

Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009

K. Lukáš¹, J. Bureš², V. Drahoňovský³, A. Hep⁴, V. Jirásek¹, V. Mandys⁵, J. Martínek⁶, P. Richter⁷, A. Štrosová⁶

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

² Gastroenterologické pracoviště II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

³ Interní oddělení nemocnice Neratovice, přednosta prim. MUDr. Václav Drahoňovský

⁴ Endoskopické centrum FN Brno, pracoviště Bohunice, vedoucí prof. MUDr. Aleš Hep, CSc., a Klinika interní, geriatry a praktického lékařství Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc.

⁵ Ústav patologie 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Václav Mandys, CSc.

⁶ Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Zavoral, Ph.D.

⁷ Privátní gastroenterologická ambulance Liberec

Recenzovali: prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU Brno, pracoviště Bohunice, a doc. MUDr. Jan Šváb, DrSc., I. chirurgická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Souhrn: Refluxní choroba jícnu je v současné době definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace. Při nálezu makroskopicky zjištěného poškození sliznice se jedná o erozivní refluxní chorobu jícnu a pro stav s typickým refluxním syndromem bez makroskopického poškození je užíván termín neerozivní refluxní choroba jícnu. Častým projevem refluxní choroby je refluxní ezofagitida. 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. K hlavním symptomům refluxní choroby jícnu patří pyróza a regurgitace. Vzácněji se refluxní choroba může manifestovat izolovaně mimojícnovými projevy, např. jako recidivující infekce horních cest dýchacích nebo astma bronchiale. V etiopatogenezi se uplatňuje refluxát, poruchy motility, změněné anatomické poměry, porucha ochranných mechanismů a faktory zevní. Diagnóza je stanovena na základě typické symptomatologie a endoskopického vyšetření. Komplikacemi jsou krvácení, vřed, striktura a Barrettův jícen. V léčbě jsou důležitá jak režimová a dietní opatření, tak léčba medikamentózní (antisekretorika, prokinetika) i chirurgická.

Klíčová slova: refluxní choroba jícnu – refrakterní refluxní choroba jícnu – refluxní ezofagitida – hiátová hernie – Barrettův jícen – inhibitory protonové pumpy – prokinetika

Gastroesophageal reflux disease. Standards of the Czech society of gastroenterology – actualization 2009

Summary: Presently, gastroesophageal reflux disease is defined as a disorder where reflux of the stomach content is bothersome and/or brings about complications. The state when macroscopically detectable erosions of mucosa are present is known as erosive reflux disease and the term non-erosive reflux disease is used for the condition with no macroscopic erosions. Reflux oesophagitis is a frequent sign of the disease. 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. The main symptoms of gastroesophageal reflux disease include heartburn and regurgitation. Gastroesophageal reflux disease may, less frequently, manifest itself with isolated non-oesophageal symptoms, e.g. recurring upper respiratory tract infections or bronchial asthma. Etiopathogenesis involves refluxate, motility disorders, altered anatomic proportions, protective mechanisms disorder and external factors. Diagnosis takes place on the basis of typical symptomatology and endoscopic examination. Complications include bleeding, ulceration, strictures and Barrett's oesophagus. Lifestyle and dietary measures are an important treatment approach as are pharmacological (antisecretion and prokinetic agents) as well as surgical management.

Key words: gastroesophageal reflux disease – refractory gastroesophageal reflux disease – reflux oesophagitis – hiatus hernia – Barrett's oesophagus – proton pump inhibitors – prokinetic agents

Refluxní choroba jícnu postihuje velkou část populace, její incidence a prevalence se zvyšují. Pacienti s tímto onemocněním by měli být včas a adekvátně léčeni a při výskytu komplikací i adekvátně sledováni.

Definice

Gastroezofageální reflux je zpětný tok žaludečního obsahu ze žaludku do

jícnu. Gastroezofageální reflux může být procesem fyziologickým nebo patologickým.

Patologický reflux může, ale nemusí vyvolávat soustavnou subjektivní symptomatologii. Jeho objektivizace se opírá o vyšetření pH-metrické (kdy pH je nižší než 4 nebo vyšší než 7 ve více než 50 epizodách za 24 hod/nebo reflux trvá déle než 1 hod za 24 hod –

DeMeesterova kritéria), nebo v současnosti např. o vyšetření impedance. Patologický gastroezofageální reflux může a nemusí způsobit patologické změny v jícnu a nosohltanu, může být příčinou komplikujících změn v laryngu a respiračním traktu.

Refluxní choroba jícnu je v současné době definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu

působí obtíže a/nebo komplikace. [V anglosaském písemnictví jsou užívány zkratky **GERD** (Gastroesophageal Reflux Disease – americký přepis) a **GORD** (Gastroesophageal Reflux Disease – britský přepis). V české terminologii by měl být používán výraz refluxní choroba jícnu].

Při nálezu makroskopicky zjištělého poškození sliznice (eroze, „breaks“) je nemoc klasifikována jako **erozivní refluxní choroba jícnu (ERCHJ)**. Pro stav s typickým refluxním syndromem bez makroskopicky prokazatelného slizničního poškození je užíván termín **neerozivní (non-erozivní) refluxní choroba jícnu (NERCHJ)**.

Refluxní ezofagitida je častým projevem refluxní choroby jícnu. Představuje důležitý morfologický projev patologického gastroezofageálního refluxu. Může být endoskopicky zřetelná, pak se hovoří o **ezofagitidě erozivní (EE)**. Pokud je endoskopicky nezřetelná, ale je-li histologicky prokazatelná, jedná se o tzv. **ezofagitidu mikroskopickou**. Endoskopický obraz ezofagitidy je obvykle spojen s histologickým nálezem zánětlivých změn. Histologický obraz je nespecifickou chemickou ezofagitidou.

Refluxní choroba jícnu a refluxní ezofagitida nejsou synonyma.

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.

Refluxní choroba jícnu překrývá i široké pole refluxních symptomů způsobených refluxem žaludečního nebo dvanácterníkového obsahu do jícnu, často s reaktivními nebo zánětlivými změnami jícnové sliznice a jeho důsledky i mimo jícen.

Pyróza bez morfologických změn a při normální pH-metrii je označována jako **pyróza funkční**.

Symptomatologie

K hlavním symptomům refluxní choroby jícnu patří pyróza a regurgitace. Dysfagie a odynofagie je zpravidla spojena s komplikovanými formami refluxní choroby jícnu.

- **Pyróza** je nejčastějším příznakem refluxní choroby, projevuje se jako pálení za hrudní kostí vyzařující z epigastria směrem do krku.
- **Regurgitace** – zpětné vtékání žaludečního obsahu do jícnu a úst.
- **Dysfagie** – vážnutí sousta během jeho cesty z úst do žaludku.
- **Odynofagie** – bolest při polykání lokalizovaná za hrudní kostí.

V některých případech může pacient mít další příznaky, a to i při absenci výše uvedených typických příznaků:

- **Říhání** – vypuzení vzduchu ze žaludku ústy.
- **Záchvatové slinění (water brash)** – náhlá tvorba velkého množství slanných nebo kyselých slin.
- **Globus** – pocit cizího tělesa v krku, bez prokázané příčiny; pacienti stav líčí jako pocit „ucpání“, „zúžení“, „rdoušení“, „škrcení“ nebo pocit „chuchvalce“, „kousku“, „knedlíku“ zachyceného v krku.
- **Nauzea (nevolnost)** – intenzivní nepříjemný pocit nevolnosti, pocit na zvracení, nutkání ke zvracení, může ji provázet hypersalivace.
- **Zvracení** – usilovné vypuzení žaludečního obsahu ústy; je zapotřebí jej odlišit od regurgitace (pasivního refluxu tekutin nebo žaludečního obsahu do ústní dutiny) a od ruminace (opakovaného postprandiálního a často volně ovlivnitelného návratu obsahu žaludku do dutiny ústní, kdy pacient potravu znovu přežvýká a obvykle polkne).
- **Bolest na hrudi** – lokalizovaná za hrudní kostí, často obtížně odlišitelná od bolestí při onemocnění srdce, velkých cév nebo pátěře.

U těchto symptomů není někdy zcela jasná příčinná souvislost s refluxní chorobou jícnu, ale mohou být jejím průvodním jevem.

Vzácněji se refluxní choroba může manifestovat izolovaně **mimojícnovými projevy**:

- recidivující infekce horních cest dýchacích
- astma bronchiale

- chraptot
- laryngitidy
- chronický kašel
- recidivující záněty středouší (u dětí)
- zvýšená kazivost zubů (u dětí)
- zápach z úst

Etiopatogeneze

Při refluxní chorobě jícnu se uplatňují následující vlivy:

- **Refluxát:**
 - kyselina chlorovodíková
 - pepsin
 - soli žlučových kyselin
 - pankreatické enzymy
- **Poruchy motility:**
 - snížený tonus dolního jícnového svěrače způsobený:
 - přechodnými relaxacemi
 - častými a déletrvajících relaxacemi
 - trvalým snížením tonu
 - porušená samočisticí schopnost jícnu
 - porušená peristaltika jícnu (dysmotilita)
 - dysmotilita žaludku (porušená evakuace)
- **Změněné anatomické poměry:**
 - mechanický defekt dolního jícnového svěrače
 - krátká intraabdominální část jícnu
 - porucha fixace dolního jícnu a kardie s následnou nedomykavostí gastroezofageálního přechodu
 - přítomnost hiátové hernie, kterou má dle různých studií 50–94% pacientů s RCHJ
 - porušená slizniční rozeta
 - otupený Hissův úhel
 - změněné tlakové poměry v břišní dutině (např. chirurgická korekce velké abdominální hernie apod.)
 - porucha koordinace navazujících dalších svalových kosterních struktur.
- **Porucha obranných mechanismů:**
 - nedostatečná lumenální očista
 - sekrece slin, peristaltika, sekrece jícnových slizničních a podslizničních žlázek
 - změněná tkáňová rezistence
 - preepiteliální ochranný mecha-

nizmus (hlen, sliny, vodní vrstva, bikarbonátový komplex)

- epiteliální ochranný mechanismus (porušená integrita buněk a těsných mezibuněčných juncí)
- postepiteliální ochranný mechanismus (mikrocirkulace)

• Zevní faktory:

- léky (např. nitráty, antagonisté kalciového kanálu, aminofyliny, opiáty, beta-blokátory)
- potraviny (např. čerstvé pečivo, tuky, čokoláda, cibule, česnek, pepermint)
- nápoje (např. alkohol, kola, čaj, džusy, káva)
- kouření
- pohybový fyzický režim (např. práce v předklonu, zvedání těžkých břemen)
- obezita
- těhotenství (hormonální i mechanické vlivy)
- zvýšení nitrobřišního tlaku
- poloha těla (vliv gravitace)

Průběh

- izolované epizody
- neprogresivní – relaps do stejného či nižšího stupně
- progresivní – relaps do vyššího stupně
- stacionární – se stálou intenzitou (trvalý nález)

Diagnostika

Základní vyšetření

- **Anamnéza a fyzikální vyšetření.** Pokud je nemocný mladší 45 let a jeho obtíže jsou epizodické a nemají chronický charakter, je normální somatický nález a nejsou žádné alarmující příznaky (hubnutí, hematemeza, meléna, anémie, dysfagie, odynofagie), pak invazivní vyšetření nejsou nezbytná.

Pracovní diagnóza je stanovena na základě typické symptomatologie. Přímo je možno zahájit léčbu, pozitivní terapeutický test diagnózu podporuje.

Pokud potíže trvají déle než 6 týdnů nebo nebyla dosažena odpověď na adekvátní léčbu (viz níže) nebo je nemocný starší 45 let nebo je patolo-

gický fyzikální nález nebo jsou alarmující příznaky (viz výše), jsou třeba další vyšetření.

- **Endoskopie** horní části trávicí trubice k upřesnění komplikací refluxní choroby jícnu a k vyloučení jiného organického onemocnění jícnu, především nádorového procesu.
- **Kontrolní endoskopické vyšetření** je doporučováno:
 - za tři měsíce jako revize účinnosti léčby na hojení slizničních změn u pacientů, kteří měli ezofagitidu
 - při udržovací léčbě zvážit kontrolní vyšetření v odstupu 2–3 roků k posouzení možné progresy slizničních změn
 - při změně symptomatologie (zejména při dysfagii a odynofagii)

Doporučená vyšetření

- **histologie** – při negativním makroskopickém nálezu a při podezření na komplikace
- **pH-metrie:**
 - při negativním endoskopickém nálezu při potřebě vysvětlení klinických obtíží
 - u pacientů refrakterních na léčbu inhibitory protonové pumpy
 - u pacientů s mimojícnovými projevy reflexu
 - u pacientů s trvalými obtížemi po antirefluxním výkonu

Při požadavku průkazu refluxu jsou vysazovány před plánovaným vyšetřením inhibitory protonové pumpy 10 dní a další léky (ostatní antisekretorika, prokinetika) 4 dny. Při hodnocení účinnosti léčby léky vysazovány nejsou.

Možná vyšetření

- **RTG vyšetření** – při stenóze jícnu, cenné při diagnostice smíšených a paraezofageálních kýl, nelze spoléhat na RTG průkaz refluxu a hiátové hernie
- **Manometrie** – při podezření na poruchu motility jícnu a může být přínosná před antirefluxní operací k vyloučení poruch motility jícnu
- **Diagnosticko-terapeutický test** (týdenní test s podáváním vysokých dá-

vek inhibitorů protonové pumpy; za pozitivní je považován při ústupu symptomatologie) – považován za doplňkové diagnostické vyšetření

- **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
- **Měření pH v průběhu 2–4 dní** (tzv. Bravo® pH Monitoring System; finančně náročný a v ČR tč. nedostupný)
- **Monitorování pH v žaludku** by mělo být provedeno u pacientů s podezřením na rezistenci k léčbě (k inhibitorům protonové pumpy)
- **Scintigrafie jícnu a žaludku** – při podezření na dysmotilitu a porušenou evakuaci žaludku; v současnosti se provádí velmi omezeně
- **Perfuzní test** (Bernsteinův test) – přínosný v případě endoskopicky negativního nálezu a nedostupnosti pH-metrie; prakticky se neprovádí
- **Jícnové monitorování přítomnosti bilirubinu** (přístroj Bilitest™ 2000 obsahuje vláknový spektrofotometrický systém zjišťující přítomnost bilirubinu v jícnu – ve srovnání s impedancí přístroj již ztratil klinický význam)

Endoskopická klasifikace refluxní ezofagitidy

Optimální klasifikace pro praxi je klasifikace **Savaryho-Millerova** (1978):

I. stupeň: jedna nebo více **nesplývající** slizničních lézí s erytémem, exsudátem nebo superficiálními erozemi nad epiteliální juncí. Tento stupeň zahrnuje jak malé červené (rudé) skvrny nad epiteliální juncí, tak i četné povrchové nesplývající eroze.

II. stupeň: erozivní a exsudativní slizniční léze **splývající**, ale **nepokrývající** celou **cirkumferenci** jícnu.

III. stupeň: erozivní a exsudativní léze **pokrývající celou cirkumferenci** sliznice jícnu.

IV. stupeň: komplikované formy refluxní ezofagitidy – vždy s popisem afekce (vřed, striktura, krvácení, Barrettův jícen).

Endoskopická klasifikace **Los Angeles** (1997) je užívána zejména ve studiích, v praxi u nás se zatím příliš neuplatnila.

Stupeň A: dobře ohraničené slizniční léze kratší než 5 mm

Stupeň B: dobře ohraničené slizniční léze delší než 5 mm

Stupeň C: slizniční defekt, který přesahuje z jedné řasy na druhou

Stupeň D: cirkulární postižení jícnu
Zcela výjimečně je užívána klasifikace **Savaryho-Millerova** v modifikace z roku 1981:

Stadium I: jedna nebo více suprabulbárních erozí (erytematózní nebo erytomato-exsudativní), nesplývající

Stadium II: erozivní a exsudativní slizniční léze splývající, nepostihující však cirkumferenci jícnu vcelku

Stadium III: erozivní a exsudativní léze pokrývající celou cirkumferenci, bez striktury

Stadium IV: a) chronické léze (vřed, stenóza, Barrettův jícen apod.) se známkami floridního zánětu; b) chronické změny s jizvením (vřed, Barrettův jícen apod.) bez floridního zánětu

Histologická klasifikace refluxní ezofagitidy

Vychází z hodnocení mikroskopických změn ve sliznici jícnu a nemusí vždy korelovat s endoskopickým nálezem.

Mírné reaktivní a zánětlivé změny sliznice v distálním jícnu při negativním endoskopickém nálezů neznamenaají vždy refluxní ezofagitidu a mohou se vyskytovat i u osob, které nemají žádné známky refluxní choroby jícnu.

Histologická klasifikace vychází z hodnocení **reaktivních změn dlaždicového epitelu** sliznice jícnu, přítomnosti **zánětlivé infiltrace a cévních změn v papilách**. Mimořádně důležitý význam má nález **slizničních defektů** (erozí, popř. hlubších vředů).

1. **Reaktivní změny dlaždicového epitelu:** a) prodloužení papil do horní 1/3 epitelu; b) hyperplazie bazálních buněk (více než 15% celkové šířky epitelu).

2. **Zánětlivá infiltrace:** a) lymfocyty – přítomnost malého množství jak v la-

mina propria sliznice, tak v dlaždicovém epitelu se považuje za normální. Více než 20 intraepiteliálních lymfocytů na jedno zorné pole při velkém zvětšení je známkou zánětu. b) neutrofilní granulocyty – za normálních okolností se nevyskytují. Jejich přítomnost v epitelu je vždy známkou akutního (floridního) zánětu. c) eozinofilní granulocyty – u dospělých se mohou ojediněle vyskytovat. Pokud se vyskytnou ve spojení s epitelovými změnami, mohou být považovány za časný indikátor refluxní choroby jícnu.

3. **Cévní změny:** dilatace kapilár v papilách až případná diapedéze erytrocytů, někdy s rozsáhlejším krvácením v papilách, jsou často popisovány jako charakteristické pro refluxní chorobu jícnu.

Použitá čtyřstupňová klasifikace intenzity mikroskopické ezofagitidy vychází z obecně používaných kritérií pro **hodnocení intenzity zánětlivého procesu** v jiných lokalizacích. K základním 3 stupňům – mírná, střední, těžká – je přiřazen stupeň 4. – erozivní, popřípadě ulcerózní (tj. přítomnost slizničního defektu). Přitom je důležité si uvědomit, že ve sliznici v širším okolí defektu nemusí být 3. stupeň ezofagitidy, ale lze se setkat i se stupněm nižším.

Ezofagitida I. stupně – mírná: Jsou přítomny reaktivní změny epitelu a mírná zánětlivá celulizace (větší než hraniční počet lymfocytů, ojedinělé neutrofilní nebo eozinofilní granulocyty).

Ezofagitida II. stupně – střední: Jsou přítomny reaktivní změny epitelu a intenzivnější zánětlivá celulizace (četnější lymfocyty, četnější neutrofilní, popř. i eozinofilní granulocyty).

Ezofagitida III. stupně – těžká: Jsou přítomny reaktivní změny epitelu a intenzivní zánětlivá celulizace (masivní infiltrace lymfocytů i neutrofilními granulocyty s případnou příměsí granulocytů eozinofilních).

Ezofagitida IV. stupně – erozivní (ulcerózní): Rozhodující je přítomnost slizničního defektu, tj. morfologický nález fibrinu s granulocyty a tkáňovým detritem a/nebo nespecifické granu-

lační tkáň, které se vyskytují na spodně ulcerace. Z endoskopické biopsie není možné většinou zjistit hloubku defektu, a proto se obvykle popisuje jako ulcerace, bez ohledu na to, zda jde o erozi, tj. defekt slizniční, nebo vřed, tj. defekt, zasahující až do submukózy. Zánětlivé změny v okolní sliznici mohou být různé intenzity a nejsou pro zařazení do této skupiny rozhodující.

Komplikace

Barrettův jícen

Definice: Náhrada (metaplazie) dlaždicového epitelu sliznice jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých úsecích intestinální charakter.

Změny jsou patrné při endoskopickém vyšetření, ale diagnóza Barrettova jícnu může být s definitivní platností stanovena pouze na základě histologického vyšetření makroskopicky patrné léze sliznice jícnu.

Montrealský konsenzus relativizuje nezbytnou podmínku přítomnosti intestinální metaplazie, ale naše pracovní skupina ji zatím považuje za nezbytnou.

Etiologie: Hlavním etiologickým faktorem je gastroezofageální reflux.

Klinické projevy: Nemá žádnou specifickou symptomatologii. Může mít řadu příznaků refluxní choroby jícnu.

Diagnostika:

- endoskopická:

1. „**Klasická klasifikace**“ spočívá v nálezů barevně odlišné sliznice makroskopicky připomínající sliznici žaludeční, často v jazycích nebo ostrůvcích, změny musí být verifikovány histologicky!

a) krátký segment – méně než 3 cm nad junkci

b) dlouhý segment – více než 3 cm nad junkci

Endoskopická chromodiagnostika (metylénová modř, Lugolův roztok) může přispět k zvýraznění endoskopického obrazu Barrettova jícnu. K lepší detekci dysplastických změn při užití zvětšovacího endoskopu může napomoci aplikace kyseliny octové.

Významnou měrou chromodiagnostiku nahrazuje technicky a časově méně

náročná metodika **narrow band imaging** (NBI).

II. Klasifikace „**Pražská C & M kritéria Barrettova jícnu**“ („The Prague C & M Criteria“ nebo „Barrett's C/M Prague criteria“), kdy za základní je považováno určení hranice gastroezofageální junkce za minimální insuflace. Pak je posuzována délka v centimetrech v cirkumferenci (C) a v maximálním výšce (M) (např. C3M5 = Barrettův jícen má po obvodu délku 3 cm a „jazyk“ dosahuje do výšky 5 cm nad junkci, nebo C0M3 = není postižení po obvodu a „jazyk“ je 3 cm nad junkci).

- **histologická:** histologicky je možné najít různé typy cylindrického epitelu v Barrettově jícnu:

a) nejčastěji **intestinální** typ s viliformním uspořádáním s cylindrickými a pohárkovými buňkami, které odpovídají střevnímu epitelu a produkují hlen stejného charakteru jako intestinální sliznice

b) vzácněji **žaludeční** typ charakteru atrofické sliznice fundu a kardiie nebo žaludeční typ junkční s hlenovými žlázkami odpovídajícími kardií, avšak vždy s nálezem pohárkových buněk.

V individuálních případech nemusí cylindrický epitel odpovídat pouze jednomu z popsaných typů, ale buňky jednotlivých typů epitelu mohou být promíšeny.

V současné době je zdůrazňován význam přítomnosti pohárkových buněk a intestinálního typu epitelu pro definici Barrettova jícnu. Pravděpodobně pouze tyto změny cylindrického epitelu představují zvýšené riziko pro vznik adenokarcinomu jícnu.

V Barrettově jícnu se mohou vyskytovat strukturální a cytologické nepravidelnosti označované původně termínem **dysplazie**, která může být nízkého stupně (**low-grade**) nebo vysokého stupně (**high-grade**). Nyní je doporučováno místo slova dysplazie užívat termínu **intraepiteliální neoplazie** (IN), která může být **stupně nízkého** (low-grade – LGIN) nebo **vysokého** (high-grade – HGIN). Přítom-

nost dysplazie (intestinální neoplazie) zvyšuje riziko vzniku adenokarcinomu jícnu (tzv. Barrettův adenokarcinom), proto je Barrettův jícen zahrnován mezi **prekancerózy**. Riziko vzniku adenokarcinomu z Barrettovy sliznice (bez intestinální neoplazie) je 0,2–0,5 % za rok. Ale ne všechny případy adenokarcinomu v oblasti gastroezofageální junkce odpovídají tzv. Barrettovu adenokarcinomu.

Dispenzarizace:

- **není-li přítomna dysplazie** – endoskopická kontrola doporučována za 1–2 roky. Po dvou negativních kontrolách (tzn. nejsou zjištěny dysplastické změny) jsou další endoskopické kontroly prováděny jedenkrát za 2–4 roky celoživotně
- **při nízkém stupni dysplazie** – první 2 endoskopické kontroly jsou provedeny po 6 měsících a dále jedenkrát ročně celoživotně
- **při vysokém stupni dysplazie** – nutné potvrzení druhým patologem, a na výběr jsou následující možnosti:
 - intenzivní endoskopické sledování pacienta po třech měsících
 - zvážení ezofagektomie
 - endoskopická léčba (endoskopická resekce nebo ablace) u vysoce rizikových pacientů
- **při adenokarcinomu** – ezofagektomie, u časného adenokarcinomu endoskopická resekce

Odběr biopsií: Obvykle je doporučována 4-kvadrantová biopsie – počínající v oblasti gastroezofageální junkce, s pokračováním v 1–2 cm intervalech orálně, poslední biopsie 1 cm nad předpokládanou hranicí Barrettova jícnu. Odběry biopsií jsou bezpodmínečně nutné i ze všech podezřelých lézí (vyvýšení, vklesnutí, heterogenní struktury dle NBI).

Léčba: V současné době není známa léčba, která by signifikantně snížila riziko vzniku adenokarcinomu.

- **medikamentózní:** vysoké dávky **inhibitorů protonové pumpy**, event. v kombinaci s endoskopickou léčbou. Standardní je podávání inhibi-

toru protonové pumpy 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.

- **endoskopická radiofrekvenční ablace** i endoskopická resekce jsou již zavedené jako 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 elektrokoagrace**
 - **fotodynamická léčba** (akumulace exogenně podaného nebo endogenně produkovaného fotosenzitivního porfyrinu v buňkách Barrettova epitelu s následným ozářením světlem určité délky – nízkenergetický laser)
 - **Argon plazma koagulace**
- **chirurgická:** v úvahu připadá antirefluxní plastika, ale i po tomto výkonu je nutné pacienta nadále endoskopicky sledovat. Studie se závěry o možné reverzibilitě Barrettova jícnu vycházejí zatím z malých čísel.

Striktura (zúžení lumen jícnu)

Vzniká na podkladě chronických závažných změn. Typickým projevem je dysfagie, event. odynofagie. Mnohočetnými biopsiemi je třeba vyloučit maligní stenózu. V léčbě je užívána maximální konzervativní antirefluxní léčba kombinovaná s endoskopickými dilatacemi.

Vřed

Může být buď v Barrettově epitelu, nebo na rozhraní cylindrického a dlaždicového epitelu (junkční).

Má být užitá maximálně konzervativní antirefluxní léčba, při neúspěchu je třeba zvážit provedení antirefluxní plastiky.

Krvácení

Může se objevit v jakémkoli stadiu refluxní ezofagitidy. Tato komplikace není častá.

Při akutním krvácení je v první řadě nutno užít lokální endoskopickou léčbu s následnou maximální léčbou režimovou a medikamentózní.

Léčba

Prvním krokem v léčbě je přístup konzervativní, nikoli chirurgický. Je nutno vycházet ze symptomatologie, trvání obtíží, věku a zaměstnání. Volbu léčby může významně ovlivnit nález endoskopický a výsledky ostatních vyšetření.

Režimová a dietní opatření**Režimová opatření**

- omezení činnosti zvyšující nitrobřišní tlak
- zákaz kouření
- redukce váhy

Dietní opatření

- omezení potravin a nápojů snižujících tonus dolního jícnového svěrače, prodlužující evakuaci žaludku a zvyšující žaludeční sekreci (např. čerstvé pečivo, tuky, čokoláda, cibule, česnek, máta, mák, alkohol, cola, čaj, džusy, káva)
- zároveň vyloučení potravin vyvolávajících subjektivní potíže

Medikamentózní léčba

1. **Antacida** – působí symptomatickou úlevu
2. **Prokinetika** – upravují poruchu motility
3. **Léky tlumící žaludeční sekreci** (antagonisté H_2 receptorů, inhibitory protonové pumpy) – potlačují agresivitu refluxátu.

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

1. krátkodobá – akutní – v trvání 8–12 týdnů
2. dlouhodobá – udržovací:
 - a) kontinuální
 - b) při potížích

Indikace udržovací léčby:

- rychlá rekurence po ukončení léčby akutní ataky (týká se až 80% pacientů po skončení léčby akutní ataky)
- nehojící se slizniční léze
- přetrvávající symptomatologie (i při negativním endoskopickém nález)
- komplikace, včetně mimojícnových

Udržovací medikamentózní léčba může být podávána i doživotně.

Strategie konzervativní léčby refluxní choroby jícnu se změnila, metoda step-up (vzestupná) již prakticky není používána.

Podáván je vždy již od začátku inhibitor protonové pumpy (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 večeří ve stejném intervalu.

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

Pokud výše uvedená léčba není účinná, je navrhováno vyzkoušení jiného inhibitoru protonové pumpy.

Při neúspěchu léčby inhibitory protonové pumpy a/nebo při příznacích, které ukazují na výraznější dysmotilitu (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 3krát 100 mg).

Při neúspěchu výše uvedené léčby a již při pouhém podezření na noční reflux je možno přidat lék ze skupiny antagonistů H_2 receptorů (obvykle ranitidin v dávce 150–300 mg) na noc.

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

Chirurgická léčba**1. klasická antirefluxní**

2. **laparoskopická antirefluxní** (v současné době je chirurgickou metodou první volby)

Indikace:

- selhání maximální kombinované konzervativní léčby (inhibitory protonové pumpy + prokinetikum)
- vývoj a progresse komplikací – Barrettův jícen, stenóza
- trvalá symptomatologie jícnová i mimojícnová
- přetrvávající objektivní nález
- nemocní, kteří odmítají dlouhodobou konzervativní léčbu nebo upřednostňují chirurgické léčení, zejména ti s perspektivou dlouhodobé léčby
- 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
- nemocní s proběhlými nebo trvajícím komplikacemi

Akutní projevy refluxní choroby jícnu, včetně komplikací, nejsou indikací k chirurgické léčbě. Cílem chirurgické léčby je vytvořit elastický uzávěr distálního jícnu, který brání refluxu žaludečního obsahu.

Postup operace vždy znamená tyto základní kroky:

- uvolnění kardie a distálního jícnu od bránice a z mediastina tak, aby kardie byla bez tahu pod bránicí
- zmenšení hiátového defektu na šíři procházejícího jícnu
- konstrukce antirefluxní plastiky

Typy operace:**1. cirkulární plastika sec. Nissen:**

- přerušení vv. gastricae breves, tj. odpojení žaludku od sleziny
- protažení zadní stěny fundu za jícnem a spojení suturou s přední plochou fundu

2. cirkulární plastika**sec. Nissen-Rossetti:**

- žaludek není uvolněn od sleziny
- přední plocha fundu protažena za jícnem a přišita na přední plochu orální části žaludku

3. parciální plastika 270 st.

sec. Tupet:

- žaludek není uvolněn od sleziny
- přední plocha fundu protažena za jícnem doprava a přišita na pravou stěnu jícnu, přední část orálního žaludku přišita na levou stěnu jícnu

Mechanismus účinku antirefluxních plastik:

- řádně provedená operace vrací distální jícen intraabdominálně a konstruuje plastiku do oblasti pozitivního nitrobřišního tlaku
- otočení žaludečního fundu kolem distálního jícnu při cirkulárních plastikách působí trvalým elastickým tlakem na distální jícen
- vytvořená manžeta je součástí žaludeční dutiny (naplněním žaludku potravou a plynem se v určité míře naplní i manžeta, a tím se vytváří tlak na distální jícen)
- každá plastika v určité míře zmenší dočasně objem žaludku

Obecná volba plastik:

- cirkulární plastika:
 - dobrý antirefluxní efekt, dlouhodobě trvalejší
 - větší riziko pooperačních dysfagií
- parciální plastika:
 - menší riziko dysfagií, po letech častější selhání efektu

Možné (obvykle přechodné) pooperační komplikace:

- dysfagie
- zvýšená plynatost
- recidiva reflexu

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

Léčba endoskopická

Endoskopická léčba zatím neplní očekávání, která v ní byla vkládána.

Refrakterní refluxní choroba jícnu

Jako refrakterní refluxní choroba jícnu je klasifikován stav, kdy i přes maxi-

mální léčbu refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy.

Za maximální léčbu je považováno podávání inhibitoru protonové pumpy v plné dávce 2krát denně. Nelze vyloučit, že část těchto pacientů není dostatečně vyšetřena. Obtížnější je diferenciální diagnostika refrakterních příznaků při refluxní chorobě neerozivní než při erozivní.

Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza refrakterní refluxní choroby jícnu s ezofagitidou erozivní

Musí být vyloučena následující onemocnění:

1. **ezofagitida poléková**
2. **ezofagitida infekční** (jícnové infekce nejsou časté, objevují se u osob oslabených, jejich etiologie může být bakteriální, virová, mykotická nebo parazitární)
3. **kožní onemocnění** (pemphigus vulgaris, epidermolysis bullosa acquisita, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza – Lyellův syndrom, benigní jizvící pemfigoid – pemphigoid cicatricans a lichen planus)
4. **hypersekrece** (Zollingerův-Ellisonův syndrom)
5. **genotypový rozdíl** (inhibitory protonové pumpy jsou metabolizovány jaterním cytochromem P 450 2C, ale existují genetické variace v kapacitě enzymu; prokázány jsou i etnické rozdíly v rychlosti metabolizace inhibitorů protonové pumpy)
6. **eozinofilní ezofagitida** (chronické onemocnění jícnu s obvykle normálním endoskopickým nálezem, ale s histologicky prokazatelným zánětem s výraznou eozinofilní infiltrací v povrchu epitelu, s kolísajícím průběhem, projevující se zejména dysfagií, která může být i intermitentní)

Diferenciální diagnóza refrakterní refluxní choroby jícnu bez ezofagitidy erozivní

U pacienta s typickými symptomy, který neodpovídá na 2krát denně po-

dávanou dostatečnou dávkou inhibitoru protonové pumpy s normálním makroskopickým nálezem v jícnu, je nutné vyloučit následující příčiny:

1. **špatná interpretace symptomu pacientem**
2. **špatná interpretace symptomu lékařem**
3. **nesprávná interpretace endoskopického nálezu**
4. **achalazie**
5. **pseudoachalazie** (raritní jednotka prakticky nerozlišitelná od achalazie; projevuje se dysfagií, bolestí na hrudi, regurgitací nenatravené potravy, sialoreou; etiologicky je nejčastěji nacházen malý primární adenokarcinom žaludku v oblasti gastroezofageální junkce nebo tumor distálního jícnu)
6. **vigorózní achalazie** (kombinace příznaků a nálezů achalazie a difúzního spazmu jícnu)
7. **porucha evakuace žaludku** – gastroparéza (je nacházena častěji u pacientů, kteří mají jako stěžejní problém regurgitaci, spíše než u pacientů, kteří mají jako hlavní příznak pyrózu; logickým lékem jsou prokinetika)
8. **noční vzestup acidity** – nocturnal acid breakthrough (při nočním vzestupu žaludeční acidity je jícnová sliznice nejméně chráněna; přispívá k tomu i horizontální poloha, a tím ztráta gravitace při odstraňování refluxátu z jícnu; trvalá žaludeční acidita, i v noci, která přetrvává i přes aplikaci inhibitoru protonové pumpy 2krát denně, je údajně poměrně častá, vyskytuje se až u 60–80 % pacientů; u těchto nemocných je přidáván na noc lék ze skupiny antagonistů H_2 receptorů)
9. **tzv. „funkční“ pyróza** (epizodické retrosternální pálení při nepřítomném patologickém gastroezofageálním refluxu, onemocnění motility nebo strukturních abnormalitách)
10. **neprokázané přechodné spazmy jícnu** mohou vyvolat epizodické retrosternální pálení
11. **non-acidní reflux** (20–40 % pacientů s refrakterní refluxní chorobou jícnu má zřejmě non-acidní reflux, který je zodpovědný za přetrvávání pří-

znaků; jako terapeutický pokus, který může diagnózu potvrdit, lze podat cholestyramin)

12. **opominutá diagnóza** – neprokázaný GER (pH-metrický katétr nemusí být při vyšetřování zaveden dostatečně hluboko nebo kyselý reflux nemusí být zjišťován každý den)

Refluxní choroba jícnu a *Helicobacter pylori*

Názory na eradikaci *Helicobacter pylori* u refluxní choroby jícnu nejsou jednotné. U pacientů s refluxní chorobou jícnu a při současné infekci *Helicobacter pylori*:

- nutné eradikovat při současné vředové chorobě
- spíše neeradikovat v ostatních případech

Literatura

1. Armstrong D. Systematic review: persistence and Severin in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 841–853.
2. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128: 771–778.
3. Boeckstaens GE. Review article: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 149–160.
4. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high grade dysplasia and early adenocarcinoma. Comparison of endoscopic biopsy and surgical pathology finding. *Gut* 1996; 38 (Suppl 1): T92.
5. Coron E, Hatlebakk JG, Galmiche JP. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 434–439.
6. De Meester TR, Peters JH, Bremner CG et al. Biology of gastro-esophageal reflux disease. *Ann Rev Med* 1999; 50: 469–506.
7. Dent J, Brun J, Fendrick AM et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1–S13.
8. DeVault KR. Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl 1): 33–39.
9. Drahoňovský V, Vrbenský L, Hnuta J et al. Pozitivní vliv laparoskopické antirefluxní operace na vývoj slizničních změn Barrettova jícnu pět a více let od provedené operace. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2008; 62: 190–202.
10. Drossmann DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377–1390.
11. Duda M, Hildebrand T. Refluxní nemoc jícnu. In: Mařatka Z (ed). *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum 1999: 79–88.
12. Egan LJ, Myhre GM, Mays DC et al. CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but no oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1521–1528.
13. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 252–257.
14. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295–309.
15. Fennerty MB, Castell DO, Fendrick AM et al. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. *Arch Intern Med* 1996; 156: 477–484.
16. Fornari F, Sifrim D. Diagnostic options for patients with refractory GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 283–288.
17. Geagea A, Cellier C. Scope of drug-induced, infectious and allergic esophageal injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 496–501.
18. Goyal RK. Diseases of the Esophagus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGrawHill 2008: 1847–1855.
19. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 163–174.
20. Jirásek V, Procházka V, Dostálík Z et al. Helicid (omeprazol) v léčbě refluxní ezofagitidy. *Česk Slov Gastroenterol Hepatol* 2000; 54: 43–46.
21. Kahrilas PJ. GERD revisited: advances in pathogenesis. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1301–1307.
22. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1700–1707.
23. Katz PO. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7: 193–203.
24. 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.
25. Lukáš K a spol. Refluxní choroba. Diagnostika a léčba pro praxi. Praha, Univerzita Karlova: Nakladatelství Karolinum 2003.
26. Martínek J, Beneš M, Brandtl P et al. Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2008; 40: 711–716.
27. Martínek J, Beneš M, Hucl T et al. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux disease: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 794–800.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Ogorek CP. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Haubrich SW, Schaffner F, Berk JE (eds). *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia: W.B.Saunders 1995: 445–452.
32. Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 333–341.
33. Pohle T, Domschke W. Results of short- and long-term medical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 317–323.
34. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. In: Feldman M, Friedman FS, Brandt LJ (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006: 905–936.
35. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*. Oxford, Chichester, Hoboken: Wiley-Blackwell 2009: 772–801.
36. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2006; 19: 443–447.
37. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 658–664.

38. Scarpignato C, Pelosini I. Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl 2): 23–34.
39. Sgouros SN, Mantides A. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, etiology and management. *Digestion* 2006; 73: 218–226.
40. Sharma P, Armstrong D, Bergman JJ et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus – the Prague C and M criteria. *Gastroenterology* 2006; 57: 1392–1399.
41. Sharma P, Wani S, Romero Y et al. Racial and geographic issues in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2669–2680.
42. Smout AJ. Advances in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 485–489.
43. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331–2338.
44. Tutuian R, Vela MF, Hill EG et al. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1090–1096.
45. Tytgat GN. Esophagology 2008: any progress? *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 57: 482–484.
46. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1021–1028.
47. Vakil N, van Zanten 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.

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

www.vfn.cz

e-mail:klukas@vfn.cz

Doručeno do redakce: 13. 3. 2009