

Niewłaściwe stosowanie pantoprazolu u pacjentki z chorobą refluksową przełyku – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Misuse of pantoprazole in a patient with gastroesophageal reflux disease – a case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Inhibitory pompy protonowej to podstawowa grupa leków stosowana w leczeniu choroby refluksowej przełyku. Niestety niektórzy pacjenci nie odczuwają pełnej satysfakcji ze stosowania tych leków. Przyczynami tego zjawiska może być farmakokinetyka tych leków – krótki okres półtrwania (1–2 godziny), słaby wpływ na nocne wydzielanie kwasu solnego w żołądku oraz niewłaściwe ich stosowanie. **Materiał i metody.** Przypadek 60 letniej kobiety zgłaszającej od roku objawy choroby refluksowej (zgaga, uczucia cofania się treści kwaśnej oraz gorzkiej, okresowe dolegliwości bólowe i uczucie pełności w nadbrzuszu). Po nieskutecznej terapii pantoprazolem a potem omeprazolem oraz wykonaniu gastroskopii przeprowadzony z pacjentką wywiad wykazał niewłaściwe przyjmowanie tych leków – po posiłku. **Wyniki.** Redukcja objawów po modyfikacji terapii (przyjmowanie omeprazolu przed posiłkiem oraz przestrzeganie zaleceń dietetycznych). **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza konieczność omówienia z pacjentem sposobu stosowania inhibitorów pompy protonowej. *Geriatrics 2021; 15: 279-283. doi: 10.53139/G.20211533*

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, pantoprazol, IPP

Summary

Introduction. Proton pump inhibitors are the primary drug class used to treat gastroesophageal reflux disease. Unfortunately, some patients do not feel fully satisfied with these drugs. The reasons for this may be the pharmacokinetics of these drugs – a short half-life (1-2 hours), a weak effect on the nighttime secretion of hydrochloric acid in the stomach and their inappropriate use. **Material and methods:** A case of a 60-year-old woman reporting for a year symptoms of reflux (heartburn, feelings of acid and bitter regurgitation, recurring pain and a feeling of fullness in the epigastric region). After unsuccessful therapy with pantoprazole and then omeprazole and gastroscopy, the patient's interview showed that she was not taking these drugs properly - after a meal. **Results.** Reduction of symptoms after therapy modification (taking omeprazole before a meal and adherence to dietary recommendations). **Conclusions.** The described case confirms the need to discuss the use of proton pump inhibitors with the patient. *Geriatrics 2021; 15: 279-283. doi: 10.53139/G.20211533*

Keywords: gastroesophageal reflux disease, pantoprazole, PPI

Wstęp

Choroba refluksowa przełyku - ChRP (ang. GERD – *gastroesophageal reflux disease*, w piśmiennictwie anglojęzycznym nazywana też GORD – *gastro-oesophageal reflux disease*) to zgodnie z aktualną definicją z 2006 roku występowanie typowych dolegliwości lub uszkodzenie błony śluzowej przełyku, spowodowane

przez patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku wskutek zaburzenia funkcji dolnego zwieracza przełyku (LES) (ang. LES – *lower esophageal sphincter*). To najczęściej spotykane schorzenie w gastroenterologii dotyczy nawet około 20–40% osób dorosłych w krajach wysoko rozwiniętych [1-3].

Opublikowana w 2020 roku metaanaliza 102 badań reprezentujących 37 krajów oceniła łączną częstość występowania ChRP na poziomie 13,98% i wykazała duże jej zróżnicowanie w zależności od regionu (12,88% w Ameryce Łacińskiej i na Karaibach do 19,55% w Ameryce Północnej) i kraju (4,16% w Chinach do 22,40% w Turcji). Rezultaty metaanalizy oszacowały, że na całym świecie 1,03 miliarda osób cierpi z powodu tej choroby [4].

Patofizjologia ChRP, która jest ciągle nie do końca poznana, uwzględnia wpływ czynników anatomicznych, czynnościowych i środowiskowych. Choroba może się rozwinąć w przebiegu chorób endokrynologicznych (cukrzyca), reumatycznych (twardzina) i neurologicznych (choroby demielinizacyjne, polineuropatia alkoholowa) lub pojawić się podczas stosowania leków obniżających ciśnienie dolnego zwieracza przełyku (amitryptylina, doksepina, β 2-mimetyki), wywołujących zapalenie (bifosfoniany, NLPZ, preparaty potasu, żelaza) oraz zwalniających motorykę żołądka (blokery wapnia, β -blokery, morfina). Nasilenie objawów choroby może w znacznym stopniu być spowodowane wpływem czynników egzogennych np. niewłaściwą dietą oraz nieprawidłowym stylem życia na co wpływ mają: otyłość, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, soków cytrusowych, kawy, mocnej herbaty, czekolady, napojów gazowanych, ostrych przypraw [5-8].

U pacjentów z chorobą refluksową przełyku mogą wystąpić różne objawy:

- przełykowe: zgaga (uczucie pieczenia za mostkiem) i cofanie się treści żołądkowej do przełyku, które nasilają się w pozycji leżącej na wznak, przy pochylaniu się i podczas parcia, zwłaszcza po obfitym lub tłustym posiłku,
- pozaprzełykowe: chrypka (szczególnie rano, wskutek drażnienia strun głosowych przez zarzucaną treść żołądkową), suchy kaszel lub świszczący oddech (objawy astmy wywołane aspiracją treści żołądkowej do drzewa oskrzelowego lub skurczem oskrzeli na drodze odruchu z nerwu błędnego w wyniku drażnienia dolnej części przełyku), ból w klatce piersiowej (ChRP jest najczęstszą ~50% przyczyną niesercowego bólu zamostkowego).

U niektórych chorych obserwuje się czasami objawy alarmowe wymagające szybkiej diagnostyki endoskopowej takie jak dysfagia, odynofagia, utrata

masy ciała, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (jawne lub utajone) [7,9].

Ponieważ ChRP jest chorobą przewlekłą, wymaga ciągłego jej leczenia (często do końca życia) w celu opanowania dolegliwości i zapobiegania powikłaniom. W postępowaniu wykorzystuje się metody niefarmakologiczne – zalecenia np. przyjmowanie posiłków najpóźniej 2–3 h przed snem, wyższe ustawienie wezgłowia łóżka, zaprzestanie palenia papierosów, dieta z ograniczeniem spożycia tłuszczu, alkoholu i kawy, zmniejszenie masy ciała u chorych z otyłością, unikanie leków obniżających ciśnienie LES, zwłaszcza metyloksantyn, azotanów, blokerów kanału wapniowego, β 2-mimetyków i leków przeciwcholinergicznych. Podstawą leczenia farmakologicznego są leki hamujące wydzielanie kwasu solnego (inhibitory pompy protonowej – IPP). Ponadto stosuje się także leki zobojętniające kwas solny i osłaniające błonę śluzową (związki magnezu i glinu, kwas alginowy i sukralfat), skuteczne w łagodniejszych postaciach choroby, które można stosować doraźnie. Jako uzupełnienie leczenia hamującego wydzielanie kwasu solnego u wybranych chorych stosuje się leki prokinetyczne (itopryd). Gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi poprawy mimo maksymalnych dawek leków, rozważa się zastosowanie leczenia operacyjnego, jednak około 50% chorych – po różnym okresie od operacji – nadal wymaga leczenia farmakologicznego [2,9-11]. Brak odpowiedzi terapeutycznej może wynikać z niewłaściwego stosowania tej grupy leków.

Opis przypadku

Pacjentka 60-letnia od roku zgłaszała objawy refluksowe - zgaga, uczucia cofania się treści kwaśnej oraz gorzkiej, okresowe dolegliwości bólowe i uczucie pełności w nadbrzuszu. Chora początkowo stosowała lek z grupy blokujących receptory H₂ (ranitydyna), który jednak tylko na samym początku przynosił częściową poprawę. Okresowa pacjentka stosowała również nieskuteczne preparat antiacidum (węglanu wapnia i węglanu magnezu). Po konsultacji lekarz zalecił stosowanie pantoprazolu w dawce 20 mg/dobę, po którym pacjentka również nie odczuła wyraźnej poprawy, a jedynie niewielkie złagodzenie cofania się treści kwaśnej. Po 4 tygodniach dawkę leku zwiększono do 40 mg/dobę. Słaby efekt farmakoterapii spowodował zamianę pantoprazolu na omeprazol w dawce 40 mg/dobę, co również w nie zredukowało dolegliwości. U pacjentki wykonano gastroscopię, która poza nie-

szczelnością wpustu nie wykazała innych zmian w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podczas rozmowy pacjentka potwierdziła, że wszystkie zalecane leki (telmisartan, hydrochlorothiazyd, atorwastatyna, pantoprazol a potem omeprazol) przyjmowała po posiłku. Ponadto chora potwierdziła palenie papierosów, okazjonalne stosowanie alkoholu i napojów gazowanych. Pacjentce nakazano kontynuację terapii omeprazolem z zaleceniem jego przyjmowania od 30 do 60 minut przed posiłkiem oraz wdrożenie zaleceń dietetycznych. Po 4 tygodniach chora poinformowała, że zastosowana modyfikacja leczenia przyniosła wyraźną poprawę.

Omówienie

Wprowadzenie inhibitorów pompy protonowej (ang. PPI, proton pump inhibitors) do praktyki klinicznej w 1989 roku spowodowało przełom w leczeniu chorób przewodu pokarmowego zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku. Leki te wykorzystywane są między innymi w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku, choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej żołądka, zespołu Zollingera-Ellisona oraz w zapobieganiu wrzodom związanym ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W połączeniu z antybiotykami IPP są również integralną częścią terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori*. Przedstawicielem tej grupy jest pantoprazol [12-13]. Zahamowanie wydzielania kwasu solnego przez pantoprazol jest zależne od dawki, nie zależy natomiast od drogi podania. Lek wpływa zarówno na podstawowe jak i pobudzone wydzielanie kwasu solnego. Miejsce jego działania (pantoprazol wiąże się z pompą protonową na dystalnym odcinku receptora komórkowego) powoduje, że wpływa on na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od innych substancji (acetylocholina, histamina, gastryna). U większości pacjentów ustąpienie objawów osiągane jest w ciągu 2 tygodni. Tak jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej oraz inhibitorów receptora H₂, leczenie pantoprazolem prowadzi do zmniejszenia kwaśności treści żołądkowej oraz wtórnego zwiększenia wydzielania gastryny w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności [12,14].

Ponieważ IPP hamują tylko aktywne pompy protonowe w komórkach okładzinowych żołądka, a posiłek jest głównym fizjologicznym stymulatorem tej aktywności, muszą one być podawane 30–60 minut przed jego spożyciem. Dzięki temu stężenie IPP we krwi jest

odpowiednio wysokie w okresie poposiłkowym, czyli wtedy, gdy następuje maksymalna stymulacja pomp protonowych [12,15]. IPP zaleca się stosować przez 4–8 tygodni w przypadku objawów uporczywych, których definicja opiera się na częstotliwości lub nasileniu. W przypadku objawów incydentalnych, leczonych w tzw. trybie na żądanie, IPP nie mają przewagi nad innymi grupami terapeutycznymi, a wręcz nie znajdują zastosowania ze względu na czas potrzebny do uzyskania pożądanego efektu (powyżej 24 godzin). W takiej sytuacji rekomendowane są leki i wyroby medyczne o innym, szybszym mechanizmie działania: alkalia, H₂-blokery i inne [16]. Przyjmowania dawek standardowych IPP raz na dobę (20 mg omeprazolu lub rabeprazolu, 30 mg lansoprazolu, 40 mg esomeprazolu lub pantoprazolu, 60 mg dekslansoprazolu) powinno wycofać lub znacznie zredukować typowo objawy w ciągu 4–8 tygodni od początku przyjmowania tych dawek. Jeśli po 4 tygodniach leczenia nie uzyska się pełnej kontroli objawów uwzględniając także eliminowanie czynników endo- i egzogennych związanych z ChRP można zwiększać częstotliwość dawki standardowej do 2 razy na dobę przez 8–12 tygodni. Można także zmienić preparat IPP np. u pacjentów z częściową odpowiedzią na dany IPP, który jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C19, można uwzględnić jego zamianę na IPP, którego biotransformacja odbywa się inną drogą i nie ma wpływu na stężenie i czas utrzymywania się aktywnej substancji leczniczej we krwi (pacjenci rasy kaukaskiej w 70% są typowymi szybkimi metabolizerami CYP2C19). Właściwość ta tłumaczy u niektórych pacjentów wyższą skuteczność esomeprazolu czy lansoprazolu w odniesieniu do standardowej dawki omeprazolu w leczeniu ChRP [9,16-18].

Podczas wieloletniego stosowania IPP zaobserwowano jednak, że ich skuteczność jest mniejsza, niż wcześniej zakładano. Sugerują to między innymi wyniki holenderskiego badania obserwacyjnego i wielośrodkowego przeprowadzonego wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej leczonych inhibitorem pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol lub lansoprazol) z powodu choroby refluksowej przełyku. W sumie do badania włączono 4929 pacjentów; tylko 21,9% z nich było zadowolonych z leczenia IPP. Po przejściu na leczenie esomeprazolem aż 88,0% pacjentów było zadowolonych z terapii, a tylko 26,9% pacjentów nadal odczuwało objawy, 71,3% było bardziej zadowolonych z esomeprazolu niż z poprzedniego IPP, najczęściej z powodu mniejszej liczby objawów lub

ich braku [19]. Potwierdzają to także wyniki badań ankietowych przeprowadzonych drogą elektroniczną w Stanach Zjednoczonych wśród ponad tysiąca osób z rozpoznaną chorobą refluksową przełyku i w takiej samej grupie lekarzy. Ponad 1/3 ankietowanych (35,4% chorych i 34,8% lekarzy) wyraziła jedynie częściową satysfakcję ze stosowania IPP, lub była niezadowolona z leczenia. Odsetek osób niezadowolonych był jeszcze większy (54%) w grupie chorych, którzy stosowali PPI dwukrotnie w ciągu dnia [20]. Niska skuteczność wynikająca często z niewłaściwego stosowania IPP wymaga także poprawy świadomości personelu medycznego w zakresie racjonalnego stosowania tej grupy leków co wykazało badanie chińskie przeprowadzone na 900 pracownikach medycznych z trzech grup zawodowych (300 lekarzy, 300 pielęgniarek i 300 farmaceutów) [21].

Podsumowanie

Wdrażając farmakoterapię choroby refluksowej przełyku należy omówić z pacjentem zasadność i sposób stosowania inhibitorów pompy protonowej, które są podstawą leczenia farmakologicznego tej jednostki chorobowej. Jednym z częstych błędów popełnianych przez chorych stosujących IPP jest przyjmowanie tych

leków po posiłku. Skuteczność kliniczną IPP można uzyskać tylko wtedy, gdy są zażywane 30–60 min przed posiłkiem ponieważ leki te hamują tylko aktywne pompy protonowe a posiłek jest silnym fizjologicznym czynnikiem aktywującym pompy protonowe. W terapii refluksowej choroby przełyku podstawowym warunkiem osiągnięcia sukcesu terapeutycznego, podobnie jak w przypadku innych chorób o przewlekłym charakterze, jest prawidłowa współpraca chorego z lekarzem oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorsz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):561-73.
2. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(1):20-8.
3. Korzonek M, Dziergas A, Kuczyńska M. Choroba refluksowa przełyku (GERD) – problem wciąż aktualny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2014;8(5):201-10.
4. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Apr;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1. PMID: 32242117; PMCID: PMC7118109.
5. Waluga M. Choroba refluksowa przełyku i jej leczenie w wybranych przypadkach. *LEKARZ POZ* 2021;3:197-203.
6. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2021. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 28722967.
7. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267-76.
8. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-440.
9. Małecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R, Gąsiorowska A. Choroby przełyku. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2019; 972-77.
10. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):487-505.
11. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):7-16.
12. www.urpl.gov.pl.
13. Mössner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(27-28):477-83.
14. <https://go.drugbank.com/drugs>.
15. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008;68:925-47.
16. Gąsiorowska A, Janiak M, Waško-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019;3-4:245-65.
17. Lipiński M. Czy obecne podejście do terapii choroby refluksowej przełyku można zoptymalizować? *Gastroenterol Prakt* 2020;3:50-6.
18. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15-27.

19. Hoogendoorn RJ, Groeneveld L, Kwee JA. Patient satisfaction with switching to esomeprazole from existing proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease: an observational, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(12):803-10.
20. Chey W.D., Mody R.R., Izat E. Patients and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement? *Dig. Dis. Sci.* 2010;55:3415-20.
21. Luo H, Fan Q, Bian T et al. Awareness, attitude and behavior regarding proton pump inhibitor among medical staff in the Southwest of China. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):880. doi: 10.1186/s12913-019-4725-6. PMID: 31752835; PMCID: PMC6873501.