

Tomasz Wocial

Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Czy jest nam potrzebny esomeprazol?

Do we need esomeprazole?

STRESZCZENIE

Esomeprazol jest pierwszym inhibitorem pompy protonowej produkowanym w postaci izomeru optycznego i lewoskrętnym izomerem (S-izomerem) omeprazolu. Dzięki odmiennej strukturze przestrzennej posiada korzystniejszy niż omeprazol profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny. Konsekwencją korzystniejszego metabolizmu w wątrobie jest większa biodostępność esomeprazolu w komórkach okładzinowych i silniejsze hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku od pozostałych inhibitorów pompy protonowej. Szczególnie silny efekt antysekrecyjny wykazuje podwójna dawka standardowa eso-

meprazolu. W praktyce klinicznej może być on stosowany jako alternatywa dla pozostałych inhibitorów pompy protonowej lub brany pod uwagę w przypadku ich nieskuteczności, przede wszystkim dotyczącej omeprazolu. Zastosowanie esomeprazolu wydaje się szczególnie uzasadnione w przypadku powikłań choroby refluksowej ze strony przełyku, refluksowych zespołów pozaprzełykowych oraz chorób przebiegających z hipersekrecją kwasu solnego w żołądku, które wymagają szczególnie silnego hamowania aktywności pomp protonowych w komórkach okładzinowych.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 2, 56–63

Słowa kluczowe: esomeprazol, inhibitory pompy protonowej, choroba refluksowa przełyku

ABSTRACT

Esomeprazole is the first proton pump inhibitor developed as an isomer; it is the S-isomer of omeprazole. As a result of its different chemical structure, esomeprazole has a superior pharmacokinetic and pharmacodynamic profile compared with omeprazole. Its advantageous liver metabolism leads to greater bioavailability in the parietal cells and superior gastric acid control in comparison to other proton pump inhibitors. The most potent antisecretory efficacy is observed after administration of double standard dose of eso-

meprazole. In clinical practice, esomeprazole can be used as an alternative for other proton pump inhibitors or can be taken into account in case of their inefficacy, especially in the case of omeprazole. It seems to be particularly indicated in gastroesophageal reflux syndromes with esophageal injury, extraesophageal reflux syndromes, and pathological hyper-secretory conditions because of its powerful and long-lasting gastric acid suppression.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 2, 56–63

Key words: esomeprazole, proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Wocial
Klinika Gastroenterologii,
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28
faks: 22 546 30 35
e-mail: wocialt@op.pl

WSTĘP

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów pompy protonowej (IPP) spowodowało ogromny postęp w leczeniu coraz częściej występujących chorób przewodu pokarmowego, które zależą od wydzielania kwasu solnego w żołądku. W ostatnich latach obserwuje się bowiem stały wzrost zapadalności na cho-

robę refluksową przełyku i dyspepsję, coraz powszechniejsza staje się potrzeba eradykacji *Helicobacter pylori*, a zapobieganie powikłaniom ze strony przewodu pokarmowego dotyczy coraz liczniejszej grupy osób długotrwale stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy. Wszystkie te zjawiska sprawiły, że IPP należą obecnie do najczęściej stosowanych leków na świecie.

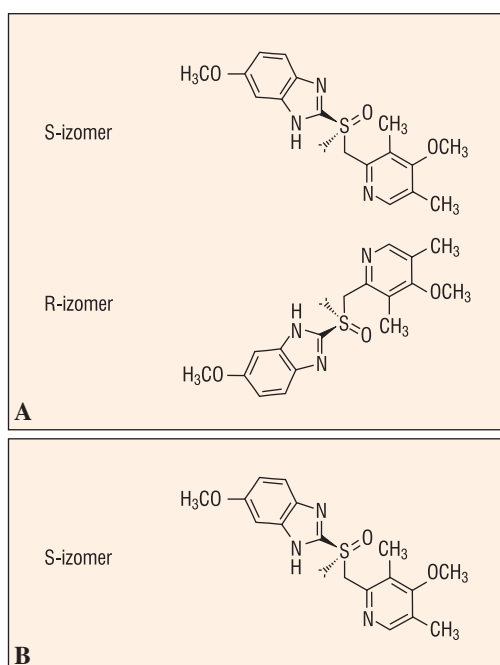
Mechanizm ich działania polega na nieodwracalnym zahamowaniu adenozyno-trójfosfatazy zależnej od jonów wodorowych i potasowych ($H^+ - K^+ - ATP$ -azy) aktywowanej w końcowej fazie produkcji kwasu solnego w żołądku, która jest enzymem odpowiedzialnym za wymianę jonów potasowych na wodorowe i ich wydzielanie do światła żołądka. Inhibitory pompy protonowej są znacznie skuteczniejsze od leków hamujących receptory histaminowe H_2 , jednak mimo wyraźnej przewagi niepozbawione wad, do których należy przede wszystkim krótki okres półtrwania. Dlatego jako grupa leków wciąż podlegają rozwojowi i są udoskonalane, głównie poprzez modyfikacje właściwości farmakologicznych. Pierwowzorem dla pozostałych inhibitorów pompy protonowej jest omeprazol, który został zarejestrowany w Stanach Zjedoczonych w 1988 roku. Od tego czasu do praktyki klinicznej wprowadzono cztery inne leki z tej grupy: lanzoprazol (1995 r.), rabeprazol (1999 r.), pantoprazol (2000 r.) oraz esomeprazol (2001 r.) [1]. Wszystkie wymienione IPP należą do leków o opóźnionym uwalnianiu i są wchłaniane do krwi w jelicie cienkim. W 2004 roku wprowadzono na rynek szybko uwalniający się omeprazol, który w celu ochrony przed destrukcyjnym działaniem kwasu solnego w żołądku jest produkowany w połączeniu z dwuwęglanem sodu jako środkiem alkalizującym. Każdy nowy, kolejno rejestrowany IPP wykazywał pewne różnice farmakologiczne zarówno w stosunku do omeprazolu, jak i innych poprzedników, jednak prawdziwą nowością stał się dopiero ostatni lek z tej grupy, czyli esomeprazol. Jest to pierwszy IPP produkowany w postaci izomeru optycznego, który dzięki temu posiada korzystniejszy profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny w porównaniu z omeprazolem [2]. Idea stworzenia esomeprazolu opierała się na takiej modyfikacji budowy chemicznej omeprazolu, która miała spowodować jego odmienny metabolizm w wątrobie, większą biodostępność w żołądku i silniejsze hamowanie pomp protonowych w komórkach okładzinowych.

BUDOWA CHEMICZNA I METABOLIZM ESOMEPRAZOLU

Wiele stosowanych obecnie leków, w tym większość IPP, produkuje się w postaci mieszaniny racemicznej dwóch izomerów optycznych, czyli enancjomerów. Również omeprazol, który tak jak inne leki z tej grupy jest po-

chodną benzimidazolu, jest mieszaniną izomerów prawoskrętnych (R) i lewoskrętnych (S). Obydwa izomery optyczne stanowią swoje lustrzane odbicie, dzięki czemu przypominają prawą i lewą rękę (ryc. 1A). Poza budową przestrzenną różnią się one od siebie cechami farmakokinetycznymi i aktywnością farmakodynamiczną. Dzieje się tak dlatego, że zarówno układy enzymatyczne, jak i struktury receptorowe w ustroju wykazują zwykle preferencje stereochemiczne tylko do jednego z dwóch izomerów optycznych, który dzięki temu jest aktywniejszy biologicznie. Innymi słowy prawa ręka, czyli izomer prawoskrętny nie pasuje do lewej rękawiczki, którą jest specyficzny układ receptorowy aktywowany jedynie przez izomer lewoskrętny [3]. Podstawą stworzenia esomeprazolu było wyodrębnienie z mieszaniny racemicznej aktywniejszych biologicznie lewoskrętnych izomerów optycznych omeprazolu, co przypięczętowało starania prowadzące do poprawy jego skuteczności klinicznej. Odrzucenie mniej aktywnego farmakologicznie izomeru prawoskrętnego spowodowało, że obie ręce nie muszą już konkurować o dostęp do jednej rękawiczki (ryc. 1B) [2, 4].

Kolejno wprowadzane do praktyki klinicznej IPP wykazują pewne różnice w mechanizmie działania i metabolizmie [5]. Pantoprazol i rabeprazol wykazują większą niż pozosta-



Rycina 1. Struktura chemiczna inhibitorów pompy protonowej — omeprazolu (A) i esomeprazolu (B)

Figure 1. Chemical structure of proton pump inhibitors — omeprazole (A) and esomeprazole (B)

łe IPP selektywność w stosunku do cysteiny w pozycjach 813 i 822 w obrębie pomp protonowych. Rabeprazol ulega szybszej konwersji do formy aktywnej, co powoduje wcześniejsze blokowanie pomp protonowych i krótszy okres działania. Mimo że wszystkie leki z tej grupy są metabolizowane przez cytochromy CYP2C19 i CYP3A4, to jedynie omeprazol i lanzoprazol mogą jednocześnie indukować cytochromy CYP1A1 i CYP1A2, a omeprazol jednocześnie hamuje CYP2C19. Pantoprazol ma z kolei mniejsze powinowactwo do układu cytochromów P450 w wątrobie i jest metabolizowany również przez enzymy cytoplazmatyczne.

Odmierna budowa chemiczna esomeprazolu determinuje jego metabolizm w wątrobie, który różni się od metabolizmu zarówno izomeru prawoskrętnego, jak i omeprazolu. Głównymi metabolitami obu izomerów omeprazolu są pochodne 5-hydroksylowe, 5-O-desmetylowe i sulfonowe, które pozostają nieaktywne. Podobnie jak w przypadku pozostałych IPP metabolizm obu izomerów omeprazolu w wątrobie odbywa się w układzie cytochromów P450, a główną rolę odgrywają izoformy CYP2C19 i CYP3A4. Jednak dzięki stereoselektywności cytochromów proporcje, w jakich dochodzi do metabolizmu tych izomerów, znacznie się różnią [6]. Izomer prawoskrętny w 98% jest metabolizowany przez CYP2C19: 94% jest przekształcane do pochodnych 5-hydroksylowych, 4% do pochodnych 5-O-desmetylowych, a jedynie 2% ulega metabolizmowi przez cytochrom CYP3A4 do pochodnych sulfonowych. Dla odmiany aż 27% izomera lewoskrętnego (czyli esomeprazolu) jest metabolizowane przez CYP3A4 do pochodnych sulfonowych, a tylko 73% ulega przekształceniu przez CYP2C19. Tym samym esomeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4 w stosunku 3:1, omeprazol 9:1, a izomer prawoskrętny 50:1. Odmienne proporcje metabolizmu w układzie obu cytochromów powodują, że klirens esomeprazolu jest aż o 1/3 mniejszy niż klirens izomera prawoskrętnego omeprazolu. Konsekwencją tego zjawiska jest większa biodostępność esomeprazolu oraz jego silniejsze hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku. Esomeprazol w mniejszym stopniu niż omeprazol jest eliminowany z ustroju i łatwiej dociera do komórek docelowych w żołądku, gdzie wykazuje działanie hamujące w stosunku do pomp protonowych. W pierwszej dobie po doustnym podaniu esomeprazolu i omeprazolu w jednakowych dawkach (w stosunku mg do mg) aż 64% wyjściowej dawki esomeprazolu pozostaje w układzie kra-

żenia w formie niezmienionej i dociera do komórek okładzinowych [7]. Omeprazol jest natomiast intensywniej metabolizowany w wątrobie i tylko 40% jego dawki wyjściowej osiąga punkt docelowy w żołądku.

WPŁYW ESOMEPRAZOLU NA WYDZIELANIE KWASU SOLNEGO W ŻOŁĄDKU

Esomeprazol wykazuje wyraźną przewagę nad omeprazolem pod względem siły oddziaływania na wydzielanie kwasu solnego w żołądku, co — zgodnie z oczekiwaniami — wynika z jego odmiennej budowy chemicznej w porównaniu z pierwowzorem. Wykazano, że u osób z chorobą refluksową przełyku 40 mg esomeprazolu utrzymuje pH w żołądku powyżej 4 o ponad 6 godzin dłużej w ciągu doby niż 20 mg omeprazolu (16,8 v. 10,5 godz.), natomiast 20 mg esomeprazolu wykazuje działanie dłuższe o ponad 2 godziny od omeprazolu (12,7 v. 10,5 godz.) [8]. Tym samym 40 mg esomeprazolu utrzymuje pH w żołądku powyżej 4 przez 70% doby, 20 mg przez 53% doby, a 20 mg omeprazolu jedynie przez 44% doby. W rezultacie średnie pH w żołądku w czasie terapii esomeprazolem wzrasta zależnie od dawki leku odpowiednio do 4,9 lub 4,1 i jest znacznie wyższe niż w trakcie stosowania 20 mg omeprazolu (pH = 3,6).

Przewaga esomeprazolu dotycząca siły hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku wynika nie tylko z jego porównania z omeprazolem, ale także z pozostałymi IPP. W tabeli 1 przedstawiono porównawcze zestawienie wyników badań wszystkich 5 IPP, w których oceniano ich wpływ na wartość pH w żołądku u osób z chorobą refluksową przełyku [9]. Z badań tych wynika, że esomeprazol w dawce 40 mg utrzymuje pH w żołądku powyżej 4 przez dłuższy procent czasu w ciągu doby niż dawki standardowe pozostałych IPP. Najmniejszą różnicę obserwowano w przypadku 20 mg rabeprazolu, natomiast w celu uzyskania podobnej skuteczności przez pozostałe IPP konieczne było podwojenie ich dawek standardowych. Najsilniejszy efekt spośród wszystkich porównywanych dawek IPP obserwowano po zastosowaniu 80 mg esomeprazolu.

Przeprowadzone ostatnio szczególnie dokładne porównanie wpływu różnych IPP na wartość pH w żołądku umożliwiło uzyskanie odpowiedzi na pytanie, jakie dawki tych leków mogą być uznane za równoważne i czy rzeczywiście są to ich dawki standardowe. W tym celu wykorzystano populacyjny model farmakokinetyczny integrujący wszystkie uzyskane

Tabela 1. Średni procent czasu w ciągu doby odpowiadający pH w żołądku powyżej 4 po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (IPP) [za: 9]

Table 1. Mean percent duration of time with intragastric pH > 4 after multiple doses of proton pump inhibitors [according to 9]

Rodzaj IPP	Dawka [mg]	Średni procent czasu w ciągu doby odpowiadający pH > 4 w żołądku	
		Zdrowi ochotnicy	GERD
Omeprazol	10	18,3	–
	20	48,7	45,5
	40	63,2	53,4
Esomeprazol	20	56,3	53,0
	40	64,6	62,5
	80	84,9	81,0
Pantoprazol	20	42,4	–
	40	53,6	43,3
	80	70,8	56,2
Lanzoprazol	15	45,9	–
	30	55,1	48,0
	60	64,7	65,6
Rabeprazol	10	51,2	–
	20	57,7	50,8
	40	70,8	–

GERD (*gastroesophageal reflux disease*) — choroba refluksowa przełyku

do tej pory wyniki badań oparte na 24-godzinnych pomiarach pH w żołądku po zastosowaniu IPP [9]. Wykazano, że u osób z chorobą refluksową przełyku dawki poszczególnych IPP niezbędne do utrzymania pH w żołądku na poziomie 4 muszą być 1,9 razy większe niż dawki potrzebne do uzyskania tego efektu u zdrowych ochotników (tab. 2). Dla odmiany u osób zdrowych z infekcją *H. pylori* w żołądku ten sam efekt uzyskano po zastosowaniu jedynie 15% dawki niezbędnej u zdrowych ochotników. Na podstawie średnich całodobowych wartości pH w żołądku ustalono relatywną siłę działania poszczególnych IPP w porównaniu z omeprazolem, którego siła działania była punktem odniesienia i została określona jako 1. W tym zestawieniu esomeprazol został oceniony znacznie wyżej niż omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol, a współczynnik siły jego działania wynosił 1,60. Obserwacje te nie potwierdzają wcześniejszych ustaleń przyjętych w praktyce, że dawką równoważną dla 20 mg omeprazolu jest 40 mg esomeprazolu. Wyniki przedstawionych badań wskazują natomiast, że proporcje te powinny być odwrotne,

to znaczy 20 mg esomeprazolu odpowiada ponad 30 mg omeprazolu.

KLINICZNA SKUTECZNOŚĆ ESOMEPRAZOLU

W przeciwieństwie do badań porównujących wpływ poszczególnych IPP na wydzielanie kwasu solnego w żołądku dotychczas nie wykazano zasadniczych różnic dotyczących ich skuteczności klinicznej w leczeniu choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej i eradykacji *H. pylori*. Jak wynika z podsumowania najbardziej wartościowych, wielośrodkowych badań klinicznych, które przeprowadzono zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach, oraz z oceny dotychczasowych przeglądów systematycznych skuteczność standardowych dawek różnych IPP nie różni się istotnie między sobą [1, 10]. Dlatego, dokonując w praktyce wyboru jednego z tych leków, należy głównie brać pod uwagę wskazania, dla których poszczególne IPP zostały zarejestrowane, wiarygodność danych pochodzących z porównawczych badań klinicznych oraz kalkulację kosztów leczenia.

Tabela 2. Dawki inhibitorów pompy protonowej (IPP) niezbędne do utrzymania średniego całodobowego pH w żołądku równego 4 (mg/d.) — wyniki uzyskane za pomocą zintegrowanego populacyjnego modelu farmakokinetycznego [za: 9]

Table 2. Comparative doses of proton pump inhibitors necessary to achieve a mean 24-hour gastric pH of 4 (mg/day) — results according to an integrated population pharmacokinetic model [according to 9]

Rodzaj IPP	Zdrowi	GERD	<i>H. pylori</i> (+)	Siła działania IPP
Omeprazol	20,2	37,7	3,0	1,00
Pantoprazol	89,2	166	–	0,23
Lanzoprazol	22,6	41,8	3,3	0,90
Rabeprazol	11,1	20,7	1,6	1,82
Esomeprazol	12,6	23,6	–	1,60

GERD (*gastroesophageal reflux disease*) — choroba refluksowa przełyku

Jednak porównanie skuteczności różnych IPP nie jest ostatecznie rozstrzygniętym problemem klinicznym. Dotychczasowe badania opierały się głównie na bezpośrednim porównaniu kolejno wprowadzanych na rynek przedstawicieli tej grupy leków z omeprazolem i miały charakter porównań dwustronnych, a ich wyniki w wielu wypadkach były niejednorodne. Co więcej, przedmiotem analizy była przede wszystkim ich skuteczność w leczeniu typowych postaci objawowych choroby refluksowej przełyku, refluksowego zapalenia przełyku i choroby wrzodowej. Znacznie mniej danych porównawczych dotyczy terapii pozostałych zespołów przełykowych oraz pozaprzełykowych choroby refluksowej, wymagających zwykle silnego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, a także chorób przebiegających z hipersekcją kwasu solnego. W większości przypadków nie było również bezpośredniego porównania wszystkich pięciu IPP przeprowadzonego w sposób prospektywny z randomizacją badanych grup chorych i uwzględnieniem grupy kontrolnej. W dotychczasowych badaniach oceniano zwykle efekt jednej lub dwóch dawek każdego z tych leków, co skutecznie uniemożliwiło określenie ich rzeczywistych dawek równoważnych. Tymczasem ocena równoważności dawek może stanowić racjonalną podstawę wyboru IPP lub skutecznej zamiany jednego leku na drugi.

Brak zgodności dotyczącej klinicznej równoważności dawek poszczególnych IPP wynika również z analizy wytycznych, które obowiązują w poszczególnych krajach oraz wytycznych międzynarodowych. Według *World Health Organization* (<http://www.whooc.no/atcddd>)

w leczeniu choroby refluksowej przełyku dawką równoważną dla 20 mg omeprazolu jest 20 mg rabeprazolu, 30 mg esomeprazolu, 30 mg lanzoprazolu i 40 mg pantoprazolu. Nie jest jasne, dlaczego proponowana dawka esomeprazolu jest większa niż dawka omeprazolu, który jest przecież mieszaniną izomerów optycznych. Kanadyjskie Towarzystwo Gastroenterologii rekomenduje natomiast 40 mg esomeprazolu jako dawkę równoważną dla 20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu i 20 mg rabeprazolu. W tym przypadku zalecanie podwójnej dawki esomeprazolu w porównaniu z omeprazolem wynika raczej z badań wskazujących na szczególną skuteczność 40 mg esomeprazolu, a nie z bezpośredniego porównania ich siły działania [8]. Instytut Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych (FDA, *Food and Drug Administration*) rekomenduje natomiast równe dawki standardowe omeprazolu i esomeprazolu w stosunku mg do mg (tzn. po 20 mg), a ponadto 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu i 20 mg rabeprazolu) [11]. Zalecenia te dotyczą nie tylko leczenia choroby refluksowej, ale także innych chorób zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku i wynikają z opinii ekspertów oceniających wyniki badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które według FDA stanowią podstawę do ustalenia klinicznej równoważności dawek IPP (tab. 3). Z ich ustaleń wynika, że 40 mg esomeprazolu jest skuteczniejsze niż dawki standardowe pozostałych IPP, a podwójna dawka esomeprazolu (2 × 40 mg) wykazuje silniejszy efekt działania od podwójnych dawek standardowych pozostałych leków z tej grupy.

CZY JEST NAM POTRZEBNY ESOMEPRAZOL?

Na podstawie dotychczasowych wyników badań porównawczych różnych IPP należy stwierdzić, że wybór esomeprazolu w praktyce klinicznej może być spowodowany różnymi przesłankami i w dużym stopniu zależy od ich subiektywnej interpretacji. Warto brać pod uwagę trzy główne kryteria tego wyboru:

1. esomeprazol jako alternatywa dla pozostałych IPP (zgodnie ze wskazaniami przyjętymi dla całej grupy leków);
2. nieskuteczność omeprazolu (lub innych IPP);
3. stany kliniczne wymagające szczególnie silnego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku.

Ponieważ wyniki badań są niejednorodne i wskazują, że kliniczna skuteczność standardowych dawek różnych IPP jest podobna, to esomeprazol w dawce 20 lub 40 mg na dobę może stanowić alternatywę dla pozostałych IPP, a wybór leku zależy głównie od preferencji lekarza, oceny jego wcześniejszej skuteczności w indywidualnym przypadku oraz kalkulacji kosztów terapii [10, 12].

Odmierna budowa chemiczna esomeprazolu, która determinuje jego metabolizm w wątrobie i zwiększa biodostępność w ustroju, powoduje z kolei, że esomeprazol stanowi naturalną alternatywę dla omeprazolu w przypadku jego nieskuteczności. Przemawia za tym wiele bezpośrednich badań porównawczych obu IPP w leczeniu choroby refluksowej i choroby wrzodowej [13, 14]. W indywidualnych przypadkach warto rozważyć również wykorzystanie esomeprazolu w razie nieskuteczności pozostałych IPP, tym bardziej, że zamiana jednego leku na drugi jest obecnie preferowanym sposobem postępowania w przypadku braku spodziewanego efektu leczenia [15, 16].

Najsilniejszy wpływ esomeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku spośród dostępnych obecnie IPP uzasadnia natomiast jego wybór w tych sytuacjach klinicznych, które wymagają takiego działania (tab. 4). Jednym z przykładów może być wstępne leczenie choroby refluksowej przełyku. Rekomendowanym sposobem postępowania w tym przypadku jest rozpoczynanie terapii od leku najsilniej hamującego wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Dopiero w drugim etapie zaleca się stopniową redukcję jego dawki lub zamianę na lek o innym mechanizmie działania (metoda „krok w dół”) [17]. Ponieważ siła działania esomeprazolu w dawce 40 mg na dobę w wielu przypadkach przewyższa skuteczność dawek standardowych pozostałych IPP, warto rozważyć jego zastosowanie jako leku pierwszego wyboru u chorych rozpoczynających po raz pierwszy leczenie objawowe choroby refluksowej. Innym przykładem wskazań do zastosowania esomeprazolu może być „nadwrażliwy przełyk”, który należy do mniej typowych postaci choroby refluksowej. Podstawą rozpoznania nadwrażliwości przełyku jest wynik całodobowego pomiaru pH w przełyku, który wskazuje na istnienie związku czasowego między objawami i epizodami refluksu, mimo że zapis pH w ocenie ilościowej pozostaje prawidłowy. Za występowanie objawów choroby refluksowej u osób z nadwrażliwym przełykiem odpowiada niewielka liczba jonów wodorowych, która jest obecna w przełyku, dlatego w terapii istotne jest szczególnie silne hamowanie aktywności pomp protonowych w komórkach okładzinowych [18]. Intensywne leczenie antyrefluksowe jest niezbędne również u chorych z zaawansowanym refluksowym zapaleniem przełyku (stopień C lub D wg klasyfikacji z Los Angeles), czyli w tych przypad-

Tabela 3. Dawki inhibitorów pompy protonowej równoważne pod względem skuteczności klinicznej — wyniki 40 badań z randomizacją i grupą kontrolną oraz przeglądów systematycznych [za: 11]

Table 3. Equivalent doses of proton pump inhibitors in clinical practice — results of 40 double-blind, randomized controlled trials and systematic reviews [according to 11]

Omeprazol 20 mg	Omeprazol 40 mg lub 2 × 20 mg
≤ Esomeprazol 20 lub 40 mg	= Esomeprazol 2 × 20 mg
≥ Lanzoprazol 15 mg	= Lanzoprazol 30 mg
≤ Lanzoprazol 30 mg	> Lanzoprazol 2 × 30 mg
= Pantoprazol 40 mg	> Pantoprazol 2 × 40 mg
≤ Rabeprazol 20 mg	= Rabeprazol 20 mg

Tabela 4. Szczególne wskazania do stosowania esomeprazolu jako inhibitora pompy protonowej silnie hamującego wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Table 4. Specific indications for esomeprazole as a potent inhibitor of gastric acid secretion

Esomeprazol 40 mg	Esomeprazol 2 × 40 mg
Leczenie empiryczne refluksowych zespołów objawowych	Przetyk Barretta
Nadwrażliwy przełyk	Refluksowe zwężenie przełyku
Refluksowe zapalenie przełyku (stopień C lub D wg klasyfikacji z Los Angeles)	Refluksowy zespół bólowy w klatce piersiowej
	Refluksowe zespoły pozaprzelykowe
	Zespół Zollinger-Ellisona
	Gruzołakowatość wewnątrzwydzielnicza typu I (zespół MEN-1)
	Mastocytoza układowa

kach, gdy nadżerki będące wynikiem refluksu zlewają się ze sobą i zajmują część lub cały obwód przełyku. Standardem postępowania jest stałe leczenie podtrzymujące pełną dawką IPP ze względu na duże ryzyko nawrotu zapalenia po próbie jego zakończenia. U części chorych dla utrzymania remisji może być jednak potrzebna większa dawka IPP. Już wcześniej sugerowano, że z tego powodu terapię powinno rozpoczynać się od dawki 40 mg niezależnie od rodzaju IPP [19, 20]. Także w tym przypadku lekiem pierwszego wyboru może być zatem esomeprazol.

Wskazania dla esomeprazolu w dawce 2 × 40 mg na dobę (przed śniadaniem i przed posiłkiem wieczornym) są łatwiejsze do określenia (tab. 4), ponieważ jest ona znacznie skuteczniejsza niż podwójne dawki standardowych pozostałych IPP. Szczególnie intensywne leczenie antyrefluksowe jest uzasadnione u osób z przełykiem Barretta oraz refluksowym

zwężeniem przełyku [1, 21]. W tym ostatnim przypadku pozwala ono na zmniejszenie liczby niezbędnych zabiegów endoskopowych rozszerzania zwężenia oraz wydłuża odstępy między nimi. Zastosowanie podwójnej dawki esomeprazolu jest także uzasadnione w celu empirycznego rozpoznawania refluksowego zespołu bólowego w klatce piersiowej oraz zespołów pozaprzelykowych choroby refluksowej, bowiem w tych przypadkach czułość testu diagnostycznego z IPP zależy od siły jego działania [17, 22]. Skuteczne i długotrwałe leczenie antysekrecyjne jest także niezbędne w chorobach przebiegających z hipersekrecją kwasu solnego w żołądku, takich jak zespół Zollinger-Ellisona, zespół gruczołakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (zespół MEN-1) lub mastocytoza układowa [1]. W tych przypadkach w celu ustąpienia zgagi, biegunki lub bólu w nadbrzuszu konieczne jest dobranie takiej dawki IPP, która powoduje achlorhydrię w żołądku.

Piśmiennictwo

1. Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925–947.
2. Spencer C.M., Faulds D. Esomeprazole. *Drugs* 2000; 60: 321–329.
3. Andersson T., Bredberg E., Sunzel M. i wsp. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (PAO) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprazole (E) and R-omeprazole (R-O). *Gastroenterology* 2000; 118: A1210.
4. Andersson T., Rohss K., Bredberg E., Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1563–1569.
5. Stedman C.A.M., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 963–978.
6. Åbelö A., Andersson T., Antonsson M. i wsp. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug. Metab. Dispos.* 2000; 28: 966–972.
7. Nexium, esomeprazole. Product monograph. Edition 2. AstraZeneca, Wielka Brytania 2001; 51–72.

8. Lind T., Rydberg L., Kylebäck A. i wsp. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 861–867.
9. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. i wsp. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intra-gastric pH. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 19–31.
10. Thomson A.B.R. Standard doses of the oral proton pump inhibitors are clinically equivalent: a comparison. *Current GERD reports* 2007; 1: 223–232.
11. VHA pharmacy benefits management strategic healthcare group and the medical advisory panel. Abbreviated drug class review: Proton pump inhibitors. 2006; <http://www.pbm.va.gov/reviews/ppiabbreviatedreview.pdf>; 5.05.2010.
12. Vakil N., Fennerty M.B. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 559–568.
13. Kahrilas P.J., Falk G., Johnson D. i wsp. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomised controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 1249–1258.
14. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J. i wsp. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 656–665.
15. Edwards S.J., Lindt T., Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1729–1736.
16. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. i wsp. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 575–583.
17. Kahrilas P.J., Shaheen N.S., Vaezi M.F. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1392–1413.
18. Savarino V., Savarino E., Parodi A. i wsp. Functional heart-burn and non-erosive reflux disease. *Dig. Dis.* 2007; 25:172—174.
19. Nowak A., Marek T., Rydzewska G. i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii: choroba refluksowa przetyku. *Gastroenterologia Polska* 2005; 12: 313–319.
20. Moss S.F., Armstrong D., Arnold R. i wsp. GERD 2003 — a consensus on the way ahead. *Digestion* 2003; 67: 111–117.
21. Yeh R.W., Triadafilopoulos G. Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. *Dis. Esophagus* 2003; 16: 193–198.
22. Vakil N., van Zanten S.V., 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.