

Refluxní choroba jícnu

Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009

prim. MUDr. Karel Lukáš CSc., přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

IV. interní klinika, VFN a 1.LF UK Praha

členové pracovní skupiny:

prof. MUDr. Jan Bureš CSc., II. interní klinika LFUK a FN Hradec Králové, subkatedra gastroenterologie LFUK Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., prim. MUDr. Václav Drahoňovský, nemocnice Neratovice, prof. MUDr. Aleš Hep CSc., Endoskopické centrum a KIGOPL, FN Brno, přednosta prof. MUDr. Hana Kubešová, CSc., doc. MUDr. Václav Jirásek CSc., IV. interní klinika, VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., prof. MUDr. Václav Mandys CSc., Ústav patologie 3. LF UK Praha, přednosta prof. MUDr. Václav Mandys CSc., MUDr. Jan Martinek, PhD., Interní klinika ÚVN Praha, subkatedra gastroenterologie, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D., MUDr. Petr Richter CSc., privátní gastroenterologická ambulance Liberec, MUDr. Alice Štrosová, Interní klinika ÚVN Praha, subkatedra gastroenterologie, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

recenzovali:

prof. MUDr. Petr Dítě DrSc., Interní klinika gastroenterologická, LF MU Brno a FN Brno Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc., doc. MUDr. Jan Šváb, DrSc., I. chirurgická klinika 1. LF UK Praha a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.

Souhrn

Refluxní choroba jícnu je v současné době definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace. Při nálezů makroskopicky zjištěného poškození sliznice se jedná o erozivní refluxní chorobu jícnu a pro stav s typickým refluxním syndromem bez makroskopického poškození je užíván termín neerozivní refluxní choroba jícnu. Častým projevem refluxní choroby je refluxní ezofagitida. Jako refrakterní refluxní choroba jícnu je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu, refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy. K hlavním symptomům refluxní choroby jícnu patří pyróza a regurgitace. Vzácněji se refluxní choroba může manifestovat izolovaně mimojícnovými projevy, např. jako recidivující infekce horních cest dýchacích nebo astma bronchiale. V etiopatogeneze se uplatňuje refluxát, poruchy motility, změněné anatomické poměry, porucha ochranných mechanismů a faktory zevní. Diagnóza je stanovena na základě typické symptomatologie a endoskopického vyšetření. Komplikacemi jsou krvácení, vřed, striktura a Barrettův jícen. V léčbě jsou důležitá jak režimová a dietní opatření, tak léčba medikamentózní (antisekretorika, prokinetika) i chirurgická.

Klíčová slova

refluxní choroba jícnu, refrakterní refluxní choroba jícnu, refluxní ezofagitida, hiátová hernie, Barrettův jícen, inhibitory protonové pumpy, prokinetika

Refluxní choroba jícnu postihuje velkou část populace, její incidence a prevalence se zvyšují. Pacienti s tímto onemocněním by měli být včas a adekvátně léčeni a při výskytu komplikací i adekvátně sledováni.

I. DEFINICE

GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX je zpětný tok žaludečního obsahu ze žaludku do jícnu. Gastroezofageální reflux může být procesem fyziologickým nebo patologickým.

PATOLOGICKÝ REFLUX může ale nemusí vyvolávat soustavou subjektivní symptomatologii. Jeho objektivizace se opírá o vyšetření pH metrické (kdy pH je nižší než 4 nebo vyšší než 7 ve více než 50 epizodách za 24 hodin a/nebo reflux trvá déle než 1 hodinu za 24 hodin – DeMeesterova kritéria), nebo v současnosti např. o vyšetření impedance.

PATOLOGICKÝ GASTROEZOFAGEÁLNÍ REFLUX může a nemusí způsobit patologické změny v jícnu a nosohltanu, může být příčinou komplikujících změn v laryngu a respiračním traktu.

REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU je v současné době definována jako onemocnění, kdy reflux žaludečního obsahu působí obtíže a/nebo komplikace.

Při nálezů makroskopicky zjištěného poškození sliznice (eroze, „breaks“) je nemoc klasifikována jako EROZIVNÍ REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU (ERCHJ). Pro stav s typickým refluxním syndromem bez makroskopicky prokazatelného slizničního poškození je užíván termín NEEROZIVNÍ (NON-EROZIVNÍ) REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU (NERCHJ).

REFLUXNÍ EZOFAGITIDA je častým projevem refluxní choroby jícnu. Představuje důležitý morfologický projev patologického gastroezofageálního refluxu. Může být endosko-

picky zřetelná, pak se hovoří o EZOFAGITIDĚ EROZIVNÍ (EE). Pokud je endoskopicky nezřetelná, ale je-li histologicky prokazatelná, jedná se o tzv. EZOFAGITIDU MIKROSKOPICKOU. Endoskopický obraz ezofagitidy je obvykle spojen s histologickým nálezem zánětlivých změn. Histologický obraz je nespecifickou chemickou ezofagitidou.

REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU a REFLUXNÍ EZOFAGITIDA nejsou synonyma.

Jako REFRAKTERNÍ REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu, refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy.

Refluxní choroba jícnu překrývá i široké pole REFLUXNÍCH SYMPTOMŮ způsobených refluxem žaludečního nebo dvanácterníkového obsahu do jícnu, často s reaktivními nebo zánětlivými změnami jícnové sliznice a jeho důsledky i mimo jícen. Pyróza bez morfoloických změn a při normálním pH metrii je označována jako PYRÓZA FUNKČNÍ.

V anglosaském písemnictví jsou užívány zkratky GERD (Gastroesophageal Reflux Disease – americký přepis) a GORD (Gastroesophageal Reflux Disease – britský přepis). V české terminologii by měl být používán výraz REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU.

II. SYMPTOMATOLOGIE

K hlavním symptomům refluxní choroby jícnu patří pyróza a regurgitace.

Dysfagie a odynofagie je zpravidla spojena s komplikovanými formami refluxní choroby jícnu.

- PYRÓZA je nejčastějším příznakem refluxní choroby, projevuje se jako pálení za hrudní kostí vyzařující z epigastria směrem do krku.
- REGURGITACE – zpětné vtékání žaludečního obsahu do jícnu a úst.
- DYSFAGIE – váznutí sousta během jeho cesty z úst do žaludku.
- ODYNOFAGIE – bolest při polykání lokalizovaná za hrudní kostí.

V některých případech může pacient mít další příznaky, a to i při absenci výše uvedených typických příznaků:

- ŘÍHÁNÍ – vypuzení vzduchu ze žaludku ústy
- ZÁCHVATOVITÉ SLINĚNÍ (water brash) – náhlá tvorba velkého množství slaných nebo kyselých slin
- GLOBUS – pocit cizího tělesa v krku, bez prokázané příčiny; pacienti stav líčí jako pocit „ucpání“, „zúžení“, „rdoušení“, „škrčení“ nebo pocit „chuchvalce“, „kousku“, „knedlíku“ zachyceného v krku
- NAUZEJA (nevolnost) – intenzivní nepříjemný pocit nevolnosti, pocit na zvracení, nutkání ke zvracení, může ji provázet hypersalivace.

- ZVRACENÍ – usilovné vypuzení žaludečního obsahu ústy; je zapotřebí jej odlišit od regurgitace (pasivního refluxu tekutin nebo žaludečního obsahu do ústní dutiny) a od ruminace (opakovaného postprandiálního a často volně ovlivnitelného návratu obsahu žaludku do dutiny ústní, kdy pacient potravu znovu přežvýká a obvykle polkne).
- BOLEST NA HRUDI – lokalizovaná za hrudní kostí, často obtížně odlišitelná od bolestí při onemocnění srdce, velkých cév nebo páteře.

U těchto symptomů není někdy zcela jasná příčinná souvislost s refluxní chorobou jícnu, ale mohou být jejím průvodním jevem.

Vzácněji se refluxní choroba může manifestovat izolovaně **MIMOJÍCNOVÝMI PROJEVY**:

- recidivující infekce horních cest dýchacích
- astma bronchiale
- chrapot
- laryngitidy
- chronický kašel
- recidivující záněty středouší (u dětí)
- zvýšená kazivost zubů (u dětí)
- zápach z úst

III. ETIOPATOGENEZE

Při refluxní chorobě jícnu se uplatňují následující vlivy:

A. REFLUXÁT

- kyselina chlorovodíková
- pepsin
- soli žlučových kyselin
- pankreatické enzymy

B. PORUCHY MOTILITY

- snížený tonus dolního jícnového svěrače způsobený:
 - přechodnými relaxacemi
 - častými a déle trvajících relaxacemi
 - trvalým snížením tonu
- porušená samočistící schopnost jícnu
- porušená peristaltika jícnu (dysmotilita)
- dysmotilita žaludku (porušená evakuace)

C. ZMĚNĚNÉ ANATOMICKÉ POMĚRY

- mechanický defekt dolního jícnového svěrače
- krátká intraabdominální část jícnu
- porucha fixace dolního jícnu a kardie s následnou nedomykavostí gastroezofageálního přechodu
- přítomnost hiátové hernie, kterou má dle různých studií 50 – 94 % pacientů s RCHJ
- porušená slizniční rozeta
- otupený Hisův úhel

- změněné tlakové poměry v břišní dutině (např. chirurgická korekce velké abdominální hernie a pod.)
- porucha koordinace navazujících dalších svalových kosterních struktur.

D. PORUCHA OBRANNÝCH MECHANISMŮ

- nedostatečná lumenální očista
 - sekrece slin, peristaltika, sekrece jícnových slizničních a podslizničních žlázek
- změněná tkáňová rezistence
 - preepiteliální ochranný mechanismus (hlen, sliny, vodní vrstva, bikarbonátový komplex)
 - epiteliální ochranný mechanismus (porušená integrita buněk a těsných mezibuněčných juncí)
 - postepiteliální ochranný mechanismus (mikrocirkulace)

E. ZEVNÍ FAKTORY

- léky (např. nitráty, antagonisté kalciového kanálu, aminofyliny, opiáty, beta blokátory)
- potraviny (např. čerstvé pečivo, tuky, čokoláda, cibule, česnek, pepřmint)
- nápoje (např. alkohol, kola, čaj, džusy, káva)
- kouření
- pohybový fyzický režim (např. práce v předklonu, zvedání těžkých břemen)
- obezita
- těhotenství (hormonální i mechanické vlivy)
- zvýšení nitrobřišního tlaku
- poloha těla (vliv gravitace)

IV. PRŮBĚH

A. IZOLOVANÉ EPIZODY

B. NEPROGRESIVNÍ – relaps do stejného či nižšího stupně

C. PROGRESIVNÍ – relaps do vyššího stupně

D. STACIONÁRNÍ – se stálou intenzitou (trvalý nález)

V. DIGNOSTIKA

ZÁKLADNÍ VYŠETŘENÍ :

• Anamnéza a fyzikální vyšetření

Pokud je nemocný mladší 45 let a jeho obtíže jsou epizodické a nemají chronický charakter, je normální somatický nález a nejsou žádné alarmující příznaky (hubnutí, hematemeza, melena, anemie, dysfagie, odynofagie), pak invazivní vyšetření nejsou nezbytná. Pracovní diagnóza je stanovena na základě typické symptomatologie. Přímo je možno zahájit léčbu, pozitivní terapeutický test diagnózu podporuje.

Pokud potíže trvají déle než 6 týdnů, nebo nebyla dosažena odpověď na adekvátní léčbu (viz. níže), nebo je nemocný starší 45 let, nebo je patologický fyzikální nález, nebo jsou alarmující příznaky (viz. výše), jsou třeba další vyšetření.

- **Endoskopie** horní části trávicí trubice k upřesnění komplikací refluxní choroby jícnu a k vyloučení jiného organického onemocnění jícnu, především nádorového procesu.
- Kontrolní endoskopické vyšetření je doporučováno:
 - za 3 měsíce jako revize účinnosti léčby na hojení slizničních změn u pacientů, kteří měli ezofagitidu
 - při udržovací léčbě zvážit kontrolní vyšetření v odstupu 2–3 roků k posouzení možné progresy slizničních změn
 - při změně symptomatologie (zejména při dysfagii a odynofagii). DOPORUČENÁ VYŠETŘENÍ
- **histologie**
 - při negativním makroskopickém nálezu a při podezření na komplikace
- **pH-metrie**
 - při negativním endoskopickém nálezu při potřebě vysvětlení klinických obtíží
 - u pacientů refrakterních na léčbu inhibitory protonové pumpy
 - u pacientů s mimojícnovými projevy refluxu
 - u pacientů s trvalými obtížemi po antirefluxním výkonu
 - (Při požadavku průkazu refluxu jsou vysazovány před plánovaným vyšetřením inhibitory protonové pumpy 10 dní a další léky [ostatní antisekretorika, prokinetika] 4 dny. Při hodnocení účinnosti léčby léky vysazovány nejsou).

MOŽNÁ VYŠETŘENÍ :

- **rentgenové vyšetření** – při stenóze jícnu, cenné při diagnostice smíšených a paraezofageálních kýl, nelze spoléhat na rentgenologický průkaz refluxu a hiátové hernie
- **manometrie** – při podezření na poruchu motility jícnu a může být přínosná před antirefluxní operací k vyloučení poruch motility jícnu
- **diagnosticko-terapeutický test** (týdenní test s podáváním vysokých dávek inhibitorů protonové pumpy; za pozitivní je považován při ústupu symptomatologie) – považován za doplňkové diagnostické vyšetření
- **impedance-pH monitorování** (zjištění pH-refluxu); monitoruje objektivní epizody (nejen kyselého ale i smíšeného a alkalického refluxu, hodnotí i plynný obsah refluxátu) a může objektivně zjistit efekt léčby
- měření **pH v průběhu 2–4 dní** (tzv. Bravo® pH Monitoring System) (finančně náročný a v ČR t.č. nedostupný)
- **monitorování pH v žaludku** by mělo být provedeno u pacientů s podezřením na rezistenci k léčbě (k inhibitorům protonové pumpy)
- **scintigrafie** – jícnu a žaludku – při podezření na dysmotilitu a porušenou evakuaci žaludku; v současnosti se provádí velmi omezeně

- **perfúzní test** (Bernsteinův test) – přínosný v případě endoskopicky negativního nálezu a nedostupnosti pH metrie; prakticky se neprovádí
- jícnové monitorování **přítomnosti bilirubinu** (přístroj Bilitec™ 2000 obsahuje vláknový spektrofotometrický systém zjišťující přítomnost bilirubinu v jícnu [ve srovnání s impedancí přístroj již ztratil klinický význam]).

ENDOSKOPICKÁ KLASIFIKACE REFLUXNÍ EZOFAGITIDY

Optimální klasifikace pro praxi je klasifikace Savaryho – Millerova (1978):

I. stupeň

Jedna nebo více **nesplývajících** slizničních lézí s erytémem, exsudátem nebo superficiálními erozemi nad epitelálními junkcí. (Tento stupeň zahrnuje jak malé červené (rudé) skvrny nad epitelálními junkcí, tak i četné povrchové nesplývající eroze).

II. stupeň

Erozivní a exsudativní slizniční léze **splývající**, ale **nepokřývající**, celou **cirkumferenci** jícnu.

III. stupeň

Erozivní a exsudativní léze **pokřývající celou cirkumferenci** sliznice jícnu.

IV. stupeň

Komplikované formy refluxní ezofagitidy – vždy s popisem afekce (vřed, striktura, krvácení, Barrettův jícen).

ENDOSKOPICKÁ KLASIFIKACE Los Angeles (1997) je užívána zejména ve studiích, v praxi u nás se zatím příliš neuplatnila

Stupeň A

Dobře ohraničené slizniční **léze kratší než 5mm**

Stupeň B

Dobře ohraničené slizniční **léze delší než 5mm**

Stupeň C

Slizniční defekt, který **přesahuje z jedné řasy na druhou**

Stupeň D

Cirkulární postižení jícnu

Zcela Výjimečně je užívána klasifikace **Savaryho – Millerova v modifikace z roku 1981**

Stadium I

Jedna nebo více supravestibulárních erozí (erytematózní nebo erytemato-exsudativní), nesplývající

Stadium II

Erozivní a exsudativní slizniční léze splývající, nepostihující však cirkumferenci jícnu vcelku

Stadium III

Erozivní a exsudativní léze pokrývající celou cirkumferenci, bez striktury

Stadium IV

a) chronické léze (vřed, stenóza, Barrettův jícen, apod.) se známkami floridního zánětu

b) chronické změny s jizvením (vřed, Barrettův jícen, apod.) bez floridního zánětu

HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE REFLUXNÍ EZOFAGITIDY

Vychází z hodnocení mikroskopických změn ve sliznici jícnu a nemusí vždy korelovat s endoskopickým nálezem.

Mírné reaktivní a zánětlivé změny sliznice v distálním jícnu při negativním endoskopickém nálezem neznamenaají vždy refluxní ezofagitidu a mohou se vyskytovat i u osob, které nemají žádné známky refluxní choroby jícnu.

Histologická klasifikace vychází z hodnocení **reaktivních změn dlaždicového epitelu** sliznice jícnu, přítomnosti **zá- nětlivé infiltrace a cévních změn v papilách**. Mimořádně důležitý význam má nález **slizničních defektů** (erozí, popř. hlubších vředů).

1. Reaktivní změny dlaždicového epitelu:

- prodloužení papil do horní 1/3 epitelu
- hyperplázie bazálních buněk (více než 15 % celkové šířky epitelu)

2. Zánětlivá infiltrace:

- Lymfocyty** – přítomnost malého množství jak v lamina propria sliznice, tak v dlaždicovém epitelu se považuje za normální. Více jak 20 intraepiteliálních lymfocytů na jedno zorné pole při velkém zvětšení je známkou zánětu.
- Neutrofilní granulocyty** – za normálních okolností se nevyskytují. Jejich přítomnost v epitelu je vždy známkou akutního (floridního) zánětu.
- Eosinofilní granulocyty** – u dospělých se mohou ojediněle vyskytovat. Pokud se vyskytnou ve spojení s epitelovými změnami, mohou být považovány za časný indikátor refluxní choroby jícnu.

3. Cévní změny:

Dilatace kapilár v papilách až případná diapedéze erytrocytů, někdy s rozsáhlejším krvácením v papilách, jsou často popisovány jako charakteristické pro refluxní chorobu jícnu.

Použitá čtyřstupňová klasifikace intenzity mikroskopické ezofagitidy vychází z obecně používaných kritérií pro **hodnocení intenzity zánětlivého procesu** v jiných lokalizacích. K základním třem stupňům – mírná, střední,

těžká, je přiřazen stupeň čtvrtý – erozivní, popřípadě ulcerózní (tj. přítomnost slizničního defektu). Přitom je důležité si uvědomit, že ve sliznici v širším okolí defektu nemusí být třetí stupeň ezofagitidy, ale lze se setkat i se stupněm nižším.

Ezofagitida I. stupně – mírná: Jsou přítomny reaktivní změny epitelu a mírná zánětlivá celulizace (větší než hraniční počet lymfocytů, ojedinělé neutrofilní nebo eosinofilní granulocyty).

Ezofagitida II. stupně – střední: Jsou přítomny reaktivní změny epitelu a intenzivnější zánětlivá celulizace (četnější lymfocyty, četnější neutrofilní, popř. i eosinofilní granulocyty).

Ezofagitida III. stupně – těžká: Jsou přítomny reaktivní změny epitelu a intenzivní zánětlivá celulizace (masivní infiltrace lymfocyty i neutrofilními granulocyty s případnou příměsí granulocytů eosinofilních).

Ezofagitida IV. stupně – erozivní (ulcerózní): Rozhodující je přítomnost slizničního defektu, tj. morfologický nález fibrinu s granulocyty a tkáňovým detritem a/nebo nespecifické granulační tkáň, které se vyskytují na spodině ulcerace. Z endoskopické biopsie není možné většinou zjistit hloubku defektu, a proto se většinou popisuje jako ulcerace, bez ohledu na to, zda jde o erozi, tj. defekt slizniční, nebo vřed, tj. defekt, zasahující až do submukózy. Zánětlivé změny v okolní sliznici mohou být různé intenzity a nejsou pro zařazení do této skupiny rozhodující.

VI. KOMPLIKACE

VI. A. BARRETTŮV JÍCEN

1. DEFINICE:

Náhrada (metaplázie) dlaždicového epitelu sliznice jícnu epitelem cylindrickým, který má alespoň v některých úsecích intestinální charakter.

Změny jsou patrné při endoskopickém vyšetření, ale diagnóza Barrettova jícnu může být s definitivní platností stanovena pouze na základě histologického vyšetření makroskopicky patrné léze sliznice jícnu.

Montrealský konsenzus relativizuje nezbytnou podmínku přítomnosti intestinální metaplázie, ale Pracovní skupina jí zatím považuje za nezbytnou.

2. ETIOLOGIE:

Hlavním etiologickým faktorem je gastroezofageální reflux.

3. KLINICKÉ PROJEVY:

Nemá žádnou specifickou symptomatologii. Může mít řadu příznaků refluxní choroby jícnu.

4. DIAGNOSTIKA:

• Endoskopická:

I. „Klasická klasifikace“ spočívá v nálezu barevně odlišné sliznice makroskopicky připomínající sliznici žaludeční, často v jazycích nebo ostrůvcích, změny musí být verifikovány histologicky!

a. krátký segment – méně než 3 cm nad junkcí

b. dlouhý segment – více jak 3cm nad junkcí

Endoskopická chromodiagnostika (metylenová modř, Lugolův roztok) může přispět k zvýraznění endoskopického obrazu Barrettova jícnu. K lepší detekci dysplastických změn při užití zvětšovacího endoskopu může napomoci aplikace kyseliny octové.

Významnou měrou chromodiagnostiku nahrazuje technicky a časově méně náročná metodika **narrow band imaging** (NBI).

II. Klasifikace „Pražská C & M kritéria Barrettova jícnu“ („The Prague C & M Criteria“ nebo „Barrett’s C/M Prague criteria“), kdy za základní je považováno určení hranice gastroezofageální junkce za minimální insuflace. Pak je posuzována délka v centimetrech v cirkumferenci (C) a v maximální výšce (M) (např. C3M5 = Barrettův jícen má po obvodu délku 3 cm a „jazyk“ dosahuje do výšky 5 cm nad junkci nebo C0M3 = není postižení po obvodu a jazyk je 3 cm nad junkci).

• Histologická:

Histologicky je možné najít různé typy cylindrického epitelu v Barrettově jícnu:

a. nejčastěji intestinální typ s viliformním uspořádáním s cylindrickými a pohárkovými buňkami, které odpovídají střevnímu epitelu a produkují hlen stejného charakteru jako intestinální sliznice

b. vzácněji žaludeční typ charakteru atrofické sliznice fundu a kardiie nebo žaludeční typ junkční s hlenovými žlázkami odpovídajícími kardií, avšak vždy s nálezem pohárkových buněk

V individuálních případech nemusí cylindrický epitel odpovídat pouze jednomu z popsaných typů, ale buňky jednotlivých typů epitelu mohou být promíšeny.

V současné době je zdůrazňován význam přítomnosti pohárkových buněk a intestinálního typu epitelu pro definici Barrettova jícnu. Pravděpodobně pouze tyto změny cylindrického epitelu představují zvýšené riziko pro vznik adenokarcinomu jícnu.

V Barrettově jícnu se mohou vyskytovat strukturální a cytologické nepravidelnosti označované původně termínem **dysplázie**, která může být nízkého stupně (low-grade) nebo vysokého stupně (**high-grade**). Nyní je doporučováno místo slova dysplázie užívat termínu **intraepiteliální neoplázie** (IN), která může být **stupně nízkého** (low-grade, LGIN) nebo vysokého (high-grade, HGIN). Přítomnost dys-

plázie (intestinální neoplázie) zvyšuje riziko vzniku adenokarcinomu jícnu (tzv. Barrettův adenokarcinom), proto je Barrettův jícen zahrnován mezi **prekancerózy**. Riziko vzniku adenokarcinomu z Barrettovy sliznice (bez intestinální neoplázie) je 0,2–0,5 % za rok. Ale ne všechny případy adenokarcinomu v oblasti gastroezofageální junkce odpovídají tzv. Barrettovu adenokarcinomu.

5. DISPENZARIZACE:

- **není-li přítomna dysplázie** – endoskopická kontrola doporučována za 1–2 roky. Po dvou negativních kontrolách (tzn. nejsou zjištěny dysplastické změny) jsou další endoskopické kontroly prováděny jedenkrát za 2–4 roky celoživotně.
- **při nízkém stupni dysplázie** – první dvě endoskopické kontroly jsou provedeny po 6 měsících a dále jedenkrát ročně celoživotně.
- **při vysokém stupni dysplázie** – nutné potvrzení druhým patologem, a na výběr jsou následující možnosti:
 - intenzivní endoskopické sledování pacienta po 3 měsících,
 - zvážení ezofagektomie,
 - endoskopická léčba (endoskopická resekce nebo ablace) u vysoce rizikových pacientů.
- **při adenokarcinomu** – ezofagektomie, u časného adenokarcinomu endoskopická resekce.

6. ODBĚR BIOPSÍ:

Obvykle je doporučována 4-kvadrantová biopsie – počítají v oblasti gastroezofageální junkce, s pokračováním v 1–2cm intervalech orálně, poslední biopsie 1 cm nad předpokládanou hranicí Barrettova jícnu. Odběry biopsií jsou bezpodmínečně nutné i ze všech podezřelých lézí (vývýšení, vklesnutí, heterogenní struktury dle NBI).

7. LÉČBA:

V současné době není známa léčba, která by signifikantně snížila riziko vzniku adenokarcinomu.

- **Medikamentózní** vysoké dávky **inhibitorů protonové pumpy**, eventuelně v kombinaci s endoskopickou léčbou. Standardní je podávání inhibitoru protonové pumpy 2x denně (např. omeprazol 20 mg 2x denně p.o.), a to i při absenci refluxních příznaků. Ze studií nepřímo vyplývá možnost, že antisekreční léčba, stejně jako fundoplikace, mohou snížit riziko vývoje Barrettova adenokarcinomu.
- **Endoskopická** radiofrekvenční ablace i endoskopická resekce jsou již zavedené jako pro high-grade dysplázii, tak pro časný adenokarcinom
 - endoskopická **resekce** (dříve označovaná jako mukosektomie)

- radiofrekvenční ablace („Circumferential Balloon-Based Radiofrequency Ablation of Barrett’s Esophagus Using the HALO 360 Ablation System“)
- **termoterapie** s využitím laseru
- **multipolární elektrokoaguce**
- **fotodynamická léčba** (akumulace exogenně podaného nebo endogenně produkovaného fotosensitivního porfyrinu v buňkách Barrettova epitelu s následným ozářením světlem určité délky)
- nízkonoenergetický laser)
- **Argon plasma koagulace**
- **Chirurgická** v úvahu připadá antirefluxní plastika, ale i po tomto výkonu je nutné pacienta nadále endoskopicky sledovat. Studie se závěry o možné reverzibilitě Barrettova jícnu vycházejí zatím z malých čísel.

VI.B. STRIKTURA (zúžení lumen jícnu)

Vzniká na podkladě chronických zánětlivých změn. Typickým projevem je dysfagie event. odynofagie. Mnohočetnými biopsiemi je třeba vyloučit maligní stenózu. V léčbě je užívána maximální konzervativní antirefluxní léčba kombinovaná s endoskopickými dilatacemi.

VI.C. VŘED

Může být buď v Barrettově epitelu nebo na rozhraní cylindrického a dlaždicového epitelu (junkční). Má být užitá maximálně konzervativní antirefluxní léčba, při neúspěchu je třeba zvážit provedení antirefluxní plastiky.

VI.D. KRVÁCENÍ

Může se objevit v jakémkoli stádiu refluxní ezofagitidy. Tato komplikace není častá.

Při akutním krvácení je v první řadě nutno užít lokální endoskopickou léčbu s následnou maximální léčbou režimovou a medikamentózní.

VII. LÉČBA

Prvním krokem v léčbě je přístup konzervativní, nikoli chirurgický.

Je nutno vycházet ze symptomatologie, trvání obtíží, věku a zaměstnání.

Volbu léčby může významně ovlivnit nález endoskopický a výsledky ostatních vyšetření.

A. REŽIMOVÁ A DIETNÍ OPATŘENÍ

1. Režimová opatření

- omezení činnosti zvyšující nitrobrášní tlak
- zákaz kouření
- redukce váhy

2. Dietní opatření

- omezení potravin a nápojů snižujících tonus dolního jícnového svěrače, prodlužující evakuaci žaludku a zvyšující žaludeční sekreci (např. čerstvé pečivo, tuky, čokoláda, cibule, česnek, máta, mák, alkohol, cola, čaj, džusy, káva)
- a zároveň vyloučení potravin vyvolávajících subjektivní potíže

B. MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA

1. Antacida – působí symptomatickou úlevu

2. Prokinetika – upravují poruchu motility

3. Léky tlumící žaludeční sekreci (antagonisté H₂ receptorů, inhibitory protonové pumpy) – potlačují agresivitu refluxátu

Léčba konzervativní (tj. režimová a dietní opatření a medikamentózní terapie) je:

1. krátkodobá – akutní – v trvání 8 – 12 týdnů

2. dlouhodobá – udržovací

- a. kontinuální
- b. při potížích

Indikace udržovací léčby:

- rychlá rekurence po ukončení léčby akutní ataky (týká se až 80 % pacientů po skončení léčby akutní ataky)
- nehojící se slizniční léze
- přetrvávající symptomatologie (i při negativním endoskopickém nálezu)
- komplikace, včetně mimojícnových

Udržovací medikamentózní léčba může být podávána i doživotně.

Strategie konzervativní léčby refluxní choroby jícnu se změnila, metoda step-up (vzestupná) již prakticky není používána.

Podáván je vždy již od začátku inhibitor protonové pumpy (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg) ráno nalačno 30 – 60 minut před jídlem. Neustoupí-li potíže, je přidávána stejná dávka večer, opět nalačno, před večerí ve stejném intervalu.

Ukázalo se, že téměř 70 % praktických lékařů a 20 % gastroenterologů nesprávně doporučuje podávání na noc a neupozorňují, že užití nalačno je důležité.

Pokud výše uvedená léčba není účinná, je navrhováno vyzkoušení jiného inhibitoru protonové pumpy.

Při neúspěchu léčby inhibitory protonové pumpy a/nebo při příznacích, které ukazují na výraznější dysmotilitu (např. regurgitace, pocit nadmutí, pocit časně sytosti a postprandiální plnosti) nebo při mimojícnových projevech, je vhodné přidávat prokinetikum (např. itoprid v dávce 3× 50 mg nebo 2× 100 mg).

Při neúspěchu výše uvedené léčby a již při pouhém podezření na noční reflux, je možno přidat lék ze skupiny antagonistů H₂ receptorů (obvykle ranitidin v dávce 150–300 mg) na noc. Pokud jsou dodrženy výše uvedené zásady a pacient na léčbu nereaguje, pak je možno uvažovat o refrakterní refluxní chorobě jícnu a pacient musí být v tomto směru přešetřen.

C. CHIRURGICKÁ LÉČBA

1. klasická antirefluxní

2. laparoskopická antirefluxní (v současné době je chirurgickou metodou první volby).

Indikace:

- selhání maximální kombinované konzervativní léčby (inhibitory protonové pumpy + prokinetikum)
- vývoj a progresse komplikací – Barrettův jícen, stenóza
- trvalá symptomatologie jícnová i mimojícnová
- přetrvávající objektivní nález
- nemocní, kteří odmítají dlouhodobou konzervativní léčbu, nebo upřednostňují chirurgické léčení, zejména ti s perspektivou dlouhodobé léčby
- nemocní, kteří mají anatomické, chirurgicky napravitelné odchylky – skluzné a smíšené hiátové hernie (skluzná hiátová hernie bez refluxu není indikována k chirurgické léčbě), je nutno upozornit, že hiátová hernie se postupem času může zvětšovat
- nemocní s proběhlými, nebo trvajících komplikacemi

Akutní projevy refluxní choroby jícnu, včetně komplikací, nejsou indikací k chirurgické léčbě.

Cílem chirurgické léčby je vytvořit elastický uzávěr distálního jícnu, který brání refluxu žaludečního obsahu.

Postup operace vždy znamená tyto základní kroky:

- uvolnění kardie a distálního jícnu od bránice a z mediaspina tak, aby kardie byla bez tahu pod bránicí
- zmenšení hiátového defektu na šíři procházejícího jícnu
- konstrukce antirefluxní plastiky

Typy operace:

1. Cirkulární plastika sec. Nissen

- přerušení vv. gastricae breves, tj. odpojení žaludku od sleziny
- protažení zadní stěny fundu za jícnem a spojení suturou s přední plochou fundu

2. Cirkulární plastika sec. Nissen – Rossetti

- žaludek není uvolněn od sleziny
- přední plocha fundu protažena za jícnem a přišita na přední plochu orální části žaludku

3. Parciální plastika 270 st. sec. Toupet

- žaludek není uvolněn od sleziny

- přední plocha fundu protažena za jícnem doprava a přišita na pravou stěnu jícnu, přední část orálního žaludku přišita na levou stěnu jícnu

Mechanismus účinku antirefluxních plastik:

- řádně provedená operace vrací distální jícen intraabdominálně a konstruuje plastiku do oblasti pozitivního nitrobršního tlaku
- obtočení žaludečního fundu kolem distálního jícnu při cirkulárních plastikách působí trvalým elastickým tlakem na distální jícen
- vytvořená manžeta je součástí žaludeční dutiny (naplněním žaludku potravou a plynem se v určité míře naplní i manžeta a tím se vytváří tlak na distální jícen)
- každá plastika v určité míře zmenší dočasně objem žaludku

Obecná volba plastik:

- cirkulární plastika
 - dobrý antirefluxní efekt, dlouhodobě trvalejší
 - větší riziko pooperačních dysfagií
- parciální plastika
 - menší riziko dysfagií, po letech častější selhání efektu

Možné (obvykle přechodné) pooperační komplikace:

- dysfagie
- zvýšená plynatost
- recidiva refluxu

Upozornění

Operace je většinou alternativou dlouhodobé udržovací konzervativní léčby. Dle randomizovaných studií mají komplikace a dlouhodobá antisekreční léčba podobnou účinnost.

D. LÉČBA ENDOSKOPICKÁ

Endoskopická léčba zatím neplní očekávání, která v ní byla vkládána.

VIII. REFRAKTERNÍ REFLUXNÍ CHOROBA JÍČNU

Jako refrakterní refluxní choroba jícnu je klasifikován stav, kdy i přes maximální léčbu, refluxní symptomy přetrvávají nebo se mohou objevit nové a selhává hojení ezofagitidy.

Za maximální léčbu je považováno podávání inhibitoru protonové pumpy v plné dávce 2x denně. Nelze vyloučit, že část těchto pacientů není dostatečně vyšetřena. Obtížnější je diferenciální diagnostika refrakterních příznaků při refluxní chorobě neerozivní, než při erozivní.

Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza refrakterní refluxní choroby jícnu s ezofagitidou erozivní

Musí být vyloučena následující onemocnění:

- 1. ezofagitida poléková**
- 2. ezofagitida infekční** (jícnové infekce nejsou časté, objevují se u osob oslabených, jejich etiologie může být bakteriální, virová, mykotická nebo parazitární)
- 3. kožní onemocnění** (pemphigus vulgaris, epidermolysis bullosa acquisita, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza [Lyellův syndrom], benigní jizvící pemfigoid [pemphigoid cicatricans] a lichen planus)
- 4. hypersekrece** (Zollingerův-Elisonův syndrom)
- 5. genotypový rozdíl** (inhibitory protonové pumpy jsou metabolizovány jaterním cytochromem P 450 2C, ale existují genetické variace v kapacitě enzymu; prokázány jsou i etnické rozdíly v rychlosti metabolizace inhibitorů protonové pumpy)
- 6. eozinofilní ezofagitida** (chronické onemocnění jícnu s obvykle normálním endoskopickým nálezem, ale s histologicky prokazatelným zánětem s výraznou eozinofilní infiltrací v povrchu epitelu, s kolísajícím průběhem, projevující se zejména dysfagií, která může být i intermitentní).

Diferenciální diagnóza refrakterní refluxní choroby jícnu bez ezofagitidy erozivní

U pacienta s typickými symptomy, který neodpovídá na 2x denně podávanou dostatečnou dávku inhibitoru protonové pumpy s normálním makroskopickým nálezem v jícnu, je nutné vyloučit následující příčiny:

- 1. špatná interpretace symptomu pacientem**
- 2. špatná interpretace symptomu lékařem**
- 3. nesprávná interpretace endoskopického nálezu**
- 4. achalázie**
- 5. pseudoachalázie** (raritní jednotka prakticky nerozlišitelná od achalázie; projevuje se dysfagií, bolestí na hrudi, regurgitací (nenatrávené) potravy, sialoreou; etiologicky je nejčastěji nacházen malý primární adenokarcinom žaludku v oblasti gastroezofageální junkce nebo tumor distálního jícnu)
- 6. vigorózní achalázie** (kombinace příznaků a nálezů achalázie a difúzního spazmu jícnu)
- 7. porucha evakuace žaludku** – gastroparéza (je nacházena častěji u pacientů, kteří mají jako stěžejní problém regurgitaci, spíše než u pacientů, kteří mají jako hlavní příznak pyrózu; logickým lékem jsou prokinetika)
- 8. noční vzestup acidity** – nocturnal acid breakthrough (při nočním vzestupu žaludeční acidity je jícnová sliznice nejméně chráněna; přispívá k tomu i horizontální poloha a tím ztráta gravitace při odstraňování refluxátu z jícnu; trvalá žaludeční acidita, i v noci, která přetrvává i přes aplikaci inhibitoru protonové pumpy 2x denně, je údajně poměrně častá, vyskytuje se až u 60 – 80 % pa-

cientů; u těchto nemocných je přidáván na noc lék ze skupiny antagonistů H₂ receptorů),

9. tzv. „funkční“ pyróza (epizodické retrosternální pálení při nepřítomném patologickém gastroezofageálním refluxu, onemocnění motility nebo strukturálních abnormalitách),
10. neprokázané přechodné spasmy jícnu mohou vyvolat epizodické retrosternální pálení,
11. non-acidní reflux (20 – 40 % pacientů s refrakterní refluxní chorobou jícnu má zřejmě non-acidní reflux, který je zodpovědný za přetrvávání příznaků; jako terapeutický pokus, který může diagnózu potvrdit, lze podat cholestyramin)
12. opominutá diagnóza – neprokázaný GER (pH-metrický katétr nemusí být při vyšetřování zaveden dostatečně hluboko nebo kyselý reflux nemusí být zjišťován každý den).

IX. REFLUXNÍ CHOROBA JÍCNU a *H. pylori*

Názory na eradikaci *Helicobacter pylori* u refluxní choroby jícnu nejsou jednotné. U pacientů s refluxní chorobou jícnu a při současné infekci *Helicobacter pylori*:

- **nutné eradikovat** při současné vředové chorobě.
- **spíše neeradikovat** v ostatních případech.

X. ZÁKLADNÍ POUŽITÁ LITERATURA

1. Armstrong D: Systematic review: persistence and Severiny in gastro-oesophageal reflex disease. *Aliment Pharm Ther* 2008 28, 841–853
2. Barlow WJ, Orlando RC: The Pathogenesis of Heartburn in Nonerosive Reflux Disease: A Unifying Hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128(3): 771–778.
3. Boeckxstaens, G.E.E.: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 26, 2007, p.149–160
4. Cameron, AJ., Carpenter, H.A.: Barrett's oesophagus, high grade dysplasia and early adenocarcinoma. Comparison of endoscopic biopsy and surgical pathology finding. *Gut*, 38, 1996, S1, T92.
5. Coron, E., Hatlebakk, J.G., Galmiche, J-P.: Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23: 434–439
6. De Meester, T.R., Peters, J.H., Bremner, C.G., Chandrasoma, P.: Biology of gastro-esophageal reflux disease. *Ann Rev Med*, 50, 1999, s.469–506.
7. Dent, J., Brun, J., Fendrick, A.M. et al.: An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. *Gut*, 44, 1999, Suppl.2, S1–S13.
8. DeVault KR: Review article: the role of acid suppression in patients with non-erosive reflux disease or functional heartburn. *Aliment Pharm Ther* 2006; 23 (S 1): 33–39.
9. Drahoňovský, V., Vrbenský, L., Hnuta, J., Pecák, P.: Pozitivní vliv laparoskopické antirefluxní operace na vývoj slizničních změn Barrettova jícnu pět a více let od provedené operace. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol*, 2008;62(4): 190–202.
10. Drossmann DA: The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377–1390.
11. Duda, M, Hildebrand, T: Refluxní nemoc jícnu. In: *Gastroenterologie*. Mařatka, Z. ed., Karolinum, Praha, 1999, s.79–88.
12. Egan LJ, Myhre G M, Mays DC, Dierkhising RA, Kammer PP, Murray JA: CYP2C19 pharmacogenetics int the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid supression, but no oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1521–1528.
13. Fass R, Gasiorowska A.: Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(3): 252–7.
14. Fass R, Sifrim D: Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295–309
15. Fennerty, M.B., Castell, D.O., Fendrick, A.M. et al.: The Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in a Managed Care Environment. *Arch.Intern.Med.*, 156, 1996, s.477–484.
16. Fornari F, Sifrim D: Diagnostic options for patients with refractory GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):283–8.
17. Geagea A, Cellier C: Scope of drug-induced, infectious and allergic esophageal injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(4): 496–501.
18. Goyal, RK: Diseases of the Esophagus. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L. et al. eds., McGrawHill Medical, New York, 2008, p.1847–1855
19. Ismail-Beigi F., Horton, P.F., Pope, C.E.: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*. 1970, 58, s.97–102.
20. Jirásek, V., Procházka, V., Dostálík, Z., Bureš, J., Pulgretová, D., Kunovská, M., Petr, P., Shonová, O., Samek, M., Špičák, J., Petrtýl, J., Molčík, M., Mráz, L., Doseděl, J., Lukáš, K., Kment, M.: Helicid (omeprazol) v léčbě refluxní ezofagitidy. *Česká a slov. Gastroenterologie*. 54, 2000, 2, s.43–46.
21. Kahrillas, P.J.: GERD revisited: advances in pathogenesis. *Hepatogastroenterology*, 45, 1998, 23, s.1301–1307.
22. Kahrillas, P.J.: Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008, Oct 16, 359 (16), 1700–1707.
23. Katz, P.O.: Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7(4):193–203.
24. Lukáš, K. a spol.: Refluxní choroba. Diagnostika a léčba pro praxi. Univerzita Karlova v Praze. Nakladatelství Karolinum, Praha, 2003.
25. Martínek, J., Beneš, M., Brandtl, P., Hucl, T., Vašíček, M., Voska, L., Lanská, V., Nosek, V., Špičák, J.: Low incidence of adenocarcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Endoscopy*, 2008, Sep;40(9): 711–6.
26. Martínek, J., Beneš, M., Hucl, T., Drastich, P., Stírand, P., V., Špičák, J.: Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux disease: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scand J Gastroenterol*, 2008; 43 (7): 794–800.
27. Miyamoto, M., Haruma, K., Kuwabara, M., Nagano, M., Okamoto, T., Tanaka, M.: Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: Five-year prospective study in community medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 22, 2007, p.639–644.
28. Miyamoto, M., Haruma, K., Takeuchi, K., Kuwabara, M.: Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 23, 2008, p.746–751.
29. Monaco, L., Brillantino, A., Torelli, F. et al.: Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2009 January 21;15(3): 334–338.

30. Ogorek, C.P.: Gastroesophageal Reflux Disease. In: Bockus Gastroenterology. Haubrich, S.W., Schaffner, F., Berk, J.E. eds., W.B.Saunders Comp., Philadelphia, 1995, s.445–452.
31. Piche, T., Galmiche J.P.: Pharmacological Targets in Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Pharmacology Toxicology*, 2005, 97, 333–341.
32. Pohle T, Domschke W: Results of short- and long-term. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 385, 2004; 5, 2435–2443.
33. Richter, J.E.: Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. In: *Gastrointestinal and Liver Disease*. Feldman, M., Friedman, F.S., Brandt, L.J. eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006, p.905–936.
34. Richter, J.E.: Gastroesophageal Reflux Disease. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada, T. ed., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2003, p.1196–1224.
35. Richter, J.E.: The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esoph* 2006; 19: 443–447.
36. Richter JE.: How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(12): 658–64.
37. Scarpignato C, Polosini I: Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression. *Aliment Pharm Ther* 2006; (S2): 23–34.
38. Sgouros SN, Mantides A: Refractory Heartburn to Proton Pump Inhibitors: Epidemiology, Etiology and Management. *Digestion* 2006; 73 (4): 218–226.
39. Sharma, P., Armstrong, D., Bergman, J.J., Dent, J. et al.: The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus – the Prague C and M criteria. *Gastroenterology*, 2006;1392–1399.
40. Sharma, P., Wani, S., Romero, Y, Johnson, D., Hamilton, F.: Racial and Geographic Issues in Gastroesophageal Reflux Disease. *Amer J Gastroenterol* 2008, 103:2669–2680.
41. Smout AJPM: Advances in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24, 485–489.
42. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W.: Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 May 9;285(18): 2331–8.
43. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO: Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy. *Am. J Gastroenterol* 2008;103(5):1090–6.
44. Tytgat, G N J : Esophagology 2008: any progress? *Curr Opin Gastroenterol.*, 2008; 482–484.
45. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D.: Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Amer J Gastroenterol* 2008;103(4):1021–8.
46. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Amer J Gastroenterol* 2006; 101: 1900–1920.

Adresa pro korespondenci:

MUDr.Karel Lukáš, CSc.

IV.interní klinika 1.LF UK a VFN Praha

U Nemocnice 2 128 08 Praha 2

e-mail: klukas@vfn.cz