

# Choroba refluksowa przełyku: najnowsze badania i postępowanie

## Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (GERD – *gastro-oesophageal reflux disease*, w piśmiennictwie angielskim nazywana też GORD – *gastro-oesophageal reflux disease*) występuje powszechnie, ale często nie jest prawidłowo rozpoznawana, co prowadzi do znaczącego pogorszenia jakości życia pacjenta. W ostatnio przeprowadzonych badaniach populacyjnych wykazano, że objawy refluksu występowały u 44% badanych osób, a u 24% pojawiały się przynajmniej dwa razy w tygodniu. Zapalenie przełyku i przełyk Barretta stwierdzono odpowiednio u 12% i 1,3% badanych, przy czym nie zaobserwowano związku między występowaniem tych stanów a objawami klinicznymi.<sup>1</sup> U 33% osób z zapaleniem przełyku i u 46% osób z przełykiem Barretta choroba przebiegała bezobjawowo. Ciężka choroba refluksowa przełyku może prowadzić do powikłań, którym można zapobiec, takich jak ciężkie zapalenie przełyku z obecnością zbliznowaceń i zwężeń, przełyk Barretta czy rak przełyku. W artykule przedstawiono patofizjologię, objawy kliniczne, diagnostykę i sposoby leczenia GERD.

## Definicja choroby refluksowej przełyku

Według klasyfikacji montrealskiej GERD jest zdefiniowana jako choroba, w której wsteczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku powoduje określone objawy lub powikłania.<sup>2</sup>

Większość objawów i zmian patologicznych obserwowanych w przebiegu GERD wywołuje kwaśna treść żołądkowa, choć duże znaczenie może mieć też działanie innych obecnych w żołądku substancji, głównie żółci (refluks niekwaśny). Nasilenie refluksu

można ocenić, określając częstość zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do dystalnej części przełyku (wykonując badanie pH-metryczne) bądź oceniając ruchy treści płynnej w końcowym odcinku przełyku (stosując impedancję przełykową). Obie te metody łącznie pozwalają oszacować częstość epizodów refluksu kwaśnego i niekwaśnego.

## Nienadżerkowa choroba refluksowa

U niemal 70% pacjentów zgłaszających zgagę w badaniu endoskopowym nie stwierdza się zmian nadżerkowych. Jeśli w 24-godzinnym badaniu pH-metrycznym obserwuje się u nich patologiczny refluks kwaśny, rozpoznaje się nienadżerkową chorobę refluksową przełyku (NERD – *non-erosive reflux disease*).<sup>3</sup>

## Zgaga czynnościowa

Niektórzy pacjenci zgłaszają typowe objawy refluksu, podczas gdy w badaniach nie stwierdza się innych cech tej choroby. Clouse i wsp.<sup>4</sup> nazywają taki stan zgagą czynnościową (*functional heartburn*). W Kryteriach Rzymskich II definiuje się ją jako występujące epizodycznie uczucie palenia za mostkiem, któremu nie towarzyszy patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego ani jakakolwiek zmiana organiczna. Prawdopodobnie u tych pacjentów ekspozycja na kwaśną treść żołądkową nie jest główną przyczyną dolegliwości, zatem patofizjologia zgagi czynnościowej pozostaje niewyjaśniona.

## Refluksowe zapalenie przełyku

Refluksowe zapalenie przełyku to stan, w którym patologiczny refluks powoduje rozwój zapalenia

Matthew Banks

University College London,  
Wielka Brytania

The modern investigation and management of gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

Clinical Medicine 2009;6(9): 600-604

Tłum. lek. Paweł Lesiak



Tabela 1. Klasyfikacja Los Angeles zapalenia przełyku

Stopień	Zakres zmian
A	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości nieprzekraczającej 5 mm
B	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości przekraczającej 5 mm, niezajmujący całej odległości między dwoma sąsiadującymi fałdami przełykowymi
C	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej zajmujący całą odległość pomiędzy przynajmniej dwoma fałdami przełykowymi, nieobejmujący więcej niż 75% obwodu przełyku
D	Co najmniej jeden ubytek błony śluzowej zajmujący całą odległość pomiędzy przynajmniej dwoma fałdami przełykowymi, obejmujący >75% obwodu przełyku

przełyku i jego owrzodzeń. Spośród klasyfikacji zmian obserwowanych w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku najczęściej stosuje się Klasyfikację Los Angeles (tab. 1).<sup>5</sup>

### Patofizjologia

Choroba refluksowa przełyku rozwija się w efekcie zaburzenia funkcji bariery antyrefluksowej, na którą składa się: odpowiednie wysokie napięcie dolnego zwieracza przełyku (LES – *lower esophageal sphincter*), 3-4-centymetrowego odcinka okrężnych mięśni gładkich w dystalnej części przełyku i odnogi przepony. Refluks nasilają również zmiany w klirensie przełykowym i mechanizmach neutralizujących.

Relaksacja dolnego zwieracza przełyku i odnóg przepony jest fizjologicznym procesem następującym podczas połykania i odbijania. Relaksacje występujące w trakcie połykania określa się jako przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku (TLESRs – *transient lower esophageal relaxations*). W nieprawidłowych TLESRs stwierdza się zwiększenie przekroju połączenia żołądkowo-przełykowego, w związku z czym oprócz gazu przedostaje się przez nie treść żołądkowa.<sup>6</sup> Szacuje się, że przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku wywołują 90% przypadków refluksu.

Przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku powstają w wyniku pobudzenia zlokalizowanych w żołądku mechanoreceptorów wrażliwych na rozciąganie. Następnie sygnał przewodzony jest na drodze odruchu wago-wagalnego poprzez pień mózgu i wstecznie na obwód, powodując jednoczesną relaksację odnóg przepony i dolnego zwieracza przełyku oraz zahamowanie perystaltyki przełyku.<sup>7</sup> Odruch ten jest hamowany przez agonistów receptorów dla kwasu gamma-aminomasłowego typu B (GABA-B), co być może w przyszłości zostanie wykorzystane jako punkt uchwytu działania nowych leków. Przepukliny rozworu przełykowego prawdopodobnie nasilają zarzucanie treści żołądkowej w trakcie przejściowych relaksacji dolnego zwieracza przełyku.

Wydaje się, że TLESRs w przypadkach ciężkiego refluksowego zapalenia przełyku mają mniejsze znaczenie. Tę postać choroby prawdopodobnie powoduje niewydolny dolny zwieracz przełyku, który pozwala na przechodzenie treści żołądkowej zgodnie z gradientem ciśnień po obu stronach przepony.<sup>8</sup> Refluks występuje znacznie częściej, gdy ciśnienie generowane przez dolny zwieracz przełyku wynosi <10 mmHg, natomiast gdy zmniejsza

się <4 mmHg, treść żołądkowa zarzucana jest praktycznie w sposób nieograniczony.<sup>9,10</sup>

Ryzyko wystąpienia refluksu zwiększają czynniki nasilające relaksację dolnego zwieracza przełyku, takie jak kofeina, tłuszcze, palenie papierosów, niektóre leki (antagoniści kanałów wapniowych i azotany) oraz rozciąganie ścian żołądka.

Związek między zwiększonym wskaźnikiem masy ciała BMI (BMI – *body mass index*) a chorobą refluksową przełyku pozostaje niewyjaśniony.<sup>11,12</sup> W przeprowadzonych ostatnio badaniach klinicznych nie wykazano, by objawy GERD lub zapalenia przełyku u osób otyłych występowały częściej.<sup>1</sup>

Kwas solny w dystalnej części przełyku jest neutralizowany przez ślinę. W związku z tym każdy proces zmniejszający produkcję śliny równocześnie opóźnia neutralizację kwasu solnego, a także wydłuża epizody nocnego refluksu żołądkowo-przełykowego.

Kwaśna treść usuwana jest z przełyku dzięki jego perystaltyce. Zaburzenie perystaltyki końcowego odcinka przełyku wydłuża więc ekspozycję jego śluzówki na działanie kwasu solnego. Dzieje się tak w przypadku przepukliny rozworu przełykowego i nadżerkowego zapalenia przełyku.<sup>9,13</sup>

U części pacjentów mimo prawidłowych wyników 24-godzinnej pH-metrii i badania endoskopowego występują typowe objawy choroby refluksowej przełyku (zgaga czynnościowa). Obserwuje się u nich nasiloną reakcję na podanie kwasu solnego do dystalnej części przełyku lub rozciąganie go za pomocą balonu.<sup>14</sup> Nie poznano w pełni mechanizmu powstawania objawów w tej grupie pacjentów, ale uważa się, że jest on wieloczynnikowy i obejmuje rozciąganie przełyku przez zarzucaną treść, kurcz przełyku i nadwrażliwość trzewną.

### Patogeneza choroby refluksowej przełyku

W patogenezie GERD należy wziąć pod uwagę:

- czynność dolnego zwieracza przełyku i odnóg przepony (przepuklina rozworu przełykowego);
- przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku (TLESRs);
- klirens przełykowy (czynność motoryczna przełyku, ślina);
- skład zarzucanej treści (kwas solny, żółć, enzymy);
- reakcję błony śluzowej na zarzucaną treść;
- leki zaburzające funkcję bariery antyrefluksowej (azotany, antagoniści kanałów wapniowych);
- dietę (tłuszcze, kofeina).

**Tabela 2. Wartości prawidłowe w badaniu pH-metrycznym**

Całkowity czas, kiedy pH w przełyku wynosi <4	<5%
Czas, kiedy w pozycji stojącej pH w przełyku wynosi <4	<8%
Czas, kiedy w pozycji leżącej pH w przełyku wynosi <4	<3%
Liczba epizodów zmniejszenia pH <4, które trwają >5 min	<3
Wskaźnik objawowych epizodów (% objawowych epizodów zmniejszenia pH <4)	<50%

## Objawy kliniczne choroby refluksowej przełyku

Najczęstsze objawy GERD to: zgaga, regurgitacje, odbijanie się, ból w nadbrzuszu i w klatce piersiowej, dysfagia i odbijanie się kwaśną treścią. Rzadziej występują: bóle przy przełykaniu, uczucie gałki w gardle, nudności i ból gardła. Należy jednak pamiętać, że objawy GERD mogą być bardzo zróżnicowane.

Rozpoznanie choroby refluksowej przełyku może nastęrczać spore trudności. Przykładowo zgaga nie musi oznaczać, że u pacjenta występuje kwaśny refluks. Co więcej, tylko 5-10% epizodów kwaśnego refluksu objawia się zgagą.<sup>15</sup> Ma ona niewielką pozytywną wartość predykcyjną i nieznacznie większą negatywną, jeśli chodzi o występowanie widocznego w badaniu endoskopowym zapalenia przełyku.<sup>16,17</sup>

## Badania

U większości pacjentów z typowymi objawami GERD nie trzeba wykonywać badań dodatkowych, a leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI – *proton-pump inhibitor*) jest skuteczne. Stosowanie leków tej grupy w dużej dawce (omeprazol w dawce 40 mg dwa razy dziennie przez 7 dni) można uznać za czuły (80%) test diagnostyczny potwierdzający rozpoznanie choroby refluksowej przełyku.<sup>18,19</sup>

## Ezofagogastroduodenoskopia

U pacjentów z typowymi objawami choroby refluksowej niezależnie od wieku należy pilnie wykonać ezofagogastroduodenoskopię (EGD – *esophago-gastro-duodenoscopy*), jeśli równocześnie stwierdza się u nich następujące objawy alarmujące:

- dysfagię;
- zmniejszenie się masy ciała bez uchwytnej przyczyny;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niedokrwistość;
- uporczywe wymioty.

Badanie endoskopowe należy wykonać przed pH-metrią przełyku. U pacjentów zgłaszających zgagę ezofagogastroduodenoskopia nie jest konieczna. Negatywny wynik badania endoskopowego nie wyklucza obecności nienadżerkowej choroby refluksowej przełyku.<sup>3</sup>

EGD nie jest rekomendowana jako badanie przesiewowe w kierunku przełyku Barretta u pacjentów z przewlekłą zgagą w wywiadzie, ponieważ bezwzględne ryzyko rozwoju raka przełyku wynosi <1:1000.<sup>20</sup> Co więcej, 40% chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem przełyku, który rozwinął się w wyniku przełyku Barretta, nie podawało w wywiadzie występowania zgagi.<sup>21</sup>

## Badania pH-metryczne wykonywane w trybie ambulatoryjnym

Ekspozycję końcowego odcinka przełyku na kwaśną treść można ocenić za pomocą zgłębnika nosowo-przełykowego umieszczonego 5 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku lub z użyciem specjalnej kapsułki endoskopowej. Pomiary dokonywane są przez 24 lub 48 godzin. Na tydzień przed badaniem pacjent powinien odstawić PPI i antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub>. Prawidłowe wyniki badania przedstawiono w tabeli 2, niemniej trzeba zaznaczyć, że w zależności od laboratorium mogą się one nieco różnić.<sup>22,23</sup> Wartości większe od przedstawionych uznaje się za nieprawidłowe.

Wskazania do przeprowadzenia badań pH-metrycznych zebrano w tabeli 3.<sup>24</sup> U pacjentów, u których w badaniu endoskopowym potwierdzono zmiany zapalne w przełyku, wykonanie diagnostycznej pH-metrii jest zbędne. Jeśli próbne leczenie PPI nie powoduje ustąpienia objawów, prawdopodobnie mamy do czynienia z niewystarczającym hamowaniem wydzielania kwasu solnego.<sup>25</sup> Można to sprawdzić, wykonując badanie pH-metryczne w czasie, gdy chory stosuje PPI. W przypadku niepowodzenia próby leczenia PPI alternatywą dla wykonania pH-metrii jest zwiększenie dawki leku.

## Manometria przełykowa

Wynik badania manometrycznego nie wpływa na modyfikację postępowania w GERD z wyjątkiem kilku przypadków. Badanie to może być na przykład użyteczne przy podejrzeniu zaburzeń motoryki przełyku, takich jak achalazja. Wykonuje się je również w celu określenia miejsca umieszczenia sondy do pH-metrii, 5 cm powyżej dolnego zwieracza przełyku. W niektórych ośrodkach zaleca się wykonanie manometrii przełyku przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym. Jak jednak wynika z badań, nie zmienia to istotnie wyników leczenia chirurgicznego ani nie pomaga wybrać optymalnej metody takiego postępowania.

## Wielokanałowa impedancja przełykowa

Badanie wielokanałowej impedancji przełykowej (MII – *multichannel intraluminal impedance*), zwanej w skrócie impedancją, ukazuje zmiany oporności elektrycznej w świetle przełyku [w zależności od substancji znajdującej się w jego świetle – przyp. tłum.]. Oporność (impedancja) wzrasta, gdy przełyk jest pusty, i zmniejsza się, gdy w jego świetle znajduje się płyn. Dokonując pomiarów na wielu poziomach przełyku, można określić kierunek i czas trwania refluksu. Dodatkowo badanie impedancji połączone z pH-metrią pozwala stwierdzić, czy mamy do czynienia z refluksiem

**Tabela 3. Wskazania do wykonania pH-metrii**

Typowe objawy GERD, bez odpowiedzi na próbne leczenie PPI  
 Typowe objawy GERD bez widocznych zmian zapalnych przełyku w endoskopii i bez odpowiedzi na leczenie PPI u pacjentów rozważających poddanie się zabiegowi antyrefluksowemu  
 Występowanie przedłużających się objawów GERD po zabiegu antyrefluksowym

**Tabela 4. Skutki długotrwałego leczenia inhibitorami pompy protonowej (PPI)**

Biegunka, bóle głowy, nudności i odbijanie się  
 Guzki w żołądku i polipy gruczolowe dna żołądka  
 Hiperplazja komórek okładzinowych  
 Hipergastrynemia  
 Zwiększone ryzyko zachorowania na pozaszpitalne zapalenie płuc  
 Zwiększone ryzyko zapalenia jelit spowodowanego przez *Clostridium difficile* i biegunek u hospitalizowanych pacjentów leczonych PPI  
 Związek z częstszym występowaniem osteoporozy, mechanizm nieznan

kwaśnym czy zasadowym, oraz wskazać korelację każdego rodzaju refluksu z występującymi objawami klinicznymi. Wielokanałowa impedancja przełykowa może więc być przydatna w diagnostyce refluksu opornego na leczenie PPI, choć jej rola nie została do końca określona.

## Leczenie

Celem leczenia GERD jest kontrola objawów i zapobieganie powikłaniom. Tak jak w wielu innych chorobach zastosowanie leczenia stopniowanego pozwala na indywidualne dobranie dawki leku u każdego pacjenta w zależności od ciężkości objawów.

W większości badań klinicznych ocenia się skuteczność leków pod kątem całkowitego wyleczenia zapalenia przełyku bądź NERD lub ustąpienia objawów klinicznych. Co prawda wyniki działania ocenianego leku i placebo są podobne, jednak w grupie pacjentów z potwierdzonym endoskopowo zapaleniem przełyku stosowanie leku jest skuteczniejsze.

## Zmiana nawyków żywieniowych

W niektórych przypadkach można uzyskać znaczącą poprawę dzięki zmianom nawyków żywieniowych:

- Dieta. Niektóre substancje, np. tłuszcze, kofeina i alkohol, wpływają na funkcjonowanie przełyku i nasilają kwaśny refluks.
- Unikanie zbyt późnego spożywania posiłków. Epizody kwaśnego refluksu wydłużają się podczas snu, co wynika z działania grawitacji, osłabienia perystaltyki przełyku i klirensu przełykowego. Nasilenie nocnego refluksu można zminimalizować, jedząc niewielkie posiłki, a ostatni z nich należy spożyć kilka godzin przed zaśnięciem.
- Co prawda nie udowodniono związku otyłości z GERD, potwierdzono jednak, że jej występowanie wiąże się z rozwojem raka przełyku i wielu innych chorób o dobrze poznanej patogeniezie.<sup>11</sup> Na tej podstawie zaleca się zmniejszenie masy ciała jako istotną część postępowania w chorobie refluksowej.

## Leki zobojętniające kwas solny i osłaniające miejscowo z kwasem alginowym

Do leków zobojętniających kwas solny zaliczamy węglan wapnia oraz sole magnezu i glinu; preparaty mogą zawierać różne skojarzenia tych leków w różnych proporcjach. Ich działanie polega częściowo na zobojętnianiu wytwarzanego w żołądku kwasu solnego, a częściowo na hamowaniu aktywności enzymu proteolitycznego – pepsyny. Mechanizm działania leków osłaniających miejscowo polega na tworzeniu w obecności kwasu solnego żelu. Zawierają one zwykle dwuwęglan sodu lub potasu. W obecności kwasu solnego dwuwęglan ulega przemianie do dwutlenku węgla, który zostaje uwięziony w precypitacie o konsystencji żelu, doprowadzając do wytworzenia pianki, która unosi się na powierzchni płynnej zawartości żołądka jak tratwa na wodzie. Badania *in vitro* i *in vivo* udowodniły, że takie trawki skutecznie kumulują dwutlenek węgla i substancje zobojętniające zawarte w lekach, tworząc w ten sposób rodzaj bariery o neutralnym pH.

Leki zobojętniające kwas solny i osłaniające miejscowo zmniejszają nasilenie objawów choroby refluksowej, ale nie leczą zmian zapalnych przełyku.<sup>27</sup> Ich stosowanie zaleca się tylko w razie występowania łagodnych objawów refluksu, gdy nie jest konieczne wdrożenie leczenia stopniowanego, w leczeniu GERD nie odgrywają zaś żadnej roli.

## Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego

Inhibitory pompy protonowej to proleki, które są aktywowane w kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka. Hamują ostatni etap procesu wydzielania kwasu solnego i zmniejszają jego produkcję w żołądku na kilka dni. Antagoniści receptorów histaminowych ( $H_2A$  – *histamine-2-receptor antagonists*) wiążą się odwracalnie z receptorami  $H_2$  w ścianie komórek okładzinowych.

Jak wykazano w badaniach, antagoniści receptorów  $H_2$  i PPI są skuteczne w leczeniu i zapobieganiu nawrotom zapalenia przełyku,



## Kluczowe zagadnienia

- Choroba refluksowa przełyku (GERD) występuje u ok. 44% populacji.
- Częstość rozpoznawania przełyku Barretta podczas rutynowych endoskopii wynosi 1,3%.
- Wykonanie endoskopii nie jest konieczne w przypadkach GERD, której nie towarzyszą alarmujące objawy.
- Badania pH-metryczne przeprowadzane w trybie ambulatoryjnym wskazane są u chorych nieodpowiadających na leczenie inhibitorami pompy protonowej.

jednak w przypadku PPI uzyskuje się lepsze wyniki niż przy stosowaniu antagonistów receptorów  $H_2$  i leków prokinetycznych.<sup>28</sup>

Pełne wyleczenie stwierdzono u 22% chorych otrzymujących placebo, 39% pacjentów stosujących leki z grupy antagonistów receptorów  $H_2$  (NNT [number needed to treat]=6) i aż u 76% chorych przyjmujących PPI (NNT=2).<sup>29</sup> Skuteczność PPI zależy od stosowanej dawki, a wyleczenie procesu zapalnego od czasu, w którym pH żołądka wynosiło >4. Na działanie antagonistów receptorów  $H_2$  wielkość stosowanej dawki nie ma wpływu. Większą skuteczność PPI w porównaniu z antagonistami receptorów  $H_2$  wykazano również w leczeniu NERD.<sup>30</sup> Wszystkie leki z grupy PPI stosowane w równoważnych dawkach są tak samo skuteczne.

Podsumowując, antagonistów receptorów  $H_2$  i PPI należy stosować u pacjentów, u których zmiana nawyków żywieniowych oraz leki zobojętniające kwas solny i miejscowo osłaniające nie zapewniają dostatecznej kontroli objawów (tab. 4).

## Pacjenci, u których leczenie inhibitorami pompy protonowej jest nieskuteczne

Chorzy z typowymi objawami choroby refluksowej, którzy początkowo nie odpowiadają na leczenie PPI, dzielą się na trzy grupy:

- pacjenci, u których objawy wywołuje inna choroba;
- pacjenci, u których hamowanie wydzielania kwasu solnego jest niedostateczne;
- pacjenci ze zgagą funkcjonalną.

Wpływ pożywienia na biodostępność leków z grupy PPI jest różnicowany. Aby uniezależnić wchłanianie PPI od składu pożywienia, leki należy przyjmować 30 minut przed posiłkiem.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia nie uzyska się pełnej kontroli objawów, zaleca się kontynuację terapii łącznie do 2 miesięcy. Odsetek wyleczeń wynosi 68% i 84% po odpowiednio 4 i 8 tygodniach terapii PPI w standardowej dawce.<sup>29</sup>

U niektórych pacjentów stosowanie PPI w standardowej dawce nie zwiększa pH treści żołądkowej do >4. Podwojenie dawki niekiedy jest skuteczne, ale zwiększa odsetek wyleczeń zaledwie o 5% (NNT=19).<sup>29</sup> U pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku (stopień C i D wg klasyfikacji Los Angeles) wzrost liczby wyleczeń jest większy i wynosi 20%.<sup>31</sup>

U części pacjentów występują epizody nocnego refluksu związane z przełamaniem blokady wydzielniczej, mimo że PPI jest sto-

sowany dwa razy na dobę. Uzupełnienie leczenia o wieczorną dawkę antagonisty receptorów  $H_2$  może ograniczyć refluks, choć korzyści ze stosowania tego leku z czasem mogą się zmniejszać z powodu tachyfilaksji.<sup>32,33</sup>

## Leki prokinetyczne

Przywrócenie prawidłowego funkcjonowania bariery antyrefluksowej jest oczywistym celem terapii w GERD, jednak dostępne leki nie wydają się pod tym względem skuteczne. Niewiele jest danych na temat stosowania domperidonu w chorobie refluksowej przełyku. W przyszłości przedmiotem badań będzie z pewnością działanie leków z grupy agonistów receptorów GABA typu B.

## Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne prowadzi do korekcji patologicznych zmian w obrębie dolnego zwieracza przełyku, które są przyczyną refluksu żołądkowo-przełykowego. Zabieg polega na wydłużeniu brzusznej części przełyku, co zwiększa spoczynkowe ciśnienie w obrębie dolnego zwieracza przełyku. Najczęściej wykonuje się fundoplikację sposobem Nissena, polegającą na owinięciu pełnego obwodu (360°) brzusznej części przełyku dnem żołądka.

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między leczeniem operacyjnym a zachowawczym (PPI lub antagoniści receptorów  $H_2$ ), jeśli chodzi o skuteczność terapii GERD. Ze względu na śmiertelność okołoperacyjną związaną z zabiegiem chirurgicznym, która wynosi 0,4%, leczenie chirurgiczne rekomenduje się tylko u tych pacjentów z GERD, u których terapia zachowawcza jest nieskuteczna, leczenie takie nie jest przez nich tolerowane i w związku z tym nie chcą przyjmować leków bądź występują u nich związane z GERD objawy ze strony układu oddechowego niepoddające się leczeniu PPI. Do najczęstszych powikłań fundoplikacji sposobem Nissena należą dysfagia i patologiczne odbijanie się, które występują u połowy wszystkich operowanych. Co więcej, po upływie średnio 5 lat u niemal 50% pacjentów konieczne jest ponowne wdrożenie leczenia farmakologicznego z powodu nawrotu objawów.<sup>34</sup>

## Podsumowanie

Choroba refluksowa przełyku jest skutkiem zaburzenia czynności dolnego zwieracza przełyku i klirensu przełykowego. U większości chorych nie trzeba przeprowadzać dodatkowych badań i wystarczającym postępowaniem jest zmiana nawyków żywieniowych, stosowanie leków zobojętniających kwas solny i miejscowo osłaniających bądź leków z grupy antagonistów receptorów  $H_2$  czy PPI, ewentualnie połączenie obu tych grup. Leczenie operacyjne jest konieczne u niewielkiej liczby pacjentów.

Adres do korespondencji: Dr M Banks, University College London, Maples House, Rosenheim Wing, Grafton Way, London WC1E 5DB, Great Britain. E-mail: matthew.banks@uclh.nhs.uk

© Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. piśmiennictwo na str. 48



**Komentarz:**

prof. dr hab. med.  
**Andrzej Dąbrowski**  
Klinika Gastroenterologii  
i Chorób Wewnętrznych, UM,  
Białystok

**W**artykule poświęconym chorobie refluksowej przełyku (GERD – *gastroesophageal reflux disease*). Matthew Banks przedstawia aktualny stan wiedzy na temat tego coraz powszechniej występującego schorzenia. Omawiając definicję GERD, nawiązuje do klasyfikacji z Montrealu oraz omawia podstawowe postacie tej choroby – nienadżerkową (NERD – *non-erosive reflux disease*) i nadżerkową chorobę refluksową przełyku (ERD – *erosive reflux disease*). Kilka krótkich zdań poświęca tzw. zgodzie czynnościowej. Definicja zgagi czynnościowej pojawia się już w Kryteriach Rzymskich II. Opublikowane w 2006 r. Kryteria Rzymskie III nie wnoszą istotnych zmian dotyczących tej definicji. W definicji z 2006 r. brakuje odniesienia do zjawiska refluksu niekwaśnego. Dlatego też z praktycznego punktu widzenia godna polecenia jest nowsza klasyfikacja pacjentów z objawami GERD i prawidłowym wynikiem badania endoskopowego. Według Savarino i wsp.<sup>1</sup> dzielą się oni na następujące grupy:

- chorzy z NERD i nieprawidłową ekspozycją dystalnego odcinka przełyku na kwas solny,
- chorzy z nadwrażliwym przełykiem – całodobowa ekspozycja dystalnego odcinka przełyku na kwas solny pozostaje w granicach normy, lecz objawy są skojarzone z pojedynczymi epizodami kwaśnego bądź niekwaśnego refluksu,
- chorzy ze zgagą czynnościową – całodobowa ekspozycja dystalnego odcinka przełyku na kwas solny pozostaje w granicach normy, a objawy nie są skojarzone z epizodami kwaśnego bądź niekwaśnego refluksu. Pacjenci tacy stanowią ok. 26% chorych z objawami GERD i prawidłowym wynikiem endoskopii.

Autor sporo miejsca poświęca rozważaniom na temat patofizjologii GERD, zwracając uwagę na kluczowe znaczenie zaburzeń funkcji dolnego zwieracza przełyku (LES – *lower esophageal sphincter*). W części dotyczącej diagnostyki GERD wspomina o zastosowaniu testu z inhibitorem pompy protonowej (PPI – *proton pump inhibitor*) oraz o roli endoskopii. Test z PPI jest łatwy do przeprowadzenia i stosuje go wielu lekarzy. Należy jednak pamiętać, że czułość i swoistość tego testu

z wykorzystaniem różnych postaci PPI są ograniczone i wynoszą odpowiednio 27-89% i 35-73%.<sup>2</sup> Wśród wysokospecjalistycznych badań wykonywanych u pacjentów z podejrzeniem GERD coraz częściej 24-godzinne monitorowanie wewnątrzprzełykowej wielokanałowej impedancji z pH-metrią (MII – *multichannel intraluminal impedance*) zastępuje klasyczną pH-metrię wewnątrzprzełykową. Bez zastosowania MII niemożliwa jest klasyfikacja pacjentów z objawami GERD i prawidłowym wynikiem badania endoskopowego oraz określenie przyczyn oporności na leczenie PPI. MII ciągle jeszcze jest trudno dostępne w Polsce, ale każdego roku wykonuje je coraz więcej ośrodków. W leczeniu GERD fundamentalną rolę odgrywają PPI, lecz Banks przypomina również o przydatności antagonistów receptorów histaminowych (H<sub>2</sub>) oraz leków zubożających kwas solny, a szczególnie połączonych z kwasem alginowym (w Polsce dostępny jest preparat zawierający wodorowęglan sodu, wodorotlenek glinu i kwas alginowy). Jest to bardzo istotne, gdyż coraz częściej opisuje się niepożądane efekty długotrwałego leczenia PPI. W części artykułu dotyczącej leczenia GERD znalazły się in-

formacje na temat pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię PPI. Przyczyn oporności na leki tej grupy może być więcej i warto je znać, gdyż problem dotyczy 10-40% chorych z objawami GERD.<sup>3</sup> Według Fassa i Sifrima główne przyczyny braku reakcji na leczenie PPI u chorych z objawami GERD to:

- niewłaściwe stosowanie leków (pora dnia i stosunek do posiłku; zbyt mała dawka leku; wariant genetyczny pacjenta warunkujący szybkie metabolizowanie leku w wątrobie),
- refluks niekwaśny,
- zgaga czynnościowa,
- zaburzenia psychiczne towarzyszące GERD,
- eozynofilowe zapalenie przełyku.

#### Piśmiennictwo:

1. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2685-93.
2. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(4):609-31.
3. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009;58(2):295-309.

#### Piśmiennictwo ze str. 46:

1. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
3. Jones RH, Hungrin ADS, Phillips J. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995;1:149-54.
4. Clouse RE, Richter JE, Heading J, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut* 2006;45(Suppl 2):II31-6.
5. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92.
6. Pandolfino JE, Shi G, Truworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology* 2003;125:1018-24.
7. Blackshaw LA. New insights in the neural regulation of the lower oesophageal sphincter. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12(Suppl 1):33-9.
8. Barham CP, Gotley DC, Mills A, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995;36:505-10.
9. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897-904.
10. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-52.
11. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
12. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-49.
13. Johnson LF. 24-hour pH monitoring in the study of gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 1980;2:387.
14. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B, Miner P. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999;94:628-31.
15. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-4.
16. Adang RP, Ambergen AW, Talmon JL, et al. The discriminative value of patient characteristics and dyspeptic symptoms for upper gastrointestinal endoscopic findings: a study on the clinical presentation of 1,147 patients. *Digestion* 1996;57:118-34.
17. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky De Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. Value of the unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:799-805.
18. Schindlbeck NE, Klausner AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995;155:1808-12.
19. Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC et al. One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:354-9.
20. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: clinical applications. *JAMA* 2002;287:1982-6.
21. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
22. Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. In: Functional evaluation in esophageal disease. *Front Gastrointest Res* 1994;22:71.
23. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci* 1992;37:849-56.
24. Bodger K, Trudgill N. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. London: BSG, 2006.
25. Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1527-31.
26. Fibbe C, Luyer P, Keller J, et al. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 2001;121:5-14.
27. Stanciu C, Bennett JR. Alginate/antacid in the reduction of gastro-oesophageal reflux. *Lancet* 1974;i:109-111.
28. Armbricht U, Abucar A, Hameeteman W, Schneider A, Stockbrugger RW. Treatment of reflux oesophagitis of moderate and severe grade with ranitidine or pantoprazole – comparison of 24-hour intragastric and oesophageal pH. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:959-65.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. London: NICE, 2004.
30. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1803-9.
31. Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ, et al. Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: results of a randomized, controlled trial in erosive esophagitis patients. *Gastroenterology* 2001;96:3089-98.
32. 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;93:763-7.
33. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-32.
34. Dominitz JA, Dire CA, Billingsley KG, Todd-Stenberg JA. Complications and antireflux medication use after antireflux surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:299-305.