

Refluxní choroba jícnu

K. Lukáš

Souhrn

Refluxní choroba jícnu je onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace. Nemoc se dělí na erozivní a neerozivní, kdy není sliznice makroskopicky změněna. Stejně je klasifikována ezofagitida. Zásadní příčinou vzniku refluxní choroby jícnu je snížený tonus dolního jícnového svěrače, který umožní patologický (duodeno)gastroezofageální reflux. Hlavními symptomy jsou pyróza a regurgitace. Diagnóza je stanovena anamnesticky a potvrzena vyšetřením endoskopickým, event. histologickým. V léčbě jsou užívány inhibitory protonové pumpy nebo prokinetika, nebo jejich kombinace.

Klíčová slova

refluxní choroba jícnu – refluxní ezofagitida – inhibitory protonové pumpy – prokinetika

Summary

Gastroesophageal reflux disease. Gastroesophageal reflux disease has been defined as a condition that develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. The disease and oesophagitis are subclassified into erosive and non-erosive. A lack of oesophageal motility rather than acid hypersecretion is the most important cause of gastroesophageal reflux disease. The main symptoms include heartburn and regurgitation. The diagnosis is based on medical history and confirmed by an endoscopic examination, or, if needed, histologically. Proton pump inhibitors or prokinetic agents are used in treatment, or combinations of these two therapeutic groups.

Keywords

gastroesophageal reflux disease – reflux oesophagitis – proton pump inhibitor – prokinetics

DEFINICE

Refluxní choroba jícnu (RCHJ) je onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace [1].

Při nálezu makroskopicky zjištěného poškození sliznice (eroze) je nemoc klasifikována jako **erozivní RCHJ** (ERCHJ). Pro stav s typickým refluxním syndromem **bez** makroskopicky prokazatelného slizničního poškození je užíván termín **neerozivní**, nebo non-erozivní RCHJ (NERCHJ). Podobně je dělena ezofagitida; termíny patří do klasifikace endoskopické a je sem řazena **ezofagitida erozivní** (EE) a **neerozivní** (NEE). Pokud jsou u neerozivní ezofagitidy prokázány slizniční zánětlivé změny v biopsických vzorcích z jícnové sliznice, hovoří se o **ezofagitidě mikroskopické**.

Refluxní choroba mimojícnová, kterou způsobuje též reflux žaludečního obsahu, zahrnuje chorobné procesy lokalizované v jiných orgánech v oblasti hlavy, krku a respiračního traktu.

Refrakterní RCHJ je stav, kdy i přes maximální léčbu přetrvávají refluxní

symptomy nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy. Za maximální léčbu je považováno podávání inhibitorů protonové pumpy (IPP) v plné dávce 2krát denně [2–4].

VÝSKYT

Prevalence RCHJ v USA je vysoká, 25–35 % [5]. Prevalence v Evropě je rozdílná, ve Švýcarsku je 5 % a ve Finsku 27 % [6].

Špatná odpověď na léčbu je častá, postihuje údajně až 40 % pacientů užívajících inhibitor protonové pumpy (IPP) jednou denně [7]. Správně podávaná léčba IPP (ráno 30–60 min před jídlem) selhává u 25–42 % pacientů, kteří jsou pak označováni jako „obtížně léčitelní“ [8].

PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologie dle současných znalostí zahrnuje poruchy motility, které umožní patologický gastroezofageální reflux. Jedná se o snížený tonus dolního jícnového svěrače (způsobený buď přechodnými relaxacemi nebo častými a déle trvajících relaxacemi či trvalým

snížením tonu), porušenou samočisticí schopnost jícnu, dysmotilitu jícnu a dysmotilitu žaludku (opožděnou evakuaci). Při sníženém tonu dolního jícnového svěrače se snadno do jícnu dostává refluxát, který může obsahovat kyselinu chlorovodíkovou, pepsin, soli žlučových kyselin a pankreatické enzymy. K poruše obranných mechanismů je řazena nedostatečná lumenální očista (zejména sekrece slin), změněná tkáňová rezistence (např. porušená integrita buněk a těsných mezibuněčných junkcí) a postepiteliálně porucha mikrocirkulace. Přispívá přítomnost hiátové hernie, která se vyskytuje u většiny nemocných s RCHJ.

Je nutno připomenout, že hlavní příčinou refluxní choroby jícnu je porucha motility (snížený tonus dolního jícnového svěrače), nikoliv hypersekrece kyseliny. Pacienti s lehkou RCHJ mají v poloze na zádech ve 100 % neefektivní jícnovou motilitu [9].

Při EE bývá často reflux noční a reflux duodenogastroezofageální. Smíšený reflux zhoršuje poškození sliznice jícnu.

Jak u pacientů s NERCHJ, tak u pacientů s ERCHJ jsou nacházeny dilatované intercelulární prostory. Tato poškození vznikají pravděpodobně působením kyseliny a pepsinu při gastroezofageálním refluxu, ale exaktní cesta poškození mezibuněčných junkcí je nejasná a zřejmě je multifaktoriální [10].

KLINIKA

K hlavním symptomům RCHJ patří pyróza (pálení za hrudní kostí vyzařující z epigastria směrem do krku) a regurgitace (zpětné vtékání žaludečního obsahu do jícnu a úst). Dysfagie (váznutí sousta během jeho cesty z úst do žaludku) a odynofagie (bolest při polykání lokalizovaná za hrudní kostí) je zpravidla spojena s komplikovanými formami refluxní choroby jícnu. V některých případech může pacient mít další příznaky, a to i při absenci výše uvedených příznaků typických: říhání (vypuzení vzduchu ze žaludku ústy), záchvatovité slinění – water brash (náhlá tvorba velkého množství slaných nebo kyselých slin), globus (pocit cizího tělesa v krku, bez prokázané příčiny), nauzea (intenzivní nepříjemný pocit nevolnosti, pocit na zvracení, nutkání ke zvracení, může ji provázet hypersalivace), zvracení (usilovné vypuzení žaludečního obsahu ústy) a bolest na hrudi (lokalizovaná za hrudní kostí, často obtížně odlišitelná od bolestí při onemocnění srdce, velkých cév nebo pátěře).

Refluxní choroba se může manifestovat mimojícnovými projevy, kam patří recidivující infekce horních cest dýchacích, astma bronchiale, chrapot, laryngitidy, chronický kašel, recidivující záněty středouší, zvýšená kazivost zubů a z toho vyplývající zápach z úst [11].

Více než 70 % pacientů s typickými symptomy RCHJ nemá typický endoskopický nález.

DIAGNÓZA

Je obvykle stanovena **anamnesticky** a potvrzena vyšetřením **endoskopickým**, event. **histologií**, zejména při negativním makroskopickým nálezu a při

podezření na komplikace. Další možností je **pH-metrie** (při negativním endoskopickém nálezu při potřebě vysvětlení klinických obtíží, u pacientů refrakterních na léčbu IPP, u pacientů s mimojícnovými projevy refluxu, u pacientů s trvalými obtížemi po antirefluxním výkonu). V poslední době se prosazuje **impedance-pH monitorování**, kdy jsou monitorovány objektivní epizody (nejen kyselého, ale i smíšeného a alkalického refluxu, hodnotí i plyný obsah refluxátu) a může se tak objektivně zjistit efekt léčby.

KOMPLIKACE

K nim patří **vřed, striktura, krvácení a Barrettův jícen**. Změny klasifikované jako Barrettův jícen jsou patrné při endoskopickém vyšetření, ale diagnóza může být s definitivní platností stanovena pouze na základě vyšetření histologického (náhrada – metaplazie – dlaždicového epitelu sliznice jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých úsecích intestinální charakter). K endoskopické klasifikaci Barrettova jícnu jsou užívána „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 při minimální insuflaci. 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 postižen po obvodu a jazyk je 3 cm nad junkci) [12].

PRŮBĚH

RCHJ probíhá většinou jako onemocnění chronické. Po skončení léčby akutního onemocnění dojde k exacerbaci do 12 měsíců u 80 % pacientů.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

V diferenciální diagnóze ezofagitidy erozivní musí být vyloučena následující onemocnění:

1. ezofagitida poléková,
2. ezofagitida infekční,

3. některá kožní onemocnění (která současně postihnou sliznici jícnu),
4. syndrom Zollingerův-Ellisonův,
5. ezofagitida eozinofilní.

Při diferenciální diagnóze neerozivní ezofagitidy je nutné vyloučit následující příčiny:

1. špatná interpretace symptomu pacientem,
2. špatná interpretace symptomu lékařem,
3. nesprávná interpretace endoskopického nálezu,
4. achalázie,
5. porucha evakuace žaludku (gastroparéza),
6. tzv. funkční pyróza,
7. non-acidní reflux [13].

LÉČBA

Základem jsou **opatření režimová**, která omezí činnosti zvyšující nitrobršišní tlak (předklánění, zvedání těžkých břemen, těsný oděv). Nezbytnou podmínkou je snížení tělesné hmotnosti. Důležitým opatřením je zvýšení hlavové části lůžka. Nevhodné je polehávání po jídle a „noční přesnídávky“. Za jednu z hlavních příčin refluxní choroby jícnu i orgánů mimo jícen je považován noční reflux, kdy vleže nepůsobí gravitace a je špatná jícnová očista (snížená tvorba slin).

Je známo, že některé léky snižují tonus dolního jícnového svěrače, jedná se např. o teofylin a betablokátory. Podobně působí i některé potraviny (tuky, čerstvé pečivo) a nápoje (káva, čaj). O některých potravinách a nápojích je známo, že přímo poškozují jícnovou sliznici (koření, kyselá džusy).

V **medikamentózní léčbě** jsou užívána antacida, prokinetika a antisekretorika.

Antacida

Působí okamžitou úlevu, ale jen na krátkou dobu.

Prokinetika

Jsou nejlogičtější léčbou, protože zvyšují tonus dolního jícnového svěrače, zvyšují peristaltiku a působí na antro-

duodenální koordinaci a tím upravují vyprazdňování žaludku. Odstraní regurgitaci, pocity nadmutí, plnosti po jídle i říhání. Podávají se i při mimojícnových projevech způsobených refluxem. K dispozici jsou itoprid, domperidon a metoklopramid. Nyní je užíván zejména itoprid v dávce 3krát 50–100 mg [14–16].

Antisekretorika

K **antisekrečním lékům** patří antagonisté H₂ receptorů (AH₂R) (u nás je k dispozici ranitidin a famotidin) a inhibitory protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol).

Antagonisté H₂ receptorů jsou za svým zenitem, ale mají důležitou indikaci – trvalou žaludeční aciditu, která přetrvává u některých pacientů léčebných IPP. Přidáním AH₂R ve vyšší dávce na noc je u 70 % těchto pacientů noční vzestup potlačen a dojde ke zlepšení nočních potíží [17].

Protonová pumpa je součástí tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku a zabezpečuje aktivní transport vodíkového iontu (protonu) přes buněčnou membránu. IPP jsou nesmírně účinné, dokáží vyléčit až 90 % nemocných s jícnovým zánětem. Lék má být podáván ráno nalačno, 30–60 min před jídlem. Je podáván buď omeprazol 20 mg nebo lansoprazol 30 mg nebo pantoprazol 40 mg. Pokud není tato léčba účinná, doporučení hovoří jasně – zvýšit dávku IPP na 2krát denně, a pokud ani tato neúčinkuje, přidat prokinetikum, např. itoprid před jídlem v dostatečné dávce [13,15].

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

1. krátkodobá – akutní (obvykle v trvání 8–12 týdnů)
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, nehojící se slizniční léze, přetrvávající symptomatologie (i při negativním endoskopickém nálezem) a komplikace,

včetně mimojícnových. Udržovací medikamentózní léčba může být podávána i doživotně [11].

Léčba refrakterní RCHJ je obvykle svízelná. Pokud je dosavadní léčba neúčinná, je nutné přezkoumat, užívali-li pacient lék dostatečně dlouho (2–3 měsíce) a užívali jej správně. IPP by měl být podáván ráno nalačno, 30–60 min před jídlem, protože v té době je většina protonových pump aktivních. Pokud je změna podávání bez efektu – přidává se 2. dávka, opět nalačno, 30–60 min před večerí. Pro kontrolu nočního kyselého refluxu je někdy doporučováno posunutí druhé dávky IPP až před ulehnutím [18], ale důležité je i užití v dostatečném odstupu před jídlem [19]. Pokud jsou všechna opatření neúčinná, je vhodná změna preparátu a přidání prokinetika (itoprid v dostatečné dávce 30–60 min před jídlem).

Cílem **chirurgické léčby** je vytvořit elastický uzávěr distálního jícnu, který brání refluxu žaludečního obsahu.

Indikacemi chirurgické léčby jsou:

1. selhání maximální kombinované konzervativní léčby (inhibitory protonové pumpy + prokinetikum),
2. vývoj a progresse 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),
7. nemocní s proběhlými nebo trvajícím komplikacemi.

Akutní projevy refluxní choroby jícnu, včetně komplikací, nejsou indikací k chirurgické léčbě [11].

V léčbu endoskopickou byly vkládány velké naděje, ale zatím nebyly naplněny.

ZÁVĚR

RCHJ je definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace. Nemoc je klasifikována jako jícnová a mimojícnová. Hlavní příčinou RCHJ je porucha motility, nikoliv hypersekrece kyseliny. Při diagnóze a léčbě RCHJ zůstává zásadní, že je nutno vycházet z hlavních příznaků a jejich tíže, četnosti a trvání. Důležitý pro další postup je nález endoskopický, event. histologický. Nelze opomenout, že onemocnění může mít závažné komplikace. V léčení jsou užívány v první řadě inhibitory protonové pumpy, často ve výhodné kombinaci s prokinetiky. Prvním krokem v léčbě RCHJ je vždy přístup konzervativní, nikoli chirurgický.

Literatura

1. 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(8): 1900–1920.
2. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2006; 19(6): 443–447.
3. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(12): 658–664.
4. Fomari F, Sifrim D. Diagnostic options for patients with refractory GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(3): 283–288.
5. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(2): 368–373.
6. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterol.* Oxford: Willey-Blackwell 2009: 772–801.
7. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(3): 252–257.
8. 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.
9. Pawaskar A. Origins of GERD revealed by molecular imaging. *Science Daily* 2010. Dostupné z: <<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100607142001.htm>>.
10. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4): 1021–1028.
11. Lukáš K, Bureš J, Drahoňovský V et al. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009. *Vnitř Lék* 2009; 55(10): 967–975.

12. Sharma P, Armstrong D, Bergman JJ et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131(5): 1392–1399.
13. Lukáš K, Žák A. Diferenciální diagnostika refrakterní refluxní choroby jícnu. *Čas Lék Čes* 2008; 147(12): 599–606.
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(5): 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(27): 4210–4214.
16. Parkman HP, Friedenberg FK, Fischer RS. Disorders of Gastric emptying. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*. 5th ed. Oxford, Hoboken: Wiley-Blackwell 2009: 903–935.
17. 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.
18. Johnson DA, Katz PO. Nocturnal gastroesophageal reflux disease: issues, implications, and management strategies. *Rev Gastroenterol Disord* 2008; 8(2): 98–108.
19. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM et al. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. *Am J Med* 2001; 111(6): 469–473.

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
klukas@vfn.cz