

Anita Gąsiorowska

Klinika Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej-Centralny Szpital Weteranów, Łódź

Nowości w leczeniu choroby refluksowej przełyku z uwzględnieniem terapii dodanej

Recent advances in the management of gastroesophageal reflux disease and additional treatments

STRESZCZENIE

W ostatnich latach leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD) było ukierunkowane przede wszystkim na hamowanie wydzielania kwasu solnego z intencją wpływu na kluczowy mechanizm patogenetyczny choroby. Pomimo wysokiej skuteczności działania inhibitorów pompy protonowej (IPP), u 20–40% pacjentów z chorobą refluksową przełyku objawy utrzymują się pomimo leczenia. Nie udaje się uzyskać ustąpienia objawów zgagi i/lub regurgitacji mimo stosowania standardowych lub ponadstandardowych dawek IPP zwłaszcza u chorych z nienadżerkową postacią choroby. Nowe leki w sposób kompetycyjny, zależny od potasu, hamują pompę ATP-H⁺/K⁺ w komórkach okładzinowych żołądka. Leki te szybciej, silniej i stabilniej hamują aktywność pomp protonowych, przez co mogą być interesującą alternatywą dla klasycznych leków z grupy IPP. Uwarunkowania patofizjologiczne GERD sugerują, że zastosowanie leków poprawiających oczyszczanie przełyku i przyspieszających opróżnianie żołądka mogłoby potencjalnie przynieść korzyść u pacjentów z GERD. Do nowych

leków należy mosaprid, selektywny agonista receptora 5-HT₄, który nie tylko wpływa na motorykę przełyku i poprawę opróżniania żołądka, ale wywołuje korzystny wpływ na nadwrażliwość trzewną. Ważną rolę w generowaniu objawów GERD poza refluksiem kwaśnym mają także inne czynniki, takie jak zaburzona bariera śluzówkowa, nadwrażliwość trzewna czy nieprawidłowa perystaltyka przełyku. Dlatego odmienną propozycją terapeutyczną jest farmakoterapia mająca na celu poprawę mechanizmów obronnych błony śluzowej przełyku a nie wpływ na hamowanie czynników uszkodzających. Preparat Esoxx One® składający się z kwasu hialuronowego, siarczanu hondroityny i poloxameru wywołuje efekt przeciwzapalny, wspomaga odnowę komórkową, a poprzez wiązanie z pepsyną neutralizuje efekt uszkodzający na błonę śluzową przełyku, stanowiąc ważny element terapii dodanej w leczeniu GERD.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 4, 98–105

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, inhibitory pompy protonowej, substancje chroniące błonę śluzową przełyku, leki prokinetyczne

ABSTRACT

In recent years treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) has mainly focused on the inhibition of acid as a main factor in the pathogenesis of these disease. There is increasing evidence that 20–40% of reflux patients respond only partially to proton pump inhibitors (PPIs). Especially in patients with non-erosive reflux disease, heartburn and regurgitation frequently remain despite the use of standard or higher doses of IPP. Potassium-competitive acid blockers (P-CABs) inhibit proton pump function via a mechanism different from PPIs. These drugs could provide more therapeutic benefits by rapid onset of action and prolonged control of intragastric acidity in the management of GERD compared

with PPIs. Prokinetics are another group of drugs which have several potential advantages in the management of GERD, including augmenting esophageal peristalsis, accelerating esophageal acid clearance, facilitating gastric emptying, and increasing lower esophageal sphincter basal pressure. The new prokinetic agent — mosapride — not only promotes esophageal and gastric motility as a 5-hydroxytryptamine receptor 4 (5-HT₄) agonist, but also reduces visceral hypersensitivity. There is also data which indicates that factors other than acid are implicated in the development and elicitation of symptoms such as impaired mucosal defense, visceral hypersensitivity and incorrect peristalsis. In particular, great attention has been paid recently to the use of pharmacological agents aimed at potentiating the defensive properties of esophageal mucosa. A medical device Esoxx One®

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med.
Anita Gąsiorowska, prof. nadzw.
Klinika Gastroenterologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. WAM-CSW
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź
tel.: 42 639 30 46,
faks: 42 639 30 49
e-mail: anita@sofcom.pl

consists of a mixture of hyaluronic acid, chondroitin sulphate, and a bioadhesive carrier — poloxamer. These components are involved in several processes including the protection and healing of esophageal mucosal lesions. Some of these agents coat the esophageal mucosa and acting as a mechanical barrier against the

noxious components of refluxate, including both acid and pepsin.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 4, 98–105

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, mucosal protective agent, prokinetics

WSTĘP

Rozpoznanie choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) stawia się na podstawie objawów, które wynikają z zarzucania treści żołądkowej do przełyku lub gdy stwierdzono obecność nadżerkowych zmian zapalnych błony śluzowej przełyku lub powikłań w postaci przełyku Barretta bądź zwężenia trawienno-przełyku [1, 2]. Częstość występowania GERD w dorosłej populacji w świecie zachodnim wynosi 10–20%, podczas gdy w Azji Wschodniej waha się od 2,5 do 7,8% [3]. Do typowych objawów GERD należą zgaga oraz regurgitacje, ale choroba może się także manifestować bólem w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, przewlekłym kaszlem i chrypką. Podstawę leczenia choroby refluksowej przełyku stanowią inhibitory pompy protonowej (IPP). Pomimo wysokiej skuteczności działania IPP, u 10–20% pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku w stopniu C i D według klasyfikacji Los Angeles zmiany zapalne utrzymują się po zakończeniu 8-tygodniowej terapii podwójną dawką IPP [4]. Ponadto wykazano, że u 1/3 pacjentów z nienadżerkową postacią choroby (NERD, *nonerosive reflux disease*) nie udaje się uzyskać ustąpienia objawów zgagi i/lub regurgitacji mimo stosowania standardowych lub ponadstandardowych dawek IPP [5].

NOWE LEKI HAMUJĄCE WYDZIELANIE KWASU SOLNEGO

W 2015 roku na rynek Japonii wprowadzono nowy lek hamujący wydzielanie kwasu solnego — vonoprazan. Wśród wskazań do jego zastosowania uwzględniono nadżerkową postać GERD, chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, eradykację *Helicobacter pylori* i prewencję uszkodzeń

po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ). Vonoprazan (*potassium-competitive acid blocker P-CAB*) w sposób kompetycyjny, zależny od potasu, hamuje pompę ATP-H⁺/K⁺ w komórkach okładzinowych żołądka [6]. Pierwszy lek z tej grupy, SCH 28080, zsyntetyzowano ponad 30 lat temu, ale ze względu na hepatotoksyczność został wycofany z prób klinicznych. Kolejnym preparatem z tej grupy był linaprazan (AZD0865), który charakteryzował się szybkim początkiem działania i podobną doesomeprazolu w dawce 40 mg skutecznością w zakresie kontroli objawów chorych z NERD oraz w gojeniu zapalenia nadżerkowego przełyku [7]. Dalsze badania zostały jednak zakończone ze względu na brak przewagi nad klasycznymi IPP oraz objawy niepożądane. Pierwszym lekiem z grupy P-CABs wprowadzonym na rynek Korei Południowej był revaprazan (YH1885, Revanex[®]) [8]. Podobnie jak pierwsze leki z tej grupy, charakteryzował się szybkim początkiem działania, ale nie wykazano przewagi nad klasycznymi IPP w podwyższaniu śródżołądkowego pH, a efekt utrzymania się pH powyżej 4 nie przekraczał 12 godzin. W ostatnich latach opublikowano wyniki badań z zastosowaniem vonoprazanu, w których wykazano, że lek ten szybciej, silniej i stabilniej hamuje aktywność pomp protonowych, przez co może być interesującą alternatywą dla klasycznych leków z tej grupy, jak omeprazol czy pantoprazol i inne. Vonoprazan, w porównaniu z wcześniejszymi lekami z grupy P-CAB ma inną strukturę chemiczną — jest nią pochodna pirolu. Ponadto, lek cechuje się pKa równą 9.06, co umożliwi wysoki poziom kumulacji w przestrzeni kwasowej, takiej jak kanaliki komórek okładzinowych. Lek jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 2 godz., natomiast T_{1/2} wynosi około 7 godz., co

znacznie przekracza wartość $T_{1/2}$ dla tradycyjnych IPP, które wynosi około 1–2 godz. Vonoprazan hamuje długotrwale wydzielanie kwasu solnego i zwiększa w sposób zależny od dawki efekt działania w ciągu kolejnych 7 dni. W badaniach u zdrowych ochotników wykazano, że vonoprazan hamował silniej wydzielanie kwasu solnego w porównaniu z esomeprazolem (20 mg) lub rabeprazolem (10 mg) [9]. Nie wykazano jednak przewagi vonoprazanu nad placebo w ustępowaniu objawów klinicznych u pacjentów z NERD [10]. Wyniki badań dotyczące nocnej postaci choroby refluksowej przełyku wykazały, że vonoprazan lepiej kontroluje nocne przełamanie wydzielania kwasu (NAB, *nocturnal acid breakthrough*) niż tradycyjne IPP, ponieważ stwierdzono, że dawka 20 mg utrzymuje pH powyżej 4 przez okres 75% nocy, a dawka 40 mg przez 90% nocy i prawie 100%, gdy lek jest stosowany w podzielonych dawkach 2×20 mg [11]. Vonoprazan jest głównie metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4 cytochromu P450. W badaniu klinicznym II fazy, w której porównywano różne dawki vonoprazanu (5–40 mg/d.) z lanzoprazolem (30 mg) wykazano doskonały efekt vonoprazanu na gojenie zmian nadżerkowych przełyku. Zastosowanie vonoprazanu w dawce 20 mg lub 40 mg spowodowało u 98,7% pacjentów wygojenie zmian zapalnych przełyku stopnia C lub D ciągu 4 tygodni, natomiast lanzoprazol spowodował wygojenie u 87% pacjentów [12]. W innym badaniu porównywano skuteczność lanzoprazolu 15 mg i vonoprazanu 10 mg lub 20 mg w prewencji nawrotów zapalenia nadżerkowego w okresie 24 tyg. U pacjentów stosujących vonoprazan odsetek nawrotów był istotnie niższy niż w przypadku stosowania lanzoprazolu — odpowiednio: 4,1–6,0 do 16,8, co spowodowało, że obie dawki leku zostały zaakceptowane w Japonii do terapii prewencji nawrotów zapalenia nadżerkowego przełyku [6].

W dotychczasowych pracach nie wykazano objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem vonoprazanu, ze szczególnym uwzględnieniem oceny ewentualnej hepatotoksyczności. Bezpieczeństwo długotrwałej terapii było oceniane w badaniu trwającym 52 tygodnie i porównywalne z zastosowaniem lanzoprazolu [12, 13]. Silniejszy efekt

hamowania wydzielania kwasu solnego wywołany przez vonoprazan w porównaniu z klasycznymi IPP powodował istotnie większy wzrost gastryny w surowicy. Po 104 tygodniach stosowania 10 mg vonoprazanu, pomimo wysokich stężeń gastryny, nie stwierdzono zmian nowotworowych o typie guzów neuroendokrynych [6]. Vonoprazan dzięki znacznego stopnia hamowaniu wydzielania kwasu solnego potencjalnie zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych, takich jak zakażenie *Clostridium difficile*, powoduje istotne zmiany składu mikrobioty jelitowej oraz sprzyja powstawaniu zaburzeń wchłaniania witaminy B₁₂, żelaza, wapnia i magnezu. Dlatego wskazane są dalsze długoterminowe obserwacje dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego preparatu.

Vonoprazan może stanowić wartościową alternatywę dla klasycznych IPP stosowanych w różnych postaciach choroby refluksowej przełyku. Potrzeba dalszych badań, aby wykazać, jaka strategia postępowania dotycząca stosowania tej grupy leków jest najskuteczniejsza. Pierwsza z nich, *step-down*, zakłada rozpoczęcie leczenia od vonoprazanu, a następnie po uzyskaniu poprawy klinicznej kontynuację leczenia za pomocą klasycznych IPP. Zgodnie z drugą strategią, *step-up* leczenie rozpoczyna się od tradycyjnych IPP, a przy braku poprawy wprowadzany jest vonoprazan. Inna strategia, dedykowana chorym z EE, zakłada rozpoczęcie leczenia od vonoprazanu, a po uzyskaniu wygojenia zmian zapalnych redukcją dawki leku i kontynuacją długotrwałego leczenia najmniejszą skuteczną dawką.

Dotychczas przeprowadzone badania z vonoprazanem dotyczyły głównie populacji pacjentów z GERD w Japonii i Korei Południowej. Obecnie w Korei prowadzone jest badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem nowego kompetycyjnego inhibitora refluksu — tegoprazanu — u pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku. Aktualnie rozpoczęto badanie kliniczne fazy II z zastosowaniem vonoprazanu w Europie. Trwają też prace nad rozpoczęciem badań w USA, gdzie potrzeba nowych form leczenia w stale rosnącej grupie pacjentów z GERD jest bardzo duża.

W podsumowaniu nowych informacji dotyczących stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego warto podkreślić, że klinicyści powinni zawsze ustalać wskazania do rozpoczęcia terapii i jej kontynuacji, a w przypadku braku skuteczności tego leczenia rozważyć możliwość innych rozpoznań lub nakładania się chorób, które manifestują się podobnymi objawami [14, 15].

TERAPIA DODANA W LECZENIU GERD

Substancje chroniące błonę śluzową przełyku (*mucosal protective agents*)

Mimo standardowej terapii IPP nawet połowa chorych z GERD zgłasza występowanie dolegliwości codziennych. Problemem terapeutycznym w tej grupie chorych jest zwłaszcza postać nienadżerkowa, w której obserwuje się mniejszą odpowiedź na leczenie IPP [16]. Mechanizm tego zjawiska pozostaje niewyjaśniony. Ważną rolę mogą odgrywać różne czynniki patofizjologiczne leżące u podłoża NERD, takie jak nadwrażliwość trzewna, zaburzenie bariery śluzówkowej czy nieprawidłowa perystaltyka przełyku. W warunkach fizjologicznych nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku chroni błonę śluzową przełyku przed czynnikami szkodliwymi, stanowiąc prawdziwą barierę śluzówkową. Wszystkie szkodliwe substancje, takie jak: kwas solny, pepsyna, żółć, enzymy trzustkowe zawarte w refluksacie żołądkowym, osłabiają tę barierę i w konsekwencji zwiększają przepuszczalność błony śluzowej [17]. Dlatego odmienną propozycją terapeutyczną jest farmakoterapia mająca na celu poprawę mechanizmów obronnych błony śluzowej przełyku, a nie wpływ na hamowanie czynników uszkadzających [18].

Przed kilku laty DiSimone i wsp. [19], wykazali w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych korzystny wpływ preparatu zawierającego kwas hialuronowy, siarczan chondroityny oraz poloxamer na błonę śluzową przełyku. Autorzy stwierdzili, że perfuzja światła przełyku preparatem Esoxx One[®] zapobiega wzrostowi przepuszczalności błony śluzowej przełyku wywołanej przez kwas solny i pepsynę.

Kwas hialuronowy jest szeroko rozpoznawaną substancją aktywną biologicznie, będącą polisacharydem z grupy glikozaminoglikanów. Stanowi ważny składnik macierzy pozakomórkowej, który wpływa na funkcje komórek poprzez interakcje ze specyficznymi receptorami. Kwas hialuronowy stanowi składnik wielu tkanek organizmu człowieka w tym tkanki łącznej, skóry, płynów stawowych i narządów wewnętrznych. Bierze udział w wielu procesach fizjologicznych, takich jak regeneracja, morfogeneza, gojenie ran, a w zależności od masy cząsteczkowej wpływa na pobudzanie lub hamowanie angiogenezy. Kwas hialuronowy wykazuje także efekt przeciwzapalny i wspomagający odnowę komórkową. Oprócz szerokiego zastosowania w medycynie estetycznej, kwas hialuronowy znajduje zastosowanie w leczeniu nawracających owrzodzeń, leczeniu chorób proktologicznych, okulistyce, regeneracji strun głosowych, chorobie zwyrodnieniowej stawów. W ostatnio opublikowanej analizie 16 badań wykazano, że miejscowe podanie hialuronianu odgrywa kluczową rolę w procesach gojenia po operacjach laryngologicznych [20].

Druga z substancji będąca składnikiem preparatu Esoxx One[®] to siarczan chondroityny, który także jest naturalnym glikozaminoglikanem obecnym w macierzy pozakomórkowej otaczającej komórki szczególnie w skórze, chrząstkach i więzadłach. Dotychczas wykonane wyniki badań wykazały, że siarczan chondroityny pełni ważne funkcje biologiczne w procesach zapalnych, proliferacji komórek, morfogenezie tkanek i gojeniu ran. Efekty immunomodulujący i przeciwzapalny wynikają z faktu, że siarczan chondroityny oddziałuje na liczne substancje, takie jak czynniki wzrostu, inhibitory proteaz, cytokiny, chemokiny i molekuly adhezyjne. Ponadto siarczan chondroityny ma właściwości specyficznego wiązania z pepsyną, co neutralizuje jej efekt uszkadzający na błonę śluzową przełyku.

W warunkach fizjologicznych pasaż płynnej treści pokarmowej przez przełyk dokonuje się w bardzo krótkim czasie (poniżej 16 sek.), co zwykle utrudnia dostarczenie leku i jego przedłużone, miejscowe działanie. Preparat Esoxx One[®] ma złożony charakter i zawiera oprócz kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny również poloxamer, który powleka błonę śluzową, wywołując

efekt ochronny przed chemicznymi składnikami refluksatu, a także sprzyjający gojeniu. Poloxamer 407 jest związkiem wysoce hydrofilowym, co oznacza, że posiada zdolność oddziaływania z rozpuszczalnikami polarnymi, głównie z wodą. Ponadto substancja ta cechuje się zdolnością termozelowania, czyli zmiany konsystencji z płynnej w temperaturze pokojowej na żelową w temperaturze 37°C w przełyku, co wydłuża jej kontakt z błoną śluzową przełyku i zwiększa właściwości ochronne. W badaniach na zwierzętach potwierdzono dobrą adhezję substancji do przełyku przy skutecznej dyfuzji leku do błony śluzowej. Lepka konsystencja leku sprawia, że preparat przylega i pokrywa błonę śluzową, ograniczając kontakt kwasu solnego i pepsyny z powierzchnią nabłonka. Poloxamer 407 wydłuża efekt działania ochronnego substancji czynnych zawartych w preparacie Esoxx One® na śluzówkę przełyku, tworząc makromolekularny, adhezyjny kompleks biologiczny z błoną śluzową przełyku.

Przed kilku laty opublikowano wyniki pierwszych dwóch badań prospektywnych, kontrolowanych placebo, które wykazały poprawę w ustępowaniu objawów klinicznych po zastosowaniu Esoxx One® zarówno u pacjentów z nadżerkową, jak i nienadżerkową chorobą refluksową przełyku [21, 22]. Podczas dwutygodniowej terapii lekiem uzyskano większe zmniejszenie objawów zarówno zgagi, jak i regurgitacji w porównaniu z placebo. U 50% pacjentów z NERD nastąpiło całkowite ustąpienie objawów, w porównaniu z 10% przyjmujących placebo. Ponadto wykazano, że szybki efekt działania leku, poniżej 30 minut, miał wyraźny wpływ na zadowolenia pacjentów z leczenia.

W ostatnim roku opublikowano wyniki nowego, randomizowanego badania przeprowadzonego w kilkunastu ośrodkach we Włoszech, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej — Esoxx One® i IPP w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie IPP [23]. Do badania zakwalifikowano 154 pacjentów z NERD przełyku, u których objawy choroby występowały minimum 3 razy w tygodniu przez okres 3 miesięcy. Czas leczenia wynosił dwa tygodnie, w czasie których pacjenci przyjmowali standardową dawkę IPP raz dziennie

oraz dodatkowo 10 ml preparatu Esoxx One® lub placebo, po każdym głównym posiłku i przed snem. Na początku i po zakończeniu leczenia oceniano częstość występowania i nasilenie objawów GERD za pomocą kwestionariusza RDQ (*reflux disease questionnaire*), a jakość życia chorych za pomocą skali HRQL (*health-related quality of life*).

Wykazano, że terapia dodana w postaci preparatu Esoxx One® istotnie częściej powoduje ustąpienie objawów GERD niż stosowanie jedynie IPP. Uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dodanej zarówno pod względem analizy zmniejszenia nasilenia objawów, jak i liczby chorych z redukcją objawów GERD o połowę. Szczególnie warto podkreślić dobry efekt wpływu terapii dodanej na zmniejszenie intensywności i częstotliwości regurgitacji. Poprawa jakości życia była również znacznie lepsza w przypadku terapii dodanej w aspekcie domen: funkcjonowanie społeczne i ogólne poczucie zdrowia. Profil bezpieczeństwa leczenia był bardzo dobry, a zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Esoxx One® nie różniły się od placebo. Ponadto, w opinii pacjentów preparat Esoxx One® cechował się dobrymi walorami smakowymi, co nie jest bez znaczenia w przypadku częstego stosowania leku. Wydaje się, że osiągnięcie dobrego efektu leczenia wynika z synergistycznego działania składników preparatu: kwasu hialuronowego, siarczanu chondroityny i poloxameru. Stosowanie terapii dodanej wpłynęło zarówno na niwelowanie objawów, jak i poprawę jakości życia u chorych z NERD oraz zmniejszyło częstość niepowodzeń leczenia IPP. Dane te zachęcają do wprowadzenia terapii dodanej do szerokiej praktyki leczenia chorych z NERD, zwłaszcza że preparat jest powszechnie dostępny na rynku polskim. Preparat Esoxx One® znajduje także zastosowanie jako terapia pomostowa w przypadku konieczności odstawienia leków antysekrecyjnych, na przykład przed planowanym badaniem gastroskopowym.

Mimo że patofizjologia NERD pozostaje niewyjaśniona, jedną z przyczyn powstawania objawów jest obecność zmian w badaniu histopatologicznym. Do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości

w przebiegu choroby refluksowej przełyku zalicza się hiperplazję komórek warstwy podstawnej, regeneracyjne wydłużenie i wzrost liczby brodawek, zwiększenie liczby śród nabłonkowych limfocytów, neutrofilii i eozynofilii oraz poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych. Zwiększenie odległości pomiędzy komórkami nabłonka wielowarstwowego płaskiego powoduje wzrost przepuszczalności błony śluzowej przełyku i ułatwia dostęp refluksatu do błaszczyki właściwej błony śluzowej przełyku, co prowadzi do pobudzenia wolnych zakończeń nerwów czuciowych i indukcji objawów zgagi [24].

Maleinian irsogladyny (IM) należy do substancji stosowanych w leczeniu choroby wrzodowej, a także uszkodzeń błony śluzowej po NLPZ w krajach azjatyckich [25]. Preparat ten ma wpływ na połączenia i komunikację pomiędzy komórkami nabłonka przewodu pokarmowego, a także na zmiany w zakresie przestrzeni międzykomórkowych. W 2015 roku opublikowano pierwsze badanie prospektywne, randomizowane, w którym oceniano skuteczność tego preparatu, jako terapii łączonej z IPP w leczeniu pacjentów z NERD. Wykazano poprawę w zakresie objawów GERD u chorych leczonych terapią łączoną w porównaniu z terapią IPP i placebo, ale tylko w grupie pacjentów, u których w endoskopii nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych w obszarze linii Z (stopień N wg klasyfikacji Los Angeles) [26]. Preparat ten nie uzyskał dotychczas akceptacji *Food and Drug Administration* (FDA) w USA w leczeniu pacjentów z GERD.

LEKI PROKINETYCZNE

Uwarunkowania patofizjologiczne GERD sugerują, że zastosowanie leków poprawiających oczyszczanie przełyku i przyspieszających opróżnianie żołądka mogłoby potencjalnie przynieść korzyść u pacjentów z GERD. Dotychczas stosowane preparaty, pomimo wykazania skuteczności działania, zostały wycofane z rynku ze względu na działania niepożądane. Do nowych leków należy mosaprid, selektywny agonista receptora 5-HT₄, który nie tylko wpływa na motorykę przełyku i poprawia opróżnianie żołądka, ale wywołuje korzystny wpływ na nadwrażliwość trzewną [27]. Wyniki

randomizowanych badań opublikowanych przed kilku laty nie wykazały przewagi mosapridu jako terapii dodanej do IPP w eliminowaniu objawów GERD w porównaniu z IPP [27]. W innych pracach wykazano jednak, że w grupie pacjentów z GERD i z bardziej nasilonymi objawami choroby, ich ustąpienie było większe po zastosowaniu mosapridu niż po placebo oraz że skuteczniej mosaprid eliminował objawy odbijania niż omeprazol [28].

W opublikowanym w 2017 roku randomizowanym badaniu oceniano 8-tygodniowy efekt leczenia 116 pacjentów z nadżerkowym zapaleniem przełyku. Pierwsza grupa chorych otrzymywała esomeprazol 40 mg/dobę i mosaprid 3 mg 3 razy na dobę, natomiast w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali esomeprazol i placebo. Nie wykazano różnic statystycznych w skuteczności gojenia nadżerkowych zmian zapalnych przełyku podczas stosowania esomeprazolu z mosapridem lub z placebo, ale terapia łączona spowodowała istotnie szybszą poprawę w zakresie ustępowania objawów, takich jak bóle brzucha i odbijania. Uzyskano także istotną redukcję całkowitego wskaźnika objawów choroby (GERD *symptom score*) w grupie leczonych IPP i mosapridem. Wyniki uzyskanych badań wskazują na korzystny efekt stosowania terapii skojarzonej — esomeprazolu i mosapridu u chorych z GERD — w zakresie poprawy objawów klinicznych [29]. Pozytywny efekt terapii dodanej wynika prawdopodobnie z wpływu mosapridu na poprawę opróżniania żołądka. Przedłużony czas opróżniania żołądka wpływa na ograniczenie efektu działania IPP, które w niskim pH mogą ulegać dezaktywacji. Poprawa pasażu powoduje szybkie przemieszczenie się tabletki w stabilnym stanie do jelita cienkiego, wchłanianie leku i adekwatny do dawki efekt hamowania kwasu solnego [30].

W 2016 roku Japońskie Towarzystwo Gastroenterologiczne opublikowało rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia GERD, w których znalazły się nowe zalecenia terapeutyczne. W przypadku braku skuteczności standardowej dawki IPP w niwelowaniu objawów GERD autorzy zalecają dołączenie do IPP leku prokinetycznego z grupy agonistów receptora 5HT-4 — mosapridu — lub włączenie mieszanki tradycyjnych

zioł znanych z medycyny japońskiej — *rik-kunshito*. Jest to ekstrakt składający się z 8 ziół, w tym korzenia żeń-szenia, lukrecji, imbiru oraz owoców gorzkiej pomarańczy, którego efekt leczniczy wynika prawdopodobnie z wpływu na poprawę opróżniania żołądka, wzrost stężenia greliny w surowicy i wiązanie kwasów żółciowych [31].

Wyniki badań z ostatnich lat zastosowaniem nowego leku prokinetycznego — *revexepriidu* — nie wykazały przewagi nad placebo ani w eliminowaniu objawów GERD, ani w zakresie poprawy parametrów refluksu podczas monitorowania pH-metrii z impedancją [32, 33].

PODSUMOWANIE

U większości pacjentów objawy choroby refluksowej przełyku mają charakter długotrwały i nawracający. Wpływają negatywnie na jakość codziennego życia. Przed ponad 20 laty, wraz z wprowadzeniem na rynek IPP dokonał się istotny postęp w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu solnego, w tym choroby refluksowej przełyku. Mimo to nadal częstym problemem w codziennej praktyce klinicznej jest grupa pacjentów, u których stosowanie IPP nie przynosi trwałej poprawy. Dlatego powstają nowe kierunki leczenia, które biorą pod uwagę różne elementy złożonej patofizjologii tej choroby. Nowe strategie terapeutyczne mają na celu wpływ na motorykę przełyku i żołądka, modyfikację powstawania epizodów refluksu oraz ich odczuwania. Coraz częściej i z dobrym efektem wprowadzane są także preparaty uzupełniające leczenie podstawowe, których rola polega głównie na wspomaganie mechanizmów obronnych błony śluzowej przełyku, przyspieszeniu gojenia i redukcji stanu zapalnego także na poziomie zmian histologicznych.

Piśmiennictwo:

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Globale Konsensusgruppe, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–20; quiz 1943, doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x), indexed in Pubmed: [16928254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928254/).
2. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus.

3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014; 63(6): 871–880, doi: [10.1136/gutjnl-2012-304269](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269), indexed in Pubmed: [23853213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23853213/).
4. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(3): 656–665, doi: [10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x), indexed in Pubmed: [11280530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280530/).
5. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012; 61(9): 1340–1354, doi: [10.1136/gutjnl-2011-301897](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301897), indexed in Pubmed: [22684483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684483/).
6. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018; 11: 1756283X17745776, doi: [10.1177/1756283X17745776](https://doi.org/10.1177/1756283X17745776), indexed in Pubmed: [29383028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383028/).
7. Dent J, Kahrilas PJ, Hatlebakk J, et al. A randomized, comparative trial of a potassium-competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(1): 20–26, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01544.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01544.x), indexed in Pubmed: [18184117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184117/).
8. Kim HK, Park SH, Cheung DY, et al. Clinical trial: inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(10): 1618–1625, doi: [10.1111/j.1440-1746.2010.06408.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06408.x), indexed in Pubmed: [20880169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20880169/).
9. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(6): 719–730, doi: [10.1111/apt.13325](https://doi.org/10.1111/apt.13325), indexed in Pubmed: [26193978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193978/).
10. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Vonoprazan in Patients with Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2016; 81-82: 1–7, doi: [10.1016/j.curtheres.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2016.12.001), indexed in Pubmed: [28119763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119763/).
11. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(10): 1048–1059, doi: [10.1111/apt.13588](https://doi.org/10.1111/apt.13588), indexed in Pubmed: [26991399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991399/).
12. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for

- the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(6): 685–695, doi: [10.1111/apt.13331](https://doi.org/10.1111/apt.13331), indexed in Pubmed: [26201312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201312/).
13. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(7): 636–648, doi: [10.1111/apt.13121](https://doi.org/10.1111/apt.13121), indexed in Pubmed: [25707624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25707624/).
 14. Yadlapati R, Kahrlas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med.* 2017; 15(1): 36, doi: [10.1186/s12916-017-0804-x](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0804-x), indexed in Pubmed: [28219434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219434/).
 15. Farmer AD, Ruffle JK, Aziz Q. The role of esophageal hypersensitivity in functional esophageal disorders. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51(2): 91–99, doi: [10.1097/MCG.0000000000000757](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000757), indexed in Pubmed: [28005634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28005634/).
 16. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(2): 79–94, doi: [10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x), indexed in Pubmed: [16011666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16011666/).
 17. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(6): 873–882, doi: [10.1016/j.bpg.2010.08.008](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.08.008), indexed in Pubmed: [21126700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126700/).
 18. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(6): 585–591, doi: [10.20524/aog.2017.0187](https://doi.org/10.20524/aog.2017.0187), indexed in Pubmed: [29118552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118552/).
 19. Di Simone MP, Baldi F, Vasina V, et al. Barrier effect of Esoxx® on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012; 5: 103–107, doi: [10.2147/CEG.S31404](https://doi.org/10.2147/CEG.S31404), indexed in Pubmed: [22767997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767997/).
 20. Casale M, Moffa A, Sabatino L, et al. Hyaluronic Acid: perspectives in upper aero-digestive tract. A systematic review. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0130637, doi: [10.1371/journal.pone.0130637](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130637), indexed in Pubmed: [26120837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26120837/).
 21. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, et al. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med.* 2009; 9: 219–225.
 22. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(24): 3272–3278, indexed in Pubmed: [24379055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379055/).
 23. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, et al. Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease — efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(5): 631–642, doi: [10.1111/apt.13914](https://doi.org/10.1111/apt.13914), indexed in Pubmed: [28116754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116754/).
 24. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(1): 13–22, indexed in Pubmed: [14687135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687135/).
 25. Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S, et al. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 85, doi: [10.1186/1471-230X-13-85](https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-85), indexed in Pubmed: [23672202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672202/).
 26. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Irsogladine maleate and rabeprazole in non-erosive reflux disease: A double-blind, placebo-controlled study. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(16): 5023–5031, doi: [10.3748/wjg.v21.i16.5023](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.5023), indexed in Pubmed: [25945018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945018/).
 27. Miwa H, Inoue K, Ashida K, et al. Japan TREND study group. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease — a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(3): 323–332, doi: [10.1111/j.1365-2036.2010.04517.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04517.x), indexed in Pubmed: [21118395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118395/).
 28. Hsu YC, Yang TH, Hsu WL, et al. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(2): 171–179, doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03696.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03696.x), indexed in Pubmed: [20653670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653670/).
 29. Lee JuY, Kim SK, Cho KB, et al. Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group (DGSG). A double-blind, randomized, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of esomeprazole single therapy versus mosapride and esomeprazole combined therapy in patients with esophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017; 23(2): 218–228, doi: [10.5056/jnm16100](https://doi.org/10.5056/jnm16100), indexed in Pubmed: [28192647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192647/).
 30. Lim HC, Kim JH, Youn YH, et al. Effects of the addition of mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: a prospective randomized, double-blind study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(4): 495–502, doi: [10.5056/jnm.2013.19.4.495](https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.4.495), indexed in Pubmed: [24199010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199010/).
 31. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016; 51(8): 751–767, doi: [10.1007/s00535-016-1227-8](https://doi.org/10.1007/s00535-016-1227-8), indexed in Pubmed: [27325300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325300/).
 32. Tack J, Zerbib F, Blondeau K, et al. Randomized clinical trial: effect of the 5-HT4 receptor agonist revexepride on reflux parameters in patients with persistent reflux symptoms despite PPI treatment. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(2): 258–268, doi: [10.1111/nmo.12484](https://doi.org/10.1111/nmo.12484), indexed in Pubmed: [25530111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530111/).
 33. Shaheen NJ, Adler J, Dedrie S, et al. Randomised clinical trial: the 5-HT4 agonist revexepride in patients with gastro-oesophageal reflux disease who have persistent symptoms despite PPI therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(7): 649–661, doi: [10.1111/apt.13115](https://doi.org/10.1111/apt.13115), indexed in Pubmed: [25693609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693609/).