

**Maria Janiak**

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Terapia uzupełniająca (dodana) w leczeniu choroby refluksowej przełyku

## Streszczenie

Wśród powszechnie stosowanych leków w terapii choroby refluksowej przełyku (ChRP) złotym standardem pozostają leki przeciwwydzielnicze, a wśród nich inhibitory pompy protonowej (IPP). Istotnym problemem spotykanym w codziennej praktyce lekarskiej jest brak poprawy lub nawrót dolegliwości po zakończonym sukcesem leczeniu zaostrzenia ChRP. Uzupełniającą terapię stanowią leki uwzględniające patomechanizm choroby – prokinetyki oraz szeroki asortyment produktów leczniczych wspomagających leczenie przeciwwydzielnicze. Są to preparaty gojące zmiany w błonie śluzowej, osłaniające ją oraz neutralizujące kwasową warstwę na powierzchni treści pokarmowej. Trójskładnikowy preparat zawierający węglan wapnia, alginian sodu oraz ekstrakt z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej (Mucosave®) znalazł zastosowanie u pacjentów z ChRP zarówno jako terapia dodana do IPP, jak i w monoterapii.

## Słowa kluczowe

choroba refluksowa przełyku, inhibitory pompy protonowej, alginiany, kwaśna kieszeń, prokinetyki, oliwka europejska, opuncja figowa, Mucosave®

## Definicja choroby refluksowej przełyku

Choroba refluksowa przełyku (ChRP) stanowi przyczynę częstych porad w gabinecie lekarza rodzinnego. Wynika to z dużej częstości jej występowania oraz nawrotowości po zakończonej terapii. Jest to schorzenie przewlekłe. Choroba refluksowa przełyku nieleczona lub o ciężkim przebiegu może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak zwężenie przełyku oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. Schorzenie to przyczynia się do pogorszenia

jakości życia i aktywności zawodowej, zmniejszając zarówno ogólne dobre samopoczucie, jak i wydajność pracy, szczególnie po nieprzespanej nocy z powodu występowania objawów nocnych. Choroba refluksowa przełyku należy do częstych schorzeń przewodu pokarmowego. W badaniach populacyjnych ogólna częstość występowania objawów ChRP co najmniej raz w tygodniu wynosi ok. 13% [1]. Światowe dane epidemiologiczne wskazują, że ChRP występuje najczęściej w krajach Europy Południowo-Wschodniej. Według zespołu angielskich

autorów ponad miliard ludzi na całym świecie ma rozpoznawaną ChRP (średnia częstość występowania tej choroby to 13,98%). W Polsce wg tych samych autorów ponad 35% pacjentów ma objawy refluksu, a u 80% chorych stwierdza się w ciągu jednego roku nawrót dolegliwości po zakończeniu leczenia [2].

W społeczeństwach, w których ChRP występuje częściej, obserwuje się konsekwencje ekonomiczne. W USA, gdzie częstość występowania tego schorzenia jest niższa niż w Polsce (19,55%), obliczono, że koszty opieki zdrowotnej i utraty produktywności (wizyta lekarska, koszty leków, koszty badań i hospitalizacji) oraz koszty pośrednie (liczba dni z całkowitą utratą produktywności i liczba dni z niższą funkcjonalnością co najmniej o 30%) tej jednostki chorobowej wynoszą 24 mld dolarów rocznie.

Montrealaska definicja ChRP pozawala ją rozpoznać w przypadku zarzucania treści żołądkowej do przełyku powodującego kłopotliwe objawy i/lub powikłania. Rozpoznanie choroby może być ustalone również tylko na podstawie występowania u pacjenta dokuczliwej zgagi. Za dokuczliwe uznaje się objawy negatywnie wpływające na jakość życia pacjenta. Najczęściej są to objawy o łagodnym nasileniu zgłaszane co najmniej 2 razy w tygodniu lub cięższe występujące co najmniej raz w tygodniu.

Konsensus z Montrealu wyróżnia zespoły przełykowe i pozaprzełykowe ChRP (tab. 1). Zespoły przełykowe zostały podzielone na zespoły objawowe i zespoły z uszkodzeniem przełyku. Do objawowych zespołów przełykowych zalicza się typowy zespół refluksowy z dokuczliwą zgagą i/lub regurgitacjami. W tym zespole mogą występować również ból w nadbrzuszu i zaburzenia snu. W przypadku objawowego zespołu bólu w klatce piersiowej jedynym lub dominującym objawem choroby jest ból. Zespoły przełykowe z uszkodzeniem przełyku to: refluksowe zapalenie przełyku, refluksowe zwężenie przełyku, przełyk Barretta, rak gruczołowy przełyku. W grupie zespołów pozaprzełykowych wyodrębnione zostały zespoły o udokumentowanym związku z refluksem, obejmujące kaszel, zapalenie

krtani, astmę i nadżerki szkliwa zębów, oraz zespoły o związku z ChRP nie do końca potwierdzonym, tj. zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie ucha środkowego i idiopatyczne zapalenie płuc.

Pośród wielu czynników prowadzących do powstania tej choroby najistotniejszym jest refluks treści żołądkowej do przełyku spowodowany zaburzeniami czynności motorycznej dolnego zwieracza przełyku. Innymi elementami składającymi się na patofizjologię są: nieefektywna motoryka przełyku, brak prawidłowego oczyszczania przełyku z refluksatu.

### Leczenie choroby refluksowej przełyku

Wielopostaciowość zespołów wywołanych refluksem sprawia, że chorzy szukają pomocy u lekarzy różnych specjalności. W praktyce klinicznej zdarza się, że terapia zalecana przez specjalistów (której ubocznym działaniem jest rozluźnianie napięcia w dolnym zwieraczu przełyku) nasila objawy nierozpoznanego refluksu.

Istotnym problemem spotykanym w codziennej praktyce lekarskiej jest brak poprawy lub nawrót dolegliwości u pacjentów z rozpoznaną ChRP. U większości chorych dolegliwości pojawiają się ponownie w ciągu roku od zakońzonego sukcesem leczenia ostrej fazy choroby.

Wśród powszechnie stosowanych leków złotym standardem pozostają leki przeciwwydzielnicze, a wśród nich inhibitory pompy protonowej (IPP), które poprzez blokowanie pomp protonowych hamują wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Dla osiągnięcia odpowiedniego efektu terapeutycznego ważne jest poinformowanie chorego o konieczności zachowania odpowiedniego odstępu czasowego między zastosowaniem leku a spożyciem posiłku – lek należy przyjąć na 30–60 minut przed posiłkiem. Wyjątek stanowią preparaty dwufazowe, które mogą być przyjmowane niezależnie od czasu spożycia pokarmu. Ze względu na potencjalne wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych

Tabela 1. Montrealaska definicja choroby refluksowej

Zespoły przełykowe		Zespoły pozaprzełykowe	
objawowe	z uszkodzeniem przełyku	uznane	proponowane
<ul style="list-style-type: none"> <li>• typowy zespół refluksowy</li> <li>• refluksowy ból w klatce piersiowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• refluksowe zapalenie przełyku</li> <li>• zwężenie refluksowe</li> <li>• przełyk Barretta</li> <li>• gruczolakorak przełyku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kaszel refluksowy</li> <li>• refluksowe zapalenie krtani</li> <li>• astma refluksowa</li> <li>• nadżerki na zębach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie gardła</li> <li>• zapalenie zatok</li> <li>• idiopatyczne włóknienie płuc</li> <li>• nawracające zapalenie ucha środkowego</li> </ul>

długotrwałym stosowaniem IPP należy dążyć do przyjmowania ich w najniższej skutecznej dawce oraz możliwego skrócenia czasu ich podawania. U większości chorych objawy i zmiany zapalne w przełyku ustępują pod wpływem 8–12-tygodniowej terapii. Leczenie podtrzymujące jest wymagane u pacjentów z powikłaniami ChRP. W leczeniu podtrzymującym w objawowej ChRP powinna być stosowana najmniejsza skuteczna dawka.

### Terapia dodana w leczeniu choroby refluksowej przełyku

W codziennej praktyce lekarza gastroenterologa często spotykanym problemem jest brak poprawy po standardowym leczeniu przeciwwydzielniczym. Z uwagi na przyczyny powstawania ChRP wydaje się, że leczenie zmniejszające wydzielanie żołądkowe może nie być wystarczającą terapią przynoszącą ulgę choremu.

Poprawa jakości życia i zmniejszenie nawrotowości oraz częstości występowania ChRP jest wielkim wyzwaniem nie tylko dla gastroenterologów, lecz także dla lekarzy innych specjalności, ponieważ wiele postaci ChRP wymaga interdyscyplinarnej opieki nad pacjentem.

Uzupełniającą terapię ChRP stanowią leki uwzględniające patomechanizm choroby – prokinetyki oraz szeroki asortyment produktów leczniczych wspomagających leczenie przeciwwydzielnicze. Należą do nich preparaty gojące zmiany w błonie śluzowej, osłaniające ją (zaburzenia integralności błony śluzowej przełyku w wyniku uszkadzającego działania refluksatu [3]) oraz neutralizujące kwasową warstwę na powierzchni treści pokarmowej.

Działanie prokinetyków uwzględnia patomechanizm choroby, przez co jest ukierunkowane na leczenie najczęstszych przyczyn refluksu. Znane są badania potwierdzające skuteczność terapii poprzez zmniejszenie nawrotowości, zwłaszcza w otolaryngologicznych postaciach ChRP. Znajdują one zastosowanie – podobnie jak tzw. terapia dodana – szczególnie w postaciach ChRP z udziałem refluksu proksymalnego i niekwaśnego. Lekiem potencjalnie wpływającym na poprawę opróżniania żołądka jest itopryd będący antagonistą receptora D2. Dołączenie tego leku może być korzystne u chorych z ChRP zgłaszających objawy dyspeptyczne. Itopryd – jedyny bezpieczny prokinetyk na polskim rynku farmaceutycznym – działa poprzez zwiększenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku i przyspieszenie opróżniania żołądka w wyniku pobudzenia perystaltyki jego trzonu, co skutkuje zmniejszoną

liczbą epizodów refluksowych. Itopryd znajduje zastosowanie również w refluksach niekwaśnych, gdyż działa niezależnie od pH zarzucanej treści. Ze względu na niskie ryzyko działań niepożądanych może być stosowany także w terapii długoterminowej. Pokarm nie wpływa na biodostępność leku, co pozwala na przyjmowanie tego preparatu bez reżimu czasowego – chory nie musi pozostawać na czczo [4]. Pozytywne doświadczenia w stosowaniu wybranych prokinetyków oparte na codziennej praktyce lekarskiej nie mają odzwierciedlenia w wytycznych dotyczących postępowania w chorobie refluksowej. Powyższy fakt może wynikać z nieznamomości itoprydu w wielu krajach europejskich, skąd pochodzi większość ekspertów.

Na naszym rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty osłaniające miejscowo śluzówkę przed szkodliwym działaniem kwasu, preparaty z egzogennym kwasem hialuronowym i siarczanem chondroityny z poloksamerem 407 ułatwiającym adhezję kompleksu do błony śluzowej przełyku (gojenie, lepsze nawilżenie błony śluzowej gardła i krtań), alginiany z lekami zobojętniającymi (neutralizują kwasową warstwę na powierzchni pokarmu i znacznie oddalają strefę zmiany pH od połączenia żołądkowo-przełykowego), preparaty działające powierzchniowo.

Wszystkie te produkty mogą być stosowane doraźnie w celu złagodzenia występujących okresowo objawów ChRP lub jako terapia dodana do leczenia hamującego wydzielanie kwasu. Należy mieć świadomość, że nie zapewniają one długotrwałej kontroli objawów, wyleczenia zmian zapalnych w przełyku i nie zapobiegają powikłaniom ChRP. Główną ich zaletą jest szybkie zmniejszenie objawów, a także wspomaganie podstawowego leczenia przeciwwydzielniczego i zmniejszanie nawrotowości ChRP. Inną istotną zaletą terapii dodanej jest łagodzenie objawów choroby w okresie, gdy IPP muszą być odstawione w celu uniknięcia w planowanych badaniach diagnostycznych wyników fałszywie ujemnych (wymagany czas oczekiwania bez leczenia hamującego wydzielanie żołądkowe na wykonanie badań dodatkowych: gastroskopia z testem ureazowym, impedancja przełykowa z pH-metrią).

### Mucosave®

W ostatnim czasie na polskim rynku farmaceutycznym pojawił się złożony produkt leczniczy zawierający preparaty zarówno zabezpieczające przed cofaniem się refluksatu, jak i osłaniające błonę śluzową przełyku – Mucosave®. W skład tego trójskładnikowego produk-

tu wchodzi węglan wapnia, alginian sodu oraz ekstrakty z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej. *Opuntia ficus-indica* to dwuliścienna roślina okrytozalążkowa należąca do rodziny *Cactaceae* rosnąca na półpustynnych obszarach na całym świecie i uprawiana głównie w regionie Morza Śródziemnego oraz w Ameryce Środkowej. Zarówno owoce, jak i ich kladoidy (gałęzie przekształcone w kształt liści) znalazły zastosowanie w wielu farmaceutykach na świecie. Śluz opuncji *ficus-indica*, tworzony głównie przez arabinogalaktan i kwas galakturonowy, tworzy warstwę ochronną, co jest wykorzystywane w procesach gastroprotekcyjnych [5]. Powyższe doświadczenia pochodzą z tradycyjnej medycyny sycylijskiej (zjawisko mukoadhezji). To właśnie polisacharydy z opuncji figowej odpowiadają za właściwości mukoadhezyjne całego kompleksu Mucosave®.

Z kolei *Olea europaea* L. (drzewo oliwne) to wiecznie zielone śródziemnomorskie drzewo należące do rodziny *Oleaceae*. Ekstrakty z liści oliwnych były szeroko stosowane w medycynie tradycyjnej w wielu krajach europejskich i śródziemnomorskich od czasów starożytnych (zapobiegają tworzeniu się uszkodzeń stresowych żołądka w modelach doświadczalnych). Inne biologiczne właściwości liści oliwnych to działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, kojące i łagodzące. Badania kliniczne wykazują skuteczność i bezpieczeństwo wyrobu medycznego opartego na alginianie, węglanie sodu w połączeniu z mieszanką ekstraktów z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej w monoterapii objawowej ChRP [5].

Randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepią próbą i placebo wykazało korzystny wpływ trójskładnikowego wyrobu medycznego na błonę śluzową przełyku. U pacjentów z refluksem przełykowym po 2-miesięcznej monoterapii uzyskano istotną redukcję objawów. Częstość występowania zgagi zmniejszyła się aż 5-krotnie w porównaniu z grupą kontrolną, a zastosowaną terapię tym trójskładnikowym wyrobem medycznym oceniono jako bezpieczną i dobrze tolerowaną [5].

Ekstrakt Mucosave®, jak sugeruje nazwa, wykazuje właściwości mukoadhezyjne [6]. Dzięki bioadhezji do błony śluzowej przełyku stanowi warstwę ochronną, która ogranicza kontakt drażniących składników refluksatu (kwasu solnego, pepsyny, żółci itp.) z nabłonkiem przewodu pokarmowego. We włoskim randomizowanym badaniu z podwójnie ślepią próbą, które przeprowadzili Malfa i wsp., potwierdzono skuteczność stosowania w monoterapii Mucosave® w dawce 400 mg/dobę przez

8 tygodni (bez równoczesnego leczenia przeciwwydzielniczego) w uzyskaniu zmniejszenia dolegliwości charakterystycznych dla przełykowych postaci ChRP. Wyniki potwierdzano na podstawie kwestionariuszy oceniających dolegliwości wypełnianych przez pacjentów (GIQLI i GSAS). Wykazano zmniejszenie nasilenia takich objawów, jak zgaga, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nudności, piekący ból w gardle, odbijanie, uczucie sytości po jedzeniu, nieświeży zapach z jamy ustnej czy chrząkanie. Ponadto stwierdzono, że ekstrakt z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej poprawił jakość życia pacjentów poprzez zwiększenie dobrogo samopoczucia we wczesnej fazie suplementacji, zmniejszenie wzdęć brzucha oraz zniesienie uczucia rozpierania w nadbrzuszu [7]. Inną korzystną konsekwencją działania *Opuntia ficus-indica* jest poprawa pasażu żołądkowo-jelitowego. Sprawcą tego jest obecność składnika bogatego w błonnik rozpuszczalny oraz nierozpuszczalny, który poprzez zwiększanie zawartości wody i objętości kału poprawia pasaż żołądkowo-jelitowy oraz korzystnie wpływa na mikrobiom jelitowy [8, 9].

Preparat dzięki działaniu plejotropowemu może być stosowany niezależnie od pH refluksatu, a więc także w tych postaciach ChRP, które są spowodowane zarzucaną treścią żołądkową o charakterze niekwaśnym. Działa on w postaciach przełykowych i pozaprzełykowych ChRP. Innym niezwykle ważnym atutem tego preparatu – uwzględniającym patomechanizm choroby – jest tworzenie tzw. tratwy, czyli bariery na powierzchni treści pokarmowej uniemożliwiającej przedostanie się wsteczne refluksatu do przełyku. Mechanizm odpowiedzialny za efekt terapeutyczny polega na formowaniu mechanicznej bariery w postaci warstwy żelu kwasu alginowego, która unosząc się na powierzchni treści żołądkowej, zapobiega jej cofaniu się do przełyku. Ten mechanizm działania odróżnia alginiany od klasycznych alkaliów, które po podaniu doustnym ulegają przemieszczeniu do dalszych części żołądka, nie wpływając na redukcję liczby epizodów refluksu kwaśnego [10]. Leki z dodatkiem alginianów mogą utworzyć fizyczną barierę antyrefluksową (formowanie tzw. tratwy) i zwiększyć lepkość treści żołądkowej. Sugeruje się, że najbardziej przydatne są w neutralizacji kwaśnej kieszeni. Dołączenie ich do terapii lekami hamującymi wydzielanie kwasu zwiększa skuteczność leczenia.

Trójskładnikowy preparat Mucosave® jest dostępny w formie saszetek do samodzielnego przygotowania. Po sporządzeniu zawiesiny (ok. 125 ml) chory

przyjmuje produkt, którym zostaje pokryta błona śluzowa przełyku (najlepiej więc, aby pacjent po zażyciu preparatu nie przyjmował przez godzinę żadnego napoju ani pokarmu). Warto zauważyć, że dawkowanie Mucosave® to tylko 1–2 saszetek na dobę. Zażywanie zawiesiny przed snem zabezpiecza przede wszystkim przed objawami nocnymi (wybudzanie się kilkakrotnie w ciągu nocy i w konsekwencji pogorszenie jakości życia). Niezwykle istotny jest fakt, że jako wyrób medyczny działa on w świetle przewodu pokarmowego, nie ulega wchłanianiu, więc nie wchodzi w interakcje z innymi lekami, co jest szczególnie ważne np. u osób starszych, przyjmujących wiele innych leków.

### Podsumowanie

Poprawę jakości życia i zmniejszenie nawrotowości oraz częstości występowania choroby refluksowej przełyku możemy osiągnąć poprzez dołączenie do podstawowego leczenia przeciwwydzielniczego tzw. terapii dodanej. Należą do niej leki prokinetyczne oraz preparaty osłaniające miejscowo śluzówkę przed szkodliwym działaniem kwasu, alginiany z lekami zobojętniającymi, preparaty działające powierzchniowo.

Trójskładnikowy preparat, w skład którego wchodzi węglan wapnia, alginian sodu oraz ekstrakt z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej (Mucosave®) znalazł zastosowanie u pacjentów z ChRP zarówno w roli terapii dodanej do IPP, jak i w monoterapii. Może być stosowany nie tylko w leczeniu refluksu kwaśnego, lecz także niekwaśnego. Przyjmowanie tego preparatu przed snem zabezpiecza pacjenta przed wybudzaniem nocnym oraz występowaniem takich dolegliwości, jak poranna chrypka czy kaszel. Jest to produkt leczniczy dostępny jest bez recepty, który stanowi sprawdzony dodatkowy element już stosowanej terapii.

### Piśmiennictwo

1. 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.
2. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD i wsp. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814.
3. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM i wsp. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 13-22.
4. Janiak M. Itopride intreatment of laryngopharyngeal symptoms of gastroesophageal reflux diseases. *Otolaryngol Pol* 2021; 75: 38-44.
5. Alecci U, Bonina F, Bonina A i wsp. Efficacy and safety of a natural remedy for the treatment of gastroesophageal reflux: a double-blinded randomized-controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 2581461.
6. Rizza L, Frasca G, Nicholls M i wsp. Caco-2 cell line as a model to evaluate mucoprotective properties. *Int J Pharm* 2012; 422; 318-322.
7. Malfa GA, Di Giacomo C, Cardia L i wsp. A standardized extract of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill and *Olea europaea* L. improves gastrointestinal discomfort: a double-blinded randomized-controlled study. *Phytother Res* 2021; 35: 3756-3768.
8. Aboura I, Nani A, Belarbi M i wsp. Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob (*Ceratonia siliqua*) leaves and cladodes of *Opuntia ficus-indica* against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis in Swiss mice. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 1022-1035.
9. Galati EM, Pergolizzi S, Miceli N i wsp. Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. cladodes. *J Ethnopharmacol* 2002; 83: 229-233.
10. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M i wsp. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1058-1064.

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Maria Janiak  
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Smoluchowskiego 17  
80-214 Gdańsk  
e-mail: maria.janiak@gumed.edu.pl