

Andrzej Dąbrowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Nowości w dziedzinie hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku

Novelties in inhibition of hydrochloric acid secretion in the stomach

STRESZCZENIE

Wśród chorób przewodu pokarmowego, których objawy są związane z wydzielaniem kwasu solnego w żołądku najczęstsze są choroba refluksowa przełyku (GERD), zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba wrzodowa. W celu likwidowania ich objawów oraz leczenia powikłań stosuje się leki „zwalczające kwas” — alkalia, antagoniści receptora H₂ (H₂RA) oraz inhibitory pompy protonowej (PPI). Spośród tych leków, PPI najsilniej hamują wydzielanie kwasu solnego w żołądku, lecz nie zawsze są w stanie zmniejszyć jego nocne wydzielanie, a ich dawkowanie wiąże się z przyjmowaniem posiłków. Pomimo znacznego postępu w leczeniu GERD, u około 20% pacjentów z nadżerkowym zapaleniem przełyku nie

udaje się uzyskać wygojenia śluzówki. Trwają więc poszukiwania nowych leków hamujących wydzielanie żołądkowe. Oprócz nowych H₂RA oraz PPI, badane są leki hamujące wydzielanie kwasu poprzez konkurencję z potasem. Wyniki badań nowych leków sugerują, że są one skuteczniejsze od dotychczas stosowanych. Nie wiadomo jednak, czy rozwiążą problem opornych na leczenie postaci chorób związanych z wydzielaniem kwasu solnego w żołądku. Być może przyczyna tej oporności leży gdzie indziej i w przypadku GERD, może nią być dysbioza w obrębie mikrobiomu dystalnej części przełyku.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 4, 127–133

Słowa kluczowe: wydzielanie żołądkowe, antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej

ABSTRACT

Among digestive tract diseases with symptoms depending on hydrochloric acid secretion in the stomach, the most common is gastroesophageal reflux disease (GERD), gastritis and peptic ulcer disease. Currently, so called „acid-fighters” — antacids, H₂ receptor antagonists (H₂RA) and proton pump inhibitors (PPI) are used to eliminate symptoms and cure these diseases. Among these drugs, PPIs are the strongest inhibitors of hydrochloric acid secretion in the stomach, however, not always able to inhibit nighttime acid secretion and they should be taken with regard to meal. Despite substantial progress in GERD treatment, esophageal mucosa healing cannot be achieved in about 20% of

patients with erosive esophagitis. There is ongoing search for new drugs inhibiting gastric secretion. Besides new H₂RA and PPI, potassium-competitive acid blockers are being tested. The results of studies on new drugs suggest that they are more potent than currently used medications. However, it is unclear whether these new drugs will troubleshoot treatment resistance of some gastric acid-dependent diseases. Perhaps, the cause of this resistance lies elsewhere and in the case of GERD it might be the dysbiosis in distal esophagus microbiome.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 4, 127–133

Key words: gastric secretion, H₂ receptor antagonists, proton pump inhibitors

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Dąbrowski
Klinika Gastroenterologii i Chorób
Wewnętrznych UM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15–276 Białystok
tel.: 85 746 82 34,
faks: 85 746 85 06
e-mail: adabrows@umb.edu.pl

WSTĘP

Wśród chorób przewodu pokarmowego, których objawy są związane z wydzielaniem kwasu solnego w żołądku, najczęściej występują choroba refluksowa przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba wrzodowa. Do zwalczania objawów tych chorób oraz leczenia ich powikłań stosuje się leki „zwalczające kwas”. W tej grupie leków najstarsze są alkalia oraz alkalia z alginianami, które buforują kwas obecny w żołądku lub zarzucany do przełyku; alginiany wytwarzają mechaniczną barierę między błoną śluzową a kwasem. Alkalia działają bardzo szybko, lecz krótko i w celu całodobowej kontroli kwasu należałoby podawać je często. Z historycznego punktu widzenia, kolejną grupą leków „zwalczających kwas” są antagoniści receptora H₂ (H₂RA, *H₂ receptor antagonists*). Ich mechanizm działania jest inny niż alkaliów — blokując działanie histaminy na receptor H₂ w komórkach okładzinowych hamują wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Pierwszym lekiem z tej grupy była cymetydyna, dostępna w praktyce lekarskiej od 1976 roku. W Polsce, cymetydyna została wycofana z lecznictwa kilka lat temu, gdyż dostępne są skuteczniejsze leki z tej grupy — ranitydyna i famotydyna. Aktualnie do „zwalczania kwasu” najczęściej stosuje się leki z grupy inhibitorów H⁺, K(+)-ATPazy, znanej pod potoczną nazwą pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*). Wspólną dla tej grupy leków substancją czynną odpowiedzialną za hamowanie pompy protonowej, powstającą ostatecznie w kwaśnym środowisku żołądka, jest sulfenamid [1]. Pierwszy lek z tej grupy — omeprazol stosowany jest już od 25 lat. W międzyczasie pojawiły się kolejne PPI — lanzoprazol (1995 r.), pantoprazol (1997 r.), rabeprazol (1999 r.) i esomeprazol (2001 r.) [2].

Podawane doustnie preparaty PPI wchłaniają się w dwunastnicy i dlatego powinny być chronione przed degradacją przez kwas w żołądku. Następnie, drogą krwionośną, przekształcone w wątrobie metabolity PPI dostają się do żołądka, gdzie osiągają wysokie stężenie w kwaśnym kompartmentcie kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych i w wyniku działania kwasu przekształcają się w sulfenamid. Sulfenamid jest stabilny w kwaśnym pH i reaguje z grupami sulfhydrylowymi dwóch reszt cysteiny H⁺, K(+)-ATPazy, co powoduje zahamowanie aktywności tego enzymu. Wiązanie ma charakter kowalencyjny (atomowy),

a więc jest bardzo trwałe. Inhibitory pompy protonowej nie mają dostępu do pogrążonych we wnętrzu komórki spoczynkowych H⁺, K(+)-ATPazy i wiążą się tylko z aktywnymi, „otwartymi” do światła żołądka pompami protonowymi, które aktualnie wydzielają kwas. Rolę aktywatora pomp protonowych w żołądku spełnia spożywanie posiłku. Zablokowanie wydzielających pomp prowadzi początkowo do znacznego, lecz przejściowego wzrostu pH treści żołądkowej. Powrót wydzielania kwasu zależy w dużej mierze od tempa syntezy nowych enzymów, a także od rozpadu kowalencyjnego kompleksu pompy z sulfenamidem, który jest możliwy po recyrkulacji H⁺, K(+)-ATPazy do wnętrza komórki. Wkrótce po podaniu pierwszej dawki PPI, stężenie leku spada poniżej wartości progowych. Pompy protonowe, które przemieszczają się do kanalików wydzielniczych w tym właśnie czasie mogą wydzielać kwas, aż do wchłonięcia się drugiej dawki leku. Druga dawka leku zahamuje te pompy i utrwali efekty blokady dokonanej przez pierwszą dawkę. Działanie kolejnych dawek PPI będzie stopniowo równoważone przez świeżo zsyntetyzowane cząsteczki H⁺, K(+)-ATPazy. W praktyce, zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej szybko przemija po pojedynczej, doustnej dawce PPI, a bezkwasu nie uzyskuje się nawet po podaniu standardowej dawki tego leku dwa razy dziennie. Pełne odtworzenie pierwotnego wydzielania kwasu następuje około 72 godziny po ostatniej dawce PPI [1].

Siła hamowania wydzielania kwasu przez różnych przedstawicieli tej grupy leków jest podobna. W równoważnych dawkach esomeprazol hamuje jednak wydzielanie kwasu silniej niż pantoprazol (tab. 1). Porównano wpływ codziennego, doustnego podawania esomeprazolu lub pantoprazolu w dawce 40 mg na wewnątrzżołądkowe pH. Leki te podawano zdrowym ochotnikom przez 5 dni i wykazano, że esomeprazol powoduje szybsze i dłużej trwające zahamowanie wydzielania kwasu niż pantoprazol [3].

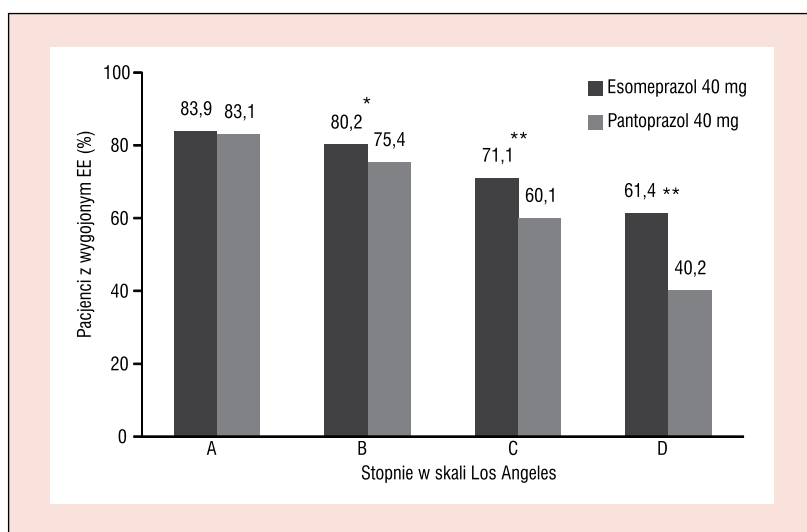
Z kolei, w badaniu EXPO wykazano, że esomeprazol w dawce 40 mg jest skuteczniejszy niż pantoprazol w takiej samej dawce w leczeniu nadżerkowej postaci GERD (ryc. 1). W porównaniu z pantoprazolem, różnica w likwidowaniu zgagi i gojeniu błony śluzowej przełyku była tym wyraźniejsza, im cięższa była postać refluksowego zapalenia przełyku (EE, *erosive esophagitis*) [4].

Z drugiej strony, taka sama dawka określonego PPI z różną siłą hamuje wydzielanie

Tabela 1. Porównanie siły hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku przez równoważne dawki esomeprazolu i pantoprazolu [3]

Zmienna	Dzień 1		Dzień 5	
	Esomeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Pantoprazol
pH	3,95 (3,5–4,3)	2,8 (2,4–3,2)	5,0 (4,6–5,4)	3,8 (3,4–4,2)
% czasu z pH > 4	51,9 (45,0–58,8)	32,9 (26,1–39,7)	72,6 (65,7–79,5)	49,4 (42,6–56,2)

Wartości zmiennych podane są jako mediana (zakres)



Rycina 1. Odsetek wygojenia EE po 4 tygodniach leczenia esomeprazolem lub pantoprazolem w równoważnych dawkach 40 mg dziennie [4]; *p < 0,05, **p < 0,01 v. pantoprazol

kwasu u różnych ludzi. Jest to uwarunkowane przede wszystkim genetycznie, poprzez różnice w metabolizmie PPI zależne od polimorfizmu cytochromu P450 (CYP)2C19. Wyróżnia się trzy podstawowe warianty genetyczne CYP2C19: homo-EM (homozygoty intensywnie metabolizujące), hetero-EM (heterozygoty intensywnie metabolizujące); PM (osoby wolno metabolizujące PPI). Wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej, 70% to homo-EM, a 2–6% to PM. Ostatnio odkryto nowy ultraszybki wariant tego enzymu — CYP2C19*17 (UM, *ultrarapid metabolizer*), który charakteryzuje się większą niż EM aktywnością enzymatyczną [5]. Wyniki badań własnych przeprowadzonych ostatnio u pacjentów krwawiących z górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazały, że żaden z 50 chorych nie miał wariantu PM [6]. Przeważały warianty UM (23 chorych) oraz EM (22 chorych). Z praktycznego punktu widzenia, pacjenci z wariantami UM i EM wymagają znacznie większych niż pacjenci z wariantem PM dawek PPI w celu uzyskania skutecznego zahamowania wydzielania kwasu.

Z metabolizmem PPI w wątrobie wiąże się także zjawisko interakcji z innymi lekami. Wykazano, że lanzoprazol może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, a omeprazol i esomeprazol może o 25–50% (u EM) zmniejszyć klirens diazepamu. Inhibitory pompy protonowej spowalniają metabolizm fenytoiny i warfaryny. Aktualnie, jedynym PPI pozbawionym istotnych interakcji z innymi lekami jest pantoprazol [7]. Uważa się, że stosunkowo niewielka ingerencja pantoprazolu w metabolizm innych leków jest następstwem szybszego (z udziałem sulfotransferazy) metabolizmu tego PPI w wątrobie, który jest również w mniejszym stopniu zależny od enzymów grupy P(CYP)450 [8].

DLACZEGO POSZUKUJEMY NOWYCH LEKÓW „ZWALCZAJĄCYCH KWAS”?

Wśród wszystkich leków „zwalczających kwas” PPI działają najsilniej i nadal pozostają „złotym standardem” w terapii GERD. Dlaczego więc trwają poszukiwania leków jeszcze skuteczniejszych? Po-

wodów jest kilka, a najważniejszy wydaje się fakt istnienia „oporności GERD” na leczenie PPI u około 20% pacjentów [9]. Wśród przyczyn tej oporności wymienia się przede wszystkim: niewłaściwe stosowanie leków (pora dnia i stosunek do posiłku, zbyt mała dawka leku w stosunku do wariantu genetycznego CYP2C19), brak modyfikacji trybu życia oraz refluks niekwaśny. Z drugiej strony, sugeruje się jednak, że zwiększanie dawki PPI powyżej dwóch dawek standardowych dziennie nie rozwiązuje problemu oporności GERD na PPI. Ponadto, obserwuje się różnice w odpowiedzi na PPI w zależności od postaci GERD [10]. Po 4–8 tygodniach leczenia PPI, objawy nienadżerkowej postaci choroby refluksowej przełyku (NERD, *non-erosive reflux disease*) ustępują u 60–70% pacjentów, podczas gdy wygojenie przełyku i ustąpienie objawów stwierdza się u 80–90% pacjentów z EE. Pomimo lepszej niż w NERD odpowiedzi na PPI w EE, kontynuowanie „gojącej dawki” PPI przez 6 miesięcy nie zapobiega nawrotom zapalenia przełyku. Wykazano, że pomimo terapii z PPI zmiany zapalne utrzymują się lub powracają u 15–23% pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku w stopniu A i B oraz u 24–41% z refluksowym zapaleniem przełyku w stopniu C i D, w skali Los Angeles [11].

Inne przyczyny „niezadowolenia” z PPI to słaba kontrola refluksu nocnego (*nocturnal acid breakthrough*) oraz fakt, że do pełnej aktywności wymagają one spożycia posiłku. Ta druga przyczyna wymusza określony reżim stosowania PPI, polegający na przyjmowaniu leku 30–60 minut przed spożyciem posiłku. Ten czas jest potrzebny do pojawienia się metabolitu PPI — sulfenamidu w świetle żołądka w momencie pobudzenia pomp protonowych przez spożyty posiłek. Wówczas hamowanie wydzielania kwasu jest najskuteczniejsze. Tymczasem, z badań ankietowych wynika, że niespełna 50% pacjentów prawidłowo przyjmuje PPI [12]. W dużym odsetku przypadków jest to spowodowane brakiem odpowiedniej informacji ze strony lekarza. Dlatego, zdarza się często, że PPI przyjmowane są po posiłku lub przed udaniem się na spoczynek nocny. W takich przypadkach efekt hamowania wydzielania kwasu jest znacznie osłabiony.

Trwają więc poszukiwania nowych leków hamujących wydzielanie kwasu w żołądku, których działanie będzie szybsze, silniejsze, niezależne od przyjmowanych posiłków oraz skuteczne również w nocy.

NOWE LEKI HAMUJĄCE WYDZIELANIE KWASU

Antagoniści receptora H₂

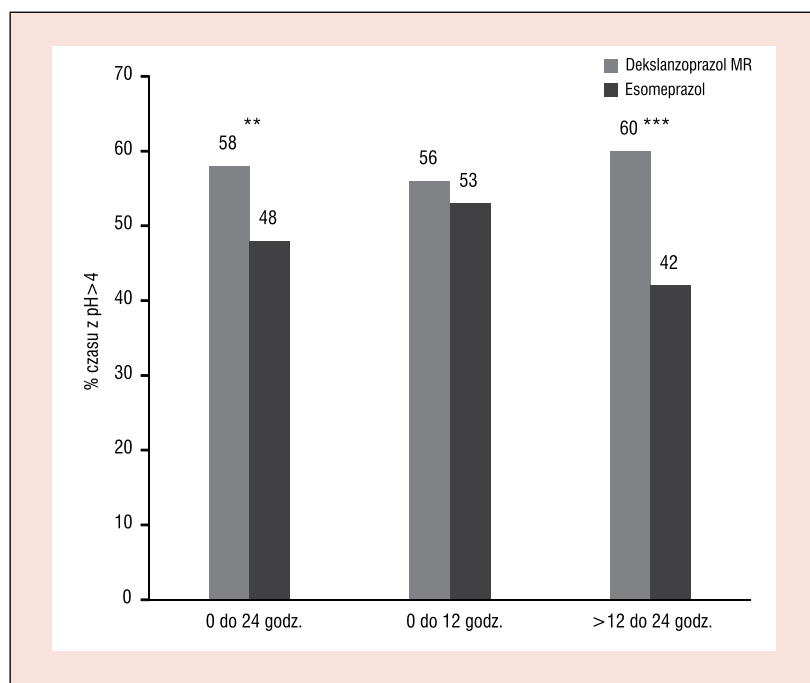
Pomimo dominacji PPI, nadal poszukuje się nowych preparatów z grupy H₂RA. Aktualnie najszerze zastosowanie mają ranitydyna, famotydyna i nizatydyna (nieдоступna w Polsce). Hamują one wydzielanie kwasu słabiej niż PPI, ale ich zaletą jest szybkość działania (maksymalny efekt w 2–3 godziny po doustnym podaniu), zdolność hamowania nocnego wydzielania kwasu w żołądku, zmniejszanie wyrzutu pepsyny oraz objętości soku żołądkowego [12]. Należy jednak pamiętać, że w czasie ich stosowania może rozwinąć się tachyfilaksja, z powodu której siła hamowania kwasu przez H₂RA słabnie w miarę czasu ich stosowania, co jest zauważalne już po kilku dniach terapii.

Lafutydyna jest nowym lekiem z grupy H₂RA drugiej generacji, aktualnie dostępnym w Japonii, Chinach i Indiach. Oprócz zdolności hamowania wydzielania kwasu, przypisuje się jej także właściwości gastroprotekcyjne, poprzez stymulację syntezy tlenu azotu, mucyny i kolagenu [13]. Ostatnio wykazano, że w leczeniu EE, lafutydyna jest skuteczniejsza niż famotydyna [14]. W badaniu, które objęło 584 chorych z refluksowym zapaleniem przełyku w stopniu A i B, w skali Los Angeles porównano efekty trwających osiem tygodni terapii lafutydyną (20 mg/d.) v. famotydyną (40 mg/d.) v. placebo. Wygojenie zmian zapalnych w przełyku uzyskano odpowiednio u 71% leczonych lafutydyną, 61,4% — famotydyną i u 9,7% chorych, którym podawano placebo.

Trwają badania nad lawoltydyną (AH234844), znaną również jako lokstydyna — silnym, niekompetycyjnym antagonistą H₂RA [11]. Badania nad tym szybko, silnie i długodziałającym lekiem zostały zawieszono pod koniec lat osiemdziesiątych minionego stulecia z powodu stwierdzanego u zwierząt pobudzania rozwoju rakowiaków. W ostatniej dekadzie wznowione zostały badania kliniczne tego leku u ludzi, lecz ich wyniki nie są jeszcze znane.

Inhibitory pompy protonowej o wydłużonym uwalnianiu

Nawet najsilniej działający PPI —esomeprazol w pojedynczej dawce wywołuje zahamowanie wydzielania kwasu trwające tylko kilka godzin. Czas działania PPI zależy od tempa jego metabolizmu w wątrobie i wydalania z moczem. W ostatnich dwóch dekadach zaczęto poszukiwać sposobów wydłużenia



Rycina 2. Porównanie siły zahamowania wydzielania HCl w żołądku przez deksłanzoprazol MR i esomeprazol o wydłużonym uwalnianiu [15]. Słupki pokazują średnie wartości odsetka czasu z wewnątrzżołądkowym pH > 4 w przedziale 0–24 godziny oraz 0–12 i > 12–24 godziny po podaniu pojedynczej doustnej dawki deksłanzoprazolu MR (60 mg) lub esomeprazolu (40 mg); **p < 0,01; ***p < 0,001 v. esomeprazol

działania PPI. W 2004 roku do praktyki medycznej wprowadzono rabeprazol ER oraz esomeprazol-stront, a w 2009 roku deksłanzoprazol MR. Rabeprazol ER wycofano z aptek w 2011 roku gdyż wykazano, że efekty jego działania nie różnią się istotnie od rabeprazolu. Esomeprazol-stront i deksłanzoprazol MR dostępne są aktualnie w kilku krajach. Żaden z tych leków nie jest jeszcze dostępny w Polsce.

Obiecujące są wyniki badań klinicznych deksłanzoprazolu MR. Lek ten jest R-enancjomerem lanzoprazolu. Kapsułka zawiera dwa typy granulek (uwalniane w pH 5,5 oraz 6,8), co daje podwójny pik stężenia leku we krwi — 1–2 oraz 4–5 godz. po połyknięciu kapsułki i dłuższe utrzymywanie się leku w krążeniu. Pozwala to na wygodniejsze dla pacjenta dawkowanie leku, niezależne od posiłku. Ostatnio wykazano, że deksłanzoprazol MR w dawce 60 mg dziennie skuteczniej hamuje wydzielanie kwasu w żołądku niż esomeprazol o wydłużonym uwalnianiu — w dawce 40 mg dziennie (ryc. 2) [15].

Trwają również badania nad innymi preparatami PPI o wydłużonym działaniu. Tenatoprazol ma inną budowę cząsteczki opartą na imidazopyrydyinie, w odróżnieniu od klasycznych PPI zbudowanych na cząsteczce benzimidazolu. Sugeruje się, że dzięki odmiennej budowie i metabolizmowi, tenatoprazol dłużej

utrzymuje się w krążeniu i przez to lepiej od esomeprazolu kontroluje nocny refluks [16].

Alevium (AGN201904) to prolek omeprazolu, który jest oporny na działanie kwasu, dzięki czemu nie wymaga otoczki chroniącej go przed działaniem kwasu solnego w żołądku. Jest absorbowany z jelita cienkiego wolniej niż omeprazol, co zapewnia dłuższe hamowanie wydzielania HCl w dzień i w nocy. Wyniki wstępnych badań wykazują, że może być skuteczniejszy niż esomeprazol [11].

Ilaprazol jest cząsteczką opartą na benzimidazolu. Wstępne wyniki badań sugerują, że dzięki dłuższemu okresowi półtrwania w równoważnej dawce skuteczniej hamuje wydzielanie kwasu niż omeprazol [17].

Ezomezol to wyprodukowany i aktualnie stosowany w Korei Południowej generyczny preparat esomeprazolu, w którym cząsteczkę magnezu zastąpiono cząsteczką strontu [11]. Jak dotąd brak danych na temat skuteczności tego leku.

Leki złożone z inhibitorów pompy protonowej i innych składników

Ostatnio testuje się również leki złożone z PPI i innych składników [11]. Vecam (PPI-VB101) jest preparatem złożonym z PPI i ligandów pomp protonowych – kwasu bursztynowego.

Obecność ligandu ma wzmocnić działanie leku oraz uniezależnić je od przyjmowanych posiłków. Wstępne wyniki badań sugerują, że w równoważnych dawkach Vecam może skuteczniej niż omeprazol hamować wydzielanie kwasu w żołądku. OX17 składa się z omeprazolu i famotydy. Brak jeszcze wyników badań klinicznych, lecz sugeruje się, że skuteczność hamowania wydzielania kwasu przez tę kombinację jest o 60% większa w porównaniu z samym omeprazolem. NMI-826 jest kombinacją PPI z tlenkiem azotu, co pomaga w szybszym gojeniu owrzodzeń błony śluzowej żołądka. Secretol to preparat zawierający omeprazol i lanzoprazol. Z punktu widzenia farmakodynamiki, trudno jest wytłumaczyć sens stworzenia takiej kombinacji. Być może, tworząc ją, brano pod uwagę głównie aspekty handlowe.

Leki hamujące wydzielanie kwasu konkurujące z potasem

Leki te mają odmienny mechanizm działania od klasycznych PPI, gdyż w odwracalny sposób blokują miejsce wiązania potasu w pompie protonowej. Na podstawie wyników badań doświadczalnych wiadomo, że efekt ich działania pojawia się szybko i wywołują zahamowanie wydzielania kwasu bez potrzeby wcześniejszej aktywacji pompy protonowej. W fazie badań znajdują się: linaprazan (AZD8065), soraprazan, revaprazan i TAK438 [11]. Wykazano, że leki hamują wydzielanie HCl silniej niż klasyczne PPI, lecz niestety z ich działaniem wiąże się występowanie poważnych działań niepożądanych — na przykład hepatotoksyczności. Oczekujemy na wyniki badań klinicznych tych leków.

JAKIE CZYNNIKI DECYDUJĄ O WYSTĄPIENIU I PRZEBIEGU GERD? CZY LICZY SIĘ TYLKO KWAS?

Przyjmuje się, że wiodącą rolę w patogenie GERD odgrywa kwas solny. Pojawienie

się PPI było ogromnym przełomem w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem HCl w żołądku, a szczególnie w leczeniu GERD. Dzięki PPI wygojenie błony śluzowej przełyku można uzyskać u około 80% chorych z EE. Pomimo stosowania leków coraz silniej hamujących kwas, EE nie ulega jednak trwałemu wygojeniu u około 20% pacjentów. Rodzi się więc pytanie, jakie czynniki decydują o wystąpieniu i przebiegu GERD i czy liczy się tylko kwas? W ostatnich latach nastąpiła eksplozja badań na temat roli mikrobiomu przewodu pokarmowego w patogenie różnych chorób [18]. Pojawiły się również sugestie na temat związku mikrobiomu dystalnej części przełyku z zapaleniem przełyku i metaplastją jelitową [19, 20]. Mikrobiomy przełyku można podzielić na dwa typy. Typ I jest zdominowany przez rodzaj *Streptococcus* (78%) i zlokalizowany w fenotypowo prawidłowym przełyku. Mikrobiom typu II zawiera 29% *Streptococcus* i większą ilość bakterii gram-ujemnych oraz jest skojarzony z zapaleniem przełyku (OR [odds ratio] 15,4) i przełykiem Barretta (OR 16,5) [19]. W typie II, występuje najwięcej bakterii z rodzaju: *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Campylobacter*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* i *Actinomyces*. Większość z nich to gram-ujemne anaeroby lub mikroaerofile. W innym badaniu, w dystalnej części przełyku zidentyfikowano 26 gatunków bakterii [20]. W błonie śluzowej przełyku objętej refluksem jako dominujący nowy kolonista pojawia się *Campylobacter concisus*. Obecność tej bakterii wiąże się ze zwiększoną ekspresją cytokin uczestniczących w karcinogenezie. Kolejne badania powinny odpowiedzieć na pytanie: czy w przełyku istnieje bakteria, która spełnia podobną rolę jak *Helicobacter pylori* w żołądku. Zasadnicze jest również pytanie: czy ta swoista dysbioza w przełyku jest przyczyną czy konsekwencją refluksu żołądkowo-przełykowego.

Piśmiennictwo

1. Sjöstrand S.E., Olbe L., Fellenius E. The discovery and development of the proton pump inhibitor. W: Olbe L. (red.). Proton pump inhibitors. Birkhauser Verlag, Basel 1999: 3–20.
2. Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008; 64: 935–951.
3. Hunfeld N.G., Touw D.J., Mathot R.A. i wsp. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010; 31: 150–159.
4. Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K. i wsp. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 21: 739–746.
5. Li-Wan-Po A., Girard T., Farndon P. i wsp. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 69: 222–230.
6. Chwieśko A., Charkiewicz R., Nikliński J. i wsp. Influence of CYP2C19 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection on efficacy of omeprazole treatment in patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding: A prospective, randomized clinical study. Gastroenterology 2013; 144 (supl. 1): S-506.

7. Wedemeyer R-S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014; 37: 201–211.
8. Gerson L.B., Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 611–616.
9. Ruigomez A., Johansson S., Wernersson B. i wsp. Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 751–761.
10. Tytgat G.N.J. Editorial: gastroesophageal reflux disease Anno 2010. *J. Dig. Dis.* 2012; 13: 291–295.
11. Maradey-Romero C., Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol. Motil.* 2014; 20: 6–16.
12. Hershovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis. Esophagus.* 2013; 26: 27–36.
13. Umeda M., Fujita A., Nishiwaki H., Takeuchi K. Effect of lafutidine, a novel histamine H₂-receptor antagonist, on monochloramine-induced gastric lesions in rats: role of capsaicin-sensitive sensory neurons. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 14: 859–865.
14. Ohara S., Haruma K., Kinoshita Y., Kusano M. A double-blind, controlled study comparing lafutidine with placebo and famotidine in Japanese patients with mild reflux esophagitis. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 1219–1227.
15. Kulkulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2011; 4: 213–220.
16. Galmiche J.P., Bruley Des Varannes S. i wsp. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 655–662.
17. Wang L., Zhou L., Hu H. i wsp. Ilaprazole for the treatment of duodenal ulcer: a randomized, double-blind and controlled phase III trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 101–109.
18. Owyang C., Wu G.D. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 1433–1436.
19. Yang L., Lu X., Nossa C.W. i wsp. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009; 137: 588–597.
20. Blackett K.L., Siddhi S.S., Cleary S. i wsp. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 1084–1092.