

# Gastroezofagealna refluksna bolest

Priručnik za dijagnostiku i lečenje

Doc. dr Miloš Bjelović





# Gastroezofagealna refluksna bolest

Priručnik za dijagnostiku i lečenje

Doc. dr Miloš Bjelović



Hemofarm

gastroLogica



Autor

Doc. dr Miloš Bjelović

Gastroezofagealna refluksna bolest

Priručnik za dijagnostiku i lečenje

Izdavač

Hemofarm AD

Crtež

Darko Bjelović

Dizajn i kompjuterska obrada

Marketing Centar Millennium

Štampa

Centar Millennium

Tiraž

5000

Vršac, oktobar 2008. godine

**CIP - Katalogizacija u publikaciji**

Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616.333-008.8(035)

BJELOVIĆ, Miloš, 1963-

Gastroezofagealna refluksna bolest: Priručnik za dijagnostiku i lečenje/Miloš Bjelović.- 2. dopunjeno izd. - Vršac: Hemofarm, 2008 (Vršac: Milenijum).-41 str.: ilustr.; 21 cm

Tiraž 5.000. - Biografski podaci o autoru:

str 5.- Bibliografija: str. 40-41.

ISBN 978-86-83943-21-0

ISBN 978-86-83943-21-0

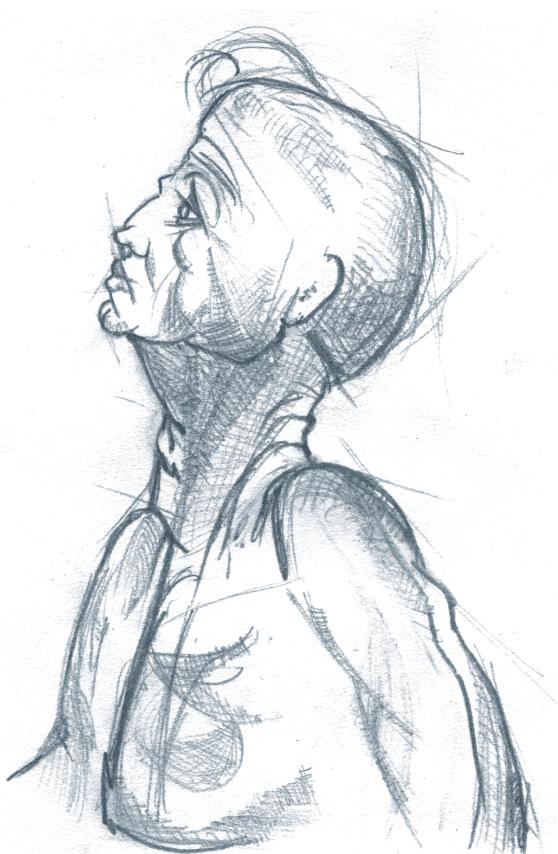
a) Gastroezofagealni refluks - Priručnici  
COBISS.SR-ID 153233676



9 788683 943210

# Biografski podaci o autoru

Doktor Miloš Bjelović radi, kao specijalista opšte i digestivne hirurgije, u Centru za hirurgiju jednjaka Instituta za bolesti digestivnog sistema, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Docent je na Katedri hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu. Bavi se dijagnostikom i lečenjem bolesti jednjaka i želuca. Član je Međunarodnog udruženja za bolesti jednjaka (ISDE).



# Sadržaj:

Uvod.....	7
Definicija i incidence.....	8
Spektar GERB.....	9
Patofiziologija GERB.....	11
Dijagnostika.....	13
• Empirijska terapija .....	13
• Endoskopska dijagnostika i kontrastna radiografija.....	15
• Ambulantni monitoring refluksa .....	16
• Manometrija jednjaka .....	17
Terapija .....	18
• Promena životnih navika i načina ishrane.....	18
• Terapija koju pacijenti uzimaju samoinicijativno .....	19
• Acidosupresivna terapija .....	19
• Terapija prokineticima .....	22
• Inicijalna terapija .....	23
• Terapija održavanja .....	25
• Hirurško lečenje .....	27
• Endoskopska terapija .....	28
Dijagnostički i terapijski problemi .....	30
• Refraktarni GERB .....	30
• Noćni proboci simptoma (refluks) .....	30
• Značaj Helicobacter pylori u GERB .....	32
• GERB u trudnoći .....	33
• GERB i terapija IPP kod dece .....	34
• GERB i terapija IPP kod starijih osoba.....	35
• Barrett-ov jednjak .....	36
• Problemi vezani za dugotrajnu primenu IPP .....	38
Literatura .....	40

# Uvod

Priručnik za dijagnostiku i lečenje gastroezofagelane refluksne bolesti (GERB) treba da sumira dosadašnja znanja o ovom čestom oboljenju i pomogne lekarima različitih profila u svakodnevnom kliničkom radu. U poslednje dve decenije slični priručnici i vodiči, u svetu brzog protoka i velike količine medicinskih informacija, predstavljaju način da se sažmu informacije o određenom problemu. Napredak u razumevanju osnovne patologije bolesti, kao i dijagnostici i lečenju nameće potrebu periodičnog revidiranja i ažuriranja ranijih stavova.

Stavovi izneti u priručniku prestavljaju preporuku, primenljivu na najveći broj pacijenata sa GERB, a ne jedini prihvatljivi dijagnostički ili terapijski pristup. Veoma je teško definisati optimalan pristup u dijagnostici i lečenju GERB za svakog pacijenta, jer on zavisi od više faktora i mora se odrediti za svakog pacijenta ponaosob. Ovaj priručnik se odnosi primarno na odrasle pacijente sa simptomima i/ili epitelnim oštećenjem jednjaka koji su uzrokovani patološkim refluksom želudačnog sadržaja u jednjak.



## Definicija i incidence

Po definiciji Američkog udruženja gastroenterologa iz 2005. godine **gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB)** čine simptomi i/ili epitelno oštećenje sluznice jednjaka koji su prouzrokovani patološkim refluxom želudačnog sadržaja u jednjak.

Međutim, danas se zna da u širokom spektru GERB značajno mesto zauzimaju ekstrazofagealne manifestacije i komplikacije bolesti. Konsenzusom iz Montréala 2006. godine **gastroezofagealna refulksna bolest (GERB)** je definisana kao stanje koje nastaje kada reflux želudačnog sadržaja prouzrokuje pojavu zabrinjavajućih subjektivnih simptoma ili komplikacije bolesti. Većina pacijenata pod zabrinjavajućim simptomima podrazumeva tegobe blagog intenziteta koje se javljaju 2 i više dana u toku nedelje, ili tegobe umerenog ili jakog intenziteta koje su prisutne jedan ili više dana nedeljno.

Po podacima jedne od najcitanijih epidemioloških studija (A Gallup Survey on Heartburn Across America. Princeton, NY 1988.) gorušicu, kao kardinalni simptom GERB, ima 7% Amerikanaca bar jednom u toku dana, 20% bar jednom nedeljno i 44% (preko 60 miliona Amerikanaca) bar jednom mesečno. Najveći broj pacijenata ima povremeno blage tegobe zbog kojih se ne javlja lekaru, već uzima antacide ili druge lekove i pomoćna lekovita sredstva samoinicijativno. Značajan broj ima česte i intenzivnije tegobe i traži pomoć lekara i to je kategorija pacijenata koja treba da se leči u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Manje od 10% pacijenata sa GERB ima izražene tegobe ili komplikacije bolesti i zahteva lečenje koje treba da sprovodi specijalista gastroenterolog ili hirurg. Na žalost, čak 20% pacijenata sa invazivnim adenokarcinomom distalnog jednjaka (Barrett-ov karcinom) nikada nije imalo refluxne tegobe.

Pre tri decenije su tipični refluxni simptomi pripisivani herniji hijatusa jednjaka. Međutim, nemaju svi pacijenti sa hernijom hijatusa jednjaka reflux, niti svi koji imaju reflux imaju hijatus herniju. Pre dve decenije refluxni simptomi su definisani kao erozivni ezofagitis. Međutim, samo polovina pacijenata sa GERB ima erozivni ezofagitis, dok ostali imaju neerozivnu refluxnu bolest. Danas se zna da je to složeni entitet koji je definisan akronimom GERB što je skraćenica od **GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST**.

# Spektar GERB

Klinička slika GERB može biti raznolika, ali se grubo može svrstati u dve kategorije: sa ezofagealnim minafestacijama i ekstraezofagealnim manifestacijama. Ove dve kategorije (sindroma), sa svim manifestacijama koje u okviru njih mogu da se javi, čine klinički spektar GERB.

Tipični simptomi su gorušica i regurgitacija. Manje od polovine pacijenata sa tipičnim simptomima ima erozivni ezofagitis.

Tabela 1. Klinički spektar i GERB sindromi

Ezofagealni sindrom		Ekstraezofagealni sindrom	
Sindromi u kojima dominiraju simptomi	Sindromi u kojima dominira erozivno oštećenje jednjaka	Potvrđena uzročno-posledična veza	Predložena uzročno-posledična veza
1. Sindrom sa tipičnim refluksnim simptomima	1. Refluksni ezofagit	1. Refluksom prouzrokovani hronični kašalj	1. Faringitis
2. Refluksom prouzrokovani retrosternalni bolni sindrom	2. Peptična stenoza	2. Refluksni laringitis	2. Sinusitis
	3. Barrett-ov jednjak	3. Refluksom prouzrokovana astma	3. Idiopatska fibroza pluća
	4. Adenokarcinom jednjaka	4. Refluksom prouzrokovano oštećenje zubne gleđi	4. Ponavljane upale srednjeg uha

Ostali imaju neerozivnu refluksnu bolest. Ni učestalost, ni intenzitet tegoba nisu dobar prediktor prisustva epitelnih lezija (ezofagitisa). Neerozivna refluksna bolest ne predstavlja blagu formu GERB, već entitet koji ima nešto drugačiji patofiziološki mehanizam generisanja tegoba, ali istu kliničku prezentaciju i tok bolesti kao erozivni ezofagitis.

Sem bola sličnog anginoznog, ostale atipične manifestacije GERB su ekstraezofagealne i nastaju usled oštećenja susednih organa patološkim refluksom



želudačnog sadržaja. Tako, refluks može da se manifestuje prolongiranim promuklošću koja je posledica refluksom uzrokovanih oštećenja larinša. Hronična aspiracija kiselog želudačnog sadržaja može uzrokovati protrahirani kašalj, sličan astmatičnom.

Poseban entitet u širokom spektru GERB čine komplikacije. Među najčešće se ubrajaju ulceracije jednjaka, peptična stenoza i Barrett-ova metaplazija. Najteža ezofagealna komplikacija je adenokarcinom distalnog jednjaka. Retke ekstraezofagealne komplikacije su karcinom larinša i fibroza pluća.

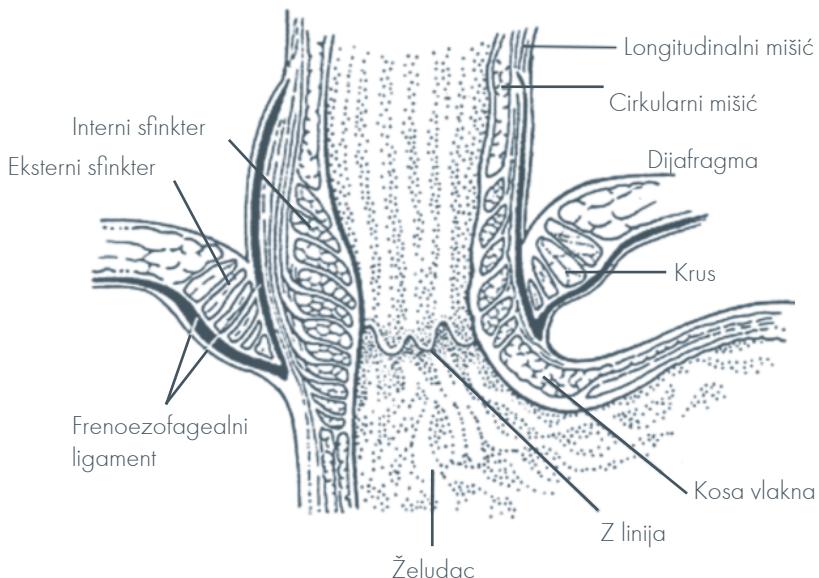
Iz praktičnih razloga, u ovom priručniku ograničićemo se na tipične manifestacije GERB. Atipične manifestacije i komplikacije bolesti obično su posledica teškog refluksa, pa je složeni dijagnostički i terapijski algoritam u domenu specijalizovanih ustanova koje se bave lečenjem bolesti jednjaka.

# Patofiziologija GERB

Ezofagogastrični prelaz nije savršena antirefluksna barijera. Gastroezofagealni refluks je fiziološka pojava kod zdravih osoba, pokazuje individualne varijacije, ali ne uzrokuje značajne subjektivne tegobe, niti epitelno oštećenje sluznice jednjaka. Refluksna bolest nastaje kada zbog produženog kontakta kiselog sadržaja i sluznice jednjaka, ili oslabljene lokalne odbrane sluznice distalnog jednjaka, refluks izazove subjektivne tegobe ili epitelno oštećenje. Patofiziologija GERB je složena i u njoj učestvuju genotip, način života i ishrane i anatomske varijacije. Ona je i hormonski i neurogeno zavisna.

Da li je GERB posledica motornog poremećaja ili oštećenja sluznice jednjaka želudačnom kiselinom? Želudačna kiselina je glavna noksa. Vodonikov ion, u kiselim želudačnom sadržaju, odgovoran je za simptome i epitelno oštećenje. Međutim, sekrecija kiseline je normalna kod najvećeg broja pacijenata sa GERB. Razlog prolongiranog kontakta kiselog želudačnog sadržaja i sluznice jednjaka je neadekvatna funkcija donjeg ezofagealnog sfinktera (DES).

Slika 1. Donji sfinkter jednjaka



Tako, iako glavnu noksu u GERB predstavlja želudačna kiselina, primarni etiološki faktor predstavljaju motorni poremećaj DES i jednjaka. Većina se slaže da je tranzitorna relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera najznačajniji motorni poremećaj koji favorizuje patološki refluks kiseline preko ezofagogastričnog prelaza. Međutim, u složenu patofiziologiju GERB mogu biti uključni i drugi motorni poremećaji, kao što su hipotenzivni ili nekompetentan donji ezofagealni sfinkter, anatomska disruptcija ezofagogastričnog spoja kod hernije hijatusa jednjaka itd.

# Dijagnostika

## Empirijska terapija

Ukoliko su tegobe tipične za nekomplikovani GERB, inicijalna empirijska terapija (koja uključuje i promenu načina života i ishrane) predstavlja adekvatan dijagnostički i terapijski modalitet. Endoskopski pregled indikovan je kod pacijenata čiji simptomi ukazuju na komplikacije bolesti, pacijenata sa povećanim rizikom za postojanje Barrett-ovog jednjaka i kada pacijent i/ili lekar smatraju da je značajno uraditi ranu endoskopiju.

Simptomi specifični za GERB su gorušica i/ili regurgitacija i najčešće se javljaju posle obroka, naročito kada je obilan ili masan. Tegobe se obično pogoršavaju u sedećem ili ležećem položaju, a smanjuju posle uzimanja antacida. Mišljenje eksperata je da pacijentima sa simptomima koji nedvosmisleno ukazuju na GERB, treba ponuditi empirijsku terapiju. Takođe, razumno je da se posle kompletног odgovora na terapiju, empirijski potvrdi dijagnoza GERB. Dalje dijagnostičke testove (kontrastna radiografija, fleksibilna endoskopija, ambulantni monitoring refluksa i dr.) treba uraditi kod pacijenata koji nisu adekvatno odgovorili na primenjenu terapiju, kada postoje alarmantni simptomi koji sugeriraju na postojanje komplikacija bolesti (otežano ili bolno gutanje, krvavljenje, gubitak u telesnoj masi ili anemija) ili kada tegobe traju dugo, što može da pobudi sumnju na postojanje Barrett-ovog jednjaka.

Pacijenti koji ne odgovore adekvatno na terapiju, obično imaju tegobe koje su uzrokovane drugim obolenjem ili stanjem, ali odsustvo odgovora eksplicitno ne isključuje postojanje refluksa.

Tabela 2. Alarmantni simptomi

• Krvavljenje
• Disfagija (otežano gutanje)
• Odinofagija (bolno gutanje)
• Izražen i perzistentan bol
• Gubitak u telesnoj masi
• Anoreksija
• Povraćanje
• Anemija



Zaključak većine nacionalnih udruženja gastroenterologa je da je empirijska terapija GERB dozvoljena i prihvatljiva dijagnostička i terapijska opcija. Fond zdravstvene zaštite Republike Srbije odobrio je primenu empirijske terapije kod pacijenata sa tipičnim simptomima GERB pod šifrom MKB K21.0.

Empirijska terapija je efikasna i bezbedna u koliko se primenjuje adekvatno, a uslovi za primenu su precizno definisani. Empirijska terapija je bezbedna kod:

- osoba kod kojih su se simptomi javili pre pedesete godine života
- tipičnih simptoma GERB
- odsustva alarmantnih simptoma i znakova
- odsustva dugotrajnih i izraženih simptoma

Pozitivan odgovor na empirijsku terapiju definiše se kao kompletno odsustvo simptoma bolesti u toku trajanja terapije. Kada je odgovor na terapiju pozitivan, empirijskim protokolom dokazano je da je GERB uzročnik subjektivnih tegoba. U tom slučaju se terapija može i nastaviti empirijski, po jednom od protokola terapije održavanja.

inicijali pacijenta _____	pol	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž	
datum prvog pregleda _____._____._____._____			
	GERB (K21.0)	FD (K30.0)	uputiti gastroenterologu
<b>početak simptoma</b>			
pre 50. godine	<input type="checkbox"/>		
posle 50. godine	<input type="checkbox"/>		
<b>tipični simptomi</b>			
gorušica	<input type="checkbox"/>		
regurgitacija	<input type="checkbox"/>		
bol ili nelagodnost u sredini trbuha	<input type="checkbox"/>		
nudost	<input type="checkbox"/>		
rana sirot	<input type="checkbox"/>		
mučnina	<input type="checkbox"/>		
nagon na povraćanje	<input type="checkbox"/>		
<b>alarmni simptomi i znaci</b>			
kravavljenje	<input type="checkbox"/>		
otežano ili bolno gutanje	<input type="checkbox"/>		
gubitak apetita	<input type="checkbox"/>		
gubitak u telesnoj masi	<input type="checkbox"/>		
uporno povraćanje	<input type="checkbox"/>		
povišena temperatura	<input type="checkbox"/>		
svrđa, žutica	<input type="checkbox"/>		
dugotrajne i izražene tegobe	<input type="checkbox"/>		
drugo	<input type="checkbox"/>		
<b>terapija</b>			
<b>Sabax</b> 30mg [Empirijski]	8 nedelja	4 nedelje	
datum kontrolnog pregleda _____._____._____._____			
<b>odgovor na terapiju</b>			
kompletan	<input type="checkbox"/>		
nekompletan	<input type="checkbox"/>		
<b>nastavak lečenja</b>			
empirijska terapija	<input type="checkbox"/>		
endoskopija	<input type="checkbox"/>		
lekar _____			

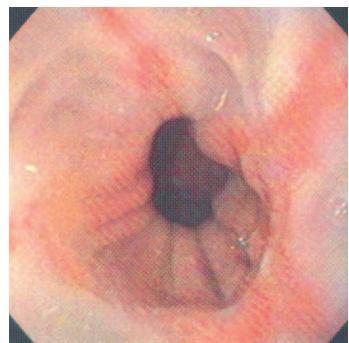
Slika 2. Lista provere (ček lista) simptoma i znakova kod pacijenata sa simptomima gornje dispepsije i kriterijumi za primenu empirijske terapije kod pacijenata sa GERB i funkcionalnom dispepsijom (čekiranjem simptoma na belom polju stvaraju su uslovi za primenu empirijske terapije; čekiranje simptoma i znakova na sivim poljima upućuje na neophodnost dalje dijagnostike).

## Endoskopska dijagnostika i kontrastna radiografija

Fleksibilna ezofagogastroduodenoskopija je tehnika izbora u dijagnozi Barrett-ovog jednjaka i dijagnozi drugih komplikacija GERB. Endoskopski uzetom biopsijom može se histološki potvrditi prisustvo Barrett-ove metaplastične sluznice i eventualno prisustvo displazije. Kontrastna radiografija nema većeg značaja u dijagnostici GERB, već je od značaja u dijagnostici eventualnog prisustva asocijirane patologije.

Endoskopska dijagnostika pruža mogućnost direktnog uvida u izgled sluznice.

Slika 3. Endoskopska slika erozivnog ezofagitisa



Kod polovine pacijenata sa GERB koji imaju erozivni ezofagitis, endoskopskom dijagnostikom može se proceniti težina erozivnog oštećenja jednjaka. Trenutno su u kliničkoj upotrebi dve endoskopske klasifikacije i to Savary-Miller klasifikacija GERB i Los Angeles klasifikacija refluks ezofagitiisa.

Tabela 3. Savary-Miller klasifikacija GERB

Klasifikacija	Karakteristika
Gradus I	Erozivni ezofagitis sa solitarnim ulkusom koji ne zahvata čitavu cirkumferenciju jednjaka
Gradus II	Erozivni ezofagitis sa multiplim i konfluentnim ulkusima koji ne zahvataju čitavu cirkumferenciju jednjaka
Gradus III	Erozivni ezofagitis sa konfluentnim ulkusima koji zahvataju čitavu cirkumferenciju jednjaka
Gradus IV	Barrett-ov jednjak



Tabela 4. Los Angeles klasifikacija refluks ezofagitisa

Klasifikacija	Karakteristika
Gradus A	Jedna (ili više) erozija dužine do 5mm koja ne doseže do vrhova susednih mukoznih nabora
Gradus B	Jedna (ili više) erozija dužine preko 5mm koja ne doseže do vrhova susednih mukoznih nabora
Gradus C	Jedna (ili više) erozija koja se širi između vrhova dva ili više mukoznih nabora, ali ne zahvata više od 75% cirkumferencije jednjaka
Gradus D	Jedna (ili više) erozija koja zahvata više od 75% cirkumferencije jednjaka

Međutim, evidentiraje postojanja epitelnih lezija (erozivnog ezofagitisa) u jednjaku ne determiniše inicijalni terapijski pristup pacijentima sa GERB. Samo polovina pacijenata sa GERB ima erozivni ezofagitis. Ostali imaju neerozivnu refluksnu bolest, koja se leči na identičan način kao erozivni ezofagitis. Endoskpija je jedina dijagnostička procedura kojom se može postaviti dijagnoza Barrett-ovog jednjaka, drugih komplikacija GERB i udružene patologije.

Kontrastna radiografija sa barijumom ima tačnost od preko 80% u dijagnozi teškog ezofagitisa, ali je nepouzdana u dijagnozi blagih i umerenih formi ezofagitisa, gde tačnost ne prelazi 25%. Takođe, refluks barijuma u toku pregleda prisutan je kod 25%–75% pacijenata sa simptomatskim GERB, a lažno pozitivan rezultat može se očekivati kod 20% osoba bez GERB. Ove činjenice značajno limitiraju ulogu radiografije u dijagnozi GERB. Radiografija ima značaj u dijagnostici asocirane patologije kao što je, na primer, hernija hijatusa jednjaka.

## Ambulantni monitoring refluksa

Ambulantni monitoring refluksa pomaže u dijagnostici gastreozofagealnog refluksa kod pacijenata sa perzistentnim simptomima (tipičnim i atipičnim), u odsustvu erozivnih promena u jednjaku, posebno u grupi pacijenata kod kojih empirijska acidosupresivna terapija nije bila efikasna. Ambulantni monitoring refluksa može da bude od značaja i u monitoringu kontrole refluksa kod pacijenata koji su na kontinuiranoj acidosupresivnoj terapiji, a imaju perzistentne simptome ili proboj simptoma.

U kliničkom radu se pod ambulantnim monitoringom refluksa podrazumeva monitoring kiselog refluksa. Standardna procedura podrazumeva transnazalno uvođenje katetera

u jednjak, koji je spojen sa eksternim detektorskim sistemom (najčešće zakačenim za pojas) i kontinuirano praćenje pH u jednjaku tokom 24 sata.

Opšte je prihvaćeno da je endoskopski potvrđeno prisustvo ezofagitisa potvrda GERB i zato većina smatra da ambulantni monitoring refluksa kod tih pacijenata nije neophodna dijagnostička procedura. Međutim, pacijenti sa simptomima, ali bez ekscesivnog refluksa mogu imati perzistentne tegobe i zahtevati kontinuiranu medikamentnu terapiju, baš kao i pacijenti sa ekscesivnim refluksom, ali ne moraju imati značajne erozivne promene na epitelu distalnog jednjaka. Ova "endoskopski negativna" forma GERB uzrokuje simptome, zahteva terapiju i može uzrokovati komplikacije baš kao i erozivna forma GERB. Ambulantni monitoring refluksa u ovoj grupi pacijenata omogućava potvrdu postojanja patološkog refluksa i time diferencijalnu dijagnozu u odnosu na druga stanja, koja mogu biti uzrok subjektivnih tegoba, kao što je na primer funkcionalna dispepsija.

Poslednjih godina je ambulantni monitoring refluksa značajno unapređen uvođenjem impedancimetrije i bežičnog monitorisanja refluksa. Za razliku od monitoringa kiselog refluksa, impedancimetrija pomaže u detekciji i drugih formi refluksa (tečni refluksat koji nije kiselog pH i gas). Bežično monitorisanje refluksa je metoda kojom se kiseli refluksat monitoriše radiotelemetrijskom kapsulom koja se endoskopski prikači za sluznicu distalnog dela jednjaka, a informacije se prenose radio talasima do sistema za prikupljanje podataka. Ovom metodom je značajno unapređen komfor pacijenta, omogućen je monitoring u dužem vremenskom intervalu (48 sati), a time je povećana i tačnost procedure. Producenjem intervala monitoringa i povećanjem komfora, pacijentu je omogućeno da sprovodi, bez ograničenja, uobičajene dnevne aktivnosti, koje mogu uzrokovati pojavu i produženo trajanje refluksa.

## Manometrija jednjaka

Manometrija jednjaka može da bude od značaja u adekvatnom pozicioniranju katetera za merenje kiselosti u jednjaku i pripremi za antirefluksnu hirurgiju.

Manometrija jednjaka je metoda izbora u dijagnozi eventualnog prisustva poremećaja peristaltičke aktivnosti kod pacijenata koji su kandidati za antirefluksnu hirurgiju. Preoperativnom manometrijom moguće je dijagnostikovati retke primarne motorne poremećaje jednjaka kao što su ahalazija ili poremećaj peristaltike udružen sa drugim sistemskim oboljenjima (sklerodermija i dr.).



## Terapija

Cilj terapije GERB je da se umanji kontakt kiselog želudačnog sadržaja i epitela jednjaka.

### Promena životnih navika i načina ishrane

Promena životnih navika i načina ishrane može biti od značaja kod pacijenata sa GERB, mada je malo verovatno da kao jedina terapijska mera može značajnije da utiče na kontrolu refluksnih simptoma.

Brojnim studijama je potvrđeno da redukcija telesne mase, povišeno uzglavlje u krevetu, uzdržavanje od masne hrane i pušenja i planiranje poslednjeg obroka u toku dana najmanje 3 sata pre odlaska na spavanje pozitivno utiču na refluks, iako je teško urediti naučnu valorizaciju ovih manevara

Tabela 5. Promena životnih navika i načina ishrane

PROMENA ŽIVOTNIH NAVIKA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcija telesne mase</li> <li>• Podizanje uzglavlja u krevetu</li> <li>• Izbegavanje tesne odeće, pojaseva i kaiševa</li> </ul>
PROMENA NAČINA ISHRANE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedan obilan obrok zameniti sa više manjih</li> <li>• Planirati poslednji obrok u toku dana najmanje 3 sata pre odlaska na spavanje</li> <li>• Redukovati unos kafe, čaja i soka od pomorandže i limuna</li> <li>• Iz ishrane isključiti jaja, masnu hranu, čokoladu, pepermint, začine, crni i beli luk, paradajz i krastavac</li> </ul>
OSTALE MERE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbegavati alkoholna pića, a posebno veće količine piva</li> <li>• Prekinuti pušenje</li> <li>• Izbegavati lekove koji oštećuju sluznicu (aspirin, NSAIL)</li> <li>• Izbegavati lekove koji smanjuju tonus DES (teofilin, antiholinergici, kalcijumski antagonisti, diazepam, oralni kontraceptivi)</li> </ul>

Za pojedine namirnice (čokolada, alkohol, pepermint, kafa, beli i crni luk) dokazano je da snižavaju tonus donjeg sfinktera jednjaka. Ljuti sok od paradajza i sok od pomorandže i limuna imaju iritativni efekat na sluznicu jednjaka, dok kafa, kola proizvodi, pivo i mleko stimulišu želudačnu sekreciju. Neki od navedenih agenasa različitim mehanizmima nepovoljno utiču na potenciranje refluksa. Alkohol, na primer, pored toga što smanjuje tonus DES, oštećuje mukoznu barijeru i nepovoljno utiče na peristaltiku jednjaka, baš kao i pušenje. Značajan broj lekova smanjuje tonus DES. Lekovi koji se najčešće koriste su: teofillin, diazepam, kalcijumski antagonisti, oralni kontraceptivi, antiholinergici i drugi.

Značajan broj autora smatra da 20–30% pacijenata sa GERB, koji pozitivno reaguju na promenu životnih navika i načina ishrane, kao jedinu terapijsku mera, ima lažno pozitivan (placebo) efekat. Negativan uticaj ovih mera na kvalitet života je nedvosmislen, ali do sada nije bio predmet istraživanja.

## Terapija koju pacijenti uzimaju samoinicijativno

Antacidi mogu da ublaže subjektivne tegobe pacijenata sa GERB. Pozitivan efekat na kupiranje tegoba može se očekivati veoma brzo po ingestiji, ali efekat traje kratko (u proseku samo 90 minuta). Kao jedina terapijska opcija savetuje se samo pacijentima koji imaju veoma blage refluksne tegobe koje se ne javljaju često. Ukoliko su simptomi česti i izraženiji ili ukoliko su perzistentni neophodna je kontinuirana terapija. Ukoliko se uzimanje antacida ili drugih lekova koje pacijent uzima samoinicijativno prolongira, na period duži od 14 dana, savetuje se poseta lekaru. Takođe, ukoliko je prisutan neki od alarmantnih simptoma neophodno je dopusnko ispitivanje i terapija.

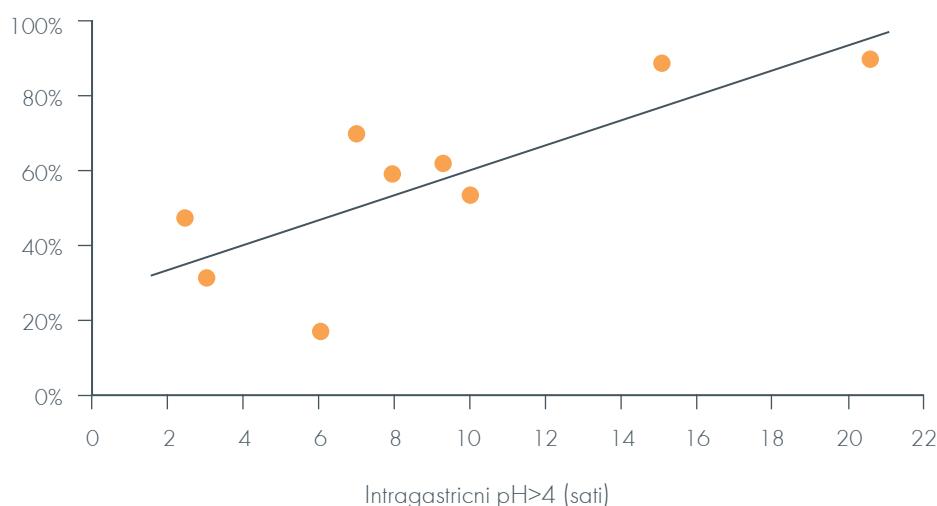
## Acidosupresivna terapija

Acidosupresija je ključ terapije GERB. Kod najvećeg broja pacijenata inhibitori protonске pumpe (IPP) obezbeđuju efikasno i brzo kupiranje simptoma i zalečenje epitelnih lezija u jednjaku. Iako manje efikasni od IPP, blokatori histaminskih receptora (H<sub>2</sub> blokatori), ordinirani u više dnevnih doza, mogu biti efikasni kod pacijenata sa blagim i umerenim GERB i u kratkotrajnoj terapiji noćnog proboga simptoma (noćnog refluksa).



Ambulantnim monitoringom refluksa nedvosmisleno je dokazana direktna povezanost između izloženosti jednjaka kiselom sadržaju i težine epitelnog oštećenja. Primarni efekat acidosupresivne terapije je smanjenje koncentracije i ukupne količine vodonikovih jona koji izazivaju epitelno oštećenje. Kod pacijenata sa GERB adekvatna acidosupresija postiže se kada je  $\text{pH} > 4$ , a efikasno zalečenje epitelnih lezija omogućeno je kada se  $\text{pH} > 4$  održava najmanje 16 sati u toku dana.

Slika 4. Odnos između dužine acidosupresije i zalečenja erozivnog ezofagitisa (Bell NJV. Digestion 1992.)

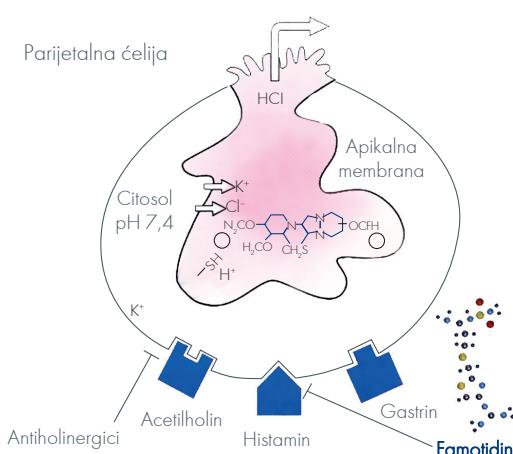


Ovaj terapijski cilj ispunjava većina IPP, ali ne i H2 blokatori (što objašnjava njihovu malu efikasnost u terapiji GERB).

Blokatori H2 receptora kompetitivno zauzimaju jedno od tri receptorska mesta na površini parijetalne ćelije i time sprečavaju vezivanje histamina i transdukciju pozitivnog signala za sekreciju kiseline.

Pored toga što je acidosupresija relativno kratkotrajna, ona je i nekompletna. Na dnevnom nivou H2 blokatori umanjuju sekreciju želudačne kiseline za 70%. Acidosupresija je nekompletna postprandijalno, a posle dve nedelje primene javlja se tolerancija.

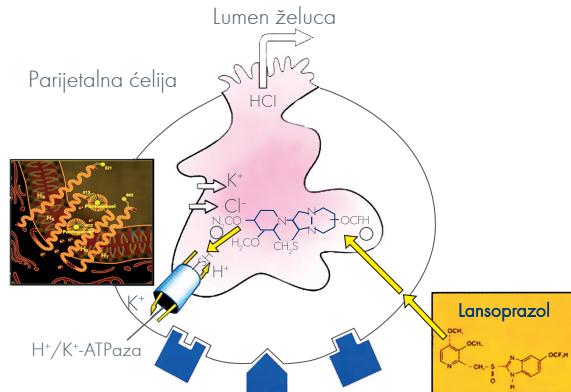
Slika 5. Mehanizam dejstva H2 blokatora



Inhibitori protonske pumpe (IPP), uspostavljanjem kovalentne veze sa cisteinom (transmembranski protein), blokiraju završnu fazu sekrecije vodonikovog jona. Pošto ciljno mesto dejstva predstavlja poslednji korak u procesu stvaranja kiseline, inhibicija ne zavisi od puta stimulacije.

Acidosupresija je dugotrajnija i kompletnejša od one koja se postiže primenom H2 blokatora. Na dnevnom nivou IPP umanjuju sekreciju želudačne kiseline za 90%. Acidosupresija je kompletna postprandijalno i nema tolerancije.

Slika 6. Mehanizam dejstva IPP



U zbirnoj seriji 33 randomizirane studije koja je obuhvatila preko 3.000 pacijenata sa erozivnim ezofagitisom kontrola simptoma postignuta je kod 27% pacijenata tretiranih placeboom, 60% tretiranih H2 blokatorima i 83% tretiranih IPP. Ezofagit je saniran kod 24% pacijenata tretiranih placeboom, 50% tretiranih H2 blokatorima i 78% tretiranih IPP. Jasno je da terapija IPP rezultira boljom kontrolom simptoma i boljim zalećenjem epitelnih lezija, u odnosu na terapiju H2 blokatorima. Međutim, jedan broj pacijenata (mada je teško proceniti koja je to grupa pacijenata) će imati dobar terapijski odgovor i sa slabijom acidospresijom postignutom H2 blokatorima.

Od velike je važnosti adekvatno ordinirati IPP. Oni deluju samo na aktivne parijetalne ćelije, pa ih treba davati isključivo pre obroka. Većina savremenih IPP ordinira se jednom na dan i to ujutru, pola sata da sat pre doručka. Indikacije za primenu IPP u dozi većoj od standardne su: empirijska terapija nesrčanog bola u sredogruđu, empirijska terapija supraezofagealnih simptoma GERB, kod pacijenata sa parcijalnim odgovorom na standardnu terapijsku dozu, kod pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom na standardnu dozu IPP, ali sa povremenim probojem simptoma, kod pacijenata sa GERB i izraženim poremećajem motiliteta jednjaka i kod pacijenata sa Barrett-ovim jednjakom. Kada se u terapiji dodaje večernja doza leka, treba je ordinirati pre večernjeg obroka, a ne pred spavanje, kao što je to slučaj sa H2 blokatorima. I pored pune terapijske doze IPP, deo kisele želudačne sekrecije, posebno u toku noći, perzistira. Ordiniranje H2 blokatora pred spavanje može dodatno pozitivno da utiče na supresiju noćnog lučenja kiseline, iako značajan broj studija navodi da je taj efekat, zbog uspostavljanja tolerancije na lek, kratkotrajan.

## Terapija prokineticima

Prokinetici mogu biti od koristi kod jednog broja pacijenata sa GERB, ali samo ako se ordiniraju uz acidospresivnu terapiju. Trenutno raspoloživi prokinetici nisu idealna monoterapija za većinu pacijenata sa GERB.

Kako je primarni etiološki faktor za nastanak GERB motorni poremećaj, izgleda logično da i rešenje treba tražiti u rešavanju motornog poremećaja, uz očuvanje sekrecije kiseline, koja je kod najvećeg broja pacijenata sa GERB normalna. Međutim, trenutno raspoloživi prokinetici su lekovi limitirane efikasnosti, a značajnih nuspojava. Učestale nuspojave vezane za prodror Metoklopramida i Betaneholu kroz hematoencefalnu barijeru (pospanost, iritabilnost, ekstrapiramidni sindrom i dr.) značajno su redukovale njihovu kliničku primenu. Kombinovana primena Cisaprida i lekova koji se metabolisu preko citohroma P450 može da rezultira značajnim poremećajem srčanog ritma. Domperidon je blokator dopaminskih receptora, ali za razliku od Metoklopramida praktično ne prolazi hematoencefalnu barijeru i stoga su negativni efekti na CNS izuzetno retki. Na žalost kod

10–15% pacijenata koji su na dužoj terapiji Domperidonom javlja se hiperprolaktinemija. Tegaserd je 5HT3 agonist, ali ni on nije idealna monoterapija GERB. Baklofen, GABA B agonist, i pored kliničke efikasnosti, takođe pokazuje značajne nuspojave i nije u rutinskoj terapiji GERB.

Kontinuirano istraživanje sa ciljem pronalaženja idealnog prokinetika je u toku, ali je acidosupresivna terapija i dalje ključ terapije GERB.

## Inicijalna terapija

Medikamentna terapija je jedina terapijska opcija u inicijalnoj terapiji. Ordinira se kao empirijska terapija ili posle inicijalno urađene endoskopije, a sprovodi se u toku 6 do 8 nedelja. Cilj inicijalne terapije je kupiranje simptoma i zalečenje epitelnih lezija. Opšte je prihvaćano da je "step-down" terapija najbolja strategija u inicijalnoj terapiji GERB, a efekat terapije procenjuje se, kod većine pacijenata, na osnovu njenog uticaja na intenzitet i učestalost simptoma bolesti, pri čemu je cilj terapije kompletan kontrola (odsustvo) simptoma.

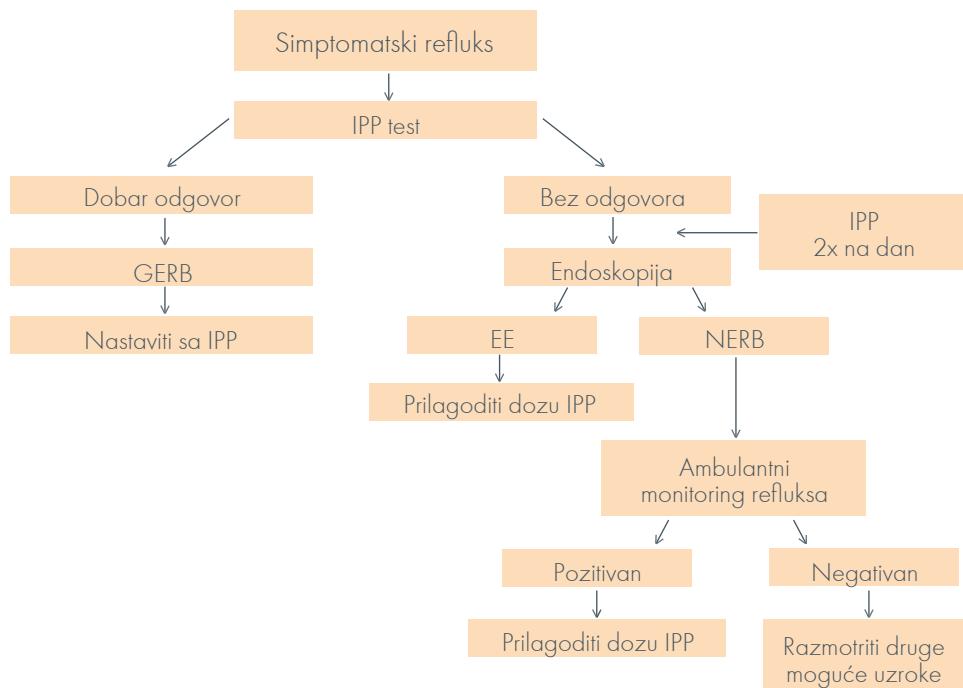
U "step-down" terapijskom protokolu se, bez obzira na intenzitet tegoba, kreće sa standardnom dozom IPP (**Lansoprazol**, 30mg/dan u pojedinačnoj dozi) i to u trajanju od 2 do 4 nedelje, što predstavlja dijagnostičko-terapijski protokol. U slučaju da je kontrola simptoma kompletan (potpuno odsustvo tegoba), može se pokušati sa smanjenjem doze leka (**Lansoprazol**, 15mg/dan u pojedinačnoj dozi). U slučaju da sa manjom dozom leka dođe do probroja simptoma, terapiju treba vratiti na početnu (**Lansoprazol**, 30mg/dan u pojedinačnoj dozi). U slučaju da ni uz manju dozu IPP ne dođe do probroja simptoma, može se pokušati i terapija sa H2 blokatorima (**Famotidin**, 40mg/dan podeljeno u dve doze), što može biti adekvatna terapija kod pacijenata sa blagim ili umerenim refluksom. Ukoliko uz terapiju H2 blokatorima dođe do probroja simptoma, terapiju treba vratiti na prethodni nivo (**Lansoprazol**, 15mg/dan u pojedinačnoj dozi).

Slika 7. "Step-down" terapija



"Step-down" terapijom postiže su brzo kupiranje i maksimalna kontrola subjektivnih simptoma, brzo zalečenje epitelnih lezija u jednjaku, neuspeh terapije je retkost, manji je broj konsultativnih lekarskih pregleda i postiže se brzo poboljšanje kvaliteta života pacijenata. U retkim slučajevima, kada inicijalna terapija standardnom dozom IPP ne dovodi do kompletne kontrole simptoma, može se pokušati sa ordiniranjem IPP u dozi većoj od standardne (**Lansoprazol, 60mg/dan podeljeno u dve doze**). Ukoliko ni ovaj terapijski protokol ne rezultira kompletном kontrolom simptoma, pacijenta treba uputiti na dopunska dijagnostiku u specijalizovanu ustanovu.

Slika 8. Dijagnostičko-terapijski algoritam (EE – erozivni ezofagitis, NERB – neerozivna refleksna bolest)



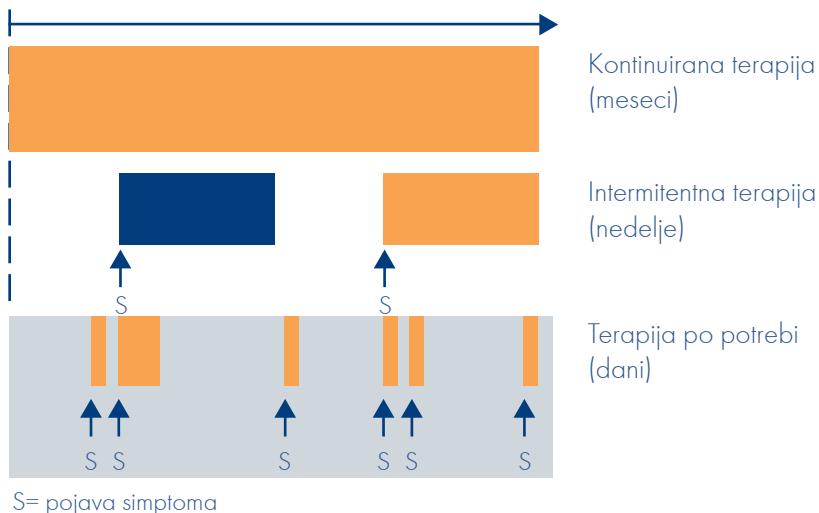
Kod najvećeg broja pacijenata sa nekomplikovanim GERB, simptomi prestavljaju vodič za ordiniranje medikamentne terapije, a cilj terapije je kompletna kontrola (odsustvo) simptoma bolesti. Tačno je da kontrola simptoma predstavlja dobar indikator zalečenja epitelnih lezija, ali je korelacija sa stepenom inflamacije slaba, a slaba je i predikcija komplikacije.

## Terapija održavanja

Kako je GERB hronično oboljenje, kod najvećeg broja pacijenata neophodna je terapija održavanja. Cilj terapije održavanja je dugotrajna kontrola simptoma i prevencija komplikacija bolesti.

Kod većine pacijenata kod kojih je punom dozom inicijalno primjenjenog IPP postignuta kontrola simptoma, veoma brzo po prestanku terapije dolazi do ponovne pojave simptoma. Smatra se da samo oko 20% pacijenata posle adekvatne inicijalne terapije zahteva samo promenu načina života i ishrane i povremenu primenu antacida. Ostali su kandidati za neki od protokola održavanja.

Slika 9. Terapija održavanja. Terapijski protokoli: kontinuirana terapija, intermitentna terapija i terapija po potrebi.



Iz perspektive optimalne kontrole bolesti najbolji terapijski protokol je kontinuirana primena terapije, ali je to protokol koji je najmanje prihvativ za pacijente. U tom protokolu se terapija, koja je u inicijalnoj terapiji definisana kao optimalna za pacijenta, primjenjuje kontinuirano mesecima.

Najmanje pristalica ima protokol intermitentnog ordiniranja terapije. U tom načinu primene, uzimajući IPP inicira pojavu simptoma, a lekovi se uzimaju u toku nekoliko nedelja, posle čega se terapija prekida. Ponovno uzimanje terapije, u trajanju od nekoliko nedelja inicira, ponovnu pojavu simptoma.



Protokol primene terapije po potrebi ima značajan broj pristalica u stručnoj javnosti. U tom protokolu uzimanje terapije inicira pojava tegoba, ali se terapija uzima samo nekoliko dana. Ponovno uzimanje terapije, u trajanju od nekoliko dana inicira ponovna pojava simptoma. Druga mogućnost primene IPP po potrebi je započinjanje terapije pre očekivanog abuzusa u hrani kako bi se prevenirala refluksna epizoda.

I u terapiji održavanja simptomi prestavljaju vodič za ordiniranje medikamentne terapije. Kako kontrola subjektivnih simptoma prestavlja slabu predikciju komplikacija, kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji održavanja savetuju se povremeni endoskopski kontrolni pregledi, a posebno u slučaju pojave alarmantnih simptoma.

U terapiji održavanja IPP su, kod najvećeg broja pacijenata sa GERB, dokazali superiornost u odnosu na H2 blokatore, kako po pitanju efikasnosti, tako i po pitanju ukupne cene lečenja (kada se u cenu uračunaju direktni i indirektni troškovi lečenja).

Protokoli primene IPP u terapiji održavanja razlikuju se ne samo po režimu primene IPP, već i po izboru optimalnog leka. Od svih terapijskih indikacija, razlika u IPP je verovatno najznačajnija u terapiji održavanja kod pacijenata sa GERB.

Pacijenti sa izraženim i perzistentnim tegobama koje brzo recidiviraju po prestanku uzimanja terapije kandidati su za kontinuirani režim primene. Značajan broj ovih pacijenata ima i noćni proboj simptoma (refluks). Zato je, u ovoj grupi pacijenata, najbolje primeniti IPP dugog dejstva kao što je **Pantoprazol**.

Kod pacijenata kod kojih tegobe nisu izražene ijavljaju se retko, terapija po potrebi predstavlja adekvatnu opciju. U ovom terapijskom režimu **Lansoprazol** ima prednost u odnosu na Omeprazol i Pantoprazol zbog brže aktivacije i bržeg početka kupiranja simptoma, te činjenice da nema značajno produženo dejstvo po prestanku terapije.

## Hirurško lečenje

Antirefluksna hirurgija, izvedena od strane iskusnog hirurškog tima, je dokazana terapija održavanja kod pacijenata sa dobro dokumentovanim GERB.

U retkim randomiziranim studijama (Lundel L. J Am Col Surg 2001., Atwood SE. J Gastrointest Surg. 2008) dokazano je da hirurško lečenje ima prednost u lečenju GERB kada se poredi sa terapijom IPP u dozi manjoj od pune terapijske, ali nema razlike u terapijskom efektu kada se poredi sa punom terapijskom dozom IPP u kontinuiranom režimu primene. Subjektivne tegobe u toku dugotrajne primene ne moraju biti adekvatan parametar kontrole refluksa, niti su pouzdan parametar predikcije komplikacija. Acidosupresivna terapija nema značaja u kontroli alkalnog refluksa. Kada se primenjuje u kontinuiranom režimu i cena medikamentne terapije može da predstavlja značajno opterećenje. U USA cena operacije manja je od cene medikamentne terapije, koja treba da se kontinuirano uzima više od 5 godina.

Hirurškom intervencijom se rešava anatomska problem i tako neselektivno kontroliše refluks (kiseli i alkalni refluks) uz očuvanje intragastičnog miljea. Za razliku od medikamentne terapije, koja je efikasna kod najvećeg broja pacijenata i čija primena nije zavisna od lekara koji je prepisuje, antirefluksna hirurgija je zavisna od adekvatnog izbora pacijenta, izbora adekvatne operativne procedure i obučenosti hirurške ekipe.

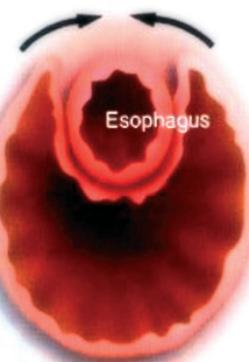
Idealni kandidati za operativno lečenje su pacijenti mlađi od 50 godina, sa tipičnim simptomima koji dobro reaguju na terapiju IPP i kandidati su za dugotrajanu medikamentnu terapiju. Hirurško lečenje je adekvatna terapijska opcija i kod pacijenata koji nisu saglasni sa dugotrajanom medikamentnom terapijom, bez obzira na godine starosti, kao i kod pacijenata koji zahtevaju visoke doze IPP u kontinuiranom režimu primene. Pored potrebe za dugotrajanom kontinuiranom medikamentnom terapijom indikacije za antirefluksnu hirurgiju su i neadekvatan odgovor na medikamentnu terapiju, respiratorne manifestacije GERB i komplikacije refluksne bolesti. Takođe, hirurško lečenje treba savetovati pacijentima kod kojih je GERB udružen sa hernijom hijatusa jednjaka, jer je često udružena je sa progresivnim GERB.



Tabela 6. Indikacije za operativno lečenje

- Potreba za dugotrajnom kontinuiranom medikamentnom terapijom
- Neadekvatan odgovor na medikamentnu terapiju
- Ekstraezofagealne manifestacije GERB
- Komplikacije refluksne bolesti
- GERB udružen sa hernijom hijatusa jednjaka

Optimalnu operativnu proceduru u lečenju GERB danas čini laparoskopska Nissen-ova (totalna, 360°) fundoplilikacija. Izvedena od strane iskusnog hirurškog tima, to je efikasna minimalno invazivna hirurška procedura, malog rizika.



Slika 10. Hirurško lečenje GERB. Nissen-ova labava, totalna (360°) fundoplilikacija. Oslobođeni fundus želuca se obmota oko završnog dela jednjaka i time formira funkcionalna antirefluksna valvula. Pre formiranja fundoplilikacije suzi se hijatalni otvor, a mobilizacijom jednjaka se obezbedi adekvatan segment intraabdominalnog jednjaka.

## Endoskopska terapija

Endoskopska terapija može da kontroliše simptome kod jednog broja pacijenata sa dobro dokumentovanim GERB.

Danas su na raspolaganju tri tipa endoskopskih procedura u lečenju GERB. To su metode koje koriste šivenje (Endocinch, NDO, ESD), metode koje koriste injekcionu terapiju (Enteryx, Gatekeeper, PMMA) i metode koje koriste radiofrekventnu energiju (Stretta). Stav Američkog udruženja gastroenterologa je da je danas mesto endoskopske terapije u kontrolisanim kliničkim studijama i to u grupi dobro

informisanih pacijenata sa dokumentovanim refluksom koji dobro reaguju na inicijalnu medikamentnu terapiju IPP. Stav Evropskog udruženja za ezofagologiju (ESE Meeting 2005, Milano, Italy) i Međunarodnog udruženja za bolesti jednjaka (ISDE Meeting 2008, Budapest, Hungary) je da pored efikasne medikamentne terapije i minimalno invazivne antireflusksne hirurgije, endoskopske metode danas nemaju jasno definisanoj indikaciju. Moguće je da će u budućnosti neka od endoskopskih metoda izboriti mesto u lečenju jednog broja pacijenata sa GERB.



# Dijagnostički i terapijski problemi

## Refraktarni GERB

GERB refraktaran na medikamentnu terapiju je retkost. U slučaju GERB refraktarnog na medikamentnu terapiju dijagnoza mora biti proverena i potvrđena funkcionalnim i drugim dijagnostičkim testovima.

Većina pacijenata sa GERB dobro reaguje na standardnu medikamentnu terapiju IPP. U slučaju GERB refraktarne na standardnu medikamentnu terapiju, terapija IPP se može ordinirati u dozi većoj od standardne (**Pantoprazol**, 80mg/dan i **Lansoprazol**, 60mg/dan) i u tim situacijama se IPP primenjuje u podeljenim dozama. Jutarnja doza se, standardno uzima pola sata do sat pre doručka. Kada se u terapiju dodaje večernja doza leka, treba je ordinirati pola sata do sat pre večernjeg obroka. Ako i pored povećanja doze IPP nije uspostavljena kompletna kontrola simptoma pacijente treba uputiti na komplentnu dijagnostiku (kontrastna radiografija, endoskopija i eventualno ambulantni monitoring refluksa i manometrija), kako bi se isključilo prisustvo udružene patologije (koja je razlog za neadekvatan terapijski odgovor), ili drugog patološkog stanja koje uzrokuje GERB-u slične tegobe. Neadekvatan odgovor na medikamentnu terapiju je i jedna od indikacija za hirurško lečenje, ali pre odluke o hirurškom lečenju, dijagnoza mora biti potvrđena funkcionalnim i drugim dijagnostičkim testovima. Svakako, to nije najbolja indikacija za operativno lečenje, jer idealnu kategoriju predstavlja upravo grupa pacijenata koji dobro reaguju na inicijalnu terapiju IPP.

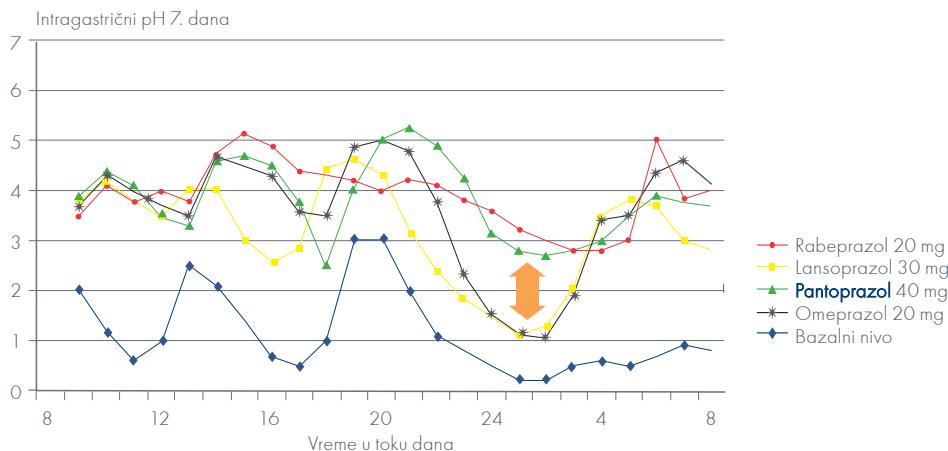
## Noćni probaj simptoma (refluks)

Refluks koji se javlja u toku noći nije retka manifestacija GERB. On je od značaja jer negativno utiče na kvalitet sna i time značajno smanjuje kvalitet života pacijenata. Obično je udružen sa težim stepenom erozivnog oštećenja jednjaka i komplikacijama refluksne bolesti i može biti rezistentan na terapiju.

Za adekvatnu kontrolu noćnog aciditeta, kod pacijenata koji imaju noćni probaj simptoma (refluks), neophodno je modifikovati standardnu terapijsku shemu bilo u pravcu povećanja doze IPP, uvođenja IPP dužeg dejstva, a često i koristeći obe terapijske modifikacije.

U slučaju noćnog probaja simptoma (refluksa) savetuje se uzimanje IPP u dozi većoj od standardne (dodavanje večernje doze IPP koja se ordinira pola sata do sat pre večernjeg obroka). Takođe, savetuje se prelazak na terapiju IPP dužeg dejstva koji bolje kontrolišu noćno lučenje kiseline (**Pantoprazol**, Esomeprazol).

Slika 11. Intragastični pH 7. dana terapije IPP. Primenom **Pantoprazola** postiže se bolja kontrola noćne sekrecije kiseline (naročito u periodu između ponoći i tri sata ujutru), nego primenom Omeprazola i Lansoprazola (Tutuian R. Gastroenterology 2000.)



Međutim i pored primene IPP u dozi većoj od standardne, deo kisele želudačne sekrecije, posebno u toku noći, može da perzistira i uzrokuje subjektivne tegobe. Ordiniranje H2 blokatora pred spavanje može dodatno pozitivno da utiče na supresiju noćnog lučenja kiseline, iako značajan broj studija navodi da je taj efekat kratkotrajan, zbog uspostavljanja tolerancije na lek.

Kod pacijenata sa noćnim probojem simptoma koji se dešava i pored ovako sprovedene medikamentne terapije hirurgija predstavlja razumnu alternativu za kontrolu refluksa.



## Značaj Helicobacter pylori u GERB

Rutinsko testiranje na H. pylori ne preporučuje se kod svih pacijenata sa GERB. Testiranje na H. pylori treba razmotriti samo u grupi pacijenata koji su kandidati za dugotrajnu i kontinuiranu terapiju održavanja sa IPP.

Epidemiološke studije u Zapadnoj Evropi ukazale su na moguću povezanost između Helicobacter pylori (H. pylori) infekcije i GERB i to primarno studije trendova koje su ukazale na značajno smanjenje incidence H. pylori infekcije, a povećanje incidence GERB. Danas se zna da ne postoji direktna povezanost između H. pylori infekcije i GERB. Vezu čini inflamacija, pa se u zavisnosti od tipa inflamacije (gastritis) može očekivati različit efekat posle sprovedene eradikacione terapije. Kod pacijenata sa gastritisom tipa A (difuzno zahvatanje korpusa), zbog inflamacije, sekrecija kiseline je smanjena, pa očekivano nema manifestacija hiperaciditeta, uključujući i GERB. Posle adekvatno sprovedene eradikacione terapije, sekrecija se normalizuje, pa dolazi do pojave simptoma GERB. U drugom modelu, gde H. pylori uzrokuje predominantno antralni gastritis (gastritis tipa B), lučenje kiseline je povećano, pa su refluksne tegobe izražene. Posle sprovedene eradikacione terapije, dolazi do normalizacije sekrecije i rezolucije refluksnih simptoma.

Na Konferenciji posvećenoj dijagnostici i lečenju H. pylori infekcije u Maastricht-u 2005. godine postignut je konsenzus da eradikacija H. pylori ne uzrokuje pojavu GERB, te da eradikacija infekcije ne utiče na ishod terapije IPP kod pacijenata sa GERB (Consensus Conference Maastricht 3 – 2005.). Takođe, testiranje na H. pylori treba razmotriti samo u grupi pacijenata koji su kandidati za dugotrajnu i kontinuiranu terapiju održavanja sa IPP, dok se rutinsko testiranje ne preporučuje kod svih pacijenata sa GERB.

## GERB u trudnoći

Gorušica je čest simptom u toku trudnoće i ima je preko 25% žena. Učestalost i težina refluksnih tegoba raste sa napredovanjem trudnoće. Gorušica i regurgitacija se mogu očekivati kod 20% trudnica u prvom trimestru, a čak 70% u poslednjem trimestru trudnoće. Glavni patofiziološki mehanizam nije povećanje intraabdominalnog pritiska, već hormonski uzrokovano sniženje bazalnog tonusa DES, kombinovanim dejstvom povišenog nivoa estrogena i progesterona. Komplikacije GERB su relativno retke u trudnoći. Dijagnoza se obično postavlja isključivo na osnovu simptoma.

Terapija GERB u trudnoći se donekle razlikuje od terapije GERB u opštoj populaciji jer je stanje privremeno, a potrebno je izbeći potencijalni negativan uticaj lekova na fetus. Promena životnih navika i načina ishrane je efikasna u kupiranju refluksnih simptoma kod 24–40% trudnica. Kada i pored sprovedenih inicijalnih mera tegobe perzistiraju koristi se Sukralfat, kao lek koji se ne absorbuje iz digestivnog trakta. Soda bikarbona (Natrijum bikarbonat) i preparati aluminijuma su kontraindikovani. Preparati aluminijuma, ukoliko se apsorbuju, mogu biti toksični za fetus. Preparate koji sadrža magnezijum sulfat treba izbegavati pred kraj trudnoće jer mogu usporiti ili čak zaustaviti porođaj.

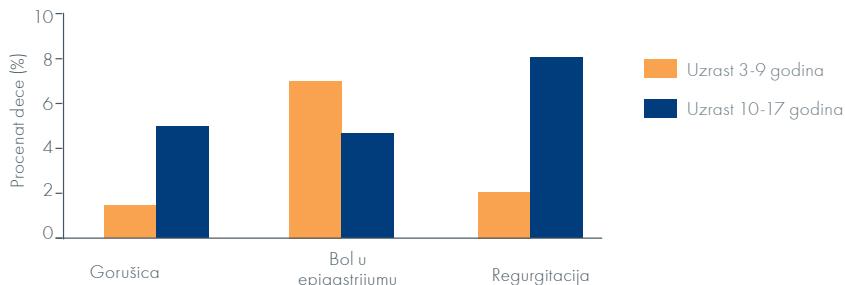
Upotrebu acidosupresivne terapije treba ograničiti na retke slučajeve kada je to apsolutno neophodno. H<sub>2</sub> blokatori su bili predmet brojnih studija na animalnom, a potom i humanom modelu i nisu pokazali teratogeni, niti drugi značajniji negativni efekat u trudnoći. Malo je podataka koji potvrđuju ili opovrgavaju odsustvo negativnih efakata IPP u trudnoći i njihova primena, za sada, ne može biti slobodno preporučena. Ukoliko se neki od acidosupresivnih lekova i koristi u trudnoći, preporučuje se upotreba u najmanjoj terapijski prihvatljivoj dozi i u što kraćem vremenskom periodu.



## GERB i terapija IPP kod dece

Prevalenca gorušice kod dece, uzrasta od 10 do 17 godina, je slična prevalenci kod odraslih. Deca starosti između 3 i 9 godina imaju tipične refluksne tegobe 3 do 4 puta ređe nego starija deca ili odrasli, ali deca te starosne dobi refluks češće opisuje kao epigastrični bol, nego kao gorušicu ili regurgitaciju.

Slika 12. Prevalenca simptoma GERB u dečijem uzrastu (Gold BD. Aliment Pharmacol Ther 2004.)



Terapijski stavovi u lečenju GERB u dečijem uzrastu ne razlikuju se od terapije kod odraslih. Kada je u pitanju primena IPP u dečijem uzrastu postavlja se pitanje efikasnosti primene, izbora adekvatne doze leka i sigurnosti primene IPP. U retkim radovima koji tretiraju primenu IPP kod dece starije od dve godine pominju se predominantno Omeprazol, **Lansoprazol** i **Pantoprazol**. Farmakokinetika IPP kod dece i odraslih je slična, s tim što postoje znatne interindividualne varijacije u metabolizmu u dečijem uzrastu. Ukupno uvezvi, eliminacija IPP je znatno brža kod dece, nego kod odraslih. Stoga je kod dece moguće primeniti IPP u širokom rasponu doza, a ukupno uvezvi, doza (po kilogramu telesne mase) može biti znatno veća nego kod odraslih. Za sada ne postoje studije koje bi prikazale statistički značajnu korelaciju između godina starosti i farmakokinetičkih parametara u dečjoj populaciji. Doze **Lansoprazola** korištene u GERB i srodnim bolestima kreću se u rasponu od 0.73 do 1.66 mg/kg/dan (maksimalno 30mg/kg/dan). Zaključak studija je da su IPP i u dečijem uzrastu veoma efikasni i predstavljaju terapiju izbora u lečenju GERB.

## GERB i terapija IPP kod starijih osoba

Starije osobe, takođe, spadaju u specifičnu populaciju, ne samo iz perspektive izbora optimalne terapijske opcije, veći i iz perspektive adekvatnog izbora i doziranja medikamentne terapije. Zbog često prisutnog komorbiditeta, starije osobe često nisu kandidati za operativno lečenje. Stoga medikamentna terapija predstavlja optimalnu i često jedinu terapijsku opciju. Zbog često prisutne opstipacije, antacidi nisu najbolji terapijski izbor, jer potenciraju postojeći problem. Slično je i sa prokineticima, jer mogu potencirati udružene srčane smetnje. IPP i u ovoj starosnoj grupi predstavljaju terapiju izbora, a dozu leka obično nije potrebno menjati u odnosu na standardnu.

Kod zdravih odraslih osoba, poluvreme eliminacije inhibitora protonske pumpe iz plazme iznosi 1-2 sata. Međutim, pozitivan terapijski efekat (inhibicija protonske pumpe u parijetalnoj ćeliji) se postiže u rasponu od 20 do 52 sata (u zavisnosti od tipa IPP). Pošto je poluvreme eliminacije leka relativno kratko, malo je verovatno da i značajno smanjena funkcija jetre (a IPP se predominantno metabolišu preko jetre) može značajnije da uspori metabolizam IPP i prouzrokuje nagomilavanje leka u organizmu. Stoga se doza IPP koja se ordinira starijim osobama, ne razlikuje od doze koja se ordinira u ostalim starosnim grupama.

Problem komedikacije, koja je česta kod osoba starije životne dobi, biće razmatran u posebnom poglavlju.



## Barrett-ov jednjak

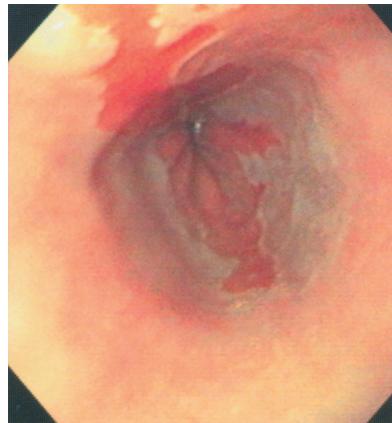
Barrett-ov jednjak je jedna od komplikacija GERB. Može se naći kod 0,5–2% pacijenata koji su imali indikaciju za endoskopski pregled gornjeg digestivnog trakta i 3–12% pacijenata sa refluksnim simptomima. Metaplastična transformacija nastaje kao reakcija odbrane jednjaka na prolongirano acidopeptično oštećenje, a sekvenca može preko displazije različitog stepena da progredira u pravcu razvoja adenokarcinoma.

Slika 13. Progresija epitelnih promena od neizmenjenog epitelia, preko Barrett-ovog jednjaka do adenokarcinoma/LGD-displazija niskog stepena, HGD-displazija visokog stepena. (Jankowski J. Am J Pathol 1999.)



Barrett-ov jednjak predstavlja predkancersku leziju. Rizik od pojave adenokarcinoma distalnog jednjaka, kod pacijenata sa Barrett-ovim jednjakom je 30–120 puta veći u odnosu na normalnu populaciju, a rizik progresije nedisplastičnog Barrett-a u karcinom iznosi 0,5-1% godišnje. Faktori koji predisponiraju pojavu Barrett-ovog jednjaka su: pojava simptoma GERB u mladosti, dugogodišnje refluksne tegobe, prisustvo komplikacija GERB (44% pacijenata sa peptičnom stenozom ima Barrett-ov jednjak), strukturno oštećen DES (hijatus hernija i dr.) i prisustvo alkalnog (duodenogastričnog) refluksa.

Slika 14. Endoskopska slika Barrett-ovog jednjaka



Zbog činjenice da se radi o komplikaciji refluksne bolesti i predkancerskoj leziji, dijagnostika i lečenje pacijenata sa Barrett-ovim jednjakom sprovodi se u specijalizovanim ustanovama. Za dijagnozu Barrett-ovog jednjaka neophodno je histološki dokazati prisustvo metaplastičnog cilindričnog epitela u jednjaku, bez obzira na njegovu dužinu. Fleksibilna ezofagogastroduodenoskopija je tehnika izbora u dijagnozi Barrett-ovog jednjak. Endoskopski uzetom biopsijom može se histološki potvrditi prisustvo Barrett-ove metaplastične sluznice i eventualno prisustvo displazije.

Terapija nedisplastičnog Barrett-ovog jednjaka i Barrett-ovog jednjaka sa niskim stepenom displazije, svodi se na adekvatnu kontrolu refluksa (koji je inicijator i promotor patoloških zbijanja) i eventualno uklanjanje tkiva pod visokim rizikom (ablativna terapija). U cilju adekvatne medikamentne kontrole refluksa neophodno je terapiju sa IPP sprovesti na isti način kao za refraktarni GERD (IPP se mora ordinirati u dozi većoj od standardne). Kod osoba koje nemaju kontraindikacije za operativno lečenje antirefluksna hirurgija predstavlja razumnu alternativu za kontrolu refluksa. Endoskopsko praćenje pacijenata sa nedisplastičnim Barrett-ovim jednjakom sprovodi se u specijalizovanim ustanovama i to u trogodišnjim intervalima.

Kod pacijenata sa displazijom teškog stepena i adenokarcinomom hirurgija predstavlja prvu terapijsku opciju, kad god je to moguće.



## Problemi vezani za dugotrajnu primenu IPP

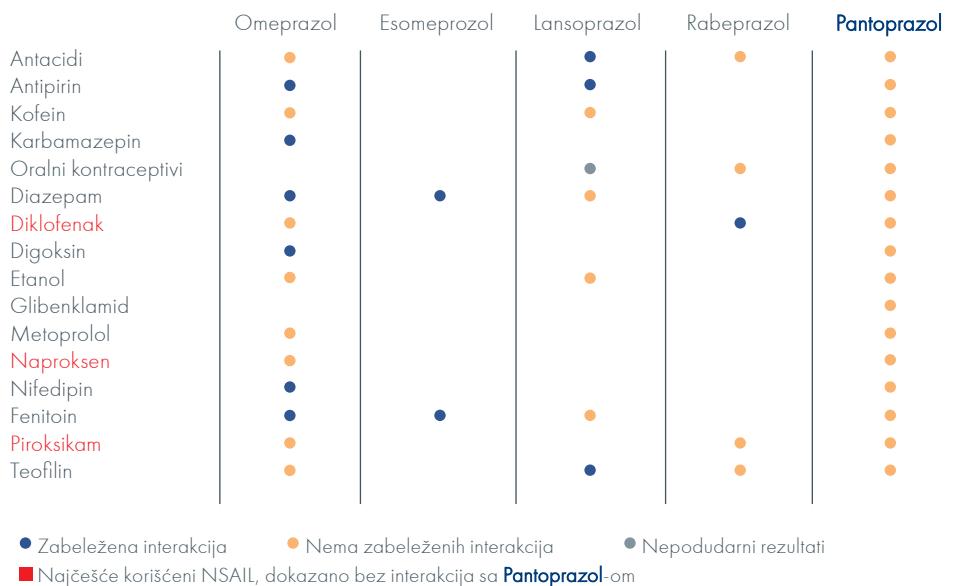
Inhibitori protonske pumpe su efikasni, sigurni i iza njih stoji desetogodišnje iskustvo u primeni u Severnoj Americi, Evropi i Australiji. Opšte je prihvaćeno da efekat terapije daleko prevazilazi sve potencijalne probleme koje može da uzrokuje dugotrajna primena. Danas se zna da su potencijalni neželjeni efekti dugotrajne primene IPP od daleko manjeg kliničkog značaja nego što se to očekivalo.

Jedan od najznačajnijih problema vezanih za dugotrajnu primenu IPP je prolazna pojačana kisela sekrecija uzrokovana prestankom uzimanja terapije ("rebound" fenomen). Hipoaciditet može negativno da utiče na apsorpciju masti i nekih vitamina (B12). U teoretskom modelu, hronični hipoaciditet može predstavljati povoljnu sredinu za kontaminaciju bakterijama (*H. pylori* i druge), koje mogu favorizovati nastanak epitelnih promena u želucu, produkciju nitrozamino jednjenja i povećati rizik od ponavljanih crevnih infekcija. Međutim, pojava klinički značajnih epitelnih promene nije potvrđena ni u jednoj od većih prospективnih studija. U jednoj od studija koja je analizirala efekat dugotrajne primene IPP kod GERB analizirana su 33 pacijenta koji su, zbog hroničnog GERB, lečeni kontinuiranom terapijom IPP u periodu od 5–8 godina. Kod svih pacijenata konstatovana je tranzitorna hipergastrinemija unutar prve godine uzimanja IPP, ali i pad vrednosti gastrina tokom druge godine uzimanja terapije. Jedan pacijent imao je hiperplaziju ECL ćelija, ali bez elemenata za displaziju. Osamnaest pacijenata imalo je evidentnu *H. pylori* infekciju. Nije detektovano prisustvo atrofije sluznice, intestinalne metaplazije niti displazije.

Poseban problem kod dugotrajne terapije IPP predstavlja interakcija jednog broja IPP sa drugim lekovima. Većina IPP se metaboliše preko citohroma P450 (CYP P450), saturabilnog enzimskog sistema jetre. Zbog kompetitivnog vezivanja za ovaj enzimski sistem, metabolizam drugih lekova može biti izmenjen.

Omeprazol i Lansoprazol mogu indukovati enzimske komplekse CYP 1A1 i 1A2 i ubrzati metabolizam teofilina i kofeina. Omeprazol inhibira CYP 2C9 i 2C19 i time usporava klirens diazepam-a, fenitoina, karbamazepina i S-varfarina. Lansoprazol može redukovati efekat oralnih kontraceptiva.

Slika 15. Lista interakcija IPP



Za razliku od ostalih IPP, Pantoprazol se najvećim delom ne metaboliše preko citohroma P450 (CYP P450), već preko sulfotransferaze, nesaturabilnog enzimskog sistema jetre. Primena Pantoprazola sa drugim lekovima, koji se metabolišu preko CYP P450, ne utiče na metabolizam ovih lekova. Zato Pantoprazol predstavlja najsigurniji IPP u komedikaciji.



## Literatura:

- Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG, Eklund S, Junghard O, Galmiche JP, Ell C, Fiocca R, Lind T. Medical or Surgical Management of GERD Patients with Barrett's Esophagus: The LOTUS Trial 3-Year Experience. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug 16. [Epub ahead of print]
- Bardhan KD. Intermittent and on-demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:S40-S48.
- Booth M, Stratford J, Dehn TC. Preoperative esophageal body motility does not influence the outcome of laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002; 15:57-60.
- Castel DO, Richter JE. The esophagus. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Castell DO. Medical, surgical, and endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:262-266.
- Charan M, Katz PO. Gastroesophageal Reflux Disease in Pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4:73-81.
- 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; 63:101-133.
- Contini S, Scarpignato C. Endoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): a systematic review. *Dig Liver Dis* 2003; 35:818-838.
- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
- Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:S2-S7.
- Fendrick AM. Management of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease: a primary care perspective. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:S29-S33.
- Gerzić Z. Hirurgija jednjaka. Beograd: Verzalpress, 1998.
- Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs.* 2003;5:25-40.
- Gold BD. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (Suppl. 1): 22-27
- Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, Swanson KM, Sonnenberg A. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095-1100.
- Jankowski J, Sharma P. Review article: approaches to Barrett's oesophagus treatment-the role of proton pump inhibitors and other interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 Suppl 1:54-59.
- Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease-an appraisal of treatment options in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:765-772.
- Jones R, Galmiche JP. Review: What do we mean by GERD? – definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 1): 2-10.
- Katselas P, Holloway R, Talley N, Gotley D, Williams S, Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease in adults: Guidelines for clinicians. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:825-833.

- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, Julkunen R, Levander K, Carlsson J, Lamm M, Wiklund I. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192:172-179.
- Lundell L. Surgery of gastroesophageal reflux disease: a competitive or complementary procedure? *Dig Dis* 2004; 22:161-170.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for the management of Helicobacter Pylori infection. 2005:59-60. [[www.touchbriefings.com/pdf/1489/Malfertheiner.pdf](http://www.touchbriefings.com/pdf/1489/Malfertheiner.pdf)]
- Modlin IM, Moss SF, Kidd M, Lye KD. Gastroesophageal reflux disease: then and now. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:390-402.
- Oleynikov D, Oelschlager B. New alternatives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg* 2003; 186:106-111.
- Pace F, Porro GB. Gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori: a review. *World J Gastroenterol* 2000; 6:311-314.
- Peško P, Jednjak U, Stevoić D, i sar. *Hirurgija za studente i lekare*. Beograd: Savremena administracija a.d. 2000:477-501.
- Quigley EM. New developments in the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): implications for patient management. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2:43-51.
- Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors--overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 6:1-10.
- Shaker R, Brunton S, Elfant A, Golopol I, Ruoff G, Stanghellini V. Review article: impact of night-time reflux on lifestyle - unrecognized issues in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 9:3-13.
- Singh P, Indaram A, Greenberg R, Visvalingam V, Bank S. Long term omeprazole therapy for reflux esophagitis: follow-up in serum gastrin levels, EC cell hyperplasia and neoplasia. *World J Gastroenterol* 2000; 6:789-792.
- Szarka LA, DeVault KR, Murray JA. Diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:97-101.
- Talley NJ. Review article: gastro-oesophageal reflux disease - how wide is its span? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 5:27-37.
- Tutuiyan R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:206-215.
- Tytgat GN. Review article: long-term use of proton pump inhibitors in GORD - help or hindrance? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 2:6-9.
- Tytgat GN. Review article: treatment of mild and severe cases of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 4:73-78.
- Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920



# Iskustvo kome se veruje!

## Sabax

Iansoprazol

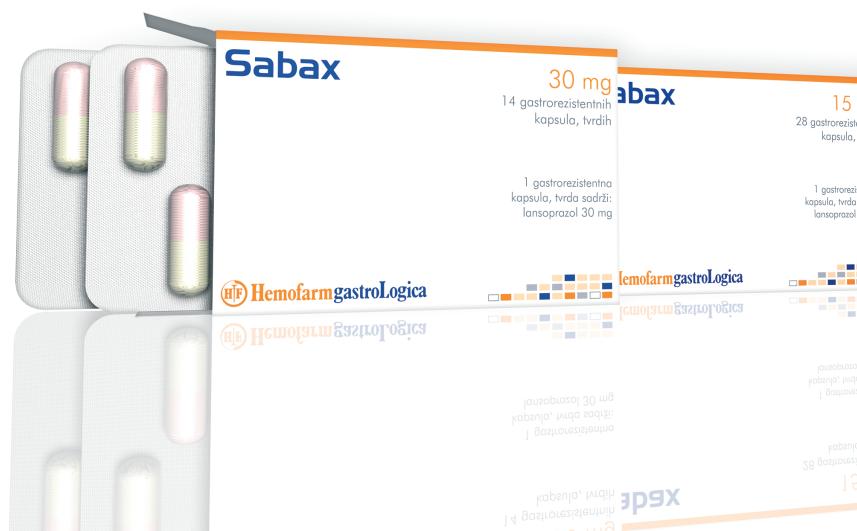
15 mg  
28 kapsula  
1 12 2 161

30 mg  
14 kapsula

indikovan kod

- GERB
- gastrični i duodenalni ulkus
- dispepsija sa hiperaciditetom
- terapija i profilaksa ulkusa kod dugotrajne primene NSAII-a
- hipersekretorna stanja uključujući Zollinger-Ellison-v sindrom
- refluksni ezofagitis
- eradikacija Helicobacter pylori

na pozitivnoj listi sa 25% participacije



 **HemofarmgastroLogica**







nauka posvećena zdravlju  
život posvećen stvaranju zdravih vrednosti