

Anna Maria Pietrzak

II Klinika Gastroenterologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Oddział Gastroenterologii, Szpital Bielański w Warszawie

Rozpoznanie i leczenie choroby refluksowej – wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2022 w pigułce

Streszczenie

W styczniu 2022 r. w „Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej” ukazały się długo oczekiwane rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) dotyczące postępowania w chorobie refluksowej, która według najnowszych badań może dotyczyć nawet 1/4 polskiej populacji. Dokument, opublikowany w języku angielskim, liczy prawie 80 stron i zawiera 74 stwierdzenia szczegółowo omawiające istotę zjawiska. W niniejszym opracowaniu skupiono się na przystępnym omówieniu najważniejszych zaleceń dotyczących kryteriów rozpoznania, wskazań i metod diagnostyki oraz leczenia. Krytycznie przedyskutowano również klasyfikację zjawiska, co ma istotny wpływ na postępowanie z chorymi.

Słowa kluczowe

refluks, GERD, zgaga, gastroscopia, pH-metria

Definicja i objawy

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) jest drugą po bólu brzucha najczęstszą przyczyną zgłaszania się do lekarza. Samo pojęcie refluksu jest jednak bardzo szerokie i obejmuje zarówno epizodyczne, występujące niezmiernie rzadko, pojedyncze uczucie palenia za mostkiem, czyli zgagi, jak i ciężką chorobę, wywołującą codziennie lub niemal codziennie różnorodne objawy i prowadzącą do groźnych powikłań, w tym raka, czyli chorobę refluksową. W rekomendacjach PTG-E sprecyzowano definicje różnych postaci choroby [1].

Na potrzeby opracowania wydzielono refluks przełykowy epizodyczny, czyli taki, który zdarza się sporadycznie i jest samoograniczający lub do jego ustąpienia wystarczą proste modyfikacje, oraz chorobę refluksową (właściwy GERD), definiowaną jako cofanie się treści do przełyku (refluks) powodujące dokuczliwe objawy i/lub powikłania. PTG-E przyjęło taką klasyfikację za konsensusem montrealiskim z 2006 r. [2].

Klasycznymi objawami GERD są: pieczenie, ból za mostkiem, czyli zgaga, i/lub uczucie cofania się treści do przełyku, czyli regurgitacja. Za dokuczliwe uznaje się te objawy, które negatywnie wpływają

na jakość życia. Chorobę refluksową rozpoznaje się, jeśli łagodne dolegliwości występują przynajmniej dwa razy w tygodniu, a cięższe – raz. Objawy powikłań, takie jak ból zamostkowy czy zaburzenia połykania, jeśli występują, są również uwzględnione w definicji.

Poza objawami typowymi wyróżniono także poza-przełykowe objawy GERD, do których należą refluksowy zespół kaszlowy, refluksowe zapalenie krtań, refluksowy zespół astmatyczny i refluksowy zespół nadżerek zębowych. Są to tzw. zespoły o udowodnionym związku. Należy jednak zaznaczyć, że objawy te jednoznacznie wiążemy z GERD jedynie wtedy, gdy towarzyszą objawom przełykowym. W przeciwnym razie wymagają pełnej diagnostyki.

W omawianych rekomendacjach klasyfikacja GERD ma charakter nie tylko kliniczny (czyli opiera się na objawach), lecz także anatomopatologiczny (opiera się na wynikach badań dodatkowych, przede wszystkim gastroscopii). Taka klasyfikacja, jak już wspomniano, jest przyjmowana przez kolejne towarzystwa naukowe za konsensusem montrealским, który jednak nie uwzględnia tego, że spektrum objawów najczęściej nie ma przełożenia na zmiany w badaniach dodatkowych. A to, jak wiadomo od dawna, stanowi największy mankament w rozpoznawaniu GERD. Zgodnie z rekomendacjami do zespołów z uszkodzeniem przełyku należą refluksowe zapalenie i zwężenie przełyku, przełyk Barretta i rak gruczołowy przełyku (rozwijający się na podłożu metaplastycznego nabłonka Barretta). Jeszcze raz jednak podkreślimy, że do rozpoznania tych patologii niezbędne jest badanie endoskopowe i/lub potwierdzenie histopatologiczne, a spektrum objawów bywa różne – od zupełnego ich braku po dysfagię i wyniszczenie.

Podsumowując – choroba refluksowa przełyku (GERD) to występujące przynajmniej raz (gdy cięższe) lub dwa razy (gdy łagodniejsze) w tygodniu typowe objawy cofania się treści żołądkowej do przełyku, czyli zgaga i/lub regurgitacje, obniżające jakość życia pacjenta. Jest to rozpoznanie kliniczne, które można ustalić na podstawie wywiadu z pacjentem. Do postawienia innych diagnoz związanych z GERD konieczne jest przeprowadzenie badań dodatkowych.

Rozpoznawanie i monitorowanie choroby

Do tej pory w chorobie refluksowej nie ustalono złotego standardu diagnostycznego. Najczęściej

jednak do jej rozpoznania nie jest potrzebne wykonanie żadnego badania. Jak już wspomniano, rozpoznanie kliniczne można ustalić na podstawie wywiadu i występujących objawów. Zgodnie z rekomendacjami jest to pierwszy krok w diagnostyce GERD. Mimo zastrzeżeń dotyczących czułości i specyficzności takiego postępowania autorzy podtrzymują zalecenie, że utrzymujące się zgaga i/lub regurgitacje wystarczą do rozpoznania GERD. W przypadku występowania objawów alarmowych (chudnięcie, dysfagia, odynofagia, niedokrwistość, krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka o niewyjaśnionej etiologii czy utrzymujące się wymioty i dokuczliwy ból nadbrzusza) konieczna jest oczywiście dalsza diagnostyka.

Według rekomendacji nie zaleca się natomiast rutynowego 14-dniowego testu z inhibitorem pompy protonowej (IPP) dla ustalenia rozpoznania GERD.

Gdy wyobrazimy sobie naturę zjawiska, jakim jest refluks, czyli różnego rodzaju zaburzenia kurczliwości przełyku i jego dolnego zwieracza skutkujące cofaniem się treści do przełyku, staje się jasne, że gastroscopia nie może służyć do rozpoznawania GERD. W badaniu nie stwierdzi się przecież, czy ściany górnego odcinka przewodu pokarmowego kurczą się w sposób prawidłowy i czy nie dochodzi do patologicznego cofania treści. PTG-E nie zaleca zatem rutynowej gastroscopii u pacjentów z typowymi objawami GERD, bez objawów alarmowych. Wskazaniem do jej wykonania są diagnostyka różnicowa oraz monitorowanie przebiegu i poszukiwanie ewentualnych powikłań choroby, a więc: brak odpowiedzi na empiryczne leczenie IPP, kontrola po leczeniu zapalenia przełyku stopnia C lub D według klasyfikacji Los Angeles, występowanie przynajmniej trzech spośród wymienionych czynników ryzyka przełyku Barretta: czas trwania GERD > 5 lat, wiek ≥ 50 lat, rasa biała, płeć męska, otyłość, wcześniejsze rozpoznanie przełyku Barretta i/lub wystąpienie raka gruczołowego przełyku u krewnego I stopnia.

W diagnostyce refluksu stosuje się 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie pH, czyli pH-metrię z impedancją. Badanie polega na analizie częstości cofania się treści do przełyku (ocenia się, ile takich epizodów było, jaki stanowią one odsetek czasu całego badania) oraz składu cofającej się treści (na podstawie pH). Zgodnie z rekomendacjami pH-metria lub pH-metria z impedancją powinna być wykonana u pacjentów z atypowymi objawami GERD, w przypadku oporności na standardowe leczenie oraz przed operacją antyrefluksową (w tej sytuacji łącznie z manometrią przełyku). Jeśli wskazaniem

do badania jest niepowodzenie leczenia, to w zależności od prawdopodobieństwa rozpoznania badanie wykonuje się albo w trakcie leczenia IPP (jeśli prawdopodobieństwo GERD jest duże), albo po ich odstawieniu (jeśli jest małe).

Autorzy rekomendacji zauważają i omawiają ograniczenia tego badania: wciąż utrudnioną dostępność w Polsce, trudności interpretacyjne, szczególnie w analizie korelacji z objawami, wpływ zachowań pacjenta w trakcie badania na wynik, brak ustalonych, zwalidowanych kryteriów rozpoznawania postaci atypowych, wreszcie interpretację nadwrażliwości na refluks czy refluks niekwaśny.

Leczenie

Zalecenia ogólne

W postępowaniu z pacjentami z GERD zaleca się modyfikację stylu życia obejmującą redukcję (normalizację) masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłością, uniesienie wezgłowa łóżka w trakcie leżenia (snu), unikanie spożywania posiłków na przynajmniej 3 godziny przed spaniem. Inne zalecane modyfikacje (dieta, alkohol, papierosy) nie znajdują uzasadnienia w badaniach naukowych, a jeszcze inne (np. modyfikacje terapeutyczne w przypadku leków nasilających zgagę) są trudne do realizacji. Należy jednak podkreślić, że indywidualna odpowiedź na zalecenia jest najważniejsza.

Inhibitory pompy protonowej, uznane za leki bezpieczne i o małym odsetku działań ubocznych, stanowią najbardziej efektywną grupę leków stosowanych w GERD, w szczególności w gojeniu uszkodzeń błony śluzowej w zapaleniu przełyku.

Blokery H₂ mogą być stosowane w terapii dodanej, jednak ich rola jest ograniczona. Preparat miejscowo działający na błonę śluzową (w Polsce – Esoxx^{®1}) i/lub alkalia stosuje się w terapii dodanej w leczeniu epizodów i nawrotów refluksu w celu lepszej kontroli objawów.

Nie zaleca się stosowania prokinetyków ze względu na udowodniony brak skuteczności w GERD. U pacjentów z zespołem nakładania GERD i dyspepsji (ból w nadbrzuszu utrzymujący się ponad miesiąc, najczęściej związany z posiłkiem) znaczenie może mieć dodanie do IPP prokinetyku poprawiającego kurczliwość żołądka (itopryd).

W starannie wyselekcjonowanej grupie pacjentów skuteczne może być leczenie chirurgiczne (fundo-

plikacja). Wskazaniem do leczenia chirurgicznego są niechęć do długotrwałego przyjmowania IPP lub powikłania ich stosowania u pacjentów, którzy odpowiadzieli na terapię, a także utrzymujące się mimo leczenia objawy przy znanym defekcie bariery antyrefluksowej (np. przepuklina rozworu przełykowego przepony). Nie zaleca się leczenia chirurgicznego w przypadku pozaprzełykowych objawów refluksu. W rekomendacjach nie odniesiono się do refluksu epizodycznego, czyli występującego rzadziej niż dwa razy w tygodniu i nieobniżającego jakości życia pacjenta. Tymczasem jest to największa grupa pacjentów zgłaszających się po poradę do lekarza i postępowanie u tych chorych zostało uwzględnione w innych wytycznych towarzystw naukowych, jak również organizacji o zasięgu międzynarodowym. Na potrzeby niniejszego opracowania zalecenia dotyczące refluksu epizodycznego według połączonych stowarzyszeń neurogastroenterologii i zaburzeń motoryki (*European Society of Neurogastroenterology & Motility/American Neurogastroenterology and Motility Society – ESNM/ANMS*) przedstawiono na końcu następnego podrozdziału [3]. Nie uwzględniono natomiast najnowszych wytycznych towarzystwa amerykańskiego (*American College of Gastroenterology – ACG*), gdyż te całkowicie zmieniają definicję GERD, co uniemożliwia porównanie rekomendacji [4].

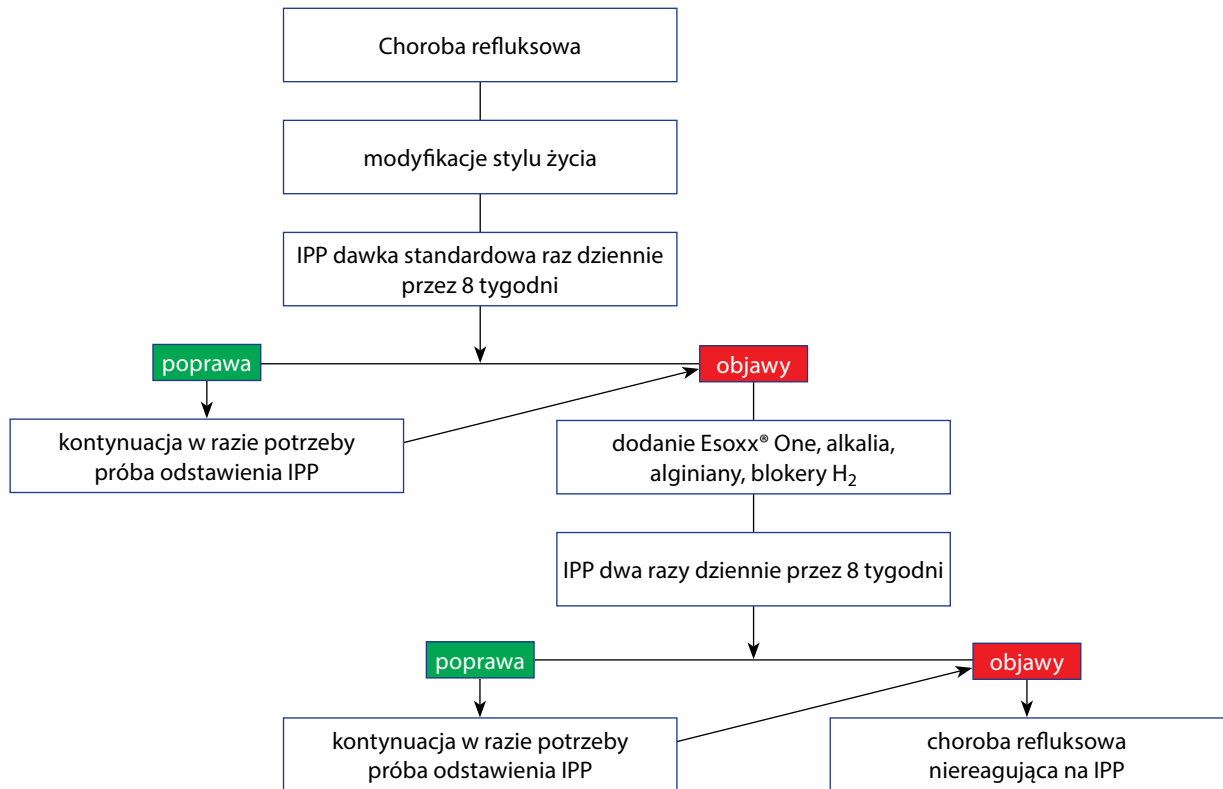
Zalecenia szczegółowe

Algorytm postępowania w GERD przedstawiono w rycinie 1, w odpornej GERD na rycinach 2 i 3, a w refluksie epizodycznym na rycinie 4.

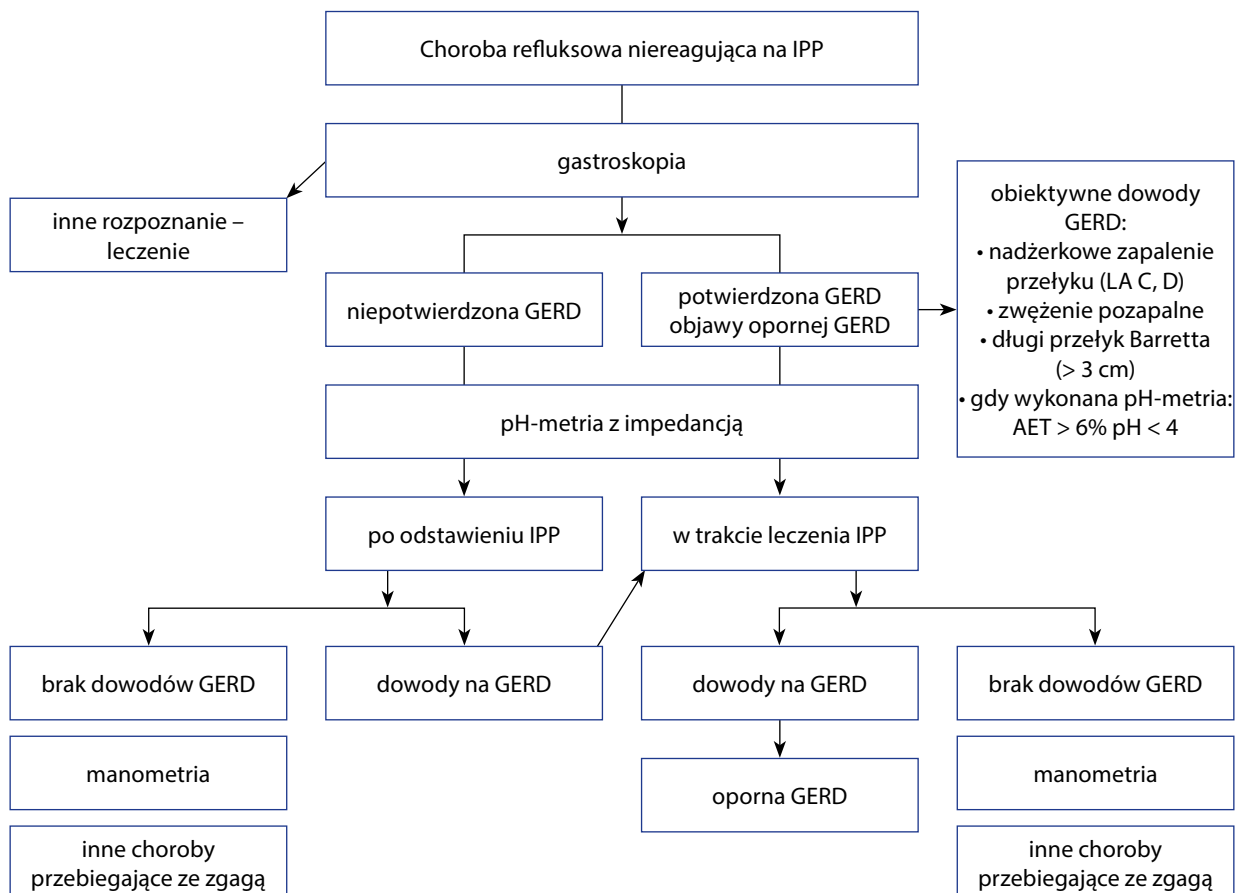
U pacjentów z typowymi objawami GERD zaleca się empiryczne stosowanie IPP w porannej dawce standardowej przez 8 tygodni. Po tym czasie należy podjąć próbę odstawienia leku. Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane u pacjentów, u których próba odstawienia się nie powiedzie, w najniższych skutecznych dawkach, w tym na życzenie czy w schemacie przerywanym.

Takie zalecenie wymaga komentarza dotyczącego farmakokinetyki IPP. Są to leki o maksymalnym czasie działania przypadającym 1,5 godziny od przyjęcia, zatem nie zadziałają na krótkotrwały czy pojedynczy epizod refluksu. Ponadto są to proleki, wymagające „wysycenia” organizmu, co zazwyczaj występuje w 4. dobie. Nie nadają się, zgodnie z rekomendacjami producentów, do stosowania w schemacie na żądanie. Dlatego tę rekomendację należy rozumieć raczej jako zalecenie stosowania krótkotrwałych (np. 7–10-dniowych) cykli leczenia niż pojedynczych da-

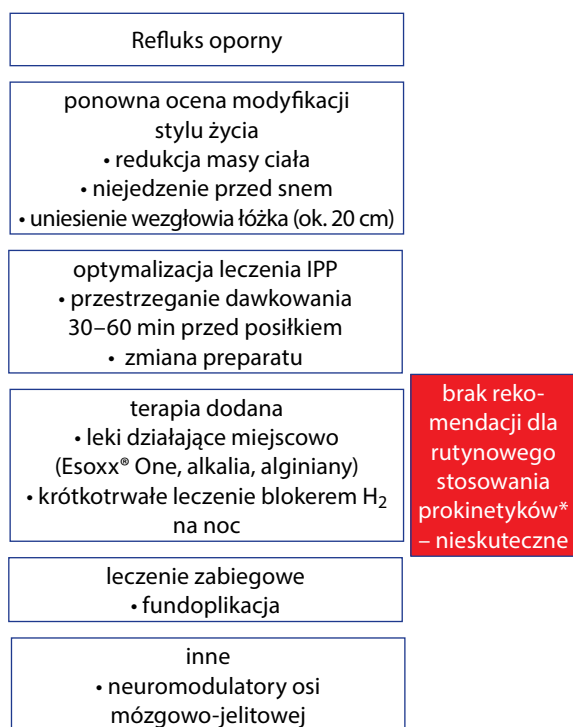
¹ Podano nazwę handlową ze względu na unikatowy skład preparatu. Jest to jedyny preparat o składzie omówionym w rekomendacjach, którego skuteczność została potwierdzona w badaniach naukowych z randomizacją i grupą kontrolną.



Rycina 1. Postępowanie w chorobie refluksowej (typowe objawy: zgaga, pieczenie, ból za mostkiem, co najmniej dwa razy w tygodniu i powodujące obniżenie jakości życia pacjenta). Algorytm dotyczy pacjentów bez objawów alarmowych
 IPP – inhibitory pompy protonowej



Rycina 2. Postępowanie w przypadku choroby refluksowej (GERD) niereagującej na IPP
 AET (acid exposure time) – czas ekspozycji na kwas, IPP – inhibitory pompy protonowej.



Rycina 3. Postępowanie w odpornej chorobie refluksowej u pacjentów bez objawów alarmowych

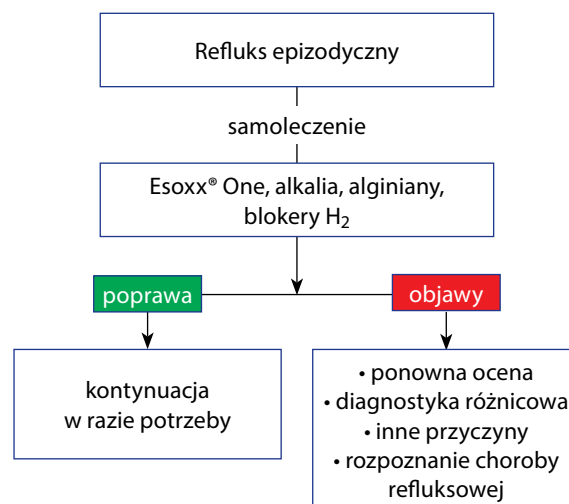
*W przypadku nakładania się choroby refluksowej przełyku i dyspepsji możliwa korzyść z dodania prokinetyku (itopryd) do IPP. W wytycznych amerykańskich nie znalazło się stanowisko w sprawie itoprydu ze względu na brak tego leku na rynku amerykańskim. IPP – inhibitory pompy protonowej.

wiek leku. Zresztą autorzy rekomendacji zalecają inne preparaty w celu lepszej kontroli objawów (patrz niżej). Po odstawieniu IPP w terapii podtrzymującej proponuje się stosowanie blokerów H₂, Esoxx® i/lub alkaliów.

U osób nie w pełni odpowiadających na standardową dawkę IPP proponuje się terapię dawką podwójną lub alternatywnie zmianę IPP i/lub terapię dodaną: bloker H₂, Esoxx® i/lub alkalia. Refluks oporny podejrzewa się u pacjentów nieodpowiadających na 8-tygodniowe leczenie standardową dawką dwa razy dziennie. Wówczas pierwszym krokiem powinna być skrupulatna ocena sposobu przyjmowania leku przez chorego. Żeby go rozpoznać, konieczne jest wykonanie u pacjenta gastrokopii, pH-metrii z impedancją, jak również manometrii przełyku. Przyczyną niepowodzenia terapii może być nieprawidłowe rozpoznanie GERD u pacjentów ze zgagą czynnościową bądź nadwrażliwością przełyku.

Terapia podtrzymująca wolna od IPP, postępowanie w refluksie epizodycznym

Inhibitory pompy protonowej, choć uważane za bezpieczne, jak wszystkie leki są obciążone pewnym odsetkiem działań ubocznych. Do tych o udowodnionym związku należą biegunka, bóle głowy,



Rycina 4. Postępowanie w refluksie epizodycznym u pacjentów bez objawów alarmowych (typowe objawy: zgaga, pieczenie, ból za mostkiem, rzadziej niż dwa razy w tygodniu lub niepowodujące obniżenia jakości życia pacjenta)

nudności i wymioty. Wciąż trwają badania nad bezpieczeństwem długotrwałego stosowania IPP. W najnowszych rekomendacjach towarzystwa amerykańskiego zaleca się omówienie stosowania IPP z pacjentem z uwzględnieniem możliwości wystąpienia każdego z opisywanych powikłań, w tym najcięższych. Z tego powodu w wielu rekomendacjach, w tym w polskich, proponuje się przynajmniej okresowe leczenie wolne od IPP, obejmujące omówione niżej preparaty, które dodatkowo zgodnie z pozostałymi wytycznymi są środkami pierwszego wyboru w refluksie epizodycznym.

Esoxx® jest jedynym złożonym preparatem działającym miejscowo, którego skuteczność oceniono w badaniach prospektywnych, z randomizacją i grupą kontrolną kontrolowanych placebo (*randomised controled trial* – RCT). Znajduje się on w zaleceniach polskich oraz wytycznych ESNM/ANMS. Działa protekcyjnie i gojąco na śluzówkę, zawiera siarczan chondroityny (SC) i kwas hialuronowy (HA), które są zawieszane w termoadhezyjnym nośniku przystosowanym do przylegania do śluzówki przełyku – poloksamerze 407. Dzięki temu preparat tworzy złożoną warstwę pokrywającą śluzówkę, stanowiąc mechaniczną barierę ochronną dla czynników drażniących. Stosuje się go zarówno w monoterapii refluksu epizodycznego, łagodnych postaciach GERD, jak i w terapii dodanej, a zgodnie z rekomendacjami neurogastroenterologicznymi, także jako lek z wyboru w refluksie opornym.

Famotydyna jest jedynym dostępnym obecnie na rynku blokerem H₂. Niestety w jej przypadku bardzo szybko dochodzi do rozwoju tachyfilaksji. Już po

7 dniach od początku leczenia organizm uruchamia alternatywne ścieżki pobudzania komórek okładzinowych i efekt famotydyny zanika. Dlatego też preparat nie nadaje się do długotrwałego stosowania lub należy robić przerwy umożliwiające ponowne „uwrażliwienie” komórek okładzinowych na jego działanie. Lek jest bezpieczny dla kobiet w ciąży.

Alkalia, czyli leki zobojętniające, to sole glinu, sole magnezu, węglan wapnia oraz preparaty łączone. Nie nadają się do długotrwałego stosowania ze względu na potencjalne poważne działania uboczne, do których należą przede wszystkim hiperkalcemia, hipermagnezemia i związane z nimi zaburzenia elektrolitowe oraz szybkie wyczerpywanie się efektu. Częściej wykorzystywane są w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. W GERD odgrywają co najwyżej rolę pomocniczą.

Alginiany, zalecane według rekomendacji głównie w ciąży, tworzą w żołądku rodzaj tratwy przykrywającej treść pokarmową i w ten sposób budują mechaniczną barierę zapobiegającą jej cofaniu. Są przydatne u pacjentów niereagujących na pierwszą linię leczenia, w leczeniu skojarzonym GERD z IPP. Do najczęstszych działań ubocznych, występujących nawet u 1/4 pacjentów, należą zaparcie i krewodowy smak w ustach.

Rola prokinetyków

Po latach niepotwierzonego badaniami stosowania prokinetyków w różnych postaciach refluksu zarówno rekomendacje międzynarodowe (amerykańskie, neurogastroenterologiczne), jak i polskie nie zalecają ich podawania w żadnej postaci refluksu ze względu na to, że nie ma badań potwierdzających ich skuteczność, a także na badania, które wręcz wykazały jej brak [1, 3, 4]. Należy zatem podkreślić, że nie ma wskazań do rutynowego stosowania prokinetyków w GERD, czyli np. w przypadku zgagi spowodowanej chorobą refluksową. Wyjątkiem są osoby z nakładaniem się objawów choroby refluksowej i dyspepsji, definiowanej jako utrzymujący się ponad miesiąc ból w nadbrzuszu, najczęściej związany z posiłkiem. W tej grupie dodanie do IPP antagonisty receptorów dopaminowych D₂ (itopryd) może przynieść zmniejszenie objawów dyspepsji.

Podsumowanie

Nasza wiedza na temat GERD zmieniła się istotnie od pierwszego opisu tej choroby sprzed niemal 100 lat. Coraz więcej wiemy o patofizjologii, która nie jest wynikiem pojedynczej patologii podstawowej, lecz interakcji kilku czynników anatomicznych i fizjologicznych powodujących objawy i uszkodzenie przełyku. W miarę nabywania wiedzy i doświadczeń zmienia się nasze podejście do rozpoznawania, leczenia i monitorowania GERD. Mimo to niektóre jej aspekty wciąż pozostają dla nas zagadkowe. Nadal brakuje precyzyjnych kryteriów diagnostycznych, co w opinii ekspertów wiąże się przede wszystkim z rozpowszechnieniem i różnorodnością objawów choroby przy braku złotego standardu diagnostycznego. W najnowszych wytycznych pojawiły się precyzyjne zalecenia dotyczące stosowania IPP, z dobrze określoną strategią wyjścia z terapii, możliwości terapii alternatywnej i komplementarnej (Esoxx®, alkalia, bloker H₂), a także zdecydowany brak wskazań do rutynowego stosowania prokinetyków. Wciąż nie mamy natomiast prostego testu umożliwiającego szybkie rozpoznanie refluksu. Do czasu jego powstania pieczenie za mostkiem, cofanie treści pokarmowej, a czasem ból – to choroba refluksowa, z którą boryka się nawet 1/4 Polaków.

Piśmiennictwo

1. Świdnicka-Siergiejko AK, Marek T, Waśko-Czopnik D i wsp. Diagnostic and therapeutic management in gastroesophageal reflux disease: consensus of the Polish Society of Gastroenterology. *Pol Arch Intern Med* 2022; doi: 10.20452/pamw.16196.
2. Vakil N, van Zanten SV, 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.
3. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R i wsp. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14075.
4. Katz P, Dunbar K, Schnoll-Sussman F i wsp. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 27-56.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Maria Pietrzak
Oddział Gastroenterologii, Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80
01-809 Warszawa
e-mail: anpietrzak@gmail.com