

Léčba refluxní choroby jícnu – současný stav

K. Lukáš, A. Žák

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Souhrn: Refluxní choroba jícnu je definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace. Jako refrakterní refluxní choroba jícnu je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy. Hlavní příčinou refluxní choroby jícnu je porucha motility, nikoliv hypersekrece kyseliny. Prokinetika jsou proto nejlogičtější léčbou refluxní choroby, ale neúčinnější léčbou jsou inhibitory protonové pumpy, ev. kombinace obou těchto lékových skupin.

Klíčová slova: refluxní choroba jícnu – refrakterní refluxní choroba jícnu – refluxní ezofagitida – inhibitory protonové pumpy – prokinetika

Therapy of the gastroesophageal reflux disease – state of the art

Summary: Gastroesophageal reflux disease is defined as a disorder where reflux of the stomach content is bothersome and/or brings about complications. A condition, where reflux symptoms persist or new occur and oesophagitis healing fails to take place despite maximum treatment, is classified as refractory gastroesophageal reflux disease. A motility disorder rather than acid hypersecretion is the most important cause of gastroesophageal reflux disease. Prokinetic agents are thus the most logical treatment choice for gastroesophageal reflux disease, although proton pump inhibitors or, alternatively, a combination of these two therapeutic groups are the most effective.

Key words: gastroesophageal reflux disease – gastroesophageal reflux disease – reflux esophagitis – proton pump inhibitors – prokinetics

Úvod

Refluxní choroba jícnu (RCHJ) je v současné době definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace.

Při endoskopickém nálezu poškození sliznice (eroze, „breaks“) je nemoc vymezována jako **erozivní refluxní choroba jícnu** (ERCHJ). Pro typický refluxní syndrom bez makroskopicky prokazatelného slizničního poškození je používán termín **neerozivní (non-erozivní) refluxní choroba jícnu** (NERCHJ). Refluxní choroba jícnu je projevem patologického gastroezofageálního refluxu (GER). Nejznámější, i když ne nejčastější formou refluxní choroby jícnu je **refluxní ezofagitida** (RE). Může být endoskopicky zřetelná, pak se hovoří o **ezofagitidě erozivní** (EE).

Jenom 50 % pacientů s neerozivní refluxní chorobou má patologický kyselý kontaktní čas při 24hodinové pH-metrii (**neerozivní refluxní choroba – pozitivní**). Pacienti s normálním nálezem endoskopickým, ale s typickou korelací symptomů s refluxními epizodami při pH-metrii mají pravděpodobně jícnovou hypersenzitivitu (**neerozivní re-**

fluxní choroba – negativní). Pacienti s **neerozivní refluxní chorobou – pozitivní** mají pravděpodobně motorickou dysfunkci a refluxní epizody se blíží obzoru u pacientů s refluxní ezofagitidou a Barretovým jícnem, a proti tomu pacienti s **neerozivní refluxní chorobou – negativní** se svými výsledky příliš neliší od zdravých kontrol [1]. U nemocných v Asii s neerozivní refluxní chorobou není zvýšená expozice kyselině a jícnová motilita je normální. Takže obraz je podobný jako u pacientů „západních“ [2].

Pokud je ezofagitida endoskopicky nezřetelná, ale je-li histologicky prokazatelná, jedná se o tzv. **ezofagitidu mikroskopickou** (EM). Endoskopický obraz ezofagitidy je obvykle spojen s histologickým nálezem zánětlivých změn [3] a pacienti s neerozivní refluxní chorobou mají dilatované mezibuněčné prostory [1]. Ale část pacientů, kteří nemají makroskopicky zřetelnou ezofagitidu, má simultánní kyselý a alkalický – biliózní reflux [4].

Zvláštní formou je **refluxní choroba mimojícnová**, která zahrnuje chorobné procesy lokalizované v jiných orgánech

v oblasti hlavy, krku a respiračního traktu, kdy příčinou je též reflux žaludečního obsahu.

Léčba refluxní choroby jícnu

Při zavedení léčby je nutno vycházet ze symptomatologie, její tíže a četnosti, trvání obtíží, věku a zaměstnání. Volbu léčby pochopitelně zásadně ovlivní zejména nález endoskopický.

Prvním krokem v léčbě je přístup konzervativní, nikoli chirurgický. Konzervativním postupem je myšlen postup medikamentózní. Samotná režimová opatření dokážou „udržet“ asymptomatický stav jen u 20 % nemocných.

Strategie konzervativní léčby refluxní choroby jícnu se změnila, metoda step-up (vzestupná) ještě před nedávnem propagovaná, již prakticky není využívána.

Léčba konzervativní (tj. režimová a dietní opatření a medikamentózní terapie) je používána jako:

1. **krátkodobá** – akutní (obvykle v trvání 8–12 týdnů) a
2. **dlouhodobá** – udržovací, která je buď kontinuální, nebo intermitentní (léky jsou aplikovány jen při potížích).

Indikacemi udržovací léčby je rychlá rekurence po ukončení léčby akutní ataky (až 80 % pacientů po skončení léčby akutní ataky), nehojící se slizniční léze, přetrvávající symptomatologie (i při negativním endoskopickém nálezu) a komplikace, včetně mimojícnových. Udržovací medikamentózní léčba může být podávána i doživotně [3].

Opatření režimová a dietní

Režimová opatření

Režimová a dietní doporučení by měla být vždy základem léčby. Za podstatnou součást je pokládáno i poučení pacienta o příčině choroby a faktorech, které mohou reflux vyvolat. Přeplnění žaludku jsou stejně jako jeho pozdní vyprazdňování příčiny, které predisponují k refluxu. Je nutné snížit objem žaludečního obsahu, čehož je dosahováno častějšími malými porcemi jídla a vyloučením jednorázového požití velkých kvant. Stejně je nevhodné polehávání po jídle a „noční přesnídávky“. Je účelné vyvarovat se situací, kdy dochází k dlouhodobému zvýšení nitrobřišního tlaku (např. těsnému oblečení) a stavům spojeným s opakovaným ohýbáním, předkláněním a zvedáním břemen.

Tonus dolního jícnového svěrače snižuje i nikotin, proto je zákaz kouření jedním z pilířů léčby.

Důležitým režimovým opatřením je elevace hlavové části lůžka; dlouhodobý noční reflux vleže, kdy nepůsobí gravitace, a navíc doprovázený špatnou očistou, je považován za jednu z hlavních příčin poškození sliznice. Stejně důležité je snížení tělesné váhy.

Dietní zásady

Jsou dobře známa jídla a léky, které zhoršují reflux snížením tonu dolního jícnového svěrače, zhoršením vyprazdňování žaludku nebo přímou iritací jícnové sliznice.

Důležité je omezení nebo zákaz požívání potravin a nápojů snižujících tonus dolního jícnového svěrače, prodlužujících evakuaci žaludku a zvyšujících žaludeční sekreci (např. čerstvé

pečivo, tuky, čokoláda, cibule, česnek, máta, alkohol, cola, čaj, káva, džusy – zejména citrusové a rajčatový) a vyloučení potravin vyvolávajících subjektivní potíže. Přímý iritační vliv na jícnovou sliznici mají, zejména při již přítomném zánětu, „kyselé“ potraviny (jako např. citrony a rajská jablka) a alkohol.

Vedlejší účinky léků

na dolní jícnový svěrač

Je nezbytná i znalost užívání léků, které snižují tonus dolního jícnového svěrače, a tím mohou způsobovat symptomatologii a změny jícnové sliznice (anticholinergika, benzodiazepiny, beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu, dopamin, fentolamin, izoprenalin, meperidin, opiáty, progesteron, prostaglandiny E_1 a E_2 , teofylin).

Léčba medikamentózní

Antacida

Působí téměř okamžitou symptomatickou úlevu, ale jejich účinek je časově omezen na poměrně krátkou dobu, která se počítá na desítky minut. K delšímu působení vyžadují časté podávání velkých dávek [5]. Antacida jsou účinnější než placebo při ústupu symptomů způsobených jídly, která vyvolávají pyrózu. Při dlouhodobém podávání antacid byl prokázán ústup symptomatologie u 20 % nemocných [6]. Část nemocných, zejména těch, kteří nenavštěvují lékaře, používá s úspěchem jen tuto symptomatickou léčbu.

Prokinetika

K dispozici ze skupiny prokinetik je itoprid (tbl. po 50 mg), domperidon (tbl. po 10 mg) a metoklopramid (tbl. po 10 mg). Zatím není u nás dostupný mosaprid.

Hlavní příčinou RCHJ je porucha motility, nikoliv hypersekrece kyseliny. Prokinetika jsou u poruchy motorické funkce proto nejlogičtější (zatím nikoliv nejúčinnější) léčbou refluxní choroby [7]. Prokinetika modifikují funkci jícnu zvýšením tlaku dolního jícnového svěrače a amplitudy jícnových kontrakcí a zvýšením tvorby slin. Zvyšují vyprazdňování žaludku zvýšením am-

plitudy antrálních kontrakcí a zvýšením antroduodenální koordinace. Příznaky, které hovoří ve prospěch podání prokinetik, jsou symptomy způsobené jasně poruchou motility, jako je regurgitace, nadmutí, pocit postprandiální plnosti, pocit časně sytosti, nekardiální bolest na hrudi jícnového původu a nauzea. Dále by měla být podávána u projevů mimojícnových, jako jsou laryngitidy, chronický kašel, chrapot, astma, chronické bronchitidy nebo rekurentní aspirace a recidivující plicní záněty [8].

Prokinetika jsou lékem první volby u nemocných s RCHJ a současnou poruchou evakuace žaludku, která se projeví při vyšetření např. výrazným duodenogastrickým refluxem biliózního sekretu [9–13].

Všechna prokinetika jsou účinná v léčbě neerozivní RCHJ [14,15]. Prokinetika redukuje množství duodenálního obsahu, který se dostává do jícnu, a urychlují absorpci inhibitorů protonové pumpy [2].

Léky tlumící žaludeční sekreci

Antagonisté H_2 receptorů

V současné době je z této skupiny v našich krajích používán ranitidin (tbl. po 75, 150 a 300 mg) a famotidin (tbl. po 20 a 40 mg).

V éře inhibitorů protonové pumpy je noční reflux jednou z mála indikací pro podávání antagonistů H_2 receptorů (AH_2R).

Trvalá žaludeční acidita, i v noci, která přetrvává i přes aplikaci inhibitoru protonové pumpy (IPP) 2krát denně, je údajně poměrně častá, vyskytuje se až u 60–80 % pacientů! IPP nemusí v těchto případech dostatečně tlumit noční vzestup acidity, i když jsou podávány 2krát denně.

Přidáním AH_2R (obvykle ranitidinu 150–300 mg) na noc je u 70 % pacientů noční vzestup potlačen a dojde ke zlepšení nočních symptomů [16,17].

Ale je potřebné upozornit, že existuje „fenomén tolerance“ k antagonistům H_2 receptorů, proto je při kontinuální aplikaci léku, obvykle po týdnu, dopo-

ručováno jeho intermitentní podávání, např. jen při expozici refluxogennímu stimulu (velké objemné tučné jídlo, alkoholický nápoj pozdě večer) [17].

Inhibitory protonové pumpy

V současné době jsou u nás běžně k dispozici omeprazol (kapsle po 10 a 20 mg), lansoprazol (tbl. po 15 a 30 mg), pantoprazol (20 a 40 mg v tabletě) a tyto léky dokážou zhojit erozivní ezofagitidu u více než 90% pacientů [18].

Strategie konzervativní léčby RCHJ se změnila, metoda step-up (vzestupná) [19] již prakticky není používána a již od počátku léčení je podáván lék nejsilnější – IPP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg) ráno nalačno 30–60 min před jídlem. Neustoupí-li potíže, je přidávána stejná dávka večer, opět nalačno, před večerí ve stejném intervalu.

Ukázalo se, že téměř 70% praktických lékařů a 20% gastroenterologů doporučuje podávání na noc a neupozorňují, že užití nalačno je důležité.

Pokud není výše uvedená léčba účinná, je navrhováno vyzkoušení jiného preparátu IPP.

Při neúspěchu léčby IPP a/nebo při příznacích, které ukazují na výraznější dysmotilitu nejen jícnu, ale i žaludku (např. regurgitace, pocit nadmutí, pocit časné sytosti a postprandiální plnosti) nebo při mimojícnových projevech, je vhodné přidávat prokinetikum (např. itoprid v dávce 3krát 50 mg nebo 2krát 100 mg) [20,21].

Při neúspěchu výše uvedené léčby a již při pouhém podezření na noční reflux je možno přidat, jak již bylo uvedeno výše, lék ze skupiny antagonistů H_2 receptorů (obvykle ranitidin v dávce 150–300 mg) na noc. Prevalence nočního refluxu, dokonce i u pacientů na trvalé kontinuální léčbě IPP, je vysoká. Výskyt nočního refluxu není spojen s vyšším výskytem Barrettova jícnu a extraezofageálních příznaků [22].

Je zajímavé, že u pacientů s původně symptomatickým GER, u kterých jednou denně podávaný IPP odstraní potíže, může přetrvávat při pH-metrii ky-

selý reflux a tito pak mají vyšší výskyt ezofagitidy a mají častěji hiátovou hernii [23]. Významným přínosem v diagnostice, zatím ne dostatečně využívaným, je impedance-pH monitorování (zjištění pH-refluxu); monitoruje objektivní epizody (nejen kyselého, ale i smíšeného a alkalického refluxu, hodnotí i plyný obsah refluxátu) a může objektivně zjistit efekt léčby [3,16].

Pokud jsou dodrženy výše uvedené zásady a pacient na léčbu nereaguje, je možno uvažovat o **refrakterní refluxní chorobě** jícnu a pacient musí být v tomto směru přešetřen [24].

Pacienti s NERCHJ, kteří mívají spíše normální klidový tlak v oblasti dolního jícnového svěrače a minimální změny v motilitě těla jícnu a minimální noční reflux, mají horší symptomatickou odpověď na IPP než pacienti s ERCHJ [25].

Léčbu IPP provádí od začátku 2 kardinální, ne dosud dostatečně k všeobecné spokojenosti zodpovězené, otázky: stačí léčit jen příznaky a má být (může být) léčba dlouhodobá [26]?

Léčba chirurgická

V současnosti je metodou chirurgické první volby antirefluxní laparoskopická fundoplikace, která má následující indikace:

1. selhání maximální kombinované konzervativní léčby (IPP v dostatečné dávce + prokinetikum)
2. vývoj a progres komplikací (Barrettův jícen, stenóza)
3. trvalá symptomatologie jícnová i mimojícnová
4. přetrvávající objektivní nález
5. nemocní, kteří odmítají dlouhodobou konzervativní léčbu nebo upřednostňují chirurgické léčení, zejména ti s perspektivou dlouhodobé léčby
6. nemocní, kteří mají anatomické, chirurgicky napravitelné odchylky – skluzné a smíšené hiátové hernie (skluzná hiátová hernie bez refluxu není indikována k chirurgické léčbě), je nutno upozornit, že hiátová hernie se postupem času může zvětšovat
7. nemocní s proběhlými nebo trvajících komplikacemi

Akutní projevy RCHJ, včetně komplikací, nejsou indikací k chirurgické léčbě.

Operace je většinou alternativou dlouhodobé udržovací konzervativní léčby. Dle randomizovaných studií mají fundoplikace a dlouhodobá antisekreční léčba podobnou účinnost [3].

Je však otázkou, zda pro nemocné, kteří vyžadují dlouhodobě vyšší dávky IPP, není nejlepším řešením antirefluxní chirurgický výkon.

Léčba endoskopická

Endoskopická léčba zatím neplní očekávání, která v ní byla vkládána [3,27].

Léčba refrakterní refluxní choroby jícnu

Jako refrakterní **refluxní choroba jícnu** (RRCHJ) je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu, refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy. Za maximální léčbu je považováno podávání IPP v dostatečné dávce 2krát denně, např. omeprazol 20 mg 2krát denně [28–32].

Špatná odpověď na léčbu je častá, postihuje údajně až 40% pacientů užívajících IPP jednou denně [33].

Je-li po zhojení ezofagitidy léčba IPP nahrazena placebem, dojde typicky k relapsu u 75% pacientů [34].

Pokud je obvykle podávaná léčba RCHJ neúčinná, je nutné přezkoumat, užívá-li pacient lék dostatečně dlouho (2–3 měsíce) a užívá-li jej správně. IPP by měl být podáván ráno nalačno, 30–60 min před jídlem, protože v té době je většina protonových pump aktivních. Správně podávaná léčba IPP ráno nalačno selhává u 25–42% pacientů, kteří jsou pak označováni jako „obtěžně léčitelní“ [35]. Ale jedna dávka IPP nemusí potlačit tvorbu kyseliny ve všech protonových pumpách naráz ve stejnou dobu, protože nejsou všechny aktivní najednou. Pak je přidávána 2. dávka, opět nalačno, 30–60 min před večerí. Tento postup má dobrý účinek u 25% nemocných s dosud RRCHJ. Bývá však zjišťováno, že pacient, který užívá 2krát denně

dostatečnou dávku IPP, má málokdy kyselínou způsobenou ezofagitidu, obvykle se jedná o jiné onemocnění [31]. Pro kontrolu nočního kyselého refluxu je však doporučována také aplikace druhé dávky IPP před ulehnutím [36], ale důležité je i užití v dostatečném odstupu, 30–60 min, před jídlem [37].

Pokud jsou všechna opatření neúčinná, je doporučeno podávat jiný preparát IPP a přidávat prokinetikum (itoprid v obvyklé dávce 3krát 50 mg, nebo 3krát 100 mg 30–60 min před jídlem) [15].

Pokud jsou dodrženy výše uvedené zásady a pacient na léčbu nereaguje, pak je téměř jistá diagnóza RRCHJ [38,39].

Léčba Barrettova jícnu

V současné době není známa léčba, která by významně snížila riziko vzniku adenokarcinomu [1,40].

Medikamentózní

Podávány jsou vyšší dávky IPP, event. v kombinaci s endoskopickou léčbou. Standardní je podávání IPP 2krát denně (např. omeprazol 20 mg 2krát denně p.o.), a to i při absenci refluxních příznaků. Ze studií nepřímo vyplývá možnost, že antisekreční léčba, stejně jako fundoplikace, mohou snížit riziko vývoje Barrettova adenokarcinomu.

Nemocní s Barrettovým jícnem mají horší koordinaci jícnové motility než zdravé osoby. Zdá se, že velkou roli hraje u Barrettova jícnu duodenogastroezofageální reflux, který snadněji z jícnu odstraňuje zdravé osoby. IPP redukuje objem duodenogastroezofageálního refluxátu, ale nemají vliv na jícnovou motilitu [41].

Endoskopická

Endoskopická radiofrekvenční ablace i endoskopická resekce jsou již zavedené jak pro high-grade dysplazii, tak pro časný adenokarcinom:

- endoskopická resekce (dříve označovaná jako mukosektomie)
- radiofrekvenční ablace („Circumferential Balloon-Based Radiofrequency

Ablation of Barrett's Esophagus Using the HALO 360 Ablation System“)

- termoterapie s využitím laseru
- multipolární elektrokoagulační
- fotodynamická léčba (akumulace exogenně podaného nebo endogenně produkovaného fotosensitivního porfyrinu v buňkách Barrettova epitelu s následným ozářením světlem určité délky – nízkoeenergetický laser)
- Argon plasma koagulace [3]

Chirurgická

V úvahu připadá antirefluxní plastika, ale i po tomto výkonu je nutné pacienta nadále endoskopicky sledovat [3]. Studie se závěry o možné reverzibilitě Barrettova jícnu vycházejí zatím z menších souborů [42].

Léčba alkalické refluxní ezofagitidy

Alkalická refluxní ezofagitida se rozvíjí po opakovaném a prolongovaném kontaktu jícnového epitelu s nonacidním žaludečním nebo střevním obsahem. Vyskytuje se u pacientů po totální gastrektomii, vagotomii a antrektomii s Billroth II gastroenterostomií a u neoperovaných při achlorhydrii.

V léčbě alkalické ezofagitidy stále zůstává zásadní názor, že důležitá je redukce kontaktu mezi alkalickým refluxátem a jícnovým epitelem. Je nutné časté podávání agens, která vážou žlučové kyseliny (cholestyramin), a agens, která povlékají sliznici (antacida, koloidní vizmut). Empiricky je prokázán dobrý účinek kombinace prokinetik s cholestyraminem.

Pokud selže konzervativní léčba, přichází v úvahu řešení chirurgické, buď fundoplikace, nebo diverze Roux-en-Y, která u gastrektomie odvede střevní obsah z anastomózy [43].

Léčba komplikací

Strikturní

Základní léčbou striktury, u které bylo vyloučeno maligní onemocnění, jsou opakované dilatace, ať již balónkové, nebo buziemi. Optimální dlouhodobá suprese kyselých sekrecí IPP (event. v kombinaci s prokinetikem) snižuje obnovení

striktury, a tím požadavek dilatací [44]. Častější dilatace pro rekurenci striktury vyžadují nemocní, u kterých vymizela pyróza a nemocní s váhovým úbytkem.

Bolest na hrudi jako manifestace refluxní choroby jícnu

Bolest na hrudi nejasného původu byla léčena jak AH_2R , tak IPP [45–47]. Při léčbě omeprazolem bylo prokázáno zlepšení u 81 % nemocných, na rozdíl od pacientů, kteří dostávali placebo (6%).

Aplikace omeprazolu (2krát 20 mg/den) v kombinaci s režimovými opatřeními je používána i ke stanovení diagnózy bolestí na hrudi při RCHJ [48]. Jestliže po 1–2měsíční léčbě dojde ke zlepšení, je pak „vytitrována“ nejnižší dostatečná dávka IPP. A nedojde-li ke zlepšení symptomatologie, pak ke zjištění dostatečné suprese kyseliny má být použito pH-monitorování.

Antirefluxní léčba je doporučována jen u nemocných, u kterých agresivní konzervativní léčba kompletně odstraní bolest na hrudi [49].

Jistě se nabízí při nekardiální bolesti na hrudi i aplikace prokinetik, protože bolest může být způsobena neprokázanou dysmotilitou.

Léčba komplikací refluxní choroby v oblasti hlavy a krku

Při komplikacích refluxní choroby v „oblasti otolaryngologické“ byly podávány všechny léky užívané v léčbě „klasické“ RCHJ (antacida, antagonisté H_2 receptorů, prokinetika, IPP). Léčba omeprazolem (40–80 mg/den) způsobí podstatné zlepšení u laryngeálních symptomů u pacientů s refluxní chorobou [50]. Omeprazol je nejúčinnějším lékem v léčbě onemocnění této oblasti způsobených refluxem. Statisticky významné zlepšení (78 %) po léčbě omeprazolem bylo prokázáno u symptomů z oblasti hlavy, nosu a krku ve srovnání s podáváním placeba (25 %). Je nutno obvykle aplikovat vyšší dávku (20 mg omeprazolu 2krát denně) po dobu nejméně 2–3 měsíců. U pacientů s chronickým

kašlem a chrapotem dochází při agresivní antirefluxní léčbě ke zlepšení příznaků v 80 % [47,51].

Astma bronchiální

Suprese kyseliny omeprazolem (průměrná dávka 27 mg/den) zlepšuje symptomy astmatu a/nebo PEF > 20 % u 73 % astmatiků po 3měsíční léčbě. 27 % nemocných s astmatem vyžaduje dávku vyšší než 20 mg omeprazolu/den, často až 60 mg/den. Tato léčba umožňuje snížit dávky antiastmatik u více než u 60 % pacientů. Agresivní léčba IPP nebo chirurgické řešení vyléčí až 75 % astmatiků s přidruženou RCHJ [47].

Refluxní choroba jícnu a infekce *Helicobacter pylori*

V současnosti není stále bezpečně ujasněno, zda má být u pacientů s RCHJ provedena eradikace infekce *Helicobacter pylori* (Hp). Přistupuje se k ní tam, kde je současně přítomna vředová choroba, i jen anamnesticky.

Otázka, zda přítomnost Hp je protektivním faktorem při RE, je stále diskutována [52].

Budoucnost

Uvažuje se o dalších lécích, které budou podávány u RCHJ, a to zejména o preparátech, které redukuje přechodné relaxace dolního jícnového svěrače, o serotonergních agens, o nových prokinetických, dlouhodobě účinkujících inhibitech protonové pumpy [53], slizničních protektivech a antigastrinových agens (spiroglumid, itriglumid) [54].

Rozhodující roli v patofyziologii RCHJ hraje dolní jícnový svěrač a nejdůležitějším faktorem jsou přechodné relaxace dolního jícnového svěrače. Tímto směrem jsou směřovány a zkoušeny mnohé preparáty, ale vliv na přechodné relaxace mají jen GABA (γ -aminobutyric acid) typ B receptorů agonista (baclofen, o kterém se píše již mnoho let) a mGluR5 (metabotropic glutamate receptor 5) modulátor. A tyto preparáty by měly být v budoucnu podávány těm nemocným

s RCHJ, kterým nepomohou inhibitory protonové pumpy [55].

Závěr

Při léčbě refluxní choroby jícnu zůstává zásadní názor, že je nutno vycházet z hlavních příznaků a jejich tíže, četosti a trvání. Léčba je závislá nejen na symptomatologii, ale zejména na nálezu endoskopickém. V léčbě jsou používány v první řadě inhibitory protonové pumpy, často ve výhodné kombinaci s prokinetiky. Obtížná je léčba refrakterní refluxní choroby a alkalické refluxní ezofagitidy. Prvním krokem v léčbě refluxní choroby jícnu je vždy přístup konzervativní, nikoli chirurgický.

S podporou Výzkumného úkolu MŠMT ČR 0021620820.

Literatura

1. Long JD, Orlando RC. Nonerosive reflux disease: a pathophysiologic perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 200–207.
2. Hiyaama T, Yoshihara M, Tanaka S et al. Strategy for treatment of nonerosive reflux in Asia. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3123–3128.
3. Lukáš K et al. Refluxní choroba jícnu. Standard České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2009; 63: 76–85.
4. Monaco L, Brillantino A, Torelli F et al. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 334–338.
5. Ogorek CP. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Haubrich SW, Schaffner F, Berk JE (eds). *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia: W. B. Saunders Comp. 1995: 445–467.
6. DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2165–2173.
7. Fass R, Hixson LJ, Ciccolo ML et al. Contemporary medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 1997; 55: 217–218.
8. Tytgat GN. Long-term therapy for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1148–1150.
9. Brillantino A, Monaco L, Schettino M et al. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastroesophageal reflux in chronic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1136–1143.

10. Reddymasu SC, McCallum RW. Pharmacotherapy of gastroparesis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 469–484.
11. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 690–696.
12. Karamanolis G, Tack J. Prokinetics – now and in the future. *Dig Dis* 2006; 24: 297–307.
13. Accarino A, Perez F, Azpiroz F et al. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2036–2042.
14. Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K et al. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 746–751.
15. Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210–4214.
16. Sifrim D, Holloway R, Silny J et al. Acid, non-acid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588–1598.
17. Rackoff A, Agrawal A, Hila A et al. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus* 2005; 18: 370–373.
18. Goyal RK. Disease of the Esophagus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill Medical 2008: 1847–1855.
19. Dent J, Kahrilas PJ, Vakil N et al. Clinical trial design in adult reflux disease: a methodological workshop. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 107–126.
20. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M et al. Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: five-year prospective study in community medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 639–644.
21. Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K et al. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 746–751.
22. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D et al. Night time heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease under routine care. *Digestion* 2008; 77: 69–72.
23. Grigolon A, Cantù P, Savojardo D et al. Esophageal acid exposure on proton pump inhibitors in unselected asymptomatic reflux disease patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 969–973.

24. Lukáš K, Žák A. Diferenciální diagnostika refrakterní refluxní choroby jícnu. Čas Lék Čes 2008; 147: 599–605.
25. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 131–137.
26. Vesper BJ, Altman KW, Elseth KM et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD): is there more to story? ChemMedChem 2008; 3: 552–559.
27. Ryou M, Thompson CC. Endoscopic therapy for GERD: does it have future? Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 215–221.
28. Vakil N, van Zaten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900–1920.
29. Flook N, Jones R, Vakil N. Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: Putting the Montreal definition into practice. Can Fam Physician 2008; 54: 701–705.
30. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus 2006; 19: 443–447.
31. Richter JE. How to manage refractory GERD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4: 658–664.
32. Fornari F, Sifrim D. Diagnostic options for patients with refractory GERD. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 283–288.
33. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? Curr Gastroenterol Rep 2008; 10: 252–257.
34. Armstrong D. Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 841–853.
35. Bardham KD. The role of proton pump inhibitors in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 1): 15–25.
36. Johnson DA, Katz PO. Nocturnal gastro-oesophageal reflux disease: issues, implications, and management strategies. Rev Gastroenterol Disord 2008; 8: 98–108.
37. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM et al. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. Am J Med 2001; 111: 469–473.
38. Pohle T, Domschke W. Results of short- and long-term. Medical treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Langenbecks Arch Surg 2000; 385: 317–323.
39. Katz PO. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007. Rev Gastroenterol Disord 2007; 7: 193–203.
40. De Jonge PJ, Siersema PD, Van Breda SG et al. Proton pump inhibitor therapy in gastro-oesophageal reflux disease decreases the oesophageal immune response but does not reduce the formation of DNA adducts. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 127–136.
41. Smythe A, Troy GP, Ackroyd R et al. Proton pump inhibitor influence on reflux in Barrett's oesophagus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 881–887.
42. Drahoňovský V, Vrbenský L, Hnuta J et al. Pozitivní vliv laparoskopické anti-refluxní operace na vývoj slizničních změn Barrettova jícnu pět a více let od provedené operace. Čes Slov Gastroenterol Hepatol 2008; 62: 190–202.
43. Orlando RC. Reflux Esophagitis. In: Yamada T (ed). Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: J. B. Lippincott Comp. 1991: 1123–1147.
44. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Meuwissen SG. Pharmacological management of gastro-oesophageal reflux disease. Drugs 1995; 49: 695–710.
45. Katz PO, Castell DO. Approach to the patient with unexplained chest pain. Am J Gastroenterol 2000; 95 (Suppl 8): S4–S8.
46. Aisenberg J, Castell DO. Approach to the patient with unexplained chest pain. Mt Sinai J Med 1994; 61: 476–483.
47. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006: 905–936.
48. Gasiorowska A, Fass R. The proton pump inhibitor test in GERD: does it still have a role? J Clin Gastroenterol 2008; 42: 867–874.
49. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 75–102.
50. Howden CW, Castell DO, Cohen S et al. The rationale for continuous maintenance treatment of reflux esophagitis. Arch Intern Med 1995; 155: 1465–1471.
51. Waring JP, Lacayo L, Hunter J et al. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastro-oesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 1995; 40: 1093–1097.
52. Corley DA, Kubo A, Levin TR et al. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2008; 13: 352–360.
53. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M et al. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 187–199.
54. Vakil N. New pharmacological agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Rev Gastroenterol Disord 2008; 8: 117–122.
55. Lehmann A. Novel treatment of GERD: focus on the lower esophageal sphincter. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2008; 12 (Suppl 1): 103–110.

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: klukas@vfn.cz

Doručeno do redakce: 8. 2. 2009

Přijato po recenzi: 12. 3. 2009

www.mhwa.cz