

Piotr Eder

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego w Poznaniu

Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia choroby refluksowej przełyku

Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease – a short practical guide

Streszczenie

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego, z powodu których pacjent zgłasza się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Typowym objawem jest zgaga, niekiedy regurgitacje. W niektórych sytuacjach GERD może przebiegać jednak mniej typowo i może być powodem wielu powikłań. Do najważniejszych należą przełyk Barretta i rozwijający się niekiedy z niego rak gruczołowy przełyku. Dlatego też ważna jest wiedza na temat zasad współczesnej diagnostyki oraz leczenia choroby refluksowej przełyku, ze szczególnym uwzględnieniem nowych możliwości terapeutycznych.

Słowa kluczowe

choroba refluksowa przełyku, endoscopia, gruczolakorak przełyku, przełyk Barretta, inhibitory pompy protonowej

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastrointestinal diseases, very often treated by the general practitioners. Heartburn and regurgitations are typical symptoms of GERD. However, in some cases the clinical course of GERD is less typical and it can lead to serious complications. One of the most important complications is Barrett's oesophagus (BE) and oesophageal adenocarcinoma, which can develop from dysplastic lesions in BE. That is why it is essential to know how to diagnose and treat GERD and when to send the patient to a specialist in order to implement novel therapeutic modalities in the most difficult cases.

Key words

gastroesophageal reflux disease, endoscopy, oesophageal adenocarcinoma, Barrett's oesophagus, proton pump inhibitors

Wprowadzenie

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) jest jedną z najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Szacuje się, że objawy mogące odpowiadać GERD zgłasza ok. 10–20% mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych, z czego tak zwana zgaga kłopotliwa występuje u 5% [1]. Dlatego tak ważne jest, aby w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza w praktyce lekarza rodzinnego, umieć właściwie rozpoznawać i leczyć GERD.

Zgodnie z definicją Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (*American Gastroenterological Association* – AGA) GERD to choroba powodująca objawy związane z patologicznym zarzucaniem treści żołądkowej do przełyku i ewentualnie gardła, jamy ustnej i krtani [1]. Klasycznie wydziela się dwie zasadnicze postacie GERD – tzw. nadżerkową, w której objawom towarzyszy uszkodzenie błony śluzowej przełyku widoczne w badaniu endoskopowym, oraz postać nienadżerkową [2]. Klasyfikacja montrealaska wyróżnia natomiast tzw. zespoły przełykowe i pozaprzełykowe [3]. Wśród zespołów przełykowych wymienia się typowy zespół objawowy z obecnością zgagi, regurgitacji, ewentualnie bólu w nadbrzuszu i zespół bólowy w klatce piersiowej. Do tej grupy zalicza się też przełyk Barretta, zapalenie i zwężenie przełyku oraz raka gruczołowego przełyku. Do zespołów pozaprzełykowych należą natomiast zespół kaszlowy, krtaniowy, astmatyczny i nadżerek zębowych, a także zapalenie gardła, zatok, włóknienie płuc i zapalenie ucha środkowego. Ta ostatnia grupa chorób wydaje się mieć jednak jedynie teoretyczny związek z wstecznym zarzucaniem treści żołądkowej.

Etiopatogeneza GERD jest wieloczynnikowa. Ważną rolę mogą odgrywać czynniki anatomiczne, jak obecność przepukliny rozworu przełykowego czy skrócenie podprzeponowego odcinka przełyku. Wśród czynników czynnościowych wymienia się zaburzenia funkcji dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES) czy spowolnienie opróżniania żołądkowego. Wiele czynników środowiskowych może nasilać lub wręcz indukować objawy GERD. Należą do nich palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i niektórych innych produktów żywnościowych. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju GERD oraz jej powikłań jest otyłość [4].

Diagnostyka

Nie ma pełnej zgodności co do algorytmów diagnostycznych w GERD. Pewne kontrowersje budzi zwłaszcza zasadność wykonywania endoskopii gór-

niego odcinka przewodu pokarmowego u każdego chorego z objawami typowymi dla GERD. Większość zaleceń zezwala na ominięcie tego kroku diagnostycznego w przypadku pacjentów w młodym wieku (definiowanym zazwyczaj jako wiek < 40 lat) ze zgagą, ewentualnie regurgitacjami, u których nie stwierdza się objawów alarmowych. Za takie objawy uważa się przede wszystkim zaburzenia połykania (dysfagię), bolesne połykanie (odynofagię), utratę masy ciała i krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego [2–4]. Gastroskopia powinna być wykonana także w przypadku istotnego podejrzenia występowania powikłań GERD. Nie ma według aktualnej wiedzy konieczności pobierania wycinków z dalszej części przełyku w ramach diagnostyki GERD, chyba że istnieje podejrzenie przełyku Barretta. U chorych z objawami pozaprzełykowymi wartościowym badaniem jest 24-godzinna pH-metria przełykowa z równoczesnym pomiarem impedancji [5, 6]. Nie zaleca się natomiast wykonywania badania radiologicznego przełyku po podaniu środka cieniującego (barytu), chyba że istnieje istotne podejrzenie współistnienia przepukliny rozworu przełykowego przepony czy takich powikłań GERD, jak zwężenie przełyku [2]. Ważną grupą pacjentów są osoby z bólem w klatce piersiowej, u których podejrzewa się, że tłem objawów jest GERD. W takich przypadkach konieczna jest wnikliwa ocena kardiologiczna i dopiero w dalszej kolejności można kontynuować diagnostykę gastroenterologiczną, niezbędną do wdrożenia adekwatnej terapii. Kolejnym badaniem, które niekiedy znajduje zastosowanie u chorych z GERD, jest manometria przełyku – preferencyjnie manometria wysokiej rozdzielczości (*high resolution manometry* – HRM), która jest przydatna do wykluczenia zaburzeń motoryki przełyku, zwłaszcza w przypadku GERD odpornej na leczenie. Jest także pomocna do oceny przedoperacyjnej i wyboru rodzaju zabiegu chirurgicznego [7].

Rozpoznanie GERD opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu typowych objawów chorobowych. Ocena endoskopowa jest niezbędna zwłaszcza w przypadkach wątpliwych, z nietypowymi objawami, w tym przede wszystkim z objawami alarmowymi, przy podejrzeniu powikłań oraz u osób po 40. roku życia [4]. U młodszych pacjentów, u których występuje charakterystyczny profil symptomatologiczny, można empirycznie zastosować terapię inhibitorem pompy protonowej (*proton pump inhibitor* – PPI) w podwójnej dawce standardowej (np. omeprazol 20 mg co 12 godzin) przez 2 tygodnie [4].

Ustąpienie objawów potwierdza rozpoznanie GERD i tacy chorzy powinni zostać objęci stałym nadzorem specjalistycznym. W sytuacji niepełnej odpowiedzi lub jej braku konieczne jest wykonanie gastroskopii.

U chorych z dominującymi objawami pozaprzętkowymi wykonanie 24-godzinnej pH-metrii z impedancją daje możliwość wykrycia patologicznego refluksu, określenia jego zasięgu oraz charakteru (kwaśny lub niekwaśny). Ważna jest także korelacja epizodów refluksu ze zgłaszanymi objawami [4].

Rozpoznanie różnicowe

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę inne choroby zapalne przełyku (wirusowe, grzybicze, bakteryjne, eozynofilowe zapalenie przełyku), choroby żołądka i dwunastnicy, nowotwory przełyku, chorobę wieńcową, a także – w przypadku dominacji objawów pozaprzętkowych – schorzenia typowo laryngologiczne i pulmonologiczne [4, 8]. Dla wyboru odpowiedniej ścieżki terapeutycznej ważne jest również wykluczenie zaburzeń motoryki przełyku, chociaż charakterystyka kliniczna tej grupy zaburzeń jest zazwyczaj odmienna od objawów spotykanych w GERD. Mogą istnieć szczególne trudności z różnicowaniem GERD z tzw. przełykiem nadwrażliwym oraz ze zgagą czynnościową [9]. W tym pierwszym przypadku stwierdza się pewne nieprawidłowości w badaniu pH-metrycznym z impedancją, które są skorelowane ze zgłaszanymi objawami, ale nie są spełnione kryteria patologicznego refluksu. Innymi słowy, pacjent doświadcza zgagi już przy prawidłowym, stwierdzanym fizjologicznie zarzucaniu treści żołądkowej do przełyku. W zgodzie czynnościowej charakterystyczny jest natomiast brak nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, które mogłyby sugerować GERD, brak związku fizjologicznego refluksu ze stwierdzaną zgagą oraz brak odpowiedzi na zastosowanie PPI. Ta grupa chorych jest szczególnym wyzwaniem z terapeutycznego punktu widzenia [9].

Leczenie niepowikłanej choroby refluksowej przełyku

Leczenie niepowikłanej GERD obejmuje zarówno postępowanie nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne. W przypadku nadwagi lub otyłości zaleca się redukcję masy ciała. Pomocna może być modyfikacja diety z ograniczeniem spożycia produktów indywidualnie nasilających objawy, chociaż nie uważa się, że takie postępowanie powinno być rutynowo wdrażane w każdym przypadku. Do produktów

często uważanych za nasilające objawy GERD zalicza się m.in. kawę, alkohol, tłuste pokarmy i czekoladę. Zaleca się ostrożność w stosowaniu leków, które mogą obniżać napięcie LES, takich jak metyloksantyny, azotany, blokery kanałów wapniowych czy beta₂-mimetyki. Uniesienie wezwłowa łóżka i spożywanie ostatniego posiłku maksymalnie 2–3 godziny przed snem może być pomocne zwłaszcza u pacjentów z nocnymi epizodami symptomów [2, 4]. Podstawę farmakoterapii stanowią PPI. Zazwyczaj stosuje się je w pojedynczej dawce standardowej na czczo pół godziny przed śniadaniem. Dekslansoprazol można stosować o dowolnej porze dnia w regularnych odstępach czasu [10]. Nie ma obecnie przekonujących dowodów na istotną przewagę jednego przedstawiciela leków z grupy PPI nad innymi [2]. Decyzja o włączeniu danego preparatu powinna być zindywidualizowana. W przypadku niepełnej odpowiedzi można podwoić dawkę leku lub zamienić na inny preparat PPI. W takiej sytuacji należy jednak rozważyć pogłębienie diagnostyki, zwłaszcza jeśli terapia miała charakter empiryczny. Wykonanie dodatkowych badań jest natomiast bezwzględnie konieczne u chorych nieodpowiadających na leczenie. Istnieją rozbieżności dotyczące zaleceń odnoszących się do czasu trwania terapii PPI u pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną. Wydaje się, że okres ten powinien trwać co najmniej 4 tygodnie, a w przypadku nadżerkowej postaci GERD – 8 tygodni [2–4]. Dodatkowo u chorych z ciężkim zapaleniem przełyku, określanym w czterosstopniowej skali Los Angeles jako stopień C lub D, niezbędne jest powtórzenie gastroskopii po ok. 8 tygodniach terapii w celu wiarygodnej oceny w kierunku przełyku Barretta [2]. W tej grupie chorych niejednokrotnie konieczna jest przewlekła terapia PPI. W innych przypadkach decyzja o zakończeniu leczenia powinna być zindywidualizowana. Warto w takich sytuacjach pouczyć chorych, że odstawienie leku nie jest niebezpieczne, a ponowne zastosowanie uprzednio efektywnej terapii będzie skuteczne. W razie nawrotu objawów należy się jednak skłaniać ku wydłużeniu czasu leczenia, a w przypadku konieczności przewlekłego stosowania leków z grupy PPI zalecane jest dążenie do stosowania najniższej efektywnej dawki lub terapii na żądanie, ewentualnie – terapii przerywanej. H₂-blokery, które często skutecznie niwelują objawy GERD, mogą być preparatami wspomagającymi dla PPI, zwłaszcza w przypadku objawów nocnych. Wówczas dodanie pojedynczej dawki np. ranitydyny wieczorem może poprawiać wyniki leczenia GERD

[2]. Warto jednak pamiętać o dość częstym zjawisku tachyfilaksji w odniesieniu do H₂-blokerów. Nie ma natomiast wiarygodnych danych uzasadniających szerokie zastosowanie leków prokinetycznych, baklofenu czy sukralfatu. Leki te stosuje się w wybranych przypadkach, zazwyczaj w połączeniu z PPI. Przykładem może być itopryd, który jest uważany za najbezpieczniejszy lek prokinetyczny i może być przydatny zwłaszcza u chorych ze współistniejącą dyspepsją czynnościową [11].

Leczenie powikłanej choroby refluksowej przełyku

Zwężenia przełyku powstają najczęściej w wyniku nieefektywnego leczenia lub nieleczenia ciężkiego zapalenia przełyku. W takich sytuacjach dochodzi do bliznowacenia tkanek, co prowadzi do dysfagii i ewentualnie odynofagii. Terapia polega na endoskopowym poszerzaniu zwężeń oraz na stosowaniu PPI [4]. Innym powikłaniem wymagającym szczególnej uwagi diagnostycznej jest przełyk Barretta. Aktualnie najpowszechniej akceptowana definicja określa przełyk Barretta jako przemieszczenie granicy między nabłonkiem żołądka a przełyku proksymalnie do górnej granicy fałdów żołądkowych z histopatologicznym potwierdzeniem obecności w tym obszarze nabłonka walcowatego z metaplastją jelitową [1]. Do czynników ryzyka rozwoju przełyku Barretta należą m.in.: wieloletnia GERD, płeć męska, otyłość, współistnienie przepukliny rozworu przełykowego przepony, rasa biała, wiek powyżej 50 lat [4]. W każdym przypadku podejrzenia przełyku Barretta konieczna jest szczegółowa ocena biopsji z obszarów nieprawidłowej błony śluzowej zgodnie z określonymi protokołami endoskopowymi [1]. Jest to konieczne w celu wykrycia ewentualnych ognisk dysplazji. Od tego zależy także dalszy nadzór nad chorym i sposób jego leczenia. U pacjentów z przełykiem Barretta bez dysplazji sugeruje się konieczność wykonania kontrolnej gastrokopii po 3–5 latach [4]. W przypadku dysplazji małego stopnia należy rozważyć leczenie endoskopowe (opcja preferowana), ewentualnie można podjąć próbę optymalizacji terapii GERD i powtórzyć gastrokopię po 6–12 miesiącach, ponieważ u części pacjentów może dojść do cofnięcia się dysplazji. Leczenie endoskopowe jest natomiast konieczne u chorych z dysplazją dużego stopnia. Rodzaj terapii w takich sytuacjach zależy od morfologii stwierdzanych w przełyku zmian. Ogniska możliwe do makroskopowej identyfikacji powinny być usuwane metodą endoskopowej mukozektomii

(*endoscopic mucosal resection* – EMR). Natomiast w przypadku dysplazji niewidocznej makroskopowo techniką akceptowaną jest ablacja nabłonka dysplastycznego falami o częstotliwości radiowej (*radio-frequency ablation* – RFA). Równolegle konieczne jest stosowanie PPI [12].

W związku z ciągłym rozwojem metod endoskopowych w ostatnich latach zmieniło się postępowanie u chorych z gruczolakorakiem przełyku. Za główny czynnik ryzyka rozwoju tego powikłania uważa się właśnie GERD powikłany przełykiem Barretta z obecnością dysplazji. Dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik obrazowania, a także wykorzystaniu tzw. chromoendoskopii klasycznej możliwa jest identyfikacja ognisk szczególnie podejrzanych o wczesną transformację nowotworową [12]. Uważa się, że w przypadku spełnienia ściśle określonych warunków terapia endoskopowa, obejmująca zazwyczaj tzw. podśluzówkową dyssekcję (*endoscopic submucosal dissection* – ESD), może być w pełni skuteczną metodą leczenia wczesnego raka przełyku [13]. Obejmuje to zazwyczaj postacię dobrze odgraniczonych, wysoko dojrzałych raków ograniczonych do błony śluzowej, bez wykładników angioinwazji przez proces nowotworowy. Jeśli gruczolakorak jest bardziej zaawansowany, konieczne jest wdrożenie postępowania chirurgicznego i/lub specjalistycznego leczenia onkologicznego [1].

Leczenie chirurgiczne

Leczenie operacyjne jest jedną z opcji u chorych z wieloletnim wywiadem GERD [14]. Należy jednak pamiętać, że za wskazanie do tej formy terapii nie jest uznawane nieskuteczne leczenie za pomocą PPI, w takich bowiem sytuacjach interwencja chirurgiczna najczęściej nie przynosi istotnych korzyści [1]. Dlatego też za kandydatów do terapii zabiegowej można uznać osoby nietolerujące PPI czy np. pacjentów z dużą przepukliną rozworu przełykowego przepony. W każdym przypadku konieczna jest szczegółowa kwalifikacja, obejmująca ocenę w 24-godzinnej pH-metrii przełykowej z impedancją, a także manometrią przełyku w celu wykluczenia zaburzeń motoryki jako głównej przyczyny dolegliwości [1]. Obecnie uważa się, że metodą z wyboru powinna być laparoskopowa fundoplikacja sposobem Nissena [4]. U pacjentów otyłych należy natomiast rozważyć zabiegi z zakresu chirurgii bariatrycznej [15]. Zwraca się także uwagę na to, że zabiegi tego typu powinny być wykonywane przez wyspecjalizowany ośrodek chirurgiczny posiadający odpowiednie doświadczenie i wyszkoleny personel.

Należy także poinformować chorego przed podjęciem decyzji o interwencji zabiegowej, że z czasem stosunkowo duży odsetek pacjentów po leczeniu chirurgicznym wymaga powrotu do terapii PPI.

Podsumowanie

Choroba refluksowa przełyku należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Zasady jej diagnostyki w dużej mierze zależą od nasilenia i charakteru objawów oraz kontekstu klinicznego. Leczenie polega częściowo na modyfikacji stylu życia i nawyków żywieniowych, ale kluczową rolę wydaje się odgrywać farmakoterapia. Główną i najskuteczniejszą grupą leków stosowanych w GERD są PPI. Jednym z najważniejszych powikłań GERD jest przełyk Barretta. Identyfikacja tego powikłania oraz określenie obecności i nasilenia dysplazji ma kluczowe znaczenie dla ustalenia zasad nadzoru i leczenia u danego chorego. Warto zaznaczyć, że w ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w zakresie technik endoskopowych ułatwiających precyzyjniejszą ocenę zmian dysplastycznych, a także umożliwiających ich niszczenie lub usuwanie. Techniki te są jednak dostępne głównie w ośrodkach referencyjnych.

Piśmiennictwo

- Katz P, Lauren B, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
- Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. GERD Review. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46: 160-172.
- Vakil N, van Anten SV, Kahrilas P i wsp. The Montreal definition and classification of GERD: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
- Małecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R, Gąsiorowska A. Choroba refluksowa przełyku. W: *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 949-953.
- Campagnolo AM, Priston J, Thoen R i wsp. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014; 18: 184-191.
- Wocial T. Istotne problemy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby refluksowej przełyku. *Gastroenterol Klin* 2010; 2: 71-80.
- van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal HRM for GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 963-970.
- Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50: 159-174.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP i wsp. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1368-1379.
- Eder P. Dekslansoprazol w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2017; 3: 179-182.
- Kim YS, Kim TH, Choi CS i wsp. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210-4214.
- Yachimski P, Hur C. Evidence-based endoscopic management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology Rep* 2015; 3: 54-62.
- Shah P, Gerdes H. Endoscopic options for early stage esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 20-30.
- DeMeester T. Surgical options for the treatment of GERD. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017; 13: 128-129.
- El-Hadi M, Birch D, Gill R i wsp. The effect of bariatric surgery on GERD. *Can J Surg* 2014; 57: 139-144.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Eder
Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
e-mail: piotr.eder@op.pl
tel. +48 61 869 13 43