

Tomasz Wocial

Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Istotne problemy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby refluksowej przełyku

Challenges in the diagnosis and treatment of gastro-esophageal reflux disease

STRESZCZENIE

Istotnym problemem w leczeniu choroby refluksowej przełyku jest nieskuteczność standardowej dawki inhibitorów pompy protonowej (IPP), która dotyczy 10–40% chorych. Częstoą przyczyną braku efektu leczenia jest słaba współpraca chorych i nieprzestrzeganie zasad stosowania leków. Zamiana jednego IPP na inny lub podwojenie jego dawki dobowej mogą być skuteczne u części chorych. W pozostałych przypadkach można wykorzystać nowe IPP o dłuższym czasie działania. U osób ze zgagą oporną na IPP należy rozważyć leczenie inhibitorami receptora H₂, baklofenem, akupunkturą lub toksyną botulinową wstrzykiwaną endoskopowo w okolicę odźwiernika, jednak każda z tych metod ma poważne ograniczenia. Mimo niewystarczającej skuteczności leczenia, choroba refluksowa rzadko ulega progresji od postaci objawowych do zapalenia i zwężenia przełyku oraz metaplazji Barretta, nawet w trakcie 20-letniej obserwacji. Nadal trwają poszukiwania optymalnego sposobu potwierdzenia związku obja-

wów z refluksom. Badanie mikroskopowe wycinków z przełyku wykazuje poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych pod wpływem refluksu, rezonans czynnościowy mózgu może potwierdzić nadwrażliwość trzewną przełyku, a manometria przełyku o wysokiej rozdzielczości w połączeniu z rezonansem magnetycznym żołądka kompleksowo ocenia wydolność anatomicznej bariery antyrefluksowej. Metodą z wyboru jest jednak nadal całodobowe monitorowanie pH i impedancji w przełyku, które poza oceną związku objawów z refluksom umożliwia pośredni pomiar jego objętości poprzez ustalenie proksymalnego zasięgu w przełyku. Ostateczne określenie znaczenia objętości refluksu pozwoli w przyszłości na zrozumienie mechanizmów powstawania objawów, a jej bezpośredni pomiar będzie podstawą oceny skuteczności leczenia choroby refluksowej przełyku.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 71–80

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, zgaga oporna na leczenie, objętość refluksu, inhibitory pompy protonowej

ABSTRACT

Patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) who do not respond to proton pump inhibitors (PPI) given once daily are very common. Compliance and dosing time should be assessed in all of these patients, then doubling the PPI dose or switching to another PPI could be an attractive therapeutic strategy. There are also two novel PPIs which act for a longer period of time. In patients with persistent heartburn the addition of histamine H₂ receptor antagonist, baclofen, acupuncture or intrapyloric botulinum toxin injection could be helpful. Data suggest

that while subjects may sometimes progress from non-erosive disease to erosive esophagitis, stricture, or Barrett's metaplasia, the reported rates of progression are relatively low over a 20-year period. Management of GERD requires a high level of certainty about the initial diagnosis, but there is still a lack of a gold standard to confirm that reflux is the cause of symptoms. Esophageal histology can reveal dilatations of intercellular spaces caused by reflux, functional magnetic resonance of the brain can diagnose visceral hypersensitivity of the esophagus, and a combination of high-resolution manometry with gastric magnetic resonance imaging can determine the structural and functional integrity of the anti-

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Wocial
Klinika Gastroenterologii,
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28
faks: 22 546 30 35
e-mail: wocialt@op.pl

reflux barrier. Twenty-four-hour esophageal pH-impedance monitoring is still the method of choice to assess the relationship between symptoms and reflux events. Estimation of the proximal extent of reflux using impedance can be used as a surrogate for reflux volume determination. In the future, determination of the reflux volume will help to better un-

derstand the pathophysiology of symptoms and to evaluate the efficacy of anti-reflux treatments.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 71–80

Key words: gastro-esophageal reflux disease, heartburn resistant to treatment, reflux volume, proton pump inhibitors

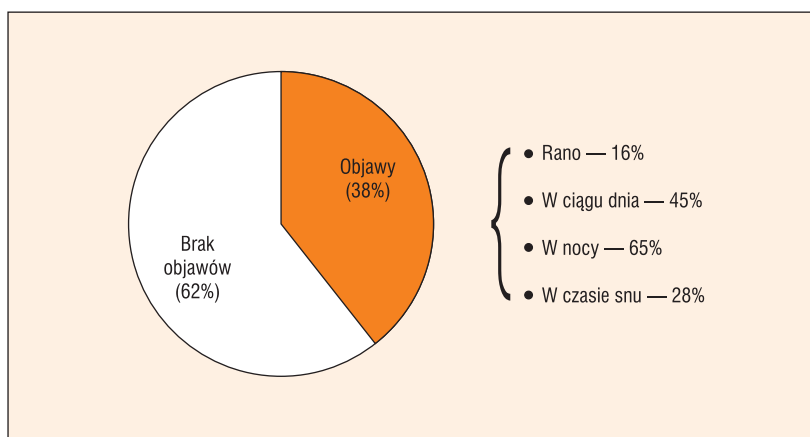
WSTĘP

Rozpoznawanie i leczenie choroby refluksowej przełyku z wielu powodów stanowi wyzwanie dla lekarzy różnych specjalności. Do najważniejszych z nich należą: stały wzrost zapadalności na chorobę refluksową, jej różnorodny obraz kliniczny, możliwość ciężkich powikłań i progresji do raka gruczołowego przełyku, brak złotego standardu diagnostycznego oraz niewystarczająca skuteczność leczenia. Wybór najważniejszych problemów w diagnostyce i terapii choroby refluksowej jest subiektywny i zależy od punktu widzenia. Na pierwszy plan wysuwa się jednak nieskuteczność inhibitorów pompy protonowej (IPP), która jest większa, niż wcześniej zakładano. Okazuje się, że u 10–40% chorych objawy refluksowe utrzymują się nadal mimo stosowania standardowej dawki leku, a tylko 58% wykazuje wysoki stopień satysfakcji z efektu leczenia [1]. Z raportu Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii wynika, że spośród tysiąca chorych leczonych pojedynczą dawką IPP aż 38% ma nadal objawy refluksowe [2]. Dalsza analiza tej grupy osób

wykazuje, że objawy występują najczęściej wieczorem i w nocy, rzadziej w ciągu dnia, a tylko sporadycznie w godzinach porannych (ryc. 1). Aż 49% chorych w trakcie leczenia IPP musi dodatkowo stosować inne leki, zwykle dostępne bez recepty. W tej sytuacji pojawia się uzasadnione pytanie, co należy zrobić, aby poprawić skuteczność IPP oraz czy są dostępne alternatywne metody leczenia. Brak danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby refluksowej budzi natomiast wątpliwości, czy może ona ulegać progresji w przypadku braku leczenia lub jego nieskuteczności. Wreszcie ważnym problemem jest to, jak można uzyskać pewność, że objawy odporne na IPP rzeczywiście mają związek z reflukssem żołądkowo-przełykowym.

PROBLEM 1. JAK POPRAWIĆ SKUTECZNOŚĆ INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ?

Podstawowym warunkiem osiągnięcia sukcesu w leczeniu choroby refluksowej przełyku, podobnie jak w przypadku innych chorób o przewlekłym charakterze, jest prawidłowa współpraca chorych, stosowanie się do zaleceń lekarskich oraz wytrwałość w ich realizacji (*compliance, adherence, persistence*). Tymczasem wykazano, że już pod koniec pierwszego miesiąca leczenia pojedynczą dawką IPP tylko 55% chorych nadal stosuje leki zgodnie z zaleceniami, a po 6 miesiącach odsetek ten jest jeszcze mniejszy i wynosi jedynie 30%. Ustalono również, że do głównych czynników wpływających na niski poziom współpracy należy obecność lub brak objawów klinicznych choroby, stopień ich nasilenia oraz indywidualna skłonność osób leczonych dotycząca pory stosowania leków. Chorzy tak długo przestrzegają zaleceń lekarskich, jak długo odczuwają objawy choroby, a 52% zamiast stosować leki przed śniadaniem, zażywa je bezpośrednio przed snem [3, 4]. Ze względu na krótki okres półtrwania IPP



Rycina 1. Częstość występowania objawów choroby refluksowej przełyku u osób leczonych pojedynczą dawką standardową inhibitorów pompy protonowej [2]

w pojedynczej dawce dobowej powinny być stosowane 30–45 minut przed śniadaniem, ponieważ hamują tylko te pompy protonowe w komórkach okładzinowych, które uległy aktywacji wywołanej spożyciem posiłku. Stosowanie IPP o nieodpowiedniej porze, w tym bezpośrednio przed snem, istotnie osłabia siłę ich działania. Dlatego w przypadku braku spodziewanego efektu leczenia w pierwszej kolejności należy ocenić przestrzeganie zasad prawidłowego postępowania przez chorych, zanim podjęte będą jakiegokolwiek kroki diagnostyczne.

Brak ustępowania objawów refluksowych po zastosowaniu pojedynczej dawki inhibitorów pompy protonowej zwykle powoduje, że pod uwagę bierze się dwa możliwe rozwiązania: zamianę nieskutecznego leku na inny IPP lub podwojenie jego dawki dobowej. Pierwsze wyjście z sytuacji wydaje się atrakcyjne ze względu na różnice w budowie chemicznej, metabolizmie i biodostępności między poszczególnymi IPP, potencjalne różnice między lekami oryginalnymi i odtwórczymi, a także z uwagi na potwierdzoną w codziennej praktyce skuteczność zamiany tych leków. Jednak do tej pory nie ma dobrych dowodów uzasadniających takie postępowanie poza jednym badaniem retrospektywnym, którego wynik wykazał podobną skuteczność zamiany lanzoprazolu naesomeprazol i podwojenia dawki lanzoprazolu [5]. Ciekawe obserwacje dotyczą natomiast wielkości wskaźnika korekty dawki IPP w zależności od wariantu polimorfizmu genetycznego cytochromów CYP2C19 w wątrobie. Istotne różnice w wielkości tego wskaźnika dla poszczególnych IPP wskazują, że mają one niejednakową siłę działania u osób z wolnym i pośrednim tempem metabolizmu leku w wątrobie (tab. 1) [6].

W praktyce coraz powszechniejszym sposobem postępowania jest jednak podwojenie dawki IPP w przypadku nieskuteczności dawki standardowej. Tylko w latach 1997–2004, czyli w ciągu siedmiu lat obserwacji, potrzeba stosowania podwójnej dawki IPP w praktyce klinicznej wzrosła o 50%. U osób z refluksowym zapaleniem przełyku podwójna dawka IPP stosowana przez 8 tygodni zwiększa odsetek wygojenia zmian nadżerkowych w przełyku o dodatkowe 6%, natomiast u chorych z typowym zespołem objawowym choroby refluksowej poprawia skuteczność leczenia o 22–26% [7]. Szczególną korzyść wynikającą z podwojenia dawki leków mogą odnieść osoby, u których rozpoznano nadwrażliwy przełyk. Podstawą rozpoznania nadwrażliwości przełyku jest brak zmian endoskopowych, prawidłowy wynik monitorowania pH i impedancji w przełyku oraz dodatni indeks objawów (SI, *symptom index*) wskazujący na ich związek przyczynowy z refluksiem. Dalsze zwiększanie dawki dobowej IPP metodą empiryczną w większości przypadków nie jest uzasadnione. Potrzeba zastosowania większej dawki tych leków może wynikać jedynie z 24-godzinnego badania pH i impedancji w przełyku, które wykazuje resztkowy refluks kwaśny u 4–16% chorych z objawami opornymi na podwójną dawkę IPP [8, 9].

Ważnym czynnikiem ograniczającym skuteczność inhibitorów pompy protonowej jest ich krótki okres działania i związany z tym słaby wpływ na nocne wydzielanie kwasu solnego w żołądku, szczególnie widoczny u chorych z nocną zgagą i zaburzeniami snu. Naprzeciw oczekiwaniom rozwiązania tego problemu wychodzą nowe inhibitory pompy protonowej, które mają dłuższy czas działania. Pierwszym z nich jest szybko uwalniający się omeprazol — połączenie omeprazolu z dwuwęglanem sodu.

Tabela 1. Wskaźnik korekty dawki inhibitorów pompy protonowej u osób z wolnym i pośrednim tempem metabolizmu w cytochromach CYP2C19 [6]

	Metabolizm w CYP2C19		
	Intensywny	Pośredni	Wolny
Omeprazol	1	0,33	0,12
Rabeprazol	1	0,58	0,37
Lanzoprazol	1	0,59	0,24
Pantoprazol	1	0,23	0,16
Esomeprazol	1	0,77	0,32

Jest to tak zwany „nagi omeprazol”, który w przeciwieństwie do pozostałych leków z tej grupy nie posiada otoczki opóźniającej jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym. Obecność dwuwęglanu sodu z jednej strony chroni omeprazol przed jego degradacją pod wpływem kwasu solnego w żołądku, a z drugiej strony, poprzez neutralizację kwasu solnego, powoduje aktywację pomp protonowych bez konieczności spożycia posiłku [10]. Szybko uwalniający się omeprazol wykazuje przewagę nad tradycyjnym omeprazolem, ponieważ jest szybciej wchłaniany do układu krążenia i wykazuje dłuższy wpływ na pH w żołądku. Ważną jego zaletą jest również to, że może być stosowany „na pusty żołądek”, czyli bezpośrednio przed snem, dzięki czemu silniej wpływa na nocne wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Drugim zmodyfikowanym inhibitorem pompy protonowej jest dexlanzoprazol — prawoskrętny izomer optyczny lanzoprazolu, składający się z dwóch rodzajów granulek. Pierwszy ich rodzaj uwalnia 25% dawki lanzoprazolu w proksymalnym odcinku jelita cienkiego w pH równym 5,5, a drugi rodzaj granulek uwalnia pozostałe 75% leku w dystalnym odcinku jelita, w którym pH wynosi 6,8 [11]. Podwójny sposób uwalniania dexlanzoprazolu powoduje, że wykazuje on dwa szczyty wchłaniania, pierwszy po upływie 1–2 godzin, a drugi po 4–5 godzinach od jego zastosowania. W efekcie stężenie dexlanzoprazolu we krwi utrzymuje się na odpowiednio wysokim poziomie znacznie dłużej niż zwykłego lanzoprazolu. Ponadto wchłanianie i aktywacja dexlanzoprazolu nie wymagają spożycia posiłku i lek ten może być również stosowany bezpośrednio przed snem, co jest znacznie lepiej akceptowane przez chorych.

PROBLEM 2. JAK LECZYĆ ZGAGĘ OPORNĄ NA INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ?

Inhibitory receptora H₂

Dawniej uważano, że dodatkowe zastosowanie inhibitora receptora histaminowego H₂ (H₂RA, *H₂ receptor antagonist*) bezpośrednio przed snem eliminuje niekorzystne zjawisko nocnego przełomu w wydzielaniu kwasu solnego u osób leczonych IPP, które może decydować o braku ich skuteczności. Jednak później entuzjazm dotyczący leczenia skojarzonego został poważnie osłabiony, ponieważ wykazano szybki rozwój zjawiska tolerancji na H₂RA, do którego dochodzi już pod koniec

pierwszego tygodnia leczenia. W konsekwencji cofnięto rekomendację dla leczenia skojarzonego, mimo że zjawisko tolerancji dotyczyło jedynie wpływu H₂RA na wydzielanie kwasu solnego w żołądku, a nie na końcowy efekt kliniczny, który wcześniej nie był przedmiotem oceny. Tymczasem wykazano, że po zastosowaniu dodatkowej dawki H₂RA przed snem nocne objawy choroby refluksowej ustępują u 74% chorych nieskutecznie leczonych IPP, a u 67% obserwuje się ponadto poprawę jakości snu [12]. Przytoczone wyniki badań są zbieżne z opiniami części ekspertów i wskazują, że leczenie skojarzone może być skuteczne przynajmniej u niektórych chorych z objawami opornymi na IPP, tym bardziej, że rozwój tolerancji na H₂RA prawdopodobnie może być osłabiony poprzez leczenie metodą przerywaną lub metodą „na żądanie” (tab. 2).

Baklofen

Spośród leków, które wykazują hamujący wpływ na przemijające relaksacje dolnego zwieracza przełyku i mogą stanowić uzupełnienie u osób nieskutecznie leczonych IPP, tylko baklofen znalazł zastosowanie w praktyce. Baklofen jest agonistą receptora typu B dla kwasu gamma-aminomasłowego. Jego efekt działania polega na redukcji przemijających relaksacji dolnego zwieracza przełyku o 40–60%, zmniejszeniu liczby epizodów refluksowych o około 40%, zwiększeniu ciśnienia podstawowego w dolnym zwieraczu przełyku oraz przyspieszeniu opróżniania żołądka [13]. Wykazano także, że baklofen w dawce 3 × 20 mg jest skuteczny u chorych ze zgagą oporną na leczenie podwójną dawką IPP, ponieważ zmniejsza liczbę epizodów refluksu niekwaśnego i dwunastniczo-żołądkowo-przełykowego [14]. Rutynowe stosowanie baklofenu w praktyce ograniczają jednak poważne działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ przekracza on barierę krew–mózg. Do głównych objawów niepożądanych należą: osłabienie, senność, drżenia mięśniowe, dezorientacja i zawroty głowy. Jednak mimo tych istotnych ograniczeń baklofen może być brany pod uwagę u osób z uporczywymi objawami choroby refluksowej przełyku, które w całodobowym monitorowaniu pH i impedancji w przełyku wykazują związek z refluksiem o charakterze niekwaśnym oraz u tych osób, u których głównym objawem choroby jest zarzucanie treści żołądkowej do przełyku [7].

Tabela 2. Metody leczenia zgagi opornej na inhibitory pompy protonowej

Metoda	Wady	Zalety
Inhibitory receptora H ₂	Szybki rozwój tolerancji dotyczącej wpływu na nocny przełom wydzielania kwasu solnego w żołądku	Ogólna poprawa objawowa — 72% Ustępowanie objawów w nocy — 74% Ustępowanie zaburzeń snu — 67%
Baklofen	Działania niepożądane: senność, zawroty głowy, dezorientacja, drżenia mięśniowe	Zmniejsza liczbę TLESRs o 40–60% Zmniejsza liczbę epizodów refluksu o 43% Zmniejsza refluks oporny na IPP
Akupunktura	Mała dostępność metody	Skuteczniejsza od podwojenia dawki IPP w łagodzeniu zgagi i zarzucania (w dzień i w nocy)
Toksyna botulinowa	Efekt działania ustępuje po upływie jednego miesiąca	U osób z gastroparezą zmniejsza nasilenie objawów opornych na IPP, poprawia opróżnianie żołądka w badaniu scyntygraficznym
Operacja antyrefluksowa	Zbyt duże ryzyko okołoperacyjne, częste działania niepożądane	Skuteczna u osób z refluksiem niekwaśnym, efekt utrzymuje się co najmniej przez 14 miesięcy

IPP — inhibitory pompy protonowej, TLESRs (*transient lower esophageal sphincter relaxations*) — przejściowe relaksacje dolnego zwieracza przełyku

Analgetyki trzewne

Do tej pory nie było badań oceniających przydatność leków wpływających na odczuwanie bólu trzewnego u chorych ze zgagą oporną na IPP. Ich zastosowanie wydaje się jednak atrakcyjnym sposobem postępowania, ponieważ u większości z tych chorych objawy nie zależą od zmian endoskopowych w przełyku, a u 40% nie ma również związku czasowego między objawami i epizodami refluksu. Analgetyki trzewne, do których należą trójcykliczne leki antydepresyjne, trazodon i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, okazały się skuteczne w leczeniu bólu w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, który często ma charakter bólu przełykowego [7]. Leki te stosowane w niewielkich dawkach niewpływających na nastrój chorych powodują efekt przeciwbólowy poprzez oddziaływanie na ośrodkowy lub obwodowy układ nerwowy. U osób ze zgagą oporną na IPP mogą być przydatne także inne metody leczenia bólu. Niedawno wykazano, że zastosowanie akupunktury równocześnie z pojedynczą dawką inhibitorów pompy protonowej w większym stopniu powoduje ustępowanie zgagi i zarzucania treści żołądkowej do przełyku niż podwojenie ich dawki [15]. Stopień odpowiedzi na leczenie IPP może zależeć także od

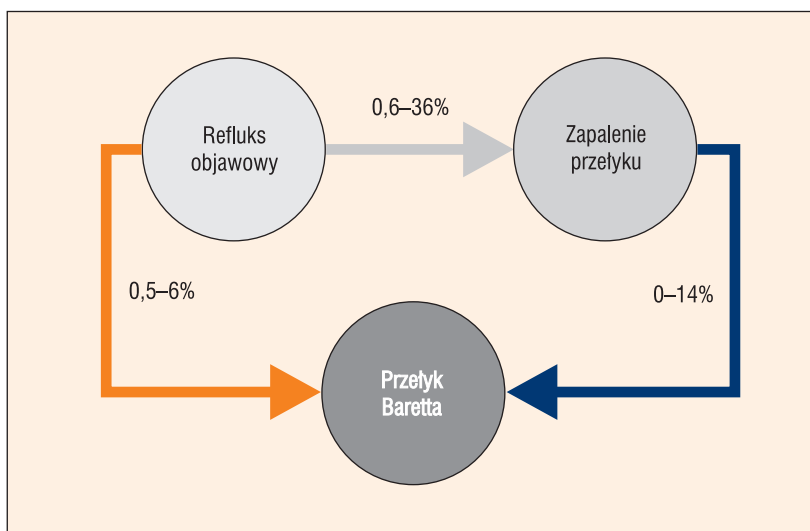
nasilenia stresu psychicznego, dlatego w leczeniu opornej choroby refluksowej warto rozważyć stosowanie leków o działaniu uspokajającym po ocenie psychologicznej chorych.

Operacja antyrefluksowa

Operacja antyrefluksowa u osób ze zgagą oporną na leczenie IPP powinna być rozważana z dużą ostrożnością, a jej skuteczność zależy w dużym stopniu od prawidłowej kwalifikacji chorych. Dzięki wprowadzeniu całodobowego monitorowania pH i impedancji w przełyku jest możliwe przedoperacyjne potwierdzenie związku czasowego między objawami opornymi na IPP i epizodami refluksu. Wstępne doniesienia oceniające skuteczność operacji laparoskopowej u tak wyselekcjonowanych chorych są zachęcające, a ponadto potwierdzają utrzymywanie się dobrego efektu końcowego co najmniej przez 14 miesięcy od zabiegu [16, 17]. Obserwacje te muszą być jednak potwierdzone w badaniach przeprowadzonych z randomizacją i grupą kontrolną.

Endoskopowe zabiegi antyrefluksowe

Większość endoskopowych metod leczenia choroby refluksowej przełyku w ostatnich latach została wycofana z użycia. Powodem radykalnej zmiany opinii na ich temat była zbyt



Rycina 2. Częstość progresji choroby refluksowej przełyku

mała skuteczność, nieodwracalność oraz wysokie ryzyko działań niepożądanych. Obecnie na uwagę zasługuje jedynie metoda polegająca na wstrzykiwaniu toksyny botulinowej w okolice odźwiernika u chorych z gastroparzą i opornymi objawami choroby refluksowej. Zastosowanie toksyny botulinowej powoduje korzystny efekt kliniczny, któremu towarzyszy poprawa opróżniania się żołądka w badaniu scyntygraficznym. Niestety efekt ten jest jedynie przejściowy i zwykle ustępuje już po upływie miesiąca [18, 19].

PROBLEM 3. CZY CHOROBA REFLUKSOWA PRZEŁYKU ULEGA PROGRESJI?

Istnieją dwie konkurencyjne teorie dotyczące naturalnego przebiegu choroby refluksowej przełyku. Pierwsza z nich zakłada, że choroba refluksowa ma kilka odrębnych postaci uwarunkowanych genetycznie, do których należy postać objawowa (dawniej nazywana postacią nienadżerkową), refluksowe zapalenie przełyku i przełyk Barretta. Zgodnie z tą teorią w miarę trwania choroby nie obserwuje się przechodzenia jednej postaci w drugą, a chorzy cały czas pozostają w obrębie tej samej kategorii [20]. Przeciwna teoria przedstawia chorobę refluksową jako spektrum kilku postaci klinicznych, które w miarę upływu czasu mogą ulegać progresji i przechodzić jedna w drugą. Oznacza to, że postać objawowa choroby refluksowej może przejść w zapalenie przełyku, natomiast chorzy z zapaleniem przełyku są zagrożeni rozwojem metaplazji Barretta [21].

Mimo dużego rozpowszechnienia choroby refluksowej, trudno jest określić jej historię naturalną i rzeczywiste ryzyko progresji zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach. Dotychczasowe dane określające to ryzyko pochodzą przede wszystkim z długoterminowych obserwacji chorych leczonych IPP, dlatego ich wartość jest ograniczona. Nie jest nawet do końca pewne, czy dane te określają rzeczywistą progresję choroby, czy raczej jej nawrotowość. Z większości badań przeprowadzonych bez grupy kontrolnej wynika, że ryzyko progresji od postaci nienadżerkowej choroby do refluksowego zapalenia przełyku jednak istnieje, choć dotyczy jedynie części chorych. Ryzyko to w czasie obserwacji trwającej 2–20 lat oceniano do tej pory na 0,6–36% (ryc. 2) [22]. Tylko w jednym badaniu opartym na 10-letniej obserwacji 18 chorych zostało ocenione znacznie wyżej, bo aż na 89% [7]. Natomiast ryzyko rozwoju refluksowego zwężenia przełyku, metaplazji Barretta lub raka gruczołowego przełyku w grupie osób leczonych nie jest duże. U osób, u których nie stwierdzano wcześniej tego typu zmian w badaniu endoskopowym, prawdopodobieństwo ich pojawienia się w ciągu 7 kolejnych lat obserwacji wynosi odpowiednio jedynie 1,9%, 0% i 0,1% [23]. Z innych badań wynika, że ryzyko rozwoju metaplazji Barretta po wyleczeniu zaawansowanego zapalenia przełyku jest już znacznie wyższe i wynosi 6% [24].

Duża część chorych leczonych IPP ulega trwałej regresji do mniej zaawansowanych postaci zapalenia przełyku lub nawet do postaci nienadżerkowej. Jednak ani progresji, ani regresji choroby nie można przewidzieć na podstawie czasu trwania objawów i analizy czynników demograficznych. Nie jest przydatne również rutynowe badanie endoskopowe przełyku powtarzane w celu oceny progresji choroby i dlatego nie powinno być z tego powodu wykonywane [22]. Z drugiej strony można przewidywać, że niewielka progresja może dotyczyć części chorych w miarę upływu kolejnych dekad trwania choroby, ponieważ ciężkie zapalenie przełyku, przełyk Barretta i rak gruczołowy przełyku występują częściej u osób w starszym wieku [25].

PROBLEM 4. JAK WYKAZAĆ ZWIĄZEK OBJAWÓW Z REFLUKSEM?

Wykazanie związku objawów klinicznych z refluksiem żołądkowo-przełykowym stanowi podstawę prawidłowego rozpoznania choroby

i nabiera szczególnej wagi wtedy, gdy objawy nie ustępują w trakcie leczenia inhibitorami pompy protonowej. Do tej pory próbowano różnych metod diagnostycznych dla potwierdzenia rozpoznania refluksu, jednak każda z nich ma zarówno zalety, jak i wady. Rola konwencjonalnego badania endoskopowego przełyku jest niewielka, ponieważ u przeważającej większości chorych z objawami opornymi na IPP wypada ono prawidłowo. Prawidłowy obraz przełyku nie wyklucza jednak istnienia niewielkich zmian zapalnych, które mogą być widoczne dopiero po powiększeniu obrazu i zastosowaniu endoskopu o wysokiej rozdzielczości. Do tej pory opisywano różne zmiany w wyglądzie błony śluzowej, które mogą być wykładnikami zapalenia przełyku, jednak żadna z nich nie ma wystarczającej czułości i specyficzności, aby znaleźć zastosowanie w praktyce [26]. Wzrasta natomiast rola mikroskopowej oceny wycinków pobranych z przełyku. Co prawda takie zmiany, jak hiperplazja komórek podstawnych nabłonka wielowarstwowego przełyku oraz wydłużenie brodawek, które dawniej wiązano z refluksem, nie mają obecnie wartości diagnostycznej, ale poszerzenie przestrzeni komórkowych możliwe do uwidocznienia nawet w mikroskopie świetlnym jest przedmiotem intensywnych badań. U osób z chorobą refluksową średni wymiar przestrzeni międzykomórkowych w dolnym odcinku przełyku oceniany pod mikroskopem elektronowym jest 2-krotnie większy niż u zdrowych ochotników [27]. Poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych może ulegać normalizacji w trakcie leczenia IPP, ale wymaga to długiego czasu terapii i nie dotyczy wszystkich chorych. Po 4 tygodniach leczenia esomeprazolem powrót przestrzeni międzykomórkowych do normy stwierdzano jedynie u 25% chorych [28]. Brak powrotu integralności nabłonka przełykowego do normy może być przyczyną oporności objawów na leczenie antyrefluksowe, może również wskazywać na udział innych czynników drażniących niż kwas solny. Zwiększona przepuszczalność nabłonka ułatwia penetrację w głąb błony śluzowej nie tylko jonów wodorowych i pepsyny, ale także soli kwasów żółciowych i enzymów trzustkowych, które aktywują chemoreceptory na zakończeniach neuronów czuciowych. Wykazanie poszerzenia przestrzeni międzykomórkowych może być sygnałem, że refluks nadal jest przyczyną uporczywych objawów. Niestety podobne zmiany mikroskopowe stwierdza się również u osób z chorobami infekcyjnymi przełyku, alergią

pokarmową, eozynofilowym zapaleniem przełyku, a nawet u osób zdrowych [29].

Obecnie badaniem z wyboru pozwalającym na wiarygodną ocenę związku czasowego objawów z refluksem jest całodobowy pomiar pH i impedancji w przełyku. Głównym ograniczeniem tego badania jest jednak zbyt mała dostępność. Dzięki pomiarom pH i impedancji w przełyku ustalono, że około 10% chorych z objawami opornymi na inhibitory IPP wykazuje dodatni indeks objawów dla refluksu kwaśnego, a kolejne 37% dla refluksu o charakterze niekwaśnym [30]. Ponieważ 24-godzinny pomiar pH i impedancji w przełyku jest najczulszą metodą wykrywania refluksu, prawidłowy wynik tego badania w ocenie ilościowej oraz ujemny indeks objawów pozwalają na wykluczenie refluksu opornego na leczenie z największą mocą, jaka jest obecnie możliwa.

U części chorych z prawidłowym obrazem przełyku w badaniu endoskopowym, przyczyną utrzymywania się objawów refluksowych mimo leczenia IPP jest nadwrażliwość trzewna przełyku. Pojawienie się treści żołądkowej w przełyku powoduje „uczulenie” dośrodkowych włókien nerwowych, a następnie sygnały nerwowe przetworzone w korze mózgowej są przesyłane drogą zstępującą do grzbietowych nerwów rdzeniowych. Zwiększona czułość, zarówno nerwów ośrodkowych, jak i obwodowych, powoduje, że objawy utrzymują się o wiele dłużej niż trwa ekspozycja przełyku na treść refluksową. Nie ma prostych metod diagnostycznych pozwalających na potwierdzenie nadwrażliwości trzewnej przełyku w chorobie refluksowej, jednak wzajemne powiązania nerwowe między przełykiem i ośrodkowym układem nerwowym można badać dzięki nowoczesnym badaniom obrazowym. Jednym z nich jest czynnościowy rezonans magnetyczny mózgu, który pozwala obserwować aktywność kory mózgowej po stymulacji przełyku i oceniać ją w sposób ilościowy. Dzięki takim badaniom wykazano, że perfuzja przełyku kwasem solnym powoduje mniejsze zmiany w mózgu u zdrowych ochotników niż u osób z chorobą refluksową [31]. Udowodniono również, że negatywne emocje o charakterze lękowym wywołują znacznie większe zmiany w korze mózgowej po stymulacji przełyku kwasem niż w warunkach podstawowych, co oznacza, że stres może nasilać zjawisko nadwrażliwości przełyku.

Jednym ze sposobów pośredniej oceny związku objawów z refluksem żołądkowo-przełykowym może być wykazanie nieprawi-

dłowości funkcjonowania bariery antyrefluksowej. Jeżeli takie nieprawidłowości istnieją, to mogą uzasadniać utrzymywanie się uporczywych objawów choroby. Dlatego nadal trwają poszukiwania technik diagnostycznych, które pozwolą na ocenę wydolności anatomicznych mechanizmów antyrefluksowych w sposób kompleksowy, a nie tylko poprzez pomiar ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku. Ciekawą propozycją stanowi połączenie manometrii przełyku o wysokiej rozdzielczości i rezonansu magnetycznego żołądka. Manometria umożliwia dokładne oznaczenie rozkładu ciśnień wewnątrz przełyku, ocenę integralności dolnego zwieracza przełyku z zewnętrznymi komponentami bariery antyrefluksowej, którymi są włókna mięśniowe przepony, a także pozwala na pomiar gradientu ciśnień między żołądkiem i przełykiem. Rezonans magnetyczny żołądka ocenia natomiast w sposób obrazowy strukturę łącza żołądkowo-przełykowego oraz dystrybucję kwasu solnego i pokarmu w żołądku w okresie poposiłkowym. Zastosowanie obu metod diagnostycznych pozwala nie tylko na wykazanie nieprawidłowości anatomicznych, ale także na śledzenie w czasie rzeczywistym wydarzeń przed, w trakcie i po wystąpieniu refluksu. Wstępne wyniki badań wskazują, że w chorobie refluksowej przełyku istnieje wyraźne zaburzenie integracji czynnościowej łącza żołądkowo-przełykowego, wpuśtu żołądka i odnóg mięśniowych przepony, widoczne nawet u osób bez przepukliny rozworu przełykowego przepony. Ponadto często dochodzi do zmian dystrybucji treści pokarmowej w żołądku, które mogą być widoczne jedynie w badaniu obrazowym [32].

PROBLEM 5. JAKIE ZNACZENIE MA OBJĘTOŚĆ REFLUKSU?

U osób z chorobą refluksową przełyku objawy przełykowe i pozaprzełykowe są następstwem obecności treści żołądkowej w przełyku. Objętość refluksu (*reflux volume*) może mieć istotne znaczenie w patogenezie tych objawów i dlatego jest przedmiotem intensywnych badań. Od objętości refluksu zależy zakres ekspozycji błony śluzowej przełyku na działanie czynników drażniących i nie jest obojętne, czy działają one jedynie w dolnym odcinku przełyku, czy również w jego części proksymalnej. Dotychczas nie opracowano wiarygodnej metody pozwalającej na bezpośrednią ocenę objętości refluksu. Większość informacji na ten temat pochodzi z badań pH-metrycz-

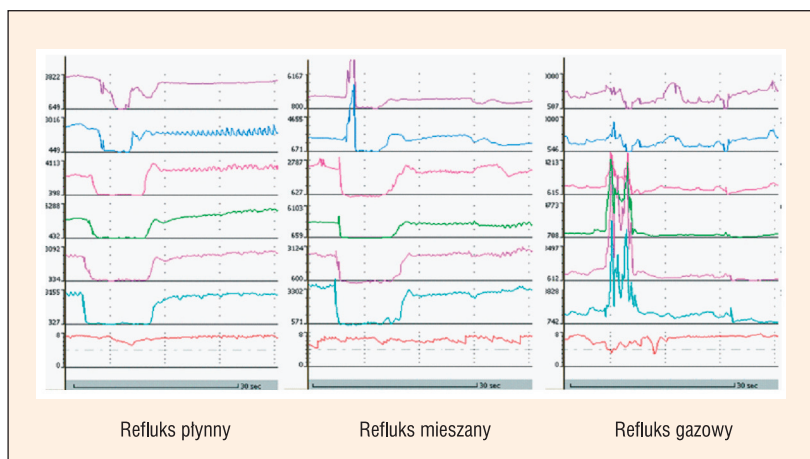
nych, które pośrednio oceniają objętość refluksu poprzez pomiar jego zasięgu proksymalnego. Wyniki badań przeprowadzonych w różnych postaciach choroby refluksowej potwierdziły obecność refluksu w proksymalnym odcinku przełyku, wykazano także, że objawowe epizody refluksowe mają większy zasięg proksymalny niż refluks bezobjawowy [33]. Nieprawidłową ekspozycję proksymalnej części przełyku na kwas stwierdzono u 44% chorych z refluksowym zespołem bólowym w klatce piersiowej. U osób z astmą oskrzelową i bezobjawowym refluksom wykazano obecność kwasu solnego również w początkowym odcinku przełyku, a u chorych z przewlekłym kaszlem potwierdzono jego związek czasowy z proksymalnym refluksom [33]. Badania wykonane w ostatnich latach sugerowały także, że refluks proksymalny w przełyku może być ważnym czynnikiem powodującym utrzymywanie się objawów u chorych nieskutecznie leczonych inhibitorami pompy protonowej, szczególnie wtedy, gdy ma charakter niekwaśny. Do tej pory nie ustalono jednak wartości progowej, po przekroczeniu której refluks wywołuje objawy choroby [34, 35]. Interpretację wyników dodatkowo utrudnia fakt, że ten rodzaj refluksu występuje również u osób zdrowych, a jego pomiar charakteryzuje się zbyt małą czułością i powtarzalnością.

Ważnym czynnikiem wpływającym na objętość refluksu i determinującym jego znaczenie może być skład treści zarzucanej do proksymalnego odcinka przełyku. Dzięki pomiarom pH i impedancji na wysokości gardła ustalono, że zmianom krtaniowym w przebiegu choroby refluksowej często towarzyszy refluks niekwaśny o charakterze gazowym. Ten rodzaj refluksu do niedawna nie był w ogóle brany pod uwagę jako czynnik patogenetyczny, a jego analiza nie była uwzględniana przy opracowywaniu wyników monitorowania pH i impedancji w przełyku. Tymczasem w ostatnim czasie wykazano, że epizody refluksowe związane z objawami opornymi na leczenie IPP mają charakter płynno-gazowy (ryc. 3) [35]. Prawdopodobnie strefa przejściowa między mięśniówką gładką i poprzecznie prążkowaną przełyku jest bardziej wrażliwa na słabe bodźce mechaniczne niż dystalny odcinek przełyku. Poza składem chemicznym treści zarzucanej do przełyku istotny wpływ na objętość refluksu i jego zasięg proksymalny ma zapewne wiele innych czynników, do których należy podatność łącza żołądkowo-przełykowe-

go jako bariery antyrefluksowej, gradient ciśnienia między żołądkiem i przełykiem, pozycja ciała i aktywność motoryczna przełyku.

Podstawą dyskwalifikacji większości metod endoskopowych leczenia choroby refluksowej był brak normalizacji pH w dystalnym odcinku przełyku. Tymczasem, jak się okazuje, mogą one wpływać na objętość refluksu, chociaż ich efekt wzmacniający wydolność bariery antyrefluksowej jest mniejszy, niż oczekiwano. W jednym z badań całodobowy pomiar pH i impedancji w przełyku wykonany przed i po wstrzyknięciu hydrożelu w ścianę przełyku (metoda Gatekeeper) nie wykazał normalizacji zapisu pH w dystalnym odcinku przełyku, mimo że doszło do ustąpienia objawów refluksowych u większości chorych. Poprawie klinicznej towarzyszyła jednak redukcja liczby epizodów refluksowych w śródkowym i proksymalnym odcinku przełyku, która u wszystkich badanych osób utrzymywała się nawet po upływie 6 miesięcy od zabiegu [36]. Po zabiegu zapewne doszło do istotnego zmniejszenia objętości refluksu, ponieważ śródściennie wstrzyknięcie materiału uszczelniającego strefę dolnego zwieracza przełyku zmniejszyło podatność przełyku dla zarzucaanej treści żołądkowej.

W niedalekiej przyszłości prawdopodobnie pojawią się bezpośrednie metody pomia-



Rycina 3. Przykłady refluksu płynnego, mieszanego (płynno-gazowego) i gazowego stwierdzone w całodobowym monitorowaniu pH i impedancji w przełyku [5]

ru objętości refluksu. Być może na jej geometryczną rekonstrukcję pozwolą zmodyfikowane pomiary pH i impedancji w przełyku wykonane łącznie z ultrasonograficzną oceną przekrojów poprzecznych przełyku na różnych jego wysokościach za pomocą głowicy o wysokiej rozdzielczości [37]. Poznanie prawdziwego znaczenia objętości refluksu pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów powstawania objawów refluksowych oraz umożliwi pełniejszą ocenę skuteczności różnych metod leczenia.

1. Crawley J.A., Schmitt C.M. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the Patients Unmet Needs Study. *J. Clin. Outcomes Manag.* 2000; 7: 29–34.
2. American Gastroenterological Association Institute/Harris Interactive. GERD Patients Study: Patients and Their Medications. 2008. http://www.gastro.org/user-assets/Documents/13_Media/GERD_Survey_Final_Report_2.pdf; 27.06.2010.
3. The Gallup Organization. The 2000 Gallup Study of Consumers' use of stomach relief products. Princeton: Gallup Organization, 2000.
4. Fass R., Shapiro M., Dekel R. i wsp. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 79–94.
5. Fass R., Sontag S.J., Traxler B. i wsp. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 40–56.
6. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. i wsp. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 19–31.
7. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295–309.
8. Charbel S., Khandwala F., Vaezi M.F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 283–289.
9. Karamanolis G., Vanuytsel T., Sifrim D. i wsp. Yield of 24-hour esophageal pH and Bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 2387–2393.
10. Castell D. Review of immediate release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 2501–2510.
11. Vakily M., Zhang W., Wu J. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlasoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 627–638.
12. Rackoff A., Agrawal A., Hila I. i wsp. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis. Esophagus* 2005; 18: 370–373.
13. Zhang O., Lehmann A., Ridga R. i wsp. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50: 19–24.
14. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. i wsp. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 1397–1402.
15. Nojkov B., Rubenstein J.H., Adlis S.A. i wsp. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes

Piśmiennictwo

- and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 473–482.
16. Mainie I., Tutuian R., Agrawal A. i wsp. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br. J. Surg.* 2006; 93: 1483–1487.
 17. Becker V., Bajbouj M., Walter K. i wsp. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors — a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 1355–1360.
 18. Mirbagheri S.A., Sadeghi A., Amouie M. i wsp. Pyloric injection of botulinum toxin for the treatment of refractory GERD accompanied with gastroparesis: a preliminary report. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 2621–2626.
 19. Friedenberg F.N., Palit A., Parkman H.P. i wsp. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 416–423.
 20. Fass R., Ofman J. Gastroesophageal reflux disease — should we adopt a new conceptual framework? *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1901–1909.
 21. Pace F., Bianchi P.G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 946–949.
 22. Kahrilas P.J., Shaheen N.S., Vaezi M.F. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1392–1413.
 23. Sontag S.J., Sonnenberg A., Schnell T.G. i wsp. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: 398–404.
 24. Labenz J., Nocon M., Lindt T. i wsp. Prospective follow-up data from the Pro-GERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 2457–2462.
 25. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660–664.
 26. Vakil N., van Zanten S.V., 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.
 27. Caviglia R., Ribolsi M., Maggiano N. i wsp. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 543–548.
 28. Edebo A., Vieth M., Tam W. i wsp. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis. Esophagus* 2007; 20: 232–238.
 29. Zentilin P., Savarino V., Mastracci L. i wsp. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GORD using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2299–2306.
 30. Mainie I., Tutuian R., Shay S. i wsp. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398–1402.
 31. Kern M., Chai K., Lawal A. i wsp. Effect of esophageal acid exposure on the cortical swallowing network in healthy human subjects. *Am. J. Physiol.* 2009; 294: G914–G917.
 32. Curcic J., Fox M., Kaufman E. i wsp. Gastroesophageal junction: structure and function as assessed by using MR imaging. *Radiology* 2010; 257: 115–124.
 33. Sifrim D. Relevance of volume and proximal extent of reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2005; 54: 175–178.
 34. Zerbib F., Duriez A., Roman S. i wsp. Determinant of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008; 57: 156–160.
 35. Tutuian R., Vela M.F., Hill E.G. i wsp. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1090–1096.
 36. Cicala M., Gabbriellini A., Emerenziani S. i wsp. Effect of endoscopic augmentation of the lower oesophageal sphincter (Gatekeeper reflux repair system) on intraoesophageal dynamic characteristics of acid reflux. *Gut* 2005; 54: 183–186.
 37. Tipnis N.A., Mittal Y.R., Liu J. i wsp. Reflux through an ultrasonographic eye. Measuring esophageal distension during spontaneous gastroesophageal reflux episodes. *Gastroenterology* 2004; 126: A-320.