

Συντηρητική αντιμετώπιση της Γαστροοισοφαγικής Παλινδρομικής Νόσου (ΓΟΠΝ) έως πότε;

Β' ΜΕΡΟΣ

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

Στρατηγική φαρμακευτικής αγωγής

Η επιλογή του «κατάλληλου» φαρμάκου εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα της νόσου και από το ιατρικό ιστορικό του ασθενή.

Ασθενείς με ήπια νόσο είναι δυνατό να αντιμετωπισθούν με αντιόξινα, προκινητικά ή με H2RAs μόνα ή σε συνδυασμό.

Ασθενείς με μέτρια νόσο αντιμετωπίζονται επιτυχώς με υψηλές δόσεις H2RAs ή με PPI's. Τέλος, ασθενείς με σοβαρή ή επιπλεγμένη νόσο, ανθεκτικοί στις προηγούμενες θεραπείες ή με συχνές υποτροπές, απαιτούν εξ' αρχής «επιθετική» θεραπεία με υψηλές δόσεις PPI's^{13,14}.

Το Αμερικανικό Κολέγιο Γαστρεντερολογίας συνιστά τη θεραπευτική αντιμετώπιση να αποφασίζεται από το θεράποντα ιατρό, μετά από λεπτομερή ενημέρωση του πάσχοντος και προτείνει τους εξής χειρισμούς:

- Λήψη λεπτομερούς ιστορικού και κλινική εξέταση.
- Ενδοσκοπική τεκμηρίωση της νόσου σε όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών.
- Ενδοσκόπηση όλων των ασθενών, ανεξαρτήτου ηλικίας με άτυπα συμπτώματα ή συμπτώματα συναγερωμού (αναιμία, απώλεια βάρους, δυσκαταποσία, επιγαστραλγία).

Για τους υπόλοιπους ασθενείς συστήνεται αλλαγή τρόπου ζωής και χορήγηση αντιόξινων για 2-4 εβδομάδες. Επί μη ύφεσης των ενοχλημάτων χορηγούνται H2RAs ή PPI's και προκινητικά μόνα ή σε συνδυασμό για ένα μήνα. Εφόσον δεν υποχωρήσουν τα ενοχλήματα ή εμφανίσουν υποτροπή οι

ασθενείς, πρέπει να ενδοσκοπούνται.

Έχουν προταθεί δύο στρατηγικές της λεγόμενης θεραπείας εφόδου:

A) «Step up therapy», η οποία βασίζεται στη χορήγηση φαρμάκων σταδιακά αυξανόμενης δοσολογίας και δραστηκότητας μόνων ή σε συνδυασμό με προκινητικά έως ότου επιτευχθεί ύφεση.

Συνιστάται για ασθενείς με ήπια ή μέσης βαρύτητας νόσο.

B) «Step down therapy», είναι η πλέον διαδεδομένη. Αρχίζουμε με υψηλές δόσεις PPI's και αφού επιτευχθεί ύφεση χορηγείται θεραπεία συντήρησης με χαμηλότερες δόσεις PPI's ή H2RAs.

Συνιστάται για σοβαρότερες μορφές νόσου ή για επιπλοκές. Υπερέχει της step up therapy, ως προς την αποτελεσματικότητα και την ταχύτητα ύφεσης των συμπτωμάτων. Επίσης, μειώνει σημαντικά το κόστος θεραπείας, παρακλινικών εξετάσεων και το χρόνο ημεραργιών.

Πρέπει να τονιστεί ότι ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι σοβαρής διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών -πάνω από 80%-θα υποτροπιάσει εντός του έτους μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται λοιπόν η μακροχρόνια χορήγηση θεραπείας για διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος¹⁵.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις του θέματος, η «συνεχής» και η «διακοπτόμενη» (on demand therapy) θεραπεία.

Η συνεχής αγωγή συντήρησης συνιστάται σε ασθενείς¹⁷:

- με βαριά οισοφαγίτιδα
- που εξακολουθούν να έχουν συμπτώματα παρά την επώλωση των βλαβών
- με εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις



- με σοβαρή υποτονία του ΚΟΣ
- με ευμεγέθη διαφραγματοκλήη
- με πεπτική στένωση μετά από διαστολή
- με οισοφάγο Barrett

Για τους ασθενείς αυτούς τα αντιόξινα και οι Η2RAs δεν προσφέρουν προστασία από τις υποτροπές και οι PPI's αποτελούν τα φάρμακα εκλογής¹⁶.

Στη διακοπτόμενη θεραπεία (on demand therapy), ο ασθενής λαμβάνει φάρμακο τις ημέρες που εμφανίζει συμπτώματα. Συνιστάται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο¹⁸.

Οισοφάγος Barrett

Η αντιμετώπιση ασθενών με Οισοφάγο Barrett (OB) περιλαμβάνει δύο σκέλη:

- α) την αντιμετώπιση της ΓΟΠ
- β) την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος:

- α) Η ΓΟΠΝ αντιμετωπίζεται επιθετικά εξ' αρχής με PPI's.
- β) Η μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος επιτυγχάνεται με την ανά τακτά χρονικά διαστήματα γαστροσκόπηση και λήψη πολλαπλών βιοψιών από τον OB. Η συχνότητα με την οποία ενδοσκοπείται ο ασθενής, καθορίζεται από την παρουσία και το βαθμό δυσπλασίας του εξειδικευμένου κυλινδρικού μεταπλαστικού επιθηλίου ανεξαρτήτως μήκους¹⁹.

Έτσι:

- Ασθενής με OB, χωρίς δυσπλασία, ενδοσκοπείται ανά 2-3 χρόνια.
- Ασθενής με OB και χαμηλόβαθμη δυσπλασία, ενδοσκοπείται ανά 6μηνο το 1ο έτος και στη συνέχεια ανά έτος, εφόσον η δυσπλασία εξακολουθεί να είναι χαμηλόβαθμη.
- Σε ασθενείς με OB και υψηλόβαθμη δυσπλασία, η τεκμηρίωση της οποίας πρέπει να γίνεται από δύο διαφορετικούς παθολογοανατόμους, γνώστες του αντικειμένου, προτείνονται τρεις εναλλακτικές λύσεις:

- i) Επιθετική αγωγή με PPI's και μετά από 3 μήνες επανεκτίμηση, ώστε να αποκλεισθεί λόγω της φλεγμονής ψευδοδυσπλασία. Αν η δυσπλασία παραμείνει, χειρουργική αντιμετώπιση.
- ii) Ενδοσκοπική καταστροφή ή αφαίρεση του πάσχοντος βλεννογόνου με Laser (ND: YAG, KTP, argon), θερμοπηξία με bicap ή heater probe, argon plasma coagulation, φωτοδυναμική PDT, ραδιοσυχνότητες cryoablation και ενδοσκοπική εκτομή βλεννογόνου (simple suction method, polypectomy technique, suck and ligate technique, endoscopic resection cap procedure).
- iii) Οισοφαγεκτομή²⁰.

Είναι γεγονός ότι η χρήση των PPI's επέφερε επανάσταση και σηματοδότησε την αυγή μιας νέας εποχής στην αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ και των επιπλοκών της. Παρόλα αυτά, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών, 10% περίπου, συνεχίζουν να έχουν συμπτώματα ή δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική επούλωση των βλαβών. Ένας σοβαρός λόγος μη ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι ο μη σωστός τρόπος λήψης των φαρ-

μάκων. Ως γνωστό για να ενεργοποιηθούν, να απορροφηθούν και να δράσουν οι PPI's, απαιτείται η παρουσία οξέος. Θα πρέπει λοιπόν να λαμβάνονται με άδειο στομάχι 30 λεπτά προ των γευμάτων. Αλλά και ο γενετικός πολυμορφισμός του γονιδίου του κυτοχρώματος P450 (CYP2C19), το οποίο είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό των PPI's, οδηγεί σε διαφορετικό ρυθμό αποβολής τους, άρα και σε διαφορετικά επίπεδα αποτελεσματικότητας²¹.

Ένας επίσης σημαντικός παράγοντας μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με PPI's είναι η αδυναμία τους να ελέγξουν επαρκώς τη νυκτερινή έκκριση οξέος, «νυκτερινή διαφυγή οξέος»^{22,23}. Η προσθήκη ενός Η2RAs φαίνεται ότι ελέγχει προσωρινά το φαινόμενο της διαφυγής και είναι δραστησικός για μία περίπου εβδομάδα, λόγω του φαινομένου ανοχής των Η2RAs σε μακροχρόνια χορήγηση δεν είναι ξεκαθαρισμένη. Παρόλα αυτά οι Η2RAs είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για διακεκομμένη on demand χορήγηση βάσει των αναγκών του ασθενούς.

Ενδοσκοπική αντιμετώπιση ΓΟΠΝ

Διάφορες ενδοσκοπικές τεχνικές εφαρμόζονται και άλλες δοκιμάζονται πρόσφατα σαν εναλλακτική λύση στη μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή και λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι σε σχέση με τη χειρουργική θεραπεία της νόσου.

Οι εφαρμοζόμενες ενδοσκοπικές τεχνικές στοχεύουν στην ενίσχυση των αντιπαλινδρομικών φραγμών και επιγραμματικά είναι οι εξής:

- Stretta (Curo Medical): μέσω ραδιοσυχνότητας καταστροφή του προσαγωγού παρασυμπαθητικού και πάχυνση του μυϊκού χιτώνα του ΚΟΣ^{25,26}.
- Endoluminal Gastroplasty - ELGP - Endocinch (Bard): Συρραφή του βλεννογόνου αμέσως κάτωθεν της ΓΟΣ με το βλεννογόνο (mucosa to mucosa) του ελάσσονος τόξου του στομάχου, μεταβάλλοντας έτσι τη γωνία του His, με αποτέλεσμα ενίσχυση του αντιπαλινδρομικού φραγμού²⁷.
- Enteryx (Boston Scientific): χημική ουσία (Ethylene vinyl alcohol) που πολυμερίζεται ταχύτητα, εγχέεται γύρω από το ΚΟΣ²⁸ με συνέπεια την καλύτερη λειτουργία του ΚΟΣ.
- Gatekeeper (Medtronic): τοποθέτηση 4-6 μικροσκοπικών αυτοεκτεινόμενων ενδοπροθέσεων «μαξιλάρια» που περιέχουν polyacrylonitril hydrogel γύρω από τον ΚΟΣ²⁹, ενισχύοντας έτσι το φραγμό μεταξύ οισοφάγου - στομάχου.
- Τεχνική Plication - πτύχωση ολικού πάχους του στομάχου αμέσως κάτωθεν της ΓΟΣ με το σύστημα Plicator, το οποίο επιτυγχάνει αυτόματη διατοχωματική συρραφή και ενώνει ορογόνο με ορογόνο (serosa to serosa)³⁰.

Χειρουργική αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ

Η χρήση των PPI's αποτελεί όντως μια ιδανική φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της παλινδρομικής νόσου σήμερα. Αλλά και οι αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις, ιδίως μετά την ευρεία εφαρμογή της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής κατά Nissen, έχουν εξαιρετικά αποτελέσματα, ειδικά όταν εκτελούνται από ειδικούς.

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες συγκριτικές μελέτες μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής με PPI's και αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων. Ο γιατρός αφήνεται έτσι χωρίς βιβλιογραφικά δεδομένα να επιλέξει μεταξύ φαινομενικά ιδανικής φαρμακευτικής αγωγής και ιδανικής χειρουργικής θεραπείας.

Παρόλα αυτά, χειρουργική αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ συσιστάται σε ασθενείς:

- που απέτυχε η συντηρητική αγωγή.
- απείθαρτους και παχύσαρκους.
- μικρής ηλικίας <45 ετών, δια βίου λήψη φαρμάκων.
- εξαρτώμενους από τη λήψη PPI's για διάστημα μεγαλύτερο του έτους.
- με εξωοισοφαγικές επιπλοκές, που παρά τις υψηλές δόσεις PPI's, δεν ανταποκρίθηκαν.
- που απέτυχε η φαρμακευτική αγωγή να αποτρέψει ανάπτυξη στενώσεων ή υποτροπή στένωσης μετά από διαστολή.
- με οισοφάγο Barrett με υψηλόβαθμη δυσπλασία³¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Vault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The practice parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterology* 1999; 94(6):1434-42.
2. Tytgat GNJ, Anker Hansen OJ, Carling L et al. Effect of cisapride on relapse of reflux oesophagitis, healed with an antisecretory drug. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:175-83.
3. Sontag S. J Rolling review: Gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:293.
4. Herrera JL, Shay SS, McCabe M, Peura DA, Johnson LF. Sucralfate used as adjunctive therapy in patients with severe erosive esophagitis resulting from gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1335.
5. Marks RD, Richter JE, Rizzo J et al. Omeprazole versus H2 receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994; 106-907.
6. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121:161-7.
7. Moton PN. Drug therapy-Omeprazole. *N. Engl J Med* 1991; 324:965.
8. Kuipers EF, Uytterlinde AM, Pena S et al. Increase of helicobacter pylori associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1401.
9. Liu B, Liu X, Tang C et al. Oesophageal dysmotility and the change of synthesis of nitric oxide in a feline esophagitis model. *Dis Esophagus* 2002; 15:191-198.
10. Boeckstaens GE, Tytgat GNJ. More Pathophysiologically oriented treatment of GERD. *Lancet* 2002; 359:1267-1268.
11. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxation and reflux by the GABA β agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux. *Gut* 2002; 50:19-24.
12. Cange L, Johnson E, Rydholm H et al. Baclofen-mediated gastroesophageal acid re-flux in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:869-873.
13. Vivian EM, Thompson MA. Pharmacologic strategies for treating gastroesophageal reflux disease. *Clin Ther* 2000; 22:654-672.
14. Vighieri S, Temini R et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333:1106-1110.
15. Howden CW, Castell DO, Cohen S et al. The rationale for continuous maintenance treatment of reflux esophagitis. *Arch Intern Med* 1995; 155:1465-1471.
16. Lind T, Havelund T, Lundell L et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo - Controlled randomised trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:907-914.
17. Fennerty MB, Castell D, Fendick AM et al. Symptomatic gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. Suggested disease management guidelines. *Arch Intern Med* 1996; 156:477-484.
18. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MS et al. Symptomatic gastroesophageal reflux disease: double blinded controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999; 318:502-507.
19. Offner FA, Lewin KJ, Weistein WM. Metaplastic columnar cells in Barrett's esophagus: a common and neglected cell type. *Hum Pathol* 1996; 27:885-889.
20. Sampliner RE and the Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterology* 1998; 93:1028-1032.
21. Puruta T, Shinai N, Watanabe F et al. Effect of the cytochrome P450 2C 19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2002; 72:453-460.
22. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:763-767.
23. Hatlebach JG, Katz PO, Kuob et al. Nocturnal gastric acidity and breakthrough of different regimens of omeprazole 40mg daily. *Aliment Pharm Ther* 1998; 12:1235-1240.
24. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long term effect of H2RAs therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterol* 2002; 122:625-632.
25. Triandafilopoulos G, Dibaise JK, Nostrant TT et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 months follow up of the US open lobel trial. *Gastroint Endosc* 2002; 55:149-156.
26. Freston JW, Triandafilopoulos G. Long-term management of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(suppl1):35-42.
27. Mahmood Z, Mc Mahon BP, Arfin O et al. Endocinch therapy for gastroesophageal reflux disease: a one year prospective follow up. *Gut* 2003; 52:34-39.
28. Deviere J, Pastorell A, Louis H et al. Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot study. *Gastroint Endosc* 2002; 55:335-341.
29. Emerenziani S, Gabbrielli A, Cicala M et al. Effect of the gate keeper reflux repair system in intraesophageal reflux disease patients:relation with typical symptoms. *Gastroenterol* 2003; 124:P-180(Abst M 2114).
30. Liu JJ, Schamberg NJ, Saltzman JR et al. Endoscopic findings post endoluminal gastroplication (ELEP). *Gastroenterol* 2003; 124:P-124(Abst M 1742).
31. Spechler SJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In Grendell JH et al (Ed) current diagnosis and treatment in gastroenterology. A LANGE medical book Prentice-Hall International Inc 1996; p 245-260. ■