

Gastroezofagealna refluksna bolest

Gastroesophageal Reflux Disease

Roland Pulanić

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) česta je bolest, poglavito zapadne populacije, sa spektrom simptoma i znakova bolesti nastalih refluksom sadržaja želuca i dvanaesnika u jednjak, usta i dišne putove. GERB bitno remeti kvalitetu života oboljelih, što mu daje važnost i sa socioekonomskog stajališta. Unatoč visokoj učestalosti GERB-a i kronicitetu bolesti, mortalitet je nizak. Razlog zašto ta u osnovi benigna bolest pobuđuje sve veći interes leži u činjenici da postoji snažna uzročna veza između GERB-a i pojave adenokarcinoma jednjaka te bolesti ekstrezoefagealnih organa poput astme, laringitisa, otitisa, sinusitisa, apneje u snu i sl. Nekompetentna antirefluksna barijera, nastala disrupcijom uz razvoj hiatalne hernije ili zbog tranzitorne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka, dominantan je uzrok nastanka GERB-a. Astma, kronični kašalj ili laringitis kao najčešći ekstrezoefagealni oblici GERB-a nastaju izravnim oštećenjem sluznice kiselinom i pepsinom, mikroaspiracijom ili vagusnim refleksnim mehanizmom. Dijagnoza GERB-a postavlja se na temelju anamneze, endoskopskog pregleda, a u određenim slučajevima i pH-metrijom. Važnu komplikaciju GERB-a, Barrettov jednjak, otkrivamo endoskopskim putem i potvrđujemo histološkim pregledom uzoraka promijenjene sluznice jednjaka. Kako je GERB bolest ovisna o kiselini, najbolji terapijski učinak imaju inhibitori protonske pumpe. Primjenjuju se inicijalno ili "na zahtjev" ili pak dugotrajno, što ovisi o težini GERB-a, endoskopskom nalazu i oštećenju ekstrezoefagealnih organa. S obzirom na to da neće u svih bolesnika s Barrettovim jednjakom nastati adenokarcinom, potrebno je otkriti one bolesnike koji imaju visok rizik od nastanka tog karcinoma. Možda će pomoći otkrivanje molekularnih biljega. Za sada nema općeprihvaćenog stava o indikaciji za kirurško liječenje GERB-a. Općenito, kirurška terapija, najbolje laparoskopska fundoplikacija u rukama iskusnih kirurga u velikim centrima, daje dobre rezultate. Ta je terapija ograničena na strogo selekcionirane bolesnike. Endoskopska ili endoluminalna antirefluksna terapija u eksperimentalnoj je fazi i tek će dobro kontrolirane studije potvrditi uspjehnost tih metoda u rješavanju GERB-a.

Ključne riječi: gastroezofagealna refluksna bolest, epidemiologija, patofiziologija, dijagnoza, terapija

Summary Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common illness, especially in western population, with a spectrum of symptoms and signs produced by the gastric and duodenal content reflux to the esophagus, mouth and airways. GERD causes considerable impairment of the patient's quality of life thus posing a socioeconomic problem. The mortality rate is low in spite of the high prevalence and chronic course of GERD. The ever growing interest in this basically benign disease is underlain by the strong causal relationship of GERD with the occurrence of esophageal adenocarcinoma and extraesophageal organ diseases such as asthma, laryngitis, otitis, sinusitis, sleep apnea, etc. GERD is predominantly caused by incompetent antireflux barrier due to disruption with the development of hiatal hernia, or transitory relaxation of lower esophageal sphincter. Asthma, chronic cough or laryngitis, as the most common extraesophageal forms of GERD, occur due to direct mucosal damage by acid and pepsin, microaspiration or vagal reflex mechanism. The diagnosis of GERD is based on history data, endoscopy, and in some cases pH metry. Barrett's esophagus, as a major complication of GERD, is detected by endoscopy and verified by histology of esophageal mucosal lesions. As GERD is an acid dependent disease, proton pump inhibitors produce the best therapeutic effects. These agents are used initially or "on demand" or at long term, depending on GERD severity, endoscopic finding and extraesophageal organ lesions. As not all patients with Barrett's esophagus will develop adenocarcinoma, those at a high risk should be timely identified. Discovery of the respective molecular markers may potentially help in this issue. At present, there is no consensus on the indications for operative treatment of GERD. Operative therapy, preferably laparoscopic fundoplication performed by experienced surgeons at large centers, generally produces favorable results. This therapy is reserved for strictly selected patients. Endoscopic or endoluminal antireflux therapy is in the experimental phase, and the success of these methods in the management of GERD can only be confirmed by properly controlled studies.

Key words: gastroesophageal reflux disease, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, therapy

Definicija

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) patološko je stanje uzrokovano vraćanjem sadržaja želuca i dvanaesnika u jednjak, usta i dišne puteve s različitim spektrom simptoma i znakova bolesti. Simptomi i znakovi refluksne bolesti različite su jačine i uvijek ne koreliraju s oštećenjem sluznice jednjaka. Mnoge osobe s refluksnim simptomima imaju bitno poremećenu kvalitetu života.

Učestalost gastroezofagealne refluksne bolesti

Početkom 20. stoljeća GERB je bio gotovo nepoznat. Tridesetih godina dvadesetog stoljeća u medicinskoj je literaturi bilo zabilježeno tek stotinjak primjera bolesti jednjaka zbog vraćanja želučanog sadržaja. No, zadnjih nekoliko desetaka godina vlada velik interes za tu bolest, koja je česta u bijelaca muškoga spola, a rjeđa u crnaca. Podaci upućuju na to da ona, poglavito u zapadnom svijetu, doseže gotovo epidemijske razmjere, dok je u nerazvijenim zemljama relativno slabije prisutna. Ti se podaci razlikuju od zemlje do zemlje, a rezultat su ozbiljnosti shvaćanja tegoba ne samo od liječnika nego i od samih bolesnika.

Problem dobivanja stvarne slike bolesti jest u tome što se ne javljaju svi bolesnici liječniku zbog refluksnih simptoma ili što samostalno pokušavaju riješiti tegobe uzimanjem najčešće antacida ili antisekretornih lijekova koji se nalaze u slobodnoj prodaji (over-the-counter /OTC/ lijekovi). Prema koncepciji "sante leda", 46% osoba sa simptomima GERB-a ne traži liječničku pomoć, 44% osoba se javlja liječniku primarne zdravstvene zaštite, a 10% specijalistu gastroenterologu koji najčešće indicira endoskopski pregled (1). Pri endoskopskom pregledu pronalazi se 0,4% adenokarcinoma jednjaka i 1,7% slučajeva Barrettova jednjaka.

U zapadnom se svijetu simptomi GERB-a pojavljuju u 20% do 40% inače zdrave populacije, a dnevna pojava žgaravice javlja se u 20% odraslih (2). Tako oko 44% odraslih stanovnika u SAD-u ima žgaravicu bar jedanput na mjesec, a oko 7% ima erozivni ezofagitis (3). Simptomi GERB-a javljaju se u oko 21% odraslih Šveđana, dok svakodnevnu pojavu žgaravice ima 9% Finaca odnosno njih 15% tjedno i 21% mjesečno. Naša je skupina analizirala bolesnike u tri doma zdravlja u gradu Zagrebu, koji skrbe o 2.300 osoba (osobni podaci). Od ukupnog broja osoba koje pripadaju navedenim domovima, njih 6% je imalo bar jedanput na tjedan žgaravicu ili regurgitaciju, a njih 25% je bar jedanput na mjesec imalo iste simptome. Pojava GERB-a s komplikacijama raste osobito nakon 40. godine života, i to najčešće u muškaraca. Tako u oko 5% bolesnika s GERB-om nastaju ulceracije jednjaka, strikture u 4% do 20%, a Barrettov jednjak u 8% do 20% bolesnika (4).

Unatoč visokoj učestalosti GERB-a i kronicitetu bolesti mortalitet je nizak. Razlog zašto ta u osnovi benigna bolest pobuđuje sve veći interes leži u činjenici da postoji snažna uzročna veza između GERB-a i značajne pojave adenokarcinoma jednjaka. Što su češći, teži i dugotrajniji

simptomi GERB-a, to je veći rizik od nastanka adenokarcinoma. Računa se da će godišnje u oko 0,5% bolesnika s Barrettovim jednjakom nastati adenokarcinom (5, 6). Isto tako, zanimanje pobuđuju i ekstraesofagealni simptomi refluksne bolesti.

Patofiziologija gastroezofagealne refluksne bolesti

Sluznica jednjaka posjeduje nekoliko morfoloških i fizioloških obrambenih mehanizama protiv acidifikacije stanica jednjaka.

Fiziološku obranu dijelimo u *preepitelnu*, *epitelnu* i *postepitelnu* (4, 7).

Eksperimentalni podaci pokazuju da je preepitelna obrana, sluz i bikarbonati te protektivni trofički čimbenici kao epidermalni faktor rasta i prostaglandin E2, slabije razvijena u jednjaku, a pH-gradijent je minimalan ili ga nema. Tako obrana ovisi o integritetu epitela, koji je višeslojni pločast.

Epitelna barijera jednjaka ne funkcionira na osnovi čvrste veze između jednog sloja stanica (tight junction) kao u ostalim dijelovima GI trakta, nego na osnovi više slojeva pločastog epitela. Kada se oštete površni slojevi pločastog epitela, ostali slojevi mnogo teže održavaju barijeru.

Povratna difuzija u jednjak dospelog vodikova iona kontrolirana je s dva pH-aktivna ionska izmjenjivača koji se nalaze na staničnoj membrani. Tako odstranjen vodikov ion neutralizira se bikarbonatima u krvi. Osim opskrbe jednjaka kisikom i hranjivim tvarima potrebnim za metaboličke procese, krv raspoređuje bikarbonate u intracelularni prostor. Kada se poveća acidifikacija jednjaka, povećava se i protok krvi. Dakle, postepitelnu barijeru čini dobra opskrba jednjaka krvlju.

Donji sfinkter jednjaka ima važnu ulogu u patofiziologiji GERB-a (6, 7). Taj mišić zajedno s intraabdominalnim dijelom jednjaka, dijafragmalnim nitima, frenoezofagealnim ligamentom i Hisovim kutom predstavlja antirefluksnu barijeru. Tlak donjeg sfinktera jednjaka je od 10 do 30 mmHg i viši je od tlaka želuca koji je 10 mmHg. Gutanje hrane provocira propulzivnu peristaltiku jednjaka, a kompleksan antirefluksni sustav otvara se i odmah zatvara do sljedećeg prolaska hrane odnosno peristaltičkog vala.

Donji sfinkter jednjaka svakim se gutanjem pomiče za oko 2 cm (4). Za njegovu anatomsku stabilizaciju važan je frenoezofagealni ligament. Naime, tim je ligamentom distalni dio jednjaka vezan za dijafragmu. Svakim gutanjem skraćuje se frenoezofagealni ligament, a njegove elastične niti, nakon gutanja, vraćaju sfinkter i prijelaz cilindričnog epitela želuca u višeslojni pločasti epitel jednjaka, takozvanu "Z"-liniju, u normalnu poziciju. Ti stalni pokreti mogu dovesti do oštećenja i degeneracije frenoezofagealnog ligamenta tijekom života.

Nekompetentna antirefluksna barijera

Tri su pretpostavke nastanka nekompetentne antirefluksne barijere. Prva, prirođena, upućuje na to da je nedovoljno razvijena antirefluksna barijera. U trećine osoba genski čimbenici uzrokuju neurološku disfunkciju donjeg sfinktera jednjaka (8). Druga pretpostavka uključuje akutnu traumu abdomena ili toraksa poput prometne nesreće (volan), udaraca u trbuh, nepravilnog dizanja teških tereta ili ekstremnog istezanja kod sportaša, što oštećuje antirefluksnu barijeru. Treća pak pretpostavka upozorava na kroničnu traumu, postupno slabljenje antirefluksne barijere nepravilnim načinom življenja što uključuje položaj tijela (često sagnut, sjedeći), odjeću (uska odjeća, steznici), prehranu s malo balastnih tvari i sl.

Disrupcija antirefluksne barijere može dovesti do nastanka hijatalne hernije (1, 4). Ona otežava normalno pražnjenje jednjaka zbog čega je produženo vrijeme izloženosti sluznice jednjaka kiselini poglavito u ležećem položaju. Smatra se da tako nastala hijatalna hernija ima važnu ulogu u patogenezi GERB-a u oko 90% slučajeva. Ona nije inicijalni uzrok nastanka bolesti, ali je važna u održavanju bolesti odnosno njezina kroniciteta.

Novija istraživanja upućuju na to da GERB može nastati i bez prisutnoga hipotoničnog sfinktera i hijatalne hernije. Glavni uzročni čimbenik u tom je slučaju tranzitorna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka (TRDSJ) (9). Ta relaksacija nastaje bez prethodne kontrakcije farinksa i bez propulzivne peristaltike jednjaka i traje između 30 do 60 sekundi. U mnogih bolesnika s blagim oblikom GERB-a upravo je TRDSJ donjeg sfinktera jednjaka odgovorni čimbenik nastanka tegoba (10). Tu važnu ulogu imaju GABA (gama-aminomaslačna kiselina), atropin, antagonisti kolecistokinina A, morfin i nitrozni oksid. Prokinetički lijekovi nemaju učinka na TRDSJ. No, baklofen, GABA-B-agonist, poboljšava bazalni tlak donjeg sfinktera jednjaka i smanjuje epizode kiselog refluksa za 40% do 42%.

Osim navedenoga, mnogi bolesnici s GERB-om imaju periode smanjenog tlaka sfinktera što ovisi o uzimanju hrane, lijekovima ili položaju tijela. Tako distenzija želuca, masna hrana, čokolada, kofein, alkohol, pušenje te neki lijekovi, poglavito blokatori kalcijevih kanala i benzodiazepini, mogu smanjiti tlak donjeg sfinktera jednjaka (11). Kada je smanjen tonus donjeg sfinktera jednjaka, nagli porast intraabdominalnog tlaka, ovisno o dnevnoj aktivnosti, može dovesti do refluksa.

Osim inkompetentnog donjeg ezofagealnog sfinktera, odnosno antirefluksne barijere, važno je istaknuti ulogu pilorusa i propulzivne želučane peristaltike. Nedostatna relaksacija pilorusa i neadekvatna koordinacija želučanih peristaltičkih valova sa zatvaranjem donjeg sfinktera jednjaka i otvaranjem pilorusa pridonose nastanku refluksa (6). Konačno, danas znamo da debele osobe često imaju GERB (12, 13). Razlog tomu jest povećana senzitivnost jednjaka na kiselinu u debelih osoba, češća pojava hijatalne hernije, povišen intraabdominalni tlak s većim gastroezofagealnim tlačnim gradijentom te abnormalnost živca vagusa u debelih osoba koja povećava izlučivanje žuči i enzima gušterače. Zbog toga je sastav želučanog sadržaja, koji

dospije u jednjak, toksičniji za sluznicu jednjaka. Povećan indeks tjelesne mase (body mass index) može biti povezan sa simptomima GERB-a neovisno o dijeti i tjelesnome naporu.

Oštećenje sluznice jednjaka refluksom. Kada bilo kojim putem nastane refluks želučanog sadržaja u jednjak, vrijeme u kojem sluznica jednjaka ostaje izložena tom sadržaju kod pH <4 naziva se vrijeme eliminacije kiseline (acid clearance time). Odstranjenje dospeloga kiselog želučanog sadržaja započinje peristaltikom jednjaka, a završava titracijom rezidualne kiseline bikarbonatima progutane sline. Oko 7 ml sline neutralizira 0,1 N HCl, a uobičajena salivacija je 0,5-1 ml/min (4). Kako je smanjeno izlučivanje sline tijekom noći, smanjena je neutralizacija dospeloga kiselog sadržaja.

Razvoj upale sluznice jednjaka na staničnoj razini rezultat je difuzije vodikova iona u sluznicu s acidifikacijom stanica i nekrozom. Važno je napomenuti da te promjene nisu posljedica povećanog izlučivanja kiseline, nego produžene izloženosti sluznice jednjaka želučanom sadržaju. Većoj osjetljivosti sluznice jednjaka na kiselinu pridonose pepsin, žučne kiseline, tripsin i hiperosmolarna hrana (4). Pepsin oštećuje integritet mukozne barijere ako je pH jednjaka nizak, a žučne soli dospjele putem duodenogastričnog refluksa u jednjak kod koncentracije 1-20 mmol/L povećavaju apsorpciju vodikova iona i oštećenje sluznice jednjaka. Te tvari oštećuju i preepitelnu barijeru. Postepeno se gubi transmukozna električna razlika potencijala, a nakon kraćeg vremena dolazi do dilatacije intercelularnih prostora, veće izloženosti dubljih slojeva epitela želučanom sadržaju što je početak sloma mukozne barijere jednjaka. Kasnije, ovisno o vremenu, nastaje upala sluznice jednjaka i nekroza stanica.

Kronični refluks može dovesti do Barrettova jednjaka, odnosno metaplastičnih promjena nastalih pretvorbom višeslojnoga pločastog epitela u jednostavan cilindrični epitel (14). Vjerojatno kronična izloženost donjeg dijela jednjaka želučanom sadržaju rezultira adaptivnom zamjenom višeslojnoga pločastog epitela puno otpornijim jednostavnim cilindričnim epitelom. Specijalizirana intestinalna metaplazija (SIM), koja je jedna od osobina Barrettova jednjaka, jest nepotpuna intestinalizacija cilindričnog epitela s apsorptivnim stanicama intestinalnog tipa koje se nalaze između cilindričnih stanica želučanog tipa u jednjaku. SIM je sklon nastanku displazije i razvoja adenokarcinoma jednjaka (15). Neoplastična transformacija Barrettova jednjaka je važna, ali rijetka komplikacija GERB-a. Displazija cilindričnog epitela i neoplastička proliferacija epitela prekursori su nastanka adenokarcinoma u sekvenci metaplastični cilindrični epitel-intestinalna metaplazija-displazija-adenokarcinom.

Helicobacter pylori i refluksna bolest

Zanimljiv je odnos bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i refluksne bolesti. Zadnjih 25 godina opažen je porast prevalencije GERB-a i adenokarcinoma jednjaka, a pad prevalencije ulkusa dvanaesnika i karcinoma želuca u razvijenim

zemljama (4, 16). Podaci upućuju na to da je prevalencija infekcije bakterijom *H. pylori* u bolesnika s GERB-om niža i iznosi 39% u odnosu na kontrolnu skupinu gdje je 50%, a u onih s Barrettovim jednjakom ta je prevalencija još niža i iznosi oko 30%. Obratno, *H. pylori*-pozitivni bolesnici imaju blaže oblike GERB-a, manje Barrettova jednjaka i striktura jednjaka u odnosu na one koji su *H. pylori*-negativni. Cag A-pozitivni sojevi *H. pylori*, čini se, imaju protektivniju ulogu u nastanku GERB-a i komplikacija nego Cag A-negativni sojevi bakterije (17).

Tu zaštitnu ulogu *H. pylori* u nastanku GERB-a moguće je objasniti smanjenom želučanom sposobnosti izlučivanja kiseline i neutralizacijom kiseline. Tvari koje izlučuje *H. pylori* kao neki amini te poglavito bakterijom nastali amonijak neutraliziraju želučanu kiselinu, a intramuralna povratna difuzija H⁺-iona i propuštanje bikarbonata iz upalno promijenjene sluznice u lumen želuca smanjuju pH želuca. S druge strane korpusni gastritis ili pangastritis nastali zbog infekcije bakterijom i koji zahvaćaju oksintički dio želuca, smanjuju izlučivanje H⁺-iona.

To je važno znati zbog planiranja dugotrajnog liječenja GERB-a. Dugotrajna terapija GERB-a inhibitorima protonске pumpe (IPP) bolesnika s pozitivnim *H. pylori* može pogoršati korpusni gastritis. Ta antisekretorna terapija mijenja naseljenost *H. pylori*, i to od antruma, preko korpusa prema fundusu želuca. Smanjenim izlučivanjem kiseline zbog dugotrajnog liječenja IPP-om omogućena je takva kolonizacija i dublja penetracija bakterije u želučane žlijezde s razvojem atrofičnoga gastritisa, što predstavlja ozbiljan rizik od nastanka želučanog karcinoma. Zato predlažemo eradikaciju bakterije *H. pylori*, poglavito mlađim bolesnicima, ako planiramo dugotrajnu terapiju IPP-om (18).

Simptomi i znakovi gastroezofagealne refluksne bolesti

Širok je spektar simptoma i znakova refluksne bolesti i visoka je prevalencija endoskopski negativnog GERB-a. Sve to otežava jasan dijagnostički i terapijski pristup refluksnoj bolesti. Zato je predložen "refluksni upitnik" (ReQuest™ – The Reflux Questionnaire, self-assessed questionnaire) osmišljen kao jednostavna i učinkovita metoda samostalne ocjene refluksnih simptoma i evaluacije simptoma tijekom terapije (19). Podijeljen je u sedam dijelova u kojima se opisuju opće stanje, pojava kiseline u jednjaku, tegobe od strane gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava, nauzeja, smetnje sna i druge smetnje. Upitnik se brzo ispunjava. Kraća verzija testa traje 5 minuta, a duža 20 minuta. No, psihometrijske osobine testa tek se moraju potvrditi multicentričkim i multinacionalnim kliničkim pokusima.

Općenito, simptome i znakove bolesti dijelimo na **tipične**, **atipične** i **ekstraefagealne**. No, teškoće u semantici i reproducibilnosti simptoma zahtijevaju standardizaciju definicija različitih simptoma povezanih s refluksom te procjenu njihove težine. Naime, postoji nesklad između opisa i naziva različitih simptoma u različitim zemljama te

nedostatak reproducibilnosti parametara kojima procjenjujemo težinu i ekstenziju bolesti, ali i uspjeh liječenja, što otežava izvedbu i usporedbu kliničkih studija. Spomenuti ReQuest™ trebao bi pomoći u rješavanju tih problema.

Tipični simptomi gastroezofagealne refluksne bolesti

Za sada žgaravicu, češće udruženu s regurgitacijom, smatramo tipičnim simptomom bolesti. Ako je žgaravica vodeći ili jedini simptom, smatramo da se radi o GERB-u u više od 75% bolesnika. Naime, u nedostatku "zlatnog standarda" za dijagnozu GERB-a je pojava žgaravice, kao jedinog ili vodećeg simptoma i bez alarmantnih simptoma, dostatna za dijagnozu refluksne bolesti (20, 21). Što je duža izloženost donjeg dijela jednjaka želučanoj kiselini i što je niži pH refluksnog sadržaja, to su simptomi refluksne bolesti teži. Kritična vrijednost kiseline u jednjaku, kod koje se javlja bol, jest pH 4. Žgaravica, kao temeljni simptom, ostaje prisutna i više godina, ali s periodima potpunog nestanka.

Svako vraćanje želučanog sadržaja u jednjak, premda izaziva simptome u najvećeg broja ljudi, ne mora dovesti do upalnih promjena jednjaka i daljnjih komplikacija. U tom slučaju rabi se naziv endoskopski negativan GERB (ENRB) ili neerozivni GERB (NERB). Taj je oblik refluksne bolesti i najčešći, nastaje u više od 70% osoba. Na temelju mjerenja pH jednjaka osobe s NERB-om dijele se u tri skupine: skupina s abnormalnim pH jednjaka i mikroskopskim ezofagitisom, druga skupina s normalnim vremenom izloženosti jednjaka kiselini, ali sa simptomima refluksa povezanim s pojavom kiseline u jednjaku (pozitivan indeks simptoma) što upućuje na hipersenzitivan jednjak i treća skupina s klasičnim simptomima refluksa, ali s normalnom izloženosti jednjaka kiselini i s negativnim indeksom simptoma (simptomi nisu povezani ili su rijetko povezani s pojavom kiseline u jednjaku što upućuje na funkcionalnu žgaravicu) (20). Prve dvije skupine dobro reagiraju na terapiju IPP-om ili na kiruršku terapiju, dok treća skupina slabo reagira ili uopće ne reagira na terapiju.

Srednje težak do težak oblik je onaj s pojavom erozija, ulkusa i striktura jednjaka te Barrettova jednjaka. Računa se da će 5% do 30% bolesnika sa znakovima refluksne bolesti imati ezofagitis, erozivnu refluksnu bolest (ERB), što ovisi o promatranoj populaciji; omjer je različit u populaciji razvijenih i nerazvijenih zemalja, između bijelaca, u kojih je GERB češći i crnaca u kojih je rijedak te hospitaliziranih bolesnika i onih u općoj populaciji.

Kada nastanu teške promjene u jednjaku, žgaravica je minimalna ili je uopće nema. To upućuje na zaključak da žgaravica, kao tipičan simptom GERB-a, nije pokazatelj postojanja organskih promjena u jednjaku niti težine tih promjena. Doista, žgaravica ne mora biti prisutna u bolesnika s težim i teškim oblicima ezofagitisa, a oko 25% bolesnika s Barrettovim jednjakom nema simptome GERB-a (4, 20).

Važno je istaknuti noćni GERB. Taj oblik refluksne bolesti istražuje se odnedavna. Osam od 10 bolesnika sa

žgaravicom ima noćne simptome GERB-a. Prema Galupovoj anketi 79% ispitanika ima noćnu žgaravicu (22). Sedamdest pet posto osoba s noćnim simptomima ima poremećen san i otežanu dnevnu aktivnost. Noćni je refluks češće povezan s težim oblicima ezofagitisa. U osoba s noćnim GERB-om rizik od nastanka adenokarcinoma jednjaka 11 puta je viši u odnosu na one bez noćnih simptoma. Nekoliko je razloga tomu: 1. noću je produžen kontakt jednjaka s kiselinom, 2. usporena je peristaltika jednjaka, 3. rijetko je gutanje, 4. slabije je izlučivanje sline.

Atipični simptomi GERB-a i komplikacije refluksne bolesti

Iako se žgaravica smatra tipičnim znakom refluksne bolesti, liječnik uvijek mora razmišljati i o nekim drugim bolestima i komplikacijama. Na tablici 1. prikazane su bolesti koje mogu biti povezane s refluksom. Ako su refluksni simptomi povezani s bolima u trbuhu ili s intestinalnim simptomima, najčešće se radi o dispepsiji. U 40% do 50% slučajeva su dispeptički simptomi kombinirani s onima od strane gornjega gastrointestinalnog sustava; simptomi iritabilnog crijevnog sindroma s GERB-om i neulkusnom dispepsijom. GERB i dispepsija u mlađih osoba bez alarmantnih simptoma upućuju na funkcionalne smetnje.

Tablica 1. Bolesti koje mogu biti povezane s GERB-om

Bolest	Mehanizam nastanka simptoma
Debljina	Porast intraabdominalnog tlaka.
Trudnoća	Porast intraabdominalnog tlaka i smanjen tlak donjeg sfinktera jednjaka djelovanjem estrogena.
Koronarna bolest	Terapija nitratima i antagonistima kalcija koji smanjuju tlak donjeg sfinktera jednjaka.
Šećerna bolest	Produženo pražnjenje želuca – autonomna neuropatija.
Duodenalni vrijed i/ili bulbostenoz	Preklapanje simptoma ili otežano pražnjenje želuca zbog stenoze.
Karcinom želuca ili kardije	Otežano pražnjenje želuca i jednjaka (zadržavanje hrane u jednjaku).
Reumatoidni artritis i degenerativne zglobove promjene	Terapija nesteroidnim antireumaticima i oštećenje sluznice jednjaka.
Sicca sindrom	Smanjena salivacija i eliminacija sadržaja jednjaka te neutralizacija kiseline.
Sistemska skleroza i CRST sindrom	Smanjena peristaltika i eliminacija sadržaja iz jednjaka.
Ahalazija (miotomija ili dilatacija)	Disrupcija antirefluksne barijere.
Zollinger-Ellisonov sindrom	Pojačano izlučivanje kiseline.

Boli iza prsne kosti, koje se također opisuju kao pečenje ili stiskanje mogu biti povezane s koronarnom bolesti, spazmima jednjaka, ahalazijom i karcinomom jednjaka ili gornjeg dijela želuca. Razlikovanje srčanih boli od onih u jednjaku može biti teško jer ih uzrokuju tjelesni naponi i emocionalni stres (20). U tim slučajevima kardiološka obrada obično ne upućuje na koronarnu bolest.

25% do 50% bolesnika tuži se na globus sindrom, opisan kao “knedl” u grlu koji ne ometa gutanje, ali iritira bolesnika. Otežano i bolno gutanje, odinofagija, javlja se u oko trećine bolesnika s refluksnom bolesti (21). Kako ti simptomi mogu biti uzrokovani i organskim promjenama jednjaka, kao što su jaka upala, suženje ili karcinom jednjaka, obavezan je liječnički pregled s endoskopskom pretragom. Svakako je važno prepoznati alarmantne simptome refluksne bolesti koje ima oko 10% bolesnika s GERB-om (tablica 2). To su disfagija i krvarenje, a endoskopski nalaz upućuje na erozivni ezofagitis, ulkuse jednjaka ili karcinom kada se javlja i gubitak tjelesne težine. Međutim, unatoč disfagiji endoskopski nalaz može biti i negativan. Računa se da je prevalencija jednostavne i povremene disfagije oko 4,3% u općoj populaciji (4).

Tablica 2. Alarmantni simptomi kod GERB-a

Disfagija	Anemija
Gubitak tjelesne težine	Krvarenje

Barrettov jednjak, nazvan prema engleskom kirurgu Barrettu koji ga je prvi opisao 1950. godine, karakterizira zamjena višeslojnoga pločastog epitela donjeg dijela jednjaka cilindričnim epitelom. U vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti, prosječna dob bolesnika je oko 55 godina. Prevalencija klinički dijagnosticiranog Barrettova jednjaka je 22,6/100.000 populacije, a kod autopsije 376/100.000, što je oko 21 puta više (23). Oko 25% bolesnika nema simptome refluksne bolesti i u njih je Barrettov jednjak slučajno otkriven pri endoskopskoj pretrazi učinjenoj iz drugih razloga. Barrettov jednjak obično se opisuje s češćim kratkim segmentom, kada se metaplastični epitel nalazi na udaljenosti manjoj od 3 cm od anatomskoga gastroezofagealnog spoja i granice između višeslojnoga pločastog i cilindričnog epitela te dugim segmentom kada je ta udaljenost veća od 3 cm (15). No, moguć je i “ultra-kratki” segment koji se nalazi u samoj “Z“-liniji. Predložen je i drugi opis Barrettova jednjaka, takozvani praški C i M endoskopski kriterij prikazan u Pragu na *United European Gastroenterology Week* 2004. godine. Tu se opisuju cirkumferencija (C) i maksimalna (M) ekstenzija cilindričnog epitela. Taj će se opis Barrettova jednjaka morati potvrditi u praksi.

Dugi segment Barrettova jednjaka nalazi se u 10% do 15% bolesnika. Kratak segment nosi manji rizik od nastanka adenokarcinoma, i to 5% do 10%, ali kako se on češće nalazi, to je i više karcinoma u tom području. Bolesnici s Barrettovim jednjakom imaju od 30 do 125 puta veći rizik od nastanka adenokarcinoma jednjaka u usporedbi s općom populacijom. Kako je već navedeno učestalost raz-

voja adenokarcinoma jednjaka u bolesnika s Barrettovim jednjakom je 0,5% na godinu (5, 6). Treba upozoriti da se najveći broj adenokarcinoma jednjaka otkriva *de novo*, u bolesnika koji nisu imali prethodno otkriven Barrettov jednjak ili on nije bio prisutan u trenu otkrivanja karcinoma (6). To upozorava na važnost praćenja bolesnika s GERB-om i Barrettovim jednjakom. Učestalost adenokarcinoma jednjaka u razvijenim zemljama je u porastu pa treba istaknuti da podaci upućuju na to da je razlog tomu neprepoznata, podcijenjena ili nedovoljno liječena kronična refluksna bolest.

Striktura jednjaka je komplikacija teškog oblika refluksne bolesti. Benigna striktura jednjaka nalazi se u oko trećine bolesnika s Barrettovim jednjakom. Obično nastaje na spoju sluznica jednjaka i želuca, u "Z"-liniji, a uzrokuje blagu stenozu. U manjeg broja bolesnika striktura može nastati unutar cilindričnog Barrettova jednjaka kada je posljedica ožiljaka nakon ulkusa jednjaka. Najčešći simptom je disfagija s prethodnom dugotrajnom žgaravicom. Kasnije, vjerojatno zbog same strikture i ožiljaka, simptomi refluksne bolesti nestaju ili su manji, ali je disfagija jače izražena.

Ekstaezofagealni simptomi GERB-a

Ekstaezofagealni simptomi koji ne upućuju izravno na refluksnu bolest nego na promjene nekih drugih organa, dodatno kompliciraju ovu bolest.

Tako se u onih s GERB-om nalaze kronični posteriorni laringitis u 60%, promuklost u 5% do 10% i čak do 80% prema nekim podacima te apneja u snu u 50% (24).

Mnoge studije upućuju na kauzalnu povezanost GERB-a i bronhopulmonalnog sustava, poglavito astme i kroničnog kašlja, ali i recidivirajućih pneumonija te fibrozirajućeg pneumonitisa.

Računa se da je prevalencija GERB-a u astmatičara između 34% i 89% i da 10% do 40% onih s kroničnim kašljem ima GERB (24, 25). Erozivna refluksna bolest ustanovljena je u 39,1% astmatičara, a neerozivna refluksna bolest u njih 35,4% (25). Patološki gastroezofagealni refluks utvrđen je u 82% astmatičara (5). Astmatičari imaju značajno niži tlak donjeg sfinktera jednjaka i duže vrijeme izloženosti jednjaka kiselinu (26).

Vjeruje se da je noćni GERB važan čimbenik nastanka plućnih oblika GERB-a. Općenito, u osoba s GERB-om je oko 2 puta veći rizik od nastanka astme, bronhitisa i pneumonije.

Pri razmatranju odnosa GERB-a i astme temeljno je pitanje što je uzrok, a što posljedica. Je li astma uzrok nastanku GERB-a ili je ona posljedica GERB-a?

Pretpostavka da je GERB posljedica astme temelji se na nekim opažanjima i hipotezama (25, 27). Smatra se da poremećena respiratorna fiziologija u astmatičara oštećuje antirefluksni mehanizam: 1. respiratorna opstrukcija rezultira negativnim pleuralnim tlakom pa se povećava tlačni gradijent između toraksa i trbušne šupljine, a rezultat je gastroezofagealni refluks, 2. hiperinflacija mijenja odnos

između dijafragmalnih niti gastroezofagealne juncije.

Pretpostavka da je astma posljedica GERB-a isto se tako temelji na nekim opažanjima i teorijama. Za objašnjenje te pretpostavke predložene su dvije teorije (27, 28): 1. refluksna teorija upućuje na izravno oštećenje sluznice ekstreozofagealnih organa kiselinom i pepsinom, 2. refleksna teorija koja objašnjava da je oštećenje uzrokovano ezofagealnim refleksnim (vagusnim) mehanizmom. Naime, refluks želučanog sadržaja u jednjak i usnu šuplinu može dovesti do mikroaspiracije sadržaja (28). Rezultat toga je kontrakcija glatkih mišića stijenke malih dišnih putova, bronhokonstrikcija, s pojavom simptoma sličnih astmi ili s pogoršanjem već prisutne astme. Mikroaspiracija kiseline povećava plućnu rezistenciju i smanjuje *peak expiratory flow*, uzrokuje kronični kašalj i upalu gornjih dišnih putova. Ako je refluks težak i ako se ponavlja, mogu nastati kronične promjene, intersticijska pneumonija i fibroza pluća.

Prema drugoj teoriji refluks želučanog sadržaja u jednjak uzrokuje vagusnu refleksnu reakciju (27): refluks sadržaja u jednjak podražuje vagusne završetke s refleksnom kontrakcijom glatke muskulature jednjaka pa istodobno i refleksno (vagusni refleksni luk) nastaje kontrakcija glatkih mišića dišnih putova. Naime, traheobronhalno stablo i jednjak imaju zajedničko embrionalno izvoriste predcrijevo i autonomnu vagusnu inervaciju; transkripcijski čimbenik, koji je ograničen na respiratorni sustav, čini se, izražen je u distalnom dijelu jednjaka; VIP i nitrozni oksid neuroni jednjaka projiciraju aksone prema mišiću traheje što čini lokalni aksonski refleksni mehanizam (27, 28).

4% do 10% bolesnika s otorinolaringološkim simptomima (ORL) ili ENT simptomima (Ear, Nose, Throat) ima GERB (24, 29). Specifični laringalni znakovi GERB-a su eritem posteriornoga krikoidnog zida koji se nalazi u 76% bolesnika, eritem i edem glasnica u 70% bolesnika te eritem i edem medijalnog aritenoidnog zida u 82% (29). Smatra se da je posteriorni laringitis svakako povezan s GERB-om. Kontaktne ulceracije i granulomi glasnica locirani su u posteriornim dijelovima glasnica i u interaritenoidnoj regiji. Posljedica navedenih promjena jesu promuklost, disfonija, upala i pečenje grla, otalgija, disfagija, laringospazam. Povezanost refluksne bolesti i laringofaringalnih promjena temelji se na mjerenju pH u proksimalnom dijelu jednjaka i na oporavku kroničnog laringitisa antirefluksnom terapijom. Vjerojatan patomehanizam nastanka promjena lariniksa i farniksa jest refluks i regurgitacija kiselog sadržaja u grlo poglavito noću uz snižen tlak gornjeg ezofagealnog sfinktera (24). Mogu se pojaviti nazalna kongestija i otitis media kao posljedica djelovanja refluksnog sadržaja dospjelog u nazofarinks i u srednje uho.

Apneja u snu nastaje kao posljedica gubitka normalnog tonusa faringalnog mišića tijekom spavanja pa nastaje kolaps farinksa tijekom inspirija. To se događa u debelih osoba i u onih s makroglosijom ili mikrognačijom. Zamijećeno je da je GERB prisutan u 50% bolesnika s apnejom u odnosu na 33% onih bez apneje. Težina GERB-a korelira s indeksom apneja-hipoventilacija (29). Osim navedenih promjena treba spomenuti i pojavu zubnih erozija nastalih djelovanjem refluksnog sadržaja.

Konačno, kako je učestalost GERB-a u porastu, njegovi simptomi, poglavito žgaravica, negativno utječu na kvalitetu života bolesnika i njegov svakodnevni rad. Učinak simptoma na kvalitetu života isti je kod bolesnika s ezofagitisom ili bez njega.

Dijagnoza gastroezofagealne refluksne bolesti

Za dijagnozu refluksne bolesti bitna je dobra *anamneza*. Kako je žgaravica vodeći znak refluksne bolesti, ali se može javiti i u drugim bolesnim stanjima, važna su dobro usmjerena pitanja: koliko se često javlja pečenje iza prsne kosti, gdje počinje osjećaj pečenja i kamo se širi, je li tegoba povezana s uzimanjem hrane i koje hrane, ili je povezana s položajem tijela, naporom, strahom, javlja li se otežano ili bolno gutanje, gorčina u ustima, promuklost ili kašalj po noći, bol u ušima, javljaju li se proljev ili zatvor stolice i napuhnutost trbuha. Smatramo da pozitivni odgovori na većinu tih pitanja u oko 85% slučajeva potvrđuju postojanje refluksne bolesti, ali i povezanosti s ekstraesofagealnim simptomima i dispepsijom. I ovdje treba istaknuti već spomenuti upitnik ReQuest™ kojim se pokušavaju mjeriti tipični i atipični refluksni simptomi.

Nakon ispitivanja bolesnika, odlučujemo o potrebi endoskopskog pregleda ili o drugim pretragama.

Ne moramo svim bolesnicima sa žgaravicom izvršiti endoskopski pregled i što je važno istaknuti, neće svim bolesnicima sa žgaravicom nastati adenokarcinom jednjaka. Endoskopski pregled treba učiniti: 1. bolesnicima sa žgaravicom koji su dobili lijekove za refluksnu bolest, empirijsku terapiju, ali i dalje imaju smetnje ili se simptomi ponavljaju; 2. obvezno onim bolesnicima koji otežano gutaju, imaju bol u epigastriju, već spomenute atipične i ekstraesofagealne znakove bolesti, anemiju, gubitak tjelesne težine i 3. svim starijim bolesnicima, a najčešće se

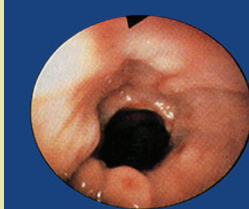
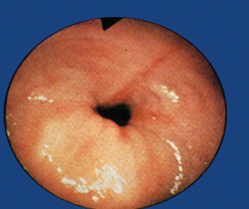
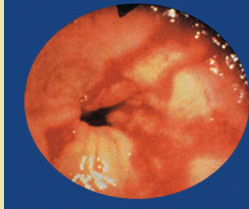
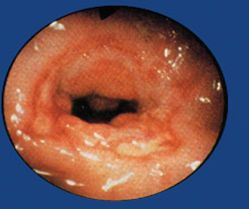
spominju oni stariji od 50 godina, koji se prvi put javljaju sa znakovima refluksne bolesti (4).

Endoskopski pregled smatramo zlatnim standardom za otkrivanje oštećenja sluznice jednjaka.

Spektar endoskopskih promjena kod bolesnika s GERB-om varira od makroskopski normalne sluznice donjeg dijela jednjaka u oko 50% bolesnika, endoskopski negativan ili neerozivni GERB, do nalaza erozija, ulkusa, striktura i Barrettova jednjaka u ostalih 50%, endoskopski pozitivan ili erozivni GERB. Bolesnici stariji od 65 godina imaju teže oblike GERB-a za razliku od mlađih. Kod onih s organskim promjenama jednjaka endoskopskim pregledom naći ćemo u 40% bolesnika blaga i srednje teška oštećenja sluznice donjeg dijela jednjaka, a u 10% teške promjene, u smislu zahvaćanja cijele površine donjeg dijela jednjaka s erozijama, ulkusima, suženjem jednjaka ili ćemo naći Barrettov jednjak.

Postoji više prijedloga endoskopske klasifikacije GERB-a, no danas se najčešće rabi losangeleska klasifikacija zbog dobre reproducibilnosti (30) (slika 1). Promjene sluznice se opisuju kao erozije ili ulkusi jer je teže odrediti njihovu točnu dubinu. Te lezije variraju od pojedinačnih, mrljasto raspoređenih do konfluentnih i cirkumferentnih. One su visoko specifične za GERB, ali imaju nisku senzitivnost jer se ne nalaze u svih bolesnika s GERB-om. Minorne promjene sluznice jednjaka poput eritema, edema ili fragilnosti sluznice nisu vjerodostojne niti reproducibilne i ne rabe se u dijagnostici GERB-a. U rutinskoj praksi, kod endoskopski negativnog GERB-a, biopsija sluznice nije potrebna i nema dijagnostičko značenje.

No, kada posumnjamo na postojanje Barrettova jednjaka, dijagnozu moramo potvrditi multiplim biopsijama; biopsije na svaka 2 cm u četiri kvadranta u gastroezofagealnoj junciji i u području vidljivoga cilindričnog epitela (15). Histološki se otkrivaju tri glavna tipa epitela; fundusni, junksijski (tipa kardiije) i specijalizirani epitel koji se opisuje kao intestinalni tip s viliformnom površinom i intestinalnim

Klasifikacija	Endoskopski izgled sluznice*
A  B  C  D 	A) Jedna ili više erozija ili ulkusa dužine manje od 5 cm na naborima sluznice donjeg dijela jednjaka B) Jedna ili više erozija ili ulkusa dužih od 5 mm na naborima sluznice, ali koje ne prelaze na susjedne nabore (ne konfluiraju) C) Jedna ili više erozija ili ulkusa koji međusobno konfluiraju i zahvaćaju više nabora, ali manje od 75% cirkumferencije donjeg dijela jednjaka D) Erozije ili ulkusi koji zahvaćaju bar 75% cirkumferencije jednjaka

Slika 1. Endoskopska klasifikacija GERB-a po losangeleskoj klasifikaciji

*U ovoj klasifikaciji lezije sluznice jednjaka opisane su kao erozije ili ulkusi

stanicama. Samo specijalizirana intestinalna metaplazija može progredirati u displaziju niskog i visokog stupnja i konačno u karcinom. Displaziju niskog stupnja karakterizira kombinacija arhitektonskih i citoloških promjena poput distorzije, hiperkromazije i povećanja jezgre stanica uz gubitak polariteta stanica unutar bazalne membrane žlijezda, a displaziju visokog stupnja izrazita promjena arhitekture i veće oštećenje stanica nego kod displazije niskog stupnja. Premda je endoskopska pretraga u oko 85% do 90% senzitivna za otkrivanje cilindričnog epitela, danas rabimo kromoskopiju i endoskopiju s povećanjem za potvrdu finijih promjena ili u nejasnim slučajevima. Uporabom 2,5%-tne otopine lugola možemo prepoznati displastička mjesta u jednjaku, a 0,5%-nom otopinom metilenskog modrila intestinalni tip stanica. S tako neobojenih mjesta, ako primijenimo lugol ili obojenih područja u slučaju primjene metilenskog modrila, uzimaju se biopsijski materijali za histološku analizu. Alternativna vitalna boja je indigo-karmin. Postoje i druge tehnike kojima možemo otkriti područja displazije. Tako postoji fluorescencija inducirana laserom, koja omogućuje biopsije s točno označenih displastičnih i neoplastičnih mjesta, ili druge optičke tehnike poput "light-scattering" spektroskopije, optičke koherentne tomografije ili fotodinamske dijagnoze ranih lezija uporabom 5-aminolevulininske kiseline.

Kako neće u svih bolesnika s Barrettovim jednjakom nastati karcinom, potrebno je otkriti one u kojih postoji rizik od nastanka karcinoma. Za otkrivanje visokorizičnih bolesnika, onih s displazijom visokoga stupnja ili onih s intramukoznim karcinomom, rabe se kombinirana "brush" citologija i citometrija. FISH tehnika (fluorescence *in situ* hybridisation) otkriva panel biomarkera. Gubitak heterozigotnosti i 17p (p53) jesu prediktori progresije Barrettova jednjaka u karcinom. FISH može otkriti jednostavnu deleciju DNK (31). Novi endoskopi, kojima možemo mijenjati crvene, zelene i plave filtre u spektralne "narrow-band" filtre omogućuju detaljnu analizu sluznice s otkrivanjem intestinalne metaplazije i displazije visokoga stupnja. "Near-Infrared Raman" spektroskopijom (NIRS) nakon mukozne resekcije, u uzorcima sluznice jednjaka moguće je analizirati biokemijske različitosti između displazije visokoga stupnja i uzoraka karcinoma. Alternativna metoda analize sluznice jednjaka, odnosno otkrivanja Barrettova jednjaka jest primjena ezofagealne kapsule (32). Ta novoproducirana kapsula s dvije kamere na svakom kraju, koje snimaju dvije slike u sekundi, omogućuje analizu sluznice jednjaka, ali ne i biopsiju sluznice. Daljnje će studije pokazati stvarno mjesto kapsule u dijagnostici bolesnika s GERB-om.

Radiološka pretraga jednjaka rutinski nije indicirana kod bolesnika s GERB-om. Međutim, u pojedinim je slučajevima korisna komplementarna metoda. Ako nije moguće odmah učiniti endoskopsku pretragu, predlaže se radiološki pregled kao i u slučajevima striktura jednjaka, kada nije moguća pasaža endoskopa kroz strikturu, ili kada je potrebno analizirati izgled striktura i motilitet jednjaka. Radiološki pregled ima dominantnu ulogu u analizi veličine i izgleda hiatalne hernije te skraćenja distalnog dijela jednjaka.

Endoskopski ultrazvuk nije indiciran u rutinskoj analizi

GERB-a osim u slučaju postojanja neoplastičnih žarišta ustanovljenih endoskopski i potvrđenih histološki. U tom je slučaju korisna analiza dubine invazije zbog odluke o terapijskom pristupu, endoskopskoj ablaciji ili kirurškoj resekciji.

Teorijski, najbolji dokaz prisutnosti kiseloga želučanog sadržaja je izravno određivanje kiseline u jednjaku, pH-metrija (33). Međutim, kako određeni refluks želučanog sadržaja nastaje gotovo kod svake osobe i kako nema jasno definiranog odnosa između normalnog i nenormalnog refluksa, potrebno je kvantitativno izračunavanje. Razvoj kompjutorske i automatizirane analize omogućava izračunavanje ukupnog broja refluksnih epizoda, vremena u kojem refluksni materijal ostaje u jednjaku dulje od 5 minuta i analizu pH jednjaka tijekom 24 sata. Bez obzira na to koji mjerni sustav rabili, ključno je analizirati rezultat mjerenja vremena u kojem je jednjak izložen kiselomu želučanom sadržaju i pojavu simptoma u odnosu na tu izloženost. Gornja granica normale je kada je unutar 24 sata izloženost jednjaka želučanom sadržaju s pH <4 5% od ukupnog vremena, 3% tijekom noći i 8% tijekom dana, a broj refluksnih epizoda 50 od kojih 3 traju više od 5 minuta. Refluks se smatra blagim ako je postotak vremena 10%-20%, a ako su postotci viši, refluks se smatra teškim. Pojava i trajanje refluksnih epizoda tijekom noći su važniji parametri s obzirom na moguće veće oštećenje sluznice jednjaka.

Dijagnostička vrijednost mjerenja pH jednjaka obično se provjerava usporedbom bolesnika s tipičnim simptomima GERB-a i s endoskopskim promjenama sluznice jednjaka prema zdravim osobama (4, 33). U tom je slučaju, kada su jasni simptomi refluksne bolesti i jasne endoskopske promjene u smislu ezofagitisa, senzitivnost i specifičnost pH mjerenja od 90% do 100%. Senzitivnost pada na vrijednosti od 60% do 70% kod onih s blagim oblikom bolesti i endoskopski negativnim GERB-om, dakle ondje gdje je mjerenje potrebno kako bi se dokazala bolest. Zato se danas smatra da 24-satno praćenje pH u jednjaku nije potrebno bolesnicima s blagim i blažim simptomima GERB-a ili onima s endoskopski negativnim nalazom jer je simptom žgaravice dostatan kriterij dokaza refluksne bolesti. Isto tako, mjerenje nije potrebno onima s dokazanim endoskopskim promjenama sluznice jednjaka. Međutim, pH-monitoriranje je korisno ako su prisutni atipični, odnosno ekstraesofagealni simptomi refluksne bolesti uz negativan endoskopski nalaz, a preporučuje se prije i poslije kirurškog zahvata, odnosno korektivne anti-refluksne operacije.

Prolongirano mjerenje pH-sondom s dva senzora, jednim distalnim u jednjaku i drugim postavljenim u hipofarinks ili neposredno ispod gornjeg sfinktera jednjaka, predlaže se bolesnicima s ekstraesofagealnim oblicima GERB-a (34). Interpretacija nalaza je međutim otežana zbog tehničkih problema, nedovoljna je acidifikacija proksimalnog senzora, a reproducibilnost testa je upitna.

Premda su želučana kiselina i pepsin dva bitna patološka čimbenika u refluksnom sadržaju, važne su i druge tvari. Dospjeli duodeno-gastričnim refluksom u sadržaju želuca

moгу se naći žuč, žučne soli, tripsin i lecitin (33). Moguća je biokemijska analiza tih tvari u jednjaku, ali se rutinski ne rabi. Recentno je razvijen novi fiberoptički sistem (Bili-tec 2000 Syntetics) kojim je moguće 24-satno spektrofotometrijsko praćenje prisutnosti bilirubina u donjem dijelu jednjaka. Pokazalo se da pojava žuči raste s težinom refluksne bolesti, a da je najveća u bolesnika s Barrettovim jednjakom.

Senzitivnost sluznice jednjaka na kiselinu. Odnos između boli i kontakta kiseline sa sluznicom jednjaka moguće je utvrditi perfuzijskim testom kiseline, Bernsteinovim testom (35). Test se izvodi slijepo, izmjeničnom primjenom 0,1 molarne otopine hidroklorične kiseline i neutralne otopine, a bolesnik opisuje simptome. Taj test nije prihvaćen kao korisna metoda za analizu bolesnika s GERB-om.

Određivanje motiliteta jednjaka. Najčešće se motilitet jednjaka određuje 30-minutnim testiranjem. Istodobno se mjeri peristaltika jednjaka te funkcija donjeg i gornjeg sfinktera jednjaka intraezofagealnim kateterom. Mjerenja pokazuju da je trajno hipotoničan donji sfinkter jednjaka prisutan samo kod teškog, kroničnog oblika GERB-a. Za vrijeme testiranja motiliteta jednjaka bolesnika zamolimo da guta pri čemu se bilježe propulzivni, kontrakcijski valovi. U bolesnika s GERB-om zamjećuje se slabija propulzivna aktivnost jednjaka. To testiranje se preporučuje preoperativno kako bismo otkrili smanjenu kontrakcijsku sposobnost jednjaka (35). To je važno zbog planiranja izvedbe kirurškog antirefluksnog zahvata. Naime, ako postoji hipomotilitet jednjaka, nakon fundoplikacije je moguća disfagija. U tom slučaju izbjegava se stvaranje prečvrste valvule.

Kratak, 30-minutni test, nije dostatan za određivanje tranzitorne relaksacije donjeg sfinktera jednjaka. Za njezino određivanje potreban je 3-satni test ili 24-satno monitoriranje, koje je omogućeno novim kateterima koji se uvode nazalnim putem uz istodobno mjerenje pH.

Kao komplementarna metoda predlaže se mjerenje motiliteta želuca. Za sada se ta metoda rabi u kliničkim istraživanjima.

Test inhibitorima protonske pumpe. Kako je žgaravica dominantan simptom refluksne bolesti, a primjena IPP-a brzo smanjuje bol, predložen je takozvani IPP-test, odnosno empirijsko testiranje (21). Obično sedam dana dajemo neki od IPP-a u duploj dozi (2x standardna doza). Ako se simptomi GERB-a smanje za 75%, test se smatra pozitivnim, a senzitivnost mu je oko 83%. Međutim, s tim testiranjem treba biti oprezan. Testiranje ne treba primijeniti bez prethodnog endoskopskog pregleda bolesnicima starijim od 50 godina i onima s alarmantnim simptomima. U svakodnevnoj općoj praksi test se smatra korisnim za potvrdu refluksne bolesti.

Ako se pak posumnja na ekstrezoefagealne refluksne simptome, provodi se isti taj test, ali 3 mjeseca. Naime, već unutar nekoliko dana nestaju ili se bitno smanje tipični simptomi GERB-a, ali za značajno smanjenje bronhopulmonalnih ili ENT simptoma, ako su povezani s refluksom, trebaju proteći najmanje 3 mjeseca (27).

Liječenje refluksne bolesti

Tri su glavna motiva za liječenje refluksne bolesti: 1. osloboditi bolesnika simptoma koji pogoršavaju kvalitetu njegova života, 2. spriječiti nastanak komplikacija refluksne bolesti ili, ako već postoje promjene u jednjaku, izliječiti te promjene i 3. održavanje remisije, odnosno spriječiti ponovni nastanak bolesti.

Premda nije ključna u terapiji refluksne bolesti, pojedinim bolesnicima savjetujemo promjenu načina življenja, odnosno navika i prehrane (36): 1. smanjenje tjelesne težine, ako je bolesnik predebeo; 2. izbjegavanje uske odjeće; 3. spavanje s uzdignutim uzglavljem; 4. prestanak uzimanja alkohola, gaziranih pića i pušenja cigareta; 5. izbjegavanje jačega tjelesnog napora; 6. oprez s lijekovima koji smanjuju tlak donjeg zatvarača jednjaka (npr. nifedipin, verapamil i slični lijekovi) ili mogu oštetiti jednjak (aspirin i nesteroidni antireumatici); 7. uzimanje hrane s malo masti i manjih obroka hrane; 8. izbjegavanje ležećeg položaja bar tri sata nakon jela; 9. izbjegavanje hrane koja izaziva žgaravicu (crveno ili bijelo vino, kiselu hranu, čokoladu, sok od naranče, kavu, jake čajeve, rajčice, krastavce, luk ili onu hranu koja pojedincima smeta).

Samo će manjoj skupini bolesnika s noćnim simptomima ili teškim promjenama jednjaka pomoći uzdignuto uzglavlje. No, pH-mjerenjem je utvrđeno da je manji refluks ako se spava na lijevoj boku (37). Liječnik mora procijeniti pogoršavaju li određena hrana ili položaj tijela simptome bolesti pojedinim bolesnicima i u tim slučajevima mora savjetovati promjene ponašanja i navika.

Za liječenje refluksne bolesti i održavanje remisije najvažnija je primjena lijekova. Dokazan je ascendentni ili hijerarhijski odnos pojedinih lijekova. Tako antacidi imaju najmanji učinak, antagonisti H_2 -receptora srednje jak učinak, a najboljima su se pokazali inhibitori protonske pumpe.

Nema čvrstih dokaza da su antacidi učinkoviti u liječenju GERB-a premda, zbog smanjenja simptoma, velik broj bolesnika uzima upravo te lijekove bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Ti se lijekovi nalaze u slobodnoj prodaji i lako se nabavljaju. No, pokazalo se da korisnici antacida često imaju ozbiljne promjene jednjaka koje su prikrivene uzimanjem tih lijekova (38). Zato treba savjetovati endoskopsku pretragu osobama koje kronično uzimaju antacide.

Kako su motoričke promjene jednjaka jedna od osobina GERB-a, valja očekivati da će prokinetički lijekovi, metoklopramid, domperidon i cisaprid, imati dobar učinak. No, klinička istraživanja nisu potvrdila ta očekivanja (37). Mogu se primijeniti, npr. cisaprid, kao adjuvantna terapija ako je evidentan hipomotilitet jednjaka (39). Cisaprid može uzrokovati ozbiljne srčane smetnje u smislu aritmija i produženja QT-intervala. Isto tako, postoje interakcije s nekim lijekovima poput makrolida, antifungicida, inhibitora proteaze i nekih antidepressiva. Prije odluke o njegovoj primjeni, ako je doista potreban prokinetik, treba provjeriti kardijalno stanje bolesnika i saznati uzimaju li bolesnici neke od navedenih lijekova.

S obzirom na to da je GERB bolest ovisna o kiselini, najbolji rezultati liječenja postižu se antisekretornom terapijom. Bitno je smanjiti izlučivanje želučane kiseline i održavati pH na vrijednosti >4 kako bismo smanjili štetni učinak refluksnog sadržaja na sluznicu jednjaka (40). Antagonisti H_2 -receptora smanjuju simptome bolesnicima s endoskopski negativnim GERB-om, ali imaju slab učinak na liječenje lezija jednjaka. To se tumači relativno slabom supresijom kiseline tijekom dana. Hrana inducira izlučivanje kiseline stimulacijom parijetalnih stanica gastrinom i živcem vagusom. Povišenjem doze tih lijekova ne postiže se bolji rezultat. Vjerojatan razlog je farmakološka tolerancija, tahifilaksija, tijekom prva dva do četiri tjedna terapije.

Kako bi se smanjilo propisivanje antagonista H_2 -receptora, njihova cijena i posjet liječniku bolesnika s GERB-om, uvedeni su OTC-antagonisti H_2 -receptora (over-the-counter lijekovi). Doze lijekova su polovične, a lijekovi se nalaze u slobodnoj prodaji (41). Za sada, nema pouzdanih podataka koji bi pokazali stvarnu uštedu zdravstvu primjenom tih lijekova. S druge strane, samostalna kontrola simptoma može maskirati ozbiljne bolesti: maligni proces jednjaka i želuca ili ozbiljne organske promjene u jednjaku. Računa se da je u SAD-u oko 10% bolesnika sa želučanim karcinomom uzimalo OTC-lijekove.

Sve relevantne studije i metaanalize, kao i smjernice za liječenje GERB-a pokazuju da su najidealniji lijekovi za kontrolu simptoma, liječenje lezija jednjaka te održavanje remisije bolesti, inhibitori protonske pumpe (39, 40). Ti lijekovi snažno inhibiraju sekreciju H^+ -iona inaktivacijom protonske pumpe, H^+/K^+ -ATPaze koja se nalazi u sekretornim kanalikulima na apikalnom dijelu membrane parijetalnih stanica. Njihov antisekretorni učinak ne ovisi o aktivaciji stimuliranoj hranom receptora na parijetalnoj stanici i nema tolerancije na njihovu primjenu. Kako za razliku od prije spomenutih lijekova IPP brže smanjuju simptome, brže liječe lezije jednjaka, bolje održavaju remisiju bolesti i povoljno utječu na kvalitetu života, cijena liječenja GERB-a tim lijekovima je niža, a samo liječenje racionalnije (21, 39). Važno je istaknuti da nije lako i jednostavno liječenje GERB-a. Suboptimalna terapija ne postiže pravi učinak. U teškim slučajevima refluksne bolesti standardna doza IPP-a nije dostatna. To se odnosi i na atipične i na ekstrapozofagealne oblike bolesti. Bolesnicima s teškim oblicima bolesti ili onima s posteriornim laringitisom potrebno je povišiti dozu dva do ponekad četiri puta od standardne doze u trajanju od 6 do 12 mjeseci (29, 39).

Primjena IPP-a je sigurna i dobro se podnosi bilo kao kratkotrajna ili kao dugotrajna terapija. Među najčešće nuspojave liječenja IPP-om ubrajaju se glavobolja, proljevi i kožni osip. Supresija izlučivanja kiseline sa svim antisekretornim lijekovima povećava razinu cirkulirajućeg gastrina, ali kod čovjeka to nema kliničko značenje. Pri dugotrajnoj terapiji IPP-om koncentracija gastrina u serumu poraste dva do četiri puta u prva tri mjeseca i nakon toga se ne povećava. Nakon prestanka terapije koncentracija gastrina se vraća u normalne granice. Hipergastrinemija kod primjene IPP-a ne izaziva maligne endokrine tumore ili prekancerozne lezije (4, 39). No, ona može imati kliničko značenje ako su pridruženi tumorska genska predispozicija ili MEN-1 sindrom.

Moguće su interakcije s drugim lijekovima. Inhibitori protonske pumpe metaboliziraju se u prvoj fazi u jetri (faza oksidacije) kao i najveći broj drugih lijekova koristeći se enzimatskim sustavom citokroma P450. Zbog toga može doći do interakcija s drugim lijekovima od kojih su tek neke klinički važne (npr. s diazepamom, digoksinom, fenitoinom, varfarinom). Za razliku od njih, pantoprazol se u jetri metabolizira u drugoj fazi (faza konjugacije), koja ne rabi citokrom P450, zbog čega ne dolazi do farmakokinetičke interferencije s drugim lijekovima (40). Isto tako, studije su pokazale da je zbog smanjenog izlučivanja kiseline IPP-om malen rizik od nastanka bakterijskoga gastroenteritisa i da se ne smanjuju sekrecija unutrašnjeg čimbenika niti apsorpcija vitamina B12 te apsorpcija željeza (39).

Terapijski pristup bolesnicima s GERB-om

Najveći broj bolesnika s refluksnom bolesti prvo se javlja liječnicima opće prakse, a tek manji broj izravno gastroenterologima. Zato inicijalnu terapiju treba započeti kod prvog kontakta s bolesnikom nakon pažljivo uzete anamneze.

Terapija GERB-a sastoji se od dvije faze: 1. postavljanje dijagnoze, procjena težine bolesti i na temelju toga izrada terapijskog plana, 2. nakon inicijalne terapije treba odrediti daljnju terapiju, koja ovisi o odgovoru na početnu terapiju. Pristup je individualan: ili se prestaje s terapijom ili odlučujemo o dugotrajnoj terapiji ili o terapiji "na zahtjev" ("on demand" terapija) (36).

Premda još postoje rasprave, ipak se najčešće rabi "step-down" strategija liječenja za razliku od "step-up" liječenja: započinje se standardnom ili višom dozom IPP-a kako bismo odmah smanjili simptome i poboljšali kvalitetu života bolesnika i izliječili lezije, a zatim se doza lijeka snižuje na one vrijednosti kojima možemo dugotrajno kontrolirati bolest, obično je to polovica standardne doze IPP-a. U nekih bolesnika, osobito onih s blažim oblikom GERB-a, može biti učinkovita terapija "na zahtjev" (42). Tim terapijskim pristupom možemo učinkovito kontrolirati refluksnu bolest, odnosno simptome bolesti kada se oni pojave.

Svi su IPP-i dizajnirani tako da se uzimaju jedanput na dan, obično ujutro. Hrana može imati različite učinke na biološku raspoloživost lijekova, manje na biološku raspoloživost rabeprazola i pantoprazola, pa se preporučuje uzimanje lijekova ujutro 15 do 30 minuta prije doručka (40). Neki bolesnici, osobito oni s ekstrapozofagealnim simptomima ili kompliciranim GERB-om, trebaju više doze IPP-a. Tada je bolje dati lijek u dvije doze nego duplu dozu ujutro jer je učinak bitno bolji. Intravenskom primjenom IPP-a postizemo brz i djelotvoran učinak bez razvoja tolerancije u bolesnika s teškim oblikom GERB-a (43). Nakon poboljšanja simptoma, nastavljamo terapiju oralnom primjenom IPP-a.

Bolesnike s GERB-om i one s blagim oblicima erozivnog GERB-a (Los Angeles A i B), liječimo standardnim dozama IPP-a. Nakon inicijalne terapije u trajanju od 4 do 8 tjedana, ovisno o endoskopskom nalazu, prestajemo s terapijom. Većina tih bolesnika neće imati ponovne refluksne tegobe. No, ako se one ipak pojave, ponavljamo terapiju

u istoj dozi i trajanju. Ako se tijekom godine pojavi relaps bolesti, može se pristupiti "on demand" terapiji. Ako se pak često javljaju refluksne smetnje, nakon druge primjene lijeka, odlučujemo o dugotrajnoj terapiji, šest ili više mjeseci ovisno o kontroli simptoma, polovičnom dozom IPP-a (36). Bolesnici s dugotrajnom refluksnom bolesti i čestim relapsima bolesti te oni sa srednje teškim i teškim promjenama jednjaka (Los Angeles C i D) zahtijevaju dvostruke ili više doze IPP-a. Nakon izlječenja lezija terapiju treba nastaviti kontinuirano nižim dozama lijeka (standardnim ili polovičnim), odnosno onim dozama koje kontroliraju simptome. Naime, ako ne nastavimo terapiju IPP-om, česti su relapsi i komplikacije bolesti (39, 40).

U slučaju ekstraefagealnih simptoma potrebna je terapija dvostrukim, a ponekad i još višim dozama IPP-a. Nakon testiranja IPP-om na ekstraefagealne simptome i dokaza o tim bolestima, treba nastaviti istom dozom lijeka (2 puta standardna doza) i, ako su simptomi astme, kašlja ili promuklosti smanjeni ili su prestali, treba postepeno sniziti dozu na onu vrijednost koja dugotrajno održava remisiju bolesti (37). Ako inicijalna terapija ne pomaže, treba učiniti pH-metriju ne prekidajući terapiju. Time želimo provjeriti učinak antisekretorne terapije, odnosno uspješnost kontrole izlučivanja vodikova iona. Ako supresija izlučivanja vodikova iona ne zadovoljava, povišimo dozu IPP-a ili uvečer, prije spavanja, uvodimo antagonist H₂-receptora. No, ako ni nakon toga ne uspijemo kontrolirati ekstraefagealne simptome, moramo još jedanput provjeriti uzrok nastanka simptoma. Terapija refluksnih simptoma, ako su oni prisutni, kod Barrettova jednjaka ista je kao u bolesnika s GERB-om bez te promjene jednjaka. Uporabom IPP-a smanjuju se upalne promjene i simptomi. Inhibitori protonske pumpe ne smanjuju samo aciditet jednjaka nego i koncentraciju bilirubina u jednjaku vjerojatno smanjenjem volumena želučanog sadržaja (6, 15). Prema sadašnjem stavu, racionalna je dugotrajna primjena IPP-a u bolesnika s Barrettovim jednjakom.

Kada se potvrdi Barrettov jednjak bez displazije, potrebno je bolesnika endoskopski kontrolirati jedanput na godinu histološkim pregledom sluznice. Ako nema razvoja displazije, predlažu se endoskopske i histološke kontrole bolesnika svakih pet godina, premda još nema jasnog stava koliko su često potrebne kontrole jer ne znamo prirodni tijek Barrettova jednjaka bez displazije. Ako ustanovimo Barrettov jednjak s displazijom niskoga stupnja, započinjemo prvo terapiju IPP-om u dvostrukoj dozi 3 mjeseca kako bismo isključili upalnu pseudodisplaziju. Nakon 3 mjeseca ponavljamo endoskopski pregled s multiplim biopsijama. Ako se tada više ne nalazi displazija, endoskopske kontrole su obično na pet godina, ali ako se ponovno pronađe displazija niskog stupnja, potrebne su endoskopske i histološke kontrole jedanput na godinu. Međutim, ako se otkrije displazija visokoga stupnja, treba isto tako davati IPP u dvostrukoj dozi 3 mjeseca, pa ako se u kontroli nakon tri mjeseca potvrdi displazija visokoga stupnja, predlažemo ezofagektomiju ili endoskopsku terapiju (15). Ezofagektomija je terapija izbora. Naime, kada

utvrdimo displaziju visokoga stupnja, trećina bolesnika već ima invazivni karcinom koji nije otkriven zbog neadekvatnog uzorka sluznice. Jedino u slučaju operativnog rizika predlažu se endoskopska mukozektomija, endoskopska ablativna terapija i praćenje bolesnika.

Endoskopska ablativna terapija još je uvijek u eksperimentalnoj fazi i treba više dokaza o njezinoj uspješnosti. Ona se izvodi primjenom lasera, fotodinamskom terapijom, argonskom plazmatskom koagulacijom ili multipolarnom elektrokoagulacijom (44). Te su tehnike korisne za superficialne lezije i čini se da dovode do ponovne epitelizacije jednjaka višeslojnim pločastim epitelom.

Terapija peptičkih striktura jednjaka svodi se na njihovu dilataciju i primjenu IPP-a ili antirefluksnu kiruršku terapiju. Mehanička dilatacija izvodi se različitim dilatorima, najčešće Savary-Gilliardovim fleksibilnim polivinilkloridnim dilatorima. Ako strikture nisu preuske, dostatna je dilatacija endoskopom. Za kratke strikture rabe se baloni različitih promjera ispunjeni zrakom ili vodom koji se uvode kroz radni kanal endoskopa i zatim pod kontrolom oka u suženje jednjaka. Kako je svaka striktura u biti različita, pristup i izbor dilatora je individualan (4). Svakako je nužna primjena antisekretornih lijekova kako bismo smanjili utjecaj kiseline na ponovni nastanak suženja. Kirurška antirefluksna terapija može također spriječiti nastanak striktura nakon dilatacije. I tu je odluka individualna.

Nema općeprihvaćenog stava o indikaciji za kirurško liječenje GERB-a. Općenito, kirurška terapija, najbolje laparoskopska fundoplikacija u rukama iskusnih kirurga u velikim centrima, daje dobre rezultate (21). Za sada je kirurška terapija, fundoplikacija, ograničena na strogo selekcionirane bolesnike, i to one s patološkom izloženosti jednjaka želučanoj kiselini tijekom 24 sata koja je dokazana mjerenjem pH i onima s bitno smanjenim tlakom donjeg sfinktera jednjaka uz uvjet da su normalne dužina i peristaltika jednjaka. Ostale indikacije uključuju neuspjeh antisekretorne terapije u liječenju ezofagitisa, krvarenje iz refraktornih lezija jednjaka ili iz hijatalne hernije, paraezofagealnu herniju, rekurentne striktore jednjaka, mlađe bolesnike koji ne žele dugotrajno uzimati lijekove i one s refraktornim ekstraefagealnim simptomima (npr. astma, laringitis). Kiruršku terapiju ne predlažemo starijim bolesnicima s pratećim bolestima, onima s nepropulzivnom peristaltikom jednjaka i u slučaju nedostatka iskuskoga kirurškog tima.

Premda još u eksperimentalnoj fazi, razvija se endoskopska ili endoluminalna antirefluksna terapija (45). Tako postoji endoskopska valvuloplastika ili endoskopska sutura kojom se stvara iz nabora donjeg dijela jednjaka valvula koja priječi refluks sadržaja želuca. Radiofrekventnom energijom od 465 KHz želi se postići mehanička remodulacija gastroezofagealne funkcije, a implantacijom Enteryxa, biopolimera koji u kontaktu s tekućinom postaje spužvast, injekcijom u donji sfinkter jednjaka pokušava se smanjiti refluks kiseloga želučanog sadržaja. Dobro kontrolirane studije će tek potvrditi uspješnost tih endoskopskih metoda u rješavanju GERB-a.

Literatura

- NANDURKAR S, LOCKE III G, MURRAY JA i sur. Rates of endoscopy and endoscopic findings among people with frequent symptoms of gastroesophageal reflux in the community. *Am J Gastroenterol* 2005;100(7):1459-65.
- DELANEY BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 8):2-4.
- DENT J, EL-SEARG HB, WALLANDER MA, JOHANSSON S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
- PULANIĆ R. Gastroezofagealna refluksna bolest. U: Vucelić B i sur., ur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, 389-409.
- SPECHLER SS. The Barrett's dilemma. U: Modlin IM. Sudler and Hennessy, ur. *GERD then and now*. Milano: International; 2003, 111-5.
- MODLIN I, KIDD M. GERD 2004: Issues from the past and a consensus for the future. U: Tytgat GNJ, Modlin I, ur. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. Elsevier Ltd 2004, 18:55-66.
- LAMBERT R. Pathophysiology and diagnosis of GERD. U: Misiewicz JJ., ur. *Clinician's Manual on Management Issues in GERD*. London: Life Science Communications; 1999: 1-12.
- CAMERON AJ, LAGERGREN J, HENRIKSSON C, NYREN O, LOCKE GR III, PEDERSEN NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002;122:55-9.
- McCALLUM R. Is motility an issue?. U: Modlin IM. Sudler and Hennessy., ur. *GERD then and now*. Milano: International, 2003; 100-3.
- TRIADAFILOPULOS G. Gastroesophageal reflux. *Curr Opin gastroenterol* 2004;20(4):369-374.
- NOCON M, LABENZ J, WILLICH SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1):169-74.
- BARAK N, EHRENPREIS ED, HARRISON JR, SITRIN MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutics consideration. *Obes Rev* 2002;3 (1):9-15.
- NANDURKAR S, LOCKE GR, FETT S, ZINSMEISTER AR, CAMERON AJ, TALLEY NJ. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in community. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (5):2004:497-505.
- JACQUES JG, BERGMAN M. Diagnosis and therapy of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21 (4):466-71.
- PLAYFORD RJ. The challenges of Barrett's-suppression, symptoms or surveillance. U: Tytgat GNJ, Modlin I., ur. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. Elsevier Ltd 2004; 18:47-53.
- QUIGLEY EM. Is there a role for *H. pylori*? U: Modlin IM. Sudler and Hennessy., ur. *GERD then and now*. Milano: International; 2003, 93-95.
- SHARMA VK, CROWELL MD, HOWDEN CW. Infection with *H. pylori* or *CAGA+ H. pylori* is protective against Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2004 (Suppl 2): A-87.
- MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORIAN C i sur. European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infections – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- STANGHELLINI V. Request™ : New dimensions in the assessment and management of GERD. *Drugs of Today* 2005;41 (Suppl 8) :7-11 .
- QUIGLEY EMM. The spectrum of GERD: a new perspective. *Drugs of Today* 2005;41 (Suppl B):3-6.
- MODLIN I, MOSS SF, KIDD M, LYE KD. Gastro-esophageal reflux disease-then and now. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:390-402.
- SHAKER R, CASTELL DO, SCHOENFELD PS i sur. Night-time heartburn in an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The result of a Galup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1487-93.
- INADOMI JM, SAMPLINER R, LAGERGREN J i sur. Screening and surveillance for Barrett's esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-86.
- HALSTEAD LA. Extraesophageal manifestations of GERD: Diagnosis and therapy. *Drugs of Today* 2005;41 (Suppl A):19-26.
- JASPERSEN D. Extra-esophageal disorders in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004;22:115-9.
- FASS R, ACHEM SR, HARDING RK i sur. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-esophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 9):26-38.
- JIANG SP, HUANG LW. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:151-60.
- RUIGOMEZ A, RODRIGUEZ LAG, WALLANDER MA i sur. Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005;127(7):85-93.
- VAEZI MF. Ear, nose and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002;5:324-8.
- HOLTMAN G. Understanding GERD symptoms in the clinical setting. *Drugs of Today* 2005;41(Suppl B):13-7.
- SHARMA P. Barrett's esophagus: diagnosis and treatment. *Acid-Related Disorders/Advances in Endoscopy*. Disclosures, Medscape inc. 2004:9-13.
- ELIAKIM R, SHARMA VK, YASSIN K i sur. M2A esophageal capsule endoscopy (ECE) is comparable to traditional upper endoscopy (EGD) in detection of esophagitis and Barrett's esophagus in patients with GERD symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:53.
- KATZ PO. Ambulatory reflux monitoring in the patient with GERD. *GERD/Acid-Related Disorders*. Medscape 2004:1-5.
- DEMETRIOU CA, KONGARA K, GERNDILL J, STAMPE M. Comparison of the 48 hour BRAVO capsule versus the traditional 24 hour dual channel pH probe in the evaluation of extraesophageal GERD. *Am J Gastroenterol* 2004;99: S5.
- XXX. Reflux esophagitis and esophageal infections. U: Yamada T, Hasler WL, Inadomi JM, Anderson MA, Brown RS., ur. *Handbook of Gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005, 203-16.

36. KATELARIS P, HALLOWAY R, TALLEY N i sur. Digestive Health Foundation of the Gastroenterological Society of Australia. Gastroesophageal reflux disease in adults: guidelines for clinicians. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:825-33.
37. KATZ PO. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Practical Gastroenterol* 2000;4 :27-50.
38. ROBINSON M, EARNEST D, RODRIGUEZ-STANLEY S i sur. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness. *Arch Intern Med* 1998;158:2373-6.
39. KATELARIS PH. An evaluation of current GERD therapy: a summary and comparison of effectiveness, adverse effects and costs of drugs, surgery and endoscopic therapy. U: Tytgat GNJ, Modlin I., ur. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. Elsevier Ltd; 2004, 18:39-45.
40. KATZ PO. Pharmacology of PPIs - Therapeutic implications. *Medscape Gastroenterology* 2005;7 (1):1-4.
41. SHAW MJ. Over-the Counter H₂-receptor antagonists: Little juice from big squeeze. *Am J Gastroenterol* 2001;96:673-6.
42. TALLEY NJ, LAURITSEN K, TUNTURI-HIHNALA H i sur. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-esophageal reflux disease: a controlled trial of «on demand» therapy for 6 month. *Alliment Pharmacol Ther* 2001;15:347-54.
43. CHEER SM, PRAKASH A, FAULDS D, LAMB HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003;63 (1):101-32.
44. OVEHOLT BF, PANJEHPOUR M, HALBERG DL. Photodynamic therapy for Barrett`s esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long term results. *Gastrointest Endosc* 2003;58:183-8.
45. DIBASE LK, OLEYNIKOV D. Endoluminal treatment of GERD-role of contemporary clinical practice. *Medscape General Medicine* 2004;6(3): 1-7.

Zipantola[®]
pantoprazol

Ulzol[®]
omeprazol

Peptoran[®]
ranitidin

Gastal[®]
Al hidroksid
Mg karbonat gel
Mg hidroksid

Proizvodimo lijekove i originalne i generičke!
Zajednička im je Plivina kvaliteta!!
Već 85 godina!!!

“Mnogi ljudi vjeruju da ako nešto ima veću cijenu, da je i bolje kvalitete. U slučaju generičkih lijekova, ovo uvjerenje nije točno. Standardi kvalitete za originalni lijek i generički lijek su isti.”

Garry Buehler
Direktor Ureda za generičke lijekove pri FDA

85 godina |  **PLIVA**

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, Hrvatska; Tel: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 61 11 835;
www.pliva.hr, www.plivamed.net; 09-06-GST-01-NO/045-06/09-07

GASTROENTEROLOGIJA



PLIVA

