatne również dla gastrologów i lekarzy innych specjalności. Zgodnie z zawartym w wytycznych algorytmem postępowania, jeśli typowe objawy GERD występują u pacjenta w wieku powyżej 40–45 lat lub towarzyszy im co najmniej jeden objaw alarmowy sugerujący chorobę organiczną (utrata masy ciała, niedokrwiłość, zaburzenia polykania, uporczywe wymioty, smoliste stolce), konieczne jest wykonanie gastrokopii, a wynik tego badania determinuje dalsze postępowanie. Gdy typowe objawy GERD występują u pacjenta w wieku poniżej 40–45 lat i nie towarzyszą im objawy alarmowe, nie ma potrzeby wykonywania gastrokopii i należy rozpocząć leczenie empiryczne. Jeśli objawy GERD są epizodyczne, można zastosować np. alginiany lub blokery H₂, natomiast przy objawach uciążliwych należy rozpocząć terapię za pomocą IPP – wyjaśniał dr hab. Michał Lipiński [5].

Mechanizm działania IPP polega na blokowaniu pompy protonowej znajdującej się w kanalikach wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka. Leki z grupy IPP hamują wydzielanie kwasu solnego skuteczniej niż blokery H₂, ponadto efekt ten utrzymuje się dłużej i nie podlega zjawisku tachyfilaksji. Z tego powodu IPP charakteryzują się znacznie większą efektywnością w leczeniu GERD [5]. Co ważne, IPP są zazwyczaj dobrze tolerowane, jeśli stosuje się je zgodnie ze wskazaniami. Dopiero długotrwałe ich przyjmowanie może się wiązać z zaburzeniami mikrobiomu jelitowego. Przy typowych objawach GERD terapię należy rozpocząć od podawania raz dziennie jednej dawki standardowej IPP przez 4–8 tygodni. Jeżeli po tym czasie pacjent nadal odczuwa uciążliwe objawy, należy zwiększyć dawkowanie IPP do dwóch dawek standardowych dziennie (2 razy po jednej dawce), a dodatkowo zalecić stosowanie leków o innym mechanizmie działania (np. alginianów lub leków prokinetycznych).

– Nicco inaczej wygląda postępowanie u pacjentów z objawami pozaprzyłykowymi. W takich przypadkach niezbędne jest sięgnięcie po opinie lekarzy innych specjalności: laryngologa, alergologa, pulmonologa, a także rozważenie różnych możliwych przyczyn GERD, takich jak infekcje, palenie tyto-

niu, alergię, stosowane leki, wysiłek głosowy oraz rodzinne obciążenie chorobami onkologicznymi. Trzeba pamiętać, że objawy pozaprzyłykowe mogą być spowodowane różnymi chorobami organicznymi, przykładowo przewlekła chrypka może być manifestacją raka krtani. Dlatego tak ważne jest, aby jak najszybciej wykluczyć choroby organiczne i nie przedłużać czasu do ich rozpoznania przez stosowanie leczenia empirycznego lekami gastroenterologicznymi. Jeśli jednak mamy pewność co do diagnozy GERD, należy rozpocząć terapię, stosując podwójną dawkę standardową IPP (2 razy dziennie po jednej dawce), i kontynuować ją przez 8–12 tygodni. Do IPP można dołączyć leki o innym mechanizmie działania – tłumaczył dr hab. Michał Lipiński.

Indywidualne podejście

Jak zaznaczył ekspert, w leczeniu GERD niezbędne jest spersonalizowane podejście do pacjenta. Sposób postępowania zależy od indywidualnych predyspozycji chorego oraz współistniejących chorób i tolerancji leków. Badania wykazały, że potrzeby terapeutyczne pacjentów zmienia m.in. występowanie przepukliny rozworu przełykowego przepony, co dotyczy ponad 60 proc. osób po 50. roku życia. U takich pacjentów dopiero zwiększenie dawki esomeprazolu do 80 mg na dobę (czyli podwojenie dawki standardowej) i stosowanie takiej terapii przez 4 tygodnie przynosi oczekiwany rezultat [6].

– Przy wyborze najwłaściwszego leku z grupy IPP, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których wskazane jest zastosowanie podwójnej dawki, warto uwzględnić siłę hamowania wydzielania kwasu solnego przez dany preparat. Różne leki z tej grupy hamują bowiem pompę protonową z różną siłą, co wykazała metaanaliza, uwzględniająca wyniki 57 badań, w których oceniano pH w żołądku po zastosowaniu różnych IPP. Siłę działania poszczególnych leków szacowano, porównując ją z siłą działania omeprazolu, którą określono jako 1. Stwierdzono, że siła działania pantoprazolu wynosiła 0,23, lanzoprazolu 0,90, esomeprazolu 1,6, a rabeprazolu 1,82. Lekami, które zdecydowanie się wyróżniały, były więc esomeprazol i rabeprazol – mówił dr hab. Michał Lipiński [7].

W innym badaniu autorzy określali czas po zastosowaniu różnych IPP, po którym pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wyniesie powyżej 4.

– Wartość pH powyżej 4 stwarza warunki do gojenia się zmian zapalnych w przełyku będących konsekwencją nadmiernego wydzielania kwasu solnego, dlatego tak ważne jest jej uzyskanie. W badaniu okazało się, że największą siłą inhibicji wydzielania kwasu solnego miał esomeprazol – podkreślał prelegent.

Co z chorobą oporną na leczenie IPP?

U ok. 10–40 proc. pacjentów z GERD objawy utrzymują się pomimo stosowania IPP, co określa się jako chorobę refluksową przełyku oporną na leczenie IPP.

– Żeby stwierdzić chorobę oporną na terapię IPP, musimy się upewnić, że pacjent przyjmował lek przez 8 tygodni w sposób optymalny, tj. zgodnie z zalecaniami, zarówno jeśli chodzi o dawkowanie, jak i czas przyjmowania. Badania wskazują, że aż 54 proc. pacjentów stosujących IPP przyjmuje je w sposób niewłaściwy, a najczęstszym błędem jest zazywanie leków po posiłku, podczas gdy należy



Fot. Termedia

” dr hab. Michał Lipiński: Jeśli mamy pewność co do diagnozy GERD, należy rozpocząć terapię, stosując podwójną dawkę standardową IPP (2 razy dziennie po jednej dawce), i kontynuować ją przez 8–12 tygodni. Do IPP można dołączyć leki o innym mechanizmie działania

” Rosnąca zachorowalność na GERD ma związek z powszechnym występowaniem środowiskowych czynników ryzyka, do których należą: palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, wysokokaloryczna dieta, brak aktywności fizycznej oraz wysoki wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI)

przyjmować je co najmniej 30 min przed posiłkiem. Przyczyną nieskuteczności IPP u niektórych pacjentów może być też zjawisko szybkiego metabolizmu tych leków, uwarunkowane polimorfizmem genu CYP2C19. Zjawisko to jest dosyć częste, a wśród osób rasy kaukaskiej może dotyczyć nawet 60–70 proc. Rozwiązaniem jest sięgnięcie po leki, które działają na inne szlaki metaboliczne, np. jeśli wcześniej był stosowany pantoprazol, to trzeba go zmienić na esomeprazol lub rabeprazol. Zgodnie z wynikami pracy japońskich naukowców opublikowanej w listopadzie 2020 r. pacjentów, którzy słabiej odpowiadają na leczenie IPP, można wskazać już po 2 tygodniach terapii. Oznacza to, że w niektórych przypadkach z decyzją o zmianie leku nie trzeba czekać 4 czy 8 tygodni. Kolejną przyczyną utrzymywania się objawów pomimo stosowania IPP jest tzw. refluks niekwaśny, który występuje u ok. 25–30 proc. pacjentów. U tych chorych problemem jest nie tylko kwas solny, dlatego należy zastosować u nich leki działające ochronnie, np. alginiany, które tworzą ochronną warstwę żelu o odczynie prawie obojętnym, utrzymującą się na powierzchni treści żołądkowej i zapobiegającą jej zarzucaniu do przełyku – wyjaśniał dr hab. Michał Lipiński [10, 11].

Piśmiennictwo

1. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD i wsp. Global prevalence and risk factors of gastro-esophageal reflux disease (GORD): systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2020; 10: 5814.
2. Riley CA, Wu EL, Hsieh MC i wsp. Association of gastroesophageal reflux with malignancy of the upper aerodigestive tract in elderly patients. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 144: 140-148.
3. Jiang G, Cai Y, Yi X i wsp. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. A retrospective study. J Med Virol 2020; 92: 2124-2129.
4. Lipiński M. Różne oblicza choroby refluksowej przełyku wymuszają indywidualne podejście do pacjenta. Czym dysponujemy? Lekarz POZ 2020; 6: 187-195.
5. Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. Lekarz POZ 2019; 5: 245-265.
6. Peng S, Xiao YL, Cui Y i wsp. High-dose esomeprazole is required for intraesophageal acid control in gastroesophageal reflux disease patients with hiatus hernia. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 893-898.
7. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U i wsp. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effect on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 19-31.
8. Miner PJ, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2616-2620.
9. Dent J. Review article: pharmacology of esomeprazole and comparisons with omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 (Suppl. 1): 5-9.
10. Lipiński M. Czy obecne podejście do terapii choroby refluksowej przełyku można zoptymalizować? Gastroenterologia Praktyczna 2020; 3.
11. Ogawa M, Arihiro S, Matsuhashi N i wsp. The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. Esophagus 2020; <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00792-z>