

# Συντηρητική αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ) έως πότε;

Α' ΜΕΡΟΣ

ΤΖΙΒΡΑΣ ΜΙΧΑΗΛ, ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ,  
ΤΖΙΒΡΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΤΖΑΦΕΣΤΑΣ ΠΕΤΡΟΣ  
Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας Παν/μίου Αθηνών «Π.Γ.Ν ΛΑΪΚΟ»

**Μ**ε τον όρο γαστροοισοφαγική παλινδρομηση (ΓΟΠ) εννοούμε την «ανώμαλη» παλινδρομηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο, αποτέλεσμα της οποίας είναι η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων ή ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων, δηλαδή εγκατάσταση γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ).

Η θεραπεία της ΓΟΠΝ είναι συντηρητική και χειρουργική.

Η συντηρητική θεραπεία στοχεύει στην:

- ταχεία ύφεση των συμπτωμάτων
- επούλωση των οισοφαγικών βλαβών

- αποτροπή υποτροπών
- αποφυγή επιπλοκών

Οι ανωτέρω στόχοι επιτυγχάνονται με την:

- αλλαγή του τρόπου ζωής
- φαρμακευτική αγωγή
- ενδοσκοπική θεραπεία και επί αποτυχίας αυτών
- χειρουργική αντιμετώπιση

## 1. Αλλαγή τρόπου ζωής

Η αλλαγή τρόπου ζωής και συνθηκών διατροφής συμβάλλει εν μέρει στην ύφεση των ενοχλημάτων κυρίως σε ασθενείς με ήπια νόσο<sup>1</sup>.

Συνιστάται:

- ανύψωση του άνω μέρους του κρεβατιού (6-8 ίντσες)
- αποφυγή κατάκλισης 2-3 ώρες μετά το γεύμα
- κατανάλωση μικρών και συχνών γευμάτων
- απώλεια βάρους
- διακοπή καπνίσματος, αλκοόλ, κα-

φέ, σοκολάτας, τσαγιού, αναψυκτικών τύπου Cola

- αποφυγή λήψης ΜΣΑΦ, αντιχολινεργικών, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, θεοφυλλίνης, προγεστερόνης, αναστολέων αντλίας αλάτων ασβεστίου και β-ανταγωνιστών.
- αποφυγή στενών ρούχων - ζωνών
- αποφυγή χυμών τομάτας - εσπεριδοειδών
- μάσημα τσίχλας προς παραγωγή σιέλου (HCO<sub>3</sub> - EGF) με συνέπεια την εξουδετέρωση παραμένου οξέος στον οισοφάγο.

## 2. Φαρμακευτική αγωγή

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΓΟΠΝ είναι:

- αντιόξινα
- προκινητικά - γαστροκινητικά
- σουκραλφάτη
- H<sub>2</sub> ανταγωνιστές (H<sub>2</sub>RAs)
- αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI's)
- νέα φάρμακα (αναστολείς του ενζύμου συνθέσεως του NO, ανταγωνιστές του GABA-β).

### 2α. Αντιόξινα

Χρησιμοποιούνται ευρέως από τους ίδιους τους ασθενείς και προκαλούν ταχεία ανακούφιση σε ήπιες περιπτώσεις, στις συνήθεις δόσεις. Μπορεί να επάγουν επούλωση ακόμη και οισοφαγικών βλαβών όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις. Σε αυτές τις δόσεις όμως, συχνά εμφανίζονται παρενέργειες όπως:

- διάρροια από αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο
- δυσκοιλιότητα από αντιόξινα που πε-

ριέχουν αργίλιο, ενώ

- σε ασθενείς που βρίσκονται σε άναλο δίαιτα χορηγούμε αντιόξινα πτωχής περιεκτικότητας σε νάτριο (magaldrate - rioran).

### 2β. Προκινητικά - Γαστροκινητικά

(Σισαπρίδη, μετοκλοπραμίδη, βετανολόλη, δοπεριδόνη)

Η λογική για τη χορήγηση προκινητικών φαρμάκων στην παλινδρομική νόσο στηρίζεται στο ότι αυτά προκαλούν:

- αύξηση της πίεσης του ΚΟΣ
- αύξηση του περισταλτισμού του οισοφάγου
- επιταχύνουν την κένωση του στομάχου
- προάγουν την εκκριτική λειτουργία του οισοφαγικού βλεννογόνου και την έκκριση σιέλου.

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι τα προκινητικά φάρμακα βοηθούν στην αντιμετώπιση της παλινδρομικής νόσου ήπιας ή μέτριας βαρύτητας χορηγούμενα είτε μόνα τους, είτε σε συνδυασμό με άλλα ή όταν χορηγούνται για συντήρηση μετά από θεραπεία εφόδου με H<sub>2</sub>RAs. Οι κυριότερες μελέτες αφορούν στην σισαπρίδη<sup>2,3</sup>, ένα προκινητικό που χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο παρελθόν. Γενικά τα προκινητικά είναι μικρής αποτελεσματικότητας και αρκετά συχνά παρουσιάζουν σημαντικές παρενέργειες. Γι' αυτό το λόγο αποσύρθηκε και η σισαπρίδη. Ο μηχανισμός δράσης της δεν ήταν απολύτως γνωστός. Φαίνεται πάντως ότι δρούσε εμμέσως, διευκολύνοντας την έκλυση ακετυλχολίνης από τις τελικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού στο μυεντερικό πλέγμα του Auerbach. ▶

▶ Η ευρεία χρήση της σχετίστηκε με σπάνιες αλλά σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες. Αυτές συνέβαιναν σε συνδυασμό με μακρολίδια (όπως η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη) ή ιμιδαζόλες (κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη ή μετρονιδαζόλη) και αναστολείς των πρωτεασών του HIV, που αναστέλλουν το ένζυμο P-4503A4 του κυτοχρώματος και αύξαναν τα επίπεδα της σισαπριδής. Η εμφάνιση των καρδιακών φαινομένων πιθανολογείται ότι ήταν η παράταση του QT και του φαινομένου R on T με αποτέλεσμα την πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών.

### 2γ. Σουκραλφάτη

Είναι άλας του υδροξειδίου του αργιλίου και της οκταθειϊκής σουκρόζης. Δρα τοπικά αυξάνοντας την ιστική αντίσταση, μέσω αύξησης της αγγειογένεσης και σχηματισμού κοκκιδώδους ιστού, πιθανόν λόγω σύνδεσής της με αυξητικούς παράγοντες. Επιπλέον εξουδετερώνει το οξύ και δεσμεύει τα χολικά άλατα. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με τους H2RAs σε ήπιες μορφές ΓΟΠΝ και κυρίως σε ασθενείς με αλκαλική παλινδρόμηση<sup>4</sup>.

### 2δ. Φάρμακα που αναστέλλουν την έκκριση οξέος

#### I) ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων της ισταμίνης (H2RAs):

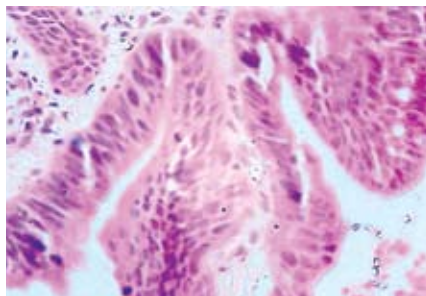
(Σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, νιζατιδίνη, ροξατιδίνη, φανοπιδίνη)

Χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στο παρελθόν και χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα. Πρακτικά όλα έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στις συνήθεις δόσεις σε μέτριας και ήπιας βαρύτητας νόσο. Σε υψηλότερες δόσεις από εκείνες που χορηγούνται για θεραπεία πεπτικού έλκους προκαλούν επούλωση των οισοφαγικών βλαβών μετά από 12 εβδομάδες θεραπεία, σε ποσοστά 50-85%<sup>3</sup>. Γενικά είναι ασφαλή φάρμακα, χωρίς πολλές και ουσιαστικές παρενέργειες.

#### II) αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI's)

(Ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη, εσομεπραζόλη)

Είναι γνωστό ότι για να επιτευχθεί



**Εικόνα 1.** Ιστοτεμάχιο από οισοφάγο. Οισοφαγός Barrett με χαμηλόβαθμη δυσπλασία.

επούλωση των οισοφαγικών βλαβών απαιτείται διατήρηση του pH του γαστρικού υγρού σε επίπεδα >4 για 21 ώρες την ημέρα και για διάστημα οκτώ εβδομάδων.

Αυτό επιτυγχάνεται με τους PPI's, οι οποίοι και αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της ΓΟΠΝ. Από πληθώρα μελετών προκύπτει ότι η χορήγησή τους προκαλεί:

- ταχεία ύφεση των συμπτωμάτων
- επούλωση των βλαβών του οισοφάγου σε ποσοστά μεγαλύτερα του 90%
- ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις χορηγούμενα, βελτιώνουν τη δυσφαγία σε ασθενείς με πεπτική στένωση και
- αποτρέπουν υποτροπή της στένωσης μετά από διαστολές<sup>5</sup>.

Θεωρητικά η χρόνια χορήγηση σε υψηλές δόσεις των PPI's, που απαιτούνται για την αντιμετώπιση της νόσου, οδηγεί σε υπεργαστραιμία. Από μελέτες σε ζώα (ποντίκια) βρέθηκε ότι οδήγησε στην ανάπτυξη καρκινοειδών όγκων στο θόλο και το σώμα του στομάχου. Η σημασία των παρατηρήσεων αυτών φαίνεται ότι δεν ισχύει στον άνθρωπο, όπως τεκμηριώνεται από μελέτη ασφαλούς χορήγησης ομεπραζόλης 20-60mg ημερησίως για πέντε χρόνια<sup>6</sup>.

Ερωτήματα όμως προκαλούνται από τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από βακτηρίδια που αναπτύσσονται λόγω της αχλωρυδρίας. Τα βακτήρια αυτά μετατρέπουν τα νιτρικά των τροφών σε νιτροζαμίνες και την επαγωγή ενζυμικών συστημάτων όπως του κυτοχρώματος P450<sup>7</sup>.

Ένα επίσης στοιχείο που χρήζει σχο-

λισμού σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν για μεγάλα διαστήματα θεραπεία συντήρησης με PPI's είναι η πιθανή ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας που θεωρητικά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Από την μελέτη των Klinkenberg-Knol και συν<sup>6</sup> κατεδείχθη ότι στο 30% ασθενών που έλαβαν ομεπραζόλη για πέντε χρόνια αναπτύχθηκε ατροφική γαστρίτιδα. Ανάλυση των δεδομένων της ως άνω μελέτης ανέδειξαν ότι ο σημαντικός εκείνος παράγοντας, ο οποίος οδήγησε στην εμφάνιση της ατροφικής γαστρίτιδας, ήταν η παρουσία του *H. Pylori*. Οι Kuipers και συν<sup>8</sup> έδειξαν ότι η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ατροφικής γαστρίτιδας σε H<sub>2</sub>(+) ασθενείς ήταν 7,2% έναντι 0,8% σε H<sub>2</sub>(-) ασθενείς. Φαίνεται λοιπόν ότι θεραπεία με ομεπραζόλη προάγει τη δράση του H<sub>2</sub> στη δημιουργία ατροφικής γαστρίτιδας.

Με αυτά τα δεδομένα μπορεί να προταθεί η ανίχνευση και εκρίζωση του H<sub>2</sub> σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να τεθούν σε θεραπεία συντήρησης με PPI's. Παρά ταύτα, από τα εκατομμύρια ασθενών σε όλο τον κόσμο που έλαβαν ομεπραζόλη, καμία από τις δυνητικές επιπλοκές δεν κατεγράφη. Έτσι στις ΗΠΑ έχει εγκριθεί η θεραπεία συντήρησης μακράς διάρκειας με ομεπραζόλη 20mg και λανσοπραζόλη 15mg ημερησίως.

### 2ε. Φάρμακα που επιδρούν αμιγώς στις παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ

Οι παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ αποτελούν έναν από τους βασικότερους μηχανισμούς πρόκλησης ΓΟΠ και έχουν αρχίσει να μελετούνται διεξοδικά μηχανισμοί και ουσίες που δρουν επ' αυτών, όπως της χολοκυστοκινίνης, του NO και των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος β (GABA-β). Πρόσφατα έχουν δοκιμασθεί ανταγωνιστές της χολοκυστοκινίνης (loxiglumide), της συνθέσεως του NO και ανταγωνιστών του GABA-β (Baclofen), τα αποτελέσματα των οποίων είναι ενθαρρυντικά, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες<sup>9,10,11,12</sup>.