



Marek Bugajski

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Zastosowanie algorytmu leczenia choroby refluksowej przełyku w codziennej praktyce

Utility of gastroesophageal reflux disease treatment algorithm in everyday practice

STRESZCZENIE

Choroba refluksowa przełyku (GERD) jest najczęściej występującą chorobą z zakresu gastroenterologii w populacji ogólnej. Pomimo łagodnego przebiegu charakteryzującego się najczęściej jedynie dwoma objawami — zgagą i odbijaniem — skuteczne leczenie jest istotne ze względu na dużą częstość, występowanie potencjalnych powikłań oraz aspekty psychologiczne. W artykule omówiono schemat typowego postępowania w przypadku pacjenta z GERD. Poza

typowym leczeniem inhibitorem pompy protonowej istotne jest przeprowadzenie celowanych interwencji w przypadku objawów nocnych. Prawidłowe rozpoznanie pewnej oporności na leczenie również stanowi wyzwanie kliniczne, a leczenie postaci odpornej jest uzależnione od licznych czynników.

Gastroenterologia Kliniczna 2021, tom 13, nr 2, 83–91

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂, leczenie zabiegowe refluksu

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common gastrointestinal disorder in general populace. Despite mild nature of the condition, usually characterized by two symptoms — heartburn and regurgitation — effective treatment is crucial due to high prevalence, risk of potential complications and psychosocial aspects. The article covers practical algorithm of GERD patient diagnosis and treatment.

Besides standard proton pump inhibitor treatment, dedicated interventions in case of night symptoms is needed. Correct diagnosis of refractory GERD can be difficult, and treatment of refractory GERD depends on multiple factors.

Gastroenterologia Kliniczna 2021, Vol. 13, No. 2, 83–91

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, H₂-blockers, invasive reflux treatment

WSTĘP

Choroba refluksowa przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) jest najczęściej występującą chorobą z zakresu gastroenterologii w populacji ogólnej. Ocenia się, że nawet 13% ludzi ma objawy przynajmniej raz w tygodniu [1], a Polska wydaje się jednym z krajów o największej częstości występowania symptomów (raportuje je > 25% populacji). Co więcej, w ostatnich 30 latach zanotowano znaczny wzrost zach-

owań na GERD, co jest tłumaczone z jednej strony coraz częstszym występowaniem otyłości (jednego z czynników ryzyka GERD) [1], z drugiej — ma związek ze spadkiem zachorowalności na zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka o etiologii infekcji *Helicobacter pylori* [2]. Postuluje się, że zmiany zanikowe w trzonie żołądka prowadzą do zmniejszonego wydzielania kwasu solnego, co z kolei skutkuje mniejszą kwaśnością soku żołądkowego, który nie prowadzi do zapalenia przełyku ani objawów GERD.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Bugajski
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5,
02-781 Warszawa
e-mail: marek.bugajski@pib-nio.pl

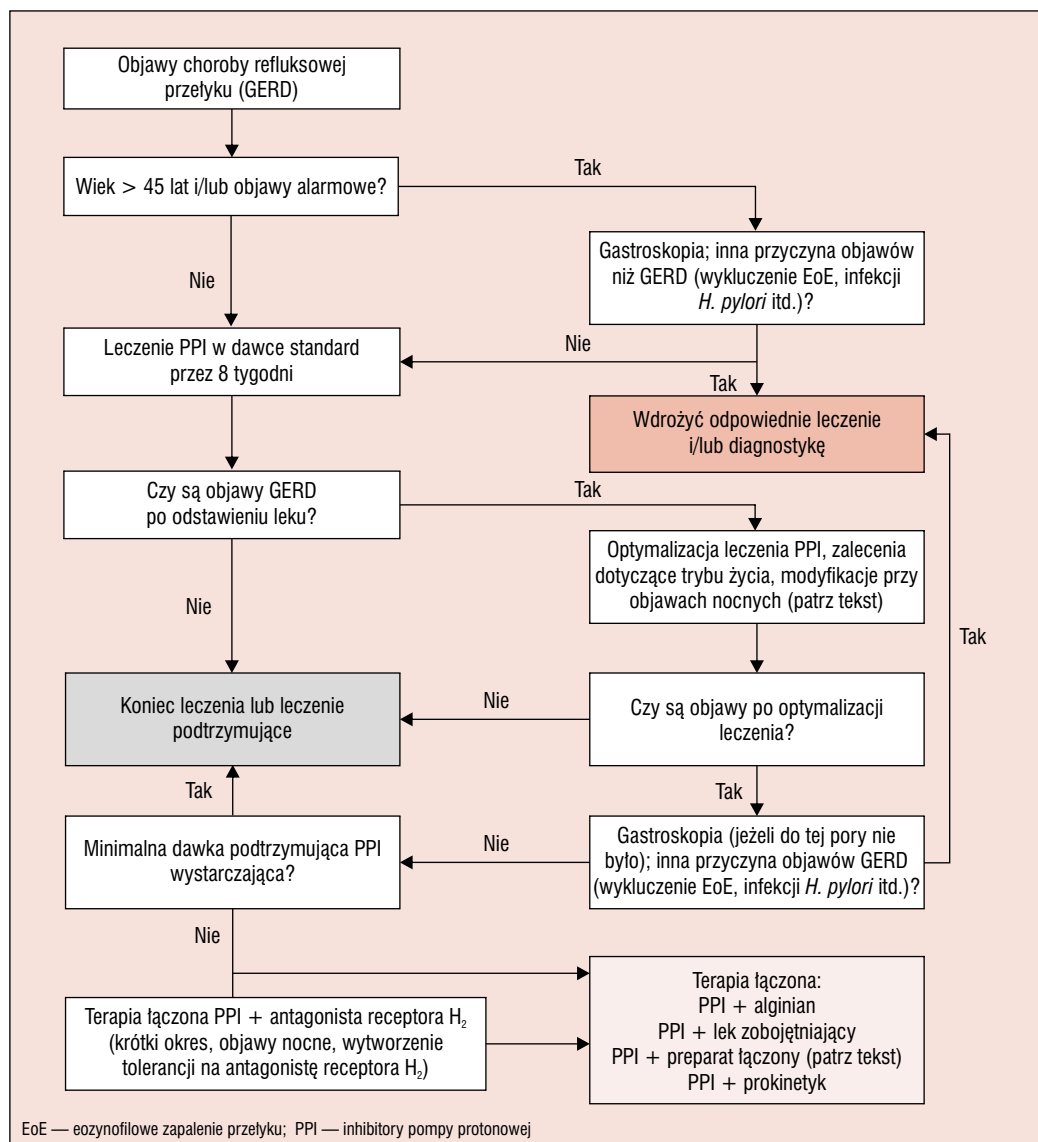
Pomimo łagodnego przebiegu choroby, charakteryzującej się najczęściej jedynie dwoma objawami — zgagą i odbijaniem — leczenie jest istotne ze względu na dużą częstość, występowanie potencjalnych powikłań oraz aspekty psychologiczne — stres związany z objawami i, w przypadku objawów nocnych, zaburzeniami snu, prowadzącymi do zwiększonej percepcji objawów [3]. Powikłania, mimo że rzadkie, mogą prowadzić do poważnych konsekwencji: dysfagii i zaburzeń odżywiania wtórnych do zwężenia pozapalnego przełyku, krwawienia z owrzodzeń oraz raka gruczołowego przełyku na podłożu przełyku Barretta [4]. W związku z tym kluczowe jest optymalne leczenie GERD w celu zarówno uniknięcia powikłań, jak i podniesienia komfortu i jakości

życia osób z objawami. Na rycinie 1 przedstawiono schemat typowego postępowania w przypadku pacjenta z GERD. Dokładne omówienie algorytmu zaprezentowano poniżej.

LECZENIE PIERWSZEGO RZUTU PPI

Opis przypadku

Pacjent, lat 38, zgłosił się z dwumiesięcznym wywiadem odbijania i zgagi, nasilonej głównie w godzinach porannych i popołudniowych. Był to pierwszy taki epizod, nigdy nie leczono go pod kątem GERD. Nie przyjmuje długotrwałe leków, nie ma chorób przewlekłych, inne objawy (w tym alarmowe) neguje.



Rycina 1. Algorytm postępowania w chorobie refluksowej przełyku (GERD)

Preferowane leczenie

U opisywanego pacjenta GERD można rozpoznać na podstawie samych objawów, gastroscopia nie jest konieczna ze względu na wiek pacjenta oraz brak objawów alarmowych [5]. Na tym etapie powinno się wykluczyć infekcję *H. pylori* testem nieinwazyjnym, na przykład antygenowym ze stolca lub testem oddechowym. Inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) uznaje się obecnie za najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze w przypadku GERD. W związku z tym są zalecanymi lekami pierwszego rzutu. Działają poprzez blokowanie ATP-azy wymieniającej jony wodorowe na potasowe pomiędzy komórkami okładzinowymi a światłem żołądka. Częstość i porę podawania powinno się dostosować do czasu występowania objawów, jednak typowo w pierwszej linii zaleca się podawanie leku raz dziennie rano, 30–60 minut przed pierwszym posiłkiem. Leczenie powinno się zaczynać od dawki standardowej zależnej od preparatu: 20 mg omeprazolu, rabeprazolu i esomeprazolu, 30 mg lanzoprazolu i dekslanzoprazolu lub 40 mg pantoprazolu. Nie wykazano istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy lekami. Leczenie powinno być zalecone na okres 8 tygodni [5]. Po tym czasie lek należy odstawić i ocenić, czy objawy nawracają. W najnowszych obserwacjach wykazano jednak, że już po 2 tygodniach przyjmowania leku można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, że nie będzie odpowiedzi klinicznej na leczenie PPI [6]. Obecnie wytyczne nie sugerują wczesnej oceny skuteczności leczenia, jednak wydaje się, że te wyniki mogą w bliskiej przyszłości wpłynąć na zalecenia.

Poza zastosowaniem leków należy rozważyć zmianę stylu życia. Pewne czynniki dietetyczne (m.in. słodczyce, słodzone napoje, cytrusy, tłuste pokarmy, duża ilość przypraw) są wskazywane przez samych pacjentów jako nasilające objawy, jednak w dotychczasowych badaniach nie wykazano, że zmiany sposobu odżywiania mają wpływ na zmniejszenie dolegliwości [7]. Podobnie nie obserwowano poprawy u pacjentów, którzy

stosowali abstynencję lub zaprzestawali palenia [7], jednak wydaje się, że należy to zalecać.

Potwierdzenie oporności na leczenie pierwszego rzutu

Po 3 miesiącach pacjent zgłasza się na wizytę kontrolną. Przez 8 tygodni przyjmował PPI raz dziennie w dawce standardowej, następnie lek odstawił. Twierdzi, że przez pierwsze dwa tygodnie nie miał objawów, jednak potem objawy powróciły. Jeszcze przed odstawieniem leku występowały głównie wieczorem i w nocy (zdarzało się wybudzenie w nocy z powodu objawów). Obecnie objawy występują zarówno w dzień, jak i w nocy. Nie pojawiły się nowe dolegliwości.

Przed rozpoznaniem oporności na leczenie PPI w typowej dawce, należy upewnić się, że lek był stosowany zgodnie z zaleceniami (dawka, odstęp przed pierwszym posiłkiem, codzienne stosowanie). Wyniki badań pokazują, że większość przypadków nieskutecznego leczenia pierwszego rzutu związana jest właśnie z niewłaściwym stosowaniem leków [8]. Jeżeli odpowiedź na leczenie była częściowa (w przypadku opisywanego powyżej pacjenta wskazują na to pierwsze dwa tygodnie poprawy), na pierwszym etapie należy (po upewnieniu się, że lek był stosowany zgodnie z zaleceniami) zmienić lek na inny, również z grupy PPI i/lub zastosować dawkowanie 2 razy dziennie [5]. Wyniki badań pokazały większą skuteczność stosowania dawki standardowej 2 razy dziennie w porównaniu z podwójną dawką raz dziennie [9]. Powyższe działania określane są wspólnym mianem **optymalizacji leczenia PPI**. Dopiero w przypadku zastosowania wszystkich wymienionych modyfikacji można uznać pierwszą linię leczenia za niepowodzenie. Dodatkowo należy pamiętać, że sytuacja, gdy w trakcie leczenia objawy ustępują całkowicie, a wracają jedynie po odstawieniu, nie oznacza oporności na leczenie. W takiej sytuacji można zastosować minimalną skuteczną (w ocenie klinicznej) dawkę i rozpocząć długotrwałe leczenie PPI [5].

Po kolejnych 2 miesiącach pacjent zgłasza się na wizytę kontrolną. Mimo optymalizacji leczenia PPI (zmiana preparatu, dawkowanie 2 razy dziennie) objawy nie ustąpiły w pełni. Największe nasilenie mają w nocy, w związku z wybudzaniem i pogorszeniem jakości snu pacjent stwierdza, że czuje stałe zmęczenie, jest drażliwy. Nadal nie ma innych objawów, w tym objawów alarmowych.

Na tym etapie można rozpoznać GERD oporną na leczenie pierwszego rzutu — utrzymujące się objawy pomimo zastosowania podwójnej dawki PPI [10]. W związku z tym należy wykonać gastroscopię [11] w celu:

- a) wykluczenia choroby nowotworowej i innych potencjalnych przyczyn objawów [głównie eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE, *eosynophilic esophagitis*)];
- b) potwierdzenia zmian związanych z GERD — zapalenia przełyku;
- c) oceny potencjalnych powikłań GERD — zwężenia przełyku;
- d) oceny obecności przełyku Barretta.

Omówienie implikacji związanych z punktami a, c i d wykracza poza prezentowane omówienie, warto jednak zaznaczyć, że często pomijane jest pobieranie wycinków z przełyku w kierunku EoE. Kwestią dyskusyjną pozostaje, czy powinno to stanowić rutynowe postępowanie ze względu na relatywnie niską częstość występowania EoE, jednak coraz więcej prac wskazuje na problem współwystępowania dwóch chorób, a co za tym idzie — maskowania objawów EoE przez objawy GERD [12]. Z punktu widzenia leczenia, bardzo istotne jest potwierdzenie obecności zmian zapalnych w przełyku, ponieważ wyniki badań wskazują na duże prawdopodobieństwo innej niż GERD przyczyny objawów w przypadku oporności na leczenie [5, 13] — najczęstszymi zjawiskami patofizjologicznymi są wówczas zgaga czynnościowa oraz nadwrażliwość na refluks. W sytuacji, gdy w gastroscopii nie stwierdza się zmian zapalnych w przełyku, następnym krokiem diagnostycznym ostatecznie potwierdzającym lub wykluczającym rozpoznanie GERD jest pH-metria lub pH-metria z impedancją [14], gdzie badanie

z impedancją powinno być zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów w trakcie leczenia PPI. Omówienie implikacji wykluczenia GERD poprzez pH-metrię wykracza poza ramy tego tekstu, jednak w leczeniu należy postępować zgodnie z zasadami leczenia dyspepsji (szczególnie w przypadku zgagi czynnościowej; patrz: dalsza część artykułu).

W gastroscopii stwierdzono prawidłowy obraz dwunastnicy i żołądka, w przełyku obecne są dwie nadżerki o długości > 5 mm. Wykonano test ureazowy, którego wynik był ujemny. Pobrano wycinki z przełyku, w których nie stwierdzono nieprawidłowości poza zmianami zapalnymi. Wynik gastroscopii potwierdza rozpoznanie GERD opornej na leczenie.

Leczenie objawów nocnych

Pacjentom z dominującymi objawami nocnymi powinno zalecać się w pierwszej kolejności interwencje związane ze zmianą stylu życia:

- a) spożycie ostatniego posiłku najpóźniej 3 godziny przed snem;
- b) uniesienie wezgłowia łóżka i spanie na lewym boku;
- c) większa dbałość o komfort snu: unikanie światła w sypialni, brak widocznego zegara itd.

Wykazano, że dodatkowa dbałość o komfort i jakość snu łagodzi objawy GERD [15].

W przypadku objawów nocnych, występujących u pacjentów pomimo dawkowania PPI dwa razy dziennie, zalecaną przez wytyczne amerykańskiego towarzystwa *American College of Gastroenterology* początkową terapią jest połączenie PPI w dawce standardowej lub podwójnej rano z antagonistą receptora H₂ w godzinach wieczornych [5]. Receptory histaminowe H₂ znajdują się na komórkach okładzinowych, a ich aktywacja prowadzi do wydzielania kwasu solnego. Zahamowanie komórek okładzinowych poprzez blokowanie receptora H₂ prowadzi do zmniejszenia wydzielania kwasu solnego. Należy jednak pamiętać, że antagoniści receptora H₂ mają niższą skuteczność niż PPI w zmniejszaniu objawów GERD [16], a dodatkowo wykazano, że po kilku tygodniach przyjmowania dochodzi do zjawiska tachyfilaksji (utruty wrażliwości na lek) [17],

co powoduje, że takie leczenie ma dość ograniczone zastosowanie. W związku z tym leczeniem alternatywnym przedstawionym w zaleceniach polskich [18] jest terapia łączona PPI z jednym z preparatów złożonych (patrz: dalsza część artykułu).

METODY LECZENIA GERD OPORNEJ NA LECZENIE PPI

Poniżej przedstawiono dostępne w Polsce alternatywne grupy leków, mogące mieć zastosowanie zarówno w leczeniu objawów nocnych, jak i ogólne zastosowanie w przypadku GERD odpornej na leczenie PPI. Wydaje się, że należy stosować jeden z poniższych preparatów w połączeniu ze stałą terapią PPI lub antagonistą receptora H₂ (preferowany PPI), gdzie typowo stosuje się poranną pełną dawkę PPI/antagonisty receptora H₂, a wieczorem podaje się jeden z poniższych preparatów. Można je również stosować równoległe do dawki podwójnej w sposób doraźny, w przypadku nasilonych objawów. W długotrwałym leczeniu preferuje się stosowanie alginianów lub jednego z preparatów złożonych z przyczyn opisanych poniżej.

Preparaty neutralizujące kwas solny (alkalia)

Działają poprzez zwiększanie pH w żołądku, zmniejszając kwaśność. Przynoszą poprawę w zakresie odczuwanych objawów, jednak zwykle efekt jest krótkotrwały. Nie zmniejszają ryzyka powikłań GERD oraz nie prowadzą do gojenia śluzówkowego. W związku z tym można je stosować jedynie jako lek pomocniczy lub w przypadku nadwrażliwości na refluks (gdy nie ma zmian zapalnych w przełyku). Zaleca się dawkowanie doraźne. Najczęściej używanymi preparatami są węglany sodu i wapnia oraz tlenki magnezu i glinu; często wchodzi w skład preparatów złożonych z alginianami.

Aliginiany

Działają poprzez wiązanie soli sodowych i wapniowych z sokiem żołądkowym o niskim pH, co prowadzi do powstania warstwy ochronnej w postaci żelu. Ten żel zarówno unosi się na powierzchni treści żołądkowej, chroniąc w ten sposób przełyk,

jak i wyściela błonę śluzową [19]. Preparaty mają pochodzenie naturalne — jest to wyciąg z alg morskich. Najskuteczniej działają w połączeniu z lekami neutralizującymi [20], jednak większość badań była przeprowadzana na grupach pacjentów opornych na leczenie PPI, w związku z czym alginiany nie stanowią alternatywy, a raczej uzupełnienie dla terapii standardowej.

Prokinetyki

Działają poprzez przyspieszone opróżnianie żołądkowe. W Polsce dostępne są trzy substancje czynne o różnych mechanizmach działania: metoklopramid i itopryd są antagonistami receptorów dopaminowych D₂, a cisapryd jest agonistą receptora histaminowego 5-HT₄. Cisapryd i metoklopramid niosą ze sobą istotne ryzyko działań niepożądanych, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. W badaniach prokinetyki wykazują niską skuteczność leczenia objawów GERD w monoterapii [21], dlatego należy je stosować przede wszystkim w sytuacji, gdy opróżnianie żołądkowe jest opóźnione (np. gastropareza cukrzycowa) lub równoległe do standardowego leczenia, gdy inne leki nie przynoszą poprawy [5].

Preparat złożony Esoxx One®: kwas hialuronowy (HA), siarczan chondroityny (CS), poloksamer 407 (P407)

Dzięki czynnikowi termoadhezyjnemu, jakim jest P407, działa poprzez tworzenie bariery złożonej z HA i CS — na błonie śluzowej przełyku, uniemożliwiając jej uszkodzenie kwasem solnym lub refluksatem niekwaśnym; dodatkowo wspomaga gojenie śluzówkowe. W badaniach z randomizacją, stosując porównanie z placebo, wykazano dobrą skuteczność preparatu zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z PPI, również w nienadżerkowej postaci choroby refluksowej [22], w związku z czym wskazany jest jako leczenie w monoterapii w refluksie epizodycznym oraz leczenie wspomagające w GERD odpornej na leczenie. Dodatkowo, u pacjentów z obecnością zmian zapalnych w żołądku wykazano gojenie zmian endoskopowych dzięki zastosowaniu preparatu [23].

Preparat złożony *Alugastrin 3 Forte*[®]:
alginian sodu, węglan wapnia
i kompleks Mucosave[®]

Działa wielotorowo na podstawie mechanizmu działania alginianu, alkaliów (patrz wyżej) oraz ekstraktu z opuncji figowej i liści oliwki europejskiej. Ten ostatni mechanizm opiera się na właściwościach mukoadhezyjnych polisacharydów oraz działaniu antyoksydacyjnym polifenoli. Taki złożony mechanizm działania sprawia, że preparat łączy właściwości wszystkich wymienionych powyżej leków wspomagających w leczeniu GERD. Wynik włoskiego badania z randomizacją wykazał, że stosowanie preparatu złożonego z *Mucosave*[®] w monoterapii istotnie statystycznie zmniejsza nasilenie objawów GERD i polepsza jakość życia [24]. Warto wiedzieć, że do badania włączeni byli jedynie pacjenci bez zmian zapalnych w przełyku, niestosujący PPI; w tej grupie chorych preparat może być stosowany ze względu na składnik *Mucosave*[®]. Jednocześnie, ze względu na obecność w składzie alginianu sodu i węglanu wapnia, mógłby być także stosowany w połączeniu z PPI w przypadku obecności zmian zapalnych w przełyku, a w monoterapii w wybranych przypadkach zgagi czynnościowej lub nadwrażliwości na refluks (patrz dalsza część artykułu).

Po gastrokopii pacjentowi zalecono poranną dawkę podwójną PPI oraz jeden z preparatów złożonych przez kolejne dwa miesiące. Dodatkowo zalecono modyfikację stylu życia związaną ze snem.

Na kolejnej wizycie kontrolnej po 2 miesiącach leczenia pacjent nie zgłasza żadnych dolegliwości. Zalecono jedną z możliwych strategii odstawienia leków: zmniejszenie dawki PPI do standardowej, a w razie dalszego braku objawów odstawienie wieczornego preparatu złożonego. Następnym krokiem jest ustalenie minimalnej skutecznej dawki PPI (lub odstawienie leku). Zalecono również przyjmowanie preparatu złożonego w przypadku doraźnego wystąpienia objawów.

ZGAGA CZYNNOŚCIOWA LUB NADWRAŻLIWOŚĆ NA REFLUKS PRZELYKOWY

Aby móc rozpoznać zgagę czynnościową lub nadwrażliwość na refluks, wynik pH-metrii musi być prawidłowy. Jeżeli pacjent

nie ma stałych objawów, należy rozpoznać zgagę czynnościową. W innym przypadku diagnozę może stanowić nadwrażliwość na refluks. W praktyce klinicznej rozróżnienie tych dwóch sytuacji nie ma istotnego znaczenia, natomiast powyższe rozpoznania dotyczą dwóch sytuacji:

- a) pacjent z objawami GERD, oporność na leczenie PPI, wynik pH-metrii nie upoważnia do rozpoznania GERD;
- b) pacjent z objawami dyspeptycznymi, bez dowodów na GERD.

Szczegółowe omawianie problemu dyspepsji czynnościowej wykracza poza ramy artykułu, jednak należy pamiętać że w wielu sytuacjach różnicowanie pomiędzy dyspepsją a GERD/zgagą czynnościową/nadwrażliwością na refluks jest trudne. W przypadku pkt. b należy rozpocząć od leczenia PPI i eradykacji *H. pylori* (jeżeli dotyczy) [25]. Natomiast w przypadku pkt. a oraz gdy leczenie PPI jest nieskuteczne w przypadku pkt. b należy rozważyć leczenie neuromodulatorami, raczej jako terapii dodatkowej wobec dotychczas stosowanej (PPI i alginiany lub jeden z preparatów złożonych). Prowadzone badania kliniczne dotyczyły pacjentów z dyspepsją czynnościową, jednak biorąc pod uwagę wspólne podłoże patofizjologiczne, wydaje się że podobne postępowanie można aplikować również w przypadku objawów GERD z prawidłowym wynikiem manometrii. Lekiem z wyboru są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [26]; leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) nie wykazały się skutecznością w przypadku dyspepsji czynnościowej [25]. Z tych obserwacji można wyciągnąć wniosek, że tłem objawów nie są zaburzenia depresyjne, a raczej nieprawidłowe przewodzenie w obrębie autonomicznego układu nerwowego. W razie nieskuteczności leczenia farmakologicznego należy rozważyć psychoterapię — wyniki licznych badań z randomizacją wykazały skuteczność takiego postępowania [25]. Wydaje się, że skuteczność jest związana z wysoce selekcyjonowaną grupą pacjentów o tle zaburzeń innych niż dotyczące bezpośredniego przewodu pokarmowego.

LECZENIE ZABIEGOWE

Leczenie chirurgiczne stanowi ostatnią możliwość leczenia GERD. Do takiej terapii powinno się kwalifikować jedynie pacjentów, u których rozpoznano w pewien sposób GERD oporną na leczenie, to znaczy *compliance* względem leczenia był zachowawczy, zastosowano wszystkie możliwe terapie zachowawcze i wykonano wszystkie badania diagnostyczne (pH-metrię, gastroskopię z wykluczeniem innych chorób w tym EoE). W tak wyselekcjonowanej grupie pacjentów leczenie operacyjne ma potencjał zmniejszenia nasilenia objawów [27]. Jednak historyczne prace wskazują na ograniczoną skuteczność w obserwacji wieloletniej, porównywalną do leczenia zachowawczego [28]. Istnieje kilka mniej inwazyjnych procedur laparoskopowych i endoskopowych, jednak nadal pozostają one w fazie walidacji [29]. Warto zwrócić uwagę na najbardziej obiecującą metodę endoskopową (tzw. endoskopia trzeciej przestrzeni), jaką jest przezustna fundoplikacja endoskopowa. Po raz pierwszy została użyta jako procedura dodatkowa po przezustnej endoskopowej miotomii w leczeniu achalazji i w obserwacji rocznej stwierdzono, że skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów GERD [30]. Opisywane są już pierwsze przypadki wykonania takiego zabiegu u pacjentów wyłącznie z GERD oporną na leczenie [31].

PODSUMOWANIE

W większości przypadków, leczenie GERD jest proste i opiera się na stosowaniu PPI. Aby rozpoznać oporność na leczenie, w pierwszej kolejności należy upewnić się, że lek był stosowany odpowiednio. Z kolei GERD oporna na leczenie pierwszego rzutu stanowi istotne wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej. W ostatnich latach zwiększyła się liczba preparatów skutecznych w leczeniu GERD, o różnych mechanizmach działania. Stosowanie dodatkowych leków w połączeniu z PPI ma uzasadnienie patofizjologiczne (uzupełniające się mechanizmy działania) oraz jest bezpieczne ze względu na działanie miejscowe preparatów dodatkowych.

Piśmiennictwo:

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67(3): 430–440, doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589, indexed in Pubmed: 28232473.
2. el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut*. 1998; 43(3): 327–333, doi: 10.1136/gut.43.3.327, indexed in Pubmed: 9863476.
3. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CMG, et al. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(6): 1089–1089.e1, doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.034, indexed in Pubmed: 25496817.
4. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 267–276, doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045, indexed in Pubmed: 28780072.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(3): 308–28; quiz 329, doi: 10.1038/ajg.2012.444, indexed in Pubmed: 23419381.
6. Ogawa M, Arihiro S, Matsuhashi N, et al. The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Esophagus*. 2021; 18(2): 398–406, doi: 10.1007/s10388-020-00792-z, indexed in Pubmed: 33136239.
7. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006; 166(9): 965–971, doi: 10.1001/archinte.166.9.965, indexed in Pubmed: 16682569.
8. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(10): 1473–1477, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x, indexed in Pubmed: 16669962.
9. Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(7): 627–634, doi: 10.1111/apt.12014, indexed in Pubmed: 22882464.
10. Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27 Suppl 3: 3–7, doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07064.x, indexed in Pubmed: 22486864.
11. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018; 12(1): 7–16, doi: 10.5009/gnl16615, indexed in Pubmed: 28427116.
12. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat*

- Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12(7): 379–386, doi: 10.1038/nrgastro.2015.75, indexed in Pubmed: 25986303.
13. Herregods TVK, Troelstra M, Weijnenborg PW, et al. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(9): 1267–1273, doi: 10.1111/nmo.12620, indexed in Pubmed: 26088946.
 14. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018; 67(7): 1351–1362, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722, indexed in Pubmed: 29437910.
 15. Fass R. The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11(3): 202–208, doi: 10.1007/s11894-009-0032-4, indexed in Pubmed: 19463220.
 16. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997; 112(6): 1798–1810, doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178669, indexed in Pubmed: 9178669.
 17. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, et al. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology.* 2002; 122(3): 625–632, doi: 10.1053/gast.2002.31876, indexed in Pubmed: 11874994.
 18. Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D, et al. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ.* 2019; 5(3): 245–265.
 19. Woodland P, Lee C, Duraisamy Y, et al. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4): 535–543, doi: 10.1038/ajg.2012.469, indexed in Pubmed: 23358463.
 20. De Ruigh A, Roman S, Chen J, et al. Gaviscon double action liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(5): 531–537, doi: 10.1111/apt.12857, indexed in Pubmed: 25041141.
 21. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11): CD002095, doi: 10.1002/14651858.CD002095.pub4, indexed in Pubmed: 21069670.
 22. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, et al. Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease — efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bio-adhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(5): 631–642, doi: 10.1111/apt.13914, indexed in Pubmed: 28116754.
 23. Iannitti T, Morales-Medina JC, Merighi A, et al. A hyaluronic acid- and chondroitin sulfate-based medical device improves gastritis pain, discomfort, and endoscopic features. *Drug Deliv Transl Res.* 2018; 8(5): 994–999, doi: 10.1007/s13346-018-0531-7, indexed in Pubmed: 29796851.
 24. Alecci U, Bonina F, Bonina A, et al. Efficacy and Safety of a Natural Remedy for the Treatment of Gastroesophageal Reflux: A Double-Blinded Randomized-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 2581461, doi: 10.1155/2016/2581461, indexed in Pubmed: 27818697.
 25. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(7): 988–1013, doi: 10.1038/ajg.2017.154, indexed in Pubmed: 28631728.
 26. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66(3): 411–420, doi: 10.1136/gutjnl-2015-310721, indexed in Pubmed: 26567029.
 27. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1513–1523, doi: 10.1056/NEJMoa1811424, indexed in Pubmed: 31618539.
 28. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305(19): 1969–1977, doi: 10.1001/jama.2011.626, indexed in Pubmed: 21586712.
 29. Rouphael C, Padival R, Sanaka MR, et al. Endoscopic Treatments of GERD. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018; 16(1): 58–71, doi: 10.1007/s11938-018-0170-6, indexed in Pubmed: 29340935.
 30. Bapaye A, Dashatwar P, Dharamsi S, et al. Single-session endoscopic fundoplication after peroral endoscopic myotomy (POEM+F) for prevention of post gastroesophageal reflux - 1-year follow-up study. *Endoscopy.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1055/a-1332-5911, indexed in Pubmed: 33291157.
 31. Toshimori A, Inoue H, Shimamura Y, et al. Peroral endoscopic fundoplication: a brand-new intervention for GERD. *VideoGIE.* 2020; 5(6): 244–246, doi: 10.1016/j.vgie.2020.02.018, indexed in Pubmed: 32529158.