

# Gastroesofageální reflux – lékové příčiny a možnosti ovlivnění

Jitka Rychlíčková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmacie, Lékárna, Nemocnice Hořovice, Hořovice

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, 2. LF UK, Praha

Pálení žáhy, pocit těžkosti a tlaku, říhání, tedy symptomy gastroesofageálního refluxu jsou často předmětem samoléčby. Hlavní příčinou refluxu se jeví být přechodné oslabení stahu dolního jícnového svěrače, v důsledku čehož se může prodloužit doba kontaktu kyselého žaludečního obsahu a jícnové sliznice. To je podstatou výše uvedených symptomů. Shrnuty jsou farmakologické možnosti ovlivnění stahu jícnového svěrače a kyselosti žaludečního obsahu s cílem výběru optimální terapie v závislosti na charakteru obtíží popisovaných pacientem, jeho komorbiditách, souběžné medikaci a možných nežádoucích účincích léčiv.

**Klíčová slova:** gastroesofageální reflux, dolní jícnový svěrač, léčivy vyvolaná esofagitida, léčiva snižující kyselost, farmaceutická péče.

## Gastroesophageal reflux disease – risk drugs and treatment options

Heartburn, non-cardiac chest pain and regurgitation are symptoms of gastroesophageal reflux. The main cause of reflux seems to be transient relaxation of the lower esophageal sphincter. The prolonged period of contact between acidic gastric content and esophageal mucosa is the cause of above mentioned symptoms. Pharmacological options to affect lower esophageal sphincter pressure, acidity of gastric content are summarized in order to select the best therapy depending on the nature of the disorders described by the patient, his co-morbidities and co-medications and the possible adverse drug effects.

**Key words:** gastroesophageal reflux, lower esophageal sphincter, drug induced esophagitis, acid suppression therapy, pharmaceutical care.

## Úvod

Cílem tohoto sdělení je shrnutí možností terapeutického ovlivnění symptomatologie vyvolané refluxem kyselého žaludečního obsahu. Gastroesofageální reflux je definován jako soubor symptomů nebo komplikací plynoucích ze zpětného chodu žaludečního obsahu do jícnu nebo dále (dutiny ústní, hrtanu a plic) (1, 2). Pacienti obvykle popisují pálení žáhy, pocit těžkosti a tlaku, říhání, kyselou chuť v ústech (1, 2).

Samotná kyselost žaludečního obsahu není primárně problematická. Žaludeční sliznice je přizpůsobena velmi nízkému pH, o tzv. překyselení lze tedy mluvit ve chvíli, kdy se kyselý žaludeční

obsah dostává do oblastí, které již nejsou fyziologicky chráněny proti toxickému působení takto kyselé tekutiny. Terapeutických zásahů, jak zmírnit symptomy gastroesofageálního refluxu, je několik:

- ovlivnění odolnosti sliznice jícnu;
- ovlivnění tonu dolního jícnového svěrače;
- ovlivnění kyselosti žaludečního obsahu;
- ovlivnění gastroesofageální motility.

Neodmyslitelnou součástí farmakologické léčby jsou nefarmakologická opatření.

## Dolní jícnový svěrač

Dolní jícnový svěrač je lokalizován v oblasti terminálního jícnu, fyziologicky umožňuje pro-

stup sousta do žaludku, ale zajišťuje i antirefluxní mechanismus: tonickou kontrakci v kombinaci s extramurálním tlakem v bráničním hiátu brání zpětnému toku žaludečního obsahu do jícnu (3). Klidový tlak se mění při polykání, zapojení břišního lisu, za patologických stavů a při uplatnění farmakologických a hormonálních vlivů. Jejich základní přehled uvádí Tab. 1. Mírný reflux je fyziologický.

U teofylinu, izoproterenolu ( $\beta$ -mimetikum) i prostaglandinu se předpokládá zásah do množství cAMP (posílením syntézy, bloádou fosfodiesteráz) s následnou relaxací dolního jícnového svěrače (4). U anticholinergik je prav-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.,  
jitka.rychlickova@gmail.com, Oddělení klinické farmacie, Lékárna Nemocnice Hořovice  
K Nemocnici 1 106, 268 31 Hořovice

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(4): 169–172  
Článek přijat redakcí: 14. 9. 2017  
Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2017

děpodobným podkladem vagová blokáda, relaxační efekt na hladkou svalovinu cestou cGMP u NO a nitrátů (5) a inhibice vstupu kalcia intracelulárně u blokátorů kalciových kanálů. Podkladem vzniku pyrózy u těhotných je samozřejmě mechanický vliv dělohy, ale to především v kombinaci s progesteronem, který relaxuje dolní jícnový svěrač.

Tab. 1 tedy poskytuje přehled léčiv asociovaných se zvýšením rizika refluxu. V dalších částech textu rozebereme jednotlivé možnosti snížení gastroesofageálního refluxu, ev. snížení jeho negativních projevů.

## Ovlivnění odolnosti sliznice jícnu

Sliznice jícnu má hlavní roli v ochraně svaloviny jícnu před působením kyselého žaludečního obsahu. První linií ochrany je preepiteliální vrstva, tj. hlen s obsahem vody a bikarbonátu, druhou linií představují apikální membrány, které snižují průnik vodíkových iontů do buněk, třetí linií jsou pak bikarbonátové pufrы intracelulárně (6).

Na tomto místě nelze opomenout riziková léčiva, která mohou přispět ke snížení odolnosti a funkčnosti jícnové sliznice, a tedy zhoršení symptomů gastroesofageálního refluxu. Skupiny léčiv s nejvyšším potenciálem vyvolání esofagitidy jsou antibiotika (klindamycin, doxycyklin), nesteroidní antiflogistika, vitamin C, chlorid draselný, sloučeniny železa a bisfosfonáty. Podkladem je buď narušení ochranných procesů vlastním mechanismem účinku daného léčiva, nebo vznik silně dráždivých roztoků po rozpuštění léčiva v tekutině (sliny, tekutina k zapití) (7). Například po užití perorálních bisfosfonátů je vhodné 30 minut zůstat ve vzpřímené poloze (prevence refluxu do jícnu), tablety zapíjet dostatečným množstvím čisté vody. V tomto režimu je minimalizováno riziko podráždění sliznic horní části gastrontestinálního traktu dané strukturální podobností bisfosfonátů a fosfatidylcholinu. Mechanismem iritability bisfosfonátů se jeví být porušení hydrofobních vlastností sliznic a snížení množství fosfatidylcholinu, samy o sobě pak mají malý nebo žádný iritační potenciál, situace se ale jeví rozdílná, pokud jsou kombinovány s dalšími dráždivými léčivy (8).

Mukoprotektivní efekt vykazuje sukralfát. Při pH přibližně 4 dochází k formaci viskózního gelu, který má afinitu ke sliznici, kde zůstává navázán po několik dalších hodin, zároveň je tento gel schopen vázat i žlučové kyseliny. Doporučuje se užití nalačno minimálně jednu hodinu před

**Tab. 1.** Faktory ovlivňující tonus dolního jícnového svěrače (LOS, lower oesophageal sphincter) (2, 3)

	Zvýšení tonu LOS	Snížení stahu LOS
<b>Obecně</b>	gastrin, somatostatin, histamin, prostaglandin F <sub>2</sub> ,  acetylcholin, noradrenalin, bílkovinná strava	sekretin, cholecystokinin, prostaglandin E, oxid dusnatý, vazoaktivní intestinální protein, progesteron dopamin, nikotin, alkohol, kofein tučná strava, citrusy, čokoláda
<b>Farmakoterapie</b>	parasympatomimetika (přímá i nepřímá), α-mimetika antacida	parasympatolytika β-mimetika (i inhalační) nitráty levodopa, dopaminoví agonisté blokátory kalciového kanálu theofylin

jídlem. Problematická může být frekvence dávek a také zácpa jako častý nežádoucí účinek. U pacientů s renální insuficiencí může být významný obsah vázaného hliníku.

Určitý mukoprotektivní efekt lze předpokládat i u alginátů. Ty ale budou rozebrány v sekci antacid.

## Ovlivnění dolního jícnového svěrače

Dolní jícnový svěrač hraje ústřední roli v rozvoji refluxní choroby jícnu – porucha antirefluxního mechanismu umožní delší kontakt sliznice s kyselým žaludečním obsahem, samotná kyselost tedy sehrává v tomto kontextu vedlejší roli, na druhé straně je lépe farmakologicky ovlivnitelná než tonus jícnového svěrače. Podkladem refluxu se ale nejvíce jeví oslabení svalstva jícnového svěrače nebo bránice, ale spíše přechodná relaxace jícnového svěrače (TLOS; transient relaxations of the lower oesophageal sphincter) (9).

Jak ukazuje Tab. 1, tonus jícnového svěrače je možné ovlivnit jak pozitivně, tak negativně. Například medikamentózní léčba achalázie spočívá v podávání léků s relaxačním účinkem na dolní jícnový svěrač (nitráty, blokátory kalciového kanálu, lokálně aplikovaný botulotoxin) (3). Na druhou stranu v rámci léčby gastroesofageálního refluxu by z fyziologie dolního jícnového svěrače vyplývala teoretická možnost terapeutického zásahu parasympatomimetiky. O to překvapivější je pozorovaný efekt atropinu, který redukoval množství TLOS (9, 10). Možným vysvětlením je centrální anticholinergní účinek atropinu, periferní parasympatolytika obdobný efekt na TLOS ani na reflux nevykazují, což tuto hypotézu potvrzuje. Dostatečně selektivní anticholinergika ale stále chybí. Dalším kandidátem pro ovlivnění tonu dolního jícnového svěrače by mohl být baklofen (GABA<sub>B</sub> agonista), nevhodou

jsou četné nežádoucí účinky (11). V klinické praxi se farmakologické ovlivnění jícnového svěrače prakticky neuplatňuje. Celá řada léčiv ale přispívá ke snížení tonu dolního jícnového svěrače a v rámci terapie gastroesofageálního refluxu by měla být přehodnocena i chronická terapie. V některých případech se může jednat o potenciálně zbytečná léčiva, v jiných je možné zaměřit tato riziková léčiva za léčiva s obdobnými farmakodynamickými vlastnostmi, ale chybějícím negativním vlivem na dolní jícnový svěrač.

## Ovlivnění kyselosti žaludečního obsahu

Kyselost žaludečního obsahu je farmakologicky lépe ovlivnitelná. Léčiva ovlivňující kyselost lze rozdělit do dvou základních skupin – léčiva neutralizační a supresory sekrece.

Antacida patří do první zmíněné skupiny, jejich základní mechanismus účinku spočívá v neutralizaci již vytvořené kyseliny, a to v dolní části jícnu a v lumen žaludku. Nejčastěji se jedná o hořečnaté, vápenaté, hlinité či sodné soli. Kationty reagují s chloridovými anionty žaludeční kyseliny, zatímco anionty solí reagují s vodíkem za vzniku vody a dalších sloučenin. Tím dochází ke vzestupu žaludečního pH, při vzestupu pH nad 5 je blokována přeměna pepsinogenu na pepsin. Jak bylo uvedeno výše, antacida také působí zvýšení tonu dolního jícnového svěrače.

Antacida by měla být volena při mírných a méně častých projevech refluxu. Jejich výhodou je všeobecně rychlý nástup účinku, přestože tento účinek dlouho nepřetrvává v důsledku vyčerpání neutralizační kapacity. Rychlost nástupu účinku antacid je závislá jednak na typu soli, jednak na lékové formě. Hydrogenuhličitán sodný a hydroxid hořečnatý se rozpouštějí rychleji, a mají tedy rychlejší nástup účinku než hlinité soli, ev. uhličitán vápenatý, stejně tak suspenze

mají rychlejší nástup účinku než tablety. Na typu soli je také závislá délka účinku – delší přetrvání efektu je přítomno u hliníkových solí a uhlíčitanu vápenatého. Pokud jsou užita nalačno, účinek přetrvává kratší dobu, přibližně 30 minut (dochází k odsunu antacid do duodena), zatímco při užití po jídle dochází k prodloužení efektu.

Od typu soli se také odvíjí nežádoucí účinky. U hydrogenuhličitanu sodného je problémem přívod sodíku. Hořečnaté soli mohou působit na dávce závislé osmotické průjemy, naopak hlinité soli a kalcium karbonát mohou mít spíše obštipační efekt. Nežádoucí účinky, rozdíly v nástupu a délce účinku jsou důvody, proč se v přípravcích často kombinuje více solí. Co se týká nežádoucích účinků a kontraindikací, jsou specifickou skupinou pacienti se závažnou renální insuficiencí.

Také nelze opomenout, že některé z uvedených látek mají i další indikace – hydrogenuhličitan sodný se používá ke korekci acidobazické rovnováhy u pacientů se závažnými stupni renální insuficience, uhlíčitan vápenatý může sloužit jako substituce vápníku či vazáč fosfátů. Od indikace se pak bude odvíjet správný způsob užití.

U antacid je také třeba myslet na lékové interakce na úrovni absorpce změnou pH nebo tvorbou komplexů s jinými léčivy, nejznámější jsou interakce vícemocných iontů s chinolony, azithromycinem a tetracyklíny, ovšem všechna antacida mohou více či méně ovlivnit absorpci dalších perorálně užívaných léčiv, proto zde platí všeobecné doporučení dvouhodinového odstupu. U systémových antacid (uhlíčitan vápenatý a hydrogenuhličitan sodný) může navíc docházet ke změnám pH moči, a tedy ovlivnění exkrece léčiv.

Algináty samy o sobě pH žaludečního obsahu neovlivňují, ale dostupné jsou pouze v kombinaci s antacidy, jejichž účinnost zvyšují. Algináty vytvářejí na povrchu žaludečního obsahu plovoucí gelovou vrstvu, která do určité míry brání refluxu do jícnu, v případě, že k němu dojde, dochází ke styku pH neutrálního gelu a jícnové sliznice, čímž mohou algináty působit v podstatě mukoprotektivně. Z mechanismu jejich působení vyplývá omezená efektivita v horizontální poloze, nebudou tedy vhodné pro řešení nočních symptomů. Tekuté formy s obsahem alginátů by neměly být zapíjeny velkým množstvím vody, aby nedošlo k jejich přílišnému naředění, a tedy porušení bariérových vlastností.

Jako supresory sekrece kyseliny chlorovodíkové působí  $H_2$ -blokátory a inhibitory pro-

tonové pumpy. Zatímco  $H_2$ -blokátory inhibují pouze jednu z cest vedoucích k sekreci kyseliny chlorovodíkové, inhibitory protonové pumpy, jak už název lékové skupiny napovídá, blokuje poslední krok sekrece, tedy  $H^+/K^+$ -ATPázu. I to je podkladem vyšší účinnosti inhibitorů protonové pumpy oproti  $H_2$ -blokátorům. Pro  $H_2$ -blokátory je navíc typická tachyfyaxe, tedy pokles účinnosti i přes zachování dávky (12). K manifestaci tachyfyaxe dochází velmi rychle, lze ji pozorovat už po druhé dávce léčiva, následuje plató fáze, kdy k dalšímu významnějšímu poklesu účinnosti již nedochází (12). To tedy činí z  $H_2$ -blokátorů léčiva ne zcela vhodná pro dlouhodobou terapii závažnější formy refluxu či pro hojení vředů. Přesto existují situace, kdy  $H_2$ -blokátory budou s výhodou využity – mírné až středně závažné, málo frekventní pyrózy. Velkou výhodou  $H_2$ -blokátorů jsou minimální lékové interakce (s výjimkou již staženého cimetidinu) a také méně časté nežádoucí účinky. Stejně jako u antacid by celková doba samoléčby neměla překročit dva týdny, výrobce v případě ranitidinu uvádí celkovou dobu léčby bez porady s lékařem 5 dní (13).

Inhibitory protonové pumpy poskytují účinnější a delší kontrolu symptomů refluxu, a to i při dávkování pouze 1× denně (1). K eskalaci antisekreční terapie na inhibitory protonové pumpy se lze přiklonit při středně závažné a závažné symptomatologii odpovídající refluxu a při nepřítomnosti tzv. alarmujících symptomů (viz níže), ale pouze v krátkodobém horizontu (za racionální se jeví opět 14 dní). Pokud nedojde k ústupu obtíží nebo dojde k jejich návratu ihned po ukončení terapie, prostor pro samoléčbu je vyčerpán a pacient by měl navštívit lékaře (1). Stejně tak by měl postupovat při opakovaných epizodách obtíží (více než 4× ročně) (1).

## Ovlivnění gastroesofageální motility

Prokinetika stimulují a normalizují motilitu gastrointestinálního traktu ovlivněním dopaminergního, ev. cholinergního systému, čímž urychlují vyprazdňování žaludku. Jejich význam v terapii gastroesofageálního refluxu je spíše doplňkový, navíc nejsou v současnosti dostupná pro samoléčbu.

## Kdy odeslat pacienta k lékaři?

Gastroesofageální reflux má své typické projevy uvedené v úvodu, vedle toho ale jsou

možné atypické symptomy (například chrapot, kašel, chronická laryngitida, kazivost zubů), které mohou, ale nemusí být přímo asociovány právě s refluxem. Například refluxem způsobené bolesti na hrudi mohou mimikovat ischemické bolesti či infarkt myokardu, diferenciální diagnostika zde patří do rukou lékaře.

Alarmující symptomy u gastroesofageálního refluxu vyplývají z jeho komplikací. Za takové symptomy lze považovat dysfagie (poruchy polykání; obvykle při polykání pevné stravy), odynofagie (bolestivé polykání), krvácení z horní části gastrointestinálního traktu (hemateméza, meléna, okultní krvácení, anémie), nezáměrné hubnutí, dlouhodobou nauzeu, zvracení, ev. průjem (14).

## Jak zvolit mezi uvedenými léčivy?

Prvním krokem při řešení refluxu by mělo být upozornění na vhodná režimová opatření (snížení tělesné hmotnosti, omezení/ukončení kouření, odstup konzumace jídla a horizontální polohy), vynechání dráždivých jídel (tučná, kořeněná, smažená strava, čokoláda, citrusy, alkohol, káva a kofeinové nápoje). Pro mírné formy refluxu s nízkou frekvencí, tj. méně než 2× týdně, se jeví optimální volbou antacida, ev. algináty nebo  $H_2$ -blokátory. V případě, že je pacient schopen vysledovat závislost symptomů na určité aktivitě, mohou být  $H_2$ -blokátory užity jako prevence (30–60 minut před vyvolávající příčinou), antacida, ev. algináty slouží jako symptomatická pomoc s rychlým nástupem účinku (15). O eskalaci terapie snižující kyselost žaludeční kyseliny lze uvažovat u středně závažných a závažných forem refluxu (prolongovaná symptomatologie s frekvencí min. 3× týdně a ovlivňující kvalitu života) (15).

Při volbě konkrétní farmakoterapie je třeba brát v úvahu komorbiditu pacienta, souběžnou terapii a v neposlední řadě také nežádoucí účinky léčiv a riziko jejich projevu.

Samoléčba by měla mít krátkodobý charakter (14 dní), důvodem je prevence maskování závažnějších diagnóz nasazenou terapií. Za zmínku jistě stojí i to, že  $H_2$ -blokátory vykazují rychlý rozvoj rebound fenoménu, tzn. že po ukončení terapie mohou pacienti pociťovat návrat obtíží. Zatímco u  $H_2$ -blokátorů dochází k manifestaci hypersekrece, ale i k jejímu ústupu v řádu dní, u inhibitorů protonové pumpy je třeba terapie v délce několika týdnů (16, 17).

## Závěr

V rámci terapie gastroesofageálního refluxu bychom se měli dotazovat na charakter a frekvenci symptomů, měli bychom se za-

měřit také na vyloučení přítomnosti alarmujících symptomů. Důraz by měl být kladen na vysvětlení a dodržování režimových opatření. Antacida a  $H_2$ -blokátory patří především do te-

rapie mírných forem refluxu s nízkou frekvencí. Všeobecně by ale samoléčba měla mít krátkodobý charakter, abychom předešli maskování závažnější patologie.

## LITERATURA

1. Boardman HF, et al. The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2015; 37(5): 709–716.
2. Hunt R, et al. Global perspective on gastroesophageal reflux disease. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* 2015.
3. Bortlík M. Spasmolytika v gastroenterologii. *Remedia* 2002; 12: 41–49.
4. Goyal RK, Rattan S. Mechanism of the lower esophageal sphincter relaxation action of prostaglandin E1 and theophylline. *Journal of Clinical Investigation* 1973; 52(2): 337–341.
5. Gelfond M, et al. Effect of nitrates on LOS pressure in achalasia: a potential therapeutic aid. *Gut* 1981; 22(4): 312–318.
6. Miller L, et al. Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013; 1300: 261–277.
7. Szymanski T. Drug-Induced Esophagitis: What Pharmacists Need to Know. *Pharmacy Times*, 2016 [cit. 2017-08-30]. Dostupné z: <http://www.pharmacytimes.com/contributor/thomas-szymanski-pharmd-candidate-2017/2016/12/drug-induced-esophagitis-what-pharmacists-need-to-know>
8. Steber CJ. Bisphosphonates mechanism of esophageal and gastrointestinal irritation. *Evidence Based Medicine Consult*, 2015 [cit. 2017-08-30]. Dostupné z: <https://www.ebmconsult.com/articles/what-is-the-mechanism-by-which-bisphosphonates-cause-esophageal-and-gastrointestinal-irritation>
9. Fang JC, et al. Cholinergic blockade inhibits gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxation through a central mechanism. *Gut* 1999; 44(5): 603–607.
10. Lidums I, et al. Effect of atropine on gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1998; 43(1): 12–16.
11. Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN gastroenterology* 2012; 1–11.
12. McRorie J, et al. Histamine2-receptor antagonists: rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 2014; 5(2): 57–62.
13. Micro-verze AISLP. 2017.1 pro MS Windows. Databáze AISLP. [cit. 2017-08-30].
14. Armstrong D, et al. Canadian consensus conference in the management of gastroesophageal reflux disease in adults – Update 2004. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2005; 19(1): 15–35.
15. Marchetti N. Pharmacist guidelines for the management of GERD in adults: Opportunities for practise change B.C.'s Protocol for Medication Management (PPP#58). B.C. Continuing Education, 2009 [cit. 2017-08-30]. Dostupné z: [www.canadianhealthcarenetwork.ca/.../CE\\_GERD\\_BC.8web.pdf](http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/.../CE_GERD_BC.8web.pdf)
16. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010; 26(6): 624–631.
17. Gillen D, McColl KEL. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology* 2001; 15(3): 487–495.