

Zarzucanie treści żołądkowej i/lub dwunastniczej do przełyku u pacjentów w wieku rozwojowym a skuteczność stosowanej terapii

Therapeutic problems associated with gastroesophageal or duodenal reflux in pediatric patients

Maciej Kaczmarski, Janusz Semeniuk, Katarzyna Sidor, Jolanta Wasilewska, Bożena Nowowiejska

III Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (1): 5–12

Słowa kluczowe: refluks żołądkowo-przełykowy, refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy, alergia pokarmowa, dzieci, leczenie.

Key words: gastroesophageal reflux, duodeno-gastroesophageal reflux, food allergy, children, therapy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski, III Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel. +48 85 742 22 71, faks +85 742 38 41, e-mail: mgkaczm@amb.edu.pl

Streszczenie

Wsteczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku (refluks żołądkowo-przełykowy) jest zjawiskiem fizjologicznym, często występującym u dzieci i młodzieży. Jego przejawem klinicznym są regurgitacje, ulewianie u niemowląt i odbijania, ból za mostkiem (zgaga?) lub dysfagia u dzieci starszych. Nasilenie częstości zwrotnego przemieszczania się treści żołądkowej i/lub dwunastniczej do przełyku skutkuje potencjalnym rozwojem choroby refluksowej. Obecnie jej leczenie sprowadza się głównie do hamowania wydzielania kwasu solnego przez leki – inhibitory pompy protonowej (IPP). Leczenie to nie zawsze jest skuteczne. W niniejszej pracy autorzy omawiają rolę wybranych czynników etiopatogenetycznych w rozwoju refluksu i choroby refluksowej, które nieuwzględniane w terapii kompleksowej rzutują na jej skuteczność. Są to: występujące w refluksie ontogenetyczne zaburzenia bariery antyrefluksowej (czynnościowe i anatomiczne), pogłębiające się wraz z wiekiem pacjenta; alergia pokarmowa determinująca rozwój refluksu żołądkowo-przełykowego wtórnego; potrzeba stosowania innych leków poza IPP w tej patologii oraz modyfikacja trybu życia leczonych pacjentów.

Sporadyczne lub wielokrotne (w umownej jednostce czasu) przemieszczanie się treści z żołądka i/lub dwunastnicy do przełyku określa się nazwą wstecznego odptywu (refluksu) żołądkowo-przełykowego (r.ż.p.) lub żołądkowo-dwunastniczo-przełykowego (r.ż.d.p.) [1–5].

Ostatnie 20-lecie obfituje w znaczącą liczbę publikacji medycznych zagranicznych i polskich poświęconych tej

Abstract

Gastro-esophageal reflux (GER) is considered a common physiological phenomenon in children and adolescents. Therewith associated most prevalent clinical manifestations are regurgitations in infants and toddlers and symptomatic heartburn in older children. Frequent repetitive episodes of backward flow of either gastric acid or duodenal content, or both, into the esophagus may lead to the development of oesophagitis and gastro-esophageal reflux disease (GERD). Current practice management guidelines in this condition are usually confined to the pharmacological inhibition of gastric secretion using inhibitors of proton pump (IPP), however, such treatment is not always effective. The authors of the present review discuss a possible role of some etiological factors in the development of GER and GERD, highlight the need of a complex therapy and emphasize the importance of potential pathogenic mechanisms that may influence therapeutic outcome in the disease. These are: the individual ontogenetic deterioration of anti-reflux barrier (both anatomical and functional) occurring in the primary GER and maturing with age, food allergy producing increased risk of the secondary GER, the need of introducing new drugs, other than IPP, and changes of lifestyle or nutritional habits in pediatric patients with GER.

problematyce klinicznej, w tym pochodzących również z III Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku. Dotyczą one dzieci, młodzieży i dorosłych i poruszają zagadnienia: definicji (zjawisko pierwotne, wtórne), częstości występowania, uwarunkowań przyczynowych i patogenetycznych, zasięgu anatomicznego wstecznego zarzucania (refluks wysoki, niski), fizjopatologii (granica

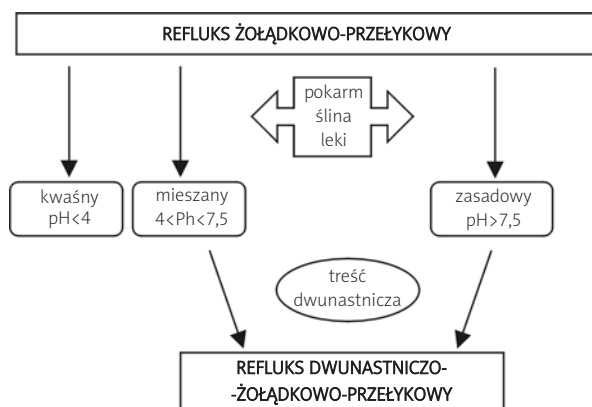
między fizjologią a chorobą), następstw klinicznych (refluks, choroba refluksowa z objawami typowymi, nietypowymi) oraz zasad leczenia [2, 3, 6–9].

Rozwojowi badań oraz popularyzacji klinicznej tego zagadnienia służy doskonalenie technik badawczych i metod diagnostycznych poprawiających wykrywalność refluksu, identyfikację chemiczną, a także chorobotwórcze oddziaływanie składników treści zarzucanej na błonę śluzową przełyku i narządy otaczające (przełykowa i pozaprzełykowa manifestacja choroby refluksowej) [2–4, 9, 10].

Dziś, po wielu latach codziennego spotykania się z tym problemem w pracy klinicznej, posługujemy się nowymi metodami badawczymi refluksu – takimi jak impedancja z pH-metrią czy Bilitec-2000. W oparciu o te metody potwierdzamy, że uznawaną dotychczas za standard diagnostyczny refluksu pH-metrią śródprzełykową diagnozujemy jedynie refluks kwaśny, wykrywając taki charakter treści zarzucanej do przełyku [2–5].

Zarówno zastosowanie tych nowych technik, jak i wyniki badań naukowo-klinicznych dostarczają nam wiedzy o tym, że znaczącą rolę patogenetyczną w uszkodzeniu błony śluzowej przełyku odgrywa także refluks mieszany lub zasadowy, zawierający różne składniki żołądkowej i/lub dwunastniczej treści, prowadząc do generowania określonych objawów klinicznych (ryc. 1, 2.) [4, 10, 11].

Lepsze poznanie istoty opisywanego zjawiska, wynikające z nowych możliwości badawczych refluksu w warunkach doświadczalnych i klinicznych, zmienia także nasze postępowanie w zakresie jego leczenia. Znajduje to odpowiednie odzwierciedlenie w zaleceniach Grupy Roboczej ESPGHAN ds. refluksu żołądkowo-przełykowego z lat 1993–2005 [2, 5, 12].



Ryc. 1. Rodzaj refluksu w zależności od odczynu treści zarzucanej do przełyku

Fig. 1. The kind of gastroesophageal reflux depending on pH of refluxate

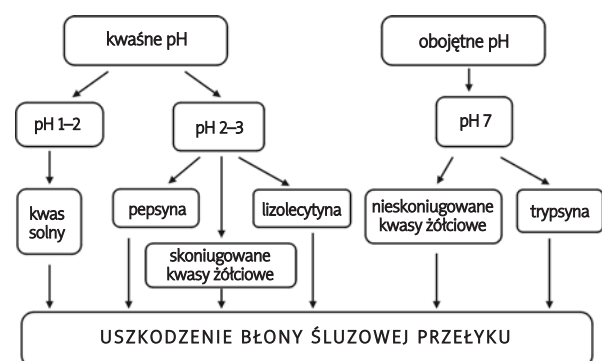
Pomimo tych zaleceń, wynikających ze stale pogłębianej znajomości etiopatogenezy wstecznego odpływu żołądkowo-przełykowego i/lub dwunastniczego, efekty lecznicze ich następstw, czyli choroby refluksowej przełyku, są zróżnicowane w poszczególnych ośrodkach klinicznych i nie do końca zadowalające. Dowodem praktycznym na to stwierdzenie jest konieczność powtarzania kuracji antyrefluksowej, zróżnicowany indywidualnie czas jej trwania oraz brak jednoznacznej odpowiedzi na częste pytanie rodziców leczonych dzieci i dorosłych pacjentów odnośnie czasu wyzdrowienia [2, 3, 5, 7, 13, 14].

W niniejszym opracowaniu autorzy przeprowadzają analizę pewnych uwarunkowań związanych z wstecznym zarzucaniem treści żołądkowej i dwunastniczej do przełyku oraz poszukują odpowiedzi na pytanie, czy na etapie zaleceń udzielanych pacjentom uwzględniono te uwarunkowania przyczynowe, które mogłyby wpływać lub wpływają na skuteczność zastosowanego leczenia (ustąpienie, nawroty objawów choroby refluksowej).

Wpływ wieku pacjenta

W odróżnieniu od lekarzy wieku dorosłego, pediatry zajmujący się refluksom mają szersze spojrzenie na ten problem kliniczny, gdyż w analizie przyczynowej refluksu żołądkowo-przełykowego uwzględniają cały okres rozwoju dziecka (od urodzenia do dojrzałości), prawidłowości lub nieprawidłowości okresu ciąży (np. wcześniactwo, dystrofia wewnątrzmaciczna i wady rozwojowe) oraz patologię postnatalną. Wszystkie te czynniki mogą pozostawać w związku przyczynowym z objawami r.ż.p. [2, 8, 15].

Obserwują oni proces wstecznego zarzucania treści pokarmowej od pierwszych godzin życia dziecka w kontekście pogranicza fizjologii i patologii. Przejawem kli-



Ryc. 2. Składniki treści wewnątrzżołądkowej uszkadzającej błonę śluzową przełyku w zależności od pH środowiska [26]

Fig. 2. The agents responsible for oesophageal mucosal injury [26]

nicznym tego stanu jest regurgitacja i/lub ulewianie pokarmu przez niemowlę. Regurgitacja jest dowodem biernego cofania się zawartości żołądkowej do gardła i jamy ustnej, czyli wiodącym objawem fizjologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego, pod warunkiem, że występuje ona sporadycznie i nie powoduje żadnych następstw klinicznych [3, 8, 12, 16].

Podłoże patogenetyczne tego objawu wynika z niedoskonałości funkcjonowania anatomicznych i czynnościowych mechanizmów antyrefluksowych, które doskonalą się wraz z wiekiem dziecka [15]. Jednakże, pomimo uznawania regurgitacji za łagodny objaw wstecznego zarzucania treści żołądkowej do przełyku, ustalenie, w którym miejscu kończy się stan fizjologiczny, a w którym zaczyna patologiczny (choroba refluksowa), jest trudną sprawą i winno być indywidualnie analizowane u każdego pacjenta. W wyznaczaniu tej granicy istotną rolę odgrywają: częstość i obfitość zarzucanej lub traconej treści pokarmowej (ulewanie), zachowanie się dziecka (niepokój, płacz), chęć lub brak chęci przyjmowania posiłku, zaburzenia przyrostu masy ciała oraz inne objawy, tj. zaburzenia snu czy świszczący oddech. Są to objawy zawsze niepokojące rodziców, które winien wnikliwie ocenić lekarz leczący dziecko lub pacjenta starszego [2, 3].

Tego typu dolegliwości dotyczą także niemowląt karmionych piersią w naszym kraju, ze względu na powszechność karmienia naturalnego, a rzadziej tych, które są karmione w sposób mieszany lub sztuczny [8, 17, 18].

Raport Międzynarodowej Grupy Ekspertów z 1998 r. zawiera praktyczne porady dotyczące opisanych objawów, koncentrując się m.in. na sposobie karmienia niemowląt ulewających oraz wyborze stosownej mieszanki mlecznej zawierającej składnik zagęszczający [12, 16]. Z analizy tego raportu wynika, że skuteczność terapeutyczna porad, które mają zapobiegać przede wszystkim rozwojowi choroby refluksowej, jest dyskusyjna. W niektórych zaleceniach można się nawet dopatrzeć sprzeczności w odniesieniu do istoty rozumienia wstecznego zarzucania zawartości żołądkowej do przełyku. Dla przykładu fragment porady o potrzebie redukcji jednorazowej objętości mieszanki podczas karmienia tych dzieci brzmi: „Redukcja objętości posiłku zmusza jednak do częstego karmienia dziecka, a tym samym zwiększa liczbę okresów poposiłkowych, po których występuje regurgitacja, tzw. refluks poposiłkowy. Z fragmentu tego wynika, że matka, realizując powyższe zalecenia, nieświadomie naraża swoje dziecko na częstsze epizody refluksu żołądkowo-przełykowego [12].

Dobrym przykładem refluksu poposiłkowego są objawy występujące u dzieci karmionych piersią „na żądanie” (regurgitacja i/lub ulewanie). Z naszych obserwacji klinicznych wynika, że każdorazowe (kilkanaście razy na dobę) przystawienie do piersi takiego niemowlęcia często skutkuje wywoływaniem refluksu poposiłkowego. W na-

stępstwie, u większości z tych dzieci zmienia się jakość problemu klinicznego (fizjologiczne ulewanie przeradza się w objawy nasilonego refluksu żołądkowo-przełykowego). Autorzy tej pracy zalecają matkom wprowadzenie 2–3-godzinnych odstępów czasowych w karmieniu, również w godzinach nocnych. Efekty doraźne i odległe tych zaleceń są na tyle zadowalające, że zazwyczaj nie zachodzi potrzeba wdrażania antyrefluksowego leczenia farmakologicznego. W przypadku niemowląt, u których korekta karmienia piersią nie skutkuje, proponujemy w żywieniu matki karmiącej czasową eliminację niektórych pokarmów, mając na względzie udział alergicznego czynnika pokarmowego w nasilaniu objawów refluksu. Jeśli korekta dietetyczna żywienia matki nie daje oczekiwanych efektów, dzieciom włączamy antyrefluksowe leczenie farmakologiczne, a często także leki antyalergiczne. Nie zalecamy natomiast zaprzestania żywienia naturalnego na korzyść rozpoczęcia żywienia sztucznego [18].

Wyjątek stanowią dzieci powyżej roku z objawami nasilonego refluksu żołądkowo-przełykowego lub choroby refluksowej dokarmiane piersią na żądanie zarówno w dzień, jak i w nocy. W tym przypadku proponujemy zaprzestanie karmienia naturalnego, co często skutkuje złagodzeniem lub ustąpieniem objawów refluksowych.

Co się tyczy zastosowania mieszanek mlecznych z dodatkiem składników zagęszczających, proponowanych w powyższym raporcie dzieciom z regurgitacją i z ulewaniem, wielośrodkowe wyniki badań dotyczące skuteczności tych zaleceń są zróżnicowane, kontrowersyjne [2, 3, 8, 12, 16–19].

Te kontrowersje znajdują potwierdzenie również w naszych obserwacjach, gdyż w codziennej pracy klinicznej rzadko uciekamy się do aplikacji tego typu mieszanek, m.in. dlatego, że adresatem tych zaleceń są dzieci ulewające, objęte opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Do kliniki natomiast trafiają pacjenci z ulewaniem, ale już z objawami zaawansowanej choroby refluksowej, u których stosowanie lecznicze tego typu mieszanek nie znajduje uzasadnienia. U znaczącej części z nich (ok. 40%) objawy refluksu żołądkowo-przełykowego rozwijają się na tle nadwrażliwości na białka mleka krowiego (reflaks żołądkowo-przełykowy wtórny) i wymagają zastosowania mieszanek leczniczo-odżywczych opartych na pełnych hydrolizatach białkowych.

Z rezerwą traktujemy także rekomendację, że mieszanki z dodatkiem środka zagęszczającego mogą być zalecane również dzieciom z zaburzeniami odżywiania (niemowlętom niedożywionym) [8].

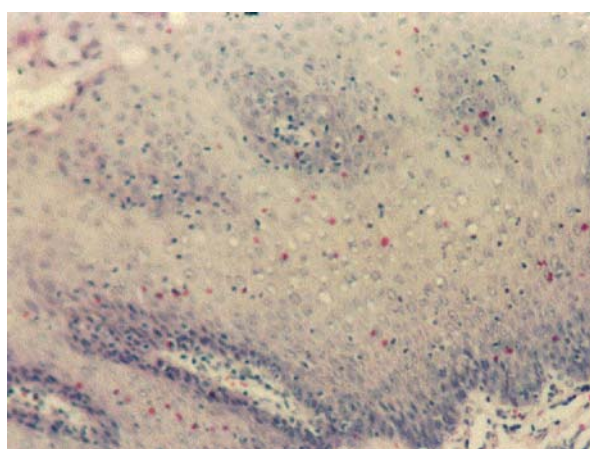
Nadwrażliwość pokarmowa a reflaks żołądkowo-przełykowy

Związek etiopatogenetyczny refluksu żołądkowo-przełykowego z alergią pokarmową znajduje potwierdzenie

Tabela I. Patogeneza zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego [27]

Table I. *The pathogenesis of gastrointestinal tract motility disorders [27]*

Stymulacja enteralna antygenami pokarmowymi
Indukcja aktywacji eozynofiliów i limfocytów Th2 (naciek komórkowy)
Wzmoczona (lokalna) produkcja eotaksyny, ekspresja receptora CCR ₃ , IL-5, IL-13
Naruszenie funkcji neuronów spłotu trzewnego (gromadzenie mediatorów w okolicy zakończeń synaptycznych)
Indukcja zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego



Ryc. 3. Błona śluzowa przełyku – nabłonek płaski z naciekiem zapalnym z licznymi eozynofilami (materiał własny)

Fig. 3. *The epithelium of oesophageal mucosa and infiltration with eosinophils (own material)*

zarówno w doniesieniach z literatury, jak i w badaniach własnych [2, 3, 20–24]. W naszych badaniach potwierdzono współistnienie alergii na białka mleka krowiego z kwaśnym refluksiem żołądkowo-przełykowym u 23,5% do 44,9% pacjentów w różnym wieku. Podobne wyniki uzyskali wcześniej autorzy włoscy [2, 3, 6, 24].

To niedoceniane skojarzenie alergii pokarmowej i refluksu żołądkowo-przełykowego może w zasadniczy sposób zmniejszać skuteczność leczenia antyrefluksowego, przy braku jednoczesnego wdrożenia diety eliminacyjnej i/lub leków antyalergicznych. Może także – poprzez opóźnienie dojrzewania anatomiczno-czynnościowego mechanizmów antyrefluksowych dokonujących się u dzieci – z wiekiem wydłużać znacząco czas leczenia choroby i sprzyjać nawrotom objawów klinicznych [2, 3, 15].

Znany bowiem jest fakt, że zaburzenia motoryczne górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego pozostają w ścisłym związku z procesem alergicznym indukowanym i podtrzymywanym przez zapalenie alergiczne

na tle nadwrażliwości pokarmowej [8, 20–22, 25, 26]. Udział przyczynowy i patogenetyczny alergii pokarmowej tego typu wynika z następujących faktów:

- przewód pokarmowy jest stałym miejscem kontaktu typu lokalnego lub ogólnoustrojowego z alergenami pochodzącymi ze spożywanych pokarmów,
- ma bardzo bogato rozwinięty układ immunologiczny GALT,
- w przewodzie pokarmowym dokonują się pierwotne zjawiska typowe dla alergii, będące wynikiem zapalenia alergicznego, tj. uczulenie i narządowe reakcje alergiczo-immunologiczne,
- narządy dotknięte procesem alergicznym są miejscem powstawania dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów.

Wśród pacjentów z alergią pokarmową IgE-zależną kontakt błony śluzowej żołądka z alergenem prowadzi do degranulacji komórek tucznych z wyzwoleniem mediatorów wpływających na czynność motoryczną przewodu pokarmowego (histamina, 5-hydroksytryptamina, prostaglandyny). U szczurów uczulonych na białko jaja kurzego prowokacja tym alergenem powoduje opóźnienie opróżniania żołądkowego oraz przejściowe zmniejszenie perystaltyki *antrum* [25, 26]. Ravelli i wsp. opisują, że prowokacja mlekiem krowim niemowląt uczulonych na te białka powodowała bradygastrię i opóźnienie opróżniania żołądka rejestrowane badaniem EGG [23]. Według Magazzu i wsp. w najczęstszych zespołach chorobowych wywołanych alergią na białka mleka krowiego, tj. refluksie żołądkowo-przełykowym, gastroenteropatii alergiczej i zapaleniu alergicznym błony śluzowej *rectum* (*proctocolitis*), w błonie śluzowej tych narządów stwierdza się patologiczny naciek eozynofilowy lub z innych komórek immunologicznie kompetentnych, co zostało potwierdzone w odpowiednich badaniach (tab. I, ryc. 3.) [21]. Również refluks żółciowy, według Murcha i wsp., często powoduje naciek eozynofilowy błony śluzowej przełyku, częściej niż refluks kwaśny [22].

Różnicowanie refluksu żołądkowo-przełykowego pierwotnego od wtórnego za pomocą klasycznych technik diagnostycznych (biopsja błony śluzowej, wielkość i charakter nacieku z limfocytów międzynabłonkowych, histochemiczne oznaczanie tenascyny – składowej błony podstawnej nabłonka) nie różnicuje tych jednostek chorobowych. Według Hogana i wsp. (tab. II) czynnikiem różnicującym jest potwierdzenie histochemiczne wzrostu eotaksyny w błonie podstawnej nabłonka błony śluzowej chorych z refluksiem i nadwrażliwością pokarmową. Pomocniczym może się także okazać fazowy zapis śródprzełykowego pH, rozstrzygający o podłożu alergicznym refluksu żołądkowo-przełykowego (ryc. 4.) [2, 3, 6, 24]. Oznacza to, że nierozpoznany proces alergiczy wpływa na przewlekłość, uporczywość i nawrotowość objawów refluksowych, obniżając zdecydowanie efekty zastosowanego leczenia farmakologicznego.

Leki stosowane w reflukście żołądkowo-przełykowym

Rewolucją w leczeniu reflukście żołądkowo-przełykowego było zastosowanie w latach 70. ubiegłego wieku leków hamujących wydzielania kwasu solnego poprzez zablokowanie receptora histaminy H₂ (leki antyhistaminowe – cimetydyna, ranitydyna, famotydyna). Od lat 80. leki te w znaczącym stopniu zostały zastąpione przez inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol). Przez trzy ostatnie dziesięciolecia te dwie grupy leków stanowią istotę pierwotnej farmakologicznej terapii antyrefluksowej [10].

Z bogatej literatury wynika, że inhibitory pompy protonowej skutecznie redukują niektóre objawy, np. zgagę, u chorych z refluksem (w 80–90%), co związane jest z gojeniem się stanu zapalnego błony śluzowej przełyku. Nie likwidują jednakże innych objawów klinicznych choroby refluksowej w szczególności pozaprzełykowych, takich jak kaszel czy chrypka. Wynika to z faktu, że leki te zmieniają wyłącznie pH zarzucanej treści, nie wpływając (pomiędzy leczenia) na objętość i częstotliwość zarzucanego refluksatu. Spostrzeżenie to zostało udokumentowane m.in. techniką wielokanałowej impedancji z pH-metrią [10].

Około 50% dzieci starszych lub dorosłych z chorobą refluksową przełyku zgłasza również objaw zwiększonej częstości odbijań, które są wynikiem połykania powietrza i rozciągania żołądka, z przejściową relaksacją dolnego zwieracza przełyku (d.z.p.) – jest to refluks gazowy. Nie pozostaje on w istotnym związku ani z liczbą kwaśnych, ani niekwaśnych epizodów refluksowych, co wykazali Brendenborg i wsp. [13].

Badanie wstecznego zarzucania treści żołądkowej do przełyku sprowadza się głównie do oceny skutków działania kwasu solnego na błonę śluzową dystalnej (dalszej) części tego narządu, z wywołaniem jej uszkodzenia (*esophagitis*), chociaż w badaniu endoskopowym u znaczącej grupy pacjentów nie potwierdza się tego typu uszkodzenia [2, 3, 14].

Groźniejszym w skutkach klinicznych jest sięganie treści refluksowej do odcinka proksymalnego przełyku, z indukowaniem objawów laryngologicznych lub z układu oddechowego. Uważa się, że zasięg refluksatu do proksymalnej części przełyku jest determinowany głównie jego objętością, związaną ze stopniem wypełnienia żołądka [7].

Objętość treści żołądkowej zależy od rodzaju spożywanego posiłku, połykanego powietrza, szybkości opróżniania żołądka oraz kwasoty jego zawartości. Po każdym spożytym posiłku maksymalna objętość żołądka zmniejsza się do minimalnej wartości w przerwie międzyposiłkowej (głodzenia). Emerenziani i wsp., badając metodą impedancji elektrycznej i pH w fazie poposiłkowej (do 1 godz.) oraz w fazie głodzenia (1 godz. przed kolejnym posiłkiem) stopień i charakter treści zarzucanej do przełyku, wykazali u 37 dorosłych z chorobą refluksową przełyku,

Tabela II. Różnicowanie reflukście żołądkowo-przełykowego pierwotnego od wtórnego, wywołanego alergią na białka mleka krowiego [27]

Table II. Differential diagnosis of primary GER and GER associated with CMA [27]

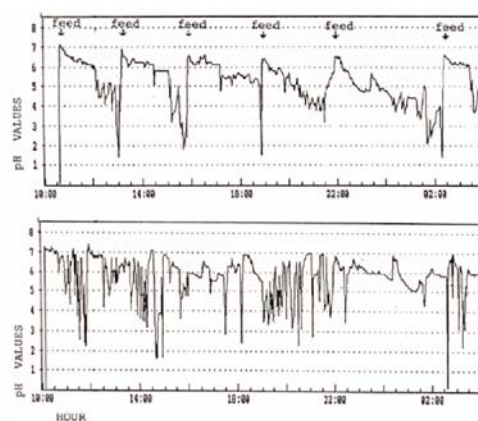
Klasykne techniki diagnostyczne, tj. gastroscopia i biopsja błony śluzowej przełyku, nie różnicują tych dwóch jednostek chorobowych.

Stwierdzana eozynofilia błony śluzowej przełyku (naciek) jest podobna.

Naciek z JEL z nieregularnym zarysem jądra komórkowego – CINC (*cells irregular nuclear contours*) – podobny.

Tenascyna (histochemicznie – składowa błony podstawnej nabłonka) również nie różnicuje tych chorób.

Czynnik różnicujący: wzrost eotaksyny (histochemicznie) w błonie podstawnej epitelium chorych z GER + CMA.



Ryc. 4. Typowy zapis badania pH-metrycznego przełyku u pacjenta z alergią na białka mleka krowiego

Fig. 4. Cow's milk allergy and patient's pH recording

że większa liczba epizodów refluksowych, osiagających odcinek proksymalny przełyku, dotyczyła okresu poposiłkowego. Prawie 75% tych epizodów sięgało do części środkowej przełyku (13 cm > d.z.p.), a 50% osiagało jego część górną (20 cm > d.z.p.). W okresie międzyposiłkowym (głodzenia) odsetek ten wynosił odpowiednio 60% i 30%. Autorzy ustalili także, że w czasie przerwy międzyposiłkowej 65% refluksatów miało charakter kwaśny, 29% słabo kwaśny, a 5% słabo alkaliczny; natomiast bezpośrednio po posiłku 51% zawartości przełykowej miało charakter kwaśny, 41% słabo kwaśny, a 7% słabo alkaliczny [7].

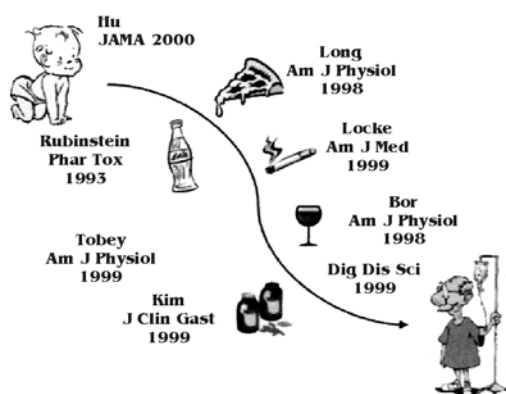
Jak wynika z tych rozważań, wydzielanie kwasu solnego i kwaśny charakter refluksatu w przełyku odgrywają istotną rolę etiopatogenetyczną w chorobie refluksowej, stąd największą uwagę w terapii przywiązuje się do ha-

mowania wydzielania HCl. W kompleksowym rozumieniu choroby nie można jednak pominąć wpływu zaburzeń motorycznych, które dotyczą przełyku, żołądka i dwunastnicy, co oznacza, że powyższą terapię należy poszerzać o grupę leków prokinetycznych. Jest to szczególnie ważne w wieku rozwojowym, kiedy w pierwotnym refluksie żołądkowo-przełykowym dominują opóźnione w sensie ontogenetycznym mechanizmy dojrzewania bariery antyrefluksowej [15]. Zastosowanie tej grupy leków prokinetycznych, poprawiających sprawność tych mechanizmów, wiąże się jednak z daleko posuniętą ostrożnością. Powściągliwość ta wynika z doniesień o zagrożeniach związanych z zastosowaniem cisapridu (efekty uboczne), które zostały opisane przede wszystkim u osób dorosłych, przyjmujących duże dawki tego leku [14, 28, 29].

Jak wynika z dalszych rozważań, omawiane przez autorów niniejszej pracy czynniki w dużej części odpowiadają nie tylko za wzrost wydzielania kwasu solnego w żołądku, ale także za zaburzenia motoryki przełyku i żołądka (pierwotne lub wtórne).

Zachowując pełną ostrożność w tym względzie w pediatrii, przede wszystkim poprzez wykonanie zapisu EKG u leczonego pacjenta i obliczenie odcinka QTc oraz przestrzegając dawki terapeutycznej, zdecydowanie podnosimy efektywność leczenia antyrefluksowego w formie skojarzonej (IPP + lek prokinetyczny) [2, 3, 28]. Wydaje się, że niepowodzenia lecznicze u części dorosłych z refluksem żołądkowo-przełykowym mogą być spowodowane niedocenianiem roli zaburzeń motorycznych tych narządów.

Nie poleca się w przewlekłym stosowaniu u tych chorych metoklopramidu jako leku prokinetycznego,



Ryc. 5. Różne czynniki współdziałające w uszkodzeniu błony śluzowej przełyku w przypadku refluksu żołądkowo-przełykowego [1]

Fig. 5. Different factors contributing in impairment of oesophageal mucosa in gastroesophageal reflux [1]

ponieważ daje on często objawy uboczne pozapiramidowe. Spośród trzech najlepiej poznanych leków o działaniu prokinetycznym, dwa z nich – metoklopramid i domperidone – opierają swoje działanie na mechanizmach farmakologicznych (antydotaminergicznym i cholinergicznym), wpływając na przyspieszanie opróżniania żołądka [28–30].

Cisaprid ma znaczącą przewagę nad tymi dwoma lekami, gdyż jego działanie farmakologiczne wynika z kilku mechanizmów, odgrywających rolę we wstecznym zarzucaniu treści żołądkowej. Pobudzając presynaptyczne receptory serotoninericzne 5HT₄ i uwalniając acetylocholinę z neuronów spłotów śródściennych warstwy mięśniowej przewodu pokarmowego, przyspiesza opróżnianie żołądka i klirens oczyszczania przełyku, zwiększa napięcie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku oraz wspomaga koordynację połączenia żołądkowo-dwunastniczego [28].

W pediatrii często stosowanym lekiem w zwalczaniu regurgitacji, ulewań i bólu w refluksie żołądkowo-przełykowym jest także trimebutyna. Zadowalające efekty po zastosowaniu tego preparatu wynikają z pobudzenia receptorów enkefalinergicznymi zwojów śródściennych ściany przewodu pokarmowego (μ , δ , κ). Pobudzenie to stymuluje amplitudę skurczów przełyku i poprawia koordynację połączenia antralno-dwunastniczego. Wskazaniem do stosowania tego leku jest przede wszystkim refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy. W przypadku chorych z bólami brzucha na tym tle oddziaływanie tego leku na odpowiednie receptory wywołuje efekt spazmolityczny i przynosi ulgę [1, 28].

Nie należy również zapominać o przełomie nocnym w produkcji kwasu solnego (*acide break-through*) u tych chorych, którzy przyjmując leki hamujące wydzielanie kwasu solnego (PPI), powinni czasowo zastosować blocker receptora H₂ histaminy w dawce nocnej (np. ranitydyna) [2, 10, 29, 30].

Modyfikacja trybu życia pacjentów

Niemal wszystkie zalecenia dotyczące leczenia choroby refluksowej przełyku zawierają wskazówki dotyczące modyfikacji trybu życia pacjenta. Dotyczą one m.in. odpowiedniej pozycji ułożeniowej, redukcji nadmiernej wagi, ograniczenia palenia papierosów (narażenie bierne i czynne), ograniczenia używek (kawa, herbata, alkohol) czy innych nawyków żywieniowych, np. czasu spożycia posiłku (przed snem). Niekorzystny wpływ tych czynników na stan błony śluzowej przełyku przedstawia ryc. 5.

Niektóre z nich wymagają komentarza, gdyż są odmiennie w wieku rozwojowym w porównaniu z wiekiem dorosłym. Każdy może jednakże znacząco zakłócać proces leczenia antyrefluksowego, gdyż prawdopodobieństwo ich działania jest związane z określonym wiekiem chorego.

W wieku niemowlęcym i poniemowlęcym obserwuje się powszechne spożywanie soków przecierowych (butelki, kartony), co według autorów znacząco wpływa na wyzwalanie lub nawroty objawów refluksowych u dzieci. To działanie wynika z niskiej kwasoty spożywanego soku, zbliżonego do pH śródprzełykowego, takiego, jaki występuje w refluksie kwaśnym ($\text{pH} < 4$). Spożywanie przez dzieci czekolady i innych słodczy, a przez osoby starsze używek (tytoń, kawa, alkohol) stymuluje albo do wydzielania HCl, albo obniżania napięcia spoczynkowego dolnego zwieracza przełyku. [31].

Niewłaściwe i zbyt późno spożywane posiłki (tuż przed snem) wyzwalają mechanizmy refluksowe poprzez nadmierną produkcję gazów związaną z procesami trawienia i wzrost ciśnienia śródbrzusznego, co sprzyja ich nasileniu szczególnie w nocy.

Również pokarmy tłuste, tj. wyroby czekoladowe, zmniejszają napięcie spoczynkowe d.z.p. poprzez m.in. wpływ na wydzielanie hormonów żołądkowo-jelitowych (głównie CCK-PZ) lub poprzez uaktywnienie odruchów automatyzmu nerwowego. Z tym ostatnim należy również wiązać niekorzystny wpływ stresu, który przyczynia się do powstania zaburzeń motorycznych zarówno górnego (reflusu), jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (biegunka) [8].

Unormowanie trybu życia w szerokim znaczeniu obejmuje: rodzaj, częstość, charakter i czas spożywanych posiłków, co wiąże się nie tylko z poprawą procesów trawienia i wchłaniania, ale także z założeniem, że wsteczne zarzucanie treści żołądkowo-przełykowej jest zjawiskiem dietozależnym.

W tej kategorii działań mieszczą się również: zapobieganie nadwadze, niekrępowanie powłok brzusznych niemowlęcia czy właściwe ułożenie pozycyjne podczas snu, zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów.

Omawiane czynniki nie mogą ująć uwadze w kompleksowym leczeniu chorych z refluksiem żołądkowo-przełykowym. Do lekarza leczącego tych pacjentów należy właściwa praca edukacyjna, która powinna objąć także rodziny leczonych dzieci.

Istnieje grupa chorych dzieci z ewidentnymi objawami klinicznymi refluksu żołądkowo-przełykowego, których rodziców uspokaja się wynikami negatywnymi badań dodatkowych (np. rtg. przełyku z kontrastem, wynik pH-metrii). Chorym tym z tego powodu nie zaleca się odpowiedniego leczenia. To jest również jedna z przyczyn niewłaściwego rozumienia choroby refluksowej, opartej na zróżnicowanej wartości diagnostycznej (czułość i swoistość) wykonanego badania dodatkowego.

W tej grupie chorych objawem przesądającym o istnieniu czynnego problemu klinicznego, oprócz objawów zgłaszanych przez pacjenta lub jego rodziców, jest poranny nieświeży zapach z ust (w każdym wieku). Dopóty, dopóki ten objaw występuje, pacjenta należy leczyć (leki

antyrefluksowe). W dalszym zaś postępowaniu, kiedy ten objaw u chorego pojawia się sporadycznie, należy stosować terapię doraźną (podaż leku na żądanie). Jest to w naszym przekonaniu najczulszy i najtańszy test biologiczny wskazujący niezawodnie na istnienie czynnego refluksu żołądkowo-przełykowego u danej osoby.

Piśmiennictwo

1. Kaczmarek M, Wierciński R, Porowski T. Odpyły dwunastniczo-żołądkowy. *Pol Tyg Lek* 1986; 41: 420-24.
2. Semeniuk J, Kaczmarek M. Gastroesophageal reflux in children and adolescents. Clinical aspects with special report to food hypersensitivity. *Adv Med Sci* 2006; 51: 327-35.
3. Semeniuk J, Kaczmarek M. Gastroesophageal reflux (GER) in children and adolescents with regard to food intolerance. *Adv Med Sci* 2006; 51: 321-26.
4. Vaezi MF, Richter JF. Duodenogastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 719-29.
5. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D i wsp. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report of working group on gastro-oesophageal reflux disease. *Europ J Pediatr* 1993; 152: 704-11.
6. Cavataio F, Jacono G, Montalto G i wsp. Clinical and pH-metric characteristics of gastroesophageal reflux secondary to cow's milk proteins allergy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 51-6.
7. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K i wsp. Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1251-56.
8. Orenstein S. Regurgitation & GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (suppl. 1): S16-18.
9. Szczepański M, Kaczmarek M, Semeniuk J. Aspekty kliniczne odpyły żołądkowo-przełykowego. *Pol Tyg Lek* 1986; 41: 458.
10. Tamhankar AP, Peters JH, Portale G i wsp. Omeprazole does not reduce gastro-oesophageal reflux: new insight using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 888-97.
11. Bor S. Impairment of mucosal resistance. W: Barrett's esophagus. *Giuli R. (red.). John Libbey Eurotext* 2003; 22-25.
12. Vandenplas Y, Belli D, Cadranet S i wsp. Dietary treatment for regurgitation – recommendations from a working party. *Acta Pediatr* 1998; 87: 462-68.
13. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R i wsp. Relationships between air swallowing, intragastric air, belching and gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 341-7.
14. Colletti RB, Di Lorenzo C. Overview of pediatric gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S7-S11.
15. Fyderek K. Rozwój ontogenetyczny oraz fizjologia czynności motorycznej przewodu pokarmowego. W: Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego u dzieci i młodzieży. *Ryżko J, Socha J (red.). PZWL, Warszawa* 2004; 13-28.
16. Vandenplas Y, Belli D, Benhomou PH i wsp. Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal. *Acta Pediatr* 1996; 85: 531-34.
17. Heacock HJ, Jeffrey HE, Baker IL i wsp. Influence of breast versus formula milk on pathophysiological reflux in healthy infants. *Nutrition* 1992; 14: 41-46.

18. Eljasiewicz E, Kaczmarek M, Krasnow A i wsp. Objawy kliniczne nadwrażliwości pokarmowej u dzieci karmionych piersią. *Nowa Pediatria* 2000; 21: 11-16.
19. Vanderhoof JA, Moran JR. Efficacy of pre-thickened infant formula: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr* 2003; 42: 483-95.
20. Kimber I, Dearman RJ. Factors affecting the development of food allergy. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 435-9.
21. Magazzu G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (6 suppl. 1): 65-8.
22. Murch SH. The immunologic basis for intestinal food allergy. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 552-57.
23. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S i wsp. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 59-64.
24. Staiano A, Troncone R, Simeone D i wsp. Differentiation of cows' milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995; 73: 439-42.
25. Catto-Smith AG, Patrick MK, Scott RB i wsp. Gastric response to mucosal IgE-mediated reactions. *Am J Physiol* 1989; 257: 704-8.
26. Catto-Smith AG, Tan D, Gall DG i wsp. Rat gastric motor response to food protein-induced anaphylaxis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1505-13.
27. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB i wsp. A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nature Immunol* 2001; 2: 353-60.
28. Celińska-Cedro D, Ryżko J. Farmakoterapia zaburzeń czynnościowych. W: *Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego u dzieci i młodzieży*. Ryżko J, Socha J (red.). PZWL, Warszawa 2004; 236-45.
29. Stasiewicz J. Zapalenie przełyku wywołane żarciem treści żołądkowej (refluks esophagitis). W: *Leczenie chorób przewodu pokarmowego*. Stasiewicz J (red.). PZWL, Warszawa 1999; 34-62.
30. Kwiecień S, Konturek S. Choroby czynnościowe przewodu pokarmowego. W: *Gastroenterologia w praktyce*. Gabryelewicz A (red.). Biblioteka Lekarza Praktyka. PZWL, Warszawa 2002; 101-7.
31. Ciok J. Rola żywienia w chorobie refluksowej przełyku. *Nowa Medycyna. Gastroenterologia i Żywnienie* 1999; 10: 3-6.