

Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος και νυκτερινή διαφυγή οξέος

Λέξεις ευρετηρίου

Αναστολέας αντλίας πρωτονίων
Ανταγωνιστής υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2
Γαστροοισοφαγική παλινδρομηση
Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος
Διαφυγή οξέος
Νυκτερινή διαφυγή οξέος
Ομεπραζόλη
Ρανιτιδίνη

Γ.Β. Παπαθεοδωρίδης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο ΓΝ Αθηνών

Gastro-esophageal reflux disease
and nocturnal gastric acid
breakthrough

Abstract at the end of the article

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) είναι μια συχνότατη πάθηση, που αφορά περίπου 30% του γενικού πληθυσμού και έχει ως χαρακτηριστικό σύμπτωμα τον οπισθοστερνικό καύσο. Υπό τον όρο ΓΟΠΝ συμπεριλαμβάνονται (α) ασθενείς με οργανικές βλάβες από τη γαστροοισοφαγική παλινδρομηση (ΓΟΠ), όπως οισοφαγίτιδα, βρογχοπνευμονικές επιπλοκές, μη καρδιακός θωρακικός πόνος κ.λπ., και (β) ασθενείς χωρίς οργανικές βλάβες, αλλά με συμπτώματα ΓΟΠ τέτοια που να επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους.

Η αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ μπορεί να γίνει (α) μέσω διόρθωσης των παθογενετικών μηχανισμών της ΓΟΠ, δηλαδή μέσω μείωσης της συχνότητας των παροδικών χαλάσεων του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα ή και βελτίωσης της κάθαρσης του οισοφαγικού αυλού, είτε (β) μέσω καταστολής της γαστρικής έκκρισης του HCl, που μαζί με την πεψίνη θεωρούνται τα κύρια συστατικά του γαστρικού περιεχομένου που ευθύνονται για την πρόκληση των συμπτωμάτων και των ιστολογικών αλλοιώσεων της ΓΟΠΝ.¹ Με δεδομένο ότι δεν υπάρχουν αποτελεσματικά φάρμακα για τον περιορισμό της παλινδρομησης, η φαρμακευτική θεραπεία της ΓΟΠΝ βασίζεται στην καταστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος, που συνήθως επιτυγχάνει συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς, αλλά και επούλωση των ιστολογικών βλαβών του οισοφαγικού βλεννογόνου.¹ Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ αρχίζει συνήθως με βάση μόνο τα συμπτώματα του ασθενούς, χωρίς αρχικά γαστροσκοπήση και βασίζεται σήμερα κυρίως στη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) ή, σε ήπιες μορφές της,

εναλλακτικά, στη χορήγηση ανταγωνιστών υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2 (H₂RAs).² Η συμπτωματική ανταπόκριση στους PPIs αποτελεί και ισχυρό διαγνωστικό κριτήριο υπέρ της ορθότητας της διάγνωσης της ΓΟΠΝ.²

Από τις αναλύσεις δεδομένων διαφόρων μελετών έχει δειχθεί ότι η αντιεκκριτική θεραπεία για ΓΟΠΝ είναι αποτελεσματική, εφόσον διατηρεί το pH του γαστρικού υγρού μεγαλύτερο από 4 για περισσότερες από 20 ώρες την ημέρα.³ Το ιδανικό pH για κάθε ασθενή με ΓΟΠΝ δεν μπορεί να καθοριστεί επακριβώς, αλλά είναι πλέον σαφές ότι συνήθως δεν απαιτείται πλήρης ακλωρυδρία.¹ Πρόσφατες μελέτες pHμετρίας, όμως, έδειξαν ότι η χορήγηση PPIs ακόμη και σε υψηλές δόσεις (δύο φορές ημερησίως) δεν επιτυγχάνει πάντοτε μόνιμη καταστολή της έκκρισης HCl και ότι σχετίζεται με φαινόμενα διαφυγής οξέος (παρουσία pH<4 στο γαστρικό υγρό για τουλάχιστον 1 ώρα), που είναι εντονότερα κατά τις νυκτερινές ώρες (νυκτερινή διαφυγή οξέος).^{4,5} Ειδικότερα, νυκτερινή διαφυγή οξέος παρατηρήθηκε σε περισσότερο από 75% των ασθενών με ΓΟΠΝ και στο 35-70% των υγιών εθελοντών υπό διπλή δόση ομεπραζόλης ή λανσοπραζόλης και ημερήσια διαφυγή οξέος μόνο σε 20-45% των περιπτώσεων.^{4,5} Επιπρόσθετα, παλινδρομηση όξινου γαστρικού υγρού στον οισοφάγο κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου φαίνεται ότι εμφανίζεται σε περίπου 50% των ασθενών με ΓΟΠΝ και νυκτερινή διαφυγή οξέος υπό PPIs, αλλά σε λιγότερο από 15% των υγιών εθελοντών.⁶ Οι τελευταίες παρατηρήσεις είναι βέβαια εύλογες, αφού οι ασθενείς με ΓΟΠΝ έχουν συνήθως τις προϋποθέσεις που ευνοούν τη ΓΟΠ. Ειδικότε-

ρα, σε ασθενείς με ΓΟΠΝ και νυκτερινή διαφυγή οξέος υπό PPIs, διαταραχές που ευνοούν τη ΓΟΠ [διαταραχές κινητικότητας σώματος οισοφάγου, χαμηλή (<10 mmHg) πίεση κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα] έχουν βρεθεί σημαντικά συχνότερα σε εκείνους με νυκτερινή παλινδρόμηση οξέος στον οισοφάγο απ' ό,τι σ' αυτούς χωρίς την ανωτέρω διαταραχή.⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι η νυκτερινή διαφυγή οξέος συμβαίνει κατά την περίοδο που οι προστατευτικοί μηχανισμοί του οισοφάγου, όπως η παραγωγή σιέλου και η κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου, ελαττώνονται σημαντικά.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη ρανιτιδίνης πριν από τη βραδινή κατάκλιση (με ταυτόχρονη συνέχιση των PPIs) αποτελεί τη μόνη αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της νυκτερινής διαφυγής οξέος. Ειδικότερα, σε αρχική τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη σε 12 υγιείς εθελοντές υπό διπλή δόση ομεπραζόλης, δείχθηκε ότι η προσθήκη ρανιτιδίνης σε δόση 150 mg ή 300 mg πριν από το βραδινό ύπνο υπερτερεί σημαντικά ως προς την ελάττωση της συχνότητας της νυκτερινής διαφυγής οξέος σε σχέση με την προσθήκη τρίτου δισκίου ομεπραζόλης 20 mg ή placebo.⁸ Παρόμοια ευρήματα ελάττωσης της συχνότητας της νυκτερινής διαφυγής οξέος μετά την προσθήκη H₂RA αναφέρθηκαν στη συνέχεια και σε ασθενείς με ΓΟΠΝ.⁹

Η υπεροχή της προσθήκης H₂RAs (ρανιτιδίνης) έναντι των PPIs (ομεπραζόλης) στην ελάττωση της νυκτερινής διαφυγής οξέος ίσως να σχετίζεται με τη διαφορετική φαρμακοκινητική και το διαφορετικό τρόπο δράσης των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα για τη ρανιτιδίνη επιτυγχάνεται σε 1-3 ώρες και η διάρκεια δράσης της φθάνει μέχρι τις 12 ώρες. Αντίθετα, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ομεπραζόλης είναι αρκετά μικρότερος, ιδιαίτερα σε άτομα με ταχύ μεταβολισμό του φαρμάκου, ενώ η ομεπραζόλη, όπως και όλοι οι PPIs, χρειάζεται ενεργοποιημένες αντλίες πρωτονίων για να αναδείξει την ισχυρή αντιεκκρι-

τική της δράση. Έτσι, είναι πιθανό να μην υπάρχουν αρκετές ενεργοποιημένες αντλίες πρωτονίων κατά τις πρώτες βραδινές ώρες (απουσία πρόσφατου γεύματος), για να δεσμευθούν από τα υψηλά επίπεδα της βραδινής δόσης του PPI, και νυκτερινή διαφυγή οξέος να εμφανίζεται όταν ελαττώνονται τα επίπεδα του PPI.

Η νυκτερινή διαφυγή οξέος υπό PPIs έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα ΓΟΠΝ, αλλά και σε εκείνους με σοβαρή οισοφαγίτιδα, οισοφαγο Barrett ή εξωοισοφαγικές επιπλοκές της ΓΟΠΝ, δηλαδή στις ομάδες ασθενών όπου είναι επιθυμητή η εντονότερη καταστολή της γαστρικής έκκρισης. Θα πρέπει βέβαια να τονισθεί ότι σε κάθε ασθενή με ανθεκτική ΓΟΠΝ πρώτα ελέγχεται η σωστή λήψη του PPI, που είναι πριν από το πρωινό γεύμα, και στη συνέχεια χορηγείται διπλή δόση PPI (δεύτερη δόση πριν από το δείπνο) δοκιμαστικά για τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Εφόσον τα συμπτώματα επιμένουν, η προσθήκη H₂RA πριν από το βραδινό ύπνο ίσως βοηθήσει, αντιμετωπίζοντας καλύτερα τη νυκτερινή διαφυγή οξέος. Εντούτοις, δείχθηκε πολύ πρόσφατα ότι αναπτύσσεται σύντομα (τουλάχιστον μετά από διάστημα μίας εβδομάδας) ανοχή στην καθημερινή λήψη ρανιτιδίνης, με αποτέλεσμα να μην εμφανίζεται πλέον η ευεργετική επίδρασή της στη νυκτερινή διαφυγή οξέος.¹⁰ Έτσι, η ορθότερη πιθανόν στρατηγική αντιμετώπισης του φαινομένου της νυκτερινής διαφυγής οξέος να είναι η κατ' επίκληση λήψη ρανιτιδίνης ή άλλου H₂RA, δηλαδή λήψη του φαρμάκου μόνο σε περίπτωση που αναμένεται έντονη παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου, όπως μετά από βραδινά μεγάλα λιπαρά γεύματα ή βραδινή κατανάλωση αλκοολούχων ποτών. Πάντοτε βέβαια θα υπάρχουν και λίγοι ασθενείς με ΓΟΠΝ που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία και οι οποίοι αποτελούν υποψήφιους για αντιπαλινδρομική (χειρουργική ή πρόσφατα και ενδοσκοπική) επέμβαση, αφού επανεκτιμηθούν σωστά με ενδοσκοπηση, μανομετρία και pHμετρία οισοφάγου.

ABSTRACT

Gastro-esophageal reflux disease and nocturnal gastric acid breakthrough

G.V. PAPTAEODORIDIS

2nd Academic Department of Medicine, Hippokraton General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(6):665-667

Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is a disease of high prevalence which presents with heartburn and/or acid regurgitation. GERD may include patients with or without esophagitis or other organic complications. The management of GERD is currently based on the antisecretory agents which suppress gastric acid secretion

resulting in both symptomatic relief and healing of possible lesions of the esophageal mucosa. GERD treatment includes proton pump inhibitors (PPIs) or, alternatively for mild cases, histamine type-2 receptor antagonists (H₂RAs). Even high dosage PPIs therapy cannot achieve complete suppression of acid secretion and is associated with acid breakthrough phenomena observed more frequently in bed. In particular, nocturnal gastric acid breakthrough has been observed in about 3/4 of GERD patients under PPIs, with gastro-esophageal acid reflux developing in half of them. Various studies suggest that the addition of ranitidine, a H₂RA, before bedtime in patients receiving PPI twice daily is the only effective therapy, at least on a demand basis, for nocturnal acid breakthrough. In clinical practice, nocturnal acid breakthrough phenomena under PPIs are particularly important for patients with refractory symptoms or for those requiring greater degrees of acid suppression, such as patients with severe esophagitis, Barrett's esophagus, or atypical extraesophageal GERD manifestations.

Key words: Acid breakthrough, Gastro-esophageal reflux, Gastro-esophageal reflux disease, Histamine type-2 receptor antagonist, Nocturnal acid breakthrough, Omeprazole, Proton pump inhibitor, Ranitidine

Βιβλιογραφία

1. WOLFE MM, SACHS G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000, 118 (Suppl):S9–S31
2. DENT J, BRUN J, FENDRICK AM ET AL. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999, 44(Suppl 2):S1–S16
3. BELL NJV, HUNT RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992, 33:118–124
4. PEGHINI PL, KATZ PO, BRACY NA, CASTELL DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:763–767
5. KATZ PO, HATLEBAKK JG, CASTELL DO. Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:709–714
6. KATZ PO, ANDERSON C, KHOURY R, CASTELL DO. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:1231–1234
7. FOUAD YM, KATZ PO, CASTELL DO. Oesophageal motility defects associated with nocturnal gastro-oesophageal reflux on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1999, 13:1467–1471
8. PEGHINI PL, KATZ PO, CASTELL DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998, 115:1335–1339
9. XUE S, KATZ PO, BANERJEE P, TUTUIAN R, CASTELL DO. Bedtime H₂ blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1351–1356
10. FACKLER WK, OURS TM, VAEZI MF, RICHTER JE. Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002, 122:625–632

Corresponding author:

G.V. Papatheodoridis, 114 Vas. Sophias Ave.,
GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: gpapath@cc.uoa.gr