

# Anything new in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease?

## Je něco nového v léčbě refluxní choroby jícnu?

Karel Lukáš

Centre of Gastroenterology, 4th Department of Internal Medicine, Charles University, First Faculty of Medicine, General Teaching Hospital / Gastroenterologické centrum, 4. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Czech Republic

Lukáš K. *Anything new in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (1): 11 – 26.

**Abstract.** *Gastro-oesophageal reflux disease is a malady caused by pathological gastro-oesophageal reflux. The most frequent manifestation of the disease is reflux oesophagitis. The origin of the reflux disease is determined by the aggressive and protective factors balance. One of the aggressive factors is the gastro-oesophageal reflux in which a crucial role is played by hydrochloric acid. On the other hand, the protective factors include anti-reflux barriers, luminal clearance and tissue resistance. At present, the transient relaxation of the lower oesophageal sphincter is deemed the major cause of refluxate penetration into the oesophagus. Treatment is limited to reducing damage caused by the gastro-oesophageal reflux, specifically by hydrochloric acid and pepsin. Traditional therapy uses mostly anti-secretion drugs, the most effective are proton pump inhibitors. In the indicated cases prokinetics are administered. It seems that reduction of transient relaxations of the lower oesophageal sphincter by GABA receptors stimulation is promising. Endoscopic treatment has been tested, surgical therapy – laparoscopic fundoplication – is already established.*

**Key words:** *gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis, proton pump inhibitors, prokinetics*

Lukáš K. *Je něco nového v léčbě refluxní choroby jícnu? Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (1): 11 – 26.

**Souhrn.** *Refluxní choroba jícnu je onemocnění způsobené patologickým gastroezofageálním refluxem. Nejčastější manifestací je refluxní ezofagitida. Vznik refluxní choroby je určován rovnováhou mezi faktory agresivními a defenzivními. K faktorům agresivním je řazen gastroezofageální reflux, u kterého hraje hlavní roli koncentrace kyseliny chlorovodíkové. Z ochranných faktorů působí antirefluxní bariéry, lumenální očista a tkáňová rezistence. V současné době jsou za hlavní příčinu možnosti vnikání refluxátu do jícnu považovány přechodné relaxace dolního jícnového svěrače. Léčba je zaměřena na redukci poškození vznikajícího gastroezofageálním refluxem, zejména vlivem kyseliny a pepsinu. V léčbě konzervativní jsou užívány zejména antisekreční léky, neúčinnější jsou inhibitory protonové pumpy. V indikovaných případech jsou podávána prokinetika. Zdá se, že budoucnost je v omezení přechodných relaxací dolního jícnového svěrače pomocí stimulací GABA receptorů. Je zkoušena léčba endoskopická. Zavedena je léčba chirurgická – laparoskopická fundoplikace.*

**Klíčová slova:** *refluxní choroba jícnu, refluxní ezofagitida, inhibitory protonové pumpy, prokinetika*

## Definitions and classification

Gastro-oesophageal reflux is a regressive flow of the gastric contents from the stomach to the oesophagus, this condition as such is considered a usual physiological process. However, in some individuals gastro-oesophageal reflux may be pathological and cause damage to the oesophagus, pharynx, larynx and respiratory tract. In such pathological cases caused by anti-reflux mechanism failure the term gastro-oesophageal reflux disease (GORD) is used. A long-term and/or frequently repeated oesophagus exposure to the acidic gastric content causes mucous membrane damage (41).

GORD is an illness initiated by pathological gastro-oesophageal reflux regardless of the presence or absence of oesophagitis (37). The most common consequence and manifestation of gastro-oesophageal reflux is reflux oesophagitis, which is the result of a long-term exposure of the oesophagus epithelium to the gastric and duodenal contents, is usually signalled by several symptoms of which the most frequent is heartburn. The most common and most reliable signs of mucous membrane damage are inflammation, erosion and ulceration of the oesophagus, prior to the development of strictures and Barrett's oesophagus.

Currently, GORD is defined by the presence of symptoms or lesions which may be attributed to the effects of stomach content reflux into the oesophagus. It appears that the stomach content may be acidic as well as non-acidic in healthy as well as in non-healthy individuals. In addition it appears that the synergism of the hydrochloric acid, pepsin and conjugated bile acids shows the greatest damaging potential. Non-conjugated bile acids may be caustic even if the pH is neutral (47).

GORD includes the following:

1. a positive reflux disease proved by endoscopy; currently the term erosive oesophagitis is used,
2. an endoscopically negative reflux disease, i.e. symptoms or complications related to gastro-oesophageal reflux are present, however the macroscopic signs of mucosal damage which may be proved by endoscopy are missing, but tissue samples taken by biopsy show microscopic inflammatory changes of "microscopic oesophagitis",
3. extra-oesophageal reflux disease which includes pathological processes localised in other organs,

## Definice a klasifikace

Gastroezofageální reflux je zpětný tok žaludečního obsahu ze žaludku do jícnu; tento stav je sám o sobě považován za normální fyziologický proces. U některých osob ale může být gastroezofageální reflux patologický, může způsobit poškození jícnu, faryngu, laryngu a respiračního traktu. Pro patologické stavy je používán termín refluxní choroba jícnu (RCHJ), která vzniká při selhání antirefluxních mechanismů. Při dlouhodobé a/nebo časté opakované expozici jícnu kyselým žaludečním obsahem dochází ke slizničnímu poškození (41).

RCHJ je onemocnění způsobené patologickým gastroezofageálním refluxem bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost ezofagitidy (37). Nejčastějším následkem a manifestací gastroezofageálního refluxu je refluxní ezofagitida, která je důsledkem dlouhodobého styku žaludečního a duodenálního obsahu s jícnovým epitelem a je obvykle ohlašovaná přítomností symptomů, z nichž nejčastější je pyróza. Nejobecnější a nejspolehlivější známkou slizničního poškození je jícnový zánět, eroze a ulcerace, které předcházejí strikturám a Barrettově jícnu.

V současnosti je RCHJ nejčastěji definována jako přítomnost symptomů nebo lézí, které lze přičíst refluxu žaludečního obsahu do jícnu. Ukazuje se, že žaludeční obsah, který se dostává do jícnu, může být jak acidní, tak non-acidní, a to jak u zdravých, tak u nemocných osob. Dále se ukazuje, že synergismus mezi kyselinou a pepsinem a konjugovanými žlučovými kyselinami má největší poškozující potenciál. Nekonjugované žlučové kyseliny mohou působit kaussticky i při neutrálním pH (47).

Refluxní choroba jícnu zahrnuje:

1. endoskopicky pozitivní refluxní chorobu, tj. zřetelnou endoskopicky prokazatelnou ezofagitidu, v současnosti je používán často termín erozivní ezofagitida,
2. endoskopicky negativní refluxní chorobu, tj. symptomy nebo komplikace spojené s gastroezofageálním refluxem, ale s nepřítomnými endoskopicky prokazatelnými makroskopickými známkami

however, the cause of which is gastric content reflux (18).

### Epidemiology

Epidemiological studies show that the symptoms typical for GORD are observed in 10 % – 48 % of adult population in the Western countries (13). Prevalence of GORD is estimated between 25 % – 35 % in the U.S. (40). The estimated prevalence of GORD in Europe ranges from 5 % in Switzerland to 27 % in Finland (39). Endoscopically negative GORD is the most common form of GORD and affects more than 70 % of patients suffering from this disease (45).

### Etiology

GORD is an easy transfer of the gastric content from the stomach to the oesophagus. This activity is repeated many times a day and in most cases without any clinical outcomes. Frequent reflux episodes may damage the oesophagus, oropharynx, larynx and the respiratory tract. Such episodes need not necessarily initiate symptoms, however – on the other hand – there may be symptoms present even with normal reflux (42).

GORD is usually caused by defects of the oesophageal motility, not by defects in the acidic secretion. If motility is affected, there is an increased exposure of the oesophageal mucosa to acidic gastric juices. A critical role is played by the lower oesophageal sphincter, antral hypomotility, and very likely also by the hiatal hernia.

The origination of GORD is determined by aggressive and protective factors balance. Gastro-oesophageal reflux is included in the aggressive factors in which a major role is played by hydrochloric acid concentration and additionally also the presence of bile and pancreatic enzymes. The effect of these factors may be enhanced by hiatal hernia (26), delayed gastric emptying, insufficient pyloric competence and subsequent gastric and duodenal reflux. The key moment in the development of GORD is the length of oesophageal exposure to the reflux content. The other components of the stomach content have a synergic effect with the stomach acid. Not only does oesophageal reflux play an important role in GORD etiopathogenesis, but it seems appropriate to consider the duodeno-gastric-oesophageal reflux as well.

The protective factors include the following: 1. anti-reflux barriers, 2. luminal clearance and 3. tissue resis-

slizničního poškození, v bioptických vzorcích jsou však prokazatelné mikroskopické zánětlivé změny – "mikroskopická ezofagitida",

3. extraezofageální refluxní chorobu, která zahrnuje chorobné procesy lokalizované v jiných orgánech, příčinou je též reflux žaludečního obsahu (18).

### Epidemiologie

Epidemiologické studie ukazují, že symptomy typické pro RCHJ se vyskytují na Západě u dospělého obyvatelstva v rozsahu 10 % – 48 % (13). Prevalence RCHJ je ve Spojených státech odhadována na 25 – 35 % (40). Prevalence v Evropě je odhadována od 5 % ve Švýcarsku, do 27 % ve Finsku (39). Endoskopicky negativní RCHJ je nejčastější prezentací RCHJ, postihuje více než 70 % pacientů s tímto onemocněním (45).

### Etiologie

Gastroezofageální reflux je snadný přesun žaludečního obsahu ze žaludku do jícnu. Tento jev se vyskytne mnohokrát za den a ve většině případů je bez klinických následků. Při častých refluxních epizodách může docházet k poškození jícnu, orofaryngu, laryngu a respiračního traktu. Tento stav nemusí ale nezbytně vyvolávat symptomatologii, ale naopak i při normálním refluxu mohou být přítomny refluxní symptomy (42).

RCHJ je obvykle způsobena poruchou jícnové motility a nikoliv poruchou kyselé sekrece. Při poruše motility dochází ke zvýšené expozici jícnové sliznice kyselou žaludeční šťávou. Klíčovou roli hraje dysfunkce dolního jícnového svěrače, antrální hypomotilita a pravděpodobně i hiátová hernie.

Vznik RCHJ je určován rovnováhou mezi faktory agresivními a defenzivními. K faktorům agresivním je řazen gastroezofageální reflux, u kterého hraje hlavní roli koncentrace kyseliny solné, dále pak přítomnost žluče a pankreatických enzymů. Těmto faktorům mohou napomáhat hiátová hernie (26), dysmotilita žaludku, nedostatečná pylorická kompetence a následný duodenogastriční reflux. Klíčovým momentem vzniku refluxní choroby je délka jícnové expozice refluxovaným obsahem. Spolu se žaludeční

tance. The first protective line is the anti-reflux barrier, when the reversed motion of the stomach is prevented by a competent lower oesophageal sphincter. For the time being, there are three mechanisms of gastric and oesophageal junction incompetence: 1. a transient relaxation of the lower oesophageal sphincter, 2. decreased pressure of the lower oesophageal sphincter and 3. impairment of the anatomical structure of the gastric and oesophageal junction, probably due to hiatal hernia. It appears that the fundamental cause of GORD is the transient relaxation of the lower oesophageal sphincter. The transient relaxation is a period of simultaneous relaxations the duration of which ranges from 10 to 60 seconds. It is a reflex mediated via the cerebral pons. Luminal clearance enters into the process after the reflux episode and depends on the length of the time period the gastric content affects the epithelium. The factors contributing to the luminal clearance period include the following: (a) gravitation, (b) peristalsis, (c) saliva secretion and (d) secretion from the mucous and sub-mucous glands in the oesophagus. The third line of protection is "tissue resistance" i.e. the defensive mechanisms of the mucosa against cellular acidification.

GORD develops in individuals whose oesophageal clearance is diminished (a prolonged exposure appears) or whose mucosal resistance is defective and shows pre-disposition to mucosal damage.

The presence of *Helicobacter pylori* most likely does not play any role in the pathogenesis of GORD.

Most patients with moderate and severe GORD have a hiatal hernia. The presence of a hernia may support reflux. Hiatal hernia impairs the oesophageal cleansing process from the acid, extends the oesophageal hiatus and thus may reduce the efficiency of the diaphragm as a sphincter. The hernia may interfere with the normal peristaltic waves by retaining the acid in a hernia and thus prevent the cleansing process by which the acid is normally cleared.

At present attention is mostly focused on pathological mechanisms responsible for symptoms and complications which are observed in three major GORD patient sub-groups, i.e. endoscopically negative GORD, erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus. In addition there exists an extra-oesophageal reflux disease, which is observed both in children and adults.

Lately it is believed that heartburn need not be caused solely by acid and the endoscopically negative

kyselinou působí i ostatní součásti refluxátu. Roli v etiopatogenezi RCHJ hraje zřejmě nejen reflux gastroezofageální, ale bude nutné hovořit o refluxu duodeno-gastro-ezofageálním.

Z ochranných faktorů působí: 1. antirefluxní bariéry, 2. luminální očista a 3. tkáňová rezistence. První linií ochrany je antirefluxní bariéra, kdy retrográdnímu pohybu žaludečního obsahu je zamezováno kompetencí dolního jícnové svěrače. Zatím jsou známy tři mechanismy nedomykání oblasti gastroezofageální junkce: 1. přechodné relaxace dolního jícnového svěrače, 2. hypotenzní dolní jícnový svěrač a 3. narušení anatomické konfigurace gastroezofageální junkce, pravděpodobně spojená s hiátovou hernií. Ukazuje se, že zřejmě základní příčinou RCHJ jsou přechodné relaxace dolního jícnového svěrače. Přechodné relaxace jsou obdobím simultánních relaxací trvající 10 – 60 sekund. Jedná se o reflex zprostředkovaný mozkovým kmenem. Luminální očista se zapojuje do procesu po epizodě refluxu a závisí na době styku epitelu s žaludečním obsahem. Faktory přispívající k luminální očistě zahrnují: a) gravitaci, b) peristaltiku, c) sekreci slin a d) sekreci jícnových slizničních a podslizničních žlázek. Třetí linií ochrany je „tkáňová rezistence“, jedná se o slizniční obranné mechanismy proti buněčné acidifikaci.

Refluxní ezofagitida se vyvine u těch, kteří mají 1. zmenšenou jícnovou clearanci (dochází k prodloužené expozici) nebo 2. porušenou slizniční rezistenci, která predisponuje ke slizničnímu poškození.

Přítomnost infekce *Helicobacter pylori* pravděpodobně nehraje roli v patogenezi RCHJ.

Většina pacientů se středně těžkou a těžkou RCHJ má hiátovou hernii. Přítomnost hernie může podporovat reflux. Hiátová hernie zhoršuje jícnovou očistu od kyseliny, rozšiřuje jícnový hiátus, a tak může poškozovat účinnost bránice fungující jako svěrač. Kýla může interferovat s normálními peristaltickými vlnami a brání tak očištění od kyseliny jejím zadržením v kýlním vaku.

V současnosti je pozornost zaměřena na patofyziologické mechanismy odpovědné za symptomy a komplikace, které se vyskytují u tří hlavních podskupin pacientů s RCHJ. Jedná se o endoskopicky negativní RCHJ, erozivní ezofagitidu a Barrettův jícen.

GORD patient group may be comprised of patients with heartburn of different aetiology, including motility disorders, reflux of the acidic as well as the non-acidic gastric content, hypersensitive mucosa and emotional and mental abnormalities (32). But why in most patients are their symptoms relieved by anti-secretion therapy? Is it only by reducing the gastric content volume?

Histology is considered the crucial tool for establishing the diagnosis of GORD. A study has shown that histological findings were abnormal in 96 % of patients with erosive oesophagitis and in 76 % of patients with endoscopically negative GORD (51).

### Therapy

There are three major objectives of GORD therapy: rapid relief from symptoms, healing of the oesophageal mucosa and prevention of complications (such as stricture formation, Barrett's oesophagus and adenocarcinoma development) (9).

Currently, the therapeutic options are the following:

1. reduction of gastric secretion, i.e. reduction of the damaging effect of the refluxate (specifically the effect of hydrochloric acid) or 2. enhancement of one or more of the protective mechanisms of the oesophagus by: (a) improving the competence of the lower oesophageal sphincter, (b) enhancing the oesophageal clearance, (c) protecting the oesophageal mucosa.

The most logical GORD therapy ought to be cure of the basic cause, i.e. improvement of the competence of the insufficient lower oesophageal sphincter. However, the therapy is aimed at the reduction of the damage resulting from the reflux injury, i.e. from the effect of the acid and pepsin. It appears that at present the most effective is the anti-secretory therapy.

The therapeutic options are the following: 1. regime measures, 2. pharmacological therapy, 3. surgery and 4. endoscopic treatment.

### Life modifications

Life modifications are the basis of therapy; they include changes in eating habits, dietary limitations and ideal body weight achievement.

### Pharmacological therapy

For traditional therapy antacids, prokinetics and anti-secretory drugs are mostly used.

### Antacids

Antacids neutralise the acid and relieve the symp-

Navíc je zde extraezofageální refluxní choroba, která se vyskytuje jak u dětí, tak u dospělých.

V poslední době se soudí, že příčinou pyrózy nemusí být jen kyselina a že endoskopicky negativní RCHJ může být heterogenní skupinou pacientů s pyrózou s různou etiologií, která zahrnuje motorické poruchy, reflux kyselého i non-acidního žaludečního obsahu, slizniční hypersenzitivitu a emocionální a psychologické abnormality (32). Ale proč pak většině pacientů (více než 80 %) pomáhá antisekreční léčba? Jen snížením objemu žaludečního obsahu?

Histologie je považována za rozhodující nástroj pro stanovení diagnózy RCHJ. Studie ukazuje, že histologický nálezn byl abnormální u 96 % pacientů s erozivní ezofagitidou a u 76 % pacientů s endoskopicky negativní RCHJ (51).

### Léčba

Tři hlavní cíle při léčbě RCHJ: rychlé potlačení symptomů, zhojení jícnové sliznice a prevence komplikací (včetně tvorby striktur, Barrettova jícnu a adenokarcinomu) (9).

Možnosti léčby RCHJ spočívají v současnosti ve:

1. snížení objemu a účinnosti žaludečního obsahu, tedy v redukci škodlivého vlivu refluxátu (zejména žaludeční acidity) nebo ve 2. zvýšení jednoho nebo více jícnových ochranných mechanismů: a) zlepšení kompetence dolního jícnového svěrače, b) zvýšení jícnové clearance, c) ochraně jícnové sliznice.

Nejlogičtější léčbou RCHJ by mělo být ovlivnění příčiny, tedy domykání (či domykavosti) dolního jícnového svěrače. Ale léčba je zaměřena na redukci poškození vznikajícího refluxem, zejména vlivem kyseliny a pepsinu, protože nejúčinnější je v současnosti léčba antisekreční.

Léčba RCHJ zahrnuje: 1. režimová opatření, 2. medikamentózní léčbu, 3. chirurgickou terapii, a 4. endoskopickou léčbu.

### Režimová opatření

Režimová opatření jsou vždy základem léčby, zahrnují změny ve stravovacích zvyklostech, dietní omezení, docílení ideální tělesné váhy.

toms, however they are limited by a relatively short-time efficacy. Antacids alone, administered at least four times a day are able to relieve symptoms in 20 % of GORD patients.

### Mucosal protective agents

The group is represented by sucralfate and research is being made in the field of oesophageal mucus secretion, the output of which is increased by prostaglandin E2, epidermal growth factor and transforming growth factor- $\alpha$ . These drugs are expected to enhance mucosal integrity (51).

### Prokinetics

So far the best-known major cause of GORD is gastric motility disorder and therefore administration of prokinetics is the most logical therapy. At present the following drugs (which are presented in an order reflecting their introduction into the market) are available: metoclopramide, domperidone and itopride (44).

Prokinetics modify the oesophageal activity by increasing the pressure of the lower oesophageal sphincter, the amplitude of oesophageal contractions and saliva secretion. The use of prokinetic therapy in GORD is supported by the prevalence of symptoms occurring at night and signs of motility disorders (meteorism, feelings of fullness, regurgitation, early satiety and nausea). Prokinetics bring relief from symptoms in patients with respiratory problems, which are connected with GORD. Prokinetics are appropriate also in cases of positive duodenal and gastric reflux as well as in gastro-oesophageal reflux.

Prokinetics which act by activating 5-HT<sub>4</sub> receptors in enteric nerves increase gastric contractility and stimulate the peristaltic reflex. Their effect on the lower oesophageal sphincter is also likely, however, the results of various studies differ. Another member of the above mentioned group is cisapride, which is not used any more. Tegaserode is a new selective agonist of 5-HT<sub>4</sub> receptors, which enhances stomach emptying (44).

The effect of anti-dopaminergic gastrointestinal prokinetics (bromopride, clebopride, domperidone, levosulpiride and metoclopramide) is mediated by a blockade of enteric (neuronal and muscular) inhibitors of D<sub>2</sub>-receptors (47).

Itopride maintains a high level of acetylcholine and affects it in the digestive tract by increasing the

### Medikamentózní léčba

V konzervativní léčbě jsou užívána zejména antacida, prokinetika a antisekretorika.

### Antacida

Antacida neutralizují kyselinu a přinášejí symptomatickou úlevu, ale jsou limitována poměrně krátkou dobou účinku. Samotná antacida podávaná minimálně 4-krát denně dokáží odstranit symptomy u 20 % pacientů s RCHJ.

### Slizniční protektiva

Skupina je zastoupena sukralfátem a pokračuje zkoumání v oblasti jícnové sekrece s obsahem mucinu, kterou zvyšují např. prostaglandin E2, epidermální růstový faktor (epidermal growth factor – EGF) nebo růst transformující faktor (transforming growth factor- $\alpha$  – TGF- $\alpha$ ). Tyto léky by měly zvyšovat i slizniční integritu (51).

### Prokinetika

Doposud známou hlavní příčinou RCHJ je porucha motility, a proto jsou prokinetika její nejlogičtější léčbou. V současnosti jsou k dispozici v pořadí, tak jak byla uváděna na trh, metoklopramid, domperidon a itoprid (44).

Prokinetika modifikují funkci jícnu zvýšením tlaku dolního jícnového svěrače a amplitudy jícnových kontrakcí a zvýšením tvorby slin. Pro aplikaci prokinetické léčby při RCHJ hovoří převaha symptomatologie v noci a příznaky z poruchy motility (meteorismus, pocity plnosti, regurgitace, pocit časně sytosti a nauzea). Prokinetika se uplatní i v léčbě nemocných s respiračními problémy, které souvisí s refluxní chorobou. Vhodné jsou i při prokázaném duodeno-gastrickém a gastroezofageálním refluxu.

Prokinetika, která účinkují aktivací 5-HT<sub>4</sub> receptorů na enterické nervy, zvyšují žaludeční kontraktilitu a stimulují peristaltický reflex. Pravděpodobný je i vliv na dolní jícnový svěrač, ale výsledky prací nebyly jednotné. Do skupiny patří již nepoužívaný cisaprid. Tegaserod je nový selektivní 5-HT<sub>4</sub> agonista, který zvyšuje žaludeční vyprazdňování (44).

Účinek antidopaminergních gastrointestinálních

release of acetylcholine (by inhibiting dopamine D<sub>2</sub>-receptors) and by reducing the metabolism of acetylcholine (by inhibiting acetylcholinesterase). By maintaining the high acetylcholine level it enhances the oesophageal peristalsis, stimulates the motility of gastric antrum, accelerates gastric emptying, improves gastro-duodenal coordination and increases the peristaltic activity of the digestive tract and specifically it accelerates gastric emptying (19). Itopride is metabolised in the liver via flavinmonooxygenase.

### H<sub>2</sub>- Receptor antagonists

H<sub>2</sub>-receptor antagonists reduce the gastric juice output and thus reduce the volume of gastric content and refluxate. H<sub>2</sub>-receptor antagonists act by binding to H<sub>2</sub>-receptors of parietal cells. The following drugs are used: ranitidine, famotidine, nizatidine and roxatidine. All of them show approximately equal efficacy.

The combination of prokinetics and H<sub>2</sub>-receptor antagonists is more efficient than the monotherapy of the latter ones (12). The H<sub>2</sub>-receptor antagonists are slightly less effective than proton pump inhibitors (PPI) as they are unable to maintain pH value above 4 as long as PPI. It is even doubtful if they are able to inhibit sufficiently the secretion of acids induced by food (9).

Approximately 70 % of GORD patients and a number of healthy individuals experience nocturnal acid breakthrough defined by the acidity of the stomach content which shows a lower pH value than 4 for more than 1 hour if PPI are administered twice daily. An additional dose of H<sub>2</sub>-receptor antagonists administered at night may improve symptoms in a number of GORD patients (35).

### Proton pump inhibitors

At present, PPI are the most effective drugs in GORD therapy and they have fundamentally changed its treatment (1).

These preparations efficiently suppress the secretion of stomach acids by blocking the proton pump, they create a prolonged inhibition of the acid secretion lasting for 24 hours and they are the most effective group of drugs for GORD treatment for relieving symptoms as well as in healing of reflux oesophagitis (7).

The currently used PPI are the following: omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole and tenatoprazole (38).

prokinetik (bromoprid, cleboprid, domperidon, levosulpirid a metoklopramid) je zprostředkován blokadou enterických (neuronálních a muskulárních) inhibitorů D<sub>2</sub> receptorů (47).

Itoprid udržuje vysokou hladinu acetylcholinu a má na něj vliv v trávicím traktu zvýšením uvolňování acetylcholinu (inhibicí dopaminových D<sub>2</sub> receptorů) a snížením metabolismu acetylcholinu (inhibicí acetylcholinesterázy). Tím, že udržuje vysokou hladinu acetylcholinu, zvyšuje peristaltiku jícnu, stimuluje motilitu žaludečního antra, urychluje žaludeční vyprazdňování, zlepšuje gastro-duodenální koordinaci a zvyšuje peristaltickou aktivitu trávicího traktu a zejména zvyšuje žaludeční vyprazdňování (19). Metabolická cesta itopridu je uskutečňována v játrech přes flavinmonooxygenázu.

### Antagonisté H<sub>2</sub> receptorů

Antagonisté H<sub>2</sub> receptorů redukují výdej žaludeční kyseliny, tím snižují objem žaludečního obsahu a tak zmenší množství refluxátu. Účinkují vazbou těchto preparátů na H<sub>2</sub> receptory parietálních buněk. Do této skupiny patří ranitidin, famotidin, nizatidin a roxatidin. Všechny preparáty jsou téměř stejně účinné.

V léčbě RCHJ je kombinace prokinetika a antagonistů H<sub>2</sub> receptorů účinnější než jen monoterapie antagonisty H<sub>2</sub> receptorů (12). Preparáty antagonistů H<sub>2</sub> receptorů jsou poněkud méně účinné než inhibitory protonové pumpy (PPI), zejména proto, že nedokáží udržet pH pod 4 tak dlouhou dobu jako PPI. Objevují se i pochybnosti o jejich schopnosti inhibovat dostatečně potravou vyvolanou kyselou sekreci (9).

Asi u 70 % pacientů s RCHJ, ale i u zdravých se vyskytuje noční reflux (nocturnal acid breakthrough), definovaný tím, že žaludeční pH je nižší než 4 po dobu více než 1 hodiny při aplikaci PPI 2-krát denně. Přidání noční dávky antagonistů H<sub>2</sub> receptorů ke 2-krát denně aplikovanému PPI může u části pacientů zlepšit výskyt symptomů (35).

### Inhibitory protonové pumpy

PPI jsou v současnosti nejúčinnějším lékem pro RCHJ, které zásadně změnily její léčbu (1).

All PPI show the same mode of activity: the parietal cells in the stomach accumulate inactive molecules, which are then activated by amid catalysis to a sulphenamid form with subsequent blockage of the proton pump. All PPI are slightly basic and their stability in an acidic environment determines the rapidity of accumulation and the subsequent activation in parietal cells. The degree of inhibition is directly dependent on the number of proton pumps available. Parietal cells mostly show pH 1, nevertheless in some cases it may be as high as 3.

In theory, adverse affects of the individual PPI should not differ because the differences of the individual drugs in their chemical structure and mode of action are negligible (30).

PPI are bound solely to active proton pumps, i.e. to those in which secretion is in progress, and therefore it is recommended to administer the drug on an empty stomach, 30 – 60 minutes prior to a meal (9).

The absorption of most PPI administered orally is delayed as they are acid-unstable and require a protection from the degradation in the stomach. A solution may offer a new, immediately releasing omeprazole (Zegerid®). This preparation allegedly rapidly achieves a high plasma concentration with a prolonged anti-secretion effect (50). An alternative, orally administered drug is lansaprazole in tablets, which are dissolved in the mouth and their effects are equal to the effects of tablets provided with an acid-protective coating (15).

The above mentioned, immediately releasing omeprazole (Zegerid®) does not require enteric-coating, it is immediately released and rapidly absorbed, the onset of its effect is rapid and the acid-secretion suppression is great, especially at night, if administered before going to bed (31). The rest of PPI show delayed release preventing their premature degradation by hydrochloric acid. Zegerid® (20 and 40 mg) contains 1680 mg of sodium bicarbonate, which protects the active substance from break-up. One dose of Zegerid® contains 460 mg of sodium. This is the first oral PPI, which the FDA has approved for the reduction of the risk of bleeding from the upper part of the digestive tract in critically ill patients. The drug may be administered to patients unable to swallow and provided with a naso-gastric tube. The price of Zegerid® for a 14-day-treatment is US \$ 70 compared to OTC omeprazole (Prilosec® 14 tablets of which cost US \$ 10 (15,50).

Tyto látky účinně potlačují kyselou žaludeční sekreci blokadou protonové pumpy, vytvářejí prolongovanou, 24 hodinovou inhibici kyselé sekrece a jsou neúčinnější lékovou skupinou v léčbě RCHJ, jak při odstranění symptomů, tak i v hojení refluxní ezofagitidy (7).

Lékovou skupinu PPI tvoří v současné době omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol a tenatoprazol (38).

Všechny PPI mají stejný mechanismus účinku: v žaludečních parietálních buňkách dochází k akumulaci inaktivní molekuly, následně amid-katalyzovaná aktivaci na sulfenamidovou formu a k blokadě protonové pumpy. Všechny PPI jsou slabé báze a jejich stabilita v kyselém prostředí určuje rychlost akumulace a následně aktivace v parietálních buňkách. Stupeň inhibice žaludeční sekrece je přímo závislý na počtu dostupných protonových pump. pH většiny parietálních buněk se pohybuje okolo 1,0, nicméně v určitých případech může dosáhnout až 3,0.

Nežádoucí účinky jednotlivých PPI by se teoreticky neměly lišit, neboť rozdíly v chemické struktuře a mechanismu účinku mezi jednotlivými PPI jsou zanedbatelné (30).

PPI se váží jen na aktivní protonové pumpy, tedy ty, ve kterých probíhá sekrece, proto je doporučováno podávat lék nalačno v období 30 – 60 minut před jídlem (9).

Absorpce většiny orálně podávaných PPI je opožděna, protože jsou acid-labilní a vyžadují ochranu před degradací v žaludku. Řešením může být nový, bezprostředně se uvolňující omeprazol (Zegerid®). Tento preparát má mít vysokou a rychlou navýšenou koncentraci v plazmě a má mít prolongovaný antisekreční účinek (50). Alternativní orální formou je lansoprazol v orálně rozpustných tabletách, jehož účinek je stejný jako při podání ochranném obalu proti kyselině (15).

Výše zmíněný okamžitě se uvolňující omeprazol (Zegerid®) nevyžaduje ochranný povlak (enteric-coating), ihned se uvolňuje a rychle se vstřebává, má rychlý začátek účinku a silné potlačení kyselé sekrece, zejména v noci, je-li podán před spaním (31). Všechny ostatní PPI mají opožděné uvolňování jako prevenci k předčasné degradaci léku kyselinou

The quality of life of patients with a more severe grade of reflux oesophagitis and frequent heartburn is worsened. Doses of 20 mg of omeprazole administered twice a day bring significant improvement by symptom relief (27).

The treatment of the acute disease manifestation of which lasts from 8 to 12 weeks may be followed by a long-term maintenance treatment in which drugs are administered either permanently or intermittently in episodes of complaints. The therapeutic doses of PPI in the long-term treatment of oesophagitis serve as preventive measures of the disease recurrence – of its endoscopic form as well as of the symptomatic one (6). Although GORD is a chronic disease, some patients do not require continuous treatment and a small number of them try to replace the daily maintenance doses by non-pharmacological measures. Treatment on-demand, depending on the magnitude of symptoms is introduced more and more often in recent times. Usually PPI are administered, however, in some endoscopically negative GORD patients an H<sub>2</sub>-receptor antagonist treatment is sufficient and in case of its failure it is easy to introduce PPI (16). It appears that both the intermittent and on-demand treatments are effective in maintaining sufficient control over symptoms and in sustaining a good quality of life of a number of GORD patients (2,3,46). It is assumed that many GORD patients do not use drugs continually. They rather prefer the on-demand administration of drugs (8).

A step-down treatment is now preferred in patients with high initial doses, which may be gradually reduced (21). It is stated that if PPI administration is withdrawn, the symptoms recur in 50 % of patients within two months, and by six months since the withdrawal only 20 % of patients are free of symptoms (16).

The anti-secretory therapy in cases of extra-oesophageal manifestations of GORD requires more frequent drug administration (twice a day) and usually for a longer time period (32). In some patients, however, the treatment has to be permanent. In extra-oesophageal manifestations the endoscopic findings in the oesophagus may be negative and the disease may be diagnosed by pH-metry and laryngoscopy as well as by a therapeutic test with PPI administration. Several experiences are described, e.g. chest pain related to a reflux disappears after the administration of a standard drug dose for a week, pulmonary symptoms require a longer therapeutic time period to dis-

chlorovodíkovou. Zegerid® (20 a 40 mg) obsahuje 1680 mg bikarbonátu sodného, který ochraňuje látku před rozložením. Dávka Zegeridu® obsahuje 460 mg sodíku. Je to první orální PPI, který byl schválen FDA pro snížení rizika krvácení z horní části trávicího traktu u kriticky nemocných. Lék může být používán pro pacienty, kteří jsou neschopní polykat a mají zavedenou nazogastrickou sondu. Cena Zegeridu® ke 14-ti denní léčbě je 70 USD, ve srovnání s OTC omeprazolem (Prilosec®), kdy stojí 14 tbl 10 USD (15,50).

Pacienti s vyšším stupněm refluxní ezofagitidy a častou pyrózou mají sníženou kvalitu života. Léčba omeprazolem v dávce 20 mg 2-krát denně přináší signifikantní zlepšení v odstranění symptomatologie (27).

Po léčbě akutní ataky, která trvá 8 – 12 týdnů, může nastoupit léčba udržovací, která bývá dlouhodobá a léky jsou podávány kontinuálně nebo intermitentně v období potíží. Terapeutické dávky PPI v dlouhodobé léčbě ezofagitidy jsou prevencí relapsu, jak endoskopického, tak symptomatického, a jsou účinnější než ostatní léčba (6). Ačkoliv je RCHJ chronické onemocnění, část pacientů nevyžaduje kontinuální léčbu a nevelké množství z nich se snaží nahradit denní udržovací dávku nefarmakologickými opatřeními. Léčba on-demand, závislá na tíži symptomů, je nyní stále častěji zaváděna. Obvykle jsou podávány PPI. Ale u některých pacientů s endoskopicky negativní RCHJ může být dostatečná léčba antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů, kterou je možno podat a při neúspěchu je snadná záměna za PPI (16). Ukazuje se, že léčba intermitentní nebo on-demand je účinná v udržení dostatečné kontroly symptomatologie, hojení a udržení dobré kvality života pro mnoho pacientů s RCHJ (2,3,46). Předpokládá se, že v současné době mnoho pacientů s RCHJ neužívá léčbu kontinuálně, ale spíše on-demand (8).

Léčba step-down je nyní aplikována jen u pacientů, kteří měli vysoké dávky, a ty mohou být postupně snižovány (21). Je uváděno, že po vysazení léčby PPI dojde do 2 měsíců k symptomatickému relapsu u 50 % nemocných, a po 6 měsících zůstává v remisi dokonce jen 20 % nemocných (16).

Antisekreční léčba PPI při extraezofageálních manifestacích RCHJ vyžaduje častější aplikaci léku (dvakrát

appear – at least 3 months with 2 doses of the drug daily. GORD may induce bronchial asthma, most likely by bronchial constriction mediated by the oesophagus and provoked by a nervus vagus reflex, by neural increase of bronchial reactivity or by micro-aspiration. On the other hand, bronchial asthma may predispose GORD development by autonomous dysregulation and by an increased pressure gradient between the chest and abdomen, higher incidence of hiatal hernia, by injury to muscle fibres of the diaphragm, or even by using drugs dilating bronchi. Pursuant to several studies the acid reflux is present in 50 % – 80 % of patients with bronchial asthma and in 50 % of patients suffering from chronic cough. In 40 % of patients with laryngitis, heartburn occurs. In 30 % of patients who underwent cardiac catheterization due to chest pain, normal cardiac findings were observed. More than 50 % of these patients show abnormal findings in oesophagoscopy or in pH-monitoring. Some investigators consider a PPI test the first option for diagnostic strategy in such manifestations (25). Long-term therapy using high doses of PPI is the first option in the control of symptoms of the extra-oesophageal GORD (11).

The prolonged suppression of stomach acid secretion brings about hypergastrinaemia, which promotes hyperplasia of entero-chromaffin cells in the gastric mucosa, however, the progression is not very high after therapy with omeprazole and rabeprazole (41). A long-term treatment does not increase significantly the proliferation of gastric epithelial cells and has no effect on apoptosis (17). PPI are safe in the short-term as well as in long-term therapy in elderly patients (34).

### Surgical management

Surgical anti-reflux treatment (only laparoscopic funduplications are carried out recently) is indicated in cases of insufficient response to pharmacological therapy, in young patients who refuse long-term traditional treatment, in cases of severe complications such as Barrett's oesophagus with dysplasia, specifically in young patients who are not willing to undergo frequent endoscopic examinations.

Anti-reflux surgical therapy is effective in 85 % of GORD patients (22). In a short-term trial fundoplication is equally as effective as pharmacological therapy for GORD. Sonenberg (43) reports that in a long-term follow-up the fundoplication tends to release and a number of such patients continue with anti-

denně) a obvykle dlouhodobější podávání (32). Léčba u některých pacientů musí být trvalá. Při mimojícnových manifestacích bývá často endoskopický nále z v jícnu negativní a k diagnóze může posloužit pH-metrie a laryngoskopie a pochopitelně terapeutický test s podáváním PPI. Jsou uváděny různé zkušenosti, např. že s refluxem spojená bolest na hrudi vymizí po jednotýdenní aplikaci standardní dávky, a plicní symptomy k vymizení vyžadují podávání delší, minimálně 3 měsíce rozdělené do dvou denních dávek. RCHJ způsobuje astma bronchiale, pravděpodobně, jícnem zprostředkovanou bronchokonstrikci provokovanou reflexem způsobeným vagem, nervovým zvýšením bronchiální reaktivity nebo mikroaspirací. A na druhé straně, bronchiální astma může predisponovat k rozvoji RCHJ vlivem autonomní dysregulace a zvýšením tlakového gradientu mezi hrudníkem a břichem, vyšším výskytem hiátové hernie, poškozením funkce diafragmatických snopců nebo i užitím bronchodilatační léčby. Dle některých prací je kyselý reflux přítomen u 50 – 80 % pacientů s astmatem a u 50 % pacientů s chronickým kašlem. U 40 % pacientů s laryngitidou je přítomno pálení žáhy. Třicet procent pacientů, kteří měli srdeční katetrizaci pro bolest na hrudi, má normální nále z. Více jak 50 % těchto pacientů má abnormální nále z při ezofagoskopii nebo při pH-metrii. Někteří autoři považují zkoušku s PPI za diagnostickou strategii první volby u těchto manifestací (25). Dlouhodobá léčba vysokými dávkami PPI je první volbou v možnostech kontroly symptomů extraezofageální RCHJ (11).

Prolongovaná suprese tvorby žaludeční kyseliny vede k hypergastrinémii, která podněcuje hyperplazii enterochromafinních buněk v žaludeční sliznici, ale tato progresse není vysokého stupně po léčbě omeprazolem a rabeprazolem (41). Dlouhodobá léčba nezvyšuje signifikantně proliferaci žaludečních epiteliálních buněk a nemá vliv na apoptózu (17). PPI jsou i u starých nemocných bezpečné v krátkodobé i dlouhodobé léčbě (34).

### Chirurgická terapie

Chirurgická antirefluxní léčba (v současnosti již prakticky bez výjimky je prováděna laparoskopická fundo-

secretory drug therapy (43). Three years after the laparoscopic Nissen fundoplication 90 % of patients expressed their satisfaction with their status, 80 % would not hesitate to undergo the operation again, 67 % of patients experienced significant relief from their symptoms and in none of them deterioration of symptoms was observed. However, 80 % of operated patients continue to use anti-reflux drugs, including PPI (23).

The type of therapy – whether pharmacological or surgical – has to be decided individually for each patient after detailed information on the benefits and disadvantages of each of the relevant therapeutic procedure.

### Endoscopic treatment

Endoscopic therapy should ensure “in a natural way” the increase of pressure of the lower oesophageal sphincter and reduction of acid regurgitation with the help of an endoscope resulting in improvement of symptoms followed by healing of lesions. However, the endoscopic methods have been used in relatively small groups of patients and for a rather short time period. The endoscopic methods include the following:

1. Application of radio frequency energy into the gastro-oesophageal junction (Stretta®). Actually this method is not a true endoscopic method, as the endoscope is withdrawn after the exact location of the squamo-columnar junction has been determined, and the energy is applied blindly by a special catheter into various depths in the location precisely specified by the endoscope. Results show that 80 % of patients are free from reflux symptoms after 12 months since the procedure (48), which may be explained by the fact that sensitive nerves have been severed.
2. Application of a “material” into the cardia. This procedure involves a deep intra-mural implantation of a biopolymer (Enteryx®). The preparation is a mixture of ethylene-vinylalcohol, dimethylsulfoxide (DMSO) and radio-opaque tantalum powder. The study with this substance was terminated (8).
3. Plication by the endoscope tube is performed in:
  - a) the cardia (Plicator®). This procedure is successful so far, 80 % of patients may reduce doses of PPI or withdraw them altogether
  - b) in the terminal oesophagus (EndoClinch®)

plikace) je indikována např. při nedostatečné odpovědi na konzervativní léčbu, u mladých nemocných, kteří odmítají dlouhodobou konzervativní léčbu, při těžkých komplikacích, při Barrettově jícnu s dysplazií a zejména u mladých nemocných, kteří nejsou nakloněni dlouhodobému endoskopickému sledování.

Antirefluxní chirurgická léčba je účinná u 85 % s RCHJ (22). V krátkodobém sledování jsou fundoplikace a antisekreční medikamentózní léčba RCHJ stejně účinné. Sonnenberg (43) uvádí, že v dlouhodobém sledování má fundoplikace tendenci k uvolňování a část těchto pacientů pokračuje v antisekreční medikamentózní léčbě. Tři roky po operaci RCHJ Nissenovou laparoskopickou fundoplikací bylo se svým stavem spokojeno 90 % pacientů, 80 % by operaci podstoupilo znovu, u 67 % došlo ke snížení tíže symptomů, u žádného nedošlo pooperačně ke zhoršení symptomů. Ale 80 % pacientů dosud užívá antirefluxní léčbu včetně PPI (23).

O léčbě konzervativní či chirurgické musí být rozhodnuto pro každého jednotlivého pacienta individuálně po podrobné informaci o výhodách a nevýhodách jednotlivých postupů.

### Léčba endoskopická

Endoskopická léčba má „přirozenou cestou“ pomocí endoskopu zajistit zvýšení tlaku v oblasti dolního jícnového svěrače a tím snížení kyselé regurgitace, čímž dojde v první řadě ke zlepšení příznaků a následně zhojení lézí. Endoskopické metody jsou k léčbě RCHJ používány zatím nedostatečně dlouho a u poměrně malých skupin. Jsou sem řazeny tři základní metody:

1. Aplikace radiofrekvenční energie v gastroezofageální junkci (Stretta®). Vlastně se nejedná o endoskopickou metodu, protože endoskop je vyjmut po přesném určení skvamokolumnární junkce a energie je aplikována naslepo speciálním katétreem do různých hloubek, ale v místě přesně určeném endoskopem. Výsledky ukazují, že po aplikaci nemá do 12 měsíců 80 % pacientů refluxní symptomy (48), což lze vysvětlit přerušáním senzitivních nervů.
2. Aplikace „materiálu“ do kardií. Jednalo se o hlubo-

Neither of these procedures is without complications such as perforation, bleeding, pleural and pericardial effusion, pneumonia, severe chest pain, permanent dysphagia and death. The most frequent complication is chest pain, which after the Enteryx procedure occurred in more than 80 % of treated patients. Complaints were usually transitional, but very often prolonged ones. So far, only patients with mild or moderate symptoms of GORD have been enrolled into groups treated by the above mentioned methods (8).

The developing endoscopic treatment appears to be an alternative to surgical and pharmacological management. Patients eligible for the endoscopic therapy are those with clearly determined diagnosis of GORD, with abnormal pH values, with normal oesophageal motility who at least partially respond to PPI. The presence of hiatal is not a hindrance for laparoscopic fundoplication, however, if endoscopy is considered, hiatal hernia should not be longer than 3 cm (9).

Endoscopic management is not – for the time being – recommended for the treatment of patients with erosive disease and with a large hiatal hernia (28). It is questionable if trials of the endoscopic methods are going to continue – in all studies conducted so far GORD symptoms have improved, however, no significant reduction of gastro-oesophageal reflux has been observed, neither has the pressure of the lower oesophageal sphincter increased (5,14,24).

### The future

Oesophageal and gastric disorders of motility are key factors in the pathogenesis of GORD. They include the incompetence of the lower oesophageal sphincter, insufficient oesophageal clearance and delayed gastric emptying. In case these factors are controlled, gastric acid suppression would not be mandatory. Several drugs belonging to this group (sometimes they are called pro-motility drugs – this name may be better than pro-kinetics) elicit side effects such as sleepiness, excitation, extrapyramidal effects, these are observed with metoclopramide and betanechol. Domperidone, a dopamine receptors blocker, which does not penetrate the haemato-encephalic barrier, shows hyperprolactinaemia as a side effect. Tegaserode is a 5HT<sub>3</sub> agonist with pro-motility and anti-nociceptive effects. It improves the acid exposure in the oesophagus but it has not been

kou intramurální implantaci biopolymeru (Enteryx®). Preparát obsahoval roztok ethylen-vinyl-alkoholu, dimethylsulfoxidu – DMSO, a radiokontrastního tantalového prášku. Studie byla ukončena (8).

### 3. Plikační tubusem endoskopu se provádí:

v kardii (Plicator®), která je zatím úspěšná (80 % pacientů snižuje nebo vysazuje PPI) v terminálním jícnu (EndoCinch®).

Všechny výkony mají komplikace, které zahrnují perforaci, krvácení, pleurální a perikardiální efuze, pneumonie, silnou bolest na hrudi, trvalou dysfagii, ale i úmrtí. Nejčastější je dysfagie a bolest na hrudi, která se vyskytovala po Enteryxu ve více než 80 %. Potíže byly obvykle přechodné, ale často prodloužené. Do takto léčených skupin byli zařazeni zatím jen pacienti s lehkými nebo středně těžkými symptomy RCHJ (8).

Rozvíjející se endoskopická léčba se jeví jako alternativa k léčbě chirurgické a konzervativní. K ní se hodí pacienti s jasně stanovenou diagnózou RCHJ, s abnormální pH-metrií, s normální jícnovou motilitou a s částečným účinkem PPI na symptomatologii. Pokud je přítomna hiátová hernie, nevádí při laparoskopické fundoplikaci, ale k endoskopické léčbě by neměla být větší než 3 cm (9).

Endoskopická léčba zatím není doporučována pro léčbu u pacientů s erozivním onemocněním a s velkou hiátovou hernií (28). Je otázkou, zda budou studie s endoskopickou léčbou pokračovat; ve všech studiích došlo k zlepšení symptomů RCHJ, ale nebylo zaznamenáno působivé zredukování gastroezofageálního refluxu a nedošlo ke zlepšení tonu dolního jícnového svěrače (5,14,24).

### Budoucnost

Poruchy ezofagogastrické motility jsou klíčové v patogenezi RCHJ. Patří sem nedomykání dolního jícnového svěrače, nedostatečná jícnová očista a opožděné žaludeční vyprazdňování. Pokud by byly tyto defekty korigovány, pak není suprese žaludeční acidity nezbytná. Některé léky z této skupiny, která je někdy nazývána promotilní (název snad spíše vyhovuje než prokinetická), mají popisovány vedlejší účinky,

effective in GORD monotherapy. Baclofen, the GABA receptor agonist, is at the centre of attention in the study of transient relaxations of the lower oesophageal sphincter, as this drug significantly reduces the number of duodenal-gastro-oesophageal reflux episodes by improving the transient relaxations of the lower oesophageal sphincter (49). However, baclofen has side effects and due to them is not used routinely, but the intensive pharmacological research tries to prepare "baclofen-like agents". Studies are available with itopride, a pro-kinetic agent recently registered in this country, which presents hopeful results. It appears that the preparation is effective in 100 mg doses 3 times a day when it is able to reduce the pathological reflux in patients with moderate reflux oesophagitis and may be therefore effective in GORD therapy (19). According to my own experience (not based on comparative studies) I may state that the drug should be administered in slightly higher doses to relieve the symptoms – very often a dose of 200 mg administered twice a day is sufficient.

As is evident from the above-mentioned facts, the suppression of acid remains the corner stone of GORD therapy (4). Current new approaches how to suppress gastric acid secretion start with gastrin receptors antagonists (CCK2) and potassium-competitive acid blockers (P-CABs) (29). Research is now focused on a new group of  $H^+K^+$ -ATPase inhibitors, which are expected to act by potassium competitive inhibition. An imidazo-pyridine compound (SCH28080) is now investigated as well as a number of new agents: soraprazane (BY359), revaprazane (ZH1885), AZD0865 and CS-526. All these compounds are expected to bind potassium in the proton pump (49). New anti-secretory drugs are being developed, new proton pump inhibitors, the first of which is ilaprazole (IY-81149), which is expected to be a more potent inhibitor than the other members of the PPI group used so far. The second one is tenatoprazole, which is expected to show a prolonged effect compared to the recently used IPP drugs.

Long-term therapy has recently been implemented by: 1. drugs, 2. surgery, and 3. endoscopy. Long-term treatment may be continuous or a discontinuous, intermittent or on-demand. Many patients with mild and endoscopically negative GORD do not require continuous treatment, but can do well with on-demand management. There are two types of thera-

jako metoklopramid a betanechol (ospalost, dráždí-  
vost, extrapyramidový účinek atd.). Domperidon, blokátor dopaminových receptorů, který nepřechází hemato-encefalickou bariérou, má jako vedlejší efekt v 10 – 15 % hyperprolaktinémii. Tegaserod je 5HT<sub>3</sub> agonistou s promotiltním a antinociceptivním účinkem. Zlepšuje kyselou expozici v jícnu, ale v monoterapii RCHJ nebyl účinný. V oblasti přechodných relaxací dolního jícnového svěrače je stále v centru pozornosti agonista GABA B receptorů, baclofen, který signifikantně snižuje počet duodeno-gastroezofageálních refluxních epizod mechanismem útlumu přechodných relaxací dolního jícnového svěrače (49). Má ale vedlejší účinky, a není proto užíván rutinně, ale intenzivní výzkum se zabývá vytvořením „baclofen-like agens“. S nedávno u nás registrovaným prokinetikem, itopridem, jsou již k dispozici studie s nadějnými výsledky. Ukazuje se, že preparát v dávce 3x100 mg/den je účinný ve snížení patologického refluxu u pacientů s lehčí formou RE a může být tak účinný v léčbě RCHJ (19). Dle vlastních zkušeností (nikoliv ze srovnávací studie) mohu uvést, že preparát potřebuje poněkud vyšší dávky, aby došlo k symptomatické úlevě, často stačí podávat 2 x 200 mg na den.

Z výše uvedeného vyplývá, že suprese kyseliny zůstává zatím úhelným kamenem léčby RCHJ (4). Cesta k inhibici kyselá žaludeční sekrece se začíná ubírat přes antagonisty gastrinových receptorů (CCK2) a vytěsňováním draslíku v  $H^+,K^+$ -ATPasy (P-CABs) (29). Výzkum se zaměřuje na novou skupinu inhibitorů  $H^+,K^+$ -ATPasy, které mají účinkovat kalium kompetitivní inhibicí. Zkoumána je imidazopyridinová sloučenina (SCH28080) a nová agens soraprazan (BY359), revaprazan (YH1885), AZD0865 a CS-526. Všechny tyto sloučeniny by měly vázat  $K^+$  v protonové pumpě (49). Jsou vyvíjeny nové antisekreční léky, nové PPI, prvním z nich je ilaprazol (IY-81149), který má být potentnějším inhibitorem než doposud užívané PPI. Druhým je tenatoprazol, který má mít dlouhodobější účinek ve srovnání s doposud užívanými PPI.

Dlouhodobá léčba je v současnosti uskutečňována: 1. léky, 2. chirurgicky, 3. endoskopickou léčbou. Dlouhodobá léčba může být kontinuální nebo diskontinuální, pak je rozdělována na intermitentní nebo on-

py offered for the future, which might be successful – GABA agonists and acid suppressors with a rapid effect (10).

Agonists of H<sub>3</sub> histamine receptors are considered a treatment option. H<sub>3</sub> histamine receptors are localised centrally as well as in periphery, e.g. in the myenteric plexus and in the parietal cells. This group includes (R)-alpha-methyl histamine, which blocks acid secretion in animal models.

Anti-gastrin drugs are not especially useful – their development has been partly terminated and anti-gastrin vaccine is considered (49).

## Conclusion

The major principles of pharmacological treatment of GORD include gastric acid suppression (H<sub>2</sub>-receptor antagonists, PPI) and the correction of motility disorders (pro-kinetics). Antacids and drugs with cytoprotective effects (sucralfate) are of complementary significance. Antacids are administered for immediate relief from symptoms and sucralfate sometimes helps in the management of oesophageal ulcerations. However, pharmacological therapy requires a strictly individual approach to the patient (36).

Recently, step-up therapy has been abandoned and now the basic principle is the administration of the strongest drug, which achieves rapid relief from symptoms and is able to sustain a long-term “control over the disease”, both in patients with erosive oesophagitis and endoscopically negative GORD (10). PPI are the most effective drugs of first choice in erosive as well as in non-erosive GORD to relieve the symptoms, to enhance healing and sustain remission (8), and they are also the fundamental drugs in maintenance therapy (20). In cases of unsatisfactory therapeutic effect (severe forms of the disease and/or in the presence of complications) it is appropriate to combine PPI and pro-kinetics (36).

Development is oriented towards IPP with a rapid onset of effect, and towards reduction of secretion in a certain time period – suppression of the postprandial increase of acid secretion or suppression of nocturnal secretion as well as the prolonged effect.

The future of GORD therapy probably rests in prokinetic therapy, which should improve the propulsive activity of the oesophagus, increase in the pressure of the lower oesophageal sphincter and improvement of gastric emptying. New pro-kinetics, agonists of motilin, are being developed (33).

demand. Mnoho pacientů s lehkou a endoskopicky negativní RCHJ nevyžaduje léčbu kontinuální, ale vystačí s léčbou on-demand. Do budoucna jsou nabízeny dva typy léčby, které by mohly být úspěšné – GABA agonisté a rychle působící supresoři acidity (10).

Uvažovanou skupinou v léčbě jsou agonisté H<sub>3</sub> histaminových receptorů. Tyto receptory jsou lokalizovány centrálně i periferně, např. v myenterickém plexu a parietálních buňkách. Patří sem R-alfa-methyl-histamin, který provádí blokádu sekrece kyseliny chlorovodíkové u zvířecích modelů. Antigastriny se zatím příliš neuplatňují, část jejich vyvíjení byla pozastavena a uvažuje se o anti-gastrinové vakcíně (49).

## Závěr

Hlavní principy farmakologické léčby RCHJ zahrnují potlačení žaludeční sekrece (antagonisté H<sub>2</sub> receptorů, PPI) a úpravu poruchy motility (prokinetika). Antacida a léky s cytoprotektivními účinky (sukralfát) mají doplňkový význam. Antacida k okamžité symptomatice úlevě a sukralfát někdy pomůže v léčbě jícnových slizničních ulcerací. Farmakoterapii je třeba vždy přísně individualizovat (36).

V současnosti byla opuštěna step-up léčba a základem je podání nejsilnějšího léku, který dokáže, že rychle ustoupí příznaky a dlouhodobě udrží „kontrolu nad nemocí“, a to jak u pacientů s erozivní ezofagitidou, tak u pacientů s endoskopicky negativní RCHJ (10). Tedy PPI jsou nejúčinnějším lékem prvního výběru jak u erozivní, tak u non-erozivní RCHJ k odstranění symptomů, zhojení a udržení remise (8), a jsou základním lékem i v léčbě udržovací (20). Při nedostatečném léčebném efektu (u těžkých forem a/nebo komplikací) je vhodné PPI kombinovat s prokinetiky (36). Vývoj směřuje k IPP s rychlým začátkem účinku a k omezení sekrece v určitém časovém úseku – k potlačení postprandiálního zvýšení kyselé sekrece nebo k potlačení noční sekrece. Nebo naopak směřují k prodlouženému účinku.

V léčbě prokinetické, která by zlepšovala propulzivní aktivitu jícnu, zvyšovala tlak dolního jícnového svěrače a zlepšovala vyprazdňování žaludku, tkví pravděpodobně budoucnost léčby RCHJ. Jsou vyvíjena i nová prokinetika, např. agonisté motilinu (33).

Hope is placed in the endoscopic management of GORD, which, has however been performed for a short time and therefore has not been sufficiently evaluated. Both surgical and endoscopic managements are (and will be) appropriate for patients who prefer non-pharmacological therapy (8).

Naděje jsou vkládány do léčby endoskopické, která není ještě dostatečně dlouho prováděna a není proto dostatečně zhodnocena. Jak chirurgická, tak endoskopická léčba jsou (a budou) vhodné pro pacienty, kteří preferují nefarmakologickou léčbu (8).

#### LITERATURA

1. Armstrong D. Gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 589-595.
2. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, Ponce J, Hosie J, Scott M, Weir DG, Gillon KR, Peacock RA, Fulton C. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazol or ranitidin. *Br Med J* 1999; 318: 502-507.
3. Bytzer P, Blum A, Herdt D, Dubios D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 181-188.
4. DeVault K, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
5. Domagk D, Menzel J, Seidel M, Ullrich H, Pohle T, Heinecke A, Domschke W, Kucharzik T. Endoluminal gastroplasty (EndoCinch) versus endoscopic polymer implantation (Enteryx) for treatment of gastroesophageal reflux disease: 6-month results of prospective, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 422-430.
6. Donnellan C, Sharma N, Presto C, Moayyedi P. Medical treatment for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2005. Chichester: John Wiley & Sons, 2005.
7. Fennerty MB. Review article: alternative approaches to the long-term management of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22, Suppl 3: 39-44.
8. Fennerty MB, Castell D, Fendrick AM, Halpern M, Johnson D, Kahrilas PJ, Leiber D, Richter JE, Sampliner RE. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment, Suggested disease management guidelines. *Arch Intern Med* 1996; 156: 477-484.
9. Freston JW, Triadafilopoulos G. Review article: approaches to the long management of adults with GERD – proton pump inhibitor therapy, laparoscopic fundoplication or endoscopic therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19, Suppl1: 35-42.
10. Galmiche JP, Stephenson K. Treatment of gastroesophageal reflux disease in adults: an individualized approach. *Dig Dis* 2004; 22: 148-160.
11. Halstead LA. Extraesophageal manifestation of GERD: diagnosis and therapy. *Drugs Today* 2005; 41, Suppl B: 19-26.
12. Hamamoto N, Hashimoto T, Adachi K, Hirakawa K, Ishihara S, Inoue H, Taniura H, Niigaki M, Sato S, Kushiyama Y, Suetsugu H, Miyake T, Kinoshita Y. Comparative study of nizatidine and famotidine for maintenance therapy of erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 281-286.
13. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34, Suppl 231: 3-8.
14. Hogan WJ. Clinical trials evaluating endoscopic GERD treatments is it time for a moratorium on clinical use of these procedures? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 437-439.
15. Howden CW. Review article: immediate release proton-pump inhibitor therapy – potential advantages. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22, Suppl 3: 25-30.
16. Howden CW, Castell DO, Cohen S, Freston JW, Orlando RC, Robinson M. The rationale for continuous maintenance treatment for reflux esophagitis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1465-1471.
17. Hritz I, Herszenyi L, Milane B, Tulassay Z, Pronai L. Long-term omeprazole and esomeprazole treatment does not significantly increase gastric epithelium proliferation and epithelial growth factor receptor expression and has no effect on apoptosis and expression. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4721-4726.
18. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia (p 599-622). In: *Gastrointestinal and Liver Disease*. M Feldman, LS Friedman, MH Sleisenger, eds. Philadelphia: Saunders, 2002.
19. Kim YS, Kim TH, Choi CS, Shon YW, Kim SW, Seo GS, Nah YH, Choi MG, Choi SC. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210-4214.
20. Koop H. An evidence-based look at pharmacotherapy for gastroesophageal reflux. *Chirurg* 2005; 76: 353-358.
21. Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review: is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1241-1251.
22. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, Julkonen 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. *Am J Coll Surg* 2001; 192: 172-181.
23. Madan A, Minocha A. Despite high satisfaction, majority of gastroesophageal reflux disease patients continue to use proton pump inhibitors after antireflux surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 601-605.
24. Mahmood Z, Byrne PJ, McMahon BP, Murphy EM, Arfin Q, Ravi N, Weir DG, Reynolds JV. Comparison of trans-oesophageal endoscopic plication (TEP) with laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) in the treatment of uncomplicated reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 431-436.
25. Malagelada JR. Review article: supra-oesophageal manifestation of gastro-oesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19, Suppl 1: 43-48.
26. Malfertheiner P, Fass R, Quigley EM, Modlin IM, Malagelada JR, Moss SF, Holtmann G, Goh KL, Katelaris P, Stanghellini V, Talley NJ, Tytgat GN, Wright NA. Review article: from gastrin to gastro-oesophageal reflux disease: a century of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 683-690.
27. McDougall NI, Collins JS, McFarland RJ, Watson RG, Love AH. The effect of treating reflux oesophagitis with omeprazol on quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 451-454.
28. Metz DC. Managing gastroesophageal reflux disease for lifetime of the patient: evaluating the long-term options. *Am J Med* 2004; 117, Suppl 5A: 49S-55S.
29. Mössner J, Caca K. Developments in the inhibition of gastric acid secretion. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 469-475.
30. Pantoflíčková D. Jak se od sebe liší inhibitory protonové pumpy. *Bulletin HPB* 2002; 10, Suppl.
31. Peura DA. Introduction. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22, Suppl 3: 1.
32. Peura DA, Malfertheiner P. Chairmans' summary: dichotomie and directions in acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19, Suppl 1: 77-80.
33. Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 333-341.
34. Pilotto A, Franceschi M, Paris F. Recent advances in the treatment of GERD in the elderly: focus on proton pump inhibitors. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1204-1209.

35. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus* 2005; 18: 370-373.
36. Refluxní choroba jícnu. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2004; 58: 197-199.
37. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2003; 57: 23-29.
38. Remak E, Brown RE, Yuen C, Robinson A. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastroesophageal reflux disease in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1505-1517.
39. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease (p 1196-1164). In: *Textbook of Gastroenterology*. T Yamada, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
40. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 368-373.
41. Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B; European Rabeprazole Study Group. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 559-566.
42. Smout JPM, Akkermans LMA. Motility of the gastrointestinal tract (p 46-47, 69-86). Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1994.
43. Sonnenberg A. Review article: anti-reflux surgery and endoluminal therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20, Suppl 5: 81-88.
44. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22, Suppl 1: 48-54.
45. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux-disease: part of the GERD spektrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19, Suppl 1: 28-34.
46. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M, Bardhan KD, Carlsson RG, Chen S, Hasselgren GS. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 857-863.
47. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Cremas F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-390.
48. Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT, Stollman NH, Anderson PK, Wolfe MM, Rothstein RI, Wo JM, Corley DA, Patti MG, Antignano LV, Goff JS, Edmundowicz SA, Castell DO, Rabine JC, Kim MS, Utley DS. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 149-156.
49. Vakil N. Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1041-1049.
50. Zegerid: immediate-release omeprazole. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 29.
51. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, Savarino E, Parodi A, Mansi C, Fiocca R. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2299-2306.

**Correspondence to / adresa pro korespondenci:**

MUDr. Karel Lukáš, CSc., Gastroenterologické centrum VFN  
 a 1. LF UK Praha,  
 IV. interní klinika, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2,  
 Czech Republic.  
 E-mail: klukas@vfn.cz