

GASTROEZOFAGELNA REFLUKSNA BOLEST - BOLEST S MNOGO LICA

NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ, ROBERTA MARKOVIĆ¹, INES DIMINIĆ-LISICA¹
i NIVES RADOŠEVIĆ QUADRANTI²

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, ¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet i ²Primorsko-goranska županija, Zavod za javno zdravstvo, Rijeka, Hrvatska

Refluks želučanog sadržaja u jednjak fiziološki je fenomen koji se povremeno događaja kod ljudi i to najčešće nakon obroka. Gastroezofagelna refluksna bolest (GERB) je stanje koje nastaje kada količina želučanog sadržaja nadmašuje njegovu fiziološku eliminaciju iz jednjaka i uzrokuje tegobe s pridruženim oštećenjem sluznice jednaka ili bez tog oštećenja te uzrokuje zabrinjavajuće simptome. Simptomi se smatraju zabrinjavajućima ako remete bolesnikovo opće stanje i razlog su posjete liječniku. Prevalencija GERB-a u zapadnom svijetu iznosi 10-20 %, a temelji se na procjeni pojavnosti žgaravice kao vodećeg simptoma. Dominantni simptomi su žgaravica i regurgitacija osobito nakon konzumacije obilnog i masnog obroka i visoko su specifični za GERB. Ekstraesofagealna refluksna bolest (EERB) je široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući) sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija i karcinom larinksa. U diferencijalnoj dijagnostici refluksa koriste se sljedeći testovi: ezofagogastroduodenoskopija, laringoskopija i 24-satni pH monitoring. Inicijalna empirijska terapija inhibitorom protonske pumpe provodi se dva put/dan u trajanju od 1 do 2 mjeseca.

Ključne riječi: gastroezofagelna refluksna bolest, ekstraesofagealna refluksna bolest, inhibitori protonske pumpe

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Nina Bašić-Marković, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
Srdoči 65d
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: nina.basic@hi.t-com.hr

UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) jedna je od najučestalijih gastrointestinalnih smetnji u zapadnom svijetu. S obzirom na učestalost smetnji postojele su brojne smjernice koje su se donekle razlikovale. Stoga se u Montrealu sastala skupina od 44 stručnjaka iz 18 država te su postavljena definicija i smjernice za postupanje u slučaju GERB-a (1).

Prema važećem konsenzusu iz Montreala, gastroezofagealna refluksna bolest definira se kao patološko stanje uzrokovano povratom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak i dišne puteve s različitim prezentacijama simptoma i znakova ove bolesti, a uzrokuje neugodne simptome kod bolesnika. Simptomi i znakovi GERB-a mogu biti različite jačine i nisu nužno uvijek proporcionalni oštećenju jednjaka. Nažalost, GERB je kronična bolest koja može uzrokovati teške komplikacije sve do nastanka karcinoma jednjaka. Dominantni simptomi su žgaravica i regurgitacija osobito nakon konzumacije obilnog i masnog obroka i visoko su specifični za GERB. Ekstraesofagealnu refluksnu bolest čini široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući) sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija i karcinom larinksa (2).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija GERB-a u zapadnom svijetu iznosi 10-20 %, a temelji se na procjeni pojavnosti žgaravice kao vodećeg simptoma. Međutim, većina bolesnika ovaj simptom kontrolira primjenom bez-receptnih pripravaka (*over-the-counter*, OTC) i bez konzultacije s liječnikom, te samim time postoji mogućnost da je prevalencija i veća od navedene te se navodi da prevalencija iznosi i do 40 % (1,3). GERB je kronična bolest

koja ometa kvalitetu svakodnevnog života bolesnika i smatra se da dvije trećine bolesnika ima smetnje uzrokovane GERB-om i 10 godina nakon postavljanja inicijalne dijagnoze. Studija koja je unatrag 20 godina pratila prevalenciju smetnji gornjeg gastroenteralnog sustava pomoću endoskopije potvrdila je da su prisutnost hiatalne hernije te insuficijencije donjeg ezofagealnog sfinktera u porastu kao i GERB-a, dok je pojavnost peptičkog ulkusa u padu. Smatra se da je uzrok tome učestalija eradikacija bakterije *Helicobacter pylori*, a i činjenica da bolesnici koji dugoročno uzimaju nesteroidne antireumatike često protektivno u terapiji imaju i inhibitore protonske pumpe (4).

PATOFIZIOLOGIJA

Refluksna bolest je kompleksna, a njezina fiziologija i patogeneza nisu još uvijek sasvim poznate. Ipak, poremećaj u jednom od sljedećih fizioloških procesa dovodi do GERB-a: motilitet jednjaka, funkcija donjeg ezofagealnog sfinktera te motilitet i pražnjenje želuca.

Donji sfinkter jednaka ima vlastite epizode prolaznih relaksacija koje nastaju bez prethodne kontrakcije farinksa i peristaltike jednaka. Stoga je povrat želučanog sadržaja u jednjak fiziološki fenomen, a broj i duljina tih vlastitih relaksacija donjeg sfinktera jednaka dovodi se u vezu s GERB-om (5).

SIMPTOMI

Značajno specifični simptomi za GERB su žgaravica i regurgitacija osobito nakon konzumacije obilnog i masnog obroka. Tipično, simptomi su karakterizirani osjećajem pečenja lokaliziranog u retrosternalnom području i obično su vezani uz položaj tijela, a ponekad su povezani s regurgitacijom i hipersalivacijom. Simptomi mogu popuštati nakon uzimanja antacida ili inhibitora protonske pumpe. Žgaravicu treba razlučiti od dispepsije koja je karakterizirana postprandijalnim poremećajem, ali u trbuhu, a ne u prsima. U bolesnika se mogu pojaviti raznoliki simptomi koji mogu biti vrlo specifični za GERB ili mogu ukazivati na komplikacije GERB-a. Mogu se javiti i alarmantni simptomi koji zahtijevaju hitnu dijagnostičku obradu ili hitno zbrinjavanje bolesnika. Simptomi GERB-a prikazani su u tablici 1.

Tablica 1.
 Simptomi GERB-a

<i>Karakteristični simptomi</i>	žgaravica, regurgitacija, disfagija (otežano gutanje)
<i>Nekarakteristični simptomi</i>	hipersalivacija, mučnina, odinofagija (bolno gutanje)
<i>Ekstraefozagealni simptomi</i>	astma, nekardijalna prsna bol, kronični kašalj, laringitis, plitki dah, respiratorne smetnje, osjećaj knedle u grlu, bolesti zuba
<i>Simptomi i znaci koji ukazuju na komplikacije</i>	abdominalna bol, anemija, krvarenje, gubitak težine
<i>Alarmantni simptomi</i>	disfagija, odinofagija, gubitak težine, hematemeza, crna ili krvava stolica, bol u prsima, gušenje

Ekstraefozagealna refluksna bolest (EERB) je široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija i karcinom larinksa. Dva su moguća mehanizma nastanka ekstraefozagealnih simptoma: direktno (aspiracija) ili indirektno (vagalno posredovano) (2,6).

Tablica 2.
 Dijagnostički testovi i korisnost testova za GERB (3)

Dijagnostički test	Indikacija	Stupanj dokaza	Preporuka
IPP test	klasični simptomi, bez zabrinjavajućih znakova	metaanaliza	negativni rezultat ne isključuje GERB
Rdg kontrastna pretraga barijem	nije za dijagnozu GERB-a, koristi se za evaluaciju disfagije	Case-control	ne koristi se osim u slučaju evaluacije komplikacija (strikture, prstenovi)
Endoskopija	alarmantni simptomi, probir visokorizičnih pacijenata i u slučaju prsne boli	randomizirani kontrolirani slučajevi	uzeti u obzir ranije kod starijih, rizičnih za Barrettov jednjak, nekardijalne boli u prsima i one koji ne reagiraju na IPP
Biopsija jednjaka	isključivanje drugih stanja osim GERB-a kao uzroka simptoma	Case control	nije indikacija za dijagnozu GERB-a
Manometrija jednjaka	preoperacijska evaluacija	opservacija	preoperacijsko isključivanje ahalazije ili sklerodermije
Ambulantni 24-satni monitoring refluksa	preoperacijski za ne-erozivni GERB, refrakterni simptomi GERB-a i kad je dijagnoza GERB-a upitna	opservacija	simptomi koji koreliraju s refluksom, zabilježavanje abnormalne izloženosti kiselini i učestalost refluksa

POVEZANOST S DRUGIM SUSTAVIMA

1. Kronični kašalj

Tri su najčešća uzroka kod osoba koje kronično kašlju (kronični kašalj definira se kao onaj koji traje dulje od 8 tjedana), imaju urednu rendgensku sliku pluća i ne uzimaju ACE inhibitore, a to su: postnazalni drip sindrom, astma i gastroezofagealni refluks (GER). Potvrđivanje povezanosti kašlja s GER-om izazov je s obzirom da pacijenti u 75 % slučajeva nemaju karakteristične znakove refluksa kao što su žgaravica i regurgitacija. U ovim slučajevima pacijenti opisuju kašalj koji se pojavljuje tijekom dana, u uspravnom položaju, za vrijeme govora, kad ustaju iz kreveta ili za vrijeme objeda. U većine tih pacijenata ezofagogastroduodenalna endoskopija (EFGD) je uredna, a 24-satni ezofagealni pH monitoring ima specifičnost testiranja od svega 63 %. Stoga se preporuča empirijska terapija za dijagnostiku i liječenje ovih smetnji s inhibitorima protonske pumpe (IPP) koja je uspješna u 79 % slučajeva. Istraživanja su pokazala da je razdoblje individualno i iznosi od 4 do 16 tjedana te da su isti rezultati u slučajevima jednodnevne terapije ili terapije koja se uzima 2 put/dan. Ako i nakon tog razdoblja ne dolazi do smanjivanja tegoba treba razmisliti o mehaničkom defektu kao što je hijatalna hernija ili o drugim plućnim bolestima (2,7,8).

2. Laringofaringealni refluks

Laringofaringealni refluks (LPR) događa se kada želučani sadržaj prolazi kroz gornji sfinkter jednjaka i uzrokuje simptome kao što su promuklost, disfonija, bol u grlu, kašalj, ekscesivno pročišćavanje grla, obilni sluzavi iskašljaj i globus (osjećaj 'knedla' ili zapellog zalogaja u grlu). Ovi simptomi su nespecifični i prisutni su i kod pacijenata s postnazalnim drip sindromom ili u slučaju izlaganja alergenima i iritansima kao što je duhanski dim. 24-satni pH monitoring i laringoskopija su dva testa za dijagnozu refluksa povezanog s laringealnim simptomima. Laringoskopija je najčešći dijagnostički test, ali specifičnost nije obećavajuća. Od svih znakova laringealne iritacije, jedino abnormalnosti stražnjeg faringealnog zida, koje uključuju eritem, edem i isprekidanost kontinuiteta sluznice, imaju statistički značajnu prevalenciju u pacijenata s refluksom. Pacijenti sa suspektnim LPR bez alarmantnih simptoma i znakova inicijalno se liječe empirijski IPP-ovima u trajanju od 1 do 2 mjeseca. Ako se simptomi poboljšavaju, terapija se produžuje do 6 mjeseci da bi se postiglo potpuno zacjeljivanje laringealnog tkiva. Uzrok pojavljivanja refluksa razlikuje se od GER-a. LPR se obično događa danju u uspravnom položaju, za razliku od GER-a koji se javlja u horizontalnom položaju, noću ili tijekom sna.

Također, pacijenti su različitog tjelesnog tipa (9). Postoje istraživanja koja upućuju na povezanost pretilosti i GERB-a.

Značajno veći postotak ezofagealnog refluksa prisutan je u pretilih pacijenata u odnosu na one koji nisu pretili. Autori su zaključili da je GERB povezan s povećanim BMI i pretiilošću, iako to nije primjenjivo na pacijente s faringealnim refluksom (10-12).

3. Astma i KOPB

Astma je u snažnoj korelaciji s refluksom te su to stanja koja induciraju jedna drugo. GER može inducirati astmu indirektno putem vagusa ili direktno mikroaspiracijskim mehanizmom. S druge strane, astma potiče refluks na nekoliko načina (2). Egzacerbacija astme rezultira negativnim intratorakalnim tlakom koji potiče refluks ili lijekovi koji se koriste u liječenju astme, kao što su teofilin, beta-agonisti i kortikosteroidi, mogu oslabiti donji sfinkter jednjaka. Kod astmatičara kojima se simptomi pogoršavaju poslije obroka ili kod onih koji nemaju poboljšanje na uobičajenu terapiju treba pomisliti na GER. Pacijenti koji imaju žgaravicu i regurgitaciju prije pojave simptoma astme vrlo vjerojatno imaju astmu induciranu refluksom. Recentne preporuke u pacijenata s astmom slične su onima kao kod smetnji kašlja i laringitisa te se preporuča inicijalna empirijska terapija IPP-om 2 put/dan u trajanju 2-3 mjeseca (13,14).

GERB je jedan od najčešćih komorbiditeta i faktora povezanih s egzacerbacijama u pacijenata koji boluju od KOPB-a. Lijekovi za KOPB, osim inhalatornih antikolinergika, povezani su s povećanim rizikom nastanka GERB-a. Gastroezofagealni refluks (GER) može povisiti bronhalnu reaktivnost i mikroaspiraciju. Abnormalni GER je zasigurno povezan s plućnim bolestima. Laringofaringealna osjetljivost je važna u prevenciji plućne aspiracije. Pacijenti s kašljem i GERB-om imaju značajno sniženu laringofaringealnu osjetljivost na stimulans iz zraka u usporedbi sa zdravom populacijom. Pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju ravnu dijafragmu i povećan intraabdominalni i negativni intratorakalni tlak što može pogoršati GER. Kao i kod astme, lijekovi kao što su teofilin i inhalatorni beta-2-agonisti mogu smanjiti pritisak donjeg sfinktera jednjaka te tako olakšati GER. Stoga, mnoge su studije pokazale da je GERB češći u pacijenata s KOPB-om, nego u onih koji ne boluju. Također, povećana učestalost egzacerbacija u pacijenata s KOPB-om može se povezati s prisutnošću GERB-a.

4. Aritmije i nekardijalna bol

Često se bolesnici s GERB-om, zbog pečenja ili stiskanja iza prsne kosti, javljaju kardiologu. Razlikovanje srčanih bolova od onih u jednjaku može biti teško, jer ih uzrokuju tjelesni napori i emocionalni stres. U tim slučajevima kardiološka obrada obično ne upućuje na ko-

ronarnu bolest. Te promjene se nazivaju nekardijalnom boli u prsima (15). Bol je postprandijalna, traje satima, retrosternalna, bez širenja, popušta nakon uzimanja antacida i može uzrokovati smetnje spavanja. Poremećaji motiliteta jednjaka, kao što je difuzni spazam jednjaka, mogu uzrokovati nekardijalnu prsnu bol. Diferencijalna dijagnostika angine pektoris i nekardijalne prsne boli može biti teška jer GER i koronarna arterijska bolest mogu koegzistirati. Refluks može biti pogoršan tjelovježbom i uzrokovati nekardijalnu prsnu bol. Lijekovi kao što su nitroglicerini i blokatori kalcijevih kanala, koji se koriste za smanjivanje simptoma angine pektoris, također mogu smanjiti i simptome ezofagealnog spazma. No, u isto vrijeme mogu opustiti donji sfinkter jednjaka i uzrokovati refluks. Najčešći uzrok nekardijalne prsne boli je GERB te je nekoliko testova za dijagnostiku (2). 24-satni pH monitoring nije pouzdan, njime se može dokazati postojanje refluksa, ali ne i povezanost epizoda prsne boli s refluksom.

Najčešći faktori rizika za atrijsku fibrilaciju i GERB su pretilost i starenje. Također, atrijska fibrilacija i GERB povezani su s ostalom patologijom, poput apneje u snu i šećerne bolesti. U većine pacijenata s atrijskom fibrilacijom prisutna je patologija poput hipertenzije, pretilosti i šećerne bolesti, što su sve faktori koji su doveli do remodelacije lijevog atrija (16).

Simpato-vagalna neravnoteža jedan je od temeljnih mehanizama koji povezuje AF i GERB. Iako i simpatici i parasimpatici imaju ulogu u AF, kolinergična komponenta čini se da je važnija u inicijaciji AF. Električna stimulacija ganglijskog spleta u lijevom atriju (smještenog u stražnjem zidu lijevog atrija, blizu jednjaka) ili autonomnih živčanih završetaka s retrogradnom aktivacijom ganglija inducira spontano ispaljivanje impulsa iz plućnih vena te dovodi do AF.

Tijekom radiofrekventne ablacije ovi pacijenti mogu imati pozitivan vagalni odgovor. GER bi mogao biti jedini okidač paroksizmalne AF.

Manje je poznato da osim što GERB može biti okidač za AF, AF može odrediti učestalost GERB-a. Govori se o tome da uvećani i fibrilirajući lijevi atrij može komprimirati ili iritirati susjedni donji dio jednjaka (17).

Još jedna hipoteza je da GER može smanjiti koronarni protok u pacijenata s ishemijskom bolesti srca uzrokujući kroničnu atrijsku ishemijsku, što može biti okidač za AF.

5. Šećerna bolest

Patogeneza gastrointestinalnih simptoma u šećernoj bolesti (DM) često se povezuje s neurološkim nedostacima, posebice s autonomnom neuropatijom, međutim nije još u potpunosti razjašnjena. Ezofagealna

disfunkcija pojavljuje se često u pacijenata s dijabetičnom autonomnom neuropatijom, a prolazak sadržaja kroz jednjak kasni u 35 % pacijenata.

Pacijenti s DM pate od brojnih komplikacija među kojima je česta ezofagealna disfunkcija. uključujući smanjenu amplitudu ezofagealnih kontrakcija, smanjen broj peristaltičkih valova, smanjenu brzinu peristaltike, smanjen pritisak donjeg sfinktera jednjaka i abnormalni GER. GER, osim što utječena kvaliteta života, također povećava rizik od nastanka adenokarcinoma jednjaka. Glavni mehanizam nastanka GERB-a je relaksacija donjeg sfinktera jednjaka. Klasične studije pokazale su da su prekomjerna tjelesna masa i pretilost važni neovisni čimbenici rizika za nastanak GERB-a. Govori se da pretilost uzrokuje GERB zbog mnogih faktora, kao što su povećani gradijent gastroezofagealnog sfinktera, incidencija hiatalne hernije i povećani intraabdominalni tlak. Neki pacijenti s DM, pogotovo s DM tip 2, su pretili. Studije su pokazale da je šećerna bolest značajan rizični faktor u nastanku GERB-a i ezofagitisa (18).

6. Erozijski zubi

Dentalna erozija označava gubitak zubne supstancije uzrokovane kemijskim procesom bez prisustva bakterija. Ponavljajuća i prolongirana izloženost kiselinama vodi ne samo do oštećenja cakline već i do pojačane osjetljivosti i moguće frakture zuba. Osim navedenog, stupanj oštećenja zuba uzrokovan GERB-om ovisan je i o kvaliteti i kvantiteti sline. Primjena preventivnih mjera u ovim slučajevima može smanjiti oštećenje zuba, a one su npr. isprati usta vodom, izbjegavanje pranja zubi odmah nakon osjećaja kiseline u ustima, pogotovo ne sa snažnom abrazivnom zubnom pastom, izbjegavati konzumaciju gaziranih pića, uporabu žvakaćih guma sa ksilitolom za stimulaciju proizvodnje slina (19).

7. Sindrom nadražajnog crijeva

GERB, funkcionalna dispepsija i iritabilni kolon su česta stanja u populaciji, a česta su i njihova preklapanja. Dijagnosticirajući pacijente s ovim stanjima, liječnici bi trebali imati na umu da pacijent može patiti od više takvih poremećaja. Studije su pokazale da je preklapanje ovisno o sljedećim patofiziološkim mehanizmima: visceralna hipersenzitivnost, poremećaji motiliteta i centralni neuralni mehanizmi. U osoba koje imaju IBS terapija IPP-om često nije dovoljno uspješna, što je značajno za pacijenta, kao i za liječnika (20,21).

8. Poremećaj sna

Istraživanja povezana s pojavom simptoma GERB-a tijekom noći kod pacijenata koji su imali djelomični

terapijski odgovor na IPP pokazala su da je tijekom noći zastupljenija regurgitacija u odnosu na žgaravicu (22). Dokazano je da je GERB kod 46 % ispitanika utjecao na kvalitetu sna te je u 41 % uzrokovao buđenje i pokušaj smirivanja simptoma. Isto tako u više od 53 % slučajeva sutradan su pacijenti primjenjivali dijetetske mjere (23).

Podizanje uzglavlja kreveta za 20 cm u svega 6 dana u 63 % pacijenata smanjuje noćne tegobe GERB-a (24).

9. Anksioznost

Gastroenterološka istraživanja kao i psihijatrijske kliničke studije ukazuju na povezanost GERB-a i mentalnog zdravlja. Dokazano je da je kod osoba koje boluju od GERB-a povećana incidencija depresije, anksioznosti, neuroticizma i psihološkog distresa. Nekoliko je mogućih objašnjenja tih povezanosti. Kamolz i Velonovich smatraju da je uzrok u promjenama motiliteta jednjaka i odgovoru donjeg ezofagealnog sfinktera na stresore. Istraživanje provedeno u skupini žena ukazalo je da visceralna hipersenzitivnost često objašnjava preklapanje između pojavnosti žgaravice i sindroma nadražajnog crijeva (25,26).

Iako se malo zna o morfološkoj organizaciji serotonergičnih neurona u jednjaku, laboratorijska i klinička istraživanja su pokazala da serotonin, povezan s depresijom i anksioznosti, ima važnu ulogu u pokretljivosti jednjaka. Postoji vjerojatnost da prisustvo GERB-a potiče osjećaj depresivnosti ili anksioznosti ili da postoji skupina pacijenata koji su osjetljiviji na ove promjene raspoloženja. Ipak, ne postoje ni endoskopski dokazi koji bi ukazali koji su čimbenici refleksa značajno povezani s mentalnim bolestima.

Istraživanja su pokazala da su psihološka simptomatologija, poremećaji volje i anksiozni poremećaji u pozitivnoj korelaciji sa simptomima povezanim s GERB-om, međutim, potrebna su daljnja detaljnija istraživanja. U međuvremenu, holistički pristup u terapiji ovih stanja trebao bi poboljšati simptome i pokazati se financijski korisnim. S druge strane, studije su pokazale da su lijekovi koji se koriste u terapiji depresije i anksioznosti, kao što su trazodon i citalopram, učinkoviti i u ublažavanju ezofagealnih simptoma. Stoga, prepoznavanje čestog komorbiditeta GERB-a i poremećaja volje i anksioznih poremećaja moglo bi dovesti do olakšanja u izboru prave terapije (27).

LIJEČENJE BOLESNIKA KOJI BOLUJU OD GERB-a

Promjene načina življenja, odnosno navika i prehrane nisu ključni u terapiji GERB-a, ali su neizostavne (28). Savjetuje se ove nefarmakološke mjere:

1. smanjenje tjelesne težine,
2. prestanak konzumacije alkohola, gaziranih pića, kave i pušenje cigareta,
3. izbjegavanje uske odjeće,
4. izbjegavanje objeda 2-3 sata prije spavanja te spavanje s uzdignutim uzglavljem,
5. umjerena tjelovježba djeluje preventivno, ali pojačani fizički naponi nisu preporučljivi,
6. oprez s lijekovima koji smanjuju tlak donjeg ezofagealnog sfinktera (npr, diazepam, nifedipin, verapamil, teofilin i slični lijekovi) ili mogu oštetiti jednjak (acetilsalicilna kiselina i nesteroidni anti-reumatici),
7. uzimanje hrane s malo masti i manji obroci,
8. izbjegavanje hrane koja izaziva žgaravicu (vino, kisela hrana, čokolada, citrusi, kava, jaki čajevi, krastavci, rajčice, luk) (2,29,30).

FARMAKOLOŠKE MJERE UKLJUČUJU:

1. terapija IPP-om u trajanju od 8 tjedana. Premda nema značajnih razlika u djelovanju IPP-a (visoka preporuka, visoki stupanj dokaza) smatra se da je omeprazol kao brzo oslobađajući IPP učinkovitiji u kontroli noćne promjene pH želuca, osobito u prva četiri sata sna. Jedna studija je potvrdila značajnu učinkovitost lansoprazola u kontroli ezofagealnog pH i to u uzimanju terapije u bilo koje doba dana i neovisno o obroku (3,31);
2. najbolje je uzimanje jednom/dan, a u slučaju slabog terapijskog odgovora preporuka je uzeti IPP dva put/dan;
3. uzimanje IPP-a 30-60 minuta prije doručka je najbolji način za regulaciju pH želuca;
4. održavajuća terapija IPP-om preporuka je za osobe kod kojih se simptomi GERB-a ponovno pojavljuju nakon prekida s terapijom, a uzima se najmanja doza IPP-a;

5. terapija H2 antagonistima (ranitidin, famotidin, cimetidin) preporuča se kao održavajuća opcija kod osoba bez erozivnih promjena, osobito ako uz uzimanje navedene terapije imaju olakšanje simptoma žgaravice. Kod dijela pacijenata uz dnevnu dozu IPP-a preporuča se dodatak večernje doze H2 antagonistom (3,32,33).

ZAKLJUČAK

Prevalencija GERB-a u općoj populaciji iznosi 10-20 %, a tipični simptomi su žgaravica i regurgitacija. Međutim, u nekim slučajevima tipični simptomi nisu naglašeni već dominiraju ekstraesofagealne manifestacije refluksne bolesti. Široki je spektar kojim se prezentiraju ekstraesofagealne manifestacije GERB-a, a najčešći su kašalj, astma i kronični laringitis. Uobičajeni dijagnostički testovi kao što su ezofagogastoskopija, 24-satni pH monitoring imaju manju specifičnost i senzitivnost za dokazivanje GERB-a, dok za razliku od njih pouzdanijom se pokazala empirijska primjena inhibitora protonske pumpe.

L I T E R A T U R A

1. Sawaya RA, Macgill A, Parkman HP, Friedenberg FK. Use of the Montreal Global Definition as an Assessment of Quality of Life in Reflux Disease. *Dis Esophagus* 2012; 25: 477-83.
2. Yuksel ES, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly* 2012; 142. doi:10.4414/smw.2012.13544.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28.
4. Loffeld RJLF, Liberov B, Dekkers PED. The changing prevalence of upper gastrointestinal endoscopic diagnoses: a single-centre study. *Neth J Med* 2012; 70: 222-6.
5. Kahrilos PJ, Smith JA, Discipingatis PV. A Causal Relationship Between Cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) Has Been Established: a Pro/Con debate. *Lung* 2014; 192: 39-46.
6. Altomare A, Guarino MPL, Cocca S, Emerenziani S, Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6523-8.
7. Kim J, Lee JH, Kim Y i sur. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 51.
8. Vela MF, Kramer JR, Richardson PA, Dodge R, El-Serag H. Poor Sleep Quality and Obstructive Sleep Apnea in Patients

with GERD and Barrett's Esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 346-52.

9. Lim CH, Choi MG, Baeg MK i sur. Symptom Characteristics and Psychosomatic Profiles in Different Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2014; 8: 165-9.

10. Tan BK, Chandra RK, Pollak J i sur. Incidence and associated pre-morbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1350-60.

11. Yilmaz T, Bajin MD, Gunaydin RO, Ozer S, Sozen T. Laryngopharyngeal reflux and *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8964-70.

12. Saruc M, Aksoy EA, Vardereleli E i sur. Risk factors for laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1189-94.

13. McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 143-50.

14. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterised by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32: 66-74.

15. Floria M, Drug VL. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3154-56.

16. Roman C, des Varannes B, Muresan L, Picos A, Dumitrascu DL. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9592-9.

17. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol* 2012; 35: 180-6. doi: 10.1002/clc.21969.

18. Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3085-92.

19. Dundar A, Sengun A. Dental approach to erosive tooth wear in gastroesophageal reflux disease. *Afr Health Sci* 2014; 14: 481-6.

20. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL i sur. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 162-9. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.

21. de Bartoli N, Martinucci I, Bellini M i sur. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5787-97.

22. Ryden A, Martin M, Halling K, Niklasson A. Night-time symptoms and their impact on sleep in patients with gastroesophageal reflux disease who have a partial response to proton pump inhibitors: a qualitative patient interview study. *Patient* 2013; 6: 307-14. doi: 10.1007/s40271-013-0024-1.

23. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA i sur. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1078-82.

24. Moayyedi P, Hunt R, Armstrong D, Lei Y, Bukoski M, White R. The impact of intensifying acid suppression on sleep disturbance related to gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 730-7.
25. Sanna L, Stuart AL, Berk M, Pasco JA, Giraldi P, Williams LJ. Gastro oesophageal reflux disease (GORD)-related symptoms and its association with mood and anxiety disorders and psychological symptomatology: a population-based study in women. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 194.
26. Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002; 15: 199-203. doi: 10.1046/j.1442-2050.2002.00261.
27. Dorval E, Rey JF, Soufflet C, Halling K, Barthelemy P. Perspectives on gastroesophageal reflux disease in primary care: the REFLEX study of patient-physician agreement. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 25.
28. Ponce J, Garringues V, Agreus L i sur. Structered management strategy based on the Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) Questionnaire (GerdQ) vs. usual primary care for GERD: pooled analysis of five cluster-randomised European studies. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 897-905.
29. Dibley LB, MPhil RN, Norton C, Jones R. Non-pharmacological intervention for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Br J Gen Pract* 2010; 60: e459-e465.
30. Malnick SDH, Melzer E, Attali M, Duek G, Yahav J. *Helicobacter pylori*: Friend or foe? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 8979-85.
31. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC i sur. Clinical trials:healing of erosive oesophagitis with dexlansoprasole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation-results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 731-41.
32. Ferreira CT, de Carvalho E, Sdepanian VL, de Moraes MB, Viera MC, Silva VR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J Pediatr* 2014; 90: 105-18.
33. Rey E, Barcelo M, Zapardiel J, Sobreviela E, Munoz M, Diaz-Rubio M. Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition? *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 17.

SUMMARY

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – A MULTIFACETED DISEASE

N. BAŠIĆ-MARKOVIĆ, R. MARKOVIĆ¹, I. DIMINIĆ-LISICA¹ and N. RADOŠEVIĆ-QUADRANTI²

*Specialist Family Medicine Office, ¹University School of Medicine, and
²Primorje Gorski Kotar County, Community Health Department, Rijeka, Croatia*

Gastric content reflux to the esophagus is a physiological phenomenon that occasionally occurs after meal. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a state that appears when the quantity of gastric content surpasses its physiological elimination from the esophagus and causes difficulties with or without associated esophageal mucosa damage, as well as alarming symptoms. The symptoms are defined as alarming if they disturb the patient's well-being and are the reason for a visit to the physician. The prevalence of GERD in the Western world is 10%-20% and is based on the estimation of the heartburn incidence as the leading symptom. The dominant symptoms are heartburn and regurgitation, especially after a heavy meal, and are highly specific for GERD. Extraesophageal reflux disease represents a wide range of symptoms connected to the upper and lower respiratory system, such as cough, laryngitis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hoarseness, sinusitis-postnasal drip syndrome, otitis media, recurrent pneumonia and laryngeal carcinoma. The following tests are used in the reflux differential diagnosis: esophagogastrosopy, laryngoscopy and 24-hour pH monitoring. Patients suspected to suffer from GERD are initially treated with empirical proton pump inhibitor therapy twice a day for one to two months.

Key words: gastroesophageal reflux disease, extraesophageal reflux disease, proton pump inhibitors