

GASTROEZOFÁGOVÁ REFLUXOVÁ CHOROBA

Ladislav Kužela, Marian Oltman

Gastroentero-hepatologické centrum THALION, Bratislava

Gastroezofágová refluxová choroba (GERD) je jednou z najčastejších chorôb v dennej praxi. Diagnózu možno urobiť na základe anamnézy, endoskopického nálezu pri ezofágogastroduodenoskopickom vyšetrení alebo monitorovaním pH. Manažment GERD je zameraný na redukovanie vplyvu pôsobenia kyseliny na pažerák, na dosiahnutie vyhojenia lézií v distálnom pažeráku a na dosiahnutie úľavy symptómov. **Kľúčové slová:** gastroezofágová refluxová choroba, pyróza, ezofágogastroduodenoskopia, inhibítory protónovej pumpy.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common diagnosis in daily practice. Diagnosis can be made on symptom evaluation, on endoscopic findings at esophagogastroduodenoscopy or pH-monitoring. Management of GERD is aimed at reducing oesophageal acid exposure, healing lesions in the distal part of the esophagus and to achieve symptom relief.

Key words: gastroesophageal reflux disease, heartburn, esophagogastroduodenoscopy, proton pump inhibitors.

Via pract., 2008, roč. 5 (10): 410–412

Definícia

Gastroezofágový reflux je normálny, fyziologický jav, ktorý ľudia môžu intermitentne pociťovať (hlavne po jedle). **Gastroezofágová refluxová choroba (GERD)** je choroba vyvolaná patologickým gastroezofágovým refluxom, pričom reflux je definovaný ako spontánna pasáž žalúdočného obsahu do pažeráka. Reflux je považovaný za patologický, ak množstvo žalúdočných štiav, ktoré sa dostane do pažeráka, presiahne normálny limit a začne spôsobovať symptómy s alebo bez sprievodného poškodenia sliznice pažeráka (ezofagitída) (1).

Klasifikácia

GERD nie je synonymom refluxovej ezofagitídy, keďže gastroezofágový reflux vyvolávajúci symptómy GERD nemusí navodiť viditeľné zmeny na sliznici v oblasti distálneho pažeráka (teda refluxová ezofagitída nemusí byť prítomná u každého pacienta s GERD). **GERD** bez prítomnosti erózií v distálnom pažeráku (bez prítomnosti refluxovej ezofagitídy) sa nazýva neerozívna refluxová choroba pažeráka (**NERD**) (2).

Epidemiológia

Údaje o incidencii a prevalencii sa opierajú skôr o odhady než o reálne čísla, pretože len asi 20 % symptomatických jedincov navštívi lekára (vzniká tzv. fenomén ľadovca). Na základe realizovaných prieskumov sa ukázalo, že do 36 % inak zdravých osôb máva pyrózu minimálne jeden raz do mesiaca. Až 7 % má nekomplikovaný GERD a symptómy ako napríklad pyrózu udáva minimálne jedenkrát za deň. V Európe sa vyskytuje komplikovaný GERD, spojený s makroskopickým alebo histologickým poškodením pažeráka asi v 2 %. Incidencia dosahuje 300/10000 obyvateľov za rok, pričom za posledných 20 rokov sa zvýšila desaťnásobne. Muži sú postihnutí približne rovnako často ako ženy. Asi 50 % pacientov s GERD

má prítomnú ezofagitídu. GERD je prítomný vo všetkých vekových skupinách, pričom prevalencia stúpa u starších ako 40 rokov (3).

Etiopatogenéza

Príčina vzniku GERD nie je dodnes jednoznačne objasnená. **Najvýznamnejším etiopatogentickým činiteľom** u GERD sú **prechodné relaxácie dolného pažerákového zvierača (LES)**. Výskum ukázal, že u pacientov s GERD dochádza k relaxácii LES, pričom zvyšná časť pažeráka pracuje. Najčastejšou príčinou GERD sa ukázal byť funkčný (časté prechodné relaxácie LES) alebo mechanický (hypotenzný LES) problém LES. Anatomické abnormality, ako napríklad hiátová hernia, môžu taktiež prispieť k vzniku GERD. Prítomnosť hiátovej hernie však neznamená nutne aj prítomnosť GERD. Pacienti s GERD majú taktiež často prítomnú poruchu „očisťovacej“ schopnosti (clearance) pažeráka a oneskorené vyprázdnenie žalúdka a zníženú saliváciu. Určité jedlá (napríklad obsahujúce kofeín alebo alkohol), lieky (napríklad blokátory kalciových kanálov, nitráty, betablokátory) alebo hormóny (napríklad progesterón), môžu znížiť tlak LES. Iné činitele prispievajúce ku vzniku GERD sú obezita, tehotnosť, konzum „veľkoobjemovej“ stravy a fajčenie. Dominantný mechanizmus zodpovedný za produkciu symptómov u GERD však ostáva kontakt sliznice pažeráka s kyselinou a pepsinom (4).

Symptómy

Hlavným symptómom GERD u dospelých je pálenie záhy alebo **pyróza**, ktorá je opisovaná ako páľivá bolesť lokalizovaná za sternom (dolná alebo stredná časť), pričom niekedy môže byť lokalizovaná iba v epigastriu. GERD môže typicky spôsobovať aj regurgitáciu alebo zriedkavo odynofágiu, či dysfágiu. GERD môže mať aj **mimopažerákovú symptomatológiu**, najmä pľúcnu, ako je napríklad kašeľ, astma

alebo aspiračná pneumónia. Ďalej môže byť GERD príčinou nekardiálnej bolesti na hrudníku, halitózy, laryngitídy a vyvolávať **globus** (5).

Dlhodobé komplikácie

Gastroezofágový reflux môže viesť k vzniku **slizničných erózií** (erozívna GERD – refluxová ezofagitída) alebo nemusí vôbec zjavne poškodiť sliznicu (endoskopicky negatívna refluxová choroba – NERD). Môže mať taktiež za následok atypické manifestácie, ktoré sú spomínané vyššie. Komplikácie dlhodobej GERD sú **ulcerácie** v oblasti distálneho pažeráka, **krvácenie, striktúry a vznik Barrettovho pažeráka** (prekanceróza, definovaná ako náhrada dlaždicového epitelu pažeráka cylindrickým epitelom s intestinálnou metapláziou obsahujúcou pohárikovité bunky) **s možným prechodom do adenokarcinómu pažeráka** (6).

Tabuľka 1. Alarmujúce príznaky GERD.

- dysfágia (na tuhú stravu alebo tekutiny)
- odynofágia (bolestivé prehĺtanie)
- krvácenie (hemateméza, meléna)/anémia
- strata na hmotnosti

Diagnostika

Keďže v súčasnosti stále neexistuje „zlatý štandard“ v diagnostike a v **stagingu** GERD, výber najvhodnejšej diagnostickej stratégie závisí od symptómov.

Ak má pacient príznaky svedčiace pre typický, nekomplikovaný GERD a nemá prítomné alarmujúce príznaky (tabuľka 1), v diagnostickom procese postačí starostlivo odobraná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Diagnostický pokus s podávaním inhibítorov protónovej pumpy (PPI) v dvojnásobnom dávkovaní (napríklad omeprazol 2 x 20 mg) po dobu 2 týždňov, sa odporúča realizovať u pacientov mladších ako 50 rokov, ktorí majú krátko trvajúce symptómy (menej

ako 3 týždne), typické pre nekomplikovanú GERD (napríklad pyrôza). Ak pacient odpovie na pokus s podávaním PPI (zníženie frekvencie refluxových ťažkostí aspoň o 75 %), je možné predpokladať prítomnosť GERD. Ďalšie diagnostické kroky (endoskopia, pH-metria...) je potrebné podniknúť v prípade, ak odpoveď na liečebný pokus nie je dostačujúca, ak sa pridružia alarmujúce symptómy alebo ak je potrebné podávať pokračujúcu liečbu. Výhodou diagnostického testu je možnosť jeho realizácie prostredníctvom prvého kontaktu (všeobecný lekár), bez nutnosti odoslať pacienta ihneď k špecialistovi.

V prípade dlhotrvajúcich symptómov (hroziaci vývinom Barrettovho pažeráka), v prípade prítomnosti alarmujúcich symptómov alebo ak došlo v priebehu už diagnostikovanej GERD k významnej zmene symptómov, je indikované endoskopické vyšetrenie. U pacienta s alarmujúcimi symptómami a u pacienta staršieho ako 50 rokov je endoskopia indikovaná ako prvé vyšetrenie, pretože dokáže zároveň aj identifikovať komplikácie GERD alebo iné diagnózy. Ak má pacient prítomné atypické manifestácie ochorenia (extraezofageálne), ako napríklad nekardiálnu bolesť na hrudníku, je vhodné realizovať popri endoskopickom vyšetrení aj ambulatnú 24-hodinovú pH-metriu. pH-metria je indikovaná aj v prípade diagnostikovanej GERD, ak pacient „neodpovedá“ na liečbu.

Najlepším a najvhodnejším diagnostickým testom na vyšetrenie slizničných zmien pažeráka je v súčasnosti **ezofágogastroduodenoskopia (EGD)**. Jej hlavný význam tkvie v upresnení nálezů slizničných zmien na pažeráku (prítomnosť refluxovej ezofagitídy a určenie stupňa závažnosti poškodenia sliznice

distálneho pažeráka pomocou rôznych klasifikácií, ako napríklad Savary Miller, Los Angeles klasifikácia...), rozpoznanie komplikácií (Barrettov pažerák, vred, striktúra) a vylúčenie iného závažného organického ochorenia (tumor pre možnosť odberu vzoriek na histologické vyšetrenie. Ostatné vyšetrenia (manometria pažeráka, Bernsteinov test, scintigrafia pažeráka...) majú iba doplnkový charakter a o ich indikácii rozhoduje špecialista – gastroenterológ. Röntgenové vyšetrenie báriovou kašou má v súčasnosti v diagnostike GERD významné limitácie, pretože nie je senzitivné v detekcii refluxu alebo v odhalení slizničného poškodenia. Jeho význam je iba v diagnostike striktúr (7).

Liečba

Hlavné liečebné ciele sú úprava symptómov, endoskopické vyliečenie zápalu, prevencia relapsu ochorenia a komplikácií. Manažment GERD je komplexný a zahŕňa ako úpravu životosprávy, tak medikamentóznou alebo v určitých prípadoch aj chirurgickú liečbu. Na Slovensku bol v roku 2005 vypracovaný Metodický list racionálnej farmakoterapie odporúčajúci racionálnu liečbu refluxovej choroby pažeráka (8).

Všeobecné opatrenia

I keď sa ukázalo, že úprava životosprávy má často nedostatočný efekt a je len akýmsi podporným pilierom v celom manažmente pacienta s GERD, mala by začať u každého pacienta v úvode liečby s pokračovaním v priebehu celej terapie GERD. Režimové opatrenia spočívajú v nadvihnutí postele v oblasti hlavy, zníženom príjme tukov, redukcii hmotnosti, jedení častejších a menších porcií jedla,

poučení pacienta o nevhodnosti určitých jedál (čokoláda, alkohol, káva, paradajky, citrusové plody...). Pacienta je potrebné poučiť o nevhodnosti fajčenia a zaľahnutia po príjme stravy (treba dodržať minimálny odstup od príjmu stravy 3 hodiny).

Medikamentózna terapia

Ak pacient udáva častosť symptómov GERD viac ako 3-krát do týždňa a nedokáže ich upraviť vyššie spomínanými všeobecnými opatreniami alebo občasným užívaním antacid, je indikované podávanie antisekrecnej terapie. Účinnosť antirefluxovej liečby možno v súčasnosti pomerne dobre hodnotiť na základe výsledkov početných porovnávacích, prospektívnych, randomizovaných, dvojito slepých klinických štúdií s veľkým počtom pacientov, s dobrým dizajnom a zmysluplnými cieľmi.

Antisekrecčné lieky

Inhibitory protónovej pumpy (PPI) dosahujú v kontrolovaných klinických skúškach najrýchlejšiu úľavu symptómov a vyhoja ezofagitídu vo viac ako 80 % už pri dobe podávania 4 týždne (signifikantne vyšší počet v porovnaní s inými antisekrecnými liekmi, ako napríklad H₂ receptor antagonisti alebo antacidá), preto sa v súčasnosti odporúčajú ako terapia voľby u pacientov s erozívnu GERD, aj u pacientov s NERD. PPI (**omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, ezomeprazol**) sa podávajú 30 – 45 minút pred jedlom (na dosiahnutie ich maximálneho účinku) jedenkrát denne v štandardnom dávkovaní po dobu 4 týždne. Uvedený postup dokáže efektívne uľaviť symptómy nekomplikovanej GERD. **H₂ antagonisti** sú v liečbe GERD síce bezpečné a čiastočne

Helicid®
Omeprazolium



Úsmev
nielen
na tvári

Skrátená informácia o lieku: HELICID® 10, HELICID® 20 a HELICID® 40 inf

Účinná látka: omeprazol 10 mg alebo 20 mg v 1 tablete, omeprazol 40 mg v infúzii. **Indikácie cps:** Liečba peptického vredu vo všetkých lokalizáciách, predovšetkým eradikačná liečba H.pylori v kombinácii s ďalšími látkami; liečba a prevencia vredov indukovaných podávaním nesteroidných antireumatik; liečba a prevencia refluxnej ezofagitídy; liečba funkčnej dyspepsie vyvolanej poruchou regulácie kyslej žalúdočnej sekrécie, Zollinger-Ellisonov syndróm. **Indikácie inf:** Ako alternatíva k p.o. liekovej forme, Zollinger-Ellisonov syndróm; Mendelsonov syndróm. **Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na omeprazol alebo inú zložku prípravku. Podávanie deťom do 1 roku. **Nežiaduce účinky:** Tolerancia omeprazolu je veľmi dobrá, nežiaduce účinky sa vyskytujú asi u 1 % pacientov. Najčastejšie sa môžu vyskytovať dyspeptické ťažkosti a bolesti hlavy; **Dávkovanie a spôsob podávania cps:** obvyklá dávka je 20 mg omeprazolu ráno, dávka 40 mg sa podáva pri vredoch refraktérnych na liečbu H₂-blokátormi a pri ťažších formách refluxnej ezofagitídy; k prevencii recidívy refluxnej ezofagitídy sa odporúča dávkovanie v rozmedzí 10–40 mg; odporúčané dávkovanie pre pacientov so symptómami bolesti v epigastriu a/alebo dyskomfort sprevádzaným pálením záhy alebo bez pálenia záhy je Helicid 20 mg jedenkrát denne; u Zollinger-Ellisonovho syndrómu je počiatková dávka 60 mg. Dávku vyššiu než 80 mg omeprazolu je vhodné rozdeliť do dvoch dávok (po 12 hodinách). **Dávkovanie a spôsob podávania inf:** Alternatíva k perorálnej terapii: 40 mg i.v. 1x denne. **Profylaxia aspirácie kyslého žalúdočného obsahu:** 40 mg i.v. 1 hodinu pred operáciou, infúziu je nutné podávať najmenej po dobu 20–30 min. **Upozornenie cps:** Pred začatím liečby omeprazolom má byť vylúčená možnosť nádorového ochorenia, pretože omeprazol môže maskovať klinické príznaky a viesť k oneskoreniu diagnózy.

Balenie: HELICID® 10 14 alebo 28 kapsúl, HELICID® 20 14, 28 a 90 kapsúl a HELICID® 40 inf 1x 40 mg sterilného prášku na infúzyzný roztok.

Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o prípravku.

Pred predpísaním sa zoznámte s úplnou informáciou o prípravku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Zentiva, a.s., Praha, Česká republika

Dátum poslednej revízie textu: Január 2006

Výdaj: na lekárskej predpis

ZENTIVA

Zentiva a.s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec
Zentiva a.s., Westend Tower, Dúbravská cesta 2, 841 04 Bratislava 4
Tel.: +421 2 5931 6013; Fax: +421 2 5931 6001
zentiva@zentiva.sk; www.zentiva.sk

aj efektívne, ale ich limitácia spočíva v potrebe častého podávania, vzniku tolerancie a v ich farmakodynamickej interakcii s príjmom potravy. V súčasnosti neexistuje dôkaz svedčiaci o potrebe pravidelného endoskopického alebo laboratórneho sledovania pacientov dlhodobo užívajúcich PPI.

Prokinetiká

Vplyv porušenej motility pažeráka alebo žalúdka na vznik symptómov refluxu je rozporuplný. Prokinetiká dostupné v súčasnosti nemajú v terapii pacientov s GERD významné postavenie. V súčasnosti sa odporúča ich podávanie iba v prípade dokumentovanej motilitnej poruchy, a to väčšinou ako prídavok k liečbe PPI.

Vplyv prítomnosti infekcie *Helicobacter pylori* na GERD

Počas posledných rokov významne vzrástol počet publikácií objasňujúcich vzťah chronickej *H. pylori* infekcie k vzniku a priebehu symptómov a ku komplikáciám GERD. Výsledky prospektívnych štúdií realizovaných s cieľom objasniť vzťah medzi *H. pylori* a GERD ukázali, že prítomnosť alebo neprítomnosť *H. pylori* v žalúdku má iba malý alebo žiadny vplyv na vývin a prirodzený priebeh GERD a jej komplikácií. Eradikáciu *H. pylori* možno zvážiť iba u pacientov užívajúcich PPI dlhodobo, keďže infekcia *H. pylori* môže viesť k progresii gastritídy, ku vzniku metaplázie a dysplázie a časom u malého percenta (< 1 %) až k vzniku karcinómu žalúdka.

Nemedikamentózna terapia

Endoskopická liečba

Endoskopická liečba GERD pozostáva z vytvorenia endoluminálnej gastroplikácie, rádiorekvenčnej alebo injekčnej terapie. V súčasnosti sa tieto odporúčajú realizovať iba v rámci klinického skúšania, pokiaľ nebudú dostačujúce a kompletne dáta ohľadom najvhodnejšej indikácie, dáta o komplikáciách a dlhodobom efekte endoskopickéj terapie.

Chirurgická liečba

Chirurgická liečba (v súčasnosti je liečbou voľby laparoskopicky realizovaná Nissenova fundoplikácia) je potrebná asi u 10 % pacientov s GERD.

Indikáciami na chirurgické riešenie sú v súčasnosti:

- pacienti s ezofagitídou neodpovedajúcou adekvátne na medikamentóznou terapiu;

- pacienti s častými recidivami ezofagitídy;
- pacienti s komplikáciami ezofagitídy, ako sú striktúra, krvácanie, symptómy z aspirácie kyslého refluxu (spastické bronchiálne stavy, bronchitída).

Ideálny kandidát pre fundoplikáciu sa ukazuje byť pacient, u ktorého došlo ku kompletnej úľave refluxových symptómov pri medikamentózne terapii a ktorý nechce ďalej užívať lieky.

Dlhodobá (udržiavacia) liečba GERD

Keďže symptómy alebo samotná GERD sa „vrátia“ až u 80 % pacientov po ukončení antisekrecnej liečby v priebehu 1 roka, je u väčšiny pacientov potrebná dlhodobá liečba. Cieľom dlhodobej liečby je použiť „najmiernejšiu liečbu“ (podávanie PPI v čo najnižšom dávkovaní), ktorá pacientovi zaručí život bez symptómov a zabráni vzniku komplikáciám GERD. V prevencii rekurencie GERD sa odporúča u pacientov s NERD alebo u pacientov s ľahkou formou erozívnej GERD podávanie PPI 1-krát denne. Často je dostačujúce podávanie najmenej možnej dávky, poprípade dávkovanie podľa potreby pacienta (terapia „on demand“). Prokinetiká v tejto indikácii nie sú odporúčané (9).

Čo robiť, ak symptómy GERD pretrvávajú

PPI sú v súčasnosti najúčinnnejšie dostupné lieky používané v terapii GERD. Zlyhanie liečby je zriedkavé, ale môže nastať, ak:

- diagnóza GERD nie je správna;
- pacient má prítomný alkalický reflux;
- zlyhá kontrola udržať aciditu žalúdka.

Kontrola acidity môže zlyhať, ak sú PPI podávané spolu s antacidami (dôjde ku „kolísaniu“ biologick-

kej dostupnosti lieku), ak nie sú PPI podávané pred jedlom (najefektívnejšie sú počas doby „nečinnosti“ parietálnych buniek). U pacientov užívajúcich PPI 2-krát denne v štandardnom dávkovaní a s pretrvávajúcimi symptómami sa odporúča realizovať kombinované monitorovanie pH (intragastické a intraezofageálne) počas liečby. Ak sa ukáže kontrola pH ako neefektívna, môže pomôcť zámena jedného PPI za druhý. Ak sa dokáže perióda žalúdočného pH menej ako 4 po dobu viac ako 60 minút počas noci (tzv. „nocturnal acid breakthrough“), odporúča sa pridať do liečby pred spaním H₂ antagonistu v štandardnom dávkovaní. V prípade zlyhania upravenej liečby je odporúčané chirurgické riešenie.

Aj prípade, že sa dokáže alkalický reflux, odporúča sa chirurgická terapia, pretože je u tejto skupiny pacientov často úspešná (10).

Záver

Symptomatický GERD významne znižuje kvalitu života chorých. GERD je chronické recidivujúce ochorenie s tendenciou k relapsom u 36 – 82 % bez udržiavacej liečby, vyžadujúce si u väčšiny dlhodobé podávanie liekov. Diagnostika, ale aj liečba GERD, napriek pokrokom dosiahnutým v pochopení patogenézy ochorenia a významným zlepšeniam v terapii, ostáva stále výzvou. Prognóza ochorenia je pri dostatočnej liečbe dobrá.

doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.

Gastroentero-hepatologické centrum THALION
Poliklinika Mýtina
Mýtina 5, 811 07 Bratislava
e-mail: kuzela@thalion.sk

Literatúra

1. Dent J, Brun J, Fendrick A M et al. An evidence based appraisal of reflux disease management – the Geneva Workshop Report. *Gut* 1999; 44: S1–S16.
2. Johnston B T, Collins J S, McFarland R J et al. Are esophageal symptoms reflux-related? A study of different scoring systems in a cohort of patients with heartburn. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 497–502.
3. Locke G R, Talley N J, Fett S L et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448–56.
4. Storr M, Meining A, Allescher H D. Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2000; 18: 93–102.
5. Klauser AG, Schindbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-esophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 135: 205–208.
6. Pace F, Santalucia F, Bianchi PG. Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis. *Gut* 1991; 32: 845–848.
7. Terea L, Fein M, Ritter MP et al. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg* 1997; 63: 933–936.
8. Kužela L, Šutka J. Racionálna liečba refluxovej choroby pažeráka. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2005; 9.
9. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190–200.
10. Klinkenberg-Knol E, Festen H, Jansen J et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161–7.