

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku

Konsensus Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2022

POLISH ARCHIVES OF
Internal Medicine
POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ

dr hab. n. med. Agnieszka Świdnicka-Siergiejko¹, dr n. med. Tomasz Marek²,
dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik³, prof. dr hab. n. med. Anita Gąsiorowska⁴,
prof. dr hab. n. med. Barbara Skrzydło-Radomańska⁵, dr n. med. Maria Janiak⁶,
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła⁷, prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska⁸,
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner⁹, prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski¹

¹ Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴ Klinika Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi

⁵ Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶ Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷ Katedra i Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁸ Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁹ II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Od Redakcji: Niniejszy artykuł jest polską wersją publikacji oryginalnej w „Polish Archives of Internal Medicine” 2022; 132: 16 196; doi: 10.20 452/pamw.16 196

Jak cytować: Świdnicka-Siergiejko A., Marek T., Waśko-Czopnik D., Gąsiorowska A., Skrzydło-Radomańska B., Janiak M., Reguła J., Rydzewska G., Wallner G., Dąbrowski A.: Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku. Konsensus Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2022. Med. Prakt., 2022; 6: 38–74

Skróty: ACG – American College of Gastroenterology, AET (*acid exposure time*) – czas ekspozycji na kwas, AGA – American Gastroenterological Association, ARAT (*antireflux ablation therapy*) – antyrefluksowa terapia ablacyjna, BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała, BSG – British Society of Gastroenterology, ChRP – choroba refluksowa przełyku, CI (*confidence interval*) – przedział ufności, DGER (*duodenogaesophageal reflux*) – refluks dwunastniczo-żołądkowo-przełykowy, EMR (*endoscopic mucosal resection*) – mukozektomia endoskopowa, ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy, FDA (Food and Drug Administration) – (amerykańska) Agencja ds. Żywności i Leków, GABA (*gamma aminobutyric acid*) – kwas γ -aminomasłowy, GOPP – górny odcinek przewodu pokarmowego, HRM (*high resolution manometry*) – manometria wysokiej rozdzielczości, IPP – inhibitor pompy protonowej, LES (*lower esophageal sphincter*) – dolny zwieracz przełyku, LPR (*laryngopharyngeal reflux*) – refluks krtaniowo-gardłowy, MNBI (*mean nocturnal baseline impedance*) – nocna średnia podstawowa wartość impedancji, NERD (*non-erosive reflux disease*) – nienadżerkowa postać choroby refluksowej, OR (*odds ratio*) – iloraz szans, PB – przełyk Barretta, PSPW (*postreflux swallow-induced peristaltic wave*) – indukowana przełknięciem porefluksowa fala perystaltyczna, RFA (*radio-frequency ablation*) – ablacja prądem o częstotliwości fal radiowych, SAP (*symptom association probability*) – wskaźnik oceniający prawdopodobieństwo związku objawu z refluksiem, SI (*symptom index*) – wskaźnik objawów, TR (*time ratio*) – wskaźnik czasowy

Wstęp

Znacząca częstość występowania choroby refluksowej przełyku (ChRP) i jej powikłań na świecie pociąga za sobą istotne konsekwencje zdrowotne, ekonomiczne i społeczne, m.in.: zwiększenie kosztów opieki zdrowotnej, negatywny wpływ na produktywność i jakość życia chorych.¹⁻⁴

ChRP i zapalenie przełyku są drugą, po bólu brzucha, najczęstszą przyczyną wizyt ambulatoryjnych. Roczne bezpośrednie i pośrednie koszty

związane z chorobą szacowane są na 15–20 mld dolarów w Stanach Zjednoczonych, z czego około 60% przeznaczane jest na leczenie. Koszty związane ze stosowaniem z różnych wskazań leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w ciągu ostatnich 5 lat oszacowano na około 60 mld dolarów.^{5,6}

ChRP charakteryzuje się szerokim spektrum objawów i powikłań, które mogą występować oddzielnie lub w połączeniu. Złoty standard w rozpoznawaniu ChRP nadal nie istnieje, a leczenie

Tabela 1. Pięciostopniowa skala poziomu poparcia dla każdego stwierdzenia

Kategoria	Poziom poparcia
I	akceptacja bez zastrzeżeń
II	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
III	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
IV	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem
V	odrzućcie w całości

Tabela 2. Skala wiarygodności danych

Kategoria	Wiarygodność danych
A	wysoka (dane oparte na metaanalizach i na badaniach klinicznych z randomizacją)
B	średnia (dane oparte na badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych)
C	niska (dane oparte głównie na opinii ekspertów)

inhibitorami pompy protonowej (IPP) jest często nadużywane. W jednym z badań wykazano, iż ponad 1/3 chorych otrzymujących IPP nie miała udokumentowanych wskazań do ich przewlekłego stosowania.⁷

Celem tej pracy jest uaktualnienie i usystematyzowanie wiedzy na temat możliwości i ograniczeń dostępnych metod diagnostycznych oraz terapii, ze szczególnym uwzględnieniem różnorodności objawów ChRP. Opracowany przez grupę ekspertów powołaną przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia choroby refluksowej przełyku uwzględnia opublikowane w ostatnich latach wytyczne międzynarodowych towarzystw, konsensusy i opinie ekspertów oraz wyniki najnowszych badań.

Metodologia

Na podstawie dotychczas opublikowanych wytycznych towarzystw międzynarodowych i konsensusów ekspertów sformułowano główne stwierdzenia dotyczące definicji, rozpoznania, diagnostyki i leczenia ChRP, które następnie poddano ocenie grupy ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. Poziom akceptacji stwierdzeń (I–V) i wiarygodność danych (A–C)

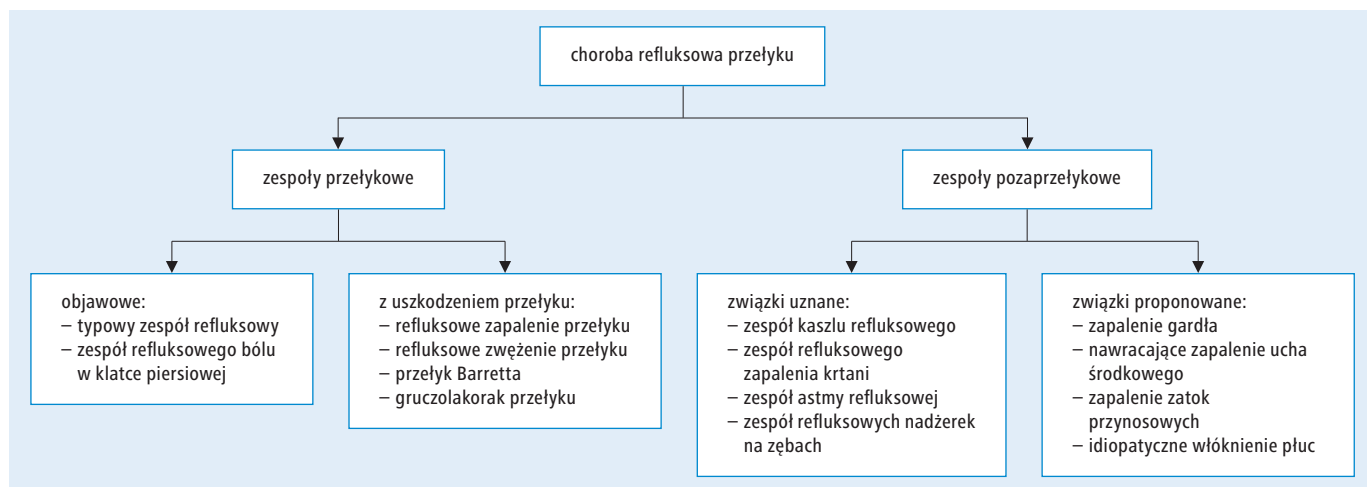
określono, wykorzystując odpowiednie skale oceny (tab. 1 i 2). Omówiono szczegółowo zagadnienia istotne w praktyce klinicznej.

Epidemiologia choroby refluksowej przełyku

Stwierdzenie 1. ChRP wywiera negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Patologiczny refluks żołądkowo-przełykowy może być przyczyną zapalenia przełyku, przełyku Barretta (PB) i gruczolakoraka przełyku. [A/I: 100%]

W krajach rozwiniętych gospodarczo częstość ChRP, w oparciu o występowanie zgagi i/lub reurgitacji 1–2 razy w tygodniu, szacuje się na około 20%.^{8,9} Częstość ChRP szacuje się na 8,8–25,9% w Europie; 2,5–7,8% w Azji; 8,7–33,1% na Środkowym Wschodzie; 11,6% w Australii i 23% w Południowej Afryce.¹⁰ Zgagę co najmniej raz w miesiącu zgłasza około 25–40% dorosłych Amerykanów, a u około 7–10% pacjentów występuje ona codziennie.^{11,12} W Polsce w grupie 850 osób w wieku 21–76 lat objawy ChRP zgłaszało 36% badanych.¹³

ChRP wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Zmniejszenie produktywności i aktywności fizycznej dotyczy szczególnie chorych z częstymi objawami.¹⁴ ChRP występuje równie często u mężczyzn i kobiet, natomiast powikłania obserwuje się częściej u mężczyzn: nadżerkowe zapalenie przełyku (ok. 2-krotnie), PB (ok. 10-krotnie) oraz gruczolakorak przełyku (ok. 8-krotnie).^{15–17} W badaniach populacyjnych w grupie osób, u których wykonano endoskopię niezależnie od zgłaszanych objawów, nadżerkowe zapalenie przełyku stwierdzono u 6,4% pacjentów w Chinach i 15,5% pacjentów w Szwecji.^{18,19} W badaniu prospektywnym u 26% chorych z nienadżerkową postacią choroby refluksowej (NERD) po 2 latach stwierdzono nadżerkę w przełyku,²⁰ natomiast w innym badaniu nadżerkowe zapalenie przełyku wykazano w kontrolnej gastrokopii po 5 latach u 10% badanych. ChRP jest czynnikiem ryzyka PB, który stwierdza się u około 2% populacji i może ulec progresji do gruczolakoraka przełyku.^{22–24} ChRP zwiększa ryzyko raka gruczołowego przełyku (OR 7,7%; 95% CI: 5,3–11,4), zwłaszcza u chorych z długoletnią ChRP, nasilonymi lub wystę-



Ryc. 1. Zespoły przełykowe i pozaprzełykowe choroby refluksowej przełyku

pującymi codziennie objawami; jednak ryzyko to jest małe i wynosi mniej niż 0,001% rocznie.^{25,26} Ryzyko gruczolakoraka przełyku u chorych z PB jest wyraźnie większe u osób, u których stwierdzono dysplazję nabłonkową przynajmniej małego stopnia.²⁷⁻²⁹

Wśród potencjalnych czynników patofizjologicznych zwiększających ryzyko ChRP wymienia się m.in.: zaburzenie funkcji dolnego zwieracza przełyku (LES), opóźnione opróżnianie żołądka, upośledzony klirens przełykowy, zaburzenia motoryki przełyku, otyłość i przepuklinę rozworu przełykowego.^{17,30} Szereg badań wykazał związek pomiędzy zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI), obwodem talii, przyrostem masy ciała a obecnością objawów i powikłań ChRP.³¹⁻³⁶

Definicja i klasyfikacja choroby refluksowej przełyku

Stwierdzenie 2. ChRP to stan, który powstaje, gdy patologiczny refluks treści żołądkowej do przełyku powoduje dokuczliwe objawy i/lub powikłania. [C/I: 70%, II: 30%]

Refluks kwaśnej treści z żołądka do przełyku, zwłaszcza po posiłku, jest zjawiskiem fizjologicznym. Z tego względu występowanie refluksu żołądkowo-przełykowego lub sporadycznych objawów nie może być definiowane jako choroba. W 2006 roku grupa 44 ekspertów z 18 krajów podała definicję i klasyfikację ChRP.⁹ Według konsensusu

z Montrealu ChRP to stan, który rozwija się, gdy refluks treści żołądkowej do przełyku powoduje dokuczliwe objawy i/lub powikłania. Zatem rozpoznanie ChRP może być postawione na podstawie występowania dokuczliwej zgagi i/lub regurgitacji lub powikłań ChRP jako konsekwencji patologicznego refluksu. Za dokuczliwe objawy uznaje się objawy negatywnie wpływające na jakość życia pacjenta. Najczęściej są to objawy o łagodnym nasileniu zgłaszane co najmniej 2 razy w tygodniu lub cięższe występujące co najmniej raz w tygodniu.⁹

Konsensus z Montrealu wyróżnia zespoły przełykowe i pozaprzełykowe ChRP (ryc. 1). Zespoły przełykowe zostały podzielone na zespoły objawowe i zespoły z uszkodzeniem przełyku. Do objawowych zespołów przełykowych zalicza się typowy zespół refluksowy z dokuczliwą zgagą i/lub regurgitacjami. W zespole tym może występować również ból w nadbrzuszu i zaburzenia snu. W przypadku objawowego zespołu refluksowego bólu w klatce piersiowej ból jest jedynym lub dominującym objawem choroby. Zespoły przełykowe z uszkodzeniem przełyku to: refluksowe zapalenie przełyku, refluksowe zwężenie przełyku, PB, gruczolakorak przełyku. W grupie zespołów pozaprzełykowych wyodrębnione zostały zespoły o udokumentowanym związku z refluksiem obejmujące zespół kaszlu refluksowego, zespół refluksowego zapalenia krtani, zespół astmy refluksowej i zespół refluksowych nadżerek na zębach oraz zespoły o związku z ChRP nie do końca potwierdzonym, tj. zapalenie

Tabela 3. Wskazania do wykonywania podstawowych badań diagnostycznych w chorobie refluksowej przełyku

endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego	objawy alarmowe: – dysfagia lub odynofagia – niezamierzona utrata masy ciała >5% – objawy krwawienia z przewodu pokarmowego – niedokrwistość – guz w nadbrzuszu, zwężenie/owrzodzenie w badaniach obrazowych – utrzymujące się wymioty (7–10 dni) choroba refluksowa oporna na leczenie badanie przesiewowe w kierunku przełyku Barretta u mężczyzn >50. rż. z długoletnią chorobą refluksową przełyku przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym lub w razie nawrotu objawów po operacji
ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej	choroba refluksowa oporna na leczenie (pH i impedancja) objawy nietypowe, pozaprzełykowe przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym
manometria przełyku	lokalizacja dolnego zwieracza przełyku w celu prawidłowego umiejscowienia sondy pH wykluczenie zaburzeń motoryki przełyku w chorobie refluksowej odpornej na leczenie ocena dolnego zwieracza przełyku i motoryki przełyku przed planowanym zabiegiem antyrefluksowym
laryngoscopia, sonda gardłowa do pomiaru pH	brak wskazań w praktyce klinicznej

gardła, zapalenie zatok przynosowych, nawracające zapalenie ucha środkowego i idiopatyczne włóknienie płuc.⁹ Od opublikowania definicji z Montrealu upłynęło już ponad kilkanaście lat. Badania opublikowane w tym czasie potwierdziły związek przyczynowy ChRP z zespołem kaszlu refluksowego i zespołem refluksowych nadżerek na zębach. Brak jest natomiast jednoznacznych dowodów na temat związku przyczynowego ChRP z zapaleniem krtani i astmą. Nie potwierdzono związku ChRP z zapaleniem gardła, zapaleniem zatok przynosowych, zapaleniem ucha środkowego i idiopatycznym włóknieniem płuc. Podział ChRP na zespoły przełykowe i pozaprzełykowe warunkuje dalsze, omówione poniżej postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w ChRP.

Diagnostyka choroby refluksowej przełyku

Choć dostępnych jest kilka metod ułatwiających diagnostykę ChRP, dyskusyjne jest, czy istnieje tzw. „złoty standard” rozpoznania ChRP. W ostatnio opublikowanym konsensusie z Lyonu sugeruje się, że wewnątrzprzełykowe monitorowanie impedancji i pH można uznać za złoty standard wykrywania i charakteryzowania epizodów refluksowych.³⁷ W zależności od sytuacji klinicznej, każda z omówionych poniżej metod może okazać się pomocna, jeśli zostanie zastosowana i zinterpretowana właściwie. Kluczowe jest również zrozumienie ograniczeń poszczególnych metod (tab. 3 i 4).

Rozpoznanie choroby refluksowej przełyku na podstawie objawów

Stwierdzenie 3. Ocena objawów klinicznych jest pierwszym krokiem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ChRP. [C/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 4. Rozpoznanie ChRP może być ustalone na podstawie obecności dokuczliwej zgagi i/lub regurgitacji (typowe objawy). [B/I: 80%, II: 10%, III: 10%]

Stwierdzenie 5. Czulość i swoistość objawów nietypowych w rozpoznawaniu ChRP jest mniejsza niż w przypadku objawów typowych. Etiologia objawów pozaprzełykowych jest wieloczynnikowa, a prawdopodobieństwo ChRP jest małe, jeśli nie współwystępują objawy typowe. [B/ I: 70%, II: 20%, III: 10%]

Stwierdzenie 6. Obecność objawów alarmowych nakazuje przeprowadzenie w pierwszej kolejności diagnostyki obrazowej celem wykluczenia choroby organicznej. [B/ I: 90%, II: 10%]

Zgodnie z konsensusem z Montrealu występowanie dokuczliwych typowych objawów, tj. zgagi i/lub regurgitacji, wystarczy, by rozpoznać ChRP i włączyć leczenie empiryczne.^{9,17} Niestety, w porównaniu z obiektywnymi metodami diagnostycznymi (pH-metria i endoskopia), czulość i swoistość objawów typowych dla ChRP jest suboptymalna,^{17,37-39} natomiast, w porównaniu do objawów

Tabela 4. Korzyści i ograniczenia metod diagnostycznych choroby refluksowej przełyku (ChRP)^{37,39,95}

Metoda	Zalety	Ograniczenia
kwestionariusz ChRP	łatwy w użyciu	brak możliwości odróżnienia nienadżerkowej postaci ChRP od przełyku nadwrażliwego i zgagi czynnościowej
test z inhibitorem pompy protonowej	szybki test do zastosowania w opiece lekarza rodzinnego u pacjentów bez objawów alarmowych	<p> dodatni u 69% chorych z nadżerkową postacią ChRP, u 49% z nienadżerkową postacią ChRP i 35% pacjentów bez zmian w endoskopii i z prawidłowym wynikiem pomiaru pH w przełyku</p> <p> wśród osób zgłaszających zgagę: czułość 71%, swoistość 44% – słabsza odpowiedź u pacjentów zgłaszających objawy nietypowe</p> <p> negatywny wynik testu nie wyklucza ChRP</p>
endoscopia górnego odcinka przewodu pokarmowego	rozpoznanie powikłań ChRP i innych przyczyn objawów	<p> ok. 70% pacjentów ma prawidłowy wynik badania</p> <p> zapalenie przełyku stopnia A w klasyfikacji Los Angeles stwierdza się u 5–7,5% osób zdrowych</p> <p> różnice w ocenie przez endoskopistów niskich stopni zapalenia w klasyfikacji Los Angeles</p>
biopsja	rozpoznanie zmian zapalnych w przełyku i wykluczenie eozynofilowego zapalenia przełyku	15% osób zdrowych ma zmiany w badaniu histologicznym, 20% chorych na ChRP nie ma zmian
ambulatoryjne monitorowanie pH w przełyku	łatwe w wykonaniu, dostępne, względnie nieinwazyjne, detekcja nadmiernej ekspozycji na kwas w przełyku, automatyczna analiza	<p> dyskomfort wynikający z przenosowego umiejscowienia sondy (wpływ na aktywność codzienną)</p> <p> zmienność dobową występowania refluksu i objawów</p> <p> wymagana lokalizacja dolnego zwieracza przełyku do umiejscowienia sondy</p> <p> swoistość badania <71% u osób z prawidłowym wynikiem endoskopii</p>
ambulatoryjne monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej	<p> łatwe w wykonaniu</p> <p> względnie nieinwazyjne</p> <p> detekcja nadmiernej ekspozycji na kwas w przełyku</p> <p> automatyczna analiza</p> <p> umożliwia ocenę refluksu niekwaśnego</p> <p> najlepsza metoda w diagnostyce różnicowej chorych z ChRP i zgagą czynnościową oraz chorych z ChRP oporną na leczenie</p> <p> pomocne w diagnostyce zaburzeń odbijania i przeżuwania</p>	<p> ograniczona dostępność</p> <p> dyskomfort wynikający z przenosowego umiejscowienia sondy (wpływ na aktywność codzienną)</p> <p> zmienność dobową występowania refluksu i objawów</p> <p> wymagana lokalizacja dolnego zwieracza przełyku do umiejscowienia sondy</p> <p> niepewne znaczenie kliniczne refluksu niekwaśnego</p> <p> automatyczna analiza wymaga ręcznej korekty</p> <p> ograniczenia oceny wskaźników objawów (SI) i prawdopodobieństwa korelacji objaw–refluks (SAP)</p> <p> kliniczne znaczenie nowych parametrów: średniej nocnej</p>

typowych, czułość i swoistość objawów nietypowych w diagnostyce ChRP jest niższa.

Zgaga i regurgitacje mają czułość około 30–76% i swoistość 62–96%, przy czym swoistość regurgitacji kwaśnych jest większa niż zgagi.^{40–42} Innymi przyczynami zgagi mogą być zaburzenia czynnościowe (tzw. zgaga czynnościowa), eozynofilowe zapalenie przełyku lub zaburzenia motoryki przełyku. Z drugiej strony nie wszyscy chorzy z ChRP zgłaszają zgagę. Sugeruje się, że nawet 50% chorych z ciężkim zapaleniem przełyku nie zgłasza objawów.⁴³ Podobne ograniczenia dotyczą użyteczności kwestionariuszy w rozpoznawaniu ChRP.³⁷ Należy ponadto zaznaczyć, że tzw. typowe objawy refluksowe nie są *sensu stricto* charakterystyczne wyłącznie dla ChRP. Mogą one

występować również w innych jednostkach chorobowych, m.in. w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, w zapaleniach błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz w raku żołądka. Oznacza to, że każdy przypadek sugerujący wstępne rozpoznanie ChRP wymaga indywidualnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.

Ból w klatce piersiowej może współwystępować z innymi objawami lub być jedynym objawem ChRP, należy jednak pamiętać, że najczęstszą jego przyczyną są choroby układu krążenia.^{9,17} ChRP może odpowiadać za około 21–41% przypadków przewlekłego kaszlu o niewyjaśnionej etiologii.⁴⁴ Wytyczne z 2016 roku dotyczące postępowania w przewlekłym kaszlu wymieniły zespół cech sugerujących, iż przewlekły kaszel (utrzymują-

cy się >8 tyg.) może mieć związek z ChRP. Są to m.in.: brak ekspozycji na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia środowiskowe, nieprzyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, prawidłowy wynik RTG klatki piersiowej, wykluczona astma, choroby zatok i oskrzeli.⁴⁵ Jedynie połowa chorych z objawami pozaprzełykowymi zgłasza jednocześnie objawy typowe dla ChRP. Prawdopodobieństwo związku objawów pozaprzełykowych z ChRP jest małe, gdy nie współwystępują objawy typowe. W przypadku występowania objawów pozaprzełykowych należy zatem pamiętać o ich wieloczynnikowej etiologii. Refluks żołądkowo-przełykowy może mieć udział w patogenezie tych objawów jedynie u części chorych. Szacuje się, że u zaledwie 4–10% pacjentów zgłaszających się do laryngologa z powodu chrypki, nadmiernej produkcji śluzu, bólu gardła czy uczucia obecności ciała obcego przyczyną tych dolegliwości jest ChRP.^{9,17,46}

Pacjenci z ChRP mogą zgłaszać szereg innych objawów nietypowych, tj. nudności, odbijanie, dyspepsja. Dolegliwości te mogą również wynikać ze współwystępowania innych chorób, na przykład dyspepsji czynnościowej czy zespołu jelita drażliwego.^{9,17} Poza tym objawy te mogą być zgłaszane przez pacjentów z szeregiem innych chorób, tj. chorób żołądka, dwunastnicy, pęcherzyka żółciowego, trzustki i jelit. Dysfagię mogą zgłaszać pacjenci z zapaleniem przełyku (ok. 37%) i PB, ale może ona być też objawem pozapalnego i nowotworowego zwężenia przełyku, wynikać z obecności pierścienia Schatzkiego lub eozynofilowego zapalenia przełyku, a także być konsekwencją zaburzeń motoryki przełyku.^{9,17,47}

Obecność objawów alarmowych nakazuje diagnostykę obrazową przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia powikłań ChRP i innych możliwych przyczyn dolegliwości, w tym choroby nowotworowej. Do objawów alarmowych zalicza się m.in. utratę masy ciała, dysfagię, ból brzucha w nocy (budzący chorego ze snu), utrzymujące się wymioty, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego i niedokrwistość.^{17,37,48}

Test z inhibitorem pompy protonowej

Stwierdzenie 7. Czternastodniowy test z IPP nie powinien być stosowany rutynowo jako metoda rozpoznawania ChRP. [B/I: 50%, II: 50%]

Próba leczenia IPP w dawce standardowej 2 razy na dobę przez 14 dni nie powinna być stosowana rutynowo jak metoda rozpoznania ChRP.^{37,49} Po zastosowaniu IPP złagodzenie objawów zgłasza średnio 69% pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku, 49% pacjentów z ChRP i prawidłowym wynikiem endoskopii oraz 35% osób z prawidłowym wynikiem endoskopii i pH-metrii.⁵⁰ Wśród pacjentów zgłaszających zgaę test z IPP ma czułość około 71–78% i swoistość 44–54% w porównaniu ze wzorcem, jakim jest kombinacja endoskopii i pH-metrii.^{37,51-53} W przypadku objawów nietypowych, jak wspomniano wcześniej, odpowiedź na leczenie IPP jest słabsza, co dodatkowo zmniejsza przydatność tego testu w diagnostyce ChRP.^{37,53} Wśród ograniczeń tego testu wymienia się również: znaczną rolę nadwrażliwości trzewnej w modulowaniu objawów, różnice w dawkach leków i czasie trwania testu.^{37,54-56} Powszechne stosowanie testu z IPP prowadzi do nadrozpoznowalności ChRP i nadużywania IPP.³⁷

Endoskopia

Stwierdzenie 8. Nie ma konieczności wykonywania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP), jeśli występują wyłącznie objawy typowe. [B/I: 60%, II: 30%, IV: 10%]

Stwierdzenie 9. U pacjentów zgłaszających objawy alarmowe konieczne jest wykonanie endoskopii GOPP. [B/I: 90%, II: 10%]

Endoskopia GOPP nie jest wymagana, gdy występują typowe objawy ChRP. Wskazaniem do wykonania endoskopii jest brak odpowiedzi na leczenie empiryczne IPP – w celu oceny nie tylko możliwych powikłań ChRP, ale również wykluczenia innych przyczyn dolegliwości. Należy pamiętać, że leczenie nie powinno opóźniać diagnostyki GOPP w przypadku występowania objawów alarmowych (utrata masy ciała, dysfagia, ból brzucha budzący chorego ze snu, utrzymujące się wymioty, objawy krwawienia z przewodu pokar-

mowego, niedokrwistość); diagnostyka ta powinna być wykonana niezwłocznie.^{17,48}

W badaniu endoskopowym potwierdzeniem ChRP jest obecność powikłań choroby: nadżerek w przełyku – tzw. postaci nadżerkowej ChRP (refluksowego zapalenia przełyku), pozapalnego zwężenia przełyku lub PB.^{48,57} Prawidłowy wynik endoskopii nie wyklucza ChRP. Nadżerki w przełyku stwierdza się jedynie u około 30–40% pacjentów ze zgagą, nieotrzymujących leczenia hamującego wydzielanie kwasu i u mniej niż 10% chorych przyjmujących IPP.^{58,59} Ciężkość refluksowego zapalenia przełyku ocenia się z użyciem klasyfikacji Los Angeles (tab. 5). Należy mieć na uwadze, iż zapalenie przełyku niskiego stopnia, tj. stopnia A według klasyfikacji Los Angeles, jest mało swoiste dla ChRP i występuje u 5–7,5% osób bez objawów.^{60–62} Ponadto istnieją trudności w jego endoskopowym rozpoznawaniu, a niektórzy autorzy uważają, że może występować również różnicowanie w ocenie przez różnych endoskopistów nie tylko zapalenia przełyku stopnia A, ale i stopnia B. Z tego względu część ekspertów uważa, że o ChRP świadczy stwierdzenie zapalenia przełyku co najmniej stopnia B.³⁷ Wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) z 2013 roku zalecają pogłębienie diagnostyki ChRP w przypadku stwierdzenia zapalenia przełyku stopnia A.¹⁷

Stwierdzenie 10. Nie zaleca się rutynowego wykonywania endoskopii GOPP u wszystkich chorych z objawami ChRP jako badania przesiewowego w kierunku PB. Jednakże badanie to należy wykonać u osób obciążonych licznymi (≥ 3) czynnikami ryzyka: czas trwania ChRP > 5 lat, wiek ≥ 50 lat, rasa biała, płeć męska, otyłość, PB i/lub gruczolakorak przełyku u krewnego 1. stopnia. [B/I: 80%, II: 20%]

PB występuje u około 5–15% pacjentów z wieloletnią ChRP.^{63–65} Nie ma wysokiej jakości dowodów naukowych uzasadniających prowadzenie badań przesiewowych w kierunku PB, wydaje się jednak, że rozpoznanie PB poprzedzające rozpoznanie gruczolakoraka przełyku wiąże się z lepszą przeżywalnością.⁶⁶ Większość opublikowanych wytycznych zaleca lub dopuszcza wykonanie badania przesiewowego u osób obciążonych mnogimi czynnikami

Tabela 5. Zmodyfikowany system klasyfikacji Los Angeles refluksowego zapalenia przełyku

Stopień	Charakterystyka zmian
A	co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości nieprzekraczającej 5 mm
B	co najmniej jeden ubytek błony śluzowej o długości przekraczającej 5 mm, nie zajmujący całej odległości pomiędzy dwoma sąsiadującymi fałdami
C	co najmniej jeden ubytek błony śluzowej zajmujący całą odległość pomiędzy co najmniej dwoma fałdami, ale obejmujący mniej niż 75% obwodu przełyku
D	ubytek błony śluzowej obejmujący przynajmniej 75% obwodu przełyku

ryzyka, wśród których najbardziej istotnym wydaje się być długi czas trwania choroby refluksowej.^{67–71}

Stwierdzenie 11. PB rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia w dystalnej części przełyku nabłonka gruczolowego o długości przynajmniej 1 cm, przy równoczesnym potwierdzeniu obecności metaplasji jelitowej w badaniu histopatologicznym. [B/I: 80%, II: 10%, III: 10%]

W związku z przyjęciem takiej definicji nie zaleca się ani wykonywania biopsji losowych z segmentów metaplastycznych o długości < 1 cm, ani prowadzenia nadzoru długoterminowego w tych przypadkach.^{70,71} Natomiast w takiej sytuacji należy wykonać biopsje celowane w przypadku stwierdzenia zmian widocznych makroskopowo. Granicę 1 cm przyjęto ze względu na niski stopień zgodności rozpoznania PB w przypadku segmentów o długości < 1 cm oraz niskie ryzyko progresji do raka w takich przypadkach.^{72–74} Większość towarzystw naukowych nie uznaje obecności metaplasji żołądkowej w przełyku jako podstawy rozpoznania PB.

Stwierdzenie 12. Zmiany sugerujące PB w endoskopii należy ocenić według kryteriów praskich C&M (Prague C&M Criteria, podając długość części okrężnej i całkowitą długość segmentu metaplastycznego). W razie stwierdzenia zmian ogniskowych należy podać ich dokładną lokalizację, wielkość i wygląd makroskopowy według klasyfikacji paryskiej. Dodatkowo należy opisać obecność lub brak zmian zapalnych. [C/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 13. W przypadku stwierdzenia w endoskopii zmian sugerujących PB na-

leży pobrać wycinki do badania histopatologicznego według następującego schematu:

1) losowe wycinki z 4 kwadrantów segmentu metaplastycznego (1 zestaw wycinków na każde 2 cm segmentu, licząc od górnej granicy fałdów żołądkowych)

2) celowane wycinki ze stwierdzonych zmian makroskopowych. [B/I: 100%]

Powszechna jest akceptacja dla standardu opisu PB według kryteriów praskich C&M, a zmian ogniskowych w klasyfikacji paryskiej.⁷⁵⁻⁷⁷ Od wielu lat powszechnie uznaje się, że ze zmian ogniskowych w PB należy wykonywać biopsje celowane, a za optymalny sposób wykonywania biopsji losowych w PB uznaje się tzw. protokół Seattle.⁷⁸⁻⁸⁰

Stwierdzenie 14. U chorych z refluksem zapalnym przełyku w stopniu C i D oraz w wątpliwych przypadkach stopnia B w klasyfikacji Los Angeles należy wykonać kontrolną endoskopię po 8 tygodniach leczenia IPP w celu wykluczenia PB. [B/I: 60%, II: 40%]

Stwierdzenie 15. Nie należy pobierać wycinków do badania histopatologicznego w celu rozpoznania PB i podczas endoskopii nadzorczych w przypadku obecności aktywnych zmian zapalnych (refluksego zapalenia przełyku). [B/I: 100%]

PB często współistnieje z refluksem zapalnym przełyku. Ma to dwie istotne implikacje. Po pierwsze zmiany zapalne mogą maskować obecność segmentu metaplastycznego, zwłaszcza przy dużym nasileniu zmian zapalnych (stopnie C, D i w wątpliwych przypadkach stopnia B w klasyfikacji Los Angeles) oraz krótkim segmencie PB w postaci językowatej.^{81,82} Po drugie ze względu na trudności w odróżnieniu dysplazji od zmian regeneracyjnych nie należy pobierać wycinków do badania histopatologicznego w obecności zmian zapalnych, aby uniknąć fałszywie dodatniego rozpoznania dysplazji.^{70,83-85}

Stwierdzenie 16. Rozpoznanie dysplazji jakiegokolwiek stopnia (także dysplazji nieokreślonej) wymaga potwierdzenia przez drugiego patologa, najlepiej eksperta w dziedzinie patologii przewodu pokarmowego. [B/I: 90%, II: 10%]

Rozpoznanie dysplazji w PB jest trudne, a stopień zgodności pomiędzy patologami jest ni-

ski.⁸⁶⁻⁸⁸ Wydaje się, że dysplazja małego stopnia jest rozpoznawana nadmiernie często, głównie z powodu trudności w jej odróżnianiu od zmian regeneracyjnych.⁸³ Ponad ¼ rozpoznania dysplazji małego stopnia może nie być potwierdzone przez ekspertów zajmujących się patologią PB. Z drugiej strony w przypadku potwierdzenia rozpoznania (obecności lub braku dysplazji) przez drugiego patologa jego skuteczność prognostyczna wyraźnie wzrasta.^{69,84,89,90}

Stwierdzenie 17. U chorych z PB zaleca się prowadzenie długoterminowego nadzoru endoskopowego. [B/I: 70%, II: 30%]

Stwierdzenie 18. Chorzy z rozpoznaniem dysplazji lub bardzo długim segmentem metaplastycznym (≥ 10 cm) powinni być nadzorowani i leczeni w ośrodku specjalizującym się w leczeniu PB. [C/I: 60%, II: 40%]

Stwierdzenie 19. Można zaprzestać prowadzenia nadzoru u chorych bez dysplazji, którzy w czasie ostatniej endoskopii nadzorczej przekroczyli 75.–80. rż. [C/I: 70%, II: 30%]

Prowadzenie długoterminowego nadzoru w PB prowadzi do rozpoznania gruczolakoraka przełyku we wcześniejszych stopniach zaawansowania i w konsekwencji do poprawy przeżycia chorych z gruczolakorakiem.^{66,91,92} Dla zapewnienia najwyższego poziomu jakości postępowania w PB American Gastroenterological Association (AGA) i European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) zaproponowały, aby diagnostyka i nadzór w przypadku dysplazji oraz leczenie PB były prowadzone w ośrodkach eksperckich, posiadających odpowiednio duże doświadczenie kliniczne, odpowiednio wyszkolony personel i odpowiednie wyposażenie sprzętowe.^{71,85} Dla segmentów metaplastycznych o długości ≥ 10 cm ryzyko progresji do raka może być porównywalne z PB z dysplazją. Dlatego też arbitralnie ustalono taki punkt odcięcia do skierowania chorego do ośrodka eksperckiego.⁷¹ Proponowany czas zaprzestania prowadzenia nadzoru również ustalono arbitralnie, na podstawie przewidywalnego czasu długości przeżycia.⁹³

Stwierdzenie 20. Odstępny czasowy między kolejnymi endoskopiami nadzorczymi w PB bez dysplazji powinny zależeć od całkowitej długości segmentu metaplastycznego:

1) od 1 do < 3 cm (segment krótki) – co 5 lat

2) od 3 do <10 cm (segment długi) – co 3 lata. [C/I: 60%, II: 40%]

Ryzyko progresji do gruczolakoraka zwiększa się wraz zasięgiem segmentu metaplastycznego.⁷³ Powyższe odstępy czasowe zostały arbitralnie zaproponowane przez ESGE dla populacji europejskiej.⁷¹ Warunkiem przyjęcia takich odstępow jest wykonanie endoskopii nadzorczej wysokiej jakości, tj. wykonanie badania przez odpowiednio wyszkolonego lekarza, sprzętem wysokiej rozdzielczości i pobranie wycinków zgodnie z protokołem Seattle.

Stwierdzenie 21. U chorych z rozpoznaniem dysplazji nieokreślonej w biopsjach losowych powinno się wykonać kontrolną endoskopię GOPP po 6 miesiącach. Jeżeli w badaniu tym nie potwierdzi się dysplazji, należy kontynuować nadzór jak w PB bez dysplazji. [B/I: 70%, II: 30%]

Stwierdzenie 22. U chorych z rozpoznaniem dysplazji małego stopnia w biopsjach losowych powinno się wykonać kontrolną endoskopię GOPP po 6 miesiącach. Jeżeli w badaniu tym nie potwierdzi się dysplazji, należy następną badanie wykonać po kolejnych 12 miesiącach. Jeżeli i w tym badaniu nie stwierdzi się dysplazji, należy kontynuować nadzór jak w PB bez dysplazji. [B/I: 70%, II: 30%]

Nawet w przypadku potwierdzenia rozpoznania dysplazji przez drugiego histopatologa u około 30% chorych dochodzi do regresji zmian dysplastycznych. Z kolei potwierdzenie rozpoznania dysplazji w kolejnym punkcie czasowym jest istotnym ryzykiem progresji do raka.^{84,90,94}

Biopsja w rozpoznaniu choroby refluksowej przełyku

Stwierdzenie 23. Rutynowa biopsja dystalnej części przełyku w celu rozpoznania ChRP nie jest zalecana. [B/I: 70%, II: 30%]

Rutynowa biopsja dystalnej części przełyku w celu rozpoznania ChRP nie jest zalecana.^{17,37,95} Kryteria rzymskie IV w diagnostyce zgagi czynnościowej i przełyku nadwrażliwego na refluks zalecają wykonanie biopsji błony śluzowej przełyku w trakcie endoskopii GOPP w celu wykluczenia eozynofilowego zapalenia przełyku.⁹⁶ Biopsja

może być również pomocna w diagnostyce różnicowej NERD, u chorych z nadwrażliwym przełykiem, z gagą czynnościową i u osób zdrowych. Najbardziej znaną klasyfikacją histologiczną w diagnostyce refluksowego zapalenia przełyku jest klasyfikacja Ismaila-Beigiego, następnie zmodyfikowana przez Heilmanna.⁹⁷ Wśród najczęściej ocenianych i stopniowanych parametrów w badaniu histopatologicznym są: wydłużenie brodawek, hiperplazja komórek warstwy podstawnej, poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych, nacieki z komórek zapalnych (neutrofilów, eozynofilów), martwica i nadżerki.^{37,59,98} Ocena ta jest czasochłonna i powinna być wykonywana przez wykwalifikowanych patologów. Sugeruje się jednak, że wynik badania histopatologicznego nie jest wystarczająco dokładny jako metoda diagnostyczna ChRP. Opisane powyżej zmiany histopatologiczne stwierdza się u około 15% osób zdrowych i u niektórych pacjentów ze zgagą czynnościową.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Wykazanie w mikroskopie elektronowym poszerzonych przestrzeni międzykomórkowych sugeruje szkodliwy wpływ refluksu na przełyk,^{101,102} ale zjawisko to występuje również u osób zdrowych i pod wpływem stresu, a jego zastosowanie kliniczne nie jest pewne³⁷.

Ambulatoryjne monitorowanie refluksu

Stwierdzenie 24. Ambulatoryjne 24-godzinne monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej lub wyłącznie pH należy rozważyć u chorych zgłaszających nietypowe objawy ChRP, u pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP i u pacjentów kwalifikowanych do operacyjnego leczenia ChRP. [C/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 25. U pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem ChRP jako przyczyny dolegliwości (w uprzedniej dokumentacji chorego stwierdzany nieprawidłowy wynik endoskopii lub patologiczny refluks w badaniu monitorowania pH lub pH i impedancji) monitorowanie (najlepiej pH i impedancji) należy wykonać w trakcie terapii IPP. [B/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 26. U pacjentów z niskim prawdopodobieństwem ChRP (prawidłowy wynik endoskopii, objawy nietypowe/poza-

przełykowe), monitorowanie pH i impedancji lub ewentualnie pH najlepiej wykonać po odstawieniu IPP – w celu potwierdzenia lub wykluczenia ChRP. [B/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 27. Parametry monitorowania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej najlepiej przemawiające za ChRP to: nieprawidłowa ekspozycja na kwas w przełyku (czas ekspozycji na kwas [AET] >6%), nieprawidłowa liczba refluksów (>80) i dodatnia korelacja objawów z refluksiem (wskaźnik określający prawdopodobieństwo związku objawu z refluksiem [SAP] i wskaźnik objawów [SI]). [C/I: 70%, II: 30%]

Ambulatoryjne monitorowanie refluksu możliwe jest poprzez zastosowanie 24-godzinnego pomiaru pH (klasyczna pH-metria) lub wielokanałowej wewnątrzprzełykowej pH-metrii z impedancją. U chorych odpowiadających na leczenie IPP i niekwalifikowanych do operacji antyrefluksowej nie ma potrzeby wykonywania ambulatoryjnego monitorowania pH lub pH i impedancji.¹⁰³ Aktualnie monitorowanie wykonuje się głównie w celu wykluczenia lub potwierdzenia ChRP u pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii GOPP, zgłaszających nietypowe objawy, u chorych z objawami utrzymującymi się pomimo terapii IPP (tzw. ChRP oporna na leczenie) oraz u pacjentów, u których rozważa się zabiegowe leczenie antyrefluksowe.^{17,37-39,49,54,95}

Monitorowanie pH lub pH i impedancji określa patofizjologiczne podstawy ChRP, tj. nadmierną ekspozycję na kwas w przełyku i liczbę refluksów, oraz ułatwia ocenę związku zgłaszanych dolegliwości z refluksiem za pomocą wskaźników. W porównaniu z pomiarem wyłącznie pH, monitorowanie pH i impedancji pozwala na wykrycie nie tylko refluksu kwaśnego, ale również refluksu niekwaśnego i ocenę jego korelacji z objawami zgłaszanymi przez pacjenta. Pomiar pH i impedancji ma zatem przewagę w ocenie chorych otrzymujących IPP i jest uznawany za złoty standard w diagnostyce ChRP. Należy jednak mieć na uwadze wciąż ograniczoną dostępność tego badania w Polsce, w porównaniu z klasycznym pomiarem wyłącznie pH. Ocena AET w przełyku w ciągu doby pozostaje najbardziej powtarzalnym parametrem i czynnikiem predykcyjnym

odpowiedzi na leczenie antyrefluksowe, zarówno farmakologiczne, jak i operacyjne.^{37,104,105} Aktualnie zaproponowano, by wartość AET <4% uznać za prawidłową (fizjologiczną), zaś wartość AET >6% traktować jako nieprawidłową. Przy AET w przedziale 4–6% (uznanych za wartości wątpliwe) wymagana jest szczegółowa ocena pozostałych parametrów, w tym liczby refluksów. Całkowita liczba refluksów <40/d uznawana jest za fizjologiczną, >80/d – za całkowicie nieprawidłową, a wartości pomiędzy – za pośrednie.^{37,57} Znaczenie kliniczne liczby refluksów pozostaje nieokreślone. Istotną zaletą ambulatoryjnego monitorowania pH lub pH i impedancji jest ocena związku zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości z refluksiem poprzez zastosowanie wskaźników, najczęściej wskaźnika objawów (SI) i wskaźnika określającego prawdopodobieństwo związku objawu z refluksiem (SAP). Wskaźnik SI oceniający odsetek objawów poprzedzonych refluksiem uznaje się za pozytywny, gdy przekracza 50%. Wskaźnik SAP jest bardziej matematycznie skomplikowany, a w jego obliczaniu brane są pod uwagę: liczba refluksów, liczba objawów i liczba objawów skorelowanych z refluksiem. Wynik SAP powyżej 95% jest pozytywny, co oznacza, iż prawdopodobieństwo przypadkowej korelacji objaw-refluks jest mniejsze niż 5%.^{37-39,57,93,106-108} Choć wskaźnik SAP wydaje się bardziej powtarzalny niż SI, w praktyce klinicznej najlepszą ocenę związku objawu z refluksiem uzyskuje się poprzez analizę obu wskaźników, które są czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie IPP lub operacyjne, niezależnie od wartości AET.^{37,38,95,109,110} Należy wspomnieć, iż ocena korelacji objawów z refluksiem jest utrudniona zwłaszcza przy małej liczbie objawów (bardziej wiarygodna przy co najmniej 3 epizodach objawów) i niskiej ekspozycji na kwas oraz zależy od poprawności zgłaszania objawów przez pacjenta. Ponadto w przypadku niektórych objawów nietypowych ocena wskaźników może być znacznie utrudniona (np. dokładność i wiarygodność analizy kaszlu może wymagać jego akustycznej detekcji) lub niemożliwa (np. przewlekłe zapalenie krtani).^{37-39,57,95} Prawdopodobieństwo występowania objawów jest większe bez terapii IPP, a zatem monitorowanie pH i impedancji wykonywane bez leczenia IPP zwiększa prawdo-

podobieństwo pozytywnej korelacji objawów z refluksem.¹¹¹ Monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej pozwala na ocenę refluksów niekwaśnych (słabo kwaśnych) i ocenę korelacji tych refluksów z objawami, choć znaczenie takiej korelacji nie jest dostatecznie udowodnione. Automatyczna analiza wymaga tzw. ręcznej weryfikacji, gdyż przeszacowuje liczbę refluksów słabo kwaśnych i może wpłynąć na nieprawidłową ocenę ich związku z objawami.¹¹²

W diagnostyce ChRP znaczenie dodatkowych parametrów, w tym: ekspozycji na bolus, wartości podstawowej impedancji, nocnej średniej wartości podstawowej impedancji (MNBI) i indukowanej przełknięciem porefluksowej fali perystaltycznej (PSPW), nie jest dobrze poznane, z uwagi na małą liczbę badań. Wykazano, iż parametry MNBI i PSPW mogą być szczególnie pomocne w diagnostyce różnicowej ChRP i zgagi czynnościowej.^{37,57}

Aktualnie zaleca się, by monitorowanie pH i impedancji lub wyłącznie pH wykonywać bez leczenia IPP, w celu określenia wyjściowej ekspozycji na kwas w przełyku u pacjentów bez wcześniejszego potwierdzenia ChRP lub z niskim jego prawdopodobieństwem, na przykład u pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii GOPP, u których nie wykonano wcześniej pH-metrii, zgłaszających objawy nietypowe. Pozwala to na odróżnienie pacjentów z ChRP od osób z nadwrażliwym przełykiem lub zgagą czynnościową. W badaniu pH i impedancji wewnątrzprzełykowej nadwrażliwy przełyk rozpoznajemy w przypadku stwierdzenia korelacji objawów z refluksem, przy prawidłowej liczbie refluksów i ekspozycji na kwas w przełyku. U chorego skarżącego się na zgagę, przy prawidłowym wyniku badania, w tym braku korelacji objawu z refluksem, rozpoznajemy zgagę czynnościową. Wykonanie badania bez terapii IPP zaleca się również u chorych kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej.^{17,37-39,57,95,113} Wykazano, że czynnikiem predykcijnym poprawy objawów po operacji antyrefluksowej jest nieprawidłowy wynik 24-godzinnej pH-metrii.¹¹⁴ Z drugiej strony chorzy z typowymi objawami i prawidłowym wynikiem endoskopii mają mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie operacyjne.¹¹⁴ Konsensus

z Lyonu zaleca wykonanie monitorowania pH lub pH i impedancji przed operacją antyrefluksową, zwłaszcza u chorych z prawidłowym wynikiem endoskopii lub zapaleniem przełyku stopnia A i B w klasyfikacji Los Angeles.³⁷ Wykonując pomiar pH i impedancji wewnątrzprzełykowej lub pH u chorych z niskim prawdopodobieństwem ChRP, należy również pamiętać o konieczności odstawienia leków blokujących receptor histaminowy H₂.

Pomiary pH i impedancji w trakcie leczenia IPP (w dawce standardowej 2 × dz.) zaleca się u chorych z udokumentowaną ChRP – pozytywnym wynikiem pH lub pH i impedancji, lub powikłaniami ChRP w endoskopii (refluksowe zapalenie przełyku, zwłaszcza stopnia C i D wg klasyfikacji Los Angeles, zwężenie przełyku, PB) – w celu oceny korelacji objawów przetrwałych pomimo leczenia z epizodami refluksu i/lub określenia ich przyczyny, na przykład niewystarczającego zahamowania wydzielania kwasu, niedostatecznego przestrzegania zaleceń.³⁷

Ostatnie wytyczne British Society of Gastroenterology (BSG, 2019) preferują stosowanie monitorowania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej do oceny przede wszystkim pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP, bólem w klatce piersiowej, objawami laryngologicznymi/pulmonologicznymi. U osób kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej, ale odpowiadających na leczenie IPP, BSG zaleca wykonanie pomiaru pH. Natomiast monitorowanie pH i impedancji umożliwia dokładniejszą ocenę u chorych z ChRP oporną na leczenie IPP, kwalifikowanych do operacji. Ponadto BSG preferuje wykonywanie monitorowania pH i impedancji nad monitorowanie pH u pacjentów z objawami nawracającymi lub utrzymującymi się po zabiegu operacyjnym.¹⁰³ Wytyczne BSG rekomendują również monitorowanie pH i impedancji u chorych z idiopatycznym włóknieniem płuc, mukowiscydozą lub inną chorobą płuc kwalifikowanych do transplantacji płuc, u których podejrzewa się ChRP.¹⁰³

W porównaniu z innymi metodami diagnostycznymi ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji jest bardziej dokładne w ocenie refluksu, jednakże nie zawsze umożliwia wykluczenie lub potwierdzenie ChRP. Czułość i swoistość monitorowania pH w przełyku są dość wysokie (80–100%) u pacjentów z refluksowym zapale-

niem przełyku, natomiast w przypadku pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii są niższe.¹⁷ Czynniki mogącymi wpływać na przebieg, wynik i interpretację badania są m.in. dyskomfort wynikający z obecności przeznosowej sondy, ograniczenie aktywności fizycznej i zmiana posiłków, zmienność dobową występowania objawów i epizodów refluksowych. W tabelach 3 i 4 przedstawiono szereg innych, omówionych powyżej ograniczeń wynikających z techniki badania, które należy brać pod uwagę przy interpretacji wyniku.

Inne metody monitorowania refluksu

Stwierdzenie 28. W diagnostyce ChRP nie zaleca się pomiaru pH gardłowego. [C/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 29. W diagnostyce ChRP nie zaleca się rutynowej oceny refluksu dwunastniczo-żołądkowo-przełykowego (DGER). [C/I: 90%, II: 10%]

W przypadku dużego podejrzenia ChRP i negatywnych wyników 24-godzinnego monitorowania pH lub nietolerancji przeznosowej sondy można wykonać 48-godzinny pomiar za pomocą kapsułki bezprzewodowej. Metoda ta poprawia wartość diagnostyczną klasycznego pomiaru pH, lecz nie jest powszechnie dostępna i wymaga wykonania endoskopii.^{17,37,95}

Aktualnie brakuje standaryzacji badań oceniających refluks proksymalny w przełyku lub refluks gardłowy. Dokładność sondy gardłowej umożliwiającej wykrywanie refluksu kwaśnego w postaci gazowej i płynnej budzi wątpliwości z uwagi na rejestrowane przez nią spadki pH w gardle bez jednoczesnych zmian pH i impedancji w przełyku, nawet u chorych po gastrektomii.^{35,115-117}

Pomiar DGER za pomocą systemu Bilitec 2000 wykorzystuje właściwości absorpcyjne bilirubiny jako markera obecności refluksu żółciowego. Wcześniejsze badania wykazały, że refluks żółciowy może wywołać uszkodzenia śluzówki przełyku, zwłaszcza w połączeniu z kwasem żołądkowym i pepsyną, oraz wywoływać objawy, zwłaszcza u chorych po gastrektomii lub w trakcie leczenia IPP.³⁹ Wykonanie badania można rozważyć u niewielkiej grupy chorych z ChRP oporną na leczenie IPP.³⁹ Autorzy konsensusu z Lyonu stwierdzają,

iż ocena refluksu żółciowego nie ma znaczenia w codziennej diagnostyce ChRP.³⁷

Manometria

Stwierdzenie 30. Nie zaleca się wykonywania manometrii przełyku celem diagnostyki ChRP. [C/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 31. Manometria przełyku powinna być wykonana u chorych z ChRP kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej. [C/I: 90%, II: 10%]

Manometria – klasyczna lub wysokiej rozdzielczości (HRM) – nie jest badaniem diagnostycznym przydatnym do bezpośredniej diagnostyki ChRP, pozwala jednak precyzyjnie określić lokalizację LES, dzięki czemu możliwe jest dokładne ufkosowanie sondy do pomiaru pH lub pH i impedancji. Ponadto, zgodnie z zaleceniami konsensusu z Lyonu, manometria przełyku (zwłaszcza HRM) dostarcza dodatkowych informacji, takich jak ocena: 1) funkcji bariery połączenia żołądkowo-przełykowego, w tym jego morfologii (typy od I do III) oraz jej ciśnienia; 2) czynności motorycznej przełyku, co koreluje z klirensem przełykowym, 3) perystaltyki trzonu przełyku w teście szybkich przełknięć. HRM jest pomocna w ocenie pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP.^{17,37,103,118-121} Ponadto powinna być wykonana u wszystkich chorych kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej, a także u pacjentów zgłaszających dysfagię po takiej operacji.¹⁰³

Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem

Stwierdzenie 32. Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem nie powinno być wykonywane w diagnostyce ChRP. [B/I: 80%, II: 20%]

Badanie radiologiczne przełyku z barytem nie powinno być wykonywane w celu rozpoznania ChRP.¹⁷ Czułość badania radiologicznego z barytem w rozpoznawaniu nadżerkowego zapalenia przełyku jest bardzo niska.¹²² U chorych z ChRP, w trakcie fluoroskopii można nie stwierdzić obecności refluksu kontrastu z żołądka do przełyku. Przeciwnie: refluks może wystąpić u osób zdro-

wych.^{39,95} Czułość i swoistość badania w rozpoznawaniu ChRP wynosi odpowiednio 67% i 47%, a obecność lub brak refluksu w trakcie badania nie jest czynnikiem predykcyjnym występowania refluksu stwierdzanego w pH i impedancji wewnątrzprzełykowej.¹²³ Badanie radiologiczne z kontrastem może być pomocne w diagnostyce powikłań: pierścieni i zwężeń przełyku. Badanie może być przydatne u chorych kwalifikowanych do operacji antyrefluksowej. W części przypadków pozwala doprecyzować patologie niewidoczne w badaniu endoskopowym lub stanowi uzupełnienie badania manometrycznego, na przykład przy podejrzeniu początkowej fazy achalazji, zaburzeniach spastycznych przełyku (np. przełyk korkociągowaty, przełyk typu młota pneumatycznego [tj. *przełyk nadmiernie kurczliwy – przyp. red.*]), nieswoistych zaburzeniach motoryki czy podejrzeniu przepukliny okołoprzełykowej lub dużej przepukliny wślizgowej o szerokich wrotach, z przemieszonymi narządami jamy brzusznej w worku przepuklinowym.

Laryngoskopia

Stwierdzenie 33. Rozpoznanie zespołu refluksowego zapalenia krtani jako postaci pozaprzełykowej ChRP nie powinno być ustalone na podstawie wyniku laryngoskopii. [B/I: 100%]

Rola laryngoskopii w ocenie objawów pozaprzełykowych ChRP jest ograniczona.^{17,37,95} W ostatnich latach natomiast obserwuje się wzrost nadrozpoznawalności refluksowego zapalenia krtani. Objawy refluksu żołądkowo-przełykowego sięgającego krtani/gardła nie należą do swoistych. W przypadku podejrzenia refluksowego zapalenia krtani wykonanie laryngoskopii jest wskazane głównie w celu wykluczenia choroby nowotworowej. Stwierdzone w trakcie laryngoskopii objawy podrażnienia gardła (m.in. zaczerwienienie, obrzęk) mogą być również wynikiem alergii, palenia czy nadużywania głosu. Co więcej, w jednym z badań wykazano, iż są one obecne u ponad 80% osób bez objawów.¹²⁴⁻¹²⁶ W jednym z badań najczęstszymi zmianami morfologicznymi stwierdzanymi w badaniu otolaryngologicznym zarówno u pacjentów z ChRP, jak i osób bez

ChRP były nieprawidłowości tylnej ściany gardła. Jedynie brukowanie tylnej ściany gardła występowało znamienne częściej u chorych z ChRP (66% vs 50%), podczas gdy nie wykazano różnic w częstości występowania innych zmian, m.in. okolicy międzynaławkowej, zaczerwienienia powierzchni przyśrodkowej nalewki czy zmiany śluzówki spoidła tylnego.¹²⁷ W innych badaniach zgodność oceny ciężkości zmian sugerujących ChRP u dzieci pomiędzy laryngologami była niska i nie wykazano korelacji pomiędzy skalą oceny zmian w laryngoskopii a wynikiem pomiaru pH i impedancji.^{128,129} Ponadto wyniki oceny endoskopowej krtani różnią się w zależności od osoby wykonującej badanie, a zatem ostateczne rozpoznanie może być subiektywne i mało wiarygodne.^{128,129} Często wykonywana laryngoskopia powoduje, że u zbyt wielu pacjentów podejrzewa się zmiany spowodowane refluksem i naraża chorych na niepotrzebną dalszą diagnostykę. Według ekspertów błędem nie jest podejrzewanie ChRP jako możliwej przyczyny choroby, lecz upieranie się przy jej rozpoznaniu mimo braku odpowiedzi na agresywne leczenie.¹²⁹

Leczenie choroby refluksowej przełyku

Stwierdzenie 34. W leczeniu ChRP zaleca się modyfikacje stylu życia obejmujące: redukcję masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłością uniesienie wezgłowia łóżka i unikanie spożywania posiłków na minimum 3 godziny przed snem. [B/I: 60%, II: 40%]

Stwierdzenie 35. IPP są obecnie najskuteczniejszą grupą leków w łagodzeniu objawów ChRP i gojeniu zmian zapalnych przełyku. [A/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 36. IPP są bezpieczną grupą leków, której zastosowanie wiąże się z niewielkim odsetkiem działań niepożądanych. [A/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 37. Leki blokujące receptor histaminowy H₂ można zastosować w celu kontroli objawów u chorych z ChRP i prawidłowym wynikiem endoskopii, jako terapię dodaną (szczególnie na noc) w przypadku niewystarczającej skuteczności IPP oraz

jako leczenie w stopniowo zmniejszanych dawkach (*step-down*), po uzyskaniu remisji objawów w wyniku stosowania IPP. [B/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 38. Alkalia i/lub preparaty działające powierzchniowo mogą być stosowane doraźnie, w celu złagodzenia występujących okresowo objawów ChRP lub jako terapia dodana do leczenia hamującego wydzielanie kwasu (IPP lub IPP i leki blokujące receptor histaminowy H₂) celem lepszej kontroli objawów. [B/I: 100%]

Stwierdzenie 39. Nie zaleca się rutynowego stosowania leków prokinetycznych. [B/I: 60%, II: 30%, III: 10%]

Stwierdzenie 40. Leczenie operacyjne może być skuteczną metodą leczenia ChRP w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych. Fundoplikację można wykonać u pacjentów z patologicznym refluksem potwierdzonym w monitorowaniu pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej (bez terapii IPP), którzy odpowiedzieli na leczenie IPP, ale nie chcą przyjmować przewlekłe IPP; lub gdy występują działania niepożądane terapii IPP; albo gdy utrzymują się objawy (regurgitacje) pomimo leczenia IPP u chorego ze stwierdzonym defektem mechanicznym bariery antyrefluksowej (np. przepuklina rozworu przełykowego). [B/I: 60%, II: 40%]

Stwierdzenie 41. Nie zaleca się leczenia chirurgicznego u pacjentów z objawami pozaprzełykowymi ChRP, zwłaszcza izolowanymi i nieodpowiadającymi na leczenie IPP. Można je rozważyć jedynie u chorych z obiektywnie potwierdzoną ChRP, oporną na leczenie farmakologiczne. [B/I: 100%]

Zalecenia ogólne

Większość lekarzy zaleca chorym z ChRP modyfikację stylu życia. Brak jest wystarczających dowodów, by zalecać rutynowo: zaprzestanie palenia tytoniu, abstynencję alkoholową, unikanie czekolady, kofeiny i kawy, mięty, cytrusów, ostrych przypraw i napojów gazowanych.^{17,130} Aczkolwiek indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyść z wyłączenia z diety określonych produktów. Do innych

interwencji, które mogą być pomocne, zalicza się zmniejszenie objętości posiłków oraz unikanie: intensywnych ćwiczeń fizycznych, skłonów tułowia, ubrań mocno uciskających w pasie, pozycji leżącej bezpośrednio po posiłku i pozycji na prawym boku, niektórych leków (metyloksantyny, nitraty, blokery kanału wapniowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, estrogeny).¹³¹ Wykazano, iż wzrost masy ciała zwiększa ryzyko objawów ChRP i wystąpienia powikłań tej choroby, a redukcja masy ciała wpływa na zmniejszenie objawów ChRP.^{10,17,31,33-36,132} Wszystkim chorym z BMI powyżej 25 lub chorym z przyrostem masy ciała (nawet w zakresie prawidłowego BMI) zaleca się redukcję masy ciała.¹⁷ Regularny umiarkowany wysiłek fizyczny, w tym ćwiczenia aerobowe, może być pomocny w leczeniu ChRP. W badaniach populacyjnych zaobserwowano niższą częstość występowania ChRP wśród pacjentów regularnie wykonujących ćwiczenia fizyczne. Wykazano bowiem, iż regularny wysiłek fizyczny wzmacnia mięśnie poprzecznie prążkowane przepony.¹³³ Badania z randomizacją (RCT) wykazały korzyść z uniesienia wezgłowia łóżka na czas snu: zmniejszenie objawów i mniejszą ekspozycję na kwas w przełyku, zwłaszcza u chorych z potwierdzonym refluksem nocnym.^{17,134,135} Zaleca się również unikanie przyjmowania posiłku na minimum 3 godziny przed snem.¹⁷

Leczenie farmakologiczne

Inhibitory pompy protonowej

IPP są obecnie najskuteczniejszą grupą leków w łagodzeniu objawów ChRP i gojeniu zmian zapalnych przełyku. Terapia IPP prowadzi do wyleczenia refluksowego zapalenia przełyku u 72–83% pacjentów i ustąpienia zgagi u 56–77% pacjentów z zapaleniem przełyku.³⁷ Ryzyko nawrotu zmian zapalnych w przełyku u chorych kontynuujących leczenie IPP wynosi 13%, a u pacjentów, którzy zaprzestają leczenia, 72% i jest największe w przypadku zapalenia przełyku stopnia C i D w klasyfikacji Los Angeles.^{136,137}

IPP są skuteczniejsze w utrzymaniu remisji po wyleczeniu zapalenia przełyku w porównaniu z lekami blokującymi receptor histaminowy H₂

(91% vs 62%).¹³⁷ Dostępne dane dotyczące stosowania IPP w prewencji gruczolakoraka przełyku u chorych z PB są sprzeczne, aczkolwiek znaczna część badań wskazuje, że taka terapia ma właściwości protekcyjne.^{67,69,136,138-140} W jednym z ostatnio opublikowanych badań analizowane parametry końcowe: śmiertelność, częstość dysplazji dużego stopnia i gruczolakoraka przełyku u pacjentów z PB były korzystniejsze w grupie chorych otrzymujących wysoką dawkę IPP (esomeprazol 40 mg 2 × dz.) niż w grupie otrzymującej niską dawkę IPP (20 mg 1 × dz.); stosowaną przez ponad 8 lat (139 wymienionych zdarzeń końcowych u 1270 pacjentów przyjmujących wysoką dawkę IPP vs 174 zdarzenia u 1265 pacjentów przyjmujących niską dawkę IPP; wskaźnik czasowy [TR] 1,27; 95% CI: 1,01–1,58; p = 0,038). Ponadto wykazano korzystny efekt chemoprewencyjny po dołączeniu kwasu acetylosalicylowego.¹⁴¹ Wyniki tego badania wymagają potwierdzenia zanim zaczniemy stosować użyte w nim schematy leczenia w rutynowej praktyce klinicznej. Poza tym odległe efekty długotrwałej terapii IPP są nadal przedmiotem badań i licznych kontrowersji. Leczenie standardową dawką IPP jest skuteczne u 37–61% pacjentów z niezdiagnozowaną zgagą i prawidłowym wynikiem endoskopii GOPP (należy pamiętać, iż w tej grupie są chory bez ChRP i ze zgagą czynnościową).⁵¹ Poprawę pod wpływem terapii IPP odczuwa 26–64% pacjentów zgłaszających regurgitację. W przypadku objawów pozaprzełykowych, zwłaszcza przy braku typowych objawów ChRP, odpowiedź na leczenie jest mała. W jednym z badań skuteczność IPP nie była większa od przestrzegania ogólnych zaleceń obejmujących stosowanie m.in. diety śródziemnomorskiej i spożywanie wody o pH >8.¹⁴² Opublikowana w ostatnim czasie metaanaliza wykazała, że skuteczność IPP – definiowana jako zmniejszenie objawów laryngologicznych o 50% – była porównywalna z placebo (odpowiednio 42% i 39%); również nie było różnic w zmianach stwierdzanych w laryngoskopii.¹⁴³ Odpowiedź na leczenie IPP jest znacznie słabsza u chorych z przełykiem nadwrażliwym na refluks, a prawie brak jej u chorych ze zgagą czynnościową. Podsumowując: najlepszymi kandydatami do leczenia IPP są pacjenci z refluksowym zapaleniem przełyku lub pacjenci z prawidłowym wynikiem endoskopii i ChRP

potwierdzoną w badaniach (monitorowanie pH lub pH impedancji wewnątrzprzełykowej).³⁷

IPP nie wpływają na patofizjologiczny mechanizm refluksu ani na liczbę refluksów, a poprzez blokowanie pomp protonowych hamują jedynie wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rekomendują jako dawki standardowe równoważne: 20 mg omeprazolu, 20 mg esomeprazolu, 30 mg lansoprazolu, 20 mg rabeprazolu i 40 mg pantoprazolu.¹⁴⁴ By zoptymalizować efektywność IPP, należy je podawać na 30–60 minut przed posiłkiem. Upewnienie się, że chory przyjmuje lek właściwie (dawka, czas przyjmowania leku, pomijanie dawek), powinno być pierwszym krokiem w ocenie efektywności leczenia, zwłaszcza u chorych zgłaszających brak poprawy. W opinii ekspertów pomiędzy różnymi wymienionymi lekami z grupy IPP nie istnieją większe różnice w skuteczności działania (m.in. w odsetku wyleczeń zapalenia przełyku po 8 tyg. terapii).^{17,37} Dekslanzoprazol, nowszy IPP, może być przyjmowany niezależnie od posiłku, gdyż składa się z 2 rodzajów mikrogranulek uwalnianych w żołądku i w jelicie cienkim, co warunkuje 2 szczyty działania (po 1–2 godz. i 4–5 godz.) (tab. 6).

Objawy niepożądane przy stosowaniu IPP zgłasza niewielka grupa pacjentów (<5%; podobnie jak po placebo) i są to najczęściej: biegunka, bóle głowy, nudności i wymioty oraz nadmierne oddawanie gazów. Wciąż istnieją obawy o niepożądane konsekwencje wynikające z długotrwałego przyjmowania IPP. Choć w literaturze postuluje się związek pomiędzy przyjmowaniem IPP a wieloma jednostkami chorobowymi i powikłaniami, należy pamiętać, iż większość z badań miała charakter epidemiologiczny, retrospektywny, obserwacyjny, a czas przyjmowania IPP lub związek czasowy między IPP a wystąpieniem niepożądanego zdarzenia były trudne do określenia.¹³⁶ Generalnie IPP traktowane są jako bezpieczna grupa leków. Wśród istotnych działań niepożądanych wymienia się dysbiozę mikrobioty jelitowej predysponującą do wzrostu częstości zakażeń *Clostridioides difficile* (OR 1,26) i zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) oraz zaburzenia wchłaniania i niedoboru witaminy B₁₂ (OR 1,83), magnezu i żelaza.^{136,145} Mając na uwadze długi czas trwania

Tabela 6. Leczenie farmakologiczne choroby refluksowej przełyku

Grupa leków	Dawka	Uwagi
alkalia, aliginiany, siarczan chondroityny z kwasem hialuronowym	kilka razy dziennie, po posiłkach	zalecane doraźnie, mogą być dołączone na każdym etapie leczenia
H ₂ -blokery		możliwa tachyfilaksja
– ranitydyna	– 150 mg 2 × dz., 1 ×/noc	podawane wieczorem przy objawach nocnych
– famotydyna	– 20 mg 2 × dz., 1 ×/noc	
inhibitory pompy protonowej		30–60 min przed posiłkiem
– omeprazol	– 20 mg	
– esomeprazol	– 20 mg	
– rabeprazol	– 20 mg	
– lansoprazol	– 30 mg	
– pantoprazol	– 40 mg	
	1–2 × dz.	
dekslanzoprazol	30 mg, 60 mg	niezależnie od posiłku
baklofen	5 mg 3 × dz. (po 7 dniach 10 mg 3 × dz., po 1 mies. ocena skuteczności, ew. dawka 20 mg 3 × dz.)	niezarejestrowany w ChRP ośrodkowe działania niepożądane
itopryd	50 mg 3 × dz. przez 8 tyg. (następnie ocena skuteczności)	może być pomocny u pacjentów z objawami dyspeptycznymi
amitryptylina	25–50 mg 1 × na noc	korzystne przy zaburzeniach snu/łęku, pomocne w bólu w klatce piersiowej
citalopram/fluoksetyna	20 mg 1 × dz.	

terapii i potencjalne wystąpienie działań niepożądanych, aby ich uniknąć, należy dążyć do stosowania IPP w najniższej dawce skutecznej i skrócenia czasu ich podawania.

U większości chorych objawy i zmiany zapalne w przełyku ustępują pod wpływem 8–12-tygodniowej terapii. Leczenie podtrzymujące jest wymagane u pacjentów z powikłaniami ChRP. Leczenie podtrzymujące w objawowej ChRP powinno być prowadzone najmniejszą skuteczną dawką. Terapię „na żądanie” lub „przerwaną” można rozważyć u chorych z nienadżerkową postacią choroby refluksowej, zapaleniem przełyku stopnia A lub B w klasyfikacji Los Angeles, u pacjentów w młodym wieku i bez obciążeń, u których wyeliminowano czynniki nasilające refluks.^{17,30,37,49,53,136,144,146} W jednym z badań wykazano, iż aż u 80% chorych z dobrze kontrolowanymi objawami w czasie przyjmowania wysokich dawek IPP można zredukować leczenie do dawki standardowej bez istotnego nasilenia objawów.¹⁴⁷ Część pacjentów nie chce odstawić IPP, obawiając się nawrotu

objawów. W jednym z badań włączono terapię IPP na 8 tygodni u osób bez ChRP i dyspepsji, a następnie stosowano przez 4 tygodnie placebo lub IPP. W podgrupie pacjentów, u których odstawiono IPP, 40% zgłosiło objawy dyspeptyczne.¹⁴⁸ W innym badaniu u ⅓ pacjentów, u których odstawiono IPP (z uwagi na brak wskazań do ich stosowania), w ciągu 6 miesięcy pojawiły się objawy ze strony GOPP; 40% z nich miało nawet stwierdzone niewielkie zmiany zapalne w przełyku.¹⁴⁹ Wykazano korelację objawów po odstawieniu IPP z nasileniem hipergastrynemii.¹⁵⁰ Stopniowe odstawienie IPP zmniejsza ryzyko wystąpienia tych objawów (np. ½ dawki przez 2 tyg., potem odstawienie; ewentualnie stosowanie co 2 dni przed 2 tyg., następnie 2 ×/tydz. przez kolejne 2 tyg. i odstawienie).¹³⁶ Podczas 12-miesięcznej obserwacji zaobserwowano, iż 60% pacjentów nie wymaga żadnego leczenia po stopniowym odstawieniu IPP (½ dawki standardowej przez 2 tyg., następnie odstawienie).¹⁵¹ Część badaczy zaleca pacjentom, by nie włączali IPP (zwłaszcza w 1. tyg. po odstawieniu), gdy tylko pojawią się pierwsze oznaki nawrotu objawów.¹³⁶

■ Leki blokujące receptor histaminowy H₂

Leki blokujące receptor histaminowy H₂ są grupą leków hamujących wydzielanie kwasu solnego, wykazujących mniejszą skuteczność od IPP, ale większą od placebo w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku i kontroli objawów. Leki z tej grupy można zastosować w grupie pacjentów z ChRP i prawidłowym wynikiem endoskopii w celu kontroli objawów refluksowych. Dodanie tych leków na noc może być skuteczne u chorych z refluksiem nocnym. Ponadto u niektórych pacjentów z ChRP oporną na leczenie IPP korzystne może być dołączenie leku z tej grupy na noc.^{37,152} Należy jednak pamiętać o tachyfilaksji, która pojawia się bardzo szybko (zazwyczaj po 2–4 tyg., a nawet w ciągu pierwszych 7 dni). Sugeruje się jednak, że długotrwały efekt leczenia kombinacją leków jest taki sam jak monoterapii IPP (tab. 6).^{53,153}

■ Inne leki

Alkalia oraz alginiany i kwas hialuronowy w połączeniu z siarczanem chondroityny mogą być stosowane doraźnie, w celu złagodze-

nia występujących okresowo objawów ChRP lub jako terapia dodana do leczenia hamującego wydzielanie kwasu (IPP lub IPP i leki blokujące receptor histaminowy H_2). Główną zaletą leków zobojętniających, zawierających m.in. sole aluminium, wapnia czy magnezu jest szybkie zmniejszenie objawów, nie zapewniają one natomiast dobrej, długotrwałej kontroli objawów, wyleczenia zmian zapalnych w przełyku ani nie zapobiegają powikłaniom ChRP (tab. 6).⁵⁴ Leki z dodatkiem alginianów mogą utworzyć fizyczną barierę antyrefluksową (formowanie „tratwy” [*tj. formowanie mechanicznej bariery w postaci warstwy żelu kwasu alginowego, która, unosząc się na powierzchni treści w żołądku, utrudnia cofanie się jej do przełyku – przyp. red.*]) i zwiększyć lepkość treści żołądkowej. Sugeruje się, że są one najbardziej przydatne w neutralizacji kwaśnej kieszeni (*tzw. kwaśna kieszeń to przestrzeń w okolicy wpustu i dna żołądka ponad powierzchnią treści pokarmowej wypełniającej żołądek, zawierająca sok żołądkowy o niskim pH – przyp. red.*).⁵³ Dołączenie ich do leków hamujących wydzielanie kwasu zwiększa skuteczność terapii: zmniejsza nasilenie zgagi i ekspozycję przełyku na kwas oraz może ułatwić kontrolę objawów ChRP.^{49,53,154-158}

Innym preparatem jest połączenie kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny. Mechanizm działania tego preparatu polega na tworzeniu na powierzchni błony śluzowej przełyku warstwy ochronnej. W RCT, do którego włączono grupę chorych z NERD, terapia łączona IPP z preparatem kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny z IPP była skuteczniejsza w zmniejszaniu objawów zgagi i regurgitacji oraz wszystkich objawów ChRP, w porównaniu z IPP i placebo, i znamienne poprawiała jakość życia pacjentów.¹⁵⁹ Preparat ten może więc być dodatkową opcją w terapii dodanej.¹⁶⁰⁻¹⁶²

Sukralfat ma większą skuteczność w leczeniu zmian zapalnych w przełyku od placebo, ale z uwagi na istnienie bardziej efektywnych leków hamujących wydzielanie kwasu, ma głównie zastosowanie u kobiet w ciąży.⁵³

Leki prokinetyczne nie powinny być rutynowo stosowane u chorych z ChRP. Z uwagi na działania niepożądane nie zaleca się stosowania w ChRP metoklopramidu i cisaprydu, pomi-

mo ich potencjalnego wpływu na patofizjologiczne mechanizmy w ChRP, w tym poprawę perystaltyki i opróżniania żołądka.¹⁶³ Lekiem potencjalnie wpływającym na poprawę opróżniania żołądka jest itopryd będący antagonistą receptora D₂.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Dołączenie tego leku może być korzystne u chorych z ChRP zgłaszających objawy dyspeptyczne (tab. 6).¹⁶⁶ Istnieją pojedyncze doniesienia na temat korzystnej roli dołączania itoprydu do terapii IPP w łagodzeniu łagodnych objawów ChRP lub refluksu krtaniowo-gardłowego (LPR).^{167, 168}

Inhibitory refluksu obejmują grupę leków redukujących epizody refluksu poprzez wpływ na zmniejszenie częstości przemijających relaksacji LES. Przykładem jest baklofen – agonista receptora typu B kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Lek ten zmniejsza częstość relaksacji LES, zmniejsza całkowitą liczbę refluksów, refluksów słabo kwaśnych i dwunastniczo-żołądkowo-przelykowych, zwiększa ciśnienie spoczynkowe LES i przyspiesza opróżnianie żołądkowe. Niestety baklofen ma szereg ośrodkowych działań niepożądanych (m.in. nadmierną senność, zawroty głowy, drgawki) i nie jest zarejestrowany do stosowania w ChRP (tab. 6).^{17,53,131,169-172}

Rozwój nowych leków stosowanych w ChRP w ciągu ostatnich lat bardzo się zmniejszył, głównie z powodu szerokiej dostępności i dużej skuteczności IPP.

Endoskopowe leczenie zabiegowe

W ostatnich latach opracowano szereg nowych, małoinwazyjnych metod endoskopowych stosowanych w celu poprawy skuteczności bariery antyrefluksowej (połączenia żołądkowo-przelykowego), m.in. terapia ablacyjna (ARAT, zabieg Stretta) i endoskopowa fundoplikacja (MUSE). Choć wydają się obiecujące, nadal trwają badania nad ich skutecznością i bezpieczeństwem, a ich dostępność jest ograniczona.^{53,131,173-175}

Leczenie chirurgiczne

Najbardziej rozpowszechnioną metodą leczenia operacyjnego ChRP jest fundoplikacja laparoskopowa, której istotą jest wytworzenie fałdu z dna żołądka wokół przełyku. Wykonuje się pełne

fundoplikacje (obejmujące cały obwód przełyku, 360°) sposobem Nissena lub fundoplikacje niekompletne: tylną (sposobem Toupet; 270°) bądź przednią (sposobem Dora lub Watsona; 180°).¹⁷⁶⁻¹⁸⁸

W ostatnich latach spadła częstość wykonywania fundoplikacji. Częstość zabiegów w Stanach Zjednoczonych w 2013 roku była podobna jak przed dekadą. Ponadto zaobserwowano stopniowe zwiększenie stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego po leczeniu operacyjnym. Użycie IPP po fundoplikacji wzrosło z 45% w 2010 roku do 80% w 2013 roku.¹⁷⁶ Wyniki badań porównujących leczenie operacyjne z leczeniem farmakologicznym u chorych z ChRP są sprzeczne.¹⁷⁷⁻¹⁸⁴ W jednym z badań ponad 80% pacjentów z udokumentowaną ChRP pozostawało bez objawów po 10 latach obserwacji.¹⁷⁷ W kolejnym badaniu 60% pacjentów nie wymagało IPP po 17 latach obserwacji.¹⁷⁸ W innych badaniach 60–80% pacjentów zaczęło ponownie przyjmować IPP w ciągu kilku lat po operacji.^{179,184} Badanie LOTUS wykazało, iż zarówno leczenie hamujące wydzielanie kwasu, jak i leczenie chirurgiczne umożliwiają uzyskanie remisji objawów u większości pacjentów w okresie 5-letniej obserwacji. Zgagę zgłaszał podobny odsetek pacjentów otrzymującychesomeprazol i poddanych leczeniu chirurgicznemu (odpowiednio: 16% i 8%), natomiast regurgitacje występowały znacznie rzadziej w grupie poddanej leczeniu operacyjnemu.¹⁸⁴ U chorych z udokumentowaną ChRP poddanych leczeniu chirurgicznemu metaanaliza obejmująca 7 badań wykazała, iż leczenie chirurgiczne było skuteczniejsze niż farmakologiczne w łagodzeniu zgagi i regurgitacji, aczkolwiek znacząca część chorych nadal wymagała leczenia farmakologicznego celem kontroli objawów. Satisfakcja z leczenia i kontroli objawów oraz jakość życia była większa u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu.^{180,189,190} Aspekt ekonomiczny wynikający z konieczności przewlekłego stosowania IPP może również przemawiać za leczeniem chirurgicznym. Opublikowany w 2015 roku przegląd 4 RCT obejmujący 1160 pacjentów poddanych laparoskopowej fundoplikacji (589 pacjentów) lub leczonych IPP (571 pacjentów) wykazał, iż istnieje wciąż wiele wątpliwości. Nie pozwala to na dokładne określenie bilansu korzyści i działań niepożądanych lub powikłań fundoplikacji w porównaniu

z IPP, zwłaszcza w długoterminowej obserwacji.¹⁸¹ Niezbędne są zatem dalsze badania uwzględniające w długim okresie obserwacji ocenę przez pacjentów: ciężkości objawów i powikłań, jakości życia, wpływu objawów na funkcjonowanie społeczne i zawodowe.

Większość badań dotyczących leczenia chirurgicznego u chorych z przewlekłym kaszlem, refluksem gardłowo-krtaniowym czy astmą to badania retrospektywne, bez grupy kontrolnej, obejmujące małą grupę pacjentów.¹⁹¹⁻²⁰⁰ W jednym z badań porównano efekt fundoplikacji Nissena z leczeniem lekiem blokującym receptor histaminowy H₂ u chorych z ChRP i astmą, obserwując po 2 latach poprawę objawów astmy u 75% chorych leczonych operacyjnie i jedynie u 9% chorych leczonych farmakologicznie.¹⁹¹ Pomimo obiecujących obserwacji większość chirurgów nie zaleca leczenia operacyjnego u chorych z objawami pozaprzełykowymi bez współistniejących typowych objawów ChRP, z uwagi na brak wystarczających danych pochodzących z RCT.^{17,45} W dodatku, w porówna-

niu z objawami typowymi, objawy pozaprzełykowe odpowiadają gorzej na leczenie chirurgiczne, a najlepszym predyktorem poprawy po operacji jest wcześniejsza dobra odpowiedź na leczenie IPP.^{197,199} W rocznej obserwacji leczenie operacyjne w przypadku objawów laryngologicznych opornych na leczenie IPP nie ma przewagi nad kontynuacją leczenia IPP, a złagodzenie objawów podało jedynie 10% pacjentów po leczeniu operacyjnym i 7% pacjentów leczonych IPP.²⁰⁰

Po operacji antyrefluksowej około 50–93% pacjentów zgłasza: niemożność odbijania i wymiotowania, wzdęcie brzucha, nadmierne oddawanie gazów; 10–50% pacjentów zgłasza dysfagię, a 18–33% – biegunkę.^{183,184,186,201,202} We wspomnianym powyżej badaniu LOTUS, porównującym farmakologiczne i chirurgiczne leczenie ChRP, po leczeniu operacyjnym znamienne częściej występowało odbijanie (40% vs 28%), wzdęcie (57% vs 40%) i dysfagia (11% vs 5%).¹⁸⁴ Leczenie operacyjne wiąże się z ryzykiem zgonu i powikłań w okresie okołoperacyjnym, aczkolwiek zabieg laparosko-

powy znacznie zmniejsza to ryzyko. Reoperacje wykonuje się u 5,2% chorych po 5 latach i 6,9% chorych po 10 latach od zabiegu.^{183,184,186,201,202} Porównując różne sposoby zabiegu, stwierdzono, że fundoplikacja sposobem Nissena wiąże się z wyższą, lecz nie znamioną statystycznie częstością dysfagii w porównaniu z fundoplikacją przednią, przy której częściej wykonywano reoperacje.¹⁸⁸ Analiza niekompletnych fundoplikacji wykazała, że przednia i tylna fundoplikacja dawały podobne wyniki w odniesieniu do kontroli objawów, częstości dysfagii i satysfakcji z zabiegu.²⁰³ W innym badaniu wykazano, że większą skuteczność ma zabieg z dostępu tylnego niż przedniego, biorąc pod uwagę m.in. skuteczność obserwowaną po zabiegu, w tym mniejszą częstość zgagi i reoperacji oraz konieczności stosowania IPP.²⁰⁴ U chorych z przepukliną rozworu przełykowego fundoplikacja sposobem Nissena daje zdecydowanie lepsze wyniki od niekompletnych fundoplikacji. Warunkiem powodzenia zabiegu jest właściwa kwalifikacja chorych i wykonanie zabiegu w ośrodku referencyjnym. Leczenie operacyjne może przynieść korzyść w starannie dobranej grupie chorych. U wszystkich pacjentów należy wykonać m.in. endoskopię, ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji oraz manometrię przełyku.^{17,45,47,51,95,131,132,205} Względnymi przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego są starszy wiek, ciężkie choroby współistniejące, znaczne zaburzenia motoryki przełyku. Najlepszymi czynnikami predykcjami dobrej odpowiedzi na leczenie operacyjne są: udokumentowana ChRP (nieprawidłowy AET, brak zaburzeń motoryki przełyku), dobra odpowiedź na IPP, typowe objawy, obecność przepukliny rozworu przełykowego.^{17,45,48,51,95,114,205,206}

Leczenie operacyjne może być zatem rozważane u pacjentów z typowymi objawami, którzy dobrze odpowiadają na leczenie IPP, ale nie tolerują tego leczenia, u których występują działania niepożądane lub którzy nie akceptują długotrwałej terapii IPP. Leczenie operacyjne może być również wskazane u chorych z brakiem dostatecznego efektu IPP pod warunkiem obiektywnego potwierdzenia ChRP i wykluczenia m.in. zgagi czynnościowej. Całkowity brak odpowiedzi na zahamowanie wydzielania kwasu solnego powinien wzbudzać

wątpliwości co do poprawności rozpoznania ChRP, a u chorych z tzw. oporną na terapię postacią ChRP, u których rozważa się leczenie chirurgiczne, konieczna jest pełna ocena z monitorowaniem pH i impedancji lub ewentualnie pH w przełyku oraz ustaleniem korelacji objawów z jego wartościami.^{17,18,51,53,95,103,131,132,207-210} Dużą wartość kompleksowej diagnostyki przedoperacyjnej u chorych z ChRP oporną na leczenie ukazuje ostatnio opublikowane badanie porównujące skuteczność terapii farmakologicznej i chirurgicznej.²¹¹ Do badania wyjściowo kwalifikowano pacjentów z objawami utrzymującymi się pomimo terapii IPP. Dalsza diagnostyka obejmowała endoskopię, biopsję błony śluzowej przełyku, manometrię oraz monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej. Ostatecznie 78 chorych zrandomizowano do grupy leczonej farmakologicznie lub poddanej fundoplikacji Nissena. Po roku obserwacji leczenie chirurgicznie było skuteczniejsze (67% pacjentów ze złagodzeniem dolegliwości), w porównaniu z leczeniem farmakologicznym (zmniejszenie dolegliwości u 28% pacjentów otrzymujących omeprazol z baklofenem i ewentualnie dezypraminą oraz u 12% pacjentów otrzymujących omeprazol z placebo). Badanie to wykazało, iż pacjenci ze zgagą spowodowaną refluksem, utrzymującą się pomimo leczenia IPP, stanowią niewielką podgrupę chorych wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na IPP. Ich identyfikacja, która jest możliwa jedynie poprzez kompleksową diagnostykę, jest niezbędna w trakcie kwalifikacji do leczenia operacyjnego, ponieważ ta ściśle wyselekcjonowana podgrupa chorych może odnieść korzyść z fundoplikacji.

Leczenie operacyjne należy rozważyć u objawowych chorych (np. uporczywe regurgitacje) z dużą przepukliną rozworu przełykowego. U pacjentów z otyłością i ChRP preferowaną opcją leczenia jest zabieg bariatryczny.^{17,49,53,95,131,210,212} W przypadku występowania uciążliwych objawów ChRP u chorych z otyłością olbrzymią lub utrzymywania się objawów po zastosowanej fundoplikacji należy rozważyć wyłączenie żołądkowe z zespoleniem omijającym Roux-en-Y (tab. 7).²¹²

Wytyczne ACG sugerują, by unikać leczenia operacyjnego w przypadku objawów pozaprzełykowych.¹⁷ Leczenie chirurgiczne nie powinno

być oferowane pacjentom z pozaprzelykowymi objawami ChRP nieodpowiadającymi na leczenie IPP.^{17,45,49,53,95} Można je rozważyć u chorych z obiektywnie potwierdzoną ChRP, oporną na leczenie farmakologiczne po uwzględnieniu innych, niezwiązanych z ChRP przyczyn dolegliwości.⁴⁶ Wytyczne postępowania w przewlekłym kaszlu również nie zalecają leczenia operacyjnego u pacjentów z przewlekłym kaszlem i prawidłowym wynikiem monitorowania pH wewnątrzprzelykowego lub z zaburzeniami motoryki przełyku.⁴⁵ Sugeruje się, by leczenie operacyjne rozważyć jedynie u chorych z przewlekłym kaszlem i potwierdzoną nieprawidłową ekspozycją na kwas, lecz prawidłową motoryką przełyku (tab. 7).⁴⁵

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku

Typowy zespół refluksowy

Stwierdzenie 42. Obecność typowego zespołu objawów ChRP jest wskazaniem do włączenia empirycznej terapii IPP. [A/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 43. Leczenie empiryczne IPP przez 8 tygodni jest zalecane w celu ustąpienia objawów. [A/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 44. Leczenie empiryczne IPP rozpoczyna się od dawki standardowej stosowanej raz dziennie. [A/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 45. Dla uzyskania optymalnego hamowania wydzielania kwasu solnego klasyczne leki z grupy IPP podaje się 30–60 minut przed posiłkami. [A/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 46. Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem IPP zaleca się u chorych z nawrotem objawów po odstawieniu IPP. Leczenie to powinno być prowadzone najmniejszą skuteczną dawką, codziennie, „na żądanie” lub w sposób przerywany. [B/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 47. Terapię IPP „na żądanie” lub „przerywaną” można rozważyć u chorych z nienadżerkową i niepowikłaną postacią ChRP oraz u pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku stopnia A w klasyfikacji Los Angeles, w młodym wieku, u których

Tabela 7. Wskazania do leczenia chirurgicznego w chorobie refluksowej przełyku

najlepszymi kandydatami do leczenia operacyjnego są pacjenci

dobrze odpowiadający na IPP, lecz źle tolerujący terapię

dobrze odpowiadający na IPP, lecz nieakceptujący długotrwałej terapii

z brakiem dostatecznego efektu IPP, pod warunkiem udowodnienia ChRP

z uciążliwymi objawami i dużą przepukliną rozworu przełykowego

leczenia operacyjnego należy unikać w przypadku

objawów nietypowych/pozaprzelykowych zwłaszcza przy braku objawów typowych i bez potwierdzenia ChRP

braku odpowiedzi na leczenie IPP (bez wykonania badań dokumentujących ChRP)

zgagi czynnościowej

w celu zapobiegania rozwojowi przełyku Barretta

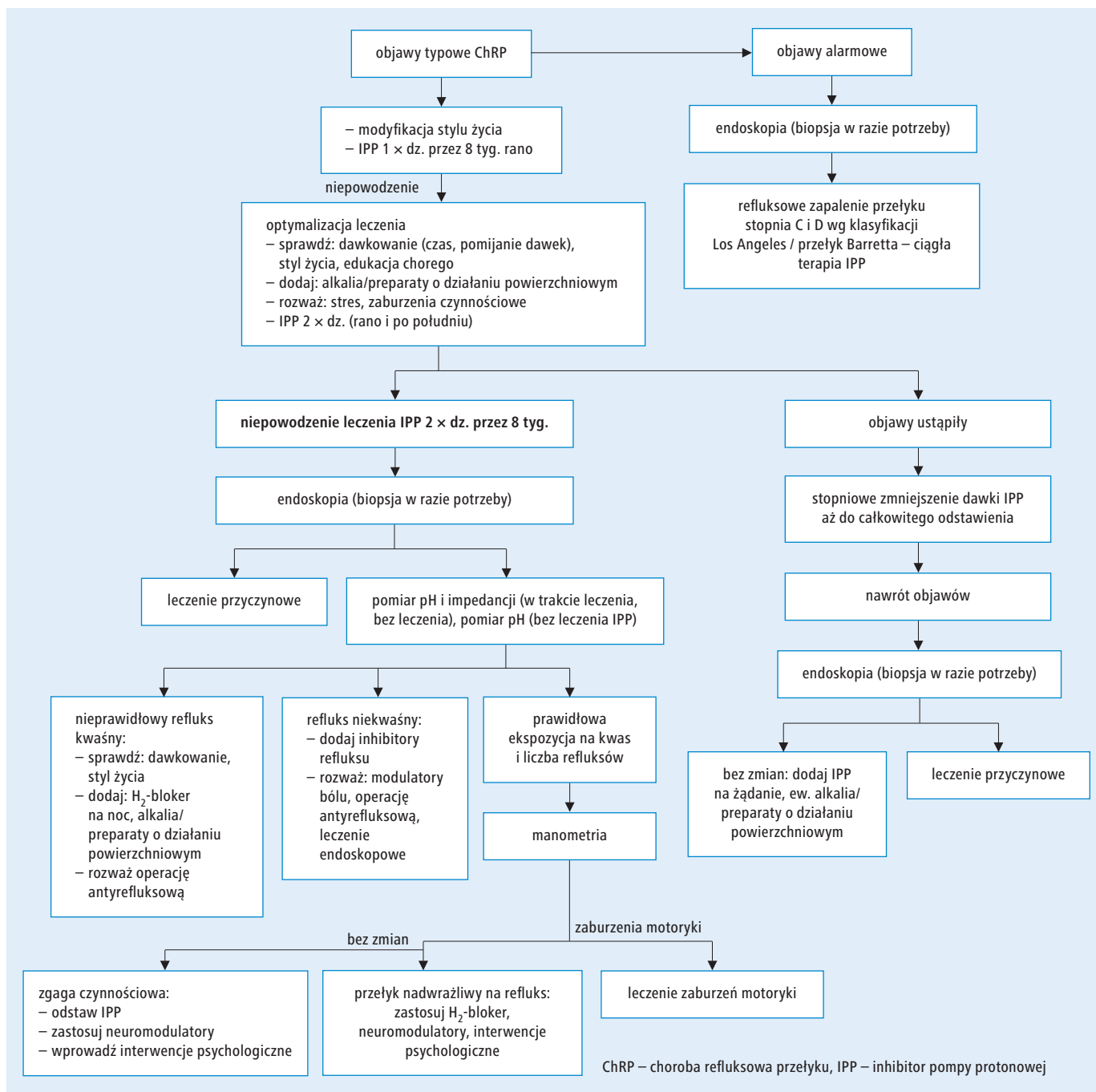
ChRP – choroba refluksowa przełyku, IPP – inhibitor pompy protonowej

wyeliminowano inne potencjalne czynniki nasilające refluks. [B/I: 60%, II: 40%]

Stwierdzenie 48. W terapii podtrzymującej, u pacjentów z prawidłowym wynikiem endoskopii, w celu kontroli objawów można zastosować leki blokujące receptor histaminowy H₂ oraz rozważyć zastosowanie alkaliów i/lub preparatów działających powierzchniowo. [B/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 49. W sytuacji braku lub częściowej odpowiedzi na IPP podawany raz dziennie, należy zastosować IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie przez 8 tygodni. Alternatywnie można zastosować inny preparat IPP i/lub dołączyć preparat z innej grupy (terapia dodana): leki blokujące receptor histaminowy H₂, alkalia i/lub preparaty działające powierzchniowo. [B/I: 60%, II: 30%, III: 10%]

W przypadku występowania dokuczliwych objawów typowych (zgaga, regurgitacje) i braku objawów alarmowych można rozpoznać ChRP i włączyć leczenie empiryczne IPP w dawce standardowej stosowanej raz dziennie przez 8 tygodni (ryc. 2). Klasyczne IPP są podawane na 30–60 minut przed posiłkami (z reguły przed pierwszym posiłkiem w ciągu dnia) w celu uzyskania optymalnego hamowania wydzielania kwasu solnego.



Ryc. 2. Algorytm postępowania w chorobie refluksowej przełyku

U większości pacjentów zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości jak również gojenie się zmian zapalnych w przełyku obserwuje się w ciągu 8 tygodni leczenia IPP. U chorych, u których objawy zmniejszyły się lub występują sporadycznie, można podjąć próbę zastosowania alkaliów, alginia-

nów, leku blokującego receptor histaminowy H₂ lub preparatu kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny.

Po uzyskaniu poprawy należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką. U osób bez powikłań ChRP skuteczna może być terapia

„na żądanie” lub „przerywana”. Wykazano, że dawkowanie IPP dwa razy dziennie pozwala na szybsze zahamowanie wydzielania kwasu solnego niż dawkowanie raz dziennie.²¹³

W sytuacji gdy leczenie standardową dawką IPP nie przyniosło zadowalającej poprawy, należy omówić z pacjentem sposób przyjmowania leku (np. pomijanie dawek, czas przyjmowania leku) i zmianę stylu życia. Jest to pierwszy i najważniejszy krok w optymalizacji leczenia. Nieprzestrzeganie zaleceń może dotyczyć nawet do 45% chorych. Właściwy czas przyjmowania dawek zgłaszają 2/3 chorych, jeśli lek został zlecony przez gastroenterologa, ale tylko około 1/3 chorych, jeśli leki zostały zakupione bez recepty.³⁷ Przy braku poprawy po leczeniu IPP w dawce standardowej raz dziennie należy leczenie zmodyfikować – dołączyć lek blokujący receptor histaminowy H₂ i/lub alkalia, alginiany, preparat kwasu hialuronowego z dodatkiem siarczanu chondroityny. Można także zastosować IPP w dawce standardowej 2 razy dziennie lub zamienić dotychczasowy IPP na inny preparat oraz podjąć próbę leczenia itoprydem. Zastosowanie dodatkowo dawki popołudniowej IPP (np. 20 mg esomeprazolu przed śniadaniem i kolacją vs 40 mg esomeprazolu przed śniadaniem) może poprawić kontrolę pH wewnątrzżołądkowego, aczkolwiek nie wiadomo, czy poprawa pH wewnątrzżołądkowego koreluje z objawami.³⁷ Choć nie istnieją istotne różnice między poszczególnymi preparatami IPP, zamiana na inny IPP może być pomocna u niektórych pacjentów. W jednym z badań stwierdzono, że liczba dni wolnych od zgagi była podobna u pacjentów w trakcie leczenia lansoprazolem (30 mg) dwa razy dziennie i w trakcie późniejszego leczenia esomeprazolem (40 mg) raz dziennie.²¹⁴ W kolejnym badaniu u 88% pacjentów otrzymujących IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie skuteczna była zamiana na deklansoprazol (30 mg) raz dziennie.²¹⁵ Dołączenie dawki popołudniowej IPP nie tylko zwiększa częstość wyleczenia zmian zapalnych w przełyku, ale zwiększa odsetek ustąpienia zgagi o około 22–26%.⁵¹

Przy braku poprawy pomimo leczenia IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie mówimy o ChRP odpornej na leczenie, co nakazuje weryfikację naszego leczenia i dalszą diagnostykę.

Choroba refluksowa oporna na leczenie

Stwierdzenie 50. W przypadku niezmięszczenia objawów po 8 tygodniach terapii IPP w dawce standardowej, stosowanej dwa razy dziennie, należy rozważyć istnienie ChRP odpornej na leczenie. [B/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 51. Pierwszym krokiem w postępowaniu z pacjentem z podejrzeniem ChRP odpornej na leczenie jest ponowna analiza objawów i upewnienie się o prawidłowym przyjmowaniu leku przez pacjenta. [A/I: 90%, III: 10%]

Stwierdzenie 52. Diagnostyka ChRP odpornej na leczenie obejmuje wykonanie endoskopii GOPP, ambulatoryjnego pomiaru pH i impedancji oraz manometrii przełyku. [B/I: 100%]

Stwierdzenie 53. Zgaga czynnościowa i nadwrażliwy przełyk są istotnymi przyczynami braku odpowiedzi na leczenie IPP. [B/I: 60%, II: 40%]

Określenie „ChRP oporna na leczenie” oznacza brak poprawy w zakresie objawów po leczeniu IPP – najczęściej przyjmuje się definicję braku poprawy po leczeniu IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie przez okres 8 tygodni. Problem ten dotyczy około 30% pacjentów i jest związany ze znacznym obniżeniem jakości ich życia. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie IPP jest większe w przypadku objawów nietypowych niż typowych. Grupa pacjentów z ChRP oporną na leczenie jest heterogeniczna, gdyż brak efektu terapii jest różnie przez chorych definiowany. Każdy pacjent zgłaszający się z powodu utrzymujących się dokuczliwych objawów pomimo terapii IPP wymaga dalszej diagnostyki.^{17,51,53,93,95,216-219}

Wśród przyczyn braku odpowiedzi na IPP w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących przyjmowania leku. Innymi przyczynami są: błędne rozpoznanie ChRP, obecność refluksu niekwaśnego, zaburzenia motoryki przełyku, dysfunkcja LES, zmniejszona odporność śluzówki przełyku na działanie refluksu, zaburzenia opróżniania żołądka, refluks żółciowy. Należy również pamiętać o zgadze czynnościowej i nadwrażliwym przełyku, których rozpoznanie (z uwzględnieniem

pełnej diagnostyki GOPP) omówiono w kryteriach rzymskich IV.^{17,51,53,96,131,216-219}

U wszystkich pacjentów z objawami typowymi i/lub dyspeptycznymi należy wykonać endoskopię GOPP, o ile wcześniej jej nie wykonano, w celu wykluczenia innych przyczyn dolegliwości. U chorych zgłaszających objawy pozaprzelykowe należy wykonać diagnostykę laryngologiczną, pulmonologiczną i alergologiczną.

Negatywne wyniki powyższych badań stanowią wskazanie do wykonania badań czynnościowych przełyku: ambulatoryjnego monitorowania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej oraz manometrii. Jeśli monitorowanie pH i impedancji wykonano w trakcie leczenia IPP, tylko u niewielkiej grupy pacjentów (ok. 16%) przyczyną objawów może być utrzymujący się nadal refluks kwaśny. Wówczas w pierwszej kolejności należy zmodyfikować dotychczasowe leczenie. Refluks niekwaśny jest przyczyną typowych objawów u około 37–57% pacjentów z ChRP oporną na leczenie.^{51,131,136,144,215-220} U znacznej części chorych (ok. 50%) wynik badania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej wyklucza ChRP jako przyczynę objawów i można odstawić IPP. Sposób wykonania badania pH i impedancji wewnątrzprzełykowej – w trakcie leczenia IPP lub po jego odstawieniu – zależy głównie od zgłaszanych objawów i prawdopodobieństwa ChRP, co umówiono powyżej.^{17,49,51,53,95,131,144,216-220} Brak poprawy po leczeniu IPP stanowi wskazanie do wykonania manometrii przełyku w celu wykluczenia zaburzeń motoryki przełyku, m.in. achalazji.¹¹⁸⁻¹²¹

U chorych z prawidłowym wynikiem gastroskopii i manometrii, w oparciu o badanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej bez leczenia IPP zgałę czynnościową stwierdza się u 21–24% chorych, a nadwrażliwy przełyk u 14–36%. Wśród chorych z objawami pomimo terapii IPP stosowanej w dawce standardowej dwa razy dziennie zgaga czynnościowa występuje u 29–39% pacjentów, a nadwrażliwy przełyk u 28–36%. Do ustalenia rozpoznania u tych chorych zgodnie z kryteriami rzymskimi IV niezbędne jest wykluczenie innych przyczyn dolegliwości, co obejmuje wykonanie endoskopii z biopsją z przełyku, manometrii i pomiaru pH lub pH i impedancji w przełyku (bez leczenia IPP). Identyfikacja tych chorych ma ogromne znaczenie

w dalszym postępowaniu leczniczym.^{53,96,220,221} Leki z grupy IPP nie są skuteczne u pacjentów ze zgałą czynnościową. Nie powinno się również zalecać w tej grupie chorych operacji antyrefluksowych.²²¹ W terapii pacjentów ze zgałą czynnościową i nadwrażliwym przełykiem pomocne mogą być neuromodulatory, tj. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, trazodon, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.^{53,221} W jednym z badań dołączenie leku blokującego receptor histaminowy H₂ – ranitydyny (150 mg) – zmniejszyło nadwrażliwość przełyku na kwas bardziej niż placebo.²²² W innym badaniu citalopram (20 mg) stosowany przez 6 miesięcy istotnie zmniejszył objawy, w porównaniu z placebo.²¹³ Z innych pomocnych metod opisanych w literaturze należy wymienić akupunkturę i techniki oddychania przeponowego.^{221,224,225}

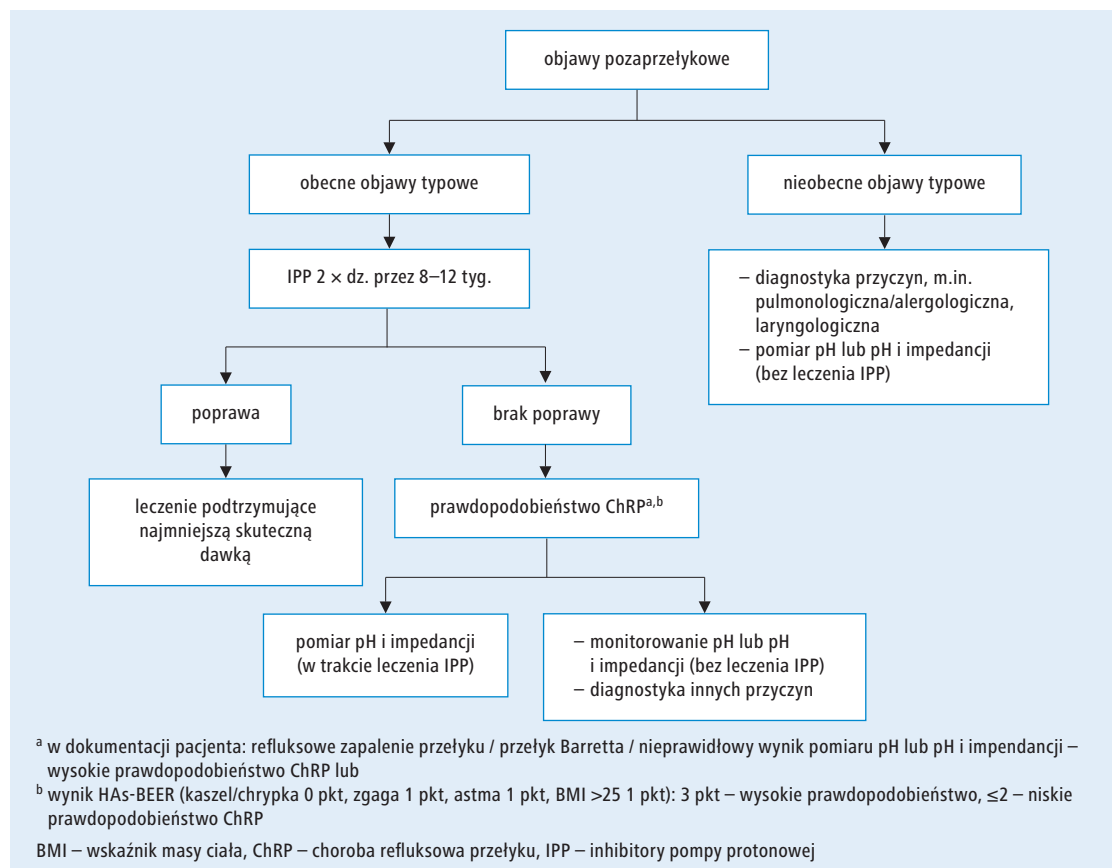
Zespoły pozaprzelykowe

Stwierdzenie 54. Z uwagi na wieloczynnikową etiologię objawów pozaprzelykowych w tych przypadkach niezbędna jest ocena laryngologiczna, pulmonologiczna/alergologiczna. Najlepiej, gdy diagnostyka przyczyn objawów pozaprzelykowych będzie wykonana przed oceną gastroenterologiczną. [C/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 55. Leczenie empiryczne IPP (dawka standardowa 2 × dz.) można rozpocząć u chorych z objawami pozaprzelykowymi ze współistniejącymi typowymi objawami ChRP. Leczenie to powinno być stosowane przez 8–12 tygodni. [C/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 56. U chorych ze zmniejszeniem objawów po leczeniu IPP terapię należy kontynuować najmniejszą skuteczną dawką. Brak poprawy po IPP wymaga dalszej diagnostyki. [C/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 57. Leczenia empirycznego IPP nie należy włączać u chorych zgłaszających wyłącznie objawy pozaprzelykowe. W tych przypadkach niezbędna jest w pierwszej kolejności kompleksowa ocena laryngologiczna, pulmonologiczna/alergologiczna (jeśli nie przeprowadzono jej wcześniej) oraz wykonanie wewnątrzprzełykowego moni-



Ryc. 3. Postępowanie w przypadku objawów pozaprzetykowych choroby refluksowej przełyku

torowania pH i impedancji lub pH (przed włączeniem IPP) w celu potwierdzenia lub wykluczenia ChRP. [C/I: 80%, II: 20%]

W przypadku chorych z objawami pozaprzetykowymi rolą gastroenterologa jest ocena, czy ChRP może przyczyniać się do ich występowania. Ponieważ etiologia tych objawów jest wieloczynnikowa, ocena przez laryngologa, pulmonologa czy alergologa ma kluczowe znaczenie i często powinna być wykonana przed oceną gastroenterologiczną.^{17,46,95} Podobnie wytyczne z 2016 roku dotyczące postępowania w przewlekłym kaszlu zalecają uwzględnienie innych niż ChRP możliwych przyczyn kaszlu.⁴⁵ Brakuje pojedynczego testu pozwalającego dokładnie ocenić ChRP u pacjentów z objawami pozaprzetykowymi. Z tego względu ocena musi być kompleksowa i uwzględniać objawy, odpowiedź na leczenie i wyniki badań.⁹⁵

Wytyczne ACG z 2013 roku i AGA z 2018 roku zalecają włączenie leczenia empirycznego IPP

w przypadku współwystępowania objawów typowych ChRP.^{17,46} Zaleca się zastosowanie IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie przez 8–12 tygodni (ryc. 3).¹⁷ Wytyczne z 2016 roku poświęcone postępowaniu w przypadku przewlekłego kaszlu podkreślają, iż większość objawów typowych ustępuje w ciągu 4–8 tygodni leczenia IPP, natomiast kaszel może wymagać dłuższej terapii – do 3 miesięcy.⁴⁵ U chorych, u których zastosowane leczenie IPP przyniosło poprawę, należy kontynuować leczenie najmniejszą skuteczną dawką. Można również rozważyć dołączenie do IPP alginianów lub preparatu kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny. Przy braku poprawy należy ocenić prawdopodobieństwo ChRP i uwzględnić diagnostykę innych przyczyn objawów. Badanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej w trakcie leczenia IPP można rozważyć u chorych z dużym prawdopodobieństwem ChRP (wykazane endoskopowo zapalenie przełyku lub

PB, nieprawidłowy wynik pomiaru pH). Monitorowanie pH i impedancji lub pH bez leczenia IPP należy wykonać u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem ChRP. Pomocna w ocenie prawdopodobieństwa ChRP jest skala HAs-BEER obejmująca występowanie następujących objawów: kaszel/chrypka (0 pkt), zgaga (1 pkt), astma (1 pkt) i BMI >25 (1 pkt). Niskie prawdopodobieństwo ChRP to wynik ≤ 2 pkt, wysokie prawdopodobieństwo to wynik 3 pkt (ryc. 3).²²⁶ Przy braku odpowiedzi na IPP oraz prawidłowym wyniku monitorowania pH (bez terapii IPP) lub pH i impedancji (w trakcie terapii IPP) znacząco spada prawdopodobieństwo, że refluks jest czynnikiem przyczyniającym się do występowania objawów pozaprzełykowych.^{45,46,95}

Należy również dodać, iż w ostatnio opublikowanym badaniu zasugerowano korzystny efekt modyfikacji diety w terapii objawów pozaprzełykowych.²²⁷

Ból w klatce piersiowej

Stwierdzenie 58. W przypadku bólu w klatce piersiowej należy w pierwszej kolejności wykluczyć jego przyczyny kardiologiczne. Przed włączeniem leczenia IPP należy przeprowadzić diagnostykę: endoskopię GOPP, ambulatoryjne monitorowanie pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej oraz manometrię przełyku. [C/I: 70%, II: 20%, III: 10%]

Stwierdzenie 59. U chorych z bólem w klatce piersiowej i potwierdzoną ChRP należy włączyć leczenie IPP. [C/I: 90%, II: 10%]

Stwierdzenie 60. U chorych z bólem w klatce piersiowej, którzy nie odpowiadają na leczenie IPP lub odpowiadają na nie częściowo, można rozważyć dołączenie modulatorów bólu. [C/I: 50%, II: 50%]

W przypadku zespołu bólu w klatce piersiowej w pierwszej kolejności należy wykluczyć przyczyny kardiologiczne. Ból może współwystępować z objawami typowymi lub być dominującym objawem ChRP. Innymi przyczynami bólu związanymi z przewodem pokarmowym mogą być m.in: zaburzenia motoryki przełyku, czynnościowy ból w klatce piersiowej, eozynofilowe zapalenie przełyku. Jeśli ból w klatce piersiowej nie jest zwią-

zany z ChRP, to prawdopodobieństwo jego złagodzenia po leczeniu IPP jest małe. Z tego względu przed włączeniem leczenia należy przeprowadzić diagnostykę obejmującą endoskopię GOPP, ambulatoryjny pomiar pH lub pH i impedancji wewnątrzprzełykowej oraz manometrię przełyku.¹⁷ Po potwierdzeniu ChRP należy włączyć IPP w dawce standardowej dwa razy dziennie na okres 4 tygodni i ocenić efekt leczenia. Przy braku dostatecznej poprawy należy zmodyfikować leczenie i/lub przeprowadzić dalsze badania diagnostyczne.¹⁷ U chorych z ChRP i bólem w klatce piersiowej można rozważyć dołączenie neuromodulatorów, na przykład trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.²²⁸

Dysfagia

Stwierdzenie 61. Obecność dysfagii jest wskazaniem do wykonania w trybie pilnym endoskopii z biopsją w celu wykluczenia nowotworu, powikłań ChRP i eozynofilowego zapalenia przełyku. [A/I: 100%]

Występowanie dysfagii jest wskazaniem do endoskopii w celu wykluczenia zmian organicznych, m.in. nowotworu i powikłań ChRP. U chorych z zapaleniem przełyku pod wpływem leczenia IPP dysfagia ustępuje w 83% przypadków.⁴⁷ Przy braku zmian w przełyku należy pobrać wycinki z błony śluzowej przełyku (z dystalnej i proksymalnej części przełyku) w celu wykluczenia eozynofilowego zapalenia przełyku.^{17,38,39,229} Kolejnym krokiem diagnostycznym powinno być wykonanie manometrii przełyku. Wykonanie badania radiologicznego przełyku z kontrastem można rozważyć w przypadku braku możliwości wykonania endoskopii lub w celu oceny rozległości zmian organicznych.¹⁰³ W ocenie pacjentów z dysfagią po operacji antyrefluksowej może być pomocna HRM.¹⁰³

Odbijanie

Stwierdzenie 62. Odbijanie może być objawem towarzyszącym ChRP, ale również może wynikać z zaburzeń czynnościowych i behawioralnych. [C/I: 70%, II: 30%]

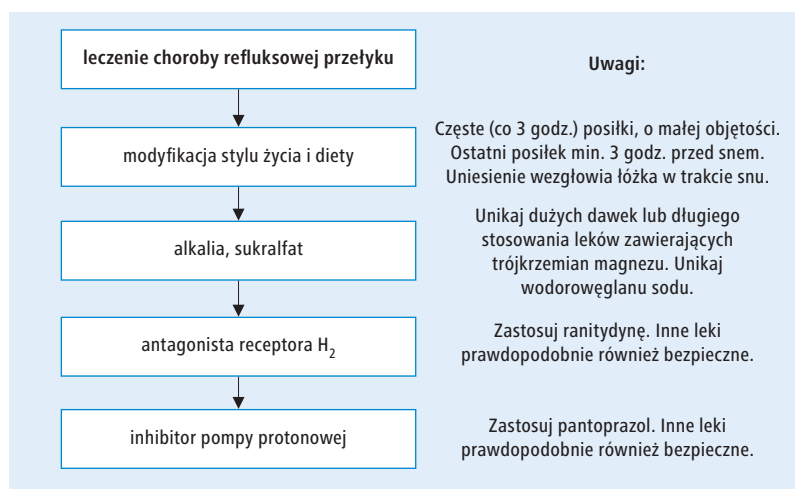
Nadmierne odbijanie może być objawem towarzyszącym ChRP. Może również towarzyszyć

zaburzeniom czynnościowym, tj. dyspepsji czynnościowej i zespołowi przeżuwania, lub wynikać z zaburzeń behawioralnych.^{95,96} Kryteria rzymskie IV wyodrębniają grupę zaburzeń odbijania z podziałem na odbijania nadżołądkowe i żołądkowe.⁹⁶ Leczenie hamujące wydzielanie kwasu ma minimalny wpływ lub nie wpływa na odbijanie, poza osłabieniem uczucia kwaśnego smaku, zgagi lub bólu w klatce piersiowej, które mogą wynikać z przemijających relaksacji LES. Zaburzenia czynnościowe należy uwzględnić zwłaszcza przy braku innych objawów ChRP i braku poprawy po leczeniu IPP. W diagnostyce nadmiernego odbijania pomocne mogą być manometria z impedancją i monitorowanie pH i impedancji wewnątrzprzełykowej, w celu oceny związku z refluksiem oraz zróżnicowania odbijania nadżołądkowego i żołądkowego. Chorzy z odbijaniem nadżołądkowym mogą odnieść korzyść z terapii behawioralnej i terapii mowy. Chorzy z odbijaniem żołądkowym i cechami ChRP w badaniu pH i impedancji odniosą korzyść z leczenia hamującego wydzielanie kwasu, a chorzy bez ChRP – głównie z inhibitorów refluksu (np. baklofen). W tej grupie chorych należy również uwzględnić rolę nadwrażliwości trzewnej w patogenezie odbijania i rozważyć dołączenie neuromodulatorów lub terapii behawioralnej.^{95,96,230}

Postępowanie w chorobie refluksowej przełyku w ciąży

Stwierdzenie 63. W przypadku ChRP u kobiet w ciąży zaleca się modyfikację stylu życia i diety. Leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone w najmniejszych skutecznych dawkach i przez jak najkrótszy czas. Lekami preferowanymi są preparaty zawierające alginiany i sukralfat. W przypadku nasilonych objawów można zastosować IPP. [B/I: 100%]

Wśród kobiet w ciąży zgagę zgłasza około 22% w I trymestrze, 39% w II trymestrze i 72% w III trymestrze, ale tylko u 14% kobiet zgaga występowała przed ciążą.²³¹ Występowanie zgagi przed ciążą jest czynnikiem ryzyka objawów w czasie ciąży. Zgaga ulega nasileniu w okresie ciąży i najczęściej zmniejsza się po porodzie.²³² Czynnikiem



Ryc. 4. Postępowanie w chorobie refluksowej przełyku u kobiet w ciąży

zwiększającym ryzyko utrzymywania się zgagi w ciągu 1. roku po porodzie były częste objawy ChRP i przyrost masy ciała w ciąży.²³³ Wiek matki jest negatywnie skorelowany z ryzykiem ChRP. Rozpoznanie ChRP w okresie ciąży powinno się opierać na analizie objawów; u większości pacjentek dodatkowa diagnostyka nie jest wymagana. W przypadku istotnych wskazań do endoskopii badanie należy wykonać najlepiej po I trymestrze.⁴⁹

W leczeniu zaleca się modyfikację stylu życia i diety w tym: posiłki częste i w małych objętościach, ostatni posiłek minimum 3 godziny przed snem, uniesienie wezgłowia łóżka w trakcie snu. Leczenie farmakologiczne powinno być stosowane w jak najmniejszej skutecznej dawce przez jak najkrótszy czas. Do leczenia najczęściej włączane są alkalie oraz leki osłaniające – alginiany i sukralfat (kategoria B wg Agencji ds. Żywności i Leków [FDA]). Większość alkaliów zawierających wapń, magnez lub glin jest bezpieczna w ciąży. Należy jednak unikać długotrwałego stosowania lub wysokich dawek preparatów z trójkrzemianem magnezu lub wodorowęglanem sodu.^{49,234} W przypadku łagodnych objawów można zastosować ranitydynę (kategoria B wg FDA). Dane dotyczące innych leków blokujących receptor histaminowy H₂ są ograniczone, ale prawdopodobnie są one również bezpieczne. W przypadku cięższych objawów można włączyć IPP. Najwięcej obserwacji dotyczy omeprazolu (kategoria C wg FDA), choć inne IPP wydają się również bezpieczne w ciąży (ryc. 4).^{49,234-237}

W tej sytuacji, rozsądne wydaje się być zastosowanie pantoprazolu (kategoria B wg FDA). Należy mieć na uwadze opublikowany w ostatnim czasie przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący bezpieczeństwa leków w ciąży.²³⁸ Analizie poddano 26 badań obserwacyjnych (20 kohortowych, 6 kliniczno-kontrolnych), spośród których w 19 oceniano IPP, a w 12 leki blokujące receptor histaminowy H₂. Stosowanie IPP było skojarzone ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych (OR 1,28), co stwierdzono szczególnie w badaniach kliniczno-kontrolnych (OR 2,04). Natomiast nie stwierdzono związku pomiędzy lekami blokującymi receptor histaminowy H₂ a występowaniem wad wrodzonych. Nie wykazano istotnego związku stosowania IPP z poronieniami, przedwczesnymi porodami i niską masą urodzeniową. Stosowanie leku blokującego receptor histaminowy H₂ wydaje się być związane z ryzykiem porodu przedwczesnego (OR 1,25). Autorzy podkreślają, iż ograniczeniem tej analizy była jednak heterogeniczność badań i ryzyko błędu selekcji, a dostępne dane były niewystarczające do precyzyjnego oszacowania określonych wad i leków.

Powikłania choroby refluksowej przełyku

Stwierdzenie 64. W leczeniu refluksowego zapalenia przełyku stosuje się IPP w dawce standardowej raz dziennie przez 8 tygodni. Chorzy z refluksowym zapaleniem przełyku stopnia C i D w klasyfikacji Los Angeles oraz ze zwężeniem przełyku wymagają terapii podtrzymującej. [A/I: 80%, II: 10%, III: 10%]

W leczeniu refluksowego zapalenia przełyku stosuje się IPP w dawce standardowej przyjmowanej raz dziennie przez 8 tygodni.^{49,144,239} Pacjenci z zapaleniem przełyku stopnia C i D wymagają przewlekłego leczenia podtrzymującego IPP, z uwagi na duże ryzyko nawrotu choroby po odstawieniu leku.^{17,48,49,136,144}

Przewlekłe leczenie IPP zalecane jest również u pacjentów ze zwężeniem przełyku w przebiegu ChRP, w celu zmniejszenia objawów dysfagii i liczby zabiegów endoskopowego rozszerzania.¹⁷ Należy również rozważyć wskazania do leczenia operacyjnego.

Leczenie przełyku Barretta

Stwierdzenie 65. Przewlekłe stosowanie IPP u bezobjawowych chorych z PB, choć jest przedmiotem dyskusji, jest przez większość ekspertów zalecane. [B/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 66. U chorych z PB oraz objawami ChRP i/lub zapaleniem przełyku zaleca się leczenie IPP w dawce wystarczającej do kontroli objawów ChRP i wygojenia zmian zapalnych. [B/I: 80%, II: 20%]

Stwierdzenie 67. U chorych z PB i bez objawów ChRP zaleca się leczenie IPP w dawce standardowej raz na dobę. [C/I: 80%, II: 20%]

U osób z PB i objawami ChRP zaleca się leczenie IPP w celu kontroli tych objawów. Przewlekłe leczenie IPP u bezobjawowych chorych z PB, choć jest przedmiotem dyskusji, jest zalecane w większości wytycznych.^{17,67,70,136,138,141,240}

Stwierdzenie 68. Leczenie endoskopowe PB powinno być prowadzone w ośrodku eksperckim, specjalizującym się w tym zakresie. [C/I: 90%, II: 10%]

Podobnie jak nadzór w wybranych przypadkach leczenie endoskopowe PB powinno być prowadzone w ośrodkach eksperckich.^{71,85}

Stwierdzenie 69. Nie należy stosować zabiegów resekcji endoskopowej i/lub terapii ablacyjnej w PB bez dysplazji. [B/I: 90%, II: 10%]

W PB bez dysplazji ryzyko progresji do raka jest niskie.²⁴¹ Ze względu na wysokie koszty zapobiegania progresji do raka, ryzyko powikłań leczenia endoskopowego oraz brak możliwości rezygnacji z prowadzenia nadzoru nie zaleca się leczenia endoskopowego w PB bez dysplazji.^{70,71,242}

Stwierdzenie 70. Wszystkie widoczne zmiany ogniskowe, niezależnie od stopnia neoplazji, powinny być usunięte endoskopowo (najlepiej techniką mukozektomii endoskopowej [EMR]) dla uzyskania odpowiedniej oceny histopatologicznej. [A/I: 100%]

Tylko usunięcie zmiany ogniskowej w całości umożliwia odpowiednią ocenę histopatologiczną.^{243,244} EMR i dyssekcja podśluzówkowa są podobnie skuteczne, ale wykonanie EMR jest zdecydowanie łatwiejsze i obciążone mniejszym ryzykiem powikłań.²⁴⁵⁻²⁴⁷ Ten tryb postępowania dotyczy jedynie zmian ogniskowych, które

w ocenie wizualnej sprawiają wrażenie zmian powierzchniowych i mogą być w całości usunięte endoskopowo.

Stwierdzenie 71. Leczenie endoskopowe gruczolakoraka przełyku w stopniu T1a, które spełnia kryteria doszczętności onkologicznej, uznaje się za leczenie z wyboru. [A/I: 100%]

Stwierdzenie 72. Leczenie endoskopowe gruczolakoraka przełyku w stopniu T1b (sm1) spełniające kryteria doszczętności onkologicznej może być rozważone jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego. [C/I: 90%, II: 10%]

Leczenie uznaje się za doszczętne onkologicznie, jeśli są spełnione poniższe warunki w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego:

- 1) usunięcie zmiany w całości (R0); przy zastosowaniu techniki EMR z użyciem wielu opasek dla zmian o dużej średnicy dopuszcza się naciek w marginesie poziomym, nie może być natomiast nacieku w marginesie pionowym (VMO); w tym przypadku resekcję określa się jako RX (doszczętność resekcji niemożliwa do oceny)
- 2) zróżnicowanie raka wysokie lub pośrednie (G1 lub G2)
- 3) brak nacieku naczyń krwionośnych (V0) i limfatycznych (L0).

W gruczolakorakach w stopniu T1b głębokość nacieku w błonie podśluzowej nie może przekraczać 500 µm, tj. musi być ograniczona do warstwy sm1. W takich przypadkach ryzyko rozsiewu raka do węzłów chłonnych nie przekracza 2%, czyli może być akceptowalne jako alternatywa dla wykonania chirurgicznej ezofagektomii.^{70,71,245,248,249}

Stwierdzenie 73. PB z przetrwałą (w 2 kolejnych badaniach) dysplazją (małego lub dużego stopnia) niewidoczną makroskopowo (rozpoznaną w biopsjach losowych) powinien być poddany leczeniu ablacyjnemu. [B/I: 100%]

Stwierdzenie 74. Po endoskopowym usunięciu widocznych zmian ogniskowych zawierających dysplazję lub neoplazję (niezależnie od jej stopnia) należy dążyć do zniszczenia pozostałego nabłonka metaplastycznego, najlepiej techniką ablacji prądem o częstotliwości fal radiowych (RFA). [A/I: 80%, II: 20%]

Jeżeli nie można makroskopowo zidentyfikować ogniska dysplazji lub raka (jest obecne wyłączenie w biopsjach losowych), należy zniszczyć cały segment metaplastyczny.^{70,71,85,94,250,251} Podobnie należy postąpić w przypadku endoskopowego usunięcia ogniska dysplazji lub raka widocznego w endoskopii, gdyż ryzyko nawrotu dysplazji lub raka sięga od 15% w ciągu 5 lat do 30% w ciągu 3 lat.

Obecnie technika RFA jest uznawana za najskuteczniejszą oraz posiadającą najlepszy profil bezpieczeństwa i jest zalecana jako technika z wyboru w ablacji PB.^{71,85,250,252}

W przypadku niewielkich obszarów metaplastycznych akceptowalnym sposobem postępowania może być EMR, natomiast w przypadku segmentów o większej powierzchni, zwłaszcza okrężnych, preferowanym sposobem postępowania jest ablacja. Wykonanie tzw. kompletnej resekcji endoskopowej całego segmentu metaplastycznego jest technicznie możliwe, ale ten sposób postępowania nie zwiększa znamiennej skuteczności leczenia, a wiąże się z wyraźnie większym odsetkiem powikłań – po kompletnej EMR ryzyko perforacji i krwawienia jest większe około 7-krotnie, a ryzyko powstania zwężenia około 5-krotnie niż po ablacji.²⁵³

PIŚMIENNICTWO

1. Henke C.J., Levin T.R., Henning J.M., Potter L.P.: Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; 95: 788–792
2. Liker H., Hungin P., Wiklund I. i wsp.: Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective. *J. Am. Board Fam. Pract.*, 2005; 18: 393–400
3. Jurkowska G., Swidnicka-Siergiejko A., Łagoda K. i wsp.: Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease following pharmacotherapeutic, endoscopic, and surgical treatment. *Stud. Med.*, 2016; 32: 299–306
4. Petryszyn P., Staniak A., Grzegorzka J.: Is the use of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease a cost-effective option in Poland? *J. Comp. Eff. Res.*, 2016; 5: 169–178
5. Shaheen N.J., Hansen R.A., Morgan D.R. i wsp.: The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 2128–2138
6. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. i wsp.: Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterol.*, 2019; 156: 254–272. e11
7. Heidelbaugh J.J., Goldberg K.L., Inadomi J.M.: Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am. J. Manag. Care*, 2010; 16: e228–234
8. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.: Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2005; 54: 710–717
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. i wsp.: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 1900–1920
10. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.: Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2014; 63: 871–880
11. A Gallup Organization National Survey. Heartburn Across America. Princeton, NJ: Gallup Organization; 1988G.
12. Richter J.E.: Surgery for reflux disease: reflections of a gastroenterologist. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 825–827
13. Ziółkowski B.A., Pacholec A., Kudlicka M. i wsp.: Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population. *Przegl. Gastroenterol.*, 2012; 7: 20–25

14. Becher A., El-Serag H.: Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011; 34: 618–627
15. Rubenstein J.H., Scheiman J.M., Sadeghi S. i wsp.: Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 254–260
16. Lin M., Gerson L.B., Lascar R. i wsp.: Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004; 99: 1442–1447
17. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013; 108: 308–328
18. Zou D., He J., Ma X. i wsp.: Epidemiology of symptom-defined reflux disease and reflux esophagitis: the systemic investigation of gastrointestinal disease in China (SILC). *Scan. J. Gastroenterol.*, 2011; 46: 133–141
19. Dent J., Becher A., Sung J. i wsp.: Systemic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale survey. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 10: 863–873.e.3
20. Ronkainen J., Talley N.J.: Erosive esophagitis: is a risk factor for Barrett's Esophagus: A community-based endoscopic follow-up study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 1946–1952
21. Labenz J., Nocon M., Lind T. i wsp.: Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 2457–2462
22. Jankowski J.A., Harrison R.F., Perry I. i wsp.: Barrett's metaplasia. *Lancet*, 2000; 356: 2079–2085
23. Jankowski J., Barr H., Wang K., Delaney B.: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *BMJ*, 2010; 341: c4551
24. Ratcliffe E.G., Jankowski J.A.: Gastroesophageal reflux disease and Barrett esophagus: an overview of evidence-based guidelines. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2019; 129: 516–525
25. Lagergren J.R., Lindgren A., Nyrén O.: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 825–831
26. Shaheen N., Ransohoff D.F.: Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA*, 2002; 287: 1972–1981
27. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M. i wsp.: Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 1375–1383
28. Savarino E., de Bortoli N., De Cassan C. i wsp.: The natural history of gastro-oesophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis. Esophagus*, 2017; 30: 1–9
29. Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M. i wsp.: Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 14: 665–676
30. Buttar N.S., Falk G.W.: Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin. Proc.*, 2001; 76: 226–234
31. Corley D.A., Kubo A.: Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 2619–2628
32. El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L.: Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005; 100: 1243–1250
33. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. i wsp.: Body-mass index and symptoms of gastro-oesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 35: 2340–2348
34. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B.: Meta-analysis: obesity and the risk for gastro-oesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 143: 199–211
35. Labenz J., Jaspersen D., Kulig M. i wsp.: Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004; 99: 1652–1656
36. Park S.K., Lee T., Yang H.J. i wsp.: Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: a longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017; doi: 10.1111/nmo.13009
37. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. i wsp.: Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 2018; 67: 1351–1362
38. Pace F., Pace M., Savarino E.: Gastroesophageal reflux disease: an imperfect diagnosis. *J. Gastroenterol. Hepatol. Endosc.*, 2018; 3: 1044
39. Vaezi M.F., Sifrim D.: assessing old and new diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol.*, 2018; 154: 289–301
40. Moayyedi P., Talley N.J., Fennerty M.B., Vakil N.: Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*, 2006; 295: 1566–1576
41. Moayyedi P., Axon A.T.: The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999; 94: 3122–3125
42. Klausner A.G., Schindlbeck N.E., Müller-Lissner S.A.: Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*, 1990; 335: 205–208
43. Fujimoto K.: Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in Japan. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004; 20: 5–8
44. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.: Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 640–647
45. Kahrilas P.J., Altman K.W., Chang A.B. i wsp.: Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2016; 150: 1341–1360
46. Vaezi M.F., Katzka D., Zerbib F.: Extraesophageal symptoms and diseases attributed to GERD: where is the pendulum swinging now? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018; 16: 1018–1029
47. Vakil N.B., Traxler B., Levine D.: Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004; 2: 665–668
48. Muthusamy V.R., Lightdale J.R., Acosta R.D. i wsp.: The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest. Endosc.*, 2015; 81: 1305–1310
49. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P. i wsp.: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2017; 51: 467–478
50. Bytzer P., Jones R., Vakil N. i wsp.: Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 10: 1360–1366
51. Sifrim D., Zerbib F.: Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2012; 61: 1340–1354
52. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A.: Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 518–527
53. Gyawali C.P., Fass R.: Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol.*, 2018; 154: 302–318
54. Roman S., Keefer L., Imam H. i wsp.: Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2015; 27: 1667–1674
55. Weijnenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C. i wsp.: Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2014; 307: G323–G329.
56. de Leone A., Tonini M., Dominicci P. i wsp.: The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: optimal cut-off value and duration. *Dig. Liver Dis.*, 2010; 42: 785–790
57. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E. i wsp.: Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017; 29: 1–15
58. Jonasson C., Moum B., Bang C. i wsp.: Randomised clinical trial: a comparison between a GerDq-based algorithm and an endoscopy-based approach for the diagnosis and initial treatment of GERD. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012; 35: 1290–1300
59. Kandulski A., Jechorek D., Caro C. i wsp.: Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013; 38: 643–651
60. Akdamar K., Ertan A., Agrawal N.M. i wsp.: Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest. Endosc.*, 1986; 32: 78–80
61. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A. i wsp.: Gastro-oesophageal reflux symptoms, esophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*, 2008; 57: 1354–1359
62. Takashima T., Iwakiri R., Sakata Y. i wsp.: Endoscopic reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion*, 2012; 86: 55–58
63. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M. i wsp.: Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterol.*, 2003; 125: 1670–1677
64. Sharma P.: Review article: prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004; 20: 48–54 (discussion: 61–62)
65. Johansson J., Håkansson H.O., Mellblom L. i wsp.: Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2005; 40: 893–902
66. Bhat S.K., McManus D.T., Coleman H.G. i wsp.: Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Gut*, 2015; 64: 20–25
67. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. i wsp.: Association AG. American Gastroenterology Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterol.*, 2011; 140: 1084–1091
68. Evans J.A., Early D.S., Fukami N. i wsp.: The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, 2012; 76: 1087–1094
69. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Raganath K. i wsp.: British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*, 2014; 63: 7–42
70. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G. i wsp.: ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 2016; 111: 30–50
71. Weusten B., Bisschops R., Coron E. i wsp.: Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, 2017; 49: 191–198
72. Jung K.W., Talley N.J., Romero Y. i wsp.: Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 1447–1455
73. Pohl H., Pech O., Arash H. i wsp.: Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*, 2016; 65: 196–201
74. Thota P.N., Vennalaganti P., Vennalaganti S. i wsp.: Low risk of high-grade dysplasia or esophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus less than 1 cm (irregular z line) within 5 years of index endoscopy. *Gastroenterol.*, 2017; 152: 987–992
75. Group ECR: Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*, 2005; 37: 570–578
76. Sharma P., Dent J., Armstrong D. i wsp.: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterol.*, 2006; 131: 1392–1399

77. Bisschops R., Areia M., Coron E. i wsp.: Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*, 2016; 48: 843–864
78. Levine D.S., Haggitt R.C., Blount P.L. i wsp.: An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 1993; 105: 40–50
79. Levine D.S., Blount P.L., Rudolph R.E., Reid B.J.: Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; 95: 1152–1157
80. Abela J.E., Going J.J., Mackenzie J.F. i wsp.: Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 850–855
81. Hanna S., Rastogi A., Weston A.P. i wsp.: Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 1416–1420
82. Modiano N., Gerson L.B.: Risk factors for the detection of Barrett's esophagus in patients with erosive esophagitis. *Gastrointest. Endosc.*, 2009; 69: 1014–1020
83. Odze R.D.: Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. *J. Clin. Pathol.*, 2006; 59: 1029–1038
84. Gatenby P., Ramus J., Caygill C. i wsp.: Routinely diagnosed low-grade dysplasia in Barrett's oesophagus: a population-based study of natural history. *Histopathol.*, 2009; 54: 814–819
85. Wani S., Rubenstein J.H., Vieth M., Bergman J.: Diagnosis and management of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: expert review from the clinical practice updates committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterol.*, 2016; 151: 822–835
86. Reid B.J., Haggitt R.C., Rubin C.E. i wsp.: Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum. Pathol.*, 1988; 19: 166–178
87. Skacel M., Petras R.E., Gramlich T.L. i wsp.: The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000; 95: 3383–3387
88. Vennalaganti P., Kanakadandi V., Goldblum J.R. i wsp.: Discordance among pathologists in the United States and Europe in diagnosis of low-grade dysplasia for patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterol.*, 2017; 152: 564–570.e4
89. Curvers W.L., ten Kate FJ, Krishnadath KK. i wsp.: Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; 105: 1523–1530
90. Duits L.C., Phoa K.N., Curvers W.L. i wsp.: Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*, 2015; 64: 700–706
91. Verbeek R.E., Leenders M., Ten Kate F.J. i wsp.: Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014; 109: 1215–1222
92. Kastelein F., van Olphen S.H., Steyerberg E.W. i wsp.: Impact of surveillance for Barrett's esophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut*, 2016; 65: 548–554
93. Weusten B.L., Roelofs J.M., Akkermans L.M. i wsp.: The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterol.*, 1994; 107: 1741–1745
94. Phoa K.N., van Vilsteren FG, Weusten B.L. i wsp.: Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 311: 1209–1217
95. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Vela M.F., Shaheen N.J.: White Paper AGA: optimal strategies to define and diagnose gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 15: 1162–1172
96. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P. i wsp.: Functional esophageal disorders. *Gastroenterol.*, 2016; 150: 1368–1379
97. Heilmann K.L., Siewert J.R., Ottenjann R. i wsp.: Histomorphology of esophageal reflux disease: Results of biopsy histology in a multicentre trial with cimetidine. W: Siewert J.R., Holscher A.H., red.: Diseases of esophagus. Berlin–Heidelberg–New York–London–Paris–Tokyo, Springer, 1986: 1130–1136
98. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L. i wsp.: Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J. Gastroenterol.*, 2013; 48: 473–482
99. Zentilin P., Savarino V., Mastracci L. i wsp.: Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005; 100: 2299–2306
100. Takubo K., Honma N., Aryal G. i wsp.: Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2005; 129: 159–163
101. Vela M.F., Craft B.M., Sharma N. i wsp.: Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 844–850
102. van Malenstein H., Farré R., Sifrim D.: Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 1021–1028
103. Trudgill N.J.: British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*, 2019; 66: 1–20
104. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P.: Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015; 13: 884–891
105. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P.: Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28: 1382–1390.
106. Wiener G.J., Richter J.E., Copper J.B. i wsp.: The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.*, 1988; 83: 358–361
107. Singh S., Richter J.E., Bradley L.A., Haile J.M.: The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig. Dis. Sci.*, 1993; 38: 1402–1408
108. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Smout A.J.: Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut*, 2005; 54: 1810–1817
109. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P.: Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters. *Am. J. Gastroenterol.*, 2014; 109: 836–844
110. Taghavi S.A., Ghasedi M., Saberi-Firoozi M. i wsp.: Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut*, 2005; 54: 1067–1071
111. Hemmink G.J., Bredenoord A.J., Weusten B.L. i wsp.: Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103: 2446–2453
112. Roman S., Bruley des Varannes S., Pouderoux P. i wsp.: Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2006; 18: 978–986
113. Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M. i wsp.: Expert consensus document: advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 14: 665–676
114. Campos G.M., Peters J.H., DeMeester T.R. i wsp.: Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J. Gastrointest. Surg.*, 1999; 3: 292–300
115. Yadlapati R., Adkins C., Jaiyeola D.M. i wsp.: Abilities of oropharyngeal pH tests and salivary pepsin analysis to discriminate between asymptomatic volunteers and subjects with symptoms of laryngeal irritation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 14: 535–542.e2
116. Mazzoleni G., Vailati C., Lisma D.G. i wsp.: Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2016; 28: 1557–1564
117. Wilhelm D., Jell A., Feussner H. i wsp.: Pharyngeal pH monitoring in gastrectomy patients – what do we really measure? *United European Gastroenterol. J.*, 2016; 4: 541–545
118. Oude Nijhuis R.A.B., Zaninotto G., Roman S. i wsp.: European guideline on achalasia – UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterol. J.*, 2020; 8: 13–34
119. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Yadlapati R.H. i wsp.: ACG clinical guidelines: diagnosis and management of achalasia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2020; 115: 1393–1411
120. Feng J., Ali R.W., Hao J.Y. i wsp.: Peroral endoscopic myotomy for esophageal motility disorders. *Esophagus*, 2020; 17: 11–18
121. Mittal R., Vaezi M.F.: Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383: 1961–1972
122. Johnston B.T., Troshinsky M.B., Castell J.A., Castell D.O.: Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996; 91: 1181–1185
123. Saleh C.M., Smout A.J., Bredenoord A.J.: The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2015; 27: 195–200
124. Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I. i wsp.: The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J. Voice*, 2002; 16: 564–579
125. Milstein C.F., Charbel S., Hicks D.M. i wsp.: Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*, 2005; 115: 2256–2261
126. Vaezi M., Hicks D., Abelson T., Richter J.: Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003; 1: 333–344
127. Vavricka S.R., Storck C.A., Wildi S.M. i wsp.: Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102: 716–722
128. Branski R.C., Bhattacharyya N., Shapiro J.: The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*, 2002; 112: 1019–1024
129. Rosen R., Mitchell P.D., Amirault J. i wsp.: The edematous and erythematous airway does not denote pathologic gastroesophageal reflux. *J. Pediatr.*, 2017; 183: 127–131
130. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B.: Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 965–971
131. Sandhu D.S., Fass R.: Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*, 2018; 12: 7–16
132. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.; Institute AGA, Committee CPAQM: American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol.*, 2008; 135: 1392–1413
133. Sethi S., Richter J.E.: Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2017; 33: 107–111
134. Stanciu C., Bennett J.R.: Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion*, 1977; 15: 104–109
135. Cremonini F., Zogas D.C., Chang H.Y. i wsp.: Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; 32: 29–42

136. Targownik L.: Discontinuing long-term PPI therapy: why, with whom, and how? *Am. J. Gastroenterol.*, 2018; 113: 519–528
137. Caro J.J., Salas M., Ward A.: Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin. Ther.*, 2001; 23: 998–1017
138. Singh S., Garg S.K., Singh P.P. i wsp.: Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2014; 63: 1229–1237
139. Masclee G.M., Coloma P.M., Spaander M.C. i wsp.: NSAIDs, statins, low-dose aspirin and PPIs, and the risk of oesophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. *BMJ Open*, 2015; 5: e006640
140. Hu Q., Sun T.T., Hong J. i wsp.: Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12: e0169691
141. Jankowski J.A.Z., de Caestecker J., Love S.B. i wsp.: Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2018; 392: 400–408
142. Zalvan C.H., Hu S., Greenberg B., Geliebter J.: A comparison of alkaline water and mediterranean diet vs proton pump inhibition for treatment of laryngopharyngeal reflux. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2017; 143: 1023–1029
143. Wei C.: A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2016; 273: 3795–3801
144. NICE: Guidance 2014. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastroesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-35109812699845 (dostęp: 31.03.2022)
145. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J. i wsp.: Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterol.*, 2019; 157: 682–691.e2
146. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X.: The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterol.*, 2017; 152: 706–715
147. Inadomi J.M., McIntyre L., Bernard L., Fendrick A.M.: Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 1940–1944
148. Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L., Bytzer P.: Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterol.*, 2009; 137: 80–87
149. Reimer C., Bytzer P.: Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010; 22: 1182–1188
150. Niklasson A., Lindström L., Simrén M. i wsp.: Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; 105: 1531–1537
151. Inadomi J.M., Jamal R., Murata G.H. i wsp.: Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol.*, 2001; 121: 1095–1100
152. Mainie I., Tutuian R., Castell D.O.: Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008; 42: 676–679
153. Fackler W.K., Ours T.M., Vaezi M.F., Richter J.E.: Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterol.*, 2002; 122: 625–632
154. Rohof W.O., Bennis R.J., Smout A.J. i wsp.: An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 11: 1585–1591
155. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. i wsp.: Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Esophagus*, 2017; 30: 1–8
156. Coyle C., Crawford G., Wilkinson J. i wsp.: Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2017; 45: 1524–1533
157. Manabe N., Haruma K., Ito M. i wsp.: Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus*, 2012; 25: 373–380
158. Alecci U., Bonina F., Bonina A. i wsp.: Efficacy and safety of a natural remedy for the treatment of gastroesophageal reflux: a double-blinded randomized-controlled Study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2016; 2016: 2581461
159. Savarino E., Pace F., Scarpignato C.: Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease-efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2017; 45: 631–642
160. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. i wsp.: Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013; 17: 3272–3278
161. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. i wsp.: Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann. Gastroenterol.*, 2017; 30: 585–591
162. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P. i wsp.: Pathophysiology, diagnosis and pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2020; 13: 437–744
163. Tack J.: Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2008; 8: 690–696
164. Ambrish T., Rahul M.: Itopride: an update review of its pharmacological properties and use as a prokinetic. *Internat. J. Institut. Pharm. Life Scien.*, 2013; 3: 13–19
165. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. i wsp.: The effects of itopride on oesophageal motility and lower esophageal sphincter function in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011; 33: 99–105
166. Chiba T., Tokunaga Y., Ikeda K. i wsp.: Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Hepatogastroenterol.*, 2007; 54: 1878–1881
167. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. i wsp.: Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 4210–4214
168. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A.: Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2011; 40: 350–356
169. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M.: Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2018; 11: 119–134
170. Grossi L., Spezzaferro M., Sacco L.F., Marzio L.: Effect of baclofen on oesophageal motility and transient lower oesophageal sphincter relaxations in GORD patients: a 48-h manometric study. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008; 20: 760–766
171. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. i wsp.: Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2003; 52: 1397–1402
172. Li S., Shi S., Chen F., Lin J.: The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2014; doi: 10.1155/2014/307805
173. Bell R., Lipham J., Louie B. i wsp.: Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. *Gastrointest. Endosc.*, 2019; 89: 14–22
174. Bell R., Lipham J., Louie B.E. i wsp.: Magnetic sphincter augmentation superior to proton pump inhibitors for regurgitation in a 1-year randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020; 18: 1736–1743.e2
175. Mondragón O.V.H., Mottú R.A.Z., Contreras L.F.G. i wsp.: Clinical feasibility of a new antireflux ablation therapy on gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest. Endosc.*, 2020; 92: 1190–1201
176. Khan F., Maradey-Romero C., Ganocy S. i wsp.: Utilisation of surgical fundoplication for patients with gastro-oesophageal reflux disease in the USA has declined rapidly between 2009 and 2013. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2016; 43: 1124–1131
177. Dallemagne B., Weerts J., Markiewicz S. i wsp.: Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg. Endosc.*, 2006; 20: 159–165
178. Oor J.E., Roks D.J., Broeders J.A. i wsp.: Seventeen-year outcome of a randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: a plea for patient counseling and clarification. *Ann. Surg.*, 2017; 266: 23–28
179. Spechler S.J., Lee E., Ahnen D. i wsp.: Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285: 2331–2338
180. Rickenbacher N., Kötter T., Kochen M.M. i wsp.: Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc.*, 2014; 28: 143–155
181. Garg S.K., Gurusamy K.S.: Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015: CD003243
182. Maret-Ouda J., Wahlin K., El-Serag H.B., Lagergren J.: Association between laparoscopic antireflux surgery and recurrence of gastroesophageal reflux. *JAMA*, 2017; 318: 939–946
183. Markar S.R., Arhi C., Wiggins T. i wsp.: Reintervention after antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease in England. *Ann. Surg.*, 2020; 271: 709–715
184. Galmiche J.-P., Hatlebakk J., Attwood S. i wsp.: Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*, 2011; 305: 1969–1977
185. Gunter R.L., Shada A.L., Funk L.M. i wsp.: Long-term quality of life outcomes following Nissen versus Toupet fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2017; 27: 931–936
186. Higgins R.M., Gould J.C.: The pros and cons of partial versus total fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2020; 30: 117–120
187. Du X., Hu Z., Yan C. i wsp.: A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol.*, 2016; 16: 88
188. Du X., Wu J.M., Hu Z.W. i wsp.: Laparoscopic Nissen (total) versus anterior 180° fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96: e8085
189. Kobiela J., Kaska L., Pindel M. i wsp.: Dynamics of quality of life improvement after floppy Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne*, 2015; 10: 389–397

190. Kalinowska E., Tarnowski W., Bielecki W., Banasiewicz J.: Quality of life before and after laparoscopic fundoplication. Does quality of life depend on psychological factors? Preliminary report. *Wiad. Lek.*, 2006; 59: 772–777
191. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. i wsp.: Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 987–999
192. Mainie I., Tutuian R., Agrawal A. i wsp.: Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring. *Thorax*, 2005; 60: 521–523
193. Tutuian R., Mainie I., Agrawal A. i wsp.: Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest*, 2006; 130: 386–391
194. Hoppo T., Komatsu Y., Jobe B.A.: Antireflux surgery in patients with chronic cough and abnormal proximal exposure as measured by hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance. *JAMA Surg.*, 2013; 148: 608–615
195. Zhang C., Wang Z.G., Wu J.M. i wsp.: A preliminary investigation of laparoscopic fundoplication treatment on gastroesophageal reflux disease-related respiratory symptoms. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 2012; 22: 406–409
196. Rakita S., Villadolid D., Thomas A. i wsp.: Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am. Surg.*, 2006; 72: 207–212
197. Krill J.T., Naik R.D., Higginbotham T. i wsp.: Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017; 15: 675–681
198. Sidhwa F., Moore A., Alligood E., Fischella P.M.: Diagnosis and treatment of the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann. Surg.*, 2017; 265: 63–67
199. Francis D.O., Goutte M., Slaughter J.C. i wsp.: Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope*, 2011; 121: 1902–1909
200. Swoger J., Ponsky J., Hicks D.M. i wsp.: Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 4: 433–441
201. Zhou T., Harnsberger C., Broderick R. i wsp.: Reoperation rates after laparoscopic fundoplication. *Surg. Endosc.*, 2015; 29: 510–514
202. de Jonge P.J., Spaander M.C., Bruno M.J., Kuipers E.J.: Acid suppression and surgical therapy for Barrett's oesophagus. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2015; 29: 139–150
203. Roks D.J., Koetje J.H., Oor J.E. i wsp.: Randomized clinical trial of 270° posterior versus 180° anterior partial laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br. J. Surg.*, 2017; 104: 843–851
204. Broeders J.A., Roks D.J., Ahmed Ali U. i wsp.: Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Surg.*, 2011; 254: 39–47
205. Gockel I., Rabe S.M., Niebisch S.: Before and after esophageal surgery: which information is needed from the functional laboratory? *Visc. Med.*, 2018; 34: 116–121
206. Staehelin A., Zingg U., Devitt P.G. i wsp.: Preoperative factors predicting clinical outcome following laparoscopic fundoplication. *World J. Surg.*, 2014; 38: 1431–1443
207. Hopper A.D.: Improving the diagnosis and management of GORD in adults. *Practitioner*, 2015; 259: 27–32
208. Stefanidis D., Hope W.W., Kohn G.P. i wsp.: Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg. Endosc.*, 2010; 24: 2647–2669
209. Slater B.J., Dirks R.C., McKinley S.K. i wsp.: SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg. Endosc.*, 2021; 35: 4903–4917
210. Jobe B.A., Richter J.E., Hoppo T. i wsp.: Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J. Am. Coll. Surg.*, 2013; 217: 586–597
211. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M. i wsp.: Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381: 1513–1523
212. Kim M., Navarro F., Eruchalu C.N. i wsp.: Minimally invasive Roux-en-Y gastric bypass for fundoplication failure offers excellent gastroesophageal reflux control. *Am. Surg.*, 2014; 80: 696–703
213. Wolfe M.M., Sachs G.: Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterol.*, 2000; 118: 59–531
214. Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M.: Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 4: 50–56
215. Fass R., Inadomi J., Han C. i wsp.: Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 10: 247–253
216. Zehrai A., Yuksel E.S., Vaezi M.F.: Testing for refractory gastroesophageal reflux disease. *ASGE Leading Edge*, 2012. www.asge.org/docs/default-source/education/leading-edge/9b4a3b9b-dca7-4988-8413-b43c5c403aa3.pdf?2012 (dostęp: 28.03.2022)
217. Fass R.: Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 27: 3–7
218. Kahrilas P.J., Keefer L., Pandolfino J.E.: Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterol. Motil.*, 2015; 27: 1195–1201
219. Hillman L., Yadlapati R., Thuluvath A.J. i wsp.: A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis. Esophagus*, 2017; 30: 1–15
220. Mainie I., Tutuian R., Shay S. i wsp.: Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006; 55: 1398–1402
221. Fass R., Zerbib F., Gyawali C.P.: AGA clinical practice update on functional heartburn: expert review. *Gastroenterol.*, 2020; 158: 2286–2293
222. Rodriguez-Stanley S., Ciociola A.A., Zubaidi S. i wsp.: A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004; 20: 975–982
223. Viazis N., Keyoglou A., Kanellopoulos A.K. i wsp.: Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107: 1662–1667
224. Dickman R., Schiff E., Holland A. i wsp.: Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007; 26: 1333–1344
225. Casale M., Sabatino L., Moffa A. i wsp.: Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016; 20: 4547–4552
226. Patel D.A., Sharda R., Choksi Y.A. i wsp.: Model to select on-therapy vs off-therapy tests for patients with refractory esophageal or extraesophageal symptoms. *Gastroenterol.*, 2018; 155: 1729–1740.e1
227. Lechien J.R., Saussez S., Schindler A. i wsp.: Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 2019; 129: 1174–1187
228. George N., Abdallah J., Maradey-Romero C. i wsp.: Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2016; 43: 213–239
229. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J. i wsp.: Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterol.*, 2018; 155: 1022–1033.e10
230. Hemmick G.J., Ten Cate L., Bredenoord A.J. i wsp.: Speech therapy in patients with excessive supragastric belching – a pilot study. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2010; 22: 24–28; e2–3
231. Marrero J.M., Goggin P.M., de Caestecker J.S. i wsp.: Determinants of pregnancy heartburn. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1992; 99: 731–734
232. Richter J.E.: Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005; 22: 749–757
233. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. i wsp.: Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102: 2395–2400
234. Thélin C.S., Richter J.E.: Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020; 51: 421–434
235. Quartarone G.: Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.*, 2013; 65: 541–549
236. Body C., Christie J.A.: Gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2016; 45: 267–283
237. Gerson L.B.: Treatment of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*, 2012; 8: 763–764
238. Cheng M.L., Zhernakova A., Engstrand L. i wsp.: Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020; 51: 410–420
239. Maret-Ouda J., Markar S.R., Lagergren J.: Gastroesophageal Reflux Disease. *A Review*. *JAMA*, 2020; 324: 2536–2547
240. Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W. i wsp.: Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 11: 382–388
241. Desai T.K., Krishnan K., Samala N. i wsp.: The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*, 2012; 61: 970–976
242. Whiteman D.C., Appleyard M., Bahin F.F. i wsp.: Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015; 30: 804–820
243. Mino-Kenudson M., Hull M.J., Brown I. i wsp.: EMR for Barrett's esophagus-related superficial neoplasms offers better diagnostic reproducibility than mucosal biopsy. *Gastrointest. Endosc.*, 2007; 66: 660–666
244. Peters F.P., Brakenhoff K.P., Curvers W.L. i wsp.: Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, 2008; 67: 604–609
245. Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Ponchon T. i wsp.: Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 2015; 47: 829–854
246. Terheggen G., Horn E.M., Vieth M. i wsp.: A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*, 2017; 66: 783–793
247. Pouw R.E., Beyna T., Belghazi K. i wsp.: A prospective multicenter study using a new multiband mucosectomy device for endoscopic resection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, 2018; 88: 647–654
248. Manner H., Pech O., Heldmann Y. i wsp.: The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg. Endosc.*, 2015; 29: 1888–1896

249. Künzli H.T., Belghazi K., Pouw R.E. i wsp.: Endoscopic management and follow-up of patients with a submucosal esophageal adenocarcinoma. *United European Gastroenterol J.*, 2018; 6: 669–677
250. Small A.J., Araujo J.L., Leggett C.L. i wsp.: Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology*. 2015; 149: 567–576.e3.
251. di Pietro M., Fitzgerald R.C., BSG Barrett's guidelines working group: Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut*, 2018; 67: 392–393
252. Qumseya B.J., Wani S., Desai M. i wsp.: Adverse events after radiofrequency ablation in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 14: 1086–1095.e6
253. Standards of Practice Committee; Wani S., Qumseya B. i wsp.: Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest. Endosc.*, 2018; 87: 907–931.e9

KOMENTARZ

prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Jak cytować: Dąbrowski A.: Komentarz. W: Świdnicka-Siergiejko A., Marek T., Waško-Czopnik D., Gąsiorowska A., Skrzydło-Radomańska B., Janiak M., Reguła J., Rydzewska G., Wallner G., Dąbrowski A.: Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku – konsensus Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2022. *Med. Prakt.*, 2022; 6: 74

Skróty: ACG – American College of Gastroenterology, ChRP – choroba refluksowa przełyku, IPP – inhibitory pompy protonowej

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania w chorobie refluksowej przełyku (ChRP) zostały niedawno opublikowane w języku angielskim na łamach „Polish Archives of Internal Medicine” (PAIM) – czasopisma Towarzystwa Internistów Polskich.¹ Pełna wersja dokumentu w języku polskim jest dostępna w wydaniu internetowym tego czasopisma (zakładka „Supplementary data”), a także w niniejszym zeszycie „Medycyny Praktycznej”. Jest to jedno z najbardziej aktualnych w literaturze światowej całościowych opracowań na temat ChRP, obejmujące niemal wszystkie aspekty tej choroby i dostarczające praktycznej wiedzy niezbędnej lekarzom różnych specjalności.

Niemal w tym samym czasie ukazały się najnowsze wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) dotyczące postępowania z pacjentami z ChRP.² Analiza obu publikacji pokazuje, że polskie wytyczne w większości aspektów są zbieżne z amerykańskimi, choć w tych pierwszych więcej uwagi poświęcono przełykowi Barretta (w wytycznych amerykańskich omówionemu w bardzo wąskim zakresie), a w drugich znalazło się kilka praktycznych uwag lub stwierdzeń wartych podkreślenia, co czynię w tym komentarzu.

Pierwsza z nich dotyczy diagnostycznej endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, którą się zaleca, jeśli klasyczne objawy ChRP nie ustępują po 8 tygodniach stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) lub powracają po przerwaniu tej terapii. Eksperci amerykańscy zalecają, aby badanie to wykonywać najlepiej po 2–4-tygodniowej przerwie w stosowaniu IPP. Odstawienie IPP ma służyć uzyskaniu wyraźnego obrazu endoskopowego ChRP. Już po upływie 1–2 tygodni od odstawienia IPP u niektórych chorych powraca bowiem endoskopowy obraz refluksowego zapalenia przełyku. Ponadto objawy kliniczne eozynofilowego zapalenia przełyku mogą przypominać ChRP. Wiadomo, że stosowanie IPP u większości chorych z tego rodzaju zapaleniem powoduje ustąpienie eozynofilii w błonie śluzowej przełyku, co uniemożliwia ustalenie właściwego rozpoznania na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych bez wcześniejszego odstawienia tego leku.

W odniesieniu do farmakoterapii ChRP eksperci amerykańscy przypominają, że podstawą leczenia są IPP. Jeśli, stosując je, nie opanuje się w pełni objawów przebiegających, można sięgnąć po alkalia, ewentualnie z dodatkiem alginianów. W przypadku występowania objawów nocnych warto zalecić choremu przyjmowanie antagonisty receptora histaminowego H₂ przed snem. W wytycznych ACG leki prokinetyczne znajdują zastosowanie wyłącznie u chorych ze współistniejącą gastroparą.

Sporo uwagi poświęcono w tych wytycznych skutkom niepożądanym długotrwałej terapii IPP – omówię je w corocznym przeglądzie postępów w chorobach przewodu pokarmowego, które ukażą się wkrótce na łamach „Medycyny Praktycznej”. Warto się z tym omówieniem zapoznać, bo zawiera wiele praktycznych porad.

PIŚMIENNICTWO DO KOMENTARZA

- Świdnicka-Siergiejko A., Marek T., Waško-Czopnik D. i wsp.: Diagnostic and therapeutic management in gastroesophageal reflux disease: consensus of the Polish Society of Gastroenterology. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2022; 132: 16–196
- Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H. i wsp.: ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2022; 117: 27–56