

Anita Gąsiorowska¹, Maria Janiak², Dorota Waśko-Czopnik³, Barbara Skrzydło-Radomańska⁴, Jarosław Drobnik⁵, Agnieszka Mastalerz-Migas⁶, Grażyna Rydzewska^{7,8}

¹Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Katedra i Klinika Gastroenterologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵Zakład Gerontologii, Katedra Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁷Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁸Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych

Dokument opracowany pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

Wstęp

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) stanowi częsty problem u pacjentów POZ. Jest schorzeniem przewlekłym, w którego przebiegu występują okresy zaostrzeń i remisji. Nieleczona GERD o ciężkim przebiegu może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak zwężenie przełyku oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. W każdym przypadku choroba ta powoduje znaczne pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem, zmniejszając zarówno ogólne dobre samopoczucie, jak i wydajność pracy.

Dane epidemiologiczne

Choroba refluksowa przełyku należy do częstych chorób przewodu pokarmowego. W badaniach populacyjnych ogólna częstość występowania jej objawów co najmniej raz w tygodniu wynosi ok. 13% [1]. Dokładne wartości są trudne do oszacowania ze względu na dużą heterogenność opublikowanych badań. Światowe dane epidemiologiczne wskazują, że GERD występuje najczęściej w krajach Europy Południowo-Wschodniej, USA oraz w Azji Południowej (ponad 25%), a najrzadziej w Kanadzie, Francji i Azji Południowo-Wschodniej (poniżej 10%) [2]. Badania przeprowadzone w Polsce wykazały, że u 34% osób zgłaszających się do przychodni medycyny

rodzinnej są podstawy do rozpoznania lub leczenia GERD, niezależnie od pierwotnego celu wizyty [3]. Problemem jest również wysoki odsetek nawrotów choroby. Ocenia się, że u ok. 80% pacjentów objawy pojawiają się ponownie w ciągu roku od zakończonego sukcesem leczenia ostrej fazy [4].

Etiopatogeneza

Patogeneza GERD jest złożona i wieloczynnikowa. Do głównych przyczyn powstawania choroby zaliczamy [5]:

- zaburzenie czynności motorycznej dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES),
- upośledzenie anatomii i fizjologii połączenia przełykowo-żołądkowego,
- zaburzenie naturalnej oporności tkankowej,
- nadwrażliwość trzewną,
- zaburzenia opróżniania żołądka.

Choroba refluksowa przełyku rozwija się także w przebiegu niektórych chorób ogólnoustrojowych, takich jak twardzina, cukrzyca, neurologiczne choroby demielinizacyjne, polineuropatia alkoholowa, oraz u pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi. W tych wtórnych postaciach GERD objawy wynikają ze zbyt niskiego ciśnienia spoczynkowego LES, często połączonego z upośledzeniem perystaltyki przełykowej.

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby refluksowej przełyku (GERD)

Czynnik	Wpływ na GERD
nadwaga, otyłość	+
czynniki genetyczne	+
niski status socjoekonomiczny	+
palenie tytoniu	+
dieta bogatobiałkowa	+
kawa	-
napoje gazowane	+
alkohol	+/-
aktywność fizyczna	+/-

Czynniki ryzyka

Ogólna częstość występowania objawów GERD jest porównywalna u kobiet i mężczyzn. Wykazano jednak, że płeć męska stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zapalenia nadżerkowego przełyku, przełyku Barretta i raka gruczołowego przełyku [6].

Najważniejszą rolę w powstawaniu choroby odgrywają czynniki środowiskowe (tab. 1):

- palenie tytoniu,
- spożywanie alkoholu,
- dieta wysokokaloryczna,
- brak aktywności fizycznej.

Wzrost ryzyka wystąpienia objawów GERD jest proporcjonalny do wartości wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Ryzyko to jest zwiększone nie tylko u osób z nadwagą i otyłością, lecz także u osób z prawidłową masą ciała, które przybierają na wadze.

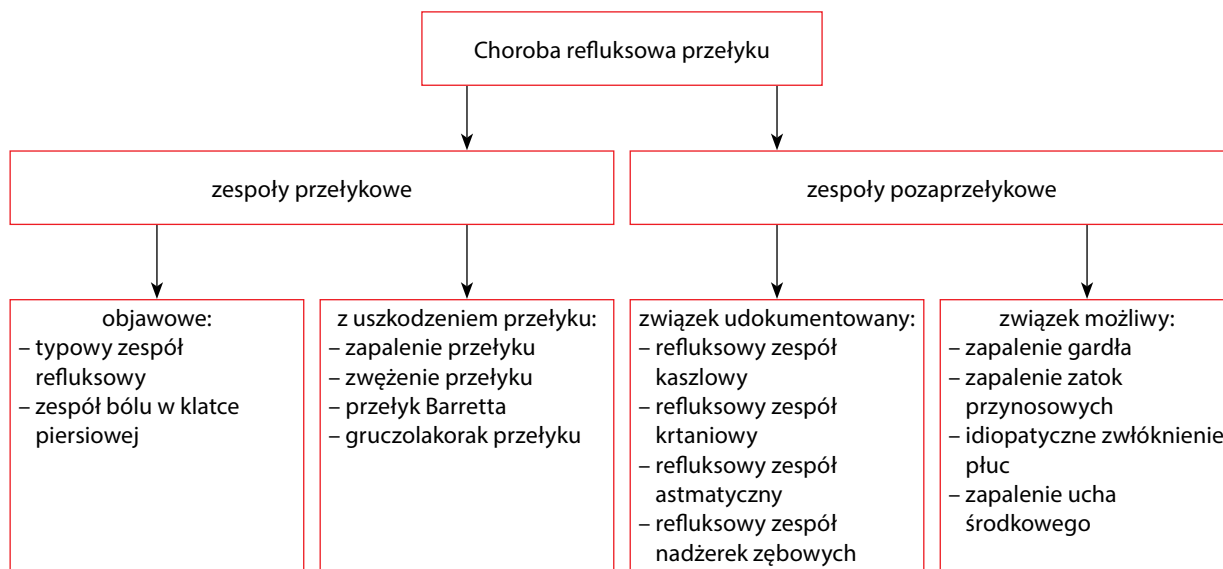
Zależność pomiędzy aktywnością fizyczną a GERD ma różnorodny charakter. Zarówno brak aktywności fizycznej, jak i duża aktywność fizyczna jest przyczyną powstawania objawów choroby. Wykazano, że intensywny trening siłowy, bieganie i jazda na rowerze stacjonarnym sprzyjają występowaniu epizodów refluksu i przedłużają czas ekspozycji przełyku na refluks kwaśny, co może wywoływać objawy GERD [7]. Zmiany te zależą od charakteru i intensywności ćwiczeń fizycznych. Umiarkowana aktywność fizyczna w postaci marszu, pływania czy jazdy na rowerze z intencją normalizacji masy ciała korzystnie wpływa na objawy GERD.

Definicja i klasyfikacje

Kryterium rozpoznania GERD jest zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, które powoduje kłopotliwe objawy choroby i/lub powikłania [8]. Za kłopotliwe uważa się objawy o łagodnym nasileniu występujące dwa lub więcej dni w tygodniu lub o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego występujące co najmniej jeden dzień w tygodniu. Ponadto objawy uznaje się za kłopotliwe, gdy wpływają niekorzystnie na ogólne samopoczucie. Definicja ta pozwala na rozpoznanie GERD bądź na podstawie typowych objawów klinicznych, takich jak zgaga i regurgitacje, bądź nieprawidłowych wyników badań endoskopowych, histologicznych i/lub pH-metrii z impedancją u chorych z objawami typowymi, nietypowymi lub powikłaniami GERD.

Klasyfikacja GERD wyróżnia zespoły objawów lub powikłań tej choroby i dzieli je na zespoły przełykowe i pozaprzełykowe (ryc. 1) [8].

U pacjentów z zespołem przełykowym w przypadku stwierdzenia na podstawie badania endoskopowego

**Rycina 1.** Klasyfikacja choroby refluksowej przełyku

obecności uszkodzeń błony śluzowej przełyku w postaci nadżerek rozpoznaje się nadżerkowe zapalenie przełyku (*erosive esophagitis* – EE). Dla określenia choroby refluksowej bez towarzyszących zmian zapalnych w obrębie przełyku używany jest natomiast termin *nonerosive reflux disease* (NERD) lub *endoscopy negative reflux disease* (ENRD), obecnie stan taki nazywany jest **zespołem objawowym GERD** [8].

Zespoły przełykowe GERD

Objawowe

Do typowych objawów GERD należą: zgaga, puste odbijania oraz regurgitacje [8].

Zgaga definiowana jest jako uczucie palenia lub pieczenia w okolicy zamostkowej lub w dołku podsercowym, które może promieniować w kierunku szyi i gardła, natomiast regurgitacje polegają na odczuwaniu cofania treści pokarmowej z żołądka do przełyku. Objawy te występują zwłaszcza po obfitych i tłustych posiłkach lub po spożyciu potraw pikantnych, napojów gazowanych i alkoholu. Pozycja leżąca na wznak i pochylanie się mogą wyzwoić lub zaostrzyć objawy GERD. Natężenie objawów może się wahać od uczucia dyskomfortu aż do stałych, silnych dolegliwości uniemożliwiających choremu prawidłowe funkcjonowanie. Zgaga występująca w godzinach nocnych może powodować trudności w zasypianiu, niespokojny sen, koszmary senne, a także wpływać na złe samopoczucie w kolejnym dniu [9].

Do objawów GERD zaliczamy także ból i/lub dyskomfort w nadbrzuszu, który szybko ustępuje po lekach hamujących wydzielanie kwasu solnego. Utrzymywanie się dolegliwości bólowych w nadbrzuszu pomimo leczenia hiposekrecyjnego wymaga uwzględnienia współistnienia dyspepsji czynnościowej.

Do rzadziej występujących objawów GERD zaliczamy nudności, odbijania, czkawkę, ból w klatce piersiowej, dysfagię i odynofagię.

Dysfagia, czyli zaburzone połykanie, uznawana jest za objaw alarmujący, który wymaga niezwłocznego wykonania gastrokopii w celu wykluczenia zwężenia lub raka przełyku. Dysfagia w przebiegu GERD ma zazwyczaj charakter powoli postępujący, niekłopotliwy i ustępuje po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI). Najczęściej pojawia się u pacjentów z długo trwającą zgagą. Pojawienie się dysfagii w przebiegu GERD może wynikać z rozwoju powikłań, takich jak zwężenie, owrzodzenie trawienne przełyku oraz pierścieni

Schatzkiego. To ostatnie rozpoznanie, czyli dolny pierścień przełykowy, ustalane jest na podstawie włóknistego zwężenia zlokalizowanego na granicy nabłonków wielowarstwowego płaskiego (przełykowego) i jednowarstwowego walcowatego (żołądkowego). Odynofagia, czyli bolesne połykanie, rzadko jest objawem GERD, natomiast jej występowanie może być skutkiem infekcyjnego zapalenia przełyku.

Pacjenci z GERD mają zazwyczaj dobry apetyt i negują utratę masy ciała. Obok zaburzeń motoryki przełyku GERD jest najczęstszą przyczyną bólu w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego [8]. U osób powyżej 65. roku życia rzadziej występują klasyczne objawy GERD, takie jak zgaga i regurgitacje, a choroba częściej objawia się nietypowo – w postaci wymiotów, utraty apetytu, chudnięcia i niedokrwistości, większe jest również ryzyko cięższych postaci, zapalenia i powikłań. GERD u pacjentów w wieku podeszłym może mieć także charakter skąpoobjawowy lub bezobjawowy. Wynika to prawdopodobnie ze zmniejszonej kwaśności refluksatu i zaburzonej percepcji objawów. U pacjentów starszych GERD częściej wykrywana jest na etapie powikłań, takich jak zapalenie nadżerkowe przełyku i/lub przełyk Barretta [10].

Wszystkich pacjentów, u których podejrzewa się GERD, należy ocenić pod kątem występowania objawów alarmujących, sugerujących chorobę organiczną. Należą do nich: szybko postępująca dysfagia, wymioty treścią krwistą, wymioty uporczywe, smoliste stolce, niezamierzona, gwałtowna utrata masy ciała i niedokrwistość. W takich przypadkach nie powinno się opóźniać pełnej diagnostyki pacjenta przez próby leczenia empirycznego.

Objawy GERD mogą się nakładać na objawy innych zespołów chorobowych, takich jak dyspepsja czynnościowa, nadwrażliwość na refluks, zapalenie kwasochłonne przełyku, gastropareza, zespół jelita nadwrażliwego, co wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych i modyfikacji farmakoterapii.

Z uszkodzeniem przełyku

Zapalenie przełyku

Najczęstszym powikłaniem GERD jest nadżerkowe zapalenie przełyku, które rozpoznaje się w czasie badania gastrokopowego. Występuje ono u 15–30% pacjentów z typowymi objawami choroby [11]. Możliwość rozwoju tego powikłania u pacjentów z objawami GERD jest trudna do

przewidzenia, bowiem istnieje jedynie niewielka korelacja pomiędzy czasem trwania objawów choroby i stopniem jej nasilenia a częstością występowania zapalenia nadżerkowego przełyku. Obecnie rekomendowaną skalą do oceny nasilenia procesu zapalnego błony śluzowej przełyku w przebiegu GERD jest 4-stopniowa klasyfikacja Los Angeles (tab. 2) [12].





Zwężenie przełyku i owrzodzenie

Jest to ciężkie powikłanie GERD, które występuje u mniej niż 5% pacjentów [13]. Owrzodzenia przełyku należą do głębszych uszkodzeń błony śluzowej niż nadżerki, ponieważ obejmują błonę podśluzową. Stwierdzenie owrzodzenia w przełyku wymaga rozważenia udziału innych czynników etiologicznych, wśród których wymienia się czynniki infekcyjne, takie jak wirusy opryszczki, cytomegalii, ospy wietrznej i półpaśca, Epsteina-Barr, bakterie (*Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium-intracellulare*) oraz grzyby. Innymi rzadkimi przyczynami owrzodzeń przełyku są zespół Mallory’ego-Weissa, manifestacja gastrologiczna pęcherzowych chorób skóry (*epidermolysis bullosa*, *pemphigus vulgaris*, *bullous pemphigoid*), owrzodzenie po skleroterapii żylaków przełyku, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz nowotwory przełyku (rak gruczołowy, chłoniak, mięsak). U pacjentów

w starszym wieku należy pamiętać o możliwości rozwoju owrzodzeń przełyku w efekcie przyjmowania często stosowanych leków, takich jak chlorek potasu, kwas acetylosalicylowy, alendronian i antybiotyki. Rzadko występującym powikłaniem owrzodzenia przełyku jest krwawienie, które może manifestować się krwistymi i/lub fusowatymi wymiotami i smolistymi stolcami. W ustaleniu etiologii owrzodzenia przełyku rozstrzygające znaczenie ma ocena materiału histopatologicznego pobranego w trakcie endoskopii. Podejrzenie tła infekcyjnego wymaga wykonania badań dodatkowych, takich jak wymazy i posiewy [14].

Kolejnym powikłaniem GERD są zwężenia trawienne przełyku, zlokalizowane najczęściej w dolnej części przełyku i przyjmujące postać krótkich zwężeń, nieprzekraczających 1 cm. Zazwyczaj chorzy ze zwężeniami mają wysoki stopień ekspozycji przełyku na zarzucaną treść refluksową oraz istotne zaburzenia perystaltyki, którym towarzyszy przedłużony czas oczyszczania przełyku z kwasu. Dominującym objawem zwężeń jest dysfagia dotycząca pokarmów stałych. Obecność zwężeń powstających na podłożu GERD może wymagać oprócz leczenia farmakologicznego także leczenia endoskopowego, czyli rozszerzenia zwężeń przełyku za pomocą balonu lub rozszerzadeł mechanicznych (metoda Savary’ego i Gillarda).

Tabela 2. Klasyfikacja Los Angeles refluksowego zapalenia przełyku

<p>Stopień A</p> 	<p>jedno lub więcej uszkodzeń błony śluzowej (nadżerek) nie dłuższych niż 5 mm, które nie zajmują całej odległości pomiędzy sąsiadującymi fałdami</p>
<p>Stopień B</p> 	<p>jedno lub więcej uszkodzeń błony śluzowej (nadżerek) dłuższych niż 5 mm, które nie zajmują całej odległości pomiędzy sąsiadującymi fałdami</p>
<p>Stopień C</p> 	<p>jedno lub więcej uszkodzeń błony śluzowej (nadżerek), które zajmują całą odległość pomiędzy sąsiadującymi fałdami i obejmują < 75% obwodu przełyku</p>
<p>Stopień D</p> 	<p>jedno lub więcej uszkodzeń błony śluzowej (nadżerek), które zajmują całą odległość pomiędzy sąsiadującymi fałdami i obejmują > 75% obwodu przełyku</p>

Przełyk Barretta

Dane uzyskane z kontrolowanych badań potwierdziły, że utrzymujące się przewlekłe objawy GERD zwiększają ryzyko rozwoju przełyku Barretta (*Barrett’s esophagus* – BE), który jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju raka gruczołowego przełyku. Ryzyko rozwoju tego nowotworu u chorych z przełykiem Barretta jest 30–50 razy większe niż w populacji ogólnej [15]. Ryzyko rozwoju raka gruczołowego przełyku rośnie wraz z czasem trwania i stopniem nasilenia objawów GERD. Rozpoznanie przełyku Barretta ustalone jest na podstawie badania endoskopowego z biopsją, w którym stwierdza się obecność błony śluzowej z metaplastyczną zlokalizowaną powyżej górnej granicy fałdów żołądkowych. Pacjenci z rozpoznaniem przełyku Barretta wymagają przeprowadzania kontrolnych badań gastroscopowych z biopsją zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami [16]. Długość segmentu metaplastycznego, obecność dysplazji oraz stopień jej nasilenia warunkują częstotliwość przeprowadzania badań endoskopowych i zasady leczenia endoskopowego z wykorzystaniem metod

ablacyjnych i/lub endoskopowej resekcji/dyssekcji błony śluzowej.

Zespoły pozaprzętkowe GERD

Zgodnie z klasyfikacją montrealską GERD obok zespołów przętkowych wyróżniamy postacie choroby przebiegające z objawami pozaprzętkowymi. Zespoły objawów pozaprzętkowych podzielono na dwie grupy:

- zespoły uznane, czyli takie, których występowanie wynika z działania cofającej się treści pokarmowej do przełyku (kaszel refluksowy, refluksowe zapalenie krtani, astma refluksowa, nadżerki żębowe),
- zespoły proponowane, w których refluks żołądkowo-przełykowy jest jednym z wielu czynników wywołujących chorobę (zapalenie gardła, zatok, idiopatyczne włóknienie płuc, nawracające zapalenie ucha środkowego).

Mnogość objawów wywołanych refluksiem żołądkowo-przełykowym sprawia, że chorzy szukają pomocy u lekarzy różnych specjalności. W praktyce klinicznej zdarza się, że terapia zalecana przez specjalistów, która może powodować zmniejszenie napięcia w dolnym zwieraczu przełyku, nasila objawy refluksu. Epizody refluksu żołądkowo-przełykowego rzadko stanowią wyłączną przyczynę przewlekłego kaszlu, zapalenia krtani i astmy [17].

Przewlekły kaszel

Choroba refluksowa przełyku uważana jest za trzecią co do częstości przyczynę przewlekłego kaszlu, po astmie i zespole spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (*post nasal drip syndrome* – PNDS).

Objawem sugerującym etiologię refluksową kaszlu może być jego występowanie w sytuacjach sprzyjających relaksacji LES, np.: w czasie posiłku lub po nim, w czasie zmiany pozycji ciała, pochylania się, długiej rozmowy, śpiewu lub śmiechu, u osób otyłych [17].

Astma oskrzelowa

Objawy GERD występują częściej u chorych na astmę niż w populacji ogólnej (50% vs 20%). Zależność pomiędzy tymi chorobami jest nadal przedmiotem dyskusji. Około 25% chorych z przewlekłym kaszlem trwającym ponad 8 tygodni ma rozpoznawaną astmę oskrzelową o etiologii refluksowej. Rozpoczyna się ona najczęściej w wieku dorosłym. Objawy bronchospastyczne nasilają się w nocy, w pozycji leżącej, po posiłku, po wysiłku fizycznym, nie odpowiadają na typowe leczenie.

Refluks krtaniowo-gardłowy (*laryngopharyngeal reflux disease* – LPRD)

Błona śluzowa krtani nie ma zabezpieczeń chroniących ją przed kontaktem z pepsyną i niskim pH (brak buforującego działania śliny; brak nabłonka wielowarstwowego płaskiego – odpornego na działanie treści pokarmowej, obecnego w przełyku; większa wrażliwość na zmianę pH), co może prowadzić do miejscowego zapalenia, kaszlu oraz innych objawów, takich jak chrypka, uczucie przeszkody w gardle, uczucie męczliwości głosu, pochrząkiwanie. Zapalenie refluksowe krtani może powstać w wyniku bezpośredniego uszkadzającego działania kwasu solnego i pepsyny [18].

Objawy stomatologiczne

Częstość uszkodzenia szkliwa zębów u osób z GERD jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Obniżenie wartości pH w jamie ustnej do 5,5 powoduje uszkodzenia szkliwa (rozpuszczenie kryształów hydroksyapatytu, powstawanie nadżerek) w szczególności górnej na powierzchni podniebiennej zębów, a w żuchwie na powierzchni zgryzu i po stronie policzkowej zębów. Omawiając zmiany dotyczące jamy ustnej, warto zauważyć, że część pacjentów skarży się na uczucie suchości jamy ustnej. Dolegliwość ta wynika ze wzrostu lepkości śliny przy niskich wartościach pH w jamie ustnej ok. 4 [19].

Diagnostyka

U dużej grupy pacjentów rozpoznanie GERD ustala się na podstawie typowych objawów, takich jak zgaga i regurgitacje, zwłaszcza gdy występują one dwa razy w tygodniu lub częściej. Jeżeli charakter objawów jest kłopotliwy i ma niekorzystny wpływ na samopoczucie, zgaga i regurgitacje mogą występować rzadziej niż dwa razy w tygodniu [8]. Częstość występowania i nasilenie zgagi nie ma związku ze stopniem zmian zapalnych przełyku. W przypadku występowania bólów w klatce piersiowej u pacjenta z podejrzeniem GERD rekomenduje się w pierwszej kolejności wykluczenie przyczyny sercowej, a następnie rozpoczęcie oceny przewodu pokarmowego.

Kwestionariusze

Kwestionariusze służą do ilościowej oceny objawów GERD, do oceny wpływu choroby na jakość życia codziennego i zawodowego oraz do oceny efektów leczenia. Kwestionariusze charakteryzują się umiarkowaną czułością (62%) i swoistością (67%) w rozpoznawaniu GERD.

Jednym z kwestionariuszy, którego przydatność została dobrze udokumentowana, a polska wersja językowa poddana walidacji psychometrycznej, jest skala ilościowej oceny objawów żołądkowo-jelitowych (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale* – GSRS). Kwestionariusz ten składa się z 15 pytań podzielonych na pięć grup objawów, z których trzy (refluks, ból brzucha, niestrawność) odnoszą się do GERD, a dwa (biegunka i zaparcie) do innych chorób przewodu pokarmowego. Kwestionariusz wykorzystuje 7-punktową skalę typu Likerta, od 1 (brak dokuczliwych objawów) do 7 (bardzo dokuczliwe objawy).

Innym narzędziem, stosowanym często w POZ w celu potwierdzenia lub wykluczenia GERD, jest kwestionariusz Carlssona [20].

Test farmakologiczny z inhibitorem pompy protonowej

Test farmakologiczny z PPI polega na zastosowaniu standardowej dawki leku z grupy PPI przez 14 dni u pacjentów z objawami zespołów przełykowych GERD. Test ten cechuje się umiarkowaną czułością (78%) i swoistością (54%) w rozpoznawaniu GERD [21, 22]. Może to wynikać z częstego nakładania się objawów GERD i dyspepsji czynnościowej, gastroparezy oraz zapalenia kwasochłonnego przełyku.

Tabela 3. Wskazania do gastroskopii u pacjentów z chorobą refluksową przełyku (GERD)

objawy GERD utrzymujące się przewlekłe lub nasilające się pomimo leczenia
dysfagia lub odynofagia
niezamierzona utrata masy ciała > 5%
objawy krwawienia z przewodu pokarmowego lub niedokrwistość z niedoboru żelaza
utrzymujące się przewlekłe wymioty
obecność nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, takich jak guz, zwężenie lub owrzodzenie
skrining w kierunku przełyku Barretta (w wybranej grupie chorych): – wiek > 50 lat – płeć męska – rasa kaukaska – nadwaga lub otyłość (brzuszną)
podejrzenia zapalenia kwasochłonnego, infekcyjnego lub polekowego przełyku
ocena przełyku u pacjentów z zapaleniem w stopniu C lub D po leczeniu PPI (2 miesiące) w celu wykluczenia przełyku Barretta
nawrót objawów GERD po leczeniu endoskopowym i/lub chirurgicznym

Brak odpowiedzi na próbę leczenia PPI nie wyklucza GERD jako możliwej przyczyny utrzymywania się objawów.

Panendoskopia

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego pozwala ocenić nasilenie choroby, potwierdzić obecność powikłań oraz rozpoznać inne niż refluks przyczyny dolegliwości przełykowych. Ponadto w gastroskopii oceniane są żołądek i dwunastnica pod kątem zmian zapalnych, owrzodzeń i zmian nowotworowych. **Gastroskopię przed podjęciem leczenia należy przeprowadzić u chorych z objawami alarmującymi, dużym nasileniem objawów oraz czynnikami ryzyka ciężkiej GERD** (otyłość, płeć męska, starszy wiek, długoletnie utrzymywanie się objawów, zgaga nocna). U pacjentów z objawami GERD należy rozważyć wykonanie gastroskopii w trybie przyspieszonym, jeśli dodatkowo występują objawy mogące wskazywać na powikłania choroby albo jeśli istnieje podejrzenie zapalenia kwasochłonnego, infekcyjnego lub polekowego przełyku [21]. Ponadto endoskopia powinna być przeprowadzona w celu diagnozowania przełyku Barretta u pacjentów z wysokim ryzykiem, czyli mężczyzn z wysokim BMI, w wieku 50 lat lub starszych, z przewlekłymi objawami GERD [23]. Zaawansowane zmiany zapalne w przełyku (stopień C i D) czasem mogą maskować objawy przełyku Barretta, dlatego należy wykonać kolejne badanie endoskopowe po 8 tygodniach leczenia podwójną dawką PPI. Wykonanie tego badania wskazane jest także u chorych z utrzymującymi się objawami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego pomimo leczenia standardowymi dawkami leków hamujących wydzielanie kwasu solnego. Dodatkowo endoskopia wykonywana jest w ramach przedoperacyjnej oceny pacjentów kwalifikowanych do operacji przeciwrefluksowej (tab. 3).

Obiektywna ocena zmian endoskopowych u chorych z GERD jest możliwa dzięki stosowaniu systemów stopniujących nasilenie zmian zapalnych, z których najszerzej wykorzystywana jest klasyfikacja Los Angeles [12]. Ocenia ona stopień zapalenia na podstawie wielkości, liczby i zasięgu nadżerek błony śluzowej zlokalizowanych w dolnym odcinku przełyku (tab. 2). Stwierdzenie nieprawidłowości w endoskopii potwierdza diagnozę GERD, jednak normalny wygląd błony śluzowej jej nie wyklucza, bo u ok. 60–70% pacjentów z GERD obraz błony śluzowej przełyku jest prawidłowy.

Badanie histologiczne

Znaczenie badania histopatologicznego w rozpoznawaniu GERD jest zagadnieniem kontrowersyjnym. Obecnie uważa się, że ocena znaczenia klinicznego zmian histopatologicznych u pacjentów z objawami GERD wymaga dalszych badań, a rutynowe pobieranie wycinków przy podejrzeniu GERD nie jest zalecane.

pH-metria z impedancją

Badanie 24-godzinnej pH-metrii śródprzełykowej umożliwia ilościową ocenę ekspozycji błony śluzowej przełyku na kwas solny oraz pozwala udokumentować związek epizodów refluksu z objawami zgłaszanymi przez pacjentów. Śródprzełykowa pH-metria stanowi odrębną część diagnostyki, uzupełniającą w stosunku do badania endoskopowego, a w przypadkach nienadżerkowej choroby refluksowej pozwala na postawienie diagnozy [23]. Jest to badanie wykonywane w opiece specjalistycznej, podobnie jak manometria przełykowa.

Inne metody diagnostyczne

Badanie radiologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego było wykonywane w przeszłości w celu oceny samoistnych lub prowokowanych epizodów refluksu żołądkowo-przełykowego. Obecnie przeważa pogląd, że wykazanie epizodów refluksu w tym badaniu nie ma znaczenia zarówno dla rozpoznawania GERD, jak i oceny ciężkości choroby [21]. Radiotelemetryczna kapsułka Bravo jest metodą bezprzewodowego monitorowania pH w przełyku. Kapsułka zakładana jest przez usta do przełyku za pomocą specjalnego cewnika z giętką końcówką. W porównaniu z klasyczną pH-metrią zastosowanie kapsułki Bravo jest metodą inwazyjną, wymagającą wykonania badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego bezpośrednio przed implantacją. Ograniczeniem rozpowszechnienia tej metody są ponadto duże koszty badania.

Diagnostyka zespołów pozaprzełykowych

Choroba refluksowa przełyku powinna być traktowana jako potencjalny czynnik wywołujący objawy u pacjentów z astmą, przewlekłym kaszlem lub zapaleniem krtani, ale u wszystkich tych chorych należy starannie ocenić inne niż refluksowe przyczyny dolegliwości. Rozpoznanie GERD u chorych z przewlekłym kaszlem i chrypką utrudnia fakt, że większość z nich (43–75%) nie ma typowych objawów, takich jak zgaga i regurgitacje [24]. Jednocześnie wymienione powyżej nieprawidłowo-

ści w badaniu otolaryngologicznym występują u 15–70% ludzi zdrowych [25]. Wynika z tego, że na podstawie laryngoskopii u zbyt wielu pacjentów podejrzewa się zmiany spowodowane refluksem i naraża ich na niepotrzebną dalszą diagnostykę i leczenie. Zgodnie z opinią ekspertów błędem nie jest podejrzewanie GERD jako możliwej przyczyny objawów, lecz pozostawanie przy jej rozpoznaniu mimo braku odpowiedzi na leczenie PPI [26]. Ponadto wiadomo, że wyniki oceny endoskopowej krtani różnią się w zależności od osoby wykonującej badanie, więc rozpoznanie może mieć charakter subiektywny i mało wiarygodny [27]. Nie należy zatem rozpoznawać refluksowego zapalenia krtani jedynie na podstawie obrazu laryngoskopowego. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego ma ograniczoną przydatność w diagnostyce przewlekłego kaszlu i zapalenia krtani związanych z GERD [23]. Należy pamiętać, że brak zmian morfologicznych w obrazie endoskopowym przełyku nie wyklucza istnienia choroby refluksowej, bowiem u ponad połowy chorych na GERD nie stwierdza się makroskopowo zmian nadżerkowych błony śluzowej. Wskazaniem do przeprowadzenia endoskopii jest wystąpienie u pacjenta objawów alarmujących.

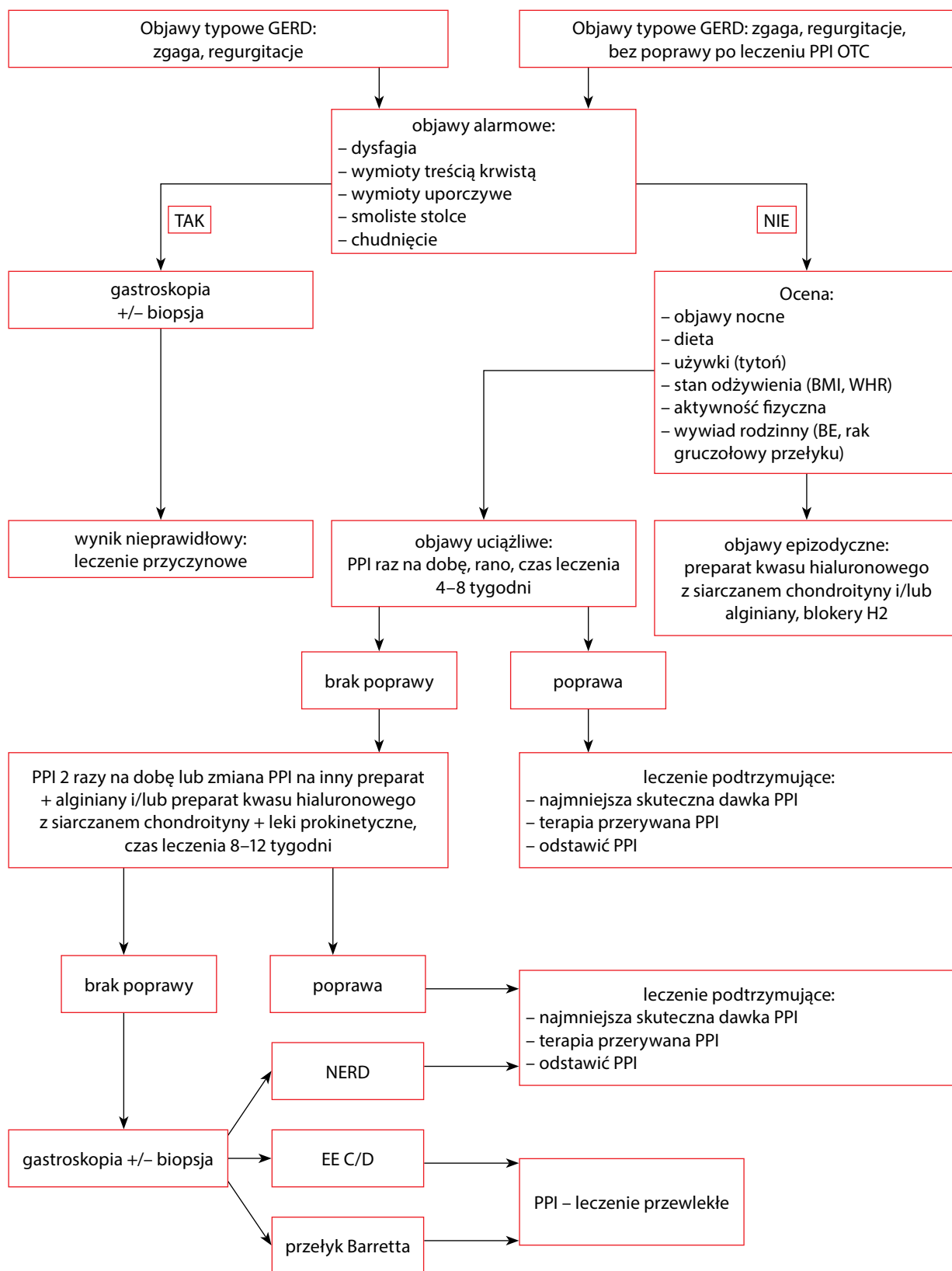
U pacjentów z objawami pozaprzełykowymi, bez typowych objawów GERD, przed próbą leczenia PPI można rozważyć monitorowanie refluksu metodą pH-metrii z impedancją [28].

Leczenie

Do podstawowych celów leczenia GERD zaliczamy ustąpienie objawów, poprawę jakości życia i zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań. Leczenie powinno prowadzić do wygojenia zmian zapalnych śluzówki przełyku, a w przyszłości zapobiec nawrotom choroby. Algorytmy postępowania przedstawiono na rycinach 2 i 3.

Modyfikacje stylu życia i diety

U pacjentów z objawami GERD oraz nadwagą lub otyłością zalecana jest redukcja masy ciała. Zmniejszenie BMI o 3,5 kg/m² powoduje istotne zmniejszenie objawów GERD [29, 30]. Analiza wskaźników antropometrycznych wykazała, że uzyskanie zmniejszenia obwodu pasa wpływa na poprawę objawów GERD i zmniejszenie ekspozycji przełyku na kwaśny refluksat. Ponadto pacjenci, którzy zastosowali dietę niskokaloryczną oraz wysiłek aerobowy i uzyskali redukcję BMI o 5 kg/m², byli w stanie zmniejszyć dawkę PPI lub odstawić leki z grupy PPI.

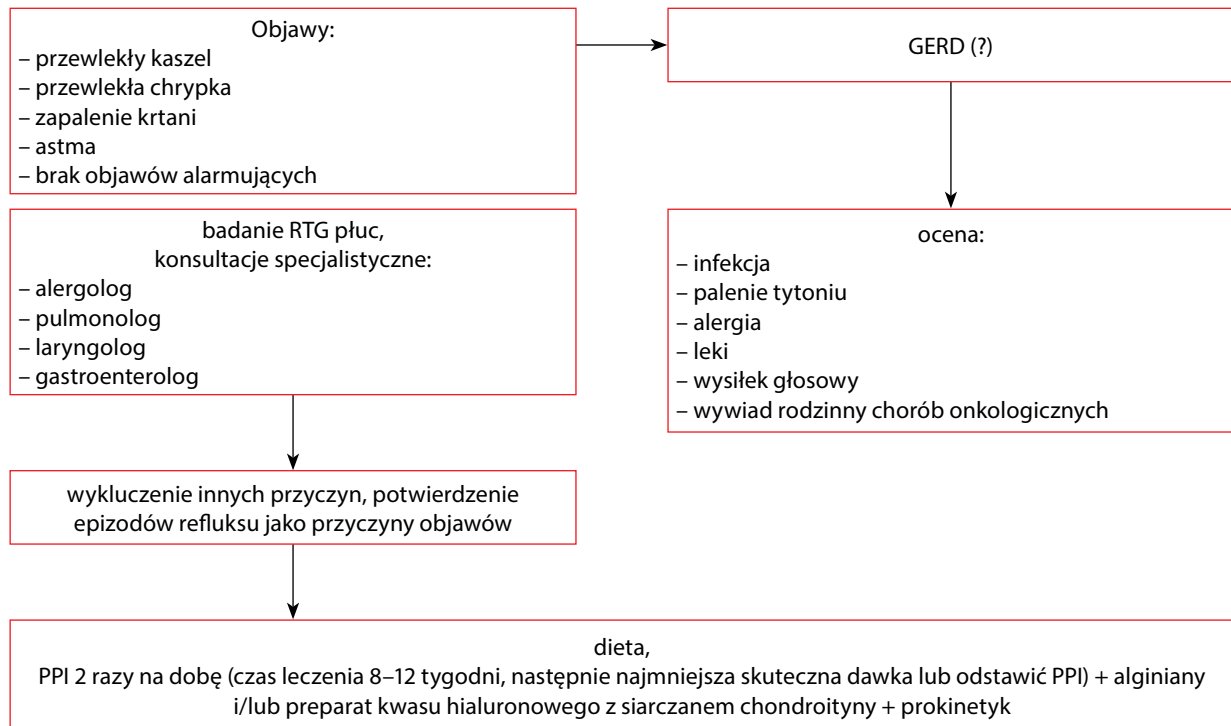


Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z typowymi objawami choroby refluksowej przełyku (GERD)

PPI – inhibitory pompy protonowej, OTC – leki dostępne bez recepty, BMI – wskaźnik masy ciała, WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder, NERD – nonerosive reflux disease, EE C/D – nadżerkowe zapalenie przełyku stopnia C/D, BE – przełyk Barretta

Dotychczas opublikowano nieliczne dane potwierdzające, że zmiana zachowań żywieniowych wpływa na zmniejszenie dolegliwości u pacjentów z GERD. Do składników diety, które mogą zaostrzać

objawy GERD, zaliczane są owoce cytrusowe, soki owocowe i napoje gazowane o odczynie kwaśnym. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że kwaśne płyny wymagają większej ilości przełknięć



Rycina 3. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z podejrzeniem pozaprzętkowych objawów choroby refluksowej przełyku (GERD)

RTG – badanie rentgenowskie, PPI – inhibitory pompy protonowej

i wolniej przemieszczają się z przełyku do żołądka w porównaniu z płynami o neutralnym pH [31]. Objawy GERD wywołują również napoje gazowane, takie jak woda gazowana, cola (zarówno bezkofeina, jak i z kofeiną), poprzez krótkotrwały wpływ zmniejszający wewnątrzprzełykowe pH i podstawowe ciśnienia w obrębie LES oraz zwiększanie wydzielania żołądkowego. Nie wykazano natomiast związku pomiędzy spożywaniem kawy a powstawaniem objawów GERD [32]. Do czynników ryzyka wystąpienia objawów GERD należą pokarmy bogatoluszczowe, które wpływają na zmniejszenie napięcia LES oraz wydłużenie ekspozycji przełyku na kwas w porównaniu z posiłkami bogatobiałkowymi o jednakowej wartości kalorycznej [33]. Sugerowano, że objawy GERD nasila spożywanie czekolady. Mimo że wykazano wpływ czekolady na zmniejszenie ciśnienia w obrębie LES i wzrost ekspozycji błony śluzowej przełyku na kwas, to jednak nie ma badań, które dowiodłyby, że unikanie spożywania czekolady przynosi korzyść w zakresie objawów GERD [34].

Wykazano, że dieta śródziemnomorska zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów GERD. Zarówno skład diety, czyli duża zawartość warzyw, produktów pełnoziarnistych, ryb, oliwy z oliwek i mała zawartość czerwonego mięsa, jak i regularność oraz brak pośpiechu w trakcie spożywania małych objęto-

ściowo posiłków mają znaczenie w zapobieganiu występowaniu objawów GERD [35, 36]. Modyfikacje diety należy dopasować indywidualnie dla pacjenta, unikając niepotrzebnego stosowania diet eliminacyjnych.

Wśród zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia należy uwzględnić zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu. Liczne badania potwierdziły, że palenie tytoniu jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia nadżerkowego przełyku i raka gruczołowego przełyku [2, 25].

Pacjenci częściej zgłaszają pogorszenie objawów GERD po spożyciu czerwonego wina w porównaniu z białym winem, co może być związane z taninami zawartymi w winie czerwonym.

Związek pomiędzy aktywnością fizyczną a GERD ma charakter złożony. Z jednej strony niektóre formy aktywności fizycznej zwiększają ryzyko wystąpienia objawów choroby – na przykład ćwiczenia w pozycji pochylonej, jazda na rowerze stacjonarnym, podnoszenie ciężarów, intensywny trening siłowy. Z drugiej strony umiarkowane, regularne ćwiczenia aerobowe wpływają korzystnie na niwelowanie objawów GERD, m.in. poprzez wzmocnienie przepony i bariery antyrefluksowej, a także redukcję masy ciała [37, 38].

Oprócz diety i aktywności fizycznej ważnym elementem, który należy ocenić u pacjenta z objawa-

mi GERD, jest jakość i czas snu. Wykazano, że zbyt krótki sen może być przyczyną objawów GERD oraz niekorzystnych nawyków żywieniowych. Spożycie posiłku w ciągu 2 godzin przed snem, a także dodatkowe przekąski przyjęte bezpośrednio przed snem wpływają na istotne skrócenie czasu snu [39]. Późne wieczorne posiłki wiążą się ze zwiększonym czasem ekspozycji na kwas w pozycji leżącej w porównaniu z posiłkami spożytymi o wczesnej porze. Wykazano, że uniesienie wezgłównia łóżka na wysokość 28 cm wiązało się ze zmniejszeniem czasu ekspozycji przełyku na refluks kwaśny w porównaniu z sytuacją, gdy pacjenci leżą płasko na wznak [29, 34]. Dodatkową strategią, która może pomóc u pacjentów z objawami nocnymi, jest spanie na lewym boku. Dowiedziono, że w czasie snu na prawym boku zwiększa się ryzyko epizodów refluksu ze względu na mniejszą odległość pomiędzy kwaśną kieszenią i łączem przełykowo-żołądkowym [40]. U pacjentów stosujących polifarmakoterapię warto zwrócić uwagę na leki, które mogą sprzyjać powstaniu objawów GERD poprzez wywoływanie następujących zaburzeń: obniżenie ciśnienia w obrębie LES, zwolnienie perystaltyki żołądka, indukowanie zmian zapalnych błony śluzowej i wzrost produkcji kwasu solnego (tab. 4).

Leczenie farmakologiczne

Leki działające miejscowo w przełyku i w żołądku

U pacjentów z epizodycznymi objawami GERD jako podstawową metodę leczenia zachowawczego zaleca się doraźne stosowanie preparatów alkalinu-

Tabela 4. Leki wpływające na składowe patofizjologiczne choroby refluksowej przełyku

<p>Leki obniżające ciśnienie w obrębie LES</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, doksepina, imipramina • leki antycholinergiczne: prometazyna, prochlorperazyna • leki stosowane w leczeniu astmy: β_2-mimetyki, teofilina • leki sedatywne i uspokajające: diazepam, temazepam
<p>Leki indukujące zmiany zapalne błony śluzowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • bisfosfoniany: alendronian • preparaty potasu • preparaty żelaza • antybiotyki: doksycyklina, tetracyklina • niesteroidowe leki przeciwzapalne
<p>Leki powodujące zwolnienie perystaltyki żołądka i wzrost produkcji kwasu solnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • blokery kanału wapniowego: nifedypina, werapamil, diltiazem • β-blokery: nadolol • narkotyczne leki przeciwbólowe: morfina, oksykodon

jących i/lub antagonistów receptorów histaminowych H₂ działających w żołądku oraz preparatów działających w przełyku. Do leków zobojętniających, czyli alkaliów, zaliczamy węglan wapnia, sole magnezu i glinu. Ich działanie polega na zobojętnianiu wytwarzanego w żołądku kwasu solnego. Alkalia powodują szybkie, ale przemijające ustępowanie objawów choroby, nie wpływają na gojenie nadżerkowych zmian zapalnych przełyku i nie zapobiegają rozwojowi powikłań. Leki te są dobrze tolerowane, ale mogą dawać objawy niepożądane w postaci biegunek lub zaparc, odpowiednio przy podawaniu soli magnezu i soli glinu.

Pomimo buforującej roli pokarmu odczyn pH treści cofającej się z żołądka do dystalnej części przełyku ma charakter kwaśny. Zjawisko to występuje zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z GERD i wynika z obecności tzw. kwaśnej kieszeni. Jest to obszar w proksymalnej części żołądka zawierający niebuforowaną, kwaśną treść, która zbiera się tam po posiłku i stanowi rezerwar kwasu. Nieprawidłowa ekspozycja przełyku na kwas najczęściej nie wynika z hipersekrecji żołądkowej, bowiem nadprodukcję kwasu solnego stwierdza się jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów z GERD.

Do leków stosowanych w celu niwelowania objawów poposiłkowych GERD, a także efektu działania „kwaśnej kieszeni” należą alginiany. Mechanizm odpowiedzialny za efekt terapeutyczny polega na formowaniu mechanicznej bariery w postaci warstwy żelu kwasu alginowego, tzw. tratwy, która unosząc się na powierzchni treści w żołądku, zapobiega cofaniu się jej do przełyku [41]. Ten mechanizm działania odróżnia alginiany od klasycznych alkaliów, które po podaniu doustnym ulegają przemieszczeniu do dalszych części żołądka, nie wpływając na redukcję liczby epizodów refluksu kwaśnego [42]. Dodatkowym czynnikiem powodującym zmniejszenie rozmiaru i lokalizacji kwaśnej kieszeni oraz wzrost odczynu pH z 1 do 4 są PPI [43]. Wykazano także, że terapia łączona (alginiany + PPI) wpływa korzystnie na ustępowanie objawu zgagi w porównaniu z samymi PPI [44]. Podanie doustne leku powoduje po kilku minutach ustępowanie objawów zgagi i pieczenia. Alginiany są dostępne bez recepty i stosuje się je jako dodatkowy element już prowadzonej terapii lub lek podawany objawowo. Kolejna grupa preparatów stosowanych w GERD to leki działające miejscowo w przełyku, które skutecznie i szybko łagodzą objawy choroby. Ich działanie polega na pokrywaniu błony śluzowej przełyku ochronną warstwą leku oraz przyspieszeniu pro-

cesów gojenia i regeneracji komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego przełyku. Do leków działających miejscowo zaliczamy preparat zawierający kwas hialuronowy, siarczan chondroityny i poloksamer 407. Mechanizm działania tego preparatu polega na tworzeniu na powierzchni błony śluzowej przełyku warstwy ochronnej, co przyspiesza gojenie powierzchownych uszkodzeń błony śluzowej i zmian o typie nadżerek. Potwierdzeniem skuteczności preparatu są wyniki randomizowanego badania z placebo, w którym wykazano, że terapia łączona preparatem kwasu hialuronowego, siarczanu chondroityny i poloksameru z PPI była istotnie lepsza w niwelowaniu nasilenia objawów zgagi i regurgitacji oraz wszystkich objawów GERD łącznie w porównaniu z PPI i placebo oraz wpłynęła znamiennie na poprawę jakości życia pacjentów [45]. Preparat charakteryzuje się z jednej strony szybkim początkiem działania, a z drugiej strony utrzymywaniem efektu terapeutycznego powyżej 3 godzin. Poza tym jego zaletą jest smak i bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Zaleca się stosowanie preparatu po głównych posiłkach i dodatkowo przed snem.

Antagoniści receptora histaminowego H2 i inhibitory pompy protonowej

W wytycznych postępowania terapeutycznego w GERD jako podstawę leczenia zaleca się hamowanie wydzielania kwasu solnego za pomocą PPI (tab. 5) [46]. Mechanizm działania PPI polega na blokowaniu ATPazy wodorowo-potasowej (pompa protonowa) zlokalizowanej w kanalikach wydzielniczych komórek okładzinowych. Hamowanie wydzielania kwasu solnego przez PPI jest skuteczniejsze w porównaniu z blokerami H2, trwa dłużej i nie podlega zjawisku tachyfilaksji, dlatego leki te wykazują znacznie większą efektywność w leczeniu GERD [47].

Leki z grupy PPI są zazwyczaj dobrze tolerowane, a objawy niepożądane w postaci biegunki, bólów głowy, nudności, bólów brzucha czy zaparcie występują u ok. 1–10% chorych [3]. Porównanie różnych PPI nie wykazało istotnych różnic w częstości występowania objawów ubocznych (nie była większa niż u chorych przyjmujących placebo). Łagodne objawy uboczne są powodem przerwania leczenia jedynie u 1–2% chorych [48].

Ośmiotygodniowy kurs leczenia standardową dawką PPI jest terapią z wyboru pozwalającą na opanowanie objawów oraz gojenie zmian zapalnych przełyku. Nie ma znaczących różnic

między różnymi preparatami PPI, jeśli chodzi o efektywność działania [28]. U większości chorych 8-tygodniowe leczenie PPI przynosi ulgę w postaci zmniejszenia natężenia objawów oraz gojenia zmian zapalnych przełyku. U ok. 10–16% stosujących powyższą terapię obserwuje się niepowodzenie w postaci braku wygojenia zapalenia nadżerkowego przełyku. Nie wykazano, aby stosowanie ponadstandardowych dawek PPI wpłynęło istotnie na przyspieszenie ustępowania objawów [49]. Wskazaniem do zastosowania podwójnej dawki standardowej PPI jest potwierdzenie obecności refluksu kwaśnego w badaniu pH-metrii lub pH-metrii z impedancją. Ograniczeniem stosowania podwójnych dawek PPI jest brak danych dotyczących tolerancji i bezpieczeństwa takiej formy leczenia.

Grupą, która może wymagać przewlekłego stosowania PPI, są chorzy z nienadżerkową postacią GERD. W tej grupie leczenie należy kontynuować najmniejszą skuteczną dawką leku lub stosować terapię przerywaną, czyli przyjmować lek w momencie wystąpienia objawów przez kilka dni lub tygodni. Próbę leczenia przerywanego należy podejmować u ludzi młodych, bez dodatkowych obciążeń, z łagodnymi postaciami zapalenia nadżerkowego przełyku. U większości pacjentów z NERD okres leczenia PPI powinien trwać 4–8 tygodni, a następnie należy zmniejszać dawkę do najniższej, która zredukuje dolegliwości, albo zastosować blokery H2, a w przypadku objawów epizodycznych – alginiany lub leki działające miejscowo.

U części pacjentów, u których leczenie PPI trwało powyżej 4–8 tygodni, po przerwaniu leczenia można zaobserwować „efekt odbicia”, czyli zwiększone wydzielanie HCl. W celu zminimalizowania tego efektu zaleca się stopniową redukcję dawki PPI i włączenie antagonistów receptora H2.

Tabela 5. Wskazania do leczenia inhibitorami pompy protonowej (PPI)

Wskazania do przewlekłego leczenia PPI
<ul style="list-style-type: none"> • przełyk Barretta • ciężkie zapalenie przełyku – stopnia C lub D wg skali Los Angeles • eozynoflowe zapalenie przełyku odpowiadające na PPI • choroba refluksowa przełyku, postać NERD, odpowiadająca na leczenie PPI
Wskazania do krótkotrwałego leczenia PPI:
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie przełyku stopnia A lub B wg skali Los Angeles • eozynoflowe zapalenie przełyku
Zaprzestanie terapii PPI, dalsza diagnostyka
<ul style="list-style-type: none"> • choroba refluksowa oporna na leczenie PPI

U ok. 80% pacjentów po upływie 6–12 miesięcy od zaprzestania terapii dochodzi do nawrotu GERD [50]. W przypadku objawów o charakterze uporczywym należy ponownie zastosować PPI w sposób ciągły lub przerywany. Obecnie nie zaleca się leczenia „na żądanie”, czyli stosowania PPI w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, ze względu na czas potrzebny do uzyskania efektu działania leku, który wynosi ponad 24 godziny.

Inhibitory pompy protonowej należy przyjmować raz dziennie, przed pierwszym posiłkiem. Większość dostępnych na rynku PPI powinna być przyjmowana 30–60 min przed pierwszym posiłkiem w ciągu dnia. U pacjentów odpowiadających jedynie częściowo na PPI przyjmowany raz dziennie, szczególnie jeśli cierpią dodatkowo na zaburzenia snu, należy rozważyć zmianę pory przyjmowania leku lub podzielenie go na dwie dawki [28]. Obecnie na rynku polskim jest dostępny preparat PPI dekslanzoprazol, który można stosować niezależnie od posiłku.

W razie braku poprawy po leczeniu standardową dawką PPI lub u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie PPI zalecane jest dodanie drugiej dawki leku przed posiłkiem wieczornym lub zamiana na inny lek z tej samej grupy. Nie wykazano różnic w skuteczności dawek standardowych poszczególnych PPI. Wybór konkretnego preparatu z grupy PPI zależy od indywidualnych preferencji, dostępności leku i statusu ekonomicznego pacjenta. W niektórych przypadkach efekt leczenia może zależeć od biodostępności preparatu i jego metabolizmu.

Brak poprawy po zastosowaniu standardowej dawki PPI oznacza niepowodzenie leczenia i wymaga wykonania badań dodatkowych.

U pacjentów, którzy po zaprzestaniu leczenia PPI skarżą się na szybki nawrót uciążliwych dolegliwości, oraz u chorych z umiarkowanym i ciężkim (stopień C i D wg klasyfikacji Los Angeles) nadżerkowym zapaleniem przełyku oraz z przełykiem Barretta należy kontynuować leczenie PPI w ramach terapii podtrzymującej.

Pacjenci z przełykiem Barretta powinni otrzymywać PPI raz na dobę. Rutynowe stosowanie dwóch dawek dziennie jest zalecane, gdy nie udaje się kontrolować objawów refluksu za pomocą dawki pojedynczej. U pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem przełyku Barretta, u których nie stwierdza się objawów GERD, należy rekomendować stosowanie PPI. Wykazano bowiem w kilku badaniach kohortowych, że chorzy przyjmujący PPI mają niższe ryzyko progresji dysplazji niż pacjenci, u których

zrezygnowano z terapii hamującej wydzielanie kwasu solnego [51].

Leczenie zespołów pozaprzelykowych

Stosowanie blokerów H2 cechuje się mniejszą skutecznością w niwelowaniu objawów choroby refluksowej oraz gojeniu nadżerkowych zmian zapalnych w przełyku w porównaniu z PPI. Terapia antagonistami receptora H2 może być stosowana jako leczenie podtrzymujące u pacjentów bez nadżerkowego zapalenia przełyku, u których takie postępowanie przynosi poprawę [28]. Jeżeli są obiektywne dowody na występowanie u pacjenta nocnych epizodów refluksu, wskazane jest dodanie do terapii PPI antagonisty receptora H2 przed snem z uwagi na korzystny wpływ na zmniejszenie wydzielania nocnego. Niestety blokery H2 charakteryzują się niekorzystnym zjawiskiem tolerancji, które rozpoczyna się już po 5. dobie leczenia. Zwiększenie dawki nie poprawia skuteczności, w dalszej terapii leki działają jak placebo, a próba ich odstawienia powoduje tzw. efekt odbicia, polegający na zwiększonym wydzielaniu kwasu.

Inhibitory pompy protonowej są bezpieczne u kobiet w ciąży, jeśli istnieją wskazania do ich przyjmowania. W przeszłości niepokój budziły podejrzenia występowania wrodzonych wad serca u noworodków, których matki w czasie ciąży przyjmowały PPI. Obecnie u kobiet w ciąży z objawami GERD zaleca się modyfikacje diety, alginiany, blokery H2, a w przypadku braku poprawy włączenie PPI [52, 53]. Metaanaliza kilku badań obserwacyjnych nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania poronienia, porodu przedwczesnego ani wad wrodzonych u płodu w trakcie leczenia PPI w ciąży.

U pacjentów z podejrzeniem pozaprzelykowej manifestacji choroby refluksowej przełyku, którzy zgłaszają również typowe objawy GERD, należy wdrożyć empiryczne leczenie podwójną dawką PPI przez 4 tygodnie. Po uzyskaniu poprawy w postaci ustąpienia dolegliwości leczenie kontynuuje się, zmniejszając dawkę do takiej, która likwiduje objawy choroby. Jeśli pomimo optymalizacji leczenia PPI utrzymują się pozaprzelykowe objawy GERD, należy poszukiwać innej etiologii z pomocą specjalistów z zakresu laryngologii, pulmonologii i alergologii. U pacjenta z podejrzeniem pozaprzelykowych objawów GERD i prawidłowym obrazem endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego po diagnostyce laryngologicznej, pulmonologicznej i alergologicznej, która nie stwierdza patologii uzasadniających objawy,

należy wykonać ambulatoryjne monitorowanie refluksu. Badanie podczas stosowania PPI ma na celu wykrycie refluksu niekwaśnego jako źródła dolegliwości.

Objawy niepożądane przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej

Od kilku lat w literaturze podkreśla się negatywne zjawisko nieuzasadnionego przewlekłego stosowania PPI, co generuje znaczne koszty oraz naraża chorych na ryzyko związane z terapią przewlekłą [54]. Dotyczy to zarówno preparatów PPI dostępnych bez recepty, jak i leków przepisywanych przez lekarzy różnych specjalności. Konsekwencją przewlekłej terapii zmniejszającej wydzielanie żołądkowe jest wzrost częstości zakażeń *Clostridium difficile*, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych [55]. Wzrost pH treści żołądkowej może ułatwiać wzrost mikroflory jelitowej i zwiększać ryzyko rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO) oraz podatność na zakażenia: *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria*.

Prokinetyki

Prokinetykami nazywamy grupę leków pobudzających mięśniówkę przewodu pokarmowego do skurczów, które działają poprzez różnego typu mechanizmy neurohormonalne, powodują zwiększenie ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku, wpływają na przemijające relaksacje LES, pobudzają perystaltykę trzonu, przyspieszają opróżnianie żołądkowe czy też skracają czas pasażu przez jelito [56, 57]. W etiopatogenezie GERD uwzględnia się również zaburzenia motoryki przełyku, dlatego wydaje się, że skutecznym lekiem w tym przypadku powinien być prokinetyk.

Opierając się na mechanizmie działania, wyróżniamy aktualnie trzy grupy prokinetyków, które są dostępne na rynku polskim:

- antagoniści receptora dopaminowego D2 – itopryd,
- agoniści receptora serotoninowego 5-HT4 – cizapryd,
- antagonist receptoru D2/agonista receptora 5-HT4 – metoklopramid.

Metoklopramid wykazuje działanie ośrodkowe (przeciwwymiotne) i obwodowe (prokinetyczne) poprzez blokadę receptorów dopaminowych D2, pobudzenie 5-HT4 i stymulację obwodowego układu cholinergicznego do uwalniania acetylocholiny. Ze względu na istotne ryzyko rozwoju groźnych objawów neurologicznych związanych ze stoso-

waniem metoklopramid w 2014 r. opublikowano raport Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych określający nowe wskazania do stosowania leku. Aktualnie metoklopramid zalecany jest jedynie do krótkotrwałego zapobiegania i leczenia nudności i wymiotów, w tym wynikających z chemioterapii, radioterapii, leczenia chirurgicznego lub migren. Lek nie może być stosowany do leczenia przewlekłego (GERD, dyspepsji, gastroparezy itp.), a czas terapii nie może przekraczać 5 dni [58, 59].

Cizapryd należy do grupy nieselektywnych agonistów receptora 5-HT4, będących również słabymi antagonistami 5-HT3 i 5-HT1, silnie oddziałujących na górny odcinek przewodu pokarmowego [60]. Po przejściowym entuzjazmie co do stosowania i skuteczności leku, szybko zmieniono wskazania ze względu na działania niepożądane dotyczące układu bodźcotwórczego serca i metabolizmu samego leku. Obecnie jest on zalecany tylko u dorosłych w gastroparezie idiopatycznej lub cukrzycowej oraz w wąskich wskazaniach u dzieci [61, 62].

Itopryd wypełnił lukę w leczeniu prokinetycznym GERD z uwagi na brak większości działań niepożądanych oraz oddziaływanie obwodowe poprzez blokadę receptorów D2, a także inhibicję acetylocholinoesterazy [62–64]. Jego struktura nie pozwala na przejście przez barierę krew–mózg, dzięki czemu działa on wyłącznie obwodowo na receptory D2 i nie wykazuje działań niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe, zespół neuroleptyczny i zaburzenia hormonalne typu hiperprolaktynemii [65]. Nie wykazuje on również powinowactwa do innych receptorów, co zwiększa selektywność działania leku. Metabolizm itoprydu odbywa się przy udziale monoooksygenazy flawinozależnej (FMO3) poza układem cytochromu P450, przez co znacząco zmniejsza interakcje lekowe i działania niepożądane, zwłaszcza dotyczące układu krążenia (jest bezpieczny u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT). Przewaga itoprydu nad innymi lekami prokinetycznymi jest związana z brakiem powinowactwa do receptora 5-HT4 w sercu, przez co nie ma on kardiologicznych działań niepożądanych [62]. Bezpieczeństwo stosowania w ciąży nie zostało jednoznacznie określone, choć w badaniach na zwierzętach nie wykazano nieprawidłowości ani w organogenezie, ani w rozwoju płodu [62–66]. W warunkach prawidłowych okres półtrwania itoprydu wynosi ok. 6 godz., lek wydalanany jest przede wszystkim przez nerki w postaci

metabolitów i w postaci niezmienionej [64, 67]. Po podaniu doustnym szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie po 35 min, przez co cechuje go szybki początek działania, w przeciwieństwie np. do cizaprydu (stężenie maksymalne po 60 min od podania). Ponadto dzięki właściwości absorpcji niezależnej od posiłku lek może być przyjmowany doraźnie „na żądanie” [64, 67].

Mechanizm działania itoprydu prowadzący do wzrostu stężenia acetylocholino przekłada się na wzrost ciśnienia dolnego zwieracza przełyku, pobudzenie motoryki i opróżniania żołądka oraz poprawę koordynacji żołądkowo-dwunastniczej. Powoduje to efekt oczekiwany podczas leczenia chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym GERD, w dyspepsji czynnościowej, dyskinezie przełyku, gastroparezie cukrzycowej, zaburzeniach motoryki przełyku o typie aperystaltycznym, przy zaburzeniu klirensu przełykowego i w niewydolności wpustu. **Z uwagi na bezpieczeństwo i skuteczność leku zaleca się dołączenie itoprydu do PPI w leczeniu GERD i jej powikłań pozaprzętkowych, przez co skraca się czas kuracji, poprawiają jej efekty i zmniejsza ryzyko nawrotów** [64, 68, 69]. Nie bez znaczenia jest dodatkowy hamujący wpływ itoprydu na przemijające relaksacje przełyku (TLESr) [68]. Wskazania do zastosowania itoprydu dotyczą dorosłych, co wiąże się z brakiem badań u dzieci. Podaje się go 3 razy dziennie po 50 mg na 30 min przed posiłkiem, zalecany czas trwania terapii wynosi 8 tygodni.

Leczenie endoskopowe

W ostatnich dwóch dekadach podjęto liczne próby zabiegów endoluminalnych endoskopowego leczenia choroby refluksowej. Niechęć pacjentów do długotrwałego przyjmowania leków, przewlekły i nawrotowy charakter choroby oraz obawy przed zabiegiem chirurgicznym stanowiły impuls do poszukiwania innych rozwiązań. Wszystkie metody endoskopowe były związane z próbą uszczelnienia wpustu, np. poprzez zakładanie szwów, wstrzykiwanie różnych materiałów podśluzówkowo czy działanie falami radiowymi. Z perspektywy czasu praktycznie żaden z nich nie osiągnął na tyle dużej skuteczności klinicznej, aby mógł być polecany jako alternatywny i preferowany schemat postępowania [60].

Leczenie chirurgiczne

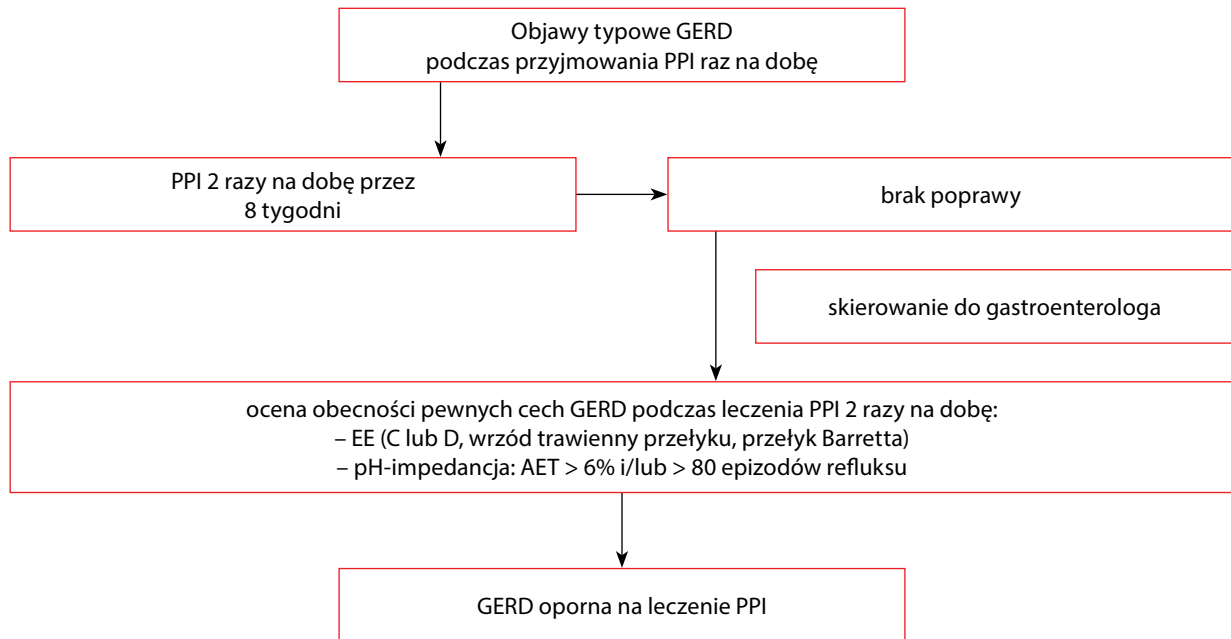
Skuteczność, selektywność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznej GERD spowodowały ograni-

czenie leczenia operacyjnego, zwłaszcza metodą otwartą. Wskazania do leczenia wciąż stanowią przedmiot dyskusji gastroenterologów i chirurgów, niemniej należy je rozważyć u chorych niereagujących na farmakoterapię, po wyczerpaniu wszelkich schematów [70, 71]. Nie zaleca się leczenia chirurgicznego pozaprzętkowych objawów refluksu u chorych nieodpowiadających na supresję wydzielania kwasu żołądkowego przez PPI.

Na pograniczu metod endoskopowych i operacyjnych znajduje się wszczep magnetyczny LINX, który jest bardzo obiecującym sposobem leczenia. Zabieg polega na laparoskopowym założeniu w okolicę wpustu magnetycznego pierścienia podatnego na rozciąganie, który nie upośledza pasażu bolusa do żołądka, a uszczelnia połączenie żołądkowo-przełykowe. Zaletą jest brak wpływu na anatomię przełyku i proksymalnej części żołądka oraz minimalne powikłania, zwłaszcza w porównaniu z tradycyjnymi zabiegami chirurgicznymi [72].

Choroba refluksowa przełyku oporna na leczenie

U ok. 10–40% pacjentów z GERD objawy utrzymują się pomimo stosowania standardowej dawki PPI. Brak efektu działania PPI może wynikać z przyjmowania leku nie zawsze zgodnie z zaleceniami (brak odstępu czasowego pomiędzy przyjęciem leku a posiłkiem). Ponadto wykazano, że 70% osób rasy kaukaskiej intensywniej metabolizuje PPI i dla nich dawka standardowa może nie być wystarczająca. Innymi czynnikami przyczyniającymi się do braku poprawy po terapii PPI są choroby współistniejące: zapalenie przełyku indukowane lekami, eozynofilowe zapalenie przełyku, zaburzenie opróżniania żołądka oraz zaburzenia psychologiczne i choroby psychiatryczne [73]. Ocena pacjentów z typowymi objawami GERD, którzy nie odpowiadają na leczenie PPI, powinna uwzględniać także występowanie lub nakładanie się zaburzeń czynnościowych, w tym zgagi czynnościowej i nadwrażliwości na refluks (ryc. 4). Ustalenie takich rozpoznań nie jest możliwe bez wykonania pH-metrii lub pH-metrii z impedancją. Wykorzystanie metod monitorujących refluks może także wskazać obecność refluksu o charakterze niekwaśnym jako źródło dolegliwości [74, 75]. Najważniejszym celem diagnostyki u pacjentów niereagujących na PPI jest wyodrębnienie tej grupy chorych, u których przyczyną objawów jest refluks utrzymujący się pomimo leczenia, od pacjentów, u których powodem objawów nie jest GERD.



Rycina 4. Jak rozpoznać chorobę refluksową przełyku (GERD) oporną na leczenie [75]

PPI – inhibitory pompy protonowej, EE – nadżerkowe zapalenie przełyku

Podsumowanie

Choroba refluksowa przełyku stała się w ostatnich latach bardzo częstym problemem w codziennej praktyce klinicznej. Zidentyfikowano kilka ważnych czynników środowiskowych, takich jak otyłość, palenie tytoniu, które są związane zarówno z objawami, jak i powikłaniami GERD. Klasyczne objawy w postaci zgagi i regurgitacji są umiarkowanie czułe i specyficzne dla GERD, ale pozwalają na rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia u większości pacjentów. Badanie gastroskopowe określa fenotyp choroby – postać nienadżerkową, nadżerkową i przełyk Barretta. Podstawą leczenia GERD jest stosowanie PPI. Należy jednak pamiętać o zaleceniach dotyczących modyfikacji diety, stylu życia, a także stosowaniu innych grup leków, tj. preparatów działających miejscowo, alginianów, prokinetyków i antagonistów receptorów H₂. U niewielkiej, ściśle określonej grupy chorych istnieją wskazania do leczenia operacyjnego GERD. W przypadku braku poprawy po leczeniu farmakologicznym należy wykorzystać inne metody diagnostyczne, takie jak pH-metria z impedancją i/lub manometria. Zastosowanie tych metod jest niezbędne, aby potwierdzić rozpoznanie GERD albo wskazać współistnienie chorób czynnościowych lub organicznych. Postawienie diagnozy zaburzeń czynnościowych jest wskazówką do zastosowania leków wpływających na odczuwanie bólu trzewnego lub wykorzystania innych metod terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y i wsp. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430-440.
2. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 267-276.
3. Reguła J. Epidemiologia choroby refluksowej w Polsce. Materiały IX Warszawskich Spotkań Gastroenterologicznych, Warszawa 2003.
4. Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C i wsp. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. *The European Rabeprazole Study Group. Dig Dis Sci* 2000; 45: 845-853.
5. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 277-288.
6. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1050-1061.
7. Nilsson M, Johnsen R, Ye W i wsp. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1730-1735.
8. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P i wsp. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
9. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS i wsp. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1487-1493.
10. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW i wsp. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper GI malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1045-1052.

11. Dent J, Becher A, Sung J i wsp. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 863-873.
12. Lundell L, Dent J, Bennett J i wsp. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
13. Higuchi D, Sugawa C, Shah SH i wsp. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: A 10-year experience in an urban emergency hospital. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 836-842.
14. Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R i wsp. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 66: 219-224.
15. Kuipers EJ, Spaander MC. Natural history of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1997-2004.
16. Weusten B, Bisschops R, Coron E i wsp. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198.
17. Decalmer S, Stovold R, Houghton LA i wsp. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest* 2012; 142: 958-964.
18. Ormseth EJ, Wong RK. Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2812-2817.
19. Veerman EC, Valentijn-Benz M, Nieuw Amerongen AV. Viscosity of human salivary mucins: effect of pH and ionic strength and role of sialic acid. *J Biol Buccale* 1989; 17: 297-306.
20. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E i wsp. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-1029.
21. Vaezi MF, Sifrim D. Assessing old and new diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 289-301.
22. Numans ME, Liu J, de Wit NJ i wsp. Short-term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-527.
23. Roman S, Gyawali CP, Savarino E i wsp. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1-15.
24. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK i wsp. Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double-blind placebo controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000; 16: 663-638.
25. Lee D, Lee KJ, Kim KM i wsp. Prevalence of asymptomatic erosive esophagitis and factors associated with symptom presentation of erosive esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 906-912.
26. Vaezi M, Hicks D, Abelson T, Richter J. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 333-344.
27. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 1019-1024.
28. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
29. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H i wsp. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 175-182.e1-e3.
30. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2307-2312.
31. Gomes DC, Dantas RO. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2014; 51: 217-220.
32. Kim J, Oh SW, Myung SK i wsp. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014; 27: 311-317.
33. Ireland CJ, Thompson SK, Laws TA, Esterman A. Risk factors for Barrett's esophagus: a scoping review. *Cancer Causes Contr* 2016; 27: 301-323.
34. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-971.
35. Mone I, Kraja B, Bregu A i wsp. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus* 2016; 29: 794-800.
36. Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 107-111.
37. Collings KL, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S i wsp. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 730-735.
38. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J i wsp. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989; 261: 3599-3601.
39. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y i wsp. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep* 2014; 37: 1809-1815.
40. Kang JH, Kang JY. Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations. *Therap Adv Chronic Dis* 2015; 6: 51-64.
41. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ i wsp. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1585-1591.
42. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M i wsp. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1058-1064.
43. Rohof WO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1101-1107.
44. Manabe N, Haruma K, Ito M i wsp. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with non-erosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; 25: 373-380.
45. Savarino E, Pace F, Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 631-642.
46. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegard A, Bjornsson ES. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818777943.

47. Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Medicine* 2017; 15: 36.
48. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35-48
49. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risk for many users. *Arch Intern Med* 2010; 170: 747-748.
50. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086-2100.
51. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG i wsp. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50.
52. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010; 363: 2114-2123.
53. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR i wsp. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1541-1545.
54. Katz MH. Opportunities to decrease inappropriate uses of proton pump inhibitors: Comment on "Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate". *Arch Intern Med* 2011; 171: 1004-1005.
55. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV i wsp. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 613-619.
56. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 690-696.
57. Dąbrowski A. Leki prokinetyczne w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Gastroenterol Prakt* 2011; 3: 47-56.
58. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E i wsp. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-390.
59. <http://urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/metoklopramid-aktualizacja-wskazan-i-dawkowania-w-celuzminimalizowania-ryzyka-wystapienia-dzialan-niepozadanych-glownie-neurologicznych>
60. Mayor MA, Fernando HC. Endoluminal approaches to gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2018; 28: 527-532.
61. Tack J, Camilleri M, Chang L i wsp. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-767.
62. Mushiroda T, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastrokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1231-1237.
63. Chojnacki J. Itopryd w leczeniu zaburzeń kinetyki przewodu pokarmowego. *Prz Gastroenterol* 2011; 6: 139-145.
64. Ambrish T, Rahul M. Itopride: an updated review of its pharmacological properties and use as a prokinetic. *Internat J Institut Pharm Life Scien* 2013; 3: 13-19.
65. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E i wsp. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-390.
66. Tadashi T, Takaharu S, Fujie M i wsp. Stimulatory action of Itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Therapeut* 2003; 306: 787-793.
67. Kakiuchi M, Saito T, Ohara N i wsp. Pharmacological evaluation of itopride hydrochloride with regard to drug induced arrhythmia. *Jpn Pharmacol Ther* 1997; 25: 822-827.
68. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K i wsp. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 99-105.
69. Waleed FE, Samya AF, Hanaa F i wsp. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 350-356.
70. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R i wsp. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14272-14279.
71. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2018; 12: 7-16.
72. Hawasli A, Sadoun M, Meguid A i wsp. Laparoscopic placement of the LINX® system in management of severe reflux after sleeve gastrectomy. *Am J Surg* 2019; 217: 496-499.
73. Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2013; 26: 27-36.
74. Domingues G, Moraes-Filho JPP, Fass R. Refractory heartburn: a challenging problem in clinical practice. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 577-582.
75. Yadlapati R, DeLay K. Proton pump inhibitor – refractory gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2019; 103: 15-27.