

Michał Lipiński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, CSK MSWiA w Warszawie

# Różne oblicza choroby refluksowej przełyku wymuszają indywidualne podejście do pacjenta. Czym dysponujemy?

Different types of gastroesophageal reflux disease manifestations require individual approach to management. What solutions do we have?

## Streszczenie

Indywidualizacja terapii jest często niezbędnym elementem leczenia choroby refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease – GERD*), która może przyjmować bardzo zróżnicowaną postać kliniczną. Pacjenci w zależności od zgłaszanych dolegliwości powinni być diagnozowani wybranymi metodami, czasami również endoskopowymi, aby zaproponowane w konkretnym przypadku leczenie było optymalne. W ciągu ostatnich trzech dekad terapia inhibitorami pompy protonowej była uznawana za podstawowy element leczenia GERD. Ostatnio w sposób znaczący wzrosła świadomość skutków ubocznych tej grupy leków. W artykule omówiono najnowsze doniesienia dotyczące optymalizacji i indywidualizacji strategii leczenia GERD.

## Słowa kluczowe

choroba refluksowa przełyku, inhibitory pompy protonowej, zespoły przełykowe, zespoły pozaprzełykowe

## Abstract

Individual approach to gastroesophageal reflux disease (GERD) management is key for successful treatment of this disease which may manifest a diversified group of clinic symptoms. Depending on the symptoms presented by patients, GERD should be diagnosed with relevant methods including endoscopy and/or diagnostic tests, to better determine the variation of the disease and optimize treatment. Over the past three decades proton pump inhibitors (PPI) have been considered the mainstay of treatment for GERD. However, recently there has been an increasing consciousness regarding the side effects of the PPI. This article describes the most recent study results regarding optimal and individualized management strategies for GERD.

## Key words

gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, esophageal syndromes, extraesophageal syndromes

## Pandemiczna rzeczywistość

Pandemia wirusa SARS-CoV-2 narzuciła lekarzom konieczność pomocy pacjentom zgłaszającym różne dolegliwości ze strony układu pokarmowego ze wszystkimi ograniczeniami wynikającymi z wprowadzonych restrykcji epidemicznych. Zdecydowanie nie ułatwia to prowadzenia właściwej i szczegółowej diagnostyki, a tym samym utrudnia stosowanie indywidualnego podejścia terapeutycznego.

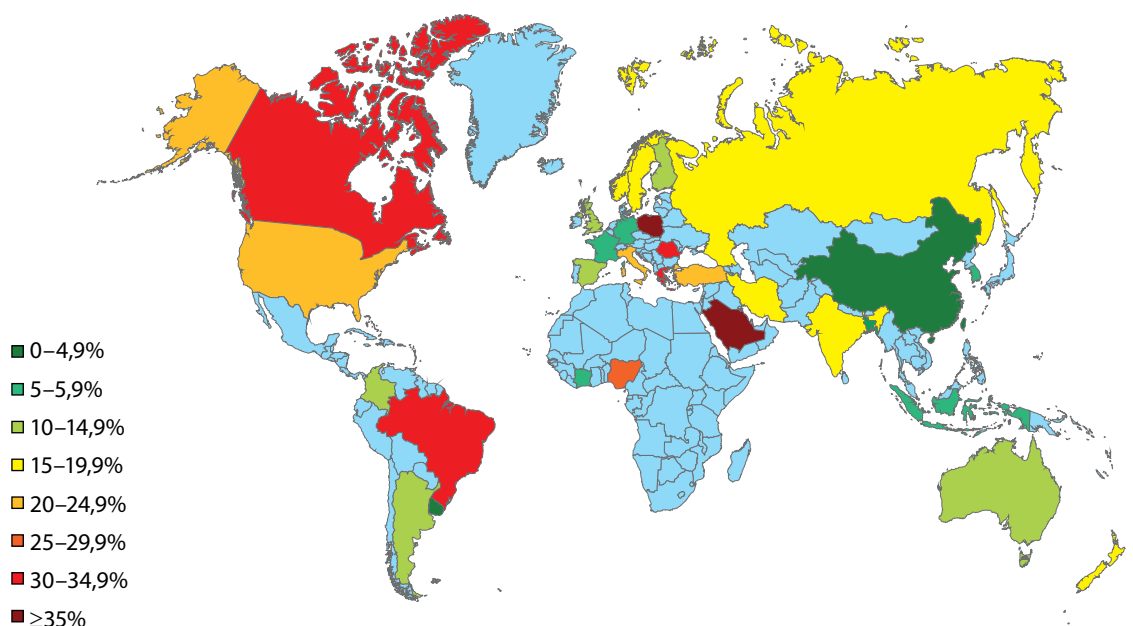
Sytuacja epidemiczna wykreowała nową rzeczywistość, w której poza trudnościami prywatnymi musimy zmierzyć się z problemami zdrowotnymi chorych, które są nam znane od wielu lat. Chorobą z zakresu gastroenterologii, która należy do jednych z najczęściej występujących w populacji ogólnej, jest choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD). W 2020 r. opublikowano wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą oceniającego częstość występowania GERD na świecie, według którego problem ten może dotyczyć ponad 35% polskiej populacji (ryc. 1) [1]. Taki odsetek to jeden z najwyższych zanotowanych na świecie. Wyniki te są o tyle niepokojące, że na podstawie analizy przeprowadzonej przez Kim i wsp. GERD to istotny czynnik ryzyka nie tylko raka krtani [2], lecz także – jak pokazały wcześniejsze badania – innych nowotworów głowy i szyi [3].

Zaprezentowane w czasie organizowanej przez PMR konferencji „Forum prywatnej opieki medycznej” wyniki badań ujawniły, że w ostatnim czasie 22% poproszonych o opinię osób skorzystało

z telemedycyny. Co warto podkreślić, w trakcie zdecydowanej większości takich teleporad (75%) zgłaszany przez pacjenta problem został rozwiązany, a pacjent nie wymagał ponownej konsultacji z lekarzem. Co ciekawe, 79% badanych osób stwierdziło, że skorzysta z teleporad tak samo lub częściej w przyszłości [4].

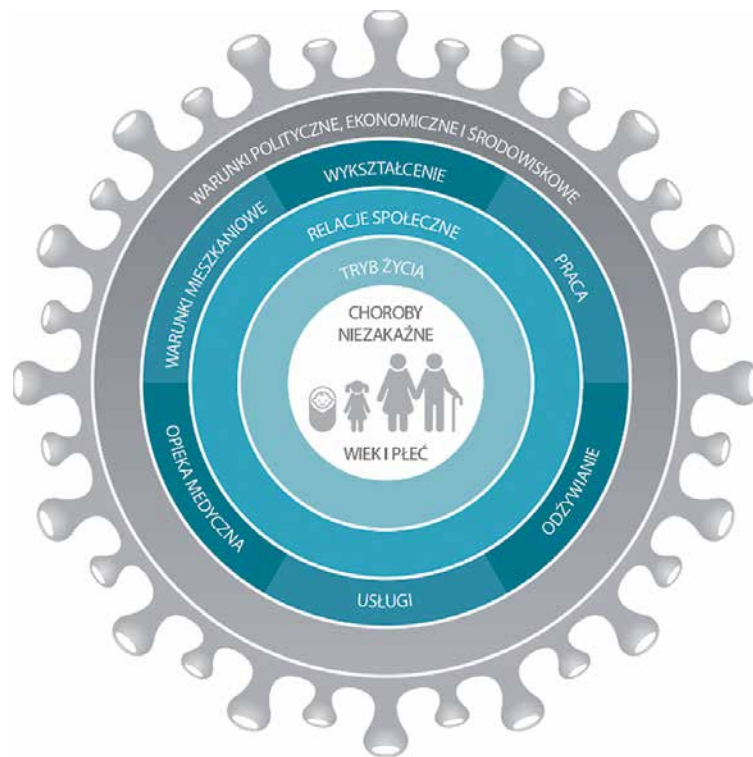
Przeprowadzone obserwacje dotyczące występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z COVID-19 wykazały, że mogą one wystąpić nawet u 39,6% zakażonych [5, 6]. Wśród nich dominują: nudności, biegunka, utrata apetytu, bóle brzucha, odbijania i wymioty. Opiswane zjawisko dodatkowo komplikuje i znacznie utrudnia postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów zgłaszających dolegliwości ze strony układu pokarmowego w okresie pandemii.

Doniesienia, że ryzyko zgonu w przebiegu COVID-19 jest szczególnie wysokie wśród pacjentów z takimi chorobami towarzyszącymi, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy przewlekłe choroby płuc [7], pozwalają nam patrzeć na aktualny problem nie tylko jako pandemię, ale też syndemię. Syndemia to pojęcie stworzone w latach 90. XX w. Dotyczy opisu relacji pomiędzy chorobami i czynnikami ryzyka lub też chorobami współistniejącymi. Najczęściej, choć nie zawsze są to interakcje niekorzystnie wpływające na przebieg chorób i negatywnie wpływające na ostateczne rokowanie. Co ciekawe, syndemia rozumiana jest nieco szerzej, uwzględnia bowiem również skutki kryzysu ekonomicznego, politycznego



Rycina 1. Częstość występowania choroby refluksowej na świecie [1]

Źródło: Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU i wsp. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814 (Creative Commons Attribution 4.0 International License).



**Rycina 2.** Syndemia i biosocjalna koncepcja zdrowia

Źródło: Reprodukacja z: Bamba C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* 2020; 74: 964-968.

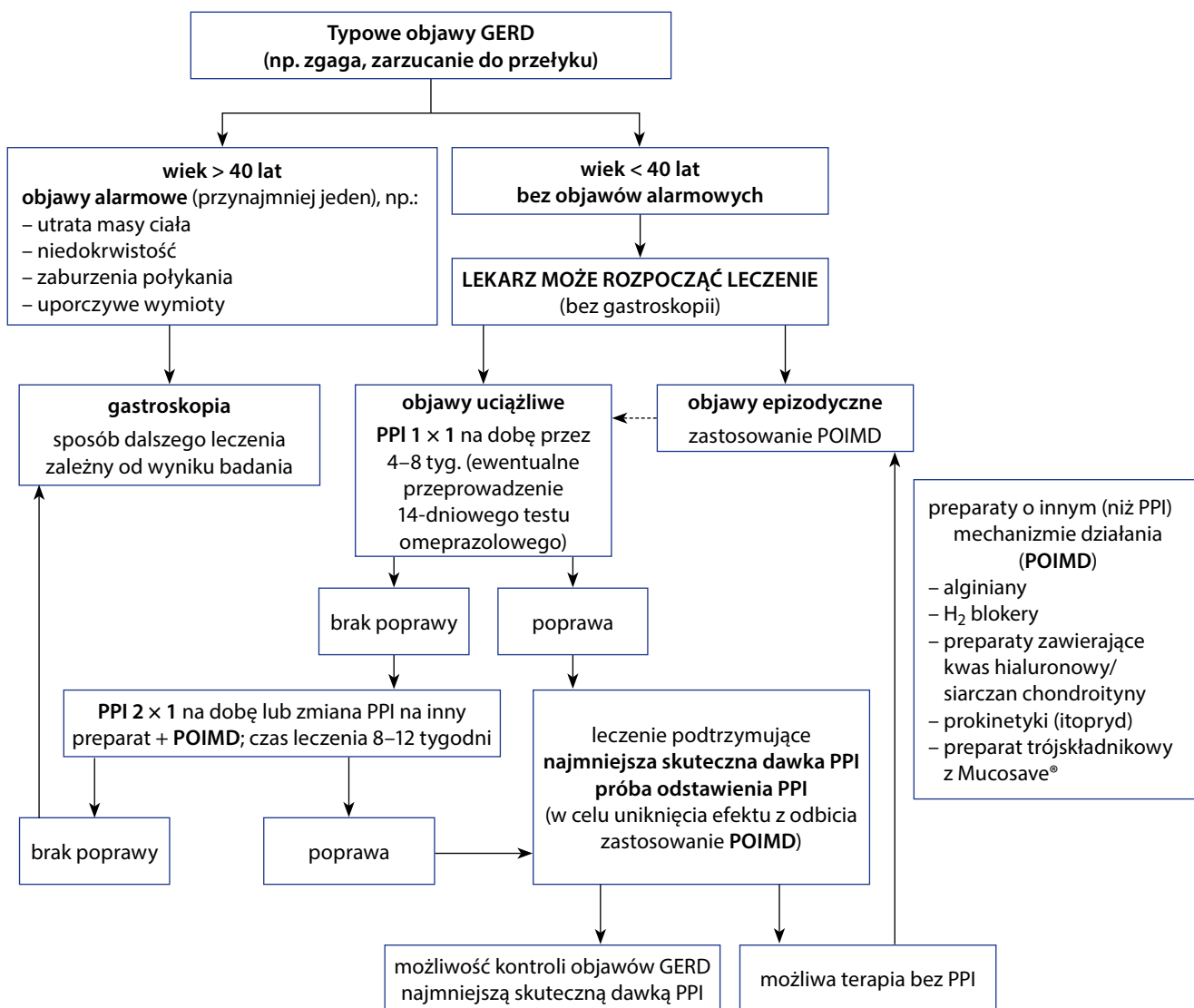
i społecznego, które w konsekwencji powodują pogorszenie rozpoznawalności i gorszą kontrolę leczonych już wcześniej chorób (ryc. 2). Mechanizm występujący w czasie syndemii tłumaczy zatem zaostrenie przebiegu innych chorób niezakaźnych [8]. Jest to szczególnie ważne w obliczu doniesień, że GERD występuje także w przebiegu wielu chorób ogólnoustrojowych, a często towarzyszy właśnie cukrzyca [9].

### Definicja i klasyfikacje choroby refluksowej przełyku

Czy w przypadku każdego zgłoszonego przez pacjenta epizodu zgagi możemy go utożsamiać z refluksiem i rozpoznawać GERD? Jak pokazuje analiza pH-metryczna zdrowych osób występowanie około 20 epizodów refluksów na dobę nie dłuższych niż 5 minut w ciągu dnia mieści się jeszcze w szeroko rozumianej normie i są to zjawiska fizjologiczne. Jeśli natomiast na skutek cofania się treści pokarmowej dochodzi do istotnego pogorszenia jakości życia i/lub patologiczne zarzucanie treści z żołądka do przełyku powoduje uszkodzenie jego śluzówki, możemy rozpoznać GERD. Wyróżnia się postać nadżerkową i postać nienadżerkową tego schorzenia. Podstawowym narzędziem diagnostycznym różniącym obie postaci jest gastroscopia.

W diagnostyce i różnicowaniu GERD, poza dokładnym wywiadem, badaniem fizykalnym i wykonaniem w wybranych przypadkach badań laboratoryjnych, przed ewentualnym skierowaniem pacjenta na badania endoskopowe należy uwzględnić wiek chorego, a także występowanie tzw. objawów alarmowych (ryc. 3). Wystąpienie przynajmniej jednego z objawów alarmowych wiąże się z koniecznością poszerzenia diagnostyki i wykonania gastroscopii niezależnie od wieku pacjenta. Podsumowując, GERD możemy zdiagnozować na podstawie typowych objawów klinicznych, takich jak zgaga i regurgitacje, pogarszających jakość życia pacjenta bądź nieprawidłowego obrazu badania endoskopowego, histologicznego i/lub odpowiednich parametrów pochodzących z badania pH-metrii z impedancją.

W codziennej praktyce przydatny jest test z inhibitorem pompy protonowej (*proton pump inhibitor* – PPI). Polega on na zaleceniu podawania standardowej dawki leku przez 14 dni u pacjentów z typowymi objawami zespołów przełykowych. Ustąpienie zgłaszanych wcześniej dolegliwości o co najmniej 50% potwierdza rozpoznanie i pozwala na kontynuowanie terapii oraz jej ewentualną późniejszą modyfikację. W około 40% przypadków takie postępowanie nie przynosi jednak pozytywnych



Rycina 3. Postępowanie lekarskie w przypadku typowych objawów choroby refluksowej przełyku

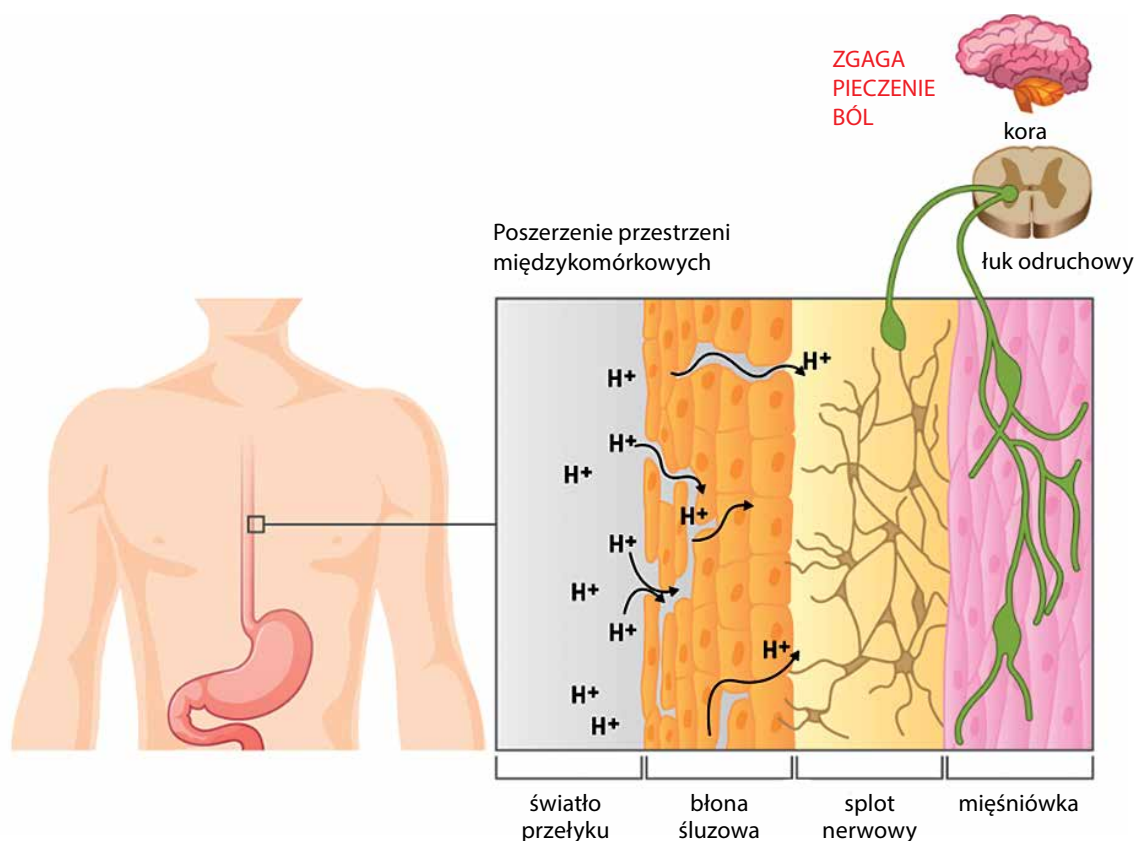
rezultatów. Wówczas uzasadnione jest okresowe przyjmowanie dwóch dawek standardowych PPI dziennie. Należy zaznaczyć, że w każdym przypadku nieskuteczności PPI lub tylko częściowego ustąpienia objawów powinno się rozważyć możliwość innej niż GERD przyczyny zgłaszanych dolegliwości (rak przełyku, rak żołądka, eozynofilowe zapalenie przełyku, grzybica przełyku, choroba niedokrwienności serca, rak krtani). W takiej sytuacji dalsze zwiększanie dawki PPI jest nie tylko nieuzasadnione, ale może się wiązać z wydłużeniem czasu postawienia właściwej diagnozy i wdrożeniem odpowiedniego leczenia. Istnieje wówczas konieczność poszerzenia diagnostyki m.in. o gastroscopię, pH-metrię z impedancją i ewentualne konsultacje specjalistyczne [9]. W tym miejscu należy bardzo wyraźnie zaznaczyć, że pandemia – z uwagi na współistniejące ograniczenia dostępu do świadczeń medycznych – niesie ze sobą realne zagrożenie niezdiagnozowania wczesnych etapów chorób nowotworowych układu

pokarmowego, których pierwszym objawem mogą być właśnie objawy sugerujące GERD [10].

### Etiopatogeneza choroby refluksowej przełyku

Z uwagi na główny temat tej pracy, czyli możliwość indywidualizacji leczenia, niezwykle ważne jest omówienie patogenezy GERD, która jest złożona i wieloczynnikowa. Wśród głównych przyczyn powstawania GERD wymienia się [9]:

- dysfunkcję czynności motorycznej dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES),
- zaburzenie anatomii i fizjologii połączenia przełykowo-żołądkowego,
- spowolnienie opróżniania żołądka,
- nadwrażliwość trzewną,
- zjawisko, na które w ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę, czyli stan i funkcjonowanie bariery i oporności nabłonkowej w przełyku.



Rycina 4. Mechanizm powstawania takich objawów przełykowych, jak zgaga, pieczenie, ból

Za funkcjonowanie bariery i oporności nabłonkowej odpowiadają połączenia międzykomórkowe zapewniające integralność tkankową, która może zostać uszkodzona przez różne substancje toksyczne, m.in. kwas solny, pepsynę czy żółć. Zjawisko to tłumaczy obecność zmian histologicznych w obu postaciach GERD – nadżerkowej i nienadżerkowej. Badania histologiczne pobranych wycinków niezależnie od postaci choroby ujawniają martwicę, nadżerki, nacieki z komórek zapalnych, ale przede wszystkim objaw kluczowy w zrozumieniu mechanizmów powstawania objawów GERD, czyli poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych (ryc. 4) [11]. Upośledzenie integralności błony śluzowej jest jednym z możliwych powodów oporności GERD na PPI [12].

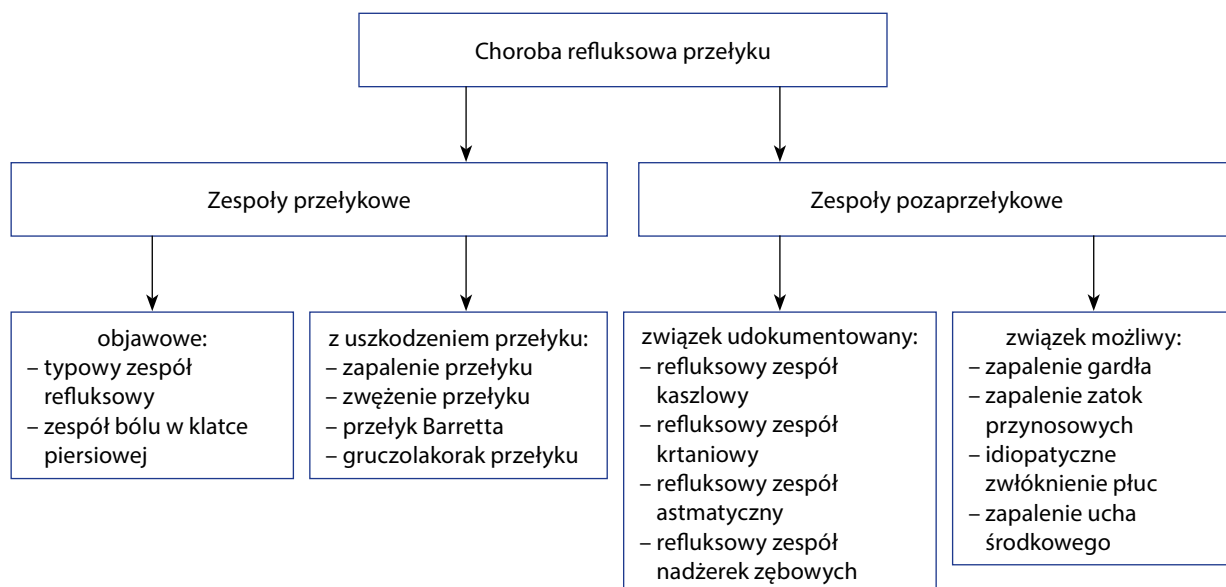
### Obraz kliniczny choroby refluksowej przełyku

Objawy GERD zostały podzielone na przełykowe i pozaprzełykowe (ryc. 5). Wśród objawów przełykowych wyróżnia się typowy zespół refluksowy i zespół bólu w klatce piersiowej oraz zespoły przebiegające z uszkodzeniem przełyku jako powikłaniami choroby (zapalenie i zwężenie przełyku, przełyk Barretta, gruczolakorak przełyku). Objawy pozaprzełykowe są zdecydowanie trudniejsze w diagnostyce, a ich pewny związek z GERD został udokumentowany tylko

w części przypadków. Wystarczająco udowodnione, aby uznać je za pewne, są takie zespoły GERD, jak: refluksowy zespół kaszlowy, krtaniowy, astmatyczny i nadżerek zębowych. Wątpliwy natomiast jest nadal związek GERD z zapaleniem gardła, zatok przynosowych, idiopatycznym zwłóknieniem płuc i zapaleniem ucha środkowego.

Najbardziej typowe objawy GERD to zgaga, pieczenie i palenie za mostkiem, regurgitacje, nudności i odbijania. Co warto podkreślić, objawem GERD mogą być również bóle w nadbrzuszu. Ciekawa wydaje się obserwacja, że u chorych powyżej 65. roku życia rzadziej występują klasyczne objawy GERD – zgaga i regurgitacje, a choroba częściej objawia się nietypowo z dominującymi wymiotami i utratą apetytu. Zwraca się również uwagę na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg GERD u pacjentów w wieku podeszłym, pomimo częściej spotykanych w tym wieku zmian zapalnych typowych dla tej choroby. Przyczyn takiego zjawiska upatruje się w zmniejszonej kwaśności refluksatu i zaburzonej percepcji objawów [9, 13].

Ponieważ GERD jest chorobą o bardzo bogatej symptomatologii, w naszej codziennej praktyce często spotykamy się z trudnościami związanymi z decyzją dotyczącą podjęcia kroków diagnostyczno-terapeutycznych. Z jednej strony lekarz jest świadomy istniejącego ryzyka przeoczenia poważnych



**Rycina 5.** Klasyfikacja choroby refluksowej przełyku

Źródło: Reprodukacja z: Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019; 5: 245-265.

schorzeń, z drugiej nie chce narażać pacjenta na niepotrzebną diagnostykę (szczególnie w dobie pandemii) i nieskuteczną, a czasem wręcz szkodliwą farmakoterapię.

### Indywidualizacja terapii choroby refluksowej przełyku

Celem pracy nie jest szczegółowe omówienie zasad terapii GERD w warunkach gabinetu lekarza POZ, bo takie postępowanie zostało już wyczerpująco omówione w wytycznych z 2019 r. [9]. Mając jednak świadomość, jak różny obraz kliniczny może prezentować chory z GERD, istnieje potrzeba indywidualnego podejścia terapeutycznego. Praktyka lekarska pokazuje zarazem, jak często zdarzają się sytuacje, w których trudno jest ująć pacjenta z objawami GERD w ramy wytycznych.

Inhibitory pompy protonowej mają utrwaloną pozycję na rynku i udowodnioną skuteczność w chorobach kwasozależnych. Leki z tej grupy należą do najczęściej stosowanych w GERD. Dość szybko od wprowadzenia stały się podstawową grupą leków stosowanych w GERD zarówno w postaci nadżerkowej, jak i nienadżerkowej. Jednocześnie należy zaznaczyć, że przeprowadzone badania pokazują, że PPI łagodzą objawy u około 57–80% pacjentów z postacią nadżerkową i u około 50% z postacią nienadżerkową [14]. Na uwagę zasługuje również obserwowana mniejsza skuteczność PPI w objawach pozaprzełykowych GERD.

W ciągu 25 lat stosowania PPI w GERD pojawiały się kolejne prace opisujące postać GERD oporną na leczenie tą grupą leków. Aktualnie odsetek chorych

z GERD oporną na leczenie PPI szacuje się na 20–30% [12, 15]. Postać GERD oporną na PPI definiuje się jako obecność utrzymujących się uciążliwych objawów GERD pomimo prowadzonej w sposób optymalny terapii PPI. Za taką optymalną terapię uważa się stosowanie podwójnej dawki standardowej PPI przez 8 tygodni [16]. Warto podkreślić, że o pojęciu oporności GERD na PPI można mówić pod warunkiem upewnienia się, że pacjent przyjmował leki zgodnie z zaordynowanym schematem. Jak pokazały badania, 54% pacjentów przyjmuje PPI niewłaściwie [17, 18]. Głównym błędem popełnianym przez pacjentów było niestosowanie się do zasady przyjmowania leków z tej grupy 30–60 minut przed posiłkiem. Warto jeszcze raz zaznaczyć, że terapia proponowana naszym pacjentom musi być jak najbardziej bezpieczna. Dotyczy to głównie pacjentów, u których PPI zostają zlecane długoterminowo, bez istniejących ewidentnych wskazań do ich stosowania. Spośród bardzo szerokiego spektrum działań niepożądanych PPI z praktycznego punktu widzenia szczególne znaczenie ma zwiększenie ryzyka wystąpienia zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO). Dysbioza i zespół SIBO mogą pojawić się już po kilku tygodniach stosowania PPI [19], przy czym ryzyko takiego powikłania wzrasta wraz z czasem trwania terapii PPI.

Bezpieczeństwo stosowania PPI w aspekcie pandemii wirusa SARS-CoV-2 należy oceniać na podstawie pojawiających się w ostatnich miesiącach wyników badań. Almarino i wsp. opublikowali badania przeprowadzone na dużej grupie pacjentów,

w których jednoznacznie udowodnili, że terapia PPI może w znaczący sposób zwiększać ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i co ciekawe, ryzyko to jest zdecydowanie większe, gdy PPI przyjmowane są dwa razy na dobę w porównaniu z przyjmowaniem tych leków w jednej dawce dobowej [20]. Inne badanie, którego wyniki opublikowano w ostatnich miesiącach, wskazuje na znaczący wzrost ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u osób przyjmujących PPI [21].

Przedstawione powyżej fakty jednoznacznie potwierdzają, że PPI – mimo że ciągle stanowią stały element farmakoterapii GERD – zawsze muszą być rekomendowane tylko w konkretnych wskazaniach i przez odpowiedni czas. Leki te nie stanowią też *panaceum* na wszystkie choroby zależne od kwasu, w tym również na GERD. Powodem tego jest chociażby dobrze znane nam od wielu lat zjawisko występujące w tej chorobie, kiedy to zarzucany refluksat nie ma odczynu kwaśnego. Jak się ocenia 25–30% GERD to refluks niekwaśny, ale istnieją doniesienia, że ten odsetek może być większy i wynosić nawet 50% [22]. Tłumaczy to, dlaczego stosując leki hamujące wydzielanie kwasu solnego (PPI, blokery receptora H<sub>2</sub>), a także preparaty neutralizujące kwas, nie uzyskuje się spodziewanej skuteczności w wielu przypadkach GERD wymagających farmakoterapii. W refluksach mieszanych poza kwasem solnym ważną rolę w uszkodzeniu przełyku odgrywają kwasy żółciowe i pepsyna [23]. W ramach indy-

widualizacji leczenia GERD pojawia się naturalna potrzeba zastosowania preparatu, którego skuteczność nie będzie uzależniona od odczynu refluksatu. W ostatnich dekadach na rynku pojawiły się wyroby medyczne i leki, których powód rekomendacji w leczeniu GERD nie ogranicza się tylko do hamowania wydzielania lub neutralizacji kwasu solnego (tab. 1).

### Co nowego?

W nawiązaniu do podanych powyżej informacji i uwzględniając aktualną sytuację epidemiczną, warto zaznaczyć, że w 2020 r. pojawił się na polskim rynku wyrób medyczny, którego skład wychodzi naprzeciw faktycznym potrzebom terapeutycznym i umożliwia w znacznym zakresie ich indywidualizację. W skład opisywanego wyrobu medycznego wchodzi: alginian sodu, węglan wapnia i kompleks Mucosave<sup>®</sup>, który wykazuje właściwości mukoadhezyjne wobec błony śluzowej żołądka i przełyku. Mucosave<sup>®</sup> to opatentowany ekstrakt z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej. Związek ten łączy działanie mukoadhezyjne polisacharydów z protekcyjnym działaniem polifenoli. Nawiązując do tematu artykułu i mając na uwadze złożony patomechanizm GERD, indywidualne podejście terapeutyczne do pacjenta staje się koniecznością. Zróżnicowane leczenie poszczególnych postaci choroby stanowi klucz do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. Opisywany trójskładnikowy preparat wydaje się interesującą

**Tabela 1.** Zestawienie leczenia farmakologicznego GERD uwzględniające mechanizmy działania [9, 24–28]

Leczenie farmakologiczne	Mechanizmy działania					
	hamowanie wydzielania kwasu solnego	neutralizacja kwasu solnego	pobudzenie motoryki żołądka i jelit	tworzenie mechanicznej bariery dla refluksatu w formie „tratwy”	ochrona przełyku (bioadhezja)	ochrona żołądka (bioadhezja)
PPI	V					
H <sub>2</sub> blokery	V					
preparaty neutralizujące kwas solny (alkalia)		V				
alginiany				V	V	V
prokinetyki			V			
preparat kwasu hialuronowego, siarczanu chondroityny i Poloxameru 407					V	
preparat trójskładnikowy: alginian sodu, węglan wapnia, Mucosave <sup>®</sup>		V		V	V	V

propozycją terapeutyczną w GERD, ponieważ mimo tego, że jest zarejestrowany jako wyrób medyczny, został poddany szczegółowej ocenie w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą [24]. Populację, którą objęto badaniem, stanowili pacjenci z nienadżerkową postacią GERD, którzy przez 14 dni poprzedzających badanie nie przyjmowali PPI, preparatów neutralizujących kwas solny ani alginianów. Narzędziami pomocnymi w ocenie badanych pacjentów były GERD-HRQoL (*Health-Related Quality of Life Score*) i GSAS (*Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale*). Dodatkowo autorzy pracy porównywali liczbę epizodów zgagi i regurgitacji w badanej grupie, które występowały w ciągu 7 dni przed i po 60-dniowym okresie leczenia. Dokonana analiza porównawcza wszystkich ocenianych parametrów wykazała skuteczność badanego związku, natomiast różnice skuteczności w porównaniu z grupą placebo były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ). Warto zauważyć, że w opisywanym badaniu udowodniono też wyjątkowo korzystny profil bezpieczeństwa badanej substancji. Początkowo w Polsce opisywany wyrób medyczny był dostępny tylko w postaci tabletek, jednak w poszczególnych postaciach klinicznych GERD zdecydowanie lepsza jest zawieszina uzyskiwana po rozpuszczeniu zawartości saszetki. Taka postać pojawiła się niedawno na polskim rynku. Wieloskładnikowy charakter preparatu (alginianu sodu, węgla wapnia, Mucosave®) uwzględnia złożony patomechanizm GERD i zwiększa szanse na uzyskanie korzystnej odpowiedzi klinicznej niezależnie od pH reflusatu i bez względu na to, jaki odcinek przełyku jest na niego narażony. Postać zawiesiny ma podwójną w porównaniu z tabletkami dawkę Mucosave® i dzięki właściwościom mukoadhezyjnym i mukoprotekcyjnym może przynieść korzystny skutek terapeutyczny również w leczeniu objawów refluksu krtaniowo-gardłowego. Skład i udowodnione bezpieczeństwo preparatu umożliwiają rekomendację opisywanego wyrobu medycznego także przy epizodycznie występujących objawach, gdy celem jest również szybka eliminacja symptomów. Brak interakcji z innymi lekami powoduje, że znajduje on zastosowanie w monoterapii lub jako terapia dodana, np. przy niewystarczającym kontrolowaniu objawów nocnych.

### Podsumowanie

Pojawienie się na polskim rynku nowych preparatów wykazujących działanie plejotropowe, których skuteczność nie zależy od pH reflusatu i których

mechanizm działania uwzględnia niezmiernie ważną rolę wzmocnienia bariery śluzówkowej, może być pomocne w wielu trudnych klinicznie sytuacjach dotyczących leczenia GERD. Nie bez znaczenia jest też to, że związki działające ochronnie na błonę śluzową, w tym alginiany, są rekomendowane u pacjentów po zakończeniu okresowego leczenia PPI. Dobrym rozwiązaniem może być zastosowanie tych mechanizmów łącznie, np. w jednym preparacie. To połączenie może eliminować też objawy epizodyczne i wydłużać okresy remisji, przy szacowanej na 80% nawrotowości GERD. Pomimo zauważalnego postępu w rozumieniu procesów składających się na patomechanizm tej choroby, który przekłada się na pojawienie się nowych preparatów pomocnych w leczeniu, ciągle istnieje potrzeba przeprowadzania badań naukowych na dużych populacjach pacjentów, pozwalających na kompleksową ocenę kliniczną pacjentów cierpiących na GERD.

### Piśmiennictwo

1. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU i wsp. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814.
2. Kim SY, Park B, Lim H i wsp. Increased risk of larynx cancer in patients with gastroesophageal reflux disease from a national sample cohort. *Clin Otolaryngol* 2019; 44: 534-540.
3. Riley CA, Wu EL, Hsieh MC i wsp. Association of gastroesophageal reflux with malignancy of the upper aerodigestive tract in elderly patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144: 140-148.
4. <https://private-healthcare-forum.com/> (dostęp z dnia: 19.10.2020).
5. Zhang JJ, Dong X, Cao YY i wsp. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75: 1730-1741.
6. Poggiali E, Ramos PM, Bastoni D i wsp. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 infection. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7: 001632.
7. Zhou F, Yu T, Du R i wsp. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062.
8. Gravlee CC. Systemic racism, chronic health inequities, and COVID-19: a syndemic in the making? *Am J Hum Biol* 2020; 32: e23482.
9. Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby reflusowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019; 5: 245-265.
10. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: a systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102972.
11. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM i wsp. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 13-22.



12. Yadlapati R, DeLay K. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Med Clin North Am* 2019; 103: 15-27.
13. 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.
14. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2018; 12: 7-16.
15. Hsu PI, Lu CL, Wu DC i wsp. Eight weeks of esomeprazole therapy reduces symptom relapse, compared with 4 weeks, in patients with Los Angeles grade A or B erosive esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 859-866.e1.
16. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF i wsp. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 980-986.
17. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J i wsp. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477.
18. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9-S31.
19. Compare D, Pica L, Rocco A i wsp. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 380-386.
20. Almaro CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1707-1715.
21. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ i wsp. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2020; doi: 10.1136/gutjnl-2020-322248.
22. Sharma N, Agrawal A, Freeman J i wsp. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 521-524.
23. Katz PO. Review article: the role of non-acid reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1539-1551.
24. Alecci U, Bonina F, Bonina A i wsp. Efficacy and safety of a natural remedy for the treatment of gastroesophageal reflux: a double-blinded randomized-controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 2581461.
25. Smart JD, Kellaway IW, Worthington HE. An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 295-299.
26. Woodland P, Lee C, Duraisamy Y i wsp. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 535-543.
27. Savarino V, Pace F, Scarpignato C; Esoxx Study Group. 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.
28. Rizza L, Frasca G, Nicholls M i wsp. Caco-2 cell line as a model to evaluate mucoprotective properties. *Int J Pharm* 2012; 422: 318-322.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Michał Lipiński  
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii  
 z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób  
 Zapalnych Jelit  
 CSK MSWiA w Warszawie  
 ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa  
 tel. +48 22 508 12 40  
 e-mail: michal7lipinski@yahoo.com